

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(11) 037327

(13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2021.03.12

(51) Int. Cl. A61K 31/20 (2006.01)
A61K 47/34 (2017.01)

(21) Номер заявки
201890800

(22) Дата подачи заявки
2016.09.22

(54) СОЕДИНЕНИЯ И КОМПОЗИЦИИ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ГЛАЗНЫХ РАССТРОЙСТВ

(31) 62/222,095

(56) US-A1-20130281637
US-A1-20120259008

(32) 2015.09.22

(33) US

(43) 2018.09.28

(86) PCT/US2016/053210

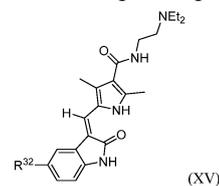
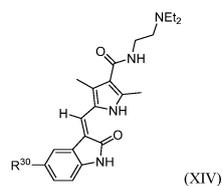
(87) WO 2017/053638 2017.03.30

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ГРЕЙБУГ ВИЖН, ИНК. (US)

(72) Изобретатель:
Клилэнд Джеффри Л., Ян Мин,
Бауман Джон, Хоан Ну, Каннингем
Эмметт (US)

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

(57) Описаны соединения, характеризующиеся структурными формулами (XIV) и (XV), а также фармацевтические композиции, содержащие такие соединения, и применение соединений для лечения глазных расстройств, поддающихся лечению ингибитором тирозинкиназы.



B1

037327

037327
B1

Перекрестная ссылка на родственные заявки

По заявке на данное изобретение испрашивается приоритет по предварительной заявке США № 62/222095, поданной 22 сентября 2015 г., и содержание заявки полностью включено сюда посредством отсылки для всех целей.

Уровень техники

Глаз является сложным органом с уникальной анатомией и физиологией. Структуру глаза можно разделить на две части: переднюю и заднюю. Роговица, конъюнктив, внутриглазная жидкость, радужная оболочка, цилиарное тело и хрусталик находятся в передней части. Задняя часть включает склеру, хороид, ретинальный пигментный эпителий, нервную сетчатку, зрительный нерв и стекловидное тело. Наиболее важные заболевания, затрагивающие передний сегмент, включают глаукому, аллергический конъюнктивит, передний увеит и катаракту. Наиболее распространенными заболеваниями, затрагивающими задний сегмент глаза, являются сухая и влажная возрастная макулярная дегенерация (AMD) и диабетическая ретинопатия.

Типичными путями доставки лекарственных средств в глаз являются местный, системный, субконъюнктивальный, интравитреальный, пунктационный, интрасклеральный, трансклеральный, передний или задний суб-Тэнон, супрахориоидальный, хориоидальный, субхориоидальный и субретинальный.

Для решения вопросов окулярной доставки было разработано большое количество типов систем доставки. К ним относятся обычные (раствор, суспензия, эмульсия, мазь, вклады и гели); везикулярные (липосомы, экзосомы, ниосомы, дискомы и фармакосомы), современные материалы (склеральные пробки, генная доставка, миРНК и стволовые клетки) и системы с контролируемым высвобождением (имплантаты, гидрогели, дендримеры, ионтофорез, коллагеновые экраны, полимерные растворы, терапевтические контактные линзы, циклодекстриновые носители, микроиглы и микроэмульсии и дисперсные материалы (микрочастицы и наночастицы)).

Капли для местного применения являются наиболее широко используемыми неинвазивными путями введения лекарственных средств для лечения заболеваний передней части глаза. Тем не менее для эффективной местной доставки существует ряд барьеров, включая пропускную способность слезы, носоглоточный дренаж, рефлекторное моргание и барьер слизистой оболочки. Считается, что менее 5% применяемых местно доз достигают более глубокой ткани глаза.

Пациенту может потребоваться инстиллировать капли вплоть до четырех раз в день. Действительно, для некоторых пациентов, в том числе реципиентов трансплантата роговицы, требуются терапевтические дозы препаратов для постоянного поддержания в тканях роговицы, а некоторые пациенты должны выдерживать длительные и тяжелые режимы дозирования, которые часто связаны с ежедневным применением. Каждое повторное дозирование требует не только дополнительных затрат времени пациента, но также увеличивает вероятность раздражения и несоблюдения.

Доставка лекарственных средств в заднюю область глаза обычно требует иного способа введения, чем местные капли, и обычно достигается путем интравитреальной инъекции, периокулярной инъекции или системного введения. Системное введение не является предпочтительным с учетом отношения объема глаза ко всему телу и, следовательно, ненужной потенциальной системной токсичности. Поэтому в настоящее время наиболее распространенной формой введения лекарственных средств для расстройств задней части глаза являются интравитреальные инъекции. Однако интравитреальные инъекции также могут вызывать проблемы, связанные с общим побочным эффектом воспаления глаз, вызванным введением инородного материала в эту чувствительную область, эндофтальмитом, кровоизлиянием, отслоением сетчатки и недостаточным соблюдением пациентами инструкций по приему препарата.

Трансклеральная доставка с периокулярным введением рассматривается как альтернатива интравитреальным инъекциям, однако глазные барьеры, такие как склера, хороид, ретинальный пигментный эпителий, лимфатический поток и общий кровоток, снижают эффективность.

Для лечения глазных заболеваний и, в частности, заболеваний задней камеры препарат должен быть доставлен в количестве и на время, необходимые для достижения эффективности. Эту, казалось бы, простую цель на практике трудно достичь.

Примеры обычных классов лекарственных средств, используемых при глазных расстройствах, включают простагландины, ингибиторы карбоангидразы, ингибиторы рецепторов тирозинкиназы (RTKI), бета-блокаторы, альфа-адренергические агонисты, парасимпатомиметики, адреналин и гиперосмотические агенты.

Несмотря на то что ряд простагландиновых карбоновых кислот эффективен для лечения глазных расстройств, например для снижения внутриглазного давления (IOP), их гидрофильная природа может привести к быстрому удалению с поверхности глаза, прежде чем может быть достигнута эффективная терапия. В результате простагландины дозируются в виде отобранных сложных эфиров, чтобы обеспечить доступ к глазу и "продолжительное" присутствие. Когда они находятся в глазу, местные ферменты эстеразы расщепляют простой простагландиновый эфир и высвобождают активные виды. Несмотря на это нововведение, современные простагландины, вводимые в форме капель, например латанопрост, биматопрост и травопрост, по-прежнему требуют ежедневных схем дозирования или схем дозирования

нескольких раз в день и могут вызывать раздражение или гиперемия глаза у некоторых пациентов. Кроме того, почти половина пациентов, получающих терапию простагландином для глаукомы, требуют второго агента для контроля IOP (Physician Drug and Diagnosis Audit (PDDA) from Verispan, L.L.C. January-June, 2003).

В качестве альтернативы для лечения нарушений зрения используются ингибиторы карбоангидразы (CAI), а также иногда и в сочетании с простагландинами. К сожалению, могут возникать проблемы совместимости, поскольку эти препараты также требуют ежедневного дозирования или дозирования до четырех раз в день, а также могут вызвать раздражение или гиперемия глаза у некоторых пациентов.

Другим потенциальным направлением для лечения глазных расстройств является непосредственная защита нейронов. Предварительные данные об ингибиторах рецепторной тирозинкиназы (RTKI) и двойных ингибиторах лейцин ZIP-киназы (DLKI) позволяют предположить, что вместо лечения увеличения глазного давления такие молекулы, как сунитиниб и кризотиниб, могут предотвратить повреждение нервов, которое связано с ним. К сожалению, с сунитинибом наблюдалась гепатотоксичность как в клинических испытаниях, так и в постмаркетинговом клиническом применении.

Ссылки, которые описывают лечение глазных нарушений и синтез соединений, связанных с лечением глазных расстройств, включают следующие: Ongini et al., патент США № 8058467 под названием "Prostaglandin derivatives"; Qlt Plug Delivery Inc, WO 2009/035565 под названием "Prostaglandin analogues for implant devices and methods"; Allergan Inc, патент США № 5446041 под названием "Intraocular pressure reducing 11-acyl prostaglandins"; Upjohn Co., DE 2263393 под названием "9-O-Acylated prostaglandins F2a"; Shionogi & Co. патентная публикация 948179 под названием "Treatment for hypertension or glaucoma in eyes"; Ragactive, EP 1329453 под названием "Method for obtaining 4-(n-alkylamine)-5,6-dihydro-4h-thieno-(2,3-b)-thiopyran-2-sulfonamide-7,7-dioxides and intermediate products"; American Cyanamid Co. GB 844946 под названием "2-(N-Substituted)acylamino-1,3,4-thiadiazole-5-sulfonamides".

Другие публикации включают Vallikivi, I., et al. (2005). "The modelling and kinetic investigation of the lipase-catalyzed acetylation of stereoisomeric prostaglandins". J. Mol. Catal. B: Enzym. 35(1-3):62-69; Parve, O., et al. (1999). "Lipase-catalyzed acylation of prostanoids". Bioorg. Med. Chem. Lett. 9(13):1853-1858 и Carmely, S., et al. (1980), "New prostaglandin (PGF) derivatives from the soft coral Lobophyton depressum", Tetrahedron Lett. 21(9): 875-878.

Патентные заявки, которые описывают ингибиторы DLK, включают Zhejiang DTRM Biopharma Co., патентную публикацию WO 2014/146486 под названием "Three-level cyclic amine ALK kinase inhibitor for treating cancer"; Kyowa Hakko Kogyo Co., патентную публикацию WO 2005/012257 под названием "Indazole Derivatives"; Genetech, патентную публикацию WO 2014/177524 под названием "C-linked heterocycloalkyl substituted pyrimidines and their uses" и патентную публикацию WO 2013/174780 под названием "Substituted dipyriddyamines and uses thereof".

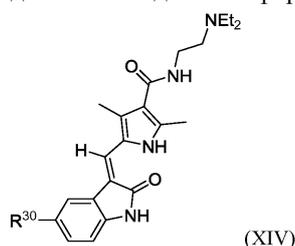
Патентные заявки, описывающие производные простагландинов, включают Allergan, 5767154 под названием "5-tran-prostaglandins of the F series and their use as ocular hypotensives", US 5767154 под названием "5-trans-prostaglandins of the F series and their use as ocular hypotensives"; Alcon Laboratories, EP 0667160A2 под названием "Use of certain prostaglandin analogues to treat glaucoma and ocular hypertension", EP 667160 под названием "Use of certain prostaglandin analogues to treat glaucoma and ocular hypertension"; Asahi glass company and Santen Pharmaceutical Co., EP 0850926A2 под названием "Difluoroprostaglandin derivatives and their use"; Asahi Glass Co., JP 2000080075 под названием "Preparation of 15-deoxy-15,15-difluoroprostaglandins as selective and chemically-stable drugs", JP 11255740 под названием "Preparation of 15-deoxy-15-monofluoroprostaglandin derivatives", JP 10087607 под названием "Preparation of fluorine-containing prostaglandins as agents for inducing labor and controlling animal sexual cycle", WO 98/12175 под названием "Preparation of fluorinated prostaglandin derivatives for treatment of glaucoma"; Santen Pharmaceutical Co., JP10259179 titled "Preparation of multi-substituted aryloxy-group containing prostaglandins and their use", EP 850926 под названием "Preparation of difluoroprostaglandin derivatives and their use for treatment of an eye disease";

Целью настоящего изобретения является предоставление улучшенных соединений, композиций и способов лечения глазных расстройств.

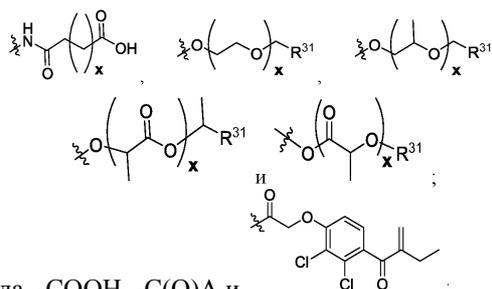
Краткое описание изобретения

Настоящее изобретение относится к новым соединениям и композициям для глазной терапии.

В одном аспекте в изобретении предложено соединение формулы XIV

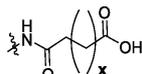


или его фармацевтически приемлемая соль,
где R^{30} выбирается из

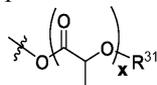


R^{31} выбирается из водорода, $-COOH$, $-C(O)A$ и
A выбирается из H, C_{1-6} алкила и C_{1-6} алкилокси;
x выбирается из целого числа от 1 до 10.

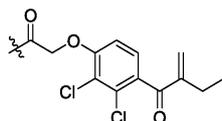
В одном варианте выполнения R^{30} представляет собой



В еще одном варианте выполнения R^{30} представляет собой



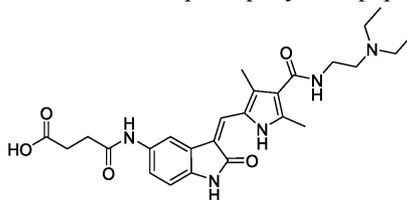
В одном варианте выполнения R^{31} представляет собой $-C(O)A$ и A представляет собой C_{1-6} алкилокси или C_{1-6} алкил. В еще одном варианте выполнения R^{31} представляет собой водород. В еще одном варианте выполнения R^{31} представляет собой



В еще одном варианте выполнения R^{31} представляет собой $-C(O)A$, где A может представлять собой C_{1-6} алкил или метил.

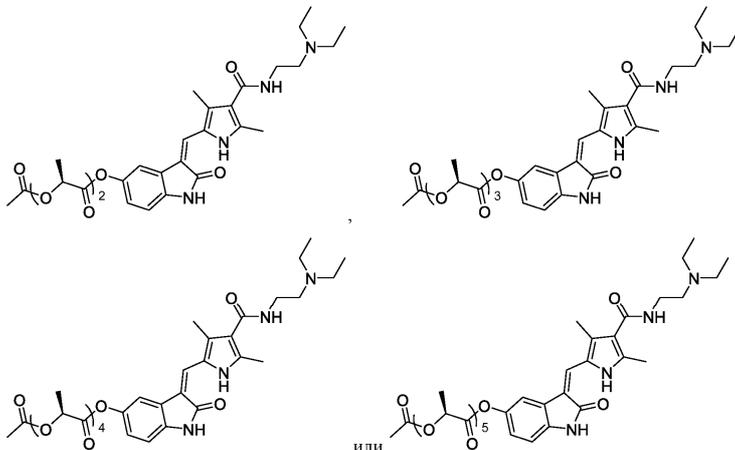
В одном варианте выполнения x представляет собой 1, 2, 3, 4 или 5. В еще одном варианте выполнения x представляет собой 1, 2 или 3. В еще одном варианте выполнения x представляет собой 1. В еще одном варианте выполнения x представляет собой 6, 7, 8, 9 или 10.

В одном варианте выполнения соединение характеризуется формулой



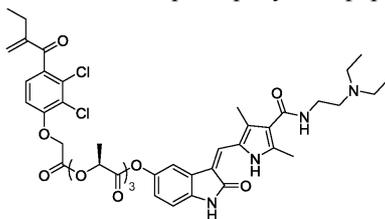
или его фармацевтически приемлемая соль.

В одном варианте выполнения соединение характеризуется формулой



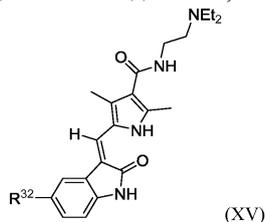
или его фармацевтически приемлемая соль.

В одном варианте выполнения соединение характеризуется формулой



или его фармацевтически приемлемая соль.

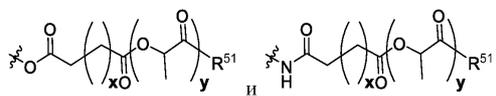
В одном варианте выполнения предложено соединение, выбранное из формулы XV



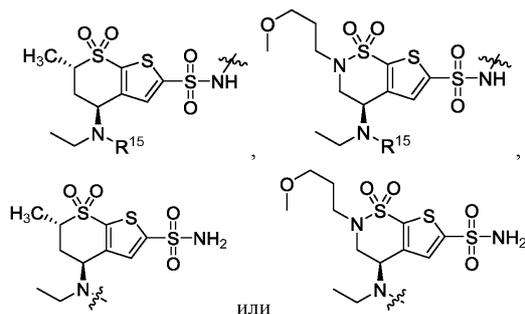
или его фармацевтически приемлемая соль;

где R^{32} представляет собой R^{35} ;

R^{35} выбирается из



R^{51} представляет собой

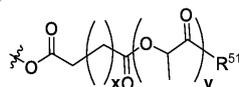


R^{15} представляет собой R^{17} ;

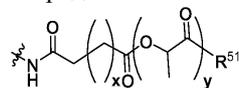
R^{17} представляет собой H; и

x и y независимо выбираются из целого числа между 1 и 30.

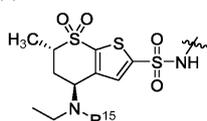
В одном варианте выполнения R^{35} представляет собой



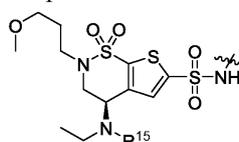
В еще одном варианте выполнения R^{35} представляет собой



В одном варианте выполнения R^{51} представляет собой



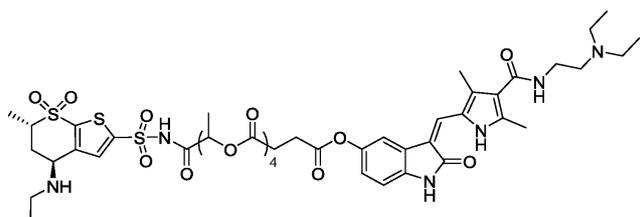
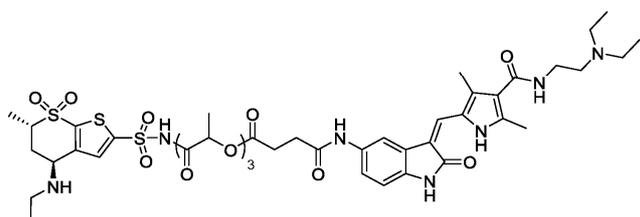
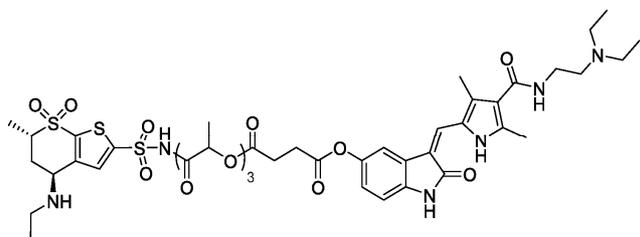
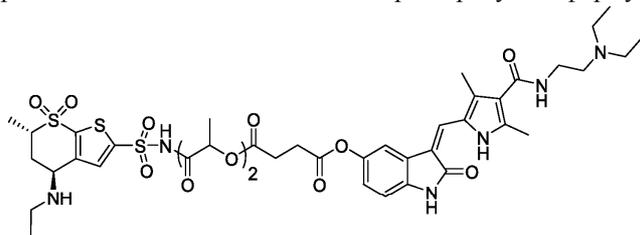
В еще одном варианте выполнения R^{51} представляет собой



В одном варианте выполнения x и y независимо выбираются из группы, состоящей из 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 и 12. В еще одном варианте выполнения x и y независимо выбираются из 1, 2, 3, 4, 5 и 6. В еще одном варианте выполнения x представляет собой 1 или 2 и y выбирается из 1, 2, 3 и 4. В еще одном

варианте выполнения х представляет собой 1 и у представляет собой 3. В еще одном варианте выполнения х представляет собой 1 и у представляет собой 4.

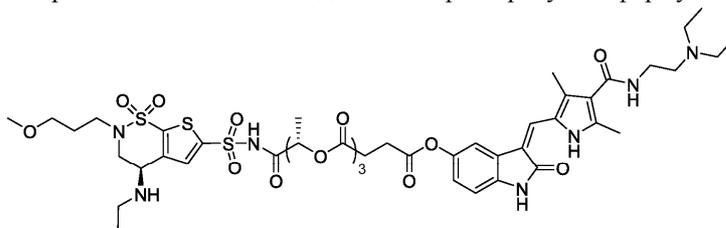
В одном варианте выполнения соединение характеризуется формулой



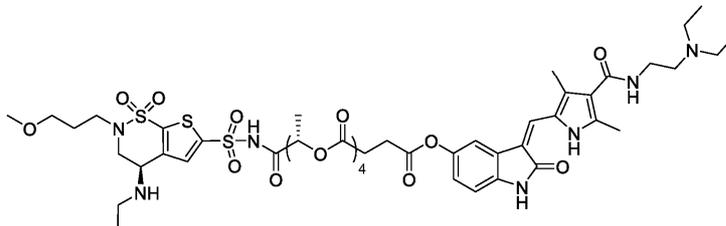
или

или его фармацевтически приемлемая соль.

В еще одном варианте выполнения соединение характеризуется формулой



или



или его фармацевтически приемлемая соль.

В еще одном аспекте предложена фармацевтическая композиция для лечения глазного расстройства, поддающегося лечению ингибитором тирозинкиназы, содержащая описанное выше соединение в фармацевтически приемлемом носителе.

В еще одном аспекте предложено применение описанного выше соединения или его фармацевтически приемлемой соли для лечения глазного расстройства, поддающегося лечению ингибитором тирозинкиназы, у хозяина, нуждающегося в этом, где расстройство выбрано из глаукомы, возрастной макулярной дегенерации (AMD), связанного с увеличением внутриглазного давления расстройства (IOP), расстройства, связанного с нейропротекцией, и диабетической ретинопатии. В одном варианте выполнения

расстройство представляет собой повреждение зрительного нерва, вызванное высоким внутриглазным давлением (ИОП). В еще одном варианте выполнения расстройство представляет собой возрастную макулярную дегенерацию. В еще одном варианте выполнения расстройство представляет собой глаукому. В одном варианте выполнения соединение вводится путем интравитреальной, интрастромальной, внутрикамеральной, субтенональной, субретинальной, ретробульбарной, перибульбарной, супрахороидальной, хориоидальной, субхориоидальной, конъюнктивальной, субконъюнктивальной, эписклеральной, заднеоколосклеральной, перикорнеальной или слезнопроточной инъекции. В одном варианте выполнения соединение вводится путем интравитреальной инъекции. В одном варианте выполнения соединения вводится путем супрахориоидальной инъекции. В одном варианте выполнения соединения вводится путем субконъюнктивальной инъекции. В одном варианте выполнения хозяин представляет собой человека.

Краткое описание чертежей

На фиг. 1 проиллюстрирована стабильность бринзоламида в физиологических условиях (37°C) и в условиях ускоренного разложения (50°C) в течение 14 дней. Ось x представляет собой время (дни), а ось y представляет собой количество неразложившегося бринзоламида в процентах от общего количества бринзоламида, проанализированное с помощью RP-HPLC.

На фиг. 2 проиллюстрирована стабильность бринзоламид-PLA (n=1) (32-3) в физиологических условиях (37°C) в течение 14 дней. Ось x представляет собой время (дни), а ось y представляет собой количество неразложившегося бринзоламид-PLA (n=1) (32-3) в процентах от общего количества бринзоламида, проанализированное с помощью RP-HPLC.

На фиг. 3 проиллюстрировано процентное содержание бринзоламид-PLA (n=2) (33-2), который разлагается до бринзоламид-PLA (n=1) (32-3) в физиологических условиях (37°C) в течение 14 дней. Ось x представляет собой время (дни), а ось y представляет собой количество каждого неразложившегося аналога бринзоламид-PLA в процентах от общего количества бринзоламида, проанализированное с помощью RP-HPLC.

На фиг. 4 проиллюстрировано процентное содержание бринзоламид-PLA (n=3) (34-2), который разлагается до бринзоламид-PLA (n=2) (33-2), бринзоламид-PLA (n=1) (32-3) и исходного бринзоламида в физиологических условиях (37°C) в течение 19 дней. Ось x представляет собой время (дни), а ось y представляет собой количество каждого неразложившегося аналога бринзоламид-PLA в процентах от общего количества бринзоламида, проанализированное с помощью RP-HPLC.

На фиг. 5 проиллюстрировано процентное содержание бринзоламид-PLA (n=4) (35-2), который разлагается до бринзоламид-PLA (n=3) (34-2), бринзоламид-PLA (n=2) (33-2), бринзоламид-PLA (n=1) (32-3) и исходного бринзоламида в физиологических условиях (37°C) в течение 19 дней. Ось x представляет собой время (дни), а ось y представляет собой количество каждого неразложившегося аналога бринзоламид-PLA в процентах от общего количества бринзоламида, проанализированное с помощью RP-HPLC.

На фиг. 6 проиллюстрировано процентное содержание бринзоламид-ацетил-PLA (n=3) (36-1), который разлагается до бринзоламид-PLA (n=2) (33-2), бринзоламид-PLA (n=1) (32-3) и исходного бринзоламида в физиологических условиях (37°C) в течение 19 дней. Ось x представляет собой время (дни), а ось y представляет собой количество каждого неразложившегося аналога бринзоламид-PLA в процентах от общего количества бринзоламида, проанализированное с помощью RP-HPLC.

На фиг. 7 проиллюстрировано процентное содержание бринзоламид-трет-бутил-PLA (n=3) (40-1), который разлагается до бринзоламид-PLA (n=2) (33-2), бринзоламид-PLA (n=1) (32-3) и исходного бринзоламида в физиологических условиях (37°C) в течение 19 дней. Ось x представляет собой время (дни), а ось y представляет собой количество каждого неразложившегося аналога бринзоламид-PLA в процентах от общего количества бринзоламида, проанализированное с помощью RP-HPLC.

На фиг. 8 проиллюстрировано процентное содержание бринзоламид-ацетил-PLA (n=4) (37-1), который разлагается до бринзоламид-PLA (n=3) (34-2), бринзоламид-PLA (n=2) (33-2), бринзоламид-PLA (n=1) (32-3) и исходного бринзоламида в физиологических условиях (37°C) в течение 19 дней. Ось x представляет собой время (дни), а ось y представляет собой количество каждого неразложившегося аналога бринзоламид-PLA в процентах от общего количества бринзоламида, проанализированное с помощью RP-HPLC.

На фиг. 9 проиллюстрировано процентное содержание бринзоламид-ацетил-PLA (n=5) (38-1), который разлагается до бринзоламид-PLA (n=3) (34-2), бринзоламид-PLA (n=2) (33-2), бринзоламид-PLA (n=1) (32-3) и исходного бринзоламида в физиологических условиях (37°C) в течение 19 дней. Ось x представляет собой время (дни), а ось y представляет собой количество каждого неразложившегося аналога бринзоламид-PLA в процентах от общего количества бринзоламида, проанализированное с помощью RP-HPLC.

На фиг. 10 проиллюстрировано процентное содержание бринзоламид-ацетил-PLA (n=6) (39-1), который разлагается до бринзоламид-PLA (n=4) (35-2), бринзоламид-PLA (n=2) (33-2), бринзоламид-PLA (n=1) (32-3) и исходного бринзоламида в физиологических условиях (37°C) в течение 19 дней. Ось x представляет собой время (дни), а ось y представляет собой количество каждого неразложившегося аналога бринзоламид-PLA в процентах от общего количества бринзоламида, проанализированное с помо-

(37°C) в течение 7 дней. Ось x представляет собой время (дни), а ось y представляет собой количество каждого неразложившегося аналога бринзоламид-PLA в процентах от общего количества бринзоламида, проанализированное с помощью RP-HPLC.

На фиг. 23B проиллюстрировано процентное содержание бринзоламид-PLA (n=4)-сукцинат-5-гидрокси-сунитиниба (60-1), который разлагается до бринзоламид-PLA (n=3) (34-2), бринзоламид-PLA (n=2) (33-2), бринзоламид-PLA (n=1) (32-3) и исходного бринзоламида в условиях ускоренного разложения (50°C) в течение 7 дней. Ось x представляет собой время (дни), а ось y представляет собой количество каждого неразложившегося аналога бринзоламид-PLA в процентах от общего количества бринзоламида, проанализированное с помощью RP-HPLC.

На фиг. 24A проиллюстрировано процентное содержание дорзоламид-PLA (n=4)-сукцинат-5-гидрокси-сунитиниба (58-5), который разлагается до дорзоламид-PLA (n=3) (20-2), дорзоламид-PLA (n=2), дорзоламид-PLA (n=1) (19-3) и исходного дорзоламида в физиологических условиях (37°C) в течение 14 дней. Ось x представляет собой время (дни), а ось y представляет собой количество каждого неразложившегося аналога дорзоламид-PLA в процентах от общего количества дорзоламида, проанализированное с помощью RP-HPLC.

На фиг. 24B проиллюстрировано процентное содержание дорзоламид-PLA (n=4)-сукцинат-5-гидрокси-сунитиниба (58-5), который разлагается до дорзоламид-PLA (n=3) (20-2), дорзоламид-PLA (n=2), дорзоламид-PLA (n=1) (19-3) и исходного дорзоламида в условиях ускоренного разложения (50°C) в течение 14 дней. Ось x представляет собой время (дни), а ось y представляет собой количество каждого неразложившегося аналога дорзоламид-PLA в процентах от общего количества дорзоламида, проанализированное с помощью RP-HPLC.

На фиг. 25A представлено изображение оптической микроскопии при 40-кратном увеличении частиц, инкапсулирующих бринзоламид-ацетил PLA (n=5) (38-1).

На фиг. 25B представлено изображение оптической микроскопии при 40-кратном увеличении частиц, полученных с высокой концентрацией полимера (200 мг/мл), инкапсулирующих бринзоламид-ацетил PLA (n=5) (38-1).

На фиг. 25C представлено изображение оптической микроскопии при 40-кратном увеличении частиц, инкапсулирующих дорзоламид-ацетил-PLA (n=5) (28-1).

На фиг. 25D представлено изображение оптической микроскопии при 40-кратном увеличении частиц, инкапсулирующих латанопрост-ацетил-PLA (n=5) (45-1).

На фиг. 26 проиллюстрирована кинетика высвобождения бринзоламид-ацетил-PLA (n=5) (38-1) из частиц, полученных с концентрацией полимера 140 мг/мл и 200 мг/мл в течение 14 дней. Ось x представляет собой время (дни), а ось y представляет собой процент высвобожденного лекарственного средства с кумулятивным действием, проанализированный с помощью RP-HPLC.

На фиг. 27 проиллюстрирована кинетика высвобождения дорзоламид-ацетил-PLA (n=5) (28-1) и латанопрост-ацетил-PLA (n=5) (45-1) из частиц, полученных с микрочастицами PLGA в течение 6 дней. Ось x представляет собой время (дни), а ось y представляет собой процент высвобожденного лекарственного средства с кумулятивным действием, проанализированный с помощью RP-HPLC.

Подробное описание

Настоящее изобретение относится к новым соединениям и композициям, включая композиции с контролируемым высвобождением, с улучшенными свойствами для глазной терапии. В одном варианте выполнения изобретение представляет собой усовершенствованный способ доставки активного лекарственного средства в глаз, который включает предоставление лекарственного средства, которое обеспечивает контролируемое высвобождение активного материала, в том числе при введении в систему доставки с замедленным высвобождением, такой как полимерная композиция, гидрофобная жидкость, гидрофобное твердое вещество или форма резервуара с медленным высвобождением или инкапсулированием. Часто глазные терапевтические средства доставляются в глаз в форме, которая является гидрофильной для растворения в глазной жидкости. В настоящем изобретении предлагается высокогидрофобное пролекарство или производное активного соединения, которое может быть доставлено в полимерной контролируемой системе доставки, где гидрофобное соединение более растворимо в полимерном материале, чем в глазной жидкости, что замедляет высвобождение в глазную водную жидкость.

Коммерчески доступные простагландины обычно представляют собой сложные эфиры с низшей алкильной цепью (например, вплоть до пивалоила). Также см., например, WO 2009/035565 под названием "Prostaglandin analogues for implant devices and methods", где раскрывается представление простагландина с длинноцепочечным алкильным сложным эфиром, однако раскрываемые в настоящем документе производные простагландина представляют собой улучшения по сравнению с этими соединениями либо с повышенной маскировкой гидроксильных групп группы, оставшихся на молекуле, либо с альтернативными гидрофобными остатками пролекарства, которые могут обеспечить повышенную эффективность.

В другом варианте выполнения изобретения предлагаемые в настоящем документе соединения предназначены для доставки двух активных соединений с различными, но аддитивными или синергетическими механизмами действия для глазной терапии в глазу. Это представляет собой вклад в уровень

техники по сравнению с простой комбинированной терапией, в том числе для глаукомы, когда доставляются несколько глазных капель или смесь нескольких глазных капель.

В некоторых вариантах выполнения изобретения по меньшей мере один из активных терапевтических агентов, доставленных в модифицированной форме, выбирают из ингибитора киназы (например, ингибитора тирозинкиназы или ингибитора двойной лейцин-ZIP киназы), простагландина или ингибитора карбоангидразы. Неограничивающие примеры активных терапевтических агентов включают Сунитиниб или производное Сунитиниба (например, с гидроксильной, амино, тио, карбокси, кето или другой функциональной группой вместо фтора, которые могут быть использованы для ковалентного связывания гидрофобного фрагмента), Латанопрост, Динопрост, Травопрост, Тафлупрост, Унопростон, Тимолол, Бринзоламид, Дорзоламид, Ацетазоламид, Метазоламид, Кризотиниб, KW-2449 и Тозасертиб.

Одним из технических результатов изобретения является обеспечение контролируемого введения активных соединений в глаз в течение по меньшей мере 2, 3, 4, 5 или 6 месяцев или более таким образом, чтобы поддерживать по меньшей мере концентрацию в глазу, которая эффективна для лечения расстройств. В одном варианте выполнения изобретения лекарственное средство вводят в полимерной композиции, которая обеспечивает контролируемое высвобождение, которое является линейным. В другом варианте выполнения изобретения высвобождение не является линейным; однако даже самая низкая концентрация высвобождения в течение назначенного периода времени составляет или превышает терапевтически эффективную дозу. В одном варианте выполнения изобретения это достигается путем приготовления гидрофобного пролекарства по изобретению в полимерном материале доставки, таком как полимер или сополимер, который включает по меньшей мере молочную кислоту, гликолевую кислоту, пропиленоксид или этиленоксид. В конкретном варианте выполнения изобретения полимерная система доставки включает полилактид-со-гликолид с или без полиэтиленгликоля. Например, гидрофобное лекарственное средство может быть доставлено в смеси PLGA и PLGA-PEG или PEG. В другом варианте выполнения изобретения полимер включает полиэтиленоксид (PEO) или полипропиленоксид (PPO). В некоторых аспектах полимер может представлять собой случайный, двухблочный, трехблочный или многоблочный сополимер (например, полилактид, полилактид-со-гликолид, полигликолид или Pluronic). Для инъекции в глаз полимер является фармацевтически приемлемым и обычно биоразлагаемым, так что его не нужно удалять.

Снижение скорости высвобождения активного материала в глазном отделении может привести к уменьшению воспаления, что на сегодняшний день является значительным побочным эффектом глазной терапии.

Также важно, чтобы снижение скорости высвобождения лекарственного средства при сохранении эффективности в течение продолжительного времени вплоть до 4, 5 или 6 месяцев достигалось с использованием частицы, которая достаточно мала для введения через иглу без возникновения значительного повреждения или дискомфорта глаза и не приводила у пациента к иллюзорным черным пятнам, плавающим в глазу. Обычно это означает, что частицы с контролируемым высвобождением должны быть менее чем приблизительно 300, 250, 200, 150, 100, 50, 45, 40, 35 или 30 мкм, например, менее 29, 28, 27, 26, 25, 24, 23, 22, 21 или 20 мкм. В одном аспекте частицы не агрегируются *in vivo* с образованием более крупных частиц, а вместо этого обычно сохраняют свой введенный размер и уменьшают размер с течением времени.

Гидрофобность конъюгированного лекарственного средства может быть измерена с использованием коэффициента разделения (P; такого как LogP в октанол/вода) или коэффициента распределения (D; такого как Log D в октанол/вода) в соответствии со способами, хорошо известными специалистам в данной области техники. LogP обычно используется для соединений, которые по существу неионизируются в воде, и LogD обычно используется для оценки соединений, которые ионизируются в воде. В некоторых вариантах выполнения изобретения конъюгированное дериватизированное лекарственное средство имеет LogP или LogD более чем приблизительно 2,5, 3, 3,5, 4, 4,5, 5, 5,5 или 6. В других вариантах выполнения изобретения конъюгированное дериватизированное лекарственное средство имеет LogP или LogD, который по меньшей мере приблизительно на 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 3,5 или 4 единицы LogP или LogD соответственно выше, чем исходное гидрофильное лекарственное средство.

Настоящее изобретение включает активное соединение формулы I, формулы II, формулы II', формулы III, формулы IV, формулы V, формулы VI, формулы VII, формулы VII', формулы VIII, формулы IX, формулы X, формулы XI, формулы XII, формулы XIV, формулы XV, формулы XVI, формулы XVII, формулы XVIII, формулы XIX, формулы XX, формулы XXI, формулы XXII, формулы XXIII или его фармацевтически приемлемую соль или композицию с ним. В одном варианте выполнения изобретения активное соединение или его соль или композиция с ним, как описано в настоящем документе, используются для лечения медицинского расстройства, которое представляет собой глаукому, расстройство, опосредованное карбоангидразой, расстройство или аномалию, связанные с увеличением внутриглазного давления (IOP), расстройство, опосредуемое синтазой оксида азота (NOS), или расстройство, связанное с нейропротекцией, такой как регенерация/восстановление зрительных нервов. В другом варианте выполнения изобретения в более общем случае рассматриваемое расстройство представляет собой аллергиче-

ский конъюнктивит, передний увеит, катаракты, сухую или влажную возрастную макулярную дегенерацию (AMD) или диабетическую ретинопатию.

Соединения формулы I и формулы II являются пролекарствами или производными простагландинов.

В одном варианте выполнения изобретения соединения формулы I и формулы II представляют собой гидрофобные пролекарства простагландинов.

Соединения формулы III, формулы IV, формулы V и формулы VI представляют собой пролекарства ингибиторов карбоангидразы Бринзоламид, Дорзоламид, Ацетазоламид и Метазоламид соответственно.

Соединения формулы VII представляют собой однокомпонентные пролекарственные конъюгаты простагландина и ингибитора карбоангидразы, позволяющие высвободить оба соединения в глазу. В одном варианте выполнения изобретения оба соединения высвобождаются одновременно.

В одном варианте выполнения изобретения соединения формулы VIII представляют собой однокомпонентные пролекарственные конъюгаты простагландина и производного Сунитиниба, позволяющие высвободить оба соединения в глазу. В одном варианте выполнения изобретения оба соединения высвобождаются одновременно.

В альтернативном варианте выполнения изобретения соединения формулы VIII представляют собой однокомпонентные пролекарственные конъюгаты ингибитора карбоангидразы и производного Сунитиниба, позволяющие высвободить оба соединения в глазу. В одном варианте выполнения изобретения оба соединения высвобождаются одновременно.

Соединения формулы IX, формулы X, формулы XI и формулы XII представляют собой пролекарства двойных лейцин-ZIP киназных ингибиторов Кризотиниба, KW2449, пиперидино-аналогов и производное Тозасертиба соответственно.

Соединения формулы XIV представляют собой пролекарства или производные аналогов Сунитиниба (Сунитиниба с гетероатомом или карбоксигруппой вместо фторгруппы).

В одном варианте выполнения изобретения соединения формулы XIV представляют собой гидрофобные пролекарства производных Сунитиниба.

Соединения формулы XV представляют собой однокомпонентные пролекарственные конъюгаты производного Сунитиниба и ингибитора карбоангидразы, позволяющие высвободить оба соединения в глазу. В одном варианте выполнения изобретения оба соединения высвобождаются одновременно.

Соединения формулы XVI представляют собой пролекарства или производные Тимолола.

В одном варианте выполнения изобретения соединения формулы XVI представляют собой гидрофобные пролекарства Тимолола.

В одном варианте выполнения изобретения соединения формулы XVII представляют собой однокомпонентные пролекарственные конъюгаты Тимолола и ингибитора карбоангидразы, позволяющие высвободить оба соединения в глазу. В одном варианте выполнения изобретения оба соединения высвобождаются одновременно.

В альтернативном варианте выполнения изобретения соединения формулы XVII представляют собой однокомпонентные пролекарственные конъюгаты Тимолола и простагландина, позволяющие высвободить оба соединения в глазу. В одном варианте выполнения изобретения оба соединения высвобождаются одновременно.

Эти соединения могут быть использованы для лечения глазных расстройств у хозяина, нуждающегося в этом, обычно человека. В одном варианте выполнения изобретения предлагается способ лечения такого расстройства, который включает введение эффективного количества соединения формулы I, формулы II, формулы II', формулы III, формулы IV, формулы V, формулы VI, формулы III', формулы IV', формулы V', формулы VI', формулы VII, формулы VII', формулы VIII, формулы IX, формулы X, формулы XI, формулы XII, формулы XIV, формулы XV, формулы XVI, формулы XVII, формулы XVIII, формулы XIX, формулы XX, формулы XXI, формулы XXII или формулы XXIII или его фармацевтически приемлемой соли, необязательно в фармацевтически приемлемом носителе, включая полимерный носитель, как описано более подробно ниже.

Предусмотрен еще один вариант выполнения изобретения, который включает введение эффективного количества активного соединения или его фармацевтически приемлемой соли, необязательно в фармацевтически приемлемом носителе, включающем полимерный носитель, хозяину для лечения глазного или другого расстройства, которое имеет преимущество при местной или локальной доставке. Терапия может быть передана в переднюю или заднюю камеру глаза. В конкретных аспектах активное соединение вводят для лечения расстройства роговицы, конъюнктивы, внутриглазной жидкости, радужной оболочки, цилиарного тела, линзы склеры, хороида, пигментного эпителия сетчатки, нервной сетчатки, зрительного нерва или стекловидного тела.

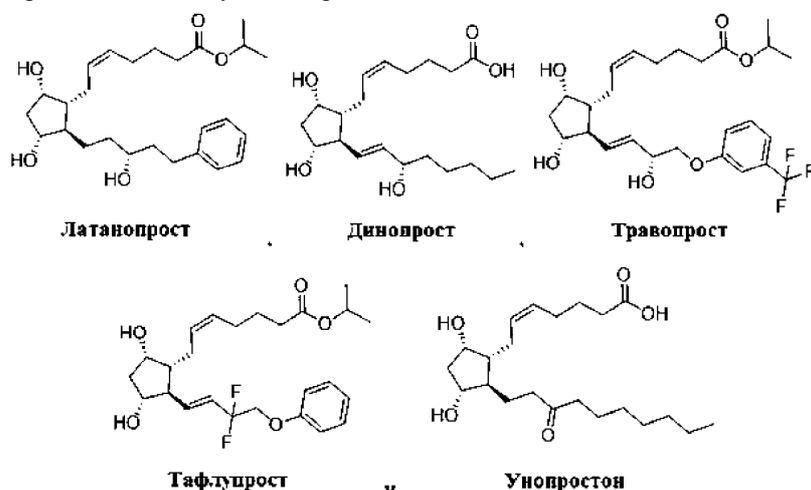
Любое из соединений, описанных в настоящем документе (формула I, формула II, формула II', формула III, формула IV, формула V, формула VI, формула III', формула IV', формула V', формула VI', формула VII, формула VII', формула VIII, формула XIII, формула XVII, формула XVIII, формула XIX, формула XX, формула XXI, формула XXII или формула XXIII), может вводиться в глаз в составе компози-

ции, как описано далее в настоящем документе, в любой требуемой форме введения, в том числе через интравитреальные, интрастромальные, внутрикамеральные, субтеновые, субретинальные, ретробульбарные, перibuльбарные, супрахорические, хориоидальные, субхориоидальные, конъюнктивальные, субконъюнктивальные, эписклеральные, задние окологсклеральные, перикорнеальная и слезнопроточные инъекции или через слизь, муцин или слизистый барьер, с немедленным или контролируемым высвобождением.

В некоторых вариантах выполнения изобретения конъюгированное активное лекарственное средство доставляется в биоразлагаемой микрочастице или наночастице, которая содержит по меньшей мере приблизительно 5, 7,5, 10, 12,5, 15, 20, 25 или 30% по массе конъюгированного активного лекарственного средства. В некоторых вариантах выполнения изобретения биоразлагаемая микрочастица разлагается в течение периода времени по меньшей мере приблизительно 3, 4, 5 или 6 месяцев или более. В некоторых вариантах выполнения изобретения загруженные микрочастицы вводятся через субконъюнктивальную или субхориоидальную инъекцию.

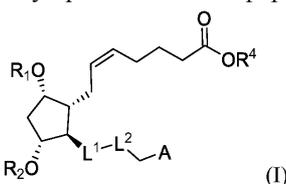
Для всех полимерных фрагментов, описанных в этом описании, где структуры изображены как блок-сополимеры (например, блоки "x", за которыми следуют блоки "y"), предполагается, что полимер может быть статистическим или чередующимся сополимером (например, "x" и "y" либо случайным образом распределены, либо чередуются).

Неограничивающие примеры формулы I и формулы II включают по меньшей мере гидрофобные пролекарства или производные следующих простагландинов:



Неограничивающие примеры формулы III, формулы IV, формулы V и формулы VI представляют собой пролекарства Бринзоламида, Дорзоламида, Ацетазоламида и Метазоламида соответственно.

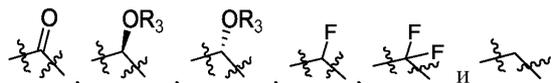
Изобретение относится к пролекарству простагландина формулы I



или фармацевтически приемлемой композиции с ним, его соли или изотопному производному, где L^1 выбирается из:

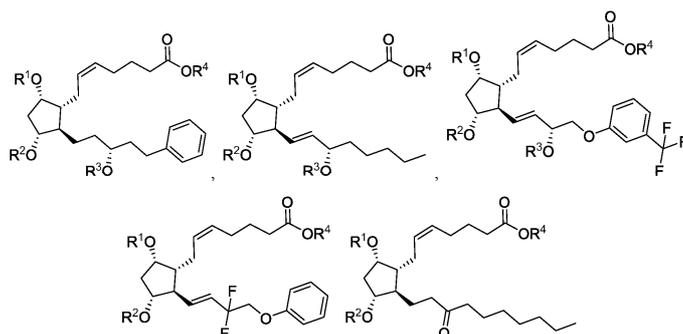


L^2 выбирается из:



A выбирается из H, алкила, циклоалкила, циклоалкилалкила, гетероцикла, гетероциклоалкила, арила, арилалкила, гетероарила, гетероарилалкила, арилокси и алкилокси, где каждая группа может быть необязательно замещена другой требуемой группой заместителей, которая является фармацевтически приемлемой и достаточно стабильной в соответствии с условиями использования, например, выбранной из R^5 .

Неограничивающие примеры формулы I включают:



где R^1 , R^2 и R^3 выбираются из $-C(O)R^4$, $C(O)A$ и водорода, где либо R^1 , либо R^2 не может быть водородом и где R^1 , R^2 и R^3 могут быть дополнительно необязательно замещены R^5 ;

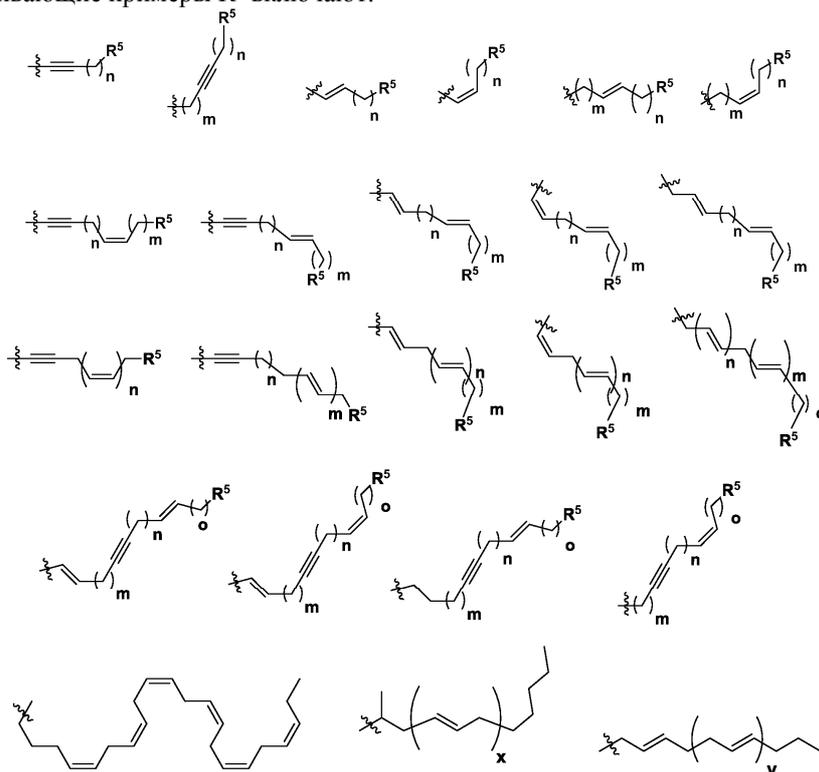
R^4 выбирается из:

(i) $-C_{10}-C_{30}$ -алкил- R^5 , $-C_{10}-C_{30}$ -алкенил- R^5 , $-C_{10}-C_{30}$ -алкинил- R^5 , $-C_{10}-C_{30}$ -алкенилалкинил- R^5 , $-C_{10}-C_{30}$ -алкила, $-C_{10}-C_{30}$ -алкенила, $-C_{10}-C_{30}$ -алкинила, $-C_{10}-C_{30}$ -алкенилалкинила;

(ii) остатка ненасыщенной жирной кислоты, включающего, но без ограничения, углеродные цепи из линолевой кислоты $(-(CH_2)_8(CH_2)CH_2(CH_2)(CH_2)_4CH_3)$, докозагексаеновой кислоты $(-(CH_2)_3(CH_2)CH_2(CH_2)_6CH_3)$, эйкозапентаеновой кислоты $(-(CH_2)_4(CH_2)CH_2(CH_2)_5CH_3)$, альфа-линолевой кислоты $(-(CH_2)_8(CH_2)CH_2(CH_2)_3CH_3)$, стеариновой кислоты, γ -линолевой кислоты, арахидоновой кислоты, докозатетраеновой кислоты, пальмитолеиновой кислоты, вакценовой кислоты, пауллиновой кислоты, олеиновой кислоты, элаидиновой кислоты, гондоевой кислоты, эврической кислоты, нервоновой кислоты и мидовой кислоты,

где, если требуется, каждая из которых может быть замещена R^5 .

Неограничивающие примеры R^4 включают:



где n , m и o могут быть любым целым числом от 0 до 29 (1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28 или 29), где $n+m+o$ составляет от 7 до 30 атомов углерода и где x и y могут быть любым целым числом от 1 до 30 (1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 или 30).

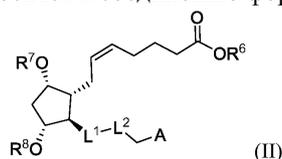
В одном варианте выполнения изобретения x и y независимо выбираются из следующих диапазонов: от 1 до 5, от 6 до 11, от 12 до 17, от 18 до 23 и от 24 до 30 (например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 или 30).

В одном варианте выполнения изобретения $-C_{10}-C_{30}$, как используется в определении R^4 , представляет собой $-C_{10}-C_{28}$, $-C_{10}-C_{26}$, $-C_{10}-C_{24}$, $-C_{10}-C_{22}$, $-C_{10}-C_{20}$, $-C_{10}-C_{18}$, $-C_{10}-C_{16}$, $-C_{10}-C_{14}$ или $-C_{10}-C_{12}$.

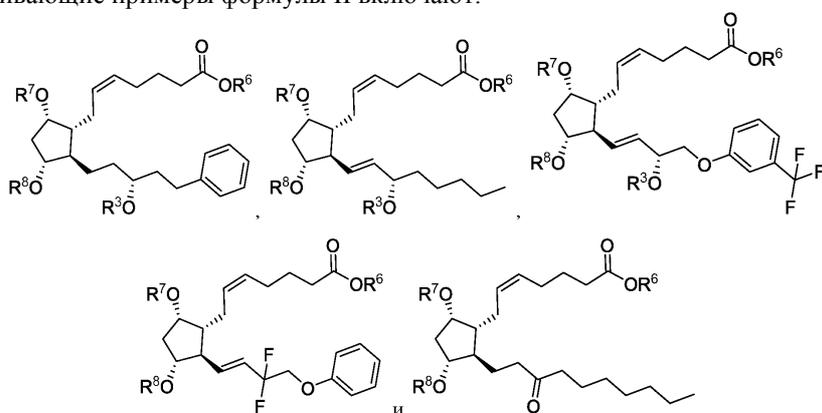
R^5 выбирается из галогена, гидроксила, циано, меркапто, amino, алкила, алкокси, алкенила, алкини-ла, циклоалкила, циклоалкилалкила, гетероциклила, гетероциклоалкила, арила, арилалкила, гетероарила, гетероарилалкила, арилокси, $-S(O)_2$ -алкила, $-S(O)$ -алкила, $-P(O)(O-алкил)_2$, $-B(OH)_2$, $-Si(CH_3)_3$, $-COOH$, $-COO$ -алкила и $-CONH_2$, каждый из которых, за исключением галогена, циано и $-Si(CH_3)_3$, может быть необязательно замещен, например, галогеном, алкилом, арилом, гетероциклом или гетероарилом, если требуется, и, если полученное соединение достигает желаемой цели, где группа не может быть замещена сама собой, например, алкил не будет замещен алкилом.

В то время как различные структуры изображены как блок-сополимеры (т.е. блоки "x", за которыми следуют блоки "y"), в некоторых вариантах выполнения изобретения полимер может быть случайным или чередующимся сополимером ("x" и "y" либо случайным образом распределены, либо чередуются).

Заявленное изобретение также относится к соединению формулы II

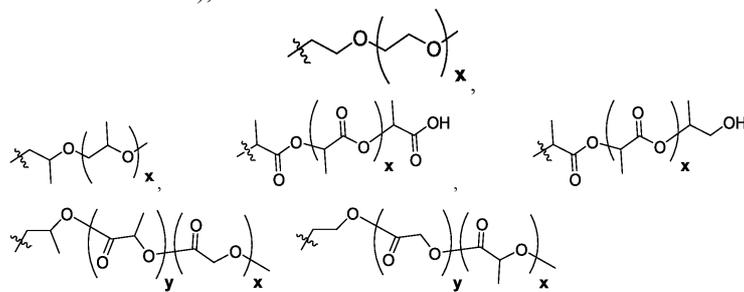


или фармацевтически приемлемой композиции с ним, его соли или изотопному производному. Неограничивающие примеры формулы II включают:



R^6 выбирается из:

(i) полиэтиленгликоля, полипропиленгликоля, полипропиленоксида, полимолочной кислоты и поли(молочной-со-гликолевой кислоты), включая:



или полигликолевой кислоты, или полиэфира, полиамида, или другого биоразлагаемого полимера, каждый из которых может быть завершен для завершения конечной валентности.

В некоторых вариантах выполнения изобретения соединение может быть завершено водородом или может быть завершено созданием конечного сложного или простого эфира. Например, фрагмент может быть завершен концевым гидроксилем или карбокси, который может быть далее дериватизирован в простой или сложный эфир;

(ii) $-C_{10}$ - C_{30} -алкил- R^5 , $-C_{10}$ - C_{30} -алкенил- R^5 , $-C_{10}$ - C_{30} -алкинил- R^5 , $-C_{10}$ - C_{30} -алкенилалкинил- R^5 , $-C_{10}$ - C_{30} -алкила, $-C_{10}$ - C_{30} -алкенила, $-C_{10}$ - C_{30} -алкинила, $-C_{10}$ - C_{30} -алкенилалкинила;

(iii) остатка ненасыщенной жирной кислоты, включающего, но без ограничения, углеродный фрагмент из линолевой кислоты $(-(CH_2)_8(CH_2)CH_2(CH_2)(CH_2)_4CH_3)$, докозагексаеновой кислоты $(-(CH_2)_3(CH_2)CH_2(CH_2)_6CH_3)$, эйкозапентаеновой кислоты $(-(CH_2)_4(CH_2)CH_2(CH_2)_5CH_3)$, альфа-линолевой кислоты $(-(CH_2)_8(CH_2)CH_2(CH_2)_3CH_3)$, стеариновой кислоты, γ -линолевой кислоты, арахидоновой кислоты, докозатетраеновой кислоты, пальмитолеиновой кислоты, вакценовой кислоты, пауллиновой кислоты, олеиновой кислоты, элаидиновой кислоты, гондоевой кислоты, эврической кислоты, нервоновой кислоты и мидовой кислоты;

(iv) алкила, циклоалкила, циклоалкилалкила, гетероцикла, гетероциклоалкила, арилалкила,

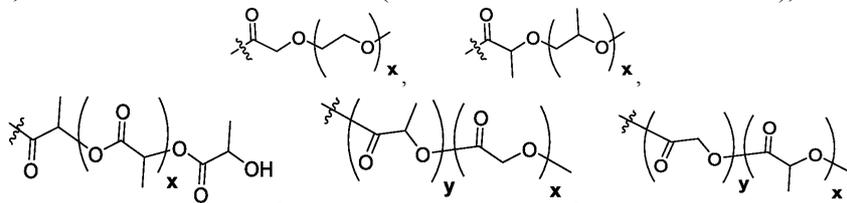
гетероарилалкила;

где R^6 может быть выбран только из (ii), (iii) и (iv), указанных выше, если выбран по меньшей мере один из R^7 и R^8 , чтобы стать R^{50} .

В одном варианте выполнения изобретения $-C_{10}-C_{30}$, как используется в определении R^6 , представляет собой $-C_{10}-C_{28}$, $-C_{10}-C_{26}$, $-C_{10}-C_{24}$, $-C_{10}-C_{22}$, $-C_{10}-C_{20}$, $-C_{10}-C_{18}$, $-C_{10}-C_{16}$, $-C_{10}-C_{14}$ или $-C_{10}-C_{12}$.

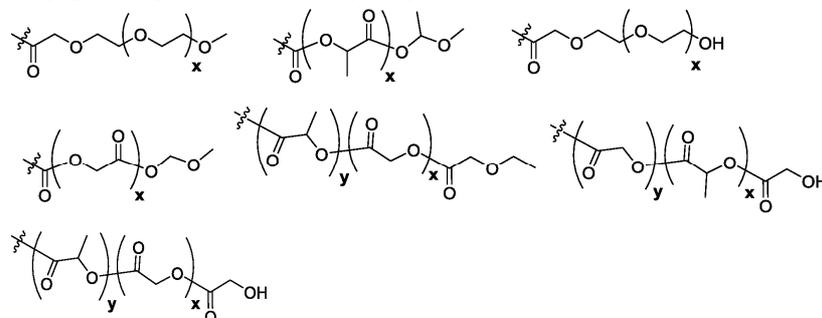
R^7 и R^8 независимо выбираются из $-C(O)R^4$, $-C(O)A$, водорода и R^{50} .

R^{50} выбирается из карбонильных производных полиэтиленгликоля, полипропиленгликоля, полипропиленоксида, полимолочной кислоты и поли(молочной-со-гликолевой кислоты), включая:



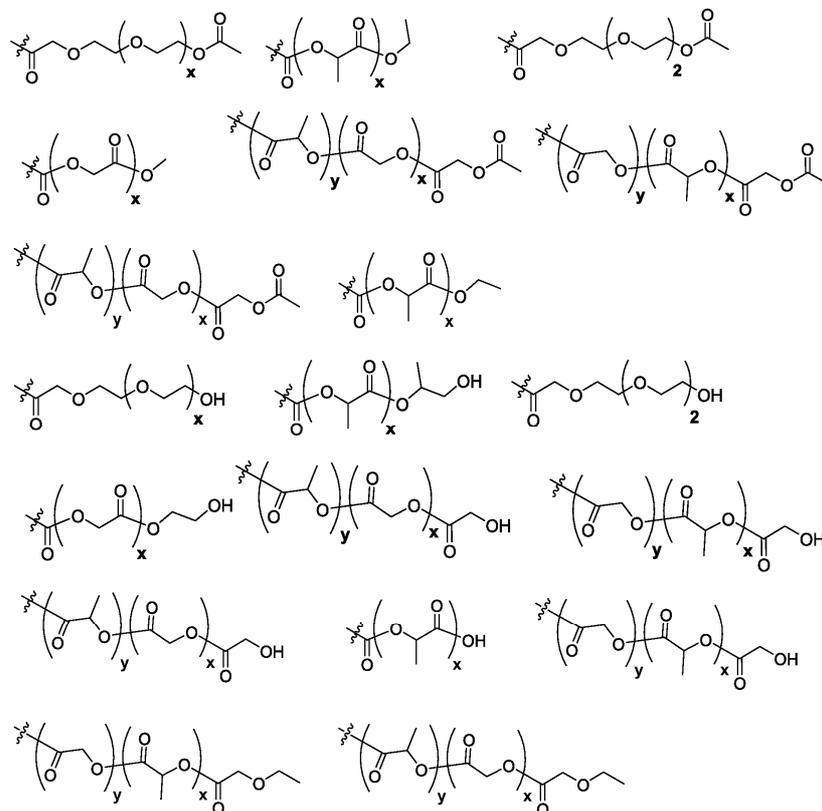
или полигликолевой кислоты, или полиэфира, полиамида или другого биоразлагаемого полимера, каждый из которых может быть завершён для завершения конечной валентности.

В некоторых вариантах выполнения изобретения соединение может быть завершено водородом или может быть завершено созданием концевого сложного или простого эфира. Например, фрагмент может быть завершён конечным гидроксилем или карбокси, который может быть далее дериватизирован в простой или сложный эфир; Неограничивающие примеры R^{50} включают:



где x и y определены выше.

Дополнительные неограничивающие примеры R^{50} включают:



где x и y определены выше.

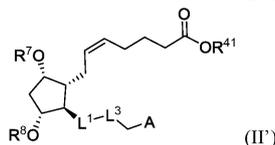
В одном варианте выполнения изобретения R^6 представляет собой изопропил.

В одном варианте выполнения изобретения соединение формулы I или формулы II способно гидролизаться ферментом *in vivo*, таким как эстераза.

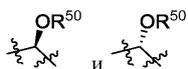
В другом варианте выполнения изобретения соединение формулы I или формулы II или композиция с ним предназначено для использования при косметическом улучшении волос ресниц или волос бровей.

В другом варианте выполнения изобретения соединение формулы I или формулы II или композиция с ним предназначено для роста волос ресниц или бровей.

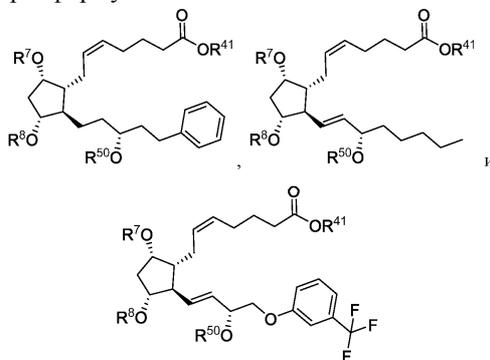
Заявленное изобретение также относится к соединению формулы II'



или фармацевтически приемлемой композиции с ним, его соли или изотопному производному. L^3 выбирается из:

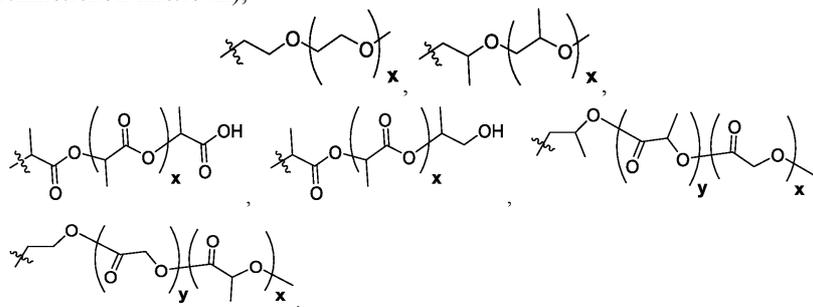


Неограничивающие примеры формулы II' включают:



R^{41} выбирается из:

(i) полиэтиленгликоля, полипропиленгликоля, полипропиленоксида, полимолочной кислоты и поли(молочной-со-гликолевой кислоты),



полигликолевой кислоты, полиэфира, полиамида или другого биоразлагаемого полимера, причем в некоторых вариантах выполнения изобретения концевая гидроксильная или карбоксильная группа может быть замещена для получения простого или сложного эфира;

(ii) $-C_{10}-C_{30}$ -алкил- R^5 , $-C_{10}-C_{30}$ -алкенил- R^5 , $-C_{10}-C_{30}$ -алкинил- R^5 , $-C_{10}-C_{30}$ -алкенилалкинил- R^5 , $-C_{10}-C_{30}$ -алкила, $-C_{10}-C_{30}$ -алкенила, $-C_{10}-C_{30}$ -алкинила, $-C_{10}-C_{30}$ -алкенилалкинила;

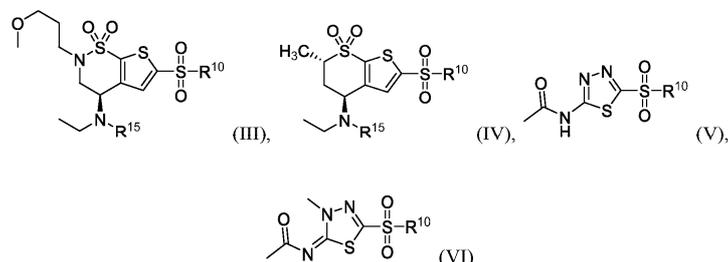
(iii) остатка ненасыщенной жирной кислоты, включающего, но без ограничения, углеродный фрагмент из линолевой кислоты $(-(CH_2)_8(CH)_2CH_2(CH)_2(CH_2)_4CH_3)$, докозагексаеновой кислоты $(-(CH_2)_3(CH=CHCH_2)_6CH_3)$, эйкозапентаеновой кислоты $(-(CH_2)_4(CH=CHCH_2)_5CH_3)$, альфа-линолевой кислоты $(-CH_2)_8(CH=CHCH_2)_3CH_3)$, стеариновой кислоты, γ -линолевой кислоты, арахидоновой кислоты, докозатетраеновой кислоты, пальмитолеиновой кислоты, вакценовой кислоты, пауллиновой кислоты, олеиновой кислоты, элаидиновой кислоты, гондоевой кислоты, эврической кислоты, нервоновой кислоты или мидовой кислоты;

(iv) алкила, циклоалкила, циклоалкилалкила, гетероцикла, гетероциклоалкила, арилалкила, гетероарилалкила;

В одном варианте выполнения изобретения $-C_{10}-C_{30}$, как используется в определении R^{41} , представляет собой $-C_{12}-C_{28}$, $-C_{12}-C_{26}$, $-C_{12}-C_{24}$, $-C_{14}-C_{22}$, $-C_{14}-C_{20}$, $-C_{14}-C_{18}$, $-C_{14}-C_{16}$ или $-C_{14}-C_{14}$.

В одном варианте выполнения изобретение относится к пролекарству ингибитора карбоангидразы для глазной терапии, которое может быть высвобождено из терапевтического средства, включая полимерное, системы доставки, сохраняя эффективность в течение продолжительного времени, такого как вплоть до 4, 5 или 6 месяцев.

Настоящее изобретение также относится к пролекарству формулы III, формулы IV, формулы V и формулы VI:



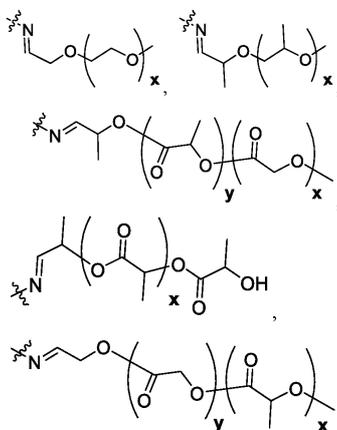
или фармацевтически приемлемой композиции с ним, его соли или изотопному производному.

R^{10} выбирается из:

(i) $N=C_4-C_{30}$ -алкенил- R^5 , $-N=C_4-C_{30}$ -алкинил- R^5 , $-N=C_4-C_{30}$ -алкенилалкинил- R^5 , $-N=C_4-C_{30}$ -алкил- R^5 , $-N=C_4-C_{30}$ -алкенила, $-N=C_4-C_{30}$ -алкинила, $-N=C_4-C_{30}$ -алкенилалкинила, $-N-C_1-C_{30}$ -алкила;

(ii) остатка ненасыщенной жирной кислоты, включая, но без ограничения, производные линолевой кислоты ($-N=CH(CH_2)_7(CH_2)_2CH_2(CH_2)_2(CH_2)_4CH_3$), докозагексаеновой кислоты ($-N=CH(CH_2)_2(CH_2)_6CH_3$), эйкозапентаеновой кислоты ($-N=CH(CH_2)_3(CH_2)_5CH_3$), альфа-линолевой кислоты ($-N=CH(CH_2)_7(CH_2)_3CH_3$), стеариновой кислоты, γ -линолевой кислоты, арахидоновой кислоты, докозатетраеновой кислоты, пальмитолеиновой кислоты, вакценовой кислоты, паллиновой кислоты, олеиновой кислоты, элаидиновой кислоты, гондоевой кислоты, эврической кислоты, нервоновой кислоты или мидовой кислоты, каждая из которых может быть дополнительно замещена R^5 (включая, например, второй R^5), если позволяет валентность, с образованием стабильного соединения, и полученное соединение является фармацевтически приемлемым;

(iii) полипропиленгликоля, полипропиленоксида, полимолочной кислоты или поли(молочной-со-гликолевой кислоты), включая:



или полигликолевой кислоты, или полиэфира, полиамида, или другого биоразлагаемого полимера, каждый из которых может быть завершён для завершения конечной валентности.

В некоторых вариантах выполнения изобретения соединение может быть завершено водородом или может быть завершено созданием конечного сложного или простого эфира. Например, фрагмент может быть завершён концевым гидроксильной группой или карбокси, который может быть далее дериватизирован в простой или сложный эфир, где каждый из них может быть дополнительно замещён R^5 , если позволяет валентность, с образованием стабильного соединения, и полученное соединение является фармацевтически приемлемым; и где в некоторых вариантах выполнения изобретения концевая гидроксильная или карбоксильная группа может быть замещена с образованием простого или сложного эфира;

(iv) NH_2 , где R^{15} представляет собой R^{16} ;

В альтернативном варианте выполнения изобретения R^{10} представляет собой

$-NHC(O)C_{1-20}$ алкил, $-NHC(O)C_{1-20}$ алкенил, $-NHC(O)C_{1-20}$ алкинил, $-NHC(O)(C_{1-20}$ алкил по меньшей мере с одним заместителем R^5 в алкильной цепи),

$-NHC(O)(C_{1-20}$ алкенил по меньшей мере с одним заместителем R^5 в алкенильной цепи),

$-NHC(O)(C_{1-20}$ алкинил по меньшей мере с одним заместителем R^5 в алкинильной цепи),

$-NH(молочная\ кислота)_{2-20}C(O)C_{1-20}$ алкил, $-NH(молочная\ кислота)_{2-10}C(O)C_{1-20}$ алкил,

$-NH(молочная\ кислота)_{4-20}C(O)C_{1-20}$ алкил, $-NH(молочная\ кислота)_{2-20}C(O)C_{1-20}$ алкил,

-NH(молочная кислота)₂₋₂₀C(O)C₄₋₁₀алкил, -NH(молочная кислота)₂₋₂₀C(O)OH,
 -NH(молочная кислота)₂₋₁₀C(O)OH, -NH(молочная кислота)₄₋₂₀C(O)OH,
 -NH(молочная кислота)₂₋₁₀C(O)OH, -NH(молочная кислота)₄₋₁₀C(O)OH,
 -NH(лактид-со-гликолид)₂₋₁₀C(O)C₁₋₂₀алкил, -NH(лактид-со-гликолид)₄₋₁₀C(O)C₁₋₂₀алкил,
 -NH(лактид-со-гликолид)₂₋₁₀C(O)C₁₋₂₀алкил, -NH(лактид-со-гликолид)₂₋₁₀C(O)C₄₋₂₀алкил,
 -NH(гликолевая кислота)₂₋₁₀C(O)C₁₋₁₀алкил, -NH(гликолевая кислота)₄₋₁₀C(O)C₁₋₁₀алкил,
 -NH(молочная кислота)₄₋₁₀C(O)C₁₋₁₀алкил, -NH(молочная кислота)₂₋₁₀C(O)C₁₋₁₀алкил,
 -NH(молочная кислота)₂₋₁₀C(O)C₄₋₂₀алкил, -NH(молочная кислота)₂₋₁₀C(O)C₁₋₁₀алкил или
 -NH(молочная кислота)₂₋₁₀C(O)C₄₋₁₀алкил;

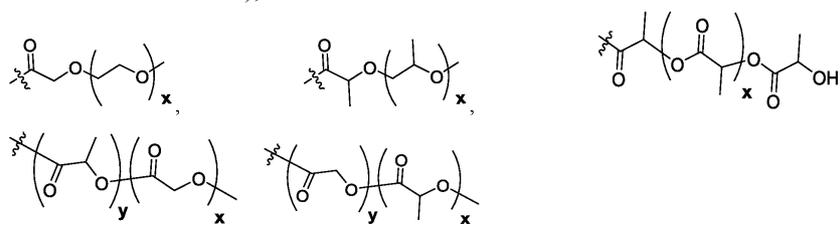
R¹⁵ выбирается из R¹⁶ и R¹⁷;

R¹⁶ выбирается из:

(i) -C(O)C₃-C₃₀-алкил-R⁵, -C(O)C₃-C₃₀-алкенил-R⁵, -C(O)C₃-C₃₀-алкинил-R⁵, -C(O)C₃-C₃₀-алкенил-алкинил-R⁵, -C(O)C₃-C₃₀-алкила, -C(O)C₃-C₃₀-алкенила, -C(O)C₃-C₃₀-алкинила и -C(O)C₃-C₃₀-алкенил-алкинила;

(ii) остатка ненасыщенной жирной кислоты, включая, но без ограничения, карбонильный фрагмент из линолевой кислоты (-C(O)(CH₂)₇(CH)₂CH₂(CH)₂(CH₂)₄CH₃), докозагексаеновой кислоты (-C(O)(CH₂)₂(CHCHCH₂)₆CH₃), эйкозапентаеновой кислоты (-C(O)(CH₂)₃(CHCHCH₂)₅CH₃), альфа-линолевой кислоты (-C(O)(CH₂)₇(CHCHCH₂)₃CH₃), стеариновой кислоты, γ-линолевой кислоты, арахидоновой кислоты, докозатетраеновой кислоты, пальмитолеиновой кислоты, вакценовой кислоты, паллиновой кислоты, олеиновой кислоты, элаидиновой кислоты, гондоевой кислоты, эврической кислоты, нервоновой кислоты и мидовой кислоты;

(iii) полиэтиленгликоля, полипропиленгликоля, полипропиленоксида, полимолочной кислоты и поли(молочной-со-гликолевой кислоты), включая:



или полигликолевой кислоты, или полиэфира, полиамида или другого биоразлагаемого полимера, каждый из которых может быть завершён для завершения конечной валентности.

В некоторых вариантах выполнения изобретения соединение может быть завершено водородом или может быть завершено созданием концевого сложного или простого эфира. Например, фрагмент может быть завершён концевым гидроксилем или карбокси, который может быть далее дериватизирован в простой или сложный эфир;

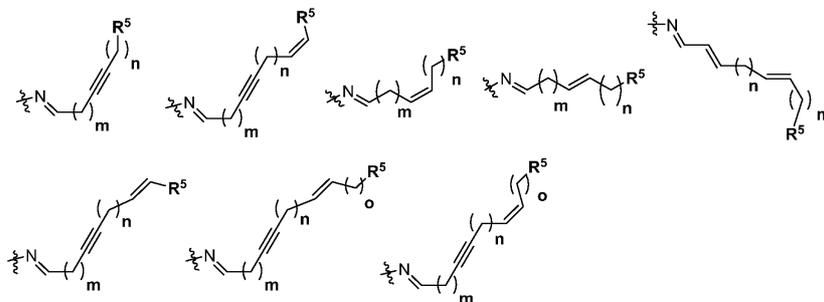
R¹⁷ выбирается из: H и -C(O)A.

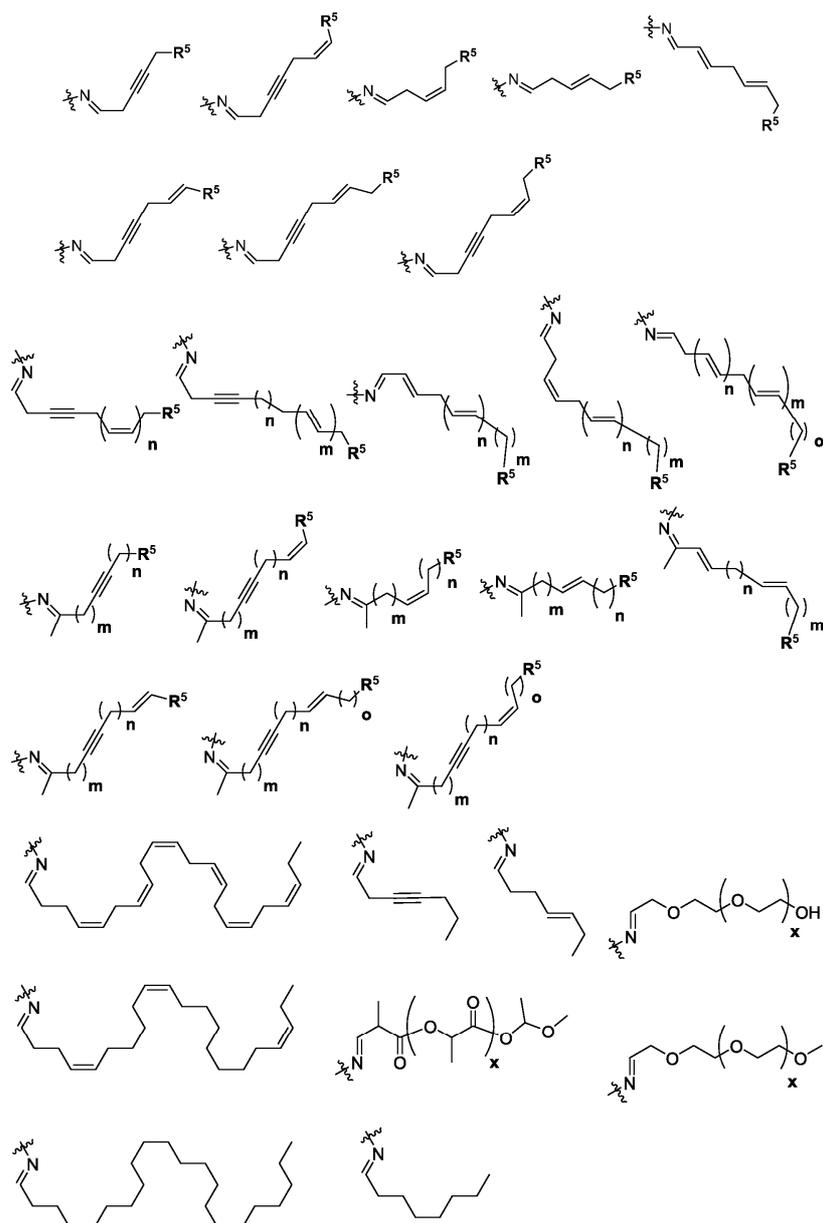
В одном варианте выполнения изобретения -C₁₀-C₃₀, как используется в определении R¹⁰, представляет собой -C₃-C₂₈, -C₃-C₂₆, -C₃-C₂₄, -C₃-C₂₂, -C₃-C₂₀, -C₃-C₁₈, -C₃-C₁₆, -C₃-C₁₄, C₃-C₁₂, -C₅-C₁₂, -C₇-C₁₂ или -C₇-C₁₀.

В одном варианте выполнения изобретения R¹⁰ выбирается из:

(i) -N=CH-C₃-C₃₀-алкенил-R⁵, -N=CH-C₃-C₃₀-алкинил-R⁵, -N=CH-C₃-C₃₀-алкенилалкинил-R⁵, -N=CH-C₁-C₃₀-алкил-R⁵, -N=CH-C₃-C₃₀-алкенила, -N=CH-C₃-C₃₀-алкинила, -N=CH-C₃-C₃₀-алкенил-алкинила, -NHC₁-C₃₀-алкила.

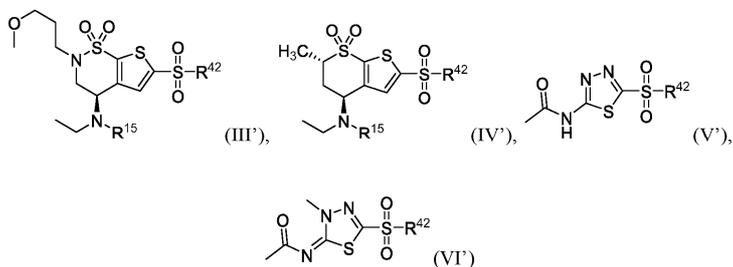
Неограничивающие примеры R¹⁰ включают:





где n, m, o, x и y определены выше.

Настоящее изобретение также относится к пролекарствам формулы III', формулы IV, формулы V и формулы VI':



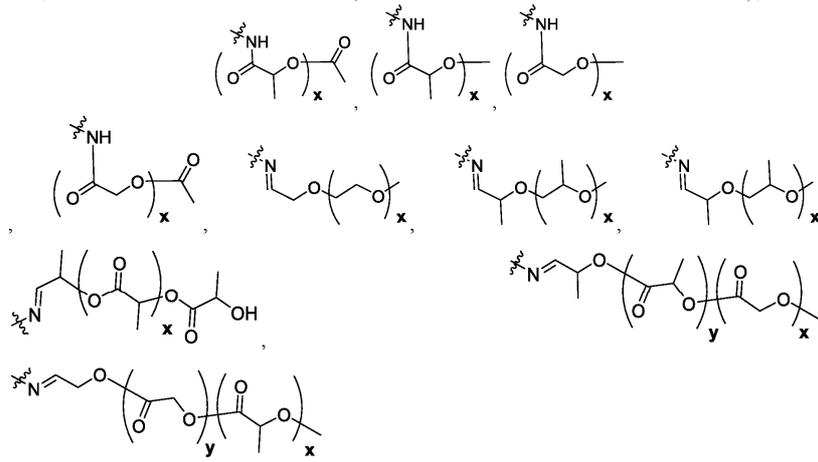
или фармацевтически приемлемой композиции с ними, их солям или изотопному производному, R⁴² выбирается из:

(i) -N=CH-C₃-C₃₀-алкенил-R⁵, -N=CH-C₃-C₃₀-алкинил-R⁵, -N=CH-C₃-C₃₀-алкенилалкинил-R⁵, -N=C₁-C₃₀-алкил-R⁵, -N=CH-C₃-C₃₀-алкенила, -N=CH-C₃-C₃₀-алкинила, -N=CH-C₃-C₃₀-алкенилалкинила, -N=C₁-C₃₀-алкила, -NHC₃-C₃₀-алкенил-R⁵, -N=CH-C₃-C₃₀-алкинил-R⁵, -NH-C₅-C₃₀-алкенилалкинил-R⁵, -NHC₀-C₃₀-алкил-R⁵, -NHC₃-C₃₀-алкенил-R¹⁶, -NH-C₃-C₃₀-алкинил-R¹⁶, -NH-C₅-C₃₀-алкенилалкинил-R¹⁶, -NHC₀-C₃₀-алкил-R¹⁶,

(ii) связанного с имином, амином или амидом остатка ненасыщенной жирной кислоты, включая, но без ограничения, производные линолевой кислоты (-N=CH(CH₂)₇(CH)₂CH₂(CH)₂(CH₂)₄CH₃,

NHCH₂(CH₂)₇(CH)₂CH₂(CH)₂(CH₂)₄CH₃ или -NHC(O)(CH₂)₇(CH)₂CH₂(CH)₂(CH₂)₄CH₃), докозагексаеновой кислоты (-N=CH(CH₂)₂(CHCHCH₂)₆CH₃), -NH(CH₂)₃(CHCHCH₂)₆CH₃, -NHC(O)(CH₂)₂(CHCHCH₂)₆CH₃), эйкозапентаеновой кислоты (-N=CH(CH₂)₃(CHCHCH₂)₅CH₃), -NH(CH₂)₄(CHCHCH₂)₅CH₃ или -NHC(O)(CH₂)₃(CHCHCH₂)₅CH₃), альфа-линолевой кислоты (-N=CH(CH₂)₇(CHCHCH₂)₃CH₃), -NH(CH₂)₄(CHCHCH₂)₅CH₃ или -NHC(O)(CH₂)₃(CHCHCH₂)₅CH₃), стеариновой кислоты, γ-линолевой кислоты, арахиновой кислоты, докозатетраеновой кислоты, пальмитолеиновой кислоты, вакценовой кислоты, паулиновой кислоты, олеиновой кислоты, элаидиновой кислоты, гондоевой кислоты, эврической кислоты, нервоновой кислоты или мидовой кислоты, каждая из которых может быть дополнительно замещена R⁵ (включая, например, второй R⁵), если позволяет валентность, с образованием стабильного соединения, и полученное соединение является фармацевтически приемлемым;

(iii) связанного с имином, амином или амидом полипропиленгликоля, связанного с имином, амином или амидом полипропиленоксида, связанной с имином, амином или амидом полимолочной кислоты или связанной с имином, амином или амидом поли(молочной-со-гликолевой кислоты),

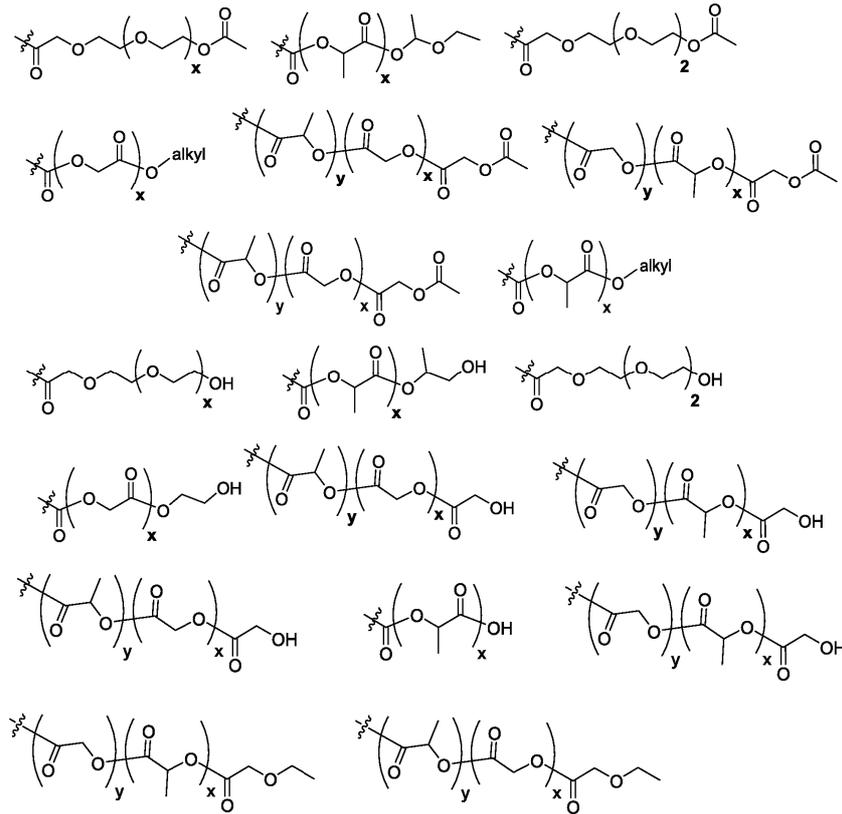


связанной с имином, амином или амидом полигликолевой кислоты, полиэфира, полиамида или другого биоразлагаемого полимера, каждый из которых может быть дополнительно замещен R⁵, если позволяет валентность, с образованием стабильного соединения, и полученное соединение является фармацевтически приемлемым; и где в некоторых вариантах выполнения изобретения концевая гидроксид- или карбоксигруппа может быть замещена с получением простого или сложного эфира соответственно;

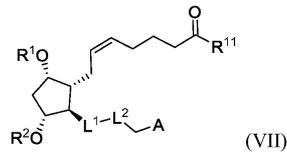
(iv) -NHC(O)C₁₋₂₀алкила, -NHC(O)C₁₋₂₀алкенила, -NHC(O)C₁₋₂₀алкинила, -NHC(O)C₁₋₂₀алкила по меньшей мере с одним заместителем R⁵ на алкильной цепи), -NHC(O)C₁₋₂₀алкенил по меньшей мере с одним заместителем R⁵ на алкенильной цепи) -NHC(O)C₁₋₂₀алкинил по меньшей мере с одним заместителем R⁵ на алкинильной цепи), -NH(молочная кислота)₂₋₂₀C(O)C₁₋₂₀алкила, -NH(молочная кислота)₂₋₁₀C(O)C₁₋₂₀алкила, -NH(молочная кислота)₄₋₂₀C(O)C₁₋₂₀алкила, -NH(молочная кислота)₂₋₂₀C(O)C₁₋₂₀алкила, -NH(молочная кислота)₂₋₂₀C(O)C₄₋₂₀алкила, -NH(молочная кислота)₂₋₂₀C(O)OH, -NH(молочная кислота)₂₋₁₀C(O)OH, -NH(молочная кислота)₄₋₂₀C(O)OH, -NH(молочная кислота)₂₋₁₀C(O)OH, -NH(молочная кислота)₄₋₁₀C(O)OH, -NH(лактид-со-гликолид)₂₋₁₀C(O)C₁₋₂₀алкила, -NH(лактид-со-гликолид)₄₋₁₀C(O)C₁₋₂₀алкила, -NH(лактид-со-гликолид)₂₋₁₀C(O)C₁₋₁₀алкила, -NH(лактид-со-гликолид)₂₋₁₀C(O)C₄₋₂₀алкила, -NH(гликолевая кислота)₂₋₁₀C(O)C₁₋₁₀алкила, -NH(гликолевая кислота)₄₋₁₀C(O)C₁₋₁₀алкила, -NH(молочная кислота)₄₋₁₀C(O)C₁₋₁₀алкила, -NH(молочная кислота)₂₋₁₀C(O)C₁₋₁₀алкила, NH(молочная кислота)₂₋₁₀C(O)C₄₋₁₀алкила, -NH(молочная кислота)₂₋₁₀C(O)C₄₋₁₀алкила или NH(молочная кислота)₂₋₁₀C(O)C₄₋₁₀алкила, где R⁵, R¹⁵, x и y определены выше.

В одном варианте выполнения изобретения -C₃-C₃₀, как используется в определении R⁴², представляет собой -C₃-C₂₈, -C₃-C₂₆, -C₃-C₂₄, -C₃-C₂₂, -C₃-C₂₀, -C₃-C₁₈, -C₃-C₁₆, -C₃-C₁₄, -C₃-C₁₂, -C₅-C₁₂, -C₇-C₁₂ или -C₇-C₁₀.

Дополнительные неограничивающие примеры R¹⁶ включают:



Заявленное изобретение также относится к пролекарству формулы VII



или фармацевтически приемлемой композиции с ним, его соли или изотопному производному.

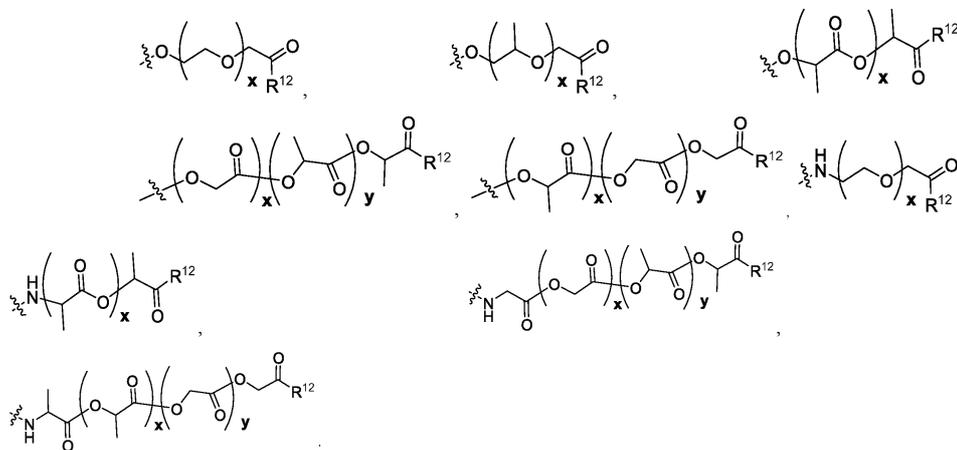
R^{11} выбирается из:

(i) R^{12} ;

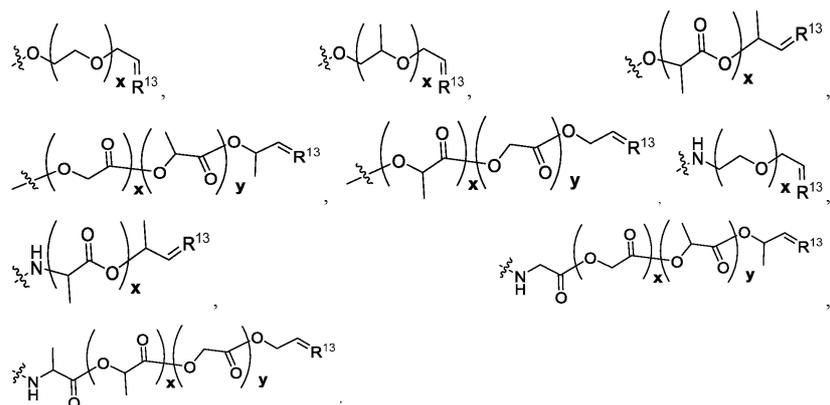
(ii) $-NH-C_4-C_{30}$ -алкенил- $C(O)R^{12}$, $-NH-C_4-C_{30}$ -алкинил- $C(O)R^{12}$, $-NH-C_4-C_{30}$ -алкенилалкинил- $C(O)R^{12}$, $-NH-C_4-C_{30}$ -алкил- $C(O)R^{12}$, $-O-C_4-C_{30}$ -алкенил- $C(O)R^{12}$, $-O-C_4-C_{30}$ -алкинил- $C(O)R^{12}$, $-O-C_4-C_{30}$ -алкенилалкинил- $C(O)R^{12}$ и $-O-C_4-C_{30}$ -алкил- $C(O)R^{12}$;

(iii) $-NH-C_4-C_{30}$ -алкенил= R^{13} , $-NH-C_4-C_{30}$ -алкинил= R^{13} , $-NH-C_4-C_{30}$ -алкенилалкинил= R^{13} , $-NH-C_2-C_{30}$ -алкил= R^{13} , $-O-C_4-C_{30}$ -алкенил= R^{13} , $-O-C_4-C_{30}$ -алкинил= R^{13} , $-O-C_4-C_{30}$ -алкенилалкинил= R^{13} , $-O-C_2-C_{30}$ -алкил= R^{13} ;

(iv) функционализованного полиэтиленгликоля, полипропиленгликоля, полипропиленоксида, полимолочной кислоты и поли(молочной-со-гликолевой кислоты), включая:



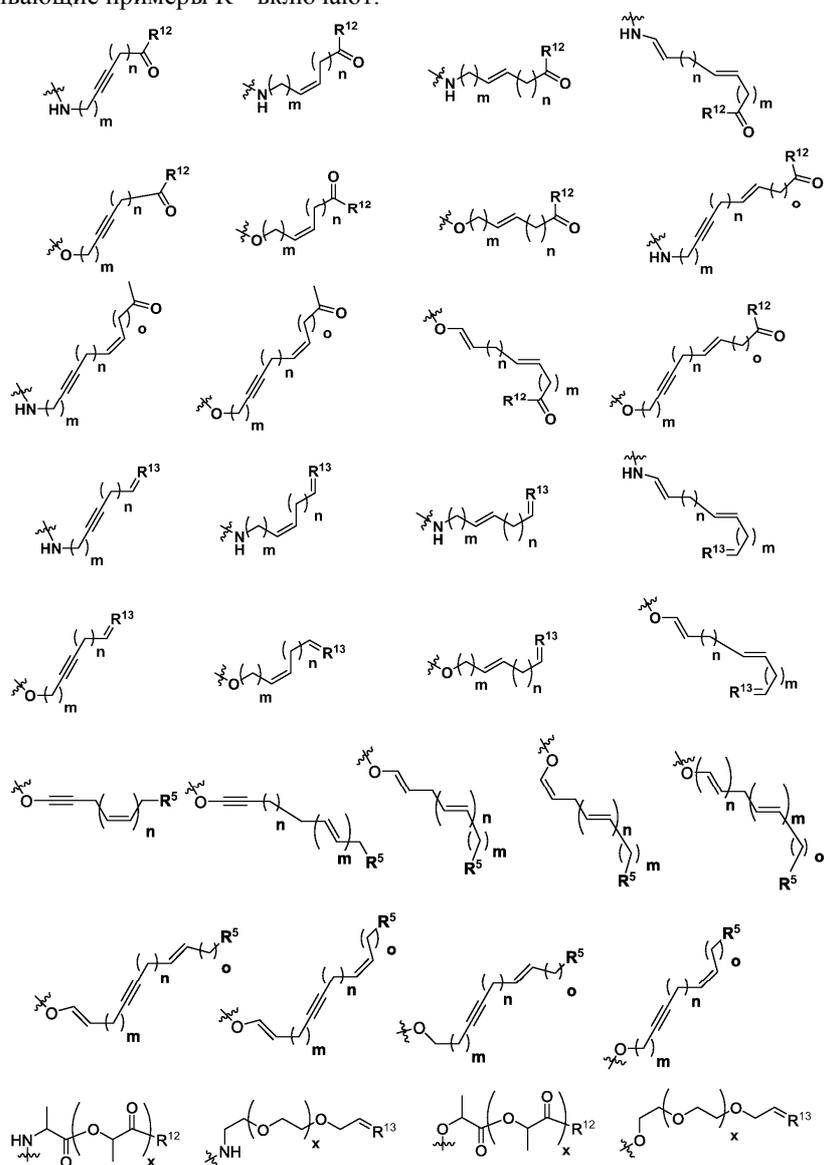
(v) функционализованного полиэтиленгликоля, полипропиленгликоля, полипропиленоксида, полимолочной кислоты и поли(молочной-со-гликолевой кислоты), включая:



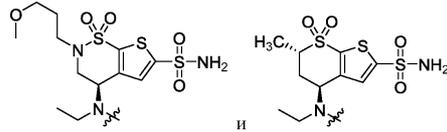
где R^{11} может быть дополнительно замещен R^5 , если позволяет валентность, с образованием стабильного соединения, и полученное соединение является фармацевтически приемлемым.

В одном варианте выполнения изобретения R^{11} выбирается из $-NH-C_4-C_{29}$ -алкенил- $CH=R^{13}$, $-NH-C_4-C_{29}$ -алкинил- $CH=R^{13}$, $-NH-C_4-C_{29}$ -алкенилалкинил- $CH=R^{13}$, $-NH-C_2-C_{29}$ -алкил- $CH=R^{13}$, $-O-C_4-C_{29}$ -алкенил- $CH=R^{13}$, $-O-C_4-C_{29}$ -алкинил- $CH=R^{13}$, $-O-C_4-C_{29}$ -алкенилалкинил- $CH=R^{13}$ и $-O-C_4-C_{29}$ -алкил- $CH=R^{13}$.

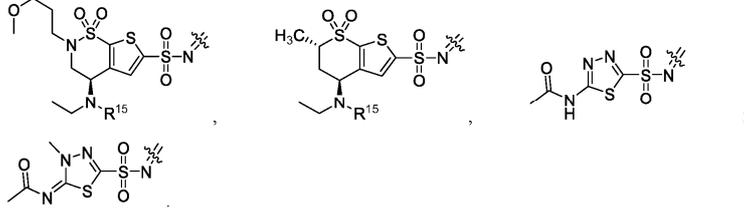
Неограничивающие примеры R^{11} включают:



где n , m , o , x и y определены выше.
 R^{12} выбирается из:

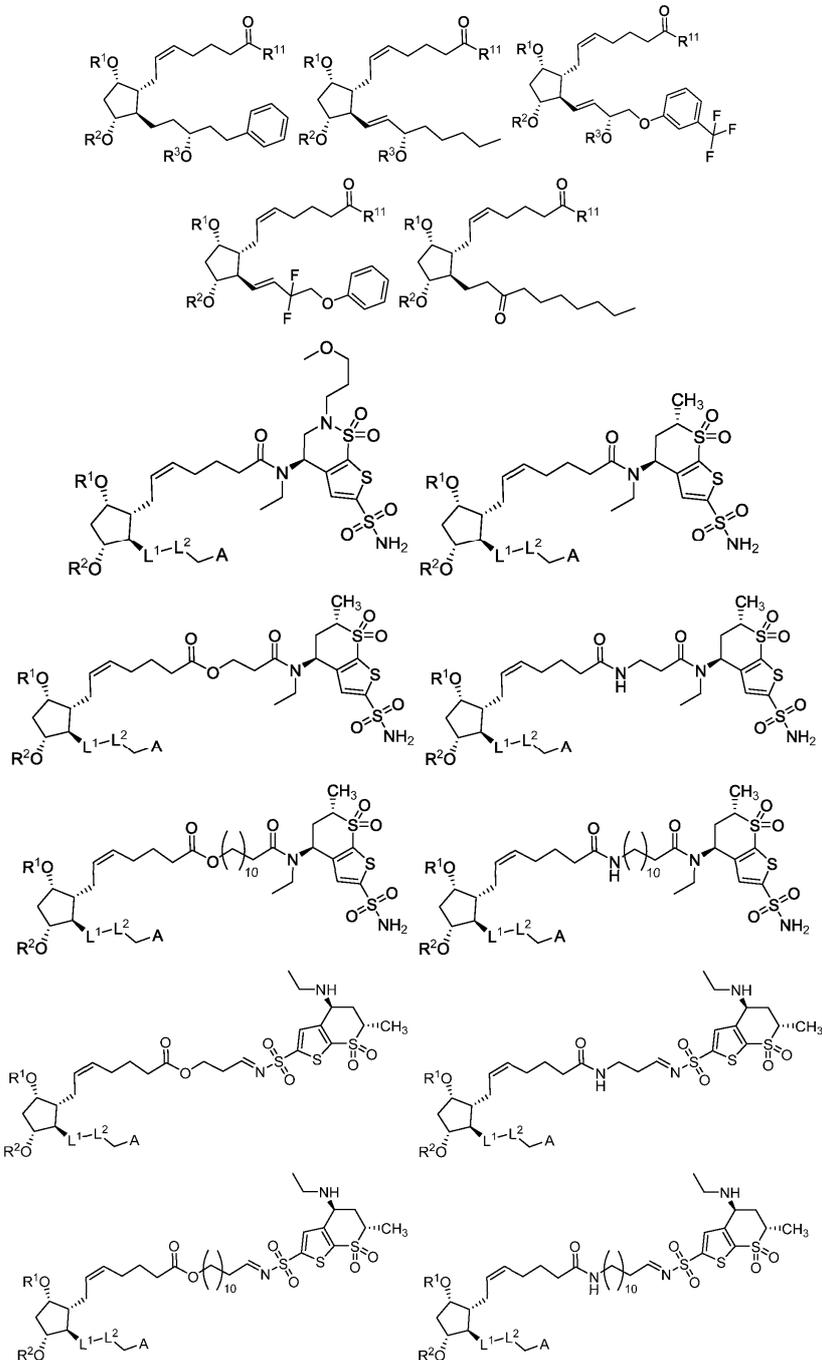


R^{13} выбирается из:

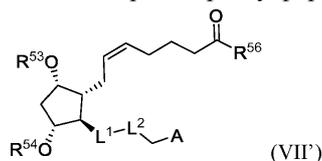


В различных вариантах выполнения изобретения $-C_4-C_{29}$, как используется в определении R^{11} , может быть $-C_4-C_{28}$, $-C_4-C_{26}$, $-C_4-C_{24}$, $-C_6-C_{22}$, $-C_6-C_{20}$, $-C_8-C_{18}$, $-C_8-C_{16}$, $-C_8-C_{14}$, C_8-C_{12} , C_8-C_{20} или C_6-C_{24} .

Неограничивающие примеры формулы VII включают:



Заявленное изобретение также относится к пролекарству формулы VII'



или фармацевтически приемлемой композиции с ним, его соли или изотопному производному;
 R^{53} и R^{54} независимо выбираются из $-C(O)R^4$, $-C(O)A$ и водорода, каждый из которых, кроме водорода, может быть необязательно замещен R^5 ;

R^{56} выбирается из:

(i) R^{57} ;

(ii) $-NH-C_4-C_{30}$ -алкенил- $C(O)R^{57}$, $-NH-C_4-C_{30}$ -алкинил- $C(O)R^{57}$, $-NH-C_4-C_{30}$ -алкенилалкинил- $C(O)R^{57}$, $-NH-C_2-C_{30}$ -алкил- $C(O)R^{57}$, $-O-C_4-C_{30}$ -алкенил- $C(O)R^{57}$, $-O-C_4-C_{30}$ -алкинил- $C(O)R^{57}$, $-O-C_4-C_{30}$ -алкенилалкинил- $C(O)R^{57}$, $-O-C_2-C_{30}$ -алкил- $C(O)R^{57}$, $-NH-C_4-C_{30}$ -алкенил- R^{57} , $-NH-C_4-C_{30}$ -алкинил- R^{57} , $-NH-C_4-C_{30}$ -алкенилалкинил- R^{57} , $-NH-C_2-C_{30}$ -алкил- R^{57} , $-O-C_4-C_{30}$ -алкенил- R^{57} , $-O-C_4-C_{30}$ -алкинил- R^{57} , $-O-C_4-C_{30}$ -алкенилалкинил- R^{57} и $-O-C_2-C_{30}$ -алкил- R^{57} ;

(iii) $-NH-C_4-C_{29}$ -алкенил- $CH=R^{58}$, $-NH-C_4-C_{29}$ -алкинил- $CH=R^{58}$, $-NH-C_4-C_{29}$ -алкенилалкинил- $CH=R^{58}$, $-NH-C_4-C_{29}$ -алкил- $CH=R^{58}$, $-O-C_4-C_{29}$ -алкенил- $CH=R^{58}$, $-O-C_4-C_{29}$ -алкинил- $CH=R^{58}$, $-O-C_4-C_{29}$ -алкенилалкинил- $CH=R^{58}$ и $-O-C_4-C_{29}$ -алкил- $CH=R^{58}$;

(iv) полиэтиленгликоля, полипропиленгликоля, полипропиленоксида, полимолочной кислоты и поли(молочной-со-гликолевой кислоты), полигликолевой кислоты или полиэфира, полиамида или другого биоразлагаемого полимера, каждый из которых замещен по меньшей мере одним L^4-R^{57} ;

(v) полиэтиленгликоля, полипропиленгликоля, полипропиленоксида, полимолочной кислоты и поли(молочной-со-гликолевой кислоты), полигликолевой кислоты или полиэфира, полиамида или другого биоразлагаемого полимера, каждый из которых замещен по меньшей мере одним фрагментом $L^5=R^{58}$;

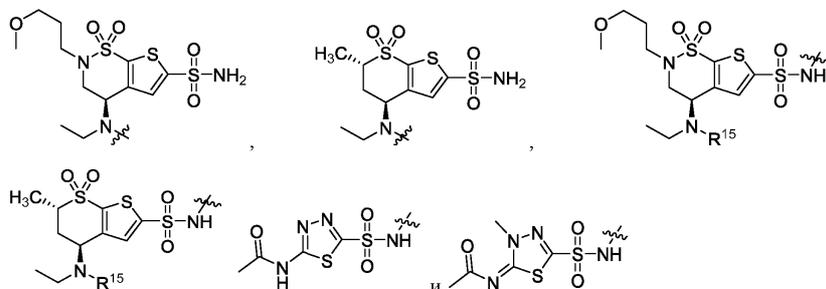
где R^{56} может быть дополнительно замещен R^5 , если позволяет валентность, с образованием стабильного соединения, и полученное соединение является фармацевтически приемлемым;

L^4 представляет собой связь, алкил, алкенил, алкинил, $-C(O)-$, $-C(S)-$, $-NH-$, $-N(\text{алкил})-$, $-O-$ или алкил- $C(O)-$;

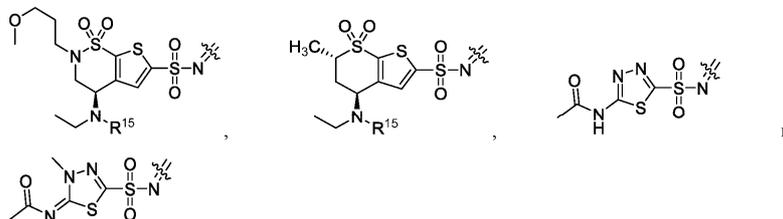
L^5 представляет собой двойную связь, алкил или алкенил;

В одном варианте выполнения изобретения $-C_4-C_{29}$, как используется в определении R^{56} , представляет собой $-C_4-C_{28}$, $-C_4-C_{26}$, $-C_4-C_{24}$, $-C_6-C_{22}$, $-C_6-C_{20}$, $-C_8-C_{18}$, $-C_8-C_{16}$, $-C_8-C_{14}$ или $-C_8-C_{12}$.

R^{57} выбирается из:

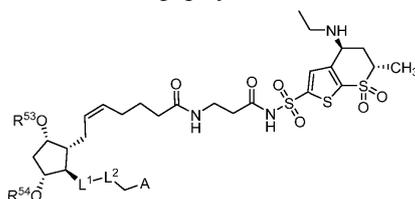


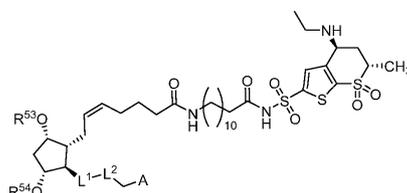
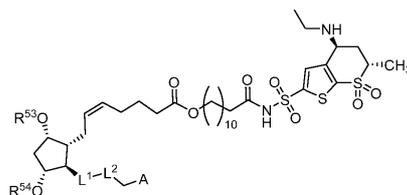
R^{58} выбирается из:



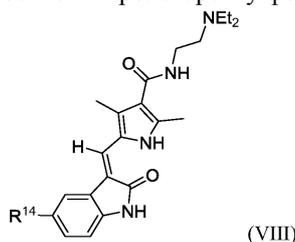
где A , R^4 , R^5 , R^{15} , L^1 и L^2 определены выше.

Неограничивающие примеры соединений формулы VII' включают:





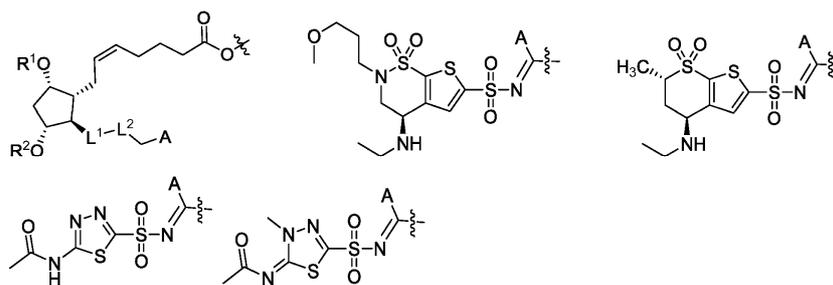
Заявленное изобретение также относится к пролекарству формулы VIII



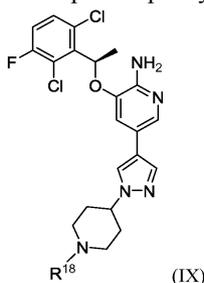
или фармацевтически приемлемой композиции с ним, его соли или изотопному производному.

Эта структура относится к Сунитинибу (продается в форме соли (-)-яблочной кислоты под наименованием SUTENT® компанией Pfizer и ранее был известен как SU11248), который представляет собой пероральный, маломолекулярный, многоцелевой ингибитор рецепторной тирозинкиназы (RTK), который был одобрен 26 января 2006 г. FDA для лечения карциномы почек (RCC) и устойчивой к иматинибу желудочно-кишечной стромальной опухоли (GIST). Сунитиниб был первым препаратом против рака, который одновременно был одобрен по двум различным показаниям. Сунитиниб ингибирует клеточную сигнализацию путем нацеливания на несколько рецепторных тирозинкиназ (RTK). К ним относятся все рецепторы для фактора роста тромбоцитов (PDGF-R) и рецепторы фактора роста эндотелия сосудов (VEGFR), которые играют определенную роль как в опухолевом ангиогенезе, так и в пролиферации опухолевых клеток. Одновременное ингибирование этих мишеней приводит как к сниженной опухолевой васкуляризации, так и к смерти раковых клеток и, в конечном счете, к уменьшению размера опухоли. Сунитиниб и его производные описаны в патентах США № 7211600; 6573293 и 7125905.

R¹⁴ выбирается из:



Заявленное изобретение также относится к пролекарству формулы IX



или фармацевтически приемлемой композиции с ним, его соли или изотопному производному.

R¹⁸ выбирается из -C(O)CH₂CH₂C₁₉-C₃₀-алкил-R⁵, -C(O)CH₂CH₂C₁₉-C₃₀-алкенил-R⁵,

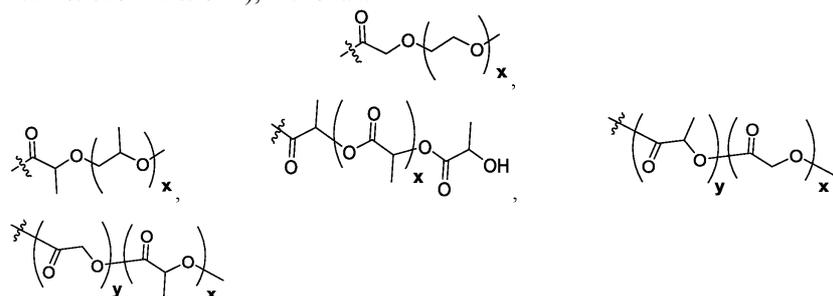
$-C(O)CH_2CH_2C_{19-C_{30}}$ -алкинил- R^5 , $-C(O)CH_2CH_2C_{19-C_{30}}$ -алкенилалкинил- R^5 , $-C(O)CH_2CH_2C_{19-C_{30}}$ -алкила, $-C(O)CH_2CH_2C_{19-C_{30}}$ -алкенила, $-C(O)CH_2CH_2C_{19-C_{30}}$ -алкинила, $-C(O)CH_2CH_2C_{19-C_{30}}$ -алкенилалкинила и R^{19} , где R^{18} может быть дополнительно необязательно дополнительно замещен R^5 (включая, например, второй R^5), если позволяет валентность, с образованием стабильного соединения, и полученное соединение является фармацевтически приемлемым.

В различных вариантах выполнения изобретения $-C_{19-C_{30}}$, как используется в определении R^{18} , представляет собой $-C_{19-C_{28}}$, $-C_{19-C_{26}}$, $-C_{19-C_{24}}$, $-C_{19-C_{22}}$, $-C_{19-C_{20}}$, $-C_{20-C_{28}}$, $-C_{20-C_{26}}$, $-C_{20-C_{24}}$, $-C_{20-C_{22}}$, $-C_{22-C_{28}}$, $-C_{22-C_{26}}$, $-C_{22-C_{24}}$ или $-C_{26-C_{28}}$.

R^{19} выбирается из:

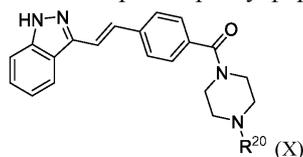
(i) остатка ненасыщенной жирной кислоты, включая, но без ограничения, карбонильный фрагмент из докозагексаеновой кислоты ($-C(O)(CH_2)_2(CHCH_2)_6CH_3$), докозатетраеновой кислоты, эврической кислоты или нервоновой кислоты;

(ii) полиэтиленгликоля, полипропиленгликоля, полипропиленоксида, полимолочной кислоты и поли(молочной-со-гликолевой кислоты), включая:



или полигликолевой кислоты, или полиэфира, полиамида или другого биоразлагаемого полимера, каждый из которых может быть завершен для завершения конечной валентности.

Заявленное изобретение также относится к пролекарству формулы X



или фармацевтически приемлемой композиции с ним, его соли или изотопному производному.

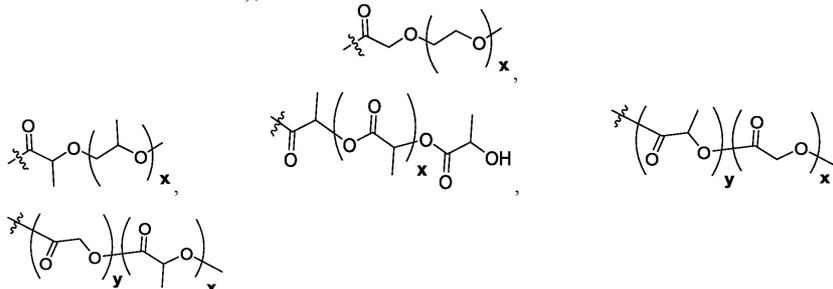
R^{20} выбирается из $-C(O)CH_2CH_2C_{9-C_{30}}$ -алкил- R^5 , $-C(O)CH_2CH_2C_{9-C_{30}}$ -алкенил- R^5 , $-C(O)CH_2CH_2C_{9-C_{30}}$ -алкинил- R^5 , $-C(O)CH_2CH_2C_{9-C_{30}}$ -алкенилалкинил- R^5 , $-C(O)CH_2CH_2C_{9-C_{30}}$ -алкила, $-C(O)CH_2CH_2C_{9-C_{30}}$ -алкенила, $-C(O)CH_2CH_2C_{9-C_{30}}$ -алкинила, $-C(O)CH_2CH_2C_{9-C_{30}}$ -алкенилалкинила и R^{21} .

В одном варианте выполнения изобретения $-C_{9-C_{30}}$, как используется в определении R^{20} , представляет собой $-C_{10-C_{28}}$, $-C_{11-C_{26}}$, $-C_{11-C_{24}}$, $-C_{12-C_{22}}$, $-C_{12-C_{20}}$, $-C_{12-C_{18}}$, $-C_{12-C_{16}}$ или $-C_{12-C_{14}}$.

R^{21} выбирается из:

(i) остатка ненасыщенной жирной кислоты, включая, но без ограничения, карбонильный фрагмент из линолевой кислоты ($-C(O)(CH_2)_7(CH)_2CH_2(CH)_2(CH_2)_4CH_3$), докозагексаеновой кислоты ($-C(O)(CH_2)_2(CHCH_2)_6CH_3$), эйкозапентаеновой кислоты ($-C(O)(CH_2)_3(CHCH_2)_5CH_3$), альфа-линолевой кислоты ($-C(O)(CH_2)_7(CHCH_2)_3CH_3$) стеариновой кислоты, γ -линолевой кислоты, архидоновой кислоты, докозатетраеновой кислоты, пальмитолеиновой кислоты, вакценовой кислоты, паулиновой кислоты, олеиновой кислоты, элаидиновой кислоты, гондоевой кислоты, эврической кислоты, нервоновой кислоты и мидовой кислоты, каждая из которых может быть дополнительно замещена R^5 , если позволяет валентность, с образованием стабильного соединения, и полученное соединение является фармацевтически приемлемым;

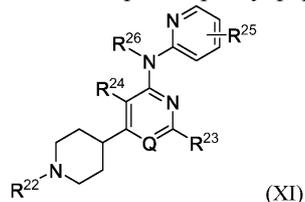
(ii) полиэтиленгликоля, полипропиленгликоля, полипропиленоксида, полимолочной кислоты и поли(молочной-со-гликолевой кислоты), включая:



или полигликолевой кислоты, или полиэфира, полиамида или другого биоразлагаемого полимера,

каждый из которых может быть завершен для завершения конечной валентности.

Заявленное изобретение также относится к пролекарству формулы XI



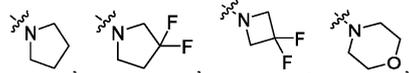
или фармацевтически приемлемой композиции с ним, его соли или изотопному производному,

Q выбирается из: N, CH и CR²³.

R²² выбирается из -C(O)CH₂CH₂C₁₁-C₃₀-алкил-R⁵, -C(O)CH₂CH₂C₁₁-C₃₀-алкенил-R⁵, -C(O)CH₂CH₂C₁₁-C₃₀-алкинил-R⁵, -C(O)CH₂CH₂C₁₁-C₃₀-алкенилалкинил-R⁵, -C(O)CH₂CH₂C₁₁-C₃₀-алкила, -C(O)CH₂CH₂C₁₁-C₃₀-алкенила, -C(O)CH₂CH₂C₁₁-C₃₀-алкинила, -C(O)CH₂CH₂C₁₁-C₃₀-алкенилалкинила и R²¹, где R²² может быть дополнительно замещен R⁵ (включая, например, второй R⁵), если позволяет валентность, с образованием стабильного соединения, и полученное соединение является фармацевтически приемлемым.

В одном варианте выполнения изобретения -C₁₁-C₃₀, как используется в определении R²², представляет собой -C₁₂-C₂₈, -C₁₃-C₂₆, -C₁₃-C₂₄, -C₁₃-C₂₂, -C₁₃-C₂₀, -C₁₃-C₁₈, -C₁₃-C₁₆ или -C₁₃-C₁₄.

R²³, R²⁴ и R²⁵ независимо выбираются из водорода, галогена, гидроксила, циано, меркапто, нитро, amino, арила, алкила, алкокси, алкенила, алкинила, циклоалкила, циклоалкилалкила, гетероциклила, гетероциклоалкила, арила, арилалкила, гетероарила, гетероарилалкила, арилокси, -S(O)₂-алкила, -S(O)алкила, -P(O)(O-алкил)₂, B(OH)₂, -Si(CH₃)₃, -COOH, -COO-алкила, -CONH₂,

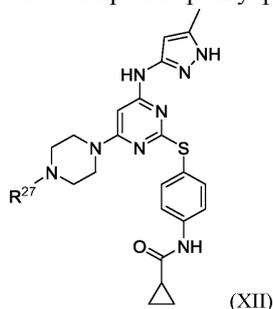


каждый из которых, за исключением галогена, нитро и циано, может быть необязательно замещен, например, галогеном, алкилом, арилом, гетероциклом или гетероарилом;

R²⁶ выбирается из H, C(O)A, -C₀-C₁₀-алкил-R⁵, -C₀-C₁₀-алкенил-R⁵, -C₀-C₁₀-алкинил-R⁵, -C₂-C₁₀-алкенила и -C₂-C₁₀-алкинила.

В одном варианте выполнения изобретения -C₂-C₁₀, как используется в R²⁶, представляет собой -C₄-C₁₀, -C₆-C₁₀ или -C₈-C₁₀.

Заявленное изобретение также относится к пролекарству формулы XII

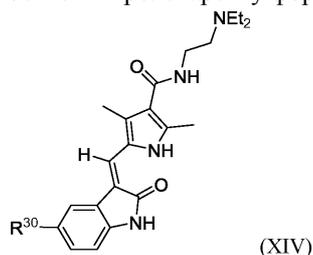


или фармацевтически приемлемой композиции с ним, его соли или изотопному производному,

R²⁷ выбирается из -C(O)CH₂CH₂C₀-C₃₀-алкил-R⁵, -C(O)CH₂CH₂C₀-C₃₀-алкенил-R⁵, -C(O)CH₂CH₂C₀-C₃₀-алкинил-R⁵, -C(O)CH₂CH₂C₀-C₃₀-алкенилалкинил-R⁵, -C(O)CH₂CH₂C₀-C₃₀-алкила, -C(O)CH₂CH₂C₀-C₃₀-алкенила, -C(O)CH₂CH₂C₀-C₃₀-алкинила, -C(O)CH₂CH₂C₀-C₃₀-алкенилалкинила и R²¹.

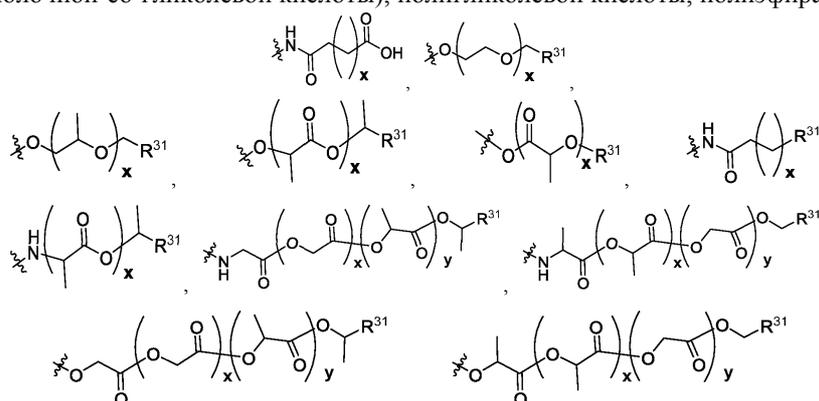
В различных вариантах выполнения изобретения -C₀-C₃₀, как используется в R²⁷, представляет собой -C₀-C₂₈, -C₀-C₂₆, -C₀-C₂₄, -C₀-C₂₂, -C₀-C₂₀, -C₀-C₁₈, -C₀-C₁₆, -C₀-C₁₄, -C₀-C₁₂ или -C₀-C₁₁, -C₀-C₁₀, -C₀-C₈, -C₀-C₆, -C₀-C₄, -C₀-C₂, -C₂-C₂₈, -C₄-C₂₆, -C₄-C₂₄, -C₄-C₂₂, -C₄-C₂₀, -C₆-C₁₈, -C₆-C₁₆, -C₆-C₁₄, -C₆-C₁₂, -C₄-C₁₁, -C₀-C₁₀, -C₀-C₈, -C₀-C₆, -C₀-C₄ или -C₀-C₂.

Заявленное изобретение также относится к пролекарству формулы XIV



или фармацевтически приемлемой композиции с ним, его соли или изотопному производному,

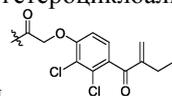
R^{30} выбирается из полиэтиленгликоля, полипропиленгликоля, полипропиленоксида, полимолочной кислоты, поли(молочной-со-гликолевой кислоты), полигликолевой кислоты, полиэфира, полиамида,



и других биоразлагаемых полимеров, где R^{30} необязательно замещен R^{31} и каждый R^{30} с концевой гидроксид- или карбоксигруппой может быть замещен с образованием простого или сложного эфира;

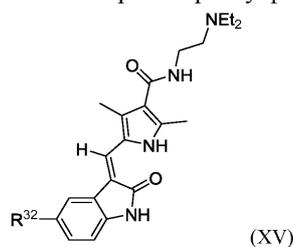
R^{31} представляет собой водород, А, $-COOH$, $-C(O)A$, арил, алкил, алкокси, алкенил, алкинил, циклоалкил, циклоалкилалкил, гетероциклил, гетероциклоалкил, арил, арилалкил, гетероарил,

гетероарилалкил, арилокси, полиэтиленгликоль или



где x, y и А определены выше.

Заявленное изобретение также относится к пролекарству формулы XV

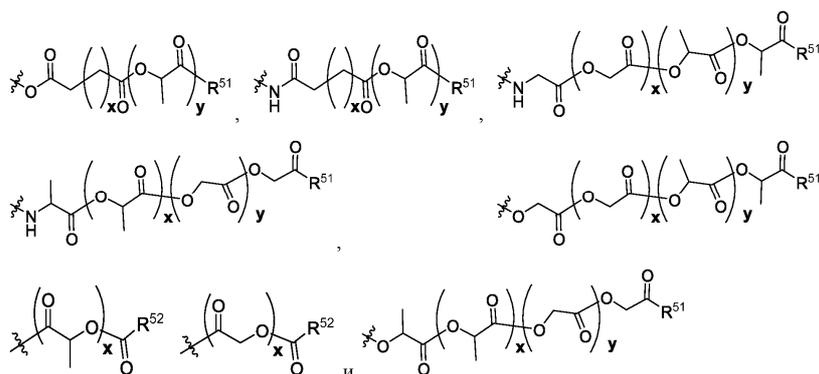


или фармацевтически приемлемой композиции с ним, его соли или изотопному производному.

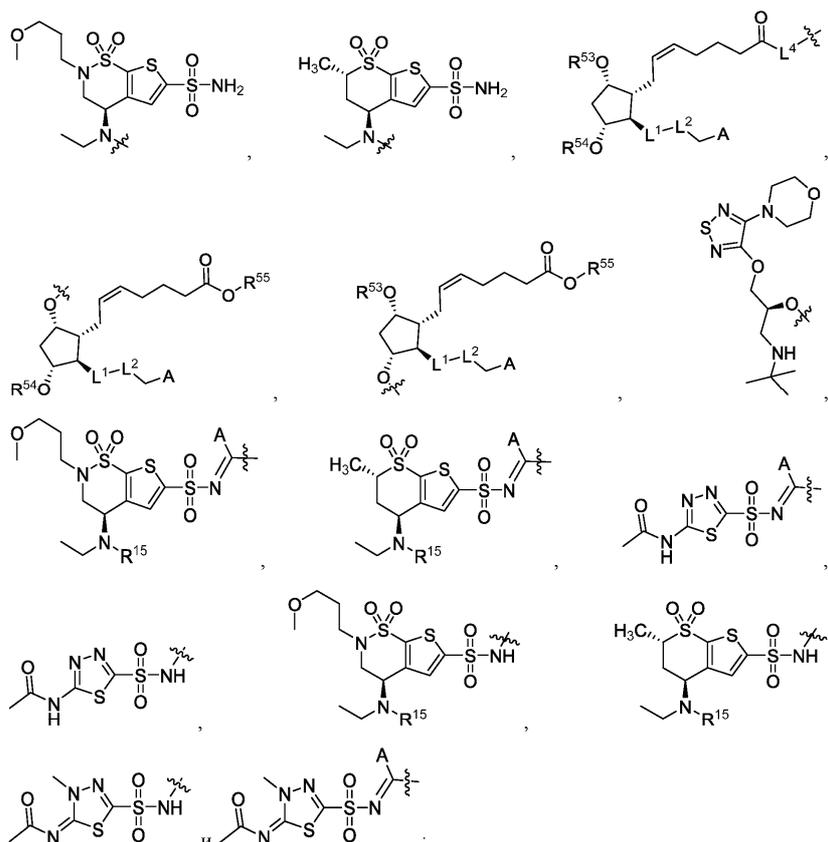
R^{32} выбирается из R^{35} , R^{51} , алкила, алкилокси, полиэтиленгликоля, полипропиленгликоля, полипропиленоксида, полимолочной кислоты, поли(молочной-со-гликолевой кислоты), полигликолевой кислоты, полиэфира, полиамида или другого биоразлагаемого полимера, где каждый R^{32} , отличный от R^{35} и R^{51} , замещен по меньшей мере одним L^4-R^{51} ;

где R^{32} может быть дополнительно замещен R^5 , если позволяет валентность, с образованием стабильного соединения, и полученное соединение является фармацевтически приемлемым;

R^{35} выбирается из:



R^{51} выбирается из:



R^{53} и R^{54} независимо выбираются из $-C(O)R^4$, $C(O)A$ и водорода, каждый из которых, за исключением водорода, может быть необязательно замещен R^5 ;

R^{55} выбирается из:

(i) полиэтиленгликоля, полипропиленгликоля, полипропиленоксида, полимолочной кислоты и поли(молочной-со-гликолевой кислоты), полигликолевой кислоты или полиэфира, полиамида или другого биоразлагаемого полимера, где концевая гидроксигруппа или карбоксигруппа может быть замещена с получением простого или сложного эфира соответственно;

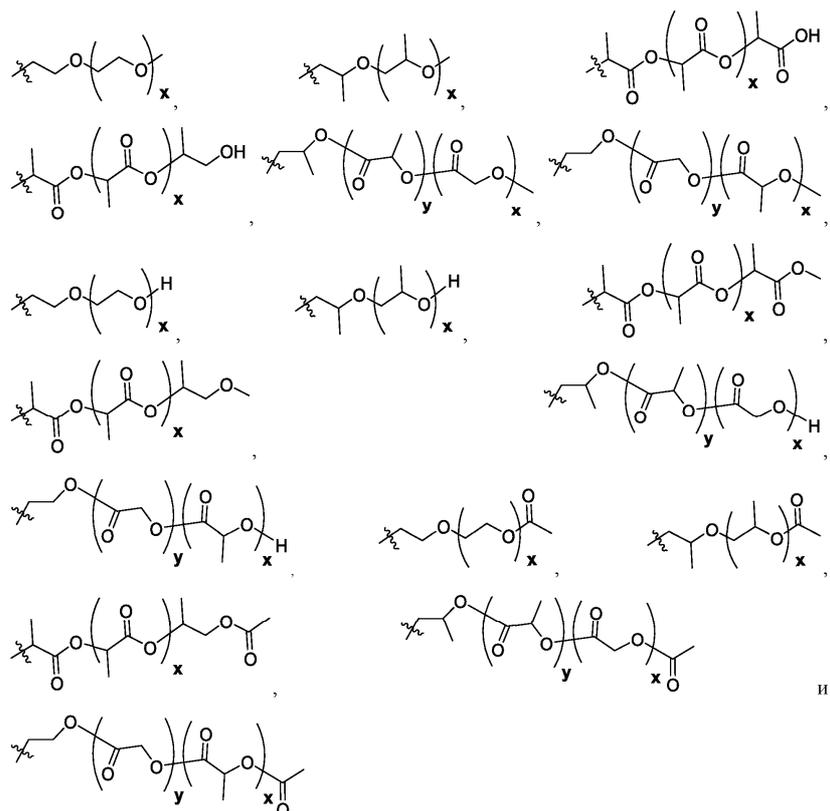
(ii) $-C_{10}-C_{30}$ -алкил- R^5 , $-C_{10}-C_{30}$ -алкенил- R^5 , $-C_{10}-C_{30}$ -алкинил- R^5 , $-C_{10}-C_{30}$ -алкенилалкинил- R^5 , $-C_{10}-C_{30}$ -алкила, $-C_{10}-C_{30}$ -алкенила, $-C_{10}-C_{30}$ -алкинила, $-C_{10}-C_{30}$ -алкенилалкинила;

(iii) остатка ненасыщенной жирной кислоты, включающего, но без ограничения, углеродный фрагмент из линолевой кислоты $(-(CH_2)_8(CH)CH_2(CH_2)(CH_2)_4CH_3)$, докозагексаеновой кислоты $(-(CH_2)_3(CH)CH(CH_2)_6CH_3)$, эйкозапентаеновой кислоты $(-(CH_2)_4(CH)CH(CH_2)_5CH_3)$, альфа-линолевой кислоты $(-(CH_2)_8(CH)CH(CH_2)_3CH_3)$, стеариновой кислоты, γ -линолевой кислоты, арахидоновой кислоты, докозатетраеновой кислоты, пальмитолеиновой кислоты, вакценовой кислоты, пауллиновой кислоты, олеиновой кислоты, элаидиновой кислоты, гондоевой кислоты, эврической кислоты, нервоновой кислоты и мидовой кислоты;

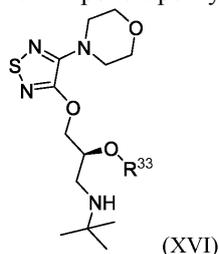
(iv) алкила, циклоалкила, циклоалкилалкила, гетероцикла, гетероциклоалкила, арилалкила, гетероарилалкила;

где A, x, y, R^5 , L^1 и L^2 определены выше.

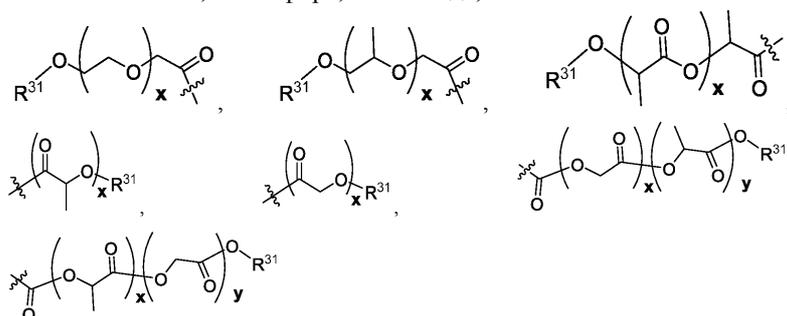
Неограничивающие примеры R^{55} включают:



Заявленное изобретение также относится к пролекарству формулы XVI



или фармацевтически приемлемой композиции с ним, его соли или изотопному производному, R^{33} выбирается из: карбонилсвязанного полиэтиленгликоля, карбонилсвязанного полипропиленгликоля, карбонилсвязанного полипропиленоксида, полимолочной кислоты и поли(молочной-со-гликолевой кислоты), полигликолевой кислоты, полиэфира, полиамида,



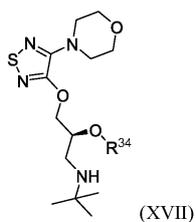
или другого биоразлагаемого полимера, где каждый R^{33} необязательно замещен R^{31} и каждый из R^{33} с концевой гидроксид- или карбоксигруппой может быть замещен с образованием простого или сложного эфира соответственно.

В одном варианте выполнения изобретения R^{31} представляет собой $-C(O)A$, алкил или PEG.

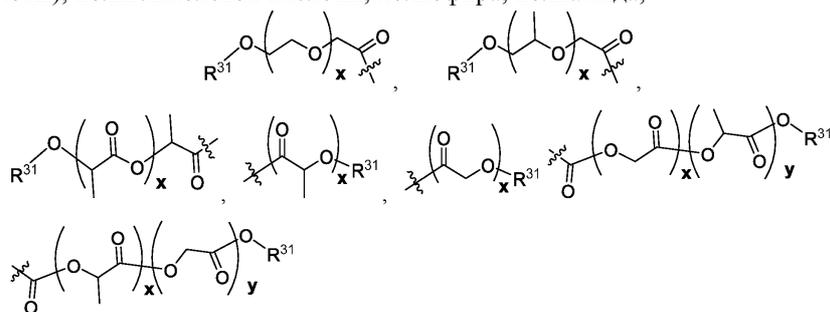
В одном варианте выполнения изобретения R^{31} представляет собой $-C(O)A$, где A представляет собой метил.

В одном варианте выполнения изобретения R^{33} представляет собой

Заявленное изобретение также относится к пролекарству формулы XVII

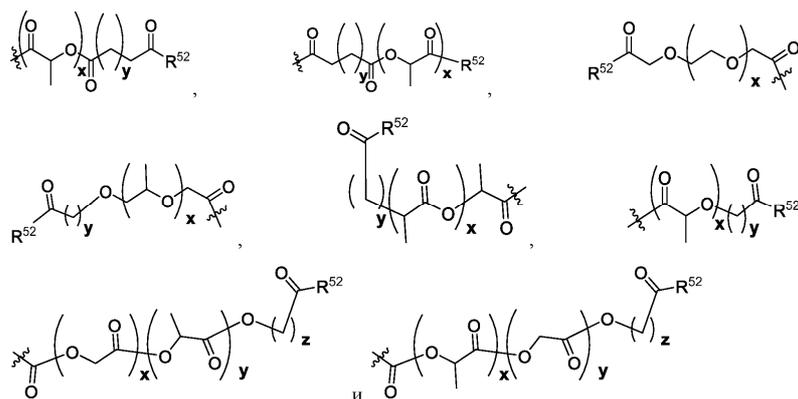


или фармацевтически приемлемой композиции с ним, его соли или изотопному производному, R^{34} выбирается из R^{36} , карбонилсвязанного полиэтиленгликоля, карбонилсвязанного полипропиленгликоля, карбонилсвязанного полипропиленоксида, полимолочной кислоты и поли(молочной-согликолевой кислоты), полигликолевой кислоты, полиэфира, полиамида,

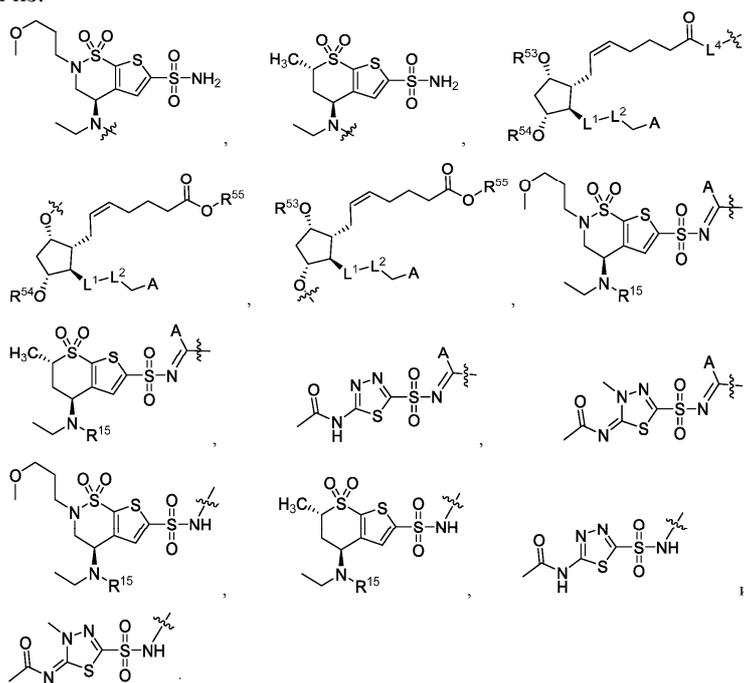


или другого биоразлагаемого полимера, причем каждый R^{34} , отличный от R^{36} , замещен по меньшей мере одним L^4 - R^{52} ;

R^{36} выбирается из:



R^{52} выбирается из:



z представляет собой 0, 1, 2, 3, 4 или 5;

R^{53} и R^{54} независимо выбираются из $-C(O)R^4$, $C(O)A$ и водорода, каждый из которых, за исключением водорода, может быть необязательно замещен R^5 ;

R^{55} выбирается из:

(i) полиэтиленгликоля, полипропиленгликоля, полипропиленоксида, полимолочной кислоты и поли(молочной-со-гликолевой кислоты), полигликолевой кислоты или полиэфира, полиамида или других биоразлагаемых полимеров, где концевая гидроксид- или карбоксигруппа может быть замещена с получением простого или сложного эфира соответственно;

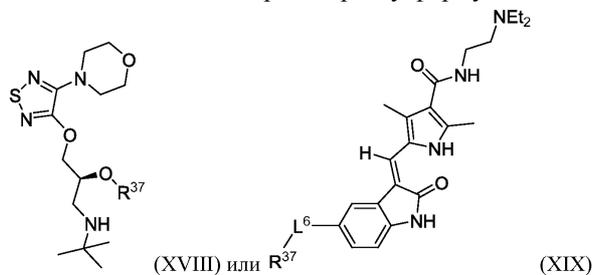
(ii) $-C_{10}-C_{30}$ -алкил- R^5 , $-C_{10}-C_{30}$ -алкенил- R^5 , $-C_{10}-C_{30}$ -алкинил- R^5 , $-C_{10}-C_{30}$ -алкенилалкинил- R^5 , $-C_{10}-C_{30}$ -алкила, $-C_{10}-C_{30}$ -алкенила, $-C_{10}-C_{30}$ -алкинила, $-C_{10}-C_{30}$ -алкенилалкинила;

(iii) остатка ненасыщенной жирной кислоты, включающего, но без ограничения, углеродный фрагмент из линолевой кислоты $-(CH_2)_8(CH_2)CH_2(CH_2)_4CH_3$, докозагексаеновой кислоты $-(CH_2)_3(CH_2)CH_2(CH_2)_6CH_3$, эйкозапентаеновой кислоты $-(CH_2)_4(CH_2)CH_2(CH_2)_5CH_3$, альфа-линолевой кислоты $-(CH_2)_8(CH_2)CH_2(CH_2)_3CH_3$, стеариновой кислоты, γ -линолевой кислоты, арахидоновой кислоты, докозатетраеновой кислоты, пальмитолеиновой кислоты, вакценовой кислоты, пауллиновой кислоты, олеиновой кислоты, элаидиновой кислоты, гондоевой кислоты, эврической кислоты, нервоновой кислоты или мидовой кислоты;

(iv) алкила, циклоалкила, циклоалкилалкила, гетероцикла, гетероциклоалкила, арилалкила, гетероарилалкила;

где A, x, y, R^5 , L^1 и L^2 определены выше.

Заявленное изобретение также относится к пролекарству формулы XVIII или формулы XIX:

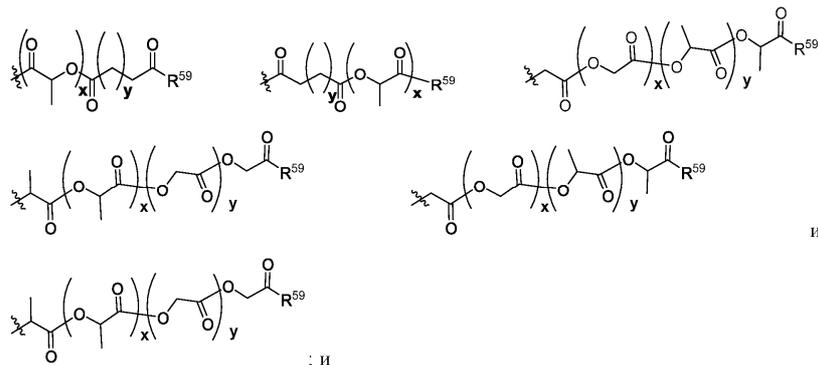


или фармацевтически приемлемой композиции с ним, его соли или изотопному производному,

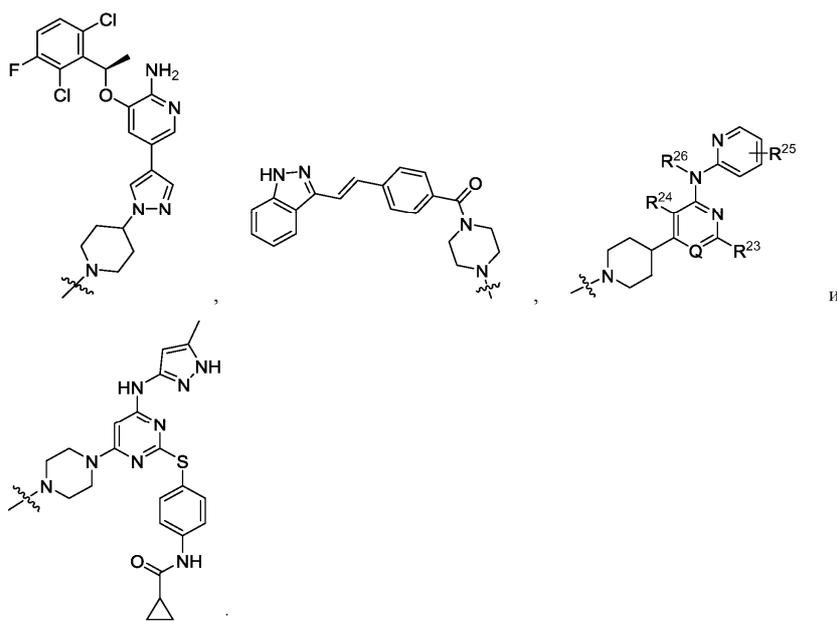
R^{37} выбирается из R^{38} , полиэтиленгликоля, полипропиленгликоля, полипропиленоксида, полимолочной кислоты, поли(молочной-со-гликолевой кислоты), полигликолевой кислоты, полиэфира, полиамида или другого биоразлагаемого полимера, причем каждый R^{37} , отличный от R^{38} , замещен по меньшей мере одним L^4-R^{59} ;

L^6 выбирается из $-O-$, $-NH-$, $-N(\text{алкил})_{1-4}-$, $-C(O)O-$, $-S-$, $-C(O)-$ и $-OC(O)-$;

R^{38} выбирается из:

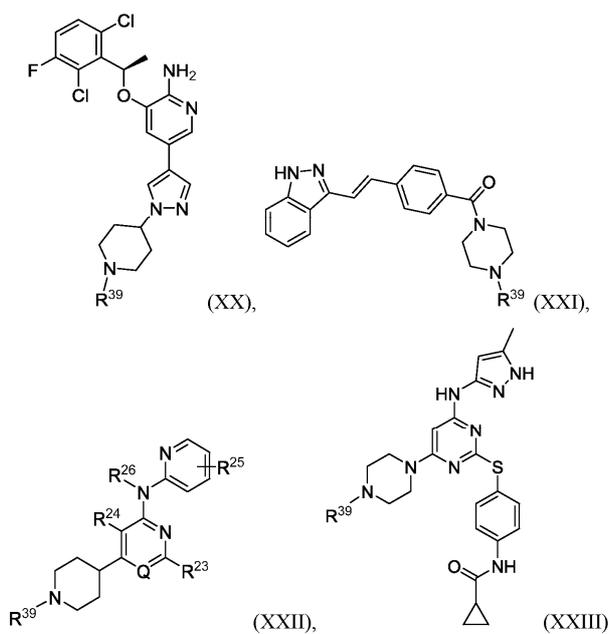


R^{59} выбирается из:

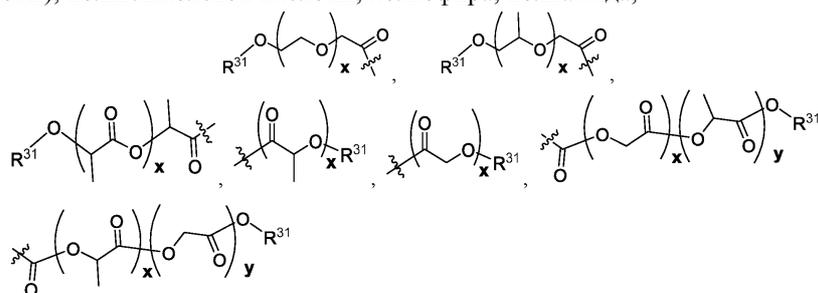


где x , y , R^{24} , R^{25} , R^{26} и L^4 определены выше.

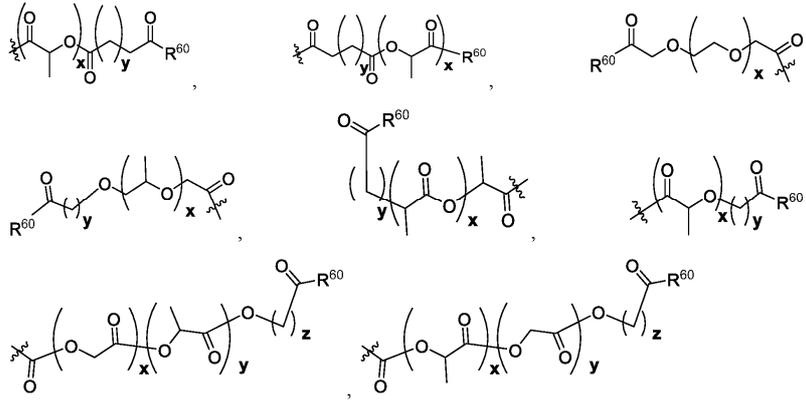
Настоящее изобретение также относится к пролекарству формулы XX, формулы XXI, формулы XXII, формулы XXIII:



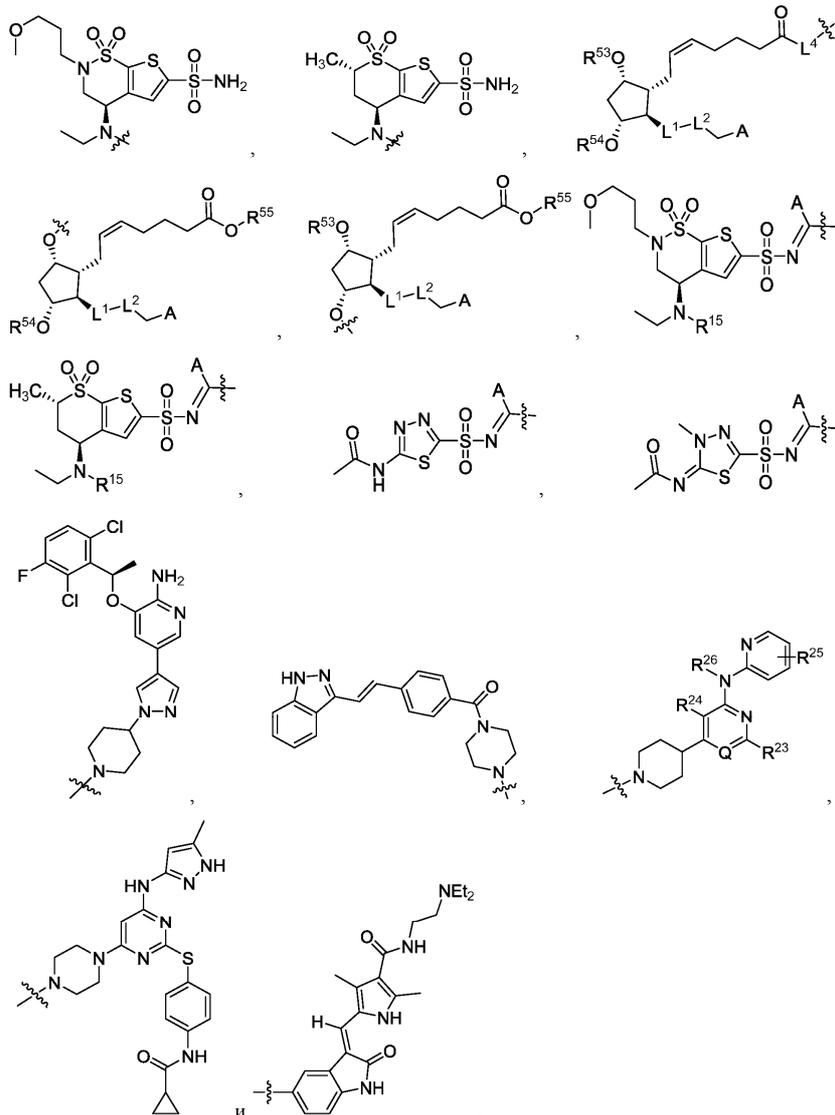
или фармацевтически приемлемой композиции с ним, его соли или изотопному производному, R^{39} выбирается из: R^{40} , карбонилсвязанного полиэтиленгликоля, карбонилсвязанного полипропиленгликоля, карбонилсвязанного полипропиленоксида, полимолочной кислоты и поли(молочной-соглицоловой кислоты), полиглицоловой кислоты, полиэфира, полиамида,



или другого биоразлагаемого полимера, где каждый R^{39} , отличный от R^{40} , замещен по меньшей мере одним L^4 - R^{60} ;
 R^{40} выбирается из:



R^{60} выбирается из:

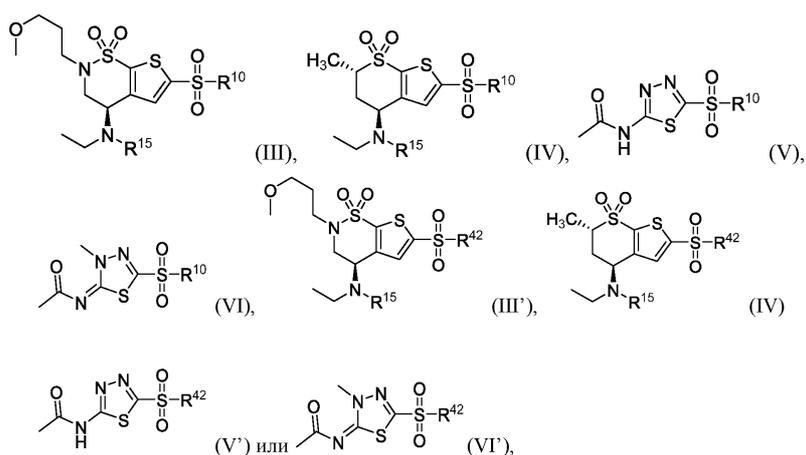


В альтернативном варианте выполнения изобретения фрагмент $\begin{matrix} H & H \\ \diagdown & / \\ C \\ \diagup & \diagdown \\ X & X \end{matrix}$ в группе R, который может быть замещен R^5 , как определено в настоящем документе, вместо этого замещен оксо с образованием .

В другом альтернативном варианте выполнения изобретения x представляет собой 0.

В другом альтернативном варианте выполнения изобретения y представляет собой 0.

В другом варианте выполнения изобретение относится к соединению, выбранному из следующего:



где R¹⁵ такой, как определено выше;

R¹⁰ или R⁴² выбирается из -NHC(O)C₁₋₂₀алкила, -NHC(O)C₁₋₂₀алкенила, -NHC(O)C₁₋₂₀алкинила, -NHC(O)(C₁₋₂₀алкила по меньшей мере с одним заместителем R⁵ в алкильной цепи), -NHC(O)(C₁₋₂₀алкенила по меньшей мере с одним заместителем R⁵ в алкенильной цепи), -NHC(O)(C₁₋₂₀алкинила по меньшей мере с одним заместителем R⁵ в алкинильной цепи), -NH(молочная кислота)₂₋₂₀C(O)C₁₋₂₀алкила, -NH(молочная кислота)₂₋₁₀C(O)C₁₋₂₀алкила, -NH(молочная кислота)₄₋₂₀C(O)C₁₋₂₀алкила, -NH(молочная кислота)₂₋₂₀C(O)C₁₋₁₀алкила, -NH(молочная кислота)₂₋₂₀C(O)C₄₋₁₀алкила, -NH(молочная кислота)₂₋₂₀C(O)OH, -NH(молочная кислота)₂₋₁₀C(O)OH, NH(молочная кислота)₄₋₂₀C(O)OH, -NH(молочная кислота)₂₋₁₀C(O)OH, -NH(молочная кислота)₄₋₁₀C(O)OH, -NH(лактид-со-гликолид)₂₋₁₀C(O)C₁₋₂₀алкила, -NH(лактид-со-гликолид)₄₋₁₀C(O)C₁₋₂₀алкила, -NH(лактид-со-гликолид)₂₋₁₀C(O)C₁₋₁₀алкила, -NH(лактид-со-гликолид)₂₋₁₀C(O)C₄₋₂₀алкила, -NH(гликолевая кислота)₂₋₁₀C(O)C₁₋₁₀алкила, -NH(гликолевая кислота)₄₋₁₀C(O)C₁₋₁₀алкила, -NH(молочная кислота)₄₋₁₀C(O)C₁₋₁₀алкила, -NH(молочная кислота)₂₋₁₀C(O)C₁₋₂₀алкила, -NH(молочная кислота)₂₋₁₀C(O)C₄₋₁₀алкила, -NH(молочная кислота)₂₋₁₀C(O)C₄₋₁₀алкила и -NH(молочная кислота)₂₋₁₀C(O)C₄₋₁₀алкила.

Заявленное изобретение также относится к фармацевтическим композициям, содержащим соединение или соль формулы I, формулы II, формулы II', формулы III, формулы IV, формулы V, формулы VI, формулы III', формулы IV', формулы V', формулы VI', формулы VII, формулы VII', формулы VIII, формулы IX, формулы X, формулы XI, формулы XII, формулы XIV, формулы XV, формулы XVI, формулы XVII, формулы XVIII, формулы XIX, формулы XX, формулы XXI, формулы XXII или формулы XXIII вместе с фармацевтически приемлемым носителем.

Заявленное изобретение также относится к способам лечения или профилактики глазных расстройств, включая глаукому, опосредованное карбоангидразой расстройство, расстройство или нарушение, связанное с увеличением внутриглазного давления (IOP), расстройство, опосредованное синтазой оксида азота (NOS), расстройством, связанное с нейропротекцией, такое как для регенерирования/восстановления зрительных нервов, аллергического конъюнктивита, переднего увеита, катаракты, сухой или мокрой возрастной макулярной дегенерации (AMD) или диабетической ретинопатии, включающим введение терапевтически эффективного количества соединения или соли или формулы I, формулы II, формулы II', формулы III, формулы IV, формулы V, формулы VI, формулы III', формулы IV', формулы V', формулы VI', формулы VII, формулы VII', формулы VIII, формулы IX, формулы X, формулы XI, формулы XII, формулы XIV, формулы XV, формулы XVI, формулы XVII, формулы XVIII, формулы XIX, формулы XX, формулы XXI, формулы XXII или формулы XXIII хозяину, включая человека, нуждающемуся в таком лечении.

В другом варианте выполнения изобретение относится к эффективному количеству соединения формулы I, формулы II, формулы II', формулы III, формулы IV, формулы V, формулы VI, формулы III', формулы IV', формулы V', формулы VI', формулы VII, формулы VII', формулы VIII, формулы IX, формулы X, формулы XI, формулы XII, формулы XIV, формулы XV, формулы XVI, формулы XVII, формулы XVIII, формулы XIX, формулы XX, формулы XXI, формулы XXII или формулы XXIII для снижения внутриглазного давления (IOP), вызванного глаукомой. В альтернативном варианте выполнения изобретения соединение формулы I, формулы II, формулы II', формулы III, формулы IV, формулы V, формулы VI, формулы III', формулы IV', формулы V', формулы VI', формулы VII, формулы VII', формулы VIII, формулы IX, формулы X, формулы XI, формулы XII, формулы XIV, формулы XV, формулы XVI, формулы XVII, формулы XVIII, формулы XIX, формулы XX, формулы XXI, формулы XXII или формулы XXIII может быть использовано для снижения внутриглазного давления (IOP), независимо от того, связано ли оно с глаукомой.

В одном варианте выполнения изобретения расстройство связано с увеличением внутриглазного давления (IOP), вызванного потенциальным или ранее плохим соблюдением пациентом режима лечения

глаукомы. В еще одном варианте выполнения изобретения расстройство связано с потенциальной или плохой нейропротекцией через нейрональную синтазу оксида азота (NOS). Действующее соединение или его соль или пролекарство, раскрытые в настоящем документе, могут, таким образом, тормозить или ингибировать глаукому у хозяина путем введения подходящим образом эффективного количества нуждающемуся в этом хозяину, обычно человеку.

Изобретение также относится к способам лечения расстройства, связанного с глаукомой, повышенным внутриглазным давлением (IOP) и повреждением зрительного нерва, вызванным либо высоким внутриглазным давлением (IOP), либо нейрональной синтазой оксида азота (NOS), которые включают введение эффективного количества соединения формулы I, формулы II, формулы II', формулы III, формулы IV, формулы V, формулы VI, формулы III', формулы IV', формулы V', формулы VI', формулы VII, формулы VII', формулы VIII, формулы IX, формулы X, формулы XI, формулы XII, формулы XIV, формулы XV, формулы XVI, формулы XVII, формулы XVIII, формулы XIX, формулы XX, формулы XXI, формулы XXII или формулы XXIII или их фармацевтически приемлемой соли, необязательно, в фармацевтически приемлемом носителе.

Изобретение также относится к способам лечения расстройства, связанного с возрастной макулярной дегенерацией (AMD), которые включают введение эффективного количества соединения формулы I, формулы II, формулы II', формулы III, формулы IV, формулы V, формулы VI, формулы III', формулы IV', формулы V', формулы VI', формулы VII, формулы VII', формулы VIII, формулы IX, формулы X, формулы XI, формулы XII, формулы XIV, формулы XV, формулы XVI, формулы XVII, формулы XVIII, формулы XIX, формулы XX, формулы XXI, формулы XXII или формулы XXIII или их фармацевтически приемлемой соли, необязательно, в фармацевтически приемлемом носителе.

Изобретение также относится к способам лечения расстройства, в котором участвует ингибитор карбоангидразы, для лечения пациента, нуждающегося в этом.

Настоящее изобретение включает по меньшей мере следующие признаки:

(a) соединения формулы I, формулы II, формулы II', формулы III, формулы IV, формулы V, формулы VI, формулы III', формулы IV', формулы V', формулы VI', формулы VII, формулы VII', формулы VIII, формулы IX, формулы X, формулы XI, формулы XII, формулы XIV, формулы XV, формулы XVI, формулы XVII, формулы XVIII, формулы XIX, формулы XX, формулы XXI, формулы XXII или формулы XXIII, как описаны в настоящем документе, и их фармацевтически приемлемые соли и пролекарства (каждый из которых и все их подтипы и виды рассматриваются индивидуально и конкретно описаны);

(b) формула I, формула II, формула II', формула III, формула IV, формула V, формула VI, формула III', формула IV', формула V', формула VI', формула VII, формула VII', формула VIII, формула IX, формула X, формула XI, формула XII, формула XIV, формула XV, формула XVI, формула XVII, формула XVIII, формула XIX, формула XX, формула XXI, формула XXII или формула XXIII, как описаны в настоящем документе, и их фармацевтически приемлемые соли и пролекарства для применения в лечении или предупреждении глазного расстройства, как описано в настоящем документе далее;

(c) формула I, формула II, формула II', формула III, формула IV, формула V, формула VI, формула IV', формула IV', формула V', формула VI', формула VII, формула VII', формула VIII, формула IX, формула X, формула XI, формула XII, формула XIV, формула XV, формула XVI, формула XVII, формула XVIII, формула XIX, формула XX, формула XXI, формула XXII или формула XXIII, как описаны в настоящем документе, и их фармацевтически приемлемые соли и пролекарства для применения в лечении или предупреждении расстройств, связанных с глазным расстройством, таким как глаукома, расстройство, опосредованное карбоангидразой, расстройство или нарушение, связанное с увеличением внутриглазного давления (IOP), расстройство, опосредованное синтазой оксида азота (NOS), расстройство, связанное с нейропротекцией, такое как регенерация/восстановление зрительных нервов, аллергический конъюнктивит, передний увеит, катаракта, сухая или влажная возрастная макулярная дегенерация (AMD) или диабетическая ретинопатия;

(d) применение формулы I, формулы II, формулы II', формулы III, формулы IV, формулы V, формулы VI, формулы III', формулы IV', формулы V', формулы VI', формулы VII, формулы VII', формулы VIII, формулы IX, формулы X, формулы XI, формулы XII, формулы XIV, формулы XV, формулы XVI, формулы XVII, формулы XVIII, формулы XIX, формулы XX, формулы XXI, формулы XXII или формулы XXIII и их фармацевтически приемлемых солей и пролекарств для изготовления лекарственного средства для применения в лечении или предупреждении глаукомы и расстройств, связанных с повышенным внутриглазным давлением (IOP) или повреждением нервов, связанным либо с IOP, либо с синтазой оксида азота (NOS) и с другими нарушениями, описанными далее в настоящем документе;

(e) применение формулы I, формулы II, формулы II', формулы III, формулы IV, формулы V, формулы VI, формулы III', формулы IV', формулы V', формулы VI', формулы VII, формулы VII', формулы VIII, формулы IX, формулы X, формулы XI, формулы XII, формулы XIV, формулы XV, формулы XVI, формулы XVII, формулы XVIII, формулы XIX, формулы XX, формулы XXI, формулы XXII или формулы XXIII и их фармацевтически приемлемых солей и пролекарств для изготовления лекарственного средства для применения в лечении или предупреждении возрастной макулярной дегенерации (AMD) и других

нарушений, описанных далее в настоящем документе;

(f) способ получения лекарственного средства, предназначенного для терапевтического применения в лечении или предупреждении глаукомы, и расстройств, связанных с повреждением нервов, относящихся как к (ИОР), так и синтазе оксида азота (NOS), и других нарушений, описанных далее в настоящем документе, характеризующийся тем, что формулы I, формулы II, формулы II', формулы III, формулы IV, формулы V, формулы VI, формулы III', формулы IV', формулы V', формулы VI', формулы VII, формулы VII', формулы VIII, формулы IX, формулы X, формулы XI, формулы XII, формулы XIV, формулы XV, формулы XVI, формулы XVII, формулы XVIII, формулы XIX, формулы XX, формулы XXI, формулы XXII или формулы XXIII, как описано в настоящем документе, применяются в производстве;

(g) фармацевтическая композиция, содержащая эффективное для лечения хозяина количество формулы I, формулы II, формулы II', формулы III, формулы IV, формулы V, формулы VI, формулы III', формулы IV', формулы V', формулы VI', формулы VII, формулы VII', формулы VIII, формулы IX, формулы X, формулы XI, формулы XII, формулы XIV, формулы XV, формулы XVI, формулы XVII, формулы XVIII, формулы XIX, формулы XX, формулы XXI, формулы XXII или формулы XXIII или его фармацевтически приемлемой соли или пролекарства вместе с фармацевтически приемлемым носителем или разбавителем;

(h) формула I, формула II, формула II', формула III, формула IV, формула V, формула VI, формула III', формула IV', формула V', формула VI', формула VII, формула VII', формула VIII, формула IX, формула X, формула XI, формула XII, формула XIV, формула XV, формула XVI, формула XVII, формула XVIII, формула XIX, формула XX, формула XXI, формула XXII или формула XXIII, как описано в настоящем документе, по существу в чистой форме (например, по меньшей мере 90 или 95%);

(i) способы получения соединений формулы I, формулы II, формулы II', формулы III, формулы IV, формулы V, формулы VI, формулы III', формулы IV', формулы V', формулы VI', формулы VII, формулы VII', формулы VIII, формулы IX, формулы X, формулы XI, формулы XII, формулы XIV, формулы XV, формулы XVI, формулы XVII, формулы XVIII, формулы XIX, формулы XX, формулы XXI, формулы XXII или формулы XXIII и их солей, композиций, дозированных форм; и

(j) способы получения терапевтических продуктов, включая средства доставки лекарственного средства, которые содержат эффективное количество формулы I, формулы II, формулы II', формулы III, формулы IV, формулы V, формулы VI, формулы III', формулы IV', формулы V', формулы VI', формулы VII, формулы VII', формулы VIII, формулы IX, формулы X, формулы XI, формулы XII, формулы XIV, формулы XV, формулы XVI, формулы XVII, формулы XVIII, формулы XIX, формулы XX, формулы XXI, формулы XXII или формулы XXIII, как описано в настоящем документе.

I. Терминология.

Заявленное изобретение может быть воплощено во многих различных формах и не должно истолковываться как ограниченное вариантами выполнения, изложенными в настоящем документе. Действительно, многие модификации и другие варианты выполнения раскрытого в настоящем документе изобретения придут на ум специалисту в данной области техники, к которой относится раскрытое в настоящем документе изобретение, имеющее приоритет в отношении изложения, представленного в описаниях, включенных в настоящий документ. Поэтому следует понимать, что раскрытое в настоящем документе изобретение не должно ограничиваться раскрытыми конкретными вариантами выполнения и что модификации и другие варианты выполнения предназначены для включения в объем раскрываемой сущности изобретения.

Хотя в настоящем документе используются конкретные термины, они используются только в общем и описательном смысле, а не в целях ограничения. Если не указано иное, все технические и научные термины, используемые в настоящем документе, имеют то же значение, которое обычно понимается специалистом в данной области техники, к которой относится раскрытое изобретение.

Соединения описываются с использованием стандартной номенклатуры. Если не указано иное, все технические и научные термины, используемые в настоящем документе, имеют то же значение, которое обычно понимается специалистом в данной области техники, к которой принадлежит это изобретение.

Соединения в любой из формул, описанных в настоящем документе, включают энантиомеры, смеси энантиомеров, диастереомеры, цис/транс-изомеры, таутомеры, рацематы и другие изомеры, такие как ротамеры, как если бы каждый из них был конкретно описан.

Соединения в любой из формул могут быть получены хиральным или асимметричным синтезом из подходящего оптически чистого предшественника или получены из рацемата или смеси энантиомеров или диастереомеров любой обычной методикой, например, путем хроматографического разделения с использованием хиральной колонки, TLC или путем получения диастереоизомеров, их разделения и выделения желаемого энантиомера или диастереомера. См., например, "Enantiomers, Racemates and Resolutions", авторов J. Jacques, A. Collet и S.H. Wilen, (Wiley-Interscience, New York, 1981); S.H. Wilen, A. Collet, and J. Jacques, *Tetrahedron*, 2725 (1977); E.L. Eliel *Stereochemistry of Carbon Compounds* (McGraw-Hill, NY, 1962); и S.H. Wilen *Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions* 268 (E.L. Eliel ed., Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN, 1972, *Stereochemistry of Organic Compounds*, Ernest L. Eliel,

Samuel H. Wilen and Lewis N. Manda (1994 John Wiley & Sons, Inc.), и Stereoselective Synthesis A Practical Approach, Mihály Nógrádi (1995 VCH Publishers, Inc., NY, NY).

Термины в единственном числе не означают ограничение количества, а скорее обозначают наличие по меньшей мере одного из описываемого. Указание диапазонов значений предназначено лишь для использования в качестве сокращенного способа отсылки индивидуально к каждой отдельной величине, попадающей в диапазон, если в настоящем документе не указано иное, и каждая отдельная величина включена в описание, как если бы она была индивидуально указана в настоящем документе. Концы всех диапазонов включены в пределы диапазона и независимо комбинируются. Все описанные в настоящем документе способы могут быть выполнены в подходящем порядке, если в настоящем документе не указано иное или иное явно противоречит контексту. Использование примеров или иллюстративных выражений (например, "такой как") предназначено лишь для лучшей иллюстрации изобретения и не накладывает ограничений на объем изобретения, если не заявлено иное.

Настоящее изобретение включает соединения формулы I, формулы II, формулы II', формулы III, формулы IV, формулы V, формулы VI, формулы III', формулы IV', формулы V', формулы VI', формулы VII, формулы VII', формулы VIII, формулы IX, формулы X, формулы XI, формулы XII, формулы XIV, формулы XV, формулы XVI, формулы XVII, формулы XVIII, формулы XIX, формулы XX, формулы XXI, формулы XXII или формулы XXIII и применение соединений по меньшей мере с одним желаемым изотопным замещением атома в количестве, превышающем естественную изотопную распространенность, т.е. обогащенное. Изотопы представляют собой атомы с одинаковым атомным номером, но с разными массовыми числами, т.е. с одинаковым числом протонов, но с другим числом нейтронов.

Примеры изотопов, которые могут быть включены в соединения по изобретению, включают изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, фосфора, фтора и хлора, такие как ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}F , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{36}Cl , ^{125}I соответственно. Изобретение включает изотопно модифицированные соединения формулы I, формулы II, формулы II', формулы III, формулы IV, формулы V, формулы VI, формулы III', формулы IV', формулы V', формулы VI', формулы VII, формулы VII', формулы VIII, формулы IX, формулы X, формулы XI, формулы XII, формулы XIV, формулы XV, формулы XVI, формулы XVII, формулы XVIII, формулы XIX, формулы XX, формулы XXI, формулы XXII или формулы XXIII. Изотопно меченые соединения по настоящему изобретению и их пролекарства, как правило, могут быть получены путем проведения процедур, описанных на схемах или в примерах и рецептурах, описанных ниже, путем замещения неизотопно меченого реагента изотопно меченым реагентом.

В качестве общего примера и без ограничения, изотопы водорода, например дейтерий (^2H) и тритий (^3H), можно использовать в любой позиции в описанных структурах, что обеспечивает достижение желаемого результата. В качестве альтернативы или в дополнение, могут быть использованы изотопы углерода, например ^{13}C и ^{14}C . В одном варианте выполнения изобретения изотопная замена представляет собой дейтерий для водорода в одном или нескольких местах молекулы для улучшения эффективности лекарственного средства, например, фармакодинамики, фармакокинетики, биораспределения, периода полувыведения, стабильности, AUC, T_{max} , C_{max} и т.д. Например, дейтерий может быть связан с углеродом в месте разрыва связи во время метаболизма (кинетический изотопный эффект α -дейтерия) или рядом или вблизи места разрыва связи (кинетический изотопный эффект β -дейтерия).

Изотопные замены, например замены дейтерием, могут быть частичными или полными. Частичная замена дейтерием означает, что по меньшей мере один водород заменен дейтерием. В некоторых вариантах выполнения изобретения изотопом обогащено 90, 95 или 99% или более любой позиции, представляющей интерес. В одном варианте выполнения изобретения в требуемой позиции дейтерием обогащено 90, 95 или 99%.

В одном варианте выполнения изобретения замена атома водорода атомом дейтерия может быть обеспечена в любом из A , L^1 или L^2 . В одном варианте выполнения изобретения замена атома водорода атомом дейтерия происходит в группе R, выбранной из любых R, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^8 , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , R^{16} , R^{17} , R^{18} , R^{19} , R^{20} , R^{21} , R^{22} , R^{23} , R^{24} , R^{25} , R^{26} , R^{27} , R^{31} , R^{32} , R^{33} , R^{34} , R^{35} , R^{36} , R^{37} , R^{38} , R^{39} , R^{40} , R^{50} , R^{51} , R^{52} , R^{53} , R^{54} , R^{55} , R^{56} , R^{57} , R^{58} , R^{59} , R^{60} . Например, когда любая из R-групп представляет собой или может содержать, например, через замещение метил, этил или метокси, алкильный остаток может быть дейтерирован (в неограничивающих вариантах выполнения CD_3 , CH_2CD_3 , CD_2CD_3 , CDH_2 , CD_2H , CD_3 , CHDCH_2D , CH_2CD_3 , CHDCHD_2 , OCDH_2 , OCD_2H или OCD_3 и т.д.

Соединение по настоящему изобретению может образовывать сольват с растворителем (включая воду). Таким образом, в одном варианте выполнения изобретения включает сольватированную форму активного соединения. Термин "сольват" относится к молекулярному комплексу соединения по настоящему изобретению (включая его соли) с одной или несколькими молекулами растворителя. Примерами растворителей могут служить вода, этанол, диметилсульфоксид, ацетон и другие обычные органические растворители. Термин "гидрат" относится к молекулярному комплексу, содержащему соединение по изобретению и воду. Фармацевтически приемлемые сольваты в соответствии с изобретением включают в себя те, в которых растворитель может быть с изотопной заменой, например D_2O , d_6 -ацетон, d_6 -DMSO. Сольват может быть в жидкой или твердой форме.

Тире ("-") определяется контекстом и может в дополнение к его литературному значению указывать на точку присоединения заместителя. Например, $-(C=O)NH_2$ является присоединенным через углерод кето ($C=O$) группы. Тире ("-") также может указывать связь в химической структуре. Например, $-C(O)-NH_2$ присоединяется через углерод кетогруппы, которая связана с аминогруппой (NH_2).

Знак равенства ("=") определяется контекстом и может в дополнение к его литературному значению указывать на точку присоединения заместителя, где присоединение осуществляется через двойную связь. Например, $=CH_2$ представляет собой фрагмент, который связан двойной связью с исходной структурой и состоит из одного углерода с двумя водородами, прикрепленными в концевом стиле. $=CHCH_3$, с другой стороны, представляет собой фрагмент, который связан двойной связью с исходной структурой и состоит из двух атомов углерода. В приведенном выше примере следует отметить, что стереоизомер не подчеркивается и что как цис-, так и транс-изомеры представляются группой независимо.

Термин "замещенный", как он использован в настоящем документе, означает, что любой один или несколько атомов водорода у указанного атома или группы заменен фрагментом, выбранным из указанной группы, при условии, что нормальная валентность указанного атома не превышена. Например, когда заместитель является оксо (т.е. $=O$), то в одном варианте выполнения два атома водорода заменяются атомом. Когда оксогруппа заменяет два атома водорода в ароматическом фрагменте, то соответствующее частично ненасыщенное кольцо заменяет ароматическое кольцо. Например, пиридинная группа, замещенная оксогруппой, представляет собой пиридон. Комбинации заместителей и/или переменных допустимы только, если такие комбинации приводят к получению стабильных соединений или полезных промежуточных продуктов синтеза.

Стабильное соединение или стабильная структура относится к соединению с достаточно длительным временем существования для того, чтобы либо использоваться в качестве синтетического промежуточного продукта, либо в качестве терапевтического агента в зависимости от контекста.

"Алкил" представляет собой насыщенную алифатическую углеводородную группу с прямой цепью. В некоторых вариантах выполнения изобретения алкил представляет собой C_1-C_2 , C_1-C_3 , C_1-C_6 или C_1-C_{30} (т.е. алкильная цепь может быть длиной 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 или 30 атомов углерода). Указанные диапазоны, используемые в настоящем документе, означают алкильную группу с длиной каждого члена диапазона, описанного как самостоятельный вид. Например, термин C_1-C_6 -алкил, используемый в настоящем документе, означает линейную или разветвленную алкильную группу, имеющую 1, 2, 3, 4, 5 или 6 атомов углерода, и означает, что каждая из них описывается как самостоятельный вид. Например, термин C_1-C_4 -алкил, используемый в настоящем документе, означает линейную или разветвленную алкильную группу, имеющую 1, 2, 3 или 4 атома углерода, и означает, что каждая из них описывается как самостоятельный вид. Когда C_0-C_n -алкил используется в настоящем документе в сочетании с другой группой, например (C_3-C_7 -циклоалкил) C_0-C_4 -алкил или $-C_0-C_4$ -алкил(C_3-C_7 -циклоалкил), то указанная группа, в данном случае циклоалкил, либо непосредственно связана одинарной ковалентной связью (C_0 -алкил), либо прикреплена алкильной цепью, в данном случае с 1, 2, 3 или 4 атомами углерода. Алкилы также могут быть присоединены через другие группы, такие как гетероатомы, как в $-O-C_0-C_4$ -алкил(C_3-C_7 -циклоалкил). Алкилы могут быть дополнительно замещены алкилом с образованием разветвленных алкилов. Примеры алкила включают, но без ограничения, метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, н-пентил, изопентил, трет-пентил, неопентил, н-гексил, 2-метилпентан, 3-метилпентан, 2,2-диметилбутан и 2,3-диметилбутан. В одном варианте выполнения изобретения алкильная группа необязательно замещена, как описано выше.

"Алкенил" представляет собой алифатическую углеводородную группу с прямой цепью, имеющую одну или несколько углерод-углеродных двойных связей, каждая из которых независимо представляет собой цис или транс, которые могут встречаться в устойчивой точке вдоль цепи. В одном варианте выполнения изобретения двойная связь в длинной цепи, подобной жирной кислоте, имеет стереохимию, которая обычно встречается в природе. Неограничивающими примерами являются C_2-C_{30} -алкенил, $C_{10}-C_{30}$ -алкенил (т.е. имеющий 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 или 30 атомов углерода) и C_2-C_4 -алкенил. Конкретные диапазоны, как используется в настоящем документе, указывают на алкенильную группу, имеющую каждый член диапазона, описанный как самостоятельный вид, как описано выше для алкильного фрагмента. Примеры алкенила включают, но без ограничения, этенил и пропенил. Алкенилы могут быть дополнительно замещены алкилом с образованием разветвленных алкенилов. В одном варианте выполнения изобретения алкенильная группа является необязательно замещенной, как описано выше.

"Алкинил" представляет собой алифатическую углеводородную группу с прямой цепью, имеющую одну или несколько тройных связей углерод-углерод, которые могут встречаться в любой стабильной точке вдоль цепи, например C_2-C_8 -алкинил или $C_{10}-C_{30}$ -алкинил (т.е. имеющий 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 или 30 атомов углерода). Конкретные диапазоны, как используется в настоящем документе, указывают на алкинильную группу, имеющую каждый член диапазона, описанный в качестве самостоятельного вида, как описано выше для алкильного фраг-

мента. Алкинилы могут быть дополнительно замещены алкилом с образованием разветвленных алкинилов. Примеры алкинила включают, но без ограничения, этинил, пропинил, 1-бутинил, 2-бутинил, 3-бутинил, 1-пентинил, 2-пентинил, 3-пентинил, 4-пентинил, 1-гексинил, 2-гексинил, 3-гексинил, 4-гексинил и 5-гексинил. В одном варианте выполнения изобретения алкинильная группа необязательно замещена, как описано выше.

"Алкилен" представляет собой двухвалентный насыщенный углеводород. Алкилены, например, могут быть с 1-8 углеродными фрагментами, от 1 до 6 углеродными фрагментами или с указанным количеством атомов углерода, например C₁-C₄-алкилен, C₁-C₃-алкилен или C₁-C₂-алкилен.

"Алкенилен" представляет собой двухвалентный углеводород, имеющий по меньшей мере одну углерод-углеродную двойную связь. Алкенилены, например, могут быть с от 2 до 8 углеродными фрагментами, от 2 до 6 углеродными фрагментами или с указанным количеством атомов углерода, например, C₂-C₄-алкенилен.

"Алкинилен" представляет собой двухвалентный углеводород, имеющий по меньшей мере одну углерод-углеродную тройную связь. Алкинилены, например, могут быть с от 2 до 8 углеродными фрагментами, от 2 до 6 углеродными фрагментами или с указанным количеством атомов углерода, например C₂-C₄-алкинилен.

"Алкенилалкинил" в одном варианте выполнения изобретения представляет собой двухвалентный углеводород, имеющий по меньшей мере одну углерод-углеродную двойную связь и по меньшей мере одну тройную углерод-углеродную связь. Специалисту в данной области техники будет понятно, что двухвалентный углеводород не будет приводить к гипервалентности, например, углеводородам, которые содержат -C=C≡C-C или -C≡C≡C-C, и должен быть стабильным. Алкенилалкинилы, например, могут быть с от 4 до 8 углеродными фрагментами, от 4 до 6 углеродными фрагментами или с указанным количеством атомов углерода, например, C₄-C₆-алкенилалкинилы.

"Алкокси" представляет собой алкильную группу, как определено выше, ковалентно связанную через кислородный мостик (-O-). Примеры алкокси включают, но без ограничения, метокси, этокси, н-пропокси, изопропокси, н-бутокси, 2-бутокси, трет-бутокси, н-пентокси, 2-пентокси, 3-пентокси, изо-пентокси, неопентокси, н-гексокси, 2-гексокси, 3-гексокси и 3-метилпентокси. Подобно этому, группа "алкилтио" или "тиоалкил" представляет собой алкильную группу, как определено выше, с указанным числом атомов углерода, ковалентно связанную через серный мостик (-S-). В одном варианте выполнения изобретения алкоксигруппа необязательно замещена, как описано выше.

"Алкенилокси" представляет собой алкенильную группу, как определено, ковалентно связанную с группой, которую она замещает, через кислородный мостик (-O-).

"Амид" или "карбоксамид" представляет собой -C(O)NR^aR^b, где R^a и R^b, каждый независимо, выбираются из водорода, алкила, например C₁-C₆-алкила, алкенила, например C₁-C₆-алкенила, алкинила, например C₂-C₆-алкинила, -C₀-C₄-алкил(C₃-C₇-циклоалкил), -C₀-C₄-алкил(C₃-C₇-гетероциклоалкил), -C₀-C₄-алкил(арил) и -C₀-C₄-алкил(гетероарил); или вместе с азотом, к которому они присоединены, R^a и R^b могут образовывать C₃-C₇-гетероциклическое кольцо. В одном варианте выполнения изобретения группы R^a и R^b, каждая независимо, необязательно замещены, как описано выше.

"Карбоциклическая группа", "карбоциклическое кольцо" или "циклоалкил" представляют собой насыщенную или частично ненасыщенную (т.е. неароматическую) группу, содержащую кольцо только из атомов углерода. Карбоциклическая группа, как правило, содержит одно кольцо с 3-7 атомами углерода или два конденсированных кольца, каждое содержащее от 3 до 7 атомов углерода. Циклоалкильные заместители могут быть боковыми к замещенному атому азота или углерода или замещать атом углерода, который может иметь два заместителя, может иметь циклоалкильную группу, которая присоединена как спирогруппа. Примеры карбоциклических колец включают циклогексенильное, циклогексильное, циклопентенильное, циклопентильное, циклобутенильное, циклобутильное и циклопропильное кольца. В одном варианте выполнения изобретения карбоциклическое кольцо необязательно замещено, как описано выше. В одном варианте выполнения изобретения циклоалкил представляет собой частично ненасыщенную (т.е. неароматическую) группу, содержащую кольцо только из атомов углерода. В другом варианте выполнения изобретения циклоалкил представляет собой насыщенную группу, содержащую кольцо только из атомов углерода. В другом варианте выполнения изобретения карбоциклическое кольцо содержит каркасную карбоциклическую группу. В одном варианте выполнения изобретения карбоциклическое кольцо содержит мостиковую карбоциклическую группу. Примером каркасной карбоциклической группы является адамантан. Пример мостиковой карбоциклической группы включает бицикло[2.2.1]гептан (норборнан). В одном варианте выполнения изобретения каркасная карбоциклическая группа необязательно замещена, как описано выше. В одном варианте выполнения изобретения мостиковая карбоциклическая группа необязательно замещена, как описано выше.

"Гидроксиалкил" представляет собой алкильную группу, как описано ранее, замещенную по меньшей мере одним гидроксильным заместителем.

"Гало" или "галоген" означает независимо любой из фтора, хлора, брома и йода.

"Арил" означает ароматические группы, содержащие только углерод в ароматическом кольце или

кольцах. В одном варианте выполнения изобретения арильные группы содержат от 1 до 3 отдельных или конденсированных колец и от 6 до около 14 или 18 атомов в кольце, без гетероатомов в качестве членов кольца. Когда указано, такие арильные группы могут быть дополнительно замещены атомами углерода или неуглеродными атомами или группами. Такое замещение может включать конденсирование с 4-7-членной насыщенной циклической группой, которая необязательно содержит 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, с образованием, например, 3,4-метилендиоксифенильной группы. Арильные группы включают, например, фенил и нафтил, включая 1-нафтил и 2-нафтил. В одном варианте выполнения изобретения арильные группы являются боковыми. Примером бокового кольца является фенильная группа, замещенная фенильной группой. В одном варианте выполнения изобретения арильная группа необязательно замещена, как описано выше. В одном варианте выполнения изобретения арильные группы включают, например, дигидроиндол, дигидробензофуран, изоиндолин-1-он и индолин-2-он, которые могут быть необязательно замещены.

Термин "гетероцикл" или "гетероциклическое кольцо", как используется в настоящем документе, относится к насыщенному или частично ненасыщенному (т.е. имеющему одну или несколько двойных и/или тройных связей в кольце без ароматичности) карбоциклическому радикалу из от 3 до около 12 и более обычно от 3, 5, 6, 7 до 10 кольцевых атомов, в котором по меньшей мере один кольцевой атом представляет собой гетероатом, выбранный из азота, кислорода, фосфора, кремния, бора и серы, а остальные кольцевые атомы представляют собой C, где один или несколько кольцевых атомов необязательно замещены независимо одним или более заместителями, описанными выше. Гетероцикл может быть моноциклом, имеющим от 3 до 7 членов в кольце (от 2 до 6 атомов углерода и от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из N, O, P и S), или бициклом, имеющим от 5 до 10 членов в кольце (от 4 до 9 атомов углерода и от 1 до 6 гетероатомов, выбранных из N, O, P и S), например бицикло [4,5], [5,5], [5,6] или [6,6] системой. В одном варианте выполнения изобретения единственный гетероатом представляет собой азот. В одном варианте выполнения изобретения единственный гетероатом представляет собой кислород.

В одном варианте выполнения изобретения единственный гетероатом представляет собой серу. Гетероциклы описаны в Paquette, Leo A.; "Principles of Modern Heterocyclic Chemistry" (W.A. Benjamin, New York, 1968), в частности, главы 1, 3, 4, 6, 7 и 9; "The Chemistry of Heterocyclic Compounds, A series of Monographs" (John Wiley & Sons, New York, 1950 по н.в.), в частности, Тома 13, 14, 16, 19 и 28; и в J. Am. Chem. Soc. (1960), 82:5566. Spiroостатки также включены в объем этого определения. Примеры гетероциклической группы, в которой 1 или 2 кольцевых атомов углерода замещены на оксо (=O) остатки, представляют собой пиримидиноил и 1,1-диоксотиморфолинил. Гетероциклические группы в настоящем документе являются необязательно замещенными независимо одним или несколькими заместителями, описанными в настоящем документе.

"Гетероарил" указывает на стабильное моноциклическое ароматическое кольцо, содержащее от 1 до 3 или в некоторых вариантах выполнения изобретения от 1 до 2 гетероатомов, выбранных из N, O и S, причем остальные кольцевые атомы представляют собой углерод, или на стабильную бициклическую или трициклическую систему, содержащую по меньшей мере одно 5-7 членное ароматическое кольцо, которое содержит 1, 2, 3 или 4 или в некоторых вариантах выполнения изобретения 1 или 2 гетероатома, выбранных из N, O, B и S, причем остальные кольцевые атомы представляют собой углерод. В одном варианте выполнения изобретения единственный гетероатом представляет собой азот. В одном варианте выполнения изобретения единственный гетероатом представляет собой кислород. В одном варианте выполнения изобретения единственный гетероатом представляет собой серу. Моноциклические гетероарильные группы обычно имеют от 5 до 7 кольцевых атомов. В некоторых вариантах выполнения изобретения бициклические гетероарильные группы представляют собой 9-10-членные гетероарильные группы, то есть, группы, содержащие 9 или 10 атомов в кольце, в которых одно 5-7-членное ароматическое кольцо конденсировано со вторым ароматическим или неароматическим кольцом. Когда общее число атомов S и O в гетероарильной группе превышает 1, эти гетероатомы не являются смежными друг с другом. В одном варианте выполнения изобретения общее число атомов S и O в гетероарильной группе составляет не более чем 2. В другом варианте выполнения изобретения общее число атомов S и O в ароматическом гетероцикле составляет не более чем 1. Гетероарильные группы необязательно замещены независимо одним или несколькими заместителями, описанными в настоящем документе.

"Гетероциклоалкил" представляет собой насыщенную кольцевую группу. Она может иметь, например, 1, 2, 3 или 4 гетероатомов, независимо выбранных из N, S и O, причем остальные кольцевые атомы представляют собой углерод. В типичном варианте выполнения изобретения азот представляет собой гетероатом. Моноциклические гетероциклоалкильные группы, как правило, имеют от 3 до 8 кольцевых атомов или от 4 до 6 кольцевых атомов. Примеры гетероциклоалкильных групп включают морфолинил, пиперазинил, пиперидинил и пирролинил.

Термин "эстераза" относится к ферменту, который катализирует гидролиз сложного эфира. Как используется в настоящем документе, эстераза может катализировать гидролиз простагландинов, описанных в настоящем документе. В некоторых случаях эстераза включает фермент, который может катализировать гидролиз амидных связей простагландинов.

"Дозированная форма" означает единицу введения активного агента. Примеры дозированных форм включают таблетки, капсулы, инъекции, суспензии, жидкости, эмульсии, имплантаты, частицы, сферы, кремы, мази, суппозитории, ингаляционные формы, трансдермальные формы, буккальные формы, сублингвальные формы, топические формы, гель, мукозальные формы и тому подобное. "Дозированная форма" может также включать имплантат, например, глазной имплантат.

"Фармацевтическая композиция" представляет собой композицию, содержащую по меньшей мере одно активное вещество, такое как соединение или соль формулы I, формулы II, формулы II', формулы III, формулы IV, формулы V, формулы VI, формулы III', формулы IV', формулы V', формулы VI', формулы VII, формулы VII', формулы VIII, формулы IX, формулы X, формулы XI, формулы XII, формулы XIV, формулы XV, формулы XVI, формулы XVII, формулы XVIII, формулы XIX, формулы XX, формулы XXI, формулы XXII или формулы XXIII и по меньшей мере одно другое вещество, такое как фармацевтически приемлемый носитель. "Фармацевтические комбинации" представляют собой комбинации по меньшей мере двух активных агентов, которые могут быть объединены в одной дозированной форме или предоставлены вместе в виде отдельных дозированных форм с такими инструкциями, что активные агенты должны использоваться совместно для лечения любого расстройства, описанного в настоящем документе.

"Фармацевтически приемлемая соль" включает производное раскрытого соединения, в котором исходное соединение модифицировано путем получения неорганических и органических, нетоксичных, кислотных или основных солей присоединения. Соли соединений по настоящему изобретению могут быть синтезированы из исходного соединения, которое содержит основной или кислотный остаток, обычными химическими способами. Как правило, такие соли могут быть получены взаимодействием форм свободной кислоты этих соединений со стехиометрическим количеством соответствующего основания (такого как гидроксид, карбонат, бикарбонат Na, Ca, Mg или K и т.п.) либо путем реакции формы свободного основания соединения со стехиометрическим количеством соответствующей кислоты. Такие реакции обычно проводят в воде, или в органическом растворителе, или в их смеси. Как правило, неводные среды, такие как простой эфир, этилацетат, этанол, изопропанол или ацетонитрил, являются типичными, где это практически возможно.

Примеры фармацевтически приемлемых солей включают, но без ограничения, соли минеральных или органических кислот основных остатков, таких как амины; щелочные или органические соли кислотных остатков, таких как карбоновые кислоты; и тому подобное. Фармацевтически приемлемые соли включают обычные нетоксичные соли и соли четвертичного аммония исходного соединения, образованные, например, из нетоксичных неорганических или органических кислот. Например, обычные нетоксичные соли кислот включают соли, полученные из неорганических кислот, таких как соляная, бромоводородная, серная, сульфаминовая, фосфорная, азотная и т.п.; и соли, полученные из органических кислот, таких как уксусная, пропионовая, янтарная, гликолевая, стеариновая, молочная, яблочная, винная, лимонная, аскорбиновая, памоиновая, малеиновая, гидроксималеиновая, фенилуксусная, глутаминовая, бензойная, салициловая, мезиловая, эзиловая, безиловая, сульфаниловая, 2-ацетоксibenзойная, фумаровая, толуолсульфоновая, метансульфоновая, этандисульфоновая, щавелевая, изетионовая, $\text{HOOC}-(\text{CH}_2)_n-\text{COOH}$, где n равно 0-4, и т.п. Перечни дополнительных подходящих солей можно найти, например, в Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., p. 1418 (1985).

Термин "носитель" относится к разбавителю, эксципиенту или транспортному средству, с которым обеспечивается активное соединение.

"Пациент", или "хозяин", или "субъект" является, как правило, человеком, однако может быть в целом млекопитающим. В альтернативном варианте выполнения изобретения он может относиться, например, к корове, овце, козе, лошадям, собаке, кошке, кролику, крысе, мыши, рыбе, птице и т.п.

"Пролекарство", как используется в настоящем документе, означает соединение, которое при введении хозяину *in vivo* превращается в исходное лекарственное средство. Используемый в настоящем документе термин "исходное лекарственное средство" означает активную форму соединений, которая оказывает биологический эффект при лечении любого из описанных в настоящем документе расстройств или при контроле или улучшении основной причины или симптомов, связанных с любым физиологическим или патологическим расстройством, описанным в настоящем документе, у хозяина, как правило, человека. Пролекарства могут быть использованы для достижения любого желаемого эффекта, в том числе для улучшения свойств исходного лекарственного средства или для улучшения фармацевтических или фармакокинетических свойств исходного. Существующие пролекарственные стратегии обеспечивают выбор в модулировании условий для формирования *in vivo* исходного лекарственного средства, все из которых считаются включенными в настоящий документ. Неограничивающие примеры пролекарственных стратегий включают ковалентное присоединение съемных групп или съемных частей групп, например, но без ограничения, ацилирование, фосфорилирование, фосфонилирование, фосфорамидатные производные, амидирование, восстановление, окисление, этерификацию, алкилирование, другие карбок-ильные производные, сульфокси или сульфоновые производные, карбонилирование или получение ан-

гидрида, среди прочего. В некоторых аспектах настоящего изобретения по меньшей мере одна гидрофобная группа ковалентно связана с исходным лекарственным средством для медленного высвобождения исходного лекарственного средства *in vivo*.

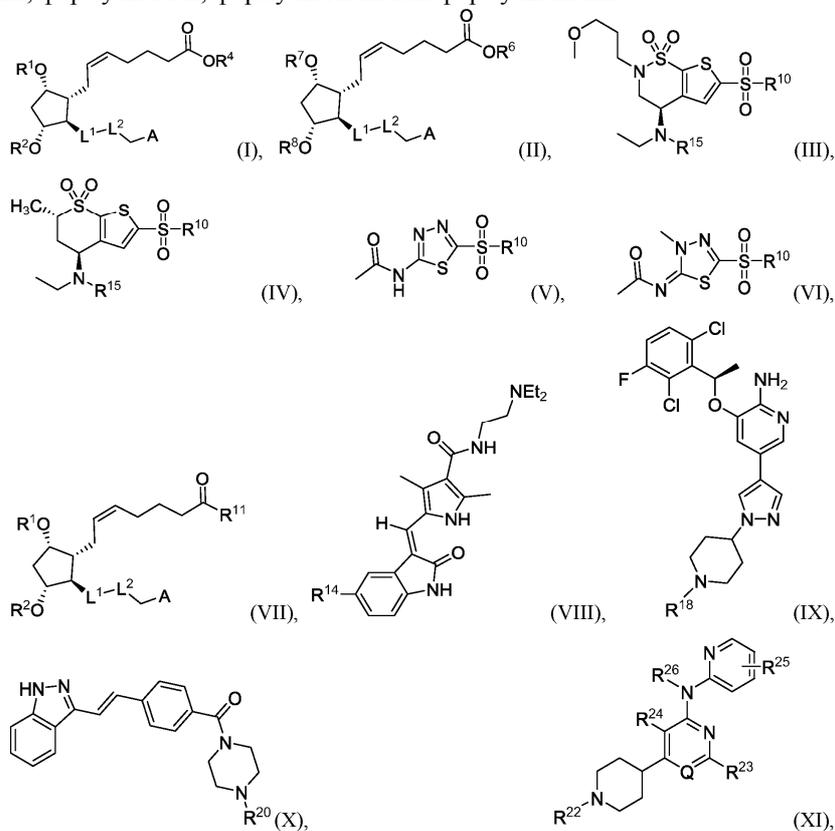
"Терапевтически эффективное количество" фармацевтической композиции/комбинации по этому изобретению означает количество, эффективное при введении пациенту, для обеспечения терапевтического эффекта, такого как улучшение симптомов выбранного расстройства, как правило, глазного расстройства. В некоторых аспектах расстройство представляет собой глаукому, расстройство, опосредованное карбоангидразой, расстройство или нарушение, связанное с увеличением внутриглазного давления (ИОД), расстройство, опосредованное синтазой оксида азота (NOS), расстройство, связанное с нейропротекцией, такое как регенерация/восстановление зрительных нервов, аллергический конъюнктивит, передний увеит, катаракта, сухая или влажная возрастная макулярная дегенерация (AMD) или диабетическая ретинопатия.

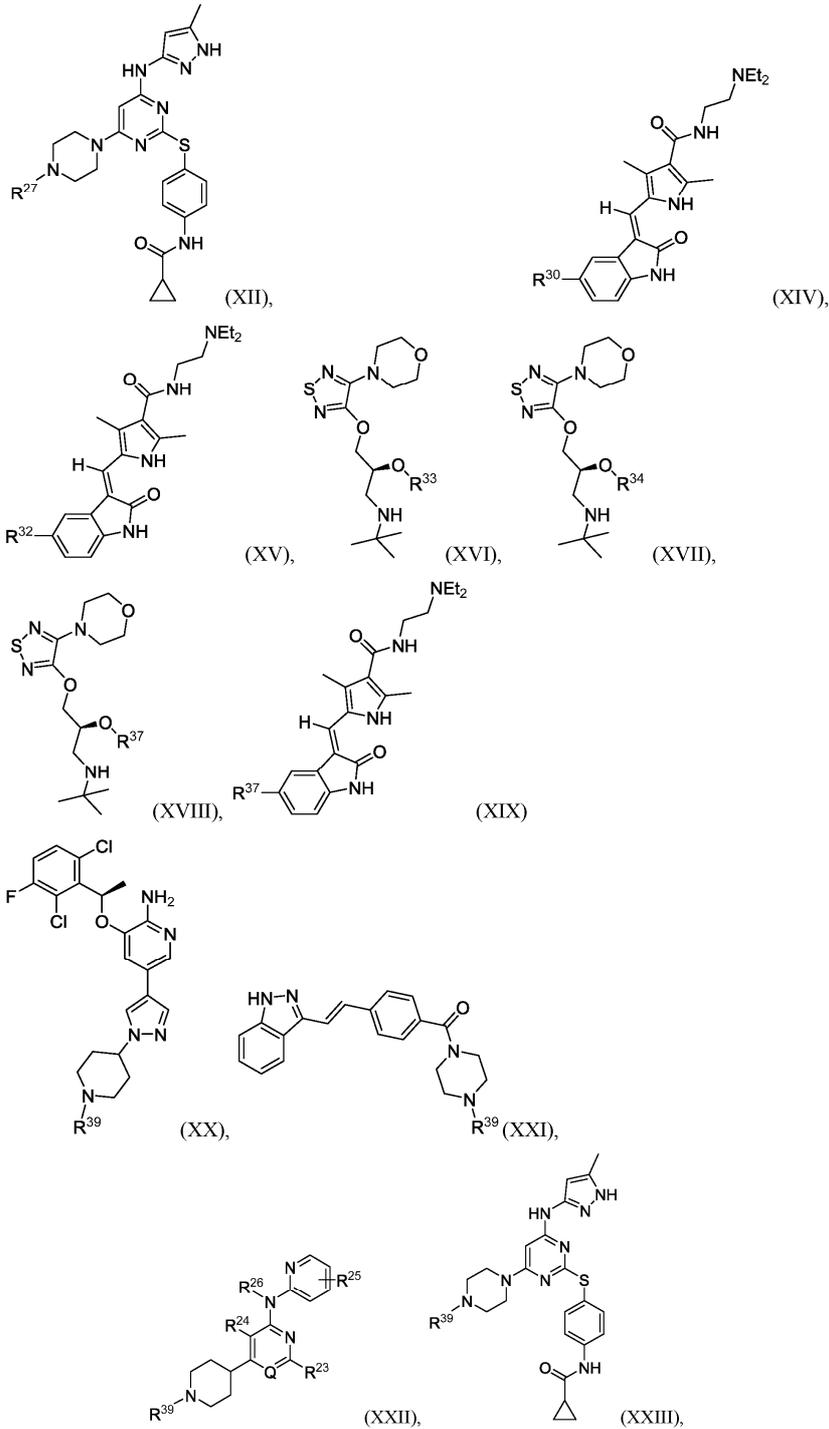
" γ -линолевая кислота" представляет собой гамма-линолевую кислоту.

Используемый в настоящем документе термин "полимер" включает олигомеры.

II. Подробное описание активных соединений.

В соответствии с настоящим раскрытием изобретение относится к соединениям формулы I, формулы II, формулы III, формулы IV, формулы V, формулы VI, формулы VII, формулы VIII, формулы IX, формулы X, формулы XI, формулы XII, формулы XIV, формулы XV, формулы XVI, формулы XVII, формулы XVIII, формулы XIX, формулы XX, формулы XXI, формулы XXII или формулы XXIII:



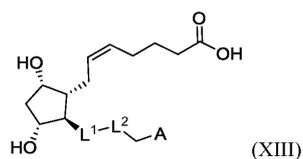


а также их фармацевтически приемлемым солям и композициям с ними.

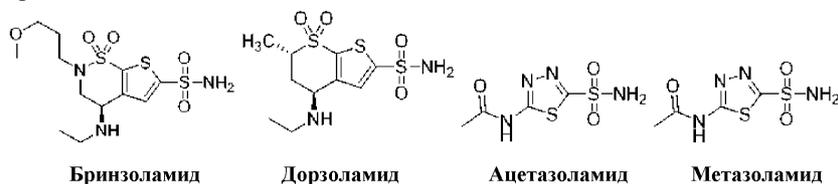
Формулу I и формулу II можно считать простагландином, ковалентно связанным с гидрофобным фрагментом через сложноэфирную связь, которая может метаболизироваться в глазу с обеспечением исходного простагландина. Формулу III можно рассматривать как бринзоламид, ковалентно связанный с гидрофобным фрагментом через N-сульфонилалдиминную или кетиминовую связь, который может метаболизироваться в глазу с получением бринзоламида. Формулу IV можно рассматривать как дорзоламид, ковалентно связанный с гидрофобным фрагментом через N-сульфонилалдиминную или кетиминовую связь, который может метаболизироваться в глазу с получением дорзоламида. Формулу V можно рассматривать как ацетазоламид, ковалентно связанный с гидрофобным фрагментом через N-сульфонилалдиминную или кетиминовую связь, который может метаболизироваться в глазу с получением ацетазоламида. Формулу VI можно рассматривать как метазоламид, ковалентно связанный с гидрофобным фрагментом через N-сульфонилалдиминную или кетиминовую связь, который может метаболизироваться в глазу с получением метазоламида. Формулу VII можно считать простагландином, ковалентно связанным с ингибитором карбоангидразы посредством или прямой связи или связующего

фрагмента, связанного с обоими образцами, который может метаболизироваться в глазу с обеспечением исходного простагландина и ингибитора карбоангидразы. Формулу VIII можно считать производным сунитиниба, ковалентно связанным либо с простагландином, либо с ингибитором карбоангидразы через сложноэфирную или N-сульфонилалдиминную/кетиминную связь соответственно, который может метаболизироваться в глазу с получением исходного производного сунитиниба, а также или простагландина, или ингибитора карбоангидразы. Формулу IX можно считать Кризотинибом, ковалентно связанным с гидрофобным фрагментом через амидную связь, который может метаболизироваться в глазу с высвобождением кризотиниба. Формулу X можно рассматривать как KW-2449, ковалентно связанный с гидрофобным фрагментом через амидную связь, который может метаболизироваться в глазу с высвобождением KW-2449. Формулу XI можно считать активным ингибитором DLK, ковалентно связанным с гидрофобным фрагментом через амидную связь, который может метаболизироваться в глазу с высвобождением активного ингибитора DLK. Формулу XII можно считать производным тозасертиба, ковалентно связанным с гидрофобным фрагментом через амидную связь, который может метаболизироваться в глазу с высвобождением тозасертиба. В одном варианте выполнения изобретения соединением лечат глаукому, и поэтому оно может быть использовано в эффективном количестве для лечения хозяина, нуждающегося в лечении глаукомы. В другом варианте выполнения изобретения соединение действует посредством механизма, отличного от механизмов, связанных с глаукомой, для лечения расстройства, описанного настоящим документе, у хозяина, обычно, человека.

Соединения, как описано в настоящем документе, могут включать, например, пролекарства, которые гидролизуются с образованием активного соединения карбоновой кислоты. Таким образом, когда соединение формулы I или формулы II вводят субъекту-млекопитающему, обычно человеку, сложноэфирные модификации могут расщепляться с высвобождением исходного свободного кислотного соединения формулы XIII



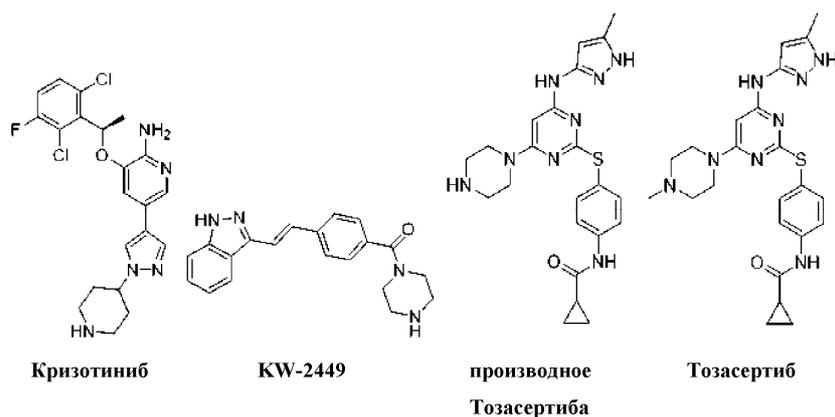
Соединения, как описано в настоящем документе, могут включать, например, пролекарства, которые гидролизуются с образованием активного сульфонамидного соединения. Таким образом, когда соединение формулы III, формулы IV, формулы V или формулы VI вводят субъекту-млекопитающему, обычно человеку, алдиминные или кетиминные модификации могут расщепляться с высвобождением бринзоламида, дорзоламида, ацетазоламида или метазоламида соответственно:



Соединения, как описано в настоящем документе, могут включать, например, пролекарства, которые гидролизуются с образованием активного сульфонамидного соединения и соединения карбоновой кислоты. Таким образом, когда соединение формулы VII вводят субъекту-млекопитающему, обычно человеку, пролекарство может расщепляться с высвобождением исходных соединений формулы XIII и бринзоламида, или дорзоламида, или ацетазоламида, или метазоламида.

Соединения, как описано в настоящем документе, могут включать, например, пролекарства, которые гидролизуются с образованием активного производного сунитиниба и активного соединения карбоновой кислоты или активного сульфонамидного соединения. Таким образом, когда соединение формулы VIII вводят субъекту-млекопитающему, обычно человеку, пролекарство может расщепляться с высвобождением исходного производного сунитиниба и соединения формулы XIII, или бринзоламида, или дорзоламида, или ацетазоламида, или метазоламида. Активное производное сунитиниба представляет собой фенольное соединение, которое, как было продемонстрировано в литературе, является активным RTK1 (Kuchar, M., et al. (2012). "Radioiodinated Sunitinib as a potential radiotracer for imaging angiogenesis-radiosynthesis and first radiopharmacological evaluation of 5-[125I]Iodo-Sunitinib", *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 22(8):2850-2855.

Соединения, как описано в настоящем документе, могут включать, например, пролекарства, которые гидролизуются с высвобождением активного ингибитора DLK. Таким образом, когда соединение формулы IX, формулы X, формулы XI или формулы XII вводят субъекту-млекопитающему, обычно человеку, амидная связь может расщепляться с высвобождением кризотиниба, KW-2449, ингибитора пептидино-DLK или производного тозасертиба соответственно:

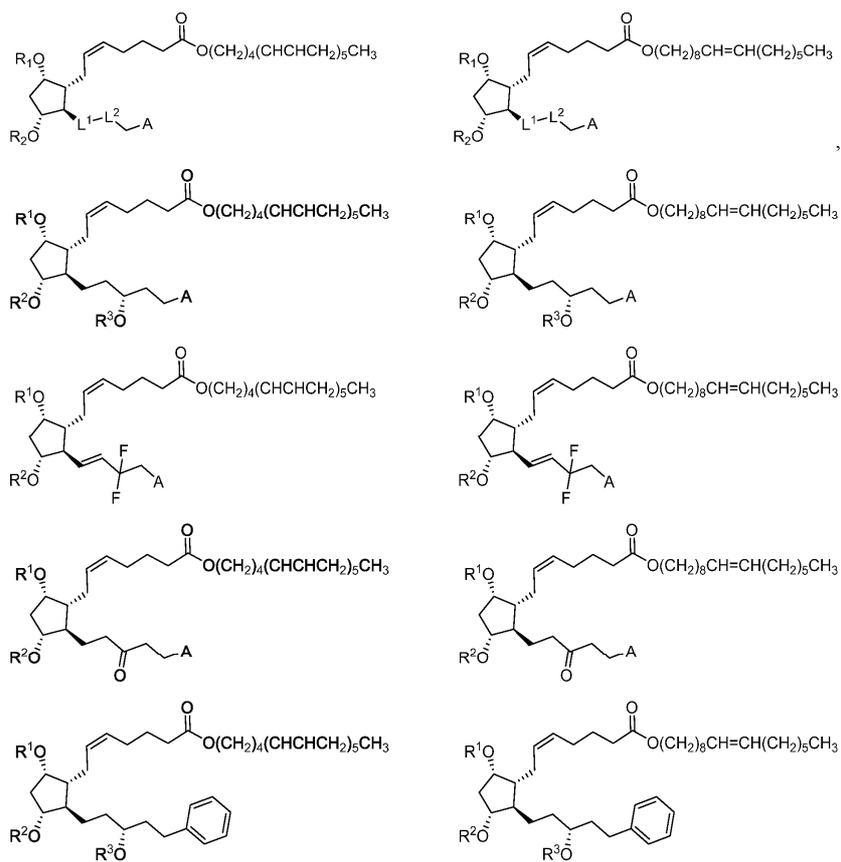


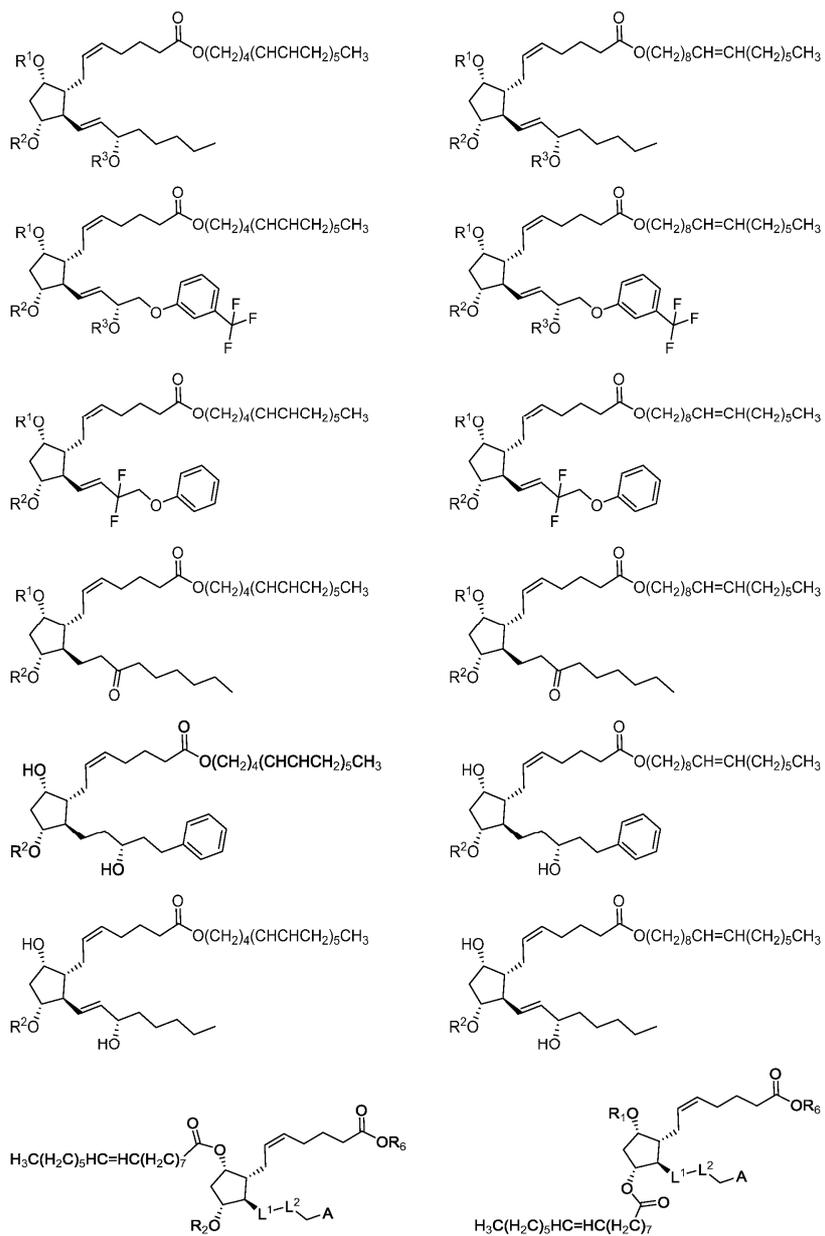
Считается, что амиды и сложные эфиры коммерчески доступных простагландинов действуют как пролекарства в глазу, так как сложноэфирная или амидная форма гидролизуется эндогенным окулярным ферментом, высвобождая исходное соединение в виде свободной кислоты, которая является активным фармакологическим агентом. Однако это также высвобождает в глаз потенциально токсичный и потенциально раздражающий низший алифатический спирт, например, изобутанол. Будучи эффективными при снижении внутриглазного давления, большинство лекарственных средств, используемых в настоящее время, включая латанопрост, биматопрост, травопрост, могут вызвать значительное раздражение глаз у некоторых пациентов.

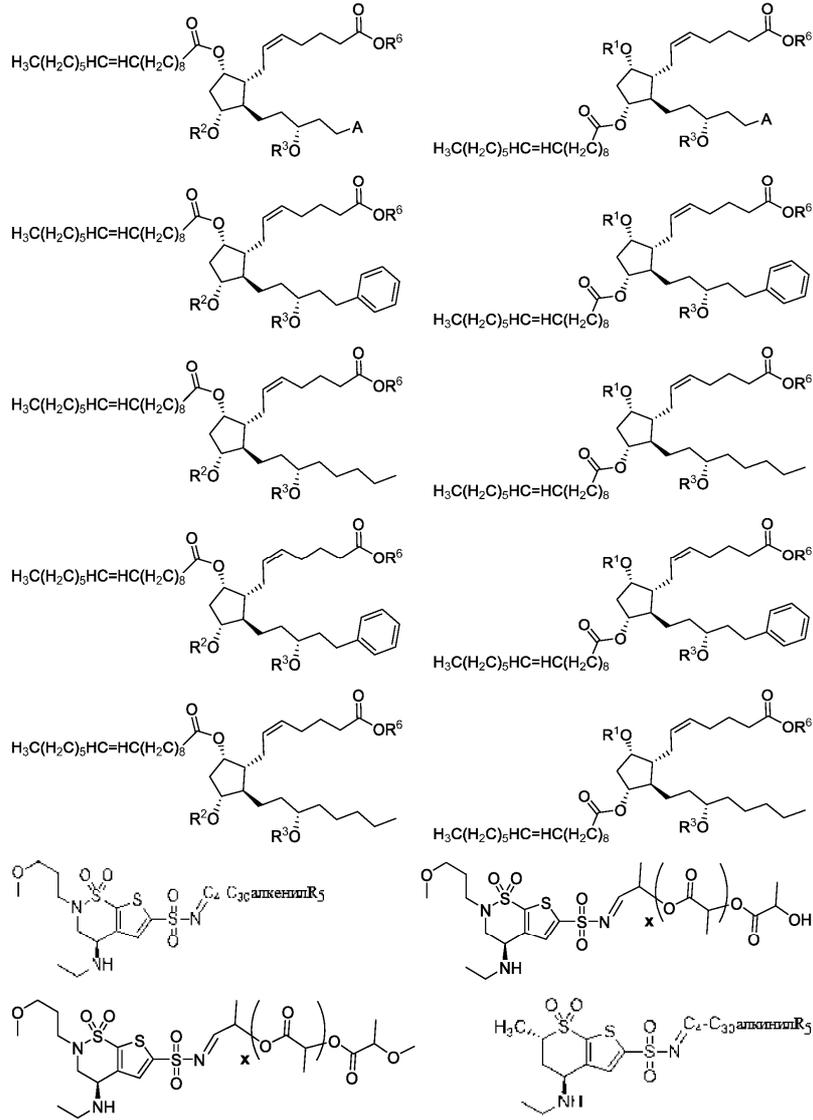
В дополнение к вышесказанному, изопропиловые сложные эфиры простагландинов, например латанопроста и флупростенола, представляют собой высоковязкие стеклообразные масла, которые трудно поддаются обработке и формулируются в офтальмологические растворы. Кроме того, эти соединения могут быть склонны к удерживанию потенциально токсичных технологических растворителей. Высшие алкиловые сложные эфиры или амиды простагландинов могут легче поддаваться обработке и не могут выделяться как раздражающий спирт, так и амин при гидролизе.

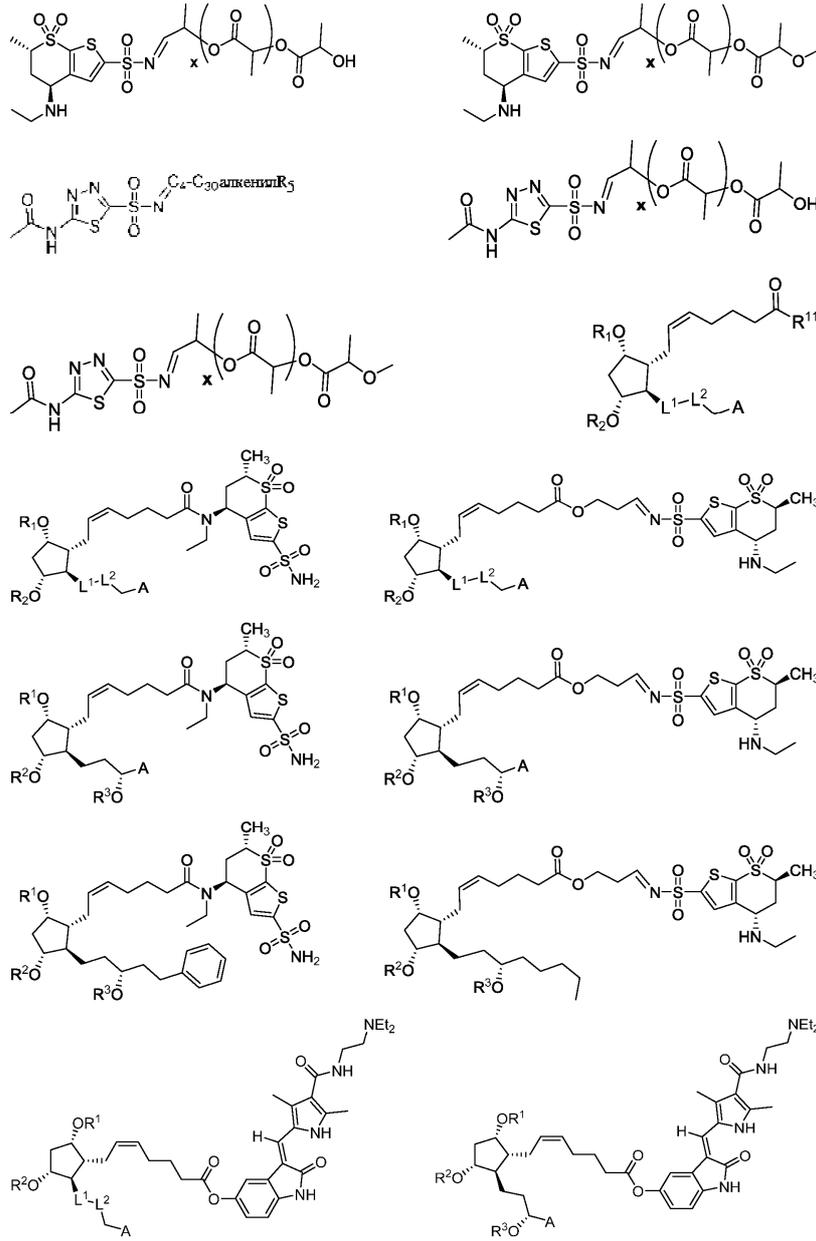
Известно, что в дополнение к раздражению, вызванному самими простагландинами и, в частности, природными и синтетическими типами простагландинов, имеющихся на рынке, консерванты, обычно используемые в офтальмологических растворах, также потенциально могут раздражать процент популяции. Таким образом, несмотря на то что простагландины представляют собой важный класс мощных терапевтических агентов для лечения глаукомы, нежелательные побочные эффекты этих лекарственных средств, особенно раздражение глаз и воспаление, могут ограничивать использование пациентами и могут быть причиной отказа пациента от использования этих препаратов. Высшие алкиловые сложные эфиры и амиды простагландинов, описанные в настоящем документе, могут быть менее раздражающими для пациентов, но все еще терапевтически эффективными.

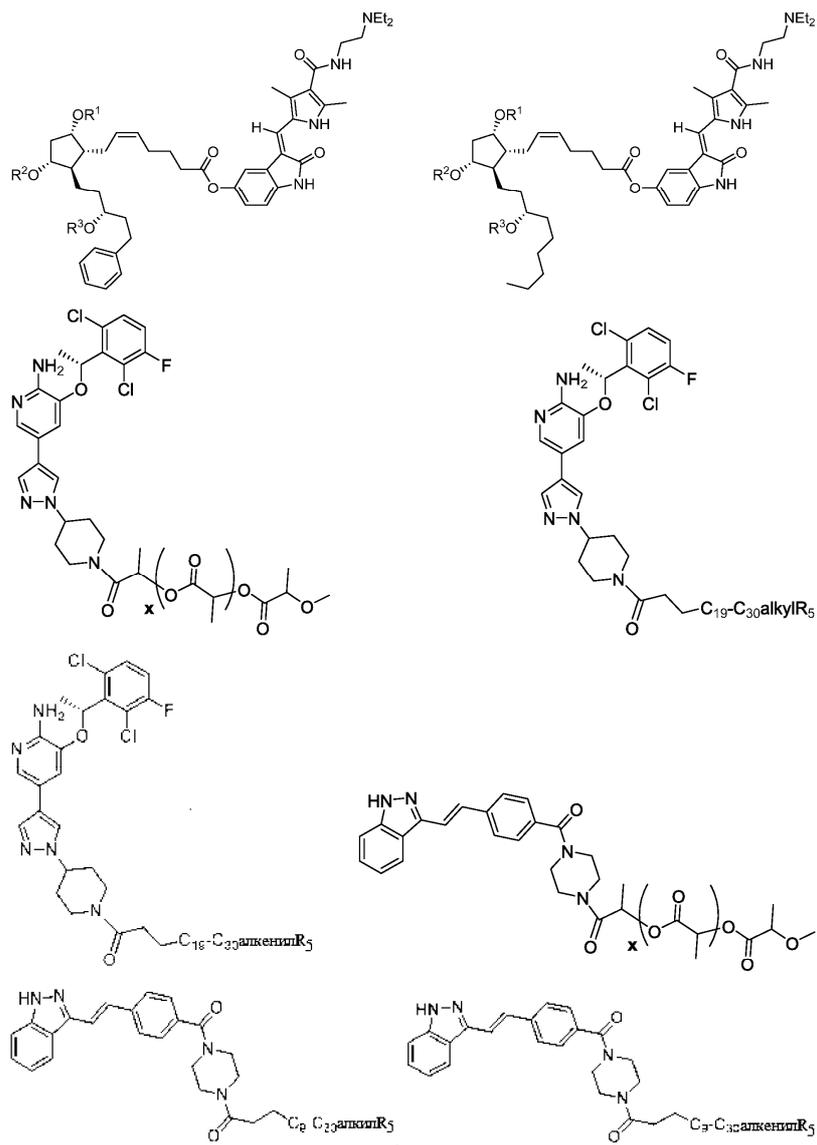
Неограничивающие примеры соединений, подпадающих под формулу I, формулу II, формулу III, формулу IV, формулу V, формулу VI, формулу VII, формулу VIII, формулу IX, формулу X, формулу XI, формулу XII с вариациями переменных, например L^1 , L^2 , R^1 - R^{27} и A, показаны ниже. Описание включает все комбинации этих определений, приводящие к стабильным соединениям.

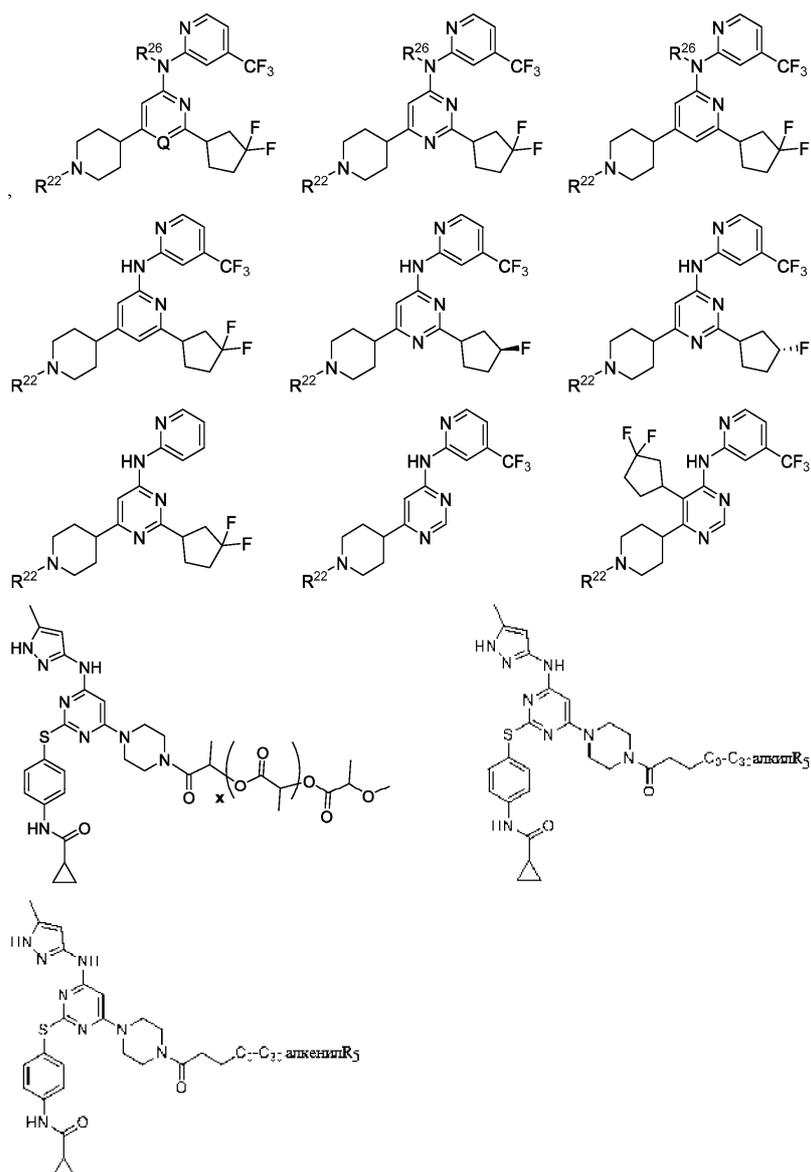












III. Фармацевтические препараты.

В одном варианте выполнения изобретение относится к композициям, включающим описанные в настоящем документе соединения. В некоторых вариантах выполнения изобретения композиция содержит соединение формулы I, формулы II, формулы II', формулы III, формулы IV, формулы V, формулы VI, формулы III', формулы IV', формулы V', формулы VI', формулы VII, формулы VII', формулы VIII, формулы IX, формулы X, формулы XI, формулы XII, формулы XIV, формулы XV, формулы XVI, формулы XVII, формулы XVIII, формулы XIX, формулы XX, формулы XXI, формулы XXII или формулы XXIII в сочетании с фармацевтически приемлемым носителем, эксципиентом или разбавителем. В одном варианте выполнения изобретения композиция представляет собой фармацевтическую композицию для лечения глазного расстройства или глазного заболевания. Неограничивающее иллюстративное глазное расстройство или заболевание, поддающееся лечению с помощью композиции, включает возрастную макулярную дегенерацию, щелочной эрозивный кератоконъюнктивит, аллергический конъюнктивит, аллергический кератит, передний увеит, болезнь Бехчета, блефарит, нарушение гематофтальмического барьера, хориоидит, хронический увеит, конъюнктивит, индуцированный контактными линзами кератоконъюнктивит, эрозию роговицы, травму роговицы, язву роговицы, кристаллическую ретинопатию, кистозный макулярный отек, дакриоцистит, диабетическую кератофатию, диабетический макулярный отек, диабетическую ретинопатию, сухость глаз, сухую возрастную макулярную дегенерацию, эозинофильную гранулему, эписклерит, экссудативный макулярный отек, дистрофию Фукса, гигантоклеточный артериит, гигантопапиллярный конъюнктивит, глаукому, провал хирургического лечения глаукомы, отторжение трансплантата, опоясывающий лишай, воспаление после хирургического лечения катаракты, иридокорнеальный эндотелиальный синдром, ирит, сухой кератоконъюнктивит, кератоконъюнктивное воспаление, кератоконус, решетчатую дистрофию, эпителиальную дистрофию базальной мембраны роговицы, некротический кератит, неоваскулярные заболевания сетчатки, увеального тракта или роговицы, напри-

мер неоваскулярную глаукому, неоваскуляризацию роговицы, неоваскуляризацию, возникающая в результате комбинированной витреэктомии и линзэктомии, неоваскуляризацию зрительного нерва и неоваскуляризацию из-за проникновения в глаз или контизионной глазной травмы, нейропаралитический кератит, неинфекционный увеитоокулярный герпес, глазную лимфому, глазную розацеа, офтальмологические инфекции, офтальмологический пемфигрид, неврит зрительного нерва, пануеит, папиллит, парный планит, стойкий макулярный отек, факоанафилаксию, задний увеит, послеоперационное воспаление, пролиферативную диабетическую ретинопатию, пролиферативную серповидную ретинопатию, пролиферативную витреоретинопатию, окклюзию артерии сетчатки, отслойку сетчатки, окклюзию вены сетчатки, пигментный ретинит, ретинопатия недоношенных, рубец радужной оболочки, склерит, синдром Стивенса-Джонсона, симпатическую офтальмию, височный артериит, офтальмопатию, ассоциированную с щитовидной железой, увеит, весенний конъюнктивит, кератомалицию, вызванная недостаточностью витамина А, витреит и мокрую возрастную макулярную дегенерацию.

Соединения формулы I, формулы II, формулы II', формулы III, формулы IV, формулы V, формулы VI, формулы III', формулы IV', формулы V', формулы VI', формулы VII, формулы VII', формулы VIII, формулы IX, формулы X, формулы XI, формулы XII, формулы XIV, формулы XV, формулы XVI, формулы XVII, формулы XVIII, формулы XIX, формулы XX, формулы XXI, формулы XXII или формулы XXIII или их соли могут быть доставлены любым способом, известным для доставки в глаз. Способы включают, но без ограничения, обычные (раствор, суспензия, эмульсия, мазь, вкладки и гели); везикулярные (липосомы, ниосомы, дискомы и фармакосомы), с использованием частиц (микрочастицы и наночастицы), с использованием современных материалов (склеральные пробки, генная доставка, сиРНК и стволовые клетки); и с использованием систем с контролируемым высвобождением (имплантаты, гидрогели, дендримеры, ионтопорез, коллагеновые экраны, полимерные растворы, терапевтические контактные линзы, носители на основе циклодекстринов, микроиглы и микроэмульсии).

В некоторых аспектах в используемую систему доставки, включается, но без ограничения, следующее: i) разлагаемая полимерная композиция; ii) неразлагаемая полимерная композиция; (iii) гидрогель; (iv) депо; (v) частица, содержащая ядро; vi) частица с покрытием; vii) многослойная полимерная или непolyмерная или смешанная полимерная и непolyмерная частица; viii) полимерная смесь и/или ix) частица с покрытием на поверхности частицы. Полимеры могут содержать, например, гидрофобные области. В некоторых вариантах выполнения изобретения по меньшей мере около 30, 40 или 50% гидрофобных областей в покрывающих молекулах имеют молекулярную массу по меньшей мере около 2 кДа. В некоторых вариантах выполнения изобретения по меньшей мере около 30, 40 или 50% гидрофобных областей в покрывающих молекулах имеют молекулярную массу по меньшей мере около 3 кДа. В некоторых вариантах выполнения изобретения по меньшей мере около 30, 40 или 50% гидрофобных областей в покрывающих молекулах имеют молекулярную массу по меньшей мере около 4 кДа. В некоторых вариантах выполнения изобретения по меньшей мере около 30, 40 или 50% гидрофобных областей в покрывающих молекулах имеют молекулярную массу по меньшей мере около 5 кДа. В некоторых вариантах выполнения изобретения вплоть до 5, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90 или даже 95% или более сополимерной или полимерной смеси состоит из гидрофобного полимера или полимерного сегмента. В некоторых вариантах выполнения изобретения полимерный материал включает вплоть до 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10% или более гидрофильного полимера. В одном варианте выполнения изобретения гидрофобный полимер представляет собой полимер или сополимер молочной кислоты или гликолевой кислоты, включая PLGA. В одном варианте выполнения изобретения гидрофильный полимер представляет собой полиэтиленгликоль. В некоторых вариантах выполнения изобретения используется триблок-полимер, такой как Pluronic. Система доставки лекарственного средства может быть пригодна для введения в часть глаза пациента, например, путем инъекции в часть глаза. В некоторых вариантах выполнения изобретения ядро включает биосовместимый полимер. Как используется в настоящем документе, если контекст не указывает иначе, "система доставки лекарственного средства", "носитель" и "композиция частиц" могут быть взаимозаменяемы. В типичном варианте выполнения изобретения эта система доставки используется для доставки в глаз.

Частица в системе доставки лекарственного средства может иметь любой желаемый размер, с которым достигается желаемый результат. Соответствующий размер частиц может варьироваться в зависимости от способа введения, части глаза, в которую вводится система доставки лекарственного средства, используемого терапевтического агента и расстройства глаз, подлежащего лечению, как будет понятно специалисту в данной области в свете раскрытых в настоящем документе положений. Например, в некоторых вариантах выполнения изобретения частица имеет диаметр по меньшей мере около 1 нм или от около 1 нм до около 50 мкм. Частица также может иметь диаметр, например, от около 1 нм до около 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 или 30 мкм; или от около 10 нм до около менее чем 30, 35, 40, 45 или 50 мкм; или от около 10 нм до около менее чем 28 мкм; от около 1 нм до около 5 мкм; менее чем около 1 нм; от около 1 нм до около 3 мкм; или от около 1 до около 1000 нм; или от около 25 до около 75 нм; или от около 20 до менее чем или около 30 нм; или от около 100 до около 300 нм. В некоторых вариантах выполнения изобретения средний размер частиц может составлять около вплоть до 1, 10, 25,

30, 50, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450, 500, 550, 600, 650, 700, 750, 800, 850, 900, 950, 1000 нм и более. В некоторых вариантах осуществления размер частиц может составлять около 100 мкм или менее, около 50 мкм или менее, около 30 мкм или менее, около 10 мкм или менее, около 6 мкм или менее, около 5 мкм или менее, около 3 мкм или менее, около 1000 нм или менее, около 800 нм или менее, около 600 нм или менее, около 500 нм или менее, около 400 нм или менее, около 300 нм или менее, около 200 нм или менее или около 100 нм или менее. В некоторых вариантах выполнения изобретения частица может представлять собой наночастицу или микрочастицу. В некоторых вариантах выполнения изобретения система доставки лекарственного средства может содержать множество размеров частиц. Частицами могут быть все наночастицы, все микрочастицы или комбинация наночастиц и микрочастиц.

При доставке активного материала в полимерной композиции доставки активный материал может быть распределен гомогенно, гетерогенно или в одном, или в нескольких полимерных слоях многослойной композиции, в том числе в ядре с полимерным покрытием или лишенном покрытия ядре.

В некоторых вариантах выполнения изобретения система доставки лекарственного средства содержит частицу, содержащую ядро. В некоторых вариантах выполнения изобретения соединение формулы I, формулы II, формулы II', формулы III, формулы IV, формулы V, формулы VI, формулы III', формулы IV', формулы V', формулы VI', формулы VII, формулы VII', формулы VIII, формулы IX, формулы X, формулы XI, формулы XII, формулы XIV, формулы XV, формулы XVI, формулы XVII, формулы XVIII, формулы XIX, формулы XX, формулы XXI, формулы XXII или формулы XXIII может присутствовать в ядре в подходящем количестве, например, по меньшей мере около 1 мас.%, по меньшей мере около 5 мас.%, по меньшей мере около 10 мас.%, по меньшей мере около 20 мас.%, по меньшей мере около 30 мас.%, по меньшей мере около 40 мас.%, по меньшей мере около 50 мас.%, по меньшей мере около 60 мас.%, по меньшей мере около 70 мас.%, по меньшей мере около 80 мас.%, по меньшей мере около 85 мас.%, по меньшей мере около 90 мас.%, по меньшей мере около 95 мас.% или по меньшей мере около 99 мас.%. В одном варианте выполнения изобретения ядро образовано из 100 мас.% фармацевтического агента. В некоторых случаях фармацевтический агент может присутствовать в ядре при содержании менее чем или равном около 100 мас.%, менее чем или равном около 90 мас.%, менее чем или равном около 80 мас.%, менее чем или равном около 70 мас.%, менее чем или равном около 60 мас.%, менее чем или равном около 50 мас.%, менее чем или равном около 40 мас.%, менее чем или равном около 30 мас.%, менее чем или равном около 20 мас.%, менее чем или равном около 10 мас.%, менее чем или равном около 5 мас.%, менее чем или равном около 2 мас.% или менее чем или равном около 1 мас.%. Также возможны комбинации вышеуказанных диапазонов (например, присутствуют в количестве по меньшей мере около 80 мас.% и менее чем или равном около 100 мас.%). Возможны и другие диапазоны.

В вариантах выполнения изобретения, в которых частицы ядра содержат относительно большие количества фармацевтического агента (например, по меньшей мере около 50 мас.% частиц ядра), частицы ядра обычно имеют повышенную загрузку фармацевтического агента по сравнению с частицами, которые образованы путем инкапсулирования агентов в полимерные носители. Это является преимуществом для применений доставки лекарственных средств, поскольку более высокие загрузки лекарственного средства означают, что для достижения желаемого эффекта может потребоваться меньшее количество частиц по сравнению с использованием частиц, содержащих полимерные носители.

В некоторых вариантах выполнения изобретения ядро образовано из твердого материала, имеющего относительно низкую растворимость в воде (т.е. растворимость в воде необязательно с одним или несколькими буферами), и/или относительно низкую растворимость в растворе, в котором твердый материал является покрытым поверхностно-модифицирующим агентом. Например, твердый материал может иметь растворимость в воде (или растворимость в растворе для покрытия) менее чем или равную около 5 мг/мл, менее чем или равную около 2 мг/мл, менее чем или равную около 1 мг/мл, менее чем или равную около 0,5 мг/мл, менее чем или равную около 0,1 мг/мл, менее чем или равную около 0,05 мг/мл, менее чем или равную около 0,01 мг/мл, менее чем или равную около 1 мкг/мл, менее чем или равную около 0,1 мкг/мл, менее чем или равную около 0,01 мкг/мл, менее чем или равную около 1 нг/мл, менее чем или равную около 0,1 нг/мл, менее чем или равную около 0,01 нг/мл при 25°C. В некоторых вариантах выполнения изобретения твердый материал может иметь растворимость в воде (или растворимость в покрывающем растворе) по меньшей мере около 1 пг/мл, по меньшей мере около 10 пг/мл, по меньшей мере около 0,1 нг/мл, по меньшей мере около 1 нг/мл, по меньшей мере около 10 нг/мл, по меньшей мере около 0,1 мкг/мл, по меньшей мере около 1 мкг/мл, по меньшей мере около 5 мкг/мл, по меньшей мере около 0,01 мг/мл, по меньшей мере около 0,05 мг/мл, по меньшей мере около 0,1 мг/мл, по меньшей мере около 0,5 мг/мл, по меньшей мере около 1,0 мг/мл, по меньшей мере около 2 мг/мл. Возможны комбинации вышеуказанных диапазонов (например, растворимость в воде или растворимость в покрывающем растворе составляет по меньшей мере около 10 пг/мл и менее чем или равна около 1 мг/мл). Возможны и другие диапазоны. Твердый материал может иметь эти или другие диапазоны растворимости в воде в любой точке во всем диапазоне pH (например, от pH 1 до pH 14).

В некоторых вариантах выполнения изобретения ядро может быть образовано из материала в пределах одного из диапазонов растворимости, классифицированных в соответствии с Фармакопеей США:

например, очень растворимый: >1000 мг/мл; свободно растворимый: 100-1000 мг/мл; растворимый: 33-100 мг/мл; умеренно растворимый: 10-33 мг/мл; слаборастворимый: 1-10 мг/мл; очень слаборастворимый: 0,1-1 мг/мл и практически нерастворимый: <0,1 мг/мл.

Хотя ядро может быть гидрофобным или гидрофильным, во многих вариантах выполнения изобретения, описанных в настоящем документе, ядро является по существу гидрофобным. "Гидрофобный" и "гидрофильный" имеют свое обычное значение в данной области техники и, как будет понятно специалистам в данной области техники, во многих случаях в настоящем документе являются относительными терминами. Относительные гидрофобности и гидрофильности материалов могут быть определены путем измерения угла контакта капли воды на плоской поверхности измеряемого вещества, например, с использованием инструмента, такого как гониометр угла контакта, и упакованного порошка материала ядра.

В некоторых вариантах выполнения изобретения описанные в настоящем документе частицы ядра могут быть получены нанозмельчением твердого материала (например, соединения формулы I, формулы II, формулы II', формулы III, формулы IV, формулы V, формулы VI, формулы III', формулы IV', формулы V', формулы VI', формулы VII, формулы VII', формулы VIII, формулы IX, формулы X, формулы XI, формулы XII, формулы XIV, формулы XV, формулы XVI, формулы XVII, формулы XVIII, формулы XIX, формулы XX, формулы XXI, формулы XXII или формулы XXIII) в присутствии одного или нескольких стабилизаторов/поверхностно-модифицирующих агентов. Маленькие частицы твердого материала могут требовать наличия одного или нескольких стабилизаторов/поверхностно-модифицирующих агентов, особенно на поверхности частиц, для стабилизации суспензии частиц без агломерации или агрегации в жидком растворе. В некоторых таких вариантах выполнения изобретения стабилизатор может действовать как поверхностно-модифицирующий агент, образуя покрытие на частице.

В процессе мокрого измельчения измельчение может быть выполнено в дисперсии (например, в водной дисперсии), содержащей один или несколько стабилизаторов (например, поверхностно-модифицирующий агент), мелющее тело, твердое вещество, подлежащее измельчению (например, твердый фармацевтический агент) и растворитель. Любое подходящее количество стабилизатора/поверхностно-модифицирующего агента может быть включено в растворитель. В некоторых вариантах выполнения изобретения стабилизатор/поверхностно-модифицирующий агент может присутствовать в растворителе в количестве, составляющем по меньшей мере около 0,001% (мас. или % массовый к объему (мас.:об.)), по меньшей мере около 0,01, по меньшей мере около 0,1, по меньшей мере около 0,5, по меньшей мере около 1, по меньшей мере около 2, по меньшей мере около 3, по меньшей мере около 4, по меньшей мере около 5, по меньшей мере около 6, по меньшей мере около 7, по меньшей мере около 8, по меньшей мере около 10, по меньшей мере около 12, по меньшей мере около 15, по меньшей мере около 20, по меньшей мере около 40, по меньшей мере около 60 или по меньшей мере около 80% растворителя. В некоторых случаях стабилизатор может присутствовать в растворителе в количестве около 100% (например, в случае, когда стабилизатор/поверхностно-модифицирующий агент является растворителем). В других вариантах выполнения изобретения стабилизатор может присутствовать в растворителе в количестве, меньшем или равном около 100, меньшем или равном около 80, меньшем или равном около 60, меньшем или равном около 40, меньшем или равном около 20, меньшем или равном около 15, меньшем или равном около 12, меньшем или равном около 10, меньшем или равном около 8, меньшем или равном около 7%, меньшем или равном около 6%, меньшем или равном около 5%, меньшем или равном около 4%, меньшем или равном около 3%, меньшем или равном около 2% или меньшем или равном около 1% растворителя. Также возможны комбинации вышеуказанных диапазонов (например, количество меньше или равно около 5% и по меньшей мере около 1% растворителя). Возможны и другие диапазоны. Конкретный выбранный диапазон может влиять на факторы, которые могут влиять на способность частиц проникать в слизь, такие как стабильность покрытия стабилизатора/поверхностно-модифицирующего агента на поверхности частиц, средняя толщина покрытия стабилизатора/поверхностно-модифицирующего агента на частицах, ориентация стабилизатора/поверхностно-модифицирующего агента на частицах, плотность стабилизатора/поверхностно-модифицирующего агента на частицах, соотношение стабилизатор/лекарственное средство, концентрация лекарственного средства, размер и полидисперсность образовавшихся частиц и морфология образовавшихся частиц.

Соединение формулы I, формулы II, формулы II', формулы III, формулы IV, формулы V, формулы VI, формулы III', формулы IV', формулы V', формулы VI', формулы VII, формулы VII', формулы VIII, формулы IX, формулы X, формулы XI, формулы XII, формулы XIV, формулы XV, формулы XVI, формулы XVII, формулы XVIII, формулы XIX, формулы XX, формулы XXI, формулы XXII или формулы XXIII может присутствовать в растворителе в любом подходящем количестве. В некоторых вариантах выполнения изобретения фармацевтический агент (или его соль) присутствует в количестве по меньшей мере около 0,001% (мас.% или % массовый к объему (мас.:об.)), по меньшей мере около 0,01%, по меньшей мере около 0,1%, по меньшей мере около 0,5%, по меньшей мере около 1%, по меньшей мере около 2%, по меньшей мере около 3%, по меньшей мере около 4%,

по меньшей мере около 5%, по меньшей мере около 6%, по меньшей мере около 7%, по меньшей мере около 8%, по меньшей мере около 10%, по меньшей мере около 12%, по меньшей мере около 15%, по меньшей мере около 20%, по меньшей мере около 40%, по меньшей мере около 60% или по меньшей мере около 80% растворителя. В некоторых случаях фармацевтический агент (или его соль) может присутствовать в растворителе в количестве, меньшем или равном около 100%, меньшем или равном около 90%, меньшем или равном около 80%, меньшем или равном около 60%, меньшем или равном около 40%, меньшем или равном около 20%, меньшем или равном около 15%, меньшем или равном около 12%, меньшем или равном около 10%, меньшем или равном около 8%, меньшем или равном около 7%, меньшем или равном около 6%, меньшем или равном около 5%, меньшем или равном около 4%, меньшем или равном около 3%, меньшем или равном около 2% или меньшем или равном около 1% растворителя. Возможны также комбинации вышеуказанных диапазонов (например, количество, меньшее или равное около 20% и по меньшей мере около 1% растворителя). В некоторых вариантах выполнения изобретения фармацевтический агент присутствует в вышеуказанных диапазонах, но в мас.:об.

Отношение стабилизатора/поверхностно-модифицирующего агента к фармацевтическому агенту (или его соли) в растворителе также может варьироваться. В некоторых вариантах выполнения изобретения отношение стабилизатора/поверхностно-модифицирующего агента к фармацевтическому агенту (или его соли) может составлять по меньшей мере 0,001:1 (массовое отношение, молярное отношение или отношение мас.:об.), по меньшей мере 0,01:1, по меньшей мере 0,01:1, по меньшей мере 1:1, по меньшей мере 2:1, по меньшей мере 3:1, по меньшей мере 5:1, по меньшей мере 10:1, по меньшей мере 25:1, по меньшей мере 50:1, по меньшей мере 100:1 или по меньшей мере 500:1. В некоторых случаях отношение стабилизатора/поверхностно-модифицирующего агента к фармацевтическому агенту (или его соли) может быть менее чем или равным 1000:1 (массовое отношение или молярное отношение), менее чем или равным 500:1, менее чем или равным 100:1, менее чем или равным 75:1, менее чем или равным 50:1, менее чем или равным 25:1, менее чем или равным 10:1, менее чем или равным 5:1, менее чем или равным 3:1, менее чем или равным 2:1, менее чем или равным 1:1 или менее чем или равным 0,1:1.

Возможны комбинации указанных выше диапазонов (например, отношение по меньшей мере 5:1 и менее или равное 50:1). Возможны и другие диапазоны.

Стабилизаторами/поверхностно-модифицирующими агентами могут быть, например, полимеры или поверхностно-активные вещества. Примерами полимеров являются те, которые подходят для применения в покрытиях, как описано более подробно ниже. Неограничивающие примеры поверхностно-активных веществ включают L-а-фосфатидилхолин (PC), 1,2-дипальмитоилфосфатидихолин (DPPC), олеиновую кислоту, триолеат сорбитана, моноолеат сорбитана, монолаурат сорбитана, монолаурат полиоксиэтиленсорбитана, моноолеат полиоксиэтиленсорбитана, натуральный лецитин, олеилполиоксиэтиленовый эфир, стеарилполиоксиэтиленовый эфир, лаурилполиоксиэтиленовый эфир, блок-сополимеры оксиэтилена и оксипропилена, синтетический лецитин, диэтиленгликольдиолеат, тетрагидрофурфуроллеат, этилолеат, изопропилмиристал, глицерилмоноолеат, глицерилмоностеарат, глицерилмонорицинолеат, цетиловый спирт, стеариловый спирт, полиэтиленгликоль 400, хлорид цетилпиридиния, хлорид бензалкония, оливковое масло, глицерилмонолаурат, кукурузное масло, хлопковое масло и подсолнечное масло. Возможны также производные вышеуказанных соединений. Комбинации вышеуказанных соединений и других, описанных в настоящем документе, могут также использоваться в качестве поверхностно-модифицирующих агентов в частицах по изобретению. Как описано в настоящем документе, в некоторых вариантах выполнения изобретения агент, изменяющий поверхность, может действовать как стабилизатор, поверхностно-активное вещество и/или эмульгатор. В некоторых вариантах выполнения изобретения поверхностно-модифицирующий агент может способствовать перемещению частиц в слизи.

Следует иметь в виду, что, хотя в некоторых вариантах выполнения изобретения стабилизатор, используемый для измельчения, образует покрытие на поверхности частиц, которое покрывает проникающие через слизь частицы, в других вариантах выполнения изобретения стабилизатор может быть заменен одним или несколькими другими поверхностно-модифицирующими агентами после того, как частица была сформирована. Например, в одном наборе способов в процессе измельчения может быть использован первый стабилизатор/поверхностно-модифицирующий агент и может покрывать поверхность частиц ядра, а затем весь или части первого стабилизатора/поверхностно-модифицирующего агента могут быть заменены вторым стабилизатором/поверхностно-модифицирующим агентом для покрытия всех или части поверхности частиц с ядром. В некоторых случаях второй стабилизатор/поверхностно-модифицирующий агент может вызывать проникновение частиц в слизь большее, чем первый стабилизатор/поверхностно-модифицирующий агент. В некоторых вариантах выполнения изобретения может быть сформирована частицами с ядром, имеющая покрытие, содержащее множество поверхностно-модифицирующих агентов.

В других вариантах выполнения изобретения частицы ядра могут быть образованы способом осаждения. Методики осаждения (например, методики микроосаждения, методики наноосаждения) могут

включать формирование первого раствора, включающего соединение формулы I, формулы II, формулы II', формулы III, формулы IV, формулы V, формулы VI, формулы III', формулы IV', формулы V', формулы VI', формулы VII, формулы VII', формулы VIII, формулы IX, формулы X, формулы XI, формулы XII, формулы XIV, формулы XV, формулы XVI, формулы XVII, формулы XVIII, формулы XIX, формулы XX, формулы XXI, формулы XXII или формулы XXIII и растворитель, где материал по существу растворим в растворителе. Раствор можно добавлять во второй раствор, содержащий другой растворитель, в котором материал является по существу нерастворимым, в результате чего образуется множество частиц, содержащих материал. В некоторых случаях один или несколько поверхностно-модифицирующих агентов, поверхностно-активных веществ, материалов и/или биологически активных агентов могут присутствовать в первом и/или втором растворах. Покрытие может быть образовано в процессе осаждения ядра (например, стадии осаждения и покрытия могут выполняться по существу одновременно). В других вариантах выполнения изобретения частицы сначала формируются с использованием методики осаждения, следующей за покрытием частиц с помощью поверхностно-модифицирующего агента.

В некоторых вариантах выполнения изобретения методика осаждения может быть использована для образования частиц (например, нанокристаллов) соли соединения формулы I, формулы II, формулы II', формулы III, формулы IV, формулы V, формулы VI, формулы III', формулы IV', формулы V', формулы VI', формулы VII, формулы VII', формулы VIII, формулы IX, формулы X, формулы XI, формулы XII, формулы XIV, формулы XV, формулы XVI, формулы XVII, формулы XVIII, формулы XIX, формулы XX, формулы XXI, формулы XXII или формулы XXIII. Как правило, методика осаждения включает растворение материала, который должен использоваться в качестве ядра, в растворителе, который затем добавляют к смешивающемуся антирастворителю с или без эксципиентов для образования частицы ядра. Эта методика может быть полезна для приготовления частиц фармацевтических агентов, которые растворимы в водных растворах (например, агентов с относительно высокой растворимостью в воде). В некоторых вариантах выполнения изобретения фармацевтические агенты, имеющие одну или несколько заряженных или ионизируемых групп, могут взаимодействовать с противоионом (например, катионом или анионом) с образованием комплексной соли.

Как описано в настоящем документе, в некоторых вариантах выполнения изобретения способ формирования частицы ядра включает выбор стабилизатора, который подходит как для nanoизмельчения, так и для формирования покрытия на частице, и обеспечения частицы через слизь. Например, как описано более подробно ниже, было продемонстрировано, что 200-500 нм наночастицы модельного соединения пирена, полученные nanoизмельчением пирена в присутствии Pluronic® F127, приводят к образованию частиц, которые могут проникать в физиологические образцы слизи с той же скоростью, что и традиционный MPP на основе полимеров. Интересно, что было установлено, что только несколько тестируемых стабилизаторов/поверхностно-модифицирующих агентов соответствуют критериям пригодности как для nanoизмельчения, так и для формирования покрытия на частице, которое способствует проникновению частицы в слизь, как описано более подробно ниже.

IV. Описание полимерных материалов доставки.

Частицы системы доставки лекарственного средства могут содержать биосовместимый полимер. Используемый в настоящем документе термин "биосовместимый полимер" охватывает любой полимер, который может быть введен пациенту без неприемлемых побочных эффектов для пациента.

Примеры биосовместимых полимеров включают, но без ограничения, полистиролы; поли(гидроксикислота); поли(молочная кислота); поли(гликолевая кислота); поли(молочная кислота-со-гликолевая кислота); поли(молочная-со-гликолевая кислота); поли(лактид); поли(гликолид); поли(лактид-со-гликолид); полиангидриды; полиортоэфиры; полиамиды; поликарбонаты; полиалкилены; полиэтилены; полипропилен; полиалкиленгликоли; поли(этиленгликоль); полиалкиленоксиды; поли(этиленоксиды); полиалкилентерефталаты; поли(этилентерефталат); поливиниловые спирты; поливиниловые простые эфиры; поливиниловые сложные эфиры; поливинилгалогениды; поли(винилхлорид); поливинилпирролидон; полисилоксаны; поли(виниловые спирты); поли(винилацетат); полиуретаны; сополимеры полиуретанов; дериватизированные целлюлозы; алкилцеллюлозу; гидроксилалкилцеллюлозы; простые эфиры целлюлозы; эфиры целлюлозы; нитроцеллюлозы; метилцеллюлозу; этилцеллюлозу; гидроксипропилцеллюлозу; гидроксипропилметилцеллюлозу; гидроксипропилметилцеллюлозу; ацетат целлюлозы; пропионат целлюлозы; ацетат бутират целлюлозы; фталат ацетат целлюлозы; карбоксиэтилцеллюлозу; триацетат целлюлозы; натриевая соль сульфата целлюлозы; полимеры акриловой кислоты; метакриловую кислоту; сополимеры метакриловой кислоты; производные метакриловой кислоты; поли(метилметакрилат); поли(этилметакрилат); поли(бутилметакрилат); поли(изобутилметакрилат); поли(гексилметакрилат); поли(изодецилметакрилат); поли(лаурилметакрилат); поли(фенилметакрилат); поли(метилакрилат); поли(изопропилакрилат); поли(изобутилакрилат); поли(октадецилакрилат); поли(масляная кислота); поли(валериановая кислота); поли(лактид-со-капролактон); сополимеры поли(лактид-со-капролактон); смеси поли(лактид-со-капролактон); гидроксипропилметакрилат (НЕМА); сополимеры НЕМА с акрилатом; сополимеры НЕМА с полиметилметакрилатом (РММА); сополимер поливинилпирролидон/винилацетат (PVP/VA); акрилатные полимеры/сополимеры; акрилат-

ные/карбоксильные полимеры; акрилатные гидроксильные и/или карбоксильные сополимеры; поликарбонатно-уретановые полимеры; силиконо-уретановые полимеры; эпоксидные полимеры; нитраты целлюлозы; политетраметилэфириглицоль уретан; сополимер полиметилметакрилат-2-гидроксиэтилметакрилат; сополимер полиэтиленметакрилат-2-гидроксиэтилметакрилат; сополимер полипропилметакрилат-2-гидроксиэтилметакрилат; сополимер полибутилметакрилат-2-гидроксиэтилметакрилат; сополимер полиметилакрилат-2-гидроксиэтилметакрилат; сополимер полиэтиленакрилат-2-гидроксиэтилметакрилат; сополимер полипропилакрилат-2-гидроксиметакрилат; сополимер полибутилакрилат-2-гидроксиэтилметакрилат; сополимер винилового эфира и малеинового ангидрида; полимер/сополимер поли(2-гидроксиэтилметакрилат); акрилатный карбоксил и/или гидроксильный сополимер; сополимер олефиновой и акриловой кислоты; сополимер этилена и акриловой кислоты; полиамидные полимеры/сополимеры; полиимидные полимеры/сополимеры; этиленвинилацетатный сополимер; поликарбонатный уретан; силиконовый уретан; поливинилпиридиновые сополимеры; полиэфирсульфоны; полигалактин, поли(изобутилцианоакрилат) и поли(2-гидроксиэтил-L-глутамин); полидиметилсилоксан; поли(капролактоны); поли(ортоэфиры); полиамины; простые полиэфиры; сложные полиэфиры; поликарбаматы; полимочевины; полиамиды; полисульфоны; полиацетилены; полиэтиленимины; полиизоцианаты; полиакрилаты; полиметакрилаты; полиакрилонитрилы; полиарилаты; и комбинации, сополимеры и/или смеси двух или более из всех вышеперечисленных. В некоторых случаях частица содержит гидрофобный материал и по меньшей мере один биологически активный агент. В некоторых вариантах выполнения изобретения вместо полимера используют гидрофобный материал. В других вариантах выполнения изобретения гидрофобный материал используют в дополнение к полимеру.

Активное соединение, как описано в настоящем документе, может быть физически замешано в полимерный материал, в том числе во взаимопроникающей полимерной сети, или может быть ковалентно связано с полимерным материалом.

Линейные, нелинейные или линейные многоблочные полимеры или сополимеры могут быть использованы для образования наночастиц, микрочастиц и имплантатов (например, стержней, дисков, пластинок и т.д.), пригодных для доставки в глаз. Полимеры могут содержать один или несколько гидрофобных сегментов полимера и один или несколько гидрофильных сегментов полимера, ковалентно связанных через линейную связь или многовалентную точку разветвления, с образованием нелинейного многоблочного сополимера, содержащего по меньшей мере три полимерных сегмента. Полимер может быть конъюгатом, дополнительно содержащим один или несколько терапевтических, профилактических или диагностических агентов, ковалентно прикрепленных к одному или нескольким полимерным сегментам. При использовании конъюгата полимер-лекарственное средство частицы могут быть образованы с более контролируемыми нагрузками лекарственного средства и профилями высвобождения лекарственного средства. Кроме того, растворимость конъюгата можно контролировать для минимизации концентрации растворимого лекарственного средства и, следовательно, токсичности.

Один или несколько сегментов гидрофобного полимера, независимо друг от друга, может представлять собой любой биосовместимый гидрофобный полимер или сополимер. В некоторых случаях один или несколько сегментов гидрофобного полимера также является биоразлагаемым. Примеры подходящих гидрофобных полимеров включают сложные полиэфиры, такие как полимолочная кислота, полигликолевая кислота или поликапролактон, полиангидриды, такие как полисебацониновый ангидрид и их сополимеры. В некоторых вариантах выполнения изобретения гидрофобный полимер представляет собой полиангидрид, такой как полисебацониновый ангидрид или его сополимер. Один или несколько гидрофильных сегментов полимера может представлять собой любой гидрофильный, биосовместимый, нетоксичный полимер или сополимер. Гидрофильный сегмент полимера может представлять собой, например, поли(алкиленгликоль), полисахарид, поливиниловый спирт, полипирролидон, блок-сополимер полиоксиэтилена (PLURONIC®) или их сополимеры. В предпочтительных вариантах выполнения изобретения один или несколько гидрофильных полимерных сегментов являются или состоят из полиэтиленгликоля (PEG).

В WO 2016/100380A1 и WO 2016/100392A1 описаны некоторые системы доставки сунитиниба, которые также могут быть использованы в настоящем изобретении для доставки сунитиниба или другого активного агента, обеспечиваемого настоящим изобретением, и как описано в настоящем документе далее. Например, в WO 2016/100380A1 и WO 2016/100392A1 описано, что полимерный лекарственный состав с сунитинибом может быть получен путем (i) растворения или диспергирования сунитиниба или его соли в органическом растворителе, необязательно с щелочным агентом; (ii) смешивания раствора/дисперсии со стадии (i) с полимерным раствором, который имеет вязкость по меньшей мере около 300 сП (или по меньшей мере около 350, 400, 500, 600, 700 или 800 или более сП); (iii) смешивания полимерного раствора/дисперсии лекарственного средства со стадии (ii) с водным неокислотным или щелочным раствором (например, по меньшей мере приблизительно с pH 7, 8 или 9 и, как правило, не выше чем около 10), необязательно с поверхностно-активным веществом или эмульгатором, с образованием заполненной растворителем микрочастицы с инкапсулированным сунитинибом, (iv) выделения микрочастиц. Когда используется малат сунитиниба или другая фармацевтически приемлемая соль сунитини-

ба, сообщалось, что может быть полезным включение в органический растворитель щелочного агента. Однако, когда используется свободное основание сунитиниба, сообщалось, что добавление кислоты к органическому растворителю может улучшить загрузку микрочастицы лекарственным средством. Были представлены примеры, демонстрирующие, что полиэфиры, такие как PLGA, PEG-PLGA (PLA) и микрочастицы смеси PEG-PLGA/PLGA, демонстрируют замедленное высвобождение сунитиниба, или его аналога, или фармацевтически приемлемой соли. В ссылке РСТ описано, что полимерные микрочастицы, состоящие из PLGA и PEG, ковалентно конъюгированные с PLGA (M_w 45 кДа) (PLGA45k-PEG5k), нагруженные малатом сунитиниба, были получены с использованием способа выпаривания растворителя из односторонней эмульсии. Повышение загрузки было достигнуто за счет увеличения щелочности малата сунитиниба в растворе до 16,1% с PEG-PLGA, что можно было дополнительно увеличить путем добавления DMF по сравнению с 1% без добавления щелочи. Загрузка малата сунитиниба была дополнительно увеличена за счет увеличения pH водного раствора, а также раствора полимера. Еще большее значительное увеличение активности малата сунитиниба в микрочастицах достигалось за счет увеличения концентрации полимера или вязкости. В этих заявках РСТ сообщалось, что загрузка сунитиниба может быть увеличена за счет увеличения щелочности сунитиниба в растворе во время инкапсулирования. Этого можно достичь путем выбора растворителя, добавления подщелачивающих агентов к растворителю или включения щелочных лекарственных средств с сунитинибом. Примеры соединений, которые могут быть добавлены для этой цели, включают растворители или добавки растворителя, такие как диметилацетамид (DMA), DMTA, триэтиламин (TEA), анилин, аммоний и гидроксид натрия, лекарственные средства, такие как витамин B4, кофеин, алкалоиды, никотин, анальгетический морфин, антибактериальное средство берберин, противоопухолевое соединение винкристин, антигипертензивный агент резерпин, холиномиметик галантамин, антихолинергический агент атропин, вазодилатор винкамин, антиаритмическое соединение хинидин, противоастматическое терапевтическое средство эфедрин и противомаларийный препарат хинин. Поверхностно-активные вещества включают анионные, катионные и неионные поверхностно-активные вещества, такие как, но без ограничения, поливиниловый спирт, F-127, лектин, жирные кислоты, фосфолипиды, производные полиоксиэтиленсорбитановой жирной кислоты, токоферолы и касторовое масло. В РСТ также сообщалось, что загрузка частицы лекарственным средством существенно зависит от кислотности. Например, повышение pH добавлением щелочи значительно увеличивает количество включенного малата сунитиниба. Загрузка также может быть увеличена путем изменения pH водной фазы. Например, когда pH водной фазы (такой как PBS) повышается с 6,8 до 7,4. Загрузка лекарственного средства также может быть увеличена за счет увеличения как концентрации полимера и лекарственного средства, так и молекулярной массы полимера. Предпочтительный водный pH составляет выше 6 и ниже 10, более предпочтительный, например, между pH 6 и 8. Согласно WO 2016/100380A1 и WO 2016/100392 A1 концентрация полимера и вязкость могут влиять на эффективность капсулирования. Например, сообщалось, что для одной и той же композиции по составу (99% PLGA 75:25 4A и 1% PLGA-PEG (PEG M_w 5 кДа, PLGA M_w ~45 кДа)) при разных концентрациях полимера в дихлорметане (DCM), эффективность инкапсулирования увеличивается до более 50% при концентрации полимера 100 мг/мл. Динамическая вязкость этого полимерного раствора в DCM до смешивания с раствором малата сунитиниба в DMSO оценивается примерно в 350 сП. Предпочтительная минимальная вязкость полимерного раствора в DCM составляет около 350 сП. В предпочтительном варианте выполнения изобретения концентрация полимера в DCM составляет 140 мг/мл, что составляет приблизительно 720 сП при расчете. Частицы, полученные из 99% PLGA 7525 6E и 1% PLGA-PEG (PEG MW 5 кДа, PLGA MW ~ 45 кДа), могут иметь концентрацию полимера в DCM от 100 до 200 мг/мл. Поскольку PLGA 7525 6E представляет собой полимер с более высокой молекулярной массой, чем PLGA 7525 4A, то полимерный раствор в DCM будет более вязкий с динамической вязкостью около 830 сП. На загрузку лекарственным средством также оказывает существенное влияние способ изготовления и используемый растворитель. Например, способ односторонней эмульсии S/O/W даст более высокую загрузку, чем способ односторонней эмульсии O/W даже без контроля кислотности. Кроме того, было показано, что двойные эмульсии W/O/W значительно улучшают загрузку лекарственным средством с менее гидрофобными солевыми формами по сравнению с односторонними эмульсиями O/W. Соотношение непрерывной фазы к дисперсной фазе также может значительно изменить эффективность инкапсулирования и загрузку лекарственным средством путем изменения скорости затвердевания частиц. Скорость затвердевания полимера с испарением растворителя влияет на степень пористости внутри микрочастиц. Большое отношение CP:DP приводит к более быстрому осаждению полимера, меньшей пористости и более высокой эффективности инкапсулирования и загрузке лекарственным средством. Однако уменьшение скорости испарения растворителя во время получения частиц также может привести к улучшению загрузки лекарственным средством с сильно полярными соединениями. По мере испарения органической фазы высокополярные соединения в органической фазе приближаются к поверхности частиц, что приводит к плохому инкапсулированию и загрузке лекарственным средством. Уменьшение скорости испарения растворителя путем уменьшения температуры или скорости перемешивания, эффективность инкапсулирования и % загрузки лекарственным средством могут быть увеличены для высокополярных соединений.

Эти технологии могут быть использованы специалистом в данной области техники для доставки любого из активных соединений, описанных, как правило, в этом описании.

В патенте США № 8889193 и PCT/US2011/026321 раскрыт, например, способ лечения глазного расстройства у нуждающегося в этом пациента, включающий введение в глаз, например, путем интравитреальной инъекции, в стекловидную камеру глаза эффективного количества системы доставки лекарственного средства, которая содержит (i) микрочастицу, содержащую ядро, которое содержит биоразлагаемый полимер полилактид-со-гликолид; (ii) покрытие, связанное с ядром, которое нековалентно связано с микрокапсульной частицей; где молекула покрытия имеет гидрофильную область и гидрофобную область, и где гидрофильная область представляет собой полиэтиленгликоль; и (iii) терапевтически эффективное количество терапевтического агента, в котором система доставки лекарственного средства обеспечивает длительное высвобождение терапевтического агента в стекловидную камеру в течение периода времени по меньшей мере три месяца; и в котором стекловидная камера глаза проявляет по меньшей мере на 10% меньшее воспаление или внутриглазное давление, чем если бы частица не была покрыта оболочкой. В некоторых вариантах выполнения изобретения микрокапсула может быть около 50 или 30 мкм или менее. Система доставки, описанная в патенте США № 8889193 и PCT/US2011/026321, может быть использована для доставки любого из активных агентов, описанных в настоящем документе.

В некоторых вариантах выполнения изобретения системы доставки лекарственного средства содержат частицу с покрытием на поверхности, причем молекулы покрытия имеют гидрофильные области и, необязательно, гидрофобные области.

Система доставки лекарственного средства может включать покрытие. Покрытие может быть расположено на поверхности частицы, например, путем связывания, адсорбции или комплексообразования. Покрытие также может быть смешано или диспергировано внутри частицы, а также расположено на поверхности частицы.

Гомогенным или гетерогенным полимером или полимерным покрытием может быть, например, полиэтиленгликоль, поливиниловый спирт (PVA) или подобные вещества.

Покрытие может представлять собой, например, витамин E-PEG 1k или витамин E-PEG 5k или т.п. Витамин E-PEG 5k может помочь обеспечить плотное покрытие PEG на поверхности частицы. Покрытие также может содержать неионные поверхностно-активные вещества, такие как полиалкиленоксид, например, полиоксиэтилен (PEO), также называемый в настоящем документе полиэтиленгликолем; или полиоксипропилен (PPO), также называемый в настоящем документе полипропиленгликолем (PPG) и может содержать сополимер более чем одного алкиленоксида.

Полимером или сополимером может быть, например, статистический сополимер, альтернативный сополимер, блок-сополимер или привитой сополимер.

В некоторых вариантах выполнения изобретения покрытие может содержать полиоксиэтилен-полиоксипропиленовый сополимер, например блок-сополимер этиленоксида и пропиленоксида (т.е. поллоксамеры). Примеры поллоксамеров, подходящих для использования в настоящем изобретении, включают, например, поллоксамеры 188, 237, 338 и 407. Эти поллоксамеры доступны под торговым наименованием Pluronic® (доступны от BASF, Mount Olive, N.J.) и соответствуют Pluronic® F-68, F-87, F-108 и F-127 соответственно. Поллоксамер 188 (соответствующий Pluronic® F-68) представляет собой блок-сополимер со средней молекулярной массой от около 7,000 до около 10,000 Да, или от около 8,000 до около 9,000 Да, или около 8,400 Да. Поллоксамер 237 (соответствующий Pluronic® F-87) представляет собой блок-сополимер со средней молекулярной массой от около 6,000 до около 9,000 Да, или от около 6,500 до около 8,000 Да, или около 7,700 Да. Поллоксамер 338 (соответствующий Pluronic® F-108) представляет собой блок-сополимер со средней молекулярной массой от около 12,000 до около 18,000 Да, или от около 13,000 до около 15,000 Да, или около 14,600 Да. Поллоксамер 407 (соответствующий Pluronic® F-127) представляет собой сложный полиоксиэтилен-полиоксипропиленовый триблок-сополимер в соотношении от около E₁₀₁P₅₆E₁₀₁ до около E₁₀₆P₇₀E₁₀₆, или около E₁₀₁P₅₆E₁₀₁, или около E₁₀₆P₇₀E₁₀₆ со средней молекулярной массой от около 10,000 до около 15,000 Да, или от около 12,000 до около 14,000 Да, или от около 12,000 до около 13,000 Да, или около 12,600 Да. Например, могут быть использованы NF-формы поллоксамеров или полимеры Pluronic®.

В некоторых вариантах выполнения изобретения полимер может представлять собой, например, Pluronic® P103 или Pluronic® P105. Pluronic® P103 представляет собой блок-сополимер со средней молекулярной массой от около 3,000 до около 6,000 Да, или от около 4,000 Да до около 6,000 Да, или около 4,950 Да. Pluronic® P105 представляет собой блок-сополимер со средней молекулярной массой от около 5,000 до около 8,000 Да, или от около 6,000 до около 7,000 Да, или около 6,500 Да.

В некоторых вариантах выполнения изобретения полимер может иметь среднюю молекулярную массу около 9,000 Да или более, около 10,000 Да или более, около 11,000 Да или более или около 12,000 Да или более. В иллюстративных вариантах выполнения изобретения полимер может иметь среднюю молекулярную массу от около 10,000 до около 15,000 Да, или от около 12,000 до около 14,000 Да, или от около 12,000 до около 13,000 Да, или около 12,600 Да. В некоторых вариантах выполнения изо-

брения полимер может быть выбран из Pluronic® P103, P105, F-68, F-87, F-108 и F-127, из Pluronic® P103, P105, F-87, F-108 и F-127, или из Pluronic® P103, P105, F-108 и F-127, или из Pluronic® P103, P105 и F-127. В некоторых вариантах выполнения изобретения полимер может представлять собой Pluronic® F-127. В типичных вариантах выполнения изобретения полимер связан с частицами. Например, полимер может быть ковалентно присоединен к частицам. В типичных вариантах выполнения изобретения полимер содержит полиэтиленгликоль, который ковалентно присоединен к выбранному полимеру, что приводит к тому, что обычно называют пэгиллизованной частицей.

В некоторых вариантах выполнения изобретения покрытие нековалентно ассоциировано с частицей ядра. Эта ассоциация может удерживаться любой силой или механизмом молекулярного взаимодействия, которые позволяют двум субстанциям оставаться в практически одинаковых положениях относительно друг друга, включая межмолекулярные силы, диполь-дипольные взаимодействия, силы Ван-дер-Ваальса, гидрофобные взаимодействия, электростатические взаимодействия и тому подобное. В некоторых вариантах выполнения изобретения покрытие адсорбируется на частице. Согласно типичным вариантам выполнения изобретения нековалентно связанное покрытие может состояться из частей или сегментов, которые способствуют ассоциации с частицей, например, электростатическими или ван-дер-ваальсовыми силами. В некоторых вариантах выполнения изобретения взаимодействие происходит между гидрофобной частью покрытия и частицей. Варианты выполнения изобретения включают комбинации покрытия частицы, которые, однако, прикреплены к частице, и представляют собой гидрофильную область, например, область, богатую PEG, в окружении комбинации покрытия частицы. Комбинация покрытия частицы может обеспечивать как гидрофильную поверхность, так и незаряженную или по существу нейтрально заряженную поверхность, которая может быть биологически инертной.

Подходящие полимеры для использования в соответствии с описанными в настоящем документе композициями и способами могут быть изготовлены из молекул, имеющих как гидрофобные области, так и гидрофильные области. Не желая связывать себя какой-либо конкретной теорией, при использовании в качестве покрытия считается, что гидрофобные области молекул способны образовывать адсорбционные взаимодействия с поверхностью частицы и, таким образом, поддерживать нековалентную связь с ней, в то время как гидрофильные области ориентированы на окружение, часто водную среду. В некоторых вариантах выполнения изобретения гидрофильные области характеризуются тем, что они свободны от или имеют минимальные адгезионные взаимодействия с веществами в окружающей среде. Подходящие гидрофобные области в покрытиях могут включать, например, PPO, витамин E и т.п. либо отдельно, либо в комбинации друг с другом или с другими веществами. Подходящие гидрофильные области в покрытиях могут включать, например, PEG, гепарин, полимеры, которые образуют гидрогели и т.п., отдельно или в комбинации друг с другом или с другими веществами.

Типичные покрытия в соответствии с описанными в настоящем документе композициями и способами могут включать молекулы, имеющие, например, гидрофобные сегменты, такие как сегменты PPO с молекулярными массами по меньшей мере около 1,8 кДа, или по меньшей мере около 2 кДа, или по меньшей мере около 2,4 кДа, или по меньшей мере около 2,8 кДа, или по меньшей мере около 3,2 кДа, или по меньшей мере около 3,6 кДа, или по меньшей мере около 4,0 кДа, или по меньшей мере около 4,4 кДа, или по меньшей мере около 4,8 кДа, или по меньшей мере около 5,2 кДа, или по меньшей мере 5,6 кДа, или по меньшей мере 6,0 кДа, или по меньшей мере 6,4 кДа или более. В некоторых вариантах выполнения изобретения покрытия могут иметь сегменты PPO с молекулярной массой от около 1,8 до около 10 кДа, или от около 2 до около 5 кДа, или от около 2,5 до около 4,5 кДа, или от около 2,5 до около 3,5 кДа. В некоторых вариантах выполнения изобретения по меньшей мере около 10%, или по меньшей мере около 25%, или по меньшей мере около 50%, или по меньшей мере около 75%, или по меньшей мере около 90%, или по меньшей мере около 95%, или по меньшей мере около 99% или более гидрофобных областей в этих покрытиях имеют молекулярные массы в этих пределах. В некоторых вариантах выполнения изобретения покрытия являются биологически инертными. Соединения, которые генерируют как гидрофильную поверхность, так и незаряженную или по существу нейтральную поверхность, могут быть биологически инертными.

Типичные покрытия в соответствии с описанными в настоящем документе композициями и способами могут включать молекулы, имеющие, например, гидрофобные сегменты, такие как сегменты PEG с молекулярными массами по меньшей мере около 1,8 кДа, или по меньшей мере около 2 кДа, или по меньшей мере около 2,4 кДа, или по меньшей мере около 2,8 кДа, или по меньшей мере около 3,2 кДа, или по меньшей мере около 3,6 кДа, или по меньшей мере около 4,0 кДа, или по меньшей мере около 4,4 кДа, или по меньшей мере около 4,8 кДа, или по меньшей мере около 5,2 кДа, или по меньшей мере 5,6 кДа, или по меньшей мере 6,0 кДа, или по меньшей мере 6,4 кДа или более. В некоторых вариантах выполнения изобретения покрытия могут иметь сегменты PEG с молекулярной массой от около 1,8 до около 10 кДа, или от около 2 до около 5 кДа, или от около 2,5 до около 4,5 кДа, или от около 2,5 до около 3,5 кДа. В некоторых вариантах выполнения изобретения по меньшей мере около 10%, или по меньшей мере около 25%, или по меньшей мере около 50%, или по меньшей мере около 75%, или по меньшей мере

ре около 90%, или по меньшей мере около 95%, или по меньшей мере около 99% или более гидрофобных областей в этих покрытиях имеют молекулярные массы в этих пределах. В некоторых вариантах выполнения изобретения покрытия являются биологически инертными. Соединения, которые генерируют как гидрофильную поверхность, так и незаряженную или по существу нейтральную поверхность, могут быть биологически инертными.

Типичные покрытия в соответствии с описанными в настоящем документе композициями и способами могут включать молекулы, имеющие, например, сегменты, такие как сегменты PLGA с молекулярной массой по меньшей мере около 4 кДа, или по меньшей мере около 8 кДа, или по меньшей мере около 12 кДа, или по меньшей мере около 16 кДа, или по меньшей мере около 20 кДа, или по меньшей мере около 24 кДа, или по меньшей мере около 28 кДа, или по меньшей мере около 32 кДа, или по меньшей мере около 36 кДа, или по меньшей мере около 40 кДа, или по меньшей мере около 44 кДа, по меньшей мере около 48 кДа, или по меньшей мере около 52 кДа, или по меньшей мере около 56 кДа, или по меньшей мере около 60 кДа, или по меньшей мере около 64 кДа, или по меньшей мере около 68 кДа, или по меньшей мере около 72 кДа, или по меньшей мере около 76 кДа, или по меньшей мере около 80 кДа, или по меньшей мере около 84 кДа, или по меньшей мере около 88 кДа или более. В некоторых вариантах выполнения изобретения по меньшей мере около 10%, или по меньшей мере около 25%, или по меньшей мере около 50%, или по меньшей мере около 75%, или по меньшей мере около 90%, или по меньшей мере около 95%, или по меньшей мере около 99% или более областей в этих покрытиях имеют молекулярные массы в этих пределах. В некоторых вариантах выполнения изобретения покрытия являются биологически инертными. Соединения, которые генерируют как гидрофильную поверхность, так и незаряженную или по существу нейтральную поверхность, могут быть биологически инертными.

В некоторых вариантах выполнения изобретения s-покрытие может включать, например, одно или более из следующих: анионные белки (например, альбумин бычьей сыворотки), поверхностно-активные вещества (например, катионные поверхностно-активные вещества, такие как, например, диметилдидециламмонийбромид), сахара или производные сахаров (например, циклодекстрин), нуклеиновые кислоты, полимеры (например, гепарин), муколитические агенты, N-ацетилцистеин, польнь обыкновенную, бромелаин, папаин, клерендром, ацетилцистеин, бромгексин, карбоцистеин, эстразинон, месна, амброксол, сорберол, домиодол, летостеин, степронин, тиопронин, гелсолин, тимозин β4, дорназу альфа, нелтенексин, эрдостеин, различные ДНазы, включая рчДНКазу, агар, агарозу, алгиновую кислоту, амилопектин, амилозу, бета-глюкан, каллозу, каррагенан, целлодекстрины, целлюлозы, целлюлозу, хитин, хитозан, хрисоламинарин, курдлан, циклодекстрин, декстрин, фикоколл, фруктан, фукоидан, галактоманнан, геллановую камедь, глюкан, глюкоманнан, гликокаликс, гликоген, гемицеллюлозу, гидроксипропилкрахмал, кефиран, ламинарин, растительную слизь, гликозаминогликан, натуральную камедь, парамилон, пектин, полисахаридный пептид, шизофиллан, сталированный антиген Lex, крахмал, крахмальную желатинизацию, сугаммадекс, ксантановую камедь, ксилан, L-фосфатидилхолин (PC), 1,2-дипальмитоилфосфатидилолин (DPPC), олеиновую кислоту, триолеат сорбитана, моноолеат сорбитана, монолаурат сорбитана, полиоксиэтилен (20) монолаурат сорбитана, полиоксиэтилен (20) моноолеат сорбитана, натуральный лецитин, олеилполиоксиэтиленовый (2) простой эфир, стеарилполиоксиэтиленовый (2) простой эфир, полиоксиэтилен (4) лауриловый простой эфир, блок-сополимеры оксиэтилена и оксипропилена, синтетический лецитин, диэтиленгликольдиолеат, тетрагидрофуруролеат, этилолеат, изопропилмирилат, глицерилмоноолеат, глицерилмоностеарат, глицерилмонорицинолеат, цетиловый спирт, стеариловый спирт, полиэтиленгликоль 400, цетилпиридинийхлорид, хлорид бензалкония, оливковое масло, глицерилмонолаурат, кукурузное масло, хлопковое масло, подсолнечное масло, лецитин, олеиновую кислоту, триолеат сорбитана и комбинации двух или более из любых вышеперечисленных.

Комбинации частиц с покрытием могут быть составлены из любой комбинации частиц и покрывающих веществ, раскрытых или предложенных в настоящем документе. Примеры таких комбинаций включают, например, полистирол-PEG или PLGA-Pluronic® F-127.

В одном аспекте настоящего изобретения эффективное количество активного соединения, описанного в настоящем документе, включено в наночастицу, например, для удобства доставки и/или доставки с пролонгированным высвобождением. Использование материалов в наномасштабе дает возможность изменять фундаментальные физические свойства, такие как растворимость, диффузность, период полувыведения из кровотока, характеристики высвобождения лекарственного средства и/или иммуногенность. Эти наноразмерные агенты могут обеспечить более эффективные и/или более удобные пути введения, снизить терапевтическую токсичность, продлить жизненный цикл продукта и, в конечном итоге, сократить расходы на медицинское обслуживание. В качестве терапевтических систем доставки наночастицы могут обеспечить целенаправленную доставку и контролируемое высвобождение.

В другом аспекте настоящего изобретения наночастица или микрочастица покрываются поверхностным агентом, который облегчает прохождение частицы через слизистую. Указанные наночастицы и микрочастицы имеют более высокую концентрацию поверхностного агента, чем это было достигнуто ранее, что приводит к неожиданному свойству чрезвычайно быстрой диффузии через слизистую. Настоящее изобретение дополнительно относится к способу получения указанных частиц. Настоящее изо-

бретение дополнительно относится к способам применения указанных частиц для лечения пациента.

Ряд компаний уже разработали микрочастицы для лечения глазных нарушений, которые можно использовать в сочетании с настоящим изобретением. Например, компания Allergan раскрыла биоразлагаемую микросферу для доставки терапевтического агента, которая была составлена в носителе с высокой вязкостью, подходящем для внутриглазной инъекции или для лечения неглазного расстройства (см. публикацию США 2010/0074957 и публикацию США 2015/0147406). В одном варианте выполнения изобретения заявка '957 описывает биосовместимую систему для внутриглазного введения лекарственного средства, которая содержит множество биоразлагаемых микросфер, терапевтический агент и вязкий носитель, где носитель имеет вязкость по меньшей мере около 10 сП при скорости сдвига 0,1/с при 25°C. Компания Allergan также раскрыла композитный материал для доставки лекарственного средства, который можно вводить в глаз пациента, который содержит множество микрочастиц, диспергированных в среде, где микрочастицы содержат лекарственное средство и биоразлагаемое или биоразрушаемое покрытие, а среда содержит лекарственное средство, диспергированное в депообразующем материале, в котором композиция носителя может образовывать гель или затвердевать при инъекции в глаз (см. WO 2013/112434 A1 с приоритетом от 23 января 2012 г.). Компания Allergan утверждает, что это изобретение может быть использовано для создания депо-средства для имплантации твердой системы с замедленной доставкой лекарственного средства в глаз без разреза. В целом, депо при инъекции трансформируется в материал, который имеет вязкость, которую трудно или невозможно вводить путем инъекции. Кроме того, компания Allergan раскрыла биоразлагаемые микросферы диаметром от 40 до 200 мкм, со средним диаметром от 60 до 150 мкм, которые эффективно сохраняются в передней камере глаза без возникновения гиперемии, см. US 2014/0294986. Микросферы содержат лекарственное средство, эффективное для глазного состояния с более чем семидневным высвобождением после введения в переднюю камеру глаза. Введение этих крупных частиц предназначено для преодоления недостатков инъекции частиц 1-30 мкм, которая обычно плохо переносится.

В другом варианте выполнения изобретения любая из вышеуказанных систем доставки может использоваться для облегчения или улучшения доставки через слизистую.

Общие методики получения частиц включают, но без ограничения, выпаривание растворителя, удаление растворителя, распылительную сушку, обращение фаз, коацервацию и низкотемпературное литье. Подходящие способы получения частиц кратко описаны ниже. Фармацевтически приемлемые эксципиенты, включая рН-модификаторы, разрыхлители, консерванты и антиоксиданты, могут быть необязательно включены в частицы во время образования частиц.

Выпаривание растворителя.

В этом способе лекарственное средство (или полимерную матрицу и одно или несколько лекарственных средств) растворяют в летучем органическом растворителе, таком как метиленхлорид. Затем органический раствор, содержащий лекарственное средство, суспендируют в водном растворе, который содержит поверхностно-активный агент, такой как поливиниловый спирт. Полученную эмульсию перемешивают до тех пор, пока наибольшая часть органического растворителя не испарится, оставив твердые наночастицы. Полученные наночастицы промывали водой и сушили в течение ночи в лиофилизаторе. Этим способом могут быть получены наночастицы с различными размерами и морфологией.

Лекарственные средства, которые содержат лабильные полимеры, такие как некоторые полиангидриды, могут разрушаться в процессе изготовления из-за присутствия воды. Для этих полимеров могут быть использованы следующие два способа, которые выполняются в полностью безводных органических растворителях.

Удаление растворителя.

Удаление растворителя также может быть использовано для приготовления частиц из лекарственных средств, которые являются гидролитически неустойчивыми. В этом способе лекарственное средство (или полимерную матрицу и одно или несколько лекарственных средств) диспергируют или растворяют в летучем органическом растворителе, таком как метиленхлорид. Затем эту смесь суспендируют путем перемешивания в органическом масле (таким как силиконовое масло) с образованием эмульсии. Из эмульсии образуются твердые частицы, которые затем могут быть выделены из надосадочной жидкости. Внешняя морфология сфер, полученных с помощью этой методики, сильно зависит от природы лекарственного средства.

В одном варианте выполнения соединение по настоящему изобретению вводится пациенту, нуждающемуся в этом, в виде частиц, образованных удалением растворителя. В другом варианте выполнения настоящее изобретение относится к частицам, образованным удалением растворителя, содержащим соединение по настоящему изобретению и один или несколько фармацевтически приемлемых эксципиентов, определенных в настоящем документе. В другом варианте выполнения изобретения частицы, образованные удалением растворителя, содержат соединение по настоящему изобретению и дополнительный терапевтический агент. В следующем варианте выполнения изобретения частицы, образованные удалением растворителя, содержат соединение по настоящему изобретению, дополнительный терапевтический агент и один или несколько фармацевтически приемлемых эксципиентов. В другом варианте вы-

полнения любую из описанных частиц, образованных удалением растворителя, можно вводить в таблетку и затем покрывать с образованием таблетки с покрытием. В альтернативном варианте выполнения изобретения частицы, образованные удалением растворителя, вводят в таблетку, но таблетка не покрывается оболочкой.

Распылительная сушка.

В этом способе лекарственное средство (или полимерную матрицу и одно или несколько лекарственных средств) растворяют в органическом растворителе, таком как метиленхлорид. Раствор закачивают через микронизационное сопло, приводя его в движение потоком сжатого газа, и полученный аэрозоль суспендируют в нагретом циклоне с воздухом, позволяя растворителю испаряться из микрокапель, образуя частицы. С использованием этого способа могут быть получены частицы в диапазоне от 0,1 до 10 мкм.

В одном варианте выполнения соединения по настоящему изобретению вводят пациенту, нуждающемуся в нем, в виде дисперсии после распылительной сушки (SDD). В другом варианте выполнения настоящее изобретение относится к дисперсии после распылительной сушки (SDD), содержащей соединение по настоящему изобретению и один или несколько фармацевтически приемлемых эксципиентов, как определено в настоящем документе. В другом варианте выполнения изобретения SDD содержит соединение по настоящему изобретению и дополнительный терапевтический агент. В следующем варианте выполнения изобретения SDD содержит соединение по настоящему изобретению, дополнительный терапевтический агент и один или несколько фармацевтически приемлемых эксципиентов. В другом варианте выполнения изобретения любую из описанных дисперсий, высушенных распылением, можно покрыть с образованием таблетки с покрытием. В альтернативном варианте выполнения изобретения высушенную распылением дисперсию формулируют в таблетку, но не покрывают оболочкой.

Инверсия фаз.

Частицы могут образовываться из лекарственных средств при использовании способа инверсии фаз. В этом способе лекарственное средство (или полимерную матрицу и одно или несколько лекарственных средств) растворяют в "хорошем" растворителе и раствор выливают в сильный нерастворитель для лекарственного средства, чтобы спонтанно продуцировать в благоприятных условиях микрочастицы или наночастицы. Этот способ может быть использован для получения наночастиц в широком диапазоне размеров, включая, например, от около 100 нм до около 10 мкм, как правило, обладающих узким распределением частиц по размерам.

В одном варианте выполнения соединения по настоящему изобретению вводят пациенту, нуждающемуся в этом, в виде частиц, образованных путем инверсии фаз. В другом варианте выполнения настоящее изобретение относится к частицам, образованным путем инверсии фаз, содержащим соединение по настоящему изобретению и один или несколько фармацевтически приемлемых эксципиентов, определенных в настоящем документе. В другом варианте выполнения изобретения частицы, образованные путем инверсии фаз, содержат соединение по настоящему изобретению и дополнительный терапевтический агент. В следующем варианте выполнения изобретения частицы, образованные путем инверсии фаз, содержат соединение по настоящему изобретению, дополнительный терапевтический агент и один или несколько фармацевтически приемлемых эксципиентов. В другом варианте выполнения изобретения любая из описанных частиц, образованных путем инверсии фаз, может быть приготовлена в виде таблеток и затем покрыта с образованием таблетки с покрытием. В альтернативном варианте выполнения изобретения частицы, образованные инверсией фаз, приготовлены в виде в таблетки, но таблетку не покрывают оболочкой.

Коацервация.

Способы формирования частиц с использованием коацервации известны в данной области, например, из GB-B-929 406; GB-B-929 401 и патентов США № 3266987, 4794000 и 4460563. Коацервация включает разделение раствора лекарственного средства (или полимерной матрицы и одного или нескольких лекарственных средств) на две несмешивающиеся жидкие фазы. Одна фаза представляет собой плотную коацерватную фазу, которая содержит высокую концентрацию лекарственного средства, тогда как вторая фаза содержит низкую концентрацию лекарственного средства. В пределах плотной коацерватной фазы лекарственное средство образует наноразмерные или микромасштабные капли, которые затвердевают в частицы. Коацервация может быть вызвана изменением температуры, добавлением нерастворителя или добавлением микросоли (простая коацервация) или добавлением другого полимера с образованием таким образом интерполимерного комплекса (комплексная коацервация).

В одном варианте выполнения соединения по настоящему изобретению вводят пациенту, нуждающемуся в этом, в виде частиц, образованных путем коацервации. В другом варианте выполнения настоящее изобретение относится к частицам, образованным путем коацервации, содержащим соединение по настоящему изобретению и один или несколько фармацевтически приемлемых эксципиентов, определенных в настоящем документе. В другом варианте выполнения изобретения частицы, образованные путем коацервации, содержат соединение по настоящему изобретению и дополнительный терапевтический агент. В следующем варианте выполнения изобретения частицы, образованные путем коацервации,

содержат соединение по настоящему изобретению, дополнительный терапевтический агент и один или несколько фармацевтически приемлемых эксципиентов. В другом варианте выполнения изобретения любая из описанных частиц, образованных путем коацервации, может быть приготовлена в виде таблеток и затем покрыта с образованием таблетки с покрытием. В альтернативном варианте выполнения изобретения частицы, образованные путем коацервации, приготавливают в виде таблетки, но таблетку не покрывают оболочкой.

Низкотемпературное литье.

Способы сверхнизкотемпературного литья микросфер с контролируемым высвобождением описаны в патенте США № 5019400 на имя Gombotz et al. В этом способе лекарственное средство (или полимерную матрицу и Сунитиниб) растворяют в растворителе. Затем смесь атомизируют в сосуд, содержащий жидкий нерастворитель при температуре ниже точки замерзания раствора лекарственного средства, который замораживает капли лекарственного средства. Когда капли и нерастворитель для лекарственного средства нагревают, растворитель в каплях оттаивает и экстрагируется в нерастворитель с затвердеванием микросфер.

В одном варианте выполнения соединения по настоящему изобретению вводится пациенту, нуждающемуся в этом, в виде частиц, образованных при низкотемпературном литье. В другом варианте выполнения настоящее изобретение относится к частицам, образованным при низкотемпературном литье, содержащим соединение по настоящему изобретению и один или несколько фармацевтически приемлемых эксципиентов, определенных в настоящем документе. В другом варианте выполнения изобретения частицы, образованные при низкотемпературном литье, содержат соединение по настоящему изобретению и дополнительный терапевтический агент. В следующем варианте выполнения изобретения частицы, образованные при низкотемпературном литье, содержат соединение по настоящему изобретению, дополнительный терапевтический агент и один или несколько фармацевтически приемлемых эксципиентов. В другом варианте выполнения изобретения любая из описанных частиц, образованных при низкотемпературном литье, может быть приготовлена в виде таблетки и затем покрыта с образованием таблетки с покрытием. В альтернативном варианте выполнения изобретения частицы, образованные при низкотемпературном литье, приготавливают в виде таблетки, но таблетку не покрывают оболочкой.

V. Контролируемое высвобождение терапевтического агента.

Скорость высвобождения терапевтического агента может быть связана с концентрацией терапевтического агента, растворенного в полимерном материале. Во многих вариантах выполнения изобретения полимерная композиция содержит нетерапевтические агенты, которые выбраны для обеспечения требуемой растворимости терапевтического агента. Выбор полимера может быть сделан для обеспечения требуемой растворимости терапевтического агента в матрице, например, гидрогель может способствовать растворимости гидрофильного материала. В некоторых вариантах выполнения изобретения в полимер могут быть добавлены функциональные группы для повышения желаемой растворимости терапевтического агента в матрице. В некоторых вариантах выполнения изобретения добавки могут использоваться для контроля кинетики высвобождения терапевтического агента, например добавки могут использоваться для контроля концентрации терапевтического агента путем увеличения или уменьшения растворимости терапевтического агента в полимере, чтобы контролировать кинетику высвобождения терапевтического агента. Растворимость можно контролировать путем включения соответствующих молекул и/или веществ, которые увеличивают и/или уменьшают растворимость растворенного терапевтического агента в матрице. Растворимость терапевтического агента может быть связана с гидрофобными и/или гидрофильными свойствами матрицы и терапевтического агента. Масла и гидрофобные молекулы могут быть добавлены в полимер для повышения растворимости гидрофобного агента для лечения в матрице.

Вместо или в дополнение к контролю скорости миграции, основанной на концентрации терапевтического агента, растворенного в матрице, можно контролировать площадь поверхности полимерной композиции для достижения желаемой скорости миграции лекарственного средства из композиции. Например, большая площадь открытой поверхности увеличит скорость миграции активного агента на поверхность, а меньшая площадь поверхности приведет к уменьшению скорости миграции активного агента на поверхность. Площадь открытой поверхности может быть увеличена любым количеством способов, например, любым путем создания зацепления с открытой поверхностью, созданием пористой поверхности с открытыми каналами, связанными со слезой или слезной пленкой, созданием углубления открытой поверхности, созданием выпячивания открытой поверхности. Открытая поверхность может быть сделана пористой путем добавления солей, которые растворяются и оставляют пористую полость, как только соль растворяется. В настоящем изобретении эти пути могут быть использованы для уменьшения скорости высвобождения активного материала из полимерной композиции, избегая пути более быстрого высвобождения. Например, площадь поверхности может быть минимизирована или могут быть исключены каналы.

Дополнительно может быть использован имплантат, имеющий способность высвобождать два или более лекарственных средства в комбинации, например, структура, раскрытая в патенте США № 4281654 (Shell), например, в случае лечения глаукомы может быть желательным лечить пациента не-

сколькими простагландинами или простагландином и холинергическим агентом или адренергическим антагонистом (бета-блокатором), например, Alphagan (Allegan, Irvine, CA, USA) или простагландином и ингибитором карбоангидразы.

Кроме того, могут быть использованы импрегнированные лекарственным средством сетки, например, раскрытые в публикации заявки на патент США № 2002/0055701, или слои из биостабильных полимеров, как описано в публикации заявки на патент США № 2005/0129731. Некоторые полимерные процессы могут быть использованы для инкорпорирования лекарственного средства в устройства, описанные в настоящем документе, например, так называемые "самодоставляемые лекарственные средства" или полимерные лекарственные средства (Polymerix Corporation, Piscataway, NJ, USA), предназначенные для разложения только в терапевтически полезные соединения и физиологически инертные молекулы линкера, подробно описаны в публикации заявки на патент США № 2005/0048121 (East), включенной в настоящее описание посредством ссылки. Такие полимеры для доставки могут использоваться в устройствах, описанных в настоящем документе, для обеспечения скорости высвобождения, которая равна скорости эрозии и деградации полимера и является постоянной на протяжении всего курса терапии. Такие полимеры для доставки могут использоваться в виде покрытий для устройств или в виде микросфер для инъекции лекарственного депо (например, описанного в настоящем документе резервуара). Другая технология полимеров для доставки также может быть адаптирована к устройствам, описанным в настоящем документе, например, описанная в публикации заявки на патент США № 2004/0170685 (Carpenter), и технологии, доступные от Medivas (San Diego, CA, USA).

VI. Способ получения соединений формулы I, формулы II, формулы III, формулы IV, формулы V, формулы VI, формулы VII, формулы VIII, формулы IX, формулы X, формулы XI, формулы XII, формулы XIII, формулы XIV, формулы XV, формулы XVI, формулы XVII, формулы XVIII, формулы XIX, формулы XX, формулы XXI, формулы XXII или формулы XXIII.

Сокращения

CAN	Ацетонитрил
Ac	Ацетил
Ac ₂ O	Уксусный ангидрид
AcOEt, EtOAc	Этилацетат
AcOH	Уксусная кислота
Doc ₂ O	ди- <i>трет</i> -Бутилдикарбонат
Bu	Бутил
CAN	Нитрат аммония-церия
CBz	Карбоксибензил
CDI	Карбонилдиимидазол
CH ₃ OH, MeOH	Метанол
CsF	Фторид цезия
CuI	Йодид меди
DCM, CH ₂ Cl ₂	Дихлорметан
DIEA, DIPEA	<i>N,N</i> -диизопропилэтиламин
DMA	<i>N,N</i> -диметилацетамид
DMAP	4-Диметиламинопиридин

DMF	<i>N,N</i> -диметилформамид
DMS	Диметилсульфид
DMSO	Диметилсульфоксид
DPPA	Дифенилфосфорилазид
EDCI	1-Этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимид
Et	Этил
Et ₃ N, TEA	Триэтиламин
EtOAc	Этилацетат
EtOH	Этанол
HATU	1-[Бис(диметиламино)метилен]-1 <i>H</i> -1,2,3-триазоло[4,5- b]пиридиний-3-оксидгексафторфосфат
HCl	Соляная кислота
HOBT	Гидроксibenзотриазол
<i>i</i> Bu, <i>i</i> -Bu, <i>iso</i> Bu	Изобутил
<i>i</i> Pr, <i>i</i> -Pr, <i>iso</i> Pr	Изопропил
<i>i</i> Pr ₂ NEt	<i>N,N</i> -диизопропилэтиламин
K ₂ CO ₃	Карбонат калия
K ₂ CO ₃	Карбонат калия
LiOH	Гидроксид лития
Me	Метил
MeI	Метилиодид
Ms	Мезил
MsCl	Мезилхлорид
MTBE	Метил- <i>трет</i> -бутиловый эфир
Na ₂ S ₂ O ₄	Сульфат натрия
NaCl	Натрия хлорид
NaH	Гидрид натрия
NaHCO ₃	Бикарбонат натрия
NBS	<i>N</i> -бромсукцинимид
NCS	<i>N</i> -хлорсукцинимид
NEt ₃	Триметиламин
NMP	<i>N</i> -метил-2-пирролидон
PCC	Пиридинийхлорхромат
Pd(OAc) ₂	Ацетат палладия

Pd(dppf)Cl ₂	[1,1'-
Бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II)	
Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂	Бис(трифенилфосфин)палладия(II) дихлорид
Pd(PPh ₃) ₄	Тетракис(трифенилфосфин)палладий(0)
Pd/C	Палладий на углероде
Pd ₂ (dba) ₃	Трис(дибензилиденацетон)дипалладий(0)
PMB	4-Метоксибензиловый эфир
PPh ₃	Трифенилфосфин
Pr	Пропил
Pу, ру	Пиридин
RT	Комнатная температура
TBAF	Тетра-н-бутиламмонийфторид
TBAT	Тетрабутиламмонийдифтортрифенилсиликат
tBu, t-Bu	Трет-бутил
tBuOK	Трет-бутоксид калия
TEA	Триметиламин
Tf ₂ O	Трифторметансульфоновый ангидрид
TFA	Трифторуксусная кислота
THF	Тetraгидрофуран
TMS	Триметилсилан
TMSBr	Бромтриметилсилан
tr	Время удерживания
Troc	2,2,2-Трихлорэтоксикарбонилхлорид
Zn(CN) ₂	Цианид цинка

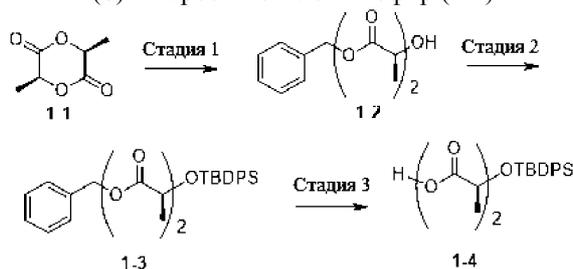
Общие способы

Все неводные реакции проводили в атмосфере сухого аргона или газообразного азота с использованием безводных растворителей. Ход реакций и чистоту целевых соединений определяли с использованием одного из двух методов жидкостной хроматографии (LC), приведенных ниже. Структуру исходных материалов, промежуточных и конечных продуктов подтверждали стандартными аналитическими методами, в том числе ЯМР-спектроскопией и масс-спектрометрией.

Пример 1. Примеры синтеза промежуточных эфиров для получения конечных пролекарств.

Схема 1

(S-2-(трет-Бутилдифенилсиланилокси)пропионовой кислоты
(S)-1-карбоксиэтиловый эфир (1-4)



Стадия 1. (S)-2-Гидроксипропионовой кислоты (S)-1-бензилоксикарбонилэтиловый эфир (1-2).

К раствору (3S,6S)-3,6-диметил[1,4]диоксан-2,5-диона (1-1) (5,0 г, 34,72 ммоль) в толуоле (100 мл) добавляли бензиловый спирт (3,2 мл, 31,72 ммоль) и камфорсульфоновую кислоту (0,8 г, 3,47 ммоль) при 25-30°C. После перемешивания при 80°C в течение 2 ч полученную реакционную смесь разбавляли этилацетатом (800 мл) и промывали водой (2×400 мл). После выпаривания летучих веществ реакционную смесь очищали колоночной хроматографией на силикагеле (230-400) (5% метанол в дихлорметане) с получением продукта 1-2 в виде бледно-желтой жидкости (8,0 г, 91%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7.41-7.32 (m, 5H), 5.48 (d, J=5.6 Гц, 1H), 5.15 (s, 2H), 5.1 (q, J=8.0 Гц, 1H), 4.20-4.18 (m, 1H), 1.42 (d, J=7.2 Гц, 3H), 1.16 (d, J=7.2 Гц, 3H).

MS m/z (M+H) 253.4; MS m/z (M+NH₄) 270.3.

Стадия 2. (S)-2-(трет-Бутилдифенилсиланилокси)пропионовой кислоты (S)-1-бензилокси-карбонилэтиловый эфир (1-3).

К раствору (S)-2-гидроксипропионовой кислоты (S)-1-бензилоксикарбонилэтилового эфира (1-2) (0,1 г, 0,23 ммоль) в дихлорметане (2 мл) добавляли триэтиламин (0,23 мл, 1,61 ммоль), TBDPS-Cl (0,43 мл, 1,618 ммоль) и каталитическое количество 4-диметиламинопиридина при 0°C. После перемешивания при комнатной температуре в течение 8 ч полученную реакционную смесь гасили водой (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×50 мл). Выпаривание летучих веществ при пониженном давлении приводит к продукту 1-3 в виде бесцветной жидкости (200 мг, 74%).

Стадия 3. (S)-2-(трет-Бутилдифенилсиланилокси)пропионовой кислоты (S)-1-карбоксиэтиловый эфир (1-4).

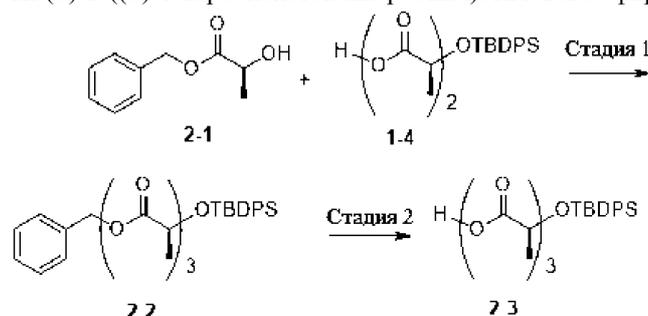
Раствор (S)-2-(трет-бутилдифенилсиланилокси)пропионовой кислоты (S)-1-бензилоксикарбонил-этилового эфира (1-3) (1,5 г) в метаноле (20 мл) и 10% Pd/C (0,3 г, 50% влажн.) добавляли в автоклав емкостью 100 мл при 25-30°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре под давлением водорода (5 кг/см²) в течение 2 ч. После завершения реакции реакционную смесь фильтровали через целит и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт, полученный при выпаривании летучих веществ, очищали колоночной хроматографией на силикагеле (60-120) (10% метанол в дихлорметане) с получением чистого продукта 1-4 в виде бесцветной жидкости (700 мг, 58%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 13.1 (bs, 1H), 7.63-7.62 (m, 4H), 7.62-7.37 (m, 6 H), 4.77 (q, J=7.6 Гц, 1H), 4.26 (q, J=8.0 Гц, 1H), 1.31 (d, J=6.8 Гц, 3H), 1.23 (d, J=7.2 Гц, 3H), 1.02 (s, 9H).

MS m/z (M-H) 399.1.

Схема 2

Синтез (S)-2-(трет-бутилдифенилсиланилокси)пропионовой кислоты (S)-1-((S)-1-карбоксиэтоксикарбонил)этилового эфира (2-3)



Стадия 1. (S)-2-(трет-Бутилдифенилсиланилокси)пропионовой кислоты (S)-1-((S)-1-бензилокси-карбонилэтоксикарбонил)этиловый эфир (2-2).

К раствору (S)-2-(трет-бутилдифенилсиланилокси)пропионовой кислоты (S)-1-карбоксиэтилового эфира (1-4) (5,17 г, 7,22 ммоль) в дихлорметане (10 мл) добавляли EDCI·HCl (2,12 г, 11,11 ммоль), бензиловый эфир (S)-2-гидроксипропионовой кислоты (2-1) (1 г, 5,55 ммоль) и 4-диметиламинопиридин (670 мг, 0,55 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч и полученную реакционную смесь разбавляли этилацетатом (300 мл) и промывали водой (2×50 мл). Неочищенный продукт, полученный при выпаривании летучих веществ, очищали колоночной хроматографией на силикагеле (230-400) (3% этилацетат в гексане) с получением продукта 2-2 в виде бесцветной жидкости (4,3 г, 88%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7.62-7.61 (m, 4H), 7.60-7.33 (m, 11H), 5.19-5.14 (m, 3H), 4.94 (q, J=6.8 Гц, 1H), 4.28 (q, J=6.8 Гц, 1H), 1.42 (d, J=7.2 Гц, 3H), 1.31 (d, J=6.4 Гц, 3H), 1.23 (d, J=7.2 Гц, 3H), 1.02 (s, 9H).

MS m/z (M+NH₄⁺) 580.3.

Стадия 2. (S)-2-(трет-Бутилдифенилсиланилокси)пропионовой кислоты (S)-1-((S)-1-карбоксиэтоксикарбонил)этиловый эфир (2-3).

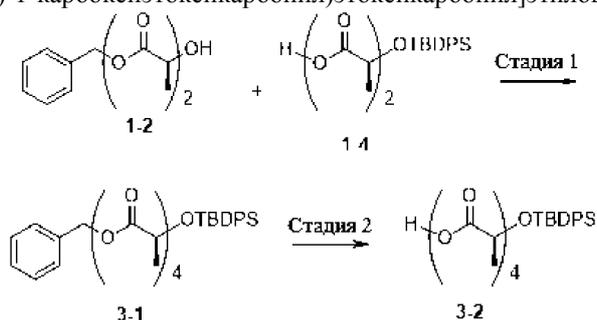
Раствор (S)-2-(трет-бутилдифенилсиланилокси)пропионовой кислоты (S)-1-((S)-1-бензилокси-карбонилэтоксикарбонил)этилового эфира (2-2) (7,0 г, 12,45) в метаноле (40 мл) и 10% Pd/C (1,4 г, 50% влажн.) добавляли в автоклав емкостью 100 мл при 25-30°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре под давлением водорода (5 кг/см²) в течение 2 ч. После завершения реакции реакционную смесь фильтровали через целит и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт, полученный при выпаривании летучих веществ, очищали колоночной хроматографией на силикагеле (60-120) (10% метанол в дихлорметане) с получением продукта 2-3 в виде бледно-желтой жидкости (5,8 г, 94%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 13.2 (bs, 1H), 7.61 (d, J=1.2 Гц, 4H), 7.60-7.40 (m, 6H), 4.99-4.91 (m, 2H), 1.39 (d, J=7.2 Гц, 3H), 1.32 (d, J=6.4 Гц, 3H), 1.29 (d, J=6.8 Гц, 3H), 1.02 (s, 9H).

MS m/z (M-H) 471.3.

Схема 3

Синтез (S)-2-(трет-бутилдифенилсиланилокси)пропионовой кислоты (S)-1-[(S)-1-((S)-1-карбокситоксикарбонил)этоксикарбонил]этилового эфира (3-2)



Стадия 1. (S)-2-(трет-Бутилдифенилсиланилокси)пропионовой кислоты (S)-1-[(S)-1-((S)-1-бензилоксикарбонилэтоксикарбонил)этоксикарбонил]этиловый эфир (3-1).

К раствору (S)-2-гидроксипропионовой кислоты (S)-1-бензилоксикарбонилэтилового эфира (1-2) (6,0 г, 33,2 ммоль) и (S)-2-(трет-бутилдифенилсиланилокси)пропионовой кислоты (S)-1-карбокситоксикарбонилэтилового эфира (1-4) (17,3 г, 7,77 ммоль) в дихлорметане (60 мл) добавляли EDCI·HCl (8,2 г, 43,2 ммоль, 1,5 экв.) и 4-диметиламинопиридина (405 мг, 3,3 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь оставляли перемешиваться при 25-30°C в течение 1 ч и полученную реакцию смесь гасили водой (200 мл), экстрагировали дихлорметаном (250×3 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт, полученный при выпаривании летучих веществ, очищали колоночной хроматографией на силикагеле (60-120) (10% метанол в дихлорметане) с получением продукта 3-1 в виде бледно-желтой жидкости (5,8 г, 94%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7.60 (d, J=8 Гц, 4H), 7.49-7.33 (m, 11H), 5.20-5.15 (m, 4H), 4.95 (q, J=12 Гц, 1H), 4.29 (q, J=6.4 Гц, 1H), 1.43 (d, J=12 Гц, 3H), 1.39 (d, J=12 Гц, 3H), 1.31 (d, J=6.8 Гц, 3H), 1.28 (d, J=1.28 Гц, 3H), 1.02 (s, 9H).

MS m/z (M+NH₄⁺) 652.8.

Стадия 2. (S)-2-(трет-Бутилдифенилсиланилокси)пропионовой кислоты (S)-1-[(S)-1-((S)-1-карбокситоксикарбонил)этоксикарбонил]этиловый эфир (3-2).

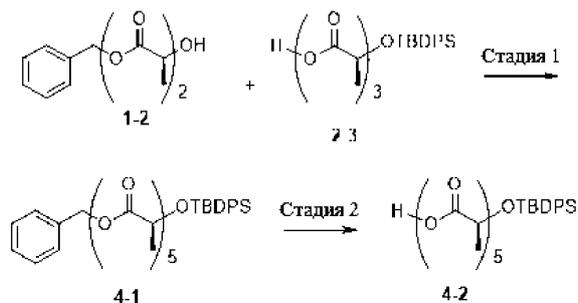
Раствор (S)-2-(трет-бутилдифенилсиланилокси)пропионовой кислоты (S)-1-[(S)-1-((S)-1-бензилоксикарбонилэтоксикарбонил)этоксикарбонил]этилового эфира (3-1) (700 мг, 1,10 ммоль) в метаноле (10 мл) и 10% Pd/C (140 мг, 50% влажн.) добавляли в автоклав емкостью 100 мл при 25-30°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре под давлением водорода (5 кг/см²) в течение 2 ч. После завершения реакции реакцию смесь фильтровали через целит и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт, полученный при выпаривании летучих веществ, очищали колоночной хроматографией на силикагеле (60-120) (10% метанол в дихлорметане) с получением продукта 3-2 в виде бледно-желтой жидкости (420 мг, 78%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 13.2 (bs, 1H), 7.61-7.60 (m, 4H), 7.59-7.40 (m, 6H), 5.16 (q, J=12 Гц, 1H), 4.98-4.93 (m, 2H), 4.29 (q, J=6.8, 1H), 1.44 (d, J=12 Гц, 3H), 1.40 (d, J=12 Гц, 3H), 1.31-1.30 (m, 6H), 1.01 (s, 9H).

MS m/z (M+NH₄⁺) 562.3; MS m/z (M-H) 543.1.

Схема 4

(S)-2-(трет-Бутилдифенилсиланилокси)пропионовой кислоты (S)-1-[(S)-1-[(S)-1-((S)-1-карбокситоксикарбонил)этоксикарбонил]этоксикарбонил]этиловый эфир (4-2)



Стадия 1. (S)-2-(трет-Бутилдифенилсиланилокси)пропионовой кислоты (S)-1-[(S)-1-[(S)-1-((S)-1-бензилоксикарбонилэтоксикарбонил)этоксикарбонил]этоксикарбонил]этиловый эфир (4-1).

EDCI·HCl (5,68 г, 29.76 ммоль) и 4-диметиламинопиридин (242 мг, 1,98 ммоль) добавляли к раствору (S)-2-гидроксипропионовой кислоты (S)-1-бензилоксикарбонилэтилового эфира (1-2) (5,0 г, 19,84 ммоль) и (S)-2-(трет-бутилдифенилсиланилокси)пропионовой кислоты (S)-1-((S)-1-карбокситокси-

карбонил)этилового эфира (2-3) (12,1 г, 25,79 ммоль) в дихлорметане (50 мл) при 0°C. Реакционную смесь оставляли перемешиваться при 25-30°C в течение 1 ч и полученную реакционную смесь гасили водой (200 мл), экстрагировали дихлорметаном (250×3 мл), сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт, полученный при выпаривании летучих веществ, очищали колоночной хроматографией на силикагеле (230-400) (6% этилацетат в гексане) с получением продукта 4-1 в виде бледно-желтой жидкости (9,1 г, 65%).

Стадия 2. (S)-2-(трет-Бутилдифенилсиланилокси)пропионовой кислоты (S)-1-[(S)-1-[(S)-1-((S)-1-карбокситоксикарбонил)этоксикарбонил]этоксикарбонил]этиловый эфир (4-2).

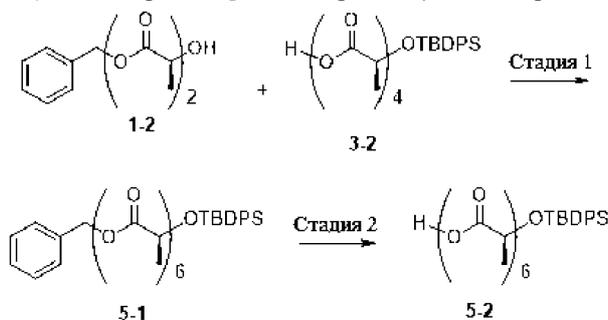
Раствор (S)-2-(трет-бутилдифенилсиланилокси)пропионовой кислоты (S)-1-[(S)-1-[(S)-1-((S)-1-бензилоксикарбонил)этоксикарбонил]этоксикарбонил]этилового эфира (4-1) (9,1 г, 12,88 ммоль) в метаноле (50 мл) и 10% Pd/C (1,9 г, 50% влажн.) добавляли в автоклав емкостью 100 мл при 25-30°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре под давлением водорода (5 кг/см²) в течение 2 ч. После завершения реакции реакционную смесь фильтровали через целит и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт, полученный при выпаривании летучих веществ, очищали колоночной хроматографией на силикагеле (60-120) (10% метанол в дихлорметане) с получением продукта 4-2 в виде бледно-желтой жидкости (6,2 г, 78%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 13.1 (bs, 1H), 7.61-7.59 (m, 4H), 7.49-7.40 (m, 6H), 5.20-5.14 (m, 2H), 5.0-4.92 (m, 2H), 4.30-4.26 (m, 1H), 1.47-1.41 (m, 9H), 1.40-1.30 (m, 6H), 1.01 (s, 9H).

MS m/z (M-H) 615.4.

Схема 5

(S)-2-(трет-Бутилдифенилсиланилокси)пропионовой кислоты (S)-1-[(S)-1-[(S)-1-[(S)-1-((S)-1-карбокситоксикарбонил)этоксикарбонил]этоксикарбонил]этоксикарбонил]этиловый эфир (5-2)



Стадия 1. (S)-2-(трет-Бутилдифенилсиланилокси)пропионовой кислоты (S)-1-[(S)-1-[(S)-1-[(S)-1-((S)-1-бензилоксикарбонил)этоксикарбонил]этоксикарбонил]этоксикарбонил]этиловый эфир (5-1).

К раствору (S)-2-гидроксипропионовой кислоты (S)-1-бензилоксикарбонилэтилового эфира (1-2) (6,0 г, 23,8 ммоль) и (S)-2-(трет-бутилдифенилсиланилокси)пропионовой кислоты (S)-1-[(S)-1-((S)-1-карбокситоксикарбонил)этоксикарбонил]этилового эфира (3-2) (16,8 г, 30,95 ммоль) в дихлорметане (60 мл) добавляли EDCI·HCl (6,81 г, 35,7 ммоль) и 4-диметиламинопиридин (290 мг, 2,38 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 25-30°C в течение 1 ч и полученную реакционную смесь гасили водой (200 мл), экстрагировали дихлорметаном (250×3 мл), сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт, полученный при выпаривании летучих веществ, очищали колоночной хроматографией на силикагеле (230-400) (6% этилацетат в гексане) с получением продукта 5-1 в виде бледно-желтой жидкости (8,3 г, 46%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7.64-7.56 (m, 4H), 7.53-7.29 (m, 11H), 5.24-5.08 (m, 6H), 4.95 (q, J=7.0 Гц, 1H), 4.29 (q, J=6.7 Гц, 1H), 1.50-1.20 (m, 12H), 1.02 (m, 6H), 1.01 (s, 9H).

MS m/z (M+H) 796.7.

Стадия 2. (S)-2-(трет-Бутилдифенилсиланилокси)пропионовой кислоты (S)-1-[(S)-1-[(S)-1-[(S)-1-((S)-1-карбокситоксикарбонил)этоксикарбонил]этоксикарбонил]этоксикарбонил]этиловый эфир (5-2).

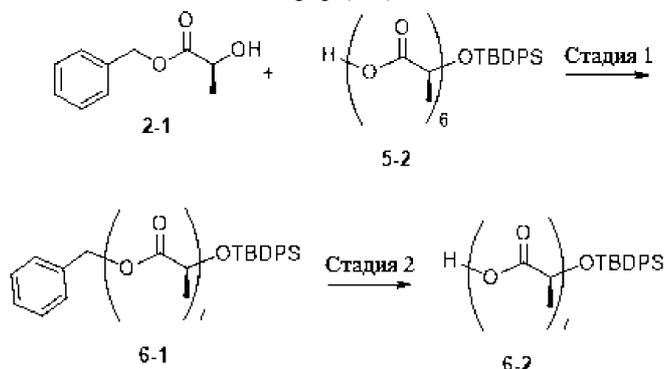
Раствор (S)-2-(трет-бутилдифенилсиланилокси)пропионовой кислоты (S)-1-[(S)-1-[(S)-1-[(S)-1-((S)-1-бензилоксикарбонил)этоксикарбонил]этоксикарбонил]этоксикарбонил]этилового эфира (5-1) (8,3 г, 10,66 ммоль) в метаноле (40 мл) и 10% Pd/C (1,7 г, 50% влажн.) добавляли в автоклав емкостью 250 мл при 25-30°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре под давлением водорода (5 кг/см²) в течение 2 ч. После завершения реакции реакционную смесь фильтровали через целит и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт, полученный при выпаривании летучих веществ, очищали колоночной хроматографией на силикагеле (60-120) (10% метанол в дихлорметане) с получением продукта 5-2 в виде бледно-желтой жидкости (5,9 г, 81%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 13.27 (bs, 1H), 7.64-7.57 (m, 4H), 7.54-7.37 (m, 6H), 5.15-5.21 (m, 3H), 5.01-4.92 (m, 2H), 4.29 (q, J=6.7 Гц, 1H), 1.47-1.44 (m, 12H), 1.23-1.28 (m, 6H), 1.04 (s, 9H).

MS m/z (M-H) 687.6.

Схема 6

(S)-2-(трет-Бутилдифенилсиланилокси)пропионовой кислоты (S)-1-[(S)-1-((S)-1-{(S)-1-[(S)-1-карбокситоксикарбонил]этоксикарбонил}этоксикарбонил)этоксикарбонил]этиловый эфир (6-2)



Стадия 1. (S)-2-(трет-Бутилдифенилсиланилокси)пропионовой кислоты (S)-1-[(S)-1-((S)-1-{(S)-1-[(S)-1-((S)-1-бензилоксикарбонилэтоксикарбонил)этоксикарбонил]этоксикарбонил}этоксикарбонил)этоксикарбонил]этиловый эфир (6-1).

EDCI·HCl (3,17 г, 0,16,64 ммоль) и 4-диметиламинопиридин (135 мг, 1,10 ммоль) добавляли к раствору бензилового эфира (S)-2-гидроксипропионовой кислоты (2-1) (2 г, 11,09 ммоль) и (S)-2-(трет-бутил(S)-1-((S)-1-[(S)-1-((S)-1-карбокситоксикарбонил)этоксикарбонил]-(S)-1-карбокситоксикарбонил)этоксикарбонил)этилового эфира (5-2) (9,93 г, 14,42 ммоль) в дихлорметане (20 мл) при 0°C. Реакционную смесь оставляли перемешиваться при 25-30°C в течение 1 ч, и полученную реакционную смесь гасили водой (100 мл), экстрагировали дихлорметаном (200×3 мл), сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт, полученный при выпаривании летучих веществ, очищали колоночной хроматографией на силикагеле (230-400) (7% этилацетат в гексане) с получением продукта 6-1 в виде бледно-желтой жидкости (5,1 г, 53%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7.64-7.56 (m, 4H), 7.53-7.30 (m, 11H), 5.24-5.15 (m, 7H), 4.95 (q, J=8 Гц, 1H), 4.29 (q, J=6.7 Гц, 1H), 1.48-1.41 (m, 15H), 1.35-1.21 (m, 6H), 1.02 (s, 9H).

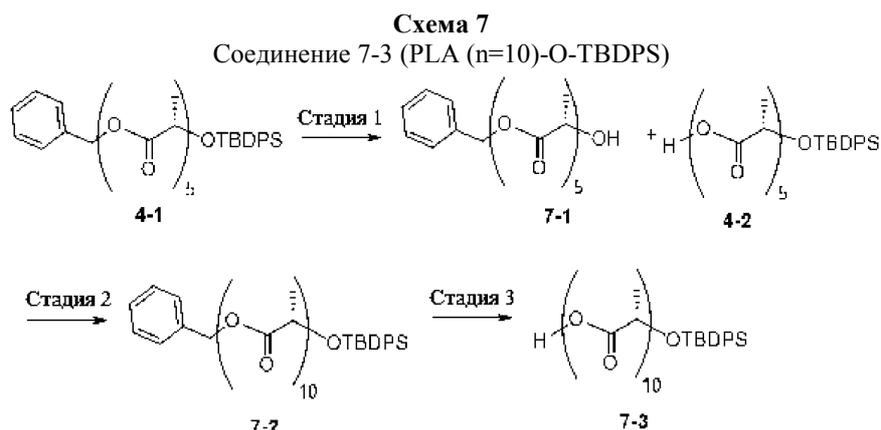
MS m/z (M+NH₄⁺) 868.9.

Стадия 2. (S)-2-(трет-Бутилдифенилсиланилокси)пропионовой кислоты (S)-1-[(S)-1-((S)-1-{(S)-1-[(S)-1-((S)-1-карбокситоксикарбонил)этоксикарбонил]этоксикарбонил}этоксикарбонил)этоксикарбонил]этиловый эфир (6-2).

(S)-2-(трет-Бутилдифенилсиланилокси)пропионовой кислоты (S)-1-((S)-1-{(S)-1-[(S)-1-((S)-1-бензилоксикарбонилэтоксикарбонил)этоксикарбонил]этоксикарбонил}этоксикарбонил)этоксикарбонил]этиловый эфир (6-1) (5,1 г, 6,00 ммоль) в метаноле (30 мл) и 10% Pd/C (1,14 г, 50% влажн.) помещали в 250 мл автоклавный сосуд при 25-30°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре под давлением водорода (5 кг/см²) в течение 2 ч. После завершения реакции реакционную смесь фильтровали через целит и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт, полученный при выпаривании летучих веществ, очищали колоночной хроматографией на силикагеле (60-120) (12% метанол в дихлорметане) с получением продукта 6-2 в виде бледно-желтой жидкости (3,66 г, 80%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7.61 (bs, 1H), 7.62-7.60 (m, 4H), 7.41-7.51 (m, 6H), 5.1-5.3 (m, 4H), 4.90-4.89 (m, 2H), 4.3 (q, J=6.8 Гц, 1H), 1.50-1.37 (m, 15H), 1.35-1.18 (m, 6H), 1.02 (s, 9H).

MS m/z (M+NH₄⁺) 778.9.



Стадия 1. (S)-2-Гидроксипропионовой кислоты (S)-1-[(S)-1-[(S)-1-((S)-1-бензилоксикарбонил-этоксикарбонил)этоксикарбонил]этоксикарбонил]этиловый эфир (7-1).

К раствору (S)-2-(трет-бутилдифенилсиланилокси)пропионовой кислоты (S)-1-[(S)-1-[(S)-1-((S)-1-бензилоксикарбонилэтоксикарбонил)этоксикарбонил]этоксикарбонил]этилового эфира (4-1) (3,8 г, 5,38 ммоль) в тетрагидрофуране (40 мл) добавляли фторид тетра-н-бутиламмония (8,09 мл, 1,0 М, 8,07 ммоль) и уксусную кислоту (0,48 г, 8,07 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение 1 ч. Полученную реакцию смесь концентрировали при пониженном давлении и неочищенный продукт, полученный при выпаривании летучих веществ, очищали колоночной хроматографией на силикагеле (20% этилацетат в гексане) с получением продукта 7-1 в виде бесцветной жидкости (1,3 г, 51%).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 7.44-7.30 (m, 5H), 5.49 (d, J=5.9 Гц, 1H), 5.24-5.07 (m, 5H), 4.21 (m, 1H), 1.51-1.36 (m, 12H), 1.20 (d, J=6.8 Гц, 3H).

MS m/z (M+NH $_4^+$) 486.3.

Стадия 2. (S)-2-(трет-Бутилдифенилсиланилокси)пропионовой кислоты (S)-1-[(S)-1-[(S)-1-((S)-1-бензилоксикарбонилэтоксикарбонил)этоксикарбонил]этоксикарбонил]этилового эфира (7-2).

К раствору (S)-2-гидроксипропионовой кислоты (S)-1-[(S)-1-[(S)-1-((S)-1-бензилоксикарбонил-этоксикарбонил)этилкарбонил]этилкарбонил]этилового эфира (7-1) (1,5 г, 3,20 ммоль) и (S)-2-(трет-бутилдифенилсиланилокси)пропионовой кислоты (S)-1-[(S)-1-[(S)-1-((S)-1-карбоксиэтоксикарбонил)-этоксикарбонил]этоксикарбонил]этилового эфира (4-2) (3,35 г, 5,44 ммоль) в дихлорметане (50 мл) добавляли EDCI-HCl (1,22 г, 6,4 ммоль), гидроксисбензотриазол (88 мг, 0,64 ммоль) и 4-диметиламинопиридин (39 мг, 0,32 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 25-30°C в течение 1 ч и полученную реакцию смесь гасили водой (100 мл), экстрагировали дихлорметаном (150 \times 3 мл), сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт, полученный при выпаривании летучих веществ, очищали колоночной хроматографией на силикагеле (230-400) (16% этилацетат в гексане) с получением продукта 7-2 в виде бледно-желтой жидкости (1,4 г, 41%).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 7.60 (d, J=5.6 Гц, 4H), 7.53-7.30 (m, 11H), 5.25-5.11 (m, 9H), 4.95 (q, J=7.0 Гц, 1H), 4.29 (q, J=6.7 Гц, 1H), 1.50-1.37 (m, 24H), 1.35-1.21 (m, 6H), 1.02 (s, 9H).

MS m/z (M+NH $_4^+$) 1084.6.

Стадия 3. Соединение 7-3 (PLA (n=10)-O-TBDPS).

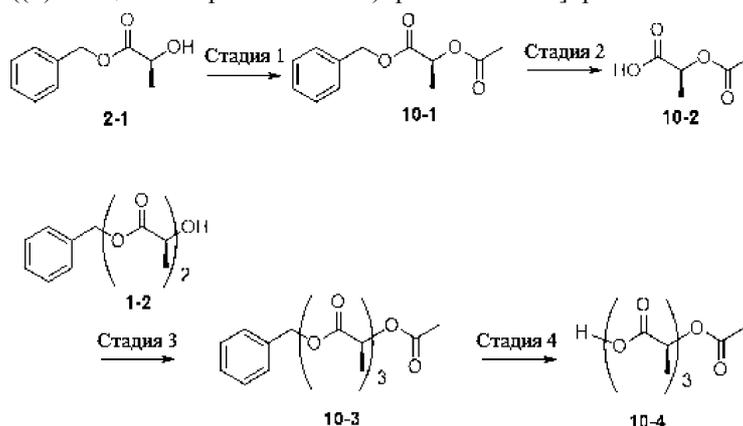
Раствор (S)-2-(трет-бутилдифенилсиланилокси)пропионовой кислоты (S)-1-[(S)-1-[(S)-1-((S)-1-бензилоксикарбонилэтоксикарбонил)этоксикарбонил]этоксикарбонил]этилового эфира (7-2) (1,4 г, 1,31 ммоль) в метаноле (15 мл) и 10% Pd/C (0,28 г, 50% влажн.) добавляли в автоклав емкостью 100 мл при 25-30°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре под давлением водорода (5 кг/см 2) в течение 2 ч. После завершения реакции реакцию смесь фильтровали через целит и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт, полученный при выпаривании летучих веществ, очищали колоночной хроматографией на силикагеле (60-120) (10% метанол в дихлорметане) с получением продукта 7-3 в виде бледно-желтой жидкости (0,9 г, 70%).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 7.64-7.57 (d, J=7.2 Гц, 4H), 7.53-7.37 (m, 6H), 5.20-5.19 (m, 7H), 4.99-4.92 (m, 2H), 4.26-4.31 (m, 1H), 1.50-1.37 (m, 24H), 1.28-1.30 (m, 6H), 1.02 (s, 9H).

MS m/z (M+NH $_4^+$) 994.5.

Схема 10

(S)-2-[(S)-2-((S)-2-Ацетоксипропионилокси)пропионилокси]пропионовая кислота (10-4)



Стадия 1. (S)-2-Ацетоксипропионовой кислоты бензиловый эфир (10-1).

К раствору бензинового эфира (S)-2-гидроксипропионовой кислоты (2-1) (10 г, 55,49 ммоль) в дихлорметане (100 мл) добавляли 4-диметиламинопиридин (0,676 г, 5,54 ммоль) и уксусный ангидрид (7,8 мл, 83,24 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 25-30°C в течение 3 ч и полученную реакционную смесь гасили водой (200 мл), экстрагировали этилацетатом (2×200 мл) и сушили над сульфатом натрия. Выпаривание летучих веществ при пониженном давлении приводит к продукту 10-1 в виде бледно-желтой жидкости (9,0 г, 97%).

Стадия 2. (S)-2-Ацетоксипропионовая кислота (10-2).

Раствор бензинового эфира (S)-2-ацетоксипропионовой кислоты (10-1) (9,0 г, 40,54 ммоль) в метаноле (50 мл) и 10% Pd/C (1,8 г, 50% влажн.) добавляли в автоклав емкостью 250 мл при 25-30°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре под давлением водорода (5 кг/см²) в течение 2 ч и после расходования исходных материалов реакционную смесь фильтровали через целит. Выпаривание летучих веществ при пониженном давлении приводит к продукту (10-2) в виде бледно-желтой жидкости 4,35 г (81%).

Стадия 3. (S)-2-[(S)-2-((S)-2-Ацетоксипропионилокси)пропионилокси]пропионовая кислота (10-3).

К раствору (S)-2-ацетоксипропионовой кислоты (10-2) (4,35 г, 32,73 ммоль) и (S)-2-гидроксипропионовой кислоты (S)-1-бензилоксикарбонилэтиловый эфир (1-2) (5,5 г, 21,82 ммоль) в дихлорметане (50 мл) добавляли EDCI-HCl (8,33 г, 43,64 ммоль) и 4-диметиламинопиридин (266 мг, 2,182 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 25-30°C в течение 1 ч. Полученную реакционную смесь гасили водой (100 мл), экстрагировали дихлорметаном (150×3 мл), сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт, полученный при выпаривании летучих веществ, очищали колоночной хроматографией на силикагеле (230-400) (8% этилацетат в гексане) с получением продукта 10-3 в виде бледно-желтой жидкости 4,6 г (58%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7.39-7.36 (m, 5H), 5.20-5.16 (m, 4H), 5.15-5.20 (q, J=7.1 Гц, 1H), 2.07 (s, 3H), 1.50-1.38 (m, 9H).

MS m/z (M+NH₄⁺) 384.2.

Стадия 4. (S)-2-[(S)-2-((S)-2-Ацетоксипропионилокси)пропионилокси]пропионовая кислота (10-4).

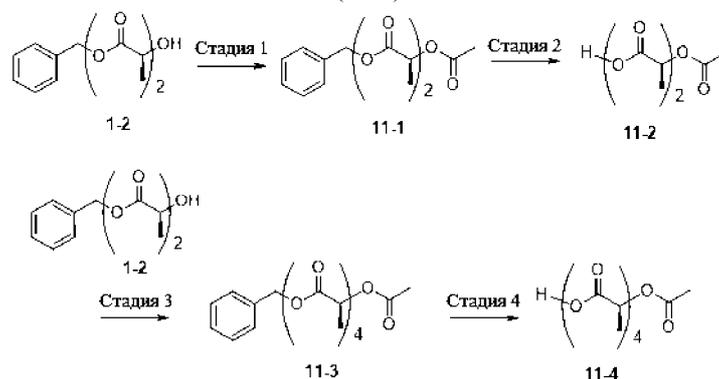
Раствор (S)-2-[(S)-2-((S)-2-ацетоксипропионилокси)пропионилокси]пропионовой кислоты (10-3) (4,6 г, 12,56 ммоль) в метаноле (30 мл) и 10% Pd/C (0,95 г, 50% влажн.) добавляли в автоклав емкостью 100 мл при 25-30°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре под давлением водорода (5 кг/см²) в течение 2 ч и после расходования исходных материалов реакционную смесь фильтровали через целит. Выпаривание летучих веществ при пониженном давлении приводит к продукту (10-4) в виде бледно-желтой жидкости (2,5 г, 71%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 13.19 (s, 1H), 5.17 (q, J=7.1 Гц, 1H), 5.02 (dq, J=24.5, 7.1 Гц, 2H), 2.07 (s, 3H), 1.50-1.38 (m, 9H).

MS m/z (M-H) 275.1.

Схема 11

(S)-2-{(S)-2-[(S)-2-((S)-2-Ацетоксипропионилокси)пропионилокси]пропионилокси}пропионовая кислота (11-4)



Стадия 1. (S)-2-((S)-2-Ацетоксипропионилокси)пропионовой кислоты бензиловый эфир (11-1).

К раствору (S)-2-гидроксипропионовой кислоты (S)-1-бензилоксикарбонилэтилового эфира (1-2) (5 г, 19,84 ммоль) в дихлорметане (50 мл) добавляли 4-диметиламинопиридин (0,24 г, 1,984 ммоль) и уксусный ангидрид (2,8 мл, 29,76 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 25-30°C в течение 3 ч. Полученную реакционную смесь гасили водой (200 мл), экстрагировали этилацетатом (2×200 мл) и сушили над сульфатом натрия. Выпаривание летучих веществ при пониженном давлении приводит к продукту 11-1 в виде бледно-желтой жидкости (7,3 г, 73%).

Стадия 2. (S)-2-((S)-2-Ацетоксипропионилокси)пропионовая кислота (11-2).

Раствор (S)-2-((S)-2-ацетоксипропионилокси)пропионовой кислоты бензилового эфира (11-1) (7,3 г, 24,82) в метаноле (40 мл) и 10% Pd/C (1,5 г, 50% влажн.) добавляли в автоклав емкостью 250 мл при 25-30°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре под давлением водорода (5 кг/см²) в течение 2 ч. После завершения реакции реакционную смесь фильтровали через целит. Выпаривание летучих веществ при пониженном давлении приводит к продукту 11-2 в виде бледно-желтой жидкости (4,4 г, 81%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 13.13 (s, 1H), 5.00 (dq, J=20.0, 7.1 Гц, 2H), 2.07 (s, 3H), 1.42 (dd, J=7.1, 6.3 Гц, 6H).

MS m/z (M-H) 203.1.

Стадия 3. (S)-2-{(S)-2-[(S)-2-((S)-2-Ацетоксипропионилокси)пропионилокси]пропионилокси}-пропионовой кислоты бензиловый эфир (11-3).

К раствору (S)-2-((S)-2-ацетоксипропионилокси)пропионовой кислоты (11-2) (4,3 г, 20,83 ммоль) и (S)-2-гидроксипропионовой кислоты (S)-1-бензилоксикарбонилэтилового эфира (1-2) (3,5 г, 13,88 ммоль) в дихлорметане (50 мл) добавляли EDCI·HCl (5,3 г, 27,76 ммоль) и 4-диметиламинопиридин (169 мг, 1,38 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 25-30°C в течение 1 ч. Полученную реакционную массу гасили водой (100 мл), экстрагировали дихлорметаном (200×3 мл), сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт, полученный при выпаривании летучих веществ, очищали колоночной хроматографией на силикагеле (230-400) (8% этилацетат в гексане) с получением продукта 11-3 в виде бледно-желтой жидкости (2,2 г, 36%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7.43-7.30 (m, 5H), 5.24-5.08 (m, 5H), 5.03 (q, J=7.2 Гц, 1H), 2.07 (s, 3H), 1.44-1.40 (m, 12H).

MS m/z (M+NH₄⁺) 456.3.

Стадия 4. (S)-2-{(S)-2-[(S)-2-((S)-2-Ацетоксипропионилокси)пропионилокси]пропионилокси}-пропионовая кислота (11-4).

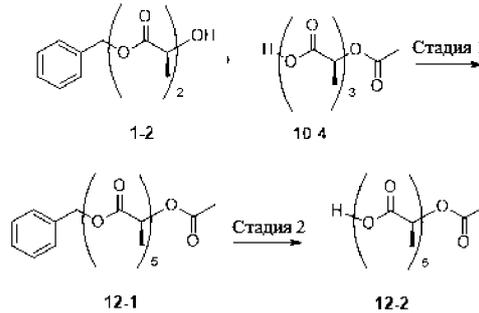
Раствор (S)-2-{(S)-2-[(S)-2-((S)-2-ацетоксипропионилокси)пропионилокси]пропионилокси}-пропионовой кислоты бензилового эфира (11-3) (2,2 г, 5,08 ммоль) в метаноле (15 мл) и 10% Pd/C (0,45 г, 50% влажн.) добавляли в автоклав емкостью 100 мл при 25-30°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре под давлением водорода (5 кг/см²) в течение 2 ч. После завершения реакции реакционную смесь фильтровали через целит. Выпаривание летучих веществ при пониженном давлении приводит к продукту 11-4 в виде бледно-желтой жидкости (1,1 г, 65%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 13.21 (s, 1H), 5.18 (qd, J=7.0, 3.1 Гц, 2H), 5.01 (dq, J=30.1, 7.1 Гц, 2H), 2.07 (s, 3H), 1.51-1.37 (m, 12H).

MS m/z (M-H) 347.1.

Схема 12

(S)-2-((S)-2-((S)-2-((S)-2-((S)-2-Ацетоксипропионилокси)пропионилокси)пропионилокси)пропионилокси)пропионовая кислота (12-2)



Стадия 1. (S)-2-((S)-2-((S)-2-((S)-2-((S)-2-Ацетоксипропионилокси)пропионилокси)пропионилокси)пропионилокси)пропионовая кислота бензиловый эфир (12-1).

К раствору (S)-2-((S)-2-((S)-2-((S)-2-Ацетоксипропионилокси)пропионилокси)пропионилокси)пропионовой кислоты (10-4) (8,2 г, 29,76 ммоль) и (S)-2-гидроксипропионовой кислоты (S)-1-бензилоксикарбонилэтилового эфира (1-2) (5,0 г, 19,84 ммоль) в дихлорметане (50 мл) добавляли EDCI·HCl (7,57 г, 39,68 ммоль) и 4-диметиламинопиридин (242 мг, 1,98 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 25-30°C в течение 1 ч. Полученную реакционную массу гасили водой (100 мл), экстрагировали дихлорметаном (200×3 мл), сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт, полученный при выпаривании летучих веществ, очищали колоночной хроматографией на силикагеле (230-400) (6% этилацетат в гексане) с получением продукта 12-1 в виде бледно-желтой жидкости (6,2 г, 63%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7.44-7.30 (m, 5H), 5.25-5.09 (m, 6H), 5.05 (q, J=7.0 Гц, 1H), 2.07 (s, 3H), 1.51-1.37 (m, 15H).

MS m/z (M+NH₄⁺) 528.3.

Стадия 2. (S)-2-((S)-2-((S)-2-((S)-2-((S)-2-Ацетоксипропионилокси)пропионилокси)пропионилокси)пропионилокси)пропионовая кислота (12-2).

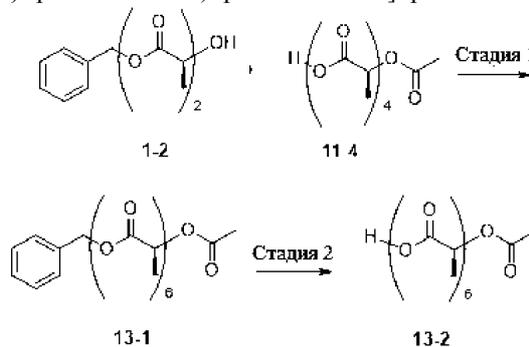
Раствор (S)-2-((S)-2-((S)-2-((S)-2-((S)-2-Ацетоксипропионилокси)пропионилокси)пропионилокси)пропионилокси)пропионовой кислоты бензилового эфира (12-1) (6,2 г, 12,15 ммоль) в метаноле (30 мл) и 10% Pd/C (1,25 г, 50% влажн.) добавляли в автоклав емкостью 100 мл при 25-30°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре под давлением водорода (5 кг/см²) в течение 2 ч. После завершения реакции реакционную смесь фильтровали через целит. Испарение летучих веществ при пониженном давлении приводит к продукту 12-2 в виде бледно-желтой жидкости (4,4 г, 86%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 13.17 (s, 1H), 5.25-5.14 (m, 3H), 5.02 (dq, J=25.2, 7.0 Гц, 2H), 2.07 (s, 3H), 1.50-1.38 (m, 15H).

MS m/z (M+NH₄⁺) 438.2.

Схема 13

(S)-2-((S)-2-((S)-2-((S)-2-((S)-2-Ацетоксипропионилокси)пропионилокси)пропионилокси)пропионилокси)пропионовая кислота (13-2)



Стадия 1. (S)-2-((S)-2-((S)-2-((S)-2-((S)-2-Ацетоксипропионилокси)пропионилокси)пропионилокси)пропионилокси)пропионовая кислота (13-1).

К раствору (S)-2-((S)-2-((S)-2-((S)-2-Ацетоксипропионилокси)пропионилокси)пропионилокси)пропионовой кислоты (11-4) (12,4 г, 35,71 ммоль) и (S)-2-гидроксипропионовой кислоты (S)-1-бензилоксикарбонилэтилового эфира (1-2) (6,0 г, 23,80 ммоль) в дихлорметане (60 мл) добавляли EDCI·HCl (9,09 г, 47,60 ммоль) и 4-диметиламинопиридин (290 мг, 2,38 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 25-30°C в течение 1 ч. Полученную реакционную смесь гасили водой (100 мл), экстрагировали дихлорметаном (200×3 мл), сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пони-

женном давлении. Неочищенный продукт, полученный при выпаривании летучих веществ, очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (230-400) (6% этилацетата в гексане) с получением продукта 13-1 в виде бледно-желтой жидкости (8,3 г, 60%).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 7.44-7.30 (m, 5H), 5.25-5.10 (m, 7H), 5.05 (q, J=7.0 Гц, 1H), 2.06 (s, 3H), 1.52-1.39 (m, 18H).

MS m/z (M+NH $_4^+$) 600.2.

Стадия 2. (S)-2-[(S)-2-((S)-2-[(S)-2-((S)-2-Ацетоксипропионилокси)пропионилокси]-пропионилокси)пропионилокси]пропионовая кислота (13-2).

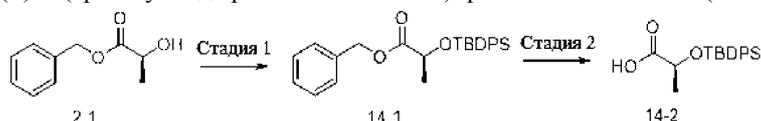
Раствор (S)-2-[(S)-2-((S)-2-[(S)-2-((S)-2-ацетоксипропионилокси)пропионилокси]пропионилокси)пропионилокси]пропионовой кислоты (13-1) (8,3 г, 14,26 ммоль) в метаноле (50 мл) и 10% Pd/C (1,65 г, 50% влажн.) добавляли в автоклав емкостью 250 мл при 25-30°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре при давлении водорода (5 кг/см 2) в течение 2 ч. После завершения реакции реакционную смесь фильтровали через целит. Выпаривание летучих веществ при пониженном давлении приводит к продукту 13-2 в виде бледно-желтой жидкости (5,7 г, 81%).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 13.20 (s, 1H), 5.26-5.14 (m, 4H), 5.02 (dq, J=24.0, 7.1 Гц, 2H), 2.07 (s, 3H), 1.51-1.38 (m, 18H).

MS m/z (M-H) 491.1.

Схема 14

(S)-2-(трет-Бутилдифенилсиланилокси)пропионовая кислота (14-2)



Стадия 1. (S)-2-(трет-Бутилдифенилсиланилокси)пропионовой кислоты бензиловый эфир (14-1).

К раствору бензинового эфира (S)-2-гидроксипропионовой кислоты 2-1 (5 г, 27,77 ммоль) в дихлорметане (50 мл) добавляли триэтиламин (7,8 мл, 55,55 ммоль), TBDPS-C1 (14,6 мл, 55,55 ммоль) и каталитическое количество 4-диметиламинопиридина при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 8 ч и полученную реакционную смесь гасили водой (200 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×150 мл). Выпаривание летучих веществ при пониженном давлении приводит к продукту 14-1 в виде бледно-желтой жидкости (8,2 г, 70%).

Стадия 2. (S)-2-(трет-Бутилдифенилсиланилокси)пропионовая кислота (14-2).

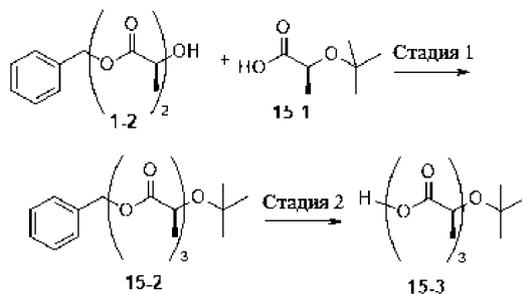
Раствор (S)-2-(трет-бутилдифенилсиланилокси)пропионовой кислоты бензинового эфира 14-1 (8,2 г, 19,61 ммоль) в метаноле (50 мл) и 10% Pd/C (1,6 г, 50% влажн.) добавляли в автоклав емкостью 250 мл при 25-30°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре под давлением водорода (5 кг/см 2) в течение 2 ч. После завершения реакции реакционную смесь фильтровали через целит. Выпаривание летучих веществ при пониженном давлении приводит к продукту 14-2 в виде бледно-желтой жидкости (4,9 г, 76%).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 12.49 (s, 1H), 7.62 (tt, J=6.8, 1.7 Гц, 4H), 7.55-7.33 (m, 6H), 4.16 (q, J=6.7 Гц, 1H), 1.31-1.13 (m, 3H), 1.02 (s, 9H).

MS m/z (M-H) 327.1.

Схема 15

(S)-2-трет-Бутоксипропионовой кислоты (S)-1-((S)-1-карбоксииэтоксикарбонил)этиловый эфир (15-3)



Стадия 1. (S)-2-трет-Бутоксипропионовой кислоты (S)-1-((S)-1-бензилоксикарбонил)этоксикарбонил)этиловый эфир (15-2).

К раствору (S)-2-трет-бутоксипропионовой кислоты (15-1) (0,38 г, 2,57 ммоль) и (S)-2-гидроксипропионовой кислоты (S)-1-бензилоксикарбонил)этилового эфира (1-2) (0,5 г, 1,98 ммоль) в дихлорметане (10 мл) добавляли EDCI-HCl (0,57 г, 2,97 ммоль) и 4-диметиламинопиридин (24 мг, 0,19 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 25-30°C в течение 1 ч. Полученную реакционную смесь гасили водой (50 мл), экстрагировали дихлорметаном (50×3 мл), сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт, полученный при выпаривании летучих веществ,

очищали колоночной хроматографией на силикагеле (230-400) (6% этилацетат в гексане) с получением продукта 15-2 в виде бледно-желтой жидкости (450 мг, 60%).

^1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 7.42-7.29 (m, 5H), 5.26-5.09 (m, 4H), 4.20 (q, J=6.9 Гц, 1H), 1.53 (d, J=7.1 Гц, 6H), 1.40 (d, J=6.8 Гц, 3H), 1.22 (s, 9H).

MS m/z (M+NH₄⁺) 398.2.

Стадия 2. (S)-2-трет-Бутоксипропионовой кислоты (S)-1-((S)-1-карбокситоксикарбонил)этиловый эфир (15-3).

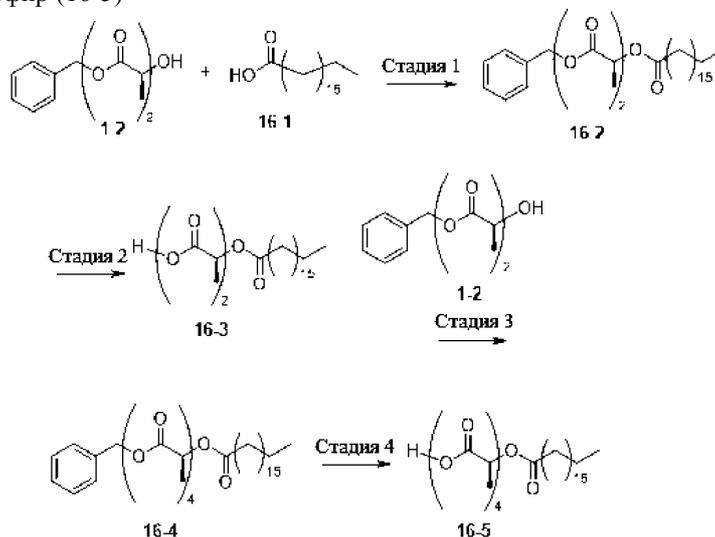
Раствор (S)-2-трет-бутоксипропионовой кислоты (S)-1-((S)-1-бензилоксикарбонил-этоксикарбонил)этилового эфира (15-2) (450 мг, 1,18 ммоль) в метаноле (10 мл) и 10% Pd/C (50 мг, 50% влажн.) добавляли в автоклав емкостью 100 мл при 25-30°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре под давлением водорода (5 кг/см²) в течение 2 ч. После завершения реакции реакционную смесь фильтровали через целит. Выпаривание летучих веществ при пониженном давлении приводит к продукту 15-3 в виде бледно-желтой жидкости (290 мг, 84%).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 5.07 (q, J=7.0 Гц, 1H), 4.90 (q, J=7.0 Гц, 1H), 4.23 (q, J=6.8 Гц, 1H), 1.41 (dd, J=32.0, 7.1 Гц, 6H), 1.23 (d, J=6.8 Гц, 3H), 1.12 (s, 9H).

MS m/z (M-H) 289.0.

Схема 16

Октадекановой кислоты (S)-1-((S)-1-((S)-1-((S)-1-карбокситоксикарбонил)этоксикарбонил)этоксикарбонил)этиловый эфир (16-5)



Стадия 1. Октадекановой кислоты (S)-1-((S)-1-бензилоксикарбонил)этоксикарбонил)этиловый эфир (16-2).

К раствору октадекановой кислоты (16-1) (23,4 г, 82,53 ммоль) и (S)-2-гидроксипропионовой кислоты (S)-1-бензилоксикарбонил)этиловый эфир (1-2) (16,0 г, 63,49 ммоль) в дихлорметане (160 мл) добавляли EDCI·HCl (24,2 г, 126,9 ммоль) и 4-диметиламинопиридин (770 мг, 6,34 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь оставляли перемешиваться при 25-30°C в течение 1 ч и полученную реакционную смесь гасили водой (500 мл), экстрагировали дихлорметаном (500×3 мл), сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт, полученный при выпаривании летучих веществ, очищали колоночной хроматографией на силикагеле (230-400) (2% этилацетат в гексане) с получением продукта 16-2 в виде бледно-желтой жидкости (18 г, 55%).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7.43-7.30 (m, 5H), 5.17-5.14 (m, 3H), 5.03 (q, J=7.2 Гц, 1H), 2.32 (t, J=7.3 Гц, 2H), 1.55-1.41 (m, 2H), 1.36 (d, J=7.1 Гц, 3H), 1.26 (d, J=6.1 Гц, 3H), 1.21-1.22 (m, 26H), 0.89 (t, J=6.4 Гц, 3H).

MS m/z (M+NH₄⁺) 536.7.

Стадия 2. Октадекановой кислоты (S)-1-((S)-1-карбокситоксикарбонил)этиловый эфир (16-3).

Раствор октадекановой кислоты (S)-1-((S)-1-бензилоксикарбонил)этоксикарбонил)этилового эфира (16-2) (18 г, 34,74 ммоль) в метаноле (90 мл) и 10% Pd/C (3,6 г, 50% влажн.) добавляли в автоклав емкостью 500 мл при 25-30°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре под давлением водорода (5 кг/см²) в течение 2 ч и после завершения реакции реакционную смесь фильтровали через целит. Выпаривание летучих веществ при пониженном давлении приводит к продукту 16-3 в виде бесцветного низкоплавкого твердого вещества (12,5 г, 84%).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 13.12 (s, 1H), 5.01 (dq, J=25.2, 7.0 Гц, 2H), 2.33 (t, J=7.3 Гц, 2H), 1.57-1.47 (m, 2H), 1.42 (t, J=6.7 Гц, 6H), 1.23-1.20 (m, 30H), 0.89-0.81 (m, 3H).

MS m/z (M+NH₄⁺) 446.7.

Стадия 3. Октадекановой кислоты (S)-1-[(S)-1-[(S)-1-((S)-1-бензилоксикарбонилэтоксикарбонил)этоксикарбонил]этоксикарбонил]этиловый эфир (16-4).

К раствору октадекановой кислоты (S)-1-[(S)-1-карбокситоксикарбонил]этилового эфира (16-3) (10,2 г, 23,80 ммоль) и (S)-2-гидроксипропионовой кислоты (S)-1-бензилоксикарбонилэтилового эфира (1-2) (4,0 г, 15,87 ммоль) в дихлорметане (40 мл) добавляли EDCI-HCl (6,06 г, 31,74 ммоль), гидроксизензотриазол (428 мг, 3,174 ммоль) и 4-диметиламинопиридин (193 мг, 1,58 ммоль) и при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 25-30°C в течение 1 ч. Полученную реакцию смесь гасили водой (500 мл), экстрагировали дихлорметаном (500×3 мл), сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт, полученный при выпаривании летучих веществ, очищали колоночной хроматографией на силикагеле (230-400) (3% этилацетат в гексане) с получением продукта 16-4 в виде бледно-желтой жидкости (6,1 г, 58%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7.43-7.32 (m, 5H), 5.19-5.04 (m, 6H), 2.31-2.35 (m, 2H), 1.55-1.50 (m, 2H), 1.46-1.40 (m, 12H), 1.23-1.22 (m, 28H), 0.89-0.81 (m, 3H).

MS m/z (M+NH₄⁺) 680.4.

Стадия 4. Октадекановой кислоты (S)-1-[(S)-1-[(S)-1-((S)-1-карбокситокси)карбонил]этоксикарбонил]этоксикарбонил]этиловый эфир (16-5).

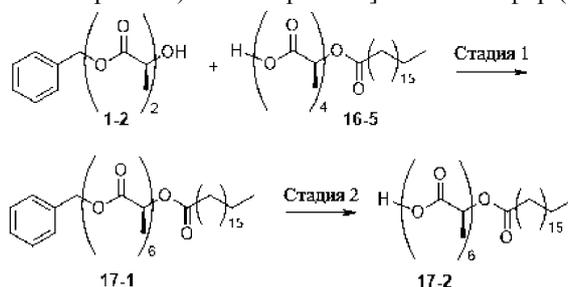
Раствор октадекановой кислоты (S)-1-[(S)-1-[(S)-1-((S)-1-бензилоксикарбонилэтоксикарбонил)этоксикарбонил]этоксикарбонил]этилового эфира (16-4) (6,1 г, 9,21 ммоль) в метаноле (40 мл) и 10% Pd/C (1,2 г, 50% влаж.) добавляли в автоклав емкостью 250 мл при 25-30°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре под давлением водорода (5 кг/см²) в течение 2 ч. После завершения реакции реакцию смесь фильтровали через целит. Выпаривание летучих веществ при пониженном давлении приводит к продукту 16-5 в виде бесцветного низкоплавкого твердого вещества (4,5 г, 85%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 13.2 (bs, 1H), 5.18 (qd, J=7.0, 2.4 Гц, 2H), 5.02 (dq, J=28.5, 7.0 Гц, 2H), 2.33 (t, J=7.3 Гц, 2H), 1.55-1.28 (m, 14H), 1.28 (m, 28H), 0.89-0.81 (m, 3H).

MS m/z (M-H) 571.5.

Схема 17

Октадекановой кислоты (S)-1-[(S)-1-((S)-1-[(S)-1-[(S)-1-((S)-1-карбокситоксикарбонил)этоксикарбонил]этоксикарбонил]этоксикарбонил]этоксикарбонил]этиловый эфир (17-2)



Стадия 1. Октадекановой кислоты (S)-1-[(S)-1-((S)-1-[(S)-1-[(S)-1-((S)-1-бензилоксикарбонил)этоксикарбонил]этоксикарбонил]этоксикарбонил]этоксикарбонил]этиловый эфир (17-1).

К раствору октадекановой кислоты (S)-1-[(S)-1-[(S)-1-((S)-1-карбокситоксикарбонил)этоксикарбонил]этоксикарбонил]этилового эфира (16-5) (16,2 г, 28,37 ммоль) и (S)-2-гидроксипропионовой кислоты (S)-1-бензилоксикарбонилэтилового эфира (1-2) (5,5 г, 21,82 ммоль) в дихлорметане (55 мл) добавляли EDCI-HCl (8,33 г, 43,64 ммоль), гидроксизензотриазол (602 мг, 4,36 ммоль) и 4-диметиламинопиридин (266 мг, 2,18 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 25-30°C в течение 1 ч. Полученную реакцию смесь гасили водой (500 мл), экстрагировали дихлорметаном (500×3 мл), сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт, полученный при выпаривании летучих веществ, очищали колоночной хроматографией на силикагеле (230-400) (3% этилацетат в гексане) с получением продукта 17-1 в виде бледно-желтой жидкости (13,5 г, 76%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7.43-7.32 (m, 5H), 5.25-5.13 (m, 7H), 5.01-5.00 (m, 1H), 2.31-2.35 (m, 2H), 1.53 - 1.37 (m, 20H), 1.25-1.23 (m, 28H), 0.89-0.81 (m, 3H).

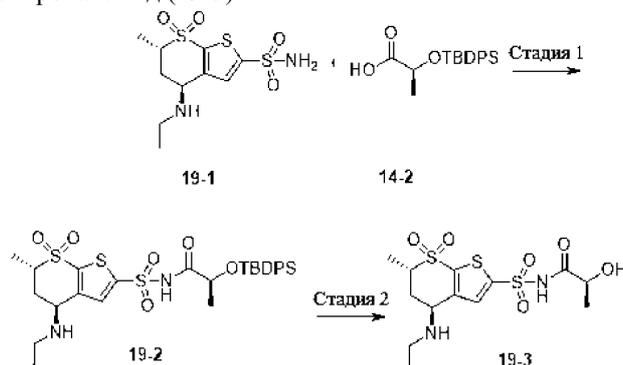
MS m/z (M+NH₄⁺) 824.9.

Стадия 2. Октадекановой кислоты (S)-1-[(S)-1-((S)-1-[(S)-1-[(S)-1-((S)-1-карбокситоксикарбонил)этоксикарбонил]этоксикарбонил]этоксикарбонил]этоксикарбонил]этиловый эфир (17-2).

Раствор октадекановой кислоты (S)-1-[(S)-1-((S)-1-[(S)-1-[(S)-1-((S)-1-бензилоксикарбонил)этоксикарбонил]этоксикарбонил]этоксикарбонил]этоксикарбонил]этилового эфира (17-1) (13,5 г, 16,74 ммоль) в метаноле (80 мл) и 10% Pd/C (2,7 г, 50% влаж.) добавляли в автоклав емкостью 250 мл при 25-30°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре под давлением во-

Схема 19

(2S)-N-[[[(2S,4S)-4-(Этиламино)-2-метил-1,1-диоксо-2H,3H,4H-1λ⁶-тиено[2,3-b]тиопиран-6-ил]сульфонил]-2-гидроксипропанамид (19-3)



Стадия 1. (2S)-2-[[трет-Бутилдифенилсилилокси]-N-[[[(2S,4S)-4-(этиламино)-2-метил-1,1-диоксо-2H,3H,4H-1λ⁶-тиено[2,3-b]тиопиран-6-ил]сульфонил]пропанамид (19-2).

К раствору дорзоламида (19-1) (0,8 г, 2,22 ммоль) в дихлорметане (10 мл) добавляли N,N-диизопропилэтиламин (0,8 мл, 4,44 ммоль) при 0°C. Через 30 мин. добавляли (S)-2-(трет-бутилдифенилсилилокси)пропионовую кислоту (14-2) (1,01 г, 3,33 ммоль), EDCI·HCl (0,763 г, 3,99 ммоль) и 4-диметиламинопиридин (0,027 г, 0,22 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь оставляли перемешиваться при 25-30°C в течение 1 ч и полученную реакционную смесь гасили водой (100 мл), экстрагировали дихлорметаном (200×3 мл), сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт, полученный при выпаривании летучих веществ, очищали колоночной хроматографией на силикагеле (230-400) (6% метанол в DCM) с получением продукта 19-2 в виде бледно-желтого твердого вещества (1,3 г, 68%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8.78 (bs, 2H), 7.71 (s, 1H), 7.65-7.61 (m, 4H), 7.45-7.31 (m, 6H), 4.64 (bs, 1H), 3.97 (q, J=6.8 Гц, 2H), 3.20 (bs, 1H), 3.01 (bs, 1H), 1.37 (d, J=6.8 Гц, 3H), 1.23-1.02 (m, 8H), 0.98 (s, 9H).

MS m/z (M-H) 633.5; MS m/z (M+H) 635.3.

Стадия 2. (2S)-N-[[[(2S,4S)-4-(Этиламино)-2-метил-1,1-диоксо-2H,3H,4H-1λ⁶-тиено[2,3-b]тиопиран-6-ил]сульфонил]-2-гидроксипропанамид (19-3).

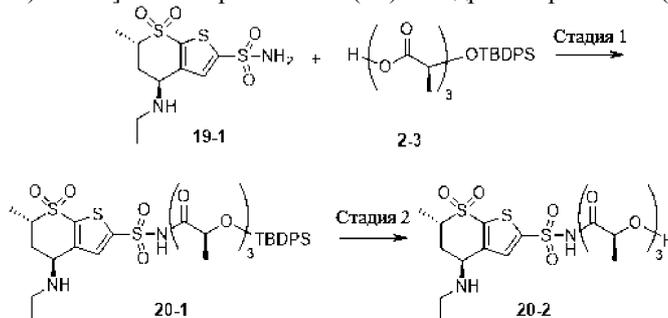
К раствору (2S)-2-[[трет-бутилдифенилсилилокси]-N-[[[(2S,4S)-4-(этиламино)-2-метил-1,1-диоксо-2H,3H,4H-1λ⁶-тиено[2,3-b]тиопиран-6-ил]сульфонил]пропанамид (19-2) (1,3 г, 2,50 ммоль) в тетрагидрофуране (15 мл) добавляли фторид тетра-н-бутиламмония (3,07 мл, 1,0 M, 3,07 ммоль) и уксусную кислоту (0,18 г, 3,07 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение 12 ч и полученную реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт, полученный при выпаривании летучих веществ, очищали колоночной хроматографией на силикагеле (5% метанол в этилацетате) с получением продукта 19-3 в виде грязно-белого твердого вещества (510 мг, 63%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7.39 (s, 1H), 4.00 (d, J=5 Гц 1H), 3.95-3.80 (m, 2H), 3.73 (квинтет, 1H), 2.70-2.45 (m, 2H), 2.36-2.20 (m, 2H), 1.32 (d, 3H), 1.12 (d, 3H), 1.02 (t, 3H).

MS m/z (M+H)⁺ 397.1.

Схема 20

(2S)-1-[(1S)-1-([[(2S,4S)-4-(Этиламино)-2-метил-1,1-диоксо-2H,3H,4H-1λ⁶-тиено[2,3-b]тиопиран-6-ил]сульфонил]карбамоил)этокси]-1-оксопропан-2-ил (2S)-2-гидроксипропаноат (20-2)



Стадия 1. (2S)-1-[(1S)-1-([[(2S,4S)-4-(Этиламино)-2-метил-1,1-диоксо-2H,3H,4H-1λ⁶-тиено[2,3-b]тиопиран-6-ил]сульфонил]карбамоил)этокси]-1-оксопропан-2-ил (2S)-2-[[трет-бутилдифенилсилилокси]пропаноат (20-1).

К раствору дорзоламида 19-1 (0,8 г, 2,22 ммоль) в дихлорметане (10 мл) добавляли N,N-диизопропилэтиламин (0,8 мл, 4,44 ммоль) при 0°C. Через 30 мин добавляли 1-(1-карбокситокси-карбонил)этиловый эфир 2-(трет-бутилдифенилсиланилокси)пропионовой кислоты (2-3) (1,01 г, 3,33 ммоль), EDCI·HCl (0,773 г, 3,99 ммоль) и 4-диметиламинопиридин (0,027 г, 0,22 ммоль) добавляли при 0°C. Реакционную смесь оставляли перемешиваться при 25-30°C в течение 1 ч и полученную реакцию смесь гасили водой (100 мл), экстрагировали дихлорметаном (200×3 мл), сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт, полученный при выпаривании летучих веществ, очищали колоночной хроматографией на силикагеле (230-400) (6% метанол в DCM) с получением продукта 20-1 в виде бледно-желтого твердого вещества (1,3 г, 68%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7.6-7.40 (m, 1H), 4.9-4.7 (m, 2H), 4.3 (q, J=6.8 Гц, 1H), 4.0-3.8 (m, 2H), 3.6-3.5 (m, 1H), 3.3-3.1 (m, 1H), 2.8-2.6 (m, 2H), 2.4-2.2 (m, 2H), 1.4-1.2 (m, 16H), 1.02 (s, 9H).

MS m/z (M+H) 779.4.

Стадия 2. (2S)-1-[(1S)-1-({[(2S,4S)-4-(Этиламино)-2-метил-1,1-диоксо-2H,3H,4H-1λ⁶-тиено[2,3-b]тиопиран-6-ил]сульфонил} карбамоил)этокси]-1-оксопропан-2-ил (2S)-2-гидроксипропаноат (20-2).

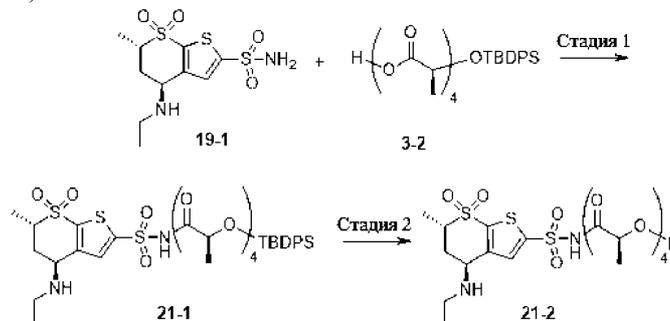
К раствору (2S)-1-[(1S)-1-({[(2S,4S)-4-(Этиламино)-2-метил-1,1-диоксо-2H,3H,4H-1λ⁶-тиено[2,3-b]тиопиран-6-ил]сульфонил} карбамоил)этокси]-1-оксопропан-2-ил (2S)-2-[(трет-бутилдифенилсилил)окси]пропаноата (20-1) (1,0 г, 1,28 ммоль) в тетрагидрофуране (15 мл) добавляли фторид тетрабутиламония (2,56 мл, 1,0 М, 2,56 ммоль) и уксусную кислоту (0,15 г, 2,56 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение 12 ч и полученную реакцию смесь концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт, полученный при выпаривании летучих веществ, очищали колоночной хроматографией на силикагеле (4% метанол в этилацетате) с получением продукта 20-2 в виде грязно-белого твердого вещества (400 мг, 57%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7.36 (s, 1H), 5.41 (d, 1H), 5.02 (q, J=7.1 Гц, 1H), 4.79 (q, J=7.1 Гц, 1H), 4.18 (квинтет, J=7.1 Гц, 1H), 3.95-3.75 (m, 2H), 2.70-2.45 (m, 2H), 2.35-2.20 (m, 2H), 1.48 (d, 2H), 1.36-1.24 (m, 9H), 1.02 (t, 3H).

MS m/z (M+H)⁺ 540.6.

Схема 21

(2S)-1-({[(2S)-1-[(1S)-1-({[(2S,4S)-4-(Этиламино)-2-метил-1,1-диоксо-2H,3H,4H-1λ⁶-тиено[2,3-b]тиопиран-6-ил]сульфонил} карбамоил)этокси]-1-оксопропан-2-ил]окси}-1-оксопропан-2-ил (2S)-2-гидроксипропаноат (21-2)



Стадия 1. (2S)-1-({[(2S)-1-[(1S)-1-({[(2S,4S)-4-(Этиламино)-2-метил-1,1-диоксо-2H,3H,4H-1λ⁶-тиено[2,3-b]тиопиран-6-ил]сульфонил} карбамоил)этокси]-1-оксопропан-2-ил]окси}-1-оксопропан-2-ил (2S)-2-[(трет-бутилдифенилсилил)окси]пропаноат (21-1).

К раствору дорзоламида (19-1) (1,0 г, 2,7 ммоль) в дихлорметане (10 мл) добавляли N,N-диизопропилэтиламин (0,96 мл, 5,5 ммоль) при 0°C. Через 30 мин добавляли (S)-2-(трет-бутилдифенилсиланилокси)пропионовой кислоты (S)-1-[(S)-1-((S)-1-карбокситокси-карбонил)этоксикарбонил]этиловый эфир (3-2) (2,27 г, 4,1 ммоль), EDCI·HCl (0,79 г, 4,1 ммоль) и 4-диметиламинопиридин (33 г, 0,27 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь оставляли перемешиваться при 25-30°C в течение 1 ч и полученную реакцию смесь гасили водой (150 мл), экстрагировали дихлорметаном (200×3 мл), сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт, полученный при выпаривании летучих веществ, очищали колонкой с силикагелем (230-400) (6% метанол в DCM) с получением продукта 21-1 в виде грязно-белого твердого вещества (1,5 г, 65%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7.60 (d, J=6.4, 4H), 7.59-7.39 (m, 7H), 5.06 (q, J=7.2 Гц, 1H), 4.92 (q, J=6.8 Гц, 1H), 4.28 (q, J=6.8 Гц, 1H), 3.8-4.0 (m, 2H), 3.6 (bs, 1H), 3.2 (bs, 1H), 1.46 (d, J=6.8, 3H), 1.36-1.24 (m, 12H), 1.02 (m, 12H).

MS m/z (M+H) 851.4.

Стадия 2. (2S)-1-({[(2S)-1-[(1S)-1-({[(2S,4S)-4-(Этиламино)-2-метил-1,1-диоксо-2H,3H,4H-1λ⁶-тиено[2,3-b]тиопиран-6-ил]сульфонил} карбамоил)этокси]-1-оксопропан-2-ил]окси}-1-оксопропан-2-ил (2S)-2-гидроксипропаноат (21-2).

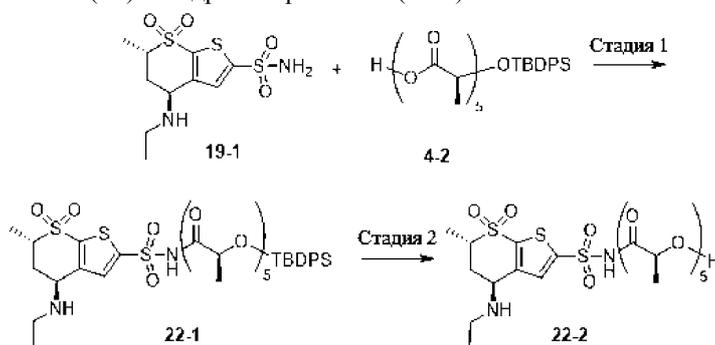
К раствору (2S)-1-{{(2S)-1-[(1S)-1-({(2S,4S)-4-(этиламино)-2-метил-1,1-диоксо-2Н,3Н,4Н-1λ⁶-тиено[2,3-б]тиопиран-6-ил]сульфонил}карбамоил)этокси]-1-оксопропан-2-ил]окси}-1-оксопропан-2-ил (2S)-2-[(трет-бутилдифенилсилил)окси]пропаноата (21-1) (1,8 г, 2,11 ммоль) в тетрагидрофуране (20 мл) добавляли фторид тетра-н-бутиламмония (4,23 мл, 1,0 М, 4,22 ммоль) и уксусную кислоту (0,25 г, 4,22 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение 12 ч и полученную реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт, полученный при выпаривании летучих веществ, очищали колоночной хроматографией на силикагеле (4% метанол в этилацетате) с получением продукта 21-2 в виде грязно-белого твердого вещества (1,0 г, 77%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7.37 (s, 1H), 5.48 (d, J=5.6 Гц, 1H), 5.0-5.15 (m, 2H), 4.79 (квинтет, J=7.1 Гц, 1H), 4.25-4.15 (m, 1H), 3.95-3.80 (m, 2H), 2.70-2.45-(m, 2H), 2.40-2.20-(m, 2H), 1.52-1.43 (m, 6H), 1.36-1.24 (m, 9H), 1.02 (t, 3H).

MS m/z (M+H)⁺ 613.2.

Схема 22

(2S)-1-{{(2S)-1-[(1S)-1-({(2S,4S)-4-(Этиламино)-2-метил-1,1-диоксо-2Н,3Н,4Н-1λ⁶-тиено[2,3-б]тиопиран-6-ил]сульфонил}карбамоил)этокси]-1-оксопропан-2-ил]окси}-1-оксопропан-2-ил (2S)-2-гидроксипропаноат (22-2)



Стадия 1. (2S)-1-{{(2S)-1-[(1S)-1-({(2S,4S)-4-(Этиламино)-2-метил-1,1-диоксо-2Н,3Н,4Н-1λ⁶-тиено[2,3-б]тиопиран-6-ил]сульфонил}карбамоил)этокси]-1-оксопропан-2-ил]окси}-1-оксопропан-2-ил (2S)-2-[(трет-бутилдифенилсилил)окси]пропаноат (22-1).

К раствору дорзоламида (19-1) (1,0 г, 2,7 ммоль) в дихлорметане (10 мл) добавляли N,N-диизопропилэтиламин (0,96 мл, 5,5 ммоль) при 0°C. Через 30 мин добавляли (S)-2-(трет-бутилдифенилсилил)пропионовой кислоты (S)-1-{{(S)-1-[(S)-1-((S)-1-карбоксииэтоксикарбонил)этоксикарбонил]этоксикарбонил}этиловый эфир (4-2) (3,78 г, 4,1 ммоль), EDCI-HCl (0,79 г, 4,1 ммоль) и 4-диметиламинопиридин (33 г, 0,27 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь оставляли перемешиваться при 25-30°C в течение 1 ч и полученную реакционную смесь гасили водой (150 мл), экстрагировали дихлорметаном (200×3 мл), сушили над сульфатом натрия, и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт, полученный при выпаривании летучих веществ, очищали колоночной хроматографией на силикагеле (230-400) (6% метанол в DCM) с получением продукта в виде 22-1 грязно-белого твердого вещества (1,6 г, 63%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7.60 (d, J=6.8, 4H), 7.51-7.40 (m, 7H), 5.17 (q, J=7.2 Гц, 2H), 5.07 (q, J=6.8 Гц, 1H), 4.92 (q, J=7 Гц, 1H), 4.78 (q, J=6.8, 1H), 3.89 (m, 1H), 3.1-3.2 (m, 1H), 2.9-2.7 (m, 1H), 3.12-3.10 (m, 1H), 1.48-1.40 (m, 6H), 1.35-1.18 (m, 14H), 1.17-1.02 (m, 12H).

Стадия 2. (2S)-1-{{(2S)-1-[(1S)-1-({(2S,4S)-4-(Этиламино)-2-метил-1,1-диоксо-2Н,3Н,4Н-1λ⁶-тиено[2,3-б]тиопиран-6-ил]сульфонил}карбамоил)этокси]-1-оксопропан-2-ил]окси}-1-оксопропан-2-ил (2S)-2-гидроксипропаноат (22-2).

К раствору (2S)-1-{{(2S)-1-[(1S)-1-({(2S,4S)-4-(этиламино)-2-метил-1,1-диоксо-2Н,3Н,4Н-1λ⁶-тиено[2,3-б]тиопиран-6-ил]сульфонил}карбамоил)этокси]-1-оксопропан-2-ил]окси}-1-оксопропан-2-ил (2S)-2-[(трет-бутилдифенилсилил)окси]пропаноата (22-1) (1,0 г, 1,06 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл) добавляли фторид тетра-бутиламмония (2,1 мл, 1,0 М, 2,12 ммоль) и уксусную кислоту (0,12 г, 2,12 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение 12 ч и полученную реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт, полученный при выпаривании летучих веществ, очищали колоночной хроматографией на силикагеле (4% метанол в этилацетате) с получением продукта 22-2 в виде грязно-белого твердого вещества (200 мг, 27%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8.75 (bs, 2H), 7.71 (s, 1H), 5.47 (d, J=5.6 Гц, 1H), 5.20-5.07 (m, 3H), 4.81 (q, J=7 Гц, 1H), 4.61 (br, 1H), 4.21 (квинтет, 1H), 4.15-4.25 (m, 1H), 4.00-3.90 (m, 1H), 3.3-2.9 (m, 2H), 2.6-2.5 (m, 2H), 1.52-1.40 (m, 9H), 1.36 (d, 3H), 1.35-1.22 (m, 6H), 1.17 (t, 3H).

MS m/z (M+H)⁺ 685.2.

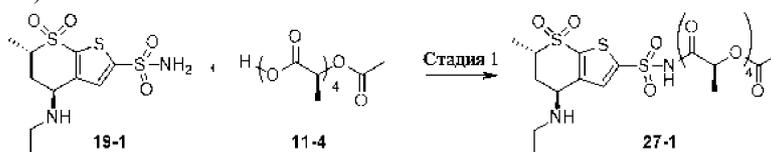
К раствору дорзоламида (19-1) (0,2 г, 0,55 ммоль) в дихлорметане (5 мл) добавляли N,N-диизопропилэтиламин (0,2 мл, 1,11 ммоль) при 0°C. Через 30 мин добавляли (S)-2-[(S)-2-((S)-2-ацетоксипропионилокси)пропионилокси]пропионовую кислоту (10-4) (0,23 г, 0,83 ммоль), EDCI·HCl (159 мг, 0,83 ммоль) и 4-диметиламинопиридин (6 мг, 0,05 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь оставляли перемешиваться при 25-30°C в течение 1 ч и полученную реакцию смесь гасили водой (100 мл), экстрагировали дихлорметаном (200×3 мл), сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт, полученный при выпаривании летучих веществ, очищали колоночной хроматографией на силикагеле (230-400) (6% метанол в DCM) с получением продукта 26-1 в виде бледно-желтого твердого вещества (100 мг, 31%).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7.58 (s, 1H), 5.14 (q, J=7 Гц, 1H), 5.06 (q, J=7 Гц, 1H), 4.91 (q, J=7 Гц, 1H), 3.99 (br, 1H), 3.90-3.75 (m, 1H), 2.80-2.68 (m, 2H), 2.5-2.3 (m, 2H), 2.12 (s, 3H), 1.56-1.44 (m, 9H), 1.40 (d, 3H), 1.11 (t, 3H).

MS m/z (M+H)⁺ 583.2.

Схема 27

(2S)-1-[[[(2S)-1-[(1S)-1-[[[(2S,4S)-4-(Этиламино)-2-метил-1,1-диоксо-2H,3H,4H-1λ⁶-тиено[2,3-b]тиопиран-6-ил]сульфонил]карбамоил]этокси]-1-оксопропан-2-ил]окси]-1-оксопропан-2-ил (2S)-2-(ацетил-окси)пропаноат (27-1)



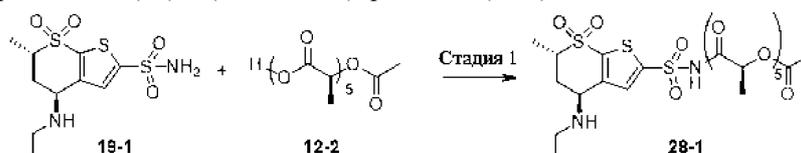
К раствору дорзоламида (19-1) (0,5 г, 1,38 ммоль) в дихлорметане (10 мл) добавляли N,N-диизопропилэтиламин (0,5 мл, 2,77 ммоль) при 0°C. Через 30 мин добавляли (S)-2-[(S)-2-[(S)-2-((S)-2-ацетоксипропионилокси)пропионилокси]пропионилокси]пропионовую кислоту (11-4) (0,72 г, 2,08 ммоль), EDCI·HCl (530 мг, 2,77 ммоль) и 4-диметиламинопиридин (16 мг, 0,13 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 25-30°C в течение 1 ч и полученную реакцию смесь гасили водой (100 мл), экстрагировали дихлорметаном (200×3 мл), сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт, полученный при выпаривании летучих веществ, очищали колоночной хроматографией на силикагеле (230-400) (6% метанол в DCM) с получением продукта 27-1 в виде бледно-желтого твердого вещества (250 мг, 26%).

¹H ЯМР (400 МГц, MeOH-d₄) δ 7.70 (s, 1H), 5.21-5.10 (m, 2H), 5.06 (q, 1H), 4.65-4.55 (br, 1H), 3.86-3.74 (m, 1H), 3.20-3.05 (m, 2H), 2.74-2.54 (m, 2H), 2.08 (s, 3H), 1.58-1.45 (m, 12H), 1.42 (d, 3H), 1.32 (t, 3H).

MS m/z (M+H)⁺ 655.2.

Схема 28

(2S)-1-[[[(2S)-1-[[[(2S)-1-[(1S)-1-[[[(2S,4S)-4-(Этиламино)-2-метил-1,1-диоксо-2H,3H,4H-1λ⁶-тиено[2,3-b]тиопиран-6-ил]сульфонил]карбамоил]этокси]-1-оксопропан-2-ил]окси]-1-оксопропан-2-ил]окси]-1-оксопропан-2-ил (2S)-2-(ацетил-окси)пропаноат (28-1)



К раствору дорзоламида (0,5 г, 1,38 ммоль) в дихлорметане (10 мл) добавляли N,N-диизопропилэтиламин (0,5 мл, 2,77 ммоль) при 0°C. Через 30 мин добавляли (S)-2-[(S)-2-[(S)-2-[(S)-2-ацетоксипропионилокси]пропионилокси]пропионилокси]пропионовую кислоту (12-2) (0,87 г, 2,08 ммоль), EDCI·HCl (530 мг, 2,77 ммоль) и 4-диметиламинопиридин (16 мг, 0,13 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь оставляли перемешиваться при 25-30°C в течение 1 ч и полученную реакцию смесь гасили водой (100 мл), экстрагировали дихлорметаном (200×3 мл), сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт, полученный при выпаривании летучих веществ, очищали колоночной хроматографией на силикагеле (230-400) (6% метанол в дихлорметане) с получением продукта 28-1 в виде бледно-желтого твердого вещества (390 мг, 38%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8.75 (bs, 2H), 7.72 (s, 1H), 5.15-5.22 (m, 2H), 5.13-5.01 (m, 2H), 4.81 (q, J=7 Гц, 1H), 4.68-4.55 (m, 1H), 4.00-3.90 (m, 1H), 3.27-3.14 (m, 1H), 3.07-2.92 (m, 1H), 2.6-2.5 (m, 2H), 2.07 (s, 3H), 1.53-1.40 (m, 12H), 1.34 (d, 3H), 1.28 (d, 3H), 1.18 (t, 3H).

MS m/z (M+H)⁺ 727.8.

Схема 29

(2S)-1-[[[(2S)-1-[[[(2S)-1-[[[(2S)-1-[(1S)-1-[[[(2S,4S)-4-(Этиламино)-2-метил-1,1-диоксо-2H,3H,4H-1λ⁶-тиено[2,3-b]тиопиран-6-ил]сульфонил]карбамоил]этокси]-1-оксопропан-2-ил]окси]-1-оксопропан-2-

4-диметиламинопиридин (10 мг, 0,083 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь оставляли перемешиваться при 25-30°C в течение 1 ч и полученную реакционную смесь гасили водой (100 мл), экстрагировали дихлорметаном (200×3 мл), сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт, полученный при выпаривании летучих веществ, очищали колоночной хроматографией на силикагеле (230-400) (4% метанол в дихлорметане) с получением продукта 31-1 в виде грязно-белого твердого вещества (350 мг, 36%).

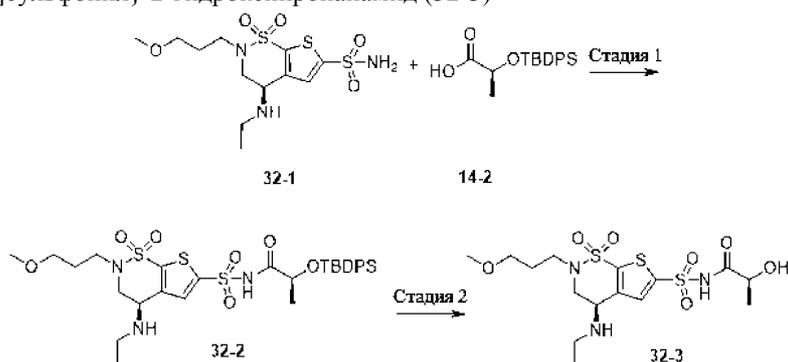
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8.75 (bs, 2H), 7.72 (s, 1H), 5.25-5.14 (m, 5H), 5.14-5.01 (m, 2H), 4.81 (q, 1H), 4.67-4.57 (m, 1H), 4.01-3.91 (m, 1H), 3.45-3.12 (m, 1H), 3.07-2.93 (m, 1H), 2.7-2.4 (m, 2H), 2.31 (t, 2H), 1.55-1.15 (m, 60H), 0.82 (t, 3H).

MS m/z (M+H)⁺ 1168.4.

Пример 3. Примеры синтеза монопролекарств бринзоламида.

Схема 32

(2S)-N-{[(4R)-4-(Этиламино)-2-(3-метоксипропил)-1,1-диоксо-2H,3H,4H-1λ⁶-тиено[3,2-e][1,2]тиазин-6-ил]сульфонил}-2-гидроксипропанамид (32-3)



Стадия 1. (2S)-2-[(трет-Бутилдифенилсилил)окси]-N-{[(4R)-4-(этиламино)-2-(3-метоксипропил)-1,1-диоксо-2H,3H,4H-1λ⁶-тиено[3,2-e][1,2]тиазин-6-ил]сульфонил} пропанамид (32-2).

К раствору бринзоламида (32-1) (1 г, 2,61 ммоль) и (S)-2-(трет-бутилдифенилсиланилокси)-пропионовой кислоты (14-2) (1,71 г, 5,22 ммоль) в дихлорметане (10 мл) добавляли EDCI·HCl (0,99 г, 5,22 ммоль) и 4-диметиламинопиридин (310 мг, 0,26 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь оставляли перемешиваться при 25-30°C в течение 1 ч и полученную реакционную смесь гасили водой (100 мл), экстрагировали дихлорметаном (200×3 мл), сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт, полученный при выпаривании летучих веществ, очищали колоночной хроматографией на силикагеле (230-400) (6% метанол в DCM) с получением продукта в виде грязно-белого твердого вещества (1,1 г, 76%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9.14 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.70-7.50 (m, 4H), 7.4-7.2 (m, 6H), 4.9 (s, 1H), 4.15 (bs, 2H), 4.01 (q, J=7 Гц, 1H), 3.40 (s, 3H), 3.30 (s, 3H), 3.1 (s, 1H), 1.79 (квинтет, 2H), 1.33-1.18 (m, 3H), 1.01 (s, 3H), 0.98 (s, 9H).

MS m/z (M+H)⁺ 694.4.

Стадия 2. (2S)-N-{[(4R)-4-(Этиламино)-2-(3-метоксипропил)-1,1-диоксо-2H,3H,4H-1λ⁶-тиено[3,2-e][1,2]тиазин-6-ил]сульфонил}-2-гидроксипропанамид (32-3).

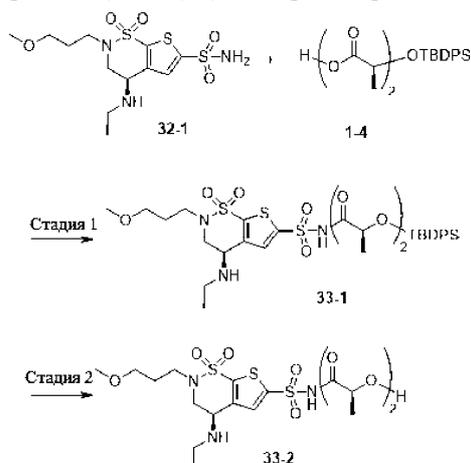
К раствору (2S)-2-[(трет-бутилдифенилсилил)окси]-N-{[(4R)-4-(этиламино)-2-(3-метоксипропил)-1,1-диоксо-2H,3H,4H-1λ⁶-тиено[3,2-e][1,2]тиазин-6-ил]сульфонил}пропанамид (32-2) (1,1 г, 1,19 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл) добавляли фторид тетра-бутиламмония (1,43 мл, 1,14 ммоль) и уксусную кислоту (0,18 г, 3,01 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение 12 ч и полученную реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт, полученный при выпаривании летучих веществ, очищали колоночной хроматографией на силикагеле (5% метанол в этилацетате) с получением продукта 32-3 в виде грязно-белого твердого вещества (0,45 г, 62%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9.3-8.8 (m, 2H), 7.83 (s, 1H), 4.90-4.75 (m, 1H), 4.12-3.96 (m, 3H), 3.77 (q, J=7 Гц, 1H), 3.41-3.34 (m, 3H), 3.23 (s, 3H), 3.22-3.12 (m, 1H), 3.11-2.97 (m, 2H), 1.83 (квинтет, 2H), 1.21 (t, 3H), 1.13 (t, 3H).

MS m/z (M+H)⁺.

Схема 33

(1S)-1-({[(4R)-4-(Этиламино)-2-(3-метоксипропил)-1,1-диоксо-2Н,3Н,4Н-1λ⁶-тиено[3,2-е][1,2]тиазин-6-ил]сульфонил}карбамоил)этил (2S)-2-гидроксипропаноат (33-2)



Стадия 1. (1S)-1-({[(4R)-4-(Этиламино)-2-(3-метоксипропил)-1,1-диоксо-2Н,3Н,4Н-1λ⁶-тиено[3,2-е][1,2]тиазин-6-ил]сульфонил}карбамоил)этил (2S)-2-[(трет-бутилдифенилсилил)окси]пропаноат (33-1).

К раствору бринзоламида (32-1) (0,1 г, 0,26 ммоль) и (S)-2-[(трет-бутилдифенилсиланилокси)-пропионовой кислоты (S)-1-карбоксиэтилового эфира (1-4) (0,17 г, 0,31 ммоль) в дихлорметане (5 мл) добавляли EDCI·HCl (0,064 г, 0,33 ммоль) и 4-диметиламинопиридин (3 мг, 0,026 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь оставляли перемешиваться при 25-30°C в течение 1 ч и полученную реакцию смесь гасили водой (30 мл), экстрагировали дихлорметаном (50×3 мл), сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт, полученный при выпаривании летучих веществ, очищали хроматографией на колонке с силикагелем (230-400) (6% метанол в DCM) с получением продукта 33-1 в виде грязно-белого твердого вещества (0,15 г, 65%).

Стадия 2. (1S)-1-({[(4R)-4-(Этиламино)-2-(3-метоксипропил)-1,1-диоксо-2Н,3Н,4Н-1λ⁶-тиено[3,2-е][1,2]тиазин-6-ил]сульфонил}карбамоил)этил (2S)-2-гидроксипропаноат (33-2).

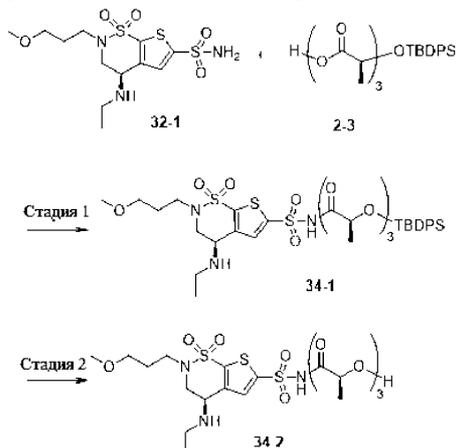
К раствору (1S)-1-({[(4R)-4-(Этиламино)-2-(3-метоксипропил)-1,1-диоксо-2Н,3Н,4Н-1λ⁶-тиено[3,2-е][1,2]тиазин-6-ил]сульфонил}карбамоил)этил (2S)-2-[(трет-бутилдифенилсилил)окси]пропаноата (33-1) (1,0 г, 1,19 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл) добавляли фторид тетра-бутиламмония (1,43 мл, 1,0 М, 1,14 ммоль) и уксусную кислоту (0,18 г, 3,01 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение 12 ч и полученную реакцию смесь концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт, полученный при выпаривании летучих веществ, очищали колоночной хроматографией на силикагеле (5% метанол в этилацетате) с получением продукта 33-2 в виде грязно-белого твердого вещества (450 мг, 62%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7.46 (s, 1H), 5.26 (d, 1H), 4.78 (q, J=7 Гц, 1H), 4.08 (квинтет, J=7 Гц, 1H), 4.05-3.96 (m, 1H), 3.78-3.65 (m, 2H), 3.43-3.30 (m, 3H), 3.22 (s, 3H), 3.17-3.10 (m, 1H), 2.6-2.5 (m, 2H), 1.79 (квинтет, 2H), 1.30-1.21 (m, 6H), 1.01 (t, 3H).

MS m/z (M+H)⁺ 582.2.

Схема 34

(2S)-1-[(1S)-1-({[(4R)-4-(Этиламино)-2-(3-метоксипропил)-1,1-диоксо-2Н,3Н,4Н-1λ⁶-тиено[3,2-е][1,2]тиазин-6-ил]сульфонил}карбамоил)этокси]-1-оксопропан-2-ил (2S)-2-гидроксипропаноат (34-2)



Стадия 1. (2S)-1-[(1S)-1-({[(4R)-4-(Этиламино)-2-(3-метоксипропил)-1,1-диоксо-2Н,3Н,4Н-1λ⁶-тиено[3,2-е][1,2]тиазин-6-ил]сульфонил} карбамоил)этокси]-1-оксопропан-2-ил (2S)-2-[(трет-бутилдифенилсилил)окси]пропаноат (34-1).

К раствору бринзоламида (32-1) (0,8 г, 2,00 ммоль) и (S)-2-(трет-бутилдифенилсиланилокси)-пропионовой кислоты (S)-1-((S)-1-карбоксиэтоксикарбонил)этилового эфира 2-3 (1,47 г, 3,10 ммоль) в дихлорметане (10 мл) добавляли EDCI·HCl (0,59 г, 3,1 ммоль) и 4-диметиламинопиридин (25 мг, 0,20 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь оставляли перемешиваться при 25-30°C в течение 1 ч и полученную реакционную смесь гасили водой (30 мл), экстрагировали дихлорметаном (50×3 мл), сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт, полученный после выпаривания летучих веществ очищали колоночной хроматографией на силикагеле (230-400) (6% метанол в дихлорметане) с получением продукта 34-1 в виде грязно-белого твердого вещества (1,3 г, 76%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7.60 (d, J=6.0, 4H), 7.59-7.40 (m, 7H), 4.81 (q, J=7 Гц, 1H), 4.79 (q, J=7 Гц, 1H), 4.27 (q, J=6.8, 1H), 3.76 (bs, 2H), 3.40-3.31 (m, 3H), 3.21 (s, 3H), 3.14-3.11 (m, 1H), 2.67-2.66 (m, 1H), 1.79 (квинтет, J=7 Гц, 2H), 1.33-1.27-(m, 9H), 1.22 (s, 3H), 1.02 (s, 9H).

MS m/z (M+H) 838.4.

Стадия 2. (2S)-1-[(1S)-1-({[(4R)-4-(Этиламино)-2-(3-метоксипропил)-1,1-диоксо-2Н,3Н,4Н-1λ⁶-тиено[3,2-е][1,2]тиазин-6-ил]сульфонил} карбамоил)этокси]-1-оксопропан-2-ил (2S)-2-гидроксипропаноат (34-2).

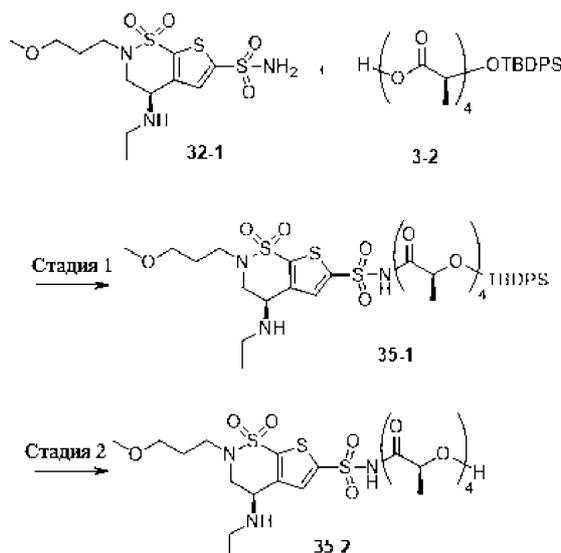
К раствору (2S)-1-[(1S)-1-({[(4R)-4-(этиламино)-2-(3-метоксипропил)-1,1-диоксо-2Н,3Н,4Н-1λ⁶-тиено[3,2-е][1,2]тиазин-6-ил]сульфонил} карбамоил)этокси]-1-оксопропан-2-ил (2S)-2-[(трет-бутилдифенилсилил)окси]пропаноат (34-1) (1,0 г, 1,19 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл) добавляли фторид тетра-бутиламмония (1,43 мл, 1,0 М, 1,14 ммоль) и уксусную кислоту (0,18 г, 3,01 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение 12 ч и полученную реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт, полученный при выпаривании летучих веществ, очищали колоночной хроматографией на силикагеле (5% метанол в этилацетате) с получением продукта 34-2 в виде грязно-белого твердого вещества (450 мг, 62%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7.47 (s, 1H), 5.44 (d, 1H), 5.01 (q, J=7 Гц, 1H), 4.79 (q, J=7 Гц, 1H), 4.18 (квинтет, J=7 Гц, 1H), 4.05-3.96 (m, 1H), 3.81-3.66 (m, 2H), 3.42-3.30 (m, 3H), 3.22 (s, 3H), 3.16-3.07 (m, 1H), 2.6-2.5 (m, 2H), 1.78 (квинтет, 2H), 1.47 (d, 3H), 1.33-1.21-\ (m, 6H), 0.99 (t, 3H).

MS m/z (M+H)⁺ 600.3.

Схема 35

(2S)-1-{{(2S)-1-[(1S)-1-({[(4R)-4-(Этиламино)-2-(3-метоксипропил)-1,1-диоксо-2Н,3Н,4Н-1λ⁶-тиено[3,2-е][1,2]тиазин-6-ил]сульфонил} карбамоил)этокси]-1-оксопропан-2-ил]окси}-1-оксопропан-2-ил (2S)-2-гидроксипропаноат (35-2)



Стадия 1. (2S)-1-{{(2S)-1-[(1S)-1-({[(4R)-4-(Этиламино)-2-(3-метоксипропил)-1,1-диоксо-2Н,3Н,4Н-1λ⁶-тиено[3,2-е][1,2]тиазин-6-ил]сульфонил} карбамоил)этокси]-1-оксопропан-2-ил]окси}-1-оксопропан-2-ил (2S)-2-[(трет-бутилдифенилсилил)окси]пропаноат (35-1).

К раствору бринзоламида (32-1) (0,1 г, 2,61 ммоль) и (S)-2-(трет-бутилдифенилсиланилокси)-пропионовой кислоты (S)-1-[(S)-1-((S)-1-карбоксиэтоксикарбонил)этоксикарбонил]этилового эфира (3-2) (0,17 г, 3,12 ммоль) в дихлорметане (5 мл) добавляли EDCI·HCl (64 мг, 0,33 ммоль), 4-диметиламинопиридин (3 мг, 0,026 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь оставляли перемешиваться

при 25-30°C в течение 1 ч и полученную реакционную смесь гасили водой (30 мл), экстрагировали дихлорметаном (50×3 мл), сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт, полученный после испарения летучих веществ, очищали колоночной хроматографией на силикагеле (230-400) (4% метанол в дихлорметане) с получением продукта 35-1 в виде грязно-белого твердого вещества (150 мг, 65%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7.62 (d, J=6.4 Гц, 4H), 7.48-7.39 (m, 7H), 5.06 (q, J=7.2 Гц, 1H), 4.92 (q, J=7.2, 1H), 4.77 (q, J=6.4 Гц, 1H), 4.29-4.27 (m, 1H), 3.77-3.64 (m, 2H), 3.43-3.29 (m, 3H), 3.22 (s, 3H), 3.17-3.09 (m, 1H), 2.6-2.5 (m, 2H), 1.79 (квинтет, 2H), 1.43-1.50 (m, 3H), 1.30-1.24 (m, 9H), 1.00 (s, 12H).

MS m/z (M+H)⁺ 909.8.

Стадия 2. (2S)-1-[[[(2S)-1-[(1S)-1-[[[(4R)-4-(Этиламино)-2-(3-метоксипропил)-1,1-диоксо-2H,3H,4H-1λ⁶-тиено[3,2-e][1,2]тиазин-6-ил]сульфонил]карбамоил]этокси]-1-оксопропан-2-ил]окси]-1-оксопропан-2-ил (2S)-2-гидроксипропаноат (35-2).

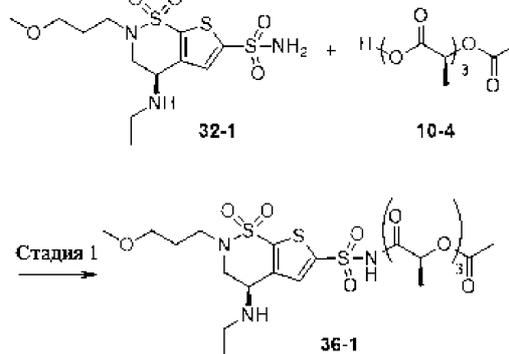
К раствору (2S)-1-[[[(2S)-1-[(1S)-1-[[[(4R)-4-(Этиламино)-2-(3-метоксипропил)-1,1-диоксо-2H,3H,4H-1λ⁶-тиено[3,2-e][1,2]тиазин-6-ил]сульфонил]карбамоил]этокси]-1-оксопропан-2-ил]окси]-1-оксопропан-2-ил (2S)-2-[(трет-бутилдифенилсилил)окси]пропаноата (35-1) (250 мг, 0,27 ммоль) в тетрагидрофуране (5 мл) добавляли фторид тетра-бутиламмония (0,27 мл, 1,0 M, 0,27 ммоль) и уксусную кислоту (0,032 г, 0,54 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение 12 ч и полученную реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт, полученный при выпаривании летучих веществ, очищали колоночной хроматографией на силикагеле (5% метанол в этилацетате) с получением продукта 35-2 в виде грязно-белого твердого вещества (130 мг, 72%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7.47 (s, 1H), 5.47 (d, 1H), 5.13-5.04 (m, 2H), 4.79 (q, 1H), 4.20 (квинтет, 1H), 4.05-3.97 (m, 1H), 3.77-3.64 (m, 2H), 3.43-3.29 (m, 3H), 3.22 (s, 3H), 3.17-3.09 (m, 1H), 2.6-2.5 (m, 2H), 1.79 (квинтет, 2H), 1.43-1.50 (m, 6H), 1.30-1.24 (m, 6H), 1.00 (t, 3H).

MS m/z (M+H)⁺ 671.8.

Схема 36

(2S)-1-[(1S)-1-[[[(4R)-4-(Этиламино)-2-(3-метоксипропил)-1,1-диоксо-2H,3H,4H-1λ⁶-тиено[3,2-e][1,2]тиазин-6-ил]сульфонил]карбамоил]этокси]-1-оксопропан-2-ил (2S)-2-(ацетилокси)пропаноат (36-1)



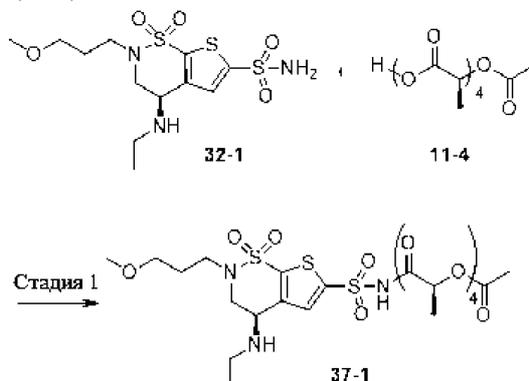
К раствору бринзоламида (32-1) (0,2 г, 0,52 ммоль) и (S)-2-[(S)-2-((S)-2-ацетоксипропионилокси)-пропионилокси]пропионовой кислоты (10-4) (0,21 г, 0,78 ммоль) в дихлорметане (5 мл) добавляли EDCI·HCl (150 мг, 0,78 ммоль) и 4-диметиламинопиридин (6 мг, 0,05 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 25-30°C в течение 1 ч и полученную реакционную смесь гасили водой (50 мл), экстрагировали дихлорметаном (50×3 мл), сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт, полученный при выпаривании летучих веществ, очищали колоночной хроматографией на силикагеле (230-400) (6% метанол в DCM) с получением продукта 36-1 в виде грязно-белого твердого вещества (250 мг, 75%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7.49 (s, 1H), 5.11-4.99 (m, 2H), 4.79 (q, 1H), 4.11-3.95 (m, 1H), 3.80-3.64 (m, 2H), 3.40-3.31 (m, 3H), 3.22 (s, 3H), 3.18-3.08 (m, 1H), 2.6-2.5 (m, 2H), 2.06 (s, 3H), 1.80 (квинтет, 2H), 1.48 (d, 3H), 1.42 (d, 3H), 1.29 (d, 3H), 1.03 (t, 3H).

MS m/z (M+H)⁺ 642.3.

Схема 37

(2S)-1-{{(2S)-1-[(1S)-1-({[(4R)-4-(Этиламино)-2-(3-метоксипропил)-1,1-диоксо-2H,3H,4H-1λ⁶-тиено[3,2-e][1,2]тиазин-6-ил]сульфонил} карбамоил)этокси]-1-оксопропан-2-ил]окси}-1-оксопропан-2-ил (2S)-2-(ацетилокси)пропаноат (37-1)



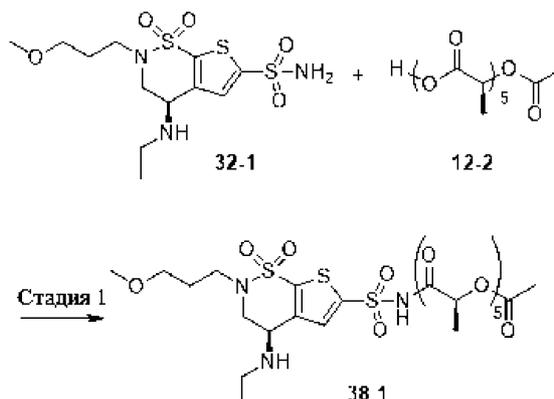
К раствору бринзоламида (32-1) (0,3 г, 0,78 ммоль) и (S)-2-{{(S)-2-[(S)-2-((S)-2-ацетоксипропионилокси)пропионилокси]пропионилокси}пропионовой кислоты (11-4) (0,35 г, 1,01 ммоль) в дихлорметане (10 мл) добавляли EDCI·HCl (224 мг, 1,17 ммоль) и 4-диметиламинопиридин (9 мг, 0,07 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь оставляли перемешиваться при 25-30°C в течение 1 ч и полученную реакционную смесь гасили водой (50 мл), экстрагировали дихлорметаном (50×3 мл), сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт, полученный при выпаривании летучих веществ, очищали колоночной хроматографией на силикагеле (230-400) (8% метанол в дихлорметане) с получением продукта 37-1 в виде грязно-белого твердого вещества (150 мг, 27%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9.11 (bs, 1H), 8.99 (bs, 1H), 7.81 (s, 1H), 5.02-5.20 (m, 3H), 4.90-4.78 (m, 2H), 4.13-3.96 (m, 2H), 3.43-3.01 (m, 9H), 2.07 (s, 3H), 1.82 (квинтет, 2H), 1.51-1.40 (m, 9H), 1.30 (d, 3H), 1.21 (t, 3H).

MS m/z (M+H)⁺ 714.3.

Схема 38

(2S)-1-{{(2S)-1-[(2S)-1-[(1S)-1-({[(4R)-4-(Этиламино)-2-(3-метоксипропил)-1,1-диоксо-2H,3H,4H-1λ⁶-тиено[3,2-e][1,2]тиазин-6-ил]сульфонил} карбамоил)этокси]-1-оксопропан-2-ил]окси}-1-оксопропан-2-ил]окси}-1-оксопропан-2-ил (2S)-2-(ацетилокси)пропаноат (38-1)



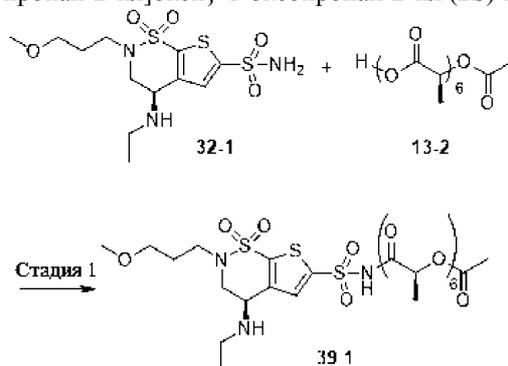
К раствору бринзоламида (32-1) (0,5 г, 1,30 ммоль) и (S)-2-((S)-2-{{(S)-2-[(S)-2-((S)-2-ацетоксипропионилокси)пропионилокси]пропионилокси}пропионилокси)пропионовой кислоты (12-2) (0,87 г, 2,08 ммоль) в дихлорметане (5 мл) добавляли EDCI·HCl (500 мг, 2,61 ммоль), 4-диметиламинопиридин (15 мг, 0,13 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 25-30°C в течение 1 ч и полученную реакционную смесь гасили водой (50 мл), экстрагировали дихлорметаном (50×3 мл), сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт, полученный при выпаривании летучих веществ, очищали колоночной хроматографией на силикагеле (230-400) (8% метанол в DCM) с получением продукта 38-1 в виде грязно-белого твердого вещества (260 мг, 26%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9.12 (bs, 1H), 8.98 (bs, 1H), 7.81 (s, 1H), 5.22-5.15 (m, 2H), 5.13-5.01 (m, 2H), 4.90-4.77 (m, 2H), 4.12-3.92 (m, 2H), 3.41-3.34 (m, 3H), 3.22-2.96 (m, 6H), 2.07 (s, 3H), 1.83 (квинтет, 2H), 1.51-1.39 (m, 12H), 1.30 (d, 3H), 1.21 (t, 3H).

MS m/z (M+H)⁺ 786.6.

Схема 39

(2S)-1-{{(2S)-1-{{(2S)-1-{{(2S)-1-[(1S)-1-({[(4R)-4-(Этиламино)-2-(3-метоксипропил)-1,1-диоксо-2Н,3Н,4Н-1λ⁶-тиено[3,2-е][1,2]тиазин-6-ил]сульфонил} карбамоил)этоксид]-1-оксопропан-2-ил]окси}}-1-оксопропан-2-ил]окси}}-1-оксопропан-2-ил]окси}}-1-оксопропан-2-ил (2S)-2-(ацетилокси)пропаноат (39-1)



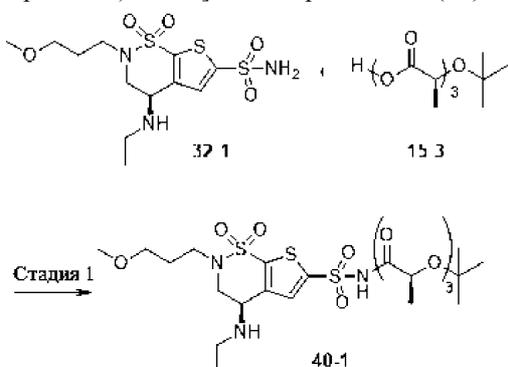
К раствору бринзоламида (32-1) (0,3 г, 0,78 ммоль) и (S)-2-[(S)-2-((S)-2-((S)-2-((S)-2-ацетоксипропионилокси)пропионилокси)пропионилокси)пропионилокси]пропионовой кислоты 13-2 (0,57 г, 1,17 ммоль) в дихлорметане (10 мл) добавляли EDCI·HCl (268 мг, 1,40 ммоль) и 4-диметиламинопиридин (9 мг, 0,07 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 25-30°C в течение 1 ч и полученную реакцию смесь гасили водой (50 мл), экстрагировали дихлорметаном (50×3 мл), сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт, полученный при выпаривании летучих веществ, очищали колоночной хроматографией на силикагеле (230-400) (6% метанол в дихлорметане) с получением продукта 39-1 в виде грязно-белого твердого вещества (220 мг, 32%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9.12 (bs, 1H), 8.99 (bs, 1H), 7.81 (s, 1H), 5.24-5.16 (m, 3H), 5.13-5.01 (m, 2H), 4.90-4.77 (m, 2H), 4.15-3.92 (m, 2H), 3.41-3.31 (m, 3H), 3.22-2.97 (m, 6H), 2.07 (s, 3H), 1.83 (квинтет, 2H), 1.52-1.40 (m, 15H), 1.30 (d, 3H), 1.21 (t, 3H).

MS m/z (M+H)⁺ 858.4.

Схема 40

(2S)-1-[(1S)-1-({[(4R)-4-(Этиламино)-2-(3-метоксипропил)-1,1-диоксо-2Н,3Н,4Н-1λ⁶-тиено[3,2-е][1,2]тиазин-6-ил]сульфонил} карбамоил)этоксид]-1-оксопропан-2-ил (2S)-2-(трет-бутокси)пропаноат (40-1)



К раствору бринзоламида (0,3 г, 0,78 ммоль) и (S)-2-трет-бутоксипропионовой кислоты (S)-1-((S)-1-карбокситэтоксикарбонил)этилового эфира (15-3) (0,29 г, 1,01 ммоль) в дихлорметане (10 мл) добавляли EDCI·HCl (224 мг, 1,17 ммоль) и 4-диметиламинопиридин (9 мг, 0,07 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь оставляли перемешиваться при 25-30°C в течение 1 ч и полученную реакцию смесь гасили водой (50 мл), экстрагировали дихлорметаном (50×3 мл), сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт, полученный при выпаривании летучих веществ, очищали колоночной хроматографией на силикагеле (230-400) (6% метанол в этилацетате) с получением продукта в виде 40-1 грязно-белого твердого вещества (125 мг, 24%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7.49 (s, 1H), 5.01 (q, J=7 Гц, 1H), 4.79 (q, J=7 Гц, 1H), 4.22 (q, J=7 Гц, 1H), 4.05-3.95 (m, 1H), 3.82-3.65 (m, 2H), 3.43-3.33 (m, 3H), 3.22 (s, 3H), 3.18-3.08 (m, 1H), 2.6-2.5 (m, 2H), 1.80 (квинтет, 2H), 1.45 (d, 3H), 1.29 (d, 3H), 1.22 (d, 3H), 1.11 (s, 9H), 1.02 (t, 3H).

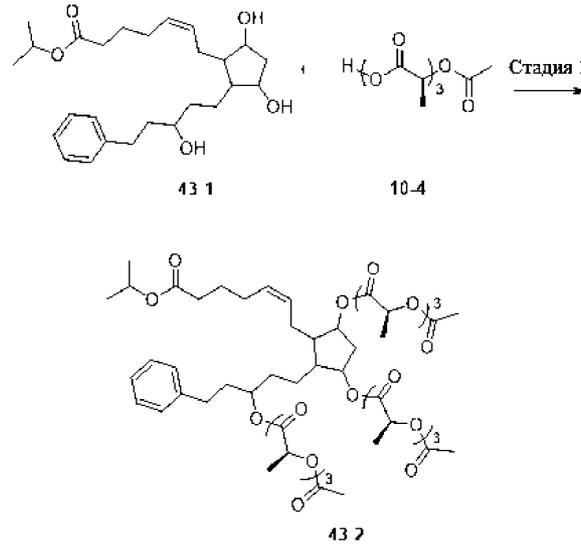
MS m/z (M+H)⁺ 656.3.

Схема 41

(2S)-1-{{(2S)-1-{{(2S)-1-{{(2S)-1-[(1S)-1-({[(4R)-4-(Этиламино)-2-(3-метоксипропил)-1,1-диоксо-2Н,3Н,4Н-1λ⁶-тиено[3,2-е][1,2]тиазин-6-ил]сульфонил} карбамоил)этоксид]-1-оксопропан-2-ил]окси}}-1-оксопропан-2-ил]окси}}-1-оксопропан-2-ил]окси}}-1-оксопропан-2-ил (2S)-2-(трет-бутокси)пропаноат (40-1)

Схема 43

Пропан-2-ил (5Z)-7-[3,5-бис-({[(2S)-2-{{(2S)-2-{{(2S)-2-(Ацетилокси)пропаноил}окси}пропаноил]-окси}пропаноил}окси)-2-(3-{{(2S)-2-{{(2S)-2-{{(2S)-2-(ацетилокси)пропаноил}окси}пропаноил}окси)-пропаноил}окси}-5-фенилпентил)циклопентил]гепт-5-еноат (43-2)



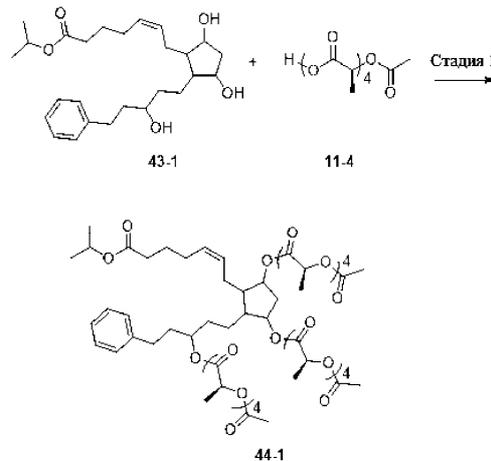
К раствору лантанопроста (43-1) (0,1 г, 0,23 ммоль) и (S)-2-[(S)-2-((S)-2-ацетоксипропионилокси)пропионилокси]пропионовой кислоты (10-4) (0,22 г, 0,80 ммоль) в дихлорметане (5 мл) добавляли EDCI·HCl (0,15 г, 0,00083 моль) и 4-диметиламинопиридин (8 мг, 0,06 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь оставляли перемешиваться при 25-30°C в течение 48 ч и полученную реакционную смесь гасили водой (30 мл), экстрагировали дихлорметаном (50×3 мл), сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт, полученный при выпаривании летучих веществ, очищали колоночной хроматографией на силикагеле (230-400) (30% этилацетат в гексане) с получением продукта 43-2 в виде бесцветного воска (100 мг, 37%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7.29-7.22 (m, 2H), 7.21-7.12 (m, 3H), 5.40-5.25 (m, 2H), 5.25-4.98 (m, 9H), 4.97-4.79 (m, 4H), 2.21 (t, J=7 Гц, 2H), 2.19-2.07 (m, 2H), 2.06 (s, 9H), 2.04-1.72 (m, 8H), 1.72-1.32 (m, 35H), 1.15 (d, 6H).

MS m/z (M+H)⁺ 1207.8, (M+NH₄)⁺ 1224.8.

Схема 44

Пропан-2-ил (5Z)-7-{3,5-бис-[(2S)-2-{{(2S)-2-{{(2S)-2-{{(2S)-2-(ацетилокси)пропаноил}окси}пропаноил}окси}пропаноил}окси)-2-{{(2S)-2-{{(2S)-2-{{(2S)-2-(ацетилокси)пропаноил}окси}пропаноил}окси)-пропаноил}окси}-5-фенилпентил)циклопентил]гепт-5-еноат (44-1)



К раствору лантанопроста (43-1) (0,1 г, 0,23 ммоль) и (S)-2-[(S)-2-[(S)-2-((S)-2-ацетоксипропионил-окси)пропионилокси]пропионилокси]пропионовой кислоты (11-4) (0,35 г, 0,92 ммоль) в дихлорметане (5 мл) добавляли EDCI·HCl (0,176 г, 0,92 ммоль) и 4-диметиламинопиридин (14 мг, 0,11 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь оставляли перемешиваться при 25-30°C в течение 28 ч и полученную реакционную смесь гасили водой (30 мл), экстрагировали дихлорметаном (50×3 мл), сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт, полученный при выпаривании ле-

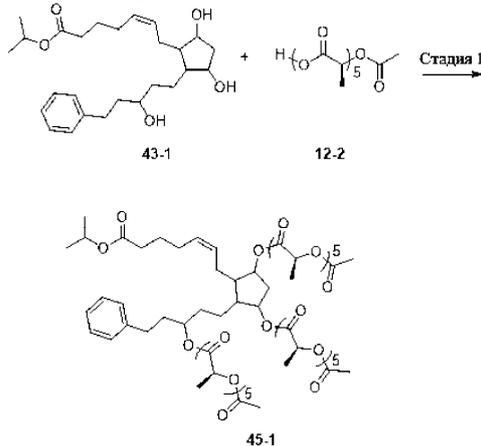
тучих веществ, очищали колоночной хроматографией на силикагеле (230-400) (30% этилацетат в гексане) с получением продукта 44-1 в виде бесцветного воска (200 мг, 60%).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 7.29-7.22 (m, 2H), 7.19-7.12 (m, 3H), 5.39-5.25 (m, 2H), 5.25-4.98 (m, 12H), 4.96-4.79 (m, 4H), 2.21 (t, J=7 Гц, 2H), 2.19-2.07 (m, 2H), 2.06 (s, 9H), 2.05-1.72 (m, 8H), 1.72-1.33 (m, 44H), 1.15 (d, 6H).

MS m/z (M+H) $^+$ 1423.7, (M+NH $_4$) $^+$ 1440.8.

Схема 45

Пропан-2-ил (5Z)-7-[3,5-бис-({[(2S)-2-{{[(2S)-2-{{[(2S)-2-{{[(2S)-2-{{(2S)-2-(ацетилокси)пропаноил]-окси}пропаноил]окси}пропаноил]окси}пропаноил]окси}пропаноил]окси}-2-(3-{{[(2S)-2-{{[(2S)-2-{{[(2S)-2-{{[(2S)-2-{{(2S)-2-(ацетилокси)пропаноил]окси}пропаноил]окси}пропаноил]окси}пропаноил]окси}пропаноил]окси}-5-фенилпентил)циклопентил]гепт-5-еноат (45-1)



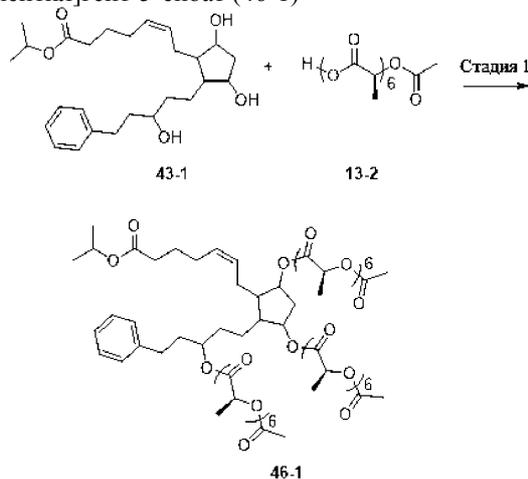
К раствору лантанопроста (43-1) (0,1 г, 0,23 ммоль) и (S)-2-((S)-2-((S)-2-((S)-2-((S)-2-ацетоксипропионилокси)пропионилокси)пропионилокси)пропионилокси)пропионовой кислоты (12-2) (0,48 г, 0,11 ммоль) в дихлорметане (5 мл) добавляли EDCI-HCl (0,22 г, 1,15 ммоль) и 4-диметиламинопиридин (14 мг, 0,11 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь оставляли перемешиваться при 25-30°C в течение 48 ч и полученную реакцию смесь гасили водой (30 мл), экстрагировали дихлорметаном (50x3 мл), сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт, полученный при выпаривании летучих веществ, очищали колоночной хроматографией на силикагеле (230-400) (30% этилацетат в гексане) с получением продукта 45-1 в виде бесцветного воска (200 мг, 54%).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 7.29-7.22 (m, 2H), 7.20-7.13 (m, 3H), 5.37-5.25 (m, 2H), 5.25-5.00 (m, 15H), 4.94-4.77 (m, 4H), 2.21 (t, J=7 Гц, 2H), 2.19-2.07 (m, 2H), 2.06 (s, 9H), 2.04-1.72 (m, 8H), 1.72-1.33 (m, 53H), 1.15 (d, 6H).

MS m/z (M+NH $_4$) $^+$ 1657.5.

Схема 46

Пропан-2-ил (5Z)-7-[3,5-бис-({[(2S)-2-{{[(2S)-2-{{[(2S)-2-{{[(2S)-2-{{(2S)-2-(ацетилокси)пропаноил]окси}пропаноил]окси}пропаноил]окси}пропаноил]окси}пропаноил]окси}-2-(3-{{[(2S)-2-{{[(2S)-2-{{[(2S)-2-{{[(2S)-2-{{(2S)-2-(ацетилокси)пропаноил]окси}пропаноил]окси}пропаноил]окси}пропаноил]окси}пропаноил]окси}-5-фенилпентил)циклопентил]гепт-5-еноат (46-1)



К раствору лантанопроста (43-1) (0,1 г, 0,23 ммоль) и (S)-2-[(S)-2-((S)-2-[(S)-2-((S)-2-ацетоксипропионилокси)пропионилокси]пропионилокси)пропионилокси]пропионилокси]пропионовой кислоты (13-2) (0,68 г, 0,13 ммоль) в дихлорметане (5 мл) добавляли EDCI·HCl (0,26 г, 1,13 ммоль) и 4-диметиламинопиридин (16 мг, 0,13 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь оставляли перемешиваться при 25-30°C в течение 48 ч и полученную реакцию смесь гасили водой (30 мл), экстрагировали дихлорметаном (50×3 мл), сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт, полученный при выпаривании летучих веществ, очищали колоночной хроматографией на силикагеле (230-400) (30% этилацетат в гексане) с получением продукта 46-1 в виде бесцветного воска (150 мг, 35%).

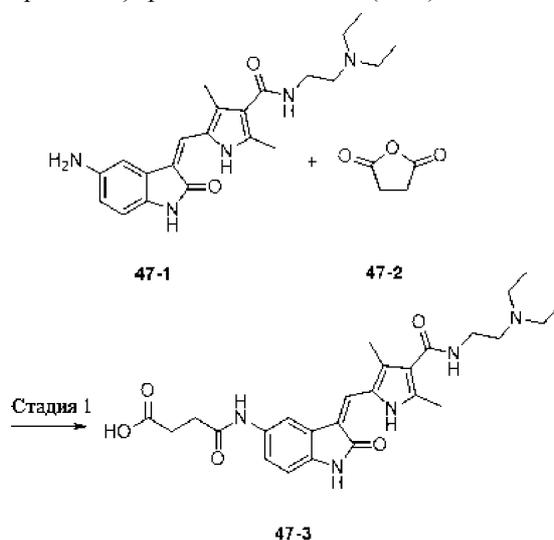
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7.28-7.22 (m, 2H), 7.19-7.12 (m, 3H), 5.37-5.25 (m, 2H), 5.25-5.01 (m, 18H), 4.94-4.78 (m, 4H), 2.21 (t, J=7 Гц, 2H), 2.19-2.07 (m, 2H), 2.06 (s, 9H), 2.04-1.72 (m, 8H), 1.72-1.34 (m, 62H), 1.15 (d, 6H).

MS m/z (M+NH₄)⁺ 1873.5.

Пример 5. Примеры синтеза монопролекарств сунитиниба.

Схема 47

3-[[3Z]-3-[(4-[[2-(Диэтиламино)этил]карбамоил]-3,5-диметил-1H-пиррол-2-ил)метилен]-2-оксо-2,3-дигидро-1H-индол-5-ил]карбамоил]пропановая кислота (47-3)



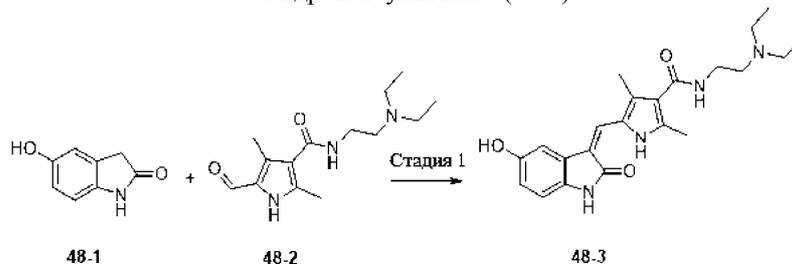
К раствору 5-[5-амино-2-оксо-1,2-дигидроиндол-(3Z)-илиденметил]-2,4-диметил-1H-пиррол-3-карбоновой кислоты (2-диэтиламиноэтил)амида (0,6 г, 0,51 ммоль) и дигидрофуран-2,5-диона (0,166 г, 1,66 ммоль) в дихлорметане (12 мл) добавляли 4-диметиламинопиридин (37 мг, 0,15 ммоль) при 0°C. После перемешивания при комнатной температуре в течение 6 ч полученную реакцию смесь фильтровали с получением продукта 47-3 в виде желтого твердого вещества (500 мг, 66%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 13.64 (s, 1H), 10.83 (s, 1H), 10.09 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.47-7.42 (m, 2H), 7.27-7.19 (dd, J=2 и 8 Гц, 1H), 6.80 (d, J=8 Гц, 1H), 3.27 (q, J=6 Гц, 2H), 2.65-2.45 (m, 10H), 2.43 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 0.97 (t, 6H).

MS m/z (M+H)⁺ 496.4.

Схема 48

5-Гидрокси-сунитиниб (48-3)



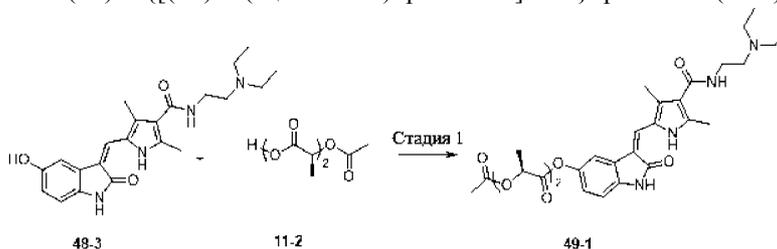
К раствору 5-гидрокси-1,3-дигидроиндол-2-она (48-1) (3,37 г, 22,61 ммоль) и 5-формил-2,4-диметил-1H-пиррол-3-карбоновой кислоты (2-диэтиламиноэтил)амида (48-2) (6,0 г, 22,61 ммоль) в этаноле (120 мл) добавляли пиперидин (0,2 мл, 2,26 ммоль) и реакцию смесь кипятили с обратным холодильником при 90°C в течение 4 ч. Затем реакцию смесь концентрировали и промывали диэтиловым эфиром (25 мл) и этилацетатом (25 мл) с получением продукта 48-3 в виде твердого вещества оранжевого цвета (5,5 г, 61%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 13.71 (s, 1H), 10.59 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.39 (t, 1H), 7.16 (d, J=2 Гц, 1H), 6.66 (d, J=8 Гц, 1H), 6.56 (dd, J=2 и 8 Гц, 1H), 3.29 (q, 2H), 2.6-2.5 (m, 6H), 2.45, (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 0.99 (t, 6H).

MS m/z (M+H)⁺ 397.3.

Схема 49

(3Z)-3-[(4-{[2-(Диэтиламино)этил]карбамоил}-3,5-диметил-1H-пиррол-2-ил)метилен]-2-оксо-2,3-дигидро-1H-индол-5-ил (2S)-2-[[[(2S)-2-(ацетилокси)пропаноил]окси]пропаноат (49-1)



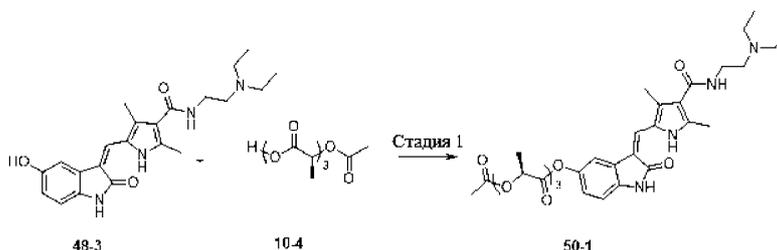
К раствору (S)-2-((S)-2-ацетоксипропионилокси)пропионовой кислоты (11-2) (0,388 г, 1,9 ммоль) в дихлорметане (5 мл) добавляли N,N-диизопропилэтиламин (0,36 мл, 1,96 ммоль), EDCI·HCl (0,363 г, 1,9 ммоль), 5-гидроксисунитиниб (48-1) (0,3 г, 0,76 ммоль) и 4-диметиламинопиридин (9 мг, 0,076 ммоль) при 0°C. После перемешивания при 25-30°C в течение 3 ч реакционную смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт, полученный после концентрирования летучих веществ, очищали препаративной ВЭЖХ с получением продукта 49-1 в виде твердого вещества оранжевого цвета (0,13 г, 29%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 13.68 (s, 1H), 10.98 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.65 (d, J=2 Гц, 1H), 7.49 (t, 1H), 6.89 (d, J=8 Гц, 1H), 6.83 (dd, J=2 и 8 Гц, 1H), 5.38 (q, J=7 Гц, 1H), 5.10 (q, J=7 Гц, 1H), 2.7-2.5 (m, 6H), 2.44, (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.09 (s, 3H), 1.64 (d, J=7 Гц, 3H), 1.46 (d, J=7 Гц, 3H), 0.99 (t, 6H).

MS m/z (M+H)⁺ 583.4.

Схема 50

(3Z)-3-[(4-{[2-(Диэтиламино)этил]карбамоил}-3,5-диметил-1H-пиррол-2-ил)метилен]-2-оксо-2,3-дигидро-1H-индол-5-ил (2S)-2-[[[(2S)-2-[[[(2S)-2-(ацетилокси)пропаноил]окси]пропаноил]окси]пропаноат (50-1)



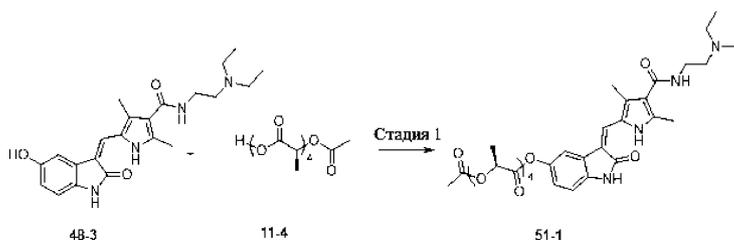
К раствору (S)-2-[(S)-2-((S)-2-ацетоксипропионилокси)пропионилокси]пропионовой кислоты (10-4) (0,52 г, 1,9 ммоль) в дихлорметане (5 мл) добавляли N,N-диизопропилэтиламин (0,36 мл, 1,96 ммоль), EDCI·HCl (0,363 г, 1,9 ммоль), 5-гидроксисунитиниб (48-3) (0,3 г, 0,76 ммоль) и 4-диметиламинопиридин (9 мг, 0,076 ммоль) при 0°C. После перемешивания при 25-30°C в течение 3 ч реакционную смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт, полученный после концентрирования летучих веществ, очищали препаративной ВЭЖХ с получением продукта 50-1 в виде твердого вещества оранжевого цвета (0,15 г, 30%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 13.68 (s, 1H), 10.98 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.65 (d, J=2 Гц, 1H), 7.49 (t, J=6 Гц, 1H), 6.89 (d, J=8 Гц, 1H), 6.84 (dd, J=2 и 8 Гц, 1H), 5.40 (q, J=1 Гц, 1H), 5.25 (q, J=1 Гц, 1H), 5.07 (q, J=1 Гц, 1H), 3.31 (q, J=6 Гц, 2H), 2.69-2.50 (m, 6H), 2.45, (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.07 (s, 3H), 1.64 (d, J=1 Гц, 3H), 1.50 (d, J=1 Гц, 3H), 1.46 (d, J=1 Гц, 3H), 0.99 (t, 6H).

MS m/z (M+H)⁺ 655.4.

Схема 51

(3Z)-3-[(4-{[2-(Диэтиламино)этил]карбамоил}-3,5-диметил-1H-пиррол-2-ил)метилен]-2-оксо-2,3-дигидро-1H-индол-5-ил (2S)-2-[[[(2S)-2-[[[(2S)-2-(ацетилокси)пропаноил]окси]пропаноил]окси]пропаноил]окси]пропаноат (51-1)



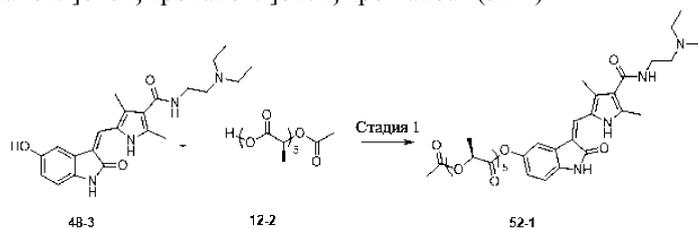
К раствору (S)-2-[(S)-2-[(S)-2-((S)-2-ацетоксипропионилокси)пропионилокси]пропионилокси]пропионовой кислоты (11-4) (0,65 г, 1,89 ммоль) в дихлорметане (5 мл) добавляли N,N-диизопропилэтиламин (0,36 мл, 1,96 ммоль), EDCI·HCl (0,363 г, 1,9 ммоль), 5-гидроксисунитиниб (48-3) (0,3 г, 0,76 ммоль) и 4-диметиламинопиридин (9 мг, 0,076 ммоль) при 0°C. После перемешивания при 25-30°C в течение 3 ч реакционную смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт, полученный при концентрировании летучих веществ, очищали препаративной ВЭЖХ с получением продукта 51-1 в виде твердого вещества оранжевого цвета (0,13 г, 23%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 13.68 (s, 1H), 10.98 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.65 (d, J=2 Гц, 1H), 7.46 (t, 1H), 6.89 (d, J=8 Гц, 1H), 6.83 (dd, J=2 и 8 Гц, 1H), 5.41 (q, J=7 Гц, 1H), 5.26 (q, J=7 Гц, 1H), 5.22 (q, J=1 Гц, 1H), 5.05 (q, J=1 Гц, 1H), 2.69-2.5 (m, 6H), 2.44, (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.07 (s, 3H), 1.64 (d, J=7 Гц, 3H), 1.51-41 (m, 9H), 0.98 (t, 6H).

MS m/z (M+H)⁺ 727.5.

Схема 52

(3Z)-3-[(4-{[2-(Диэтиламино)этил]карбамоил}-3,5-диметил-1H-пиррол-2-ил)метилен]-2-оксо-2,3-дигидро-1H-индол-5-ил (2S)-2-[[2(S)-2-[[2(S)-2-[[2(S)-2-((S)-2-ацетилокси)пропаноил]окси]пропаноил]окси]пропаноил]окси]пропаноат (52-1)



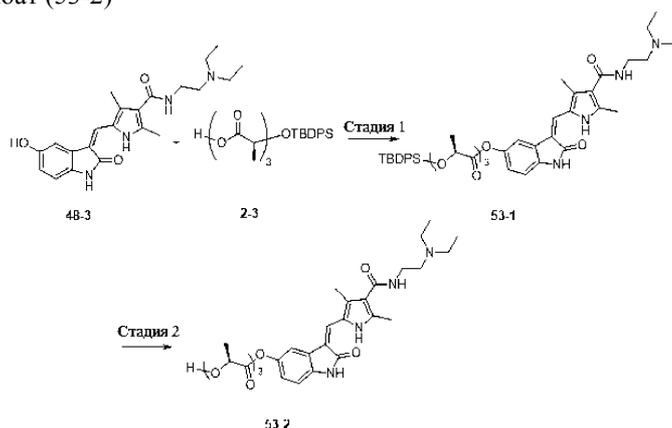
К раствору (S)-2-[(S)-2-[(S)-2-((S)-2-ацетоксипропионилокси)пропионилокси]пропионилокси]пропионовой кислоты (12-2) (0,79 г, 1,89 ммоль) в дихлорметане (5 мл) добавляли N,N-диизопропилэтиламин (0,36 мл, 1,96 ммоль), EDCI·HCl (0,36 г, 1,9 ммоль), 5-гидроксисунитиниб (48-3) (0,3 г, 0,76 ммоль) и 4-диметиламинопиридин (9 мг, 0,076 ммоль) при 0°C. После перемешивания при 25-30°C в течение 3 ч реакционную смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт, полученный при концентрировании летучих веществ, очищали препаративной ВЭЖХ с получением продукта 52-1 в виде твердого вещества оранжевого цвета (0,24 г, 40%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 13.68 (s, 1H), 10.98 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.65 (d, J=2 Гц, 1H), 7.45 (t, 1H), 6.89 (d, J=8 Гц, 1H), 6.83 (dd, J=2 и 8 Гц, 1H), 5.41 (q, J=7 Гц, 1H), 5.30-5.17 (m, 3H), 5.05 (q, J=7 Гц, 1H), 3.35-3.2 (m, 2H), 2.6-2.5 (m, 6H), 2.44, (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 1.64 (d, J=7 Гц, 3H), 1.52-40 (m, 12H), 0.98 (t, 6H).

MS m/z (M+H)⁺ 799.6.

Схема 53

(2S)-1-[[2(S)-1-[[3(Z)-3-[(4-{[2-(Диэтиламино)этил]карбамоил}-3,5-диметил-1H-пиррол-2-ил)метилен]-2-оксо-2,3-дигидро-1H-индол-5-ил]окси]-1-оксопропан-2-ил]окси]-1-оксопропан-2-ил (2S)-2-гидроксипропаноат (53-2)



Стадия 1. (S)-2-(трет-Бутилдифенилсиланилокси)пропионовой кислоты (S)-1-((S)-1-{3-[1-[4-(2-диэтиламиноэтилкарбамоил)-3,5-диметил-1Н-пиррол-2-ил]-мет-(Z)-илиден]-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-индол-5-илоксикарбонил}этоксикарбонил)этиловый эфир (53-1).

К раствору 5-гидроксисунитиниба (48-3) (0,2 г, 0,50 ммоль) и (S)-2-(трет-бутилдифенилсиланилокси)пропионовой кислоты (S)-1-((S)-1-карбокситоксикарбонил)этилового эфира (2-3) (0,35 г, 0,75 ммоль) в дихлорметане (10 мл) добавляли N,N-диизопропилэтиламин (0,2 мл, 1,109 ммоль), НАТУ (0,310 г, 0,80 ммоль) и 4-диметиламинопиридин (3 мг, 0,026 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь оставляли перемешиваться при 25-30°C в течение 2 ч и полученную реакцию смесь гасили водой (30 мл), экстрагировали дихлорметаном (50×3 мл), сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт, полученный при выпаривании летучих веществ, очищали колоночной хроматографией на силикагеле (230-400) (4% метанол в DCM) с получением продукта 53-1 в виде оранжевого твердого вещества (190 мг, 44%).

Стадия 2. (2S)-1-{[(2S)-1-{[(3Z)-3-[4-{2-(Диэтиламино)этил}карбамоил]-3,5-диметил-1Н-пиррол-2-ил]метилен]-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-индол-5-ил]окси}-1-оксопропан-2-ил]окси}-1-оксопропан-2-ил (2S)-2-гидроксипропанат (53-2).

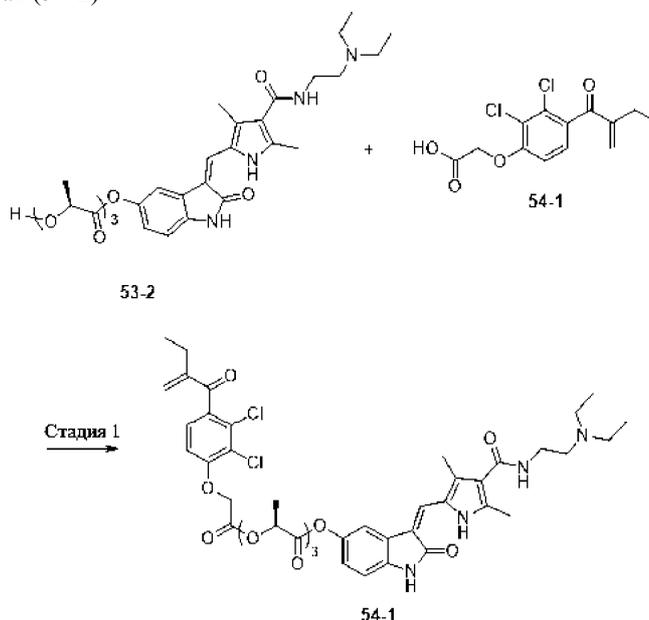
К раствору (S)-2-(трет-бутилдифенилсиланилокси)пропионовой кислоты (S)-1-((S)-1-{3-[1-[4-(2-диэтиламиноэтилкарбамоил)-3,5-диметил-1Н-пиррол-2-ил]-мет-(Z)-илиден]-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-индол-5-илоксикарбонил}этоксикарбонил)этилового эфира (53-1) (3,0 г, 3,52 ммоль) в дихлорметане (30 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (15 мл, 5 В) при 0°C. После перемешивания при комнатной температуре в течение 48 ч полученную реакцию смесь помещали на ледяную баню и нейтрализовывали триметиламином. Избыток растворителей удаляли под вакуумом, остаток разбавляли дихлорметаном и промывали водой. Неочищенный продукт, полученный при выпаривании летучих веществ, очищали колоночной хроматографией с получением продукта 53-2 в виде красновато-коричневого твердого вещества (0,7 г, 33%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11.02 (s, 1H), 7.78-7.69 (m, 2H), 7.66 (d, J=2 Гц, 1H), 6.90 (d, J=8 Гц, 1H), 6.84 (dd, J=2 и 8 Гц, 1H), 5.52 (d, J=6 Гц, 1H), 5.40 (q, J=7 Гц, 1H), 5.17 (q, J=7 Гц, 1H), 4.23 (квинтет, 1H), 3.60-3.44 (m, 2H), 3.24-2.90 (m, 6H), 2.47, (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 1.64 (d, J=1 Гц, 3H), 1.48 (d, J=1 Гц, 3H), 1.32 (d, J=7 Гц, 3H), 1.16 (t, 6H).

MS m/z (M+H)⁺ 613.4.

Схема 54

(2S)-1-{[(2S)-1-{[(3Z)-3-[4-{2-(Диэтиламино)этил}карбамоил]-3,5-диметил-1Н-пиррол-2-ил]метилен]-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-индол-5-ил]окси}-1-оксопропан-2-ил]окси}-1-оксопропан-2-ил (2S)-2-гидроксипропанат (54-2)



К раствору этакриновой кислоты (54-1) (0,098 г, 0,32 ммоль) в дихлорметане (5 мл) добавляли N,N-диизопропилэтиламин (0,1 мл, 0,65 ммоль), НАТУ (0,186 г, 0,48 ммоль), (S)-2-гидроксипропионовой кислоты (S)-1-((S)-1-{3-[1-[4-(2-диэтиламиноэтилкарбамоил)-3,5-диметил-1Н-пиррол-2-ил]-мет-(Z)-илиден]-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-индол-5-илоксикарбонил}этоксикарбонил)этиловый эфир (53-2) (0,2 г, 0,32 ммоль) и 4-диметиламинопиридин (0,0039 г, 0,032 ммоль) при 0°C. После перемешивания в течение 12 ч при комнатной температуре реакцию смесь гасили водой и экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток

затем очищали препаративной ВЭЖХ с получением продукта 54-2 в виде оранжевого твердого вещества (60 мг, 44%).

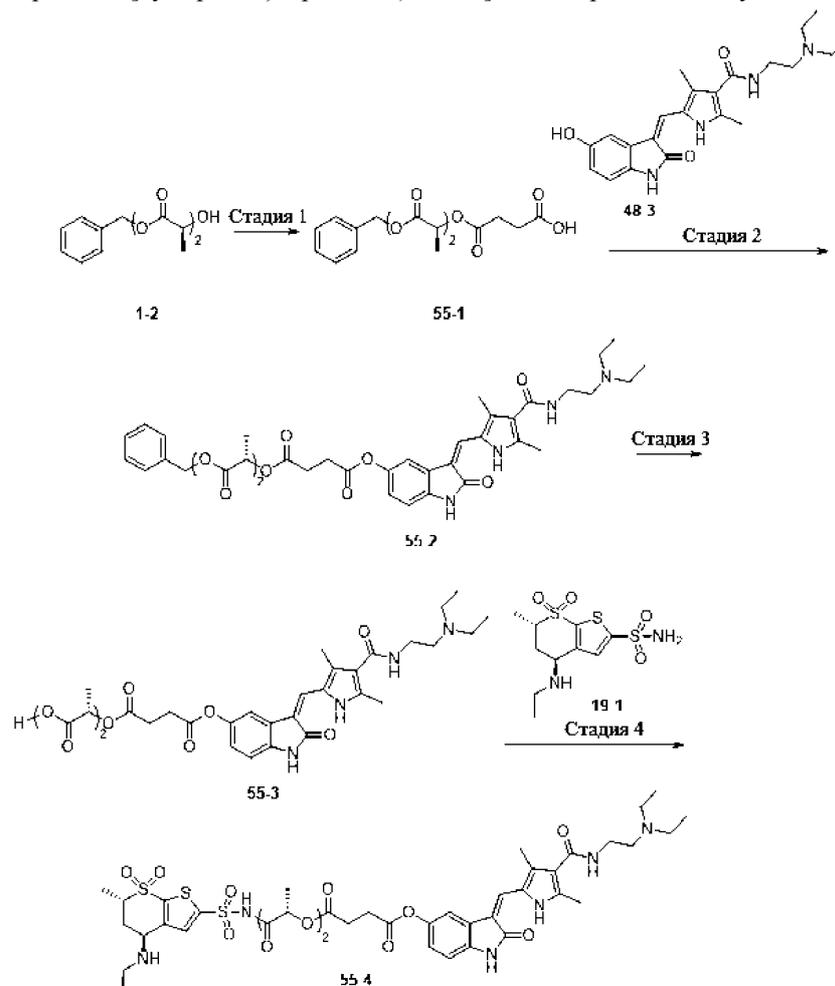
^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 13.69 (s, 1H), 10.99 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.65 (d, $J=2$ Гц, 1H), 7.52 (t, 1H), 7.31 (d, $J=9$ Гц, 1H), 7.16 (d, $J=9$ Гц, 1H), 6.89 (d, $J=8$ Гц, 1H), 6.83 (dd, $J=2$ и 8 Гц, 1H), 6.06 (s, 1H), 5.55 (s, 1H), 5.40 (q, $J=1$ Гц, 1H), 5.32-5.10 (m, 4H), 3.36-3.30 (m, 2H), 2.73-2.61 (m, 6H), 2.45 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.42-2.29 (m, 2H), 1.63 (d, $J=1$ Гц, 3H), 1.52-1.46 (m, 6H), 1.09-0.97 (m, 9H).

MS m/z (M+H) $^+$ 897.7 и 899.7.

Пример 6. Примеры синтеза бис-пролекарств дорзоламида-сунитиниба.

Схема 55

(3Z)-3-[4-{{2-(Диэтиламино)этил}карбамоил}-3,5-диметил-1Н-пиррол-2-ил)метилен]-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-индол-5-ил 1-(2S)-1-[(1S)-1-{{(2S,4S)-4-(этиламино)-2-метил-1,1-диоксо-2Н,3Н,4Н-1 λ^6 -тиено[2,3-*b*]тиопиран-6-ил}сульфонил}карбамоил)этокси]-1-оксопропан-2-ил-бутандиоат (55-4)



Стадия 1. 4-{{(2S)-1-{{(2S)-1-(Бензилокси)-1-оксопропан-2-ил}окси}-1-оксопропан-2-ил}окси}-4-оксобутановая кислота (55-1).

К раствору янтарной кислоты (0,93 г, 3,96 ммоль) в дихлорметане (10 мл) добавляли EDCI·HCl (2,27 г, 11,9 ммоль), гидроксибензотриазол (0,109 г, 0,79 ммоль), (S)-2-гидроксипропионовой кислоты (S)-1-бензилоксикарбонилэтиловый эфир (1-2) (1,0 г, 3,96 ммоль) и 4-диметиламинопиридин (48 мг, 0,39 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь оставляли перемешиваться при 25-30°C в течение 1 ч и полученную реакцию смесь гасили водой (100 мл), экстрагировали дихлорметаном (150×3 мл), сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт, полученный при выпаривании летучих веществ, очищали колоночной хроматографией на силикагеле (230-400) (3% метанол в дихлорметане) с получением бледно-желтой жидкости (1,0 г, 71%).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 12.25 (s, 1H), 7.44-7.30 (m, 5H), 5.19 (m, 3H), 5.05 (q, $J=7.2$ Гц, 1H), 2.62-2.48 (m, 4H), 1.5 (d, $J=6.8$ Гц, 3H), 1.4 (d, $J=6.8$ Гц, 3H).

MS m/z (M-H) 251.0.

Стадия 2. Янтарной кислоты (S)-1-((S)-1-бензилоксикарбонилэтоксикарбонил)этиловый эфир 3-[1-[4-(2-диэтиламиноэтилкарбамоил)-3,5-диметил-1,1-пиррол-2-ил]-мет-(Z)-илиден]-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-индол-5-иловый эфир (55-2).

К раствору 4-{{(2S)-1-{{(2S)-1-(бензилокси)-1-оксопропан-2-ил}окси}-1-оксопропан-2-ил}окси}-4-оксобутановой кислоты (55-1) (0,26 г, 0,756 ммоль) в диметилформамиде (2 мл) добавляли N,N-диизопропилэтиламин (0,19 мл, 1,05 ммоль), HATU (0,306 г, 0,807 ммоль) и гидроксисунитиниб (48-3) (0,2 г, 0,504 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь оставляли перемешиваться при 25-30°C в течение 2 ч и полученную реакцию смесь гасили водой (50 мл), экстрагировали дихлорметаном (50×3 мл), сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт, полученный при выпаривании летучих веществ, очищали колоночной хроматографией на силикагеле (5% метанол в DCM) с получением оранжевого твердого вещества (200 мг, 55%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 13.73 (s, 1H), 10.98 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.43-7.29 (m, 6H), 6.91-6.80 (m, 2H), 5.23-5.06 (m, 4H), 3.70-3.56 (m, 3H), 3.22-3.30 (m, 6H), 2.85 (dd, J=15.5, 8.9 Гц, 2H), 2.45 (d, J=14.7 Гц, 2H), 2.4-2.61 (m, 6H), 1.46 (d, J=6.8 Гц, 3H), 1.39 (d, J=7.2 Гц, 3H), 1.15 (m, 6H).

MS m/z (M+H) 731.7.

Стадия 3. (2S)-2-{{(2S)-2-[[4-{{(3Z)-3-[[4-{{2-(Диэтиламино)этил}карбамоил}-3,5-диметил-1H-пиррол-2-ил}метилен]-2-оксо-2,3-дигидро-1H-индол-5-ил}окси]-4-оксобутаноил}окси]пропаноил]-пропановая кислота (55-3).

В автоклав емкость 100 мл добавляли раствор янтарной кислоты (S)-1-((S)-1-бензилоксикарбонилэтоксикарбонил)этилового эфира 3-[1-[4-(2-диэтиламиноэтилкарбамоил)-3,5-диметил-1H-пиррол-2-ил]-мет-(Z)-илиден]-2-оксо-2,3-дигидро-1H-индол-5-илового эфира (55-2) (0,2 г, 0,27 ммоль) в метаноле (10 мл) и 10% Pd/C (40 мг, 50% влажн.) при 25-30°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре под давлением водорода (1 кг/см²) в течение 30 мин. После завершения реакции реакцию смесь фильтровали через целит. Затем летучие вещества выпаривали при пониженном давлении с получением красновато-оранжевого твердого вещества (160 мг, 91%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 13.72 (s, 1H), 10.98 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.61 (d, J=2.1 Гц, 1H), 6.91-6.80 (m, 2H), 5.11 (q, J=7.0 Гц, 1H), 4.99 (q, J=7.0 Гц, 1H), 3.54-3.65 (m, 3H), 3.1-3.32 (m, 6H), 2.91-2.74 (m, 2H), 2.45 (d, J=14.7 Гц, 2H), 2.5-2.7 (m, 6H), 1.50-1.38 (m, 6H), 1.36-1.15 (m, 6H).

MS m/z (M+H) 641.6.

Стадия 4. (3Z)-3-[[4-{{2-(Диэтиламино)этил}карбамоил}-3,5-диметил-1H-пиррол-2-ил}метилен]-2-оксо-2,3-дигидро-1H-индол-5-ил 1-(2S)-1-[(1S)-1-{{(2S,4S)-4-(этиламино)-2-метил-1,1-диоксо-2H,3H,4H-1λ⁶-тиено[2,3-b]тиопиран-6-ил}сульфонил}карбамоил)этокси]-1-оксопропан-2-илбутандиоат (55-4).

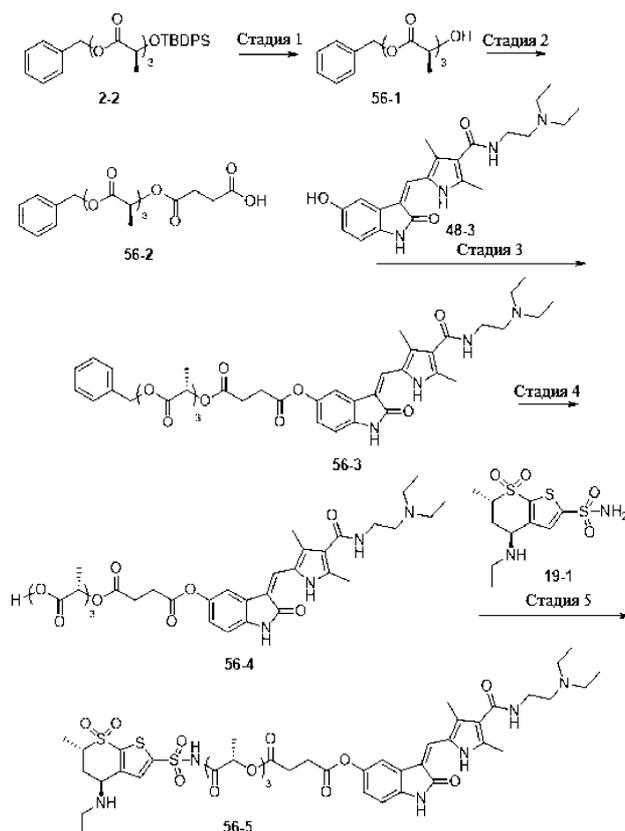
К раствору дорзоламида (19-1) (0,8 г, 2,22 ммоль) в дихлорметане (10 мл) добавляли N,N-диизопропилэтиламин (0,05 мл, 0,311 ммоль) при 0°C. После 30 мин добавляли янтарной кислоты (S)-1-((S)-1-карбоксиэтоксикарбонил)этиловый эфир 3-[1-[4-(2-диэтиламиноэтилкарбамоил)-3,5-диметил-1H-пиррол-2-ил]-мет-(Z)-илиден]-2-оксо-2,3-дигидро-1H-индол-5-иловый эфир (55-3) (0,18 г, 0,25 ммоль), EDCI·HCl (59 мг, 0,311 ммоль), гидроксисензотриазол (5 мг, 0,038 ммоль) и 4-диметиламинопиридин (0,1 мг, 0,138 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь оставляли перемешиваться при 25-30°C в течение 2 ч и полученную реакцию смесь гасили водой (100 мл), экстрагировали дихлорметаном (200×3 мл), сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт, полученный при выпаривании летучих веществ, очищали колоночной хроматографией на силикагеле (5% метанол в DCM) с получением оранжевого твердого вещества (50 мг, 38%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 13.71 (s, 1H), 10.96 (s, 1H), 7.70-7.65 (m, 2H), 7.61 (s, Гц, 1H), 7.5-7.3 (m, 1H), 6.90-6.81 (m, 2H), 5.03 (q, 1H), 4.79 (q, 1H), 3.93-3.82 (m, 2H), 3.6-3.5 (m, 2H), 2.9-3.3 (m, 6H), 2.87-2.81 (m, 2H), 2.79-2.72 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 1.48 (d, 3H), 1.36-1.00 (m, 12H), 0.88-0.86 (m, 3H).

MS m/z (M+H)⁺ 947.7.

Схема 56

(3Z)-3-[[4-{{2-(Диэтиламино)этил}карбамоил}-3,5-диметил-1H-пиррол-2-ил}метилен]-2-оксо-2,3-дигидро-1H-индол-5-ил 1-(2S)-1-{{(2S)-1-[(1S)-1-{{(2S,4S)-4-(этиламино)-2-метил-1,1-диоксо-2H,3H,4H-1λ⁶-тиено[2,3-b]тиопиран-6-ил}сульфонил}карбамоил)этокси]-1-оксопропан-2-ил}окси}-1-оксопропан-2-илбутандиоат (56-5)



Стадия 1. (2S)-1-[[[(2S)-1-(Бензилокси)-1-оксопропан-2-ил]окси]-1-оксопропан-2-ил (2S)-2-гидроксипропаноат (56-1).

К раствору (S)-2-(трет-бутилдифенилсиланилокси)пропионовой кислоты (S)-1-((S)-1-бензилоксикарбонилэтоксикарбонил)этилового эфира (2-2) (6,5 г, 11,55 ммоль) в тетрагидрофуране (65 мл) добавляли фторид тетра-н-бутиламмония (17,32 мл, 17,32 ммоль) и уксусную кислоту (1,03 мл, 17,32 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение 1 ч и полученную реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт, полученный при выпаривании летучих веществ, очищали колоночной хроматографией на силикагеле (20% этилацетат в гексане) с получением бесцветной жидкости (2,5 г, 67%).

Стадия 2. 4-[[[(2S)-1-[[[(2S)-1-[[[(2S)-1-(Бензилокси)-1-оксопропан-2-ил]окси]-1-оксопропан-2-ил]окси]-1-оксопропан-2-ил]окси]-4-оксобутановая кислота (56-2).

К раствору янтарной кислоты (1,8 г, 15,4 ммоль) в дихлорметане (20 мл) добавляли N,N-диизопропилэтиламин (4,2 мл г, 23,14 ммоль), EDCI-HCl (4,4 г, 23,14 моль), гидроксибензотриазол (212 мг, 1,54 ммоль), (2S)-1-[[[(2S)-1-(бензилокси)оксопропан-2-ил]окси]-1-оксопропан-2-ил (2S)-2-гидроксипропаноат (56-1) (2,5 г, 7,7 ммоль) и 4-диметиламинопиридин (93 мг, 0,77 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь оставляли перемешиваться при 25-30°C в течение 1 ч и полученную реакционную смесь гасили водой (100 мл), экстрагировали дихлорметаном (150×3 мл), сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт, полученный при выпаривании летучих веществ, очищали колоночной хроматографией на силикагеле (230-400) (2% метанол в DCM) с получением бесцветной жидкости (2,1 г, 65%).

Стадия 3. 1-(2S)-1-[[[(2S)-1-[[[(2S)-1-(Бензилокси)-1-оксопропан-2-ил]окси]-1-оксопропан-2-ил]окси]-1-оксопропан-2-ил (3Z)-3-[(4-[[2-(диэтиламино)этил]карбамоил]-3,5-диметил-1H-пиррол-2-ил)метилен]-2-оксо-2,3-дигидро-1H-индол-5-илбутандиоат (56-3).

К раствору 4-[[[(2S)-1-[[[(2S)-1-[[[(2S)-1-(бензилокси)-1-оксопропан-2-ил]окси]-1-оксопропан-2-ил]окси]-1-оксопропан-2-ил]окси]-4-оксобутановой кислоты (56-2) (2,0 г, 4,53 ммоль) в диметилформамиде (5 мл) добавляли N,N-диизопропилэтиламин (1,1 мл, 6,05 ммоль), HATU (1,8 г, 4,83 ммоль) и 5-гидроксисунитиниб (48-3) (1,2 г, 3,02 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 25-30°C в течение 5 ч и полученную реакционную смесь гасили водой (30 мл), экстрагировали дихлорметаном (50×3 мл), сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт, полученный при выпаривании летучих веществ, очищали хроматографией на колонке с силикагелем (230-400) (4% метанол в DCM) с получением твердого вещества красновато-коричневого цвета (1,6 г, 66%).

Стадия 4. (2S)-2-[[[(2S)-2-[[[(2S)-2-[[4-[[3Z)-3-[(4-[[2-(Диэтиламино)этил]карбамоил]-3,5-диметил-1H-пиррол-2-ил)метилен]-2-оксо-2,3-дигидро-1H-индол-5-ил]окси]-4-оксобутаноил]окси]пропаноил]-

окси}пропаноил]окси}пропановая кислота (56-4).

В автоклав емкостью 100 мл добавляли раствор 1-(2S)-1-[[2-(2S)-1-[[2-(2S)-1-(бензилокси)-1-оксопропан-2-ил]окси]-1-оксопропан-2-ил]окси]-1-оксопропан-2-ил (3Z)-3-[[4-[[2-(диэтиламино)этил]карбамоил]-3,5-диметил-1H-пиррол-2-ил]метилен]-2-оксо-2,3-дигидро-1H-индол-5-илбутандиоата (56-3) (1,5 г, 1,87 ммоль) в метаноле (30 мл) и 10% Pd/C (220 мг, 50% влажн.) при 25-30°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре под давлением водорода (1 кг/см²) в течение 30 мин. После завершения реакции реакционную смесь фильтровали через целит. Затем летучие вещества выпаривали при пониженном давлении с получением красновато-оранжевого твердого вещества 1,0 г (76%).

Стадия 5. (3Z)-3-[[4-[[2-(Диэтиламино)этил]карбамоил]-3,5-диметил-1H-пиррол-2-ил]метилен]-2-оксо-2,3-дигидро-1H-индол-5-ил 1-(2S)-1-[[2-(2S)-1-[(1S)-1-[[2-(2S,4S)-4-(этиламино)-2-метил-1,1-диоксо-2H,3H,4H-1λ⁶-тиено[2,3-b]тиопиран-6-ил]сульфонил]карбамоил]этокси]-1-оксопропан-2-ил]окси]-1-оксопропан-2-ил-бутандиоат (56-5).

К раствору дорзоламида (0,2 г, 0,555 ммоль) в дихлорметане (5 мл) добавляли N,N-диизопропилэтиламин (0,16 мл, 0,889 ммоль) при 0°C. Через 30 мин добавляли смесь янтарной кислоты (S)-1-[(S)-1-((S)-1-карбоксиэтоксикарбонил)этоксикарбонил]этилового эфира 3-[1-[4-(2-диэтиламиноэтилкарбамоил)-3,5-диметил-1H-пиррол-2-ил]-мет-(Z)-илиден]-2-оксо-2,3-дигидро-1H-индол-5-илового эфира (0,514 г, 0,722 ммоль), EDCI-HCl (0,169 г, 0,889 ммоль), гидроксibenзотриазол (15 мг, 0,111 ммоль) и 4-диметиламинопиридин (7 мг, 0,055 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь оставляли перемешиваться при 25-30°C в течение 2 ч и полученную реакционную смесь гасили водой (50 мл), экстрагировали дихлорметаном (50×3 мл), сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт, полученный при выпаривании летучих веществ, очищали колоночной хроматографией на силикагеле (5% метанол в DCM) с получением оранжевого твердого вещества (80 мг, 31%).

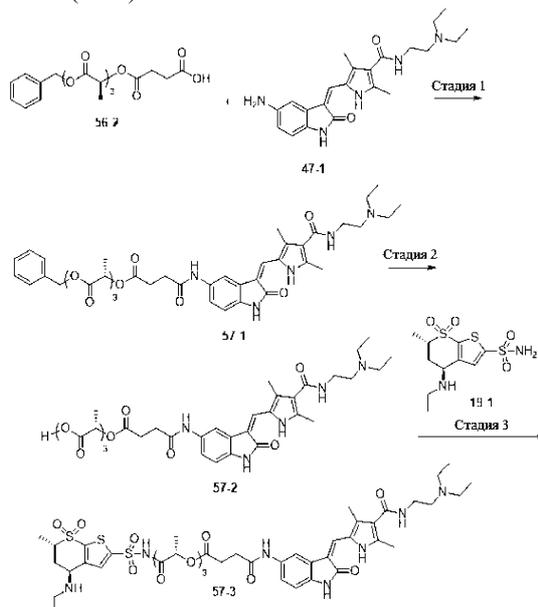
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 13.72 (s, 1H), 10.96 (s, 1H), 7.72-7.66 (m, 2H), 7.60 (d, J=2 Гц, 1H), 7.43 (s, 1H), 6.91-6.82 (m, 2H), 5.16-5.07 (m, 2H), 4.79 (q, J=7 Гц, 1H), 4.05-3.84 (m, 2H), 3.55-3.45 (m, 2H), 3.05-2.94 (m, 6H), 2.88-2.82 (m, 2H), 2.80-2.72 (m, 2H), 2.70-2.55 (m, 2H), 2.46, (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.42-2.25 (m, 2H), 1.50-1.42 (m, 6H), 1.34-1.23 (m, 6H), 1.15 (t, 6H), 1.04 (t, 3H).

MS(+) m/z (M+H)⁺ 1019.5.

MS(-) m/z (M-H)⁻ 1017.8.

Схема 57

(2S)-1-[[2-(2S)-1-[(1S)-1-[[2-(2S,4S)-4-(Этиламино)-2-метил-1,1-диоксо-2H,3H,4H-1λ⁶-тиено[2,3-b]тиопиран-6-ил]сульфонил]карбамоил]этокси]-1-оксопропан-2-ил]окси]-1-оксопропан-2-ил-3-[[3-(Z)-3-[[4-[[2-(диэтиламино)этил]карбамоил]-3,5-диметил-1,1-пиррол-2-ил]метилен]-2-оксо-2,3-дигидро-1H-индол-5-ил]карбамоил]пропаноат (57-3)



Стадия 1. N-{3-[1-[4-(2-Диэтиламиноэтилкарбамоил)-3,5-диметил-1H-пиррол-2-ил]-мет-(Z)-илиден]-2-оксо-2,3-дигидро-1H-индол-5-ил}сукцинаминовой кислоты (S)-1-[(S)-1-((S)-1-бензилоксикарбонил)этоксикарбонил]этилового эфира (57-1).

К раствору янтарной кислоты моно-{(S)-1-[(S)-1-((S)-1-бензилоксикарбонил)этоксикарбонил]этоксикарбонил}этилового эфира (56-2) (2,4 г, 5,68 ммоль) в диметилформамиде (5 мл) добавляли N,N-диизопропилэтиламин (1,3 мл, 7,58 ммоль), НАТУ (2,3 г, 6,06 ммоль) и 5-аминосунитиниб (47-1) (1,5 г, 3,79 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь оставляли перемешиваться при 25-30°C в течение 30 мин

и полученную реакционную смесь гасили водой (30 мл), экстрагировали дихлорметаном (50×3 мл), сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт, полученный при выпаривании летучих веществ, очищали колоночной хроматографией на силикагеле (230-400) (2% метанол в DCM) с получением твердого вещества красновато-коричневого цвета (2,1 г, 69%).

Стадия 2. N-{3-[1-[4-(2-Диэтиламиноэтилкарбамоил)-3,5-диметил-1Н-пиррол-2-ил]-мет-(Z)-илиден]-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-индол-5-ил}сукцинаминовой кислоты (S)-1-[(S)-1-((S)-1-карбокситоксикарбонил)этоксикарбонил]этиловый эфир (57-2).

В автоклав емкостью 100 мл добавляли раствор N-{3-[1-[4-(2-диэтиламиноэтилкарбамоил)-3,5-диметил-1Н-пиррол-2-ил]-мет-(Z)-лиден]-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-индол-5-ил}сукцинаминовой кислоты (S)-1-[(S)-1-((S)-1-бензилоксикарбонилэтоксикарбонил)-этоксикарбонил]этиловый эфир (57-1) (1,5 г, 1,87 ммоль) в метаноле (30 мл) и 10% Pd/C (220 мг, 50% влажн.) при 25-30°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре под давлением водорода (1 кг/см²) в течение 30 мин. После завершения реакции реакционную смесь фильтровали через целит. Затем летучие вещества выпаривали при пониженном давлении с получением красновато-оранжевого твердого вещества (0,9 г, 69%).

Стадия 3. (2S)-1-[(2S)-1-[(1S)-1-[(2S,4S)-4-(Этиламино)-2-метил-1,1-диоксо-2Н,3Н,4Н-1λ⁶-тиено[2,3-b]тиопиран-6-ил]сульфонил}карбамоил]этокси]-1-оксопропан-2-ил]окси]-1-оксопропан-2-ил-3-[(3S)-3-[(4-{2-(диэтиламино)этил}карбамоил)-3,5-диметил-1Н-пиррол-2-ил]метилен]-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-индол-5-ил]карбамоил]пропаноат (57-3).

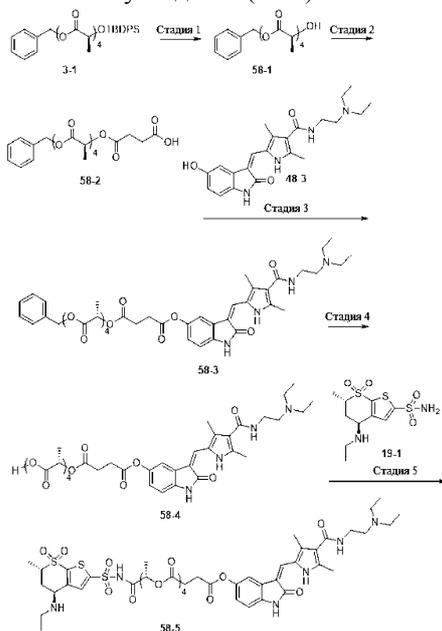
К раствору дорзоламида (19-1) (0,15 г, 0,416 ммоль) в дихлорметане (5 мл) добавляли N,N-диизопропилэтиламин (0,12 мл, 0,666 ммоль) при 0°C. Через 30 мин добавляют N-{3-[1-[4-(2-диэтиламиноэтилкарбамоил)-3,5-диметил-1Н-пиррол-2-ил]-мет-(Z)-илиден]-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-индол-5-ил}сукцинаминовой кислоты (S)-1-[(S)-1-((S)-1-карбокситоксикарбонил)этоксикарбонил]этиловый эфир (57-2) (0,385 г, 0,541 ммоль), EDCI·HCl (0,127 г, 0,666 ммоль), гидроксibenзотриазол (11 мг, 0,0833 ммоль) и 4-диметиламинопиридин (5 мг, 0,0416 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь оставляли перемешиваться при 25-30°C в течение 2 ч и полученную реакционную смесь гасили водой (50 мл), экстрагировали дихлорметаном (50×3 мл), сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт, полученный при выпаривании летучих веществ, очищали колоночной хроматографией на силикагеле (5% метанол в DCM) с получением оранжевого твердого вещества (110 мг, 25%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 13.70 (s, 1H), 10.85 (s, 1H), 9.87 (s, 1H), 7.93 (bs, 1H), 7.65 (t, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.41 (bs, 1H), 7.21-7.15 (m, 1H), 6.81 (d, 1H), 5.13-5.04 (m, 2H), 4.79 (q, J=7 Гц, 1H), 3.98-3.82 (m, 2H), 3.5-3.4 (m, 2H), 3.05-2.85 (m, 6H), 2.75-2.55 (m, 6H), 2.45, (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.40-2.23 (m, 2H), 1.50-1.40 (m, 6H), 1.35-1.24 (m, 6H), 1.13 (t, 6H), 1.04 (t, 3H).

MS(+) m/z (M+H)⁺ 1018.7 и (M+2H)⁺⁺ 510.0.

Схема 58

(3Z)-3-[4-{2-(Диэтиламино)этил}карбамоил]-3,5-диметил-1Н-пиррол-2-ил]метилен]-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-индол-5-ил-1-(2S)-1-[(2S)-1-[(2S)-1-[(1S)-1-[(2S,4S)-4-(этиламино)-2-метил-1,1-диоксо-2Н,3Н,4Н-1λ⁶-тиено[2,3-b]тиопиран-6-ил]сульфонил}карбамоил]этокси]-1-оксопропан-2-ил]окси]-1-оксопропан-2-ил]окси]-1-оксопропан-2-ил]бутандиоат (58-5)



Стадия 1. (S)-2-Гидроксипропионовой кислоты (S)-1-[(S)-1-((S)-1-бензилоксикарбонилэтоксикарбонил)этоксикарбонил]этиловый эфир (58-1).

К раствору (S)-2-(трет-бутилдифенилсиланилокси)пропионовой кислоты (S)-1-[(S)-1-((S)-1-бензилоксикарбонилэтоксикарбонил)этоксикарбонил]этилового эфира (3-1) (11,0 г, 0,0173 моль) в тетрагидрофуране (110 мл) добавляли фторид тетра-н-бутиламмония (25,6 мл, 1,0 М, 0,0259 моль) и уксусную кислоту (1,5 мл, 0,0259 моль) при 0°C. Реакционную смесь оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение 1 ч и полученную реакцию смесь концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт, полученный при выпаривании летучих веществ, очищали колоночной хроматографией на силикагеле (20% Этилацетат в гексане) с получением продукта в виде бесцветной жидкости (5,5 г, 80%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7.44-7.30 (m, 5H), 5.49 (d, J=5.9 Гц, 1H), 5.23-5.07 (m, 5H), 4.26-4.15 (m, 1H), 1.43 (dd, J=13.1, 7.0 Гц, 9H), 1.28 (d, J=6.8 Гц, 3H).

MS m/z (M+NH₄⁺) 414.0.

Стадия 2. Янтарной кислоты моно-((S)-1-[(S)-1-((S)-1-бензилоксикарбонилэтоксикарбонил)этоксикарбонил]этилового эфира (58-2).

К раствору янтарной кислоты (1,7 г, 15,1 ммоль) в дихлорметане (10 мл) добавляли N,N-диизопропилэтиламин (4 мл, 22,7 ммоль), EDCI-HCl (4,33 г, 22,7 ммоль), гидроксibenзотриазол (208 мг, 1,51 ммоль), (S)-2-гидроксипропионовой кислоты (S)-1-[(S)-1-((S)-1-бензилоксикарбонилэтоксикарбонил)этоксикарбонил]этиловый эфир (58-1) (3 г, 7,5 ммоль) и 4-диметиламинопиридин (92 мг, 0,75 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь оставляли перемешиваться при 25-30°C в течение 1 ч и полученную реакцию смесь гасили водой (100 мл), экстрагировали дихлорметаном (150×3 мл), сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт, полученный при выпаривании летучих веществ, очищали хроматографией на колонке с силикагелем (230-400) (2% метанол в DCM) с получением бесцветной жидкости (2,5 г, 66%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12.25 (s, 1H), 7.43-7.30 (m, 5H), 5.24-5.16 (m, 5H), 5.17 (q, J=7.2, 1H), 2.67-2.47 (m, 4H), 1.50-1.33 (m, 12H).

MS m/z (M+NH₄⁺) 514.6.

Стадия 3. Янтарной кислоты (S)-1-[(S)-1-[(S)-1-((S)-1-бензилоксикарбонилэтоксикарбонил)этоксикарбонил]этилового эфира 3-[1-[4-(2-диэтиламино-этилкарбамоил)-3,5-диметил-1H-пиррол-2-ил]-мет-(Z)-илиден]-2-оксо-2,3-дигидро-1,1-индол-5-илового эфира (58-3).

К раствору янтарной кислоты моно-((S)-1-[(S)-1-[(S)-1-((S)-1-бензилоксикарбонилэтоксикарбонил)этоксикарбонил]этилового эфира (1,8 г, 3,7 ммоль) в диметилформамиде (5 мл) добавляли N,N-диизопропилэтиламин (0,19 мл, 1,05 ммоль), HATU (1,5 г, 4,0 ммоль) и 5-гидроксисунитиниб (1,0 г, 2,5 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь оставляли перемешиваться при 25-30°C в течение 2 ч и полученную реакцию смесь гасили водой (50 мл), экстрагировали дихлорметаном (50×3 мл), сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт, полученный при выпаривании летучих веществ, очищали колоночной хроматографией на силикагеле (5% метанол в DCM) с получением красновато-коричневого твердого вещества (1,5 г, 68%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9.08 (s, 1H), 7.76-7.73 (m, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.61 (d, J=2.1 Гц, 1H), 7.43-7.29 (m, 6H), 6.92-6.80 (m, 2H), 5.25-5.08 (m, 6H), 3.56 (m, 3H), 3.23 (m, 6H), 2.91-2.82 (m, 2H), 2.81-2.70 (m, 2H), 2.45 (d, J=14.4 Гц, 6H), 1.50-1.37 (m, 12H), 1.26-1.21 (m, 6H).

MS m/z (M+H) 875.7.

Стадия 4. Янтарной кислоты (S)-1-[(S)-1-[(S)-1-((S)-1-карбокситоксикарбонил)этоксикарбонил]этоксикарбонил]этилового эфира 3-[1-[4-(2-диэтиламино-этилкарбамоил)-3,5-диметил-1H-пиррол-2-ил]-мет-(Z)-илиден]-2-оксо-2,3-дигидро-1H-индол-5-илового эфира (58-4).

В автоклав емкостью 100 мл добавляли раствор янтарной кислоты (S)-1-[(S)-1-[(S)-1-((S)-1-бензилоксикарбонилэтоксикарбонил)этоксикарбонил]этилового эфира 3-[1-[4-(2-диэтиламиноэтилкарбамоил)-3,5-диметил-1H-пиррол-2-ил]-мет-(Z)-илиден]-2-оксо-2,3-дигидро-1H-индол-5-илового эфира (58-3) (1 г, 1,14 ммоль) в метаноле (20 мл) и 10% Pd/C (150 мг, 50% влажный) при 25-30°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре под давлением водорода (1 кг/см²) в течение 30 мин. После завершения реакции реакцию смесь фильтровали через целит. Затем летучие вещества выпаривали при пониженном давлении с получением красновато-оранжевого твердого вещества (0,8 г, 89%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 13.8 (s, 1H), 10.97 (s, 1H), 7.8 (m, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 6.80-6.90 (m, 2H), 5.25-5.09 (m, 4H), 4.92 (q, J=6.8 Гц, 1H), 3.54 (d, J=6.3 Гц, 2H), 3.1-3.3 (m, 6H), 2.98-2.6 (m, 4H), 2.3-2.5 (m, 6H), 1.48-1.30 (m, 12H), 1.25-1.19 (6H).

MS m/z (M+H) 785.9.

Стадия 5. (3Z)-3-[(4-{[2-(Диэтиламино)этил]карбамоил}-3,5-диметил-1H-пиррол-2-ил)метилен]-2-оксо-2,3-дигидро-1H-индол-5-ил 1-(2S)-1-[(2S)-1-[(1S)-1-[(2S,4S)-4-(этиламино)-2-метил-1,1-диоксо-2H,3H,4H-1λ⁶-тиено[2,3-b]тиопиран-6-ил]сульфонил]карбамоил]этокси]-1-оксопропан-2-

ил]окси}-1-оксопропан-2-ил]окси}-1-оксопропан-2-илбутандиоат (58-5).

К раствору дорзоламида (19-1) (0,3 г, 0,83 ммоль) в дихлорметане (5 мл) добавляли N,N-диизопропилэтиламин (0,25 мл, 1,33 ммоль) при 0°C. Через 30 мин добавляли янтарной кислоты (S)-1-[(S)-1-[(S)-1-((S)-1-карбокситоксикарбонил)этоксикарбонил]этоксикарбонил]этиловый эфир 3-[1-[4-(2-диэтиламино-этилкарбамоил)-3,5-диметил-1Н-пиррол-2-ил]-мет-Z)-илиден]-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-индол-5-иловый эфир (58-4) (0,85 г, 1,08 ммоль), EDCI-HCl (0,25 г, 1,33 ммоль), гидроксибензотриазол (23 мг, 0,166 ммоль) и 4-диметиламинопиридин (10 мг, 0,08 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь оставляли перемешиваться при 25-30°C в течение 2 ч и полученную реакцию смесь гасили водой (100 мл), экстрагировали дихлорметаном (200×3 мл), сушили над сульфатом натрия, и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт, полученный при выпаривании летучих веществ, очищали колоночной хромовой хроматографией на силикагеле (5% метанол в DCM) с получением оранжевого твердого вещества (350 мг, 38%).

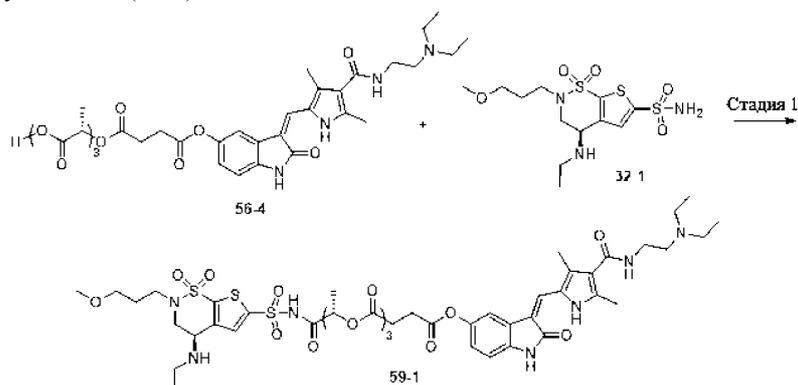
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 13.72 (s, 1H), 10.96 (s, 1H), 7.74-7.67 (m, 2H), 7.60 (d, J=2 Гц, 1H), 7.52-7.41 (m, 1H), 6.90-6.82 (m, 2H), 5.21-5.04 (m, 3H), 4.79 (q, J=7 Гц, 1H), 4.2-3.8 (m, 2H), 3.57-3.44 (m, 2H), 3.25-2.95 (m, 6H), 2.87-2.81 (m, 2H), 2.80-2.72 (m, 2H), 2.70-2.55 (m, 2H), 2.46, (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.42-2.24 (m, 2H), 1.50-1.42 (m, 9H), 1.34 (d, 3H), 1.29 (d, 3H), 1.18 (t, 6H), 1.06 (t, 3H).

MS(+) m/z (M+H)⁺ 1091.6.

Пример 7. Примеры синтеза бис-пролекарств бринзоламида-сунитиниба.

Схема 59

(3Z)-3-[(4-{[2-(Диэтиламино)этил]карбамоил}-3,5-диметил-1Н-пиррол-2-ил)метилен]-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-индол-5-ил 1-(2S)-1-[[[(2S)-1-[(1S)-1-[(4R)-4-(этиламино)-2-(3-метоксипропил)-1,1-диоксо-2Н,3Н,4Н-1λ⁶-тиено[3,2-е][1,2]тиазин-6-ил]сульфонил]карбамоил]этокси]-1-оксопропан-2-ил]окси]-1-оксопропан-2-илбутандиоат (59-1)



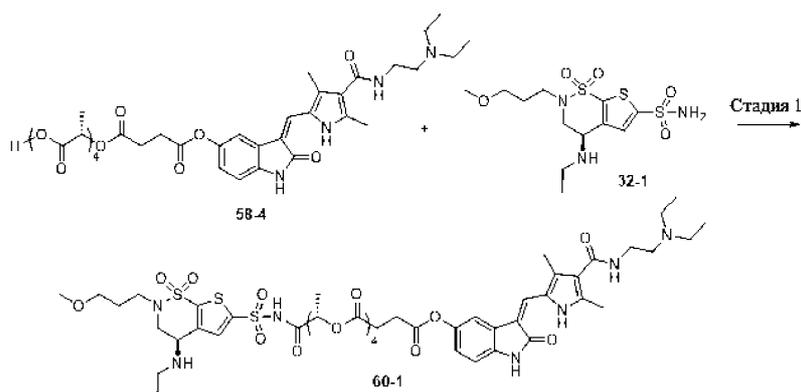
К раствору бринзоламида (32-1) (0,2 г, 0,52 ммоль) и янтарной кислоты (S)-1-[(S)-1-((S)-1-карбокситоксикарбонил)этоксикарбонил]этилового эфира 3-[1-[4-(2-диэтиламиноэтилкарбамоил)-3,5-диметил-1Н-пиррол-2-ил]-мет-(Z)-илиден]-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-индол-5-илового эфира (56-4) (0,48 г, 0,677 ммоль) в дихлорметане (10 мл) добавляли EDCI-HCl (0,149 г, 0,783 ммоль), гидроксибензотриазол (14 мг, 0,104 ммоль) и 4-диметиламинопиридин (6 мг, 0,052 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь оставляли перемешиваться при 25-30°C в течение 2 ч и полученную реакцию смесь гасили водой (50 мл), экстрагировали дихлорметаном (50×3 мл), сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт, полученный при выпаривании летучих веществ, очищали колоночной хроматографией на силикагеле (6% метанол в DCM) с получением оранжевого твердого вещества (150 мг, 26%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 13.72 (s, 1H), 10.96 (s, 1H), 7.71 (bs, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.60 (d, J=2 Гц, 1H), 7.51 (t, 1H), 6.90-6.82 (m, 2H), 5.15-5.04 (m, 2H), 4.79 (q, J=7 Гц, 1H), 4.15-4.00 (m, 1H), 3.85-3.70 (m, 2H), 3.60-3.45 (m, 2H), 3.45-3.35 (m, 2H), 3.22 (s, 3H), 3.22-3.05 (m, 6H), 2.86-2.80 (m, 2H), 2.80-2.73 (m, 2H), 2.70-2.55 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 1.77 (квintет, 2H), 1.50-1.42 (m, 6H), 1.28 (d, 3H), 1.20 (t, 6H), 1.03 (t, 3H).

MS(+) m/z (M+H)⁺ 1078.6 и (M+2H)⁺⁺ 539.9.

Схема 60

(3Z)-3-[(4-{[2-(Диэтиламино)этил]карбамоил}-3,5-диметил-1Н-пиррол-2-ил)метилен]-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-индол-5-ил 1-(2S)-1-[[[(2S)-1-[(2S)-1-[(1S)-1-[(4R)-4-(этиламино)-2-(3-метоксипропил)-1,1-диоксо-2Н,3Н,4Н-1λ⁶-тиено[3,2-е][1,2]тиазин-6-ил]сульфонил]карбамоил]этокси]-1-оксопропан-2-ил]окси]-1-оксопропан-2-ил]окси]-1-оксопропан-2-илбутандиоат (60-1)



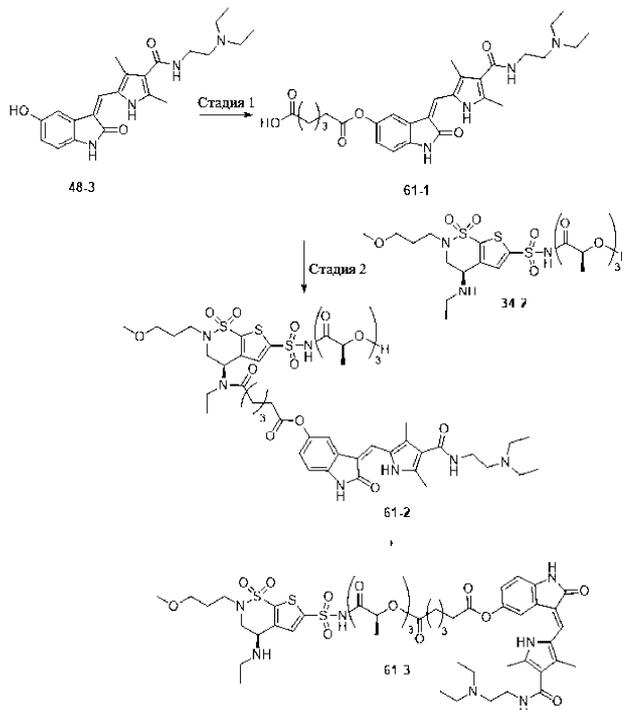
К раствору бринзоламида (32-1) (0,2 г, 0,52 ммоль) и янтарной кислоты (S)-1-((S)-1-((S)-1-((S)-1-карбоксиэтоксикарбонил)этоксикарбонил)этоксикарбонил)этилового эфира 3-[1-[4-(2-диэтиламиноэтилкарбамоил)-3,5-диметил-1H-пиррол-2-ил]-мет-(Z)-илиден]-2-оксо-2,3-дигидро-1H-индол-5-илового эфира (58-4) (0,56 г, 0,71 ммоль) в дихлорметане (10 мл) добавляли EDCI·HCl (0,149 г, 0,78 ммоль), гидроксибензотриазол (14 мг, 0,10 ммоль) и 4-диметиламинопиридин (6 мг, 0,052 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь оставляли перемешиваться при 25-30°C в течение 2 ч и полученную реакционную смесь гасили водой (50 мл), экстрагировали дихлорметаном (50×3 мл), сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт, полученный при выпаривании летучих веществ, очищали хроматографией на колонке с силикагелем (230-400) (6% метанол в DCM) с получением оранжевого твердого вещества (280 мг, 46%).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 13.73 (s, 1H), 10.97 (s, 1H), 7.72 (bs, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.60 (d, J=2 Гц, 1H), 7.50 (bs, 1H), 6.89-6.81 (m, 2H), 5.19-5.03 (m, 3H), 4.79 (q, J=7 Гц, 1H), 4.15-4.00 (m, 1H), 3.8-3.7 (m, 2H), 3.56-3.45 (m, 2H), 3.45-3.35 (m, 2H), 3.22 (s, 3H), 3.22-3.06 (m, 6H), 2.86-2.80 (m, 2H), 2.80-2.72 (m, 2H), 2.70-2.55 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 1.79 (квintет, 2H), 1.50-1.43 (m, 9H), 1.28 (d, 3H), 1.19 (t, 6H), 1.02 (t, 3H).

MS(+) m/z (M+H) $^+$ 1151.2.

Схема 61

(3Z)-3-[(4-{[2-(Диэтиламино)этил]карбамоил}-3,5-диметил-1H-пиррол-2-ил)метилен]-2-оксо-2,3-дигидро-1H-индол-5-ил 5-{этил[(4R)-6-{[(2S)-2-{(2S)-2-{(2S)-2-гидроксипропаноил)окси}пропаноил]-окси}пропанамидо]сульфонил}-2-(3-метоксипропил)-1,1-диоксо-2H,3H,4H-1 λ^6 -тиено[3,2-e][1,2]тиазин-4-ил]карбамоил}пентаноат (61-2) и (3Z)-3-[(4-{[2-(диэтиламино)этил]карбамоил}-3,5-диметил-1H-пиррол-2-ил)метилен]-2-оксо-2,3-дигидро-1H-индол-5-ил 1-(2S)-1-{(2S)-1-[(1S)-1-{(4R)-4-(этиламино)-2-(3-метоксипропил)-1,1-диоксо-2H,3H,4H-1 λ^6 -тиено[3,2-e][1,2]тиазин-6-ил]сульфонил}карбамоил)этокси]-1-оксопропан-2-ил)окси}-1-оксопропан-2-илгександиоат (61-3)



Стадия 1. Гександиовой кислоты моно-{3-[1-[4-(2-диэтиламиноэтилкарбамоил)-3,5-диметил-1,1-пиррол-2-ил]-мет-(Z)-илиден]-2-оксо-2,3-дигидро-1H-индол-5-ил}овый эфир (61-1).

К раствору гександиовой кислоты (0,368 г, 2,52 ммоль) в дихлорметане (20 мл) добавляли N,N-диизопропилэтиламин (0,69 мл, 3,78 ммоль), НАТУ (1,15 г, 3,02 ммоль), 5-гидроксисунитиниб (48-3) (0,1 г, 2,52 моль) и 4-диметиламинопиридин (30 мг, 0,25 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь оставляли перемешиваться при 25-30°C в течение 1 ч и полученную реакцию смесь гасили водой (100 мл), экстрагировали дихлорметаном (150×3 мл), сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт, полученный при выпаривании летучих веществ, очищали колоночной хроматографией на силикагеле (230-400) (8% метанол в дихлорметане) с получением оранжевого твердого вещества (500 мг, 37%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 13.67 (s, 1H), 12.03 (s, 1H), 10.93 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.49 (t, J=5.6 Гц, 1H), 6.90-6.82 (m, 2H), 2.67-2.53 (m, 4H), 2.43 (m, 6H), 1.63 (m, 4H), 1.02 (t, J=7.1 Гц, 6H). MS m/z (M+H) 525.3.

Стадия 2. (3Z)-3-[(4-{[2-(Диэтиламино)этил]карбамоил}-3,5-диметил-1H-пиррол-2-ил)метилен]-2-оксо-2,3-дигидро-1H-индол-5-ил 5-{этил[(4R)-6-{{(2S)-2-{{(2S)-2-{{(2S)-2-гидроксипропаноил}окси}-пропаноил}окси}пропанамидо}сульфонил}-2-(3-метоксипропил)-1,1-диоксо-2H,3H,4H-1λ⁶-тиено[3,2-e][1,2]тиазин-4-ил]карбамоил}пентаноат (61-2) и (3Z)-3-[(4-{[2-(диэтиламино)этил]карбамоил}-3,5-диметил-1H-пиррол-2-ил)метилен]-2-оксо-2,3-дигидро-1H-индол-5-ил 1-(2S)-1-{{(2S)-1-[(1S)-1-{{(4R)-4-(этиламино)-2-(3-метоксипропил)-1,1-диоксо-2H,3H,4H-1λ⁶-тиено[3,2-e][1,2]тиазин-6-ил}сульфонил}карбамоил}этокси]-1-оксопропан-2-ил}окси]-1-оксопропан-2-ил}гександиоат (61-3).

К раствору гександиовой кислоты моно-{3-[1-[4-(2-диэтиламиноэтилкарбамоил)-3,5-диметил-1H-пиррол-2-ил]-мет-(Z)-илиден]-2-оксо-2,3-дигидро-1H-индол-5-ил}ового эфира (61-1) (0,272 г, 0,52 ммоль) в диметилформамиде (5 мл) добавляли N,N-диизопропилэтиламин (0,15 мл, 0,80 ммоль), НАТУ (0,228 г, 0,60 ммоль), (2S)-1-[(1S)-1-{{(4R)-4-(этиламино)-2-(3-метоксипропил)-1,1-диоксо-2H,3H,4H-1λ⁶-тиено[3,2-e][1,2]тиазин-6-ил}сульфонил}карбамоил}этокси]-1-оксопропан-2-ил (2S)-2-гидроксипропаноат (34-2) (0,24 г, 0,40 ммоль) и 4-диметиламинопиридин (30 мг, 0,25 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь оставляли перемешиваться при 25-30°C в течение 1 ч и полученную реакцию смесь гасили водой (100 мл), экстрагировали дихлорметаном (150×3 мл), сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенную смесь, полученную при выпаривании летучих веществ, очищали колоночной хроматографией на силикагеле (10% метанол в дихлорметане) с получением соединений 61-2 (35 мг) и 61-3 (35 мг) (18%).

61-2: ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 13.67 (s, 1H), 10.9 (bs, 1H), 7.68 (s, 2H), 7.64 (bs, 1H), 7.42 (t, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.9-6.8 (m, 2H), 5.4 (bs, 1H), 5.01 (q, 1H), 4.77 (q, 1H), 4.19 (квintет, 1H), 3.84-3.65 (m, 2H), 3.5-3.25 (m, nH), 2.6-2.4 (m, 12H), 1.82 (квintет, 2H), 1.75-1.60 (m, 4H), 1.46 (d, 3H), 1.27 (d, 3H), 1.20-1.05 (m, 2H), 1.00-0.92 (m, 9H).

MS(+) m/z (M+H)⁺ 1106.8.

61-3: ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 13.73 (s, 1H), 10.95 (s, 1H), 9.3-8.9 (bs, 1H), 7.80-7.68 (m, 2H), 7.63 (d, J=2 Гц, 1H), 7.50 (bs, 1H), 6.89-6.82 (m, 2H), 5.11-5.02 (m, 2H), 4.79 (q, J=7 Гц, 1H), 4.15-3.95 (m, 1H), 3.84-3.65 (m, 2H), 3.64-3.55 (m, 2H), 3.4-3.1 (m, 12H), 2.7-2.5 (m, 4H), 2.47 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 1.81 (квintет, 2H), 1.75-1.60 (m, 4H), 1.48 (d, 3H), 1.44 (d, 3H), 1.29 (d, 3H), 1.21 (t, 6H), 1.00 (t, 3H).

MS(+) m/z (M+H)⁺ 1106.7.

Пример 8. Общие пути синтеза соединений формулы I и формулы II.

Схема 62

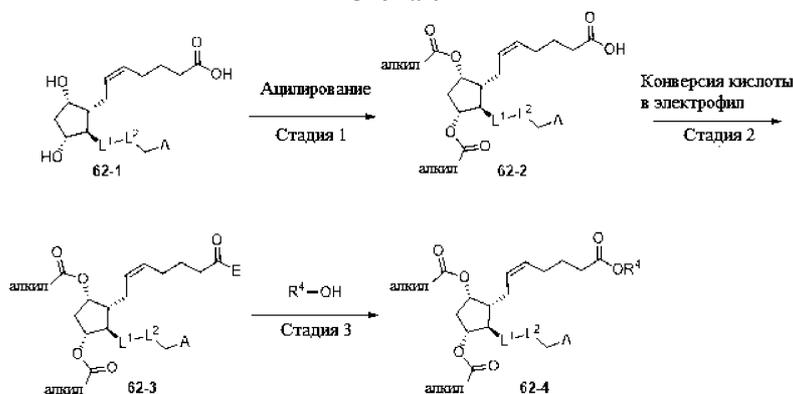


Схема 62: Соединение по настоящему изобретению может быть получено, например, из простагландина. На стадии 1 гидроксильные группы простагландина (62-1) ацилируют, как известно в данной области, для получения защищенных соединений (62-2). На стадии 2 защищенные соединения (62-2) превращают в активированный электрофил (62-3), как это известно в данной области, для последующего

взаимодействия с соответствующим образом замещенным спиртом на стадии 3 с получением сложного эфира (62-4), который в типичном варианте выполнения изобретения является гидрофобным, с получением соединения формулы I. На стадии 1, если гидроксильная группа присутствует на L^2 , то она ацилируется.

Схема 63

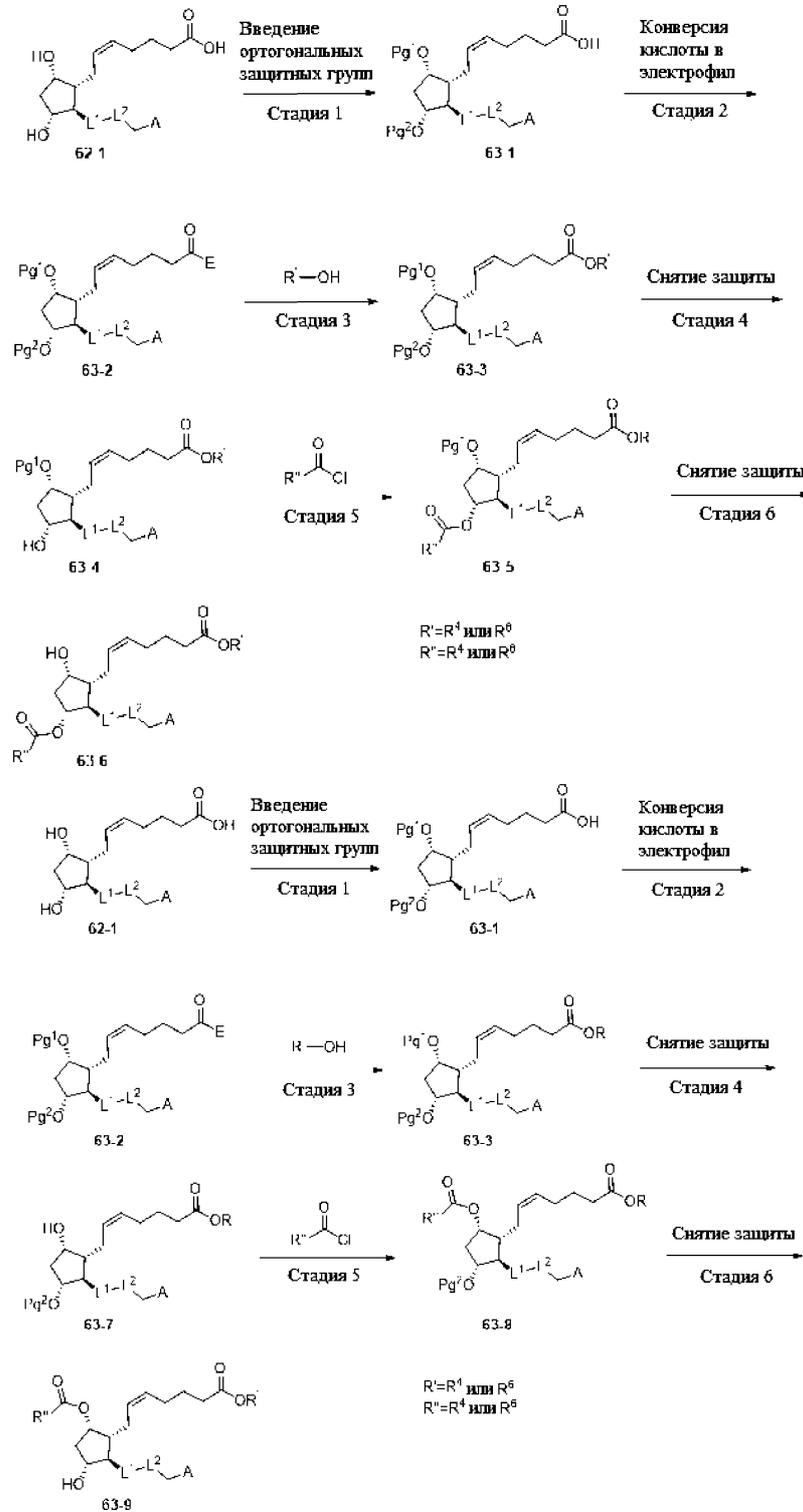
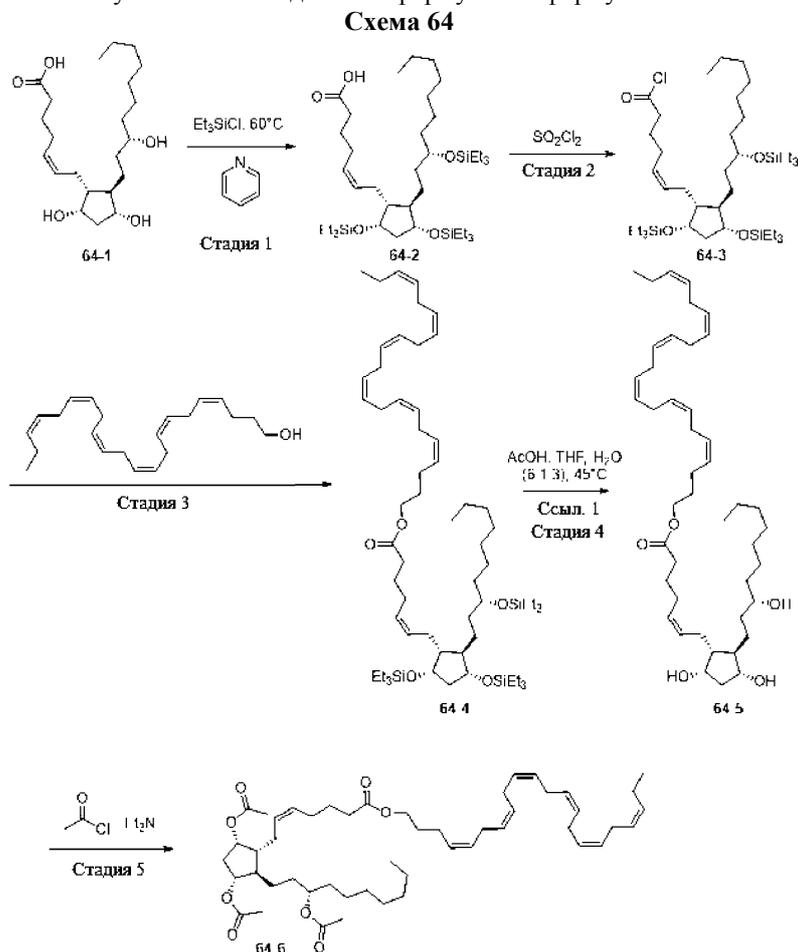


Схема 63: Соединение по настоящему изобретению может быть получено с множеством различных заместителей, например из простагландина. На стадии 1 гидроксильные группы простагландина (62-1) ортогонально защищают, как это известно в данной области, для получения защищенных соединений (63-1). На стадии 2 защищенные соединения (63-1) превращают в активированный электрофил (63-2), как это известно в данной области, для последующего взаимодействия с соответствующим образом замещенным спиртом на стадии 3 с получением сложного эфира (63-3). На стадии 4 с простагландина изби-

рательно снимают защиту с образованием селективно защищенных соединений (63-4 или 63-7). На стадии 5 простагландин (63-4 или 63-7) подвергают взаимодействию с соответствующим образом замещенным ацилхлоридом с получением сложного эфира (63-5 или 63-8). На стадии 6 с простагландина (63-5 или 63-8) дополнительно снимают защиту с получением соединения формулы I (63-6) или формулы II (63-7) в зависимости от выбранного ацилхлорида и спирта.

Пример 9. Типичные пути синтеза соединений формулы I и формулы II.



1. W. R. Roush and S. Russo-Rodriguez, *J. Org. Chem.*, 52, 598 (1987)

Схема 64: Соединение по настоящему изобретению может быть получено, например, из простагландина. На стадии 1 гидроксильные группы простагландина (64-1) защищают, как это известно в данной области, с помощью силилхлорида с получением защищенных соединений (64-2). На стадии 2 соответствующим образом замещенную карбоновую кислоту (64-2) подвергают взаимодействию с тионилхлоридом, как это известно в данной области, с получением ацилхлорида (64-3). На стадии 3 соответствующим образом замещенный ацилхлорид (64-3) подвергают взаимодействию со спиртом с получением сложного эфира (64-4), который в типичном варианте выполнения изобретения является гидрофобным. На стадии 4 с соответствующим образом замещенных силиловых эфиров (64-5) снимают защиту с образованием гидроксильных соединений (64-5). На стадии 5 соответствующим образом замещенный спирт (65-5) ацилируют, как это известно в данной области, с получением соединения (64-6) формулы I.

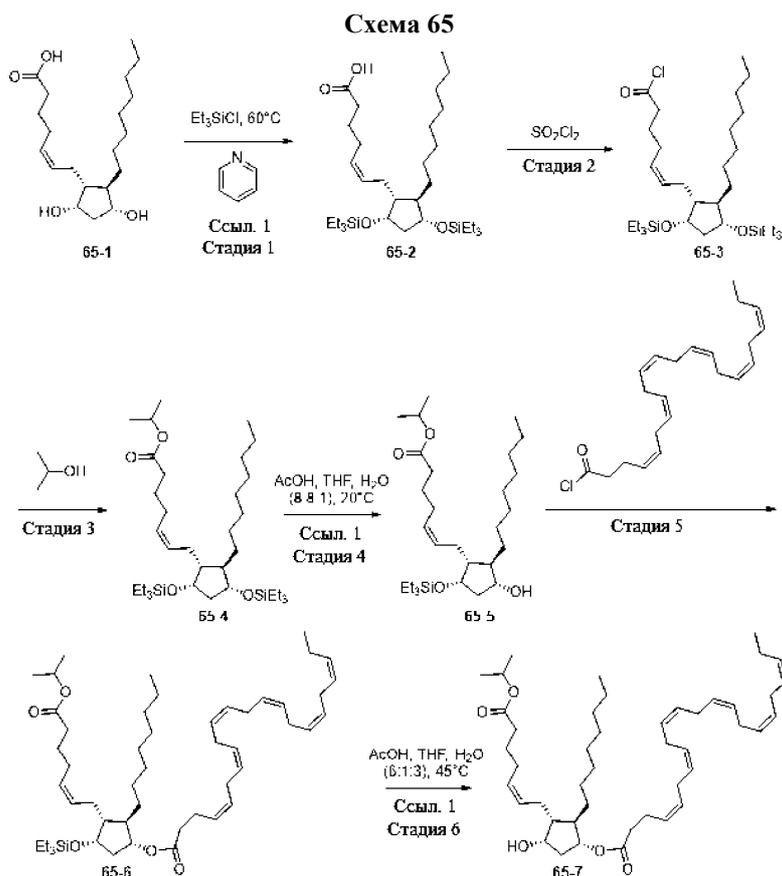
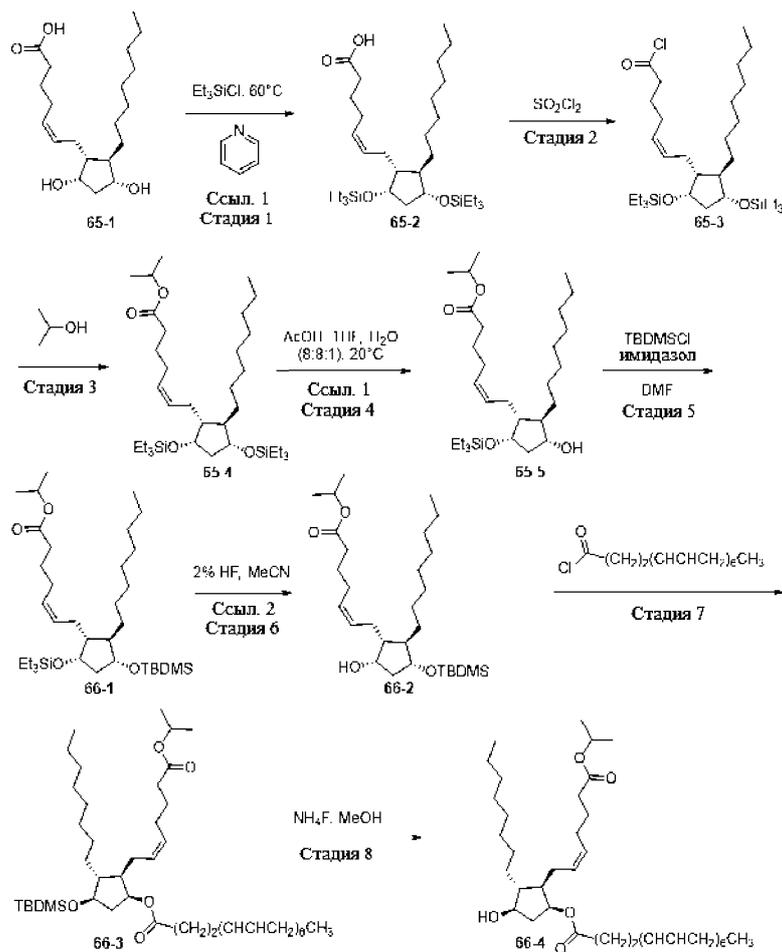
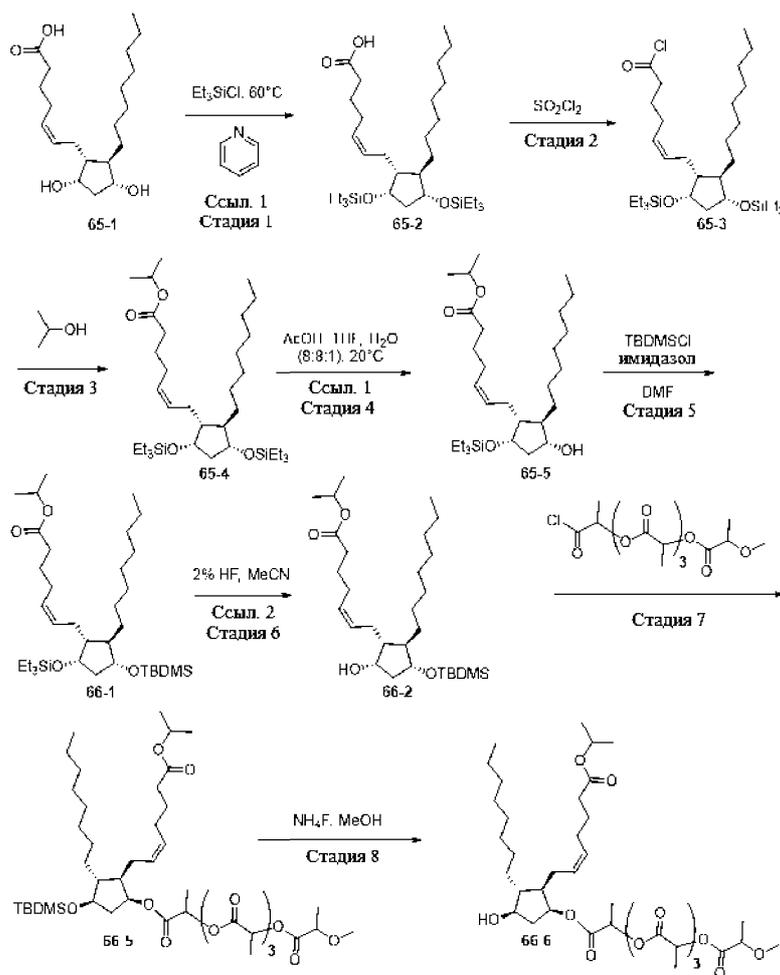


Схема 65: Соединение по настоящему изобретению может быть получено, например, из простагландина. На стадии 1 гидроксильные группы простагландина (65-1) защищают, как это известно в данной области, с помощью силилхлорида с получением защищенных соединений (65-2). На стадии 2 соответствующим образом замещенную карбоновую кислоту (65-2) подвергают взаимодействию с тионилхлоридом, как это известно в данной области, с получением ацилхлорида (65-3). На стадии 3 соответствующим образом замещенный ацилхлорид (65-3) подвергают взаимодействию со спиртом с получением сложного эфира (65-4). На стадии 4 с менее затрудненного силилового эфира (65-4) снимают защиту, как описано в Roush, с получением частично защищенного простагландина (65-5). На стадии 5 соответствующим образом замещенный спирт (65-5) подвергают взаимодействию с ацилхлоридом с получением сложного эфира (65-6), который в типичном варианте выполнения изобретения является гидрофобным. На стадии 6 с оставшегося силилового эфира(ов) (65-6) снимают защиту, как это известно в данной области, с получением соединения (65-7) формулы I.

Схема 66



1. W. R. Roush and S. Russo-Rodriguez, *J. Org. Chem.*, **52**, 598 (1987);
2. D. Boschelli, T. Takemasa, Y. Nishitani, and S. Masumune, *Tetrahedron Lett.*, **26**, 5239 (1985)



1. W. R. Roush and S. Russo-Rodriguez, *J. Org. Chem.*, **52**, 598 (1987);
2. D. Boschelli, T. Takemasa, Y. Nishitani, and S. Masumune, *Tetrahedron Lett.*, **26**, 5239 (1985)

Схема 66: Соединение по настоящему изобретению может быть получено, например, из простагландина. На стадии 1 гидроксильные группы простагландина (65-1) защищают, как это известно в данной области, с помощью силилхлорида с получением защищенных соединений (65-2). На стадии 2 соответствующим образом замещенную карбоновую кислоту (65-2) подвергают взаимодействию с тионилхлоридом, как это известно в данной области, с получением ацилхлорида (65-3). На стадии 3 соответствующим образом замещенный ацилхлорид (65-3) подвергают взаимодействию со спиртом с получением сложного эфира (65-4). На стадии 4 с менее затрудненного силилового эфира снимают защиту, как описано в Roush, с получением частично защищенного простагландина (65-5). На стадии 5 соответствующим образом замещенный спирт подвергают взаимодействию с объемным силилхлоридом с получением ортогонально защищенных соединений (66-1). На стадии 6 с наименее объемного силилового эфира снимают защиту, как описано в Boschelli, с получением частично защищенного простагландина (66-2). На стадии 7 соответствующим образом замещенный спирт подвергают воздействию с ацилхлоридом с получением сложного эфира (66-3 или 66-5), который в типичном варианте выполнения изобретения является гидрофобным. На стадии 8 с оставшегося силилового эфира(ов) снимают защиту, как это известно в данной области, с получением соединения формулы I (66-4) или формулы II (66-6).

Пример 10. Общие пути синтеза соединений формулы III, формулы IV, формулы V и формулы VI.

Схема 67

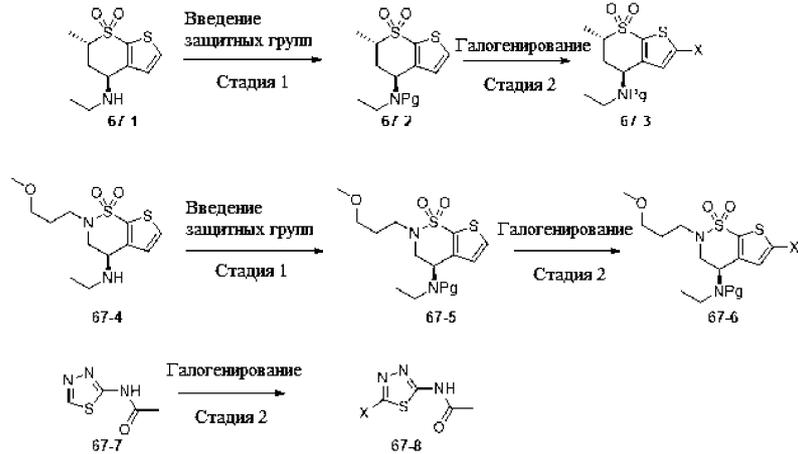


Схема 67: Соединение по настоящему изобретению может быть получено из, например, начиная от предшественников до различных ингибиторов карбоангидразы (CAI). На стадии 1 предшественник CAI (67-1, 67-4, 67-7) защищают, как это известно в данной области, для получения защищенных соединений (67-2, 67-5, 67-8). На стадии 2 защищенные соединения галогенируют, как это известно в данной области, для обеспечения дальнейшей функционализации по пути к соединениям формулы III (67-6), формулы IV (67-3), формулы V (67-8) и формулы VI (67-8).

Схема 68

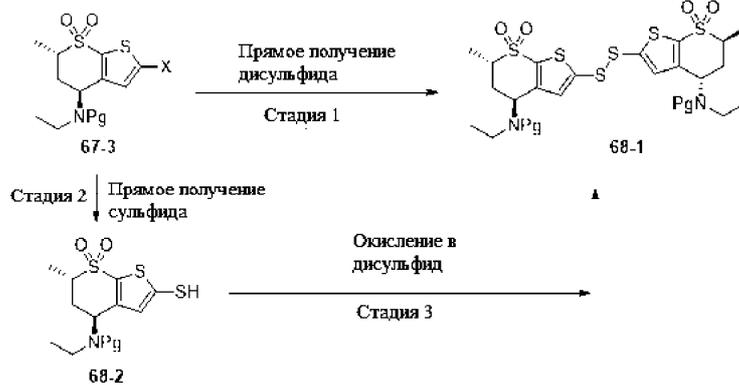


Схема 68: Соединение по настоящему изобретению может быть получено из, например, начиная от предшественников до различных ингибиторов карбоангидразы (CAI). На стадии 1 предшественник CAI (67-3) непосредственно превращают в дисульфидные производные (68-1). Альтернативно, на стадии 2 защищенные соединения сначала превращают в сульфид (68-2), а затем на стадии 3 окисляют до дисульфидных групп (68-1), чтобы обеспечить дальнейшую функционализацию по пути к соединениям формулы III, формулы IV, формулы V или формулы VI.

Схема 69

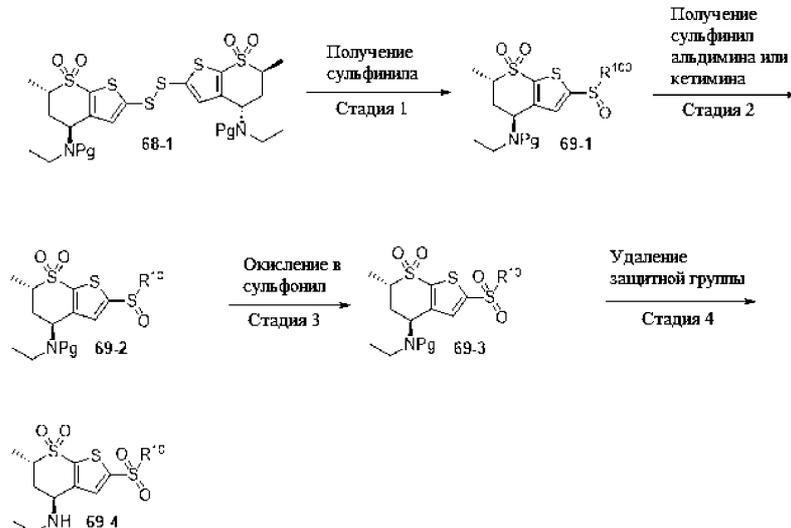


Схема 69: Соединение по настоящему изобретению может быть получено из, например, начиная от предшественников до различных ингибиторов карбоангидразы (CAI). На стадии 1 предшественник CAI (68-1) непосредственно превращают в сульфинильное производное (69-1). На стадии 2 сульфинильные группы превращают или в альдимин, или в кетамин (69-2), которые в типичном варианте выполнения изобретения являются гидрофобными. На стадии 3 сульфинил-альдимин или -кетимин превращают в сульфонил-альдимин или -кетамин (69-3). На стадии 4 с сульфонил-альдимина или -кетимина снимают защиту с получением соединения (69-4) формулы III, формулы IV, формулы V или формулы VI.

Схема 70

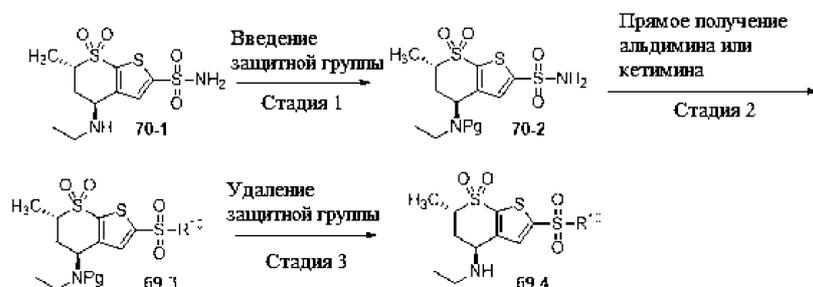
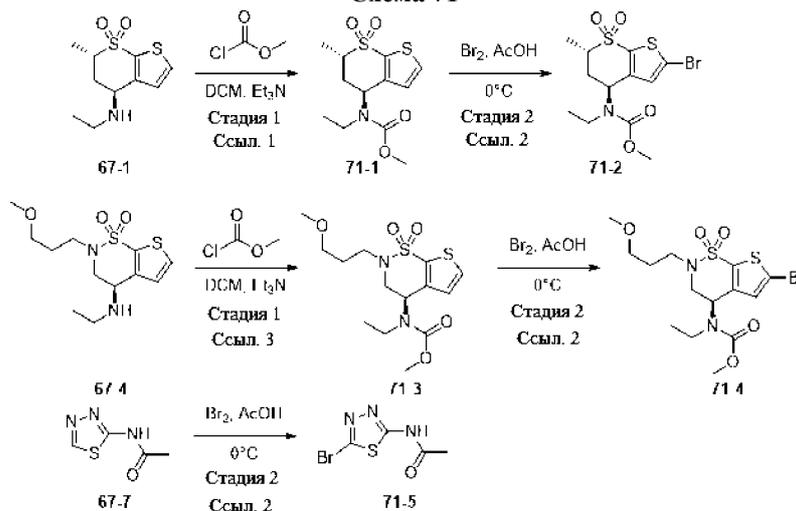


Схема 70: Соединение по настоящему изобретению может быть получено, например, из различных ингибиторов карбоангидразы (CAI). На стадии 1 предшественник CAI (70-1) защищают, как это известно в данной области, для получения защищенных соединений (70-2). На стадии 2 сульфонильные группы превращают в альдимин или кетимин (69-3), которые в типичном варианте выполнения изобретения являются гидрофобными. На стадии 3 с сульфонил-альдимина или -кетимина снимают защиту, как это известно в данной области, с получением соединения (69-4) формул III, IV, V или VI.

Пример 11. Типичные пути синтеза соединений формул III, IV, V и VI.

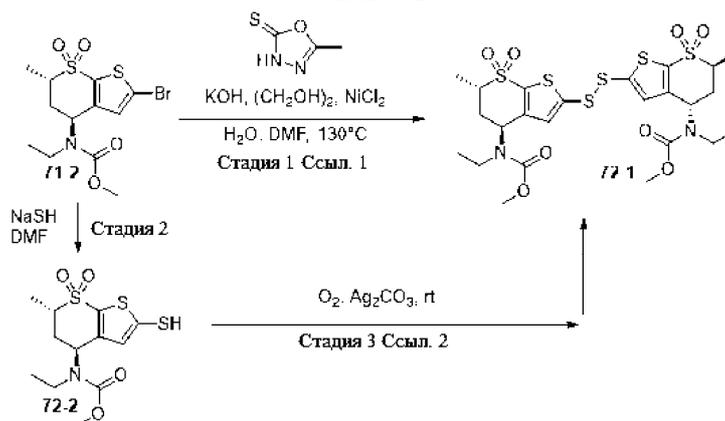
Схема 71



1. Rajendiran, C., et al. (2015). *Pharma Chem.* 7(1): 68-76, 69 pp.
2. Hu, J., et al. (2014). *Chem. Biol. Drug Des.* 84(6): 642-647.
3. Bao, J., et al. (2014). CN 103755727

Схема 71: Соединение по настоящему изобретению может быть получено из, например, начиная от предшественников до различных ингибиторов карбоангидразы (CAI). На стадии 1 соответствующим образом замещенный предшественник CAI (67-1, 67-4, 67-7) защищают, как это известно в данной области, с получением карбаматных защищенных соединений (71-1, 71-3). На стадии 2 соответствующим образом замещенный предшественник CAI подвергают взаимодействию с бромом, как это известно в данной области, с получением арилбромида (71-2, 71-4, 71-5).

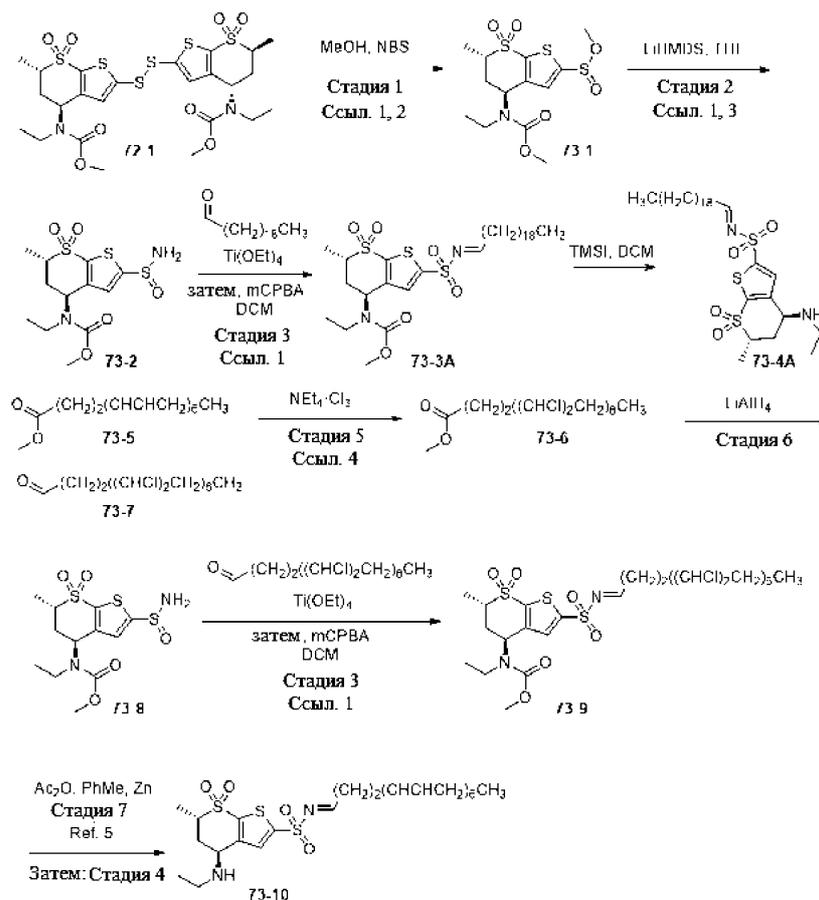
Схема 72



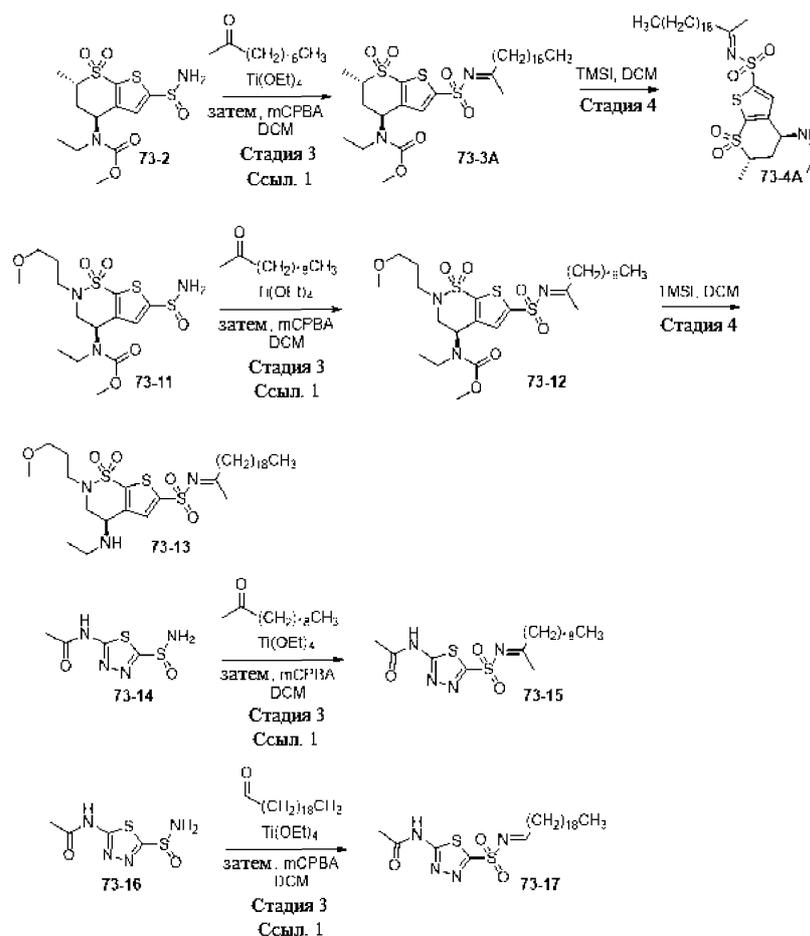
1. Soleiman-Beigi, M. and F. Mohammadi (2015). *Synlett* 26(7): 911-914.
2. Gholami, A. and H. Bahramipour (2015). *J. Indian Chem. Soc.* 92(3): 379-381.

Схема 72: Соединение по настоящему изобретению может быть получено из, например, начиная от предшественников до различных ингибиторов карбоангидразы (CAI). На стадии 1 соответствующим образом замещенный предшественник CAI (71-2) непосредственно превращают в дисульфидные производные (72-1), используя способ, описанный Soleiman и соавторами. Альтернативно, на стадии 2 защищенные соединения (71-2) сначала превращают в сульфид (72-2), а затем на стадии 3 окисляют до дисульфидных производных (72-1), используя способ, описанный Gholami, для обеспечения дальнейшей функционализации по пути к соединениям формул III, IV, V и VI.

Схема 73



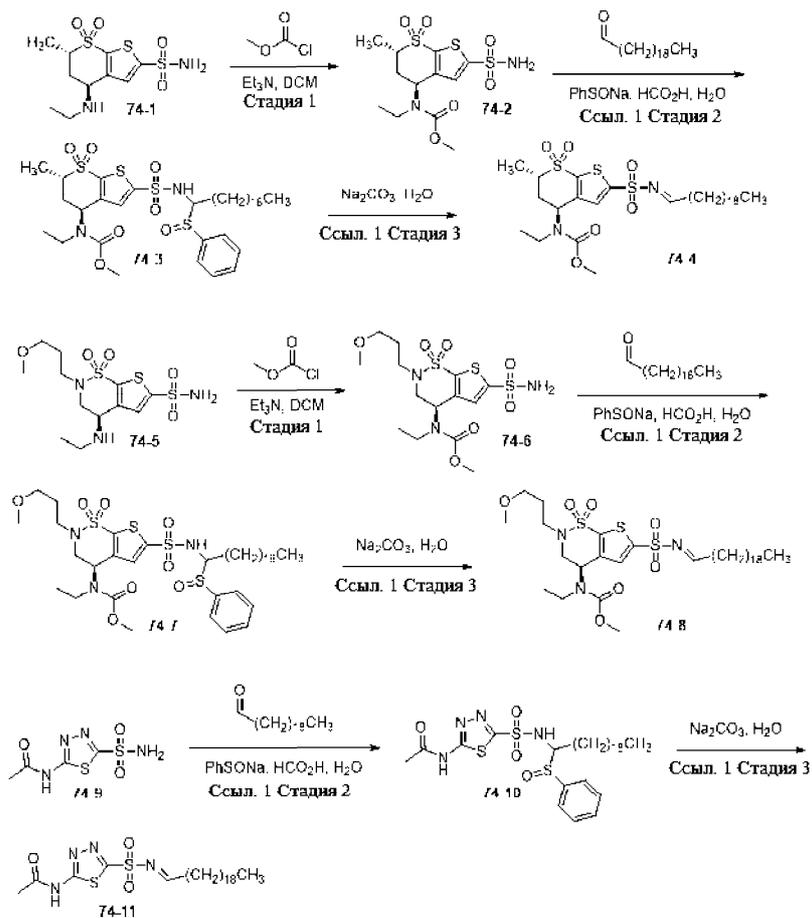
1. García Ruano, J. L., et al. (2005). *Organic Letters* 7(2): 179-182.
2. Brownbridge, P.; Jowett, I. C. (1987) *Synthesis* 252
3. Davis, F. A.; Zhang, Y.; et al. (1999) *J. Org. Chem.* 64, 1403
4. Schlama, T., et al. (1997). *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* 36(21): 2342-2344.
5. Gauvry, N., et al. (1999) *Synthesis*(4) 5/4 5/6



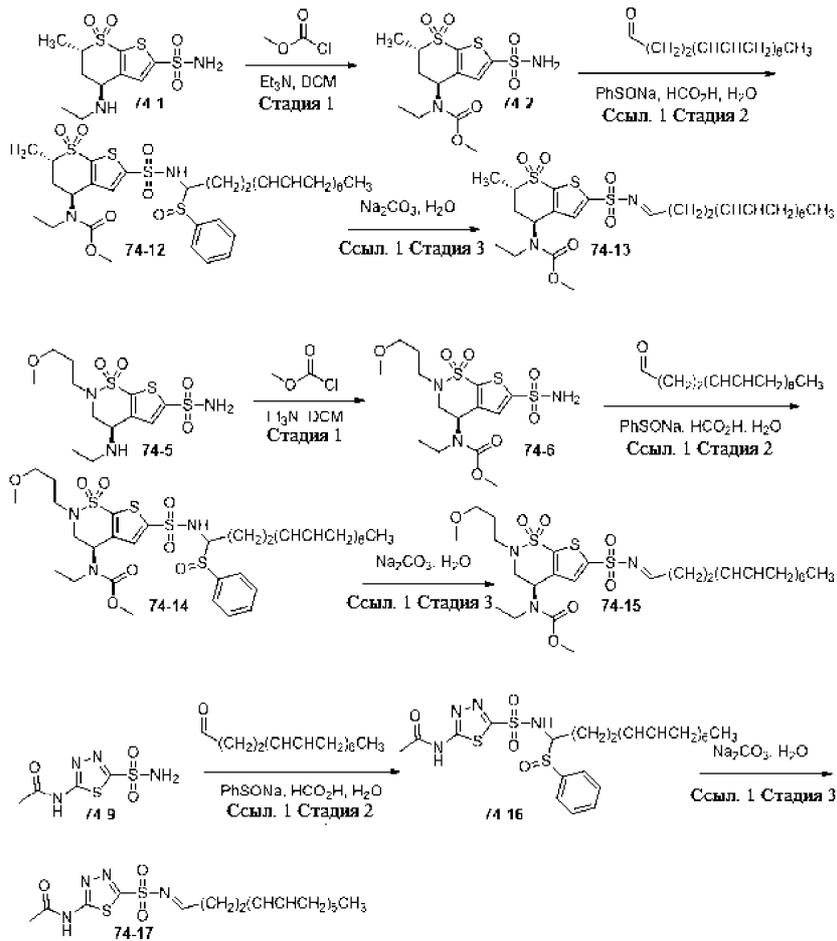
1. Garcia Ruano, J. L., et al. (2005). *Organic Letters* 7(7): 179-182
2. Brownbridge, P.; Jowett, I. C. (1987). *Synthesis* 252
3. Davis, F. A.; Zhang, Y.; et al. (1999). *J. Org. Chem.* 64, 1403
4. Schlama, I., et al. (1997). *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* 36(21): 2347-2348
5. Gauvry, N., et al. (1999). *Synthesis*(4): 574-576.

Схема 73: Соединение по настоящему изобретению может быть получено из, например, начиная от предшественников до различных ингибиторов карбоангидразы (CAI). На стадии 1 соответствующим образом замещенный предшественник CAI (72-1) подвергают взаимодействию со спиртом и N-бромсукцинимидом с получением сульфинильных производных (73-1). На стадии 2 соответствующим образом замещенные сульфинильные производные превращают в сульфонамид (73-2), как это известно в данной области. На стадии 3 соответствующим образом замещенный сульфонамид (73-2, 73-8, 73-11, 73-14) подвергают взаимодействию с альдегидом или кетоном с получением альдимины (73-3А, 73-3В, 73-9) или кетамина (73-12, 73-15, 73-17) соответственно, которые в типичном варианте выполнения изобретения являются гидрофобными. На стадии 4 с сульфонил-альдимины или -кетимины снимают защиту, как это известно в данной области, с получением соединения формулы III (73-13), формулы IV (73-4А и 73-4В), формулы V или формулы VI. На стадии 5 соответствующим образом замещенный ненасыщенный жирный сложный эфир (73-5) защищают, как это известно в данной области, с получением полихлорсодержащего сложного эфира (73-6). На стадии 6 соответствующим образом замещенный сложный эфир восстанавливают с помощью ЛАН, как это известно в данной области, с получением альдегида (67-7). На стадии 7 с соответствующим образом замещенного сульфонил-альдимины (73-9) можно снять защиту, как это известно в данной области, с получением ненасыщенного сульфонил-альдимины (73-10) формул III, IV, V или VI.

Схема 74



1. Org. Lett., 2006, 8, 2977-2980



1. Org. Lett., 2006, 8, 2977-2980

Схема 74: Соединение по настоящему изобретению может быть получено из, например, начиная от предшественников до различных ингибиторов карбоангидразы (CAI). На стадии 1 соответствующим образом замещенный предшественник CAI (74-1, 74-5) защищают, как это известно в данной области, с получением карбаматных производных (74-2, 74-6, 74-16). На стадии 2 сульфонильные производные подвергают взаимодействию с альдегидом, как это известно в данной области, с получением предшественника альдимины (74-3, 74-7, 74-10, 74-12, 74-14, 74-16), который в типичном варианте выполнения изобретения является гидрофобным. На стадии 3 десульфирование приводит к альдимины, который является защищенным соединением (74-4, 74-8, 74-11, 74-13, 74-15, 74-17) формул III, IV, V или VI.

Пример 12. Общие пути синтеза соединений формулы VII.

Схема 75

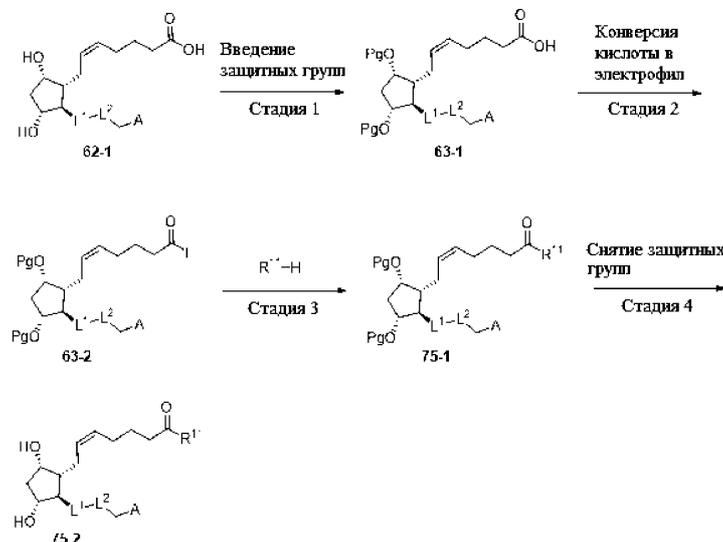
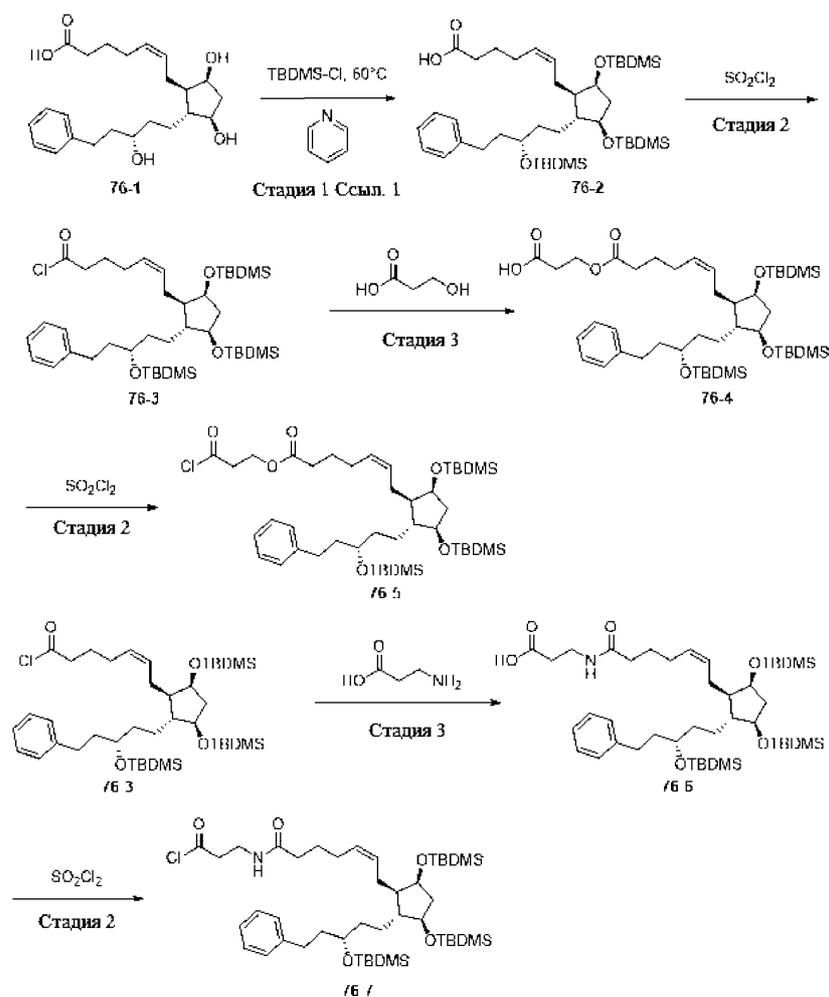


Схема 75: Соединение по настоящему изобретению может быть получено, например, из простагландина и ингибитора карбоангидразы. На стадии 1 гидроксильные группы простагландина (62-1) защищают, как это известно в данной области, с получением защищенных соединений (63-1). На стадии 2 защищенные соединения (63-1) превращают в активированный электрофил (63-2), как это известно в данной области, для последующего взаимодействия с соответствующим образом замещенным нуклеофилом на стадии 3 с получением сложного эфира или амида с прикреплением либо непосредственно, либо косвенно через линкер к ингибитору карбоангидразы (75-1). На стадии 4 с простагландина, ковалентно связанного с ингибитором карбоангидразы, снимают защиту с получением соединения формулы VII (75-2).

Пример 13. Типичные пути синтеза соединений формулы VII.

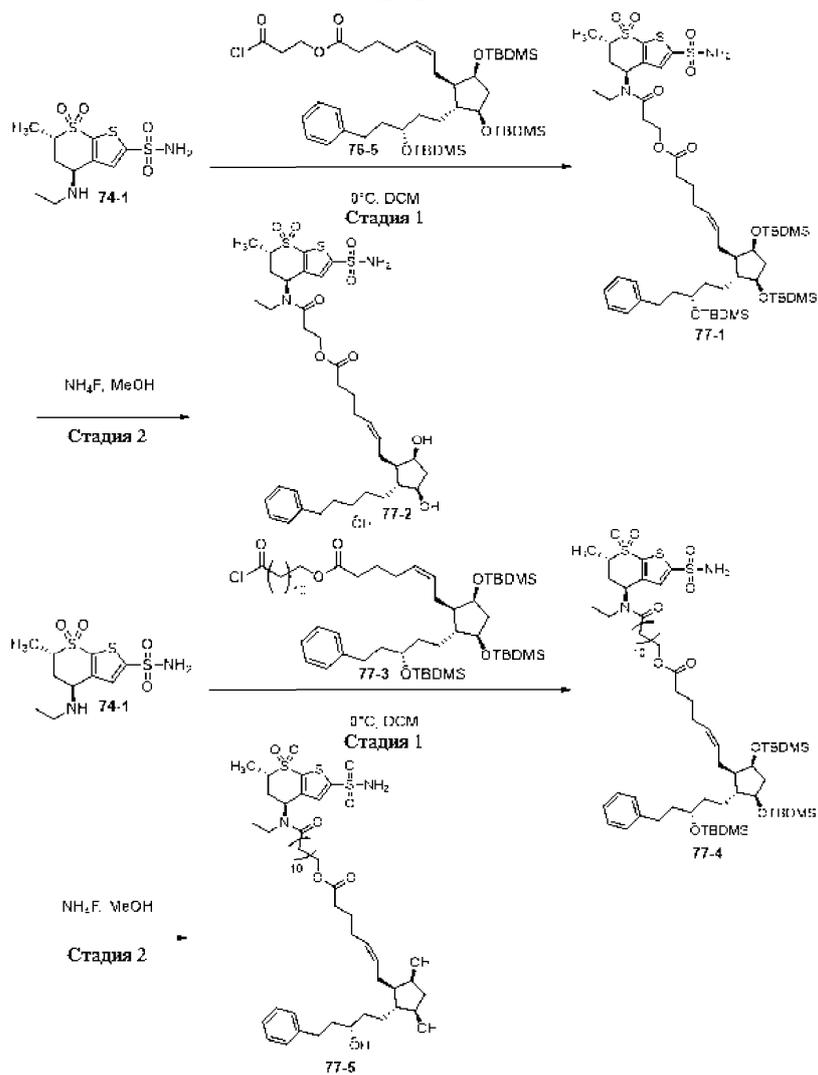
Схема 76



1. W. R. Roush and S. Russo-Rodriguez. *J. Org. Chem.*, 52, 598 (1987)

Схема 76: Соединение по настоящему изобретению может быть получено, например, из простагландина и ингибитора карбоангидразы. На стадии 1 соответствующим образом замещенный простагландин (76-1, 76-3) подвергают взаимодействию с силилхлоридом с получением полностью защищенных силилэфирных соединений (76-2, 76-4). На стадии 2 соответствующим образом замещенный простагландин подвергают взаимодействию с тионилхлоридом, как это известно в данной области, с получением ацилхлорида (76-3, 76-5, 76-7). На стадии 3 соответствующим образом замещенный ацилхлорид подвергают взаимодействию либо с амином (76-6), либо со спиртом (76-4) с получением амида или сложного эфира соответственно, которые могут быть использованы в схеме 77 с получением соединения формулы VII.

Схема 77



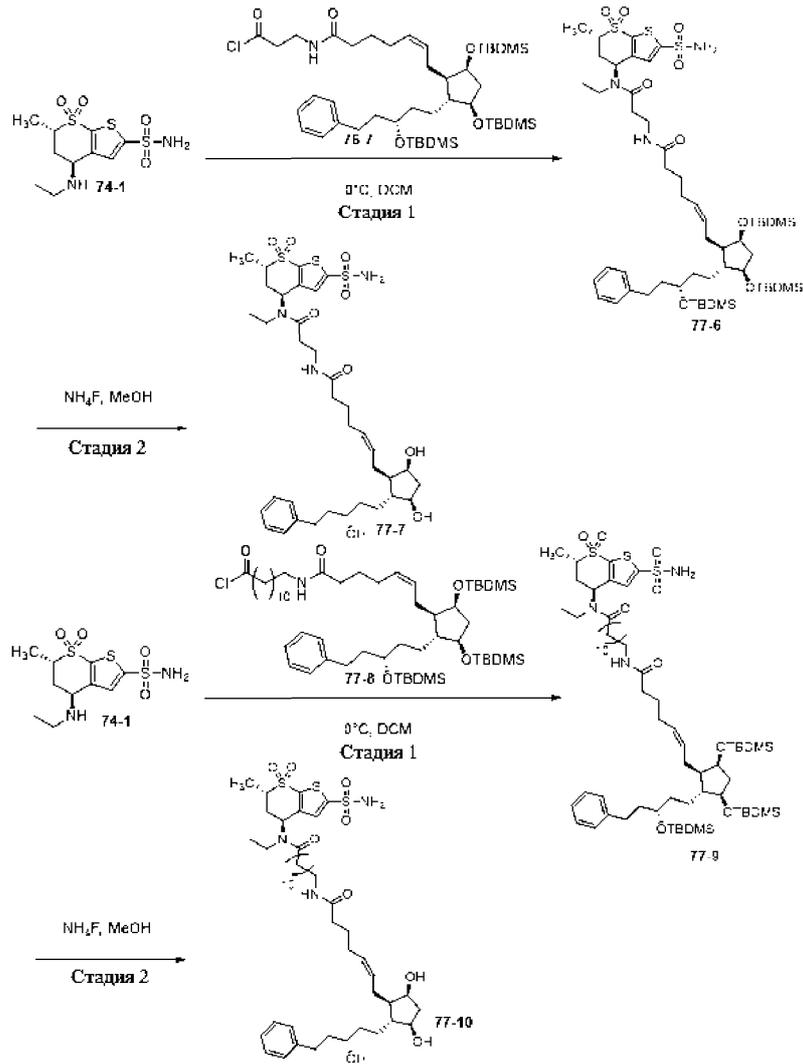


Схема 77: Соединение по настоящему изобретению может быть получено, например, из простагландина и ингибитора карбоангидразы. На стадии 1 ранее приготовленный ацилхлорид (76-5, 77-3, 76-7, 77-8) подвергают взаимодействию с ингибитором карбоангидразы (CAI) (74-1) с получением простагландина, связанного с CAI (77-1, 77-4, 77-6, 77-9). На стадии 2 с соответствующим образом замещенных связанных соединений снимают защиту, как это известно в данной области, с получением соединения (77-2, 77-5, 77-7, 77-10) формулы VII.

Схема 78

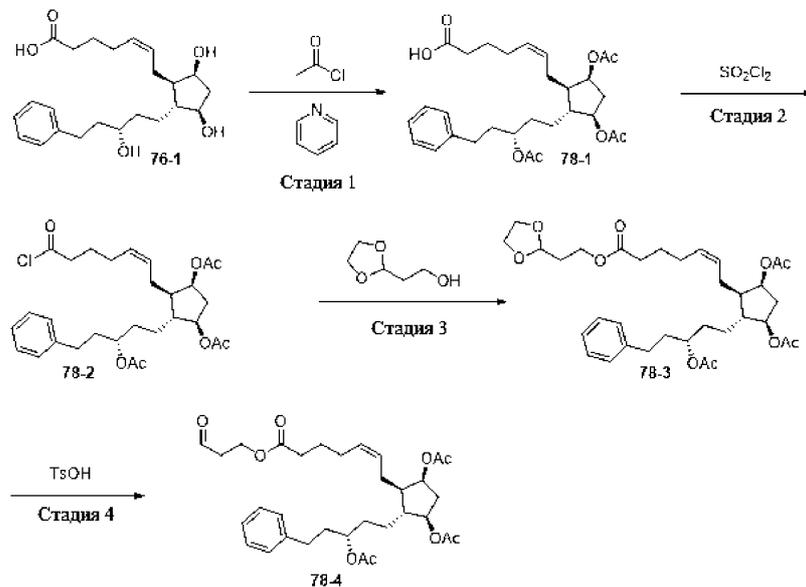
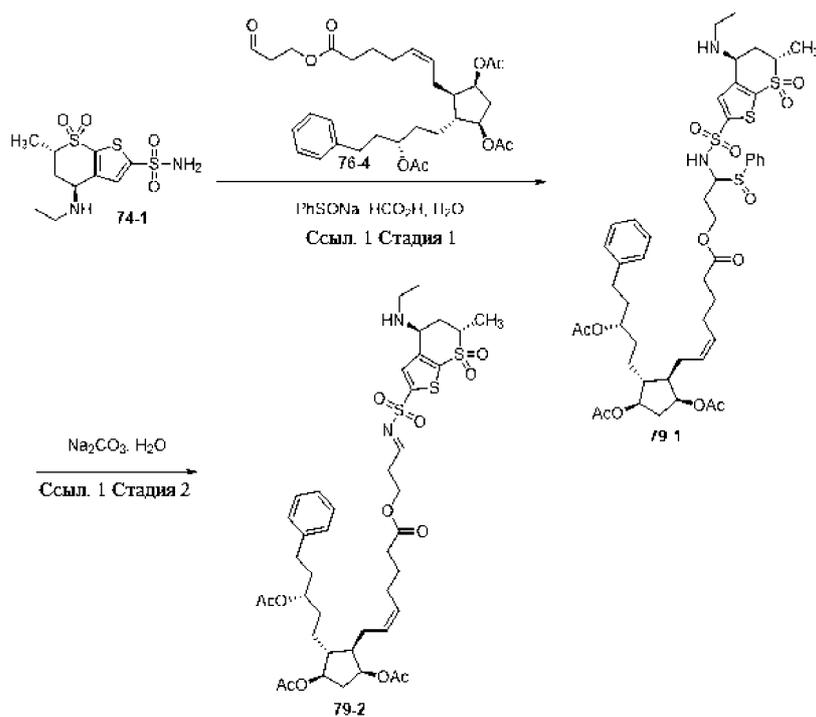


Схема 78: Соединение по настоящему изобретению может быть получено, например, из простагландина и ингибитора карбоангидразы. На стадии 1 соответствующим образом замещенный простагландин (76-1) подвергают взаимодействию с ацилхлоридом с получением полностью защищенных сложноэфирных соединений (78-1). На стадии 2 соответствующим образом замещенный простагландин подвергают взаимодействию с тионилхлоридом, как это известно в данной области, с получением ацилхлорида (78-2). На стадии 3 соответственно замещенный ацилхлорид подвергают взаимодействию либо с амином, либо со спиртом с получением амида или сложного эфира (78-3) соответственно с прикрепленным защищенным альдегидом. На стадии 4 соответствующим образом замещенный ацеталь подвергают взаимодействию с кислотой, как это известно в данной области, с получением альдегида (78-4), который может быть использован на схеме 79 для получения соединения формулы VII.

Схема 79



1. Org. Lett., 2006, 8, 2977-2980

Схема 79: Соединение по настоящему изобретению может быть получено, например, из простагландина и ингибитора карбоангидразы. На стадии 1 предварительно полученный альдегид (76-4) подвергают взаимодействию с ингибитором карбоангидразы (CAI) (74-1) с получением простагландина, связанного с CAI (79-1). На стадии 2 соответствующим образом замещенные связанные соединения десульфонируют, как это известно в данной области, с получением соединения (79-2) формулы VII.

Схема 80

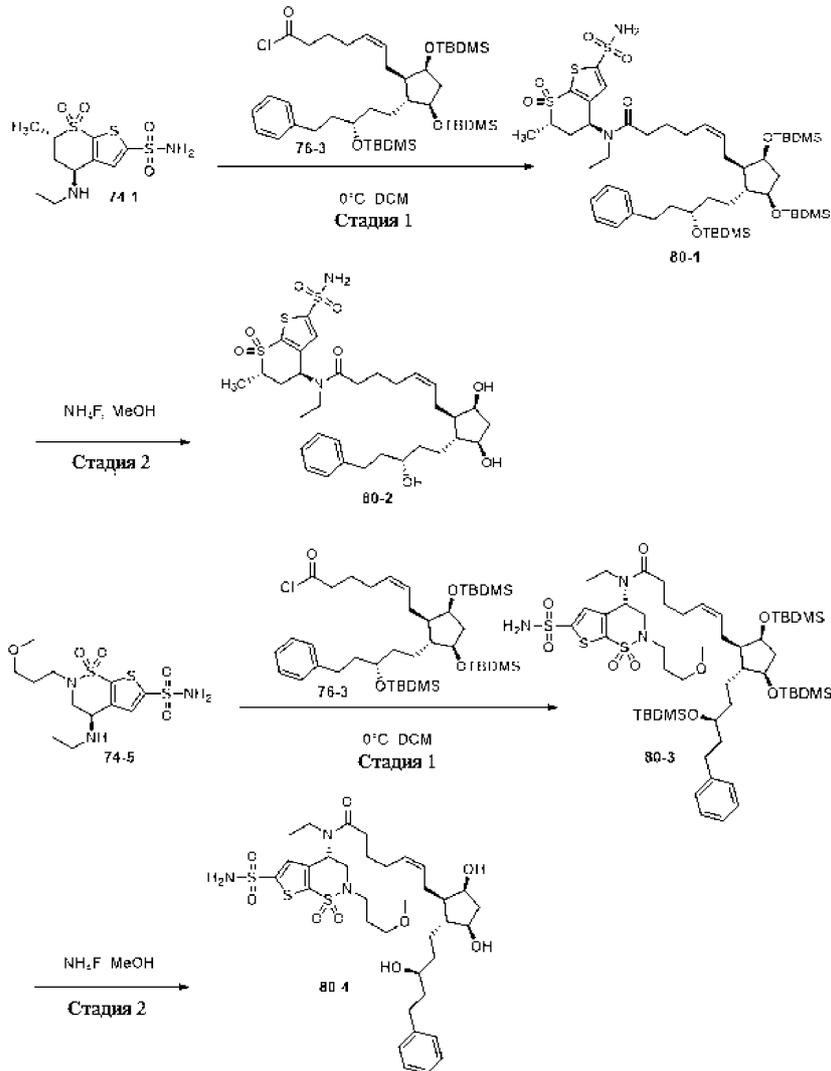


Схема 80: Соединение по настоящему изобретению может быть получено, например, из простагландина и ингибитора карбоангидразы (CAI). На стадии 1 соответствующим образом замещенный CAI (74-1, 74-5) подвергают взаимодействию с ацилхлоридом простагландина (76-3) с получением амида (80-1, 80-3). На стадии 2 с соответствующим образом замещенного амида снимают защиту с получением соединения (80-2, 80-4) формулы VII.

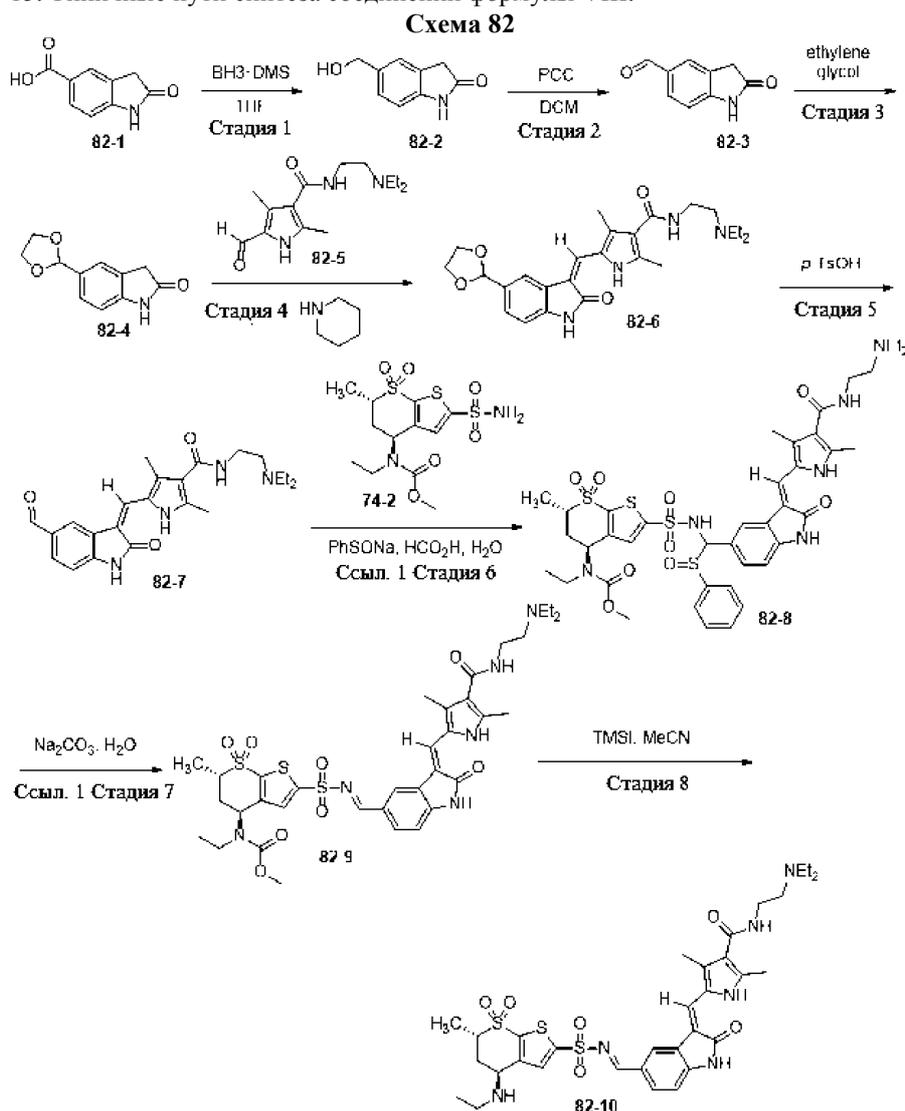
Пример 14. Общие пути синтеза соединений формулы VIII.

Схема 81



Схема 81: Соединение по настоящему изобретению может быть получено, например, из производного Сунитиниба и либо простагландина, либо ингибитора карбоангидразы (CAI). На стадии 1 коммерчески доступный предшественник сунитиниба (81-1) превращают в производное сунитиниба (81-2), как это известно в данной области. На стадии 2 синтетический рычаг (81-2) превращают либо в альдегид (для связывания с CAI), либо в фенол (для связывания с простагландином) (81-3). На стадии 3 два соединения ковалентно связывают, как это известно в данной области, с получением соединения (81-4) формулы VIII.

Пример 15. Типичные пути синтеза соединений формулы VIII.



1. Org. Lett., 2006, 8, 2977-2980

Схема 82: Соединение по настоящему изобретению может быть получено, например, из ингибитора карбоангидразы (CAI) и сунитиниба. На стадии 1 соответствующим образом замещенную карбоновую кислоту (82-1) подвергают взаимодействию с бораном в комплексе с DMS с получением спирта (82-2). На стадии 2 соответствующим образом замещенный спирт (82-2) окисляют, как это известно в данной области, с получением альдегида (82-3). На стадии 3 соответствующим образом замещенный альдегид (82-3) подвергают взаимодействию с этиленгликолем с получением циклического ацетала (82-4). На стадии 4 соответствующим образом замещенный гетероцикл (82-4) подвергают взаимодействию с альдегидом (82-5), как это известно в данной области, с получением конъюгированного алкена (82-6). На стадии 5 с соответствующим образом замещенного ацетала (82-6) снимают защиту с помощью кислоты, как это известно в данной области, с получением альдегида (82-7). На стадии 6 соответствующим образом замещенное производное сунитиниба (82-7) подвергают взаимодействию с CAI (74-2) с получением связанного соединения (82-8). На стадии 7 соответствующим образом замещенный продукт десульфонируют, как это известно в данной области, с получением альдимины (82-9). На стадии 8 с соответствующим образом замещенного карбамата (82-9) снимают защиту, как это известно в данной области, с получением соединения (82-10) формулы VIII.

Схема 83

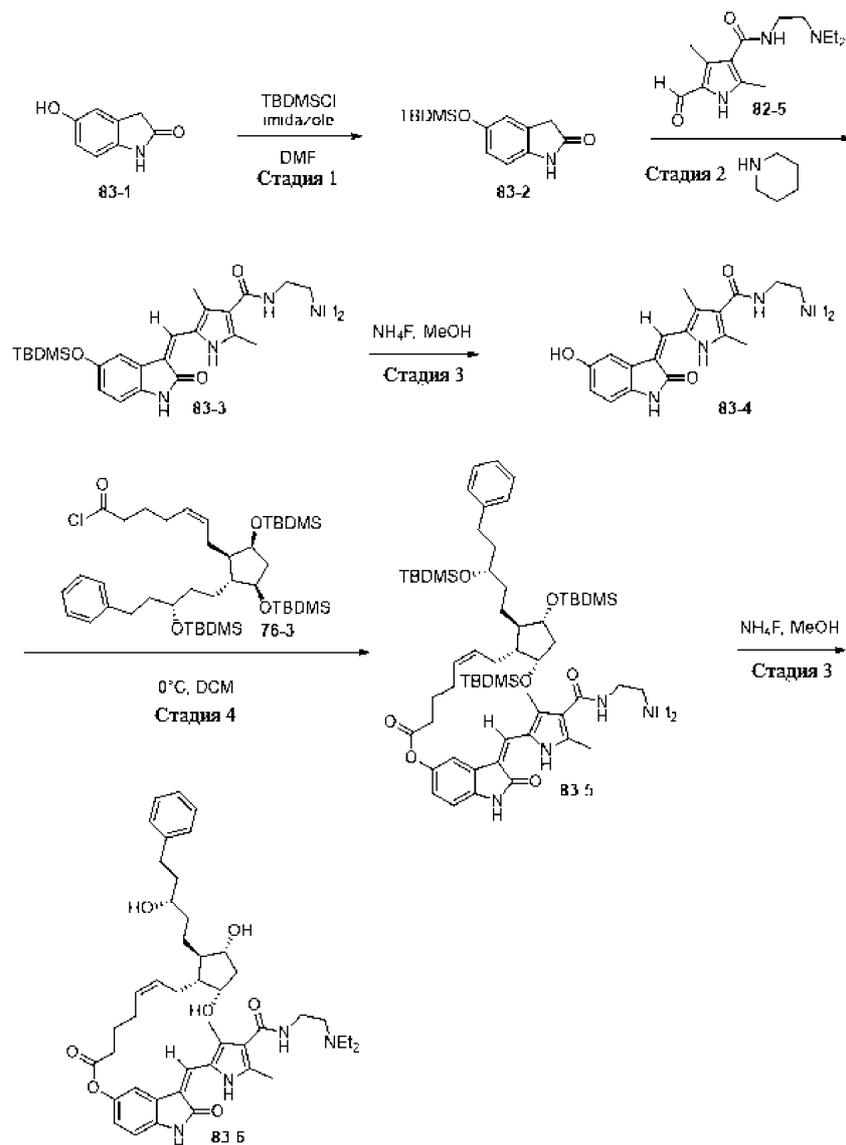


Схема 83: Соединение по настоящему изобретению может быть получено, например, из простагландина и производного сунитиниба. На стадии 1 соответствующим образом замещенный фенол (83-1) подвергают взаимодействию с силилхлоридом, как это известно в данной области, с получением силилового эфира (83-2). На стадии 2 соответствующим образом замещенный гетероцикл (82-2) подвергают взаимодействию с альдегидом (82-5), как это известно в данной области, с получением конъюгированного алкена (83-3). На стадии 3 с соответствующим образом замещенного силилового эфира (83-3) снимают защиту, как это известно в данной области, с получением фенола (83-4). На стадии 4 соответствующим образом замещенное производное сунитиниба (83-4) подвергают взаимодействию с ацилхлоридом простагландина (76-3) с получением связанного соединения (83-5), которое после снятия защиты представляет собой соединение (83-6) формулы VIII.

Пример 16. Типичные пути синтеза соединений формулы IX.

Схема 84

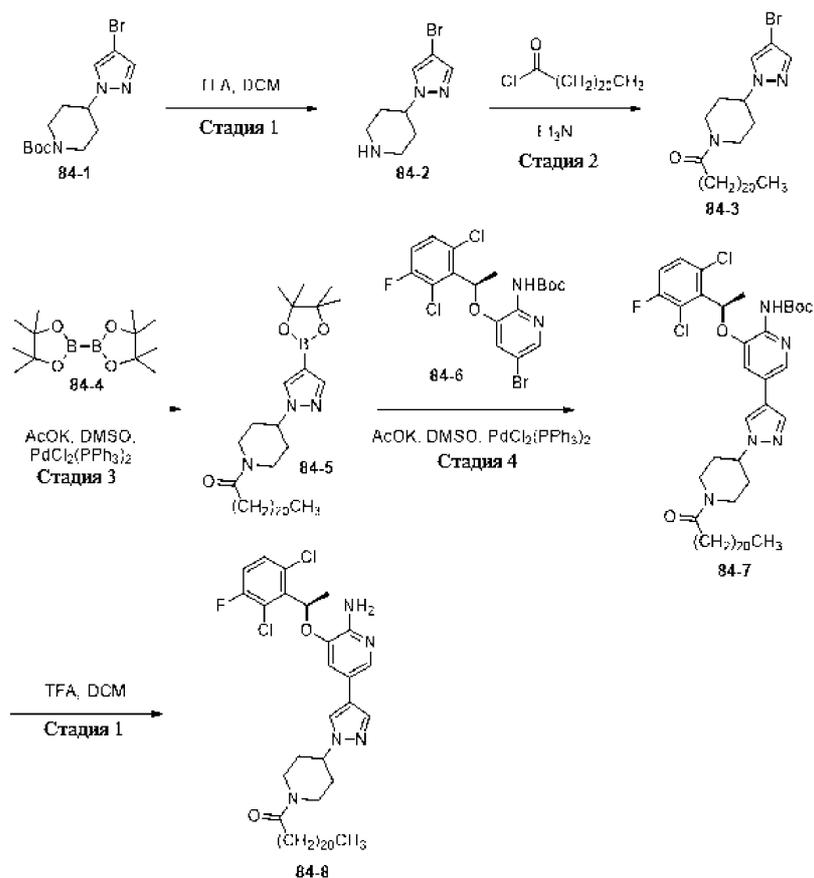


Схема 84: Соединение по настоящему изобретению может быть получено, например, из производного Кризотониба. На стадии 1 подходящему защищенный пиперидин (84-1) помещают в кислые условия для удаления Boc-группы и получают амин (84-2). На стадии 2 соответствующим образом замещенный пиперидин (84-2) ацилируют, как это известно в данной области, с получением амида (84-3). На стадии 3 соответствующим образом замещенный галогенпиразол (84-3) подвергают взаимодействию с борным сложным эфиром (84-4), как это известно в данной области, с получением борного сложного эфира (84-5). На стадии 4 соответствующим образом замещенный борный сложный эфир (84-5) соединяют с арилбромидом (84-6) на каталитическом палладии с получением защищенного производного кризотониба (84-7), с которого снимают Boc-защиту (84-8) с получением соединения формулы IX.

Пример 17. Типичные пути синтеза соединений формулы X.

Схема 85

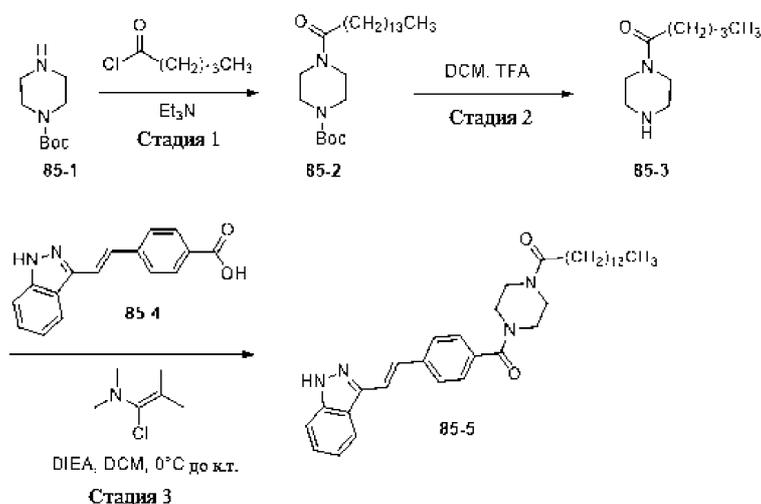
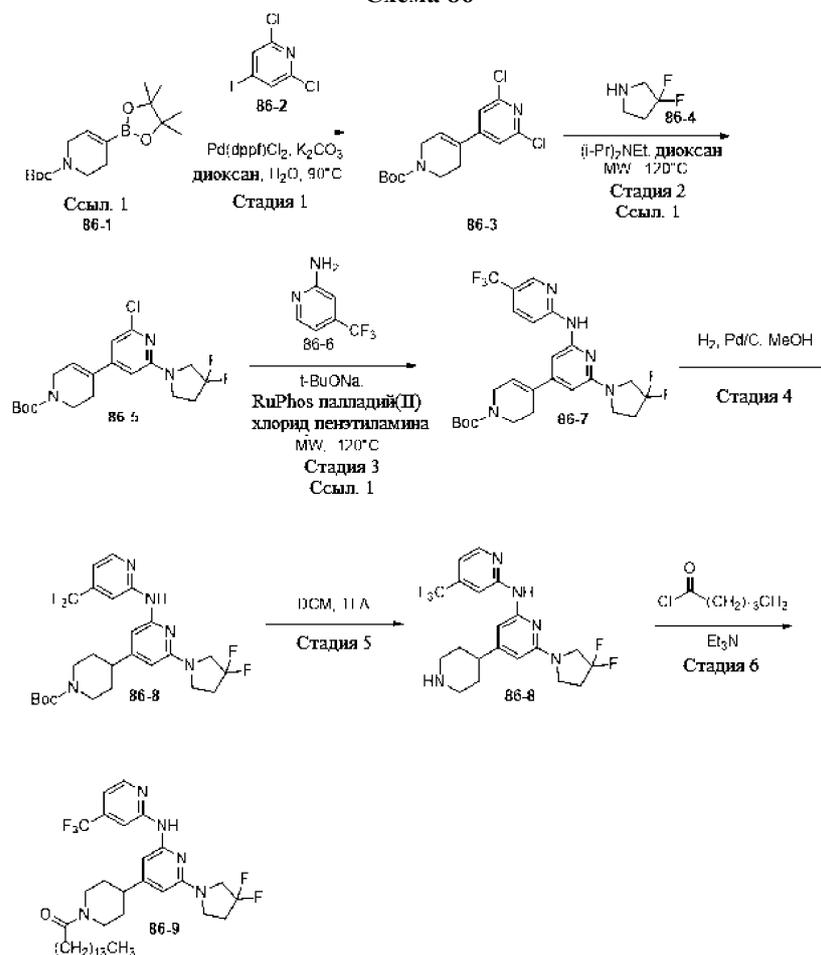


Схема 85: Соединение по настоящему изобретению может быть получено, например, из производного KW-2449. На стадии 1 соответствующим образом монозащищенный пиперазин (85-1) ацилируют, как это известно в данной области, с получением амида (85-2). На стадии 2 соответствующим образом

замещенный пиперазин (85-2) помещают в кислотные условия для удаления Вос-группы и получают амин (85-3). На стадии 3 соответствующим образом замещенный амин (85-3) соединяют с арилкарбоновой кислотой (85-4), как это известно в данной области, с получением соединения (85-5) формулы X.

Пример 18. Типичные пути синтеза соединений формулы XI.

Схема 86

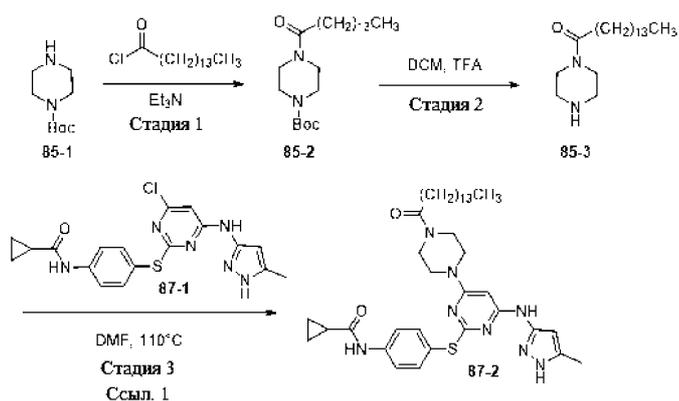


1. Patel, S., et al. (2015). J. Med. Chem. 58(1): 401-418.

Схема 86: Соединение по настоящему изобретению может быть получено, например, из различных ингибиторов DLK на основе пиперидино. На стадии 1 борный сложный эфир (86-1), как описано в литературе, соединяют с арилийодидом (86-2) в присутствии каталитического палладия с получением гетероцикла (86-3). На стадии 2 соответствующим образом замещенный арилхлорид (86-3) помещают в нуклеофильные условия, как это известно в данной области, с получением функционализированного арилхлорида (86-5). На стадии 3 соответствующим образом замещенный арилхлорид (86-5) снова помещают в нуклеофильные условия, как это известно в данной области, с получением комплексного продукта (86-7). На стадии 4 соответствующим образом замещенную пиперидиновую двойную связь восстанавливают на палладиевом катализаторе с получением защищенных пиперидиновых продуктов (86-8). На стадии 5 соответствующим образом замещенные пиперидиновые продукты (86-8) помещают в кислотные условия для удаления Вос-группы и получают амин (86-9). На стадии 6 соответствующим образом замещенный амин (86-9) ацилируют, как это известно в данной области, с помощью ряда ацилхлоридов с получением соединения (86-10) формулы XI.

Пример 19. Типичные пути синтеза соединений формулы XII.

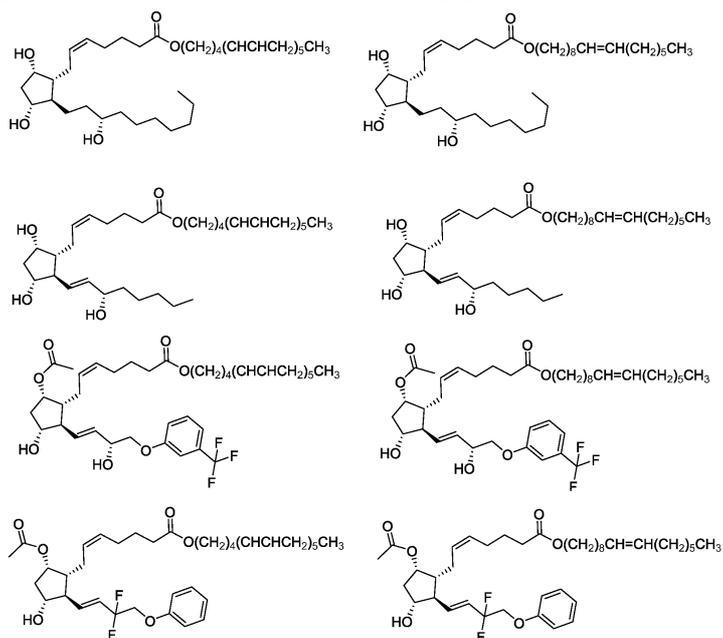
Схема 87

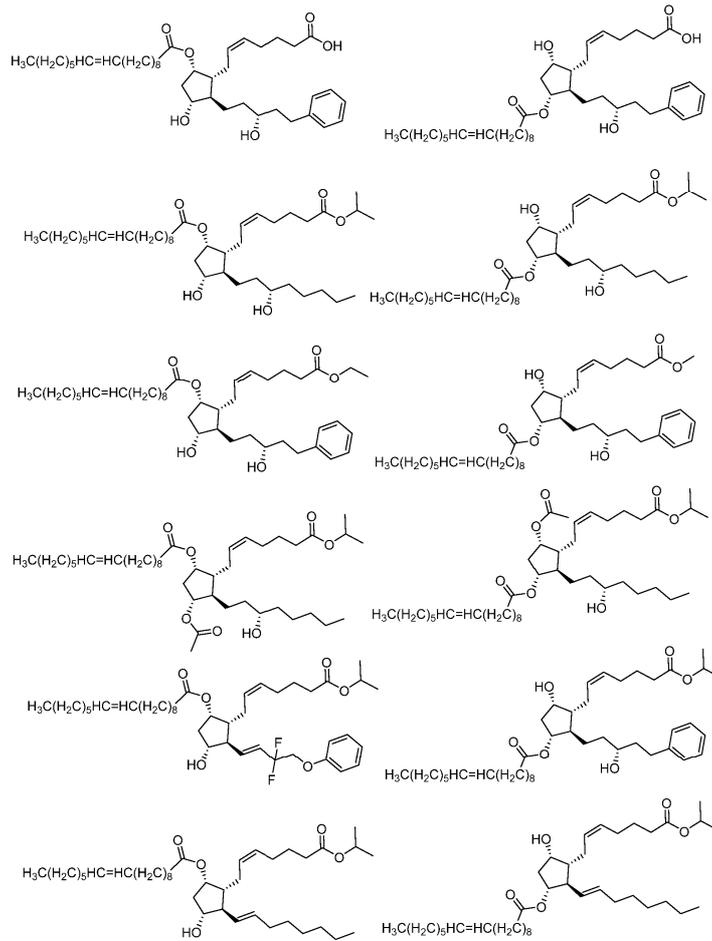


1. Bebbington, D., et al. (2009). *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 19(13): 3586-3592.

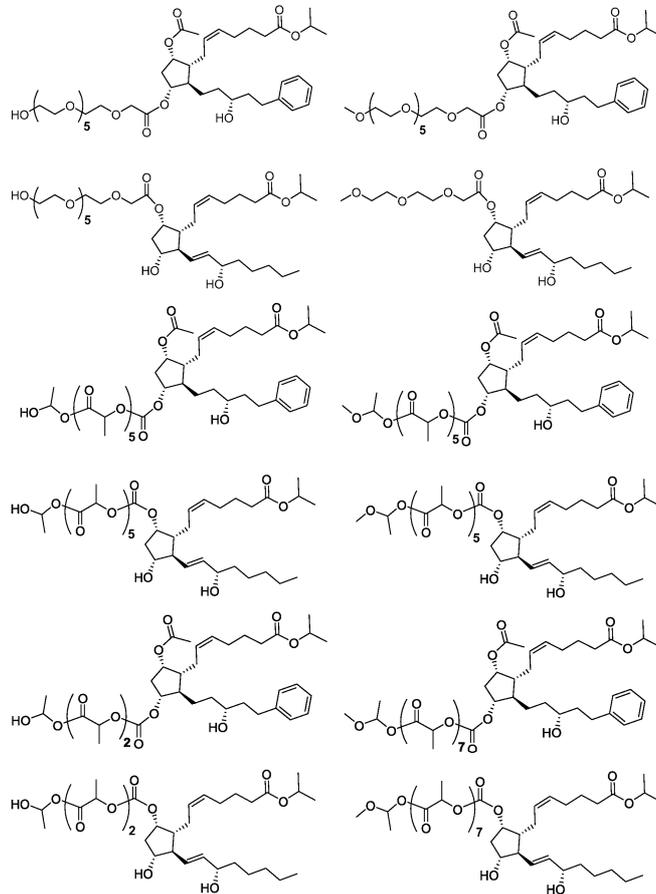
Схема 87: Соединение по настоящему изобретению может быть получено, например, из производного тозасертиба. На стадии 1 соответствующим образом монозащитенный пиперазин (85-1) ацилируют, как это известно в данной области, с получением амида (85-2). На стадии 2 соответствующим образом замещенный пиперазин (85-2) помещают в кислотные условия для удаления Вос-группы и получают амин (85-3). На стадии 3 соответствующим образом замещенный амин (85-3) подвергают взаимодействию с арилхлоридом (87-1), как это известно в данной области, с получением соединения (87-2) формулы XII.

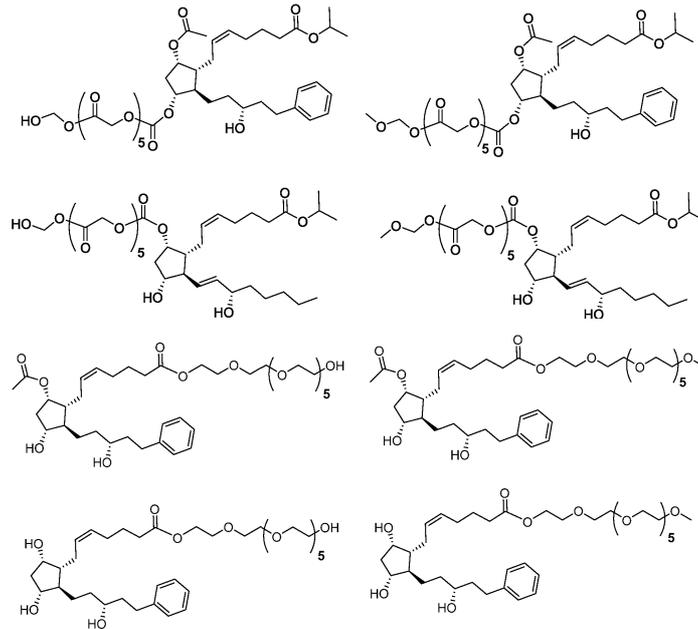
Пример 20. Неограничивающие примеры соединений формулы I.





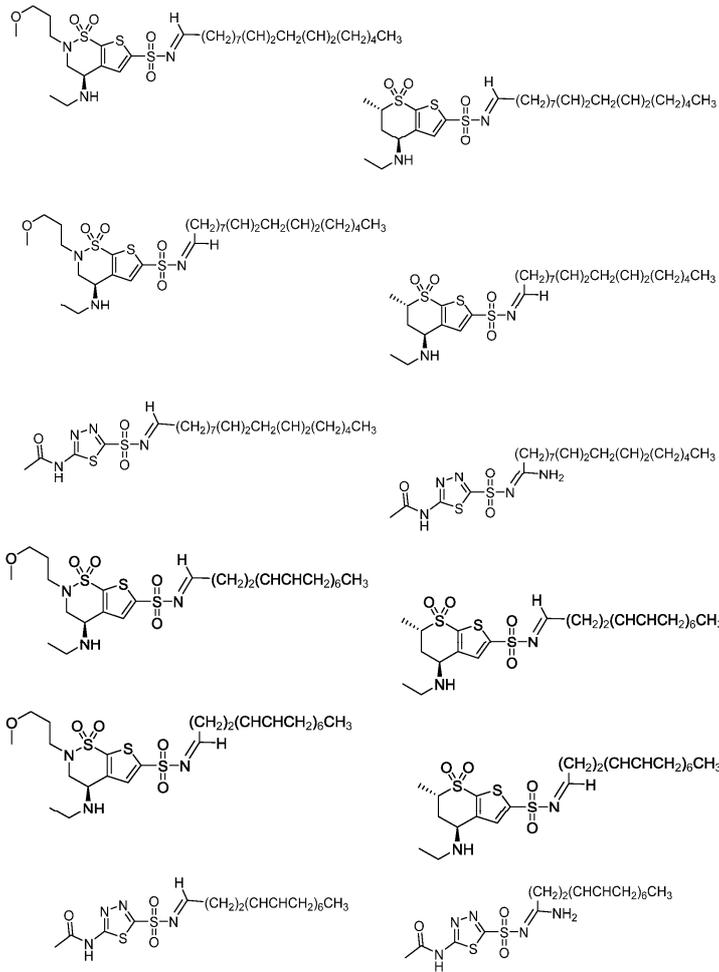
Пример 21. Неограничивающие примеры соединений формулы II.

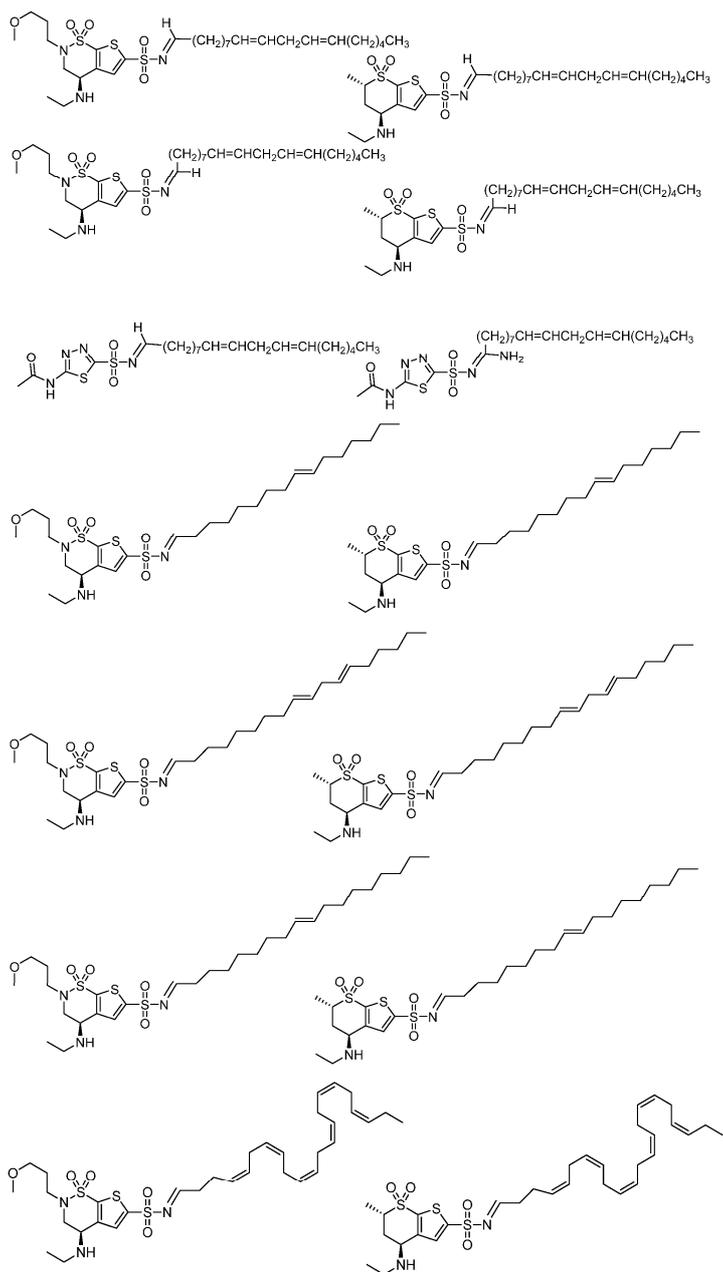




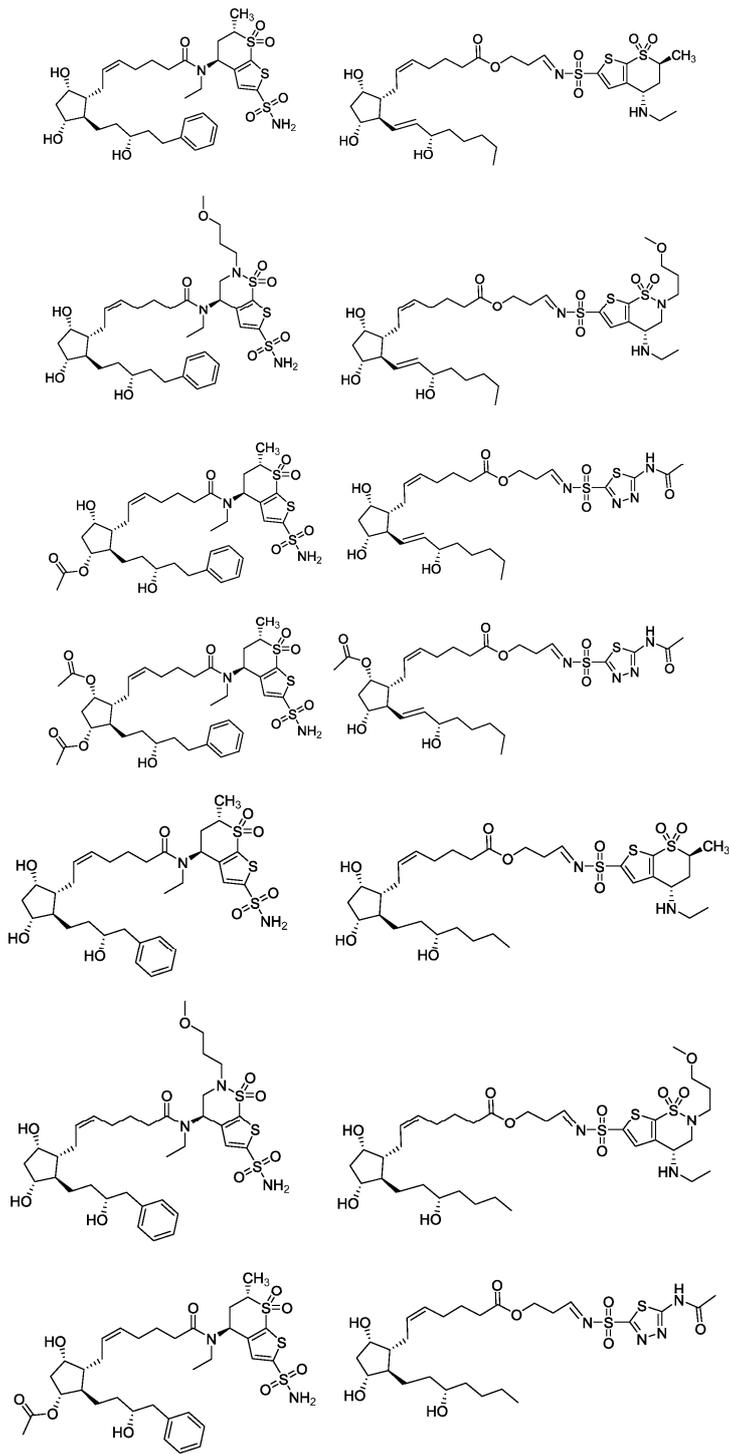
Пример 22. Неограничивающие примеры соединений формул III, IV, V и VI.

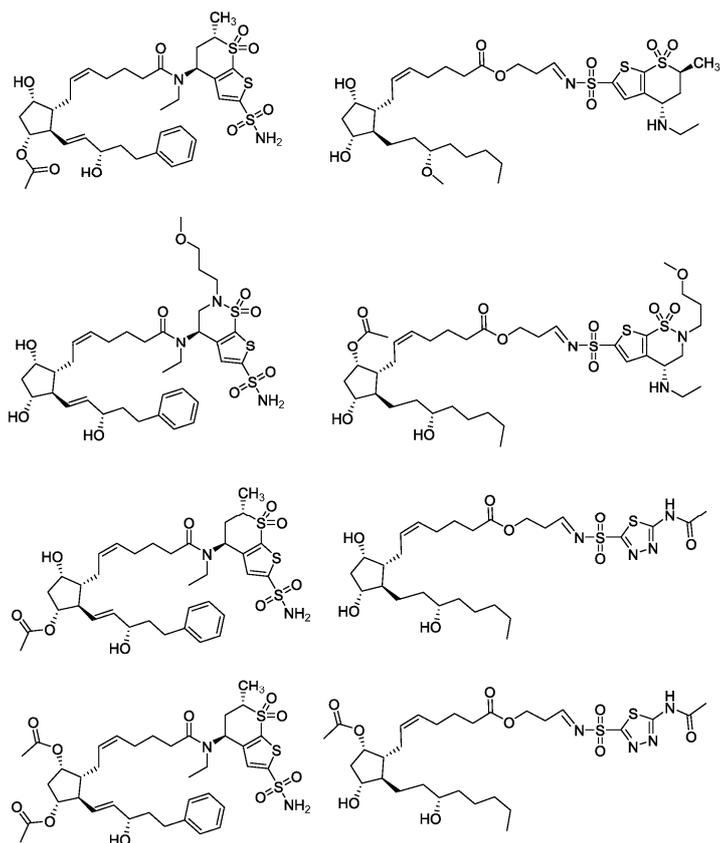
VI



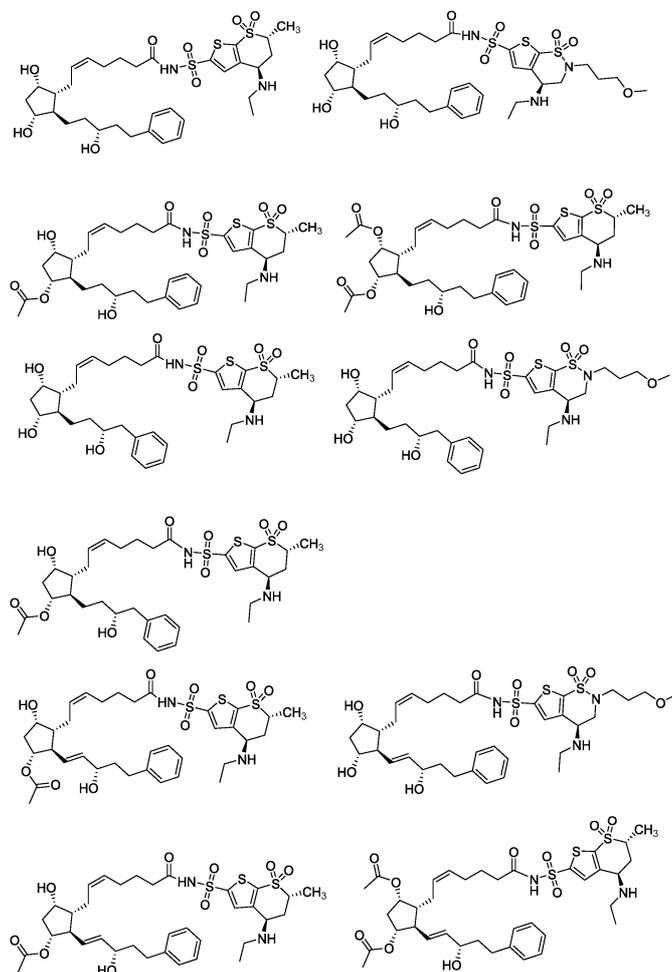


Пример 23. Неограничивающие примеры соединений формулы VII.

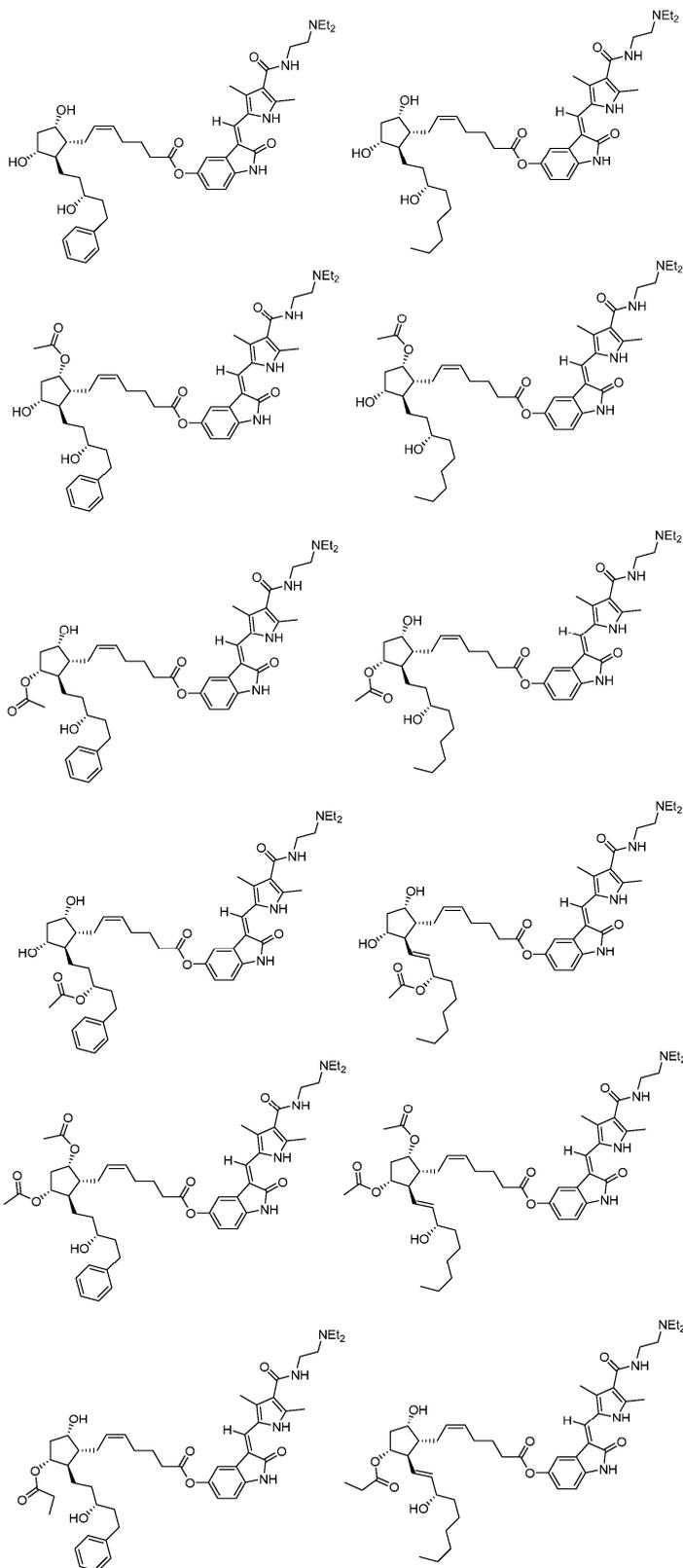


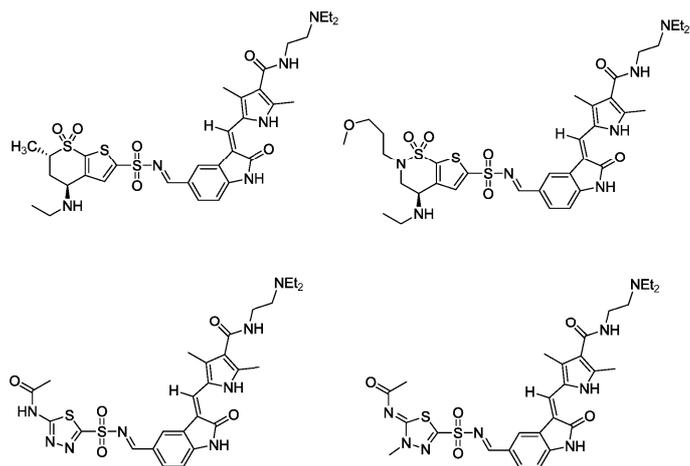


Пример 24. Неограничивающие примеры соединений формулы VII'.

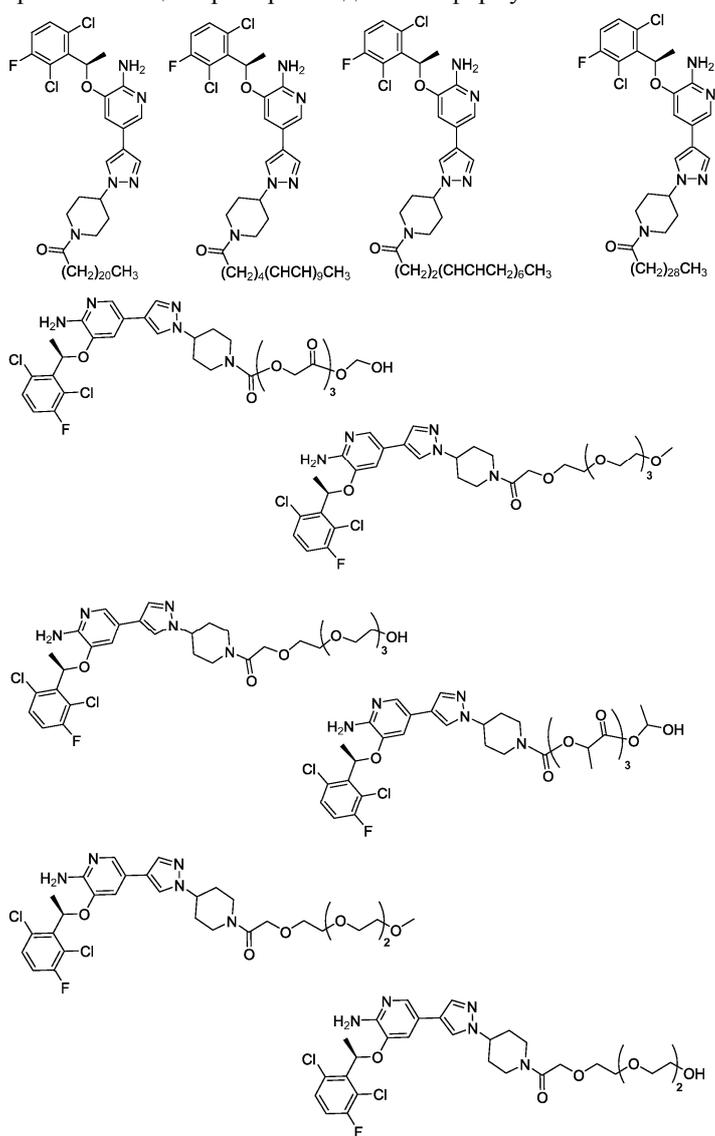


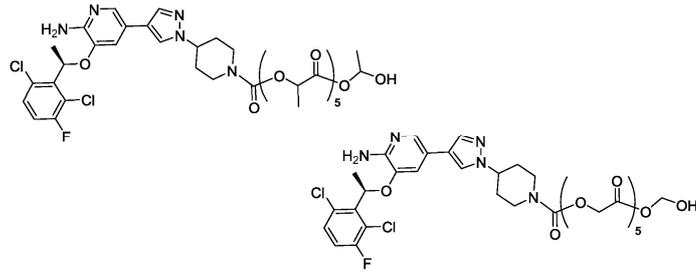
Пример 25. Неограничивающие примеры соединений формулы VIII.



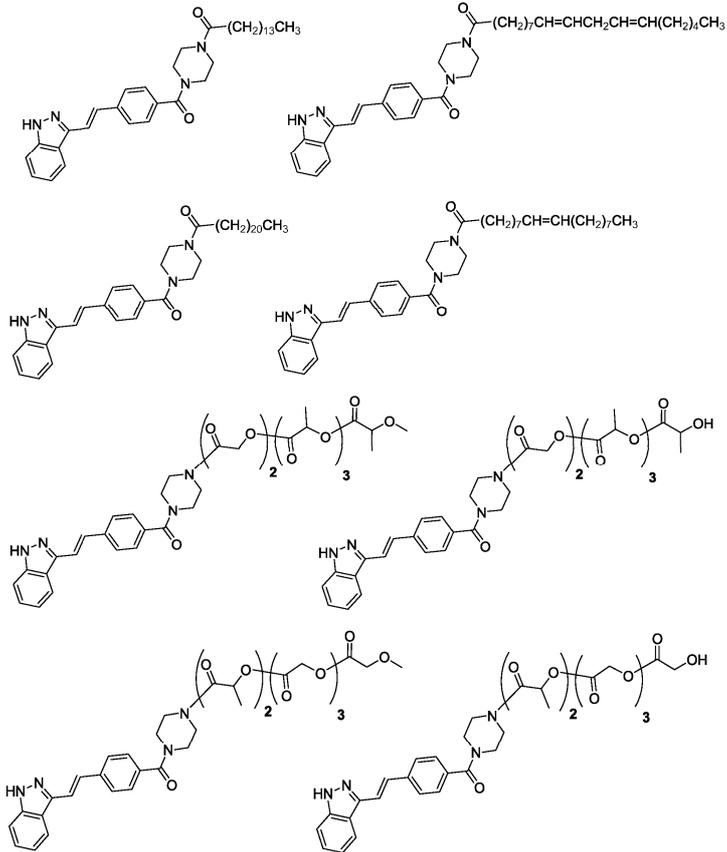


Пример 26. Неограничивающие примеры соединений формулы IX.

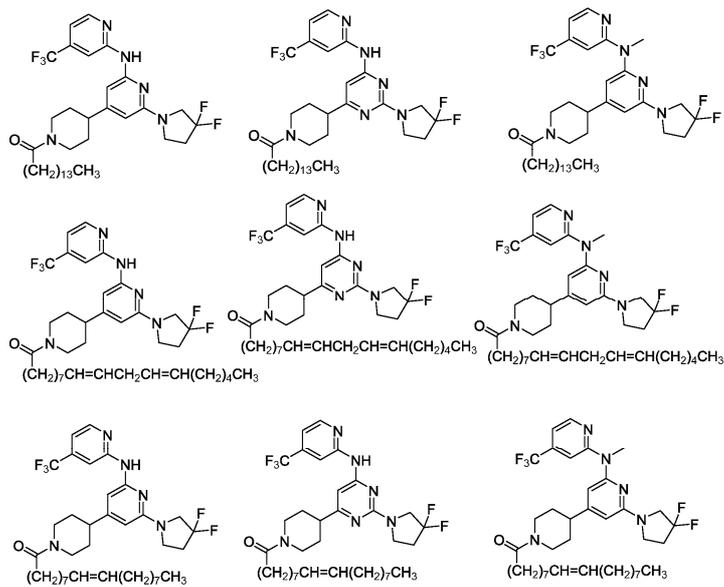




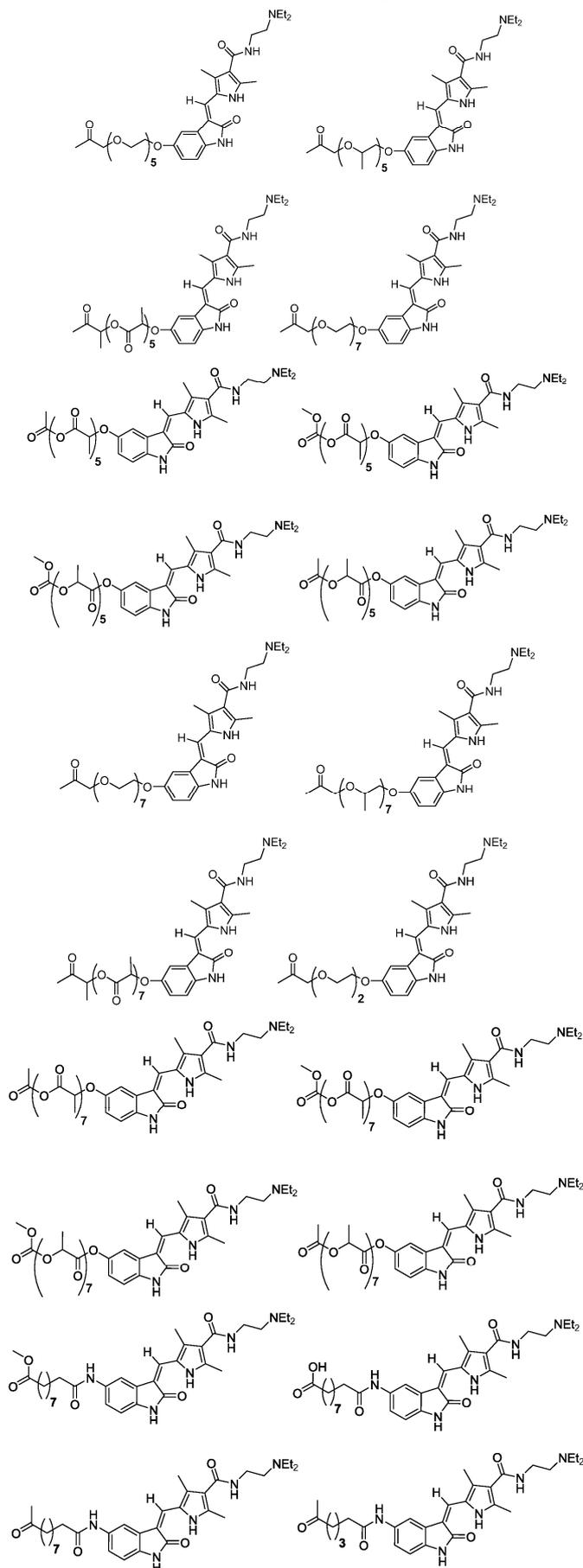
Пример 27. Неограничивающие примеры соединений формулы X.



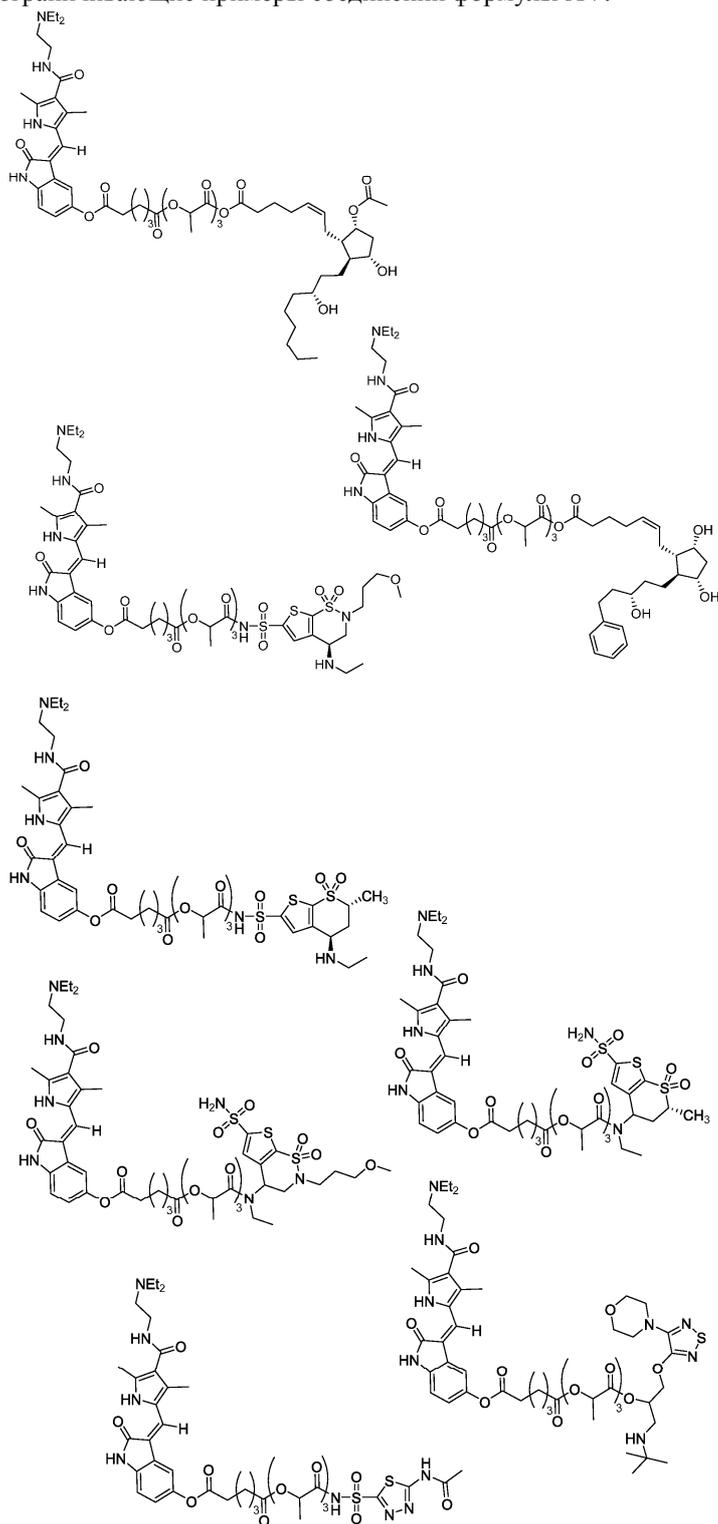
Пример 28. Неограничивающие примеры соединений формулы XI.

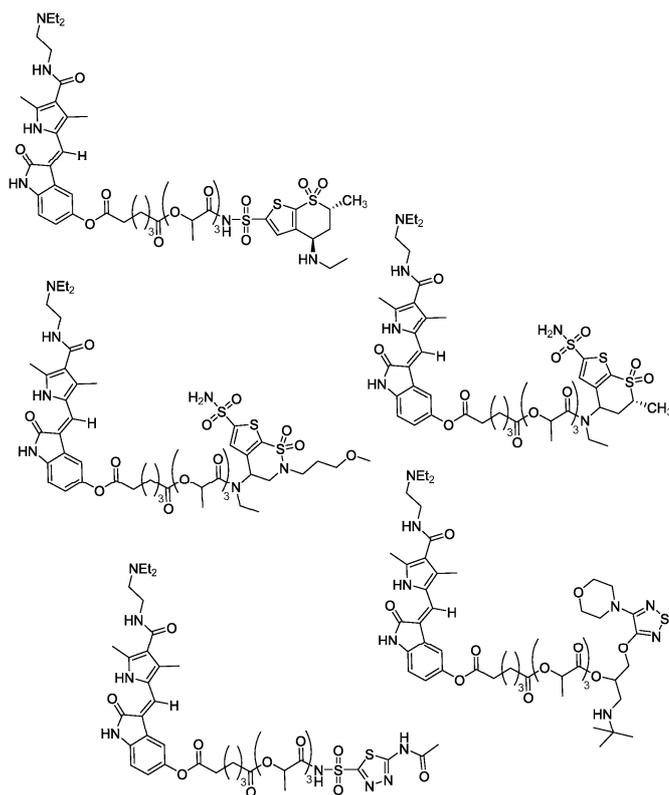


Пример 30. Неограничивающие примеры соединений формулы XIV.

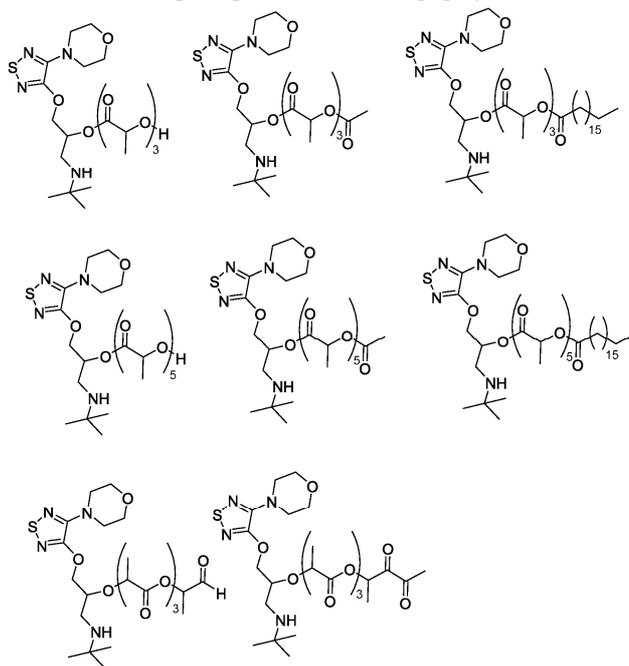


Пример 31. Неограничивающие примеры соединений формулы XV.

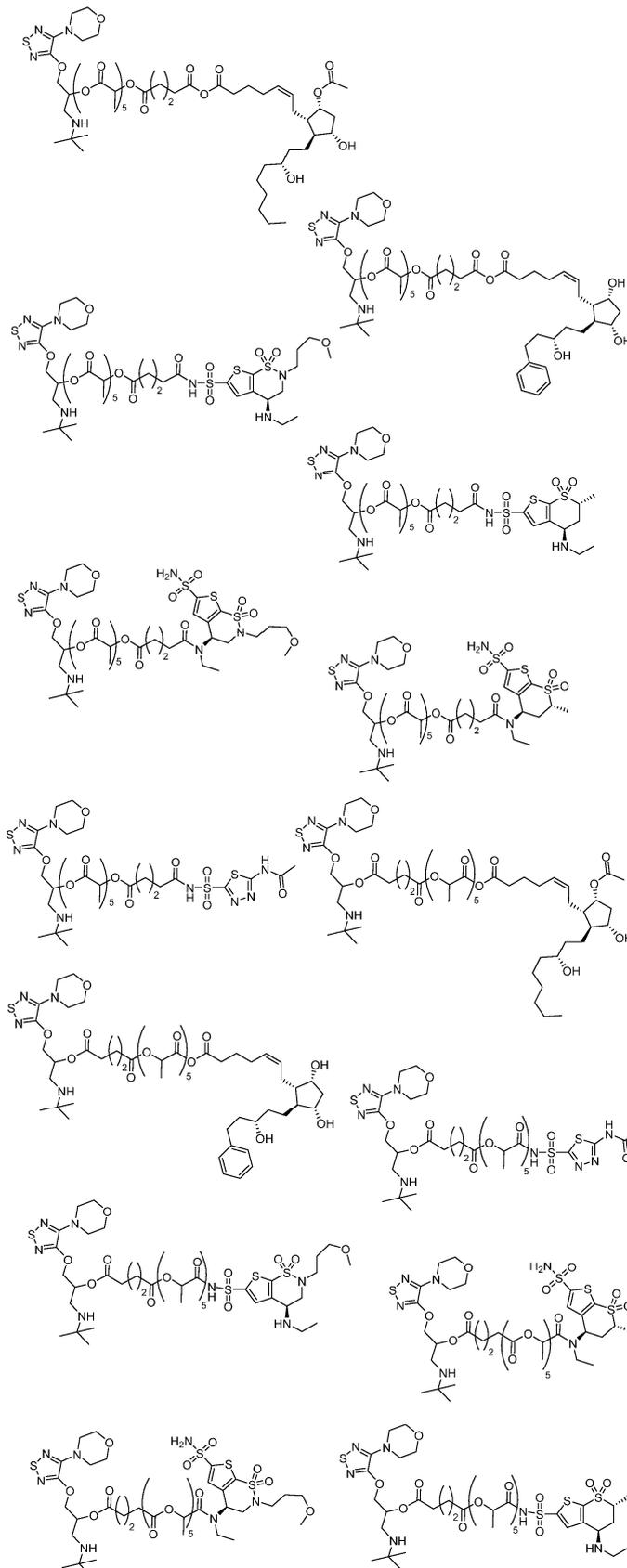




Пример 32. Неограничивающие примеры соединений формулы XVI.



Пример 33. Неограничивающие примеры соединений формулы XVII.



Пример 34. Разработка аналитических способов для соединений, содержащих ингибиторы карбоангидразы (CAI).

Определение максимальной абсорбционной длины волны.

Растворы бринзоламида и дорзоламида и их ковалентных конъюгатов полимолочной кислоты

(PLA) индивидуально получали в метаноле в концентрации 100 мкг/мл. Образцы сканировали в диапазоне длин волн 200-800 нм с использованием спектрофотометра Genesys 105 UV-VIS (Thermo Scientific). Из соответствующих спектров поглощения длина волны 254 нм была выбрана в качестве длины волны детектирования для бринзоламида, дорзоламида и их конъюгатов с PLA.

ВЭЖХ-метод для бринзоламида, дорзоламида и их конъюгатов с PLA.

Для одновременного определения бринзоламида или дорзоламида и их конъюгатов с разными PLA был разработан способ жидкостной хроматографии с обращенными фазами. Успешное хроматографическое разделение было достигнуто с использованием Agilent 1260 Infinity HPLC с диодной матрицей и многоволновым детектором с колонкой XTERRA C8 (5 мкм, 4,6×150 мм) в качестве неподвижной фазы. Подвижная фаза состояла из градиента 5-95% ацетонитрила (MeCN) в течение 4 мин, а затем второго быстрого изменения градиента концентрации MeCN с 95 до 5% между 5 и 5,5 мин (табл. 1). Скорость потока составляла 1,0 мл/мин, а длина волны обнаружения составляла 254 нм. Объем инъекции составлял 10 мкл. Анализ проводили при 25°C. Как вода, так и MeCN содержали 0,1% (об./об.) муравьиной кислоты (FA). Времена удерживания показаны в табл. 2. При наложении отдельных хроматограмм этот способ обеспечивает адекватное разрешение для хроматического разделения исходных соединений и PLA-конъюгированных соединений с различным количеством единиц молочной кислоты (LA) и функциональных концевых групп.

Таблица 1
Градиент ВЭЖХ для разделения бринзоламида,
дорзоламида и их конъюгатов с PLA

Время (мин)	A (вода + 0.1% FA)	B (MeCN+0.1% FA)
0	95	5
4	5	95
5	5	95
5.5	95	5
7	95	5

Таблица 2
Относительное время удерживания (RRT) бринзоламида,
дорзоламида и их конъюгатов с PLA

Повторяющиеся единицы PLA	Бринзоламид RRT (мин)	Дорзоламид RRT (мин)
Исходное	3.64	2.95
n=1	3.91	3.65
n=2	4.07	-
n=3	4.18	4.00
n=4	4.35	4.20
Ацетил, n=3	4.53	4.45
Ацетил, n=4	4.72	4.60
Ацетил, n=5	4.90	4.78
Ацетил, n=6	5.05	4.98

n представляет собой количество повторяющихся единиц LA, конъюгированных с исходным соединением.

Пример 35. Разработка аналитического способа для соединений, содержащих латанопрост.

Определение максимальной абсорбционной длины волны/

Латанопрост и конъюгаты латанопрост-Ацетил-PLA растворяли в DMSO в концентрации 100 мкг/мл. Образцы сканировали в диапазоне длин волн 200-800 нм с использованием спектрофотометра Genesys 105 UV-VIS (Thermo Scientific). Из соответствующих спектров поглощения в качестве длины волны детектирования выбирали 210 нм.

Способ ВЭЖХ для латанопроста и PLA-конъюгированного латанопроста.

Хроматографическое разделение исходного соединения латанопроста и его конъюгированных производных с PLA было достигнуто с использованием Agilent 1260 Infinity HPLC с диодной матрицей и многоволновым детектором с колонкой XTERRA C8 (5 мкм, 4,6×150 мм) в качестве неподвижной фазы. Способ градиентного разделения описан в табл. 3. Анализ проводили при объеме инъекции 50 мкл, скорости потока 1,2 мл/мин и длине волны детектирования 210 нм при 25°C. Времена удерживания латано-

проста и PLA-конъюгированных соединений приведены в табл. 4.

Таблица 3

Способ градиентной ВЭЖХ для разделения
производных латанопроста

Время (мин)	A (вода + 0.1% FA)	B (MeCN+0.1% FA)
0	95	5
6	40	60
7	5	95
8	5	95
9	95	5
15	95	5

Таблица 4

Относительные времена удерживания
латанопроста и его производных

Повторяющиеся единицы PLA	RRT (мин)
Исходное	9.66
Ацетил, n=3	10.15
Ацетил, n=4	10.48
Ацетил, n=5	10.71

n представляет собой количество повторяющихся единиц LA, конъюгированных с исходным соединением.

Пример 36. Определение растворимости лекарственного средства.

Для каждого теста приблизительно 5-10 мг переносили в стеклянную пробирку на 10 мл. В каждую пробирку добавляли водный или органический растворитель для достижения общей концентрации 50 мг/мл. После интенсивного встряхивания в течение 2-3 мин и ультразвука в соникаторе банного типа в течение 5 мин нерастворенное лекарственное средство центрифугировали при 1200 об/мин в течение 5 мин с получением гранул. Супернатант собирали и фильтровали через 0,2 мкм нейлоновый шприцевой фильтр в пробирки для ВЭЖХ для анализа содержания лекарственного средства. Концентрацию лекарственного средства определяли по сравнению со стандартной калибровочной кривой.

Растворимость соединений, содержащих бринзоламид, дорзоламид или латанопрост.

Растворимость лекарственного средства в водном и органическом растворителе может информировать о потенциале того, что указанное лекарственное средство будет инкапсулировано внутри микрочастиц и его кинетики высвобождения после инкапсулирования. В этом случае растворимость лекарственного средства оценивали с целью лучшего прогнозирования и отбора соединений, которые могут поддаваться инкапсулированию частиц. Как показано в табл. 5, бринзоламид проявляет низкую растворимость в воде (<1 мг/мл), но высокую растворимость в DMSO (>50 мг/мл), тогда как дорзоламид характеризуется высокой растворимостью в воде и низкой растворимостью в органических растворителях. Интересно отметить, что химическая модификация путем добавления короткой PLA (n=2-4) через амидную связь с сульфонамидным азотом значительно повышала растворимость в воде бринзоламида от <1 до >50 мг/мл соответственно. Однако, когда терминальный лактат ацетиленован и количество повторяющихся единиц LA больше чем 3, растворимость в воде конъюгатов бринзоламида остается низкой (<1 мг/мл). Химическая модификация дорзоламида значительно повышала растворимость дорзоламида в органических растворителях только в том случае, когда количество единиц LA превышало 3 или когда терминальная единица была ацетиленована. Растворимость в воде дорзоламида значительно снижалась от >50 до <1 мг/мл при конъюгировании с PLA (n>3) и завершении ацетильной группой.

Подобно бринзоламиду, латанопрост проявлял очень низкую растворимость в воде и высокую растворимость в органических растворителях. Конъюгация PLA и ацетиленование терминальной лактатной единицы существенно не изменяли его растворимость в воде, но уменьшали его растворимость в органических растворителях от более чем 50 до менее чем 25 мг/мл.

Все бифункциональные конъюгаты с сунитинибом проявляли низкую растворимость в воде и высокую растворимость в органических растворителях (менее чем 1 мг/мл в водном растворе и более чем 50 мг/мл в DMSO) соответственно.

Таблица 5

Растворимость бринзоламида, дорзоламида, латанопроста и их конъюгатов с PLA

Соединение	Номер соединения	Растворимость		
		Вода (мг/мл)	DMSO (мг/мл)	DCM (мг/мл)
Бринзоламид	Бринзоламид	<1.0	>50	<7.5
Бринзоламид-PLA (n=2)	33-2	>50	>50	>50
Бринзоламид-PLA (n=3)	34-2	>50	>50	>50
Бринзоламид-PLA (n=4)	35-2	>50	>50	>50
Бринзоламид-Ацетил PLA (n=3)	36-1	>50	>50	>50
Бринзоламид-Ацетил PLA (n=4)	37-1	<1.0	>50	>50
Бринзоламид-Ацетил PLA (n=5)	38-1	<1.0	>50	>50
Бринзоламид-Ацетил PLA (n=6)	39-1	<1.0	>50	>50
Дорзоламид	Дорзоламид	>50	<1.0	<1.0
Дорзоламид-PLA (n=3)	20-2	>50	<2.0	<5.0
Дорзоламид-PLA (n=4)	21-2	>50	>50	>50
Дорзоламид-Ацетил PLA (n=3)	26-1	>50	>50	>50
Дорзоламид-Ацетил PLA (n=4)	27-1	<1.0	>50	>50
Дорзоламид-Ацетил PLA (n=5)	28-1	<1.0	>50	>50
Дорзоламид-Ацетил PLA (n=6)	29-1	<1.0	>50	>50
Латанопрост	Латанопрост	<1.0	>50	>50
Латанопрост-Ацетил PLA (n=3)	43-2	<1.0	<25	-
Латанопрост-Ацетил PLA (n=4)	44-1	<1.0	<25	-
Латанопрост-Ацетил PLA (n=5)	45-1	<1.0	<50	-
5-Амино сунитиниб	47-1	<1.0	>50	-
Дорзоламид-PLA (n=3)-сукцинат-5-амино сунитиниб	57-3	<1.0	>50	-
Дорзоламид-PLA (n=3)-сукцинат-5-гидрокси сунитиниб	56-5	<1.0	>50	-
Дорзоламид-PLA (n=4)-сукцинат-5-гидроксил сунитиниб	58-5	<1.0	>50	-
Бринзоламид-PLA (n=4)-сукцинат-5-гидрокси сунитиниб	60-1	<1.0	>50	-
5-гидрокси сунитиниб-PLA (n=3)-Этакриновая кислота	54-1	<1.0	>50	-
Бринзоламид-PLA (n=3)-адипат-5-гидроксил сунитиниб (изомер-1)	61-3	<1.0	>50	-
Бринзоламид-PLA (n=3)-адипат-5-гидроксил сунитиниб (изомер-2)	61-2	<1.0	>50	-

Пример 37. Стабильность *in vitro*.

Стабильность *in vitro* бринзоламид NCE.

Бринзоламид и бринзоламид-PLA NCE сначала растворяли в PBS (pH 7), содержащем 10% DMSO (об./об.), в концентрации 1 мг/мл. Образцы инкубировали при 37°C или 50°C для имитации физиологических и ускоренных условий разложения соответственно. В различные моменты времени отбирали 100 мкл раствора, разбавляли в 10 раз MeCN+0,1% муравьиной кислотой, фильтровали через 0,2 мкм нейлоновый шприцевой фильтр и анализировали с помощью RP-HPLC.

Как показано на фиг. 1, бринзоламид оставался относительно стабильным в течение 14-дневного периода инкубации в физиологических и ускоренных условиях. Аналогично, пролекарство бринзоламид-PLA (n=1) (32-3) продемонстрировало высокую стабильность *in vitro* при 37°C, при этом >98% первичного соединения оставалось в течение 14 дней (фиг. 2). Увеличение длины цепи PLA привело к увеличению скорости деградации первичного соединения с потерей мономеров PLA. Как показано на фиг. 3, связь между LA 1 и 2 в бринзоламид-PLA (n=2) (33-2) является относительно стабильной, но она разрушается со временем и после 14-дневного инкубационного периода остается примерно 53% первичного соединения. На фиг. 4 показан профиль разложения бринзоламид-PLA (n=3) (34-2). Поскольку при n=1 амидная связь является высокостабильной, минимальное разложение до исходного соединения было обнаружено в конце 19-дневной инкубации. Интересно отметить, что по мере увеличения числа повторяющихся единиц LA до 4, проявлялась склонность в отношении способности единиц LA к гидролизу в парах. Как показано на фиг. 5, первичное соединение быстро теряет единицы лактата парами, образуя бринзоламид-PLA (n=2) (33-2). После всего лишь одного дня инкубации при 37°C приблизительно 93% первичного соединения (бринзоламид-PLA (n=4) (35-2)) разлагалось до бринзоламид-PLA (n=2) (33-2).

Как показано на фиг. 6, завершение концевого гидроксила ацетильной группой повышает стабильность первичного соединения *in vitro* по сравнению с незавершенным производным. На 7-й день оставалось приблизительно 2,7% первичного бринзоламид-PLA (n=3) (34-2), тогда как при сравнении на 7-й день оставалось приблизительно 15,4% бринзоламид-ацетил-PLA (n=3) (36-1). Кроме того, замещение концевой ацетильной группы бутильной группой приводило к значительному повышению стабильности соединения. Как показано на фиг. 7, кинетика разложения первичного бринзоламид-трет-бутил PLA (n=3) (40-1) была значительно медленнее, чем для его ацетилированного (36-1) или незавершенного аналога (34-2). На фиг. 8-10 подтверждается идея того, что лактатные единицы расщепляются парами.

Таким образом, кинетика гидролиза является самой медленной для бринзоламид-PLA (n=1) (32-3), за которой следуют производные, на конце которых трет-бутил и О-ацетил, а производные с концевыми ОН-группами проявляют самую быструю скорость разложения. При 50-60°C инкубации скорость разложения быстро возрастала, но наблюдались сходные тенденции в кинетике разложения. Например, тенденция к гидролизу в парах лактата и повышенная стабильность, обеспечиваемая соединениями с завершающими трет-бутилом и О-ацетилом по сравнению с незавершенными соединениями, все еще была видна в ускоренных условиях (данные не показаны).

Стабильность *in vitro* дорзоламида NCE.

Стабильность *in vitro* дорзоламида и PLA-конъюгированных NCE оценивали способом, описанным выше для бринзоламида и его производных. Было установлено, что дорзоламид, как и бринзоламид обладают высокой стабильностью с минимальным разложением при 37°C и 60°C в течение 14 дней (фиг. 11). Кинетика разложения дорзоламид NCE была сопоставима с кинетикой, наблюдаемой с бринзоламид NCE; дорзоламид-PLA (n=1) (19-3) является наиболее стабильным, за ним следуют производные с О-ацетилом, а незавершенные производные с -ОН являются наименее стабильными. Аналогичным образом было ясно, что единицы LA были гидролизованы парами (фиг. 12-16). В ускоренных условиях (50°C) скорость разложения быстро возрастала, но тенденции кинетики разложения остались такими же, как кинетика разложения при 37°C (данные не показаны).

Стабильность *in vitro* латанопрост NCE.

Латанопрост и конъюгаты латанопрост-PLA солибилизировали с добавлением 20% (об./об.) DMSO и затем суспендировали до концентрации 1 мг/мл в PBS (pH 7,0). Образцы инкубировали при 37°C и в различные моменты времени отбирали аликвоты, разбавляли в 10 раз MeCN:вода (1:1), фильтровали через 0,2 мкм нейлоновый шприцевой фильтр и анализировали с помощью RP-HPLC.

Подобно бринзоламиду и дорзоламиду агонист простагландина демонстрировал хорошую стабильность в течение 14-дневного периода инкубации. Пролекарства латанопроста проявляли такую же преимущественную тенденцию к потере лактатных единиц в парах.

Стабильность *in vitro* бифункциональных конъюгатов.

Стабильность *in vitro* бифункциональных конъюгатов бринзоламида или дорзоламида с сунитинибом оценивали путем анализа наличия или отсутствия сигнала, соответствующего ингибитору карбоангидразы при 254 нм. Вкратце, бринзоламид-PLA (n=4)-сукцинат-5-гидрокси-сунитиниб (60-1) или дорзоламид-PLA (n=4)-сукцинат-5-гидрокси-сунитиниб (58-5) сначала растворяли в растворе PBS (pH 7,0) с 20% DMSO (об./об.) и инкубировали при 37 или 60°C в течение 14 дней. В различные моменты времени отбирали 100 мкл раствора, разбавляли в 10 раз MeCN:вода (1:1), фильтровали через 0,2 мкм шприцевой

фильтр и анализировали с помощью ВЭЖХ с длиной волны детектирования 254 нм.

Кинетика разложения бринзоламид-PLA (n=4)-сукцинат-5-гидрокси-сунитиниба (60-1) при 37°C и 60°C представлена на фиг. 23А и 23В соответственно. В течение 1-го дня первичный биконъюгат быстро гидролизировался, в результате чего образовывался бринзоламид-PLA с 1-3 лактатными единицами. Сигнал PLA (n=4) снизился с 83 до 15,7% после одного дня инкубации. При 37°C образование и разложение бринзоламид-PLA (n=3) оставались относительно статичными во время эксперимента, тогда как количество бринзоламид-PLA (n=2) и бринзоламид-PLA (n=1) увеличивалось со временем. Напротив, при повышенной температуре скорость разложения до бринзоламид-PLA (n=1) была значительно быстрее, чем при физиологической температуре. Аналогичная кинетика разложения может наблюдаться для дорзоламид-PLA (n=4)-сукцинат-5-гидрокси-сунитиниба (58-5) с сигналом разложения первичного дорзоламид-PLA (n=4), быстро снижающимся через один день. Однако в отличие от биконъюгата бринзоламид-PLA (n=4)-сукцинат-5-гидрокси-сунитиниба (60-1) первичный сайт гидролиза для дорзоламид-PLA (n=4)-сукцинат-5-гидрокси-сунитиниба (58-5) находился между первой и второй лактатными единицами, что привело к быстрому образованию дорзоламид-PLA (n=1).

Пример 38. Биоактивность конъюгатов ингибиторов карбоангидразы (CAI).

Образование внутриглазной жидкости зависит от производства бикарбоната из изофермента II карбоангидразы, который обильно встречается в непигментированном эпителии цилиарного тела. Карбоангидраза (CA) катализирует обратимую гидратацию углекислого газа до углекислоты, которая впоследствии диссоциирует с образованием протонов и бикарбонат-анионов. Увеличение бикарбоната влияет на динамику переноса жидкости косвенно через регулирование Na^+ . Ингибиторы карбоангидразы активно блокируют активность карбоангидразы, что приводит к снижению продуцирования бикарбонат-ионов и, таким образом, снижает перенос жидкости, что приводит к снижению внутриглазного давления.

Монофункциональные конъюгаты бринзоламид- и дорзоламид-PLA и бифункциональные конъюгаты были подвергнуты скринингу на их потенциал ингибирования карбоангидразы. Каталитическую активность карбоангидразы II оценивали колориметрическим способом, в котором 4-нитрофенилацетат гидролизуют до ацетата и нитрофенолята. Нитрофенолят ионизируется с образованием ярко-желтого аниона, который легко обнаруживается путем измерения его поглощения при 350-400 нм. Вкратце, 140 мкл аналитического раствора (HEPES и буферный раствор Tris (20 мМ, pH 7)) распределяли в пробирки Эппендорфа и в пробирки добавляли очищенную карбоангидразу II бычьих эритроцитов (20 мкл, 0,1 мг/мл в очищенной воде). Затем в реакционную пробирку добавляли 20 мкл испытуемого соединения (0,01-1000 нМ), растворенного в DMSO, и ему позволяли уравновеситься в течение 15 мин с ферментом. В качестве положительного контроля добавляли ацетазоламид и в качестве отрицательного контроля добавляли 100% DMSO. Реакцию инициировали добавлением 20 мкл 4-нитрофенилацетата (0,7 мМ в этаноле). Поглощение измеряли при 400 нм в течение 15 мин с использованием спектрофотометра Genesys 105 UV-VIS (Thermo Scientific). (DMSO не влиял на уровень активности CA или специфичность в этом анализе). Анализ повторяли три раза и нормализованные данные анализировали с использованием GraphPad Prism версии 4.0 и приводили к 4-параметрической нелинейной сигмоидальной модели доза-ответ для получения значений IC_{50} .

Исходные соединения продемонстрировали наивысшее ингибирование активности карбоангидразы. Увеличение длины единиц LA привело к снижению биологической активности (табл. 6). Кроме того, завершение конечной группы PLA ацетильной группой не приводило к существенному изменению биоактивности соединения. IC_{50} для бринзоламид-PLA (n=3) (34-2) против бринзоламид-ацетил PLA (n=3) (36-1) составлял $21,5 \pm 11,2$ против $20,7 \pm 9,54$ соответственно. Однако все тестируемые соединения поддерживают относительно высокую биологическую активность в пределах наномолярного диапазона. Биконъюгаты бринзоламид- или дорзоламид-PLA с сунитинибом (60-1, 58-5, 57-3 и 56-5) проявили самую низкую ингибирующую активность, возможно, из-за стерического затруднения сунитиниба и PLA, конъюгированных с CAI.

Таблица 6

Биоактивность конъюгатов, содержащих CAI		
Соединение	Номер соединения	IC_{50} (нМ, n=2)
Бринзоламид	Бринзоламид	5.21 ± 4.14
Бринзоламид-PLA (n=1)	32-3	5.78 ± 3.78
Бринзоламид-PLA (n=2)	33-2	10.7 ± 7.27

<i>Бринзоламид-PLA (n=3)</i>	34-2	21.5 ± 11.2
<i>Бринзоламид-Ацетил PLA (n=3)</i>	36-1	20.7 ± 9.54
<i>Бринзоламид-Ацетил PLA (n=4)</i>	37-1	41.5 ± 11.2
<i>Бринзоламид-Ацетил PLA (n=5)</i>	38-1	102.1 ± 31.4
<i>Бринзоламид-Ацетил PLA (n=6)</i>	39-1	171.6 ± 35.6
<i>Дорзоламид</i>	Дорзоламид	1.35 ± 0.64
<i>Дорзоламид-PLA (n=1)</i>	19-3	3.32 ± 2.71
<i>Дорзоламид-PLA (n=3)</i>	20-2	14.1 ± 5.07
<i>Дорзоламид-PLA (n=4)</i>	21-2	48.5 ± 10.5
<i>Дорзоламид-Ацетил PLA (n=3)</i>	26-1	16.4 ± 7.25
<i>Дорзоламид-Ацетил PLA (n=4)</i>	27-1	44.1 ± 14.8
<i>Дорзоламид-Ацетил PLA (n=5)</i>	28-1	89.2 ± 18.1
<i>Дорзоламид-PLA (n=3)-сукцинат-5-гидрокси сунитиниб</i>	57-3	195.1 ± 45.3
<i>Дорзоламид-PLA (n=3)-сукцинат-5-амино сунитиниб</i>	56-5	184.5 ± 44.8
<i>Дорзоламид-PLA (n=4)-сукцинат-5-гидрокси сунитиниб</i>	58-5	221.6 ± 36.3
<i>Бринзоламид-PLA (n=4)-сукцинат-5-гидрокси сунитиниб</i>	60-1	247.4 ± 49.12

IC₅₀ - полумаксимальная ингибирующая концентрация.

Пример 39. Инкапсуляция конъюгатов в полимерные микрочастицы.

Материалы.

Поли(D,L-молочная-со-гликолевая кислота) (PLGA, соотношение 75:25 молочной кислоты к гликолевой кислоте, 4A, Evonik).

Поли(D,L-молочная-со-гликолевая кислота) (PLGA, соотношение 50:50 молочной кислоты к гликолевой кислоте)-поли(этиленгликоль)₅₀₀₀.

Поливиниловый спирт (M_n ~ 25K, 88% гидролизованый, Polysciences).

D-α-Токоферол поли(этиленгликоль)₁₀₀₀ сукцинат (Sigma Aldrich).

Забуференный фосфатом физиологический раствор (pH 7,4).

Сверхчистая вода со степенью чистоты для культур клеток.

Все остальные химические вещества были со степенью чистоты реагентов A.C.S. (VWR).

Получение микрочастиц.

Микрочастицы, содержащие пролекарства бринзоламид- или дорзоламид-PLA, были приготовлены с использованием способа микрокапсулирования испарением растворителя типа масло-в-воде. Первоначально полимер растворяли в несмешивающемся с водой органическом растворителе, к которому добавляли растворенное лекарственное средство. Вкратце, 280 мг PLGA (LA:GA=75:25, 4A) и 2,8 мг PLGA_{50/50}-PEG_{5k} растворяли в 2 мл метилхлорида. CAI (45 мг) растворяли в 1 мл DMSO после интенсивного перемешивания вихревым способом и ультразвука в соникаторе банного типа и добавляли к раствору полимера. Водная фаза состояла из 200 мл PBS с 1% PVA или D-α-токоферол поли(этиленгликоль)₁₀₀₀ сукцинатом в качестве поверхностно-активного вещества для стабилизации эмульгирования. Водную фазу перемешивали при 5000 об/мин с использованием настольного смесителя Silverson L5A-M. Диспергированную фазу быстро добавляли в водную фазу и оставляли перемешиваться при 5000 об/мин в течение 1 мин для получения эмульсии масло-в-воде и диспергирования материалов в виде капелек. Органический раствор выпаривали при постоянном перемешивании при 500 об/мин в течение 2 ч при 25°C или при 4°C на ледяной бане. Суспензии частиц давали остыть в течение 30 мин, после чего раствор декантировали и оставшиеся частицы собирали, суспендировали в дистиллированной деионизированной воде и промывали 3 раза с использованием воды путем центрифугирования при 1000 об/мин в течение 5 мин для удаления остаточного растворителя. Осадок собирали и лиофилизировали в течение ночи.

Анализ размера частиц.

Размер частиц и распределение по размерам определяли с использованием Beckman Coulter Multisizer IV с диаметром апертуры 100 мкм, основанной на размере образцов не менее 50000 измерений. Размер частиц выражается как средневзвешенные по объему диаметры. Вкратце, 2-5 мг частиц суспендировали в 1 мл дважды дистиллированной воды и добавляли в химический стакан, содержащий 100 мл раствора ISOTON II. Измерения были получены, как только совпадение частиц достигло 6-10%. В табл. 7

описываются размеры и распределение размеров микрочастиц, полученных для каждого тестируемого соединения. Размер частиц может варьироваться в зависимости от ряда переменных, включая концентрацию полимера, скорость смешивания, время смешивания, соотношение дисперсной/водной фаз и т.д. Частицы были составлены со средневзвешенными по объему средними диаметрами в диапазоне от приблизительно 18 до 28 мкм в зависимости от параметров состава.

Таблица 7

Размер частиц микрочастиц, инкапсулирующих конъюгаты лекарственных средств

*Частицы получали при комнатной температуре с 1% PVA в качестве поверхностно-активного вещества в водной фазе

<i>Соединение</i>	<i>Соед. #</i>	<i>Среднее (мкм)</i>	<i>SD</i>	<i>d10</i>	<i>d50</i>	<i>d90</i>
<i>бринзоламид-PLA (n=4)</i>	35-2	23.0	7.48	11.9	20.8	38.4
<i>дорзоламид-PLA(n=4)</i>	21-2	23.0	8.53	13.3	21.8	21.8
<i>бринзоламид-Ацетил PLA(n=4)</i>	37-1	24.9	8.27	17.2	25.0	32.6
<i>дорзоламид-Ацетил PLA(n=4)</i>	27-1	26.4	8.94	18.3	26.3	34.1
<i>бринзоламид-Ацетил PLA(n=5)</i>	38-1	23.0	7.73	11.9	20.8	38.4
<i>дорзоламид-Ацетил PLA(n=5)</i>	28-1	23.0	8.06	13.3	21.8	34.8
<i>дорзоламид-Ацетил PLA(n=5, без DMSO)</i>	28-1	17.9	6.49	9.69	16.3	34.8
<i>латанопрост-Ацетил PLA(n=4)</i>	44-1	28.1	8.58	16.6	26.5	41.6
¹ <i>бринзоламид-Ацетил PLA(n=5)</i>	38-1	26.5	7.98	18.4	25.9	36.6
² <i>бринзоламид-Ацетил PLA(n=5)</i>	38-1	27.4	7.86	17.2	27.4	37.9
¹ <i>дорзоламид-Ацетил PLA(n=5)</i>	28-1	19.7	9.45	8.88	18.3	31.1
¹ <i>латанопрост-Ацетил PLA(n=5)</i>	45-1	26.44	9.18	12.2	27.5	38.2

¹Частицы, полученные при 4°C с D-α-токоферол поли(этиленгликоль)₁₀₀₀ сукцинатом в качестве поверхностно-активного вещества.

²Частицы, полученные при 4°C с D-α-токоферол поли(этиленгликоль)_{юоо} сукцинатом в качестве поверхностно-активного вещества с повышенной концентрацией полимера (200 мг/мл).

Загрузка лекарственных средств.

Для определения % загрузки лекарственного средства (DL) 10 мг частиц взвешивали в стеклянной сцинтилляционной пробирке и растворяли в 10 мл MeCN:вода (1:1, об./об.). Раствор фильтровали через 0,2 мкм нейлоновый шприцевой фильтр и содержание лекарственного средства определяли с помощью RP-HPLC со ссылкой на стандартную калибровочную кривую. Результаты загрузок лекарственным средством представлены в табл. 8. Интересно, что все частицы, полученные при 25°C с 1% PVA в водной фазе, проявляли низкую загрузку лекарственного средства независимо от инкапсулированного лекарственного средства (<1,0% DL), но результаты в табл. 8 показывают, что на загрузку влияет присутствие функциональной группы на терминальном лактате. Загрузка ацетилированных тестируемых соединений была приблизительно в 5 раз выше, чем у незавершенных гидроксильных на терминальных лактатных единицах (0,14 против 1,00 и 0,22 против 0,98% соответственно для бринзоламида и дорзоламида).

Загрузка также зависела от скорости затвердевания частиц и поверхностно-активного вещества, используемого в процессе эмульгирования. Получение частиц при 4°C и с D-α-токоферол(этиленгликоль)₁₀₀₀ сукцинатом для стабилизации эмульгирования привело к значительному увеличению

загрузки лекарственного средства. Например, % DL для бринзоламид-ацетил-PLA (n=5) (38-1) составлял 0,73%, когда частицы были приготовлены при комнатной температуре с использованием 1% PVA в качестве поверхностно-активного вещества, по сравнению с 7,39%, когда частицы были приготовлены при 4°C с использованием D- α -токоферол поли(этиленгликоль)₁₀₀₀ сукцината в качестве поверхностно-активного вещества. Кроме того, увеличение концентрации полимера также привело к номинальному увеличению % DL. Содержание бринзоламид-ацетил-PLA (n=5) (38-1) увеличивалось с 7,39 до 8,89%, когда концентрация полимера увеличивалась со 140 до 200 мг/мл соответственно.

Таблица 8

Загрузка лекарственным средством микрочастиц, инкапсулирующих лекарственные конъюгаты		
Соединение	Номер соединения	% DL
бринзоламид-PLA (n=4)	35-2	0.14
дорзоламид-PLA(n=4)	21-2	0.22
бринзоламид-Ацетил PLA(n=4)	36-1	1.00
дорзоламид-Ацетил PLA(n=4)	27-1	0.98
бринзоламид-Ацетил PLA(n=5)	38-1	0.73
дорзоламид-Ацетил PLA(n=5)	28-1	0.92
дорзоламид-Ацетил PLA(n=5, без DMSO)	28-1	0.82
латанопрост-Ацетил PLA(n=4)	44-1	0.53
¹ бринзоламид-Ацетил PLA(n=5)	38-1	7.39
² бринзоламид-Ацетил PLA(n=5)	38-1	8.89
¹ дорзоламид-Ацетил PLA(n=5)	28-1	8.71
¹ латанопрост-Ацетил PLA(n=5)	45-1	3.57

¹Частицы, полученные при 4°C с D- α -токоферол поли(этиленгликоль)₁₀₀₀ сукцината в качестве поверхностно-активного вещества.

²Частицы, полученные при 4°C с D- α -токоферол поли(этиленгликоль)₁₀₀₀ сукцината в качестве поверхностно-активного вещества с повышенной концентрацией полимера (200 мг/мл).

Морфология частиц.

Морфологию частиц оценивали с использованием оптического микроскопа Nikon Eclipse TS-100. Вкратце, 3-5 мг частиц суспендировали в 1 мл воды. Объем 10 мкл суспензии частиц переносили на стеклянное предметное стекло и получали непосредственное изображение. В целом, частицы оказались сферическими по морфологии (фиг. 25A-25D).

Высвобождение лекарственного средства.

Кинетику высвобождения лекарственного средства *in vitro* оценивали в среде высвобождения из PBS и 1% Tween 20 (pH 7,4). Вкратце, 10 мг частиц переносили в стеклянные скитилляционные пробирки и добавляли 4 мл среды высвобождения для суспендирования частиц. Образцы были подготовлены в двух экземплярах. Частицы перемешивали осторожным встряхиванием и инкубировали на орбитальном шейкере при 150 об/мин при 37°C. В различные моменты времени отбирали 3 мл среды высвобождения и анализировали на содержание лекарственного средства и добавляли 3 мл свежей среды для замены отобранного образца. Собранные образцы для высвобождения замораживали и хранили при -80°C до момента анализа на содержание лекарственного средства. Собранные образцы фильтровали через 0,2 мкм шприцевой фильтр и анализировали с помощью RP-HPLC.

На фиг. 26 показан совокупный профиль высвобождения для частиц, инкапсулирующих бринзоламид-ацетил PLA (n=5) (38-1). Совокупные профили высвобождения обоих составов проявляли относительно низкое "взрывное" высвобождение (0,62 и 0,20% высвобождались за 3 ч соответственно). Через 13 дней профиль высвобождения с частицами, составленными с концентрацией полимера 140 мг/мл (% DL=7,39), был относительно линейным, хотя общая скорость высвобождения была несколько выше, чем для частиц, полученных при более высокой концентрации полимера (200 мг/мл, % DL=8,89). Через 13 дней из частиц высвободилось около 21-23% лекарственного средства. Скорость высвобождения бринзоламид-ацетил PLA (n=5) (38-1) может быть объяснена его высокой гидрофобностью и гидрофобными взаимодействиями между лекарственным средством и полимерной матрицей. Увеличение гидрофобности полимера путем выбора более высокого соотношения LA:GA полимера или PLA может дополнительно снизить скорость высвобождения.

На фиг. 27 показаны профили высвобождения *in vitro* дорзоламид-ацетил PLA (n=5) (28-1) и латанопрост-ацетил PLA (n=5) (45-1). Кинетика высвобождения дорзоламид-ацетил PLA (n=5) (28-1) значи-

тельно быстрее, чем латанопрост-ацетил PLA (n=5) (45-1); приблизительно 6,86% дорзоламид-ацетил PLA (n=5) (28-1) высвобождалось через 6 дней по сравнению с 1,67% для латанопрост-ацетил PLA (n=5) (45-1). Это может быть связано с различиями в гидрофобности между CAI и латанопростом. "Взрывное" высвобождение также было значительно выше для дорзоламид-ацетил PLA (n=5) (28-1), чем латанопрост-ацетил PLA (n=5) (45-1). Через 3 ч было высвобождено приблизительно 1,17% дорзоламид-ацетил PLA (n=5) (28-1) по сравнению с 0,15% для латанопрост-ацетил PLA (n=5) (45-1). Композиции микрочастиц, описанные в настоящем документе, продемонстрировали возможность загрузки и высвобождения одного или нескольких пролекарств для управления повышенным внутриглазным давлением в течение длительного периода.

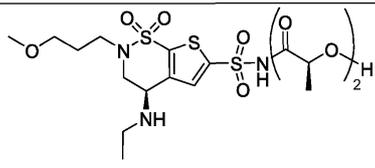
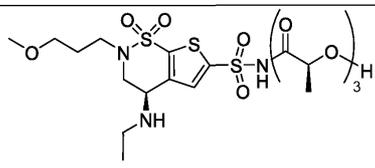
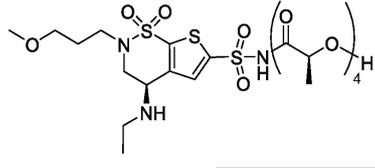
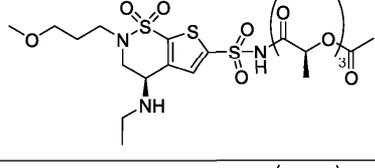
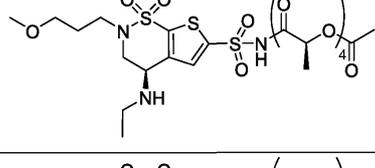
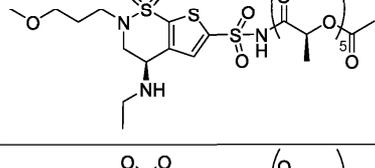
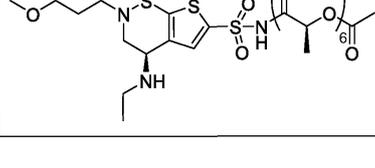
Пример 40. Неограничивающие примеры соединений формул I, II, III, IV, XIV, XV, XVI и XVII.

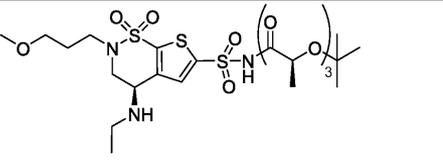
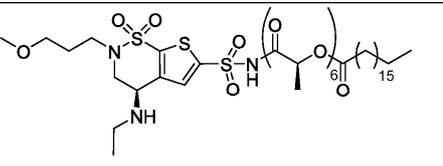
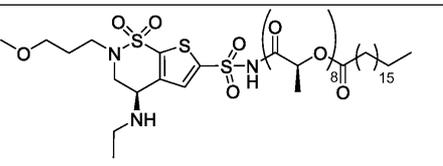
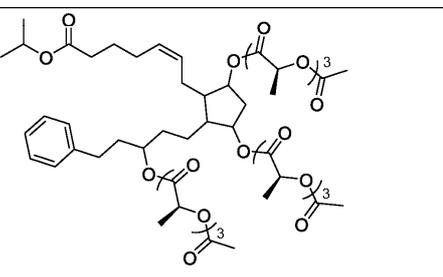
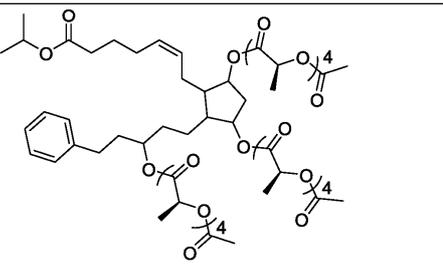
В табл. 9 показаны иллюстративные соединения формул I, II, III, IV, XIV, XV, XVI и XVII с характеристическими данными.

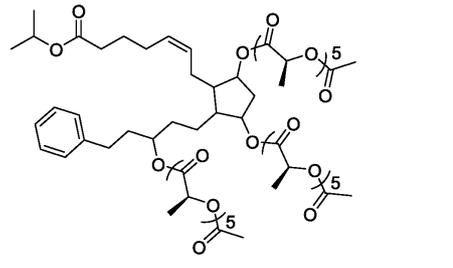
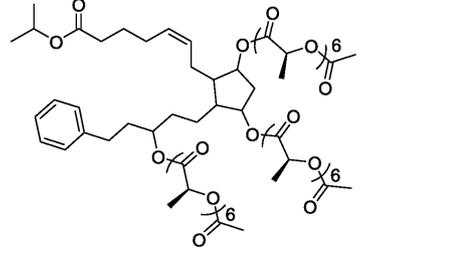
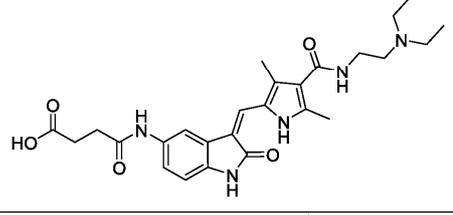
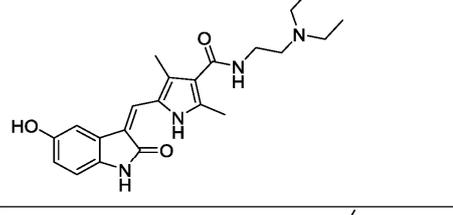
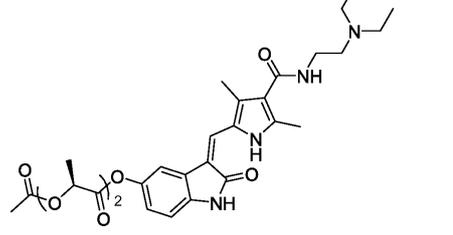
Таблица 9
Неограничивающие примеры синтезированных соединений

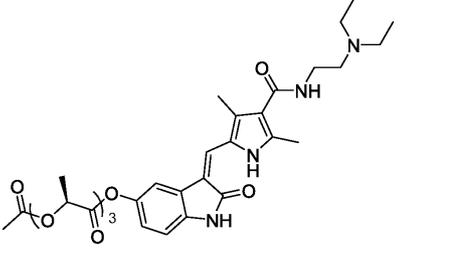
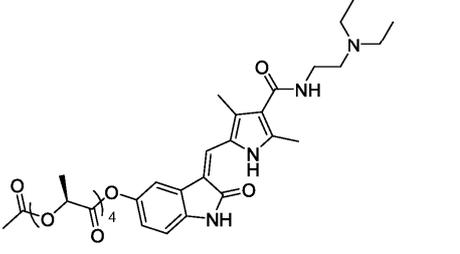
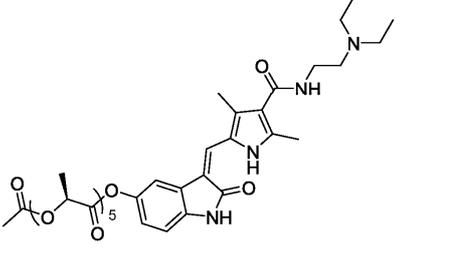
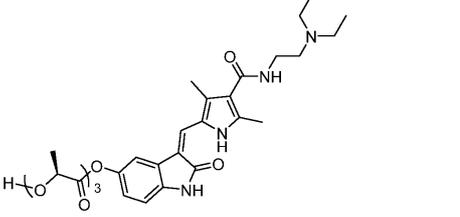
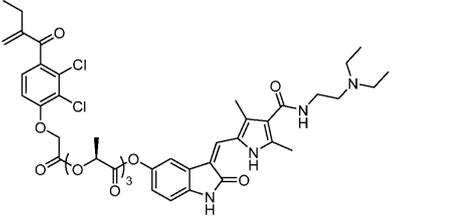
Соед. #	Структура
19-3	
20-2	
21-2	
22-2	
23-2	
24-2	
25-2	

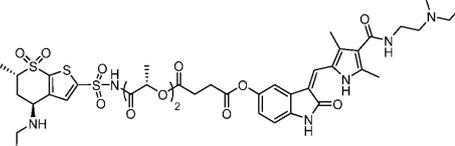
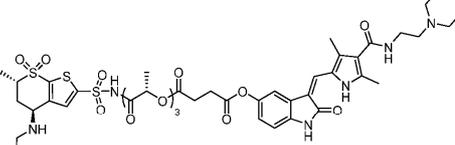
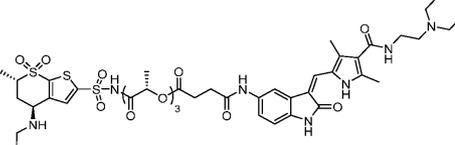
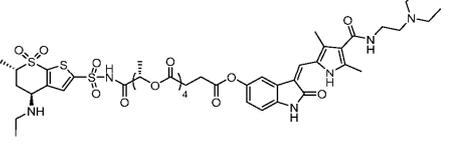
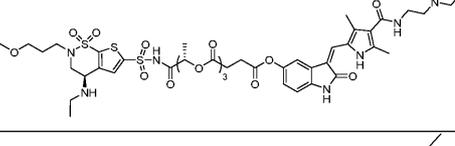
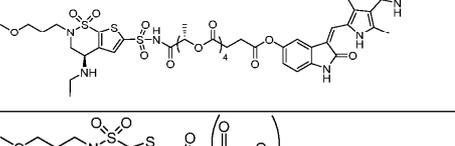
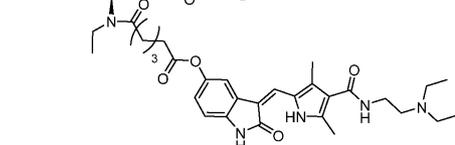
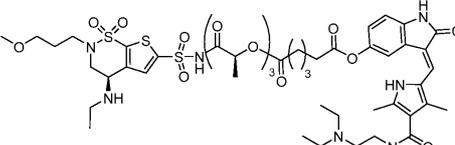
26-1	 <chem>CCN[C@@H]1CC(S(=O)(=O)C2=CC=C(S2)NS(=O)(=O)C[C@H](C)C(=O)OCC)C1</chem>
27-1	 <chem>CCN[C@@H]1CC(S(=O)(=O)C2=CC=C(S2)NS(=O)(=O)C[C@H](C)C(=O)OCCC)C1</chem>
28-1	 <chem>CCN[C@@H]1CC(S(=O)(=O)C2=CC=C(S2)NS(=O)(=O)C[C@H](C)C(=O)OCCCC)C1</chem>
29-1	 <chem>CCN[C@@H]1CC(S(=O)(=O)C2=CC=C(S2)NS(=O)(=O)C[C@H](C)C(=O)OCCCCC)C1</chem>
30-1	 <chem>CCN[C@@H]1CC(S(=O)(=O)C2=CC=C(S2)NS(=O)(=O)C[C@H](C)C(=O)OCCCCC)C1CCCC</chem>
31-1	 <chem>CCN[C@@H]1CC(S(=O)(=O)C2=CC=C(S2)NS(=O)(=O)C[C@H](C)C(=O)OCCCCC)C1CCCC</chem>
32-3	 <chem>COCCCN1S(=O)(=O)C2=CC=C(S2)N[C@@H](C)C1NS(=O)(=O)C[C@H](C)O</chem>

33-2	
34-2	
35-2	
36-1	
37-1	
38-1	
39-1	

40-1	
41-1	
42-1	
43-2	
44-1	

45-1	
46-1	
47-3	
48-3	
49-1	

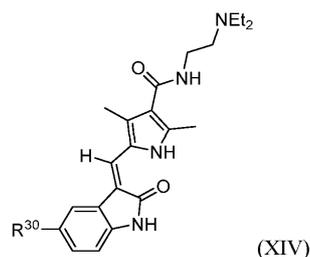
50-1	
51-1	
52-1	
53-2	
54-1	

55-4	
56-5	
57-3	
58-5	
59-1	
60-1	
61-2	
61-3	

Это описание было сделано со ссылкой на варианты выполнения изобретения. Тем не менее среднему специалисту в данной области техники будет очевидно, что могут быть сделаны различные модификации и изменения без отступления от объема настоящего изобретения, как изложено в настоящем документе. Соответственно, описание должно рассматриваться в иллюстративном, а не в ограничительном смысле, и все такие модификации предназначены для включения в объем изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы XIV

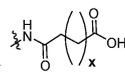


или его фармацевтически приемлемая соль.

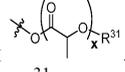
где R^{30} выбирается из

R^{31} выбирается из водорода, $-COOH$, $-C(O)A$ и A выбирается из H , C_{1-6} алкила и C_{1-6} алкилокси;
 x выбирается из целого числа от 1 до 10.

2. Соединение по п.1, где R^{30} представляет собой



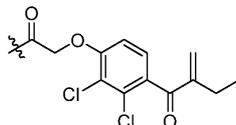
3. Соединение по п.1, где R^{30} представляет собой



4. Соединение по любому одному из пп.1-3, где R^{31} представляет собой $-C(O)A$ и A представляет собой C_{1-6} алкилокси или C_{1-6} алкил.

5. Соединение по любому из пп.1-3, где R^{31} представляет собой водород.

6. Соединение по любому из пп.1-3, где R^{31} представляет собой



7. Соединение по п.3, где R^{31} представляет собой $-C(O)A$.

8. Соединение по п.7, где A представляет собой C_{1-6} алкил.

9. Соединение по любому из пп.4, 7 и 8, где A представляет собой метил.

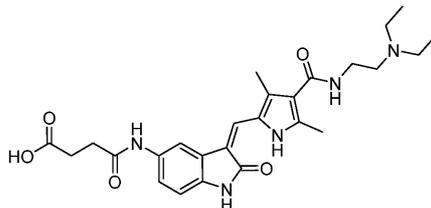
10. Соединение по любому одному из пп.1-9, где x представляет собой 1, 2, 3, 4 или 5.

11. Соединение по п.10, где x представляет собой 1, 2 или 3.

12. Соединение по п.11, где x представляет собой 1.

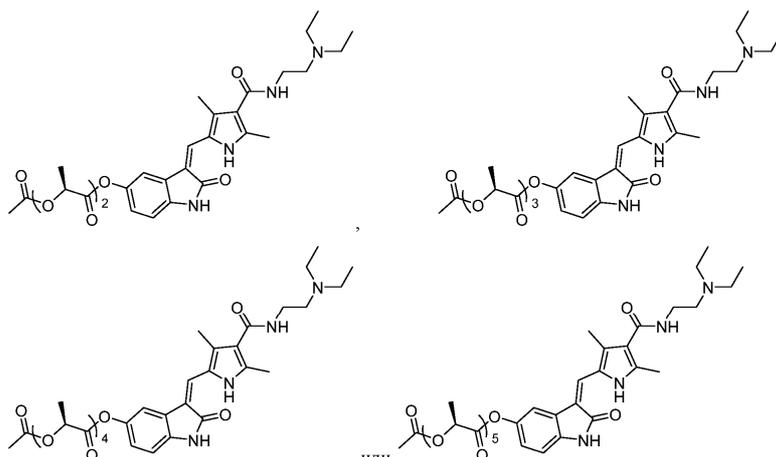
13. Соединение по любому одному из пп.1-9, где x представляет собой 6, 7, 8, 9 или 10.

14. Соединение по п.1 формулы



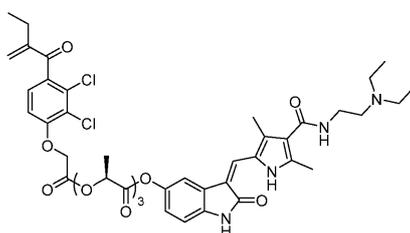
или его фармацевтически приемлемая соль.

15. Соединение по п.1 формулы



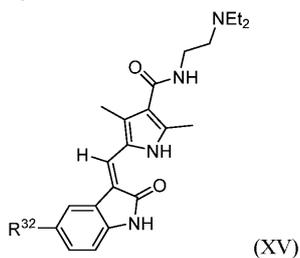
или его фармацевтически приемлемая соль.

16. Соединение по п.1 формулы



или его фармацевтически приемлемая соль.

17. Соединение, выбранное из формулы XV

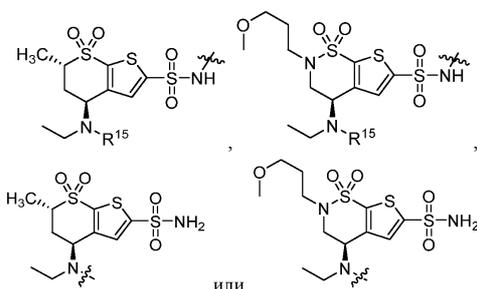
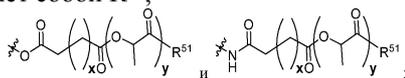


или его фармацевтически приемлемая соль,

где R^{32} представляет собой R^{35} :

R^{35} выбирается из

R^{51} представляет собой

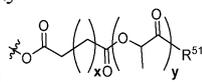


R^{15} представляет собой R^{17} ;

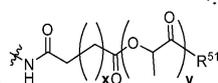
R^{17} представляет собой H;

x и y независимо выбираются из целого числа между 1 и 30.

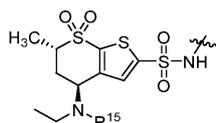
18. Соединение по п.17, где R^{35} представляет собой



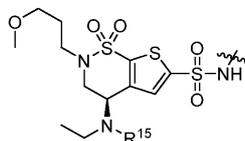
19. Соединение по п.17, где R^{35} представляет собой



20. Соединение по любому одному из пп.17-19, где R^{51} представляет собой



21. Соединение по любому одному из пп.17-19, где R⁵¹ представляет собой



22. Соединение по любому одному из пп.17-21, где x и y независимо выбираются из группы, состоящей из 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 и 12.

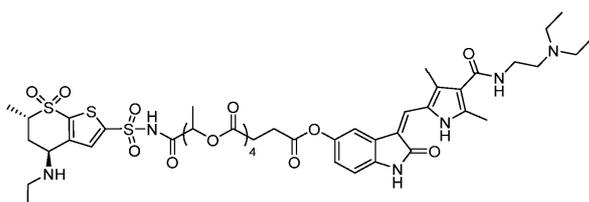
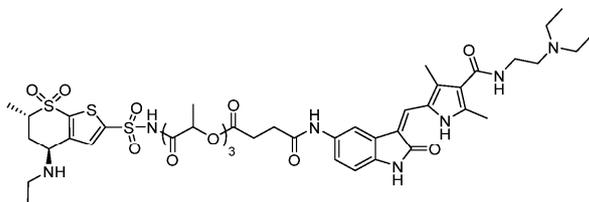
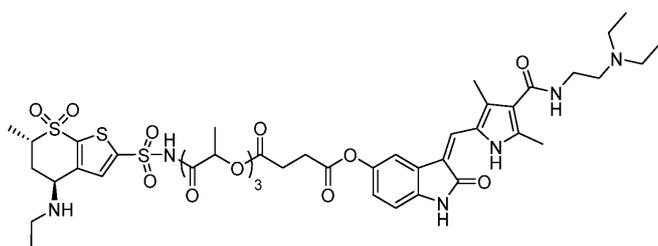
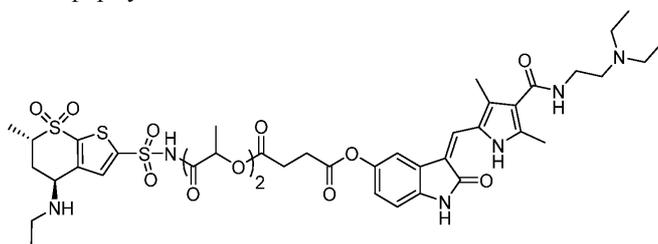
23. Соединение по п.22, где x и y независимо выбираются из 1, 2, 3, 4, 5 и 6.

24. Соединение по п.23, где x представляет собой 1 или 2 и y выбирается из 1, 2, 3 и 4.

25. Соединение по п.24, где x представляет собой 1 и y представляет собой 3.

26. Соединение по п.24, где x представляет собой 1 и y представляет собой 4.

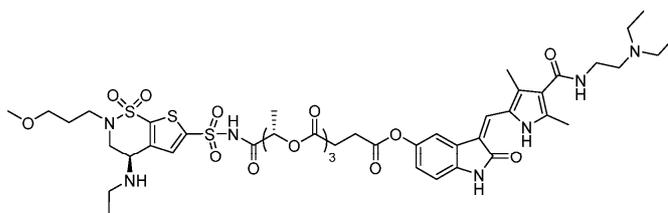
27. Соединение по п.17 формулы



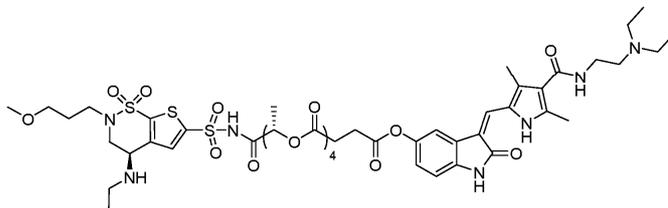
или

или его фармацевтически приемлемая соль.

28. Соединение по п.17 формулы



или



или его фармацевтически приемлемая соль.

29. Фармацевтическая композиция для лечения глазного расстройства, поддающегося лечению ингибитором тирозинкиназы, содержащая соединение по любому из пп.1-28 в фармацевтически приемлемом носителе.

30. Применение соединения или его фармацевтически приемлемой соли по любому из пп.1-28 для лечения глазного расстройства, поддающегося лечению ингибитором тирозинкиназы, у хозяина, нуждающегося в этом, где расстройство выбрано из глаукомы, возрастной макулярной дегенерации (AMD), расстройства (IOP), связанного с увеличением внутриглазного давления, расстройства, связанного с нейропротекцией, и диабетической ретинопатии.

31. Применение по п.30, в котором расстройство представляет собой повреждение зрительного нерва, вызванное высоким внутриглазным давлением (IOP).

32. Применение по п.30, в котором расстройство представляет собой возрастную макулярную дегенерацию.

33. Применение по п.30, в котором расстройство представляет собой глаукому.

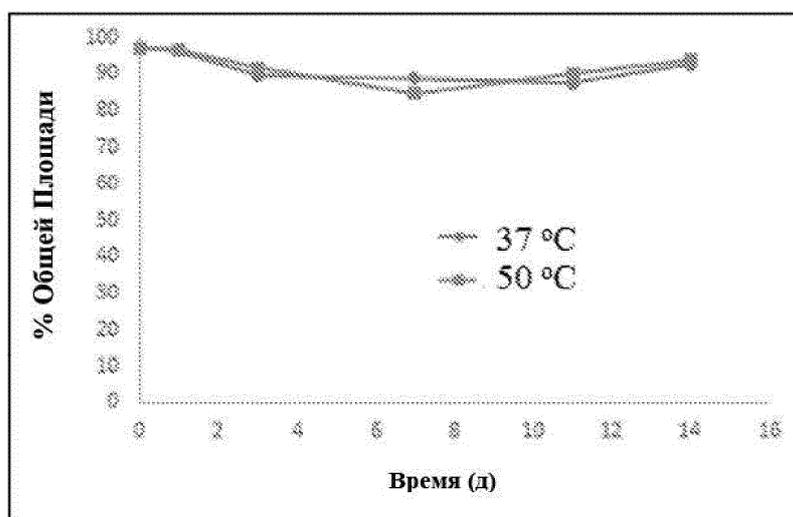
34. Применение по п.30, в котором соединение вводится путем интравитреальной, интрастромальной, внутрикамеральной, субтенональной, субретинальной, ретробульбарной, перibuльбарной, супрахороидальной, хороидальной, субхороидальной, конъюнктивальной, субконъюнктивальной, эписклеральной, заднеоколосклеральной, перикорнеальной или слезнопроточной инъекции.

35. Применение по п.34, в котором соединение вводится путем интравитреальной инъекции.

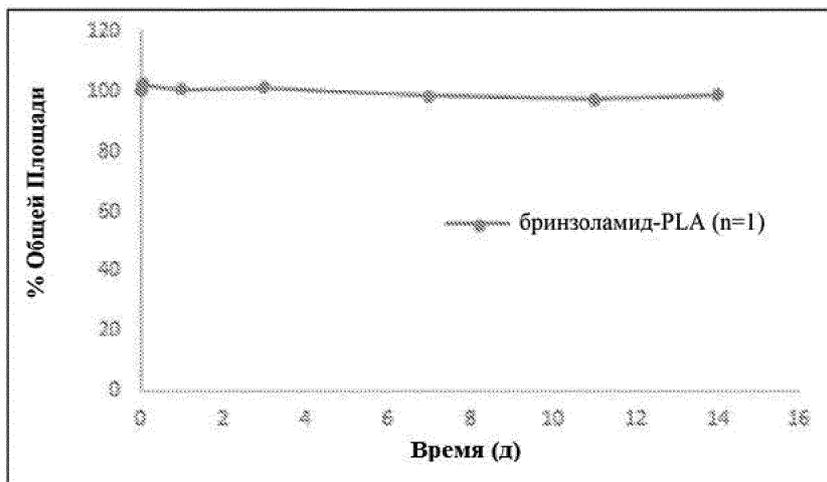
36. Применение по п.34, в котором соединение вводится путем супрахороидальной инъекции.

37. Применение по п.34, в котором соединение вводится путем субконъюнктивальной инъекции.

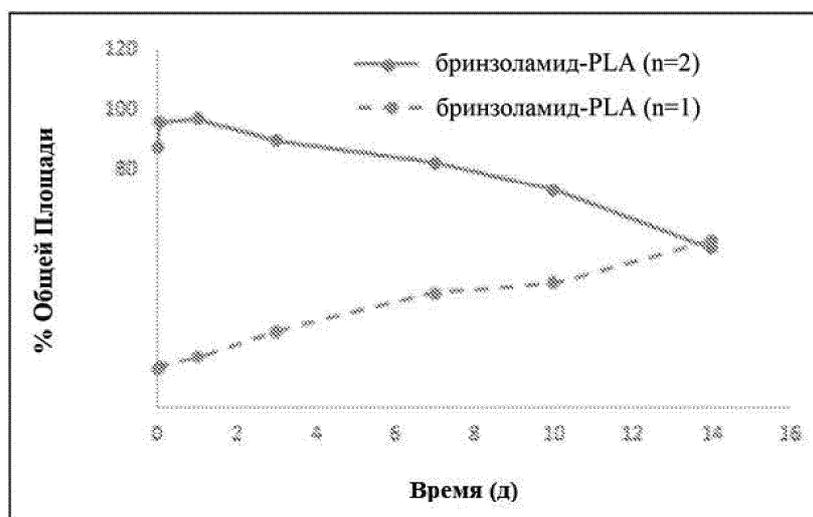
38. Применение по любому из пп.30-37, в котором хозяин представляет собой человека.



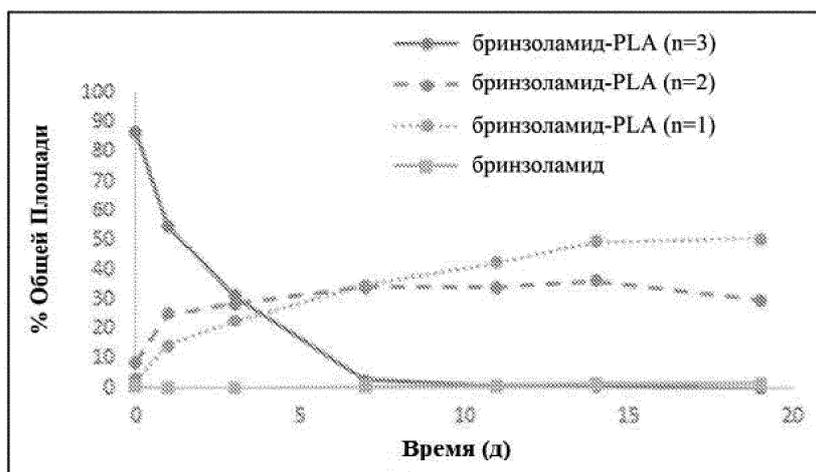
Фиг. 1



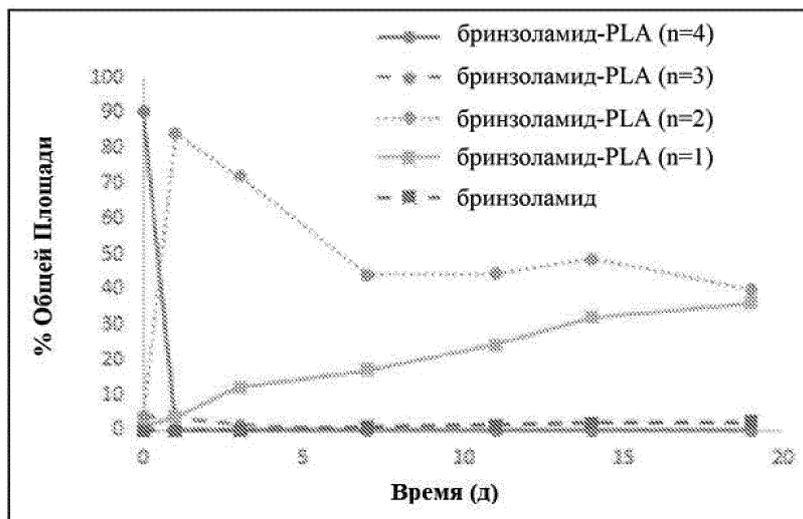
Фиг. 2



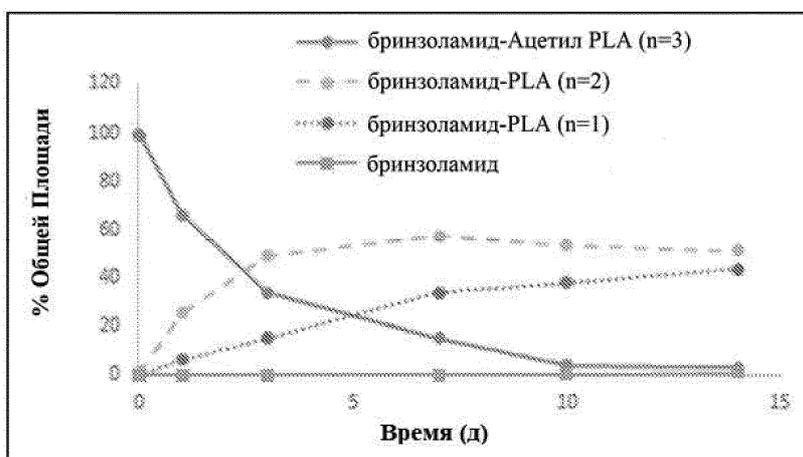
Фиг. 3



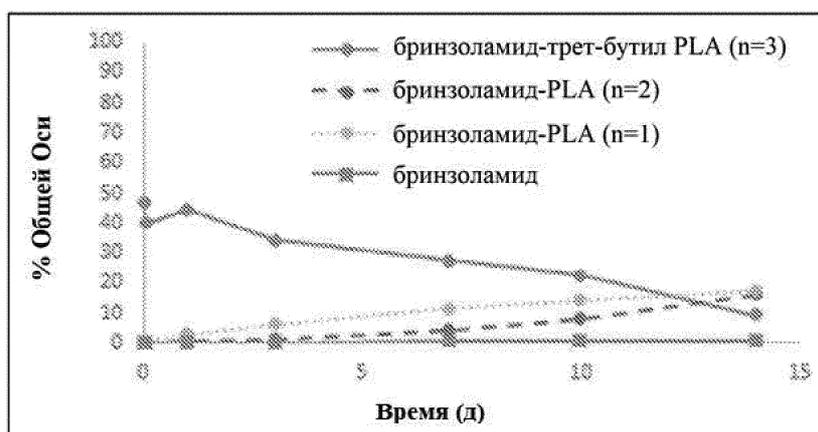
Фиг. 4



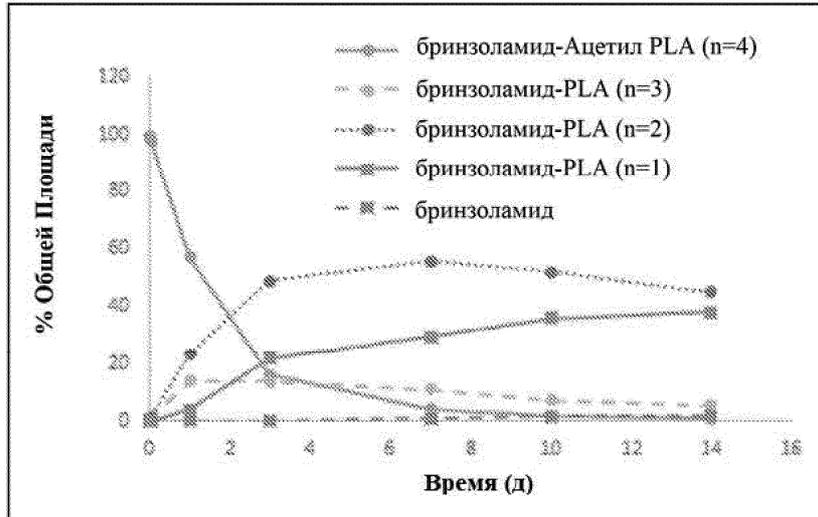
Фиг. 5



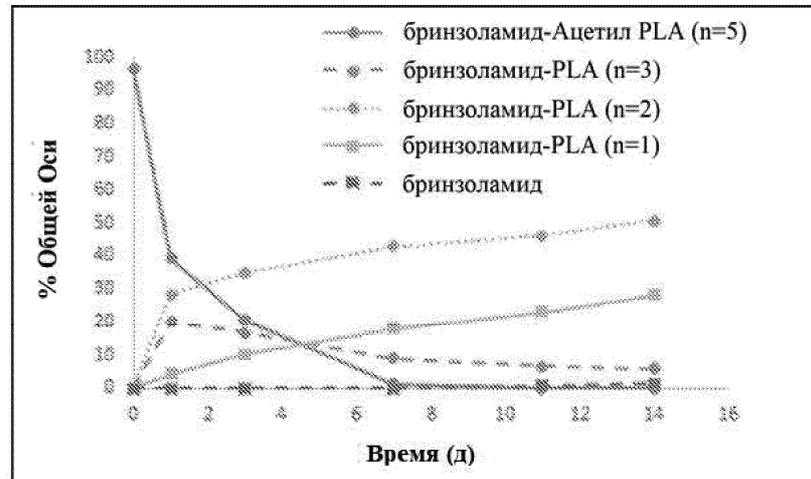
Фиг. 6



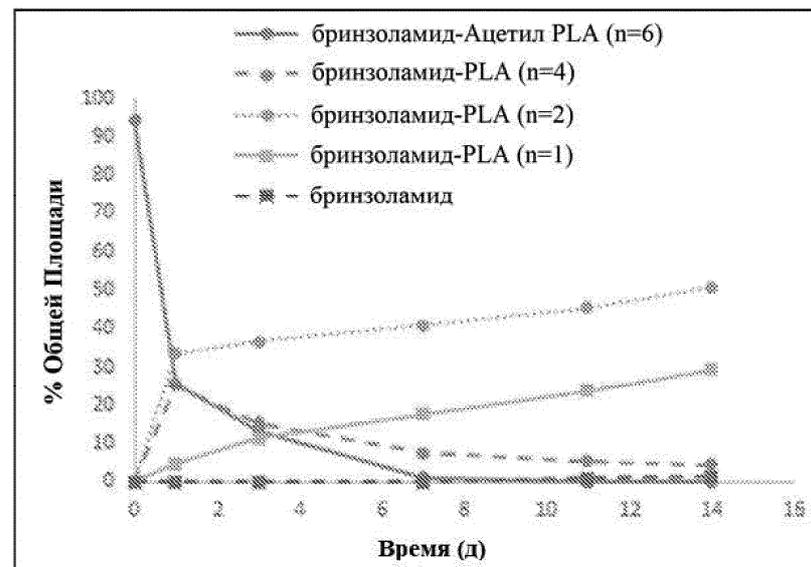
Фиг. 7



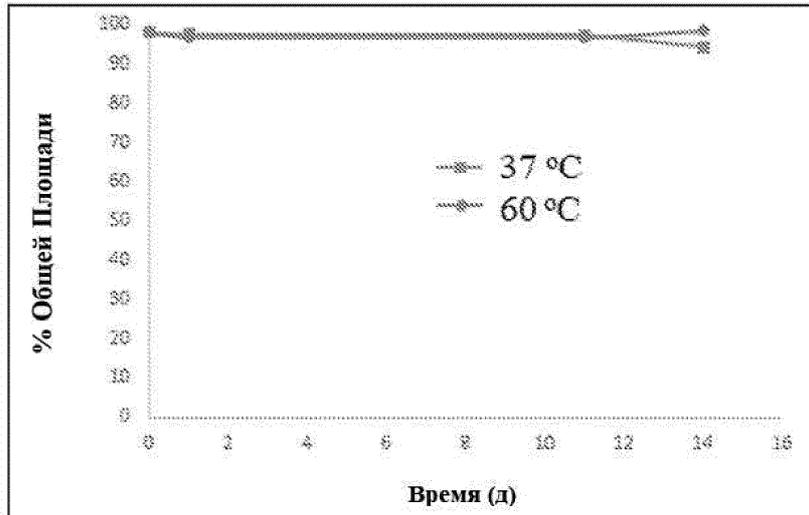
Фиг. 8



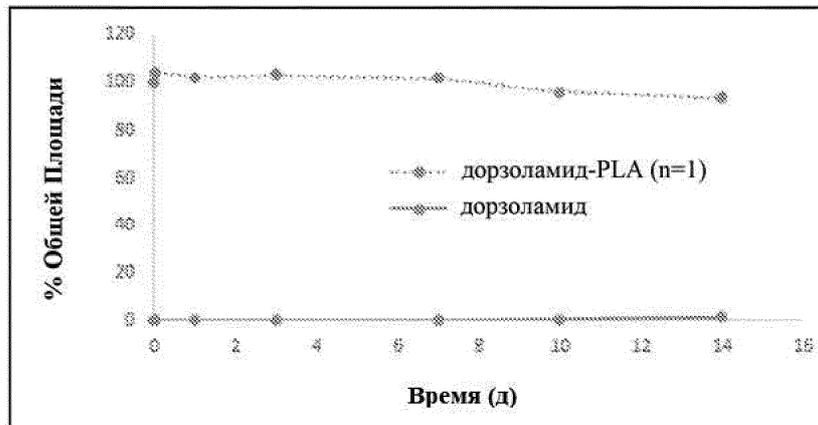
Фиг. 9



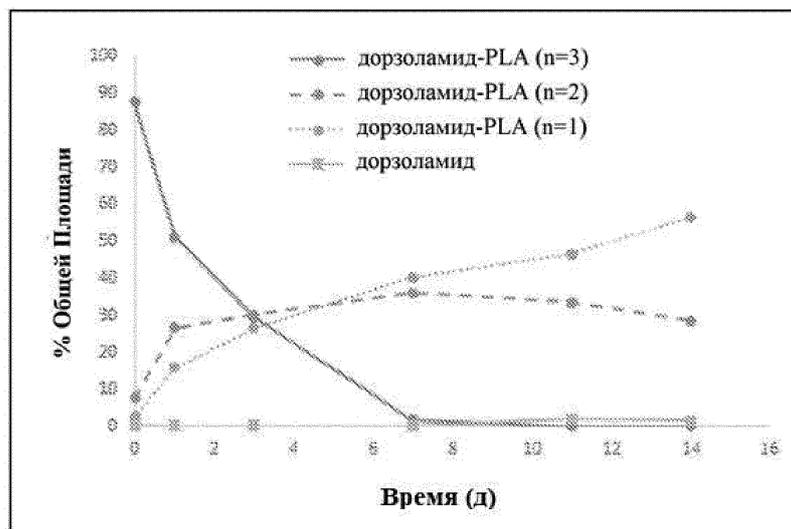
Фиг. 10



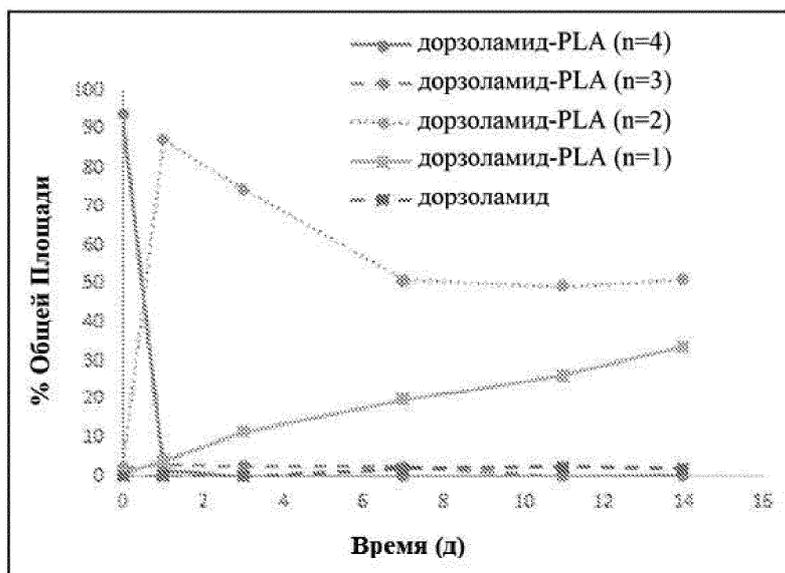
Фиг. 11



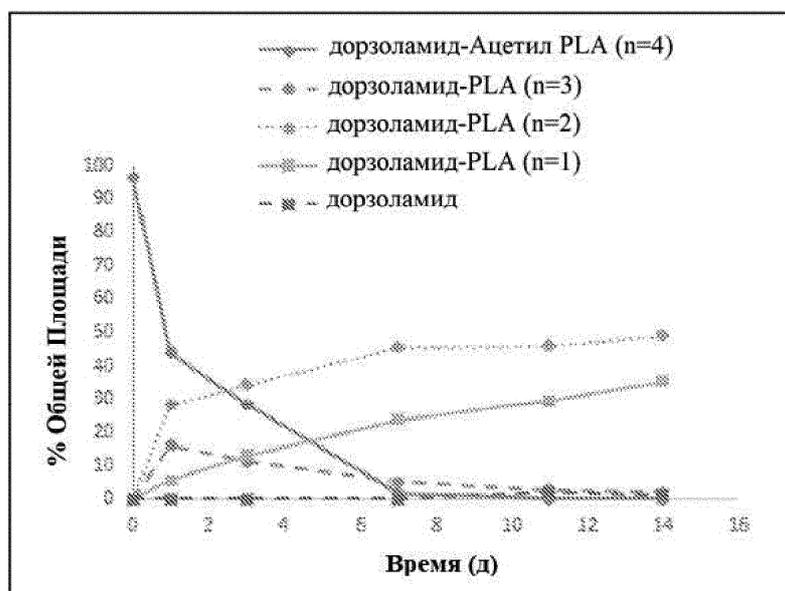
Фиг. 12



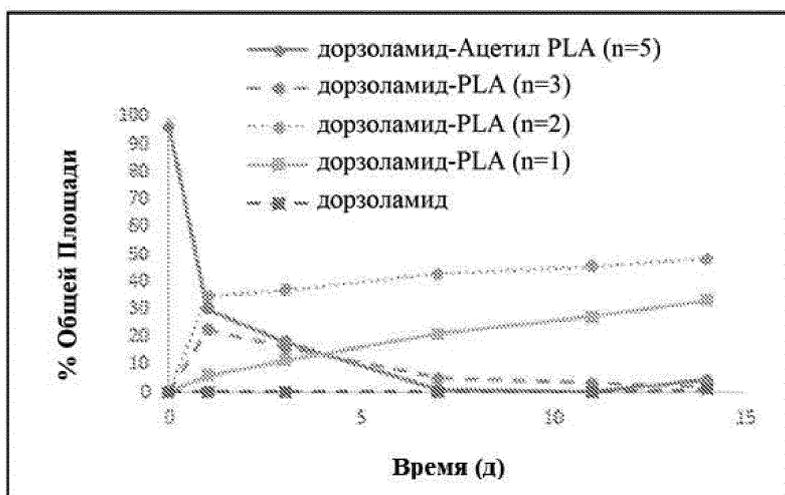
Фиг. 13



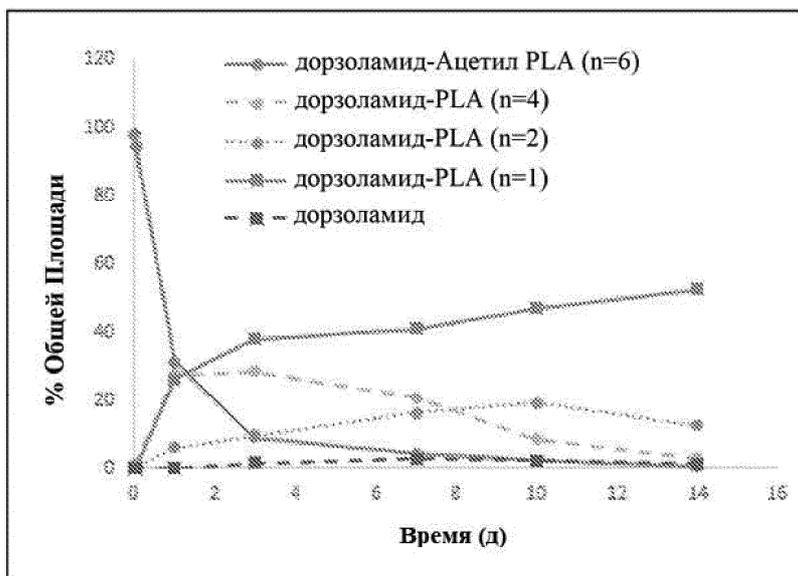
Фиг. 14



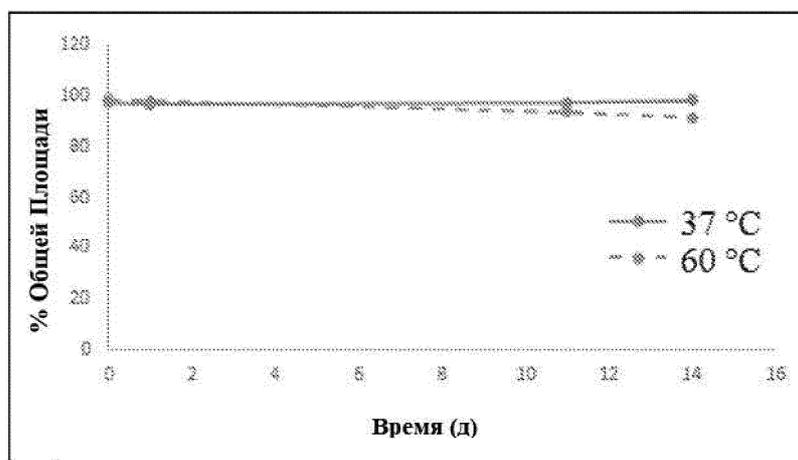
Фиг. 15



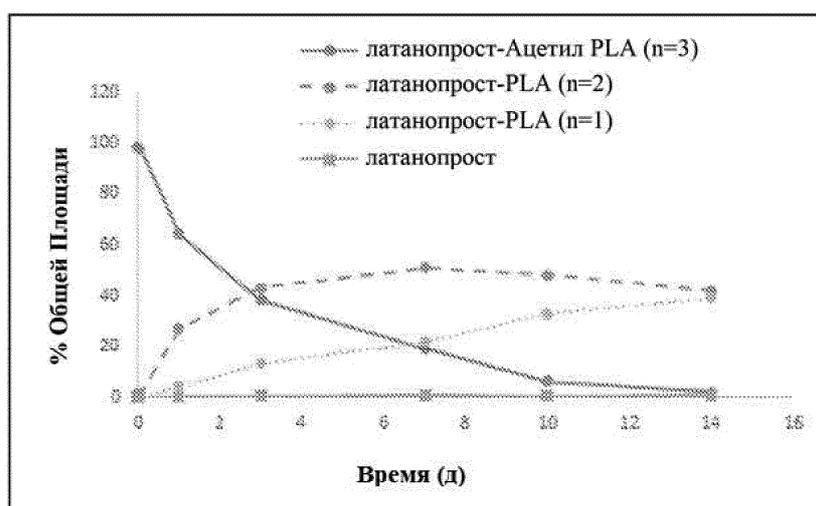
Фиг. 16



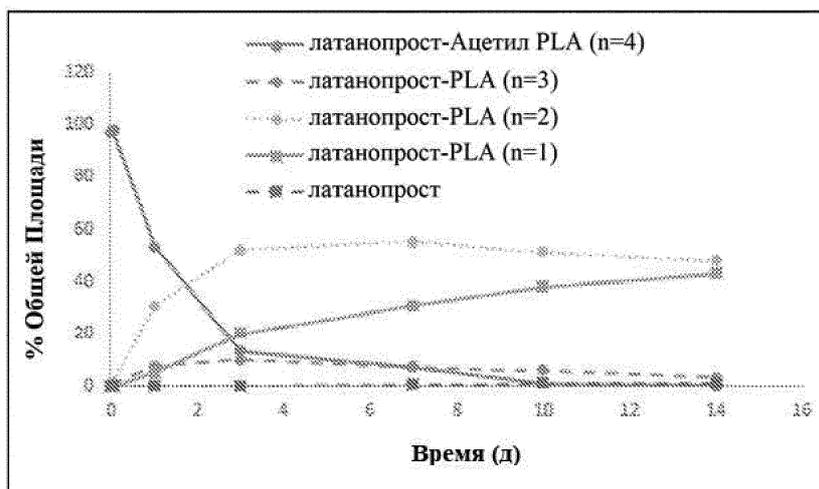
Фиг. 17



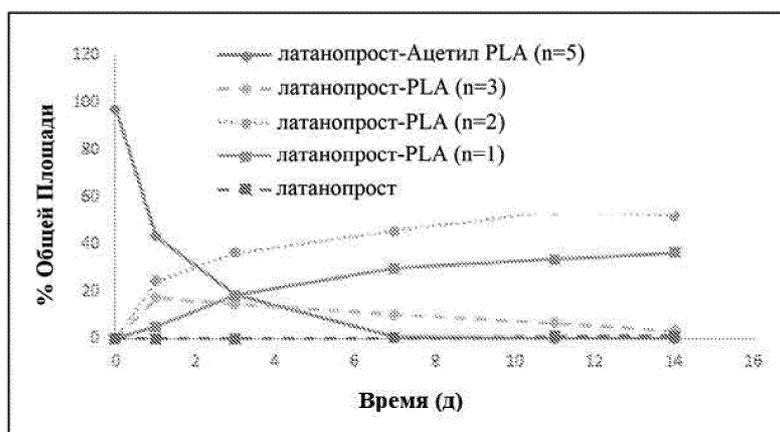
Фиг. 18



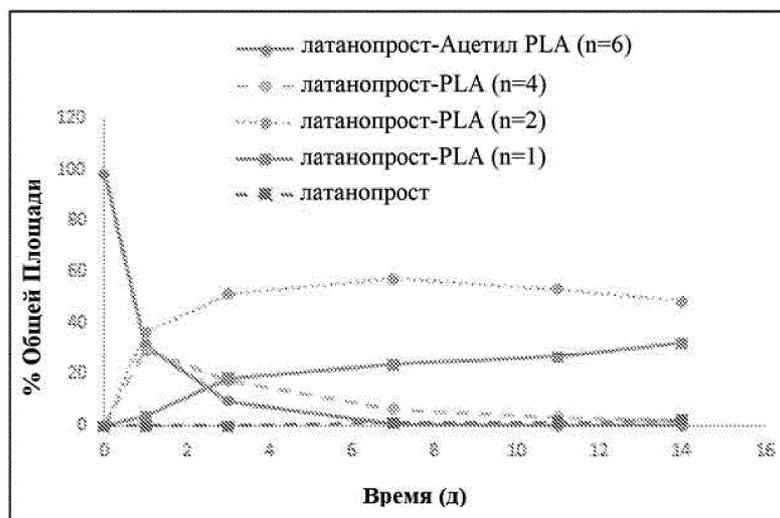
Фиг. 19



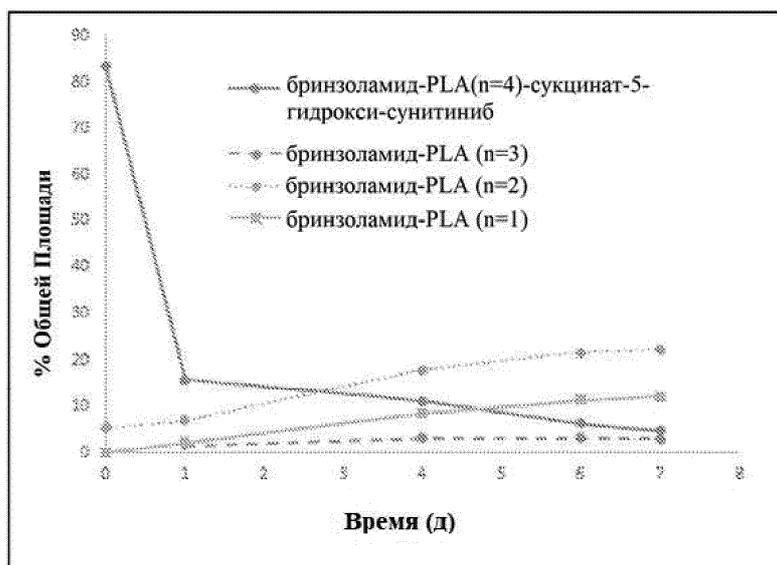
Фиг. 20



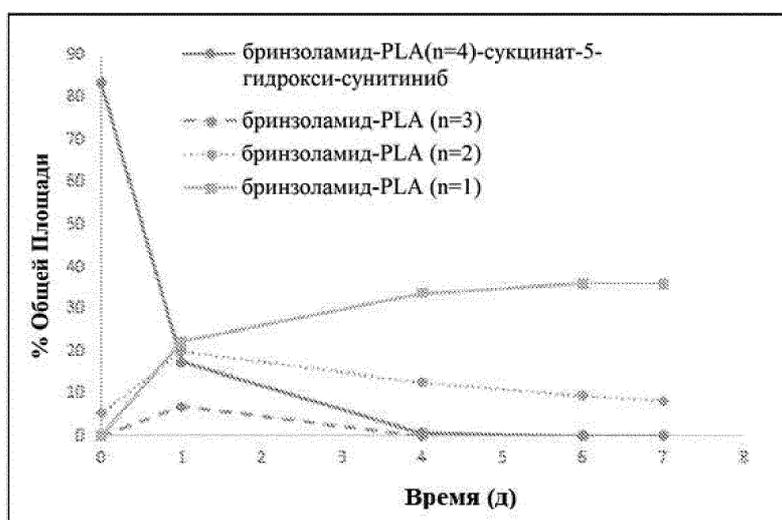
Фиг. 21



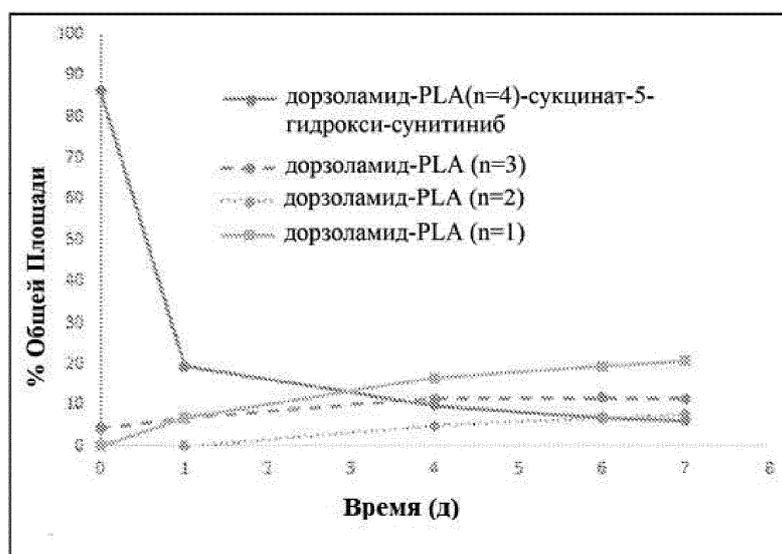
Фиг. 22



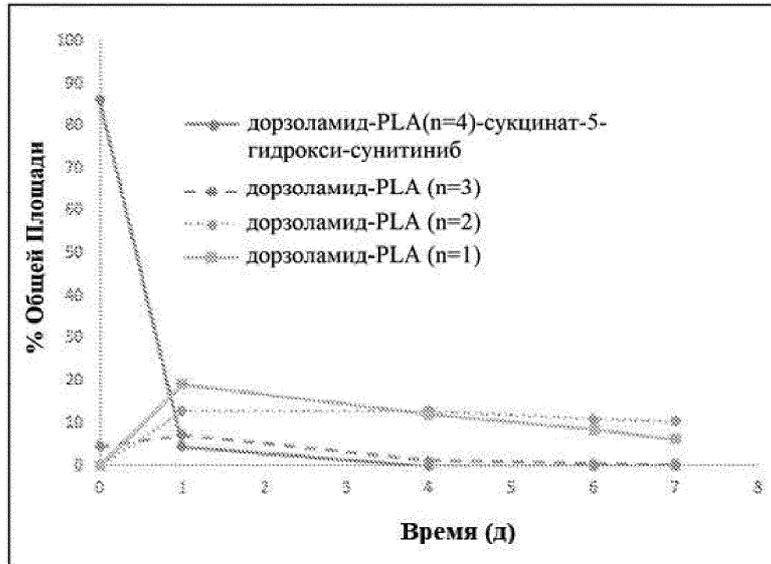
Фиг. 23А



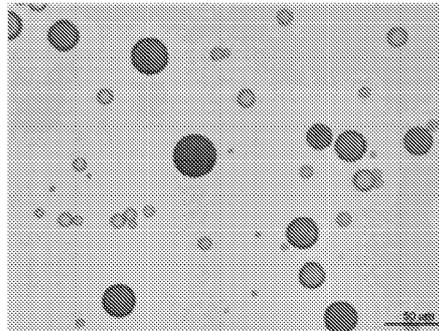
Фиг. 23В



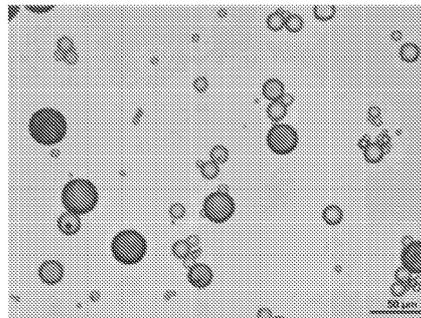
Фиг. 24А



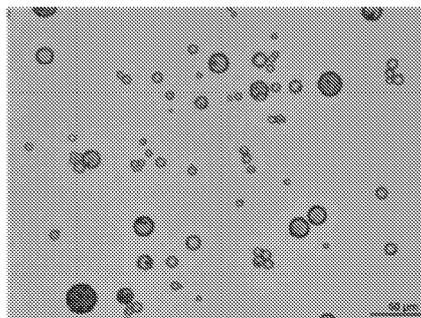
Фиг. 24В



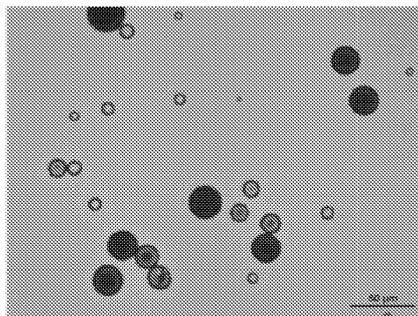
Фиг. 25А



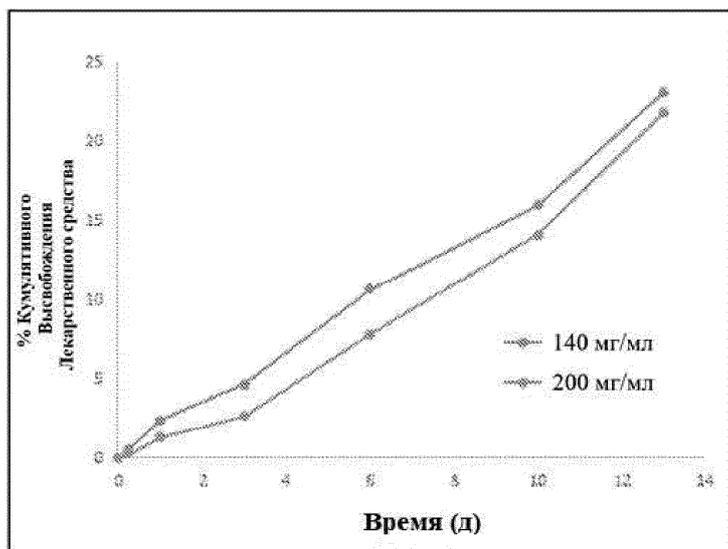
Фиг. 25В



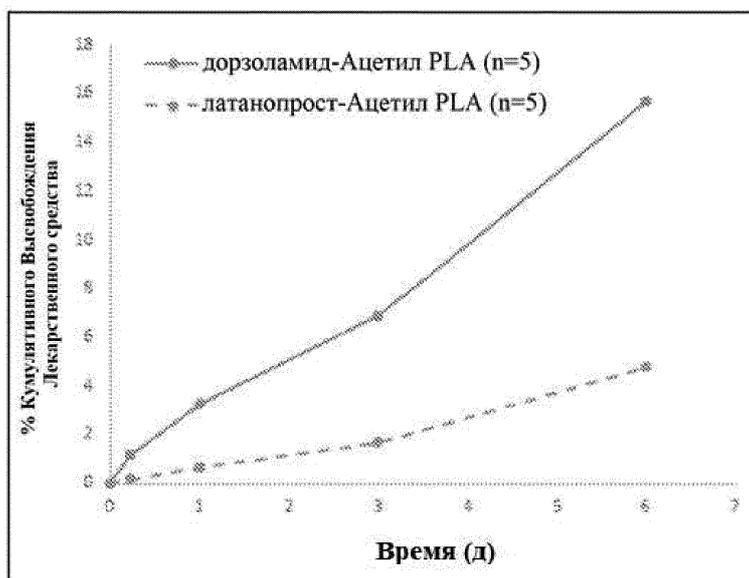
Фиг. 25С



Фиг. 25D



Фиг. 26



Фиг. 27