

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202092538** (13) **A1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки
2021.05.31

(22) Дата подачи заявки
2017.01.04

(51) Int. Cl. *C07D 277/06* (2006.01)
A61K 31/426 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
A61P 15/00 (2006.01)
A61P 15/06 (2006.01)

(54) **АЛЬФА-СЛОЖНЫЕ АМИНОЭФИРЫ ПРОИЗВОДНОГО
ГИДРОКСИПРОПИЛТИАЗОЛИДИН КАРБОКСАМИДА И ЕГО СОЛЕВАЯ ФОРМА,
КРИСТАЛЛИЧЕСКИЙ ПОЛИМОРФ**

(31) 14/987,586; 62/274,674; 62/395,664;
62/407,918

(32) 2016.01.04; 2016.01.04; 2016.09.16;
2016.10.13

(33) US

(62) 201891095; 2017.01.04

(71) Заявитель:
МЕРК СЕРОНО С.А. (CH)

(72) Изобретатель:

Наксос Пейдж Патрик, Шварц
Маттиас (CH), Жоран-Лебрён Кетрин
(FR), Кваттропани Анна (CH), Помел
Винсент (FR)

(74) Представитель:

Нилова М.И. (RU)

(57) Изобретение обеспечивает α -сложные аминокислоты производных гидроксипропилтиазолидин карбоксамида формулы (I), (2S)-3-([1,1'-бифенил]-4-илсульфонил)-N-[(1S)-3-гидрокси-1-фенилпропил]-1,3-тиазолидин-2-карбоксамид, а также их соли и кристаллические полиморфы. Соединение ингибирует рецептор простагландина F (PGF2 α) и полезно для лечения нарушений, таких как преждевременные роды, на ранней гестационной стадии, или дисменореи.

A1

202092538

202092538

A1

АЛЬФА-СЛОЖНЫЕ АМИНОЭФИРЫ ПРОИЗВОДНОГО ГИДРОКСИПРОПИЛТИАЗОЛИДИН КАРБОКСАМИДА И ЕГО СОЛЕВАЯ ФОРМА, КРИСТАЛЛИЧЕСКИЙ ПОЛИМОРФ

Область техники, к которой относится изобретение

Изобретение относится к химическим композициям, таким как соединения, соли и кристаллические полиморфы, которые способны связываться и ингибировать активность рецептора простагландина F_{2α} (PGF_{2α}), а также к способам предотвращения преждевременных родов на ранней гестационной стадии путем введения этих композиций пациенту, нуждающемуся в таком лечении.

Предпосылки создания изобретения

Преждевременные роды являются основной причиной перинатальной смертности в развитых странах и они происходят около в 7% - 10% всех родов (Berkowitz и др., Epidemiol. Rev. 15:414-443 (1993)). У недоношенных новорожденных значительно чаще наблюдаются тяжелые заболевания, в особенности респираторный дистресс-синдром, внутрижелудочковое кровоизлияние, бронхолёгочная дисплазия, и некротизирующий энтероколит, по сравнению с доношенными новорожденными. Длительные нарушения, такие как центральный паралич, нарушение зрения и потеря слуха, также наиболее распространены у недоношенных детей. В настоящее время, преждевременные роды остаются основной причиной смертности и заболеваемости новорожденных в Соединенных Штатах Америки, где, несмотря на значительные улучшения родовспомогательной медицины, уровень смертности детей первого года жизни является более высоким, чем во многих других промышленно развитых странах, что вызывает затраты на интенсивную терапию новорожденных детей с чрезвычайно низкой массой тела, превышающие 5 миллиардов долларов в год. Действительные затраты, связанные с этой интенсивной терапией, еще выше, если

принимать во внимание предоставление медицинских услуг для лечения заболеваний, связанных с преждевременным рождением детей, таких как респираторный дистресс-синдром, сердечные патологии, центральный паралич, эпилепсия и тяжелые трудности обучения.

За последние 40 лет клинических исследований, и, несмотря на применение различных терапевтических средств, частота преждевременных родов значительно не снизилась. Предотвратить преждевременные роды очень сложно и, несмотря на то, что токолитическая терапия остается ключевым элементом сдерживания преждевременных родов, отсутствует универсальное соглашение относительно его значения для этого состояния. Доступные токолитические агенты сами по себе не пролонгируют роды более, чем на 48 часов, и у большинства из этих средств отсутствует селективность по отношению к матке и, следовательно, они могут вызвать потенциальные тяжелые побочные эффекты как для матери, так и для плода.

Фундаментально, роды в срок и преждевременные роды являются сходными процессами, поскольку у них общая физиологическая конечная точка, которая характеризуется маточными сокращениями, раскрытием шейки матки и активацией плодных оболочек. Различие состоит в гестационном возрасте, при котором происходят эти процессы, и механизмах, которые их активируют. Полагают, что роды в срок являются результатом физиологической активации терминального пути, в то время как преждевременные роды являются патологическим состоянием, которое характеризуется различными этиологиями, при котором одно или большее количество компонентов этого пути аббератно активированы.

Сократительная способность матки стимулируется или ингибируется различными рецепторами в клетках миометрия. Существует гипотеза, что активация миометрия является результатом координированной экспрессии белков, связанных с сокращениями (CAPs), включая актин, миозин, коннексин-43, и рецепторов для окситоцина и простагландинов. Как правило, рецепторы, которые

вызывают вход кальция или высвобождение кальция из внутриклеточного пула, стимулируют сократительную способность. Однако, рецепторы, связанные с продукцией циклических нуклеотидов, таких как циклический аденозинмонофосфат (цАМФ), расслабляют матку. Например, рецепторы окситоцина и простагландина F (FP) являются стимулирующими, в то время как β_2 адренорецепторы и рецепторы простагландина E₂, связанные с образованием цАМФ, являются ингибирующими.

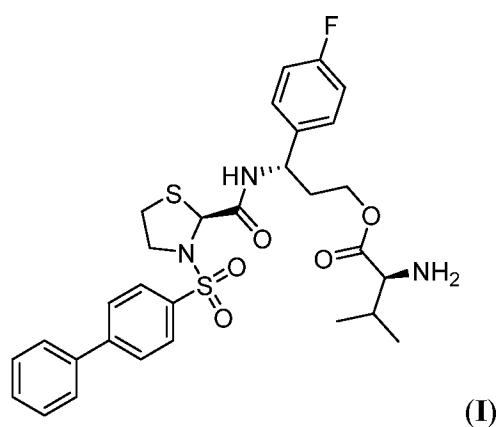
В тканях матки, было показано, что простагландины E₂ (PGE₂) и F_{2 α} (PGF_{2 α}) индуцируют изменения цервикального канала и вызывают сократительную способность матки, два ключевых события в физиологии родов и родоразрешения. Активация FP рецептора в миометрии человека с помощью PGF_{2 α} приводит к повышению внутриклеточной концентрации кальция, что, в свою очередь, приводит к сокращению гладкомышечных клеток матки (Abramovitz и др. J. Biol. Chem. 269:2632-2636 (1994) и Senior и др. Br. J. Pharmacol. 108:501-506 (1993)). FP рецепторы активированы в маточных тканях к сроку родов (Al-Matubsi и др. Biol. Reprod. 65:1029-1037 (2001)). Ингибиторы синтеза простагландина (такие как индометацин и нимесулид) проявляют некоторый токолитический эффект, но у них присутствуют побочные эффекты и их безлицензионное использование в клинической практике вызывает опасения с точки зрения безопасности плода (Norton и др. New Engl. J. Med. 329:1602-1067 (1993) и Peruzzi и др. New Engl. J. Med. 354:1615 (1999)). Сохраняется потребность в разработке лекарственных средств с селективностью по отношению к миометрию, которые позволят длительно ингибировать маточные сокращения, приводящие к родам, и пролонгировать беременность до стадии, на которой повышенное созревание плода увеличивает шансы на выживание.

Сущность изобретения

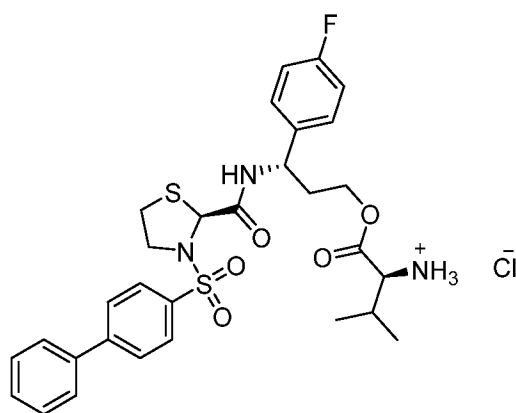
Изобретение охватывает альфа-сложные аминокислоты производного

гидроксипропилтиазолидин карбоксамида, а также их соли, которые способны нарушать взаимодействие между простагландином F2 α (PGF2 α) и рецептором простагландина F. Эти соединения могут вводиться субъекту, такому как беременная женщина, для лечения или предотвращения преждевременных родов. Изобретение дополнительно обеспечивает способы синтеза этих соединений, а также способы получения их кристаллических форм.

В первом аспекте, изобретение обеспечивает соединение формулы (I),



(3S)-3-({[(2S)-3-(бифенил-4-илсульфонил)-1,3-тиазолидин-2-ил]карбонил}-амино)-3-(4-фторфенил)пропил L-валинат, или его фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах реализации, соединение представлено формулой (II), (3S)-3-({[(2S)-3-(бифенил-4-илсульфонил)-1,3-тиазолидин-2-ил]карбонил}-амино)-3-(4-фторфенил)пропил L-валинат гидрохлорид.



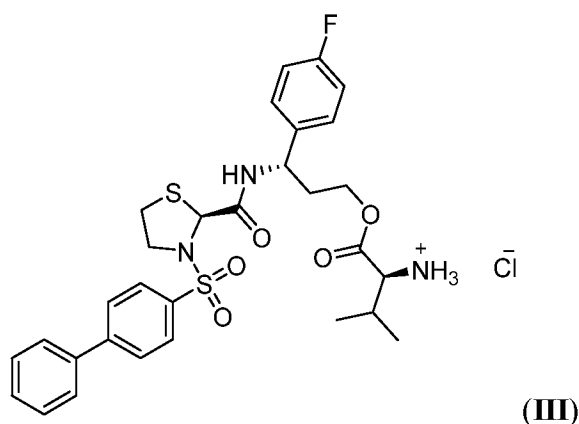
В некоторых вариантах реализации, соединение связывается с рецептором F2 α простагландина человека с аффинностью около 1 нМ. Соединения согласно изобретению демонстрируют способность селективно связываться с рецепторами простагландина F, такими как простагландин F2 α , по сравнению с другими подтипами рецепторов простагландина. Например, соединения согласно изобретению проявляют аффинность к рецептору простагландина F2 α , которая около в 10 раз больше, чем наблюдаемая для рецептора простагландина E2. Дополнительно, соединения согласно изобретению проявляют аффинность к рецептору простагландина F2 α , которая около в 100 раз или выше (например, от около в 100 раз до около 1000 раз, например, около в 100 раз, 110 раз, 120 раз, 130 раз, 140 раз, 150 раз, 160 раз, 170 раз, 180 раз, 190 раз, 200 раз, 210 раз, 220 раз, 230 раз, 240 раз, 250 раз, 260 раз, 270 раз, 280 раз, 290 раз, 300 раз, 310 раз, 320 раз, 330 раз, 340 раз, 350 раз, 360 раз, 370 раз, 380 раз, 390 раз, 400 раз, 410 раз, 420 раз, 430 раз, 440 раз, 450 раз, 460 раз, 470 раз, 480 раз, 490 раз, 500 раз, 510 раз, 520 раз, 530 раз, 540 раз, 550 раз, 560 раз, 570 раз, 580 раз, 590 раз, 600 раз, 610 раз, 620 раз, 630 раз, 640 раз, 650 раз, 660 раз, 670 раз, 680 раз, 690 раз, 700 раз, 710 раз, 720 раз, 730 раз, 740 раз, 750 раз, 760 раз, 770 раз, 780 раз, 790 раз, 800 раз, 810 раз, 820 раз, 830 раз, 840 раз, 850 раз, 860 раз, 870 раз, 880 раз, 890 раз, 900 раз, 910 раз, 920 раз, 930 раз, 940 раз, 950 раз, 960 раз, 970 раз, 980 раз, 990 раз, 1000 раз, или выше) больше, чем для других подтипов рецепторов простагландина, таких как подтипа

рецепторов простагландина E1, E3, E4, D1, D2, I1, и I2. В некоторых вариантах реализации, соединение растворимо в водном растворе при концентрации от около 300 мкг/мл до около 500 мкг/мл, например, при концентрации около 380 мкг/мл.

В некоторых вариантах реализации, соединение ингибирует синтез инозитол трифосфата в клетке, такой как клетка млекопитающего. В некоторых вариантах реализации, клетка млекопитающего является клеткой человека, такой как клетка миометрия. В некоторых вариантах реализации, клетка миометрия представляет собой маточный миоцит. В некоторых вариантах реализации, соединение индуцирует уменьшение амплитуды маточных сокращений у субъекта после введения соединения субъекту. Например, соединение может индуцировать уменьшение от около 40% до около 50% относительно измерения амплитуды маточных сокращений у субъекта, записанной перед введением. В некоторых вариантах реализации, соединение проявляет период полувыведения у субъекта от около 1 до около 4 часов после введения соединения субъекту. В некоторых вариантах реализации, соединение достигает максимальной концентрации в плазме у субъекта в течение от около 0,25 до около 2 часов после введения соединения субъекту.

В некоторых вариантах реализации, субъектом является млекопитающее. В некоторых вариантах реализации, млекопитающее представляет собой человека. В некоторых вариантах реализации, млекопитающее не является человеком, например, собака или крыса. В некоторых вариантах реализации, соединение вводят субъекту перорально. В некоторых вариантах реализации, соединение вводят субъекту внутривенно.

В другом аспекте, изобретение охватывает соединение формулы (III)



где соединение представлено в кристаллическом состоянии.

В некоторых вариантах реализации, соединение проявляет характеристические пики порошковой рентгеновской дифракции около при $7,0^\circ 2\theta$, около $8,1^\circ 2\theta$, около $10,0^\circ 2\theta$, около $20,1^\circ 2\theta$, около $21,0^\circ 2\theta$, и около $23,5^\circ 2\theta$. В некоторых вариантах реализации, соединение дополнительно проявляет пики порошковой рентгеновской дифракции около при $12,0^\circ 2\theta$, около $13,1^\circ 2\theta$, около $14,1^\circ 2\theta$, около $16,4^\circ 2\theta$, около $18,4^\circ 2\theta$, и около $29,5^\circ 2\theta$. В некоторых вариантах реализации, соединение характеризуется спектром порошковой рентгеновской дифракции, по существу таким, как представлено на любой из Фиг. 19, 22, 29, 45-49, и 54. Например, в некоторых вариантах реализации, соединение характеризуется спектром порошковой рентгеновской дифракции, по существу таким, как изображено на Фиг. 49.

В некоторых вариантах реализации, соединение проявляет пики ^1H ядерного магнитного резонанса (ЯМР), центрированные около при 1,1 м.д., около 3,3 м.д., около 4,9 м.д., около 5,4 м.д., около 7,1 м.д., около 7,7 м.д., около 7,9 м.д., и около 8,0 м.д.. В некоторых вариантах реализации, соединение характеризуется ^1H ЯМР спектром, по существу таким, как изображено на Фиг. 21.

В некоторых вариантах реализации, соединение проявляет эндотерму при от около 145°C до около 147°C , как измеряется с помощью дифференциальной сканирующей калориметрии. В некоторых вариантах реализации, соединение

проявляет дополнительную эндотерму около при 214° С, как измеряется с помощью дифференциальной сканирующей калориметрии. В некоторых вариантах реализации, соединение характеризуется кривой дифференциальной сканирующей калориметрии, по существу такой, как изображено на Фиг. 20. В некоторых вариантах реализации, соединение проявляет дополнительную эндотерму около при 228° С, как измеряется с помощью дифференциальной сканирующей калориметрии. В некоторых вариантах реализации, соединение характеризуется кривой дифференциальной сканирующей калориметрии, по существу такой, как изображено на Фиг. 23.

В некоторых вариантах реализации, соединение проявляет потерю веса от около 0,2% до около 0,6%, при нагревании от 25° С до 100° С, как измеряется с помощью термогравиметрического анализа. В некоторых вариантах реализации, соединение проявляет потерю веса от около 2,5% до около 3,5%, при нагревании от 100° С до 160° С, как измеряется с помощью термогравиметрического анализа. В некоторых вариантах реализации, соединение проявляет кривую термогравиметрического анализа, по существу такую, как изображено на Фиг. 24.

В дополнительном аспекте, изобретение обеспечивает фармацевтическую композицию, содержащую соединение в соответствии с любым из вышеописанных аспектов. Фармацевтическая композиция необязательно может содержать одно или большее количество вспомогательных веществ. В некоторых вариантах реализации, соединение имеет чистоту по меньшей мере 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 99,9%, например, как определено с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) или ЯМР спектроскопии. В некоторых вариантах реализации, соединение и/или фармацевтическая композиция приготовлено (а) в виде препарата для перорального введения субъекту. В некоторых вариантах реализации, фармацевтическая композиция представляет собой таблетку, капсулу, желатиновую капсулу, порошок, жидкий раствор или жидкую суспензию. В некоторых вариантах реализации, соединение

и/или фармацевтическая композиция приготовлено (а) в виде препарата для внутривенного введения субъекту.

В некоторых вариантах реализации, фармацевтическая композиция содержит два или больше терапевтических средств, например, соединение согласно изобретению (например, соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, например, соединение формулы (III)) и дополнительное терапевтическое средство. Например, фармацевтическая композиция может содержать два или больше терапевтических средств, смешанных друг с другом, для совместного введения пациенту, например, для лечения или предотвращения преждевременных родов. Фармацевтическая композиция согласно изобретению может вводиться субъекту для задержки начала родов у субъекта, например, на один или больше дней или недель, например, от около 1 дня до около 16 недель (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 дней, или около 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, или 16 недель). В некоторых вариантах реализации, у субъекта происходят преждевременные роды. В некоторых вариантах реализации, фармацевтическую композицию вводят субъекту (например, субъекту-человеку) перед началом преждевременных родов. Фармацевтическая композиция согласно изобретению может вводиться субъекту (например, субъекту-человеку) для предотвращения родов перед родоразрешением путём кесарева сечения. Фармацевтическая композиция согласно изобретению может вводиться субъекту (например, субъекту-человеку) для лечения или предотвращения дисменореи. Фармацевтическая композиция согласно изобретению может вводиться субъекту, например, беременной женщине, для ослабления одного или нескольких симптомов, связанных с родами, таких как вагинальное кровотечение и разрыв маточных мембран.

В некоторых вариантах реализации, дополнительное терапевтическое средство представляет собой дополнительное токолитическое средство.

В некоторых вариантах реализации, фармацевтическая композиция содержит соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль и дополнительное токолитическое средство. В некоторых вариантах реализации, фармацевтическая композиция содержит соединение формулы (III) и дополнительное токолитическое средство.

В некоторых вариантах реализации, дополнительное токолитическое средство представляет собой антагонист рецептора окситоцина, такой как атосибан, ретосибан, барусибан, эпельсибан и ноласибан, или один или большее количество их вариантов, составов, кристаллических форм или производных.

В некоторых вариантах реализации, фармацевтическая композиция содержит соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль и атосибан. В некоторых вариантах реализации, фармацевтическая композиция содержит соединение формулы (III) и атосибан. В некоторых вариантах реализации, фармацевтическая композиция содержит соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль и вариант атосибана, например, вариант, описанный в патенте США № 4504469 или 4402942, раскрытие каждого из которых включено в настоящую заявку в качестве ссылки. В некоторых вариантах реализации, фармацевтическая композиция содержит соединение формулы (III) и вариант атосибана, например, вариант, описанный в патенте США № 4504469 или 4402942.

В некоторых вариантах реализации, фармацевтическая композиция содержит соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль и ретосибан. В некоторых вариантах реализации, фармацевтическая композиция содержит соединение формулы (III) и ретосибан. В некоторых вариантах реализации, фармацевтическая композиция содержит соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль и вариант ретосибана, например, вариант, описанный в патенте США № 7514437; 8367673; 8541579; 8071594; 8357685; 8937179; или US 2016/0074413, раскрытие каждого из которых включено в

настоящую заявку в качестве ссылки. В некоторых вариантах реализации, фармацевтическая композиция содержит соединение формулы (III) и вариант ретосибана, например, вариант, описанный в патенте США № 7514437; 8367673; 8541579; 8071594; 8357685; 8937179; или US 2016/0074413.

В некоторых вариантах реализации, фармацевтическая композиция содержит соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль и барусибан. В некоторых вариантах реализации, фармацевтическая композиция содержит соединение формулы (III) и барусибан. В некоторых вариантах реализации, фармацевтическая композиция содержит соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль и вариант барусибана, например, вариант, описанный в патенте США № 6143722; 7091314; 7816489; или US 2016/0175283, раскрытие каждого из которых включено в настоящую заявку в качестве ссылки. В некоторых вариантах реализации, фармацевтическая композиция содержит соединение формулы (III) и вариант барусибана, например, вариант, описанный в патенте США № 6143722; 7091314; 7816489; или US 2016/0175283.

В некоторых вариантах реализации, фармацевтическая композиция содержит соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль и эпельсибан. В некоторых вариантах реализации, фармацевтическая композиция содержит соединение формулы (III), и эпельсибан. В некоторых вариантах реализации, фармацевтическая композиция содержит соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль и вариант эпельсибана, например, вариант, описанный в патенте США № 7514437; 8367673; 8541579; 7550462; 7919492; 8202864; 8742099; 9408851; 8716286; или 8815856, раскрытие каждого из которых включено в настоящую заявку в качестве ссылки. В некоторых вариантах реализации, фармацевтическая композиция содержит соединение формулы (III) и вариант эпельсибана, например, вариант, описанный в патенте США № 7514437; 8367673; 8541579; 7550462; 7919492; 8202864; 8742099; 9408851; 8716286; или 8815856.

В некоторых вариантах реализации, фармацевтическая композиция содержит соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль и ноласибан. В некоторых вариантах реализации, фармацевтическая композиция содержит соединение формулы (III) и ноласибан. В некоторых вариантах реализации, фармацевтическая композиция содержит соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль и вариант, препарат, или кристаллическую форму ноласибана, например, вариант, препарат, или кристаллическую форму, описанные в патенте США № 7115754 или опубликованная заявка на патент США № 2015/0073032; 2015/0164859; или 2016/0002160, раскрытие каждого из которых включено в настоящую заявку в качестве ссылки. В некоторых вариантах реализации, фармацевтическая композиция содержит соединение формулы (III) и вариант, препарат, или кристаллическую форму ноласибана, например, вариант, препарат, или кристаллическую форму, описанные в патенте США № 7115754 или опубликованная заявка на патент США № 2015/0073032; 2015/0164859; или 2016/0002160.

В некоторых вариантах реализации, дополнительное токолитическое средство представляет собой бетамиметик, например, тербуталин, ритодрин, гексопреналин, альбутерол, фенотерол, нилидрин, или орципреналин.

В некоторых вариантах реализации, дополнительное токолитическое средство представляет собой блокатор кальциевых каналов, например, дигидропиридин. В некоторых вариантах реализации, блокатор кальциевых каналов представляет собой нифедипин. В некоторых вариантах реализации, блокатор кальциевых каналов представляет собой никардипин.

В некоторых вариантах реализации, дополнительное токолитическое средство представляет собой магниевую соль, например, сульфат магния.

В некоторых вариантах реализации, дополнительное токолитическое средство представляет собой донор оксида азота, например, нитроглицерин.

В некоторых вариантах реализации, дополнительное токолитическое средство представляет собой антагонист рецептора окситоцина, такой как атосибан, ретосибан, барусибан, эпельсибан, ноласибан, или его вариант, препарат, кристаллическую форму, или производное, например, как описано в настоящей заявке.

В некоторых вариантах реализации, соединение формулы (I), или его фармацевтически приемлемая соль, приготовлено (a) в виде препарата для перорального введения, и дополнительное токолитическое средство приготовлено (a) в виде препарата для перорального введения. В некоторых вариантах реализации, соединение формулы (I), или его фармацевтически приемлемая соль, приготовлено (a) в виде препарата для внутривенного введения, и дополнительное токолитическое средство приготовлено (a) в виде препарата для внутривенного введения. В некоторых вариантах реализации, соединение формулы (I), или его фармацевтически приемлемая соль, приготовлено (a) в виде препарата для перорального введения, и дополнительное токолитическое средство приготовлено (a) в виде препарата для внутривенного введения. В некоторых вариантах реализации, соединение формулы (I), или его фармацевтически приемлемая соль, приготовлено (a) в виде препарата для перорального введения, и дополнительное токолитическое средство приготовлено (a) в виде препарата для перорального введения. В некоторых вариантах реализации, соединение формулы (I), или его фармацевтически приемлемая соль, приготовлено (a) в виде препарата для внутривенного введения, и дополнительное токолитическое средство приготовлено (a) в виде препарата для перорального введения. В некоторых вариантах реализации, соединение формулы (I), или его фармацевтически приемлемая соль, приготовлено (a) в виде препарата для перорального введения, и дополнительное токолитическое средство приготовлено в виде препарата для внутримышечного введения. В некоторых вариантах реализации, соединение формулы (I), или его фармацевтически приемлемая соль, приготовлено (a) в виде препарата для внутривенного введения, и дополнительное токолитическое средство приготовлено в виде препарата для внутримышечного введения.

В некоторых вариантах реализации, соединение формулы (III), приготовлено (а) в виде препарата для перорального введения, и дополнительное токолитическое средство приготовлено (а) в виде препарата для перорального введения. В некоторых вариантах реализации, соединение формулы (III), приготовлено (а) в виде препарата для внутривенного введения, и дополнительное токолитическое средство приготовлено (а) в виде препарата для внутривенного введения. В некоторых вариантах реализации, соединение формулы (III), приготовлено (а) в виде препарата для перорального введения, и дополнительное токолитическое средство приготовлено (а) в виде препарата для внутривенного введения. В некоторых вариантах реализации, соединение формулы (III), приготовлено (а) в виде препарата для внутривенного введения, и дополнительное токолитическое средство приготовлено (а) в виде препарата для перорального введения. В некоторых вариантах реализации, соединение формулы (III), приготовлено (а) в виде препарата для внутривенного введения, и дополнительное токолитическое средство приготовлено в виде препарата для внутримышечного введения. В некоторых вариантах реализации, соединение формулы (III), приготовлено (а) в виде препарата для внутривенного введения, и дополнительное токолитическое средство приготовлено в виде препарата для внутримышечного введения.

В некоторых вариантах реализации, дополнительное терапевтическое средство представляет собой прогестерон или его вариант или производное, например, 17- α -гидроксипрогестерон капроат.

В некоторых вариантах реализации, фармацевтическая композиция содержит соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль и прогестерон или 17- α -гидроксипрогестерон капроат. В некоторых вариантах реализации, соединение формулы (I), или его фармацевтически приемлемая соль, приготовлено (а) в виде препарата для перорального введения и прогестерон или 17- α -гидроксипрогестерон капроат приготовлен в виде препарата для

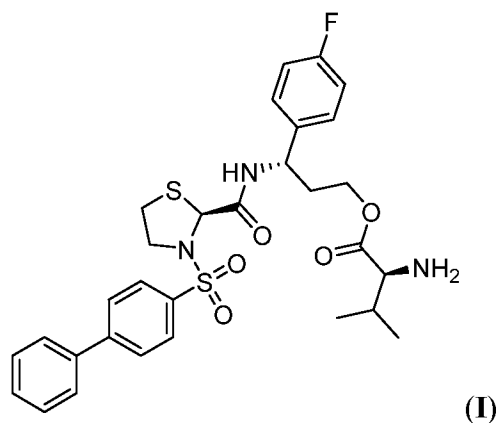
внутривагинального введения. В некоторых вариантах реализации, соединение формулы (I), или его фармацевтически приемлемая соль, приготовлено (а) в виде препарата для внутривенного введения и прогестерон или 17- α -гидроксипрогестерон капроат приготовлен в виде препарата для внутривагинального введения. В некоторых вариантах реализации, оба компонента, соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль и прогестерон или 17- α -гидроксипрогестерон капроат приготовлены в виде препарата для перорального введения. В некоторых вариантах реализации, соединение формулы (I), или его фармацевтически приемлемая соль, приготовлено (а) в виде препарата для внутривенного введения и прогестерон или 17- α -гидроксипрогестерон капроат приготовлен в виде препарата для перорального введения.

В некоторых вариантах реализации, фармацевтическая композиция содержит соединение формулы (II) и прогестерон или 17- α -гидроксипрогестерон капроат. В некоторых вариантах реализации, соединение формулы (II), приготовлено (а) в виде препарата для перорального введения и прогестерон или 17- α -гидроксипрогестерон капроат приготовлен в виде препарата для внутривагинального введения. В некоторых вариантах реализации, соединение формулы (II), приготовлено (а) в виде препарата для внутривенного введения и прогестерон или 17- α -гидроксипрогестерон капроат приготовлен в виде препарата для внутривагинального введения. В некоторых вариантах реализации, оба компонента, соединение формулы (II) и прогестерон или 17- α -гидроксипрогестерон капроат приготовлены в виде препарата для перорального введения. В некоторых вариантах реализации, соединение формулы (II), приготовлено (а) в виде препарата для внутривенного введения и прогестерон или 17- α -гидроксипрогестерон капроат приготовлен в виде препарата для перорального введения.

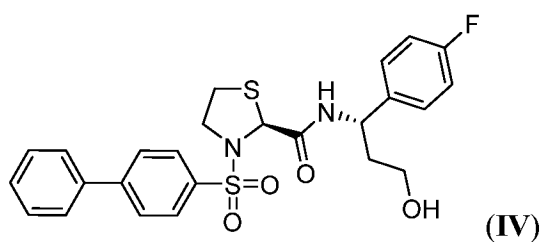
В некоторых вариантах реализации, дополнительное терапевтическое средство представляет собой кортикостероид. В некоторых вариантах реализации, кортикостероид представляет собой бетаметазон. В некоторых вариантах реализации, кортикостероид представляет собой дексаметазон. В некоторых вариантах реализации, кортикостероид представляет собой гидрокортизон. В некоторых вариантах реализации, соединение формулы (I), или его фармацевтически приемлемая соль, приготовлено (а) в виде препарата для перорального введения и кортикостероид (например, бетаметазон, дексаметазон, или гидрокортизон) приготовлен в виде препарата для внутримышечного введения. В некоторых вариантах реализации, соединение формулы (I), или его фармацевтически приемлемая соль, приготовлено (а) в виде препарата для внутривенного введения и кортикостероид (например, бетаметазон, дексаметазон, или гидрокортизон) приготовлен в виде препарата для внутримышечного введения. В некоторых вариантах реализации, соединение формулы (I), или его фармацевтически приемлемая соль, приготовлено (а) в виде препарата для перорального введения и кортикостероид (например, бетаметазон, дексаметазон, или гидрокортизон) приготовлен в виде препарата для перорального введения. В некоторых вариантах реализации, соединение формулы (I), или его фармацевтически приемлемая соль, приготовлено (а) в виде препарата для внутривенного введения и кортикостероид (например, бетаметазон, дексаметазон, или гидрокортизон) приготовлен в виде препарата для перорального введения. В некоторых вариантах реализации, соединение формулы (III), приготовлено (а) в виде препарата для перорального введения и кортикостероид (например, бетаметазон, дексаметазон, или гидрокортизон) приготовлен в виде препарата для внутримышечного введения. В некоторых вариантах реализации, соединение формулы (III), приготовлено (а) в виде препарата для внутривенного введения и кортикостероид (например, бетаметазон, дексаметазон, или гидрокортизон) приготовлен в виде препарата для внутримышечного введения. В некоторых

вариантах реализации, соединение формулы (III), приготовлено (а) в виде препарата для перорального введения и кортикостероид (например, бетаметазон, дексаметазон, или гидрокортизон) приготовлен в виде препарата для перорального введения. В некоторых вариантах реализации, соединение формулы (III), приготовлено (а) в виде препарата для внутривенного введения и кортикостероид (например, бетаметазон, дексаметазон, или гидрокортизон) приготовлен в виде препарата для перорального введения.

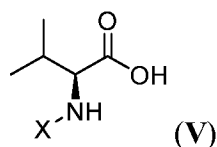
В другом аспекте, изобретение обеспечивает способ синтеза соединения формулы (I)



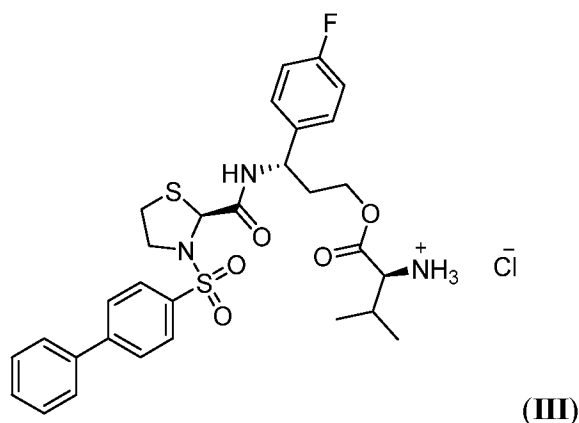
или его фармацевтически приемлемой соли путем взаимодействия предшественника формулы (IV)



с предшественником формулы (V)



с образованием сложного аминоэфира, где X представляет собой защитную группу. В некоторых вариантах реализации, способ включает снятие защиты со сложного аминоэфира. В некоторых вариантах реализации, соединение представлено формулой (III).



В некоторых вариантах реализации, способ включает взаимодействие сложного аминоэфира с реагентом, способным снять защиту со сложного аминоэфира. В некоторых вариантах реализации, защитную группу выбирают из группы, включающей *трет*-бутоксикарбонил, тритил, 4-монометокситритил, 4-метилтритил, 3,5-диметоксифенилизопропоксикарбонил, 2-(4-бифенил)изопропоксикарбонил, 2-нитрофенилсульфенил, 9-флуоренилметоксикарбонил, 2-(4-нитрофенилсульфенил)этоксикарбонил, (1,1-диоксобензо[b]тиофен-2-ил)метоксикарбонил, 1-(4,4-диметил-2,6-диоксоциклогекс-1-илиден)-3-метилбутил, 2,7-ди-*трет*-бутил-9-флуоренилметоксикарбонил, 2-фтор-9-флуоренилметоксикарбонил, 2-моноизооктил-9-флуоренилметоксикарбонил, 2,7-диизооктил-9-флуоренилметоксикарбонил, тетрахлорфталоил, 2-[фенил(метил)сульфонио]этилоксикарбонил тетрафторборат, этансульфонилэтоксикарбонил, 2-(4-сульфофенилсульфенил)этоксикарбонил, бензилоксикарбонил, аллилмоксикарбонил, *о*-нитробензолсульфенил, 2,4-динитробензолсульфенил, бензотиазол-2-сульфенил, 2,2,2-

трихлорэтилоксикарбонил, дитиасукциноил, *n*-нитробензилоксикарбонил, α -азидокислота, пропаргилоксикарбонил, 9-(4-бромфенил)-9-флуоренил, азидометоксикарбонил, гексафторацетон, 2-хлорбензилоксикарбонил, трифторацетил, 2-(метилсульфонил)этоксикарбонил, фенилдисульфанилэтилоксикарбонил, и 2-пиридилдисульфанилэтилоксикарбонил.

В некоторых вариантах реализации, реагент выбирают из группы, включающей метансульфовую кислоту, хлористоводородную кислоту, трифторуксусную кислоту, уксусную кислоту, пиперидин, 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен, морфолин, гексаметиленмин, аммоний, диэтиламин, пиперазин, трис(2-аминоэтил)амин, гидразин, 1-метилпирролидин, гидрокарбонат натрия, гидроксид натрия, гидроксид бария, карбонат натрия, молекулярный водород, бромистоводородную кислоту, трибромид бора, тетраakis(трифенилфосфин)палладий, тиофенол, β -меркаптоэтанол, 2-меркаптоуксусную кислоту, алюминиевый сплав, цинк, фосфорноватистую кислоту, борогидрид натрия, *N*-меркаптоацетамид, хлорид олова (II), триметилфосфин, трибутилфосфин, трифенилфосфин, бензилтриэтиламмоний тетраиомолибдат, ацетат палладия (II), фтористоводородную кислоту, триметилсилил хлорид, триметилсилил трифторметансульфонат, и трифторметансульфовую кислоту.

В некоторых вариантах реализации, защитная группа представляет собой *трет*-бутоксикарбонил и реагент выбирают из группы, включающей метансульфовую кислоту, хлористоводородную кислоту, и трифторуксусную кислоту, например, метансульфовую кислоту.

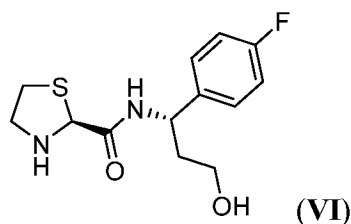
В некоторых вариантах реализации, способ включает воздействие электромагнитного излучения на сложный аминоэфир. В некоторых вариантах реализации, защитную группу выбирают из группы, включающей *o*-нитробензилоксикарбонил, 4-нитровератрилоксикарбонил, 2-(2-нитрофенил)пропилоксикарбонил, и 2-(3,4-метилендиокси-6-

нитрофенил)пропилоксикарбонил. В некоторых вариантах реализации, электромагнитное излучение характеризуется длиной волны от около 300 до около 400 нм.

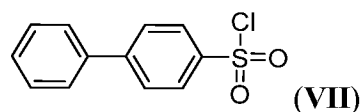
В некоторых вариантах реализации, способ включает взаимодействие предшественника формулы (IV) с предшественником формулы (V) и диимидом. В некоторых вариантах реализации, диимид выбирают из группы, включающей 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимид, *N,N'*-диизопропилкарбодиимид, и *N,N'*-дициклогексилкарбодиимид. В некоторых вариантах реализации, диимид представляет собой 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимид. В некоторых вариантах реализации, способ включает взаимодействие предшественника формулы (IV) с предшественником формулы (V) и производным бензотриазола, например, производным бензотриазола, выбранным из группы, включающей 1-гидроксибензотриазол, 6-хлор-1-гидроксибензотриазол, и 1-гидрокси-7-азабензотриазол. В некоторых вариантах реализации, производное бензотриазола представляет собой 1-гидроксибензотриазол.

В некоторых вариантах реализации, способ включает взаимодействие предшественника формулы (IV) с предшественником формулы (V) и основанием, таким как *N,N*-диметиламинопиридин.

В некоторых вариантах реализации, способ включает синтезирование предшественника формулы (IV), путем взаимодействия предшественника формулы (VI)



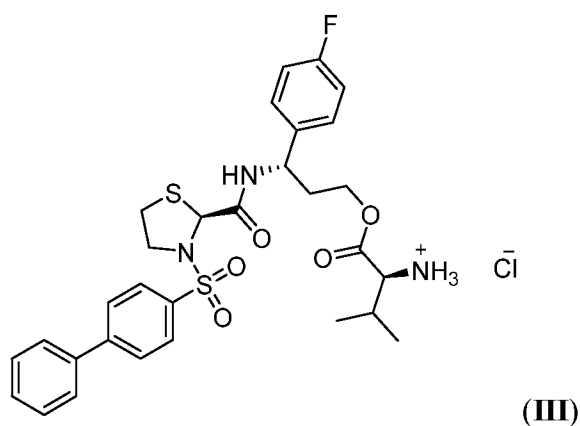
с предшественником формулы (VII).



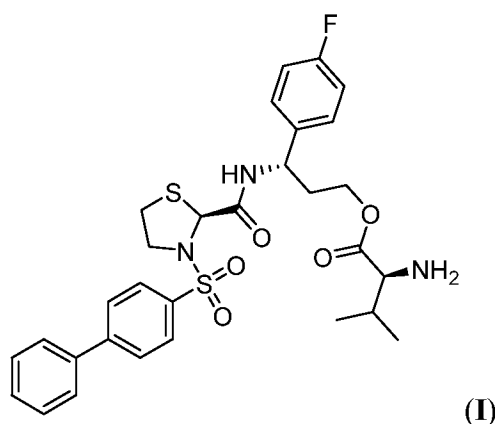
В некоторых вариантах реализации, способ включает взаимодействие предшественника формулы (VI), с предшественником формулы (VII) и одним или несколькими основаниями. В некоторых вариантах реализации, одно или большее количество оснований выбирают из группы, включающей диизопропилэтиламин, триэтиламин, и *N,N*-диметиламинопиридин.

В некоторых вариантах реализации, способ включает взаимодействие предшественника формулы (VI), с предшественником формулы (VII), диизопропилэтиламином, и *N,N*-диметиламинопиридином.

В дополнительном аспекте, изобретение обеспечивает способ получения соединения формулы (III),



где способ включает смешивание соединения формулы (I)



с хлористоводородной кислотой.

В некоторых вариантах реализации, хлористоводородная кислота представляет собой водную хлористоводородную кислоту. Водная хлористоводородная кислота может быть приготовлена, например, путем разведения хлористоводородной кислоты в воде, например, дистиллированной или деионизированной воде. В некоторых вариантах реализации, способ включает приготовление соединения формулы (III), в кристаллическом состоянии.

В некоторых вариантах реализации, способ включает растворение соединения формулы (I) в этаноле. В некоторых вариантах реализации, способ включает смешивание хлористоводородной кислоты с этанолом. В некоторых вариантах реализации, способ включает смешивание хлористоводородной кислоты с этилацетатом. В некоторых вариантах реализации, способ включает добавление соединения формулы (I) к хлористоводородной кислоте в течение периода от около 20 до около 30 минут до образования смеси. В некоторых вариантах реализации, способ включает поддержание температуры смеси на уровне от около 15° С до около 25° С во время добавления. В некоторых вариантах реализации, способ включает уменьшение температуры смеси до около 5° С после добавления. В некоторых вариантах реализации, способ включает перемешивание смеси в течение от около 50 минут до около 70 минут при температуре от около 0° С до около 5° С после уменьшения.

В некоторых вариантах реализации, способ включает смешивание соединения формулы (I) и хлористоводородной кислоты в эквимольных количествах.

В другом аспекте, изобретение охватывает соединение, полученное с помощью любого из вышеописанных способов.

В дополнительном аспекте, изобретение обеспечивает способ лечения преждевременных родов у субъекта путем введения субъекту терапевтически эффективного количества соединения или фармацевтической композиции в соответствии с любым из вышеописанных аспектов согласно изобретению.

В дополнительном аспекте, изобретение обеспечивает способ предотвращения преждевременных родов у субъекта путем введения субъекту терапевтически эффективного количества соединения или фармацевтической композиции в соответствии с любым из вышеописанных аспектов согласно изобретению.

В другом аспекте, изобретение обеспечивает способ предотвращения преждевременных родов перед родоразрешением путём кесарева сечения у субъекта путем введения субъекту терапевтически эффективного количества соединения или фармацевтической композиции в соответствии с любым из вышеописанных аспектов согласно изобретению.

В другом аспекте, изобретение обеспечивает способ лечения или предотвращения дисменореи у субъекта путем введения субъекту терапевтически эффективного количества соединения или фармацевтической композиции в соответствии с любым из вышеописанных аспектов согласно изобретению.

В другом аспекте, изобретение обеспечивает способ лечения или предотвращения эндометриоза у субъекта путем введения субъекту терапевтически эффективного количества соединения или фармацевтической композиции в соответствии с любым из вышеописанных аспектов согласно изобретению.

В некоторых вариантах реализации, субъект характеризуется гестационным

возрастом от около 24 до около 34 недели. В некоторых вариантах реализации, субъект проявляет уменьшение амплитуды маточных сокращений после введения, например, уменьшение на от около 40% до около 50% (например, около 40%, 41%, 42%, 43%, 44%, 45%, 46%, 47%, 48%, 49%, или 50%) относительно измерения амплитуды маточных сокращений у субъекта, записанных перед введением. В некоторых вариантах реализации, соединение проявляет период полувыведения от около 1 до около 4 часов у субъекта (например, около 1 час, 1,1 часа, 1,2 часов, 1,3 часов, 1,4 часов, 1,5 часов, 1,6 часов, 1,7 часов, 1,8 часов, 1,9 часов, 2,0 часов, 2,1 часов, 2,2 часов, 2,3 часов, 2,4 часов, 2,5 часов, 2,6 часов, 2,7 часов, 2,8 часов, 2,9 часов, 3,0 часов, 3,1 часов, 3,2 часов, 3,3 часов, 3,4 часов, 3,5 часов, 3,6 часов, 3,7 часов, 3,8 часов, 3,9 часов, или 4,0 часов). В некоторых вариантах реализации, соединение достигает максимальной концентрации в плазме у субъекта в течение от около 0,25 до около 2 часов введения (например, около 0,25 часа, 0,3 часов, 0,4 часов, 0,5 часов, 0,6 часов, 0,7 часов, 0,8 часов, 0,9 часов, 1,0 часов, 1,1 часа, 1,2 часов, 1,3 часов, 1,4 часов, 1,5 часов, 1,6 часов, 1,7 часов, 1,8 часов, 1,9 часов, или 2,0 часов). В некоторых вариантах реализации, субъектом является млекопитающее, например, человек.

В некоторых вариантах реализации, способ включает пероральное введение соединения или фармацевтической композиции субъекту. В некоторых вариантах реализации, способ включает внутривенное введение соединения или фармацевтической композиции субъекту.

В некоторых вариантах реализации, соединение вводят субъекту в комбинации с дополнительным терапевтическим средством. В некоторых вариантах реализации, соединение вводят субъекту в комбинации с дополнительным токолитическим средством.

В некоторых вариантах реализации, соединение вводят субъекту в комбинации с антагонистом рецептора окситоцина. В некоторых вариантах реализации, способ включает пероральное введение антагониста рецептора

окситоцина субъекту. В некоторых вариантах реализации, способ включает внутривенное введение антагониста рецептора окситоцина субъекту. Соединение может вводиться субъекту одновременно с введением антагониста рецептора окситоцина. В некоторых вариантах реализации, соединение вводят субъекту перед введением антагониста рецептора окситоцина субъекту. В некоторых вариантах реализации, соединение вводят субъекту после введения антагониста рецептора окситоцина субъекту. В некоторых вариантах реализации, соединение смешивают с антагонистом рецептора окситоцина, и эти агенты вводят субъекту одновременно. В некоторых вариантах реализации, антагонист рецептора окситоцина представляет собой атосибан, ретосибан, барусибан, эпельсибан, или ноласибан, или его вариант, препарат, кристаллическую форму, или производное.

В некоторых вариантах реализации, антагонист рецептора окситоцина представляет собой атосибан, или вариант атосибана, например, вариант, описанный в патенте США № 4504469 или 4402942, раскрытие каждого из которых включено в настоящую заявку в качестве ссылки.

В некоторых вариантах реализации, антагонист рецептора окситоцина представляет собой ретосибан, или вариант ретосибана, например, вариант, описанный в патенте США № 7514437; 8367673; 8541579; 8071594; 8357685; 8937179; или US 2016/0074413, раскрытие каждого из которых включено в настоящую заявку в качестве ссылки.

В некоторых вариантах реализации, антагонист рецептора окситоцина представляет собой барусибан, или вариант барусибана, например, вариант, описанный в патенте США № 6143722; 7091314; 7816489; или US 2016/0175283, раскрытие каждого из которых включено в настоящую заявку в качестве ссылки.

В некоторых вариантах реализации, антагонист рецептора окситоцина представляет собой эпельсибан, или вариант эпельсибана, например, вариант, описанный в патенте США № 7514437; 8367673; 8541579; 7550462; 7919492; 8202864; 8742099; 9408851; 8716286; или 8815856, раскрытие каждого из которых

включено в настоящую заявку в качестве ссылки.

В некоторых вариантах реализации, антагонист рецептора окситоцина представляет собой ноласибан, или вариант, препарат, или кристаллическую форму ноласибана, например, вариант, препарат, или кристаллическую форму, описанные в патенте США № 7115754 или опубликованная заявка на патент США № 2015/0073032; 2015/0164859; или 2016/0002160, раскрытие каждого из которых включено в настоящую заявку в качестве ссылки.

В некоторых вариантах реализации, соединение вводят субъекту в комбинации с бетамиметиком, таким как, тербуталин, ритодрин, гексопреналин, альбутерол, фенотерол, нилидрин, или орципреналин. В некоторых вариантах реализации, способ включает пероральное введение бетамиметика субъекту. В некоторых вариантах реализации, способ включает внутривенное введение бетамиметика субъекту. Соединение может вводиться субъекту одновременно с введением бетамиметика. В некоторых вариантах реализации, соединение вводят субъекту перед введением бетамиметика субъекту. В некоторых вариантах реализации, соединение вводят субъекту после введения бетамиметика субъекту. В некоторых вариантах реализации, соединение смешивают с бетамиметиком, и эти агенты вводят субъекту одновременно.

В некоторых вариантах реализации, соединение вводят субъекту в комбинации с блокатором кальциевых каналов, например, дигидропиридином. В некоторых вариантах реализации, блокатор кальциевых каналов представляет собой нифедипин. В некоторых вариантах реализации, блокатор кальциевых каналов представляет собой никардипин. В некоторых вариантах реализации, способ включает пероральное введение блокатора кальциевых каналов субъекту. В некоторых вариантах реализации, способ включает внутривенное введение блокатора кальциевых каналов субъекту. Соединение может вводиться субъекту одновременно с введением блокатора кальциевых каналов. В некоторых вариантах реализации, соединение вводят субъекту перед введением блокатора кальциевых

каналов субъекту. В некоторых вариантах реализации, соединение вводят субъекту после введения блокатора кальциевых каналов субъекту. В некоторых вариантах реализации, соединение смешивают с блокатором кальциевых каналов, и эти агенты вводят субъекту одновременно.

В некоторых вариантах реализации, соединение вводят субъекту в комбинации с магниевой солью, например, сульфатом магния. В некоторых вариантах реализации, способ включает внутривенное введение магниевой соли субъекту. В некоторых вариантах реализации, способ включает внутримышечное введение магниевой соли субъекту. В некоторых вариантах реализации, способ включает пероральное введение магниевой соли субъекту. Соединение может вводиться субъекту одновременно с введением магниевой соли. В некоторых вариантах реализации, соединение вводят субъекту перед введением магниевой соли субъекту. В некоторых вариантах реализации, соединение вводят субъекту после введения магниевой соли субъекту. В некоторых вариантах реализации, соединение смешивают с магниевой солью, и эти агенты вводят субъекту одновременно.

В некоторых вариантах реализации, соединение вводят субъекту в комбинации с донором оксида азота, например, нитроглицерином. В некоторых вариантах реализации, способ включает пероральное введение донора оксида азота субъекту. В некоторых вариантах реализации, способ включает внутривенное введение донора оксида азота субъекту. Соединение может вводиться субъекту одновременно с введением донора оксида азота. В некоторых вариантах реализации, соединение вводят субъекту перед введением донора оксида азота субъекту. В некоторых вариантах реализации, соединение вводят субъекту после введения донора оксида азота субъекту. В некоторых вариантах реализации, соединение смешивают с донором оксида азота, и эти агенты вводят субъекту одновременно.

В некоторых вариантах реализации, соединение вводят субъекту в

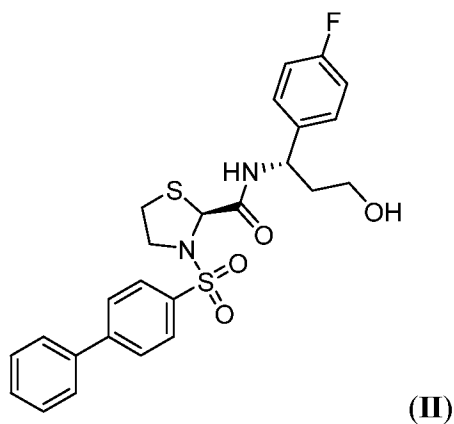
комбинации с прогестероном или его вариантом или производным, таким как, 17- α -гидроксипрогестерон капроат. В некоторых вариантах реализации, способ включает пероральное введение прогестерона или его варианта или производного, например, 17- α -гидроксипрогестерон капроата, субъекту. В некоторых вариантах реализации, способ включает внутривагинальное введение прогестерона или его варианта или производного, например, 17- α -гидроксипрогестерон капроата, субъекту. Соединение может вводиться субъекту одновременно с введением прогестерона или его варианта или производного, например, 17- α -гидроксипрогестерон капроата. В некоторых вариантах реализации, соединение вводят субъекту перед введением прогестерона или его варианта или производного, например, 17- α -гидроксипрогестерон капроата, субъекту. В некоторых вариантах реализации, соединение вводят субъекту после введения прогестерона или его варианта или производного, например, 17- α -гидроксипрогестерон капроата, субъекту. В некоторых вариантах реализации, соединение смешивают с прогестероном или его вариантом или производным, таким как, 17- α -гидроксипрогестерон капроат (например, в частности, в пероральном препарате), и эти агенты вводят субъекту одновременно.

В некоторых вариантах реализации, соединение вводят субъекту в комбинации с кортикостероидом. В некоторых вариантах реализации, кортикостероид представляет собой бетаметазон. В некоторых вариантах реализации, кортикостероид представляет собой дексаметазон. В некоторых вариантах реализации, способ включает пероральное введение кортикостероида субъекту. В некоторых вариантах реализации, способ включает внутримышечное введение кортикостероида субъекту. Соединение может вводиться субъекту одновременно с введением кортикостероида. В некоторых вариантах реализации, соединение вводят субъекту перед введением кортикостероида субъекту. В некоторых вариантах реализации, соединение вводят субъекту после введения кортикостероида субъекту. В некоторых вариантах реализации, соединение

смешивают с кортикостероидом (например, в частности, в пероральном препарате), и эти агенты вводят субъекту одновременно.

В некоторых вариантах реализации, изобретение обеспечивает набор, содержащий соединение или фармацевтическую композицию в соответствии с любым из вышеописанных аспектов согласно изобретению, а также листок-вкладыш. В некоторых вариантах реализации, листок-вкладыш инструктирует пользователя набора относительно введения соединения или фармацевтической композиции субъекту, у которого наступают преждевременные роды или есть риск развития преждевременных родов, например, субъекту, у которого имеются один или большее количество симптомов преждевременных родов, описанных в настоящей заявке. В некоторых вариантах реализации, субъект характеризуется гестационным возрастом от около 24 до около 34 недели. В некоторых вариантах реализации, листок-вкладыш инструктирует пользователя набора относительно смешивания соединения или фармацевтической композиции с водным раствором. В некоторых вариантах реализации, листок-вкладыш инструктирует пользователя набора относительно перорального введения соединения субъекту. В некоторых вариантах реализации, листок-вкладыш инструктирует пользователя набора относительно внутривенного введения соединения субъекту.

В дополнительном аспекте, изобретение обеспечивает фармацевтическую композицию, содержащую соединение формулы (II),



3-([1,1'-бифенил]-4-илсульфонил)-*N*-[1-(4-фторфенил)-3-гидроксипропил]-1,3-тиазолидин-2-карбоксамид. В некоторых вариантах реализации, фармацевтическая композиция содержит соединение формулы (II), и дополнительное терапевтическое средство. В некоторых вариантах реализации, фармацевтическая композиция содержит соединение формулы (II), и дополнительное токолитическое средство. Фармацевтическая композиция необязательно может содержать одно или большее количество вспомогательных веществ. В некоторых вариантах реализации, соединение формулы (II) имеет чистоту по меньшей мере 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 99,9%, например, как определено с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) или ЯМР спектроскопии. В некоторых вариантах реализации, соединение и/или фармацевтическая композиция приготовлено (а) в виде препарата для перорального введения субъекту. В некоторых вариантах реализации, соединение и/или фармацевтическая композиция представляет собой таблетку, капсулу, желатиновую капсулу, порошок, жидкий раствор или жидкую суспензию. В некоторых вариантах реализации, соединение и/или фармацевтическая композиция приготовлено (а) в виде препарата для внутривенного введения субъекту.

В некоторых вариантах реализации, фармацевтическая композиция содержит два или больше терапевтических средств, например, соединение формулы (II), и дополнительное терапевтическое средство. Например, фармацевтическая композиция может содержать два или больше терапевтических средств, смешанных друг с другом, для совместного введения пациенту, например, для лечения или предотвращения преждевременных родов. Фармацевтическая композиция может вводиться субъекту для задержки начала родов у субъекта, например, на один или больше дней или недель, например, от около 1 дня до около 16 недель (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 дней, или около 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, или 16 недель). В некоторых вариантах реализации, у субъекта

происходят преждевременные роды. В некоторых вариантах реализации, фармацевтическую композицию вводят субъекту (например, субъекту-человеку) перед началом преждевременных родов. Фармацевтическая композиция может вводиться субъекту (например, субъекту-человеку) для предотвращения родов перед родоразрешением путём кесарева сечения. Фармацевтическая композиция может вводиться субъекту (например, субъекту-человеку) для лечения или предотвращения дисменореи. Фармацевтическая композиция может вводиться субъекту, например, беременной женщине, для ослабления одного или нескольких симптомов, связанных с родами, таких как вагинальное кровотечение и разрыв маточных мембран.

В некоторых вариантах реализации, дополнительное терапевтическое средство представляет собой дополнительное токолитическое средство.

В некоторых вариантах реализации, дополнительное токолитическое средство представляет собой антагонист рецептора окситоцина, такой как атосибан, ретосибан, барусибан, эпельсибан и ноласибан, или один или большее количество их вариантов, составов, кристаллических форм или производных.

В некоторых вариантах реализации, фармацевтическая композиция содержит соединение формулы (II) и атосибан. В некоторых вариантах реализации, фармацевтическая композиция содержит соединение формулы (II) и вариант атосибана, например, вариант, описанный в патенте США № 4504469 или 4402942, раскрытие каждого из которых включено в настоящую заявку в качестве ссылки.

В некоторых вариантах реализации, фармацевтическая композиция содержит соединение формулы (II) и ретосибан. В некоторых вариантах реализации, фармацевтическая композиция содержит соединение формулы (II) и вариант ретосибана, например, вариант, описанный в патенте США № 7514437; 8367673; 8541579; 8071594; 8357685; 8937179; или US 2016/0074413, раскрытие каждого из которых включено в настоящую заявку в качестве ссылки.

В некоторых вариантах реализации, фармацевтическая композиция содержит соединение формулы (II) и барусибан. В некоторых вариантах реализации, фармацевтическая композиция содержит соединение формулы (II) и вариант барусибана, например, вариант, описанный в патенте США № 6143722; 7091314; 7816489; или US 2016/0175283, раскрытие каждого из которых включено в настоящую заявку в качестве ссылки.

В некоторых вариантах реализации, фармацевтическая композиция содержит соединение формулы (II) и эпельсибан. В некоторых вариантах реализации, фармацевтическая композиция содержит соединение формулы (II) и вариант эпельсибана, например, вариант, описанный в патенте США № 7514437; 8367673; 8541579; 7550462; 7919492; 8202864; 8742099; 9408851; 8716286; или 8815856, раскрытие каждого из которых включено в настоящую заявку в качестве ссылки.

В некоторых вариантах реализации, фармацевтическая композиция содержит соединение формулы (II), и ноласибан. В некоторых вариантах реализации, фармацевтическая композиция содержит соединение формулы (II) и вариант, препарат, или кристаллическую форму ноласибана, например, вариант, препарат, или кристаллическую форму, описанные в патенте США № 7115754 или опубликованная заявка на патент США № 2015/0073032; 2015/0164859; или 2016/0002160, раскрытие каждого из которых включено в настоящую заявку в качестве ссылки.

В некоторых вариантах реализации, дополнительное токолитическое средство представляет собой бета-миметик, например, тербуталин, ритодрин, гексопреналин, альбутерол, фенотерол, нилидрин, или орципреналин.

В некоторых вариантах реализации, дополнительное токолитическое средство представляет собой блокатор кальциевых каналов, например, дигидропиридин. В некоторых вариантах реализации, блокатор кальциевых

каналов представляет собой нифедипин. В некоторых вариантах реализации, блокатор кальциевых каналов представляет собой никардипин.

В некоторых вариантах реализации, дополнительное токолитическое средство представляет собой магниевую соль, например, сульфат магния.

В некоторых вариантах реализации, дополнительное токолитическое средство представляет собой донор оксида азота, например, нитроглицерин.

В некоторых вариантах реализации, дополнительное токолитическое средство представляет собой антагонист рецептора окситоцина, такой как атосибан, ретосибан, барусибан, эпельсибан, ноласибан, или его вариант, препарат, кристаллическую форму, или производное, например, как описано в настоящей заявке.

В некоторых вариантах реализации, соединение формулы (II), приготовлено в виде препарата для перорального введения, и дополнительное токолитическое средство приготовлено в виде препарата для перорального введения. В некоторых вариантах реализации, соединение формулы (II), приготовлено в виде препарата для внутривенного введения, и дополнительное токолитическое средство приготовлено в виде препарата для внутривенного введения. В некоторых вариантах реализации, соединение формулы (II), приготовлено в виде препарата для перорального введения, и дополнительное токолитическое средство приготовлено в виде препарата для внутривенного введения. В некоторых вариантах реализации, соединение формулы (II), приготовлено в виде препарата для внутривенного введения, и дополнительное токолитическое средство приготовлено в виде препарата для перорального введения. В некоторых вариантах реализации, соединение формулы (II), приготовлено в виде препарата для перорального введения, и дополнительное токолитическое средство приготовлено в виде препарата для внутримышечного введения. В некоторых вариантах реализации, соединение формулы (II), приготовлено в виде препарата

для внутривенного введения, и дополнительное токолитическое средство приготовлено в виде препарата для внутримышечного введения.

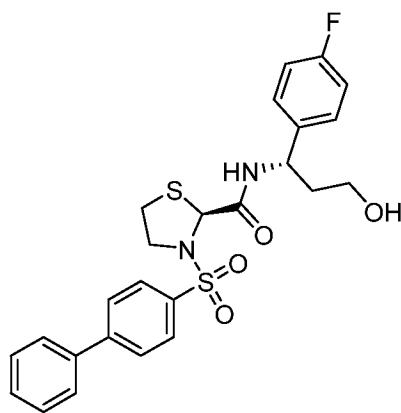
В некоторых вариантах реализации, дополнительное терапевтическое средство представляет собой прогестерон или его вариант или производное, например, 17- α -гидроксипрогестерон капроат.

В некоторых вариантах реализации, фармацевтическая композиция содержит соединение формулы (II), и прогестерон или 17- α -гидроксипрогестерон капроат. В некоторых вариантах реализации, соединение формулы (II), приготовлено в виде препарата для перорального введения и прогестерон или 17- α -гидроксипрогестерон капроат приготовлен в виде препарата для внутривагинального введения. В некоторых вариантах реализации, соединение формулы (II), приготовлено в виде препарата для внутривенного введения и прогестерон или 17- α -гидроксипрогестерон капроат приготовлен в виде препарата для внутривагинального введения. В некоторых вариантах реализации, оба компонента, соединение формулы (II), и прогестерон или 17- α -гидроксипрогестерон капроат приготовлены в виде препарата для перорального введения. В некоторых вариантах реализации, соединение формулы (II), приготовлено в виде препарата для внутривенного введения и прогестерон или 17- α -гидроксипрогестерон капроат приготовлен в виде препарата для перорального введения.

В некоторых вариантах реализации, дополнительное терапевтическое средство представляет собой кортикостероид. В некоторых вариантах реализации, кортикостероид представляет собой бетаметазон. В некоторых вариантах реализации, кортикостероид представляет собой дексаметазон. В некоторых вариантах реализации, кортикостероид представляет собой гидрокортизон. В некоторых вариантах реализации, соединение формулы (II), приготовлено в виде препарата для перорального введения и кортикостероид (например, бетаметазон, дексаметазон, или гидрокортизон) приготовлен в виде препарата для

внутримышечного введения. В некоторых вариантах реализации, соединение формулы (II), приготовлено в виде препарата для внутривенного введения и кортикостероид (например, бетаметазон, дексаметазон, или гидрокортизон) приготовлен в виде препарата для внутримышечного введения. В некоторых вариантах реализации, соединение формулы (II), приготовлено в виде препарата для перорального введения и кортикостероид (например, бетаметазон, дексаметазон, или гидрокортизон) приготовлен в виде препарата для перорального введения. В некоторых вариантах реализации, соединение формулы (II), приготовлено в виде препарата для внутривенного введения и кортикостероид (например, бетаметазон, дексаметазон, или гидрокортизон) приготовлен в виде препарата для перорального введения.

В дополнительном аспекте, изобретение обеспечивает способ лечения преждевременных родов у субъекта путем обеспечения (например, введения) субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы (II),



(II)

3-([1,1'-бифенил]-4-илсульфонил)-*N*-[1-(4-фторфенил)-3-гидроксипропил]-1,3-тиазолидин-2-карбоксамид, или фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы (II) в соответствии с любым из вышеописанных аспектов изобретения.

В дополнительном аспекте, изобретение обеспечивает способ предотвращения преждевременных родов у субъекта путем обеспечения

(например, введения) субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы (II), или фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы (II), в соответствии с любым из вышеописанных аспектов изобретения.

В другом аспекте, изобретение обеспечивает способ предотвращения преждевременных родов перед родоразрешением путём кесарева сечения у субъекта путем обеспечения (например, введения) субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы (II), или фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы (II), в соответствии с любым из вышеописанных аспектов изобретения.

В другом аспекте, изобретение обеспечивает способ лечения или предотвращения дисменореи у субъекта путем обеспечения (например, введения) субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы (II), или фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы (II), в соответствии с любым из вышеописанных аспектов изобретения.

В другом аспекте, изобретение обеспечивает способ лечения или предотвращения эндометриоза у субъекта путем обеспечения (например, введения) субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы (II), или фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы (II), в соответствии с любым из вышеописанных аспектов изобретения.

В некоторых вариантах реализации, соединение формулы (II), вводится субъекту в комбинации с дополнительным терапевтическим средством. В некоторых вариантах реализации, соединение вводится субъекту в комбинации с дополнительным токолитическим средством. В некоторых вариантах реализации, соединение вводится субъекту путем введения соединения субъекту. В некоторых вариантах реализации, соединение вводится субъекту путем введения субъекту пролекарства, которое метаболизируется *in vivo* с образованием соединения формулы (II).

В некоторых вариантах реализации, соединение формулы (II), вводится субъекту в комбинации с антагонистом рецептора окситоцина. В некоторых вариантах реализации, способ включает пероральное введение антагониста рецептора окситоцина субъекту. В некоторых вариантах реализации, способ включает внутривенное введение антагониста рецептора окситоцина субъекту. Соединение формулы (II), может вводиться субъекту одновременно с введением антагониста рецептора окситоцина. В некоторых вариантах реализации, соединение формулы (II), вводится субъекту перед введением антагониста рецептора окситоцина субъекту. В некоторых вариантах реализации, соединение формулы (II), вводится субъекту после введения антагониста рецептора окситоцина субъекту. В некоторых вариантах реализации, соединение формулы (II) или его пролекарство смешивают с антагонистом рецептора окситоцина, и эти агенты вводят субъекту одновременно. В некоторых вариантах реализации, антагонист рецептора окситоцина представляет собой атосибан, ретосибан, барусибан, эпельсибан, или ноласибан, или его вариант, препарат, кристаллическую форму, или производное.

В некоторых вариантах реализации, антагонист рецептора окситоцина представляет собой атосибан, или вариант атосибана, например, вариант, описанный в патенте США № 4504469 или 4402942, раскрытие каждого из которых включено в настоящую заявку в качестве ссылки.

В некоторых вариантах реализации, антагонист рецептора окситоцина представляет собой ретосибан, или вариант ретосибана, например, вариант, описанный в патенте США № 7514437; 8367673; 8541579; 8071594; 8357685; 8937179; или US 2016/0074413, раскрытие каждого из которых включено в настоящую заявку в качестве ссылки.

В некоторых вариантах реализации, антагонист рецептора окситоцина представляет собой барусибан, или вариант барусибана, например, вариант, описанный в патенте США № 6143722; 7091314; 7816489; или US 2016/0175283,

раскрытие каждого из которых включено в настоящую заявку в качестве ссылки.

В некоторых вариантах реализации, антагонист рецептора окситоцина представляет собой эпельсибан, или вариант эпельсибана, например, вариант, описанный в патенте США № 7514437; 8367673; 8541579; 7550462; 7919492; 8202864; 8742099; 9408851; 8716286; или 8815856, раскрытие каждого из которых включено в настоящую заявку в качестве ссылки.

В некоторых вариантах реализации, антагонист рецептора окситоцина представляет собой ноласибан, или вариант, препарат, или кристаллическую форму ноласибана, например, вариант, препарат, или кристаллическую форму, описанные в патенте США № 7115754 или опубликованная заявка на патент США № 2015/0073032; 2015/0164859; или 2016/0002160, раскрытие каждого из которых включено в настоящую заявку в качестве ссылки.

В некоторых вариантах реализации, соединение формулы (II), вводится субъекту в комбинации с бетамиметиком, таким как, тербуталин, ритодрин, гексопреналин, альбутерол, фенотерол, нилидрин, или орципреналин. В некоторых вариантах реализации, способ включает пероральное введение бетамиметика субъекту. В некоторых вариантах реализации, способ включает внутривенное введение бетамиметика субъекту. Соединение формулы (II), может вводиться субъекту одновременно с введением бетамиметика. В некоторых вариантах реализации, соединение формулы (II), вводится субъекту перед введением бетамиметика субъекту. В некоторых вариантах реализации, соединение формулы (II), вводится субъекту после введения бетамиметика субъекту. В некоторых вариантах реализации, соединение формулы (II) или его пролекарство смешивают с бетамиметиком, и эти агенты вводят субъекту одновременно.

В некоторых вариантах реализации, соединение формулы (II), вводится субъекту в комбинации с блокатором кальциевых каналов, например, дигидропиридином. В некоторых вариантах реализации, блокатор кальциевых каналов представляет собой нифедипин. В некоторых вариантах реализации,

блокатор кальциевых каналов представляет собой нифедипин. В некоторых вариантах реализации, способ включает пероральное введение блокатора кальциевых каналов субъекту. В некоторых вариантах реализации, способ включает внутривенное введение блокатора кальциевых каналов субъекту. Соединение формулы (II), может вводиться субъекту одновременно с введением блокатора кальциевых каналов. В некоторых вариантах реализации, соединение формулы (II), вводится субъекту перед введением блокатора кальциевых каналов субъекту. В некоторых вариантах реализации, соединение формулы (II), вводится субъекту после введения блокатора кальциевых каналов субъекту. В некоторых вариантах реализации, соединение формулы (II), или его пролекарство смешивают с блокатором кальциевых каналов, и эти агенты вводят субъекту одновременно.

В некоторых вариантах реализации, соединение формулы (II), вводится субъекту в комбинации с магниевой солью, например, сульфатом магния. В некоторых вариантах реализации, способ включает внутривенное введение магниевой соли субъекту. В некоторых вариантах реализации, способ включает внутримышечное введение магниевой соли субъекту. В некоторых вариантах реализации, способ включает пероральное введение магниевой соли субъекту. Соединение формулы (II), может вводиться субъекту одновременно с введением магниевой соли. В некоторых вариантах реализации, соединение формулы (II), вводится субъекту перед введением магниевой соли субъекту. В некоторых вариантах реализации, соединение формулы (II), вводится субъекту после введения магниевой соли субъекту. В некоторых вариантах реализации, соединение формулы (II) или его пролекарство смешивают с магниевой солью, и эти агенты вводят субъекту одновременно.

В некоторых вариантах реализации, соединение формулы (II), вводится субъекту в комбинации с донором оксида азота, например, нитроглицерином. В некоторых вариантах реализации, способ включает пероральное введение донора оксида азота субъекту. В некоторых вариантах реализации, способ включает

внутривенное введение донора оксида азота субъекту. Соединение формулы (II), может вводиться субъекту одновременно с введением донора оксида азота. В некоторых вариантах реализации, соединение формулы (II), вводится субъекту перед введением донора оксида азота субъекту. В некоторых вариантах реализации, соединение формулы (II), вводится субъекту после введения донора оксида азота субъекту. В некоторых вариантах реализации, соединение формулы (II), или его пролекарство смешивают с донором оксида азота, и эти агенты вводят субъекту одновременно.

В некоторых вариантах реализации, соединение формулы (II), вводится субъекту в комбинации с прогестероном или его вариантом или производным, таким как, 17- α -гидроксипрогестерон капроат. В некоторых вариантах реализации, способ включает пероральное введение прогестерона или его варианта или производного, например, 17- α -гидроксипрогестерон капроата, субъекту. В некоторых вариантах реализации, способ включает внутривагинальное введение прогестерона или его варианта или производного, например, 17- α -гидроксипрогестерон капроата, субъекту. Соединение формулы (II), может вводиться субъекту одновременно с введением прогестерона или его варианта или производного, например, 17- α -гидроксипрогестерон капроата. В некоторых вариантах реализации, соединение формулы (II), вводится субъекту перед введением прогестерона или его варианта или производного, например, 17- α -гидроксипрогестерон капроата, субъекту. В некоторых вариантах реализации, соединение формулы (II), вводится субъекту после введения прогестерона или его варианта или производного, например, 17- α -гидроксипрогестерон капроата, субъекту. В некоторых вариантах реализации, соединение формулы (II) или его пролекарство смешивают с прогестероном или его вариантом или производным, таким как, 17- α -гидроксипрогестерон капроат (например, в частности, в пероральном препарате), и эти агенты вводят субъекту одновременно.

В некоторых вариантах реализации, соединение формулы (II), вводится

субъекту в комбинации с кортикостероидом. В некоторых вариантах реализации, кортикостероид представляет собой бетаметазон. В некоторых вариантах реализации, кортикостероид представляет собой дексаметазон. В некоторых вариантах реализации, способ включает пероральное введение кортикостероида субъекту. В некоторых вариантах реализации, способ включает внутримышечное введение кортикостероида субъекту. Соединение формулы (II), может вводиться субъекту одновременно с введением кортикостероида. В некоторых вариантах реализации, соединение формулы (II), вводится субъекту перед введением кортикостероида субъекту. В некоторых вариантах реализации, соединение формулы (II), вводится субъекту после введения кортикостероида субъекту. В некоторых вариантах реализации, соединение формулы (II), или его пролекарство смешивают с кортикостероидом (например, в частности, в пероральном препарате), и эти агенты вводят субъекту одновременно.

В некоторых вариантах реализации, субъект характеризуется гестационным возрастом от около 24 до около 34 недели. В некоторых вариантах реализации, субъект проявляет уменьшение амплитуды маточных сокращений после введения, например, уменьшение на от около 40% до около 50% (например, около 40%, 41%, 42%, 43%, 44%, 45%, 46%, 47%, 48%, 49%, или 50%) относительно измерения амплитуды маточных сокращений у субъекта, записанных перед введением. В некоторых вариантах реализации, субъектом является млекопитающее, например, человек.

В некоторых вариантах реализации, способ включает пероральное введение соединения или фармацевтической композиции субъекту. В некоторых вариантах реализации, способ включает внутривенное введение соединения или фармацевтической композиции субъекту.

В некоторых вариантах реализации, изобретение обеспечивает набор, содержащий соединение или фармацевтическую композицию в соответствии с любым из вышеописанных аспектов согласно изобретению, а также листок-

вкладыш. В некоторых вариантах реализации, листок-вкладыш инструктирует пользователя набора относительно введения соединения или фармацевтической композиции субъекту, у которого наступают преждевременные роды или есть риск развития преждевременных родов, например, субъекту, у которого имеются один или большее количество симптомов преждевременных родов, описанных в настоящей заявке. В некоторых вариантах реализации, субъект характеризуется гестационным возрастом от около 24 до около 34 недели. В некоторых вариантах реализации, листок-вкладыш инструктирует пользователя набора относительно смешивания соединения или фармацевтической композиции с водным раствором. В некоторых вариантах реализации, листок-вкладыш инструктирует пользователя набора относительно перорального введения соединения субъекту. В некоторых вариантах реализации, листок-вкладыш инструктирует пользователя набора относительно внутривенного введения соединения субъекту.

Определения

Как используется в настоящей заявке, термин “около” относится к значению, которое находится в пределах 10% выше или ниже указанного значения.

Как используется в настоящей заявке, термин “аффинность” относится к силе связывающего взаимодействия между двумя молекулами, например, лигандом и рецептором. Термин " K_i ", как используется в настоящей заявке, относится к константе ингибирования антагониста для конкретной молекулы, представляющей интерес, и выражается в виде молярной концентрации (M). K_i значения взаимодействий антагонист-мишень могут быть определены, например, используя методы, существующие в данной области техники. Методы, которые можно использовать для определения K_i антагониста для молекулярной мишени, включают эксперименты конкурентного связывания, например, исследования конкурентного связывания радиоактивного лиганда, например, как описано в US 8,415,480. Термин " K_d ", как используется в настоящей заявке, относится к

константе диссоциации, которая может быть получена, например, из соотношения константы скорости диссоциации двух молекул (k_d) к константе скорости ассоциации двух молекул (k_a) и выражается в виде молярной концентрации (M). K_d значения для взаимодействий рецептор-лиганд могут быть определены, например, используя методы, существующие в данной области техники. Методы, которые можно использовать для определения K_d взаимодействия рецептор-лиганд, включают поверхностный плазмонный резонанс, например, путем применения биосенсорной системы, такой как система BIACORE®.

Как используется в настоящей заявке, термин “кортикостероид” относится к любому из стероидных гормонов, продуцируемых корой надпочечников, или их синтетическим аналогам. Типичные кортикостероиды включают, в частности, бетаметазон, дексаметазон, и гидрокортизон, а также их варианты.

Кортикостероиды для применения в сочетании с композициями и методами, описанными в настоящей заявке, включают те, которые способны индуцировать созревание легких плода, например, для предотвращения развития респираторного дистресс-синдрома у недоношенных новорожденных. Типичные кортикостероиды для применения в сочетании с композициями и методами, описанными в настоящей заявке, включают те, которые описаны в Jobe и др. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 190:878-881 (2004) и Miracle и др. *J. Perinat. Med.* 36:191-196 (2008), раскрытие каждого из которых включено в настоящую заявку в качестве ссылки.

Как используется в настоящей заявке, термин “кристаллический” или “кристаллическая форма” обозначает, что соединение имеет физическое состояние, которое представляет собой регулярную пространственную решетку атомов, ионов, молекул или молекулярных агрегатов. Кристаллические формы имеют решетчатые структуры структурных элементов, называемых ассиметричными единицами, которые расположены в определенном порядке в соответствии четко выраженной симметрией в единичных ячейках, которые повторяются в трех измерениях. В отличие от этого, термин “аморфный” или “аморфная форма” относится к

неорганизованной (неупорядоченной) структуре. Физическое состояние терапевтического соединения может быть определено с помощью типичных методик, таких как рентгеноструктурный анализ, микроскопия в поляризованном свете и/или дифференциальная сканирующая калориметрия.

Как используется в настоящей заявке, термин “эндогенный” описывает молекулу (например, полипептид, нуклеиновую кислоту или кофактор), которая обнаружена в естественных условиях в конкретном организме (например, человеке) или в конкретной локализации в организме (например, органе, ткани, или клетке, такой как клетка человека).

Как используется в настоящей заявке, термин “экзогенный” описывает молекулу (например, полипептид, нуклеиновую кислоту или кофактор), которая не обнаружена в естественных условиях в конкретном организме (например, человеке) или в конкретной локализации в организме (например, органе, ткани, или клетке, такой как клетка человека). Экзогенные материалы включают те, которые обеспечиваются из внешнего источника для организма или культивируемый материал, экстрагируемый из них.

Как используется в настоящей заявке, термин “гестационный возраст” описывает, как долго продолжается конкретная беременность, и измеряется от первого дня последнего менструального цикла беременной особи женского пола до настоящей даты. Как используется в настоящей заявке, термин “роды” (который также может обозначаться как рождение) относится к изгнанию плода и плаценты из матки беременной особи женского пола. Для нормальной беременности, роды могут происходить в гестационном возрасте около 40 недель. “Преждевременные роды”, как используется в настоящей заявке, относится к состоянию, при котором роды наступают ранее, чем за три недели до полного гестационного периода, который обычно составляет около 40 недель. Таким образом, преждевременные роды происходят на любой стадии перед, например, 38 недель гестации. Преждевременные роды обычно приводят к наступлению родов или

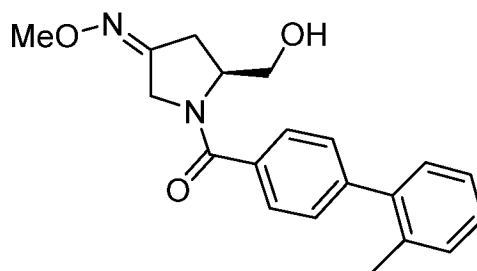
физиологических изменений, связанных с родами у беременной особи женского пола, если не проводить лечение. Преждевременные роды могут быть ассоциированы или не ассоциированы с вагинальным кровотечением или разрывом маточных мембран. Преждевременные роды также могут обозначаться как преждевременное окончание беременности. Предотвращение преждевременных родов у субъекта будет пролонгировать термин беременности и, следовательно, может избежать преждевременного родоразрешения, уменьшая, таким образом, риск неонатальной смертности и заболеваемости.

Как используется в настоящей заявке, термин "IC₅₀" относится к концентрации вещества (антагониста), которая уменьшает эффективность сравнительного агониста или конститутивную активность биологической мишени на 50%, например, как измеряют в конкурентном анализе связывания с лигандом. Типичные конкурентные анализы связывания с лигандом включают, в частности, конкурентные анализы связывания с радиоактивно-меченным лигандом, конкурентные твердофазные иммуноферментные анализы (ELISA), и анализы на основе анизотропии флуоресценции, известные в данной области техники.

Как используется в настоящей заявке в контексте обеспечения или введения двух или больше терапевтических средств субъекту, фраза "в комбинации с" относится к доставке двух или больше терапевтических средств субъекту (например, субъекту-млекопитающему, например, человеку), например, либо одновременно или в различное время. Например, одно терапевтическое средство может вводиться субъекту в комбинации с другим путем введения обоих агентов субъекту одновременно, например, в одной фармацевтической композиции или в отдельных композициях, которые вводятся субъекту одновременно (например, с помощью различных путей введения). В другом примере, одно терапевтическое средство может вводиться субъекту в комбинации с другим путем первого введения субъекту одного терапевтического средства и последующего введения

другого терапевтического средства, либо таким же путем введения или другим путем введения.

Как используется в настоящей заявке, термин “ноласибан” относится к (3*Z*,5*S*)-5-(гидроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-бифенил-4-ил)карбонил]пирролидин-3-он *O*-метилоксиму, который представлен следующей структурной формулой:



Ноласибан

Варианты, составы, и кристаллическая форма ноласибана описаны, например, в патенте США № 7115754 и опубликованной заявке на патент США № 2015/0073032; 2015/0164859; и 2016/0002160, раскрытие каждого из которых включено в настоящую заявку в качестве ссылки.

Как используется в настоящей заявке, термин "пероральная биодоступность" относится к фракции вводимого соединения субъекту, например, млекопитающему (например, человеку), которая достигает системного кровотока у субъекта, и которая не депонируется в нецелевом органе или экскретируется без абсорбции через желудочно-кишечный тракт. Термин относится к концентрации в плазме крови, которая интегрирована во времени и типично выражается в виде процента перорально введенной дозы.

Как используется в настоящей заявке, термин “антагонист рецептора окситоцина” или “антагонист окситоцина” относится к соединению, способному ингибировать взаимодействие между окситоцином и рецептором окситоцина, например, таким образом, что активность одной или нескольких

нижерасположенных сигнальных молекул в каскаде передачи сигналов окситоцина ингибируется. Антагонисты окситоцина для применения в композициях и способах, описанных в настоящей заявке, включают соединения, которые связывают и ингибируют рецептор окситоцина, например, в частности, атосибан, ретосибан, барусибан, эпельсибан и ноласибан, а также их варианты, составы, кристаллические формы и производные, включая те, которые описаны в настоящей заявке.

Как используется в настоящей заявке, термин “фармацевтически приемлемый” относится к тем соединениям, материалам, композициям и/или дозированным формам, которые пригодны для контактирования с тканями субъекта, например, млекопитающего (например, человека) без чрезмерной токсичности, раздражения, аллергической реакции и других проблемных осложнений, соразмерных с приемлемым соотношением польза /риск.

Как используется в настоящей заявке, термин “фармацевтическая композиция” обозначает смесь, содержащую терапевтическое соединение для введения субъекту, например, млекопитающему, например, человеку, для предотвращения, лечения или контроля конкретного заболевания или состояния, поражающего млекопитающее, например, в особенности, преждевременных родов или дисменореи, например, как описано в настоящей заявке.

Как используется в настоящей заявке, термин “защитная группа” относится к химическому компоненту, который, при связывании с функциональной группой, придает функциональной группе инертность к одной или нескольким химическим реакциям. Такие реакции могут модифицировать один или большее количество заместителей в соединении и, при отсутствии защитной группы, будут приводить к нежелательной химической модификации (например, электроноакцепторное добавление, сольволиз, окисление, восстановление, или взаимное превращение функциональных групп) компонента, представляющего интерес (например, амино, гидроксильного, карбоксильного или карбоксамидного компонента). Защитные

группы могут, в подходящие моменты времени, химически реагировать таким образом, что восстанавливается исходная функциональная группа. Идентичность защитной группы может быть выбрана таким образом, чтобы быть совместимой с остальной частью молекулы, например, таким образом, что защитная группа не удаляется при последующих стадиях синтеза или модификации молекулы, и необязательно, таким образом, что реакционные условия, используемые для эффективного удаления защитной группы, не приводят к удалению других защитных групп, расположенных на других заместителях в молекуле. Типичные защитные группы включают те группы, которые могут быть ковалентно связаны, например, с амино заместителем, например, аминогруппой α -сложного аминоксифира. Последующее удаление защитной группы, обозначаемое в настоящей заявке как "снятие защиты" с химического компонента, можно осуществлять, используя реагенты и условия, известные в данной области техники. Примеры защитных групп включают, в частности, но не ограничиваясь только ими, бензил, ацетил, оксиацетил, карбоксибензил, 9-флуоренилоксикарбонил, 2-хлор-1-инданилметокси-карбонил, бенз [f] инден-3-метоксикарбонил, 2-(*трет*-бутилсульфонил)-2-пропенилоксикарбонил, бензотиофен сульфен-2-метилкарбонил, *трет*-бутоксикарбонил, *трет*-амилоксикарбонил, β -триметилсилилэтилоксикарбонил, адамантилоксикарбонил, 1-метилциклобутилоксикарбонил, 2-(*п*-бифенилил)пропил-2-оксикарбонил, 2-(*п*-фенилазофенил)пропил-2-оксикарбонил, 2-2-диметил-3,5-диметилоксибензилоксикарбонил, 2-фенилпропил-2-оксикарбонил, бензилоксикарбонил, *п*-толуолсульфониламинокарбонил, *о*-нитрофенилсульфенил, дитиасукциноил, фталоил, пиперидинооксикарбонил, формил, трифторацетил, 2,4,6-триметоксибензил, 2,3,6-триметил-4-метоксибензолсульфонил, *трет*-бутоксиметил, пентаметилхромансульфонил, адамантли, β -триметилсилилэтил, β -триметилилилэтилоксикарбонил, *трет*-бутил, *трет*-бутилбензил, циклопентил, трифенилметил, бензилоксикарбонил, формил, и

трифторацетил. Защитные группы могут быть подходящими для конкретного химического заместителя. Например, примеры гидроксильных защитных групп включают, но не ограничиваясь только ими, бензил, *n*-метоксибензил, *n*-нитробензил, аллил, тритил, диалкилсилиловые простые эфиры, например, диметилсилиловый простой эфир, и триалкилсилиловые простые эфиры, такие как триметилсилиловый простой эфир, триэтилсилиловый простой эфир, и *трет*-бутилдиметилсилиловый простой эфир; сложные эфиры, такие как бензоил, ацетил, фенилацетил, формил, моно-, ди-, и тригалоацетил, такой как хлорацетил, дихлорацетил, трихлорацетил, трифторацетил; и карбонаты, такие как метил, этил, 2,2,2-трихлорэтил, аллил, бензил, и *n*-нитрофенил. Дополнительные примеры защитных групп можно найти, например, в Greene and Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2-ое изд., 1991, John Wiley & Sons, а также в McOmie, *Protective Groups in Organic Chemistry*, 1975, Plenum Press, раскрытие каждого из которых включено в настоящую заявку в качестве ссылки. Другие примеры защитных групп описаны, например, в патентах США №№ 3835175; 4508657; 3839396; 4581167; 4460501; и 4108846, раскрытие каждого из которых включено в настоящую заявку в качестве ссылки.

Как используется в настоящей заявке в контексте терапевтического лечения, термины "вводится" и "вводится" относятся к доставке терапевтического средства субъекту (например, субъекту-млекопитающему, например, человеку) нуждающемуся в лечении, например, субъекту, подверженному или имеющему риск развития преждевременных родов. Терапевтическое средство может вводиться субъекту, который в этом нуждается, например, путем непосредственного введения терапевтического средства субъекту, или путем введения пролекарства, которое превращается *in vivo* в терапевтическое средство при введении пролекарства субъекту. Примеры пролекарств включают, но не ограничиваясь только ими, сложные эфиры, фосфаты и другие химические функциональные группы, чувствительные к гидролизу при введении субъекту.

Пролекарства включают те, которые известны в данной области техники, например, те, которые описаны, например, в Vig и др., *Adv. Drug Deliv. Rev.* 65:1370-1385 (2013), и Huttunen и др., *Pharmacol. Rev.* 63:750-771 (2011), раскрытие каждого из которых включено в настоящую заявку в качестве ссылки.

Как используется в настоящей заявке, термин “образец” относится к пробе (например, крови, компонента крови (например, сыворотке или плазме), моче, слюне, амниотической жидкости, спинно-мозговой жидкости, ткани (например, плаценты или кожи), панкреатического сока, проб ворсин хориона, и клеток), выделенных из субъекта.

Как используется в настоящей заявке, фразы “специфически связывается” и “связывается” относится к реакции связывания, которая является определяющей присутствия конкретного белка в гетерогенной популяции белков и других биологических молекул, которые распознаются, например, лигандом со специфичностью. Лиганд (например, белок, протеогликан, или гликозаминогликан), который специфически связывается с белком, будет связываться с белком, например, с K_D меньше, чем 100 нМ. Например, лиганд, который специфически связывается с белком, может связываться с белком с K_D вплоть до 100 нМ (например, в диапазоне от 1 пМ до 100 нМ). Лиганд, который не проявляет специфического связывания с белком или его доменом, будет проявлять K_D больше, чем 100 нМ (например, больше, чем 200 нМ, 300 нМ, 400 нМ, 500 нМ, 600 нМ, 700 нМ, 800 нМ, 900 нМ, 1 мкМ, 100 мкМ, 500 мкМ, или 1 мМ) для этого конкретного белка или его домена. Различные форматы анализов могут использоваться для определения аффинности лиганда к специфическому белку. Например, твердофазные ELISA анализы общепринято используются для идентификации лигандов, которые специфически связываются с целевым белком. См., например, Harlow & Lane, *Antibodies, A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Press, New York (1988) и Harlow & Lane, *Using Antibodies, A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Press, New York (1999), относительно описания форматов

анализов и условий, которые можно использовать для определения специфического связывания белков.

Как используется в настоящей заявке, термины “субъект” и “пациент” являются взаимозаменяемыми и относятся к организму, который получает лечения от конкретного заболевания или состояния, как описано в настоящей заявке (такие как преждевременные роды или дисменорея) или у которого диагностировано наличие заболевания или состояния в соответствии со способами, описанными в настоящей заявке. Примеры субъектов и пациентов включают млекопитающих, например, людей, получавших лечения от заболеваний или состояний, например, преждевременных родов на раннем гестационном возрасте (например, 24-34 недели).

Соединение, солевая форма, кристаллический полиморф, терапевтическое средство или другая композиция, как описанные в настоящей заявке, могут обозначаться как такие, которые характеризуются графическими данными "по существу, как представлено на" фигуре. Такие данные могут включать, но не ограничиваясь только ими, например, порошковые рентгеновские дифрактограммы, ЯМР спектры, кривые дифференциальной сканирующей калориметрии, и кривые термогравиметрического анализа. Как известно в данной области техники, такие графические данные могут обеспечивать дополнительную техническую информацию для дальнейшего определения соединения, солевой формы, кристаллического полиморфа, терапевтического средства или другой композиции. Как подразумевается квалифицированным специалистом в данной области техники, такие графические представления данных могут подвергаться небольшим вариациям, например, для относительных интенсивностей пиков и положений пиков вследствие таких факторов, как вариации в характеристиках приборов и вариациях для концентрации и чистоты образцов. Тем не менее, квалифицированный специалист в данной области техники легко сможет сравнить графические данные на фигурах в настоящей заявке с графическими данными,

генерированными для соединения, солевой формы, кристаллического полиморфа, терапевтического средства или другой композиции и подтвердить, будут ли два набора графических данных характеризовать один и тот же материал или два различных материала. Например, кристаллическая форма (3S)-3-({[(2S)-3-(бифенил-4-илсульфонил)-1,3-тиазолидин-2-ил]карбонил}-амино)-3-(4-фторфенил)пропил L-валинат гидрохлорида обозначается в данной заявке как такая, которая характеризуется графическими данными "по существу, как представлено на" фигуре, следовательно, будет пониматься как включающая любую кристаллическую форму (3S)-3-({[(2S)-3-(бифенил-4-илсульфонил)-1,3-тиазолидин-2-ил]карбонил}-амино)-3-(4-фторфенил)пропил L-валинат гидрохлорида, которая характеризуется графическими данными, необязательно имеющими одно или большее количество небольших вариаций, например, одно или большее количество вариаций, описанных выше или известных специалисту в данной области техники.

Как используется в настоящей заявке, термины "лечить" или "лечение" относится к терапевтическому лечению, при котором у объекта предотвращают или замедляют (уменьшают) нежелательное физиологическое изменение или нарушение, например, прогрессирующее преждевременных родов в раннем гестационном возрасте (например, 24-34 недели). Благоприятные или желательные клинические результаты включают, но не ограничиваясь только ими, ослабление симптомов, таких как вагинальное кровотечение или разрушение мембраны, и задержка или замедление родов. Те особи, которые нуждаются в лечении, включают, например, беременные особи женского пола, у которых уже начинаются преждевременные роды, а также те, которые предрасположены к развитию этого состояния.

Как используется в настоящей заявке, термин "токолитическое средство" относится к веществу, способному замедлять начало родов у субъекта (например, субъекта-млекопитающего, например, человека). Токोलитические средства могут

действовать путем подавления сократительной способности матки, например, путем повышения цитоплазматических уровней цАМФ и ингибирования мобилизации внутриклеточного Ca^{2+} . Типичные токолитические средства описаны, например, в Haas и др. *Int. J. Womens Health*. 6:343-349 (2014), раскрытие которой включено в настоящую заявку путем ссылки. Токолитические средства для применения в сочетании с композициями и методами, описанными в настоящей заявке, включают, но не ограничиваясь только ими, вещества, перечисленные в Таблице 1, ниже.

Таблица 1. Типичные токолитические средства

Фармакологический класс	Типичные токолитические средства	Ссылка
Бетамиметики	Тербуталин, ритодрин, гексопреналин, альбутерол, фенотерол, нилидрин, орципреналин	Conde-Agudelo и др. <i>Am. J. Obstet. Gynecol.</i> 204:e1-e20 (2011); Creasy и др. <i>Creast and Resnik's Maternal Fetal Medicine: Principles and Practice</i> . Ed. 6. Philadelphia, PA (2009)
Блокаторы кальциевых каналов	Дигидропиридины, например, нифедипин, никардипин	Nassar и др. <i>Am. J. Perinatol.</i> 281:57-66 (2011)
Соли магния	Сульфат магния	Mercer и др. <i>Obstet. Gynecol.</i> 114:650-668 (2009)

Антагонисты рецептора окситоцина	атосибан, ретосибан, барусибан, эпельсибан, ноласибан	Papatonis и др. Cochrane Database Syst. Rev. 3:CD004452 (2005)
Доноры оксида азота	Нитроглицерин	Duckitt и др. Cochrane Database Syst. Rev. 3:CD002860 (2002)

Краткое описание фигур

Фигура 1 представляет собой график, на котором продемонстрировано влияние соединения II и соединения III на самопроизвольную сократительную способность матки у беременных крыс на поздних сроках после внутривенного введения.

Фигура 2 представляет собой график, на котором показано дозозависимое и обратимое влияние соединения I на самопроизвольное сокращение матки у беременных крыс на поздних сроках.

Фигура 3 представляет собой график, на котором продемонстрировано влияние соединения II и соединения III на самопроизвольную сократительную способность матки у беременных крыс на поздних сроках после перорального введения.

Фигура 4 представляет собой таблицу, в которой обобщены данные различных способов, используемых для получения свободного основания соединения I, а также наблюдений относительно физических характеристик и ЯМР спектров соединения I, как получено с помощью каждого способа.

Фигура 5 представляет собой таблицу, в которой обобщены данные различных способов, используемых для получения солей соединения I, а также наблюдений относительно физических характеристик и ЯМР спектров этих солей, как получено с помощью каждого способа.

Фигура 6 представляет собой таблицу, в которой обобщены данные физических характеристик, а также спектров порошковой рентгеновской дифракции (XRPD) различных солей соединения I.

Фигура 7 представляет собой таблицу, в которой обобщены данные способов, используемых для получения кристаллических форм различных солей соединения I, а также наблюдений относительно физических характеристик и XRPD спектров каждой кристаллической формы.

Фигура 8 представляет собой таблицу, в которой обобщены данные растворимости различных солей соединения I в водном растворе.

Фигура 9 представляет собой таблицу, в которой обобщены данные стабильности кристаллических форм различных солей соединения I при указанной относительной влажности (ОВ).

Фигура 10 представляет собой таблицу, в которой обобщены различные характеристики соединения III, как определено с помощью порошковой рентгеновской дифракции (XRPD), дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК), термогравиметрического (TG) анализа, сорбции/десорбции влаги (МВ), и ^1H ядерного магнитного резонанса (ЯМР).

Фигура 11 представляет собой таблицу, в которой обобщены различные характеристики гидросульфатной соли соединения I, как определено с помощью порошковой рентгеновской дифракции (XRPD), дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК), термогравиметрического (TG) анализа, и ^1H ядерного магнитного резонанса (ЯМР).

Фигура 12 показывает XRPD спектр мезилатной соли соединения I.

Фигура 13 показывает ^1H ЯМР спектр мезилатной соли соединения I.

Фигура 14 показывает XRPD спектр свободного основания соединения I.

Фигура 15 показывает ^1H ЯМР спектр свободного основания соединения I.

Фигура 16 показывает рамановский инфракрасный спектр свободного основания соединения I.

Фигура 17 показывает ^1H ЯМР спектр мезилатной соли соединения I. Мезилатную соль приготавливали путем добавления метансульфоновой кислоты к раствору свободного основания соединения I в простом диэтиловом эфире.

Фигура 18 показывает серии ^1H ЯМР спектра свободного основания соединения I, записанные с использованием гомоядерных экспериментов разъединения.

Фигура 19 показывает серии XRPD спектра хлоридной соли соединения I, как получено из ацетоновой взвеси (вверху), при упаривании из смеси метилхлорид:этиловый простой эфир (вторая сверху), и при медленном упаривании смеси 1:1 ацетон:толуол (вторая снизу и нижняя).

Фигура 20 показывает перекрытие кривой дифференциальной сканирующей калориметрии (в диапазоне от около -0,5 до около 1,3 Вт/г) и кривой термогравиметрического анализа (в диапазоне от около 0% до около 100% по весу), записанной для хлоридной соли соединения I, как получено из ацетоновой взвеси.

Фигура 21 показывает ^1H ЯМР спектр хлоридной соли соединения I, как получено из смеси 1:1 ацетон:толуол.

Фигура 22 показывает серии XRPD спектров хлоридной соли соединения I, как получено из ацетоновой взвеси (вверху) и после высушивания в вакууме около при 50° С в течение 1 дня (внизу).

Фигура 23 показывает перекрытие кривой дифференциальной сканирующей калориметрии (в диапазоне от около -1,0 до около 0,2 Вт/г) и кривой термогравиметрического анализа (в диапазоне от около 30% до около 100% по весу), записанной для хлоридной соли соединения I в вакууме около при 50° С в течение 1 дня.

Фигура 24 показывает перекрытие кривых термогравиметрического анализа хлоридной соли соединения I, как получено из ацетоновой взвеси (вверху) и после высушивания в вакууме около при 50° С в течение 1 дня (внизу).

Фигура 25 показывает перекрытие кривых дифференциальной сканирующей калориметрии, записанной для хлоридной соли соединения I, как получено из ацетоновой взвеси (вверху) и после высушивания в вакууме около при 50° С в течение 1 дня (внизу).

Фигура 26 показывает кривые сорбции/десорбции влаги, записанной для хлоридной соли соединения I. Значения на оси Y показывают процент изменения веса хлоридной соли в зависимости от относительной влажности (ОВ) в атмосфере, окружающей соль.

Фигура 27 представляет собой таблицу, в которой представлены данные, полученные при экспериментах сорбции/десорбции влаги, которые осуществляли с хлоридной солью соединения I.

Фигура 28 показывает кривую сорбции/десорбции влаги, записанную для хлоридной соли соединения I. Значения на оси Y показывают процент изменения веса хлоридной соли в зависимости от времени, в течение которого изменяется относительная влажность в атмосфере, окружающей соль.

Фигура 29 показывает перекрытия XRPD спектров хлоридной соли соединения I после (вверху) и перед осуществлением экспериментов (внизу) сорбции/десорбции влаги.

Фигура 30 показывает перекрытие XRPD спектра фуимаратной соли соединения I, полученного путем медленного упаривания смеси 1:1 метанол:толуол (вверху) и XRPD фуимаровой кислоты (внизу).

Фигура 31 показывает перекрытие XRPD спектра дигидрофосфатной соли соединения I (вверху) и XRPD гидросульфатной соли соединения I (внизу).

Фигура 32 показывает перекрытие кривой дифференциальной сканирующей калориметрии (в диапазоне от около -1,9 до около 0 Вт/г) и кривой термогравиметрического анализа (в диапазоне от около 25% до около 95% по весу), записанной для гидросульфатной соли соединения I.

Фигура 33 показывает ¹H ЯМР спектр гидросульфатной соли соединения I.

Фигура 34 показывает ^1H ЯМР спектр сульфатной соли соединения I.

Фигура 35 показывает XRPD спектр мезилатной соли соединения I.

Фигура 36 показывает XRPD спектр цитратной соли соединения I.

Фигура 37 показывает XRPD спектр эдизилатной соли соединения I.

Фигура 38 показывает XRPD спектр гидросульфатной соли соединения I.

Фигура 39 показывает XRPD спектр цитратной соли соединения I, как получено путем медленного упаривания смеси 1:2 метанол:толуол.

Фигура 40 показывает XRPD спектр гидросульфатной соли соединения I, как получено путем медленного упаривания смеси 6:1 этилацетат:гептан.

Фигура 41 показывает XRPD спектр гидросульфатной соли соединения I, как получено путем медленного упаривания смеси этилацетат.

Фигура 42 показывает XRPD спектр дигидрофосфатной соли соединения I, как получено путем медленного упаривания смеси 1:2 метанол:ацетонитрил.

Фигура 43 показывает XRPD спектр дигидрофосфатной соли соединения I, как получено путем медленного упаривания смеси 1:1 метил этил кетон:н-бутил ацетат.

Фигура 44 показывает XRPD спектр, записанный из дублирующего XRPD эксперимента дигидрофосфатной соли соединения I, как получено путем медленного упаривания смеси 1:1 метил этил кетон:н-бутил ацетат.

Фигура 45 показывает XRPD спектр хлоридной соли соединения I, как получено путем медленного упаривания смеси 1:1 ацетон:толуол.

Фигура 46 показывает XRPD спектр, записанный из дублирующего XRPD эксперимента хлоридной соли соединения I, как получено путем медленного упаривания смеси 1:1 ацетон:толуол.

Фигура 47 показывает XRPD спектр хлоридной соли соединения I, как получено путем медленного упаривания смеси простой диэтиловый эфир:метиленхлорид.

Фигура 48 показывает XRPD спектр хлоридной соли соединения I, как получено из ацетоновой взвеси.

Фигура 49 показывает XRPD спектр хлоридной соли соединения I после вакуумной сушки.

Фигура 50 показывает XRPD спектр фумаратной соли соединения I, как получено путем медленного упаривания смеси 1:1 метанол:толуол.

Фигура 51 показывает XRPD спектр фумаратной соли соединения I, как получено путем медленного упаривания смеси 1:1 метанол:этилацетат.

Фигура 52 показывает XRPD спектр фумаратной соли соединения I, как получено путем вакуумной сушки смеси 1:1 метанол:толуол.

Фигура 53 показывает XRPD спектр эдизилатной соли соединения I, как получено путем медленного упаривания смеси 1:1:1 метанол:метил этил кетон:толуол.

Фигура 54 показывает перекрытия XRPD спектров хлоридной соли соединения I перед (внизу) и после (вверху) хранения при 40° С и 75% относительной влажности.

Фигура 55 представляет собой таблицу, в которой обобщены данные стабильности мезилатной соли соединения I и соединение II в буфере, используемом для экспериментов проникновения Сасо-2: сбалансированный буферный солевой раствор Хенкса (HBSS), 2% конечная концентрация ДМСО.

Фигура 56а представляет собой таблицу, в которой описанные данные, полученные при анализе способности мезилатной соли соединения I проходить из апикального в базолатеральный компартмент transwell, покрытых монослоем Сасо-2 клеток. Культивируемые Сасо-2 клетки инкубировали с указанной концентрацией мезилатной соли соединения I в апикальном компартменте transwell, и отбирали аликвоты из базолатерального компартмента в указанные промежутки времени отбора проб для определения присутствия соединения I или соединения II. Данные описывают концентрацию соединения II в базолатеральном

компарimente в процентах от указанной исходной концентрации мезилатной соли соединения I. **Фигура 56b** представляет собой таблицу, в которой описанные данные, полученные при анализе способности мезилатной соли соединения I проходить из базолатерального в апикальный компаримент transwell, покрытых монослоем Caco-2 клеток. Культивируемые Caco-2 клетки инкубировали с указанной концентрацией мезилатной соли соединения I в базолатеральном компарименте transwell, и отбирали аликвоты из апикального компаримента в указанные промежутки времени отбора проб для определения присутствия соединения I или соединения II. Данные описывают концентрацию соединения II в базолатеральном компарименте в процентах от указанной исходной концентрации мезилатной соли соединения I. **Фигура 56c** представляет собой график, на котором показано относительную концентрацию соединения II в базолатеральном компарименте в процентах от исходной концентрации мезилатной соли соединения I в апикальном компарименте. **Фигура 56d** представляет собой график, на котором показано относительную концентрацию соединения II в апикальном компарименте в процентах от исходной концентрации мезилатной соли соединения I в базолатеральном компарименте. Соединение I не было обнаружено в базолатеральном компарименте после инкубирования в течение 60 или 120 минут в апикальном компарименте. Дополнительно, соединение I не было обнаружено в апикальном компарименте после инкубирования в течение 60 или 120 минут в базолатеральном компарименте. В отличие от этого, соединение II было обнаружено в каждом случае. **Фигура 56e** представляет собой таблицу, в которой показано восстановление соединения I в апикальном компарименте после инкубирования в течение 120 минут. Исходное соединение преимущественно восстанавливалось в форме деэстерифицированного варианта, соединения II.

Фигура 57a представляет собой таблицу, в которой описанные данные, полученные при анализе способности соединения II проходить из апикального в базолатеральный компаримент transwell, покрытых монослоем Caco-2 клеток.

Культивируемые Сасо-2 клетки инкубировали с указанной концентрацией соединения II в апикальном компартменте transwell, и отбирали аликвоты из базолатерального компартмента в указанные промежутки времени отбора проб для определения присутствия соединения II. Данные описывают концентрацию соединения II в базолатеральном компартменте в процентах от указанной исходной концентрации соединения II. **Фигура 57b** представляет собой таблицу, в которой описанные данные, полученные при анализе способности соединения II проходить из базолатерального в апикальный компартмент transwell, покрытых монослоем Сасо-2 клеток. Культивируемые Сасо-2 клетки инкубировали с указанной концентрацией соединения II в базолатеральном компартменте transwell, и отбирали аликвоты из апикального компартмента в указанные промежутки времени отбора проб для определения присутствия соединения II. Данные описывают концентрацию соединения II в базолатеральном компартменте в процентах от указанной исходной концентрации соединения II. **Фигура 57c** представляет собой таблицу, в которой показано восстановление соединения II в апикальном компартменте после инкубирования в течение 60 и 120 минут в базолатеральном компартменте, а также скорость проницаемости соединения II через монослой Сасо-2 клеток. **Фигура 57d** представляет собой график, на котором показано относительную концентрацию соединения II в базолатеральном компартменте в процентах от исходной концентрации соединения II в апикальном компартменте. **Фигура 57e** представляет собой график, на котором показано относительную концентрацию соединения II в апикальном компартменте в процентах от исходной концентрации соединения II в базолатеральном компартменте.

Фигура 58a представляет собой таблицу, в которой описанные данные, полученные при анализе способности мезилатной соли соединения I проходить из апикального в базолатеральный компартмент transwell, покрытых монослоем Сасо-2 клеток. Культивируемые Сасо-2 клетки инкубировали с указанной

концентрацией мезилатной соли соединения I в апикальном компартменте transwell, и отбирали аликвоты из базолатерального компартмента в указанные промежутки времени отбора проб для определения присутствия соединения I или соединения II. Данные описывают концентрацию соединения II в базолатеральном компартменте в процентах от указанной исходной концентрации мезилатной соли соединения I. Соединение I не было обнаружено в базолатеральном компартменте после инкубирования в течение 60 или 120 минут в апикальном компартменте.

Фигура 58b представляет собой график, на котором показано относительную концентрацию соединения II в базолатеральном компартменте в процентах от исходной концентрации мезилатной соли соединения I в апикальном компартменте. **Фигура 58c** представляет собой таблицу, в которой показано восстановление соединения I в апикальном компартменте после инкубирования в течение 120 минут. Исходное соединение преимущественно восстанавливалось в форме дезэстерифицированного варианта соединения, соединения II.

Фигура 59 представляет собой таблицу, в которой обобщены данные параметров хроматографии и масс-спектрометрии, используемых для анализа концентрации соединения I и соединения II в экспериментах проникновения через Caco-2 клетки, описанные в настоящей заявке.

Фигура 60a представляет собой график, иллюстрирующий фракционную жизнеспособность потомства CD-1 мышей, леченных с помощью RU486 или липополисахарида (LPS) в гестационном возрасте 17 дней таким образом, чтобы индуцировать роды. Значения представляют собой среднее значение плюс/минус стандартная погрешность среднего. Звездочка обозначает р значение $p < 0,05$. Статистический анализ осуществляли, используя тест Манна-Уитни относительно соответствующей группы. **Фигура 60b** представляет собой график, иллюстрирующий количество жизнеспособного и нежизнеспособного потомства CD-1 мышей, леченных с помощью RU486 или LPS в гестационном возрасте 17 дней таким образом, чтобы индуцировать роды.

Фигура 61а представляет собой график, иллюстрирующий время от индукции до рождения первого плода для CD-1 мышей, леченных с помощью RU486 или LPS в гестационном возрасте 17 дней таким образом, чтобы индуцировать роды. Значения представляют собой среднее значение плюс/минус стандартная погрешность среднего. **Фигуры 61b** и **61c** представляют собой графики, иллюстрирующие время от индукции до завершения родов среди CD-1 мышей, леченных с помощью RU486 или LPS в гестационном возрасте 17 дней таким образом, чтобы индуцировать роды. Значения вдоль оси Y обозначают пропорцию CD-1 мышей, у которых завершились роды. На каждой фигуре, звездочка обозначает р значение $p < 0,05$. Статистический анализ осуществляли, используя тест Манна-Уитни или логарифмический ранговый критерий относительно соответствующей группы.

Фигура 62а представляет собой график, на котором продемонстрировано влияния атосибана (300 мг/кг, который вводили подкожно) и нифедипина (5 мг/кг, вводимого перорально) на фракционную жизнеспособность потомков CD-1 мышей, леченных с помощью RU486 или липополисахарида (LPS) в гестационном возрасте 17 дней таким образом, чтобы индуцировать роды. Значения представляют собой среднее значение плюс/минус стандартная погрешность среднего. Звездочка обозначает р значение $p < 0,05$; «нд» обозначает р значение $p > 0,05$. Статистический анализ осуществляли, используя тест Манна-Уитни или непарный двусторонний t-критерий Стьюдента по сравнению с соответствующей группой с наполнителем.

Фигура 62b представляет собой график, на котором продемонстрировано влияния атосибана (300 мг/кг, который вводили подкожно) и нифедипина (5 мг/кг, вводимого перорально) на количество жизнеспособного и нежизнеспособного потомства CD-1 мышей, леченных с помощью RU486 или LPS в гестационном возрасте 17 дней таким образом, чтобы индуцировать роды.

Фигура 63а представляет собой график, на котором продемонстрировано влияния соединения III (10 мг/кг, 30 мг/кг, и 100 мг/кг, вводимого перорально) на

фракционную жизнеспособность потомков CD-1 мышей, леченных с помощью RU486 или LPS в гестационном возрасте 17 дней таким образом, чтобы индуцировать роды. Значения представляют собой среднее значение плюс/минус стандартная погрешность среднего. «нд» обозначает р значение $p > 0,05$.

Статистический анализ осуществляли, используя тест Манна-Уитни по сравнению с соответствующей группой с наполнителем. **Фигура 63b** представляет собой график, на котором продемонстрировано влияния соединения III (10 мг/кг, 30 мг/кг, и 100 мг/кг, вводимого перорально) на количество жизнеспособного и нежизнеспособного потомства CD-1 мышей, леченных с помощью RU486 или LPS в гестационном возрасте 17 дней таким образом, чтобы индуцировать роды.

Фигура 64a представляет собой график, на котором продемонстрировано влияния нифедипина (5 мг/кг, вводимого перорально), соединения III (100 мг/кг, вводимого перорально), и их комбинации на фракционную жизнеспособность потомков CD-1 мышей, леченных с помощью RU486 в гестационном возрасте 17 дней таким образом, чтобы индуцировать роды. Значения представляют собой среднее значение плюс/минус стандартная погрешность среднего. «нд» обозначает р значение $p > 0,05$ относительно соответствующей группы; «НД» обозначает р значение $p > 0,05$ по сравнению с соответствующей группой с наполнителем.

Статистический анализ осуществляли, используя тест Манна-Уитни по сравнению с соответствующей группой, представляющей интерес. **Фигура 64b** представляет собой график, на котором продемонстрировано влияния нифедипина (5 мг/кг, вводимого перорально), соединения III (100 мг/кг, вводимого перорально), и их комбинации на количество жизнеспособного и нежизнеспособного потомства CD-1 мышей, леченных с помощью RU486 в гестационном возрасте 17 дней таким образом, чтобы индуцировать роды.

Фигура 65a представляет собой график, на котором продемонстрировано влияния нифедипина (5 мг/кг, вводимого перорально), соединения III (100 мг/кг, вводимого перорально), и их комбинации на время от индукции до рождения

первого плода для CD-1 мышей, леченных с помощью RU486 в гестационном возрасте 17 дней таким образом, чтобы индуцировать роды. Значения представляют собой среднее значение плюс/минус стандартная погрешность среднего. Три звездочки обозначают р значение $p < 0,001$ относительно соответствующей группы; две звездочки обозначают р значение $p < 0,01$ относительно соответствующей группы. Нифедипин, соединение III, и их комбинация проявляют р значения $p = 0,0576$, $p = 0,0601$, и $p < 0,001$ (обозначенные символом “\$\$\$”), соответственно, по сравнению с группой, которую лечили наполнителем отдельно. Статистический анализ осуществляли, используя тест Манна-Уитни или непарный двусторонний t-критерий Стьюдента по сравнению с соответствующей группой, представляющей интерес. **Фигура 65b** представляет собой график, на котором продемонстрировано влияния нифедипина (5 мг/кг, вводимого перорально), соединения III (100 мг/кг, вводимого перорально), и их комбинации на время от индукции до завершения родов среди CD-1 мышей, леченных с помощью RU486 в гестационном возрасте 17 дней таким образом, чтобы индуцировать роды. Значения вдоль оси Y обозначают пропорцию CD-1 мышей, у которых завершились роды. **Фигура 65c** представляет собой график, на котором показано время от индукции до завершения рождения плодов для наполнителя и их комбинации, представленной на Фигуре 65b. Три звездочки обозначают р значение $p < 0,001$ относительно соответствующей группы. Статистический анализ осуществляли, используя логарифмический ранговый критерий по сравнению с соответствующей группой, представляющей интерес. **Фигура 65d** представляет собой график, на котором показано время от индукции до завершения рождения плодов для соединения III и их комбинации, представленной на Фигуре 65b. Три звездочки обозначают р значение $p < 0,001$ относительно соответствующей группы. Статистический анализ осуществляли, используя логарифмический ранговый критерий по сравнению с соответствующей группой, представляющей интерес. **Фигура 65e** представляет собой график, на

котором показано время от индукции до завершения рождения плодов для нифедипина и их комбинации, представленной на **Фигуре 65b**. Две звездочки обозначают р значение $p < 0,01$ относительно соответствующей группы. Статистический анализ осуществляли, используя логарифмический ранговый критерий по сравнению с соответствующей группой, представляющей интерес.

Фигура 66a представляет собой график, на котором продемонстрировано влияния атосибана (300 мг/кг, который вводили подкожно), соединения III (100 мг/кг, вводимого перорально), и их комбинации на фракционную жизнеспособность потомков CD-1 мышей, леченных с помощью RU486 в гестационном возрасте 17 дней таким образом, чтобы индуцировать роды. Значения представляют собой среднее значение плюс/минус стандартная погрешность среднего. «нд» обозначает р значение $p > 0,05$ относительно соответствующей группы; «НД» обозначает р значение $p > 0,05$ по сравнению с соответствующей группой с наполнителем. Статистический анализ осуществляли, используя тест Манна-Уитни по сравнению с соответствующей группой, представляющей интерес. **Фигура 66b** представляет собой график, на котором продемонстрировано влияния атосибана (300 мг/кг, который вводили подкожно), соединения III (100 мг/кг, вводимого перорально), и их комбинации на количество жизнеспособного и нежизнеспособного потомства CD-1 мышей, леченный с помощью LPS в гестационном возрасте 17 дней таким образом, чтобы индуцировать роды.

Фигура 67a представляет собой график, на котором продемонстрировано влияния атосибана (300 мг/кг, который вводили подкожно), соединения III (100 мг/кг, вводимого перорально), и их комбинации на время от индукции до рождения первого плода для CD-1 мышей, леченных с помощью RU486 в гестационном возрасте 17 дней таким образом, чтобы индуцировать роды. Значения представляют собой среднее значение плюс/минус стандартная погрешность среднего. «нд» обозначает р значение $p > 0,05$ относительно соответствующей

группы; «НД» обозначает $p > 0,05$ по сравнению с соответствующей группой с наполнителем. Атосибан, соединение III, и их комбинация проявляют $p > 0,05$, $p = 0,0601$, и $p > 0,05$, соответственно, по сравнению с группой с наполнителем. Статистический анализ осуществляли, используя непарный двусторонний t -критерий Стьюдента по сравнению с соответствующей группой, представляющей интерес. **Фигура 67b** представляет собой график, на котором продемонстрировано влияния атосибана (300 мг/кг, который вводили подкожно), соединения III (100 мг/кг, вводимого перорально), и их комбинации на время от индукции до завершения родов среди CD-1 мышей, леченных с помощью RU486 в гестационном возрасте 17 дней таким образом, чтобы индуцировать роды. Значения вдоль оси Y обозначают пропорцию CD-1 мышей, у которых завершились роды. **Фигура 67c** представляет собой график, на котором показано время от индукции до завершения рождения плодов для наполнителя и их комбинации, представленной на **Фигуре 67b**. «нд» обозначает $p > 0,05$ относительно соответствующей группы. Статистический анализ осуществляли, используя логарифмический ранговый критерий по сравнению с соответствующей группой, представляющей интерес. **Фигура 67d** представляет собой график, на котором показано время от индукции до завершения рождения плодов для соединения III и их комбинации, представленной на **Фигуре 67b**. Их комбинация проявляет p значение $p = 0,0832$ относительно комбинации с соединением III. Статистический анализ осуществляли, используя логарифмический ранговый критерий по сравнению с соответствующей группой, представляющей интерес. **Фигура 67e** представляет собой график, на котором показано время от индукции до завершения рождения плодов для атосибана и их комбинации, представленной на **Фигуре 67b**. «нд» обозначает $p > 0,05$ относительно соответствующей группы. Статистический анализ осуществляли, используя логарифмический ранговый критерий по сравнению с соответствующей группой, представляющей интерес.

Фигура 68а представляет собой график, на котором продемонстрировано влияния нифедипина (5 мг/кг, вводимого перорально), соединения III (10 мг/кг, 30 мг/кг, и 100 мг/кг, вводимого перорально), и их комбинаций на фракционную жизнеспособность потомков CD-1 мышей, леченных с помощью LPS в гестационном возрасте 17 дней таким образом, чтобы индуцировать роды. Значения представляют собой среднее значение плюс/минус стандартная погрешность среднего. «нд» обозначает р значение $p > 0,05$ относительно соответствующей группы; «НД» обозначает р значение $p > 0,05$ по сравнению с соответствующей группой с наполнителем. Группа с нифедипином проявляет р значение $p = 0,0859$ по сравнению с группой, которую лечили наполнителем отдельно. Статистический анализ осуществляли, используя тест Манна-Уитни или непарный двусторонний t-критерий Стьюдента по сравнению с соответствующей группой, представляющей интерес. **Фигура 68b** представляет собой график, на котором продемонстрировано влияния нифедипина (5 мг/кг, вводимого перорально), соединения III (10 мг/кг, 30 мг/кг, и 100 мг/кг, вводимого перорально), и их комбинаций на количество жизнеспособного и нежизнеспособного потомства CD-1 мышей, леченный с помощью LPS в гестационном возрасте 17 дней таким образом, чтобы индуцировать роды.

Фигура 69а представляет собой график, на котором продемонстрировано влияния нифедипина (5 мг/кг, вводимого перорально), соединения III (10 мг/кг, 30 мг/кг, и 100 мг/кг, вводимого перорально), и их комбинаций на время от индукции до рождения первого плода для CD-1 мышей, леченный с помощью LPS в гестационном возрасте 17 дней таким образом, чтобы индуцировать роды. Значения представляют собой среднее значение плюс/минус стандартная погрешность среднего. Две звездочки обозначают р значение $p < 0,01$ относительно соответствующей группы, как оценивали с помощью теста Манна-Уитни относительно соответствующей группы; «нд» обозначает р значение $p > 0,05$ относительно соответствующей группы, как оценивали с помощью теста Манна-

Уитни относительно соответствующей группы; «НД» обозначает р значение $p > 0,05$ по сравнению с соответствующей группой с наполнителем, как оценивали с помощью непарного двустороннего t-критерия Стьюдента относительно соответствующей группы; «без тестирования» обозначает, что для указанной пары не проводили статистического тестирования. **Фигура 69b** представляет собой график, на котором продемонстрировано влияния нифедипина (5 мг/кг, вводимого перорально), соединения III (10 мг/кг, вводимого перорально), и их комбинаций на время от индукции до завершения родов среди CD-1 мышей, леченных с помощью LPS в гестационном возрасте 17 дней таким образом, чтобы индуцировать роды. **Фигура 69c** представляет собой график, на котором продемонстрировано влияния нифедипина (5 мг/кг, вводимого перорально), соединения III (30 мг/кг, вводимого перорально), и их комбинаций на время от индукции до завершения родов среди CD-1 мышей, леченных с помощью LPS в гестационном возрасте 17 дней таким образом, чтобы индуцировать роды. **Фигура 69d** представляет собой график, на котором продемонстрировано влияния нифедипина (5 мг/кг, вводимого перорально), соединения III (100 мг/кг, вводимого перорально), и их комбинаций на время от индукции до завершения родов среди CD-1 мышей, леченных с помощью LPS в гестационном возрасте 17 дней таким образом, чтобы индуцировать роды. **Фигура 69e** представляет собой график, на котором показано время от индукции до завершения рождения плодов для наполнителя и их комбинации, представленной на Фигуре 69b. «нд» обозначает р значение $p > 0,05$ относительно соответствующей группы. Статистический анализ осуществляли, используя логарифмический ранговый критерий относительно соответствующей группы. **Фигура 69f** представляет собой график, на котором показано время от индукции до завершения рождения плодов для соединения III и их комбинации, представленной на Фигуре 69b. Две звездочки обозначают р значение $p < 0,01$ относительно соответствующей группы. Статистический анализ осуществляли, используя логарифмический ранговый критерий по сравнению с соответствующей

группой, представляющей интерес. **Фигура 69g** представляет собой график, на котором показано время от индукции до завершения рождения плодов для нифедипина и их комбинации, представленной на **Фигуре 69b**. «нд» обозначает $p > 0,05$ относительно соответствующей группы. Статистический анализ осуществляли, используя логарифмический ранговый критерий относительно соответствующей группы. **Фигура 69h** представляет собой график, на котором показано время от индукции до завершения рождения плодов для наполнителя и их комбинации, представленной на **Фигуре 69c**. «нд» обозначает $p > 0,05$ относительно соответствующей группы. Статистический анализ осуществляли, используя логарифмический ранговый критерий относительно соответствующей группы. **Фигура 69i** представляет собой график, на котором показано время от индукции до завершения рождения плодов для соединения III и их комбинации, представленной на **Фигуре 69c**. «нд» обозначает $p > 0,05$ относительно соответствующей группы. Статистический анализ осуществляли, используя логарифмический ранговый критерий относительно соответствующей группы. **Фигура 69j** представляет собой график, на котором показано время от индукции до завершения рождения плодов для нифедипина и их комбинации, представленной на **Фигуре 69c**. «нд» обозначает $p > 0,05$ относительно соответствующей группы. Статистический анализ осуществляли, используя логарифмический ранговый критерий относительно соответствующей группы. **Фигура 69k** представляет собой график, на котором показано время от индукции до завершения рождения плодов для наполнителя и их комбинации, представленной на **Фигуре 69d**. «нд» обозначает $p > 0,05$ относительно соответствующей группы. Статистический анализ осуществляли, используя логарифмический ранговый критерий относительно соответствующей группы. **Фигура 69l** представляет собой график, на котором показано время от индукции до завершения рождения плодов для соединения III и их комбинации, представленной на **Фигуре 69d**. «нд» обозначает $p > 0,05$ относительно соответствующей группы.

Статистический анализ осуществляли, используя логарифмический ранговый критерий относительно соответствующей группы. **Фигура 69m** представляет собой график, на котором показано время от индукции до завершения рождения плодов для нифедипина и их комбинации, представленной на Фигуре 69d. «нд» обозначает $p > 0,05$ относительно соответствующей группы.

Статистический анализ осуществляли, используя логарифмический ранговый критерий относительно соответствующей группы.

Фигура 70a представляет собой график, на котором продемонстрировано влияния атосибана (300 мг/кг, который вводили подкожно), соединения III (100 мг/кг, вводимого перорально), и их комбинации на фракционную жизнеспособность потомков CD-1 мышей, леченных с помощью LPS в гестационном возрасте 17 дней таким образом, чтобы индуцировать роды. Значения представляют собой среднее значение плюс/минус стандартная погрешность среднего. «нд» обозначает $p > 0,05$ относительно соответствующей группы; «НД» обозначает $p > 0,05$ по сравнению с соответствующей группой с наполнителем. Статистический анализ осуществляли, используя тест Манна-Уитни или непарный двусторонний t-критерий Стьюдента по сравнению с соответствующей группой, представляющей интерес. **Фигура 70b** представляет собой график, на котором продемонстрировано влияния атосибана (300 мг/кг, который вводили подкожно), соединения III (100 мг/кг, вводимого перорально), и их комбинации на количество жизнеспособного и нежизнеспособного потомства CD-1 мышей, леченный с помощью LPS в гестационном возрасте 17 дней таким образом, чтобы индуцировать роды.

Фигура 71a представляет собой график, на котором продемонстрировано влияния атосибана (300 мг/кг, который вводили подкожно), соединения III (100 мг/кг, вводимого перорально), и их комбинации на время от индукции до рождения первого плода для CD-1 мышей, леченный с помощью LPS в гестационном возрасте 17 дней таким образом, чтобы индуцировать роды. Значения

представляют собой среднее значение плюс/минус стандартная погрешность среднего. «нд» обозначает $p > 0,05$ относительно соответствующей группы; «НД» обозначает $p > 0,05$ по сравнению с соответствующей группой с наполнителем; “\$” обозначает $p < 0,05$ по сравнению с соответствующей группой с наполнителем. Их комбинация проявляет p значение $p = 0,0909$ по сравнению с группой, леченной атосибаном отдельно. Статистический анализ осуществляли, используя тест Манна-Уитни или непарный двусторонний t -критерий Стьюдента по сравнению с соответствующей группой, представляющей интерес. **Фигура 71b** представляет собой график, на котором продемонстрировано влияния атосибана (300 мг/кг, который вводили подкожно), соединения III (100 мг/кг, вводимого перорально), и их комбинации на время от индукции до завершения родов среди CD-1 мышей, леченных с помощью LPS в гестационном возрасте 17 дней таким образом, чтобы индуцировать роды. **Фигура 71c** представляет собой график, на котором показано время от индукции до завершения рождения плодов для наполнителя и их комбинации, представленной на Фигуре 71b. Две звездочки обозначают p значение $p < 0,01$ относительно соответствующей группы. Статистический анализ осуществляли, используя логарифмический ранговый критерий по сравнению с соответствующей группой, представляющей интерес. **Фигура 71d** представляет собой график, на котором показано время от индукции до завершения рождения плодов для соединения III и их комбинации, представленной на Фигуре 71b. Их комбинация проявляет p значение $p = 0,0964$ относительно комбинации с соединением III. Статистический анализ осуществляли, используя логарифмический ранговый критерий по сравнению с соответствующей группой, представляющей интерес. **Фигура 71e** представляет собой график, на котором показано время от индукции до завершения рождения плодов для атосибана и их комбинации, представленной на Фигуре 71b. Звездочка обозначает p значение $p < 0,05$ относительно соответствующей группы.

Статистический анализ осуществляли, используя логарифмический ранговый критерий по сравнению с соответствующей группой, представляющей интерес.

Фигура 72а представляет собой график, на котором продемонстрировано влияния различных концентраций соединения II (6 нМ, 60 нМ, 600 нМ, и 6000 нМ) на частоту PGF2 α -индуцированных сокращений гладких мышц у N=6 биопсий эндометрия в первом периоде родов в срок, отобранных у субъектов-женщин, подвергнутых родоразрешению путем кесарево сечения. Эксперименты осуществляли, используя DMT Myograph 800 MS (ADINSTRUMENTS™) в оксигенированном растворе Кребса с программным обеспечением ADI Powerlab. После установления регулярных сокращений по меньшей мере в течение 20 минут, записывали измерения исходного уровня частоты самопроизвольных сокращений. Измерения частоты самопроизвольных сокращений представлены на оси X в виде “Самопр.” Затем добавляли ДМСО контроль или соединение II в каждый образец миометрия в указанных концентрациях и влияния контроля или соединения II на частоту сокращений измеряли в течение последующего 10-минутного периода. Эта временная точка представлена на оси X в виде “Соединение II.” Влияния соединения II на частоту сокращений в присутствии PGF2 α впоследствии измеряли путем воздействия на образцы ткани миометрия возрастающих концентраций PGF2 α (1 нМ, 10 нМ, и 100 нМ) через последующие 10-минутные интервалы. Эти временные точки представлены на оси X в виде “PGF2 α 1 нМ,” “PGF2 α 10 нМ,” и “PGF2 α 100 нМ,” соответственно. Значения вдоль оси Y представляют собой частоту сокращений в процентах от частоты самопроизвольных исходных сокращений. «#» символ обозначает р значение $p < 0,05$ по сравнению с ДМСО контролем. **Фигура 72б** представляет собой график, на котором продемонстрировано влияния различных концентраций соединения II (6 нМ, 60 нМ, 600 нМ, и 6000 нМ) на работу, выполненную на сокращение (площадь под кривой, или “AUC”) PGF2 α -индуцированных сокращений гладких мышц у N=6 биопсий эндометрия в первом периоде родов в срок, отобранных у субъектов-

женщин, подвергнутых родоразрешению путем кесарево сечения. Эксперименты осуществляли, используя DMT Myograph 800 MS (ADINSTRUMENTS™) в оксигенированном растворе Кребса с программным обеспечением ADI Powerlab. После установления регулярных сокращений по меньшей мере в течение 20 минут, записывали измерения исходного уровня самопроизвольной работы, выполненной на сокращение. Измерения самопроизвольной работы, выполненной на сокращение, представлены на оси X в виде “Самопр.” Затем добавляли ДМСО контроль или соединение II в каждый образец миометрия в указанных концентрациях и влияния контроля или соединения II на работу, выполненную на сокращение, измеряли в течение последующего 10-минутного периода. Эта временная точка представлена на оси X в виде “Соединение II.” Влияния соединения II на работу, выполненную на сокращение в присутствии PGF2 α впоследствии измеряли путем воздействия на образцы ткани миометрия возрастающих концентраций PGF2 α (1 нМ, 10 нМ, и 100 нМ) через последующие 10-минутные интервалы. Эти временные точки представлены на оси X в виде “PGF2 α 1 нМ,” “PGF2 α 10 нМ,” и “PGF2 α 100 нМ,” соответственно. Значения вдоль оси Y представляют собой работу, выполненную на сокращение, в процентах от работы, выполненной на сокращение, для самопроизвольных исходных сокращений. «#» символ обозначает р значение р<0,05 по сравнению с ДМСО контролем. **Фигура 72с** представляет собой график, на котором продемонстрировано влияния различных концентраций соединения II (6 нМ, 60 нМ, 600 нМ, и 6000 нМ) на амплитуду пика PGF2 α -индуцированных сокращений гладких мышц у N=6 биопсий эндометрия в первом периоде родов в срок, отобранных у субъектов-женщин, подвергнутых родоразрешению путем кесарево сечения. Эксперименты осуществляли, используя DMT Myograph 800 MS (ADINSTRUMENTS™) в оксигенированном растворе Кребса с программным обеспечением ADI Powerlab. После установления регулярных сокращений по меньшей мере в течение 20 минут, записывали измерения исходного уровня

амплитуды пика самопроизвольных сокращений. Измерения амплитуды пика самопроизвольных сокращений представлены на оси X в виде “Самопр.” Затем добавляли ДМСО контроль или соединение II в каждый образец миомерия в указанных концентрациях и влияния контроля или соединения II на амплитуду пика сокращений измеряли в течение последующего 10-минутного периода. Эта временная точка представлена на оси X в виде “Соединение II.” Влияния соединения II на амплитуду пика сокращений в присутствии PGF2 α впоследствии измеряли путем воздействия на образцы ткани миомерия возрастающих концентраций PGF2 α (1 нМ, 10 нМ, и 100 нМ) через последующие 10-минутные интервалы. Эти временные точки представлены на оси X в виде “PGF2 α 1 нМ,” “PGF2 α 10 нМ,” и “PGF2 α 100 нМ,” соответственно. Значения вдоль оси Y представляют собой амплитуду пика сокращений в процентах от амплитуды пика самопроизвольных исходных сокращений. «#» символ обозначает р значение $p < 0,05$ по сравнению с ДМСО контролем. **Фигура 72d** представляет собой график, на котором продемонстрировано влияния различных концентраций соединения II (6 нМ, 60 нМ, 600 нМ, и 6000 нМ) на продолжительность PGF2 α -индуцированных сокращений гладких мышц у N=6 биопсий эндометрия в первом периоде родов в срок, отобранных у субъектов-женщин, подвергнутых родоразрешению путем кесарево сечения. Эксперименты осуществляли, используя DMT Myograph 800 MS (ADINSTRUMENTS™) в оксигенированном растворе Кребса с программным обеспечением ADI Powerlab. После установления регулярных сокращений по меньшей мере в течение 20 минут, записывали измерения исходного уровня продолжительности самопроизвольных сокращений. Измерения продолжительности самопроизвольных сокращений представлены на оси X в виде “Самопр.” Затем добавляли ДМСО контроль или соединение II в каждый образец миомерия в указанных концентрациях и влияния контроля или соединения II на продолжительность сокращений измеряли в течение последующего 10-минутного периода. Эта временная точка представлена на оси X в виде “Соединение II.”

Влияния соединения II на продолжительность сокращений в присутствии PGF2 α впоследствии измеряли путем воздействия на образцы ткани миометрия возрастающих концентраций PGF2 α (1 нМ, 10 нМ, и 100 нМ) через последующие 10-минутные интервалы. Эти временные точки представлены на оси X в виде “PGF2 α 1 нМ,” “PGF2 α 10 нМ,” и “PGF2 α 100 нМ,” соответственно. Значения вдоль оси Y представляют собой продолжительность сокращений в процентах от продолжительности самопроизвольных исходных сокращений. **Фигура 72е** представляет собой график, на котором продемонстрировано влияния различных концентраций соединения II (6 нМ, 60 нМ, 600 нМ, и 6000 нМ) на общую работу, выполненную при всех сокращениях (сумма площади под кривой для всех сокращений) для PGF2 α -индуцированных сокращений гладких мышц у N=6 биопсий эндометрия в первом периоде родов в срок, отобранных у субъектов-женщин, подвергнутых родоразрешению путем кесарево сечения. Эксперименты осуществляли, используя DMT Myograph 800 MS (ADINSTRUMENTS™) в оксигенированном растворе Кребса с программным обеспечением ADI Powerlab. После установления регулярных сокращений по меньшей мере в течение 20 минут, записывали измерения исходного уровня работы, выполненной для всех самопроизвольных сокращений. Измерения работы, выполненной для всех самопроизвольных сокращений, представлены на оси X в виде “Самопр.” Затем добавляли ДМСО контроль или соединение II в каждый образец миометрия в указанных концентрациях и влияния контроля или соединения II на общую работу, выполненную для всех последующих сокращений, измеряли в течение последующего 10-минутного периода. Эта временная точка представлена на оси X в виде “Соединение II.” Влияния соединения II на общую работу, выполненную сокращениями, в присутствии PGF2 α , впоследствии измеряли путем воздействия на образцы ткани миометрия возрастающих концентраций PGF2 α (1 нМ, 10 нМ, и 100 нМ) через последующие 10-минутные интервалы. Эти временные точки представлены на оси X в виде “PGF2 α 1 нМ,” “PGF2 α 10 нМ,” и “PGF2 α 100 нМ,”

соответственно. Значения вдоль оси Y представляют собой общую работу, выполненную сокращениями, в процентах от общей работы, выполненной самопроизвольными исходными сокращениями. «#» символ обозначает р значение $p < 0,05$ по сравнению с ДМСО контролем.

Фигура 73а представляет собой график, на котором продемонстрировано влияния различных концентраций соединения II (6 нМ, 60 нМ, 600 нМ, и 6000 нМ) на частоту индуцированных окситоцином (ОТ) сокращений гладких мышц у N=6 биопсий эндометрия в первом периоде родов в срок, отобранных у субъектов-женщин, подвергнутых родоразрешению путем кесарево сечения. Эксперименты осуществляли, используя DMT Myograph 800 MS (ADINSTRUMENTS™) в оксигенированном растворе Кребса с программным обеспечением ADI Powerlab. После установления регулярных сокращений по меньшей мере в течение 20 минут, записывали измерения исходного уровня частоты самопроизвольных сокращений. Измерения частоты самопроизвольных сокращений представлены на оси X в виде “Самопр.” Затем добавляли ДМСО контроль или соединение II в каждый образец миометрия в указанных концентрациях и влияния контроля или соединения II на частоту сокращений измеряли в течение последующего 10-минутного периода. Эта временная точка представлена на оси X в виде “Соединение II.” Влияния соединения II на частоту сокращений в присутствии ОТ впоследствии измеряли путем воздействия на образцы ткани миометрия возрастающих концентраций ОТ (1 нМ, 10 нМ, и 100 нМ) через последующие 10-минутные интервалы. Эти временные точки представлены на оси X в виде “ОТ 1 нМ,” “ОТ 10 нМ,” и “ОТ 100 нМ,” соответственно. Значения вдоль оси Y представляют собой частоту сокращений в процентах от частоты самопроизвольных исходных сокращений. Звездочка обозначает р значение $p < 0,05$ по сравнению с ДМСО контролем.

Фигура 73б представляет собой график, на котором продемонстрировано влияния различных концентраций соединения II (6 нМ, 60 нМ, 600 нМ, и 6000 нМ) на работу, выполненную на сокращение (площадь под кривой, или “AUC”) ОТ-

индуцированных сокращений гладких мышц у N=6 биопсий эндометрия в первом периоде родов в срок, отобранных у субъектов-женщин, подвергнутых родоразрешению путем кесарево сечения. Эксперименты осуществляли, используя DMT Myograph 800 MS (ADINSTRUMENTS™) в оксигенированном растворе Кребса с программным обеспечением ADI Powerlab. После установления регулярных сокращений по меньшей мере в течение 20 минут, записывали измерения исходного уровня самопроизвольной работы, выполненной на сокращение. Измерения самопроизвольной работы, выполненной на сокращение, представлены на оси X в виде “Самопр.” Затем добавляли ДМСО контроль или соединение II в каждый образец миометрия в указанных концентрациях и влияния контроля или соединения II на работу, выполненную на сокращение, измеряли в течение последующего 10-минутного периода. Эта временная точка представлена на оси X в виде “Соединение II.” Влияния соединения II на работу, выполненную на сокращение в присутствии ОТ впоследствии измеряли путем воздействия на образцы ткани миометрия возрастающих концентраций ОТ (1 нМ, 10 нМ, и 100 нМ) через последующие 10-минутные интервалы. Эти временные точки представлены на оси X в виде “ОТ 1 нМ,” “ОТ 10 нМ,” и “ОТ 100 нМ,” соответственно. Значения вдоль оси Y представляют собой работу, выполненную на сокращение, в процентах от работы, выполненной на сокращение, для самопроизвольных исходных сокращений. **Фигура 73с** представляет собой график, на котором продемонстрировано влияния различных концентраций соединения II (6 нМ, 60 нМ, 600 нМ, и 6000 нМ) на амплитуду пика ОТ-индуцированных сокращений гладких мышц у N=6 биопсий эндометрия в первом периоде родов в срок, отобранных у субъектов-женщин, подвергнутых родоразрешению путем кесарево сечения. Эксперименты осуществляли, используя DMT Myograph 800 MS (ADINSTRUMENTS™) в оксигенированном растворе Кребса с программным обеспечением ADI Powerlab. После установления регулярных сокращений по меньшей мере в течение 20 минут, записывали

измерения исходного уровня амплитуды пика самопроизвольных сокращений. Измерения амплитуды пика самопроизвольных сокращений представлены на оси X в виде “Самопр.” Затем добавляли ДМСО контроль или соединение II в каждый образец миометрия в указанных концентрациях и влияния контроля или соединения II на амплитуду пика сокращений измеряли в течение последующего 10-минутного периода. Эта временная точка представлена на оси X в виде “Соединение II.” Влияния соединения II на амплитуду пика сокращений в присутствии ОТ впоследствии измеряли путем воздействия на образцы ткани миометрия возрастающих концентраций ОТ (1 нМ, 10 нМ, и 100 нМ) через последующие 10-минутные интервалы. Эти временные точки представлены на оси X в виде “ОТ 1 нМ,” “ОТ 10 нМ,” и “ОТ 100 нМ,” соответственно. Значения вдоль оси Y представляют собой амплитуду пика сокращений в процентах от амплитуды пика самопроизвольных исходных сокращений. Звездочка обозначает р значение $p < 0,05$ по сравнению с ДМСО контролем. **Фигура 73d** представляет собой график, на котором продемонстрировано влияния различных концентраций соединения II (6 нМ, 60 нМ, 600 нМ, и 6000 нМ) на продолжительность ОТ-индуцированных сокращений гладких мышц у N=6 биопсий эндометрия в первом периоде родов в срок, отобранных у субъектов-женщин, подвергнутых родоразрешению путем кесарево сечения. Эксперименты осуществляли, используя DMT Myograph 800 MS (ADINSTRUMENTS™) в оксигенированном растворе Кребса с программным обеспечением ADI Powerlab. После установления регулярных сокращений по меньшей мере в течение 20 минут, записывали измерения исходного уровня продолжительности самопроизвольных сокращений. Измерения продолжительности самопроизвольных сокращений представлены на оси X в виде “Самопр.” Затем добавляли ДМСО контроль или соединение II в каждый образец миометрия в указанных концентрациях и влияния контроля или соединения II на продолжительность сокращений измеряли в течение последующего 10-минутного периода. Эта временная точка представлена на оси X в виде “Соединение II.”

Влияния соединения II на продолжительность сокращений в присутствии ОТ впоследствии измеряли путем воздействия на образцы ткани миометрия возрастающих концентраций ОТ (1 нМ, 10 нМ, и 100 нМ) через последующие 10-минутные интервалы. Эти временные точки представлены на оси X в виде “ОТ 1 нМ,” “ОТ 10 нМ,” и “ОТ 100 нМ,” соответственно. Значения вдоль оси Y представляют собой продолжительность сокращений в процентах от продолжительности самопроизвольных исходных сокращений. **Фигура 73е** представляет собой график, на котором продемонстрировано влияния различных концентраций соединения II (6 нМ, 60 нМ, 600 нМ, и 6000 нМ) на общую работу, выполненную при всех сокращениях (сумма площади под кривой для всех сокращений) для ОТ-индуцированных сокращений гладких мышц у N=6 биопсий эндометрия в первом периоде родов в срок, отобранных у субъектов-женщин, подвергнутых родоразрешению путем кесарево сечения. Эксперименты осуществляли, используя DMT Myograph 800 MS (ADINSTRUMENTS™) в оксигенированном растворе Кребса с программным обеспечением ADI Powerlab. После установления регулярных сокращений по меньшей мере в течение 20 минут, записывали измерения исходного уровня работы, выполненной для всех самопроизвольных сокращений. Измерения работы, выполненной для всех самопроизвольных сокращений, представлены на оси X в виде “Самопр.” Затем добавляли ДМСО контроль или соединение II в каждый образец миометрия в указанных концентрациях и влияния контроля или соединения II на общую работу, выполненную для всех последующих сокращений, измеряли в течение последующего 10-минутного периода. Эта временная точка представлена на оси X в виде “Соединение II.” Влияния соединения II на общую работу, выполненную сокращениями, в присутствии ОТ впоследствии измеряли путем воздействия на образцы ткани миометрия возрастающих концентраций ОТ (1 нМ, 10 нМ, и 100 нМ) через последующие 10-минутные интервалы. Эти временные точки представлены на оси X в виде “ОТ 1 нМ,” “ОТ 10 нМ,” и “ОТ 100 нМ,”

соответственно. Значения вдоль оси Y представляют собой общую работу, выполненную сокращениями, в процентах от общей работы, выполненной самопроизвольными исходными сокращениями. Звездочка обозначает р значение $p < 0,05$ по сравнению с ДМСО контролем.

Фигура 74а представляет собой график, на котором продемонстрировано влияния различных концентраций атосибана (6 нМ, 60 нМ, и 600 нМ) на частоту PGF2 α -индуцированных сокращений гладких мышц у N=6 биопсий эндометрия в первом периоде родов в срок, отобранных у субъектов-женщин, подвергнутых родоразрешению путем кесарево сечения. Эксперименты осуществляли, используя DMT Myograph 800 MS (ADINSTRUMENTS™) в оксигенированном растворе Кребса с программным обеспечением ADI Powerlab. После установления регулярных сокращений по меньшей мере в течение 20 минут, записывали измерения исходного уровня частоты самопроизвольных сокращений. Измерения частоты самопроизвольных сокращений представлены на оси X в виде “Самопр.” ДМСО контроль или атосибан (“Ато”) затем добавляли в каждый образец миометрия в указанных концентрациях и влияния контроля или атосибана на частоту сокращений измеряли в течение последующего 10-минутного периода. Эта временная точка представлена на оси X в виде “Ато.” Влияния атосибана на частоту сокращений в присутствии PGF2 α впоследствии измеряли путем воздействия на образцы ткани миометрия возрастающих концентраций PGF2 α (1 нМ, 10 нМ, и 100 нМ) через последующие 10-минутные интервалы. Эти временные точки представлены на оси X в виде “PGF2 α 1 нМ,” “PGF2 α 10 нМ,” и “PGF2 α 100 нМ,” соответственно. Значения вдоль оси Y представляют собой частоту сокращений в процентах от частоты самопроизвольных исходных сокращений. Звездочка обозначает р значение $p < 0,05$ по сравнению с ДМСО контролем. **Фигура 74b** представляет собой график, на котором продемонстрировано влияния различных концентраций атосибана (6 нМ, 60 нМ, и 600 нМ) на работу, выполненную на сокращение (площадь под кривой, или “AUC”)

PGF2 α -индуцированных сокращений гладких мышц у N=6 биопсий эндометрия в первом периоде родов в срок, отобранных у субъектов-женщин, подвергнутых родоразрешению путем кесарево сечения. Эксперименты осуществляли, используя DMT Myograph 800 MS (ADINSTRUMENTS™) в оксигенированном растворе Кребса с программным обеспечением ADI Powerlab. После установления регулярных сокращений по меньшей мере в течение 20 минут, записывали измерения исходного уровня самопроизвольной работы, выполненной на сокращение. Измерения самопроизвольной работы, выполненной на сокращение, представлены на оси X в виде “Самопр.” ДМСО контроль или атосибан затем добавляли в каждый образец миометрия в указанных концентрациях и влияния контроля или атосибана на работу, выполненную на сокращение, измеряли в течение последующего 10-минутного периода. Эта временная точка представлена на оси X в виде “Ато.” Влияния атосибана на работу, выполненную на сокращение в присутствии PGF2 α впоследствии измеряли путем воздействия на образцы ткани миометрия возрастающих концентраций PGF2 α (1 нМ, 10 нМ, и 100 нМ) через последующие 10-минутные интервалы. Эти временные точки представлены на оси X в виде “PGF2 α 1 нМ,” “PGF2 α 10 нМ,” и “PGF2 α 100 нМ,” соответственно. Значения вдоль оси Y представляют собой работу, выполненную на сокращение, в процентах от работы, выполненной на сокращение, для самопроизвольных исходных сокращений. **Фигура 74с** представляет собой график, на котором продемонстрировано влияния различных концентраций атосибана (6 нМ, 60 нМ, и 600 нМ) на амплитуду пика PGF2 α -индуцированных сокращений гладких мышц у N=6 биопсий эндометрия в первом периоде родов в срок, отобранных у субъектов-женщин, подвергнутых родоразрешению путем кесарево сечения. Эксперименты осуществляли, используя DMT Myograph 800 MS (ADINSTRUMENTS™) в оксигенированном растворе Кребса с программным обеспечением ADI Powerlab. После установления регулярных сокращений по меньшей мере в течение 20 минут, записывали измерения исходного уровня амплитуды пика самопроизвольных

сокращений. Измерения амплитуды пика самопроизвольных сокращений представлены на оси X в виде “Самопр.” ДМСО контроль или атосибан затем добавляли в каждый образец миометрия в указанных концентрациях и влияния контроля или атосибана на амплитуду пика сокращений измеряли в течение последующего 10-минутного периода. Эта временная точка представлена на оси X в виде “Ato.” Влияния атосибана на амплитуду пика сокращений в присутствии PGF2 α впоследствии измеряли путем воздействия на образцы ткани миометрия возрастающих концентраций PGF2 α (1 нМ, 10 нМ, и 100 нМ) через последующие 10-минутные интервалы. Эти временные точки представлены на оси X в виде “PGF2 α 1 нМ,” “PGF2 α 10 нМ,” и “PGF2 α 100 нМ,” соответственно. Значения вдоль оси Y представляют собой амплитуду пика сокращений в процентах от амплитуды пика самопроизвольных исходных сокращений. **Фигура 74d** представляет собой график, на котором продемонстрировано влияния различных концентраций атосибана (6 нМ, 60 нМ, и 600 нМ) на продолжительность PGF2 α -индуцированных сокращений гладких мышц у N=6 биопсий эндометрия в первом периоде родов в срок, отобранных у субъектов-женщин, подвергнутых родоразрешению путем кесарева сечения. Эксперименты осуществляли, используя DMT Myograph 800 MS (ADINSTRUMENTS™) в оксигенированном растворе Кребса с программным обеспечением ADI Powerlab. После установления регулярных сокращений по меньшей мере в течение 20 минут, записывали измерения исходного уровня продолжительности самопроизвольных сокращений. Измерения продолжительности самопроизвольных сокращений представлены на оси X в виде “Самопр.” ДМСО контроль или атосибан затем добавляли в каждый образец миометрия в указанных концентрациях и влияния контроля или атосибана на продолжительность сокращений измеряли в течение последующего 10-минутного периода. Эта временная точка представлена на оси X в виде “Ato.” Влияния атосибана на продолжительность сокращений в присутствии PGF2 α впоследствии измеряли путем воздействия на образцы ткани миометрия

возрастающих концентраций PGF2 α (1 нМ, 10 нМ, и 100 нМ) через последующие 10-минутные интервалы. Эти временные точки представлены на оси X в виде “PGF2 α 1 нМ,” “PGF2 α 10 нМ,” и “PGF2 α 100 нМ,” соответственно. Значения вдоль оси Y представляют собой продолжительность сокращений в процентах от продолжительности самопроизвольных исходных сокращений. **Фигура 74е** представляет собой график, на котором продемонстрировано влияния различных концентраций атосибана (6 нМ, 60 нМ, и 600 нМ) на общую работу, выполненную при всех сокращениях (сумма площади под кривой для всех сокращений) для PGF2 α -индуцированных сокращений гладких мышц у N=6 биопсий эндометрия в первом периоде родов в срок, отобранных у субъектов-женщин, подвергнутых родоразрешению путем кесарево сечения. Эксперименты осуществляли, используя DMT Myograph 800 MS (ADINSTRUMENTS™) в оксигенированном растворе Кребса с программным обеспечением ADI Powerlab. После установления регулярных сокращений по меньшей мере в течение 20 минут, записывали измерения исходного уровня работы, выполненной для всех самопроизвольных сокращений. Измерения работы, выполненной для всех самопроизвольных сокращений, представлены на оси X в виде “Самопр.” ДМСО контроль или атосибан затем добавляли в каждый образец миометрия в указанных концентрациях и влияния контроля или атосибана на общую работу, выполненную для всех последующих сокращений, измеряли в течение последующего 10-минутного периода. Эта временная точка представлена на оси X в виде “Ато.” Влияния атосибана на общую работу, выполненную сокращениями, в присутствии PGF2 α , впоследствии измеряли путем воздействия на образцы ткани миометрия возрастающих концентраций PGF2 α (1 нМ, 10 нМ, и 100 нМ) через последующие 10-минутные интервалы. Эти временные точки представлены на оси X в виде “PGF2 α 1 нМ,” “PGF2 α 10 нМ,” и “PGF2 α 100 нМ,” соответственно. Значения вдоль оси Y представляют собой общую работу, выполненную сокращениями, в процентах от общей работы, выполненной самопроизвольными исходными

сокращениями. Звездочка обозначает р значение $p < 0,05$ по сравнению с ДМСО контролем.

Фигура 75а представляет собой график, на котором продемонстрировано влияния различных концентраций атосибана (6 нМ, 60 нМ, и 600 нМ) на частоту PGE2-индуцированных сокращений гладких мышц у N=6 биопсий эндометрия в первом периоде родов в срок, отобранных у субъектов-женщин, подвергнутых родоразрешению путем кесарево сечения. Эксперименты осуществляли, используя DMT Myograph 800 MS (ADINSTRUMENTS™) в оксигенированном растворе Кребса с программным обеспечением ADI Powerlab. После установления регулярных сокращений по меньшей мере в течение 20 минут, записывали измерения исходного уровня частоты самопроизвольных сокращений. Измерения частоты самопроизвольных сокращений представлены на оси X в виде “Самопр.” ДМСО контроль или атосибан (“Ато”) затем добавляли в каждый образец миометрия в указанных концентрациях и влияния контроля или атосибана на частоту сокращений измеряли в течение последующего 10-минутного периода. Эта временная точка представлена на оси X в виде “Ато.” Влияния атосибана на частоту сокращений в присутствии PGE2 впоследствии измеряли путем воздействия на образцы ткани миометрия возрастающих концентраций PGE2 (1 нМ, 10 нМ, и 100 нМ) через последующие 10-минутные интервалы. Эти временные точки представлены на оси X в виде “PGE2 1 нМ,” “PGE2 10 нМ,” и “PGE2 100 нМ,” соответственно. Значения вдоль оси Y представляют собой частоту сокращений в процентах от частоты самопроизвольных исходных сокращений. Три звездочки обозначают р значение $p < 0,001$ по сравнению с ДМСО контролем. **Фигура 75b** представляет собой график, на котором продемонстрировано влияния различных концентраций атосибана (6 нМ, 60 нМ, и 600 нМ) на работу, выполненную на сокращение (площадь под кривой, или “AUC”) PGE2-индуцированных сокращений гладких мышц у N=6 биопсий эндометрия в первом периоде родов в срок, отобранных у субъектов-женщин, подвергнутых

родоразрешению путем кесарево сечения. Эксперименты осуществляли, используя DMT Myograph 800 MS (ADINSTRUMENTS™) в оксигенированном растворе Krebsa с программным обеспечением ADI Powerlab. После установления регулярных сокращений по меньшей мере в течение 20 минут, записывали измерения исходного уровня самопроизвольной работы, выполненной на сокращение. Измерения самопроизвольной работы, выполненной на сокращение, представлены на оси X в виде “Самопр.” ДМСО контроль или атосибан затем добавляли в каждый образец миометрия в указанных концентрациях и влияния контроля или атосибана на работу, выполненную на сокращение, измеряли в течение последующего 10-минутного периода. Эта временная точка представлена на оси X в виде “Ато.” Влияния атосибана на работу, выполненную на сокращение в присутствии PGE2 впоследствии измеряли путем воздействия на образцы ткани миометрия возрастающих концентраций PGE2 (1 нМ, 10 нМ, и 100 нМ) через последующие 10-минутные интервалы. Эти временные точки представлены на оси X в виде “PGE2 1 нМ,” “PGE2 10 нМ,” и “PGE2 100 нМ,” соответственно. Значения вдоль оси Y представляют собой работу, выполненную на сокращение, в процентах от работы, выполненной на сокращение, для самопроизвольных исходных сокращений. **Фигура 75с** представляет собой график, на котором продемонстрировано влияния различных концентраций атосибана (6 нМ, 60 нМ, и 600 нМ) на амплитуду пика PGE2-индуцированных сокращений гладких мышц у N=6 биопсий эндометрия в первом периоде родов в срок, отобранных у субъектов-женщин, подвергнутых родоразрешению путем кесарево сечения. Эксперименты осуществляли, используя DMT Myograph 800 MS (ADINSTRUMENTS™) в оксигенированном растворе Krebsa с программным обеспечением ADI Powerlab. После установления регулярных сокращений по меньшей мере в течение 20 минут, записывали измерения исходного уровня амплитуды пика самопроизвольных сокращений. Измерения амплитуды пика самопроизвольных сокращений представлены на оси X в виде “Самопр.” ДМСО контроль или атосибан затем

добавляли в каждый образец миометрия в указанных концентрациях и влияния контроля или атосибана на амплитуду пика сокращений измеряли в течение последующего 10-минутного периода. Эта временная точка представлена на оси X в виде “Ato.” Влияния атосибана на амплитуду пика сокращений в присутствии PGE2 впоследствии измеряли путем воздействия на образцы ткани миометрия возрастающих концентраций PGE2 (1 нМ, 10 нМ, и 100 нМ) через последующие 10-минутные интервалы. Эти временные точки представлены на оси X в виде “PGE2 1 нМ,” “PGE2 10 нМ,” и “PGE2 100 нМ,” соответственно. Значения вдоль оси Y представляют собой амплитуду пика сокращений в процентах от амплитуды пика самопроизвольных исходных сокращений. Звездочка обозначает р значение $p < 0,05$ по сравнению с ДМСО контролем. **Фигура 75d** представляет собой график, на котором продемонстрировано влияния различных концентраций атосибана (6 нМ, 60 нМ, и 600 нМ) на продолжительность PGE2-индуцированных сокращений гладких мышц у N=6 биопсий эндометрия в первом периоде родов в срок, отобранных у субъектов-женщин, подвергнутых родоразрешению путем кесарево сечения. Эксперименты осуществляли, используя DMT Myograph 800 MS (ADINSTRUMENTS™) в оксигенированном растворе Кребса с программным обеспечением ADI Powerlab. После установления регулярных сокращений по меньшей мере в течение 20 минут, записывали измерения исходного уровня продолжительности самопроизвольных сокращений. Измерения продолжительности самопроизвольных сокращений представлены на оси X в виде “Самопр.” ДМСО контроль или атосибан затем добавляли в каждый образец миометрия в указанных концентрациях и влияния контроля или атосибана на продолжительность сокращений измеряли в течение последующего 10-минутного периода. Эта временная точка представлена на оси X в виде “Ato.” Влияния атосибана на продолжительность сокращений в присутствии PGE2 впоследствии измеряли путем воздействия на образцы ткани миометрия возрастающих концентраций PGE2 (1 нМ, 10 нМ, и 100 нМ) через последующие 10-минутные

интервалы. Эти временные точки представлены на оси X в виде “PGE2 1 нМ,” “PGE2 10 нМ,” и “PGE2 100 нМ,” соответственно. Значения вдоль оси Y представляют собой продолжительность сокращений в процентах от продолжительности самопроизвольных исходных сокращений. **Фигура 75e** представляет собой график, на котором продемонстрировано влияния различных концентраций атосибана (6 нМ, 60 нМ, и 600 нМ) на общую работу, выполненную при всех сокращениях (сумма площади под кривой для всех сокращений) для PGE2-индуцированных сокращений гладких мышц у N=6 биопсий эндометрия в первом периоде родов в срок, отобранных у субъектов-женщин, подвергнутых родоразрешению путем кесарево сечения. Эксперименты осуществляли, используя DMT Myograph 800 MS (ADINSTRUMENTS™) в оксигенированном растворе Кребса с программным обеспечением ADI Powerlab. После установления регулярных сокращений по меньшей мере в течение 20 минут, записывали измерения исходного уровня работы, выполненной для всех самопроизвольных сокращений. Измерения работы, выполненной для всех самопроизвольных сокращений, представлены на оси X в виде “Самопр.” ДМСО контроль или атосибан затем добавляли в каждый образец миометрия в указанных концентрациях и влияния контроля или атосибана на общую работу, выполненную для всех последующих сокращений, измеряли в течение последующего 10-минутного периода. Эта временная точка представлена на оси X в виде “Ато.” Влияния атосибана на общую работу, выполненную сокращениями, в присутствии PGE2 впоследствии измеряли путем воздействия на образцы ткани миометрия возрастающих концентраций PGE2 (1 нМ, 10 нМ, и 100 нМ) через последующие 10-минутные интервалы. Эти временные точки представлены на оси X в виде “PGE2 1 нМ,” “PGE2 10 нМ,” и “PGE2 100 нМ,” соответственно. Значения вдоль оси Y представляют собой общую работу, выполненную сокращениями, в процентах от общей работы, выполненной самопроизвольными исходными сокращениями. Звездочка обозначает р значение $p < 0,05$ по сравнению с ДМСО

контролем. Три звездочки обозначают р значение $p < 0,001$ по сравнению с ДМСО контролем.

Фигура 76а представляет собой график, на котором продемонстрировано влияния различных концентраций соединения II (60 нМ и 600 нМ), атосибан (6 нМ), и комбинаций соединения II и атосибана на частоту ОТ-индуцированных сокращений гладких мышц у N=3 биопсий эндометрия в первом периоде родов в срок, отобранных у субъектов-женщин, подвергнутых родоразрешению путем кесарево сечения. Эксперименты осуществляли, используя DMT Myograph 800 MS (ADINSTRUMENTS™) в оксигенированном растворе Кребса с программным обеспечением ADI Powerlab. После установления регулярных сокращений по меньшей мере в течение 20 минут, записывали измерения исходного уровня частоты самопроизвольных сокращений. Измерения частоты самопроизвольных сокращений представлены на оси X в виде “Самопр.” ДМСО контроль, соединение II, и/или атосибан затем добавляли в каждый образец миометрия в указанных концентрациях и влияния контроля, соединения II, и/или атосибана на частоту сокращений измеряли в течение последующего 10-минутного периода. Эта временная точка представлена на оси X в виде “ANT.” Влияния соединения II и/или атосибана на частоту сокращений в присутствии ОТ впоследствии измеряли путем воздействия на образцы ткани миометрия возрастающих концентраций ОТ (1 нМ, 10 нМ, и 100 нМ) через последующие 10-минутные интервалы. Эти временные точки представлены на оси X в виде “ОТ 1 нМ,” “ОТ 10 нМ,” и “ОТ 100 нМ,” соответственно. Значения вдоль оси Y представляют собой частоту сокращений в процентах от частоты самопроизвольных исходных сокращений.

Фигура 76b представляет собой график, на котором продемонстрировано влияния различных концентраций соединения II (60 нМ и 600 нМ), атосибан (6 нМ), и комбинаций соединения II и атосибана на работу, выполненную на сокращение (площадь под кривой, или “AUC”) ОТ-индуцированных сокращений гладких мышц у N=3 биопсий эндометрия в первом периоде родов в срок, отобранных у

субъектов-женщин, подвергнутых родоразрешению путем кесарево сечения. Эксперименты осуществляли, используя DMT Myograph 800 MS (ADINSTRUMENTS™) в оксигенированном растворе Кребса с программным обеспечением ADI Powerlab. После установления регулярных сокращений по меньшей мере в течение 20 минут, записывали измерения исходного уровня самопроизвольной работы, выполненной на сокращение. Измерения самопроизвольной работы, выполненной на сокращение, представлены на оси X в виде “Самопр.” ДМСО контроль, соединение II, и/или атосибан затем добавляли в каждый образец миометрия в указанных концентрациях и влияния контроля, соединения II, и/или атосибана на работу, выполненную на сокращение, измеряли в течение последующего 10-минутного периода. Эта временная точка представлена на оси X в виде “ANT.” Влияния соединения II и/или атосибана на работу, выполненную на сокращение в присутствии ОТ впоследствии измеряли путем воздействия на образцы ткани миометрия возрастающих концентраций ОТ (1 нМ, 10 нМ, и 100 нМ) через последующие 10-минутные интервалы. Эти временные точки представлены на оси X в виде “ОТ 1 нМ,” “ОТ 10 нМ,” и “ОТ 100 нМ,” соответственно. Значения вдоль оси Y представляют собой работу, выполненную на сокращение, в процентах от работы, выполненной на сокращение, для самопроизвольных исходных сокращений. **Фигура 76с** представляет собой график, на котором продемонстрировано влияния различных концентраций соединения II (60 нМ и 600 нМ), атосибан (6 нМ), и комбинаций соединения II и атосибана на амплитуду пика ОТ-индуцированных сокращений гладких мышц у N=3 биопсий эндометрия в первом периоде родов в срок, отобранных у субъектов-женщин, подвергнутых родоразрешению путем кесарево сечения. Эксперименты осуществляли, используя DMT Myograph 800 MS (ADINSTRUMENTS™) в оксигенированном растворе Кребса с программным обеспечением ADI Powerlab. После установления регулярных сокращений по меньшей мере в течение 20 минут, записывали измерения исходного уровня амплитуды пика самопроизвольных

сокращений. Измерения амплитуды пика самопроизвольных сокращений представлены на оси X в виде “Самопр.” ДМСО контроль, соединение II, и/или атосибан затем добавляли в каждый образец миометрия в указанных концентрациях и влияния контроля, соединения II, и/или атосибана на амплитуду пика сокращений измеряли в течение последующего 10-минутного периода. Эта временная точка представлена на оси X в виде “ANT.” Влияния соединения II и/или атосибана на амплитуду пика сокращений в присутствии ОТ впоследствии измеряли путем воздействия на образцы ткани миометрия возрастающих концентраций ОТ (1 нМ, 10 нМ, и 100 нМ) через последующие 10-минутные интервалы. Эти временные точки представлены на оси X в виде “ОТ 1 нМ,” “ОТ 10 нМ,” и “ОТ 100 нМ,” соответственно. Значения вдоль оси Y представляют собой амплитуду пика сокращений в процентах от амплитуды пика самопроизвольных исходных сокращений. **Фигура 76d** представляет собой график, на котором продемонстрировано влияния различных концентраций соединения II (60 нМ и 600 нМ), атосибан (6 нМ), и комбинаций соединения II и атосибана на продолжительность ОТ-индуцированных сокращений гладких мышц у N=3 биопсий эндометрия в первом периоде родов в срок, отобранных у субъектов-женщин, подвергнутых родоразрешению путем кесарево сечения. Эксперименты осуществляли, используя DMT Myograph 800 MS (ADINSTRUMENTS™) в оксигенированном растворе Кребса с программным обеспечением ADI Powerlab. После установления регулярных сокращений по меньшей мере в течение 20 минут, записывали измерения исходного уровня продолжительности самопроизвольных сокращений. Измерения продолжительности самопроизвольных сокращений представлены на оси X в виде “Самопр.” ДМСО контроль, соединение II, и/или атосибан затем добавляли в каждый образец миометрия в указанных концентрациях и влияния контроля, соединения II, и/или атосибана на продолжительность сокращений измеряли в течение последующего 10-минутного периода. Эта временная точка представлена

на оси X в виде “ANT.” Влияния соединения II и/или атосибана на продолжительность сокращений в присутствии ОТ впоследствии измеряли путем воздействия на образцы ткани миометрия возрастающих концентраций ОТ (1 нМ, 10 нМ, и 100 нМ) через последующие 10-минутные интервалы. Эти временные точки представлены на оси X в виде “ОТ 1 нМ,” “ОТ 10 нМ,” и “ОТ 100 нМ,” соответственно. Значения вдоль оси Y представляют собой продолжительность сокращений в процентах от продолжительности самопроизвольных исходных сокращений. **Фигура 76е** представляет собой график, на котором продемонстрировано влияния различных концентраций соединения II (60 нМ и 600 нМ), атосибан (6 нМ), и комбинаций соединения II и атосибана на общую работу, выполненную при всех сокращениях (сумма площади под кривой для всех сокращений) для ОТ-индуцированных сокращений гладких мышц у N=3 биопсий эндометрия в первом периоде родов в срок, отобранных у субъектов-женщин, подвергнутых родоразрешению путем кесарево сечения. Эксперименты осуществляли, используя DMT Myograph 800 MS (ADINSTRUMENTS™) в оксигенированном растворе Кребса с программным обеспечением ADI Powerlab. После установления регулярных сокращений по меньшей мере в течение 20 минут, записывали измерения исходного уровня работы, выполненной для всех самопроизвольных сокращений. Измерения работы, выполненной для всех самопроизвольных сокращений, представлены на оси X в виде “Самопр.” ДМСО контроль, соединение II, и/или атосибан затем добавляли в каждый образец миометрия в указанных концентрациях и влияния контроля, соединения II, и/или атосибана на общую работу, выполненную для всех последующих сокращений, измеряли в течение последующего 10-минутного периода. Эта временная точка представлена на оси X в виде “ANT.” Влияния соединения II и/или атосибана на общую работу, выполненную сокращениями, в присутствии ОТ впоследствии измеряли путем воздействия на образцы ткани миометрия возрастающих концентраций ОТ (1 нМ, 10 нМ, и 100 нМ) через последующие 10-минутные

интервалы. Эти временные точки представлены на оси X в виде “ОТ 1 нМ,” “ОТ 10 нМ,” и “ОТ 100 нМ,” соответственно. Значения вдоль оси Y представляют собой общую работу, выполненную сокращениями, в процентах от общей работы, выполненной самопроизвольными исходными сокращениями. Три звездочки обозначают p значение $p < 0,001$ по сравнению с ДМСО контролем. Два символа «#» обозначают p значение $p < 0,01$ по сравнению с лечением атосибаном при концентрации 6 нМ.

Фигура 77а представляет собой график, на котором продемонстрировано влияния различных концентраций нифедипина (1 нМ, 6 нМ, 60 нМ, 600 нМ, и 10 мкМ) на частоту ОТ-индуцированных сокращений гладких мышц у N=2 биопсий эндометрия в первом периоде родов в срок, отобранных у субъектов-женщин, подвергнутых родоразрешению путем кесарево сечения. Эксперименты осуществляли, используя DMT Myograph 800 MS (ADINSTRUMENTS™) в оксигенированном растворе Кребса с программным обеспечением ADI Powerlab. После установления регулярных сокращений по меньшей мере в течение 20 минут, записывали измерения исходного уровня частоты самопроизвольных сокращений. Измерения частоты самопроизвольных сокращений представлены на оси X в виде “Самопр.” ДМСО контроль или нифедипин затем добавляли в каждый образец миометрия в указанных концентрациях и влияния контроля или нифедипина на частоту сокращений измеряли в течение последующего 10-минутного периода. Эта временная точка представлена на оси X в виде “Nif.” Влияния нифедипина на частоту сокращений в присутствии ОТ впоследствии измеряли путем воздействия на образцы ткани миометрия возрастающих концентраций ОТ (1 нМ, 10 нМ, и 100 нМ) через последующие 10-минутные интервалы. Эти временные точки представлены на оси X в виде “ОТ 1 нМ,” “ОТ 10 нМ,” и “ОТ 100 нМ,” соответственно. Значения вдоль оси Y представляют собой частоту сокращений в процентах от частоты самопроизвольных исходных сокращений. **Фигура 77b** представляет собой график, на котором продемонстрировано влияния различных

концентраций нифедипина (1 нМ, 6 нМ, 60 нМ, 600 нМ, и 10 мкМ) на работу, выполненную на сокращение (площадь под кривой, или “AUC”) ОТ-индуцированных сокращений гладких мышц у N=2 биопсий эндометрия в первом периоде родов в срок, отобранных у субъектов-женщин, подвергнутых родоразрешению путем кесарево сечения. Эксперименты осуществляли, используя DMT Myograph 800 MS (ADINSTRUMENTS™) в оксигенированном растворе Кребса с программным обеспечением ADI Powerlab. После установления регулярных сокращений по меньшей мере в течение 20 минут, записывали измерения исходного уровня самопроизвольной работы, выполненной на сокращение. Измерения самопроизвольной работы, выполненной на сокращение, представлены на оси X в виде “Самопр.” ДМСО контроль или нифедипин затем добавляли в каждый образец миометрия в указанных концентрациях и влияния контроля или нифедипина на работу, выполненную на сокращение, измеряли в течение последующего 10-минутного периода. Эта временная точка представлена на оси X в виде “Nif.” Влияния нифедипина на работу, выполненную на сокращение в присутствии ОТ впоследствии измеряли путем воздействия на образцы ткани миометрия возрастающих концентраций ОТ (1 нМ, 10 нМ, и 100 нМ) через последующие 10-минутные интервалы. Эти временные точки представлены на оси X в виде “ОТ 1 нМ,” “ОТ 10 нМ,” и “ОТ 100 нМ,” соответственно. Значения вдоль оси Y представляют собой работу, выполненную на сокращение, в процентах от работы, выполненной на сокращение, для самопроизвольных исходных сокращений. **Фигура 77с** представляет собой график, на котором продемонстрировано влияния различных концентраций нифедипина (1 нМ, 6 нМ, 60 нМ, 600 нМ, и 10 мкМ) на амплитуду пика ОТ-индуцированных сокращений гладких мышц у N=2 биопсий эндометрия в первом периоде родов в срок, отобранных у субъектов-женщин, подвергнутых родоразрешению путем кесарево сечения. Эксперименты осуществляли, используя DMT Myograph 800 MS (ADINSTRUMENTS™) в оксигенированном растворе

Кребса с программным обеспечением ADI Powerlab. После установления регулярных сокращений по меньшей мере в течение 20 минут, записывали измерения исходного уровня амплитуды пика самопроизвольных сокращений. Измерения амплитуды пика самопроизвольных сокращений представлены на оси X в виде “Самопр.” ДМСО контроль или нифедипин затем добавляли в каждый образец миометрия в указанных концентрациях и влияния контроля или нифедипина на амплитуду пика сокращений измеряли в течение последующего 10-минутного периода. Эта временная точка представлена на оси X в виде “Nif.”

Влияния нифедипина на амплитуду пика сокращений в присутствии ОТ впоследствии измеряли путем воздействия на образцы ткани миометрия возрастающих концентраций ОТ (1 нМ, 10 нМ, и 100 нМ) через последующие 10-минутные интервалы. Эти временные точки представлены на оси X в виде “ОТ 1 нМ,” “ОТ 10 нМ,” и “ОТ 100 нМ,” соответственно. Значения вдоль оси Y представляют собой амплитуду пика сокращений в процентах от амплитуды пика самопроизвольных исходных сокращений. **Фигура 77d** представляет собой график, на котором продемонстрировано влияния различных концентраций нифедипина (1 нМ, 6 нМ, 60 нМ, 600 нМ, и 10 мкМ) на продолжительность ОТ-индуцированных сокращений гладких мышц у N=2 биопсий эндометрия в первом периоде родов в срок, отобранных у субъектов-женщин, подвергнутых родоразрешению путем кесарево сечения. Эксперименты осуществляли, используя DMT Myograph 800 MS (ADINSTRUMENTS™) в оксигенированном растворе Кребса с программным обеспечением ADI Powerlab. После установления регулярных сокращений по меньшей мере в течение 20 минут, записывали измерения исходного уровня продолжительности самопроизвольных сокращений. Измерения продолжительности самопроизвольных сокращений представлены на оси X в виде “Самопр.” ДМСО контроль или нифедипин затем добавляли в каждый образец миометрия в указанных концентрациях и влияния контроля или нифедипина на продолжительность сокращений измеряли в течение последующего

10-минутного периода. Эта временная точка представлена на оси X в виде “Nif.” Влияния нифедипина на продолжительность сокращений в присутствии ОТ впоследствии измеряли путем воздействия на образцы ткани миомерия возрастающих концентраций ОТ (1 нМ, 10 нМ, и 100 нМ) через последующие 10-минутные интервалы. Эти временные точки представлены на оси X в виде “ОТ 1 нМ,” “ОТ 10 нМ,” и “ОТ 100 нМ,” соответственно. Значения вдоль оси Y представляют собой продолжительность сокращений в процентах от продолжительности самопроизвольных исходных сокращений. **Фигура 77е** представляет собой график, на котором продемонстрировано влияния различных концентраций нифедипина (1 нМ, 6 нМ, 60 нМ, 600 нМ, и 10 мкМ) на общую работу, выполненную при всех сокращениях (сумма площади под кривой для всех сокращений) для ОТ-индуцированных сокращений гладких мышц у N=2 биопсий эндометрия в первом периоде родов в срок, отобранных у субъектов-женщин, подвергнутых родоразрешению путем кесарево сечения. Эксперименты осуществляли, используя DMT Myograph 800 MS (ADINSTRUMENTS™) в оксигенированном растворе Кребса с программным обеспечением ADI Powerlab. После установления регулярных сокращений по меньшей мере в течение 20 минут, записывали измерения исходного уровня работы, выполненной для всех самопроизвольных сокращений. Измерения работы, выполненной для всех самопроизвольных сокращений, представлены на оси X в виде “Самопр.” ДМСО контроль или нифедипин затем добавляли в каждый образец миомерия в указанных концентрациях и влияния контроля или нифедипина на общую работу, выполненную для всех последующих сокращений, измеряли в течение последующего 10-минутного периода. Эта временная точка представлена на оси X в виде “Nif.” Влияния нифедипина на общую работу, выполненную сокращениями, в присутствии ОТ впоследствии измеряли путем воздействия на образцы ткани миомерия возрастающих концентраций ОТ (1 нМ, 10 нМ, и 100 нМ) через последующие 10-минутные интервалы. Эти временные точки

представлены на оси X в виде “ОТ 1 нМ,” “ОТ 10 нМ,” и “ОТ 100 нМ,” соответственно. Значения вдоль оси Y представляют собой общую работу, выполненную сокращениями, в процентах от общей работы, выполненной самопроизвольными исходными сокращениями.

Фигура 78a представляет собой график, на котором продемонстрировано влияния различных концентраций соединения II (60 нМ и 600 нМ), нифедипина (6 нМ), и комбинаций соединения II и нифедипина на частоту ОТ-индуцированных сокращений гладких мышц у N=5 биопсий эндометрия в первом периоде родов в срок, отобранных у субъектов-женщин, подвергнутых родоразрешению путем кесарево сечения. Эксперименты осуществляли, используя DMT Myograph 800 MS (ADINSTRUMENTS™) в оксигенированном растворе Кребса с программным обеспечением ADI Powerlab. После установления регулярных сокращений по меньшей мере в течение 20 минут, записывали измерения исходного уровня частоты самопроизвольных сокращений. Измерения частоты самопроизвольных сокращений представлены на оси X в виде “Самопр.” ДМСО контроль, соединение II, и/или нифедипин затем добавляли в каждый образец миометрия в указанных концентрациях и влияния контроля, соединения II, и/или нифедипина на частоту сокращений измеряли в течение последующего 10-минутного периода. Эта временная точка представлена на оси X в виде “АНТ.” Влияния соединения II и/или нифедипина на частоту сокращений в присутствии ОТ впоследствии измеряли путем воздействия на образцы ткани миометрия возрастающих концентраций ОТ (1 нМ, 10 нМ, и 100 нМ) через последующие 10-минутные интервалы. Эти временные точки представлены на оси X в виде “ОТ 1 нМ,” “ОТ 10 нМ,” и “ОТ 100 нМ,” соответственно. Значения вдоль оси Y представляют собой частоту сокращений в процентах от частоты самопроизвольных исходных сокращений. **Фигура 78b** представляет собой график, на котором продемонстрировано влияния различных концентраций соединения II (60 нМ и 600 нМ), нифедипина (6 нМ), и комбинаций соединения II и нифедипина на работу,

выполненную на сокращение (площадь под кривой, или “AUC”) ОТ-индуцированных сокращений гладких мышц у N=5 биопсий эндометрия в первом периоде родов в срок, отобранных у субъектов-женщин, подвергнутых родоразрешению путем кесарево сечения. Эксперименты осуществляли, используя DMT Myograph 800 MS (ADINSTRUMENTS™) в оксигенированном растворе Кребса с программным обеспечением ADI Powerlab. После установления регулярных сокращений по меньшей мере в течение 20 минут, записывали измерения исходного уровня самопроизвольной работы, выполненной на сокращение. Измерения самопроизвольной работы, выполненной на сокращение, представлены на оси X в виде “Самопр.” ДМСО контроль, соединение II, и/или нифедипин затем добавляли в каждый образец миометрия в указанных концентрациях и влияния контроля, соединения II, и/или нифедипина на работу, выполненную на сокращение, измеряли в течение последующего 10-минутного периода. Эта временная точка представлена на оси X в виде “ANT.” Влияния соединения II и/или нифедипина на работу, выполненную на сокращение в присутствии ОТ впоследствии измеряли путем воздействия на образцы ткани миометрия возрастающих концентраций ОТ (1 нМ, 10 нМ, и 100 нМ) через последующие 10-минутные интервалы. Эти временные точки представлены на оси X в виде “ОТ 1 нМ,” “ОТ 10 нМ,” и “ОТ 100 нМ,” соответственно. Значения вдоль оси Y представляют собой работу, выполненную на сокращение, в процентах от работы, выполненной на сокращение, для самопроизвольных исходных сокращений. **Фигура 78с** представляет собой график, на котором продемонстрировано влияния различных концентраций соединения II (60 нМ и 600 нМ), нифедипина (6 нМ), и комбинаций соединения II и нифедипина на амплитуду пика ОТ-индуцированных сокращений гладких мышц у N=5 биопсий эндометрия в первом периоде родов в срок, отобранных у субъектов-женщин, подвергнутых родоразрешению путем кесарево сечения. Эксперименты осуществляли, используя DMT Myograph 800 MS (ADINSTRUMENTS™) в оксигенированном растворе

Кребса с программным обеспечением ADI Powerlab. После установления регулярных сокращений по меньшей мере в течение 20 минут, записывали измерения исходного уровня амплитуды пика самопроизвольных сокращений. Измерения амплитуды пика самопроизвольных сокращений представлены на оси X в виде “Самопр.” ДМСО контроль, соединение II, и/или нифедипин затем добавляли в каждый образец миометрия в указанных концентрациях и влияния контроля, соединения II, и/или нифедипина на амплитуду пика сокращений измеряли в течение последующего 10-минутного периода. Эта временная точка представлена на оси X в виде “ANT.” Влияния соединения II и/или нифедипина на амплитуду пика сокращений в присутствии ОТ впоследствии измеряли путем воздействия на образцы ткани миометрия возрастающих концентраций ОТ (1 нМ, 10 нМ, и 100 нМ) через последующие 10-минутные интервалы. Эти временные точки представлены на оси X в виде “ОТ 1 нМ,” “ОТ 10 нМ,” и “ОТ 100 нМ,” соответственно. Значения вдоль оси Y представляют собой амплитуду пика сокращений в процентах от амплитуды пика самопроизвольных исходных сокращений. **Фигура 78d** представляет собой график, на котором продемонстрировано влияния соединения II (60 нМ и 600 нМ), нифедипина (6 нМ), и комбинаций соединения II и нифедипина на продолжительность ОТ-индуцированных сокращений гладких мышц у N=5 биопсий эндометрия в первом периоде родов в срок, отобранных у субъектов-женщин, подвергнутых родоразрешению путем кесарево сечения. Эксперименты осуществляли, используя DMT Myograph 800 MS (ADINSTRUMENTS™) в оксигенированном растворе Кребса с программным обеспечением ADI Powerlab. После установления регулярных сокращений по меньшей мере в течение 20 минут, записывали измерения исходного уровня продолжительности самопроизвольных сокращений. Измерения продолжительности самопроизвольных сокращений представлены на оси X в виде “Самопр.” ДМСО контроль, соединение II, и/или нифедипин затем добавляли в каждый образец миометрия в указанных концентрациях и влияния

контроля, соединения II, и/или нифедипина на продолжительность сокращений измеряли в течение последующего 10-минутного периода. Эта временная точка представлена на оси X в виде “ANT.” Влияния соединения II и/или нифедипина на продолжительность сокращений в присутствии ОТ впоследствии измеряли путем воздействия на образцы ткани миометрия возрастающих концентраций ОТ (1 нМ, 10 нМ, и 100 нМ) через последующие 10-минутные интервалы. Эти временные точки представлены на оси X в виде “ОТ 1 нМ,” “ОТ 10 нМ,” и “ОТ 100 нМ,” соответственно. Значения вдоль оси Y представляют собой продолжительность сокращений в процентах от продолжительности самопроизвольных исходных сокращений. **Фигура 78e** представляет собой график, на котором продемонстрировано влияния соединения II (60 нМ и 600 нМ), нифедипина (6 нМ), и комбинаций соединения II и нифедипина на общую работу, выполненную при всех сокращениях (сумма площади под кривой для всех сокращений) для ОТ-индуцированных сокращений гладких мышц у N=5 биопсий эндометрия в первом периоде родов в срок, отобранных у субъектов-женщин, подвергнутых родоразрешению путем кесарево сечения. Эксперименты осуществляли, используя DMT Myograph 800 MS (ADINSTRUMENTS™) в оксигенированном растворе Кребса с программным обеспечением ADI Powerlab. После установления регулярных сокращений по меньшей мере в течение 20 минут, записывали измерения исходного уровня работы, выполненной для всех самопроизвольных сокращений. Измерения работы, выполненной для всех самопроизвольных сокращений, представлены на оси X в виде “Самопр.” ДМСО контроль, соединение II, и/или нифедипин затем добавляли в каждый образец миометрия в указанных концентрациях и влияния контроля, соединения II, и/или нифедипина на общую работу, выполненную для всех последующих сокращений, измеряли в течение последующего 10-минутного периода. Эта временная точка представлена на оси X в виде “ANT.” Влияния соединения II и/или нифедипина на общую работу, выполненную сокращениями, в присутствии ОТ впоследствии измеряли

путем воздействия на образцы ткани миометрия возрастающих концентраций ОТ (1 нМ, 10 нМ, и 100 нМ) через последующие 10-минутные интервалы. Эти временные точки представлены на оси X в виде “ОТ 1 нМ,” “ОТ 10 нМ,” и “ОТ 100 нМ,” соответственно. Значения вдоль оси Y представляют собой общую работу, выполненную сокращениями, в процентах от общей работы, выполненной самопроизвольными исходными сокращениями. Звездочка обозначает р значение $p < 0,05$ по сравнению с ДМСО контролем. Две звездочки обозначают р значение $p < 0,01$ по сравнению с ДМСО контролем. Три звездочки обозначают р значение $p < 0,001$ по сравнению с ДМСО контролем. Три “+” символа обозначают р значение $p < 0,001$ по сравнению с лечением соединением II при концентрации 60 нМ.

Фигура 79а представляет собой вестерн-блоттинг, показывающий эффекты окситоцина, ноласибана и их комбинации на экспрессию фосфорилированной р65 (р-р65), фосфорилированной р38 (р-р38), и фосфорилированной киназы, регулируемой внеклеточными сигналами (р-ERK) у N=6 биопсий эндометрия в первом периоде родов в срок, отобранных у субъектов-женщин, подвергнутых родоразрешению путем кесарево сечения. Образцы были либо нестимулированными (“НС”), стимулированными с помощью окситоцина (“ОТ”), лечены с применением ноласибана при концентрации 1 мкМ, или лечены обоими препаратами, окситоцином и ноласибаном, при концентрации 1 мкМ для указанных периодов времени. Блот к β-актину осуществляли в качестве контроля.

Фигура 79b представляет собой вестерн-блоттинг, показывающий эффекты окситоцина и/или различных концентраций соединения II, необязательно в комбинации с ноласибаном, на экспрессию р-р65, р-р38, и р-ERK у N=6 биопсий эндометрия в первом периоде родов в срок, отобранных у субъектов-женщин, подвергнутых родоразрешению путем кесарево сечения. Образцы были либо нестимулированными (“НС”), стимулированными с помощью окситоцина (“ОТ”), лечены с применением соединения II при концентрации 3 мкМ, или лечены

обоими препаратами, окситоцином и соединением II при различных концентрациях соединения II, оба в присутствии и отсутствии ноласибана при концентрации 1 мкМ для указанных периодов времени. Блот к β -актину осуществляли в качестве контроля. **Фигура 79с** представляет собой вестерн-блоттинг, показывающий эффекты окситоцина, ноласибана и их комбинации на экспрессию провоспалительных генов циклооксигеназы 2 (COX-2) и фосфорилированной кальций-зависимой фосфолипазы A2 (p-cPLA2) у N=6 биопсий эндометрия в первом периоде родов в срок, отобранных у субъектов-женщин, подвергнутых родоразрешению путем кесарево сечения. Образцы были либо нестимулированными (“НС”), стимулированными с помощью окситоцина (“ОТ”), леченные с применением ноласибана при концентрации 1 мкМ, или леченные обоими препаратами, окситоцином и ноласибаном при концентрации 1 мкМ для указанных периодов времени. Блот к β -актину осуществляли в качестве контроля. **Фигура 79d** представляет собой вестерн-блоттинг, показывающий влияния окситоцина и/или различных концентраций соединения II, необязательно в комбинации с ноласибаном, на экспрессию провоспалительных генов COX-2 и p-cPLA2 у N=6 биопсий эндометрия в первом периоде родов в срок, отобранных у субъектов-женщин, подвергнутых родоразрешению путем кесарево сечения. Образцы были либо нестимулированными (“НС”), стимулированными с помощью окситоцина (“ОТ”), лечены с применением соединения II при концентрации 3 мкМ, или леченные обоими препаратами, окситоцином и соединением II при различных концентрациях соединения II, оба в присутствии и отсутствии ноласибана при концентрации 1 мкМ для указанных периодов времени. Блот к β -актину осуществляли в качестве контроля. **Фигура 79е** представляет собой график количественного анализа экспрессии p-p65, показанной на **Фигурах 79а и 79b**. **Фигура 79f** представляет собой график количественного анализа экспрессии p-p38, показанной на **Фигурах 79а и 79b**. **Фигура 79g** представляет собой график количественного анализа экспрессии p-ERK, показанной на **Фигурах 79а и 79b**.

Фигура 79h представляет собой график количественного анализа экспрессии COX-2, показанной на Фигурах 79c и 79d. Звездочка обозначает $p < 0,05$ по сравнению с нестимулированными (“НС”) образцами. Две звездочки обозначают $p < 0,01$ по сравнению с нестимулированными образцами. Три звездочки обозначают $p < 0,001$ по сравнению с нестимулированными образцами. Три “#” символа обозначают $p < 0,001$ по сравнению с образцами, леченными окситоцином (ОТ). **Фигура 79i** представляет собой график количественного анализа экспрессии p-cPLA2, показанной на Фигурах 79c и 79d. Звездочка обозначает $p < 0,05$ по сравнению с нестимулированными (“НС”) образцами. Три звездочки обозначают $p < 0,001$ по сравнению с нестимулированными образцами.

Фигура 80a представляет собой вестерн-блоттинг, показывающий эффекты окситоцина, ноласибана и их комбинации на экспрессию p-p65, p-p38, и p-ERK у $N=3$ биопсий амнионов в первом периоде родов в срок, отобранных у субъектов-женщин, подвергнутых родоразрешению путем кесарево сечения. Образцы были либо нестимулированными (“НС”), стимулированными с помощью окситоцина (“ОТ”), леченные с применением ноласибана при концентрации 1 мкМ, или леченные обоими препаратами, окситоцином и ноласибаном при концентрации 1 мкМ для указанных периодов времени. Блот к β -актину осуществляли в качестве контроля. **Фигура 80b** представляет собой вестерн-блоттинг, показывающий влияния окситоцина и/или различных концентраций соединения II, необязательно в комбинации с ноласибаном, на экспрессию p-p65, p-p38, и p-ERK у $N=3$ биопсий амнионов в первом периоде родов в срок, отобранных у субъектов-женщин, подвергнутых родоразрешению путем кесарево сечения. Образцы были либо нестимулированными (“НС”), стимулированными с помощью окситоцина (“ОТ”), леченным с применением соединения II при концентрации 3 мкМ, или леченные обоими препаратами, окситоцином и соединением II при различных концентрациях соединения II, оба в присутствии и отсутствии ноласибана при концентрации 1

мкМ для указанных периодов времени. Блот к β -актину осуществляли в качестве контроля. **Фигура 80c** представляет собой вестерн-блоттинг, показывающий эффекты окситоцина, ноласибана и их комбинации на экспрессию провоспалительных генов COX-2 и p-cPLA2 у N=3 биопсий амнионов в первом периоде родов в срок, отобранных у субъектов-женщин, подвергнутых родоразрешению путем кесарево сечения. Образцы были либо нестимулированными (“НС”), стимулированными с помощью окситоцина (“ОТ”), леченные с применением ноласибана при концентрации 1 мкМ, или леченные обоими препаратами, окситоцином и ноласибаном при концентрации 1 мкМ для указанных периодов времени. Блот к β -актину осуществляли в качестве контроля. **Фигура 80d** представляет собой вестерн-блоттинг, показывающий влияния окситоцина и/или различных концентраций соединения II, необязательно в комбинации с ноласибаном, на экспрессию провоспалительных генов COX-2 и p-cPLA2 у N=3 биопсий амнионов в первом периоде родов в срок, отобранных у субъектов-женщин, подвергнутых родоразрешению путем кесарево сечения. Образцы были либо нестимулированными (“НС”), стимулированными с помощью окситоцина (“ОТ”), леченным с применением соединения II при концентрации 3 мкМ, или леченные обоими препаратами, окситоцином и соединением II при различных концентрациях соединения II, оба в присутствии и отсутствии ноласибана при концентрации 1 мкМ для указанных периодов времени. Блот к β -актину осуществляли в качестве контроля.

Подробное описание

Изобретение обеспечивает α -сложные аминокислоты тиазолидин карбоксиамида, например, (3S)-3-({[(2S)-3-(бифенил-4-илсульфонил)-1,3-тиазолидин-2-ил]карбонил}-амино)-3-(4-фторфенил)пропил L-валинат, а также его солевые формы и кристаллические полиморфы. Эти соединения способны ингибировать активность белков семейства рецептора простагландина F (FP-R),

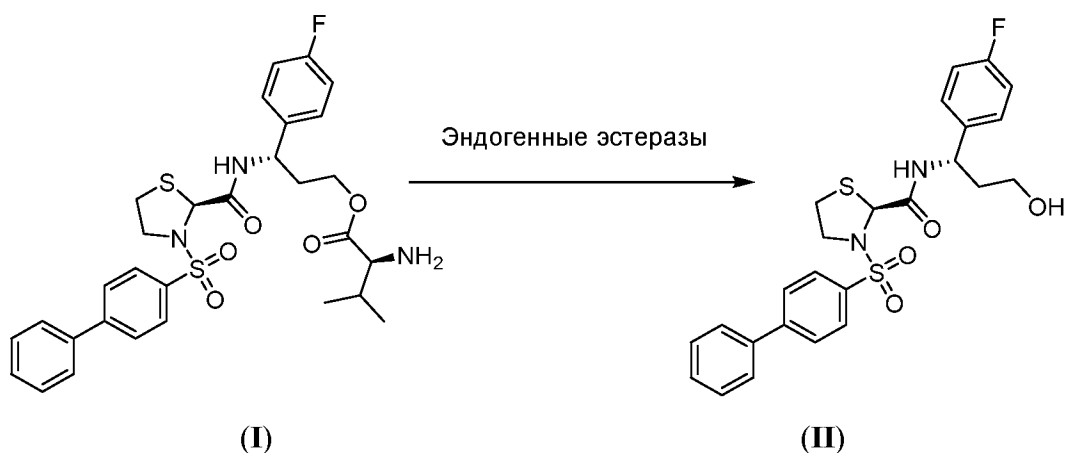
например, рецептора простагландина F2 α (PGF2 α). Соединения, соли, и кристаллические полиморфы, описанные в настоящей заявке, могут использоваться для ингибирования активности рецептора простагландина F *in vitro* и *in vivo*, и представляют собой эффективные терапевтические композиции для лечения преждевременных родов. Соединения, соли, и кристаллические полиморфы, описанные в настоящей заявке, могут вводиться субъекту (например, субъекту-млекопитающему, например, человеку), у которого происходят или есть риск развития родов в раннем гестационном возрасте, например, до 38 недели (например, от около 20 до около 37 недель, например, гестационный возраст около 20 недель, 21 неделя, 22 недели, 23 недели, 24 недели, 25 недель, 26 недель, 27 недель, 28 недель, 29 недель, 30 недель, 31 неделя, 32 недели, 33 недели, 34 недели, 35 недель, 36 недель, или 37 недель, предпочтительно от около 24 до около 34 недели, например, гестационный возраст около 24 недели, 25 недель, 26 недель, 27 недель, 28 недель, 29 недель, 30 недель, 31 неделя, 32 недели, 33 недели, или 34 недели). Изобретение дополнительно обеспечивает способы синтеза (3S)-3-({[(2S)-3-(бифенил-4-илсульфонил)-1,3-тиазолидин-2-ил]карбонил}-амино)-3-(4-фторфенил)пропил L-валината, а также способы получения его солевых форм и кристаллических полиморфов. Изобретение дополнительно охватывает способы лечения преждевременных родов у субъекта путем введения альфа-сложного аминоэфира согласно изобретению субъекту, нуждающемуся в лечении, например, субъекту, у которого происходят преждевременные роды, или субъекту, у которого есть риск развития преждевременных родов, необязательно в комбинации с одним или несколькими дополнительными терапевтическими средствами, как описано в настоящей заявке.

Дополнительно к описанному выше, изобретение охватывает композиции и способы, относящиеся к 3-([1,1'-бифенил]-4-илсульфонил)-N-[1-(4-фторфенил)-3-гидроксипропил]-1,3-тиазолидин-2-карбоксамиду. Как описано в настоящей заявке, это соединение может вводиться субъекту (например, субъекту-

млекопитающему, например, человек), у которого происходят или есть риск развития родов в раннем гестационном возрасте, например, до 38 недели (например, от около 20 до около 37 недель, например, гестационный возраст около 20 недель, 21 неделя, 22 недели, 23 недели, 24 недели, 25 недель, 26 недель, 27 недель, 28 недель, 29 недель, 30 недель, 31 неделя, 32 недели, 33 недели, 34 недели, 35 недель, 36 недель, или 37 недель, предпочтительно от около 24 до около 34 недели, например, гестационный возраст около 24 недели, 25 недель, 26 недель, 27 недель, 28 недель, 29 недель, 30 недель, 31 неделя, 32 недели, 33 недели, или 34 недели), необязательно в комбинации с одним или несколькими дополнительными терапевтическими средствами как описано в настоящей заявке.

((3S)-3-(((2S)-3-(бифенил-4-илсульфонил)-1,3-тиазолидин-2-ил)карбонил)-амино)-3-(4-фторфенил)пропил L-валинат (Соединение I)

Изобретение основывается на открытии того, что соединение I ((3S)-3-(((2S)-3-(бифенил-4-илсульфонил)-1,3-тиазолидин-2-ил)карбонил)-амино)-3-(4-фторфенил)пропил L-валинат, представленное формулой I, ниже) и его соли превращаются *in vivo* в 3-([1,1'-бифенил]-4-илсульфонил)-N-[1-(4-фторфенил)-3-гидроксипропил]-1,3-тиазолидин-2-карбоксамид (представленное формулой II, ниже). Соединение II, ранее описанное в US 8415480, представляет собой антагонист рецептора простагландина F, так как это соединение проявляет константу ингибирования (K_i) 6 нМ для FP-R человека, что определяется с помощью конкурентных анализов связывания с радиоактивно меченным лигандом (экспериментальные детали конкурентных анализов связывания с радиоактивно меченным лигандом, пригодные для определения значений K_i, описаны, например, в US 8415480, Пример 51). Было обнаружено, что после введения субъекту, соединение I деэстерифицируется *in vivo* таким образом, что образуется соединение II вследствие активности эндогенных эстераз, например, тех, которые присутствуют в желудочно-кишечном тракте.



Было открыто, что соединение I представляет собой ингибитор рецептора простагландина F, поскольку соединение I ингибирует FP-R человека с K_i 1 нМ. Соединение I проявляет улучшения в некоторых физико-химических характеристиках по отношению к соединению II, включая растворимость в воде, а также в средах, которые моделируют содержание тонкого кишечника в сытом (FeSSIF) и голодном (FaSSIF) состояниях. Эти данные обобщены в Таблице 2, ниже.

Таблица 2. Сравнение физико-химических свойств соединения I и соединения II

Параметр	Соединение I	Соединение II
Растворимость в воде (мкг/мл)	380	0,4
Растворимость в FaSSIF (мкг/мл) pH 6,5	70	0,4
Растворимость в FeSSIF (мкг/мл) pH 5,0	90	10
K_i FP-R человека (нМ)	1	6

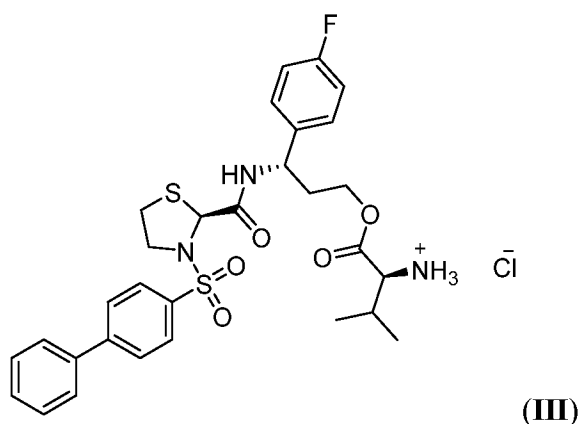
Дополнительно к проявлению повышенной волной растворимости, соединение I и его соли проявляют неожиданный и благоприятный механизм абсорбции. Как описано в Примерах ниже, соединение I деэстерифицируется

эстеразами окружающей среды в тонком кишечнике и затем пассивно проходит через эпителий тонкого кишечника. Неожиданно, соединение I и его соли не являются субстратами для белка-переносчика Pept1, протон-сопряжённого со-переносчика, который опосредует абсорбцию пептидных питательных веществ. Это открытие представляет неожиданное и фармакологически благоприятное свойство. Известно, что Pept1 опосредует абсорбцию различных сложных эфиров валината, как описано, например, в Vig и др., *Adv. Drug Deliv. Rev.* 65:1370-1385 (2013), раскрытие которой включено в настоящую заявку путем ссылки. Pept1 проявляет широкий спектр субстратной специфичности, что подтверждается структурным разнообразием соединений, которые переносятся этим белком через кишечный эпителий. Несмотря на присутствие функциональной группы сложного эфира валината, соединение I и его соли не зависят от этого переносчика для абсорбции через эпителий тонкого кишечника. Это является благоприятным свойством, поскольку соединение I и его соли (например, соединение III) таким образом не конкурирует с природными субстратами Pept1, например, пептидными питательными веществами, за связывание и транспорт с помощью этого белка. Напротив, соединение I и его соли превращаются *in vivo* в форму, которая легко абсорбируется способом, независимым от энергии и локального протонного градиента. Это неожиданное свойство, связанное с высокой водной растворимостью соединения I и его солей, собирательно обеспечивает благоприятный фармакокинетический профиль, благодаря которому соединения согласно изобретению легко растворяются в водной среде и, в свою очередь, превращаются в форму, способную к абсорбции, независимой от переносчика.

(3S)-3-({[(2S)-3-(бифенил-4-илсульфонил)-1,3-тиазолидин-2-ил]карбонил}-амино)-3-(4-фторфенил)пропил L-валинат гидрохлорид (Соединение III)

Было открыто, что хлоридная соль соединения I ((3S)-3-({[(2S)-3-(бифенил-4-илсульфонил)-1,3-тиазолидин-2-ил]карбонил}-амино)-3-(4-фторфенил)пропил L-

валинат гидрохлорид, обозначенного как III ниже) легко кристаллизуется, используя большее количество различных экспериментальных методик, как описано в Примерах ниже. Соединение III принимает единственную, воспроизводимую кристаллическую форму при кристаллизации из различных сред и в различных условиях окружающей среды. Кроме того, эта кристаллическая форма соединения III проявляет увеличенную стабильность в условиях окружающей среды и в присутствии повышенной относительной влажности. Как описано более подробно в Примерах, представленных ниже, соединение III проявляет низкую гигроскопичность и, следовательно, не проявляет склонности абсорбировать влагу из местной атмосферы. Таким образом, соединение III проявляет устойчивость к химическим изменениям, например, гидролизу, а также устойчивость к включению примесей. Например, примеси, связанные с атмосферной водой, нелегко интегрируются в кристаллическую форму соединения III. Соединение III может вводиться субъекту, например, беременной женщине, для задержки начала родов у субъекта, например, на один или больше дней или недель, например, от около 1 дня до около 16 недель (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 дней, или около 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, или 16 недель). Соединение III может вводиться субъекту, например, беременной женщине, для ослабления одного или нескольких симптомов, связанных с родами, таких как вагинальное кровотечение и разрыв маточных мембран.



Соединение I, или его фармацевтически приемлемая соль, например, соединение III, могут вводиться отдельно или в комбинации с одним или более дополнительными средствами, например, дополнительным терапевтическим средством. Типичные дополнительные терапевтические средства включают дополнительные токолитические средства, например, антагонист рецептора окситоцина, описанный в настоящей заявке, включая, например, атосибан, ретосибан, барусибан, эпельсибан и ноласибан, который представляет собой (3Z, 5S)-5-(гидроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-бифенил-4-ил)карбонил]пирролидин-3-он O-метил оксим, или его вариант, препарат, кристаллическую форму, или производное. Путем подавления передачи сигнала окситоцином, антагонисты рецептора окситоцина могут действовать синергически с антагонистами рецептора простагландина F_{2α}, описанными в настоящей заявке, замедляя или останавливая маточные сокращения, например, у пациента, у которого происходят или есть риск развития (например, присутствуют один или большее количество симптомов) преждевременных родов. Типичные дополнительные токолитические средства включают бета-агонисты, например, тербуталин, ритодрин, гексопреналин, альбутерол, фенотерол, нилидрин и орципреналин, которые могут действовать путем инактивации киназы легких цепей миозина и/или путем истощения резервов Ca²⁺ в миомерии путем повышенной регуляции цАМФ, подавляя, таким образом,

сократительную способность матки. Блокаторы кальциевых каналов, например, дигидропиридины (например, нифедипин и никардипин), могут дополнительно или альтернативно вводиться в сочетании с соединением согласно изобретению, например, для модуляции $[Ca^{2+}]$ в миомерии и подавлении Ca^{2+} -опосредованной активации миозиновых филаментов, что приводит к сокращению миомерии. Соли магния, например, сульфат магния, могут дополнительно или альтернативно вводиться в сочетании с соединением согласно изобретению, например, для гиперполяризации плазматической мембраны и/или для конкуренции с Ca^{2+} за связывание с легкой цепью миозина. Дополнительно или альтернативно, доноры оксида азота, например, нитроглицерин, могут вводиться в сочетании с соединением, описанным в настоящей заявке, например, для увеличения уровней циклического гуанозинмонофосфата в миомерии, инактивирования, таким образом, легких цепей миозиновых филаментов.

Соединение согласно изобретению, например, соединение I или его фармацевтически приемлемая соль, например, соединение III, дополнительно или альтернативно может вводиться в сочетании с прогестероном или его вариантом или производным, например, 17- α -гидроксипрогестероном, для подавления сократительной способности матки у субъекта, у которого развиваются или есть риск развития (например, присутствуют один или большее количество симптомов) преждевременных родов.

Дополнительно или альтернативно, соединение согласно изобретению может вводиться в сочетании с кортикостероидом, описанным в настоящей заявке, или известном в данной области техники, например, для способствования созреванию легких плода, таким образом, что предотвращается развитие респираторного дистресс-синдрома, среди других нарушений у новорожденных.

Дополнительно, соединение III может быть приготовлено в виде фармацевтической композиции, например, фармацевтической композиции, приготовленной, как описано ниже.

Способы лечения

Соединение I, а также его соли, являются эффективными ингибиторами рецептора простагландина F и могут использоваться для вызывания антагонизма взаимодействия между представителями семейства простагландина F, например, простагландина F2 α , с соответствующим рецептором простагландина F *in vivo* для ослабления маточных сокращений. Соединение I и его соли могут вводиться субъекту, такому как беременная женщина, для лечения или предотвращения преждевременных родов. Эндогенный простагландин F2 α синтезируется и высвобождается маточными эпителиальными клетками в ответ на каскады передачи сигналов, инициируемые окситоцином. При связывании PGF2 α с PGF2 α -R на внеклеточной поверхности маточного миоцита, фосфолипаза C расщепляет фосфатидилинозитол -4,5-бифосфат (PIP₂) с образованием диацилглицерина (DAG) и инозитол-1,4,5-трифосфата (IP₃). IP₃, в свою очередь, потенцирует высвобождение внутриклеточного кальция (Ca²⁺) саркоплазматическим ретикуломом. Неожиданное повышение хранилищ кальция в конечном итоге приводит к сокращениям маточных мышц и некрозу эндотелиальных клеток желтого тела, структуры, синтезирующим прогестерон, которые поддерживает развитие плода. Аберрантное инициирование маточных сокращений и деградация желтого тела, вызываемая нарушением регуляции секреции PGF2 α , может приводить к преждевременным родам. Соединение I и его соли, например, соединение III, может ослаблять опосредованное фосфолипазой C образование IP₃, и последующую мобилизацию внутриклеточных хранилищ кальция, путем ингибирования ассоциации PGF2 α с PGF2 α R. Соединение I или его соль, например, соединение III, следовательно, может вводиться субъектам, например, беременным женщинам, для задержки начала родов у субъекта, например, на один или больше дней или недель, например, от около 1 дня до около 16 недель (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 дней, или около 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, или 16 недель). Например, соединение I или его соль, например, соединение III, могут вводиться субъекту для предотвращения родов перед родоразрешением путём кесарева сечения. Дополнительно, соединение I или его соль, например, соединение III, могут вводиться субъекту для профилактики и/или лечения дисменореи. Соединение I или его соль, например, соединение III, также может вводиться субъекту, например, беременной женщине, для ослабления одного или нескольких симптомов, связанных с родами, таких как вагинальное кровотечение и разрыв маточных мембран.

Дополнительно, соединения согласно изобретению могут вводиться для лечения эндометриоза у пациента (например, пациента-человека). Сверхэкспрессия рецептора простагландина F2 α коррелирует с aberrантным ростом эндометрия. В качестве антагонистов активности рецептора простагландина F2 α , соединения согласно изобретению (например, соединение (I) или его соль, например, соединение (III)) могут вводиться пациенту, страдающему от эндометриоза, для лечения этого показания. Соединения согласно изобретению также могут вводиться пациенту для ослабления одного или нескольких симптомов эндометриоза, таких болевых симптомов, включая дисменорею, диспареунию, хроническую тазовую боль, дизурию, и дисхезию во время и/или после менструации. Об успешном лечении эндометриоза путем введения соединения согласно изобретению пациенту можно судить, например, по уменьшению роста ткани эндометрия, и/или уменьшению болевых симптомов во время и/или независимо от менструации.

Дополнительно к описанному выше, настоящее изобретение обеспечивает способы терапевтического лечения путем обеспечения соединения II субъекту, нуждающемуся в лечении, для состояний, описанных в настоящей заявке. Например, соединение II может вводиться субъекту, такому как беременная женщина, для лечения или предотвращения преждевременных родов. Соединение

II является компетентным антагонистом PGF2 α рецептора и, следовательно, может ингибировать ассоциацию этого рецептора с PGF2 α . Следовательно, соединение II может вводиться субъектам, например, беременным женщинам, для задержки начала родов у субъекта, например, на один или больше дней или недель, например, от около 1 дня до около 16 недель (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 дней, или около 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, или 16 недель). Например, соединение II может вводиться субъекту для предотвращения родов перед родоразрешением путём кесарева сечения. Дополнительно, соединение II может вводиться субъекту для профилактики и/или лечения дисменореи. Соединение II также может вводиться субъекту, например, беременной женщине, для ослабления одного или нескольких симптомов, связанных с родами, таких как вагинальное кровотечение и разрыв маточных мембран.

Дополнительно, соединение II может вводиться субъекту для лечения эндометриоза у пациента (например, пациента-человека). В качестве антагониста рецептора PGF2 α , соединение II может вводиться пациенту, страдающему от эндометриоза, для лечения этого показания. Соединение II может вводиться пациенту для ослабления одного или нескольких симптомов эндометриоза, таких как болевые симптомы, включая дисменорею, диспареунию, хроническую тазовую боль, дизурию, и дисхезию во время и/или после менструации. Об успешном лечении эндометриоза путем обеспечения соединения II субъекту может свидетельствовать, например, уменьшение роста ткани эндометрия, и/или уменьшение болевых симптомов во время и/или независимо от менструации.

Комбинированная терапия

Несмотря на то, что процессы, вовлеченные в начало родов до сих пор полностью четко не определены, существует возрастающее количество доказательств, подтверждающих значимость воспаления как для родов в срок, так и

для преждевременных родов. При начале родовой деятельности, имеет место системное повышение количества провоспалительных факторов, включая простагландины, цитокины, и дисмутазы пероксида марганца. Дополнительно, воспаление существенно вовлечено в преждевременные роды, запускаемые инфекцией.

Полагают, что окситоцин инициирует роды путем вызывания двух различных эффектов: непосредственного индуцирования сокращения маточного миометрия, и усиления синтеза и высвобождения сократительных простагландинов из маточного эндометрия/децидуальной оболочки. Путем ингибирования передачи сигнала окситоцина, можно достичь прямого (сократительного) и непрямого (усиления синтеза простагландинов) эффектов окситоцина на матку.

Дополнительно, лечение децидуальной оболочки человека с помощью окситоцина приводит к стимуляции продукции простагландина F_{2α}. Это подтверждает существование комплементарной роли передачи сигналов окситоцином в тканях матки, с помощью которых окситоцин может взаимодействовать не только непосредственно на миометрий, стимулируя маточные сокращения, но также и опосредованно, путем образования простагландинов в других тканях.

В последнее время получены доказательства корреляции активности сократительного рецептора простагландина F с началом родов и во время прогрессирования родовой деятельности. Последние отчеты исследований также указывают на то, что окситоцин индуцирует продукцию простагландинов в клетках миометрия человека путем потенцирования циклооксигеназы 2 (COX-2). Такой механизм может объяснять замедленное высвобождение простагландинов в ткани матки, что стимулирует родовую деятельность. Таким образом, комбинированная терапия, включающая антагонист рецептора простагландина F_{2α}, например, соединение I или его соль (например, соединение III) и антагонист рецептора окситоцина может использоваться для лечения и/или предотвращения или преждевременных родов. Дополнительно, комбинация антагониста рецептора

окситоцина и антагониста рецептора простагландина F2 α может быть более эффективна для лечения преждевременных родов, чем существующие в настоящее время терапевтические схемы. Могут наблюдаться синергетические эффекты и они описаны в настоящей заявке, для предотвращения как сократительных, так и воспалительных процессов, которые лежат в основе преждевременных родов, так как доза (ы) антагониста рецептора окситоцина, вводимые пациенту, могут быть ниже при введении в комбинации с антагонистом рецептора простагландина F относительно дозы, которые могут вводиться пациенту, получающему антагонист рецептора окситоцина отдельно.

Соединение I или его соль, например, соединение III, могут вводиться с одним или несколькими дополнительными средствами, например, антагонистом рецептора окситоцина, для уменьшения частоты маточных сокращений и для задержки начала родов. Например, соединение I или его соль, например, соединение III, могут вводиться одновременно с, в смеси с, или вводиться отдельно от антагониста рецептора окситоцина. Типичные антагонисты рецептора окситоцина для применения в сочетании с композициями и способами согласно изобретению включают атосибан, ретосибан, барусибан, эпельсибан и ноласибан, или его вариант, препарат, кристаллическую форму, или производное. Например, соединение I или его соль, например, соединение III, может вводиться перед, после, или одновременно с ноласибаном, или его вариантом, препаратом, кристаллической формой, или производным, для задержки начала родов у субъекта, например, на один или больше дней или недель, например, от около 1 дня до около 16 недель (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 дней, или около 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, или 16 недель).

Дополнительно или альтернативно, соединение согласно изобретению (например, соединение I или его фармацевтически приемлемая соль, например, соединение III) может вводиться пациенту, у которого происходят или есть риск

развития (например, проявляются один или большее количество симптомов) преждевременных родов в сочетании с бетамиметиком. Бетамиметики, например, тербуталин, ритодрин, гексопреналин, альбутерол, фенотерол, нилидрин и орципреналин, могут действовать путем истощения внутриклеточных уровней Ca^{2+} (например, внутриклеточных миомеральных уровней Ca^{2+}) путем потенцирования β -2 адренергических рецепторов, таким образом повышено регулируя цАМФ и истощая внутриклеточные резервы Ca^{2+} , которые при иных обстоятельствах способны стимулировать сократительную способность матки. Типичные бетамиметики для применения в сочетании с композициями и методами, описанными в настоящей заявке, а также примеры способов для введения бетамиметиков в сочетании с композициями и способами, раскрытыми в настоящей заявке, описаны, например, в Gyetvai и др. *Obstet. Gynecol.* 94:869-877 (1999), раскрытие которой включено в настоящую заявку путем ссылки.

Дополнительно или альтернативно, соединение согласно изобретению (например, соединение I или его фармацевтически приемлемая соль, например, соединение III) может вводиться пациенту, у которого происходят или есть риск развития (например, проявляются один или большее количество симптомов) преждевременных родов в сочетании с блокатором кальциевых каналов, например, блокатором кальциевых каналов L-типа. Блокаторы кальциевых каналов, включая дигидропиридины, например, нифедипин и никардипин, могут действовать путем подавления высвобождения Ca^{2+} из саркоплазматического ретикулула, таким образом предотвращая мобилизацию Ca^{2+} , что стимулирует сокращение мышц матки. Примеры блокаторов кальциевых каналов для применения в сочетании с композициями и методами, описанными в настоящей заявке, а также примеры способов для введения блокаторов кальциевых каналов в сочетании с композициями и способами, раскрытыми в настоящей заявке, описаны, например, в Wojcieszek и др. *Cochrane Database Syst. Rev.* 6:CD002255 (2014), раскрытие которой включено в настоящую заявку путем ссылки.

Дополнительно или альтернативно, соединение согласно изобретению (например, соединение I или его фармацевтически приемлемая соль, например, соединение III) может вводиться пациенту, у которого происходят или есть риск развития (например, проявляются один или большее количество симптомов) преждевременных родов в сочетании с магниевой солью, например, сульфатом магния. Соли магния, например, сульфат магния, могут модулировать сократительную способность матки посредством различных механизмов, например, путем индуцирования гиперполяризации плазматической мембраны и/или путем конкуренции с Ca^{2+} за связывание с легкими цепями миозина, таким образом подавляя сокращения миозиновых филаментов в маточных миоцитах.

Дополнительно или альтернативно, соединение согласно изобретению (например, соединение I или его фармацевтически приемлемая соль, например, соединение III) может вводиться пациенту, у которого происходят или есть риск развития (например, проявляются один или большее количество симптомов) преждевременных родов в сочетании с донором оксида азота. Оксид азота, сосудорасширяющее средство, который необходим для поддержания нормального тонуса гладких мышц, продуцируется различными клетками. Оксид азота синтезируется при окислении L-аргинина до L-цитруллина. Эта реакция катализируется синтазой оксида азота, которая существует в нескольких формах. Обе формы синтазы оксида азота, как индуцибельная (тип 2), так и головного мозга (тип 1) экспрессируются в клетках миометрия и эндотелиальных клетках кровеносных сосудов, в то время как эндотелиальная синтаза оксида азота (тип 3) экспрессируется исключительно в эндотелиальных клетках кровеносных сосудов. Взаимодействие между оксидом азота и растворимой гуанилилциклазой, которая присутствует в близкорасположенных эффекторных клетках, представляет собой широко распространенный механизм передачи сигналов, который связывает различные внеклеточные стимулы образования оксида азота с синтезом циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ) в клетках-мишенях. Повышение

содержания цГМФ в гладкомышечных клетках, например, маточных миоцитах, инактивирует киназы легких цепей миозина, что приводит к расслаблению гладких мышц. Токолитические эффекты доноров оксида азота, например, нитроглицерина, описаны, например, в Simhan и др. *New Engl. J. Med.* 357:477-487 (2007), раскрытие которой включено в настоящую заявку путем ссылки.

Дополнительно или альтернативно, соединение согласно изобретению (например, соединение I или его фармацевтически приемлемая соль, например, соединение III) может вводиться пациенту, у которого происходят или есть риск развития (например, проявляются один или большее количество симптомов) преждевременных родов в сочетании с прогестероном или его вариантом, например, 17- α -гидроксипрогестерон капроатом. Прогестерон представляет собой стероидный гормон, секретлируемый желтым телом и плацентой около с 8 недели гестации. Прогестерон и его варианты, например, 17- α -гидроксипрогестерон капроат, могут регулировать состояние покоя матки путем непосредственного модулирования синтеза $[Ca^{2+}]$ в миометрии и простагландина, как описано, например, в Muglia и др. *New Engl. J. Med.* 362:529-535 (2010); Simhan и др. *New Engl. J. Med.* 357:477-487 (2007); Smith и др. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 142:3-11 (2009); Bernal. *Sem. Cell Dev. Biol.* 18:340-347 (2007); и Hubinont и др. *J. Pregnancy.* 941057 (2011), раскрытие каждого из которых включено в настоящую заявку в качестве ссылки.

Дополнительно или альтернативно, соединение согласно изобретению (например, соединение I или его фармацевтически приемлемая соль, например, соединение III) может вводиться пациенту, у которого происходят или есть риск развития (например, проявляются один или большее количество симптомов) преждевременных родов в сочетании с кортикостероидом. Антенатальные кортикостероиды, например, бетаметазон, дексаметазон, и гидрокортизон, представляют собой класс терапевтических средств, которые могут вводиться субъекту, например, беременной особи женского пола во время преждевременных

родов или субъекту с риском развития преждевременных родов (например, субъекту, у которого проявляется один или большее количество симптомов преждевременных родов, таких как вагинальное кровотечение и разрыв маточных мембран) для ускорения созревания легких плода. Лечение с применением антенатальных кортикостероидов связано с суммарным уменьшением неонатальной смертности, респираторного дистресс-синдрома, внутрижелудочкового кровоизлияния, некротизирующего энтероколита, вспомогательной искусственной вентиляции лёгких, необходимости случаев реанимации и интенсивной терапии, и системных инфекций в течение первых 48 часов жизни. Дополнительно, лечение с применением антенатальных кортикостероидов эффективно у женщин с преждевременным отхождением околоплодных вод (PROM) и гипертоническими синдромами, связанными с беременностью. Существуют доказательства, подтверждающие преимущества для широкого диапазона гестационного возраста, например, в частности, от около 26 до около 34 недели (Miracle и др. J. Perinat. Med. 36:191-196 (2008), раскрытие которой включено в настоящую заявку путем ссылки).

Дополнительно к описанному выше, в соответствии со способами, описанными в настоящей заявке, соединение II может вводиться (например, путем непосредственного введения или путем введения его пролекарства) субъекту, нуждающемуся в лечении, (например, субъекту-человеку, у которого наступают или есть риск развития преждевременных родов, или субъекту-человеку, страдающему от дисменореи или эндометриоза) с одним или несколькими дополнительными средствами, например, антагонистом рецептора окситоцина, например, для уменьшения частоты маточных сокращений и для задержки начала родов. Например, соединение II может вводиться одновременно с, в смеси с, или вводиться отдельно от антагониста рецептора окситоцина. Типичные антагонисты рецептора окситоцина для применения в сочетании с композициями и способами согласно изобретению включают атосибан, ретосибан, барусибан, эпельсибан и

ноласибан, или его вариант, препарат, кристаллическую форму, или производное. Например, соединение II может вводиться перед, после, или одновременно с ноласибаном, или его вариантом, препаратом, кристаллической формой, или производным, для задержки начала родов у субъекта, например, на один или больше дней или недель, например, от около 1 дня до около 16 недель (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 дней, или около 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, или 16 недель).

Дополнительно или альтернативно, соединение II может вводиться пациенту, у которого происходят или есть риск развития (например, проявляются один или большее количество симптомов) преждевременных родов в сочетании с бетамиметиком. Как описано выше, бетамиметики, например, тербуталин, ритодрин, гексопреналин, альбутерол, фенотерол, нилидрин и орципреналин, могут действовать путем истощения внутриклеточных уровней Ca^{2+} (например, внутриклеточных миомеральных уровней Ca^{2+}) путем потенцирования β -2 адренергических рецепторов, таким образом повышено регулируя цАМФ и истощая внутриклеточные резервы Ca^{2+} , которые при иных обстоятельствах способны стимулировать сократительную способность матки. Типичные бетамиметики для применения в сочетании с композициями и методами, описанными в настоящей заявке, а также примеры способов для введения бетамиметиков в сочетании с композициями и способами, раскрытыми в настоящей заявке, описаны, например, в Gyetvai и др. *Obstet. Gynecol.* 94:869-877 (1999), раскрытие которой включено в настоящую заявку путем ссылки.

Дополнительно или альтернативно, соединение II может вводиться пациенту, у которого происходят или есть риск развития (например, проявляются один или большее количество симптомов) преждевременных родов в сочетании с блокатором кальциевых каналов, например, блокатором кальциевых каналов L-типа. Как описано выше, Блокаторы кальциевых каналов, включая

дигидропиридины, например, нифедипин и никардипин, могут действовать путем подавления высвобождения Ca^{2+} из саркоплазматического ретикулума, таким образом предотвращая мобилизацию Ca^{2+} , что стимулирует сокращение мышц матки. Примеры блокаторов кальциевых каналов для применения в сочетании с композициями и методами, описанными в настоящей заявке, а также примеры способов для введения блокаторов кальциевых каналов в сочетании с композициями и способами, раскрытыми в настоящей заявке, описаны, например, в Wojcieszek и др. *Cochrane Database Syst. Rev.* 6:CD002255 (2014), раскрытие которой включено в настоящую заявку путем ссылки.

Дополнительно или альтернативно, соединение II может вводиться пациенту, у которого происходят или есть риск развития (например, проявляются один или большее количество симптомов) преждевременных родов в сочетании с магниевой солью, например, сульфатом магния. Как описано выше, соли магния, например, сульфат магния, могут модулировать сократительную способность матки посредством различных механизмов, например, путем индуцирования гиперполяризации плазматической мембраны и/или путем конкуренции с Ca^{2+} за связывание с легкими цепями миозина, таким образом подавляя сокращения миозиновых филаментов в маточных миоцитах.

Дополнительно или альтернативно, соединение II может вводиться пациенту, у которого происходят или есть риск развития (например, проявляются один или большее количество симптомов) преждевременных родов в сочетании с донором оксида азота. Как описано выше, оксид азота, сосудорасширяющее средство, который необходим для поддержания нормального тонуса гладких мышц, продуцируется различными клетками, и индуцированное оксидом азота повышение содержания цГМФ в гладкомышечных клетках, например, маточных миоцитах, приводит к расслаблению гладких мышц. Токолитические эффекты доноров оксида азота, например, нитроглицерина, описаны, например, в Simhan и др. *New Engl. J. Med.* 357:477-487 (2007), раскрытие которой включено в

настоящую заявку путем ссылки.

Дополнительно или альтернативно, соединение II может вводиться пациенту, у которого происходят или есть риск развития (например, проявляются один или большее количество симптомов) преждевременных родов в сочетании с прогестероном или его вариантом, например, 17- α -гидроксипрогестерон капроатом. Как описано выше, прогестерон и его варианты, например, 17- α -гидроксипрогестерон капроат, могут регулировать состояние покоя матки путем непосредственного модулирования синтеза $[Ca^{2+}]$ в миометрии и простагландина, как описано, например, в Muglia и др. *New Engl. J. Med.* 362:529-535 (2010); Simhan и др. *New Engl. J. Med.* 357:477-487 (2007); Smith и др. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 142:3-11 (2009); Bernal. *Sem. Cell Dev. Biol.* 18:340-347 (2007); и Hubinont и др. *J. Pregnancy.* 941057 (2011), раскрытие каждого из которых включено в настоящую заявку в качестве ссылки.

Дополнительно или альтернативно, соединение II может вводиться пациенту, у которого происходят или есть риск развития (например, проявляются один или большее количество симптомов) преждевременных родов в сочетании с кортикостероидом. Как описано выше, антенатальные кортикостероиды, например, бетаметазон, дексаметазон, и гидрокортизон, представляют собой класс терапевтических средств, которые могут вводиться субъекту, например, беременной особи женского пола во время преждевременных родов или субъекту с риском развития преждевременных родов (например, субъекту, у которого проявляется один или большее количество симптомов преждевременных родов, таких как вагинальное кровотечение и разрыв маточных мембран) для ускорения созревания легких плода, и лечение с применением антенатальных кортикостероидов связано с суммарным уменьшением неонатальной смертности, респираторного дистресс-синдрома, внутрижелудочкового кровоизлияния, некротизирующего энтероколита, вспомогательной искусственной вентиляции

лёгких, необходимости случаев реанимации и интенсивной терапии, и системных инфекций в течение первых 48 часов жизни.

Фармацевтические композиции

Соединение I или его соль, например, соединение III, может быть приготовлено в виде фармацевтической композиции для введения субъекту, например, беременной женщине, в биологически совместимой форме, подходящей для введения *in vivo*. Таким образом, в одном аспекте, настоящее изобретение обеспечивает фармацевтическую композицию, содержащую соединение I или его соль, например, соединение III, в смеси с подходящим разбавителем, носителем или наполнителем. Соединение I или его соль, например, соединение III, может вводиться, например, перорально или путем внутривенной инъекции.

Настоящее изобретение дополнительно обеспечивает фармацевтические композиции, содержащие соединение II. Такие композиции могут включать соединение II в смеси с подходящим разбавителем, носителем или наполнителем.

В обычных условиях хранения и применения, фармацевтическая композиция может содержать консервант, например, для предотвращения роста микроорганизмов. Обычные процедуры и ингредиенты для выбора и приготовления подходящих препаратов описаны, например, в Remington: The Science and Practice of Pharmacy (2012, 22-ое изд.) и в The United States Pharmacopeia: The National Formulary (2015, USP 38 NF 33).

Фармацевтические композиции могут включать стерильные водные растворы, дисперсии или порошки, например, для экстенпорального приготовления стерильных растворов или дисперсий. Во всех случаях, форма может стерилизоваться с использованием техник, известных в данной области и может быть превращена в жидкость до такой степени, чтобы могла легко вводиться субъекту, нуждающемуся в лечении.

Фармацевтическая композиция может вводиться субъекту, например,

субъекту-человеку, отдельно или в комбинации с фармацевтически приемлемыми носителями, как указано в настоящей заявке, пропорция которых может быть определена на основании растворимости и/или химической природы соединения, выбранного пути введения и стандартной фармацевтической практики.

Композиции для комбинированной терапии

Соединение I или его соль, например, соединение III, может применяться отдельно или в комбинации с одним или более дополнительными средствами, пригодными для ингибирования маточных сокращений и/или лютеолиза, например, такими как атосибан, ретосибан, барусибан, эпельсибан и ноласибан, или его вариант, препарат, кристаллическая форма, или производное, наряду с другими терапевтическими средствами (например, токолитическими средствами), описанными в настоящей заявке. Соединение I или его соль, например, соединение III, может быть смешано с дополнительным активным средством, например, антагонистом рецептора окситоцина, бета-миметиком, блокатором кальциевых каналов, магниевой солью, донором оксида азота, прогестероном или его вариантом, или кортикостероидом, описанными в настоящей заявке, и вводится пациенту в одной композиции, или соединение I или его соль, например, соединение III, могут вводиться пациенту отдельно от дополнительного активного средства. Например, соединение I или его соль, например, соединение III, и дополнительное активное средство могут вводиться пациенту.

Дополнительно к описанному выше, соединение II может вводиться субъекту отдельно или в комбинации с одним или более дополнительными средствами, пригодными для ингибирования маточных сокращений и/или лютеолиза, например, такими как атосибан, ретосибан, барусибан, эпельсибан и ноласибан, или его вариант, препарат, кристаллическую форму, или производное, наряду с другими терапевтическими средствами (например, токолитическими средствами), описанными в настоящей заявке. Соединение II может быть смешано

с дополнительным активным средством, например, антагонистом рецептора окситоцина, бетамиметиком, блокатором кальциевых каналов, магниевой солью, донором оксида азота, прогестероном или его вариантов, или кортикостероидом, описанными в настоящей заявке, и вводится пациенту в одной композиции, или соединение II может вводиться пациенту отдельно от дополнительного активного средства. Например, соединение II и дополнительное активное средство могут последовательно вводиться пациенту, например, путем обеспечения соединения II пациенту с последующим введением дополнительного активного агента пациенту.

Композиция для комбинированной терапии, описанная в настоящей заявке, например, фармацевтическая композиция, описанная в настоящей заявке, может вводиться субъекту для задержки начала родов у субъекта, например, на один или больше дней или недель, например, от около 1 дня до около 16 недель (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 дней, или около 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, или 16 недель). В некоторых вариантах реализации, у субъекта происходят преждевременные роды. В некоторых вариантах реализации, фармацевтическую композицию вводят субъекту (например, субъекту-человеку) перед началом преждевременных родов. Фармацевтическая композиция согласно изобретению может вводиться субъекту (например, субъекту-человеку) для предотвращения родов перед родоразрешением путём кесарева сечения. Фармацевтическая композиция согласно изобретению может вводиться субъекту (например, субъекту-человеку) для лечения или предотвращения дисменореи. Фармацевтическая композиция согласно изобретению может вводиться субъекту, например, беременной женщине, для ослабления одного или нескольких симптомов, связанных с родами, таких как вагинальное кровотечение и разрыв маточных мембран.

Дополнительное терапевтическое средство, присутствующее в композиции для комбинированной терапии, может представлять собой, например, другое

токолитическое средство. Дополнительное токолитическое средство может представлять собой, например, антагонист рецептора окситоцина, такой как атосибан, ретосибан, барусибан, эпельсибан и ноласибан, а также один или большее количество их вариантов, составов, кристаллических форм или производных. Например, атосибан и его варианты описаны, например, в патенте США № 4504469 и 4402942, раскрытие каждого из которых включено в настоящую заявку в качестве ссылки. Ретосибан и его варианты описаны, например, в патенте США № 7514437; 8367673; 8541579; 8071594; 8357685; 8937179; и US 2016/0074413, раскрытие каждого из которых включено в настоящую заявку в качестве ссылки. Барусибан и его варианты описаны, например, в патенте США № 6143722; 7091314; 7816489; и US 2016/0175283, раскрытие каждого из которых включено в настоящую заявку в качестве ссылки. Эпельсибан и его варианты описаны, например, в патенте США № 7514437; 8367673; 8541579; 7550462; 7919492; 8202864; 8742099; 9408851; 8716286; и 8815856, раскрытие каждого из которых включено в настоящую заявку в качестве ссылки. Ноласибан и варианты, составы, и их кристаллические формы описаны, например, в патенте США № 7115754 и опубликованная заявка на патент США № 2015/0073032; 2015/0164859; и 2016/0002160, раскрытие каждого из которых включено в настоящую заявку в качестве ссылки.

В некоторых вариантах реализации, дополнительное токолитическое средство представляет собой бета-миметик, например, тербуталин, ритодрин, гексопреналин, альбутерол, фенотерол, нилидрин, или орципреналин. В некоторых вариантах реализации, дополнительное токолитическое средство представляет собой блокатор кальциевых каналов, например, дигидропиридин, например, нифедипин или никардипин. В некоторых вариантах реализации, дополнительное токолитическое средство представляет собой магниевую соль, например, сульфат магния. В некоторых вариантах реализации, дополнительное токолитическое средство представляет собой донор оксида азота, например, нитроглицерин.

В некоторых вариантах реализации, дополнительное терапевтическое средство представляет собой прогестерон или его вариант или производное, например, 17- α -гидроксипрогестерон капроат.

В некоторых вариантах реализации, дополнительное терапевтическое средство представляет собой кортикостероид. В некоторых вариантах реализации, кортикостероид представляет собой бетаметазон. В некоторых вариантах реализации, кортикостероид представляет собой дексаметазон. В некоторых вариантах реализации, кортикостероид представляет собой гидрокортизон.

В комбинированных лечених, дозировки одного или нескольких терапевтических соединений могут уменьшаться относительно стандартных дозировок при введении отдельно. Например, дозы могут определяться эмпирически из комбинаций и перестановок лекарственных средств или могут быть выведены квалифицированным специалистом в данной области техники.

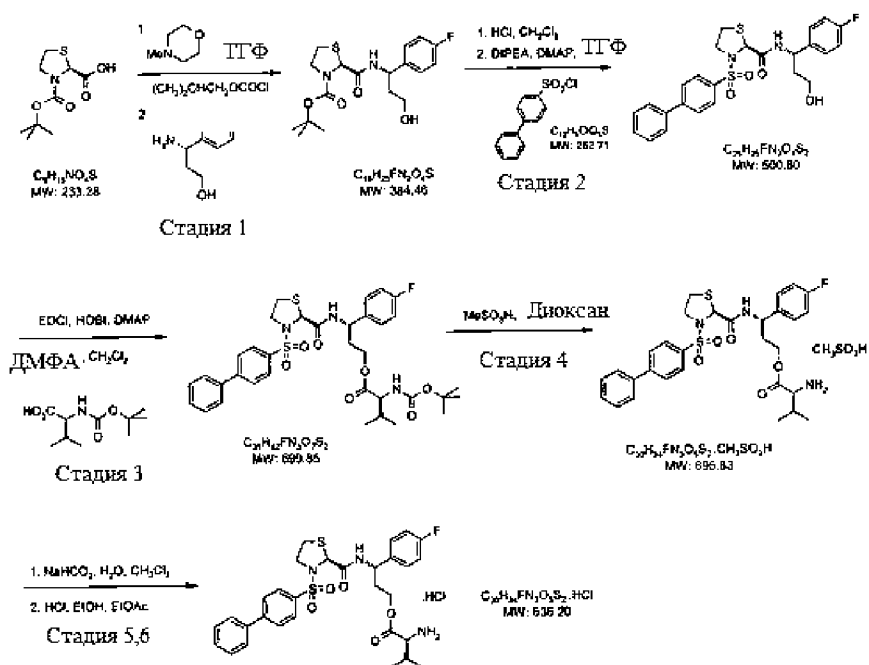
Примеры

Следующие примеры приведены для обеспечения квалифицированных специалистов в данной области техники описанием, как композиции и способы, раскрытые в настоящей заявке, могут использоваться, приготавливаться и оцениваться, и являются исключительно примерами реализации изобретения и не предназначены для ограничения объема изобретения, заявленного изобретателями.

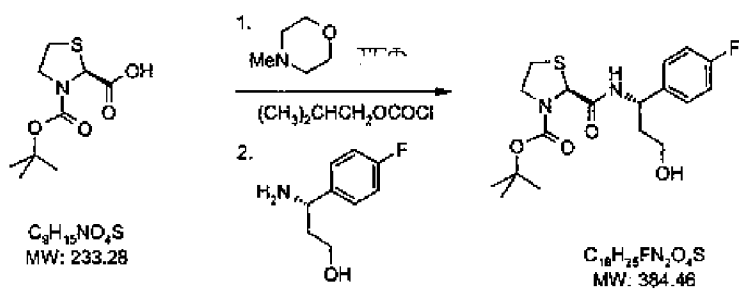
Пример 1. Приготовление соединения I и III

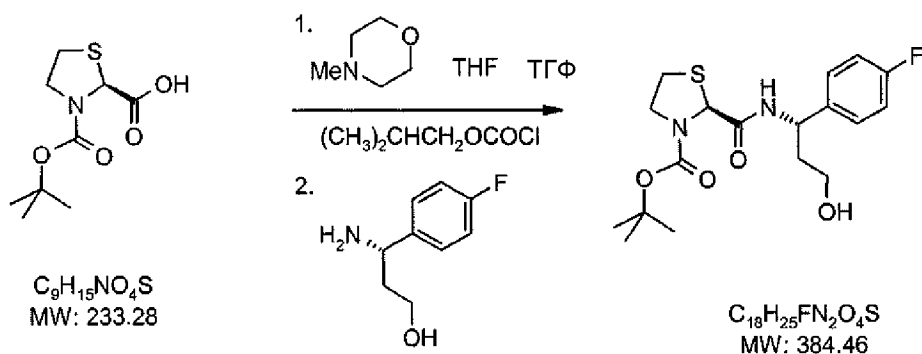
Соединение I, и его хлоридную соль (соединение III), приготавливали в соответствии со Схемой 1, представленной ниже. Этот пример будет описан для каждой из стадий, осуществляемых для синтеза соединения I, обозначенных как стадии 1-6.

Схема 1. Приготовление соединения I и его хлоридной соли



Стадия 1: Приготовление *tert*-бутилового эфира 2-[1-(4-фторфенил)-3-гидроксипропилкарбамоил]тиазолидин-3-карбоновой кислоты





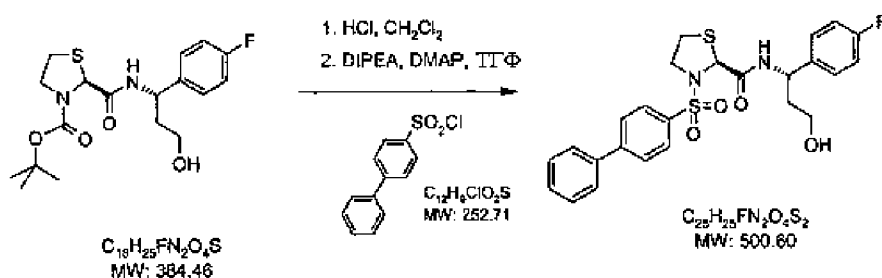
В колбу подходящего размера (сосуд А), добавляли 3-(бутоксикарбонил)-1,3-тиазолидин-(2*S*)-карбоновой кислоты (1 мас.), затем добавляли тетрагидрофуран и после этого компоненты колбы охлаждали до $-35^{\circ}C$ около до $-45^{\circ}C$. После этого в колбу добавляли *N*-метилморфолин (1,18 об.), при этом температуру поддерживали в диапазоне от $-30^{\circ}C$ до $-40^{\circ}C$. После этого в колбу добавляли изобутил хлорформиат (0,58 об.), при этом температуру поддерживали в диапазоне от $-30^{\circ}C$ до $-40^{\circ}C$.

В отдельный сосуд (сосуд В), добавляли (3*S*)-амино-3-(4-фторфенил)пропан-1-ол (0,76 мас.) и ТГФ и сосуд перемешивали до тех пор, пока не растворились крупные твердые вещества.

Раствор (3*S*)-амино-3-(4-фторфенил)пропан-1-ола из сосуда В затем добавляли в реакционный сосуд А, при этом температуру поддерживали в диапазоне от $-30^{\circ}C$ до $-40^{\circ}C$. Затем содержимому колбу позволяли нагреться до $15^{\circ}C$ - $25^{\circ}C$ в течение периода 1 ч - 24 ч. Реакционную смесь перемешивали при $15^{\circ}C$ - $25^{\circ}C$ до завершения реакции. Реакционную смесь концентрировали насухо, и затем к остатку добавляли этилацетат, после этого насыщенный водный хлорид аммония. Органическую фазу отделяли и промывали насыщенным водным раствором хлорида аммония. После этого органическую фазу отделяли и промывали насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия. Затем органическую фазу высушивали над сульфатом натрия, фильтровали, и фильтрат

концентрировали при 35° С - 40° С, до тех пор, пока содержание этилацетата не составляло ≤ 10% по весу (мас./мас.), получая *трет*-бутиловый эфир 2-[1-(4-фторфенил)-3-гидроксипропилкарбамоил]тиазолидин-3-карбоновой кислоты.

Стадия 2: Приготовление [1-(4-фторфенил)-3-гидроксипропил]-амида 3-(бифенил-4-сульфонил)тиазолидин-2-карбоновой кислоты



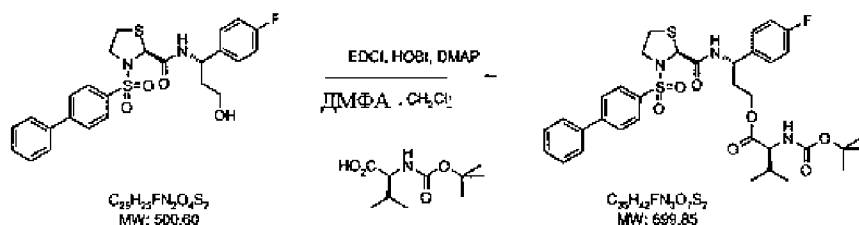
В колбу подходящего размера (сосуд А), добавляли *трет*-бутиловый эфир 2-[1-(4-фторфенил)-3-гидроксипропилкарбамоил]тиазолидин-3-карбоновой кислоты (1 мас.), после этого добавляли дихлорметан. После этого компоненты колбы охлаждали до -15° С - -20° С. Затем в колбу добавляли соляную кислоту (3,3 об.), при этом температуру поддерживали в диапазоне -15° С и -20° С до завершения реакции. После этого реакционную смесь охлаждали до -35° С - -40° С и к смеси добавляли тетрагидрофуран, при этом температуру поддерживали в диапазоне -30° С и -40° С. Затем к смеси добавляли *N,N*-диизопропилэтиламин (8,16 об.), при этом температуру поддерживали в диапазоне -15° С и -45° С. Затем в сосуд добавляли 4-диметиламинопиридин (0,032 мас.), при этом температуру поддерживали в диапазоне -15° С и -45° С.

В отдельный сосуд (сосуд В), добавляли 4-бифенилсульфонил хлорид (0,85 мас.), после этого ТГФ.

Раствор 4-бифенилсульфонилхлорида из сосуда В добавляли в реакционный

сосуд А, при этом температуру поддерживали в диапазоне -15°C и -45°C . Затем компонентам реакционной смеси позволяли нагреться до 15°C - 25°C в течение периода времени от 1 ч до 24 ч. После этого в колбу добавляли этилацетат, затем насыщенный водный раствор хлорида аммония. Органическую фазу отделяли и промывали насыщенным водным раствором хлорида аммония, после этого насыщенным водным раствором гидрокарбоната. Затем органическую фазу высушивали над сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при 35°C - 40°C до получения твердого остатка. Затем к остатку добавляли дихлорметан и смешивали при 30°C - 35°C . После упаривания, затем к остатку добавляли этилацетат, и взвесь переносили в подходящий сосуд. После этого перемешиваемую взвесь нагревали в колбе с обратным холодильником, и затем охлаждали до 0°C - 5°C . Осажденное твердое вещество собирали путем фильтрации. Фильтровальный осадок промывали этилацетатом, затем *трет*-бутилметиловым эфиром и фильтровальный осадок откачивали насухо в течение 1 ч - 24 ч в атмосфере азота, получая [1-(4-фторфенил)-3-гидроксипропил]-амид 3-(бифенил-4-сульфонил)тиазолидин-2-карбоновой кислоты.

Стадия 3А: Приготовление 3-{{3-(бифенил-4-сульфонил)тиазолидин-2-карбонил}амино}-3-(4-фторфенил)-3-пропилового эфира 2-*трет*-бутоксикарбониламино-3-метилмасляной кислоты



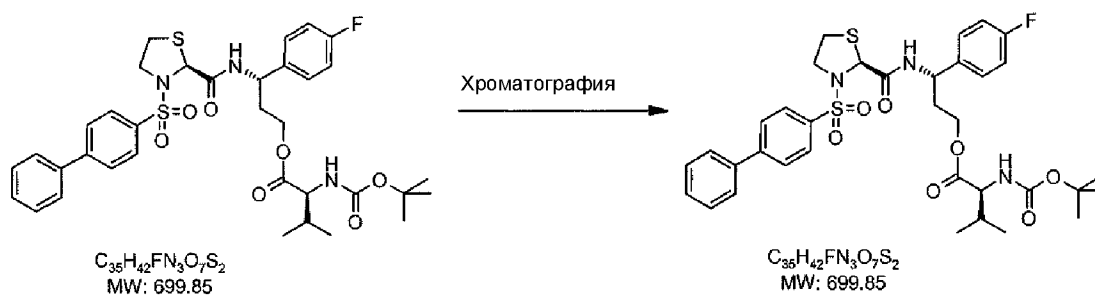
В колбу подходящего размера (сосуд А), добавляли Вос-L-валин (0,48 мас.), дихлорметан, и *N,N*-диметилформаид и смесь затем перемешивали в атмосфере азота 15° С - 25° С. После этого в сосуд добавляли 1-гидроксibenзотриазол (НОВt, 0,3 мас.) и 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодииид гидрохлорид (EDC1, 0,42 мас.), при этом температуру поддерживали при 15° С - 25° С. Затем смесь перемешивали при 15° С - 25° С до тех пор, пока все твердые вещества не растворялись, получая раствор А.

В отдельный сосуд (сосуд В), добавляли [1-(4-фторфенил)-3-гидроксипропил]амид 3-(бифенил-4-сульфонил)тиазолидин-2-карбоновой кислоты (1,0 мас.), дихлорметан, и *N,N*-диметилформаид, и затем смесь перемешивали при 15° С - 25° С в атмосфере азота. Затем в сосуд добавляли 4-диметиламинопиридин (0,27 мас.), при этом температуру поддерживали в диапазоне 15° С - 25° С. Смесь перемешивали при этой температуре, до тех пор пока все твердые вещества не растворялись (обычно 5 - 15 минут), получая раствор В.

Раствор А затем добавляли к раствору В, при этом температуру поддерживали в диапазоне 15° С - 30° С. Смесь перемешивали при этой температуре до завершения реакции. Реакционную смесь концентрировали для удаления летучих растворителей. Затем в колбу добавляли этилацетат, после этого 10% мас./мас. водный раствор лимонной кислоты. Водную фазу отделяли и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промывали смесью 10% мас./мас. водного раствора лимонной кислоты и добавляли насыщенный водный раствор хлорида натрия, затем насыщенный водный раствор хлорида аммония, насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия и насыщенный водный раствор хлорида натрия. Затем органическую фазу высушивали над сульфатом магния, фильтровали, и фильтровальный осадок промывали этилацетатом. Фильтраты концентрировали до тех пор, пока не получали твердый остаток, получая неочищенный 3-{{3-(бифенил-4-сульфонил)тиазолидин-2-карбонил}амино}-3-(4-фторфенил)-3-пропиловый эфир 2-

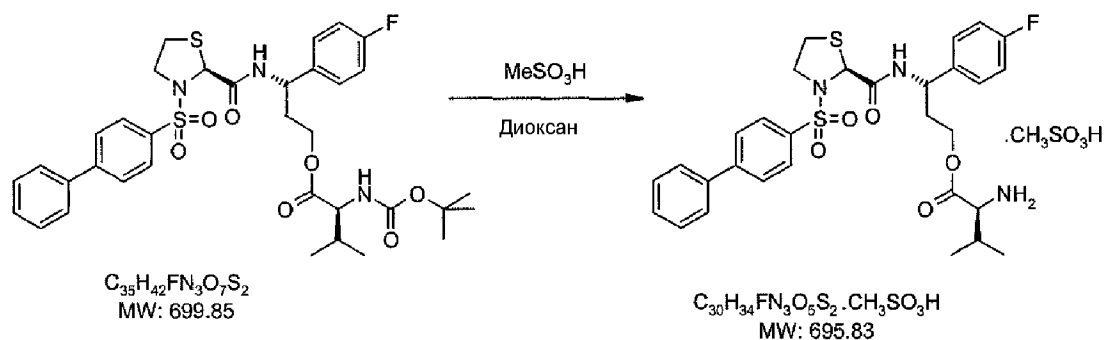
трет-бутоксикарбониламино-3-метилмасляной кислоты.

Стадия 3В: Очистка 3-{[3-(бифенил-4-сульфонил)тиазолидин-2-карбонил]амино}-3-(4-фторфенил)-3-пропилового эфира 2-*трет*-бутоксикарбониламино-3-метилмасляной кислоты



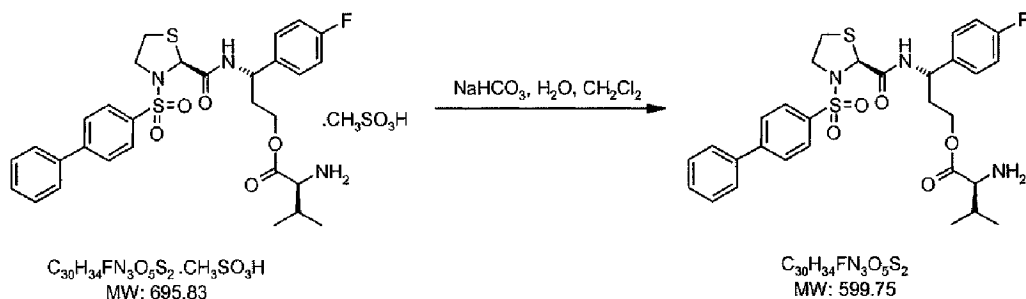
Для очистки 3-{[3-(бифенил-4-сульфонил)тиазолидин-2-карбонил]амино}-3-(4-фторфенил)-3-пропилового эфира 2-*трет*-бутоксикарбониламино-3-метилмасляной кислоты, неочищенный продукт (1 мас.) и дихлорметан смешивали в сосуде до тех пор, пока все твердые вещества не растворились. Затем раствор загружали на диоксид кремния, после этого добавляли дихлорметан. Продукт элюировали с помощью этилацетат:гептаны. Фракции, содержащие продукт, объединяли и концентрировали насухо в вакууме при температуре водной бани 35° С - 40° С, получая очищенный 3-{[3-(бифенил-4-сульфонил)тиазолидин-2-карбонил]амино}-3-(4-фторфенил)-3-пропиловый эфир 2-*трет*-бутоксикарбониламино-3-метилмасляной кислоты.

Стадия 4: Приготовление метансульфоната 3-{[3-(бифенил-4-сульфонил)тиазолидин-2-карбонил]амино}-3-(4-фторфенил) пропилового эфира 2-амино-3-метилмасляной кислоты



В колбу подходящего размера, добавляли 3-{{3-(бифенил-4-сульфонил)тиазолидин-2-карбонил}амино}-3-(4-фторфенил)-3-пропиловый эфир 2-*tert*-бутоксикарбониламино-3-метилмасляной кислоты (1 мас.), после этого добавляли 1,4-диоксан и смесь перемешивали в атмосфере азота. После этого добавляли метансульфоновую кислоту (0,18 мас.), и содержимое колбы нагревали до 68° С - 73° С. Реакцию перемешивали при этой температуре до завершения реакции с помощью ¹H ЯМР анализа. После этого реакционную смесь охлаждали до 35° С - 40° С и концентрировали насухо при этой температуре. Затем остаток растворяли в ТГФ и концентрировали насухо при 35° С - 40° С. Это цикл азео-высушивания повторяли до тех пор, пока содержание 1,4-диоксана не составляли меньше, чем 1,0% мас./мас., получая метансульфонат 3-{{3-(бифенил-4-сульфонил)тиазолидин-2-карбонил}амино}-3-(4-фторфенил) пропилового эфира 2-амино-3-метилмасляной кислоты.

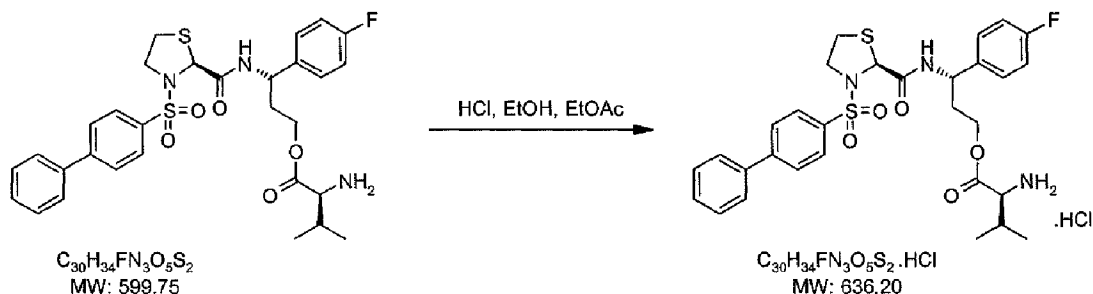
Стадия 5: Приготовление 3-{{3-(бифенил-4-сульфонил)тиазолидин-2-карбонил}амино}-3-(4-фторфенил) пропилового эфира 2-амино-3-метилмасляной кислоты (Соединение I)



В колбу подходящего размера, добавляли метансульфонат пропилового эфира 2-амино-3-метилмасляной кислоты 3-{{3-(бифенил-4-сульфонил)тиазолидин-2-карбонил}амино}-3-(4-фторфенил) (1 мас.), затем добавляли дихлорметан. После этого компоненты колбы охлаждали до 5° С - 15° С. К смеси добавляли водный раствор гидрокарбоната натрия, при этом температуру поддерживали в диапазоне 5° С и 25° С. После этого фазы разделяли, и органическую фазу повторно добавляли в сосуд, затем добавляли насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия, при этом температуру поддерживали при 5° С - 25° С. После этого водный и органические слои разделяли, и органическую фазу высушивали над сульфатом магния, фильтровали, и фильтровальный осадок промывали дихлорметаном. Затем объединенные органические слои концентрировали насуху при 40° С - 45° С до тех пор, пока содержимое дихлорметана не составляло ≤ 2% мас./мас., получая пропиловый эфир 2-амино-3-метилмасляной кислоты 3-{{3-(бифенил-4-сульфонил)тиазолидин-2-карбонил}амино}-3-(4-фторфенил) (соединение I).

Стадия 6: Приготовление гидрохлорида пропилового эфира 2-амино-3-метилмасляной кислоты 3-{{3-(бифенил-4-сульфонил)тиазолидин-2-

карбонил]амино}-3-(4-фторфенил) (Соединение III)



В колбу подходящего размера, добавляли воду (1,66 об.), затем добавляли соляную кислоту (0,18 об.), и температуру смеси довели до 15° С - 25° С. Затем раствор фильтровали, и фильтровальный раствор добавляли в колбу подходящего размера (сосуд А), затем добавляли этанол и этилацетат. Полученную смесь перемешивали в атмосфере азота при 15° С - 25° С по меньшей мере в течение 5 минут.

В сосуд подходящего размера (сосуд В), добавляли пропиловый эфир 2-амино-3-метилмасляной кислоты 3-{{3-(бифенил-4-сульфонил)тиазолидин-2-карбонил]амино}-3-(4-фторфенил) (1 мас.), затем добавляли этанол. После этого содержимое колбы перемешивали для растворения всех твердых веществ и получения прозрачного раствора.

Раствор из сосуда В затем добавляли в сосуд А, при этом температуру поддерживали при 15° С - 25° С. Перемешиваемую смесь охлаждали до 0° С - 5° С и перемешивали при этой температуре в течение 50 - 70 минут. Твердое вещество собирали путем фильтрации и фильтровальный осадок откачивали насухо в атмосфере азота по меньшей мере в течение 12 часов, получая неочищенный гидрохлорид 3-{{3-(бифенил-4-сульфонил)тиазолидин-2-карбонил]амино}-3-(4-фторфенил) пропилового эфира 2-амино-3-метилмасляной кислоты.

Пример 2. Фармакодинамические свойства соединения I и его солей

Неклиническая фармакология

Соединение I и его соли быстро превращаются в соединение II после введения в желудочно-кишечный тракт. Соединение II является конкурентным и обратимым антагонистом рецептора простагландина F2 α (FP2 α рецептор человека $K_i=6$ нМ), которое находится в процессе разработки для контроля преждевременных родов путем ингибирования преждевременных маточных сокращений. Эффективная фармакология (токолитический эффект) была показана на модели спонтанной маточной активности у беременных крыс на поздней стадии беременности.

Фармакология in vitro

Эффективность ингибирования соединения I и соединения II на рецептор простагландина F2 α оценивали путем анализа аффинности этих соединений для рекомбинантного FP рецептора, экспрессируемого в клетках HEK293-EBNA. Результаты показали высокую аффинность связывания соединения I и соединения II с рецептором человека (см. Таблицу 2).

Селективность соединения II тестировали по отношению ко всем восьми подтипам рецепторов простагландина. Селективность была около 10 раз относительно рецептора 2 простагландина E (EP2) и больше, чем в 100 раз по отношению к другим рецепторам. Тестирование эффекта 1 мкМ соединения II относительно панели сайтов связывания 50 рецепторов, каналов и ферментов показало высокую селективность для FP.

Функциональную характеристику соединения II на FP человека осуществляли в трансфектированных HEK293-EBNA клетках. Соединение II также способно дозо-зависимым образом ингибировать синтез IP3 с IC₅₀ значением 60 нМ. При добавлении отдельнл к FP/HEK293-EBNA клеткам, соединение II, тестируемое вплоть до 10 мкМ, не индуцирует какого-либо синтеза IP3, что указывает на отсутствие у соединения активности агониста.

Фармакология in vivo

Токолитические эффекты соединения I и соединения II исследовали на модели самопроизвольной маточной активности на поздних терминах (19-21 дней гестации) анестезированных беременных крыс (Kawarabayashi и др. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 175:1348-1355 (1996) и Shinkai и др. *J. Pharm. Pharmacol.* 52:1417-1423 (2000)). Вкратце, беременных на поздней стадии крыс анестезировали уретаном. Один рог беременной матки освобождали и полиэтиленовый катетер, несущий на конце латексную камеру, заполненную солевым раствором, вставляли в полость матки. Катетер присоединяли к амплифицирующей /записывающей системе с помощью пневмодатчика. Возрастающие дозы соединения I (в виде мезилатной соли) или соединения II перорально вводили или инъецировали путем 10-ти минутной в/в инфузии. Для в/в введения, сократительную активность матки количественно определяли путем расчета AUC на протяжении 10-ти минутного периода инъецирования.

Вариации в процентах значений AUC относительно самопроизвольного маточного ответа, наблюдаемого после введения каждого соединения, рассчитывали путем сравнения со значением, записанным перед введением первой дозы (исходный уровень). Влияние соединения I или соединения II оценивали путем сравнения значения давления в полости матки перед и после лечения. Для перорального введения, применяли аналогичный вычислительный метод обработки данных в различные временные точки после лечения. Статистические различия между лечеными группами в каждую временную точку определяли с использованием однофакторного ANOVA с последующим критерием Тьюки. Оба соединения, которые вводили внутривенно или перорально, способны заметно уменьшать самопроизвольные маточные сокращения около на 40-50% (максимальный эффект, полученный при введении дозы 30 мг/кг внутривенным путем и 60 мг/кг пероральным путем). Внутривенная активность была

сопоставимой или незначительно выше, чем такая у токолитического средства атосибана, лицензированного в Европейском Союзе.

Ингибирующий эффект после перорального введения имеет быстрое начало (5-15 минут после введения) и оставался на поддерживаемом уровне вплоть до конца периода наблюдения 3 часа. (Фигура 3)

С помощью однократной пероральной дозы, существенное ингибирование маточных сокращений достигают в дозе 30 мг/кг.

Таким образом, с помощью фармакологических исследований *in vitro* было показана высокая аффинность соединения I и соединения II для рецептора FR человека. При введении внутривенным или пероральным путем, эти соединения способны существенно уменьшать самопроизвольные маточные сокращения около на 40-50% при исследовании на модели самопроизвольной маточной активности на поздней стадии беременности (19-21 дней гестации) анестезированных беременных крыс.

Пример 3. Кристаллические решетки солей соединения I

В этом примере описаны эксперименты создания и характеристики кристаллических солевых форм соединения I.

Сущность

Было определено, что мезилатная соль соединения I является аморфной согласно XRPD. Попытки кристаллизовать материал были безуспешными. Свободное основание синтезировали из мезилатной соли и использовали для приготовления различных солей. Кристаллическую гидросульфатную соль получали непосредственно из синтезированной соли. Три соли кристаллизовали, используя смеси различных растворителей и методики кристаллизации: гидрохлорид, фумарат и дигидрофосфат. Полагают, что гидрохлоридная соль проявляет низкую гигроскопичность, увеличенную стабильность при повышенной

относительной влажности (ОВ), и представляет собой единичную кристаллическую форму при кристаллизации из различных отличающихся экспериментальных условиях.

Кристаллическую HCl соль получали в двух экспериментах упаривания и с суспензией. В каждом случае наблюдали одинаковую картину XRPD. На основании термических данных, материал имел некоторое количество остаточного растворителя, а возможная точка плавления составляла около 146-147°C. Вероятно, при плавлении происходит частичное разложение. Гидрохлоридная соль была негигроскопичной на основании данных баланса влаги.

Кристаллическая гидросульфатная соль, вероятно, сольватируется и разлагается выше около 100°C. Материал был стабильным при относительных влажностях вплоть до около 65%.

Кристаллическая дигидрофосфатная и fumarатная соль были гигроскопичными при около 65% ОВ. Попытки промышленного получения солей были неуспешными вследствие высокой лабораторной влажности. Таким образом, только частичная характеристика доступна для этих солей.

Гидрохлоридная, гидросульфатная и fumarатная соль проявляют сравнимые растворимости в воде (ниже 1 мг/мл, см. Фигуру 8).

Экспериментальная часть

Анализы с помощью порошковой рентгеновской дифракции, описанные в настоящей заявке, осуществляли на Shimadzu XRD-6000 порошковом рентгеновском дифрактометре, используя Cu K α излучение. Прибор оборудован длинной тонкофокусной рентгеновской трубкой. Напряжение и силу тока на трубке устанавливали на 40 кВ и 40 мА, соответственно. Дивергенцию и щели рассеивания устанавливали на 1° и приемную щель устанавливали на 0,15 мм. Дифрагированные лучи определяли с помощью NaI сцинтилляционного детектора. Использовали тета-два тета непрерывное сканирование при 3 °/мин (0,4 с/0,02°

шаг) до 2,5 - 40 °2θ. Кремниевый стандарт анализировали каждый день для контроля настроек прибора. Образцы анализировали с помощью кремниевого держателя образцов.

Анализы порошковой рентгеновской дифракции, описанные в настоящей заявке, также осуществляли на Inel XRG-3000 дифрактометре, оборудованном изогнутым позиционно-чувствительным детектором с диапазоном 2θ 120°. Данные в реальном времени собирали, используя Cu Kα излучения, начиная около при 4 °2θ при разрешении 0,03 °2θ. Напряжение и силу тока на трубке устанавливали на 40 кВ и 30 мА, соответственно. Щель монохроматора устанавливали 5 мм путем 160 мкм. Диаграммы представляли от 2,5 до 40 °2θ. Образцы приготавливали для анализа путем упаковывания их в тонкостенные стеклянные капилляры. Каждый капилляр устанавливали на гониометрическую головку, которая переводилась в двигательный режим для возможности вращения капилляра при измерении и записи параметров. Образцы анализировали в течение 5 или 10 минут. Калибровку прибора осуществляли ежедневно с помощью силиконового сравнительного стандарта.

ДСК анализы, описанные в настоящей заявке, осуществляли на TA Instruments дифференциальном сканирующем калориметре 2920. Прибор калибровали, используя индий в качестве эталонного материала. Образцы помещали в стандартный алюминиевый ДСК тигель, тигель зажимали и вес точно записывали. Образцы уравнивали при 25 °С и нагревали при продувании азотом при скорости 10 °С/мин вплоть до 350 °С. Метал индия использовали в качестве калибровочного стандарта.

TG анализы, описанные в настоящей заявке, осуществляли термогравиметрическом анализаторе TA Instruments 2950. Стандарты для калибровки представляли собой никель и ALUMEL™. Образцы помещали в алюминиевую кювету для образцов и вставляли в TG термошкаф. Образцы сначала

уравновешивали при 25 °С, затем нагревали под поток азота при скорости нагревания 10°С/минуту вплоть до 350 °С.

Спектры растворов ¹Н ядерного магнитного резонанса (ЯМР), описанных в настоящем изобретении, записывали при температуре окружающей среды с помощью спектрометра Varian UNITYINOVA-400 при ¹Н ларморовской частоте 399,8 МГц. Образцы растворяли в метанол-*d*4, метиленхлорид-*d*2, или хлороформ-*d*3. Спектры получали с ¹Н шириной импульсов 7,8 или 8,6 мкс, временем экспозиции 2,50 секунды, 5-ти секундной задержкой между сканированиями, шириной спектра 4095 или 6400 Гц с 20474 или 32000 данными наблюдений, и 16 или 40 совместно-объединенными сканированиями. Сигнал свободной индукции (FID) осуществляли, используя программное обеспечение Varian VNMR 6.1C с 65536 точками и экспоненциальным фактором уширения линий 0,2 Гц для улучшения отношения сигнал/шум. Спектры сравнивали с внутренним стандартно тетраметилсиланом (TMS) при 0,0 м.д. или пиком остаточного растворителя.

FT-рамановский спектр, описанный в настоящей заявке, записывали на FT-Raman 960 или 860 спектрометре (Thermo Nicolet). В этом спектрометре используют длину волн возбуждения 1064 нм. Около 0,5-0,7 Вт Nd:YVO₄ лазерного порошка использовали для облучения образцов. Спектры Рамана измеряли с помощью детектора индий-галлий-арсенид (InGaAs). Образцы приготавливали для анализа путем помещения материала в стеклянный капилляр и затем в покрытый золотом капиллярный держатель во вспомогательном устройстве. В целом 256 сканирований образцов собирали от 3600 до 100 см⁻¹ при спектральном разрешении 4 см⁻¹, используя аподизацию Хаппа-Гензеля. Калибровку по длинам волн осуществляли, используя серу и циклогексан.

Данные поглощения/десорбции влаги (МВ) собирали на VTI SGA-100 Vapor Sorption Analyzer. Данные сорбции и десорбции собирали в диапазоне от 5% до 95% относительной влажности (ОВ) при 10% ОВ интервалах при продувке азотом. Образцы не высушивали перед анализом. Критериями равновесия, используемыми

для анализа, была менее 0,0100% изменений веса за 5 минут, с максимальным временем уравнивания 3 часа, если весовой критерий не соблюдался. Данные не корректировали относительно начального содержания влаги в образцах. NaCl и PVP использовали в качестве стандартов для калибровки.

Приготовление соединения I

Многочисленные попытки были предприняты для получения свободного основания соединения I из мезилатной соли, результаты этого описаны на Фигуре 4. Изначально, один эквивалент гидроксида натрия использовали на эквивалент соли. Протонный ЯМР указывал на наличие пиков метансульфоновой кислоты. Полную реакцию получали, если мезилатную соль в метилхлориде и растворе NaOH в воде смешивали при соотношении 1:2 соль: основание. Органический слой отделяли после нескольких промывок и упаривали. Полученный пастообразный или вязкий маслянистый материал высушивали в вакууме, получая аморфное твердое вещество. Свободное основание анализировали путем ^1H ЯМР и спектроскопии Рамана (Фигура 15 и Фигура 16, соответственно). В последующих исследованиях скрининга солей использовали свободное основание в качестве исходного вещества (обобщенные результаты представлены на Фигурах 5-7).

Отбор солей соединения I

Приготавливали двенадцать солей соединения I. Кристаллическая гидросульфатная соль осаждалась путем добавления около 25 молярного избытка серной кислоты к раствору свободного основания в ацетоне. Полагают, что другие соли со стадии синтеза не способны к двойному лучепреломлению путем микроскопии или аморфные согласно XRPD (Фигуры 5-7). Бензолсульфонатные, цитратные, этансульфонатные, гидрохлоридные, гидросульфатные и сульфатные соли анализировали с помощью протонного ЯМР.

Эксперименты по кристаллизации на солях соединения I обобщены на Фигурах 5-7. Кристаллизовали следующие соли: гидрохлорид, fumarat, и дигидрофосфат.

Хлоридную соль кристаллизовали из 1:1 смеси ацетон: толуол, смеси метилхлорид: этиловый простой эфир, и ацетоновой суспензии. Аналогичную картину XRPD наблюдали во всех экспериментах и обозначали как форма A (Фигура 7). Кристаллическую fumarатную соль получали путем медленного упаривания из 1:1 раствора метанол: толуол. Рентгеновская дифракционная картина обозначена как картина B. Гидросульфатная и дигидрофосфатная соль проявляют очень сходные картины XRPD (обозначены как картина X). Противоионы HSO_4^- и H_2PO_4^- сходны по размерам и небольшие по сравнению с молекулой свободного основания, таким образом, сходные кристаллические структуры вполне вероятны для гидросульфатной и дигидрофосфатной соли. При попытках кристаллизовать мезилатную соль получали вязкие или стеклообразные твердые материалы.

Характеристики свободного основания и мезилатной соли соединения I

Протонный ЯМР спектр свободного основания проявил два дублета около при 1 м.д., что соответствует метильным группам валинового фрагмента. Метильные группы находятся на хиральном углеродном центре и, следовательно, не являются эквивалентами в протонном ЯМР. Два дублета для метильных групп наблюдаются для следующих солей соединения I: бесилат, цитрат, эсилат, гидросульфат (более перекрывающий) и сульфат (более перекрывающий). В ^1H ЯМР спектре мезилатной соли и хлоридной соли, дублет при ~ 1 м.д. соответствует шести атомам водорода, что возникает при полном перекрытии двух дублетов метильных групп (Фигура 13 и Фигура 21).

Эксперимент гомоядерного разъединения ^1H ЯМР на свободное основание подтвердил метин (CH) водород мультиплет около при 2 м.д. (Фигура 18). ^1H ЯМР

спектр свободного основания, записанный при отсутствии предварительного облучения любой метильной группы представлено внизу на Фигуре 18. Облучение каждой метильной группы (сверху, посередине) приводит к упрощенному метиновому мультиплету с таким же количеством линий (5). Если два дублета соответствуют различным диастереоизомерам, то будут наблюдаться два типа мультиплетов, исходный и упрощенный.

Характеристика хлоридной соли соединения I (соединение III)

Кристаллическую хлоридную соль анализировали путем термических техник, ^1H ЯМР и автоматизированный анализ сорбции/десорбции влаги. Эндотерма около при $147\text{ }^\circ\text{C}$ в ДСК проявляется более широко, чем она типично наблюдается для эндотермы плавления. Потерю веса около 4% наблюдали от 25 до $160\text{ }^\circ\text{C}$ (анализ образца ацетоновой взвеси, Фигура 20). ^1H ЯМР хлоридной соли соответствовал структуре (Фигура 21). Тем не менее, данные не могут коррелировать с потерей веса в термических анализах, поскольку анализировали различные образцы (медленное упаривание 1:1 смеси ацетон: толуол). Хлоридную соль из ацетоновой взвеси высушивали в вакууме около при $50\text{ }^\circ\text{C}$ в течение 1 дня. Полученный образец был сходным с исходной солью согласно XRPD (Фигура 22). Термические данные представлены на Фигуре 23. На основании сравнения термических данных, высушенный материал имел более низкие потери в диапазоне от 25 до $100\text{ }^\circ\text{C}$ (0,2% отн. 0,6% для исходной хлоридной соли) и 100 и $160\text{ }^\circ\text{C}$ (2,5% отн. 3,5%) (Фигура 24). Это указывало на то, что некоторая часть растворителя была удалена при вакуумной сушке. Тем не менее, эндотерма около при $146\text{-}147\text{ }^\circ\text{C}$ в ДСК все еще была широкой (Фигура 25). Частичное разложение возможно происходит при плавлении (примечание: исходное разложение и соответствующая потеря веса в TG).

Хлоридная соль соединения I не переходит в жидкое состояние через 2 дня около при 95% ОВ. Данные сорбции/десорбции влаги обобщены на Фигуре 27 и

представлены на Фигурах 26 и 28. Минимальную потерю веса наблюдали при уравнивании при 5% ОВ. Около 0,9% увеличение веса происходило при сорбции от 5 до 95% относительной влажности. Образец проявлял около 0,7% потеря веса при десорбции. XRPD анализ на пост-МВ образце проявлял рентгеновскую дифрактограмму, сходную с таковой для исходного вещества (Фигура 29).

Характеристика гидросульфатной и сульфатной соли соединения I

Приготавливали обе соли: гидросульфатную и сульфатную соль соединения I. Гидросульфатная соль осаждалась из раствора ацетона свободного основания путем добавления около 25 молярного избытка серной кислоты. Было обнаружено, что осадок является кристаллическим согласно XRPD (Фигура 38). Термические данные для гидросульфатной соли представлены на Фигуре 32. Широкая эндотерма около при 68 °C соответствует потере веса около 1% и, вероятно, обусловлена десольватацией (дегидратацией). Разложение происходит при более высоких температурах. Она переходит в жидкое состояние через 3 дня около при 65% ОВ (Фигура 32). Сульфатную соль приготавливали, используя два эквивалента свободного основания на один эквивалент кислоты. Попытки кристаллизовать сульфатную соль соединения I были безуспешными (Фигуры 5-7).

Гидросульфатную и сульфатную соль анализировали с помощью протонного ЯМР (Фигура 33 и Фигура 34). На ЯМР спектрах различий не наблюдали. Например, полагают, что метильные группы валинового фрагмента имеют различное связывание.

Характеристика дигидрофосфатной соли соединения I

Дигидрофосфатную соль кристаллизовали из смеси 1:1 метилэтилкетон: *n*-бутилацетат (Фигуры 5-7). Она проявляет рентгеновскую дифрактограмму, сходную к таковой гидросульфатной соли (Фигура 43). Характеристика

дигидрофосфатной соли ограничена XRPD вследствие потери образца при анализе. Попытки приготовить дополнительные количества кристаллической соли были unsuccessful. Низкокристаллический материал получали при первой попытке (Фигуры 5-7). При перекристаллизации низкокристаллической соли получали вязкое твердое вещество. Материал оставался вязким после высушивания в вакууме. Лабораторная влажность составляла около 62% ОВ при кристаллизации в промышленном масштабе и, вероятно, повреждает материал благодаря его гигроскопичности. Дополнительных попыток кристаллизации дигидрофосфатной соли не предпринимали.

Характеристика фумаратной соль соединения I

Небольшое количество фумаратной соли кристаллизовали из смеси метанол: толуол 1:1 (Фигуры 5-7). Попытки получить в промышленном масштабе кристаллическую соль осуществляли при лабораторной влажности около 62% ОВ и были unsuccessful. Получали большинство маслянистых материалов, хотя присутствовало некоторое количество кристаллического твердого вещества путем микроскопии. При высушивании вязкого твердого вещества в вакууме получали практически аморфный материал. Первоначально приготовленную кристаллическую соль использовали для затравочных экспериментов. Тем не менее, не получали кристаллических материалов. Гигроскопическую природу фумаратной соли подтверждали в исследованиях относительной влажности.

Полагают, что фумаратная соль более чувствительна к влаге. Кристаллическая соль была стабильной около при 43 и 53% относительной влажности, и начинала переходить в жидкое состояние в течение первого дня около при 65% ОВ. Желтое масло образовывалось через 3 дня при 65% ОВ (около 4% увеличения влажности).

Выводы

Было обнаружено, что мезилатная соль соединения I является аморфной согласно XRPD. Попытки кристаллизовать материал были неуспешными.

Свободное основание соединения I синтезировали из мезилатной соли и использовали для приготовления 12 солей. Кристаллическую гидросульфатную соль получали непосредственно из синтезируемой соли. Три соли кристаллизовали, используя смеси различных растворителей и методики кристаллизации: гидрохлорид, фумарат и дигидрофосфат. Полагают, что хлоридная соль является наилучшим кандидатом для дальнейшей разработки. Кристаллическая гидросульфатная соль, вероятно, сольватируется и разлагается выше около 100°C. Материал был стабильным при относительных влажностях вплоть до около 65%. Кристаллическую HCl соль получали в двух экспериментах упаривания и эксперимента с суспензией. Наблюдали аналогичную картину XRPD. На основании термических данных, материал имел некоторое количество остаточного растворителя; а возможная точка плавления составляла около 146-147°C. Вероятно, при плавлении происходит частичное разложение. Хлоридная соль была негигроскопичной на основании данных баланса влаги. Кристаллическая дигидрофосфатная и фумаратная соль были гигроскопичными около при 65% ОВ. Попытки промышленного получения солей были неуспешными вследствие высокой лабораторной влажности. Таким образом, только частичная характеристика доступна для этих солей.

Пример 4. Мониторинг проницаемости в Caco-2 клетки мезилатной соли соединения I

Биодоступность перорально вводимых лекарственных средств главным образом зависит от способности проникать через кишечные барьеры. Caco-2 клетки, имеющие происхождение из аденокарциномы ободочной кишки человека, адаптированные J. Fogh для их способности достигать высокой степени

дифференциации энтероцитов, могут использоваться в качестве модели *in vitro* для исследования транспорта лекарственных средств через кишечный эпителий. Эти клетки образуют монослой поляризованных эпителиальных клеток при выращивании на покрытой коллагеном поликарбонатной мембране. Монослой дифференцированных клеток представляет собой релевантную модель для эпителия тонкого кишечника. Процесс дифференциации, начинающийся при слиянии клеток, приводит к образованию кисточковой каймы с хорошо развитыми микроворсинками, тесными апикальными соединениями, и поляризованным распределением мембранных компонентов, включая ферменты, рецепторы, транспортные системы, ионные каналы и липидные молекулы.

Целью исследования являлось на первом этапе оценка неспецифического связывания соединений I в тестируемой системе на основании Caco-2 клеток (без клеток) и, на втором этапе, оценка превращения соединения I в соединение II и определение того факта, опосредуется ли транспорт соединения I через монослой Caco-2 клеток Pgp1 транспортным белком.

Материалы

Клеточную линию Caco-2 (клетки аденокарциномы ободочной кишки человека) получали из контролируемых клеточных банков (Biosearch S.p.A, Джеренцано -Италия). Модифицированную по способу Дульбекко среду Игла (DMEM), эмбриональную телячью сыворотку, раствор заменимых аминокислот, L-Глутамин 200 мМ, Раствор Пенициллин/Стрептомицин, раствор Трипсин-EDTA без кальция и магния получали от Celbio (Милан, Италия). HEPES, сбалансированный солевой раствор Хенкса (HBSS), фосфатно-солевой буфер Дульбекко (PBS), Диметилсульфоксид (DMCO), Глицин-Саркозин (Gly-Sar) получали от Sigma (Милан, Италия).

Экспериментальная часть

Клетки Сасо-2 культивировали в DMEM, дополненной 10% эмбриональной телячьей сывороткой, 2% L-Глутамином 200 мМ и 1% раствором заменимых аминокислот.

Клетки хранили замороженными в криопробирках в жидком азоте, в виде клеточной суспензии объемом 1 мл в эмбриональной телячьей сыворотке, содержащей 10% ДМСО. Клетки, используемые для экспериментов, выдерживали в культуре не больше одного месяца.

При необходимости, замороженные флаконы Сасо-2 клеток быстро размораживали при 37°C на водяной бане путем осторожного завихрения вплоть до полузавершенного оттаивания. После этого клеточную суспензию добавляли по каплям к 10 мл среды для культивирования клеток. После этого клеточную суспензию центрифугировали в течение 7 минут при 900-1000 об./мин, супернатант удаляли и осадок клеток после центрифугирования восстанавливали в среде и распределяли в колбы, содержащие среду объемом 75 см². Колбы инкубировали при 37°C в атмосфере 5 % CO₂. Клетки серийно субкультивировали до получения почти сплошных монослоев. Среду из каждой колбы удаляли и монослой промывали с помощью 10-15 мл забуференной фосфатом среды Дульбекко (PBS).

Раствор трипсин-EDTA раствор добавляли к клеточному монослою, инкубировали при 37° С и нарезали аккуратно через интервалы для сдвигания клеток. Полностью отсоединенный и дезагрегированный клеточный монослой подтверждали путем исследования под микроскопом. Затем клетки ресуспендировали в 10 мл полной среды и центрифугировали в течение 7 минут при 900-1000 об./мин. Супернатант отбрасывали; клетки ресуспендировали в культуральной среде и высевали при $2,5 \times 10^5$ клеток/мл в колбы 175 см².

Клетки из колб почти сплошных культур отсоединяли и дезагрегировали путем обработки трипсином, как описано выше. Клетки ресуспендировали в

культуральной среде и подсчитывали количество клеток. Клеточную суспензию разводили средой до получения около 1×10^6 клеток/мл и 300 мкл клеточной суспензии помещали на апикальный компартмент Transwell (диаметр 6,5 мм, размер пор 0,4 мкм). 600 мкл клеточной среды помещали в базолатеральный компартмент. Планшеты инкубировали при 37° С в увлажненной атмосфере 5 % CO₂ на воздухе в течение 15-21 дней, заменяя среду каждый 48-72 часов.

Целостность каждого монослоя Caco-2 клеток оценивали с помощью трансэпителиального электрического сопротивления (TEER), как перед началом эксперимента, так и после окончания времени инкубирования. TEER, выраженный в виде Ом \times см², измеряли в Transwells, используя Millicell-ERS (Millipore). Монослой считали дифференцированным, если значение TEER было больше, чем 800 Ом \times см².

Целостность каждого монослоя Caco-2 клеток оценивали после окончания времени инкубирования с помощью люцифера жёлтого. После эксперимента Transwells промывали два раза транспортирующим буфером. 200 мкл люцифера жёлтого при концентрации 100 мкМ в HBSS распределяли в апикальный компартмент, в то время как 400 мкл HBSS добавляли в базолатеральный компартмент. Transwells инкубировали при 37° С в течение 1 часа. Количество люцифера жёлтого определяли в базолатеральном компартменте при длине волны 535 нм относительно стандартной кривой люцифера жёлтого в таком же солевом растворе, используя спектрофотометр для анализа микропланшет (EG & G WALLAC). Монослой считали неповрежденным, если обнаруживали <1% Люцифера жёлтого в базолатеральном компартменте.

Оценка неспецифического связывания в бесклеточном transwell

Неспецифическое связывание и восстановление оценивали в бесклеточном. Соединение I тестировали при 1,5, 3 и 6 мкМ в двух повторах в бесклеточном transwell. Тестирование осуществляли в рН градиенте между апикальным и

базолатеральным компартментом. Апикальный компартмент (донор) имел буфер с 6,5, в то время как базолатеральный компартмент (получатель) имел буфер с рН 7,4. Пробы отбирали в следующее время: 60 и 120 минут для базолатерального компартмента (получатель) и 120 минут для апикального компартмента (донор). Полученные образцы анализировали с помощью ЖХ-МС, оба компонента, соединение I и соединение II мониторили для оценки процента восстановления.

Оценку стабильности соединения I и соединения II

Стабильность обоих компонентов, соединения I и соединения II оценивали при проведении теста. Эти соединения растворяли в HBSS буфере (конечная концентрация 1% ДМСО) при концентрациях 1,5, 3 и 6 мкМ. Аликвоты каждого раствора отбирали в момент времени ноль (t=0) для оценки исходных концентраций соединений. Растворы инкубировали при 37°C для продолжительного эксперимента транспорта. Аликвоту каждого раствора отбирали при окончании эксперимента (t=120) для оценки конечных концентраций соединения I и соединения II. Пробы анализировали путем ЖХ-МС.

Оценка двунаправленной проницаемости соединения I

Соединение I растворяли в HBSS буфер (1% ДМСО конечная концентрация) при концентрациях 1,5, 3 и 6 мкМ. Каждую концентрацию /время отбора образца прогоняли в лунках в двух повторах. Тестирование осуществляли в градиенте рН: апикальный компартмент (слизистый) осуществляли при рН 6,5, базолатеральный компартмент (серозный) осуществляли при рН 7,4.

Транспорт с апикального в базолатеральном направлении (A→B, слизистый в серозный): 200 мкл каждой концентрации соединения I добавляли в апикальный компартмент и 400 мкл HBSS добавляли в базолатеральный компартмент. Планшеты инкубировали при 37°C. Аликвоту базолатерального компартмента

отбирали через 60 и 120 минут ($t=60$ и $t=120$). Аликвоту апикального компартмента отбирали в начальное время ($t=0$) и через 120 минут. ($t=120$).

Транспорт с базолатерального в апикальном направлении ($B \rightarrow A$, серозный в слизистый): 400 мкл каждой концентрации соединения I добавляли в базолатеральный компартмент и 200 мкл HBSS добавляли в апикальный компартмент. Планшеты инкубировали при 37°C . Аликвоту апикального компартмента отбирали через 60 и 120 минут ($t=60$ и $t=120$). Аликвоту базолатерального компартмента отбирали в начальное время ($t=0$) и через 120 минут. ($t=120$). Все образцы анализировали с помощью ЖХ-МС, контролируя оба компонента, соединение I и появление соединения II.

Оценка двунаправленной проницаемости соединения II

Соединение II растворяли в HBSS буфер (1% ДМСО конечная концентрация) при концентрациях 1,5, 3 и 6 мкМ. Каждую концентрацию /время отбора образца прогоняли в лунках в двух повторах. Тестирование осуществляли в градиенте рН: апикальный компартмент (слизистый) осуществляли при рН 6,5, базолатеральный компартмент (серозный) осуществляли при рН 7,4.

Транспорт с апикального в базолатеральном направлении ($A \rightarrow B$, слизистый в серозный): 200 мкл каждой концентрации соединения II добавляли в апикальный компартмент и 400 мкл HBSS добавляли в базолатеральный компартмент. Планшеты инкубировали при 37°C . Аликвоту базолатерального компартмента отбирали через 60 и 120 минут ($t=60$ и $t=120$). Аликвоту апикального компартмента отбирали в начальное время ($t=0$) и через 120 минут. ($t=120$).

Транспорт с базолатерального в апикальном направлении ($B \rightarrow A$, серозный в слизистый): 400 мкл каждой концентрации соединения II добавляли в базолатеральный компартмент и 200 мкл HBSS добавляли в апикальный компартмент. Планшеты инкубировали при 37°C . Аликвоту апикального компартмента отбирали через 60 и 120 минут ($t=60$ и $t=120$). Аликвоту

базолатерального компартмента отбирали в начальное время ($t=0$) и через 120 минут. ($t=120$). Все образцы анализировали с помощью ЖХ-МС, контролируя соединение II.

Ингибирование транспорта слизистый→серозный соединения I с помощью PerT1 субстрата (Gly-Sar)

Дифференцированные клетки предварительно обрабатывали в течение 30 минут с помощью 10 мМ Gly-Sar для блокирования активного транспортера PerT1.

Соединение I растворяли в HBSS буфер (1% ДМСО конечная концентрация) при концентрациях 1,5, 3 и 6 мкМ. Каждую концентрацию /время отбора образца прогоняли в лунках в двух повторах. Тестирование осуществляли в градиенте pH: апикальный компартмент (слизистый) осуществляли при pH 6,5, базолатеральный компартмент (серозный) осуществляли при pH 7,4.

Транспорт с апикального в базолатеральном направлении (A→B, слизистый в серозный): 200 мкл каждой концентрации соединения I добавляли в апикальный компартмент и 400 мкл HBSS добавляли в базолатеральный компартмент.

Планшеты инкубировали при 37°C. Аликвоту базолатерального компартмента отбирали через 60 и 120 минут ($t=60$ и $t=120$). Аликвоту апикального компартмента отбирали в начальное время ($t=0$) и через 120 минут. ($t=120$). Все образцы анализировали с помощью ЖХ-МС, контролируя оба компонента, соединение I и появление соединения II.

Аналитические определения

Концентрации соединения II и соединения I в образцах после инкубирования определяли с помощью метода высокоэффективной жидкостной хроматографии /масс-спектрометрии (ЖХ/МС), описанном в приложениях (раздел 7.1) без какого-либо дополнительного разведения.

Результаты

Значения предварительных экспериментов TEER монослоев Caco-2 клеток использовались в диапазоне от 850 до 1160 $\Omega \times \text{см}^2$, что указывает на конфлюэнтный монослой с плотными контактами. После окончания экспериментов, значения TEER снижались в среднем на 170 $\Omega \times \text{см}^2$ (от 680 до 990 $\Omega \times \text{см}^2$) без влияния на целостность монослоя клеток. Тест с люцифером жёлтым подтвердил целостность всех монослоев после экспериментов, фактически, обнаруживаемое количество люцифера жёлтого в базолатеральных компартментах после экспериментов всегда было <1% во всех лунках. На Фигуре 55 описаны данные, полученные в тесте на неспецифическое связывание для соединения I. В тестируемых условиях соединение I доказано восстанавливается в апикальном компартменте при всех тестируемых дозах. Соединение I не обнаруживается в базолатеральном компартменте при любой тестируемой дозе. Неспецифическое связывание соединения I исключено. Соединение II не обнаруживается в любом компартменте. На Фигуре 55 описаны данные, получены в исследовании стабильности для соединения I и соединения II. Оба соединения доказано являются стабильными в тестируемых условиях: HBSS буфер (2% ДМСО конечная концентрация) при 37°C в течение 60 и 120 минут. На Фигурах 56а-56е представлены данные, полученные в исследовании двунаправленной проницаемости для соединения I. Это соединение не проходит через монослой клеток. В исследовании транспорта с апикального в базолатеральном направлении соединение I не обнаруживается в получающем компартменте как через 60 минут, так и через 120 минут, в то время как возрастающие концентрации соединения II были обнаружены после окончания эксперимента в базолатеральный компартменте. Процентные значения прохождения соединения II описаны в таблице. После окончания эксперимента транспорта с апикального в базолатеральном направлении, в апикальном компартменте наблюдали низкий перенос соединения I, в то время как были

обнаружены повышенные концентрации соединения II (высокий перенос). Возрастающие концентрации соединения II через 120 минут в апикальном компартменте могут быть объяснены присутствием вне- и внутриклеточных эстераз в Caco-2 клетках, способных деэстерифицировать соединения (Kern и др. J. Agric. Food Chem. 51: 7884-7891 (2003)). При исследовании транспорта с базолатерального в апикальном направлении соединения I не обнаружено в получающем компартменте, в то время как были обнаружены низкие соединения II. Таким образом, соединение I, вероятно, переносится и транспортируется в виде соединения II через Caco-2 монослой. На Фигурах 57а-57е представлены данные, полученные в исследовании двунаправленной проницаемости для соединения II. Это соединение проявило высокое процентное соотношение прохождения с апикального в базолатеральном направлении и низкую скорость проницаемости с базолатерального в апикальный компартмент. Рассчитывали Papp, поскольку концентрация в донорных компартментах была известна. Соединение II имеет хорошее пассивное прохождение через Caco-2 монослой. Утечки не обнаруживали. На Фигурах 58а-58с представлены данные, полученные в исследовании ингибирования, в котором монослой Caco-2 клеток предварительно обрабатывали с помощью 10 мМ Gly-Sar (для насыщения PerT1 переносчик). Соединение I не было обнаружено в получающем компартменте, в то время как наблюдали прохождение соединения II. Процентные значения прохождения не являются линейными в этом эксперименте.

Обсуждение

В этом исследовании оценивали и исключали неспецифическое связывание соединения I в тестируемой системе Caco-2 клеток (без клеток). Соединение I было стабильным в тестируемых условиях. Превращение соединения I в соединение II оценивали и подтверждали в исследовании двунаправленной проницаемости. Соединение I не проходит через монослой клеток в тестируемых условиях. Таким

образом, вероятно, соединение I переносится и транспортируется в виде деэстерифицированного соединения II через монослой Caco-2 клеток.

В исследовании двунаправленной проницаемости соединение II проявило хорошее пассивное прохождение через монослой Caco-2 клеток. Не было обнаружено подтверждений того, что соединение II может быть субстратом для эффлюксного переносчика.

Тестирование с предварительной обработкой с помощью Gly-Sar (для насыщения PerT1 переносчика) показало отсутствие прохождения соединения I и норму прохождения соединения II. Вероятно, транспорт соединения I через монослой Caco-2 клеток не опосредуется PerT1.

Эти эксперименты указывают на то, что абсорбция соединения I и его солей в кишечнике не опосредуется белковым Pept1 переносчиком. Вместо этого, вышеприведенные результаты свидетельствуют о том, что соединение I деэстерифицируется с помощью окружающих эстераз в тонком кишечнике и впоследствии пассивно проникает через эпителий тонкого кишечника. Это соединение I и его соли не являются субстратами для Pept1, что является неожиданным и фармакологически благоприятным свойством. Pept1 является рН-независимым со-переносчиком, для которого известно опосредование абсорбции различных сложных эфиров валината, как описано, например, в Vig и др., Adv. Drug Deliv. Rev. 65:1370-1385 (2013), раскрытие которой включено в настоящую заявку путем ссылки. Pept1 проявляет широкую субстратную специфичность, что подтверждается структурным разнообразием соединений, которые транспортируются через кишечный эпителий с помощью этого белка. Неожиданно, несмотря на присутствие функциональных групп сложного эфира валината, соединение I и его соли не зависят от этого переносчика для абсорбции через эпителий тонкого кишечника. Это является благоприятным свойством, так как Соединение I и его соли таким образом не конкурируют с природными субстратами Pept1, например, пептидными питательными веществами, за

связывание и транспорт с помощью этого белка. Предпочтительно, соединения I и его соли превращаются *in vivo* в форму, которая легко абсорбируется способом, независимым от энергии и локального протонного градиента. Это является неожиданным свойством, связанным с высокой водной растворимостью соединения I и его солей, что совместно обеспечивает благоприятный фармакокинетический профиль, благодаря которому эти терапевтические средства легко растворяются в водной окружающей среде и, в свою очередь, превращаются в форму, способную к независимой от переносчика абсорбции.

Пример 5. Комбинированная терапия, включающая дополнительное токолитическое средство

Соединение I или его соль, например, соединение III, могут вводиться субъекту, например, человеку, в комбинации с одним или более дополнительными средствами, например, антагонистом рецептора окситоцина, бетамиметиком, блокатором кальциевых каналов, магниевой солью, или донором оксида азота, например, для уменьшения частоты маточных сокращений и для задержки начала родов.

Квалифицированный специалист в данной области техники может вводить соединение I или его соль, например, соединение III, одновременно с, в виде смеси с, или отдельно от антагониста рецептора окситоцина. Типичные антагонисты рецептора окситоцина для применения в сочетании с композициями и способами согласно изобретению включают атосибан, ретосибан, барусибан, эпельсибан и ноласибан, или его вариант, препарат, кристаллическую форму, или производное. Например, соединение I или его соль, например, соединение III, может вводиться перед, после, или одновременно с ноласибаном, или его вариантом, препаратом, кристаллической формой, или производным, для задержки начала родов у субъекта, например, на один или больше дней или недель, например, от около 1 дня до около 16 недель (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 дней, или около 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, или 16 недель).

Дополнительно или альтернативно, квалифицированный специалист в данной области техники может вводить соединение I или его соль, например, соединение III, одновременно с, в виде смеси с, или отдельно от бетамиметика, например, бетамиметиком, описанным в настоящей заявке. Например, соединение I или его соль, например, соединение III, может вводиться перед, после, или одновременно с бетамиметиком, описанным в настоящей заявке или известным в данной области для задержки начала родов у субъекта, например, на один или больше дней или недель, например, от около 1 дня до около 16 недель (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 дней, или около 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, или 16 недель).

Дополнительно или альтернативно, квалифицированный специалист в данной области техники может вводить соединение I или его соль, например, соединение III, одновременно с, в виде смеси с, или отдельно от блокатора кальциевых каналов, например, блокатором кальциевых каналов, описанным в настоящей заявке. Например, соединение I или его соль, например, соединение III, может вводиться перед, после, или одновременно с блокатором кальциевых каналов, описанным в настоящей заявке или известным в данной области для задержки начала родов у субъекта, например, на один или больше дней или недель, например, от около 1 дня до около 16 недель (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 дней, или около 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, или 16 недель).

Дополнительно или альтернативно, квалифицированный специалист в данной области техники может вводить соединение I или его соль, например, соединение III, одновременно с, в виде смеси с, или отдельно от магниевой соли, например, сульфатом магния. Например, соединение I или его соль, например,

соединение III, может вводиться перед, после, или одновременно с сульфатом магния для задержки начала родов у субъекта, например, на один или больше дней или недель, например, от около 1 дня до около 16 недель (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 дней, или около 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, или 16 недель).

Дополнительно или альтернативно, квалифицированный специалист в данной области техники может вводить соединение I или его соль, например, соединение III, одновременно с, в виде смеси с, или отдельно от донора оксида азота, например, нитроглицерина. Например, соединение I или его соль, например, соединение III, может вводиться перед, после, или одновременно с нитроглицерином для задержки начала родов у субъекта, например, на один или больше дней или недель, например, от около 1 дня до около 16 недель (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 дней, или около 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, или 16 недель).

Дополнительно или альтернативно, квалифицированный специалист в данной области техники может вводить соединение I или его соль, например, соединение III, одновременно с, в виде смеси с, или отдельно от прогестерона или его производного или варианта, например, производным или вариантом, описанным в настоящей заявке или известным в данной области техники. Например, соединение I или его соль, например, соединение III, может вводиться перед, после, или одновременно с прогестероном или его вариантом или производным, описанным в настоящей заявке или известным в данной области для задержки начала родов у субъекта, например, на один или больше дней или недель, например, от около 1 дня до около 16 недель (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 дней, или около 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, или 16 недель).

Пример 6. Токолитические эффекты соединения I и их фармацевтически приемлемых солей в комбинации с нифедипином и атосибаном на моделях преждевременных родов у мышей

Для исследования терапевтических эффектов соединения I в комбинации с блокатором кальциевых каналов или антагонистом рецептора окситоцина на животных моделях преждевременных родов, первобеременных мышей CD-1 лечили с помощью установленных индукторов родов в раннем гестационном возрасте 17 дней и после этого вводили различные дозы хлоридной соли соединения I (соединение III; 10 мг/кг, 30 мг/кг, или 100 мг/кг, каждое вводили перорально) отдельно или в комбинации с нифедипином (5 мг/кг, вводимым перорально) или атосибаном (300 мг/кг, вводимым подкожно). Токолитические эффекты оценивали путем измерения времени от индукции до рождения первого малыша для каждой мыши в леченной и контрольных группах, времени от времени индукции до завершения родов для всех мышей в каждой группе, и жизнеспособность потомков среди мышей в каждой группе. Индукторами преждевременных родов, используемых в этом исследовании, были RU486 (также обозначаемый как мифепристон), стероидный антипрогестин, который способствует раскрытию шейки матки и стимулирует усиление сократительной способности матки и чувствительность к простагландинам, и липополисахарид (LPS), медиатор воспаления.

Для индукции родов в раннем гестационном возрасте, единичную дозу RU486 вводили каждой мыши подкожно в количестве 2,5 мг/кг ($t=0$). Мыши, леченные с помощью LPS, получали единичную внутривентральную инъекцию LPS в количестве 2 мг/кг ($t=0$). Атосибан вводили CD-1 мышам путем подкожной инъекции в дозе 300 мг/кг в два различных сайта. Эти инъекции осуществляли в 5 часов ($t=5$) и 29 часов ($t=29$) после лечения с применением индуцирующего агента RU486 или LPS. Нифедипин вводили CD-1 мышам перорально в дозе 5 мг/кг через 5 часов ($t=5$), 19 часов ($t=19$), 29 часов ($t=29$), и 43 часов ($t=43$) после лечения с

применением индуцирующего агента RU486 или LPS. Соединение III вводили CD-1 мышам перорально в дозе либо 10 мг/кг, 30 мг/кг, или 100 мг/кг через 5 часов (t=5), 19 часов (t=19), 29 часов (t=29), и 43 часов (t=43) после лечения с применением индуцирующего агента RU486 или LPS. После индукции с применением RU486 или LPS и последующего введения атосибана, нифедипина и/или соединения III, группы мышей подвергали непрерывному визуальному контролю для оценки времени, прошедшего между индукцией и рождения первого малыша для каждой мыши, а также пропорции мышей в каждой группе, в которых наступали роды в зависимости от времени. Жизнеспособность рожденных плодов в каждой группе оценивали с помощью гидростатической легочной жизненной пробы.

Способность RU486 и LPS индуцировать преждевременные роды была подтверждена, так как лечение CD-1 мышей с помощью RU486 в гестационном возрасте 17 дней приводило к среднему времени родов около 21 часов после индукции (t=21; рассчитанное среднее значение=21 ± 1,00 час), в то время как CD-1 мыши, леченные с помощью LPS, в гестационном возрасте 17 дней проявляли среднее время родов около 26 часов после индукции (t=26; рассчитанное среднее значение=26 ± 2,34 часов). В отличие от этого, роды в срок у CD-1 мышей происходят в гестационном возрасте от около 19 дней до около 21 дней, более чем через 50 часов после 17 дня гестации. Среди мышат, рожденных от мышей, получавших RU486, 96% родились живыми, и 48% мышат, рожденных от мышей, леченных с помощью LPS, родились живыми (Фигуры 60 и 61). 3% мышей, леченных с помощью RU486, были исключены из этого исследования вследствие смерти или умерщвления во время исследования; 34% мышей, леченных с помощью LPS, были исключены из этого исследования вследствие смерти или умерщвления во время исследования.

Во время исследования, было показано, что лечение с применением нифедипина отдельно индуцирует существенное повышение среднего времени до

родов по сравнению с наполнителем ($23,53 \pm 0,99$ часов относительно $21,19 \pm 1,00$ часа; Фигура 65) у мышей, леченных с помощью RU486. Лечение с применением нифедипина отдельно дополнительно способствует повышению среднего времени до родов и существенно повышает фракционную жизнеспособность потомков у мышей, леченных с помощью LPS, по сравнению с наполнителем ($90,39\% \pm 5,34\%$ относительно $48,20\% \pm 16,45\%$; Фигуры 68 и 69). Введение атосибана сходно приводит к повышению среднего времени до родов у мышей, леченных с помощью LPS (Фигура 70).

Было обнаружено, что соединение III способствует повышению среднего времени до родов по сравнению с наполнителем у мышей, леченных с помощью RU486 (Фигуры 65 и 67). В особенности, мыши, леченные с помощью RU486, которым вводили соединение III перорально в дозе 30 мг/кг и 100 мг/кг, проявляли повышение время до родов по сравнению с наполнителем ($p=0,0871$ и $p=0,0601$, соответственно). Дополнительно, введение соединения III мышам, леченным с помощью LPS, приводит к дозозависимому повышению фракционированной жизнеспособности потомков ($69,41\% \pm 15,76\%$ жизнеспособности, наблюдаемой в ответ на введение 100 мг/кг соединения III относительно $48,20\% \pm 16,45\%$ наблюдаемой в ответ на введение наполнителя; Фигура 68).

Комбинация нифедипина и соединения III приводила к особенно выраженному токолитическому эффекту (Фигуры 65 и 69). Пероральное введение нифедипина (5 мг/кг) и соединения III (100 мг/кг) мышам, леченным с помощью RU486, приводила к очевидному синергетическому эффекту, так как эта комбинация индуцирует существенное повышение среднего времени до родов по сравнению с наполнителем ($27,91 \pm 0,35$ часов относительно $21,19 \pm 1,00$ часов), такая же дозировка нифедипина отдельно ($27,91 \pm 0,35$ часов относительно $23,53 \pm 0,99$ часов), и такая же дозировка соединения III отдельно ($27,91 \pm 0,35$ часов относительно $23,70 \pm 0,60$ часов). Дополнительно, пероральное введение нифедипина (5 мг/кг) и соединения III (10 мг/кг) мышам, леченным с помощью

LPS, приводила к существенному повышению среднего времени до родов относительно группы, леченной с применением 10 мг/кг соединения III отдельно ($31,01 \pm 1,89$ часов относительно $23,98 \pm 0,66$ часов). Пероральное введение 10 мг/кг соединения III в комбинации с 5 мг/кг нифедипина также способствует повышению жизнеспособности рожденных плодов у мышей, леченных с помощью LPS, по сравнению с мышами, которым вводили такую же дозировку соединения III отдельно ($94,23\% \pm 3,68\%$ относительно $57,90\% \pm 14,89\%$) и относительно мышей, которым вводили наполнитель отдельно ($94,23\% \pm 3,68\%$ относительно $48,20\% \pm 16,45\%$; Фигура 68).

Комбинация атосибана и соединения III дополнительно потенцирует токолитический эффект каждого соединения, используемого отдельно. Подкожное введение атосибана (300 мг/кг) и пероральное введение соединения III (100 мг/кг) мышам, леченым с помощью LPS, индуцирует существенное повышение среднего времени до родов относительно мышей, которым вводили наполнитель отдельно ($33,23 \pm 2,95$ часов относительно $26,17 \pm 1,98$ часов) и относительно мышей, которым вводили такую же дозировку атосибана отдельно ($33,23 \pm 2,95$ часов относительно $28,41 \pm 2,99$ часов; Фигура 71). Эта комбинация также проявляет свойство повышать фракционную жизнеспособность потомков по сравнению с мышами, которых лечили наполнителем отдельно, такой же дозировкой атосибана отдельно, или такой же дозировкой соединения III отдельно (Фигура 70).

Это исследование дополнительно иллюстрирует токолитический эффект соли FP антагониста соединения I на двух различных животных моделях преждевременных родов и подтверждает применение соединения I и его соли для лечения и предотвращения преждевременных родов независимо от биохимической этиологии, лежащей в их основе. Это исследование дополнительно поддерживает применение FP антагонистов, например, соединения I и его солей (например, соединения III) в комбинации по отдельности с антагонистом кальциевых каналов и антагонистом рецептора окситоцина для предотвращения преждевременных

родов. Применение соединения III в комбинации по отдельности с нифедипином и атосибаном существенно превышает терапевтические эффекты индивидуальных компонентов, и демонстрирует, что соединение I и его соли, например, соединение III, может синергизировать с дополнительными токолитическими средствами.

Пример 7. Токолитические эффекты соединения II в комбинации с нифедипином, атосибаном и ноласибаном на образцах ткани человека

Для исследования терапевтических эффектов соединений II, активного метаболита соединения I и его солей (таких как соединение III), в комбинации с антагонистами рецептора окситоцина и блокаторами кальциевых каналов, биопсии эндометрия получали от родивших в срок, преждевременно родивших женщин, которых родоразрешали путем кесарево сечения. Одной из целей этого исследования было охарактеризовать эффекты соединения II, отдельно и в комбинации с дополнительными токолитическими средствами, на частоту, амплитуду пика и продолжительность сокращений миометрия, а также на работу, выполненную на сокращение, и общую работу, выполненную при всех сокращениях. Для этого, эксперименты осуществляли с использованием DMT Myograph 800 MS (ADINSTRUMENTS™) в оксигенированном растворе Кребса с программным обеспечением ADI Powerlab, которое облегчает одновременное измерение многих препаратов мышц параллельно.

Эксперименты на биопсиях эндометрия инициировали путем предоставления возможности сокращений гладким мышцам для установления исходных значений в течение по меньшей мере 20 минут. После этого периода времени, записывали исходные измерения частоты самопроизвольных сокращений, амплитуды пика, продолжительности, работу, выполненную на сокращение, и общую работу, выполненную при всех сокращениях. После этого, образцы биопсии эндометрия обрабатывали с помощью ДМСО контроля, соединения II, атосибана, нифедипина, комбинации соединения II и атосибана, или комбинации соединения

II и нифедипина. После этого измеряли эффекты этих агентов на частоту, амплитуду, и продолжительность, а также на работу, выполненную при сокращении миометрия, в течение последующего 10-ти минутного периода. Затем образцы миометрия загружали путем добавления возрастающих концентраций вещества, стимулирующего сокращения, например, окситоцина, PGF2 α , или PGE2, в течение последовательных 10-ти минутных интервалов, и измеряли частоту сокращений, амплитуду пика, продолжительность, работу, выполненную на сокращение, и общую работу, выполненную при всех сокращениях, соответственно. Окситоцин, PGF2 α , и PGE2 каждый представляет собой различные модуляторы сократительной способности матки и преждевременных родов. Окситоцин непосредственно индуцирует сокращение маточного миометрия и повышает синтез и высвобождение сократительных простагландинов из маточного эндометрия и децидуальной оболочки. Окситоцин также вовлечен в способствование продукции простагландинов в клетках миометрия посредством потенцирования циклооксигеназы 2 (COX-2). Было показано, что простагландины PGF2 α и PGE2 индуцируют измерения цервикального канала и возбуждают сократительную способность матки, два ключевых события в физиологии родов и родоразрешения. Активация FP рецептора в миометрии человека с помощью PGF2 α приводит к повышению внутриклеточной концентрации кальция, что, в свою очередь, приводит к сокращению гладкомышечных клеток матки. Таким образом, другой целью исследования было оценить способность соединения II ослаблять сократительную активность матки, индуцированную тремя различными биохимическими средствами.

Результаты этих экспериментов свидетельствуют о том, что соединение II отдельно способно подавлять, как PGF2 α -индуцированную, так и OT-индуцированную сократительную способность миометрия в зависимости от дозы (Фигуры 72 и 73). Кроме того, в данном случае было открыто, что соединение II проявляет неожиданный синергетический эффект на уменьшение сократительной

способности миометрия при использовании в комбинации с антагонистом рецептора окситоцина атосибаном (Фигура 76) и блокатором кальциевых каналов нифедипином (Фигура 78). Неожиданно, дозы соединения II, которые проявляют более низкую эффективность для уменьшения сократительной способности миометрия, при использовании при отсутствии дополнительного токолитического средства (такие как 60 нМ, Фигуры 72 и 73) проявляют сильное повышение ингибирующей активности при комбинировании с атосибаном (Фигура 76) и нифедипином (Фигура 78). Аналогичным образом, было обнаружено, что дозы атосибана (6 нМ, Фигуры 74 и 75) и нифедипина (6 нМ, Фигура 77) являются субоптимальными для уменьшения сократительной способности миометрия при использовании при отсутствии соединения II, проявляют неожиданное повышение протисократительной эффективности при комбинировании с соединением II (Фигуры 76 и 78). Эти данные свидетельствуют о том, что соединение II способно синергизировать с дополнительными токолитическими средствами, например, антагонистами рецептора окситоцина и блокаторами кальциевых каналов, для подавления сократительной активности матки, что может приводить к преждевременным родам.

Дополнительно к подавлению сократительной способности миометрия, токолитические эффекты соединения II также подтверждают способность этого средства ослаблять экспрессию нижерасположенных провоспалительных генов в биопсиях эндометрия и амниона человека (Фигуры 79 и 80). Вестерн-блоты осуществляли для характеристики способности соединения II, отдельно и в комбинации с дополнительными токолитическими средствами, модулировать экспрессию различных белков в образцах миометрия и амниона, выделенных из родивших в срок, преждевременно родивших женщин, которых родоразрешали путем кесарева сечения. Результаты этих исследований свидетельствуют о том, что соединение II способно уменьшать экспрессию различных провоспалительных белков, и проявляет неожиданный синергизм при использовании в комбинации с

ноласибаном относительно уменьшения экспрессии СОХ-2.

В совокупности, данные, полученные из этих экспериментов, свидетельствуют о том, что соединение II способно подавлять активность гладких мышц, которая может приводить к преждевременным родам, что индуцируется различными модуляторами сократительной способности матки. Кроме того, соединение II проявляет неожиданный синергетический эффект по отношению к ослаблению маточных сокращений при использовании в комбинации с антагонистами рецептора окситоцина и блокаторами кальциевых каналов. Этот синергизм проявляется как на уровне активности гладких мышц, таких и на уровне уменьшения экспрессии провоспалительного гена в биопсиях миометрия и амниона, и проявляют различные преимущества, обеспечения соединения II в комбинации с одним или несколькими дополнительными токолитическими средствами субъекту, нуждающемуся в лечении, например, субъекту, у которого начинаются или есть риск развития преждевременных родов.

Другие варианты реализации

Все публикации, патенты и патентные заявки, указанные в настоящей заявке, включены в нее в качестве ссылки таким образом, если бы каждая независимая публикация или патентная заявка была специфически и индивидуально включена в качестве ссылки.

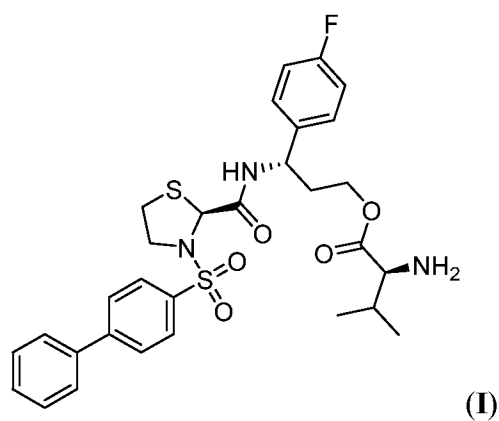
Несмотря на то, что изобретение было описано с использованием его специфических вариантов реализации, подразумевается, что возможны дальнейшие модификации и настоящее описание предназначено для того, чтобы охватывать любые вариации, применения или адаптации изобретения, следуя, в целом, принципам изобретения и включая такие отклонения от изобретения, которые подпадают под известную или общепринятую практику в области, к которой относится изобретение, и могут применяться в существенным характерным признакам, изложенным ранее в настоящей заявке, и в дальнейшем, охватываются

объемом пунктов формулы изобретения.

Другие варианты реализации охватываются пунктами формулы изобретения.

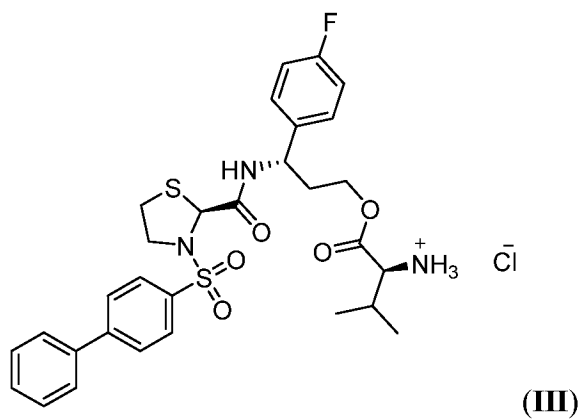
ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I)



или его фармацевтически приемлемая соль.

2. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что указанное соединение представлено формулой (III).

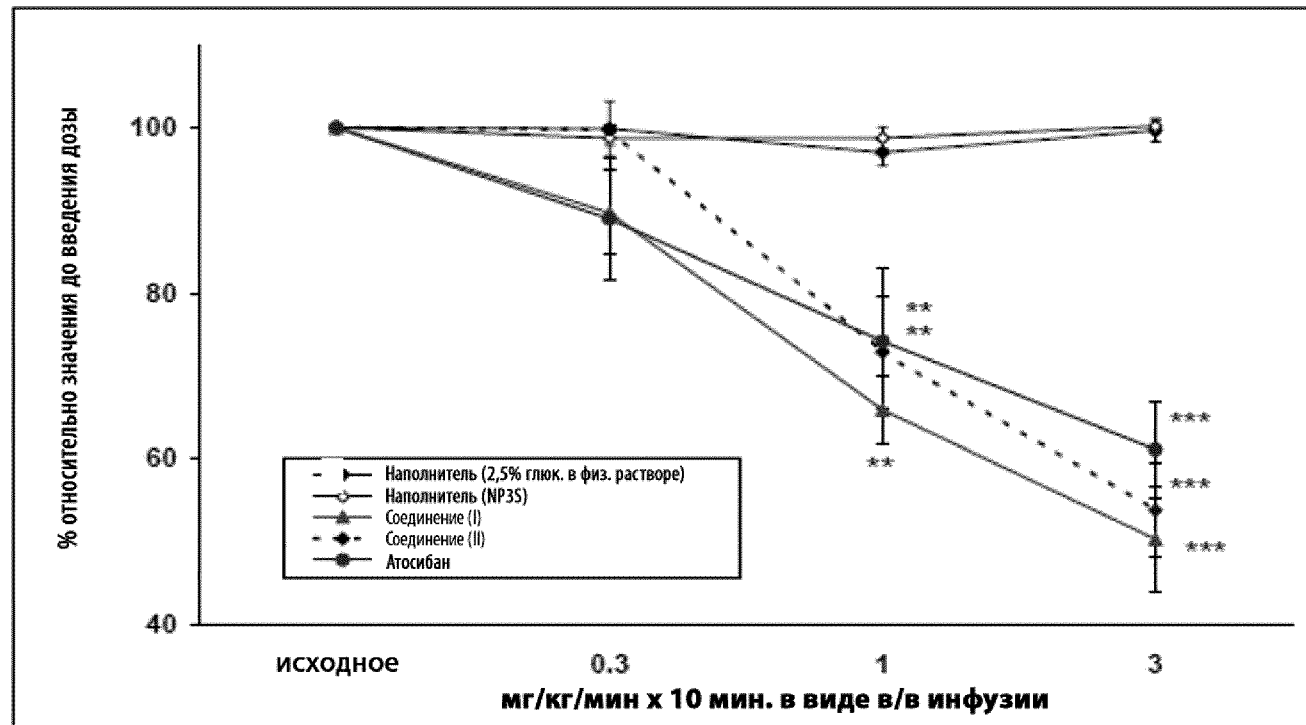


3. Соединение по п. 1 или 2, отличающееся тем, что указанное соединение связывается с рецептором F2 α простагландина человека с аффинностью около 1 нМ.

4. Соединение по любому из пп. 1-3, отличающееся тем, что указанное соединение растворимо в водном растворе при концентрации от около 300 мкг/мл до около 500 мкг/мл.

5. Соединение по п. 4, отличающееся тем, что указанное соединение растворимо в водном растворе при концентрации около 380 мкг/мл.

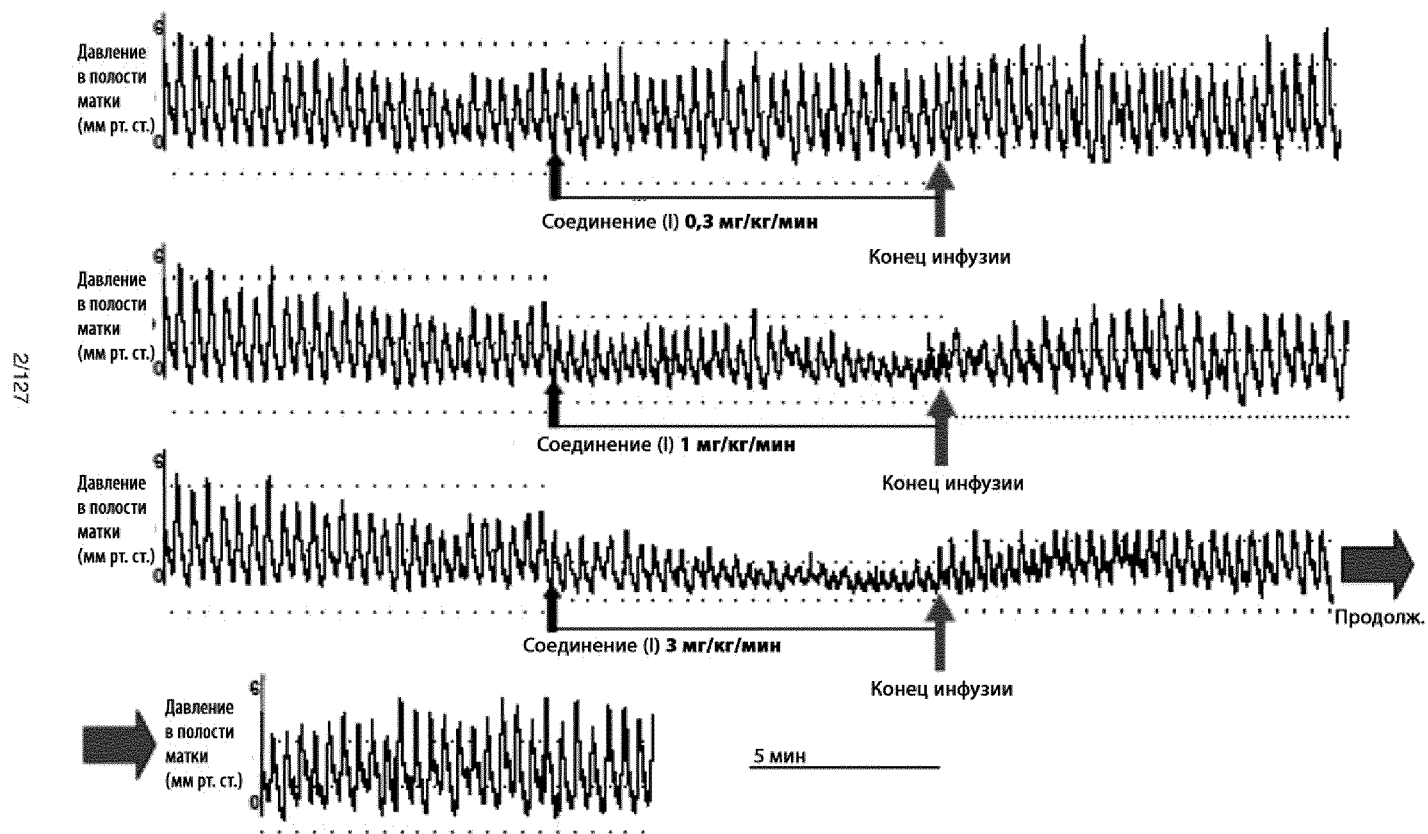
Фиг. 1



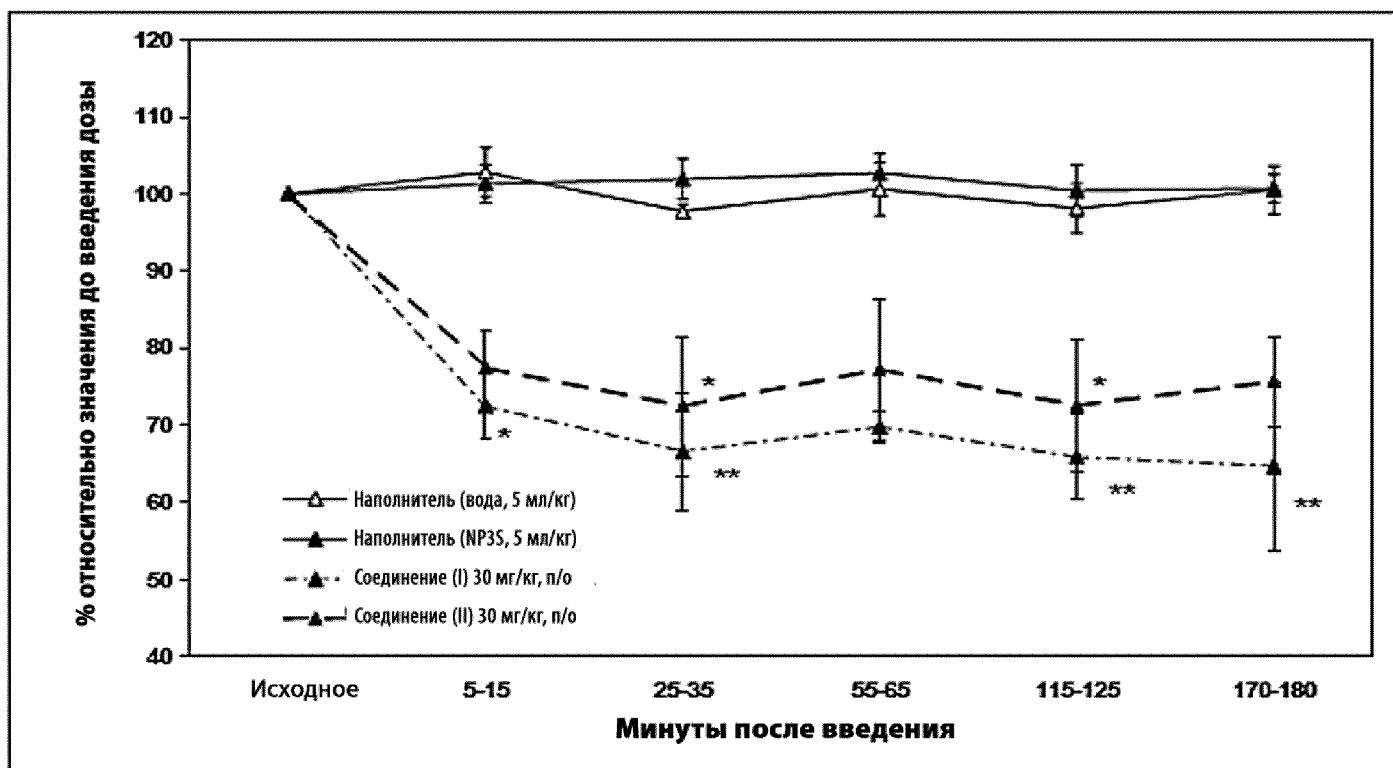
** - $p < 0.01$

*** - $p < 0.001$ относительно группы, которой вводили наполнитель

Фиг. 2



Фиг. 3



3/127

*: $p < 0.05$

** : $p < 0.01$ относительно группы, которой вводили наполнитель

Фиг. 4

Метод	Наблюдения	Результаты ЯМР
Добавление раствора NaOH (H ₂ O) к раствору соли (CH ₂ Cl ₂)	Ротационное выпаривание насухо, высушивание в вакуумной печи	присутствует пик метасульфоновой кислоты
Добавление раствора NaOH (H ₂ O) к раствору соли (CH ₂ Cl ₂)	Желтая паста, высушивание в вакуумной печи	присутствует пик метасульфоновой кислоты
К раствору CH ₂ Cl ₂ добавляли воду Взбалтывали вручную. Удаляли водный CH ₂ Cl ₂ слой, упаривали.	Твердые вещества осаждались в водном слое	-
Добавляли NaOH (в воде) к водной слою. Добавляли CH ₂ Cl ₂ , збалтывали вручную.	Клейкое твердое вещество, высушивание в вакуумной печи	-
Удаляли CH ₂ Cl ₂ слой, упаривали	Паста, высушивание в вакуумной печи.	присутствует пик метасульфоновой кислоты
Добавление раствора NaOH (EtOH) к раствору соли (EtOH)	Незначительное образование осадка, белого, помещали в холодильник. Ротационное выпаривание, высушивание в вакуумной печи.	присутствует пик метасульфоновой кислоты
Добавление раствора NaOH (EtOH) к раствору соли (EtOH) 2:1. Упаривали	Паста, высушивание в вакуумной печи.	свободное основание
Добавление раствора NaOH (EtOH) к раствору соли (EtOH) 2:1. Упаривали	Высушивание в вакуумной печи.	свободное основание
Добавление раствора NaOH (EtOH) к раствору соли (EtOH) 2:1. Упаривали.	Паста, высушивание в вакуумной печи.	свободное основание
Добавление водного раствора NaOH к раствору соли в CH ₂ Cl ₂ (2:1). Упаривали.	Паста, высушивание в вакуумной печи.	свободное основание

Фиг. 5

Соль	Метод	Наблюдения	Результат ЯМР
Бесилат	Добавляли раствор кислоты к отфильтрованному раствору основания, EtOH	Прозрачный раствор, упаривали. Прозрачное стеклообразное твердое вещество, суспендированное в простом эфире. Белые, стеклообразные твердые вещества.	Бензол-сульфонатная соль
	Раствор свободного основания добавляли к кислотной взвеси (CH ₂ Cl ₂)	Прозрачный раствор-замороженный Помещали в холодильник.	-
	Раствор кислоты добавляли к раствору основания (Ацетон)	Слегка мутный, желтоватый раствор. Очень небольшое количество твердого вещества, замороженный	-
Цитрат	Раствор свободного основания добавляли к кислотной взвеси (EtOAc)	Белый осадок. Суспендированное, твердое вещество становилось пастообразным. Упаривали.	-
	Раствор свободного основания добавляли к кислотной взвеси (EtOAc)	Белый осадок, пастообразный. Помещали на орбитальный шейкер, при 50 °С. Прозрачный раствор, замороженный.	-
	Раствор свободного основания добавляли к кислотной взвеси (EtOAc)	Пастообразный осадок. Раствор слегка мутный, перемешиваемый. Прозрачный раствор, белая паста. Помещали в вакуумную печь. Белое твердое вещество, неизвестной морфологии/прозрачная стеклообразная пленка в отдельных местах. Без двойного лучепреломления	Цитратная соль
Эдисилат	Раствор свободного основания добавляли к кислотной взвеси (Диоксан)	Прозрачный раствор. Замороженный. Раствор отвердевал, доводили до КТ, прозрачный раствор, упаривали	-
	Раствор кислоты (мутный-Диоксан) добавляли к раствору основания (EtOAc)	Без осадка. Прозрачный желтоватый раствор, замораживали. Медленно упаривали - бесцветное масло. Высушивали в вакууме при окружающей	-
HCl	HCl в Et ₂ O добавляли к раствору основания в Et ₂ O	Белый осадок, суспензию перемешивали в течение ~ 30 минут, вакуумно фильтровали. Твердое вещество неизвестной морфологии, без двойного лучепреломления	HCl соль
	HCl в Et ₂ O добавляли к раствору основания в CH ₂ Cl ₂ / Et ₂ O	Белый осадок, суспензию хранили в течение ~ 15 минут, вакуумно фильтровали Вязкообразное твердое вещество. Добавляли ацетон, суспендировали в течение 2 дней	HCl соль

Фиг. 5 (продолж.)

Соль	Метод	Наблюдения	Результат ЯМР
Эсилат	Добавляли кислоту к отфильтрованному раствору основания, CH_2Cl_2	Прозрачный раствор, упаривали. Прозрачное стеклообразное твердое вещество, суспендированное в простом эфире. Белая пленка, похожая на твердое вещество, не имела четкой структуры, без двойного лучепреломления.	Этансульфонатная соль
	Добавляли кислоту к раствору основания, EtOAc	Сразу не образовывался осадок. Очень небольшое количество твердых веществ при перемешивании. Замораживали.	-
Фумарат	Раствор свободного основания добавляли к суспензии кислоты (ацетон)	Очень небольшое количество осадка при перемешивании. Частично упаривали. Замораживали.	-
Глутамат	Раствор кислоты (H_2O) добавляли к раствору основания ($\text{H}_2\text{O}/\text{EtOH}$)	Вкрапления маслянистого вещества, растворитель отбрасывали, масло высушивали в атмосферной вакуумной печи.	-
	Раствор кислоты (H_2O) добавляли к раствору основания (ацетон)	Желтоватый маслянистый осадок, мутный белый раствор. Обработывали ультразвуком, замораживали.	-
Малеат	Раствор свободного основания добавляли к суспензии кислоты (ацетон)	Прозрачный раствор. Замораживали	-
	Добавляли кислоту к раствору основания, EtOAc	Сразу образовывался осадок, превращался в раствор при перемешивании. Малое количество осадка, замораживали	-
Мезилат	Добавляли кислоту к раствору основания в EtOH	Сразу образовывался белый осадок, перемешивали прибл. в течение 30 мин. Вакуумно фильтровали – вязкое твердое вещество, промывали простым эфиром, высушивали в вакууме в окружающей среде. Стеклообразный, без двойного лучепреломления	Мезилатная соль
Фосфат	Кислоту (H_2O) добавляли к раствору основания (мутный) EtOH	Незначительно мутный раствор. Упаривали. Мелкозернистое белое твердое вещество - вымораживали. Битое стекло, агрегаты неизвестной морфологии, белые. Не проявляют двойного светопреломления - хранили.	-
	Добавляли кислоту к раствору основания (ацетон)	Без осадка. Замораживали Светло-желтое масло, высушивали в вакууме в окружающей среде.	-
Сульфат	Кислоту (H_2O) добавляли к раствору основания в смеси Et_2O и CH_2Cl_2	Гетерогенная реакция. Светлый осадок, интенсивно перемешивали прибл. в течение 30 мин. – белая суспензия, оставляли для упаривания	Сульфатная соль

Фиг. 5 (продолж.)

Соль	Метод	Наблюдения	Результат ЯМР
Гидросульфат (использовали ~ 25 молярный избыток H_2SO_4)	Кислоту (H_2O) добавляли к раствору основания (мутный) EtOH	Белый осадок, суспендированный на ротаторе. Прозрачный раствор. Замороженный. Белый, молочный раствор - замораживатель. Белые твердые вещества, декантировали, помещали в вытяжной шкаф для упаривания – твёрдые вещества таким образом в оставшийся раствор, прозрачный. Высушивали в вакууме. Твердые вещества оставались пастообразными, без двойного лучепреломления - хранили.	-
	Кислоту (H_2O) добавляли к отфильтрованному раствору основания (ацетон)	Мутный раствор, замороженный. Помещали в замораживатель. Твёрдые вещества – скорее всего, вследствие воды в растворы кислоты, частично упаривали. Сливали оставшийся растворитель, белое твердое вещество. Очень мелкие игольчатые кристаллы, сферолиты, двойное лучепреломление. Высушивали в вакууме. Коричневая паста - хранили.	-
	Кислоту (H_2O) добавляли к отфильтрованному раствору основания (ацетон)	Белый осадок, вязкий. Обработывали ультразвуком, прибл. 30 минут. Белое рыхлое твердое вещество, паста на дне сосуда. Замораживали. Рыхлые твердые вещества, мелкие игольчатые кристаллы.	Гидросульфатная соль
Тозилат	Раствор кислоты добавляли к раствору основания (мутный). EtOH	Небольшое количество твердых веществ. Замороженный. Мелкие белые твердые частицы - замораживатель.	-
	Раствор кислоты добавляли к раствору основания, EtOAc	Без осадка. Замороженный. Медленно упаривали — бесцветное масло. Высушивали в вакууме при окружающей	-

Фиг. 6

Соль	Наблюдения	XRPD Результат
Бесилаг	светло-желтое твердое вещество, стеклообразное, без двойного лучепреломления	-
Цитрат	стеклообразное, без двойного лучепреломления	аморфный
	стеклообразное, без двойного лучепреломления	-
	неизвестной морфологии, прозрачная стеклообразная пленка без двойного лучепреломления	-
Эдисилаг	стеклообразное, без двойного лучепреломления	аморфный
	розовое стеклообразное твердое вещество, без двойного лучепреломления	-
Эсилаг	белое стеклообразное твердое вещество, без двойного лучепреломления	-
Фумарат	оранжевое стеклообразное твердое вещество, без двойного лучепреломления	-
Глутамат	стеклообразное, без двойного лучепреломления	-
Малеат	белое стеклообразное твердое вещество, без двойного лучепреломления	-
Фосфат	белое твердое вещество, неизвестной морфологии, без двойного лучепреломления	
Гидросульфат	рыхлое твердое вещество, игольчатые кристаллы	кристаллическое X
	светло-желтое масло	-
	светло-желтое масло	-
Сульфат	белое твердое вещество, неизвестной морфологии, без двойного лучепреломления	-
Тозилаг	стеклообразное, без двойного лучепреломления	-
	стеклообразное, без двойного лучепреломления	-
HCl	белое твердое вещество неизвестной морфологии, без двойного лучепреломления	-

Фиг. 7

Соль/ ID образца	Растворитель	Метод ^a	Наблюдения	XRPD Результат
Цитрат	метанол: толуол 1:2	SE	стеклообразное, частично двойное лучепреломление	аморфное
	ацетон: изо-пропанол 1:2	SE	стеклообразное, без двойного лучепреломления	-
	метанол: этил ацетат 1:2	SE	стеклообразное, без двойного лучепреломления	-
	ацетон: этил ацетат: гептан 2:3:1	SE	стеклообразное, без двойного лучепреломления	-
Гидросульфат	ацетон: толуол	VD	стеклообразное, без двойного лучепреломления	-
	этил ацетат: гептан 6:1	SE	частично стеклообразное, частично двойное лучепреломление	аморфное
	этил ацетат	SE	-	аморфное
Сульфат	МЕК: н-бутил ацетат 1:1	SE	очень вязкое масло	-
	ацетон: толуол 2:1	SE	стеклообразное, без двойного лучепреломления	-
	метанол: толуол 2:1	SE	стеклообразное, без двойного лучепреломления	-
Дигидрофосфат	ацетон: толуол 2:1	SE	стеклообразное, без двойного лучепреломления	-
	метанол: этил ацетат 1:2	SE	стеклообразное, без двойного лучепреломления	-
	метанол: ацетонитрил 1:2	SE	главным образом стеклообразное, слегка двойное лучепреломление	аморфное
	метанол: толуол 1:2	SE	неизвестной морфологии, без двойного лучепреломления	-
	метил этил кетон: н-бутил ацетат 1:1	SE	белое твердое вещество неизвестной морфологии, двойное лучепреломление	кристаллическое X
Глутамат	этил ацетат: гептан 1:1	SE	стеклообразное, без двойного лучепреломления	-
	метанол: толуол 1:1	SE	стеклообразное, без двойного лучепреломления	-
Тозилаг	ацетон: толуол 1:2	SE	стеклообразное, без двойного лучепреломления	-
	ацетон: изо-пропанол 1:2	SE	стеклообразное, без двойного лучепреломления	-
	CH ₃ CN: толуол 1:2	SE	стеклообразное, без двойного лучепреломления	-
	этил ацетат: н-бутил ацетат: гептан 3:2	VD	стеклообразное, без двойного лучепреломления	-
	метил этил кетон: гептан 3:2	SE	стеклообразное, без двойного лучепреломления	-
	ацетон: толуол 1:1	SE	стеклообразное, без двойного лучепреломления	-
HCl	этил ацетат: гептан 5:1	SE	частично стеклообразное, без двойного лучепреломления	-
	ацетон: толуол 1:1	SE	белое твердое вещество неизвестной морфологии, двойное лучепреломление	кристаллическое A
			белое твердое вещество неизвестной морфологии, двойное лучепреломление	кристаллическое A
	Et ₂ O: CH ₂ Cl ₂	FE	агломераты игольчатых кристаллов, двойное лучепреломление	кристаллическое A
	ацетон	взвесь, 2 д	белое рыхлое твердое вещество, тонкие игольчатые кристаллы, двойное лучепреломление	кристаллическое A
высушенное в вакууме при окруж.		-	кристаллическое A	

a. SE =медленное упаривание, FE =быстрое упаривание, SC =медленное охлаждение, CC =ускоренное охлаждение
b. исходный образец

Фиг. 7 (продолж.)

Соль/ ID образца	Растворитель	Метод ^a	Наблюдения	XRPD Результат
Мезилят	метанол: толуол 1:2	SE	стеклообразное, без двойного лучепреломления	-
	ацетон: изо-пропанол 1:2	SE	стеклообразное, без двойного лучепреломления	-
	МЕК: н-бутил ацетат 1:1	SE	вязкообразное твердое вещество	-
	CH ₃ CN: н-бутил ацетат 1:1	SE	вязкообразное твердое вещество	-
	CH ₂ Cl ₂ : EtOAc: Et ₂ O	SE	стеклообразное, без двойного лучепреломления	-
	изо-пропил ацетат: метанол 30:1	SC	прозрачный раствор	-
		FE	стеклообразное, без двойного лучепреломления	-
		CC	прозрачный раствор	-
		SE	прозрачное стеклообразное твердое вещество	-
	гептан:МЕК: этанол 6:1:2	SC	прозрачный раствор	-
		FE	стеклообразное, без двойного лучепреломления	-
		CC	прозрачный раствор	-
		SE	прозрачное, стеклообразное твердое вещество	-
	ацетон: МТВЕ 1:2	SE	стеклообразное, без двойного лучепреломления	-
	ацетон: толуол 1:2	FE	стеклообразное, без двойного лучепреломления	-
	изо-пропанол: толуол 3:1	FE	стеклообразное, без двойного лучепреломления	-
	изо-пропанол: изо-пропиловый эфир 1:1	FE	прозрачное, стеклообразное твердое вещество	-
	CH ₃ CN: вода 1:1	CC	прозрачный раствор	-
SE		неизвестная морфология, без двойного лучепреломления	-	
изо-пропиловый эфир: CH ₃ CN : MeOH 20:5:2	CC	прозрачный раствор	-	
	SE	стеклообразное, без двойного лучепреломления	-	
Фумарат	ацетон: н-бутил ацетат 1:1	SE	стеклообразное, без двойного лучепреломления	-
	CH ₂ Cl ₂ : изо-пропанол 1:1	SE	стеклообразное, без двойного лучепреломления	-
	метанол: толуол 1:1	SE	частично стеклообразное, незначительное двойное лучепреломление	кристаллическое В
	метанол: этил ацетат 1:1	SE	частично стеклообразное, частичное двойное лучепреломление	аморфное
	метанол: толуол 1:1	SE	частично маслянистое, частичное двойное лучепреломление (волокна)	-
		высушенное в вакууме	светло-желтое твердое вещество, неизвестной морфологии, двойное лучепреломление	аморфный + пик
метанол: толуол 4:1	SE	стеклообразное, без двойного лучепреломления	-	

a. SE =медленное упаривание, FE =быстрое упаривание, SC =медленное охлаждение, CC =ускоренное охлаждение
b. исходный образец

Фиг. 7 (продолж.)

Соль/ ID образца	Растворитель	Метод ^a	Наблюдения	XRPD результаты
Эсилат	MeOH: н-бутил ацетат 1:1	SE	стеклообразное, без двойного лучепреломления	-
	ацетон: толуол 1:1	SE	стеклообразное, без двойного лучепреломления	-
Бесилат	этил ацетат: гептан 4:1	SE	стеклообразное, без двойного лучепреломления	-
	ацетон: толуол 1:1	SE	стеклообразное, без двойного лучепреломления	-
	CH ₂ Cl ₂ : изо-пропанол 1:1	SE	стеклообразное, без двойного лучепреломления	-
	MEK: н-бутил ацетат 1:1	SE	стеклообразное, без двойного лучепреломления	-
Эдисилат	ацетон: н-бутил ацетат 1:1	SE	стеклообразное, без двойного лучепреломления	-
	MeOH: MEK: толуол 1:1:1	SE	частично стеклообразное, частично двойное лучепреломление	аморфное
Малеат	MeOH: н-бутил ацетат 1:1	SE	стеклообразное, без двойного лучепреломления	-
	ацетон: изо-пропанол 1:2	SE	стеклообразное, без двойного лучепреломления	-

a. SE =медленное упаривание, FE =быстрое упаривание, SC =медленное охлаждение, CC =ускоренное охлаждение
b. исходный образец

Фиг. 8

Соль	Растворимость (мг/мл)*
НСІ	<1
гидросульфат	<1
фумарат	< 0,5 (становится вязким)
мезилат	<46

12/127

а. Растворимости рассчитаны на основании общего растворителя, используемого для получения раствора; реальные растворимости могут быть больше, поскольку используется объем частей растворителя или медленной скорости растворения. Растворимости описаны приближенно к мг/мл.

Фиг. 9

Соль	Примечания	Относительная влажность, %	Время	Наблюдения	Изменение веса, %
HCl	-	95%	~ 2 дня	внешний вид безводный	0 ^a
	Вакуумная сушка		~2 дня	внешний вид безводный	~ 6 ^a
Гидросульфат		43%	~20 часов	внешний вид безводный	
	-	53%	~ 3 часа	внешний вид безводный	0 ^b
		65%	~ 1 день	внешний вид безводный	
			~ 3 дня	внешний вид безводный	~ 2 ^c
Фумарат		43%	~ 20 часов	внешний вид безводный	
		53%	~ 3 часа	внешний вид безводный	~ 2 ^b
	-		~ 1 день	внешний вид частично маслянистый	
		65%	~ 3 дня	Желтое масло с небольшим количеством твердого материала	~ 4 ^c

13/127

Фиг. 10

14/127

Источник образца	Технология	Анализ/Результат
Из ацетоновой взвеси	XRPD	кристаллический I
	DSC ^a	эндо 147,228 (разлож.)
	TG ^b	0,55 @ 25-100
		4,10 @ 25-160
	MB ^c	0,3 % мас. потеря при 5% OB 0,9 % мас. увеличение от 5-95% OB 0,7 % мас. потеря от 95-5% OB
	¹ H ЯМР ^d	согласуется со структурой
Высушенный в вакууме	XRPD	кристаллический I
	DSC ^a	эндо 146
	TG ^b	0,21 @ 25-100
		2,53 @ 100-160

a. эндо= эндотерма, указанные температуры (°C) представляют собой максимумы переходов. Температуры округлены до ближайшего градуса.

b. потеря веса (%) при определенной температуре (°C); изменения веса (%) округлены до 2 десятичных знаков; температуры округлены до ближайшего градуса.

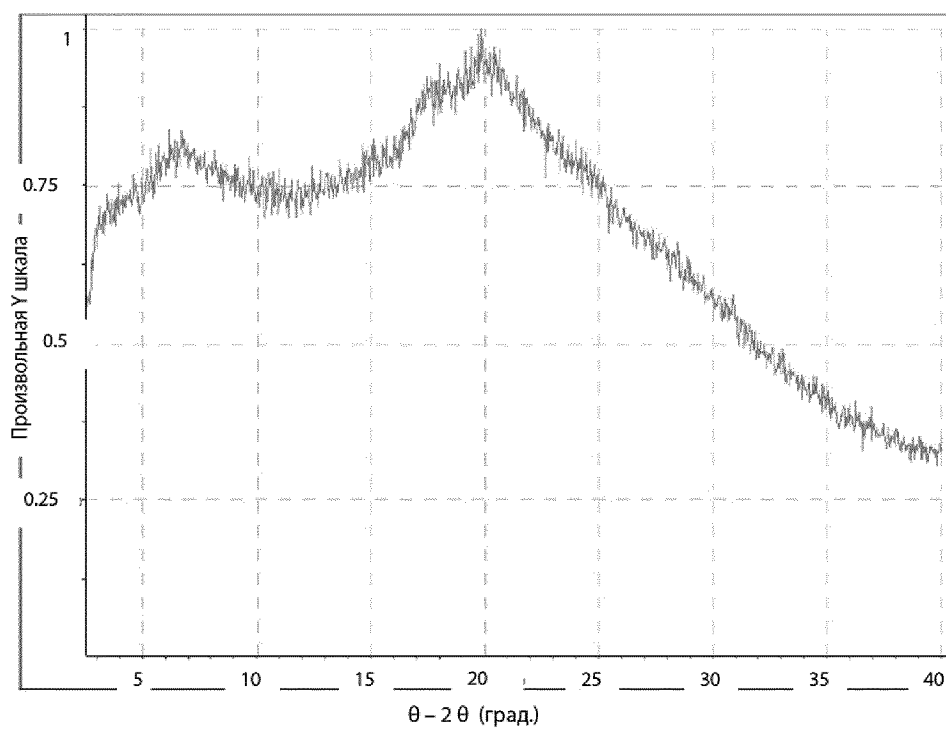
Фиг. 11

Технология	Анализ/Результат
XRPD	кристаллический I
DSC ^a	плечевой эндо 188, 206, 272
	0,0 @ 25-165
TG ^b	6,7 @ 165-220
¹ H ЯМР	0,12 молярный % EtOH

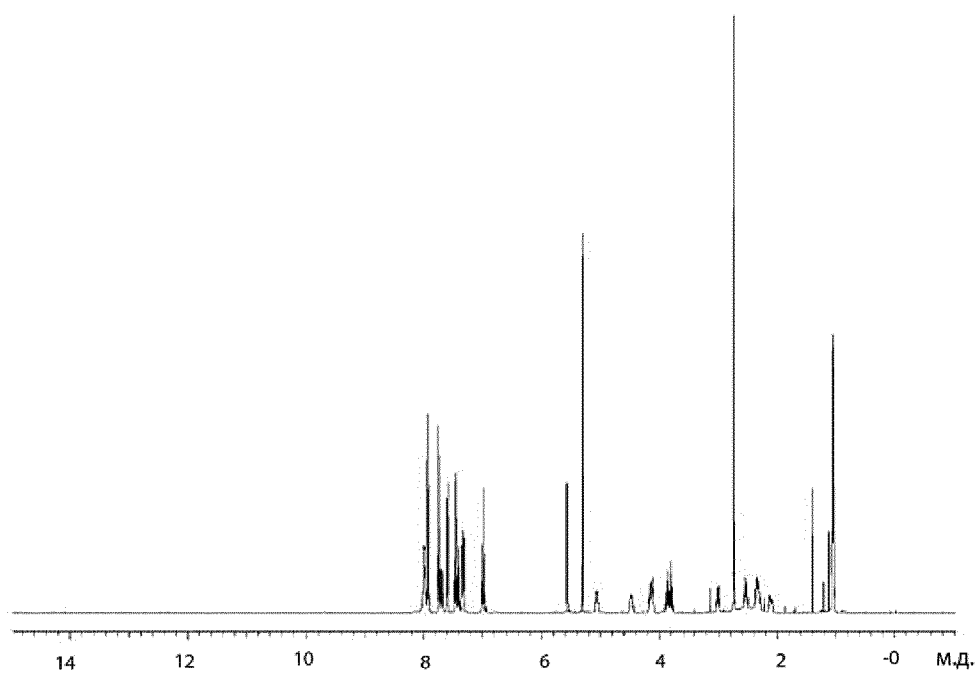
а. эндо= эндотерма, указанные температуры (°C) представляют собой максимумы переходов. Температуры округлены до ближайшего градуса.

б. потеря веса (%) при определенной температуре (°C); изменения веса (%) округлены до 2 десятичных знаков; температуры округлены до ближайшего градуса.

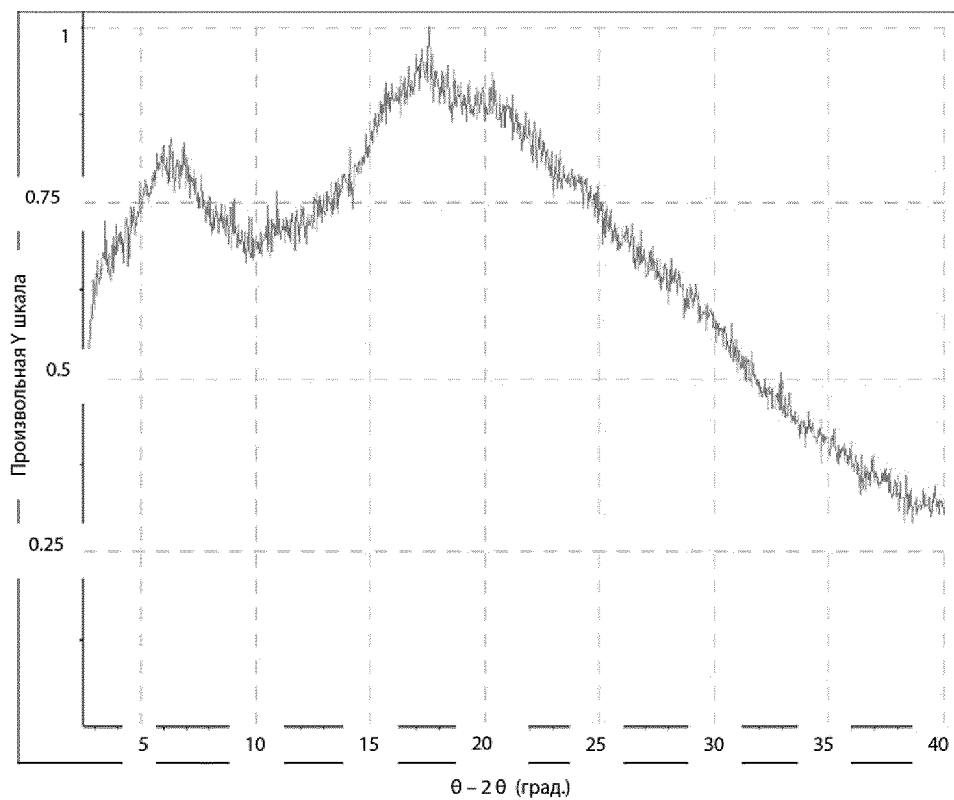
Фиг. 12



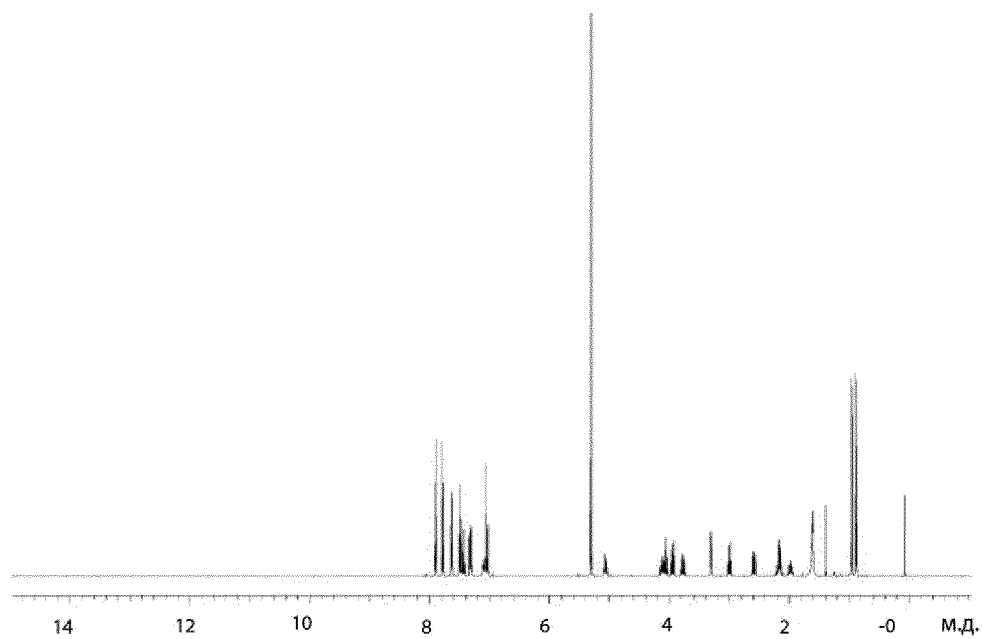
Фиг. 13



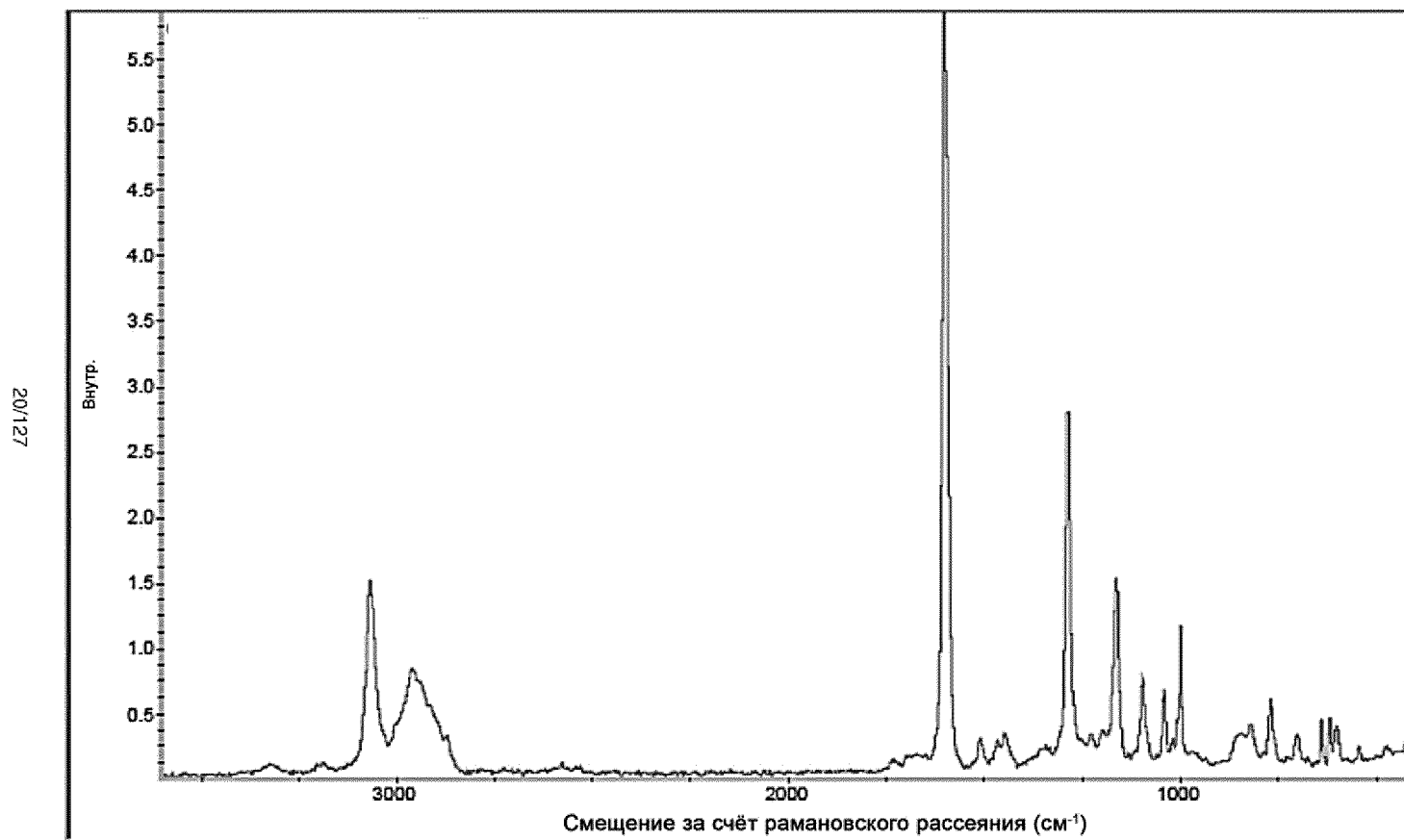
Фиг. 14



Фиг. 15

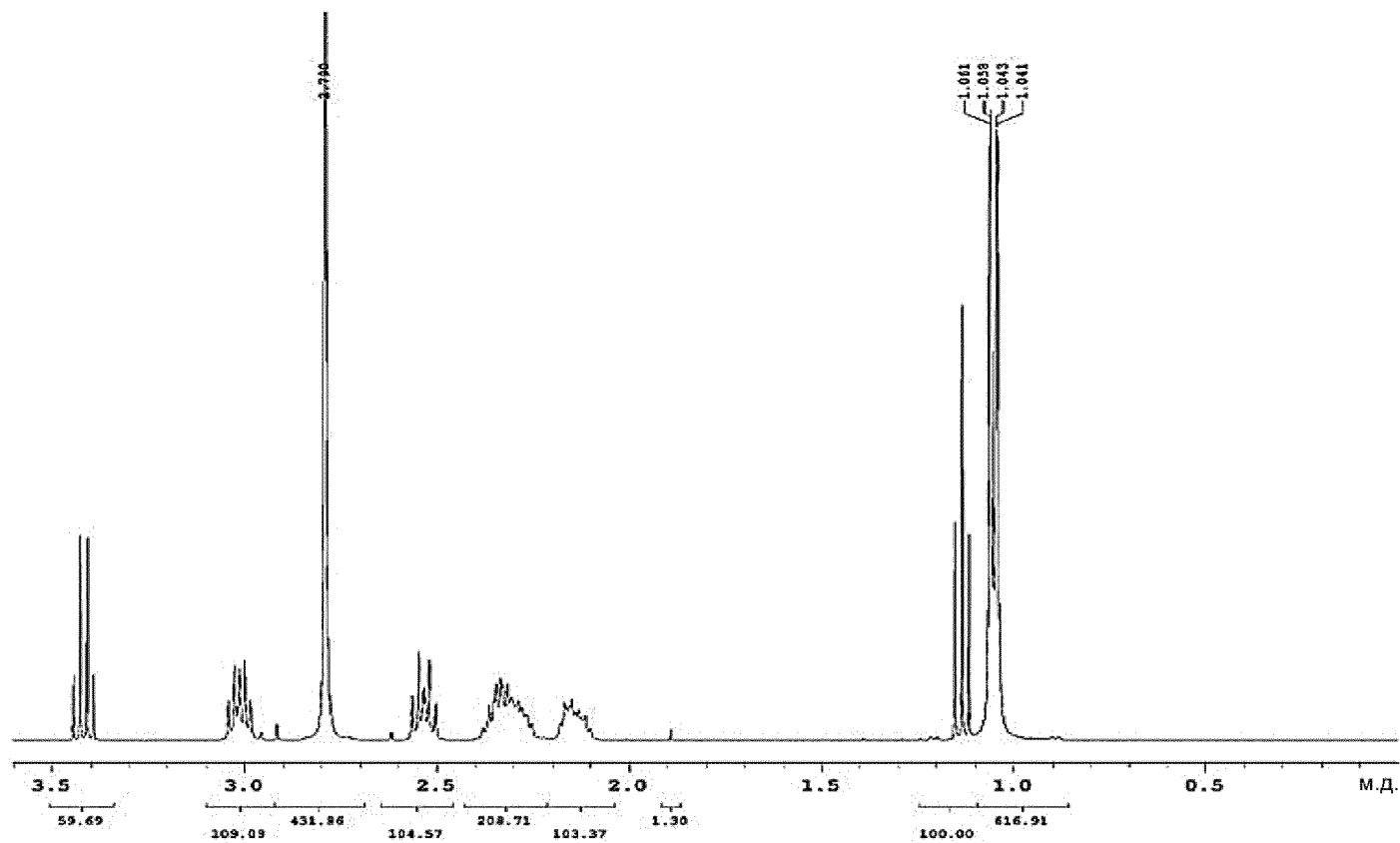


Фиг. 16

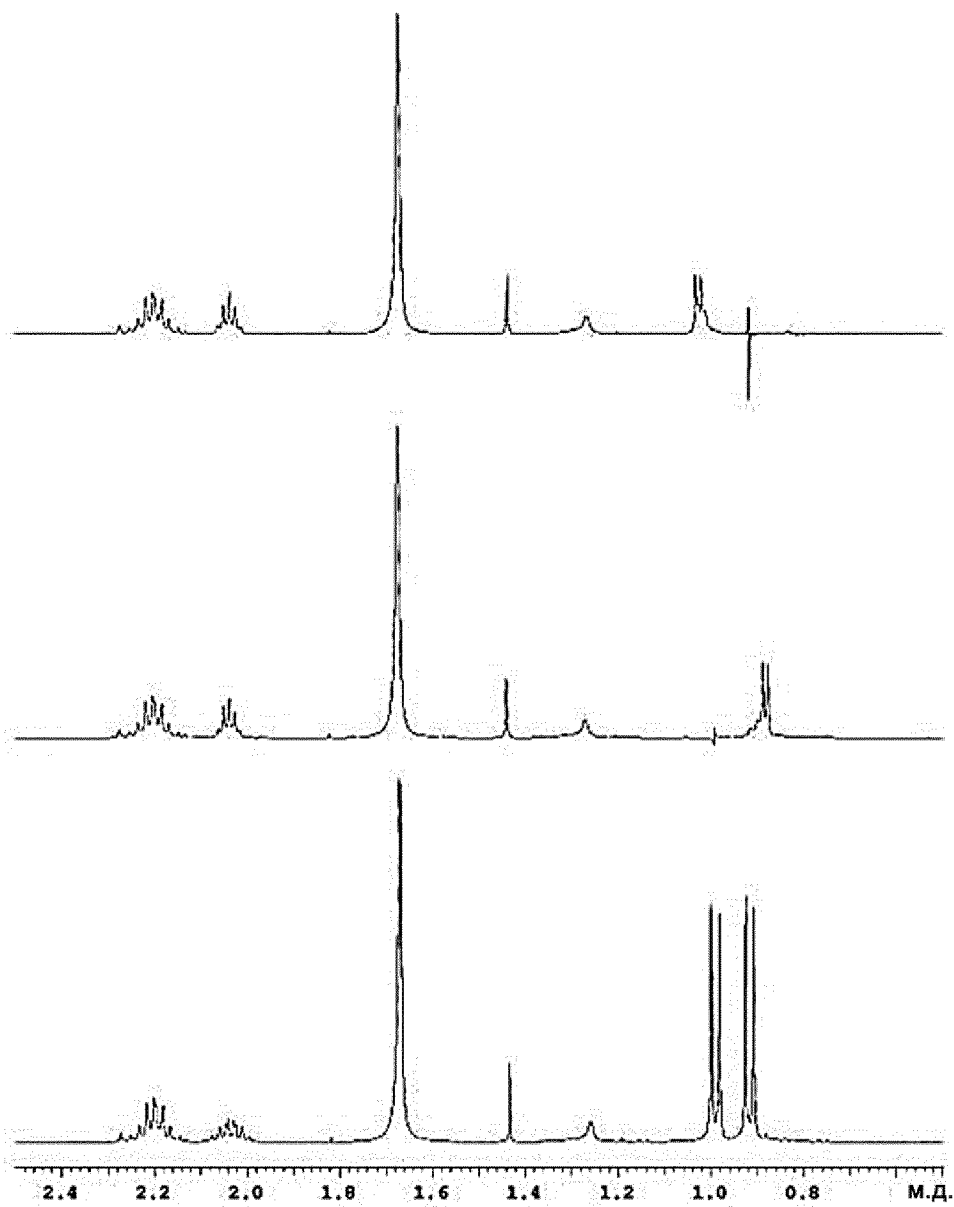


Фиг. 17

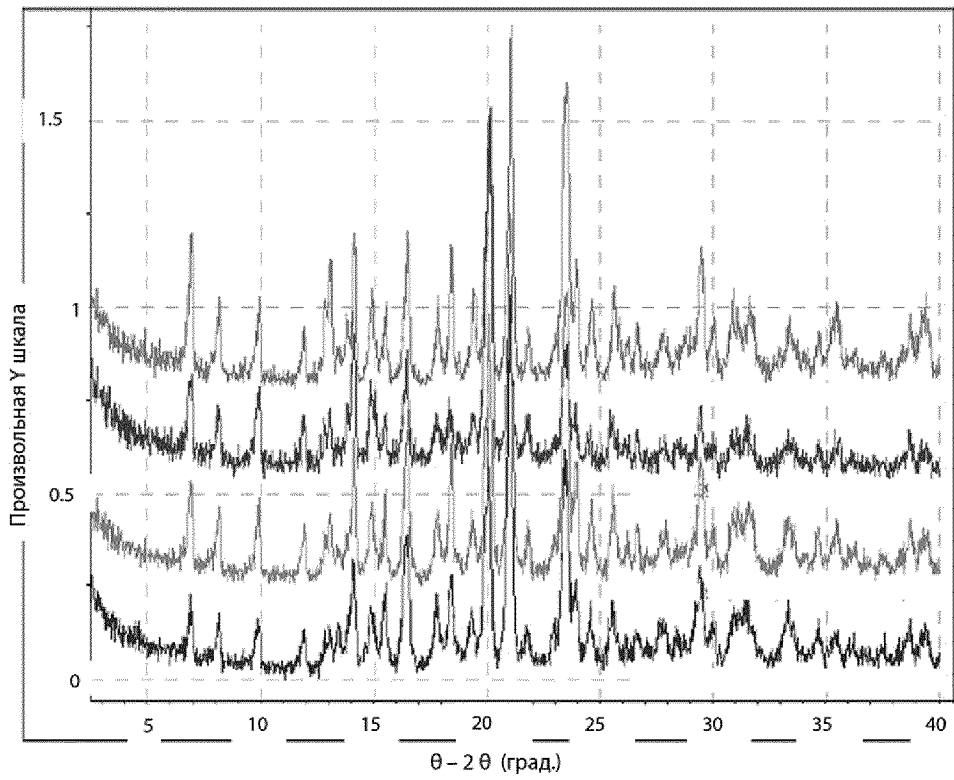
21/127



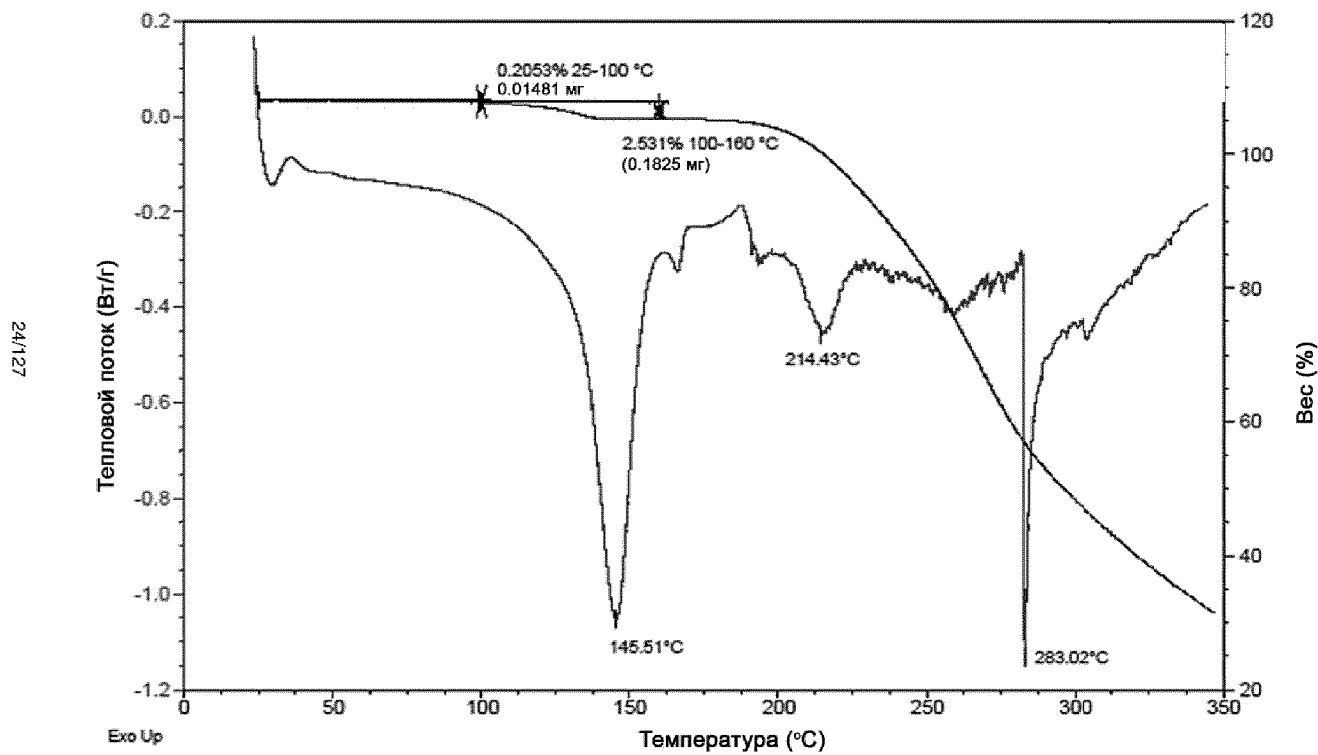
Фиг. 18



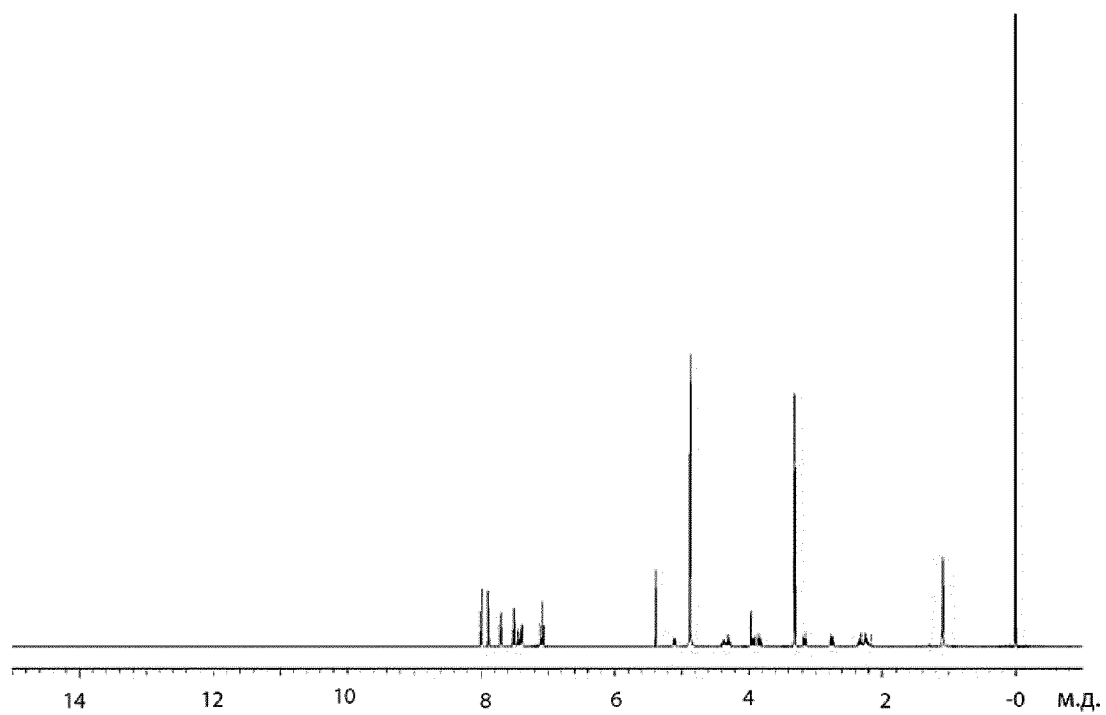
Фиг. 19



Фиг. 20

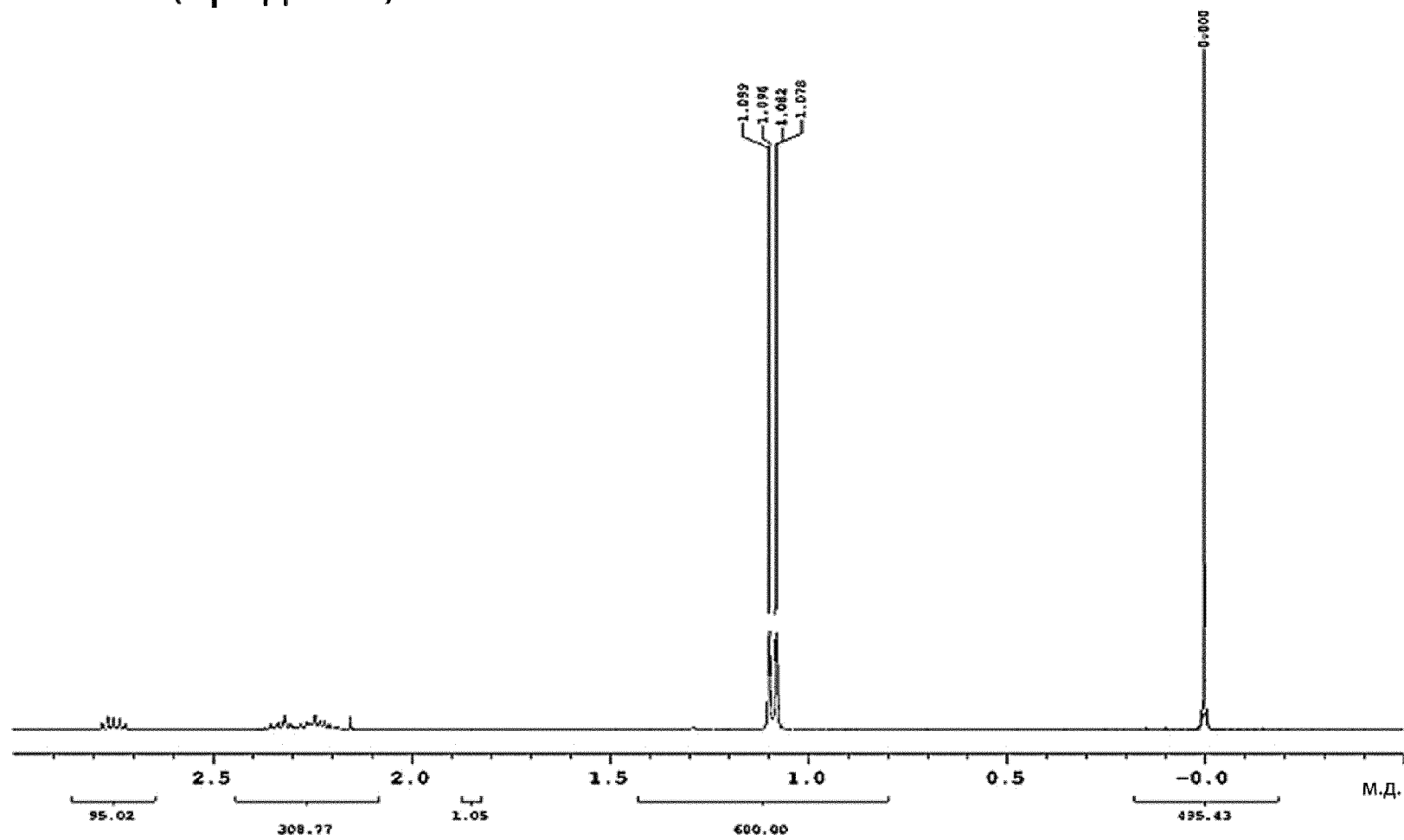


Фиг. 21



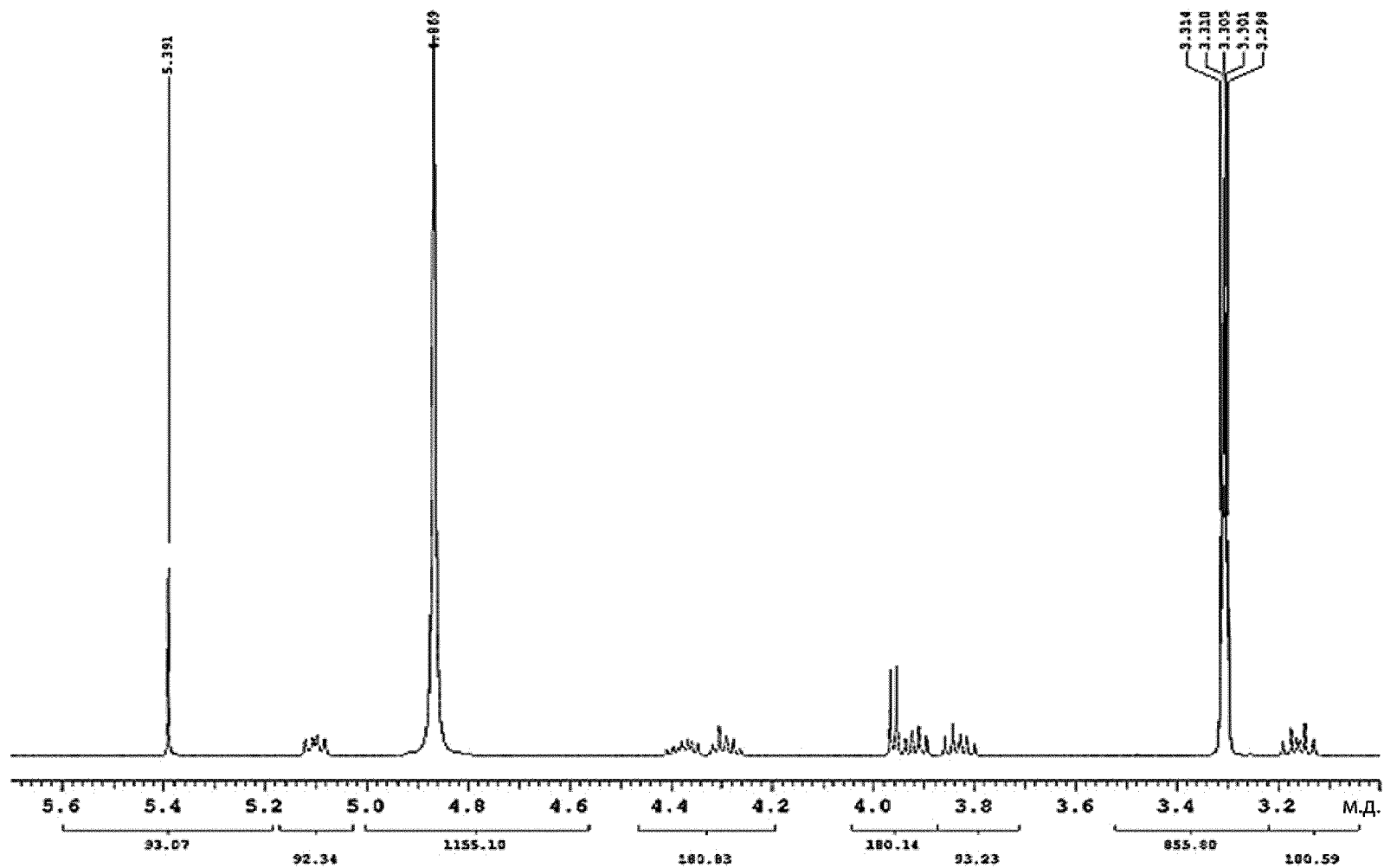
Фиг. 21 (продолж.)

26/127



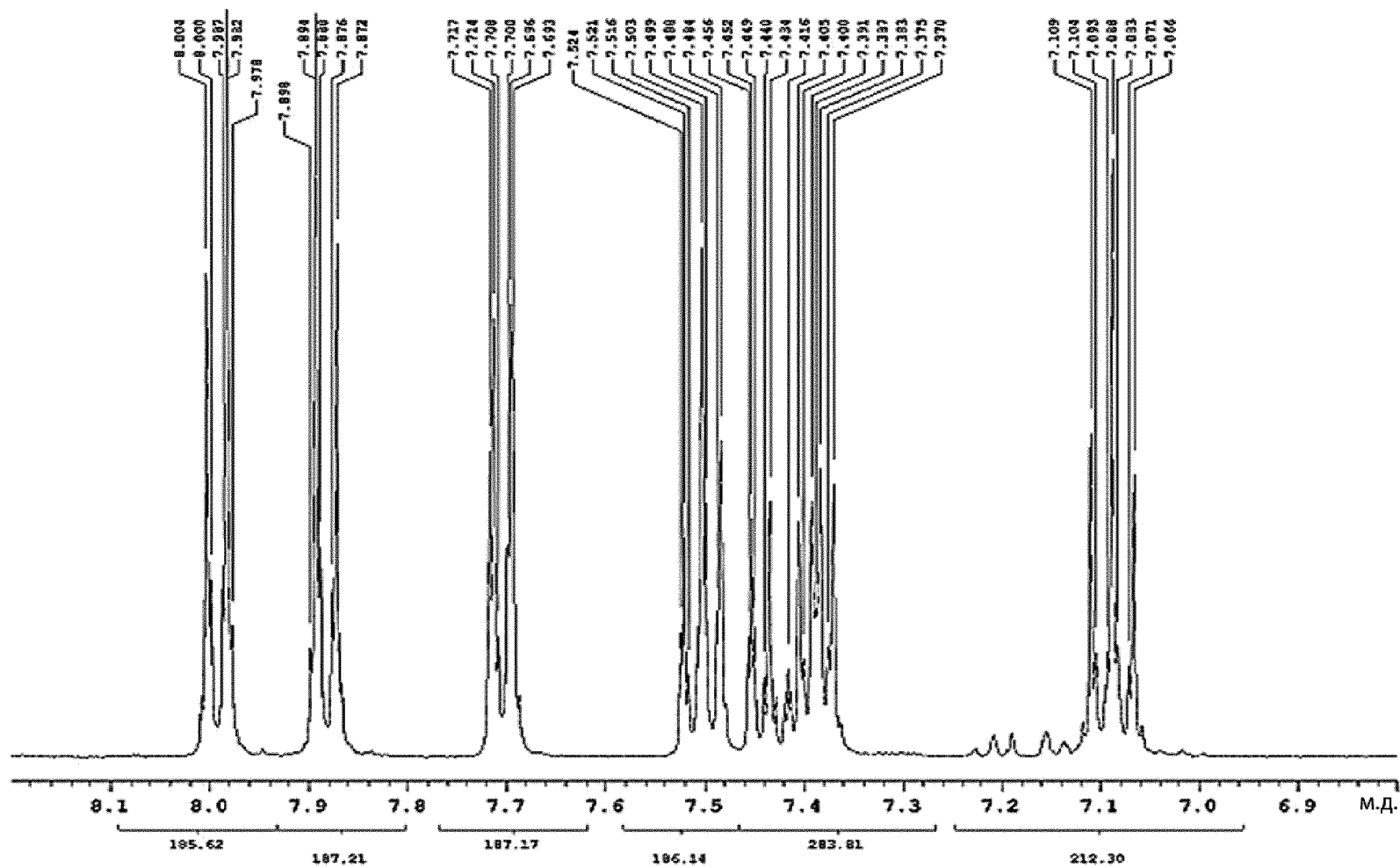
Фиг. 21 (продолж.)

27/127

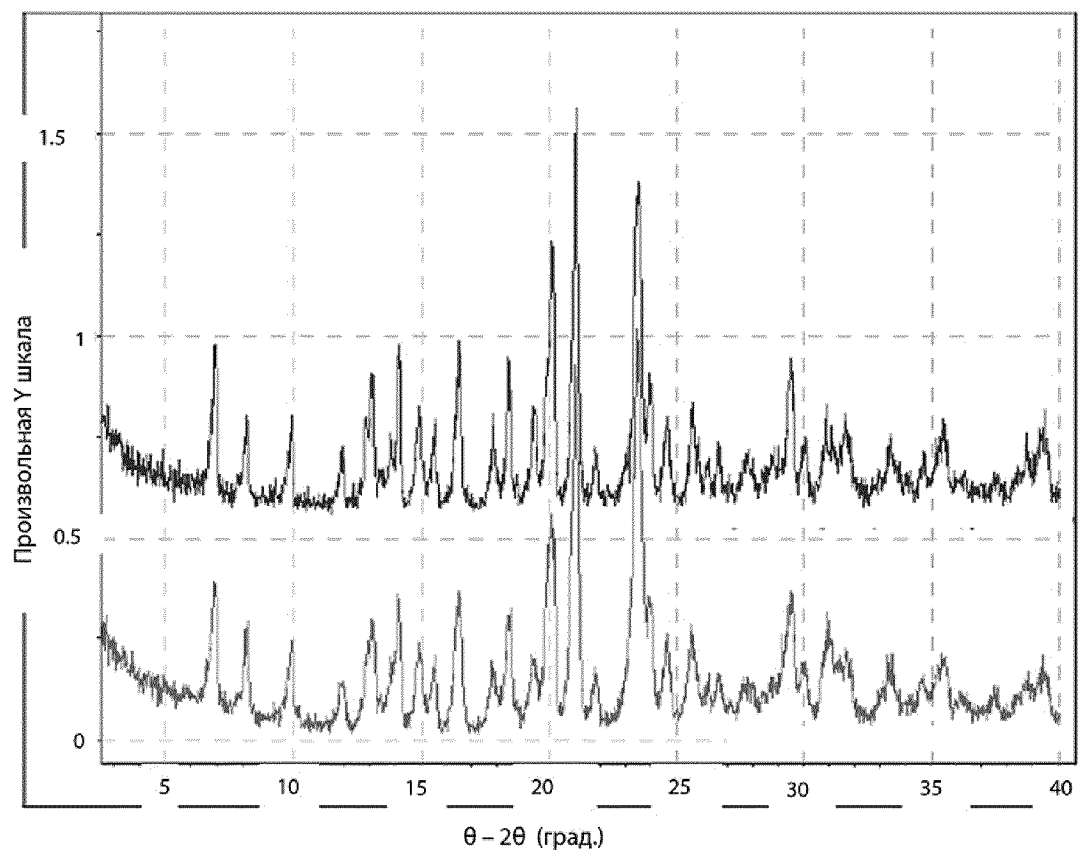


Фиг. 21 (продолж.)

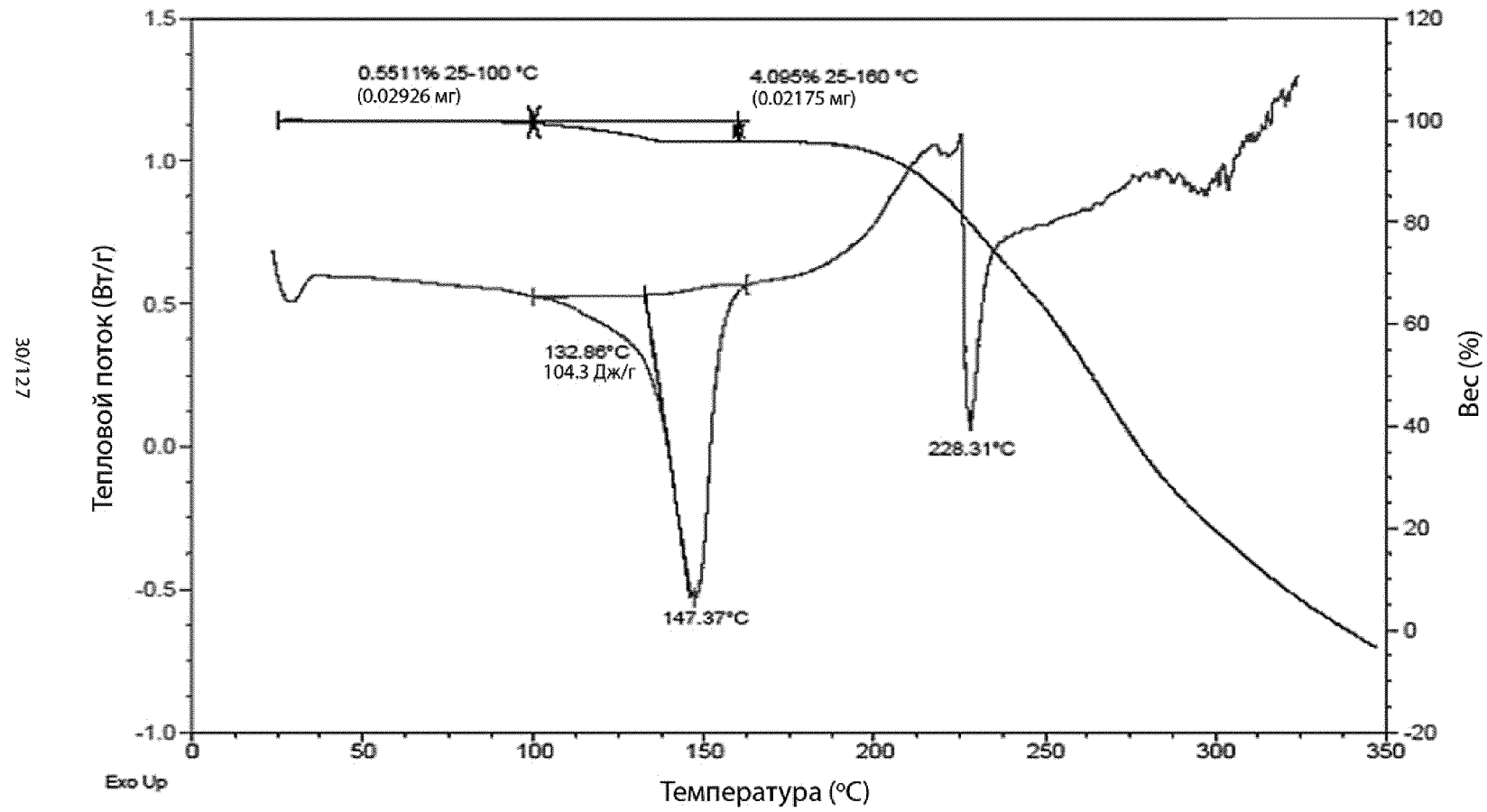
28/127



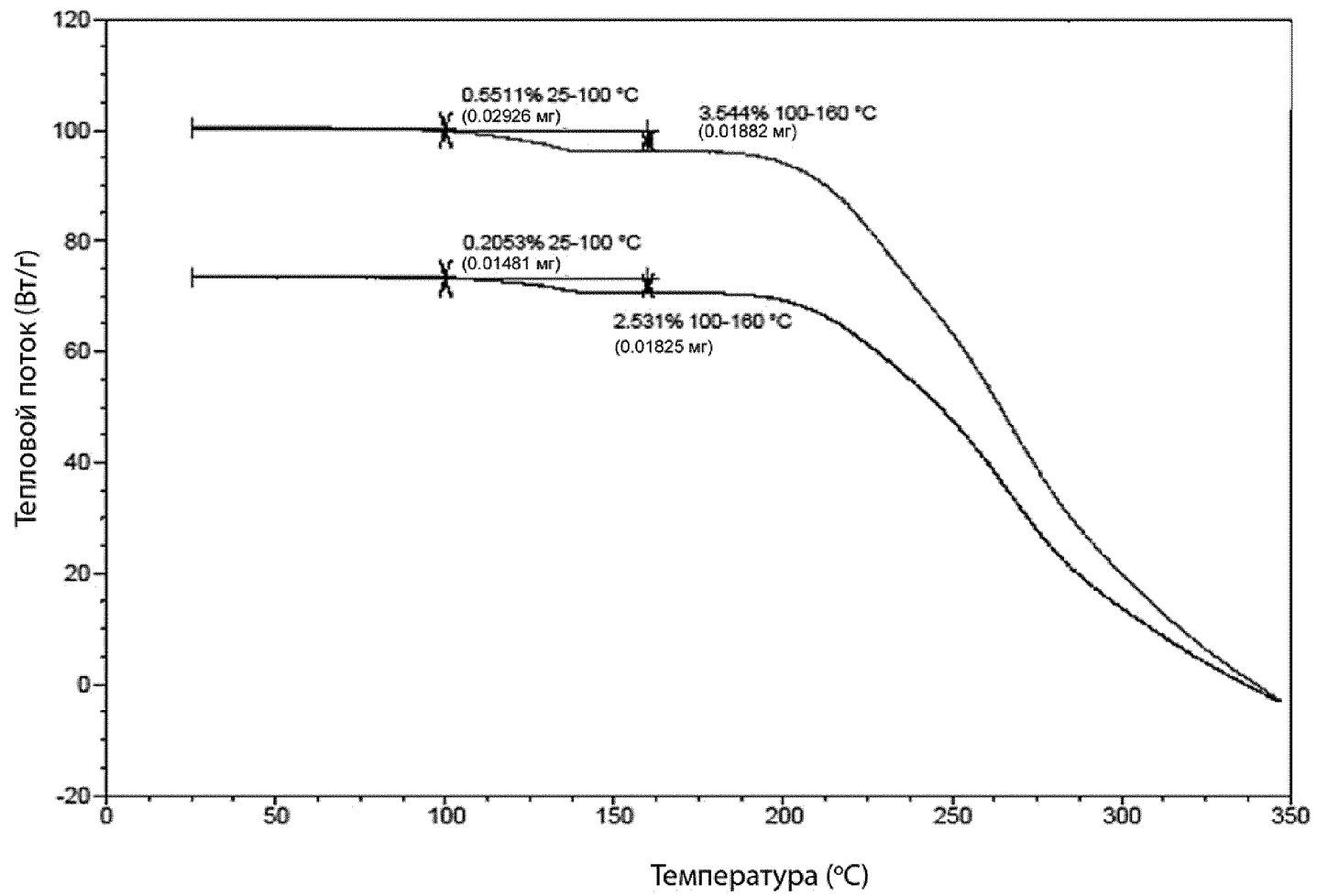
Фиг. 22



Фиг. 23



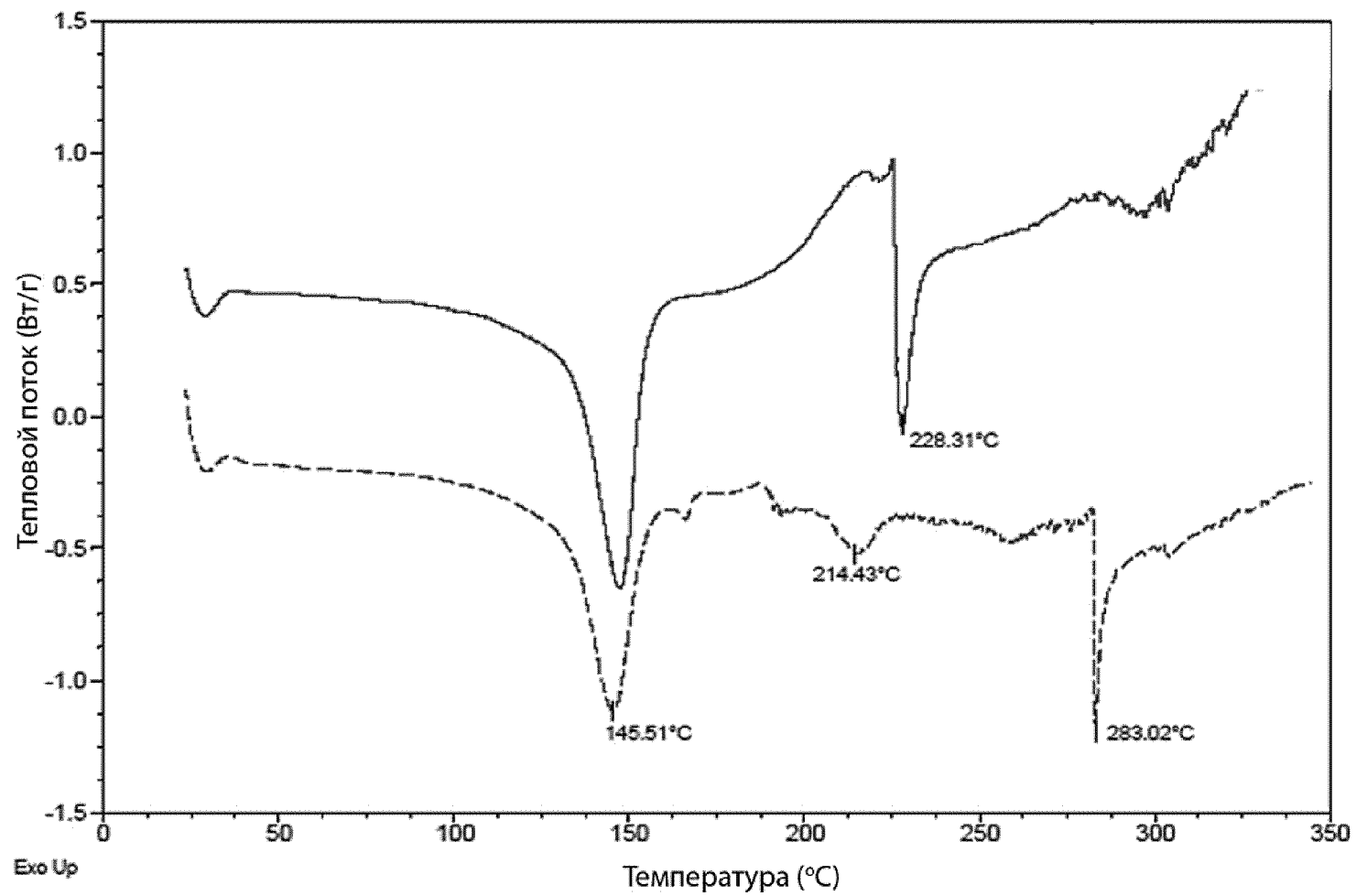
Фиг. 24



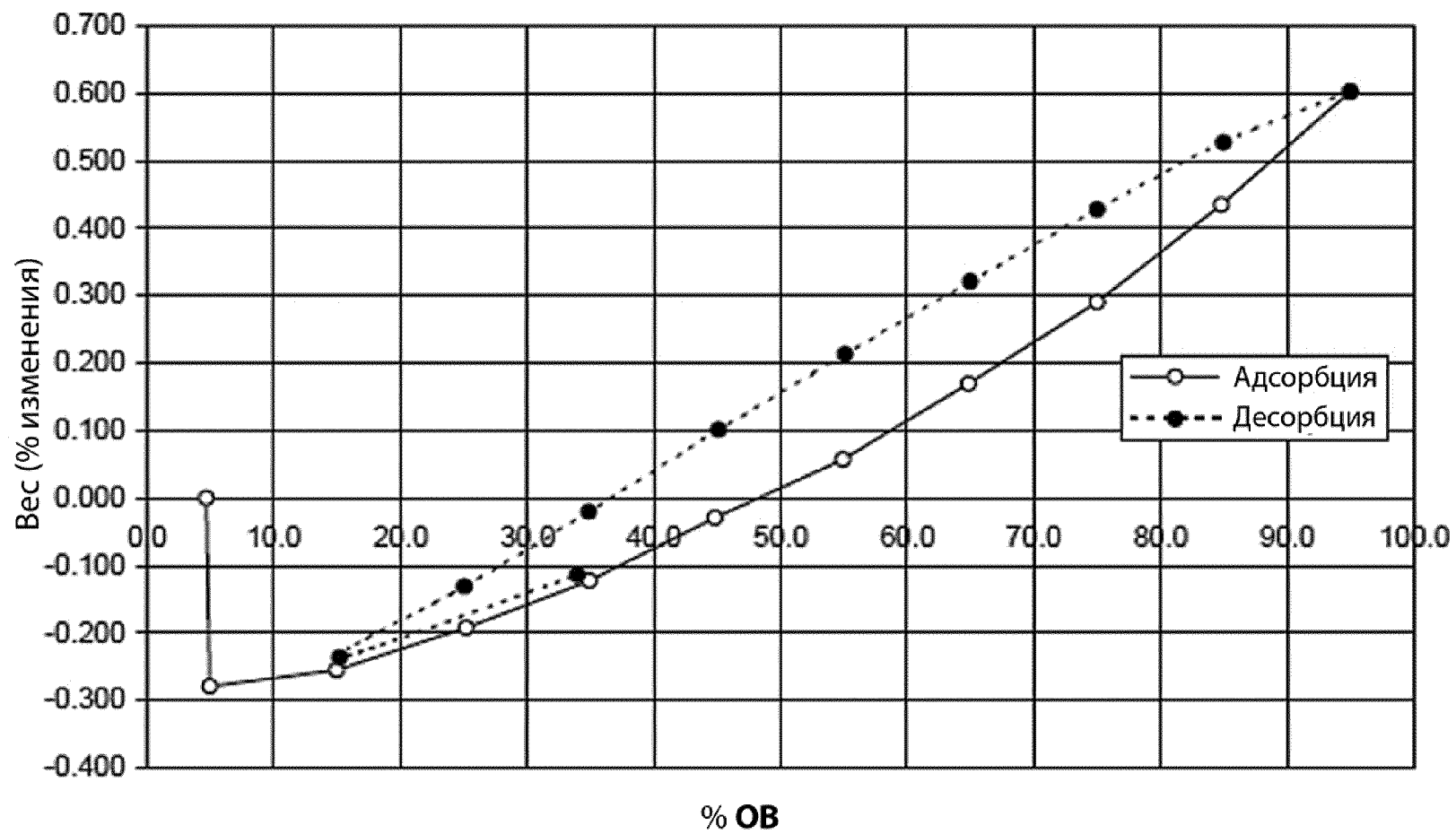
31/127

Фиг. 25

32/127



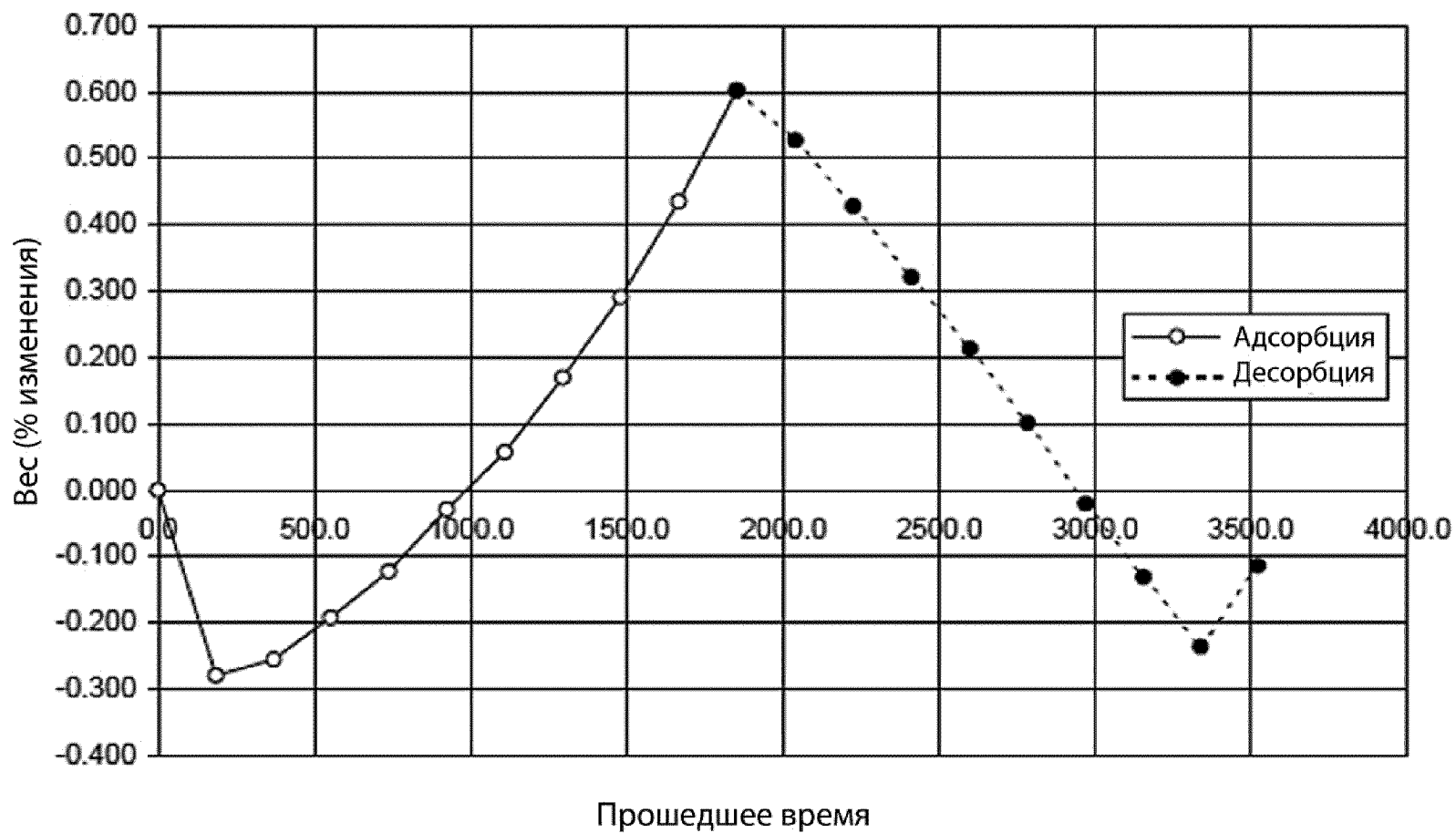
Фиг. 26



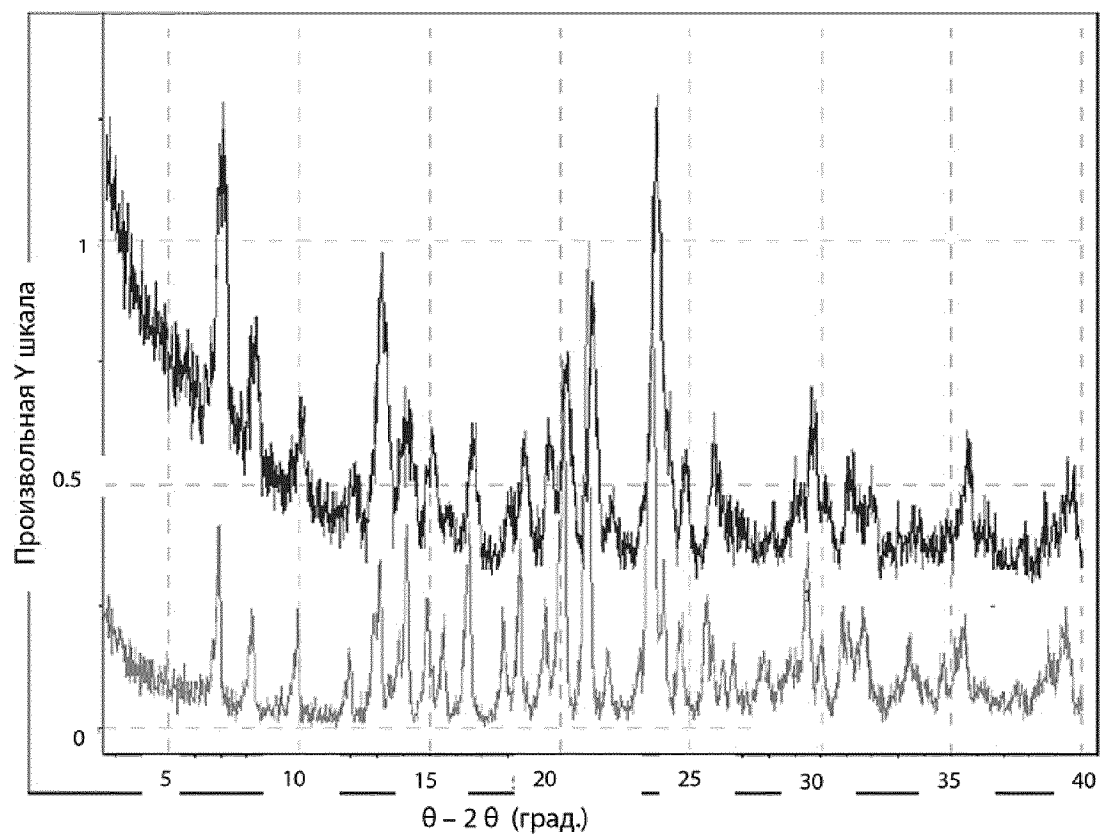
Фиг. 27

Прош. время	Вес	Вес	Темп. обр.	ОВ обр.
мин	мг	% изм.	°C	%
0.1	4.894	0.000	25.06	4.67
185.6	4.880	-0.279	25.07	4.95
369.1	4.881	-0.255	25.06	14.98
552.6	4.885	-0.192	25.06	25.17
738.2	4.888	-0.123	25.06	34.94
923.7	4.892	-0.029	25.05	44.85
1109.2	4.897	0.058	25.05	54.90
1294.8	4.902	0.170	25.06	64.87
1480.7	4.908	0.291	25.05	74.97
1666.2	4.915	0.435	25.04	84.82
1851.8	4.923	0.602	25.04	94.94
2037.8	4.920	0.528	25.03	84.97
2223.3	4.915	0.428	25.03	74.96
2410.8	4.910	0.321	25.03	65.01
2598.3	4.904	0.214	25.03	55.07
2783.9	4.899	0.101	25.04	45.13
2969.4	4.893	-0.020	25.03	34.89
3154.9	4.887	-0.131	25.06	25.04
3338.4	4.882	-0.236	25.02	15.23
3521.5	4.888	-0.114	25.04	33.97

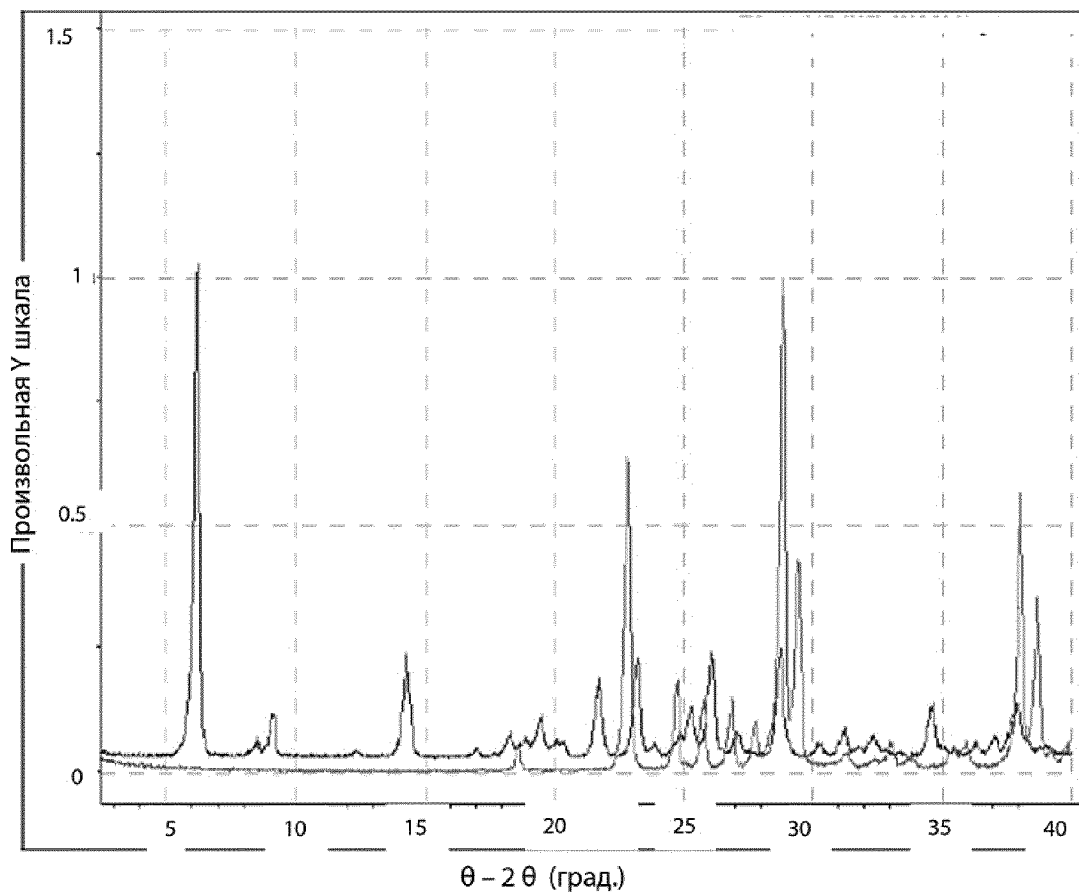
Фиг. 28



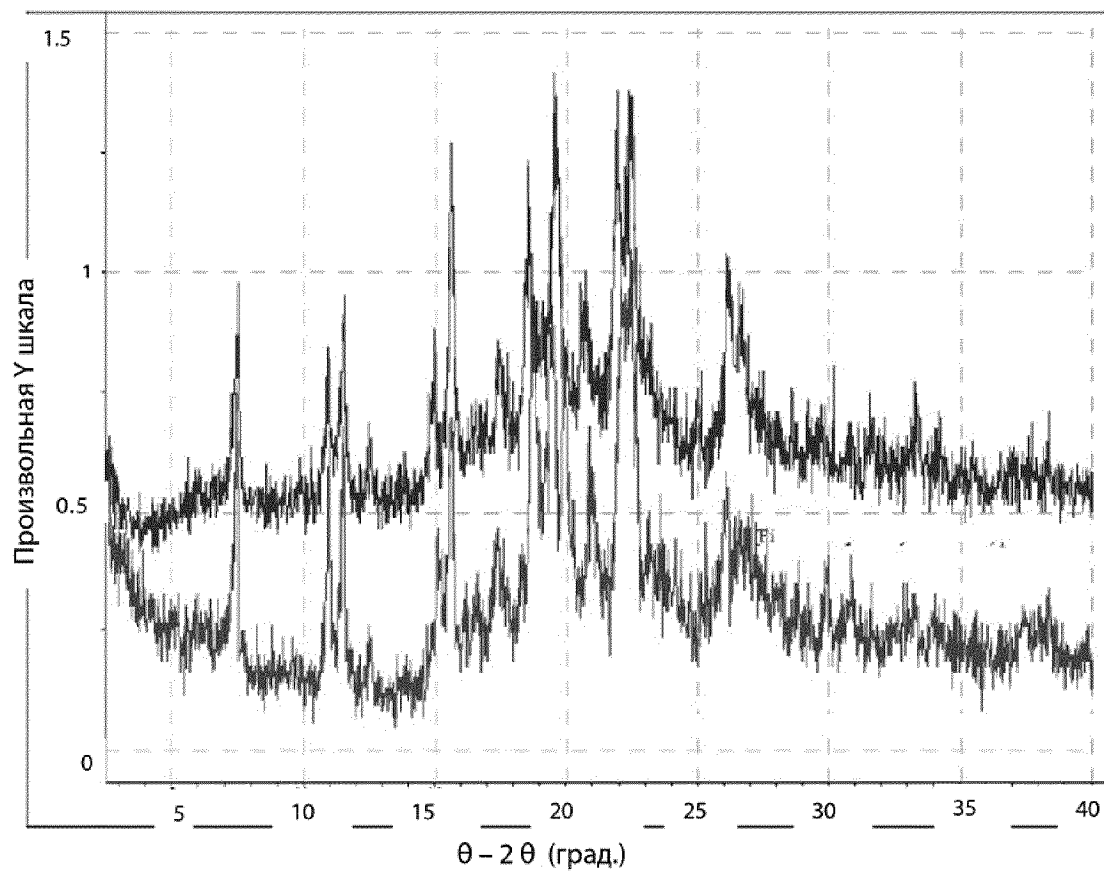
Фиг. 29



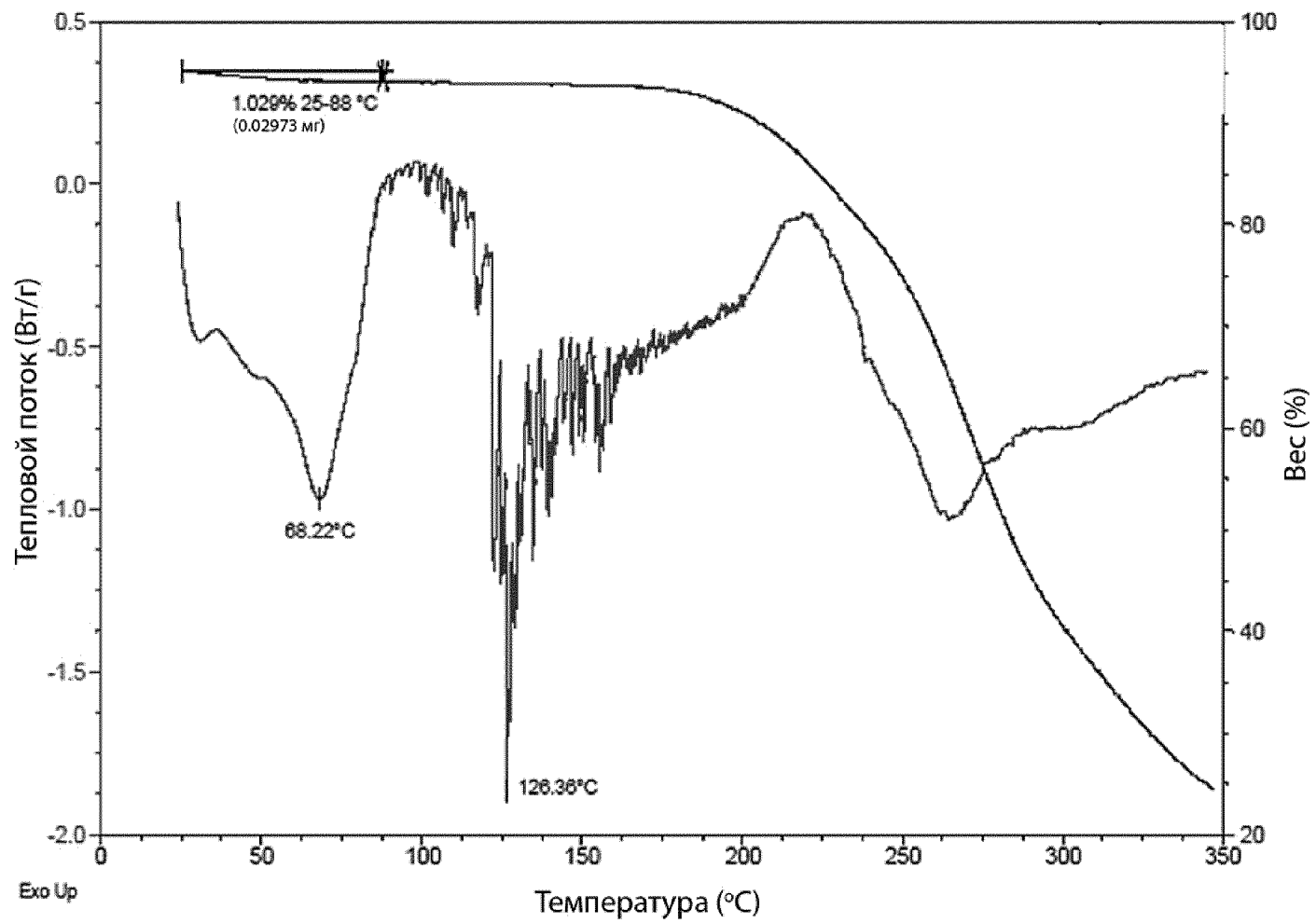
Фиг. 30



Фиг. 31

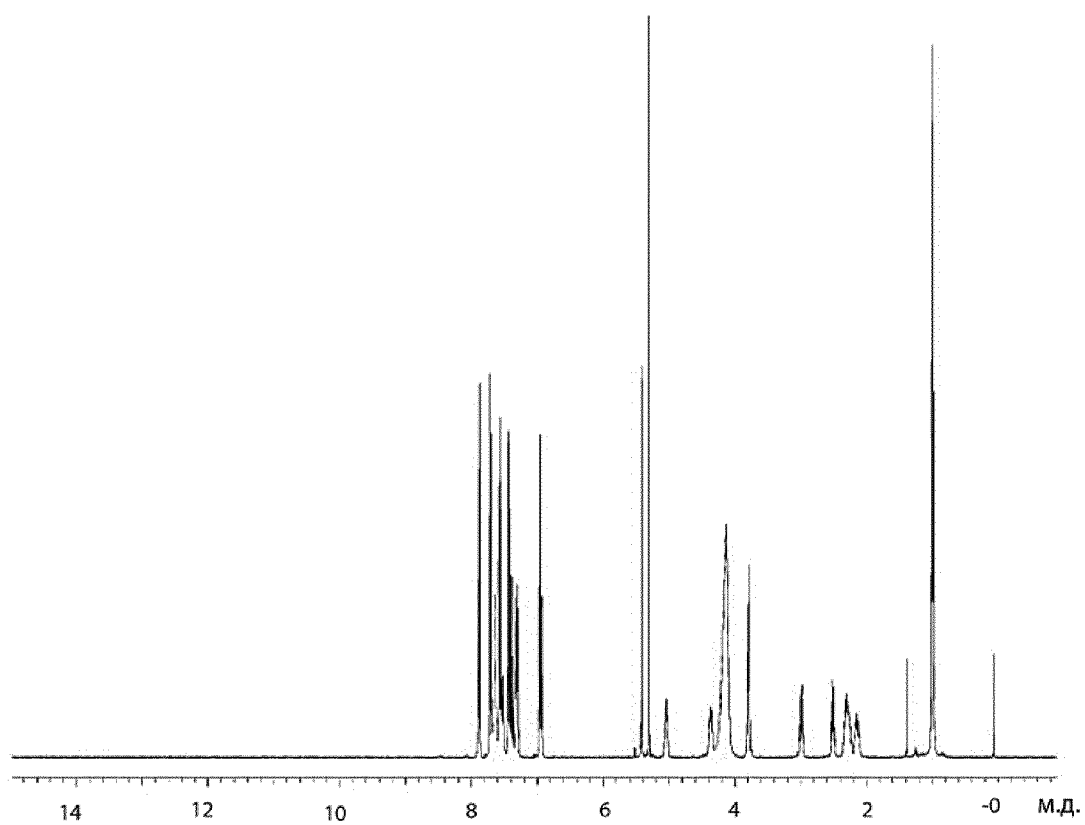


Фиг. 32

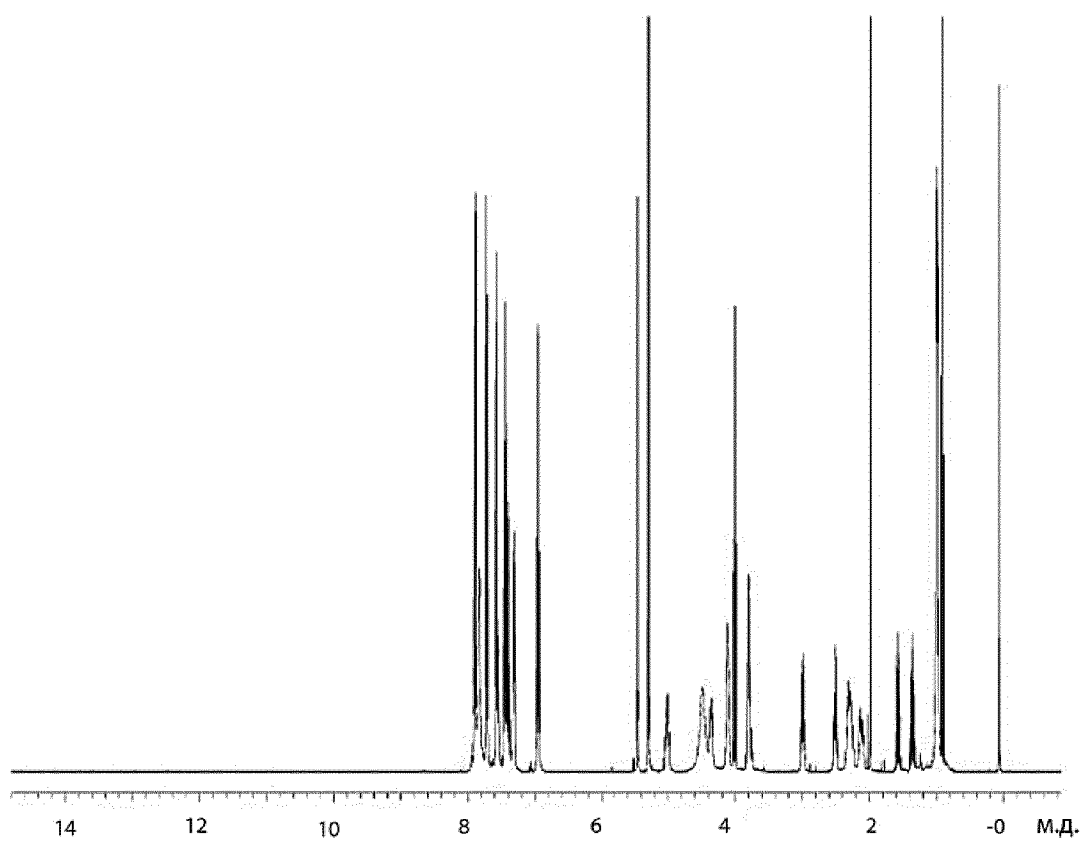


39/127

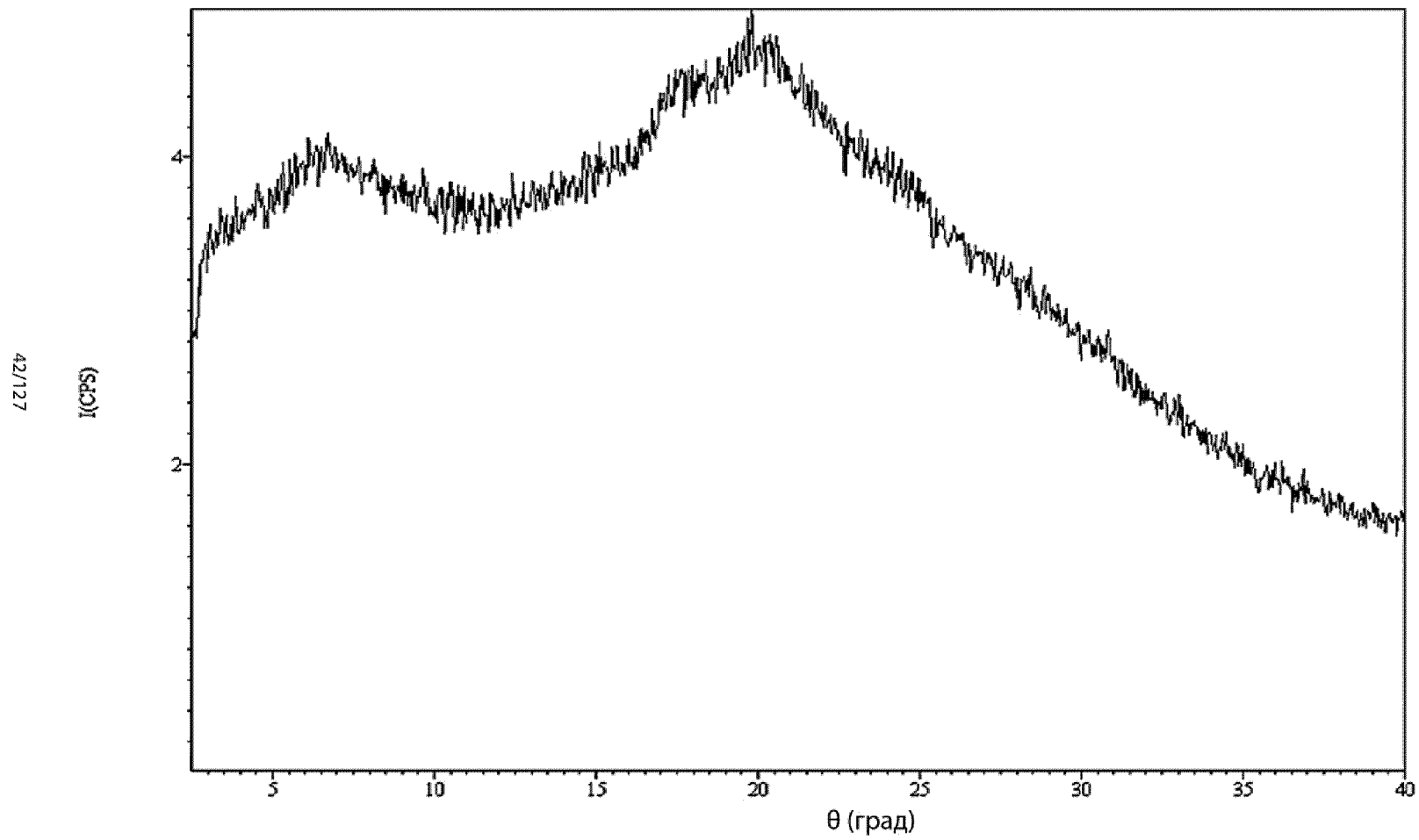
Фиг. 33



Фиг. 34



Фиг. 35

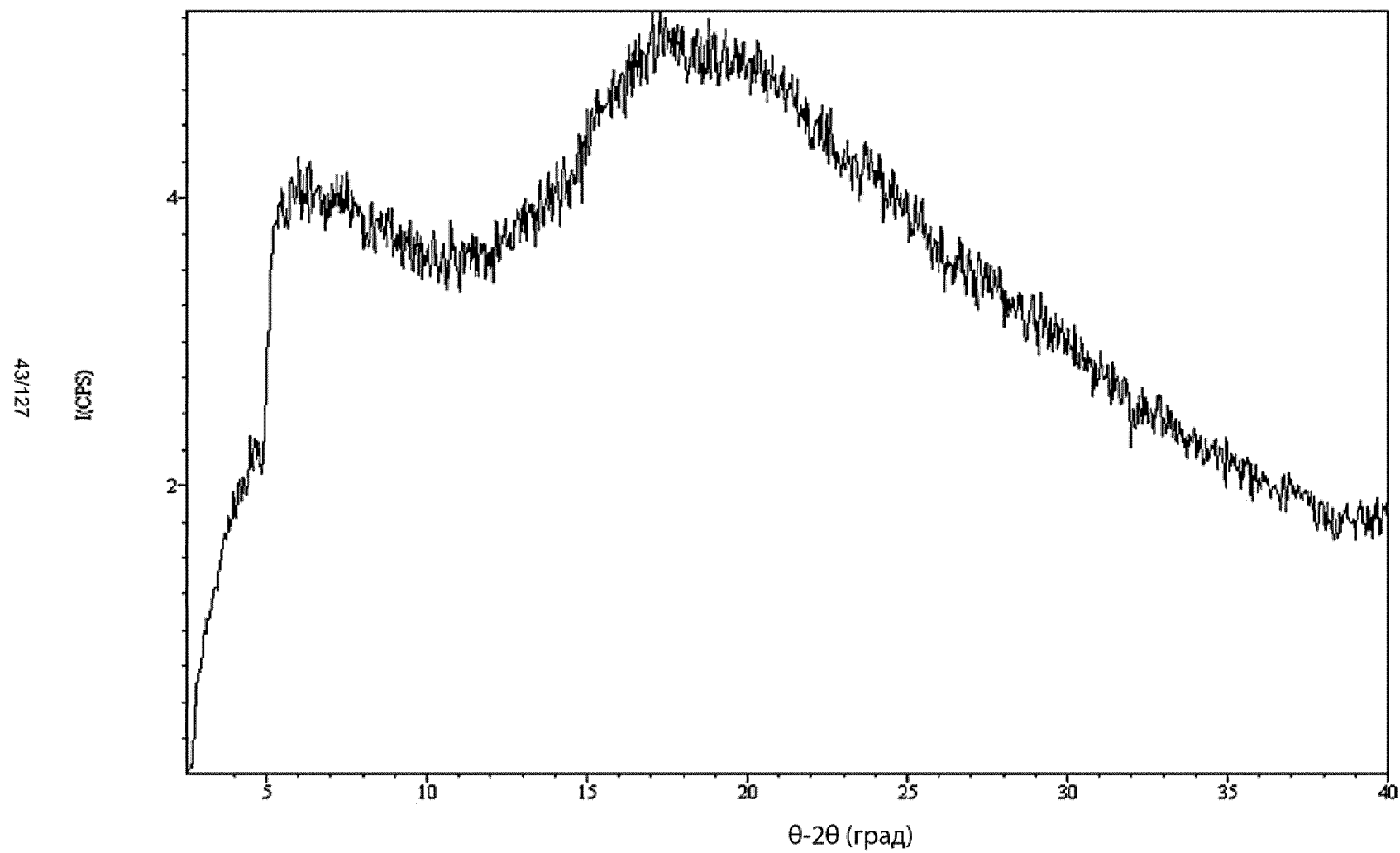


42/127

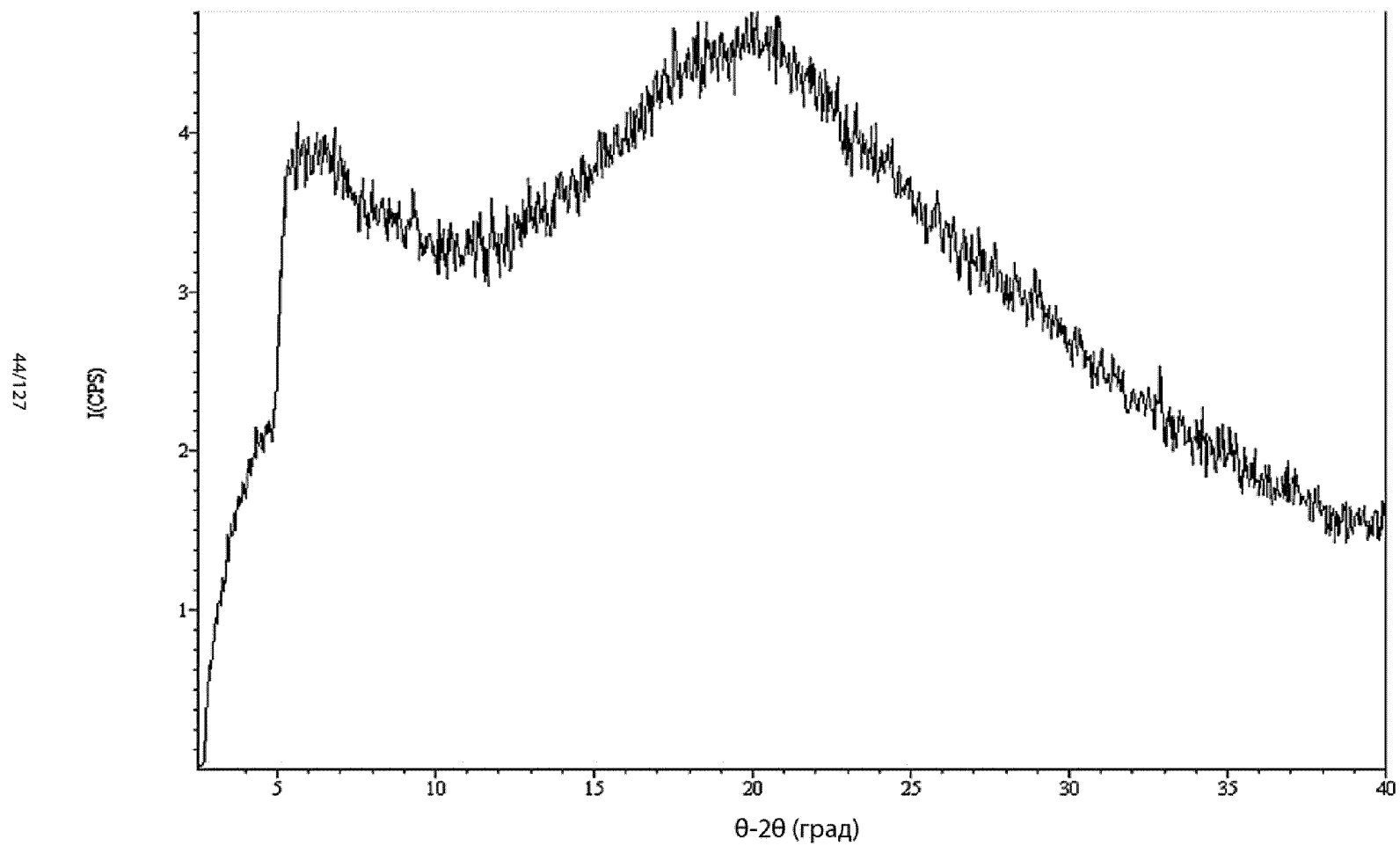
I (CPS)

θ (град)

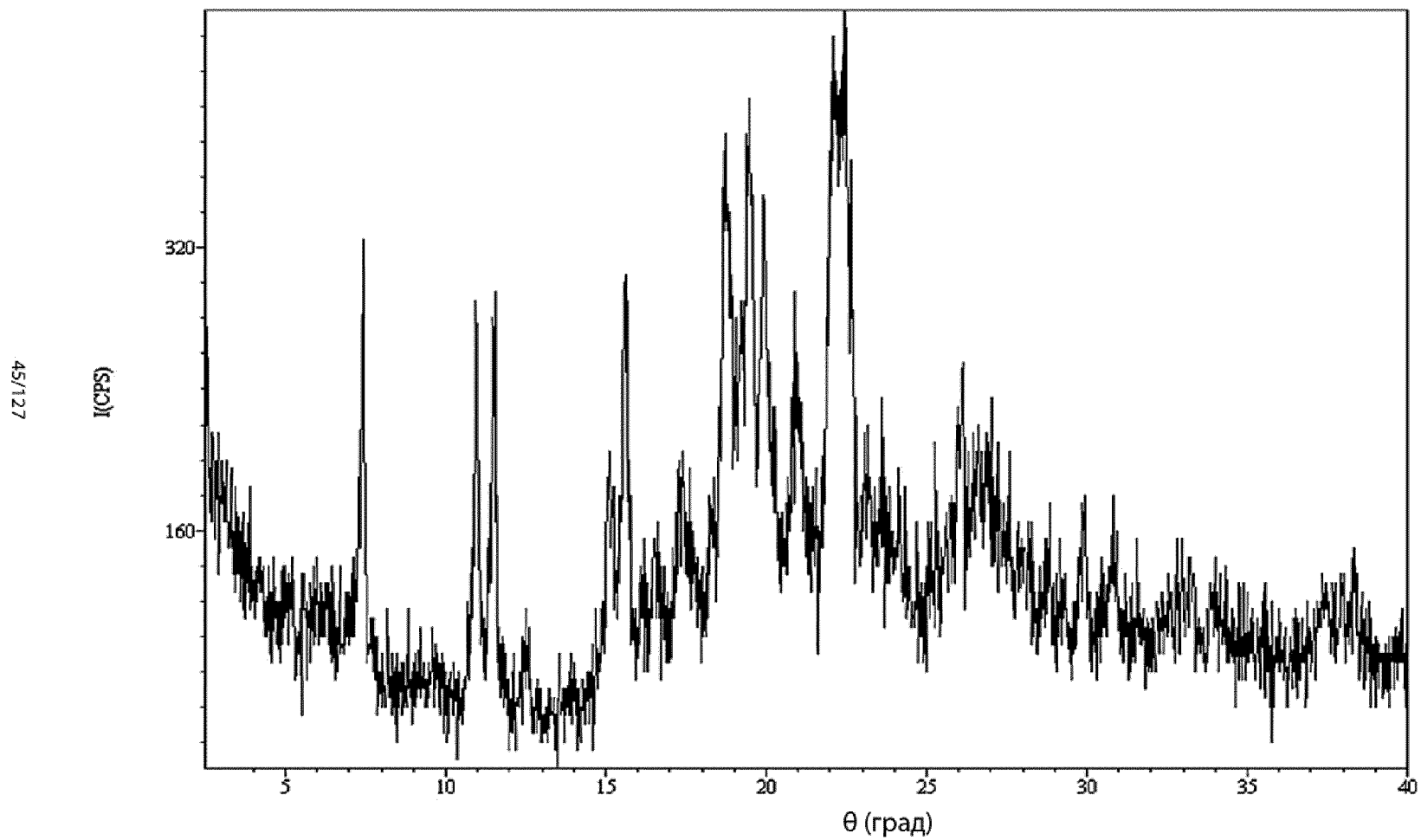
Фиг. 36



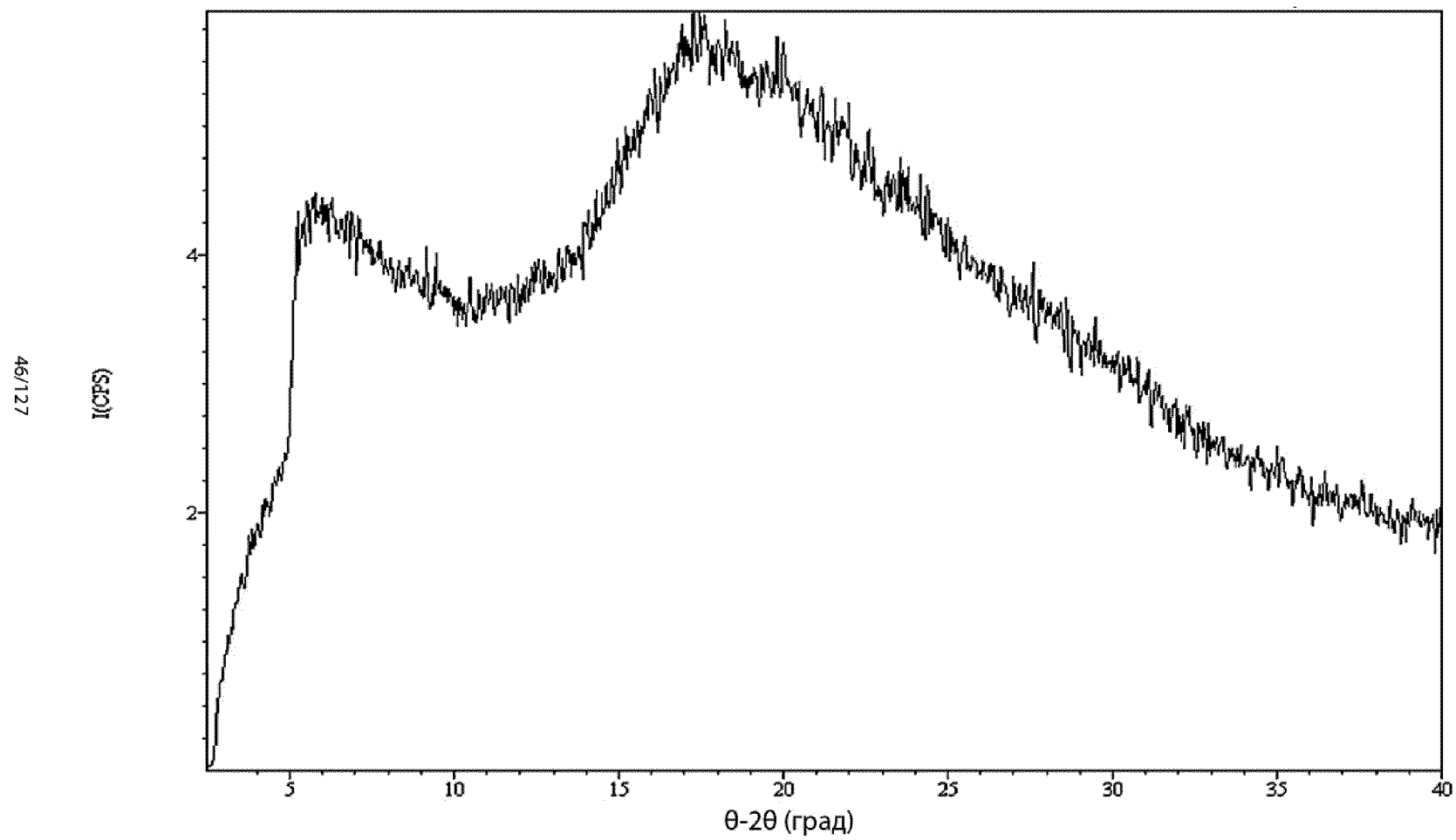
Фиг. 37



Фиг. 38



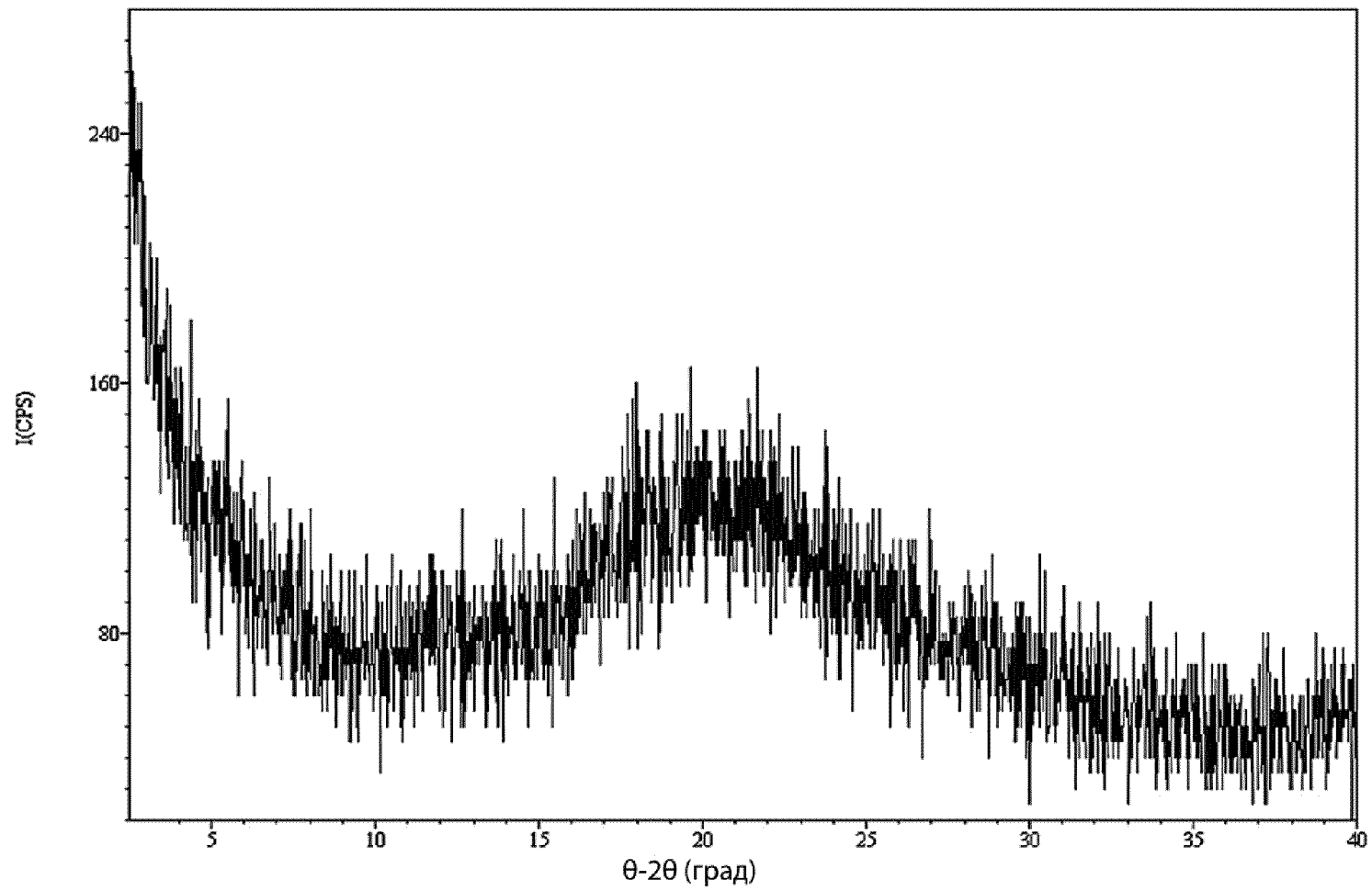
Фиг. 39



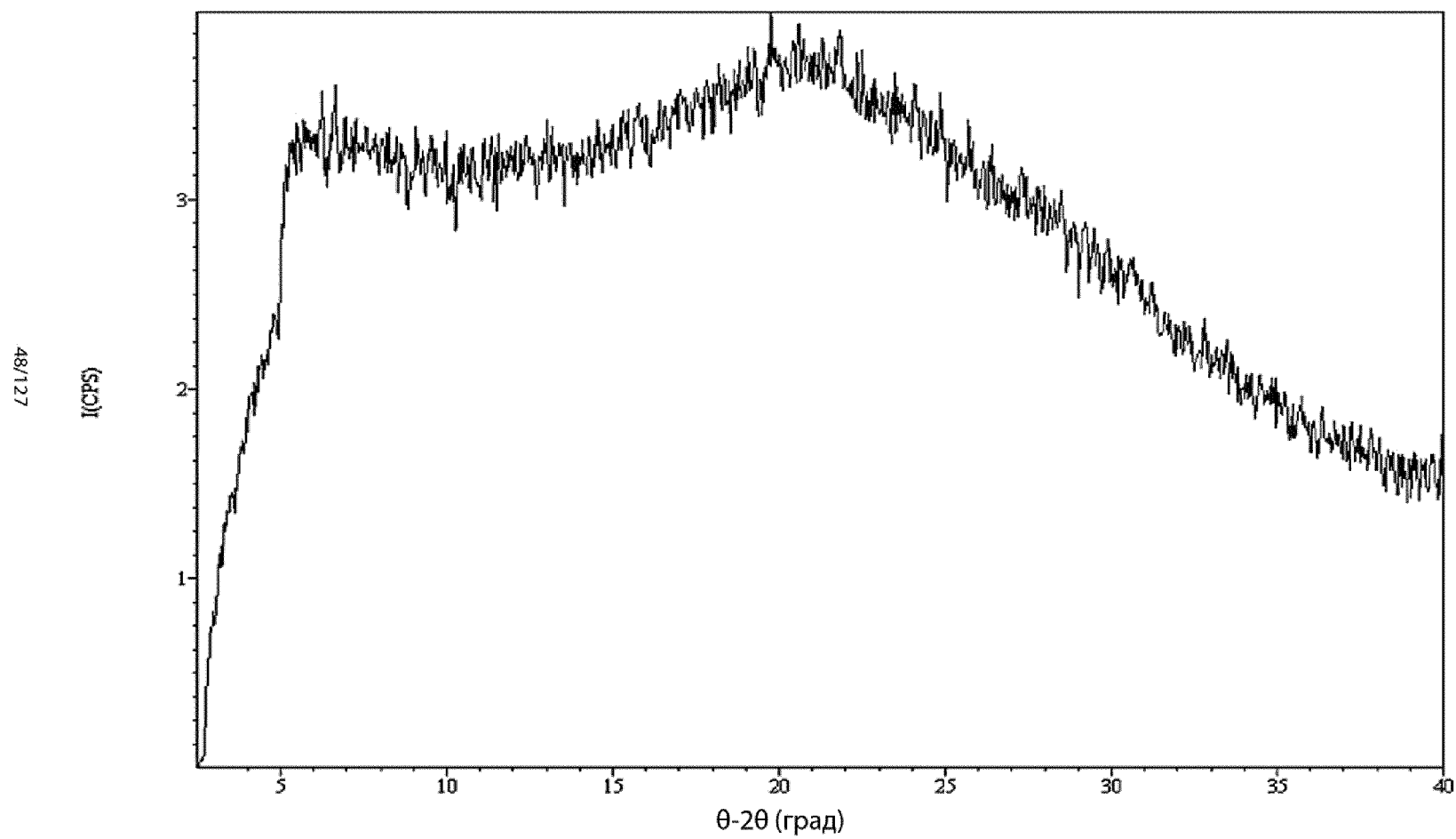
46/127

Фиг. 40

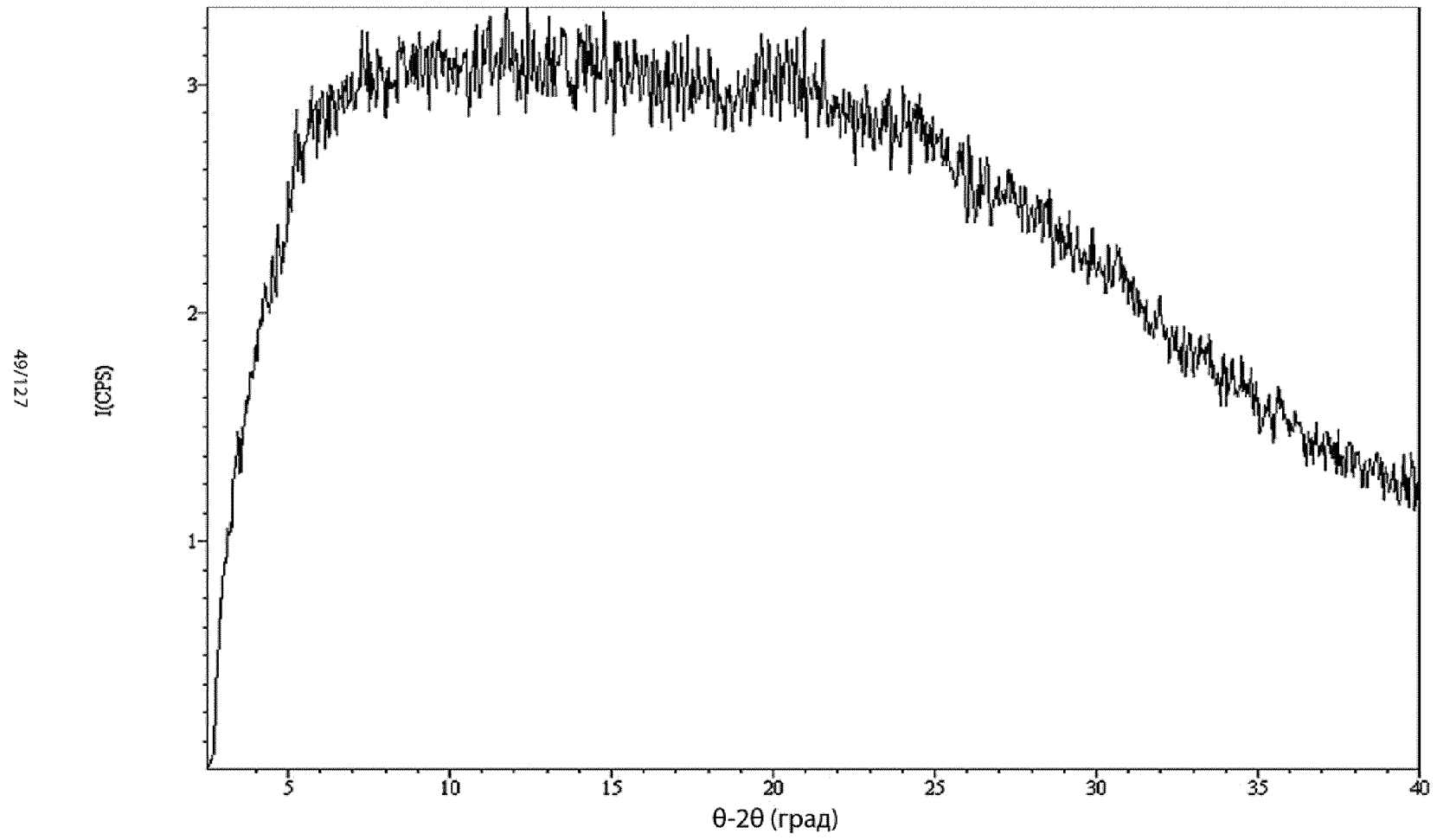
47/127



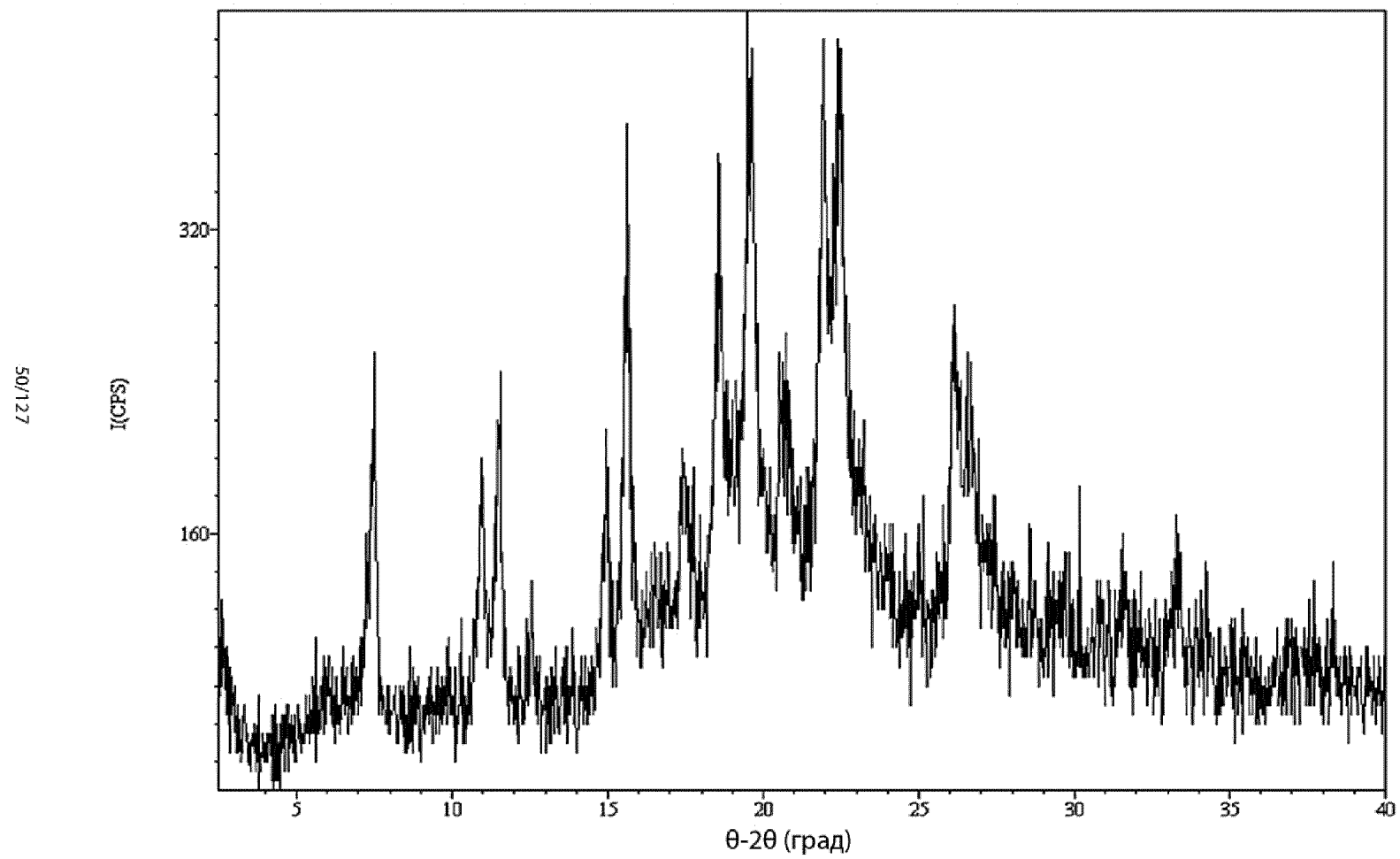
Фиг. 41



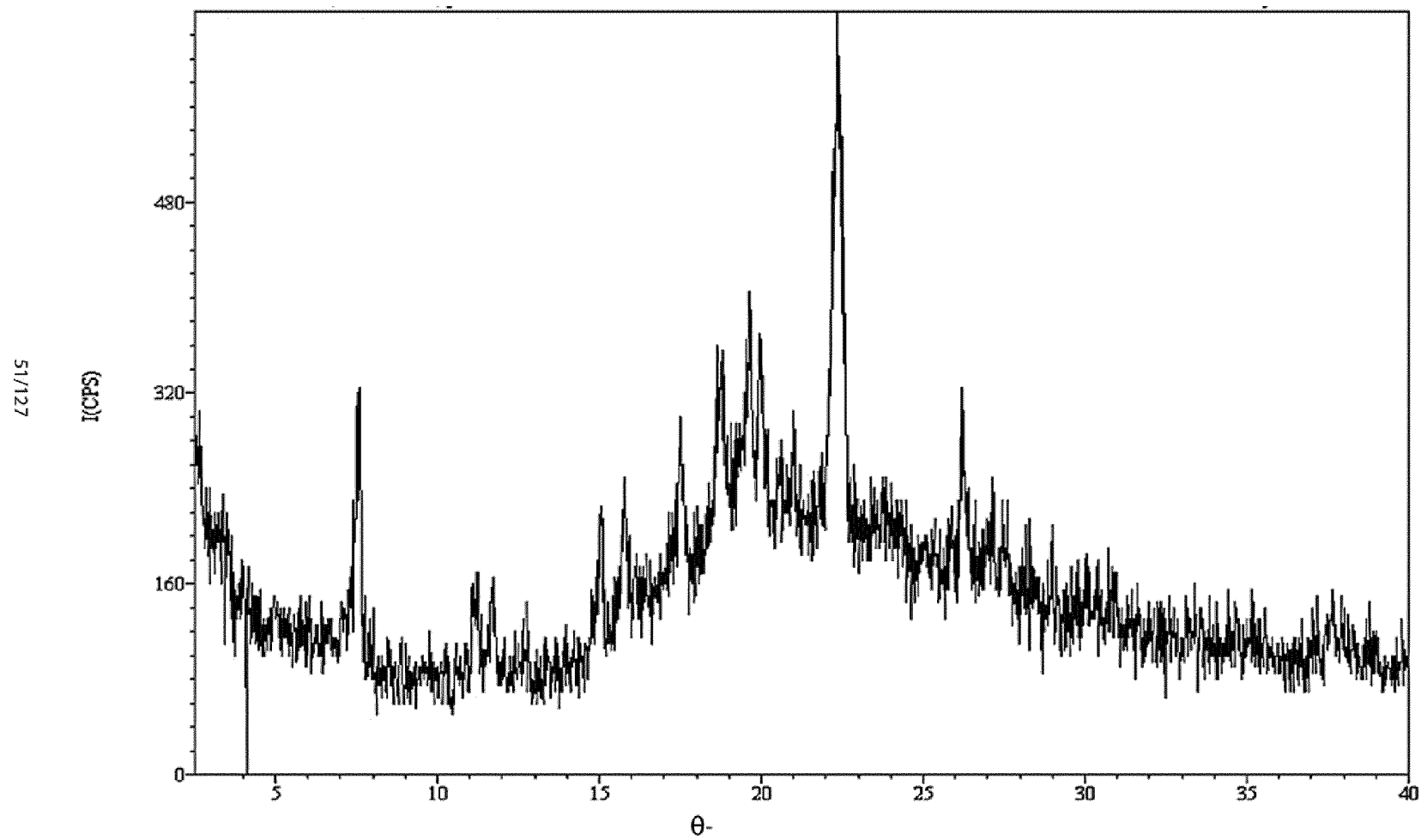
Фиг. 42



Фиг. 43

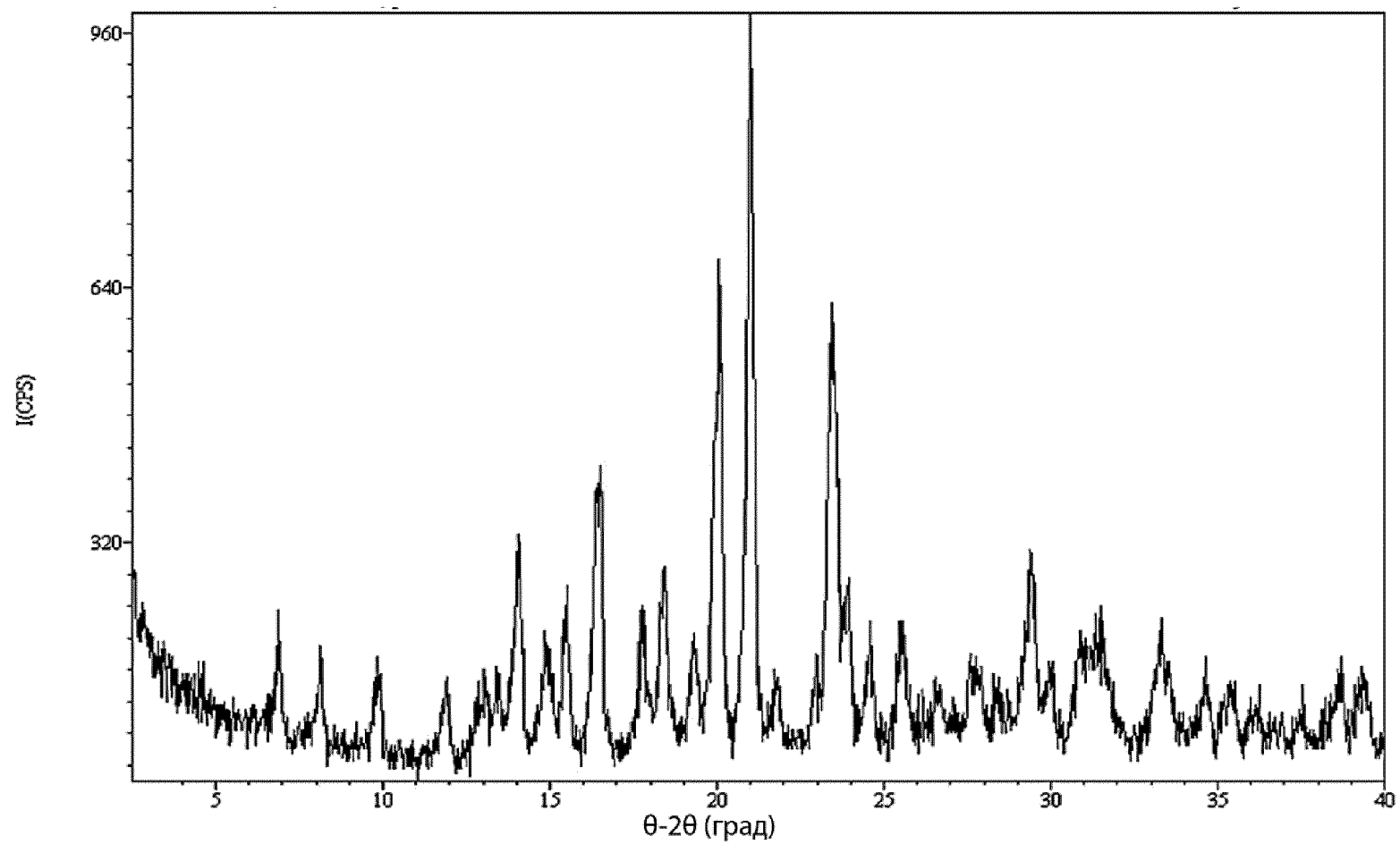


Фиг. 44

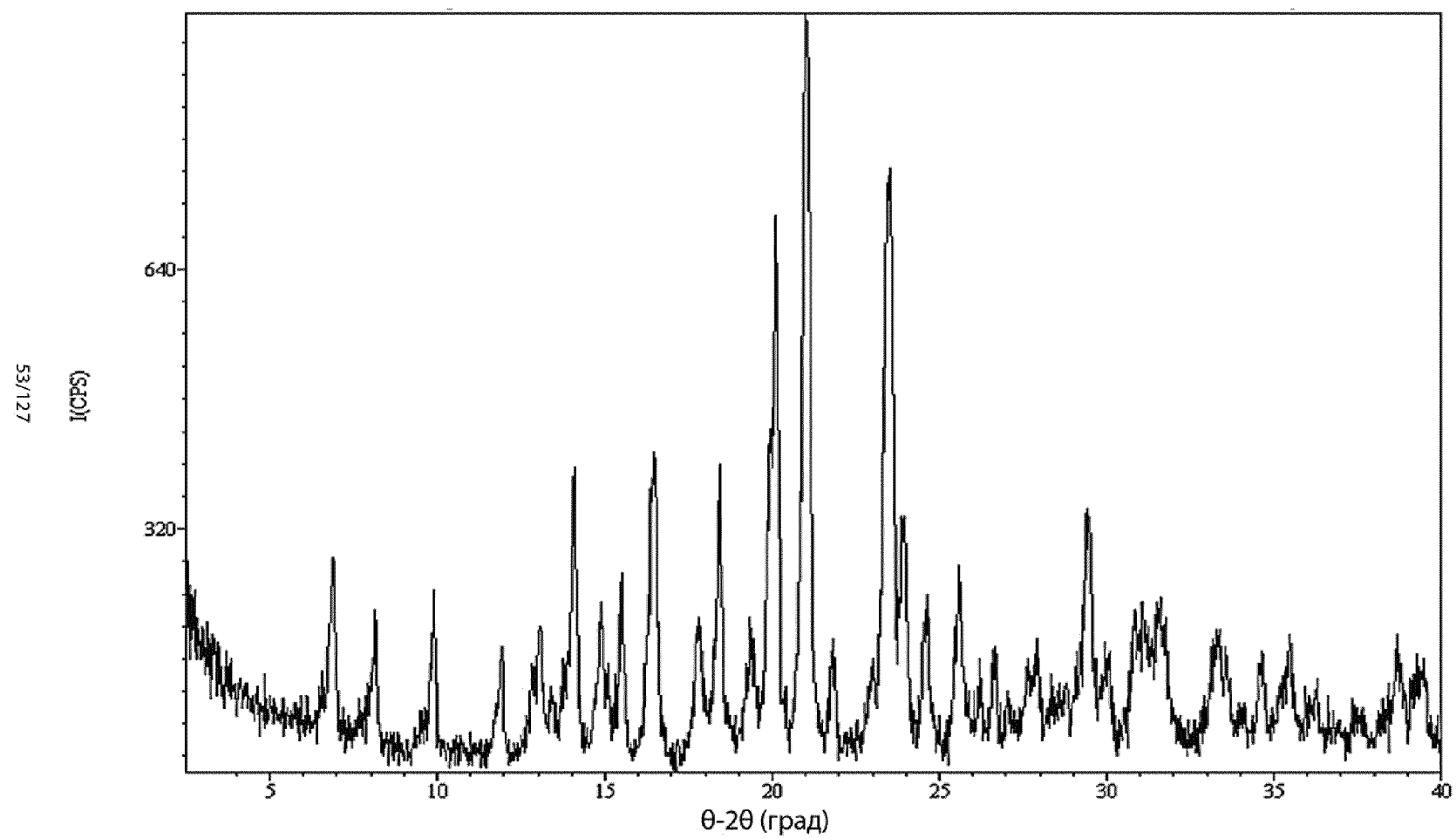


Фиг. 45

52/127

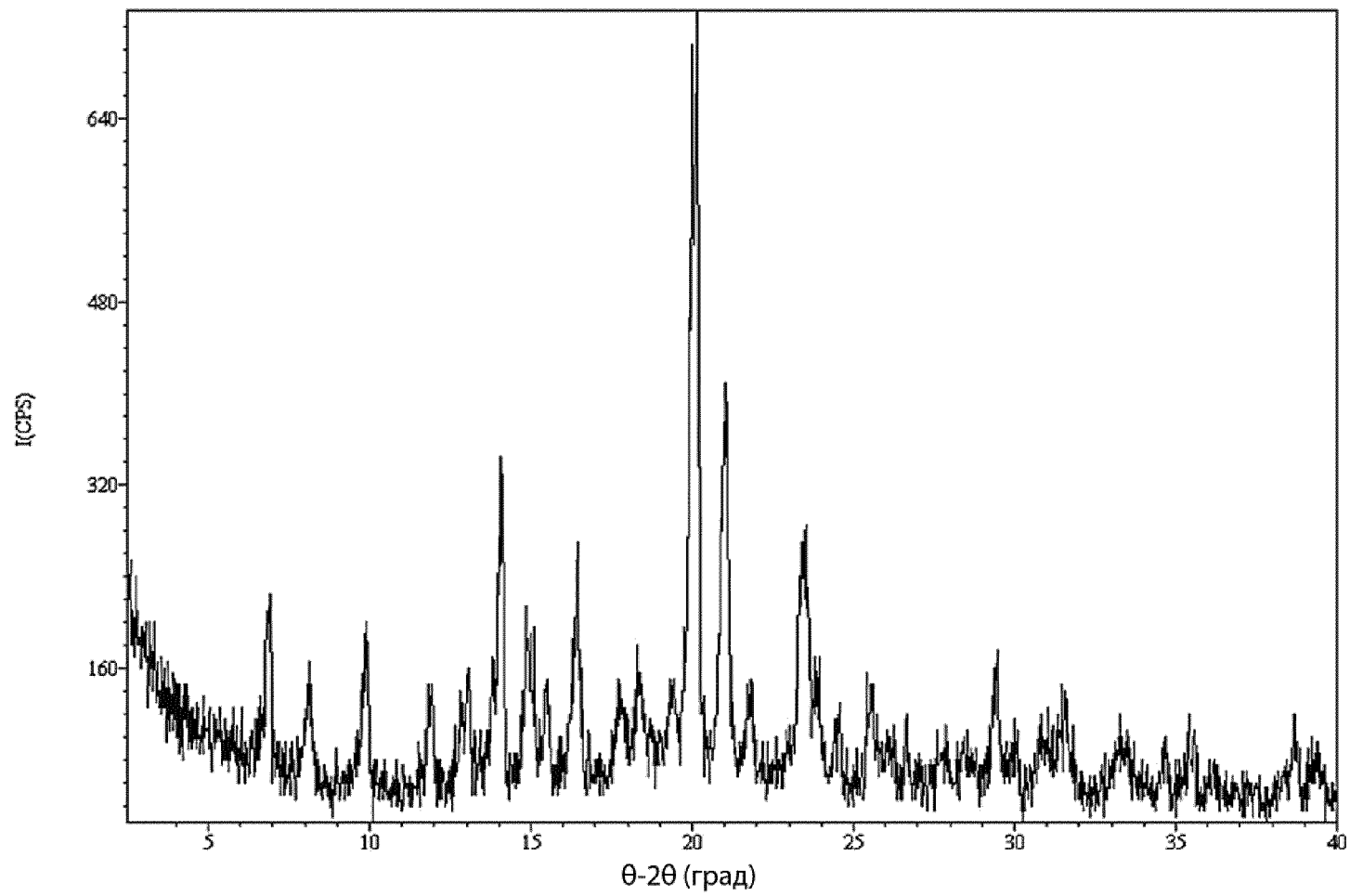


Фиг. 46



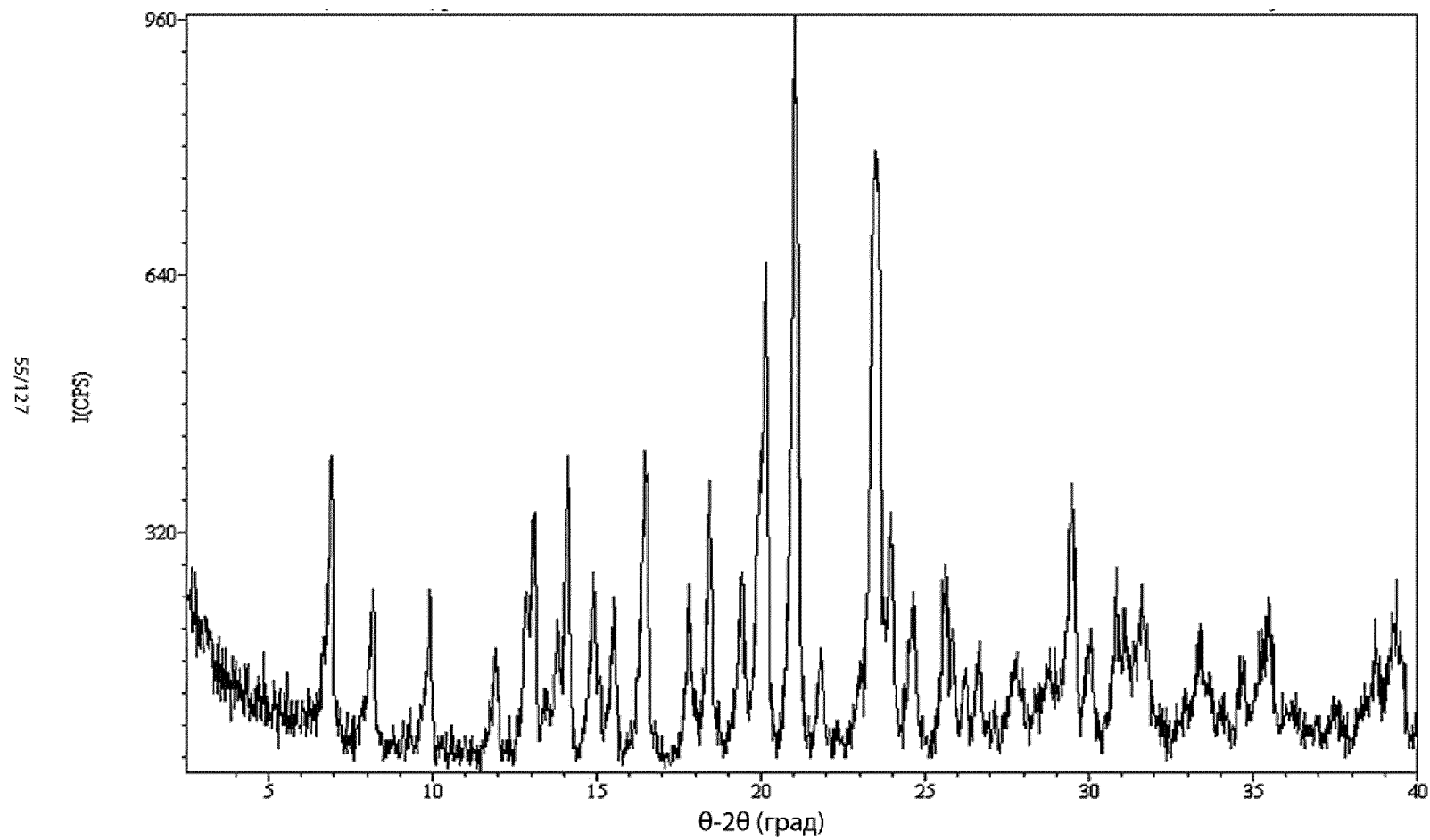
53/127

Фиг. 47

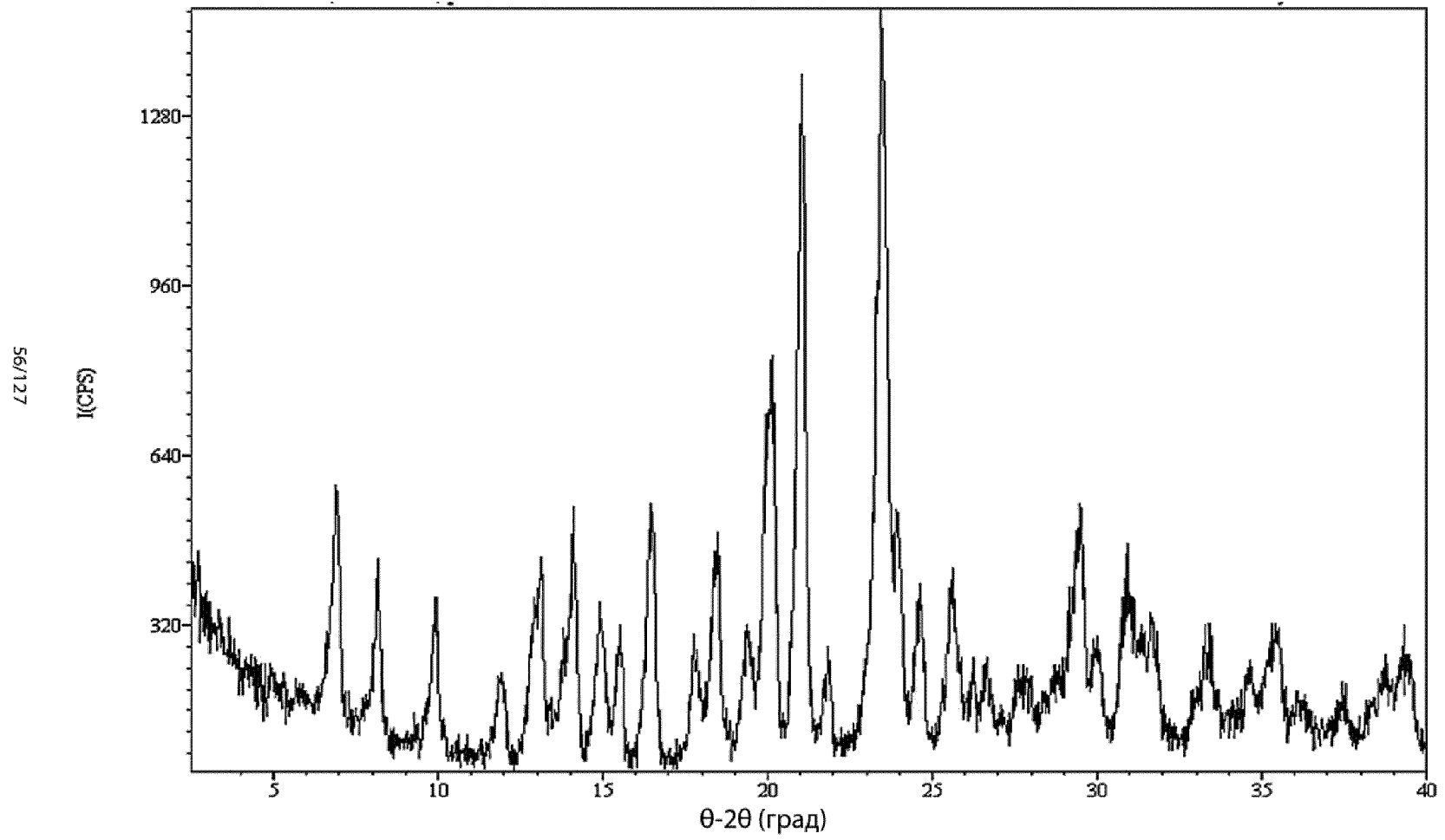


54/127

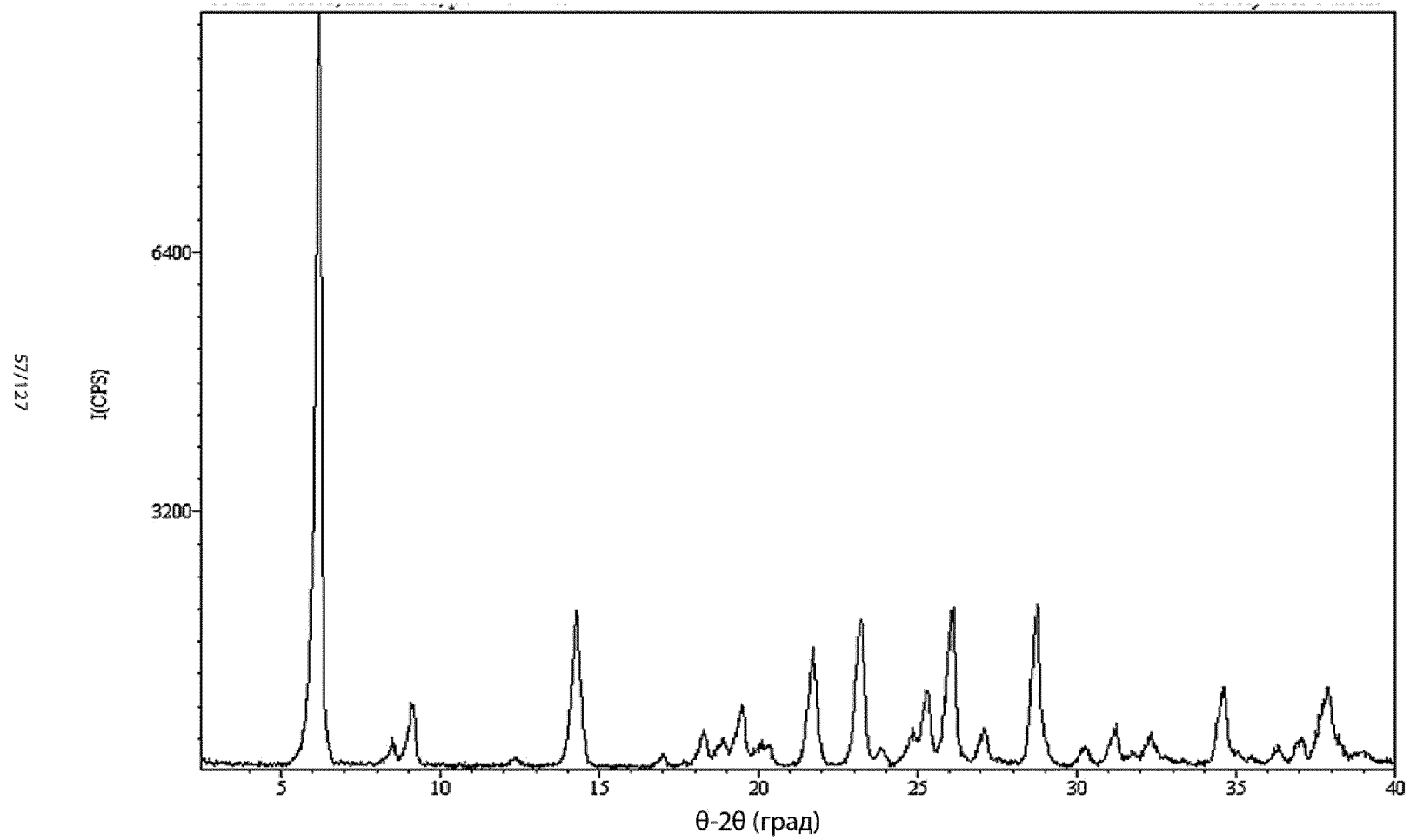
Фиг. 48



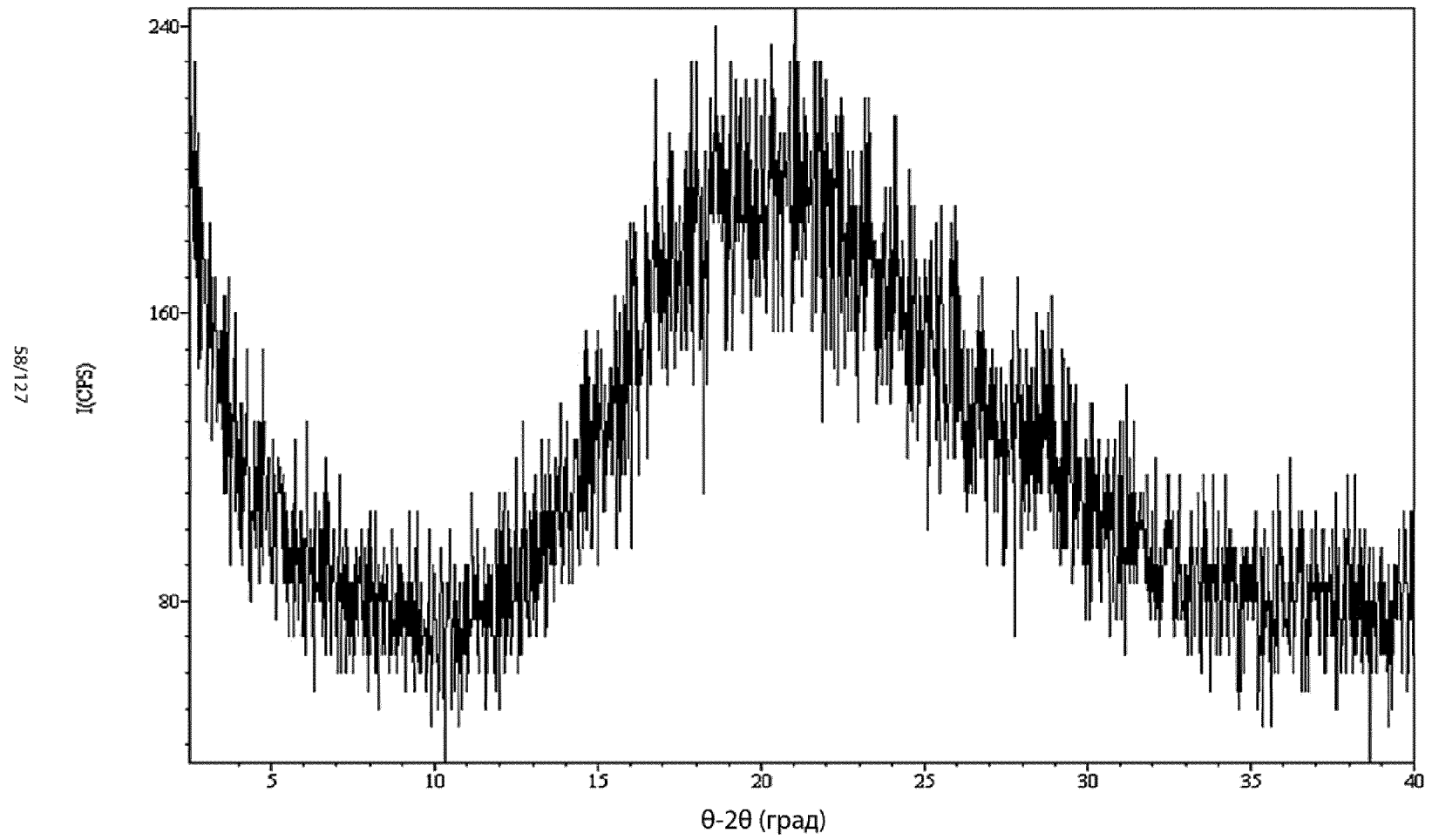
Фиг. 49



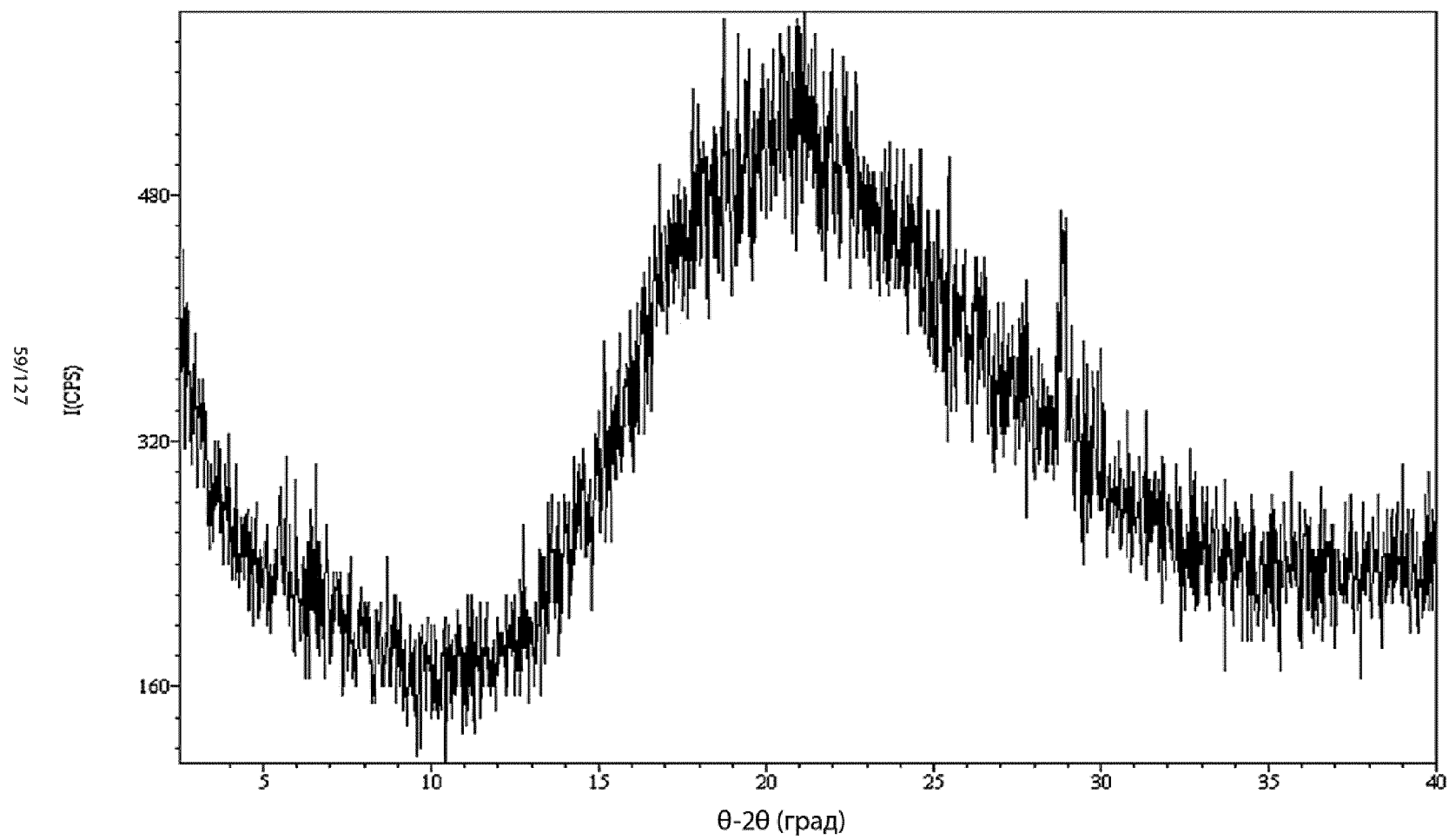
Фиг. 50



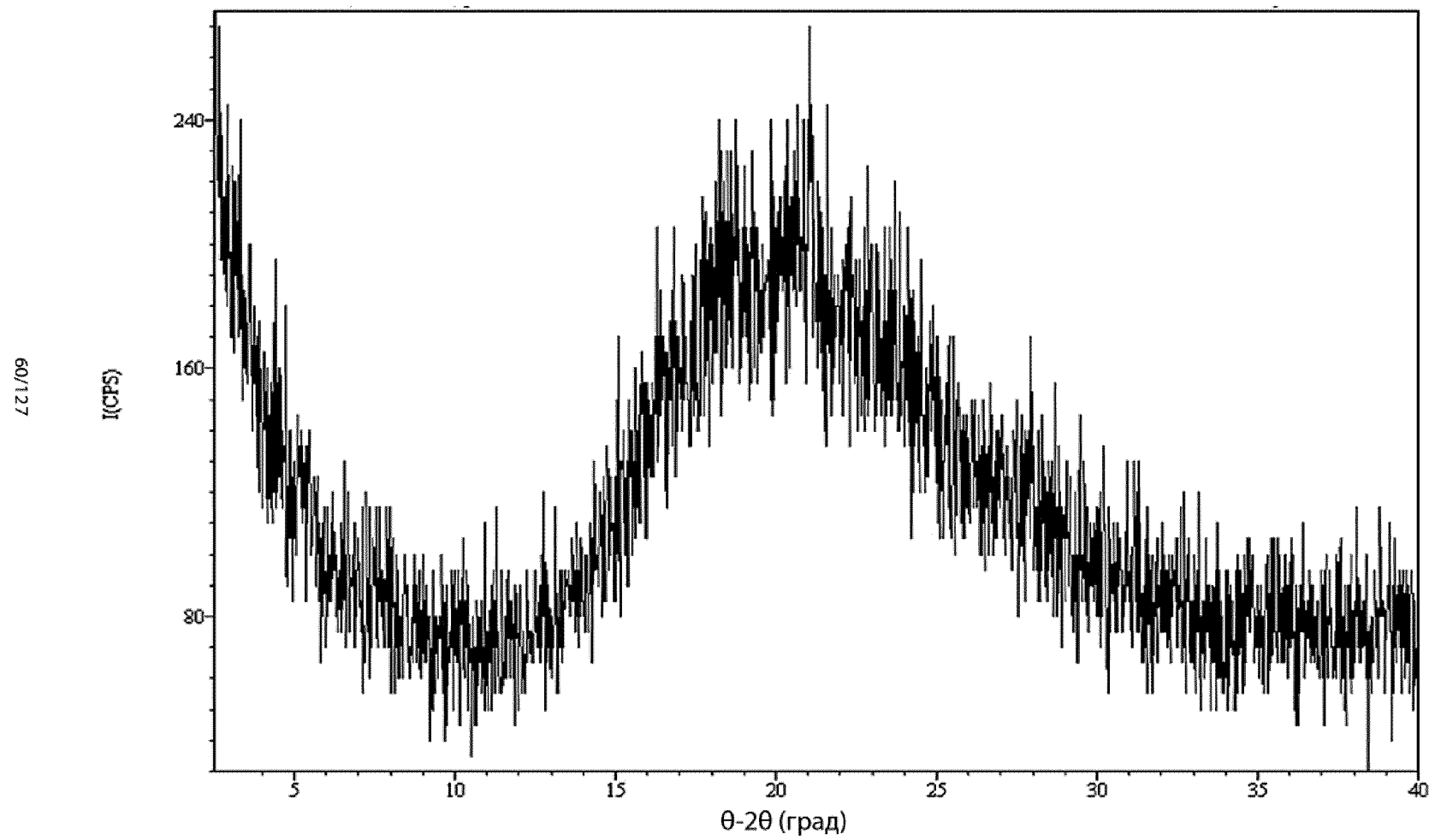
Фиг. 51



Фиг. 52

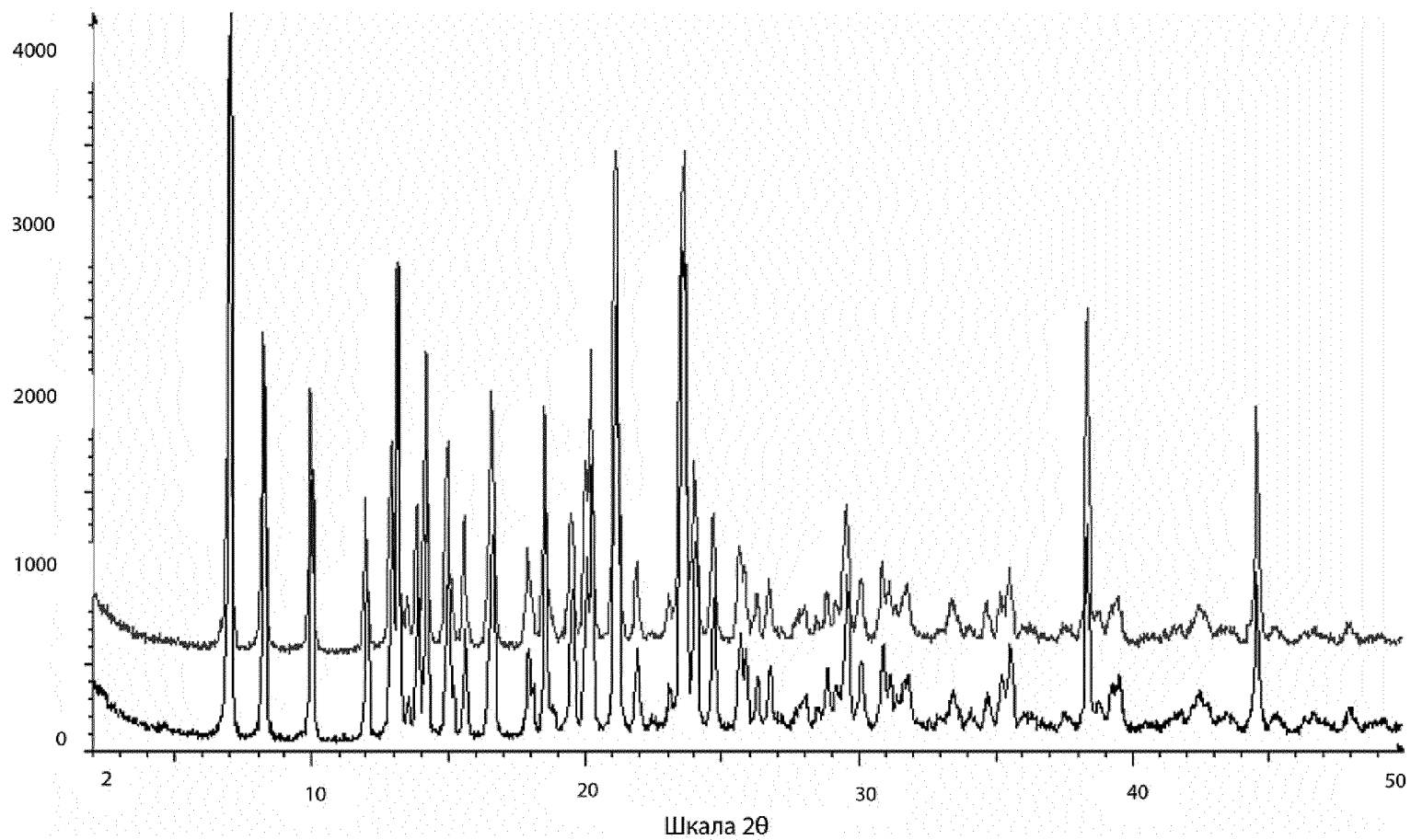


Фиг. 53



Фиг. 54

61/127



Фиг. 55

Время отбора образца	Соединение (I)			Соединение (II)		
	Концентрация мкМ			Концентрация мкМ		
0 мин	1.48	3.08	5.96	1.54	2.97	6.07
120 мин	1.43	2.86	5.65	1.48	3.04	5.74
Восстановление	97%	93%	95%	96%	102%	95%

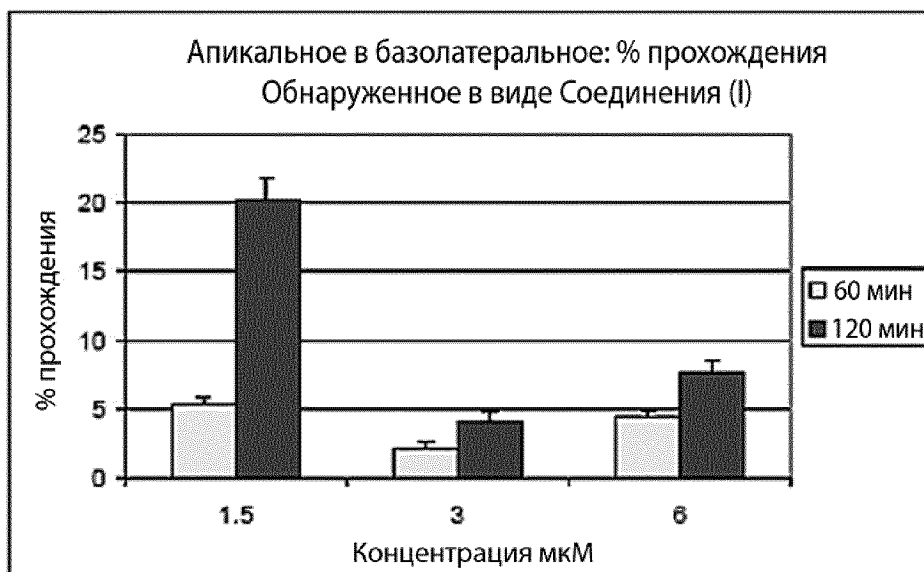
Фиг. 56А

Апикальное в базолатеральное: обнаруженное Соединение (II)			
	1.5 мкМ	3 мкМ	6 мкМ
	% прохождения	% прохождения	% прохождения
Время отбора образца	Среднее ± CO	Среднее ± CO	Среднее ± CO
60 мин	5.39 ± 0.46	2.27 ± 0.38	4.41 ± 0.38
120 мин	20.22 ± 1.47	4.11 ± 0.73	7.54 ± 0.99

Фиг. 56В

Базолатеральное в апикальное: обнаруженное Соединение (II)			
	1.5 мкМ	3 мкМ	6 мкМ
	% прохождения	% прохождения	% прохождения
Время отбора образца	Среднее ± CO	Среднее ± CO	Среднее ± CO
60 мин	5.81 ± 0.95	1.04 ± 0.34	0.42 ± 0.16
120 мин	5.25 ± 0.92	1.06 ± 0.25	0.60 ± 0.01

Фиг. 56С



Восстановление в апикальном компартменте при окончании лечения (120 мин)

Фиг. 56D



Восстановление в апикальном компартменте при окончании лечения (120 мин)

Фиг. 56E

	1.5 мкМ	3 мкМ	6 мкМ
Соединение (I)	2%	0.6%	3.1%
Соединение (II)	349%	217%	302%

Фиг. 57А

		Апикальное в базолатеральное		
		1.5 мкМ	3 мкМ	6 мкМ
		% прохождения	% прохождения	% прохождения
Время отбора образца		Среднее ± СО	Среднее ± СО	Среднее ± СО
60 мин		н.о. ± н.о.	17.83 ± 1.19	18.48 ± 4.76
120 мин		н.о. ± н.о.	33.08 ± 1.12	23.37 ± 4.60

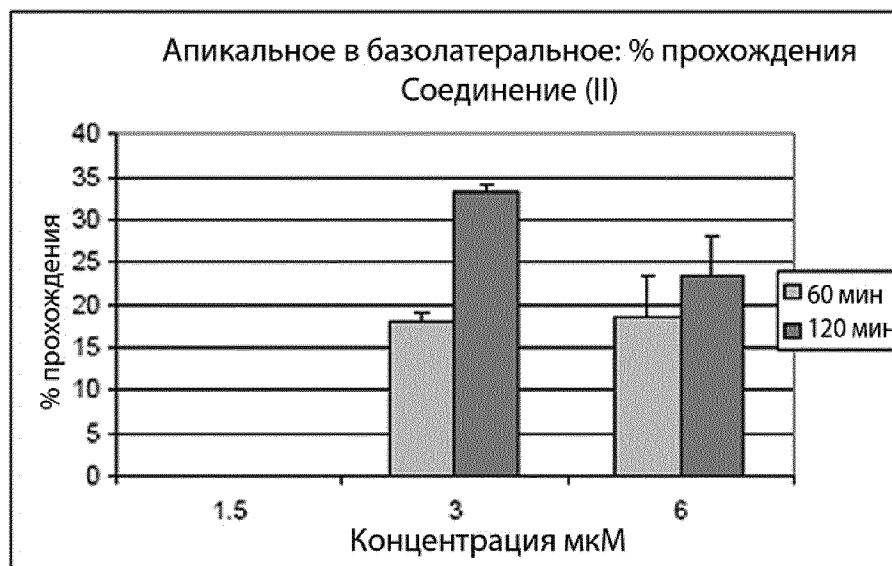
Фиг. 57В

		Базолатеральное в апикальное		
		1.5 мкМ	3 мкМ	6 мкМ
		% прохождения	% прохождения	% прохождения
Время отбора образца		Среднее ± СО	Среднее ± СО	Среднее ± СО
60 мин		н.о. ± н.о.	2.56 ± 1.11	1.28 ± 0.66
120 мин		н.о. ± н.о.	1.78 ± 0.07	3.00 ± 0.68

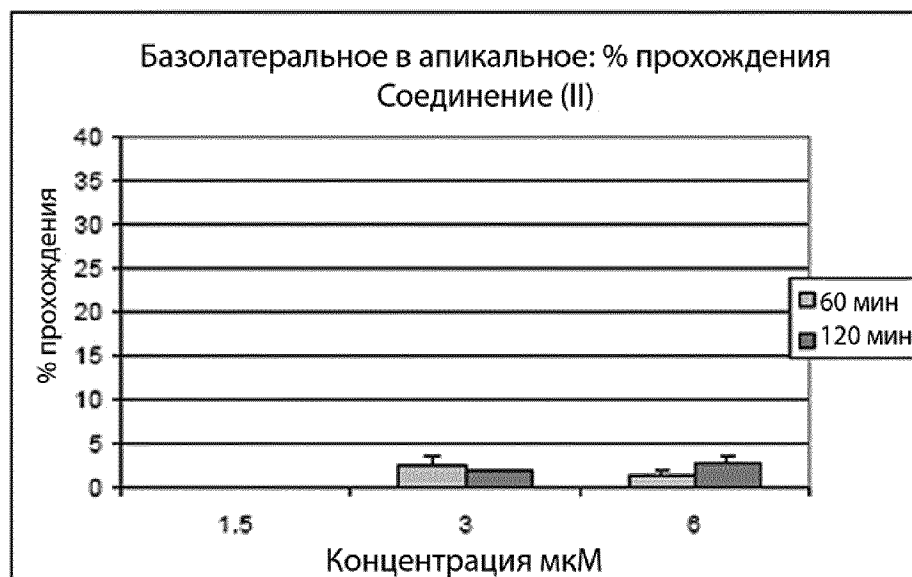
Фиг. 57С

	60 мин	120 мин
Суммарное среднее (% среднего ± СО)	1.84% ± 1.18	4.36% ± 3.62
Рарр (x10-6) нм/с	0.56	2.79

Фиг. 57D



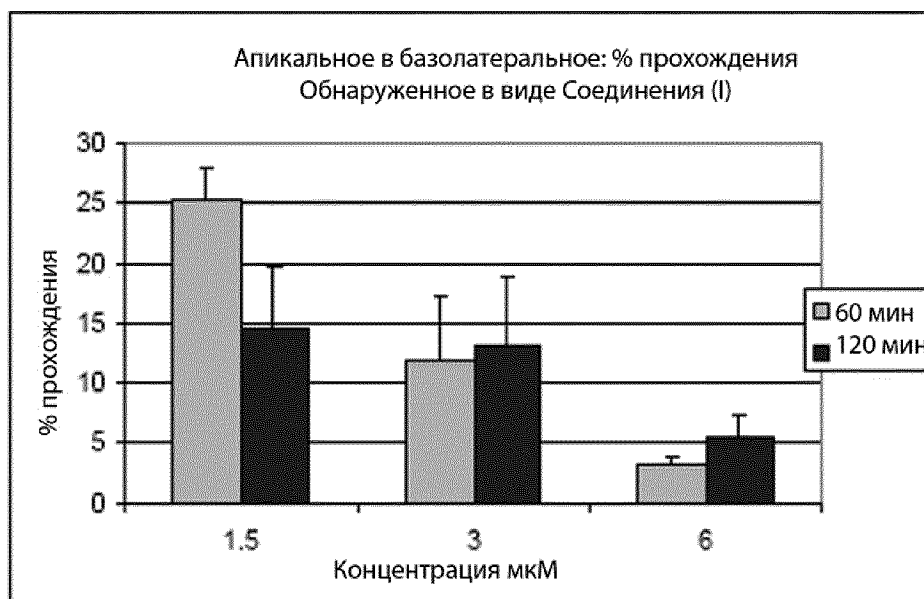
Фиг. 57E



Фиг. 58А

Апикальное в базолатеральное: обнаруженное Соединение (II)			
	1.5 мкМ	3 мкМ	6 мкМ
	% прохождения	% прохождения	% прохождения
Время отбора образца	Среднее ± СО	Среднее ± СО	Среднее ± СО
60 мин	25.11 ± 2.82	11.72 ± 5.34	3.25 ± 0.50
120 мин	14.47 ± 5.15	13.26 ± 5.66	5.46 ± 1.72

Фиг. 58В



Восстановление в апикальном компартменте при окончании лечения (120 мин)

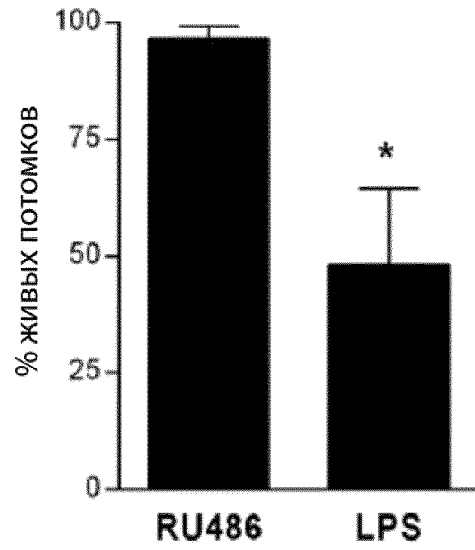
Фиг. 58С

	1.5 мкМ	3 мкМ	6 мкМ
Соединение (I)	0.8%	1.8%	0.3%
Соединение (II)	37.1%	39.1%	156.3%

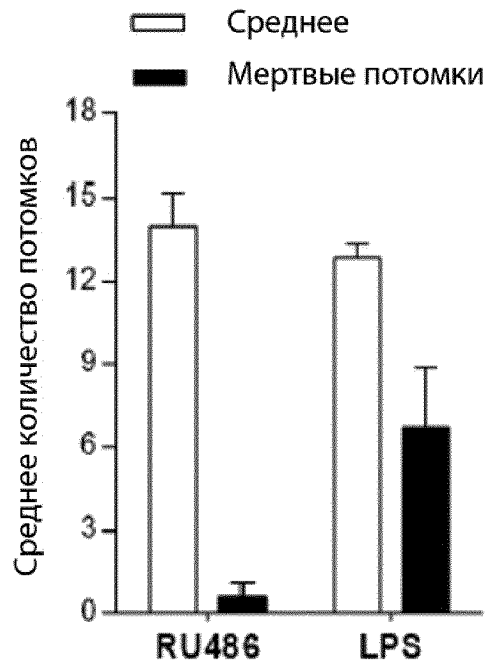
Фиг. 59

Аналитическое оборудование			
ВЭЖХ	Surveyor Binar Pump		
автодозатор	СТС, Pal		
Детектор	Масс-спектрометр Thermo Finnigan, DECA XP Plus		
Система данных	Программное обеспечение Excalibur		
МС интерфейс	ESI		
Тип сканирования	MRM		
Полярность	Положительная		
Наблюдаемый ион Соединение (I)	501,2 m/z (исходный ион 484,1 - 501,9 – 349,9 m/z)		
Наблюдаемый ион Соединение (II)	502,1 m/z (исходный ион 349,5 m/z)		
Хромотографические и масс-спектрометрические условия			
Аналитическая колонка	Xterra 5 мкМ C ₁₈ (2), 2.0 x 30 мм, Waters		
Температура колонки	22 °С		
Подвижная фаза А	FOA 0,1% в воде		
Подвижная фаза В	CH ₃ CN		
Скорость потока	400 мкл/мин		
Инъецируемый объем	10 мкл		
Градиент	Время	Подвижная фаза	Подвижная фаза
	(мин)	% А	% В
	0	85	15
	2,0	5	95
	3,0	5	95
	3,1	85	15
5,6	85	15	

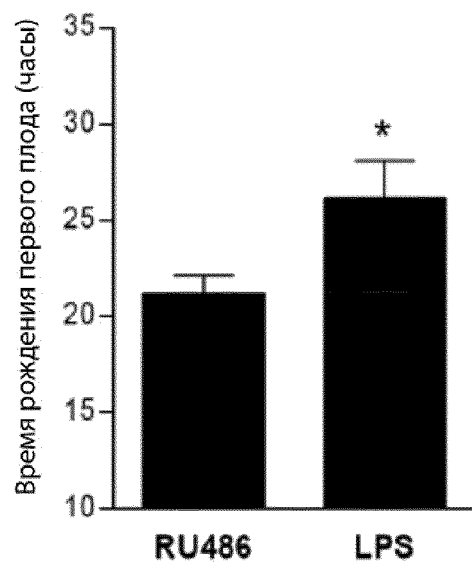
Фиг. 60А



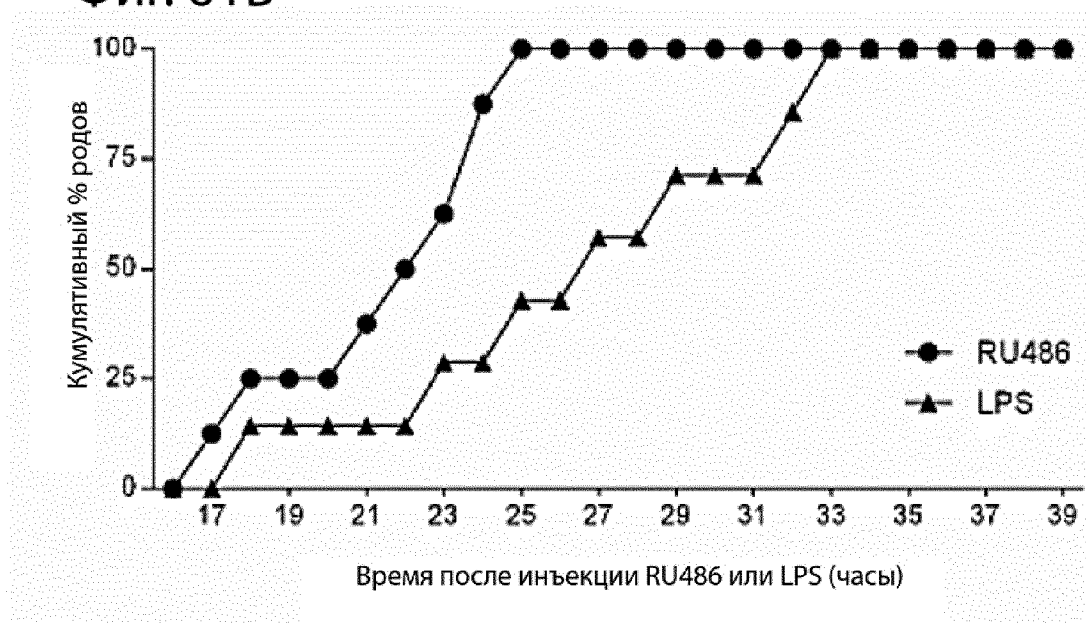
Фиг. 60В



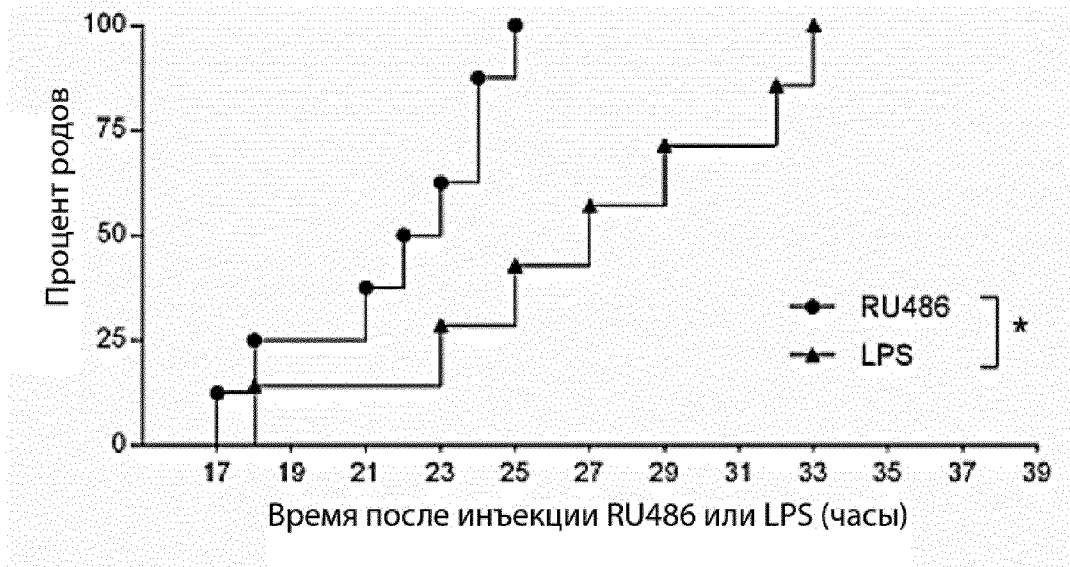
Фиг. 61А



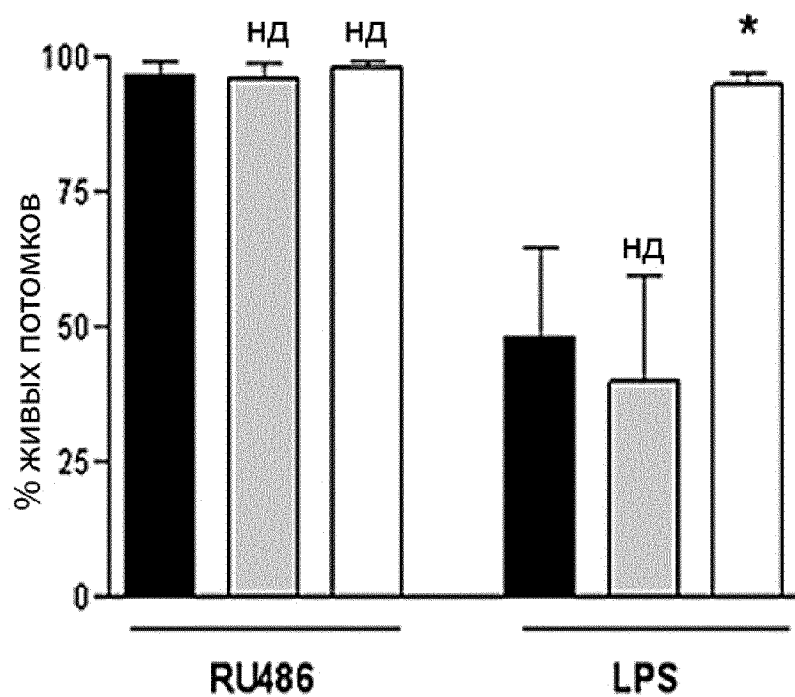
Фиг. 61В



Фиг. 61С



Фиг. 62А

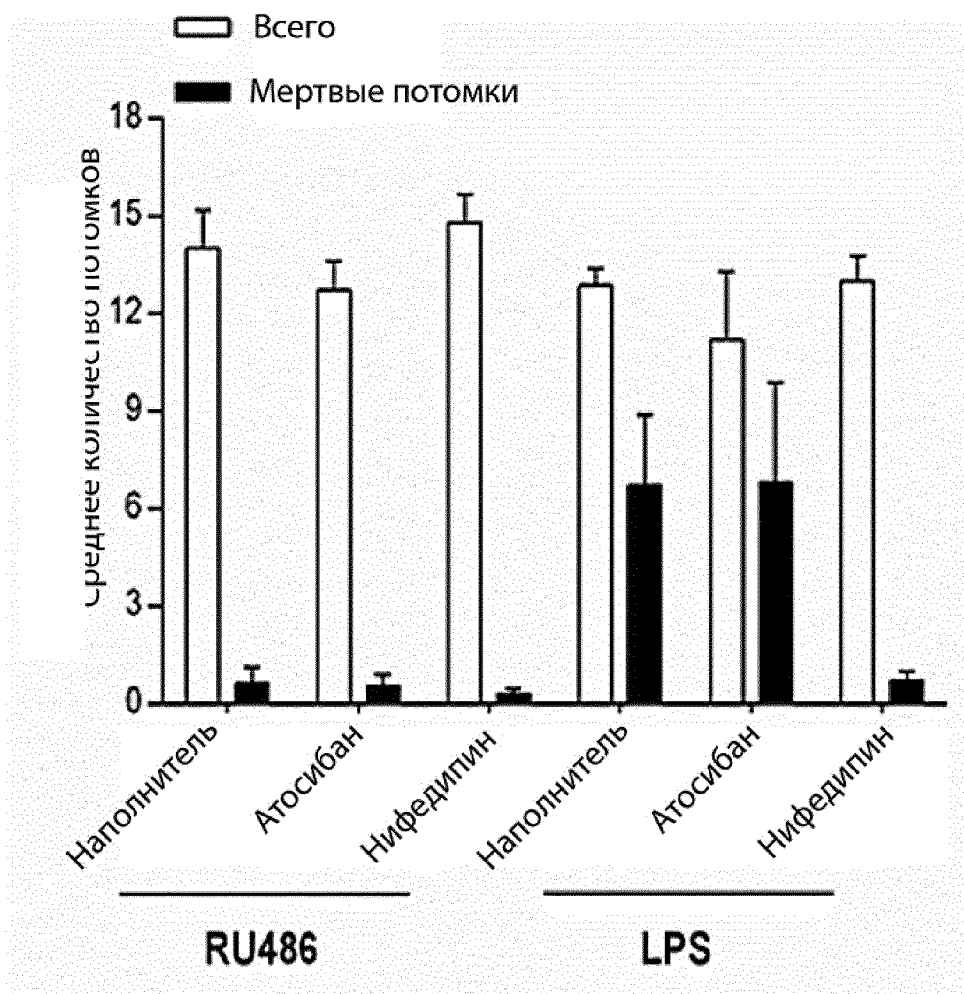


■ Наполнитель (n=8 RU486, n=7 LPS)

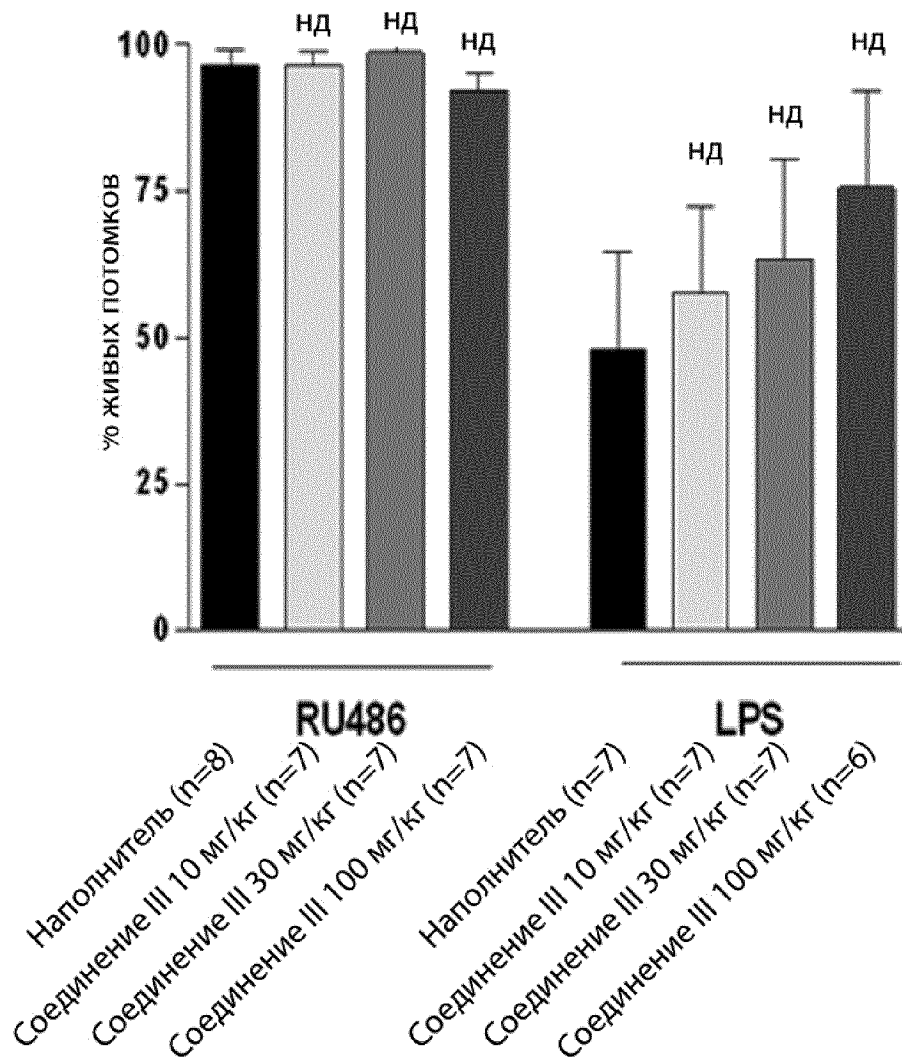
▨ Атосибан 300 мг/кг (n=11 RU486, n=5 LPS)

□ Нифедипин 5 мг/кг (n=10 RU486, n=7 LPS)

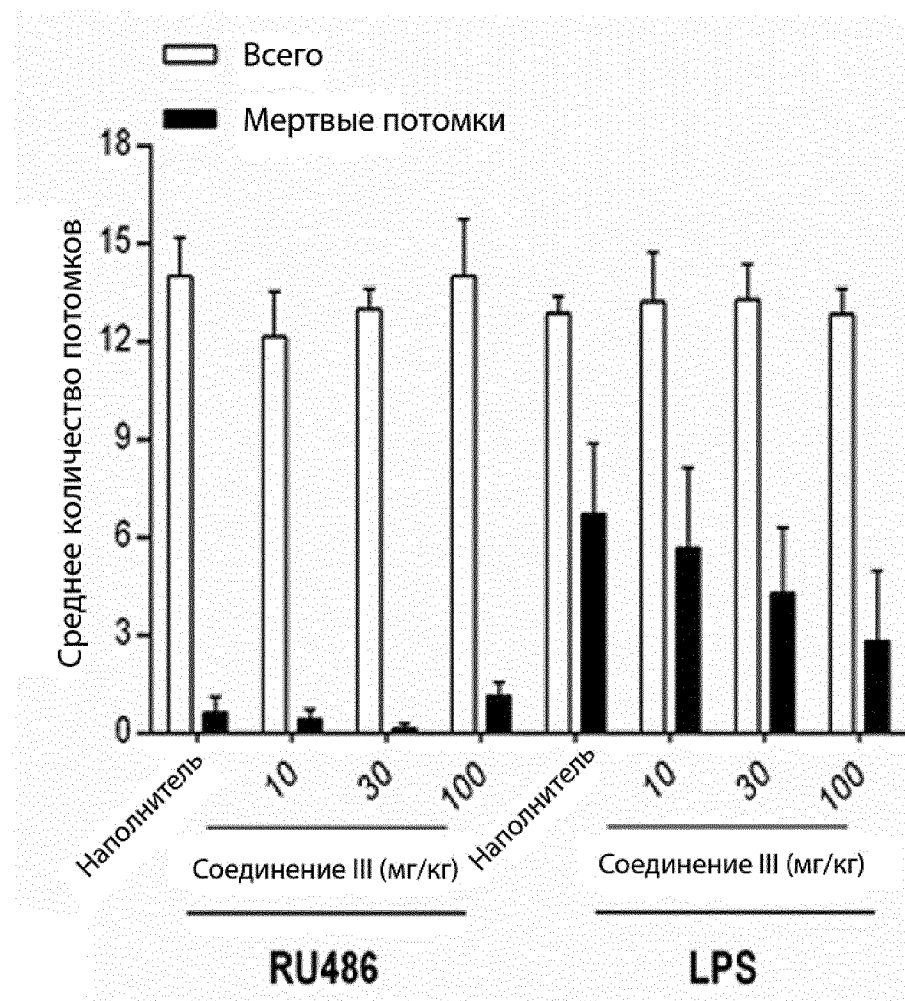
Фиг. 62В



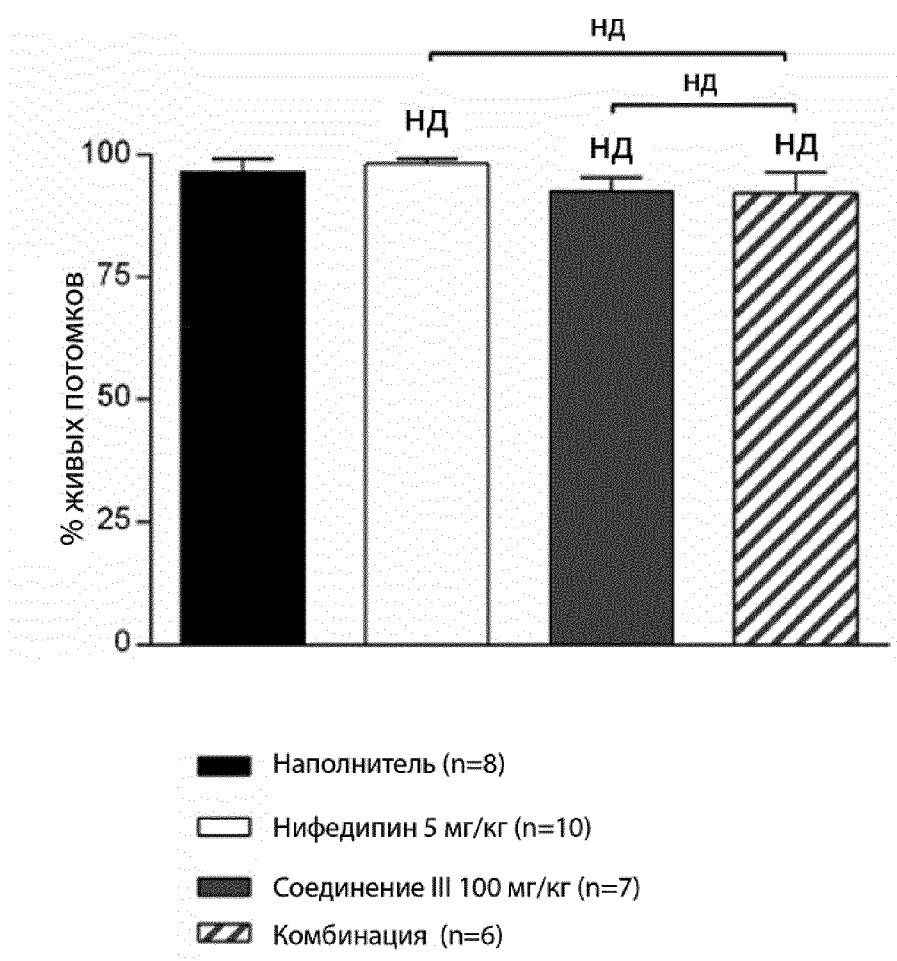
Фиг. 63А



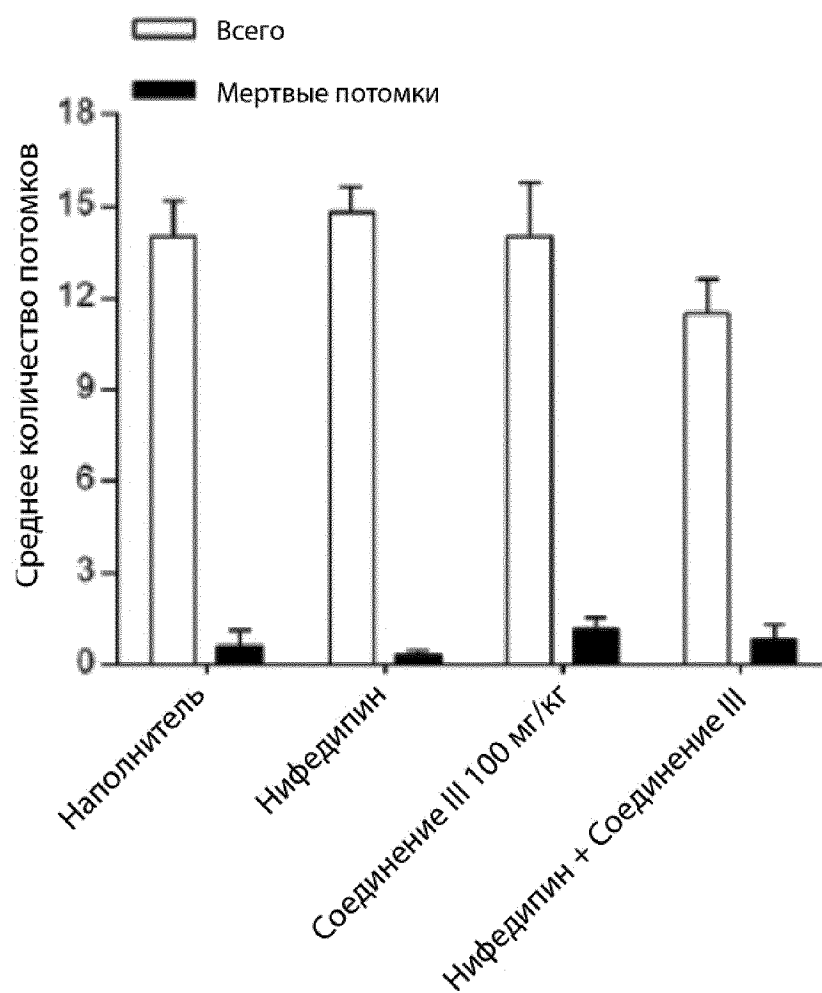
Фиг. 63В



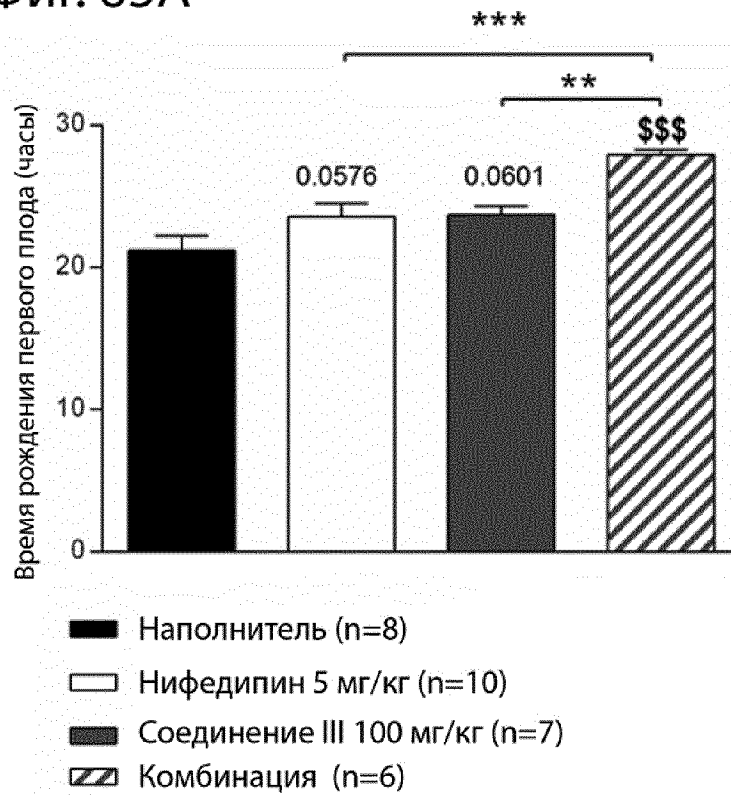
Фиг. 64А



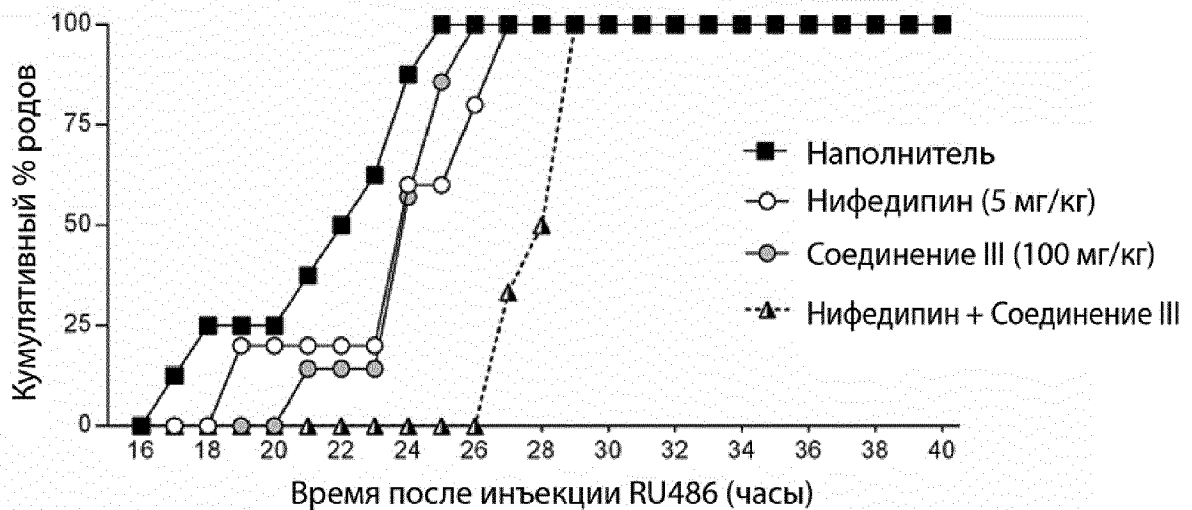
Фиг. 64В



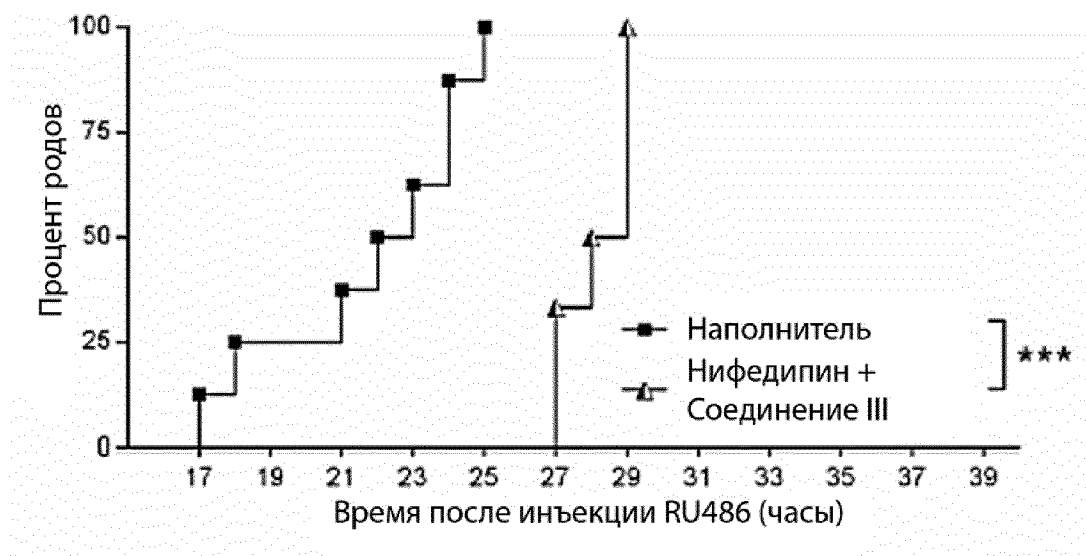
Фиг. 65А



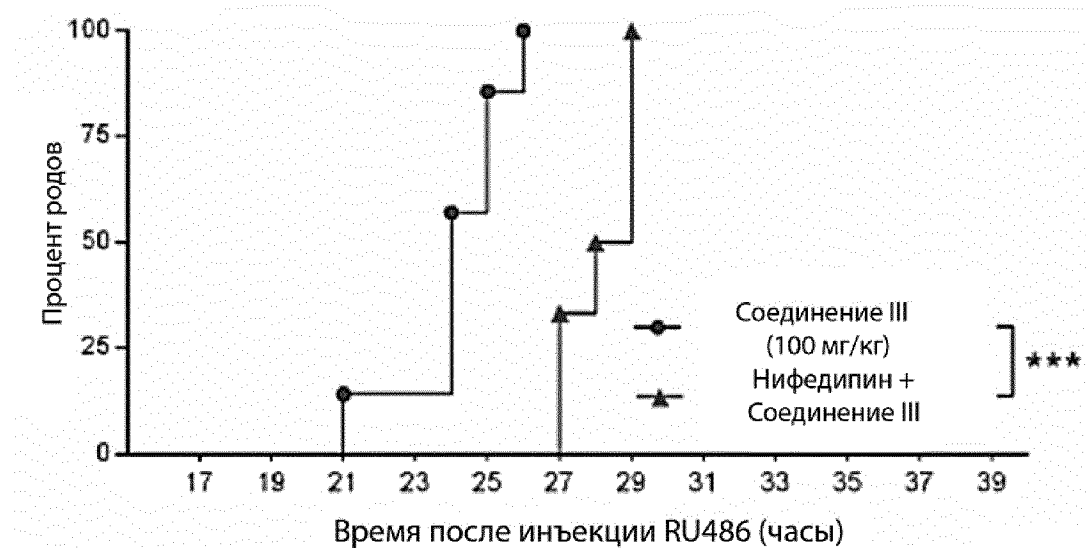
Фиг. 65В



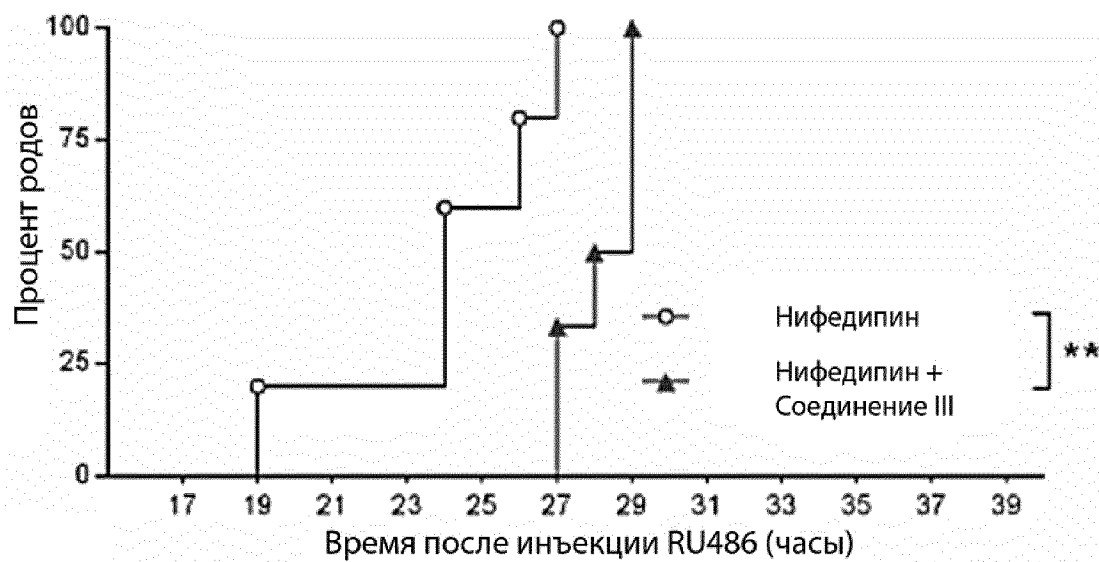
Фиг. 65С



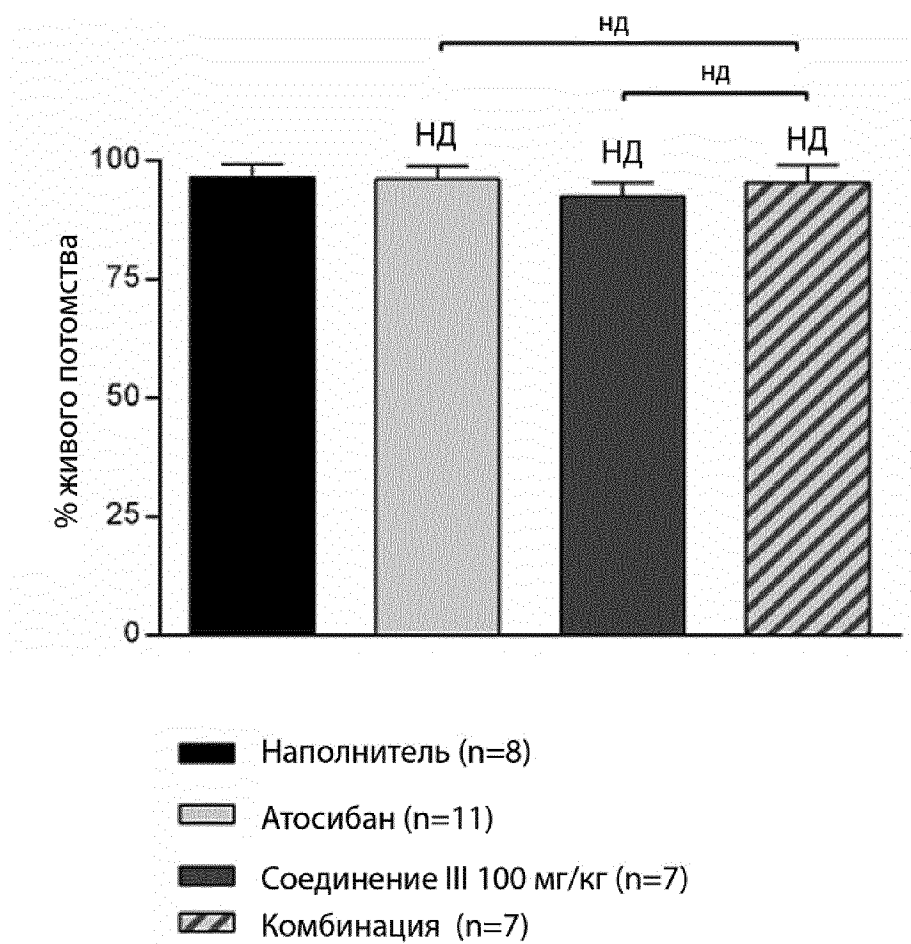
Фиг. 65D



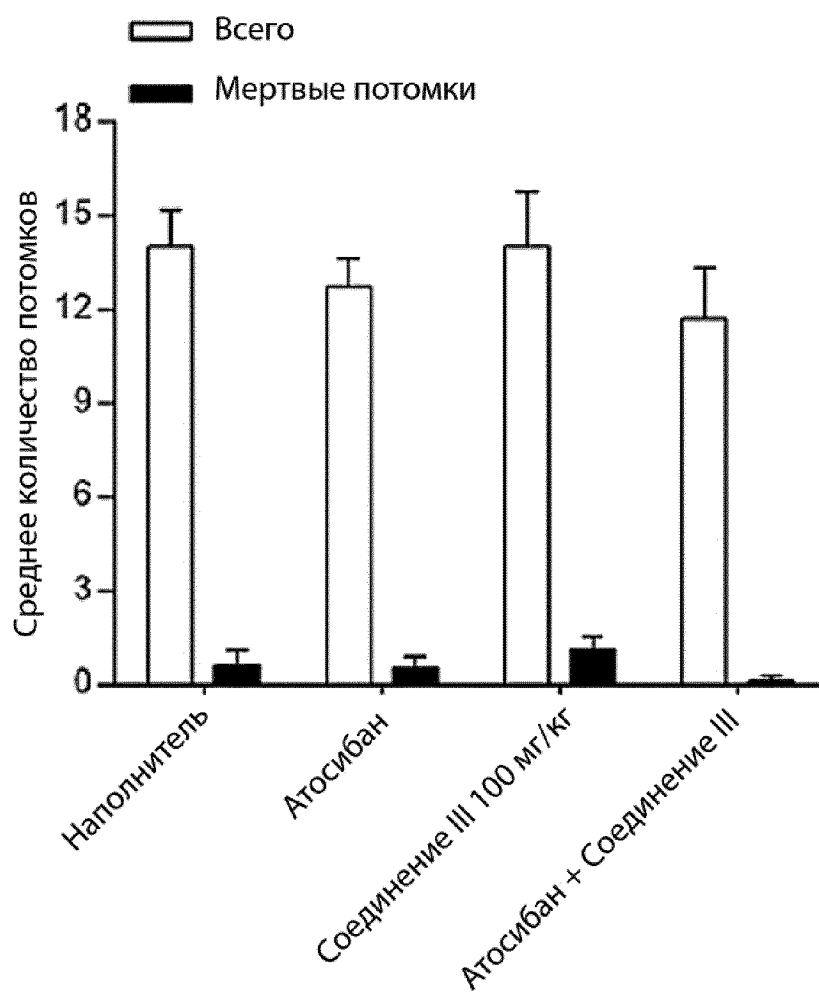
Фиг. 65Е



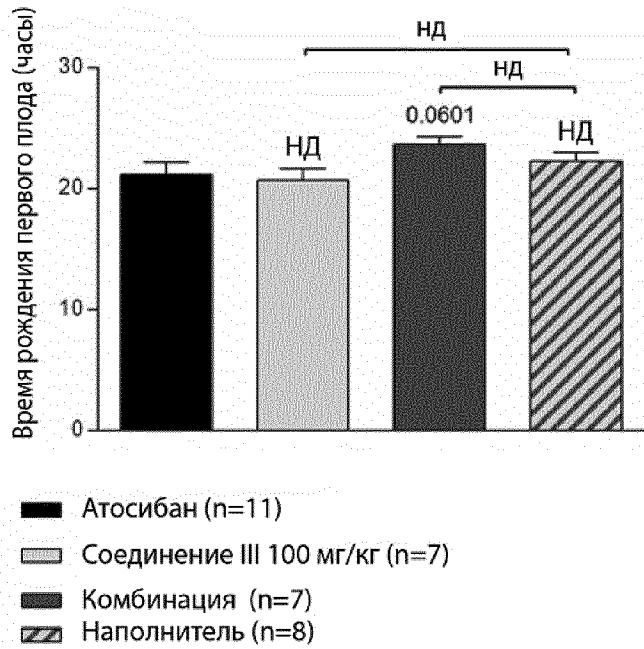
Фиг. 66А



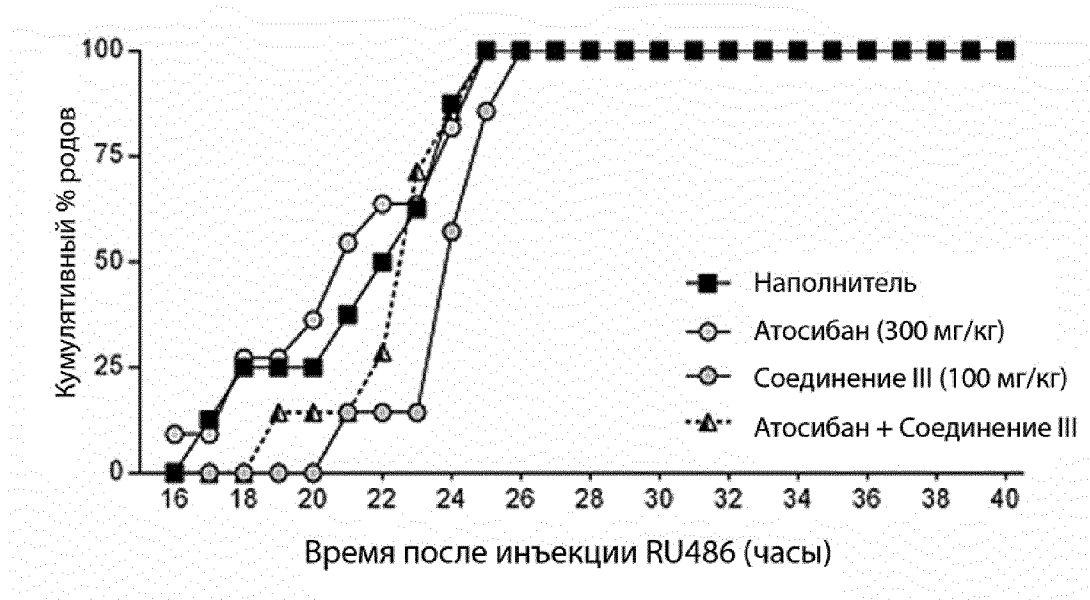
Фиг. 66В



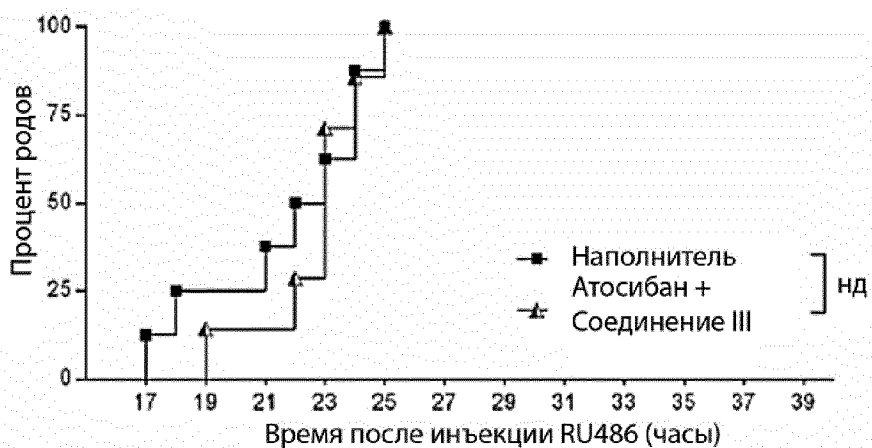
Фиг. 67А



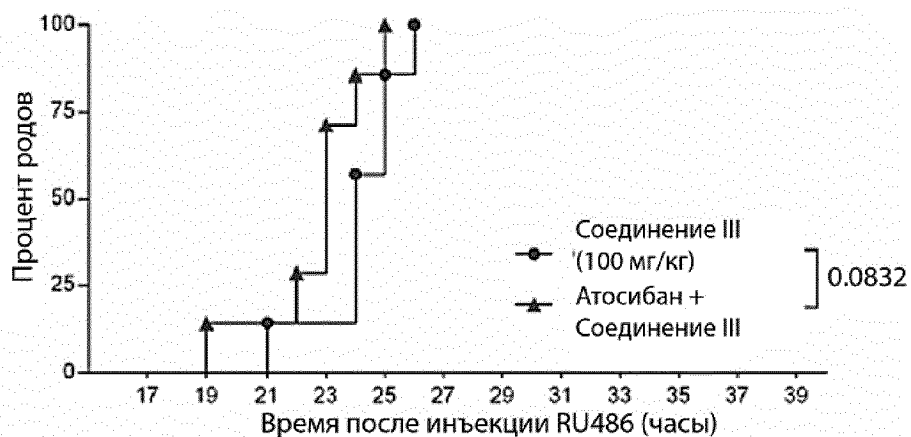
Фиг. 67В



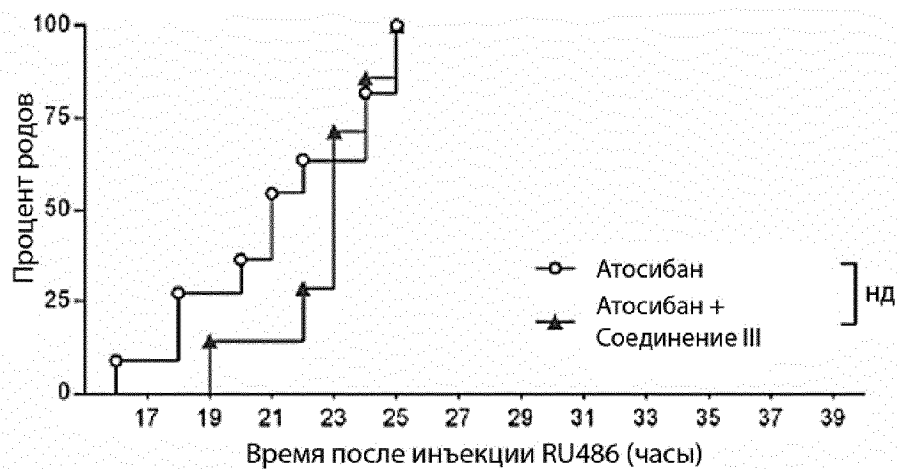
Фиг. 67С



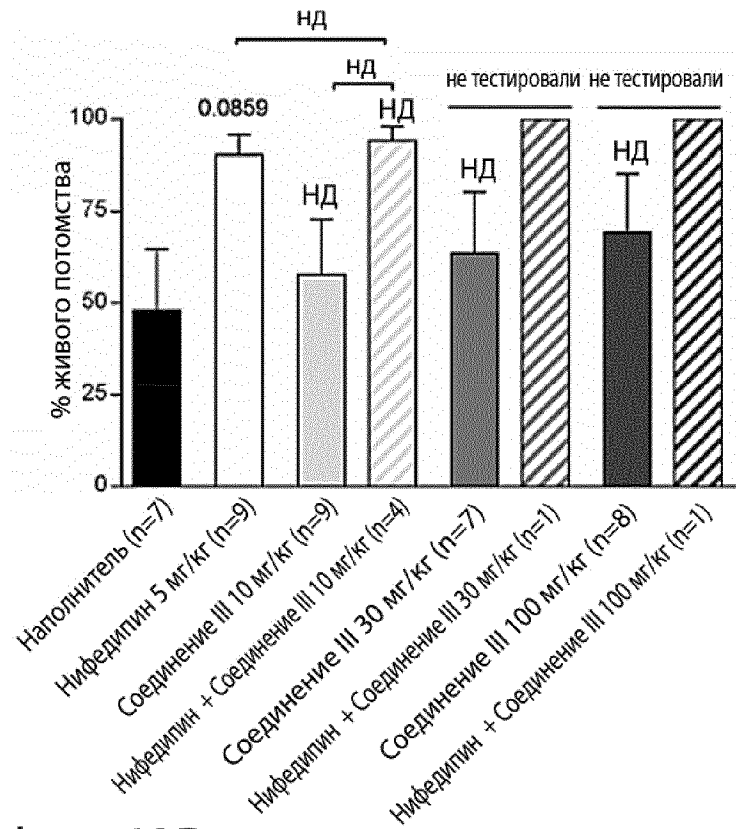
Фиг. 67D



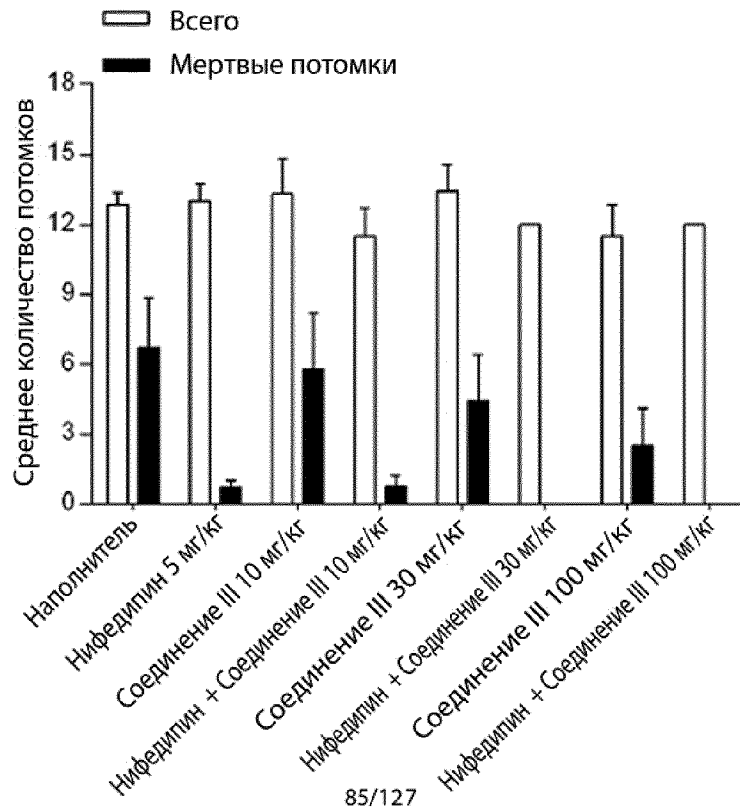
Фиг. 67Е



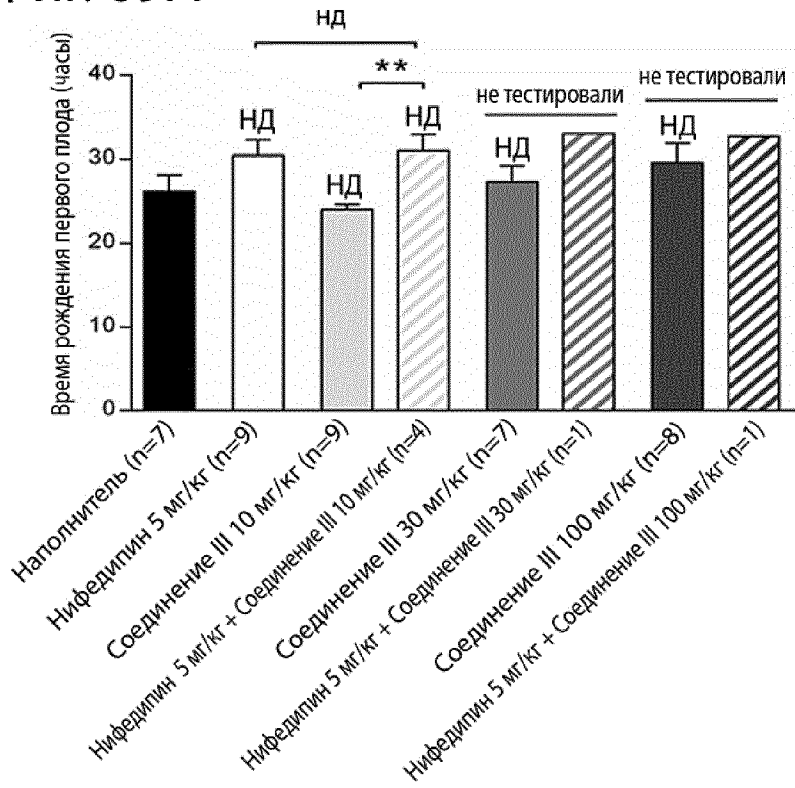
Фиг. 68А



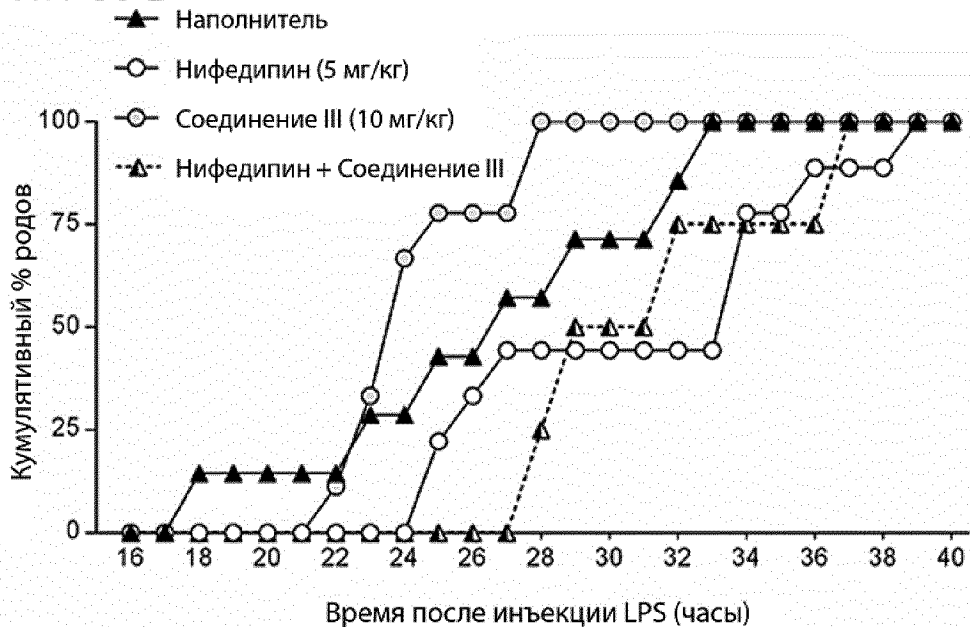
Фиг. 68В



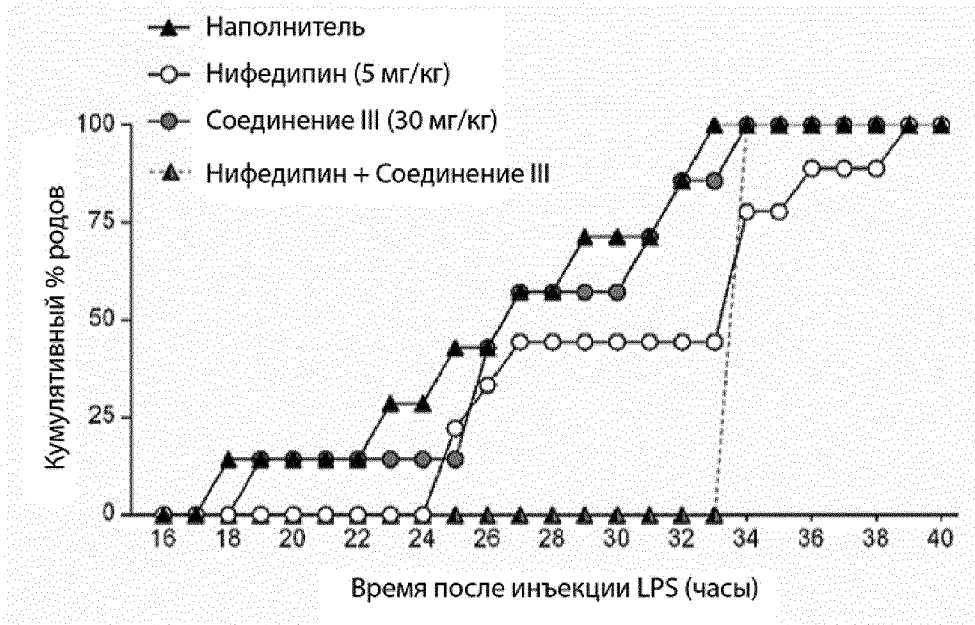
Фиг. 69А



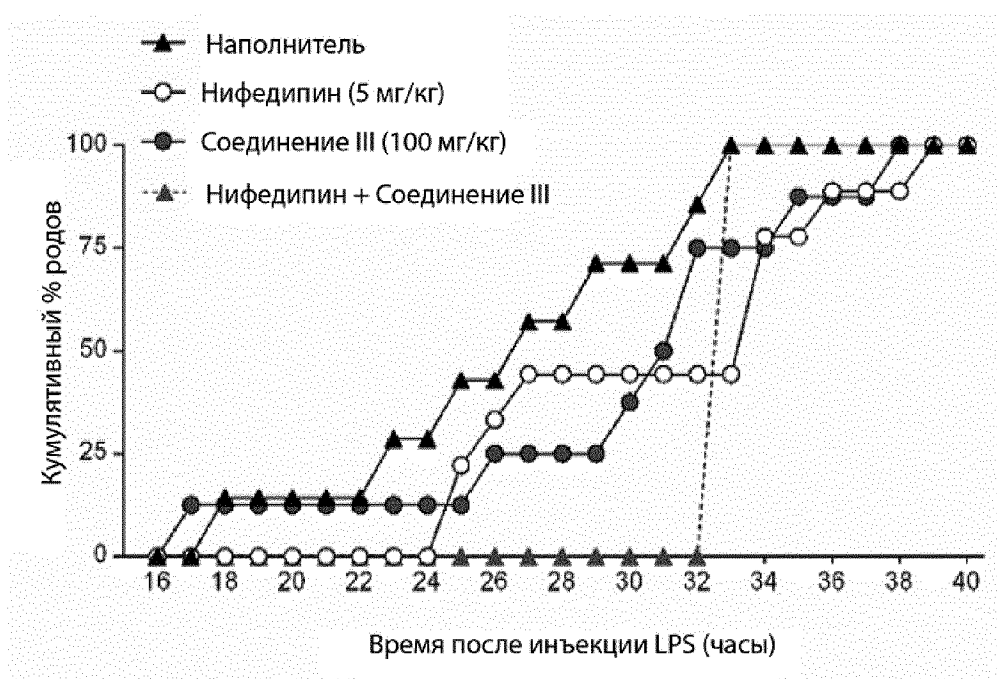
Фиг. 69В



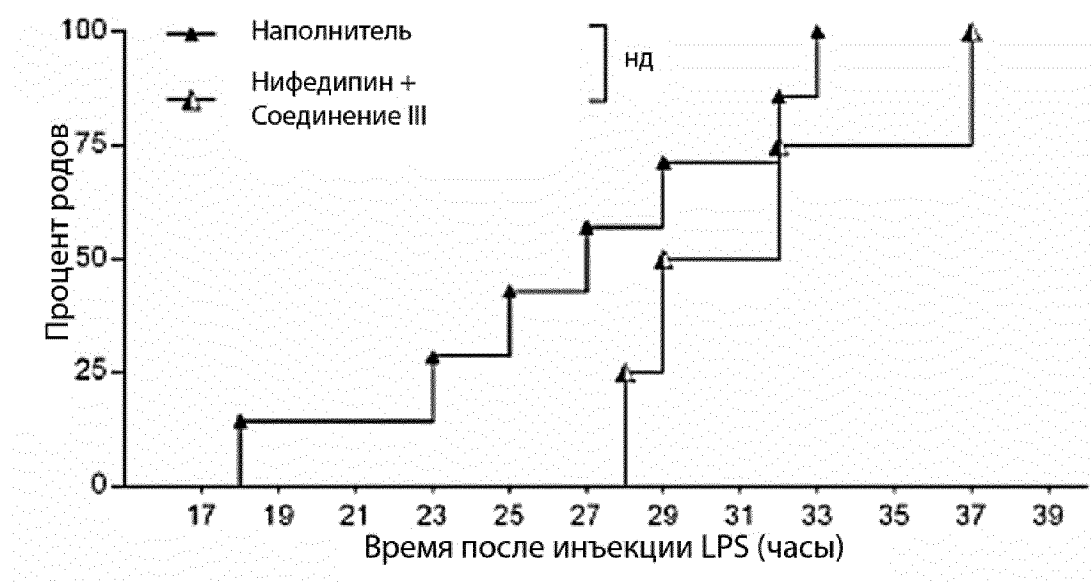
Фиг. 69С



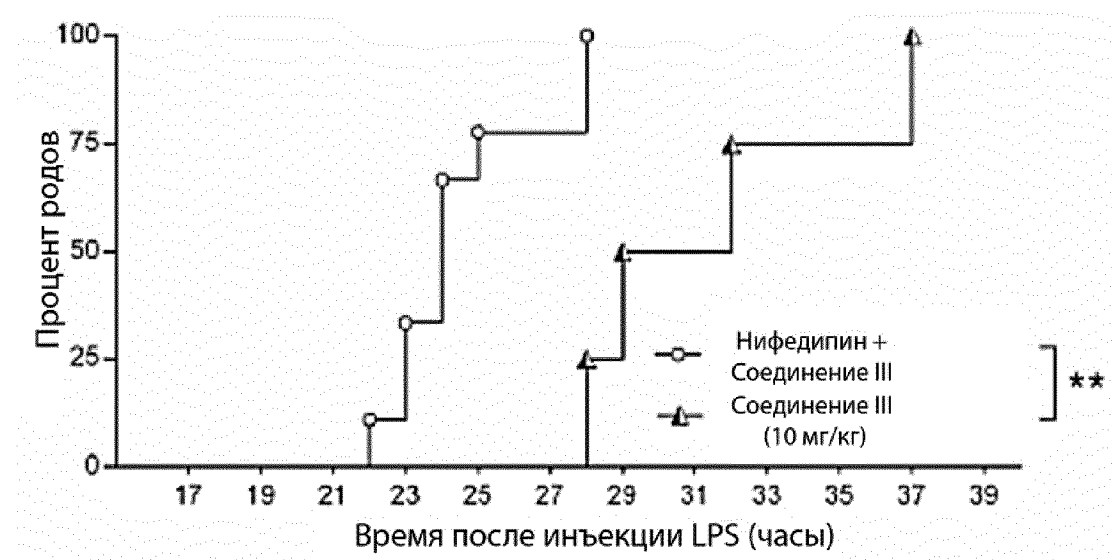
Фиг. 69D



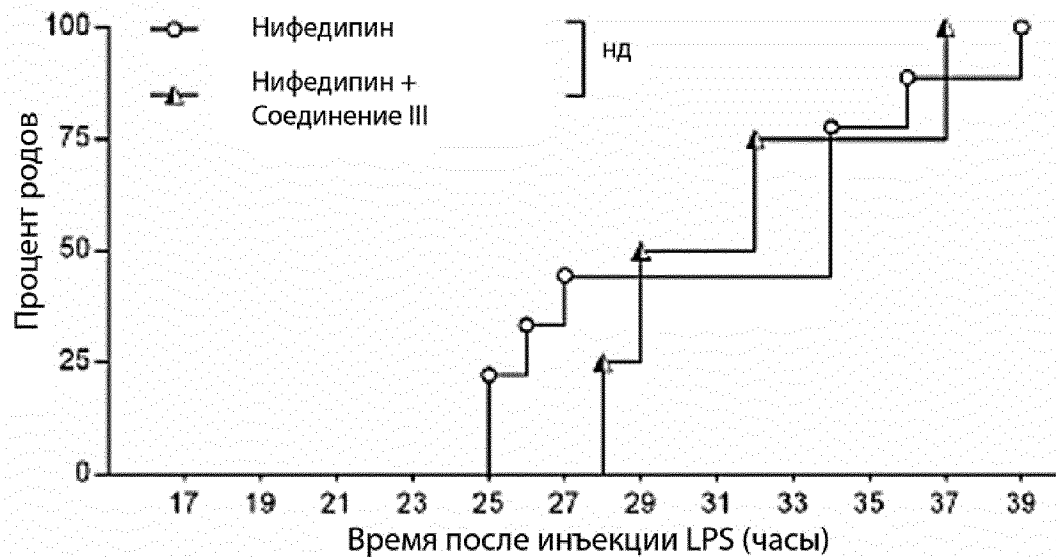
Фиг. 69Е



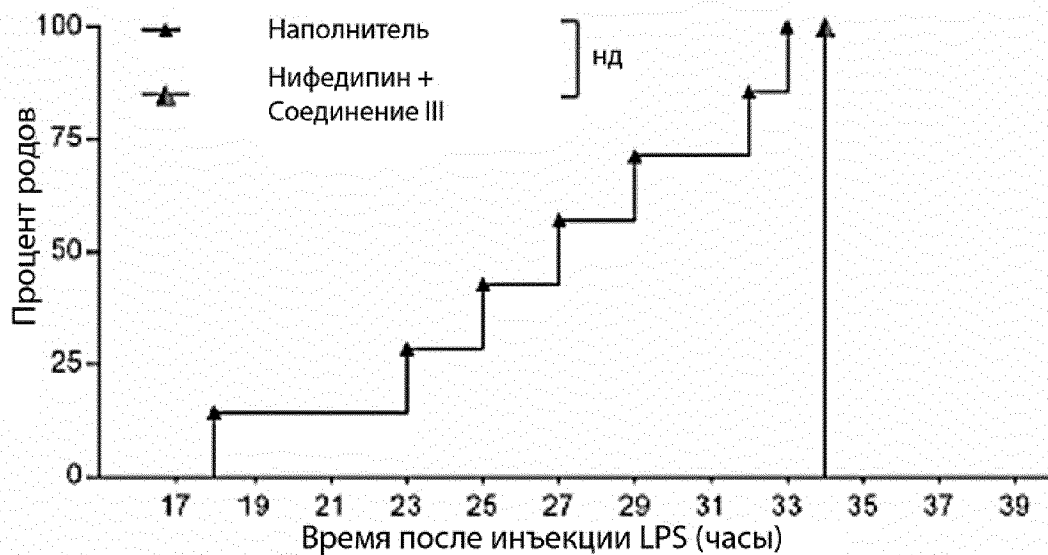
Фиг. 69F



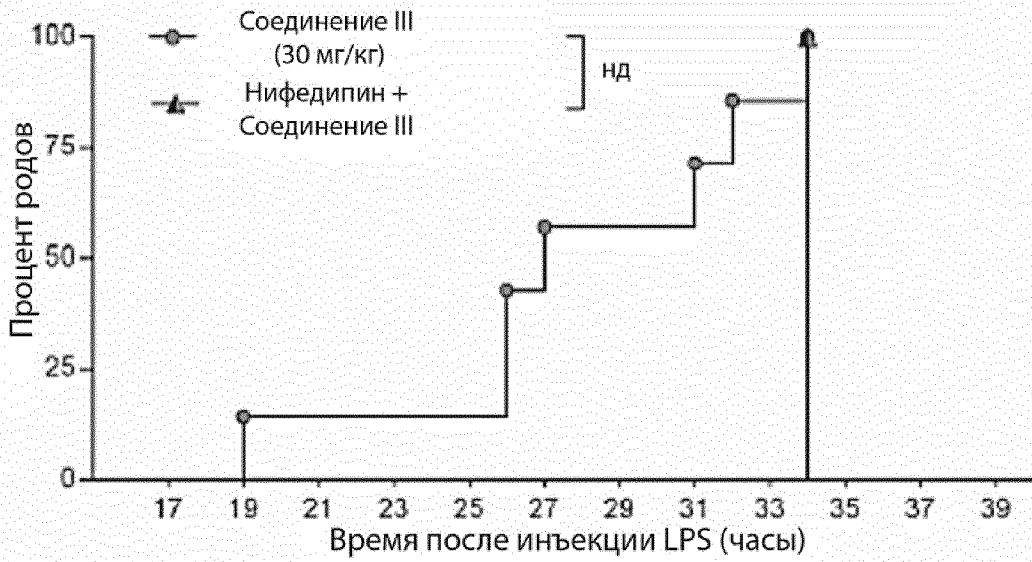
Фиг. 69G



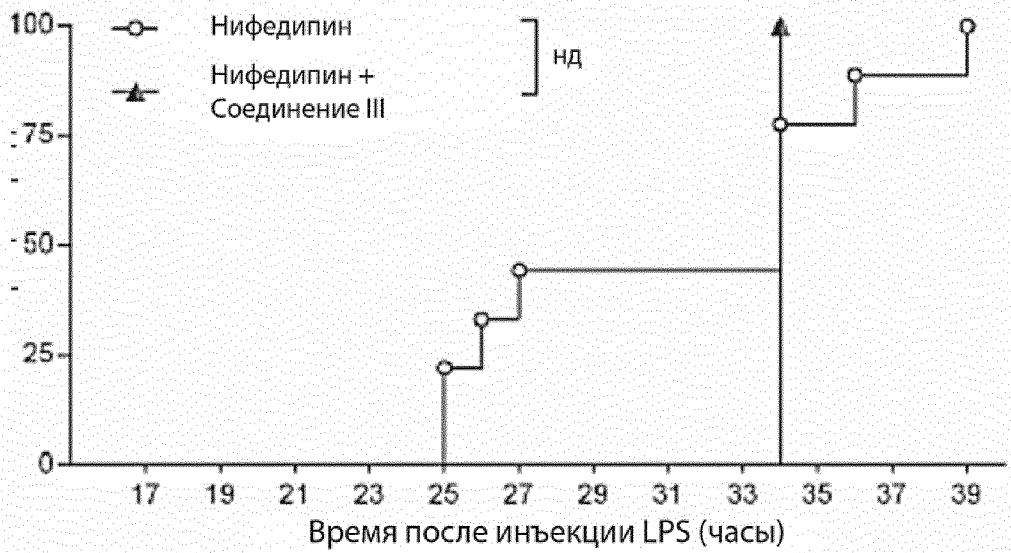
Фиг. 69H



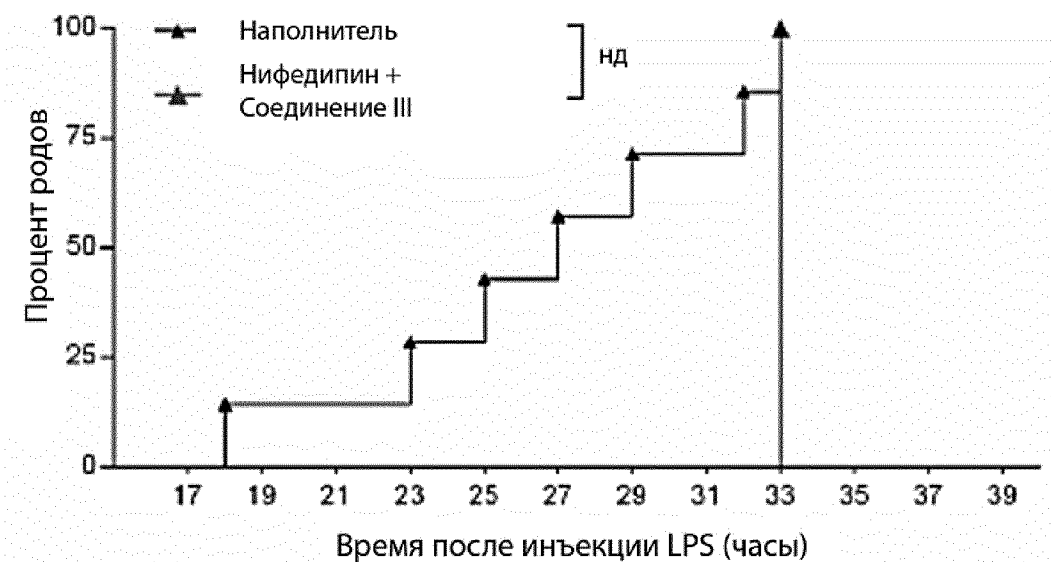
Фиг. 69I



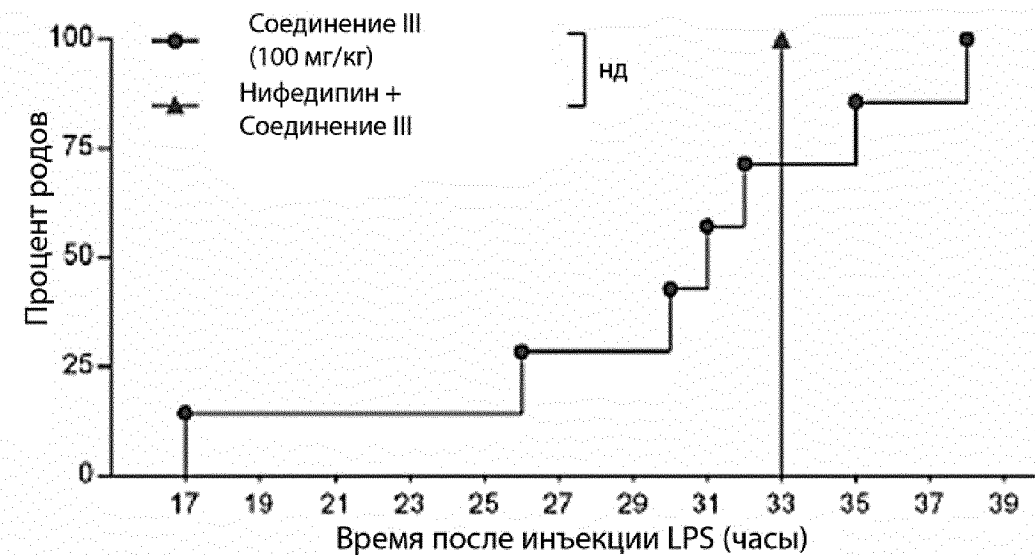
Фиг. 69J



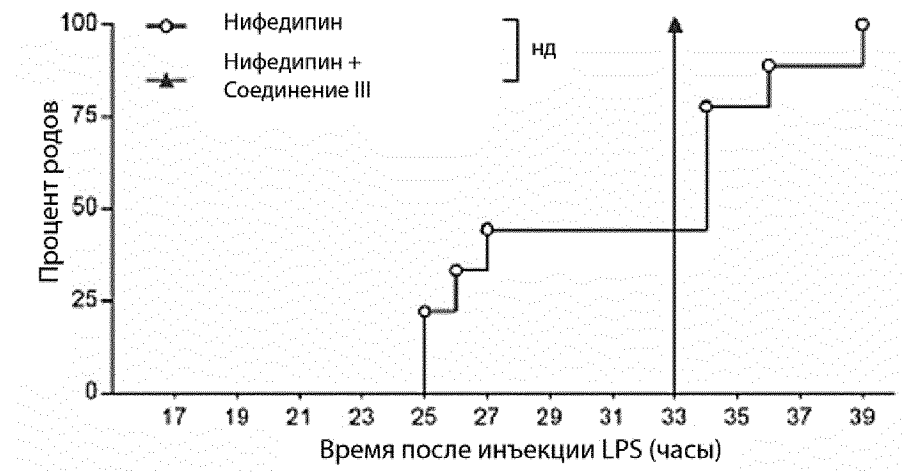
Фиг. 69К



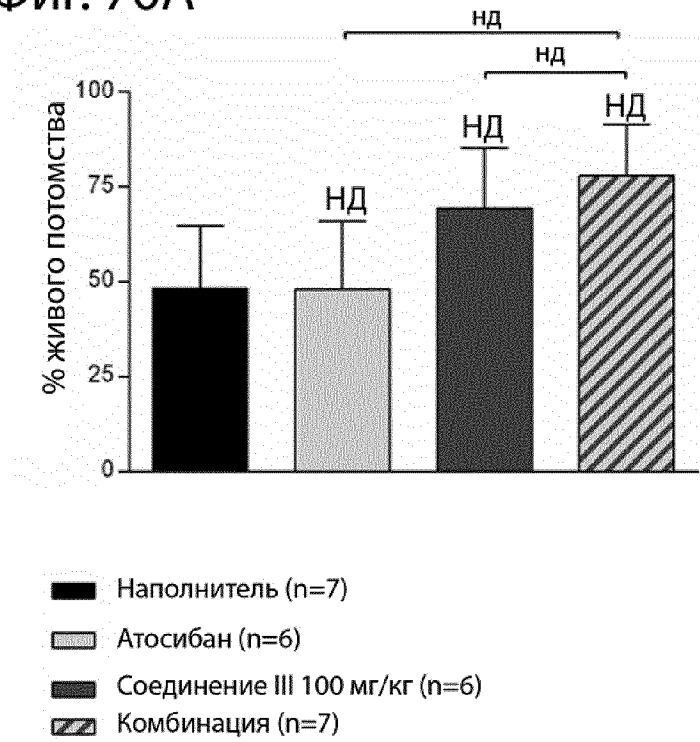
Фиг. 69L



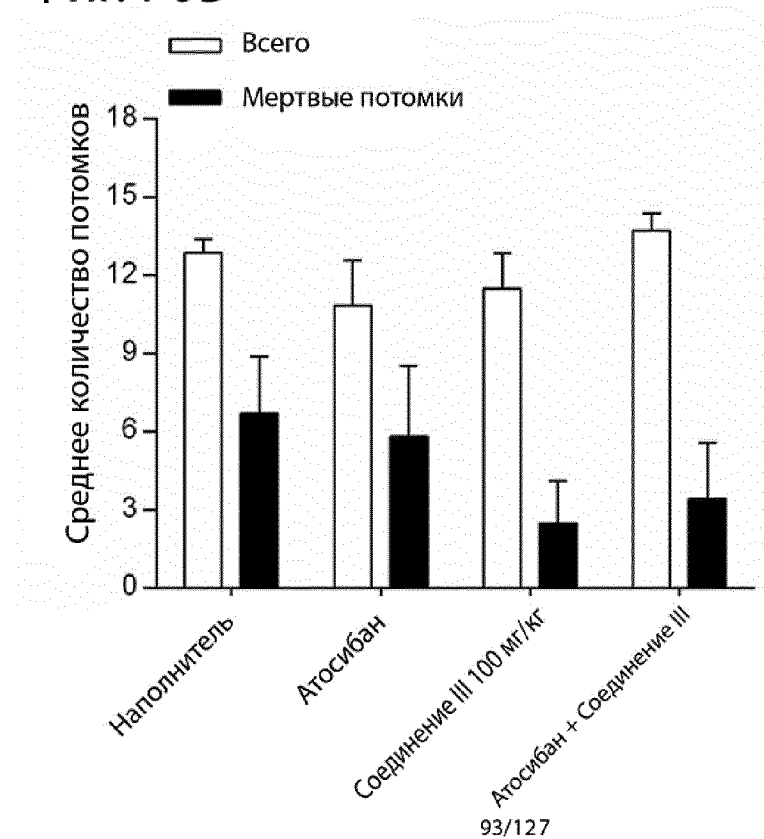
Фиг. 69М



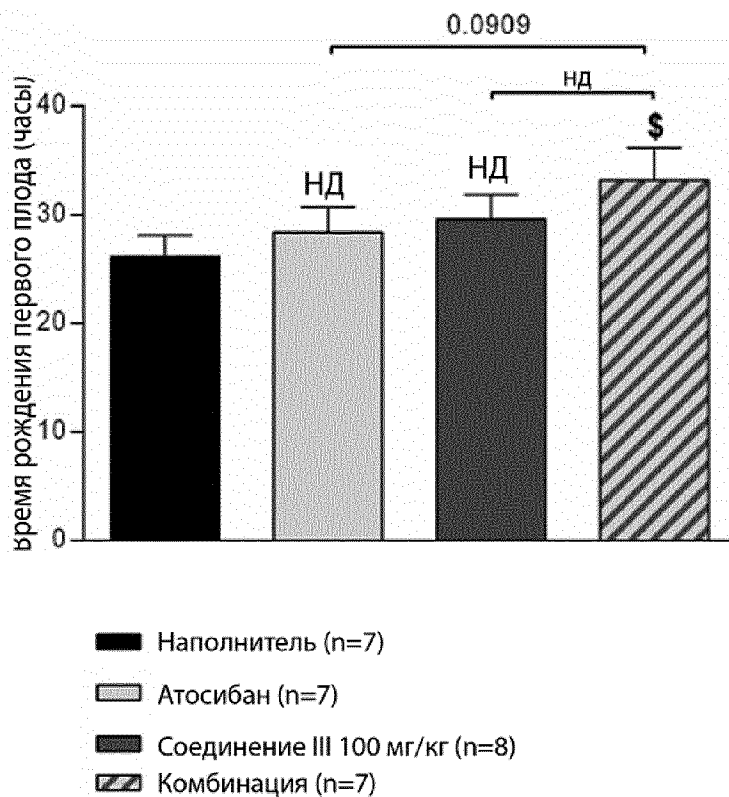
Фиг. 70А



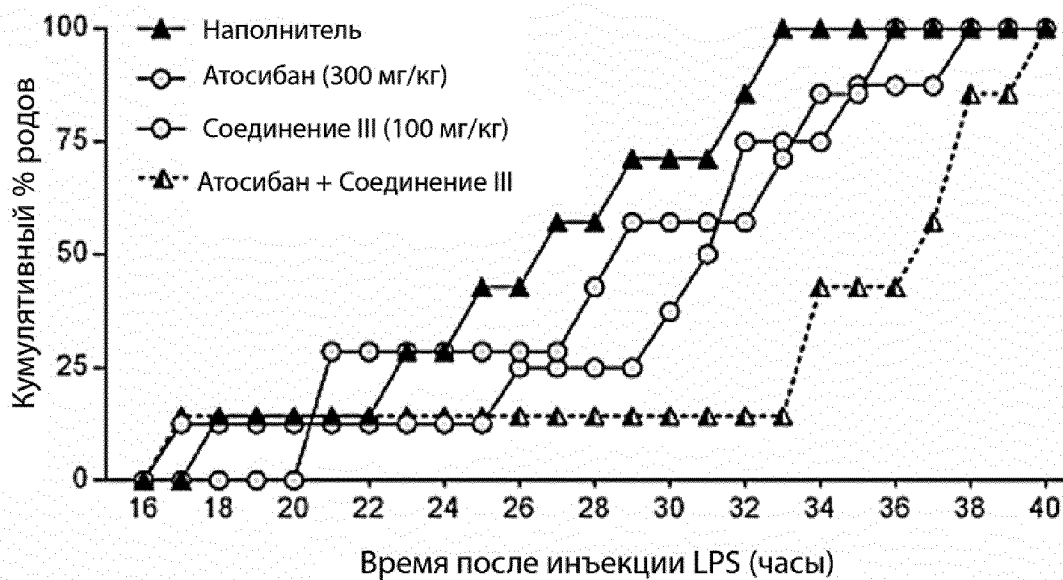
Фиг. 70В



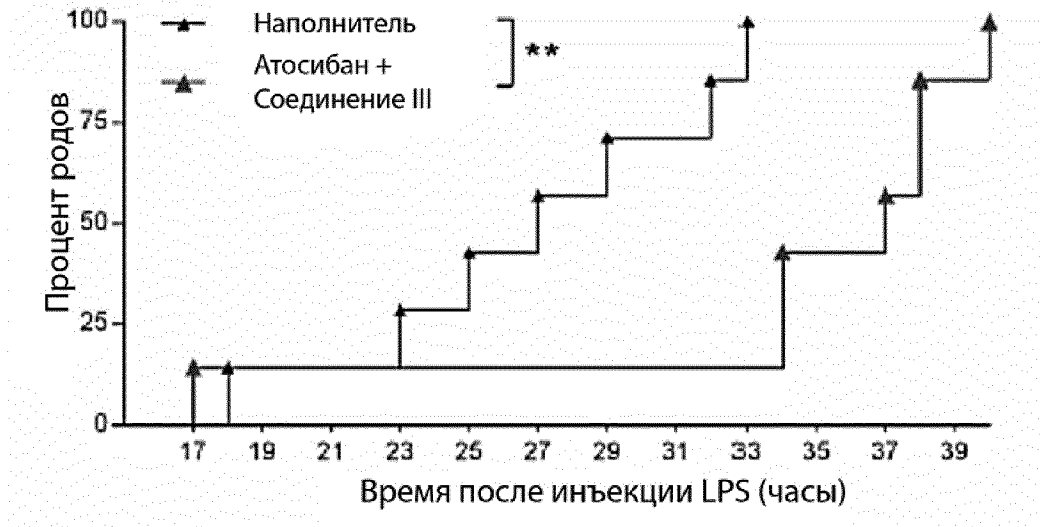
Фиг. 71А



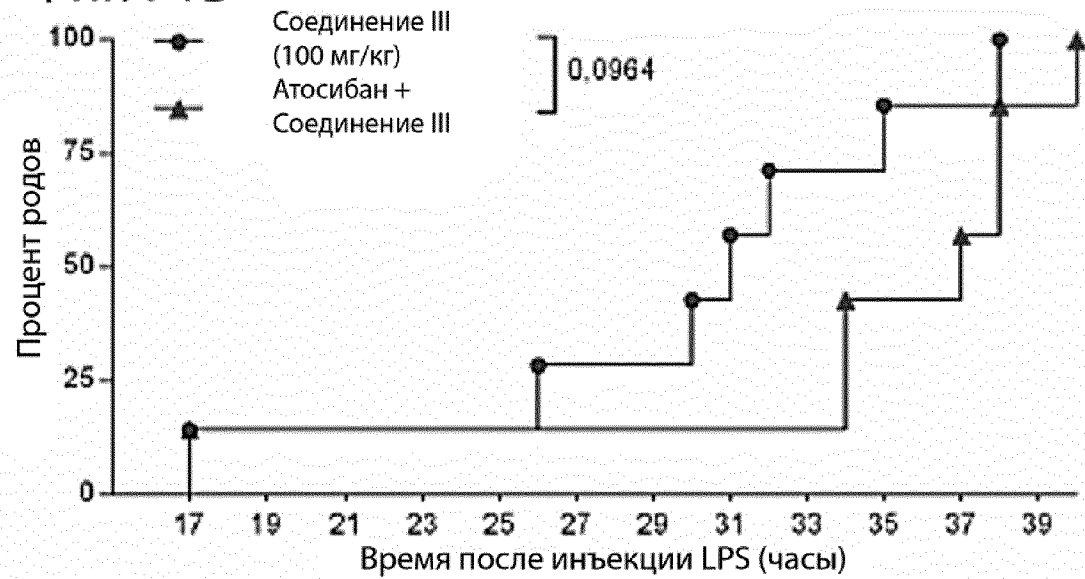
Фиг. 71В



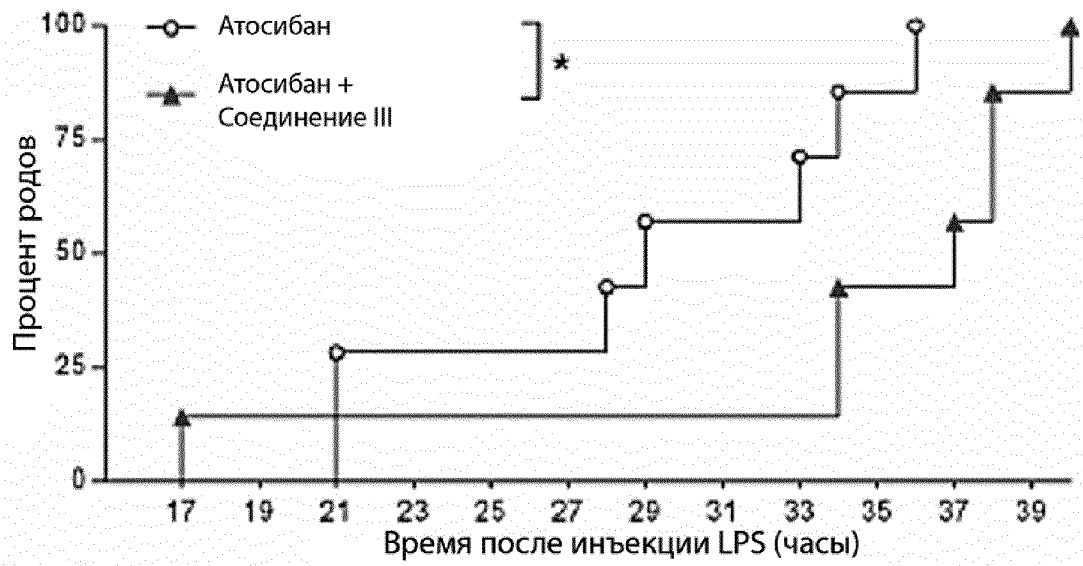
Фиг. 71С



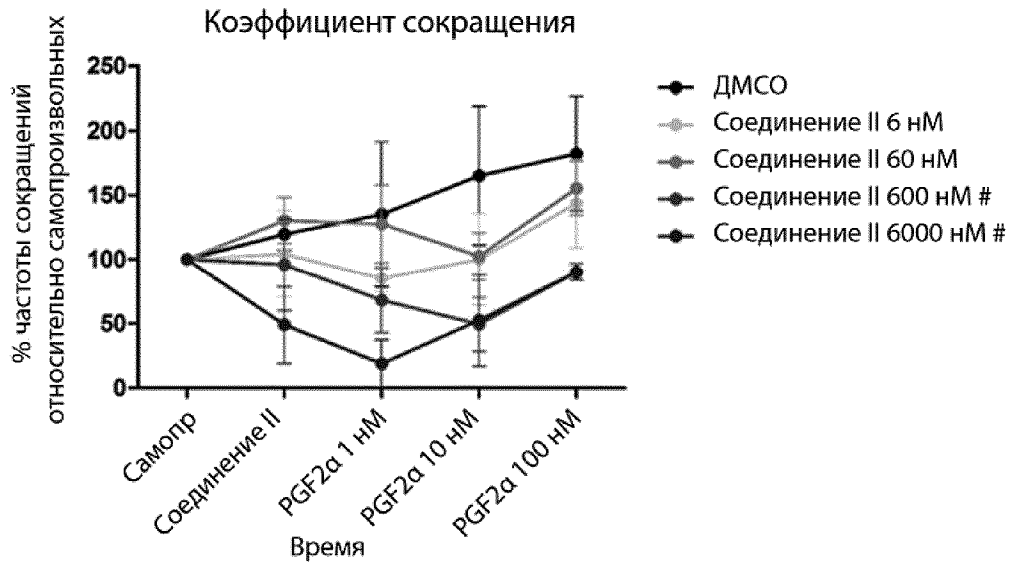
Фиг. 71D



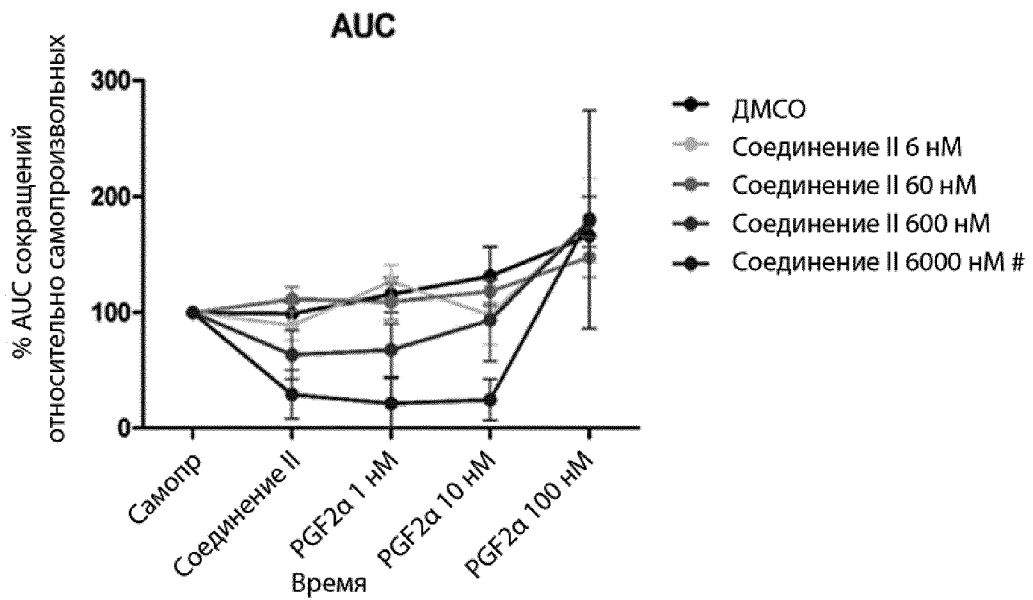
Фиг. 71Е



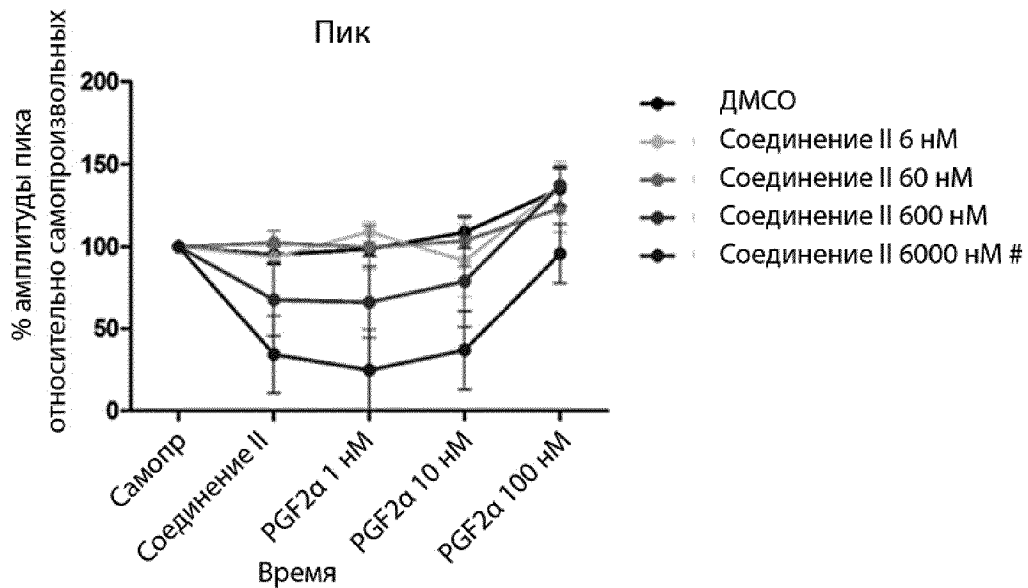
Фиг. 72А



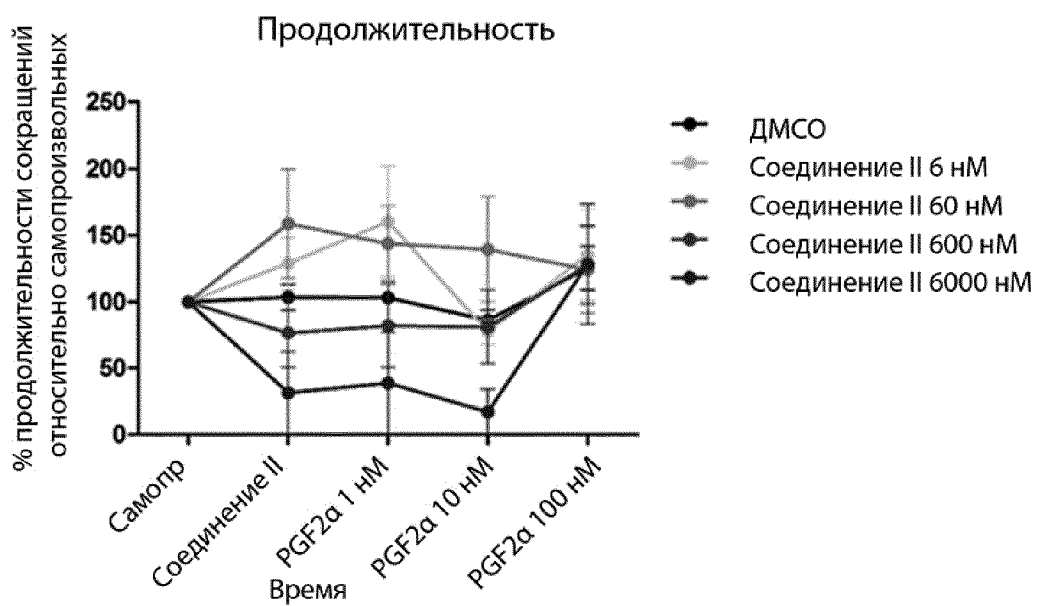
Фиг. 72В



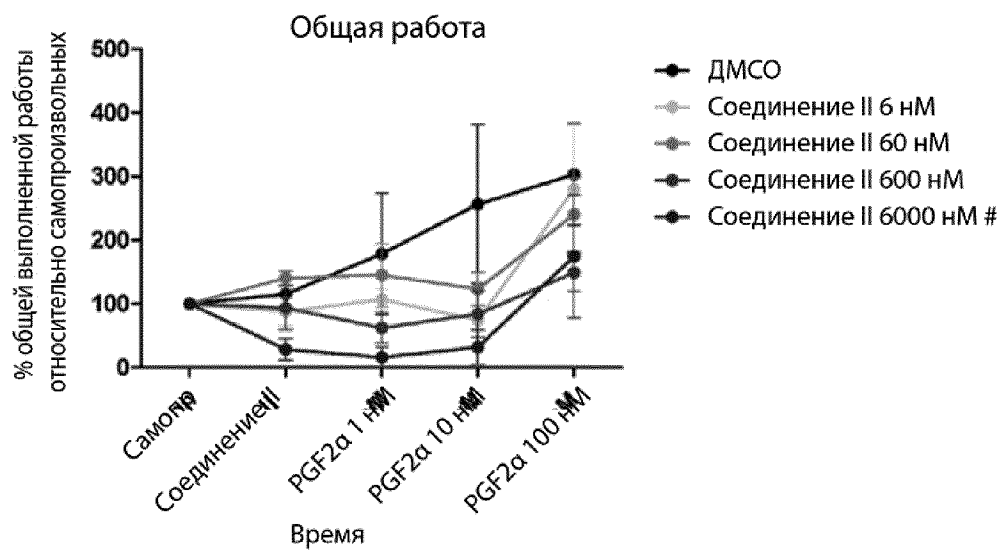
Фиг. 72С



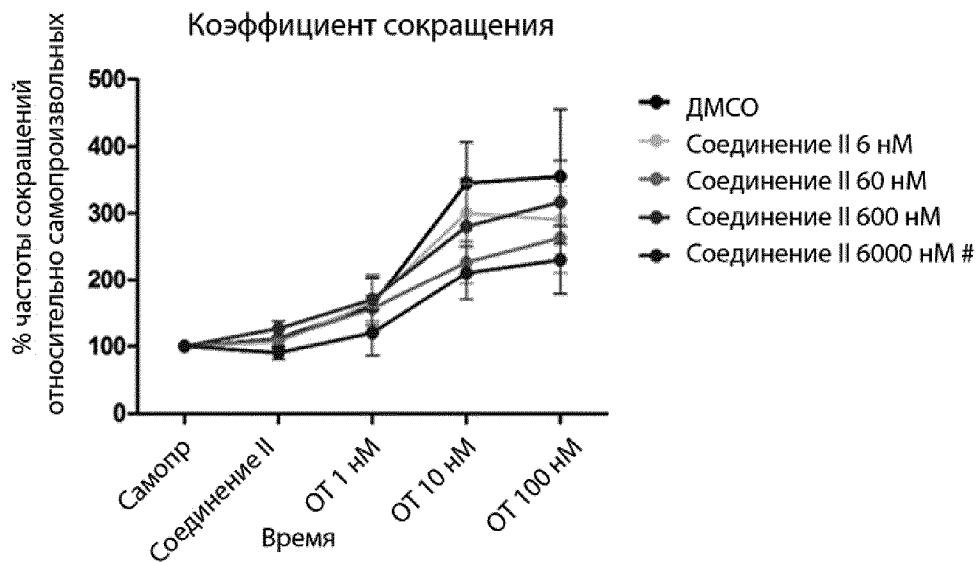
Фиг. 72D



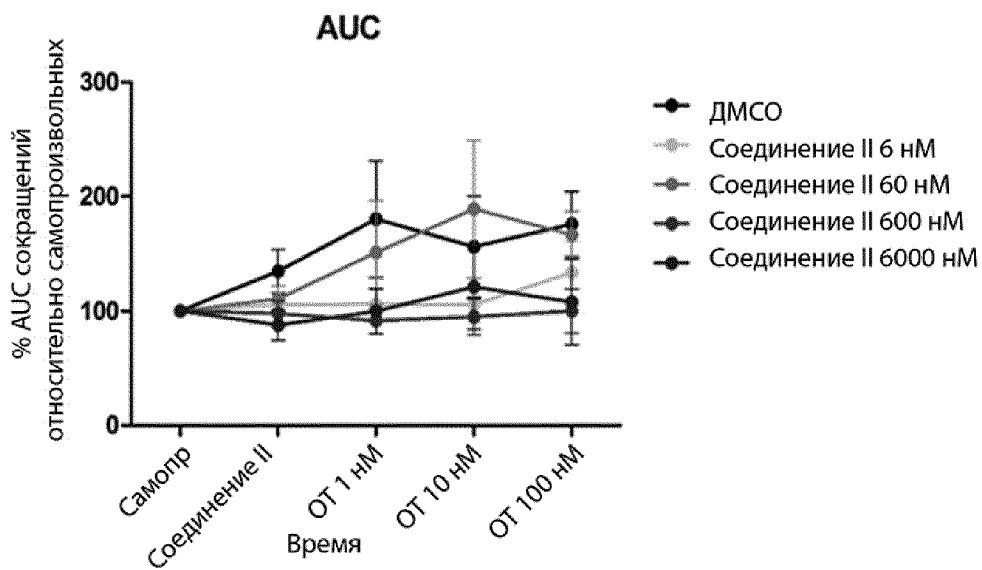
Фиг. 72Е



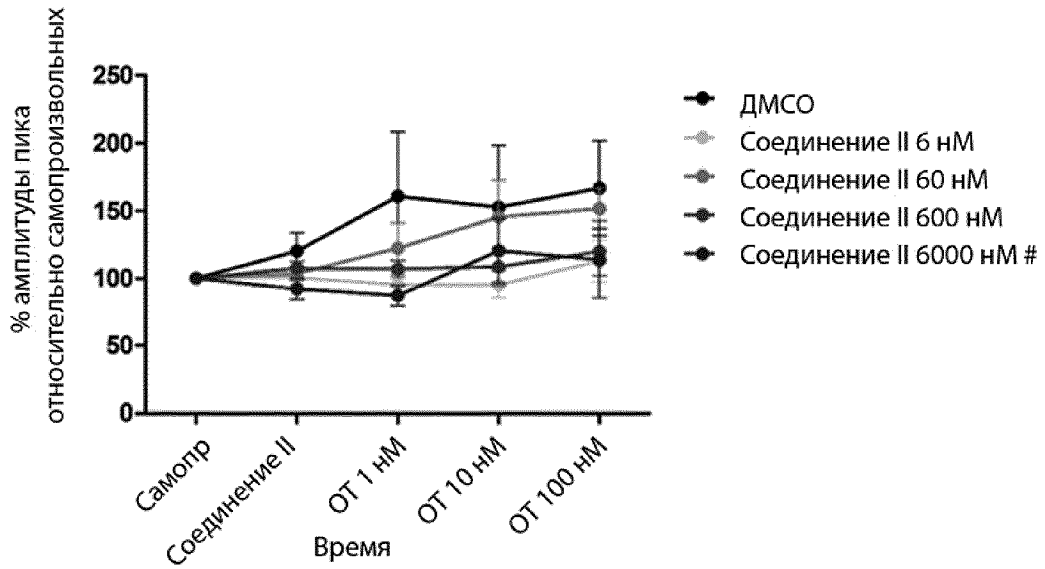
Фиг. 73А



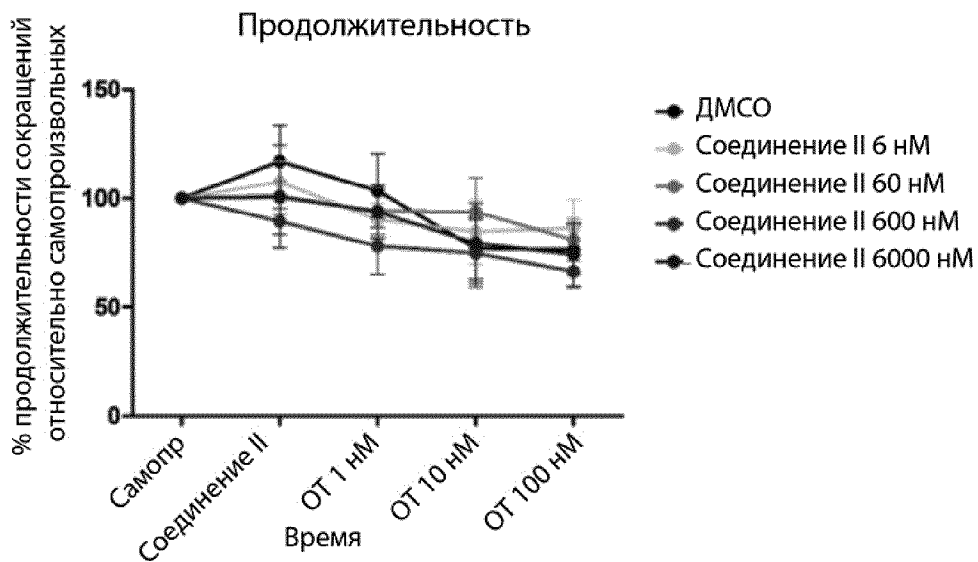
Фиг. 73В



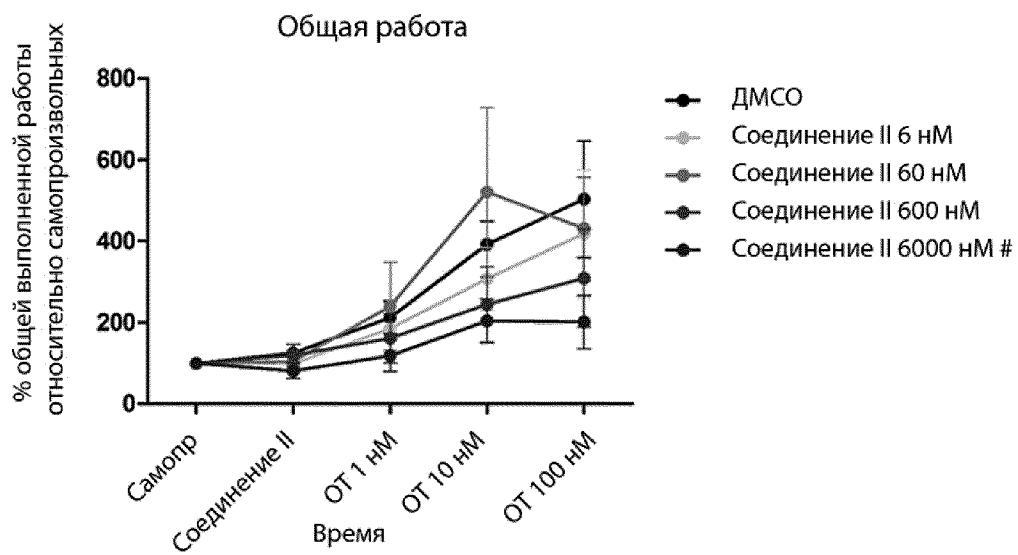
Фиг. 73С



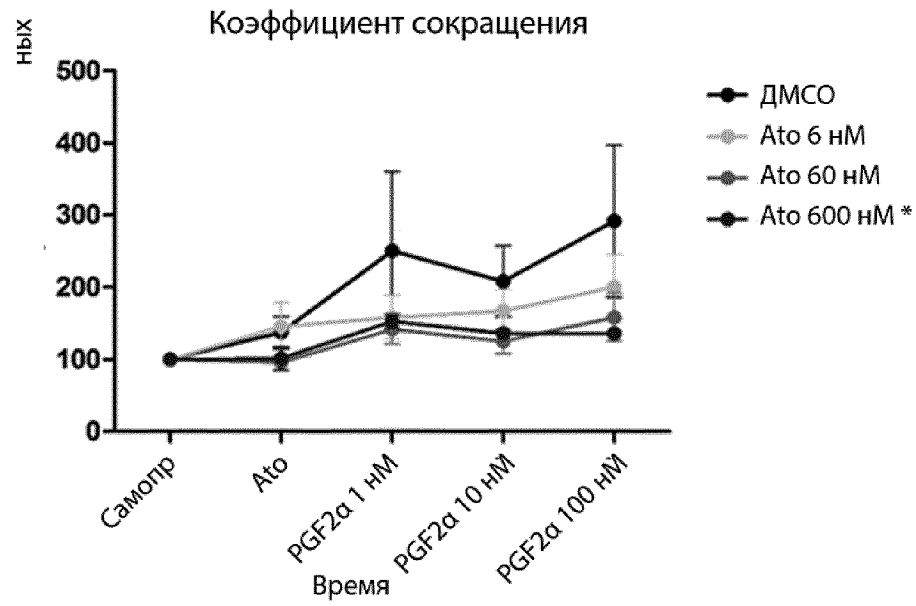
Фиг. 73D



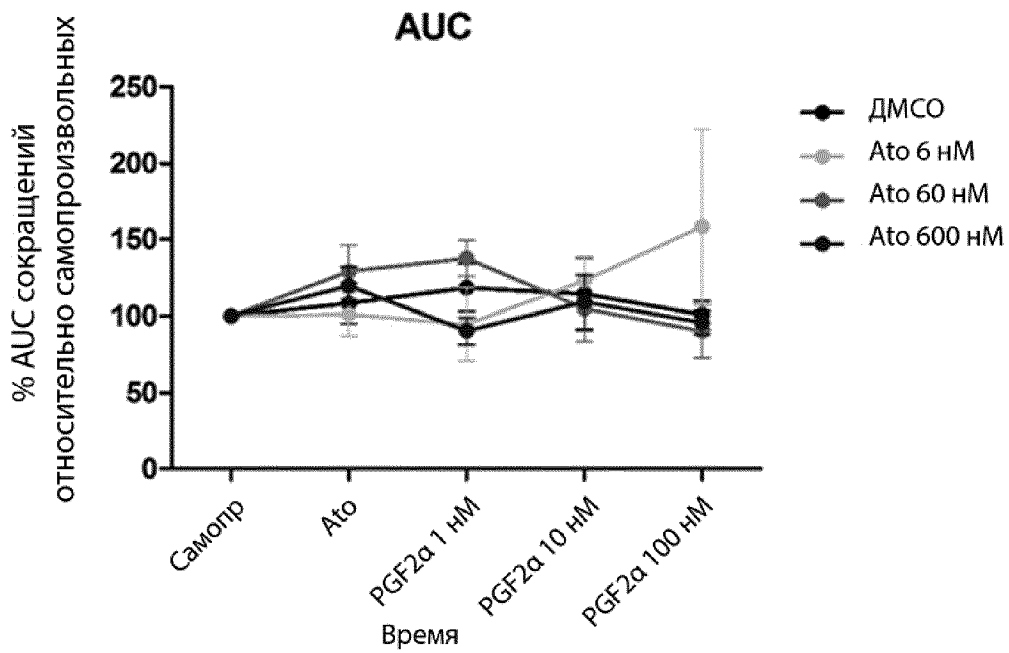
Фиг. 73Е



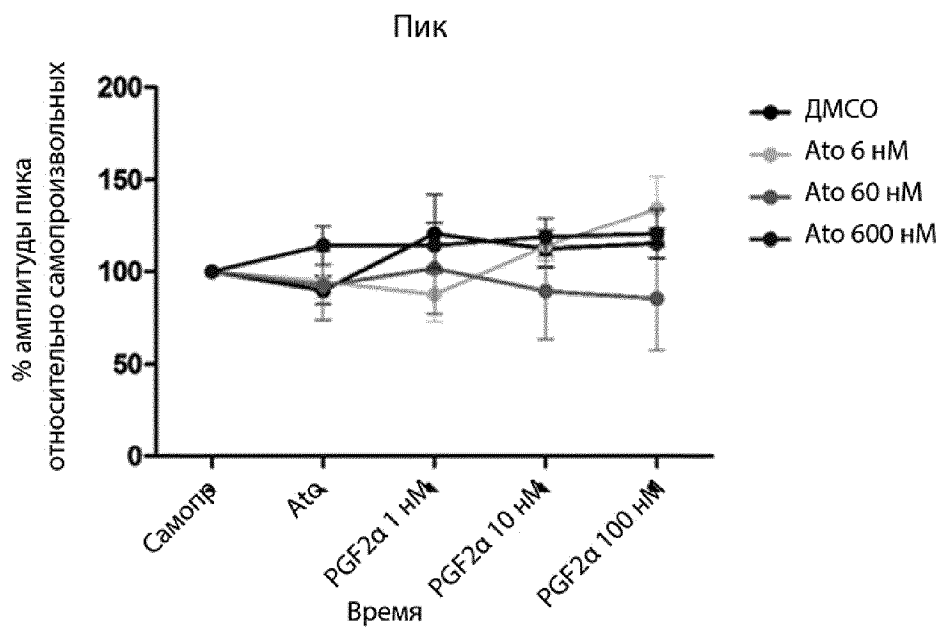
Фиг. 74А



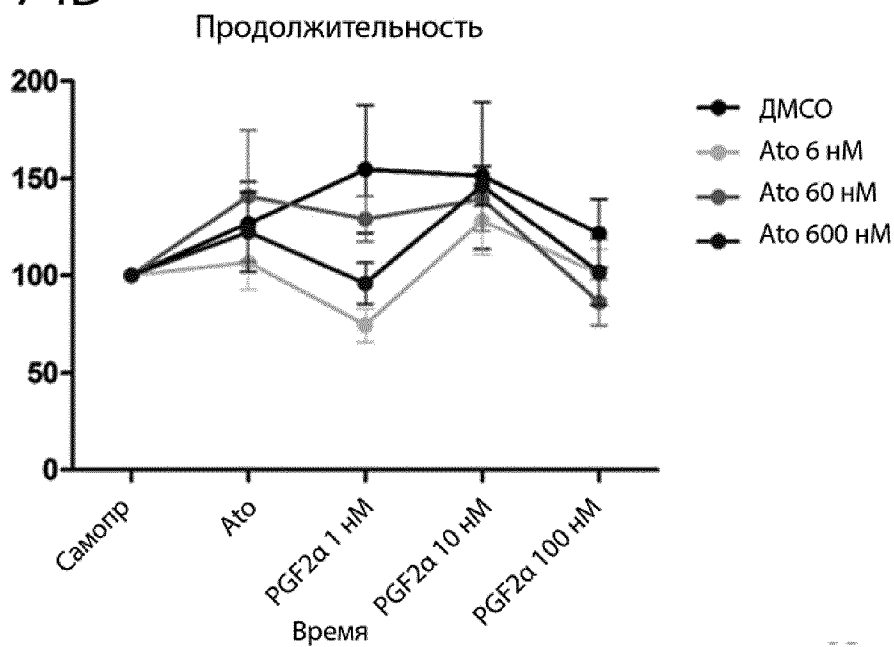
Фиг. 74В



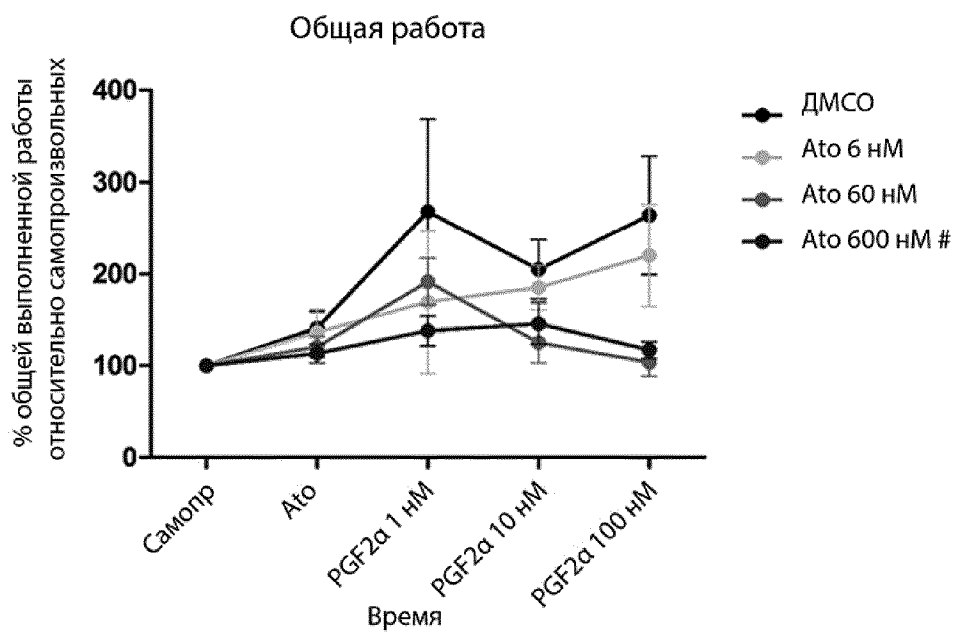
Фиг. 74С



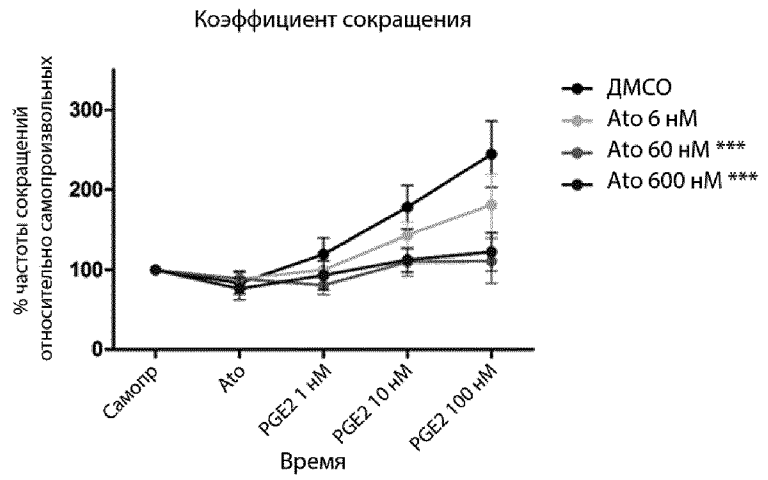
Фиг. 74D



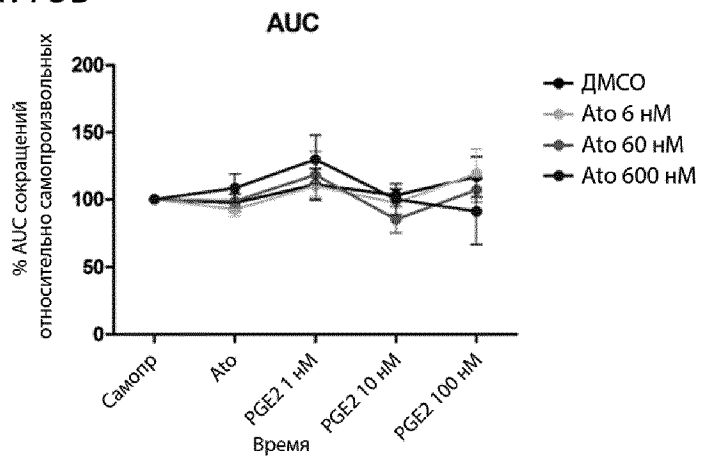
Фиг. 74Е



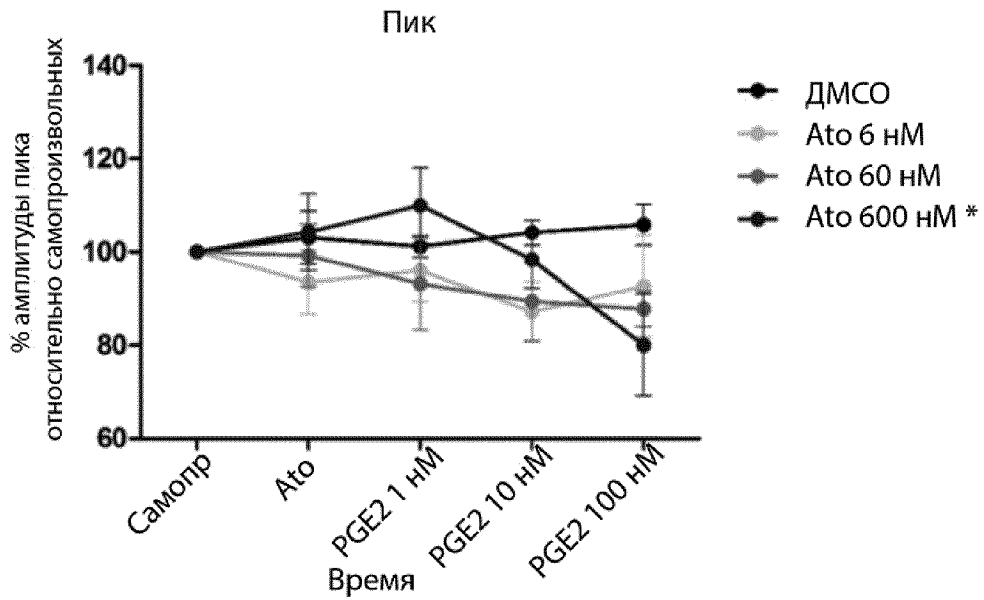
Фиг. 75А



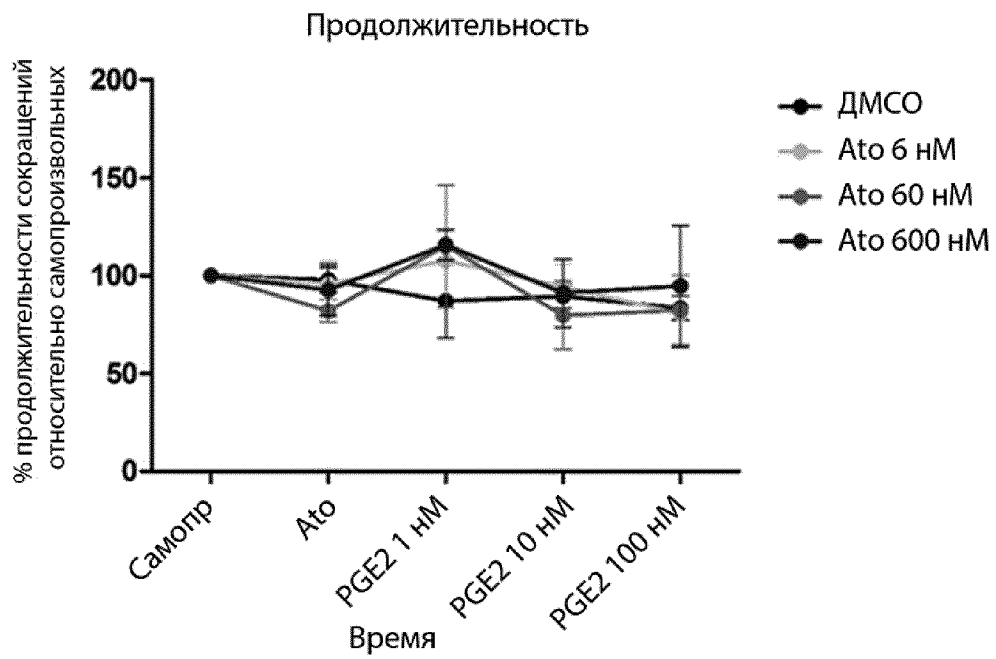
Фиг. 75В



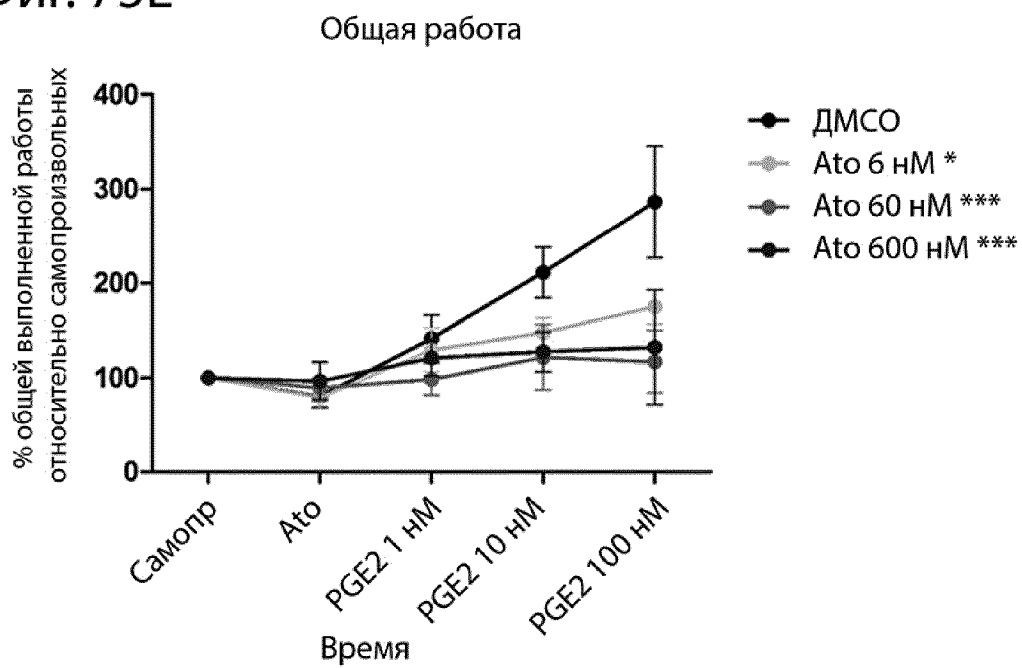
Фиг. 75C



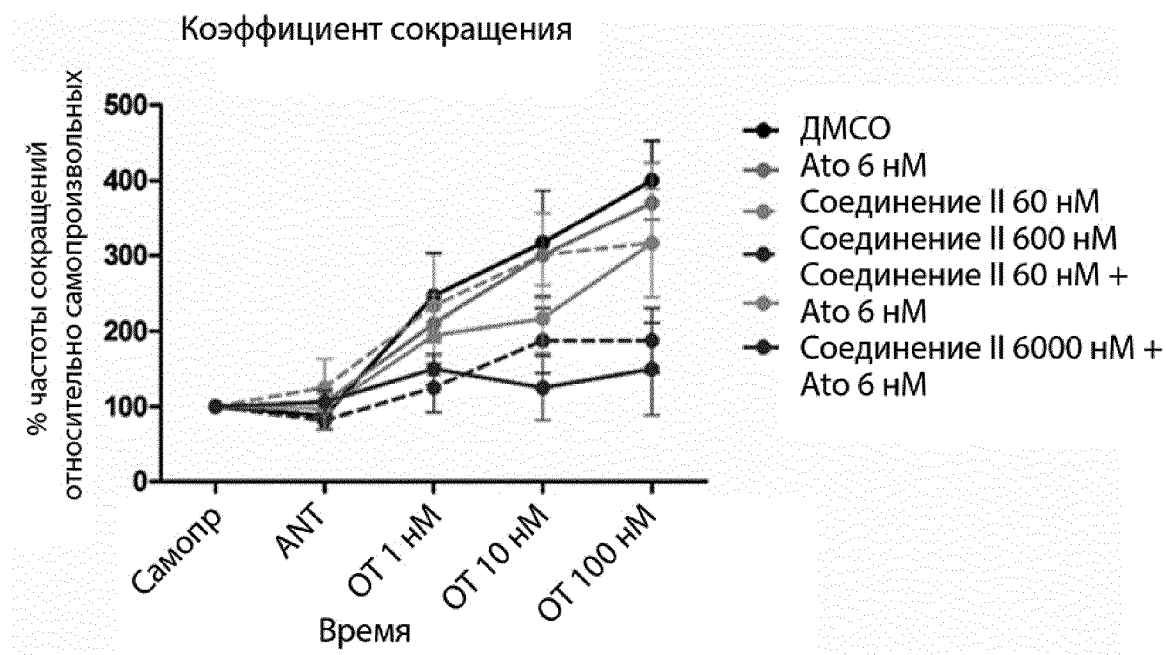
Фиг. 75D



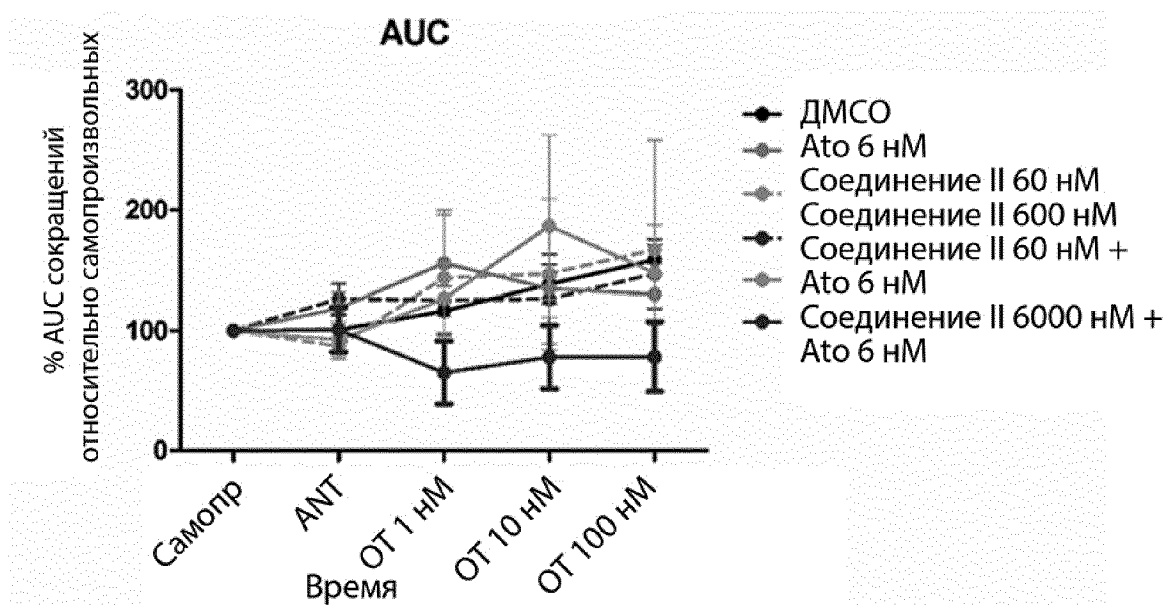
Фиг. 75Е



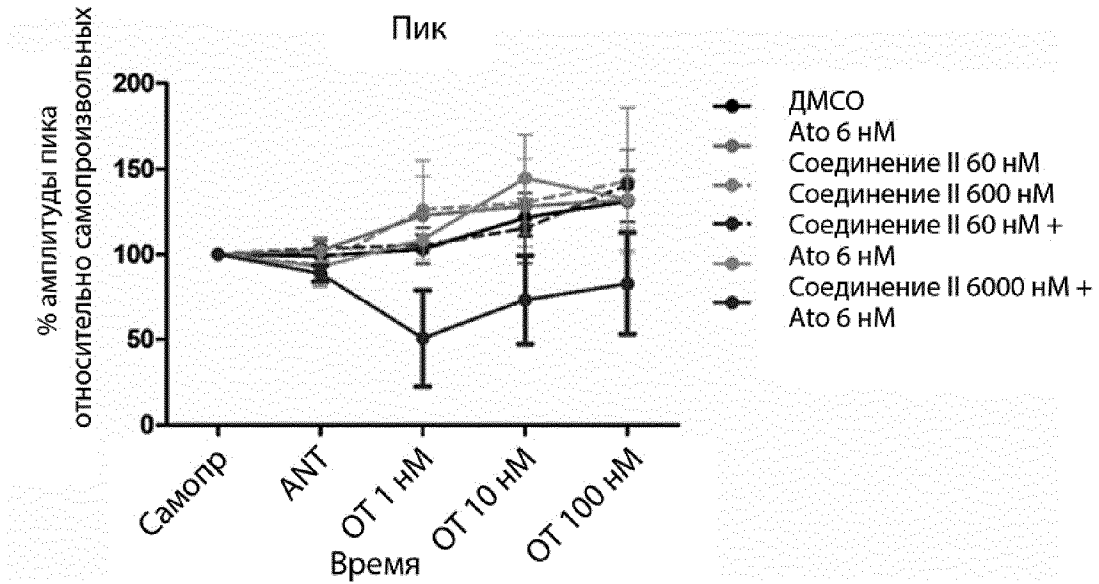
Фиг. 76А



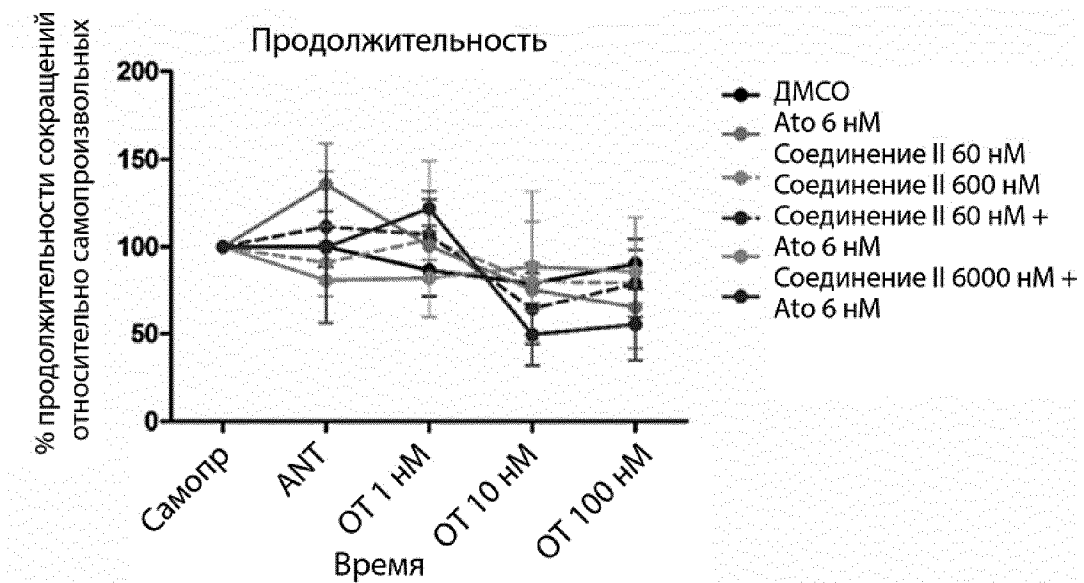
Фиг. 76В



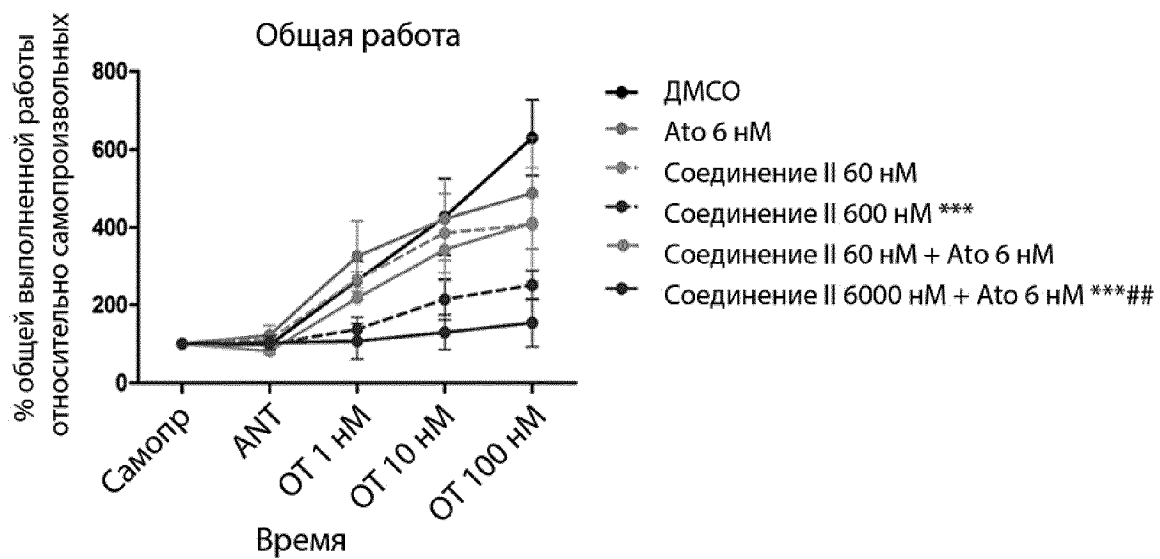
Фиг. 76С



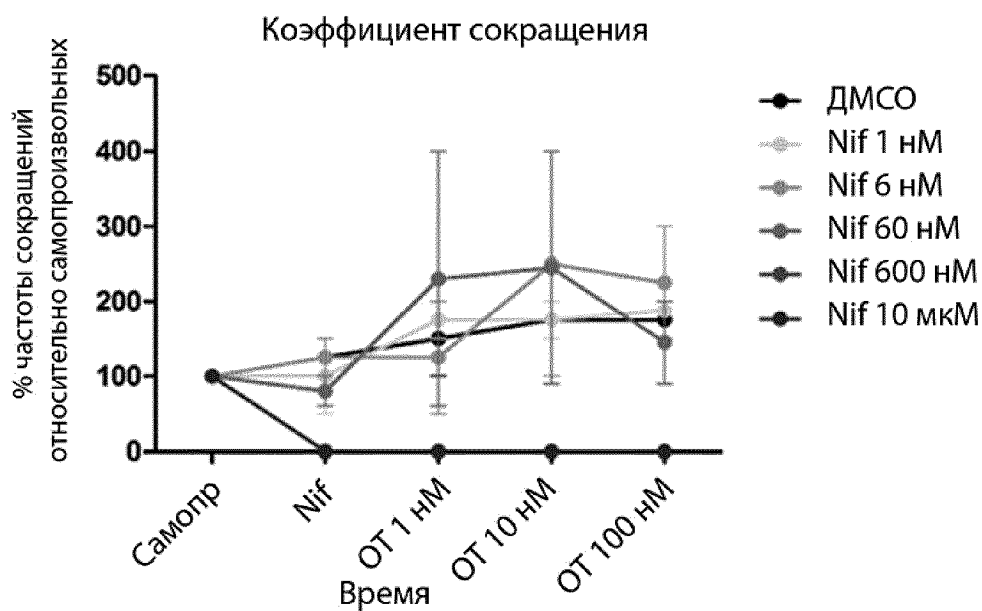
Фиг. 76D



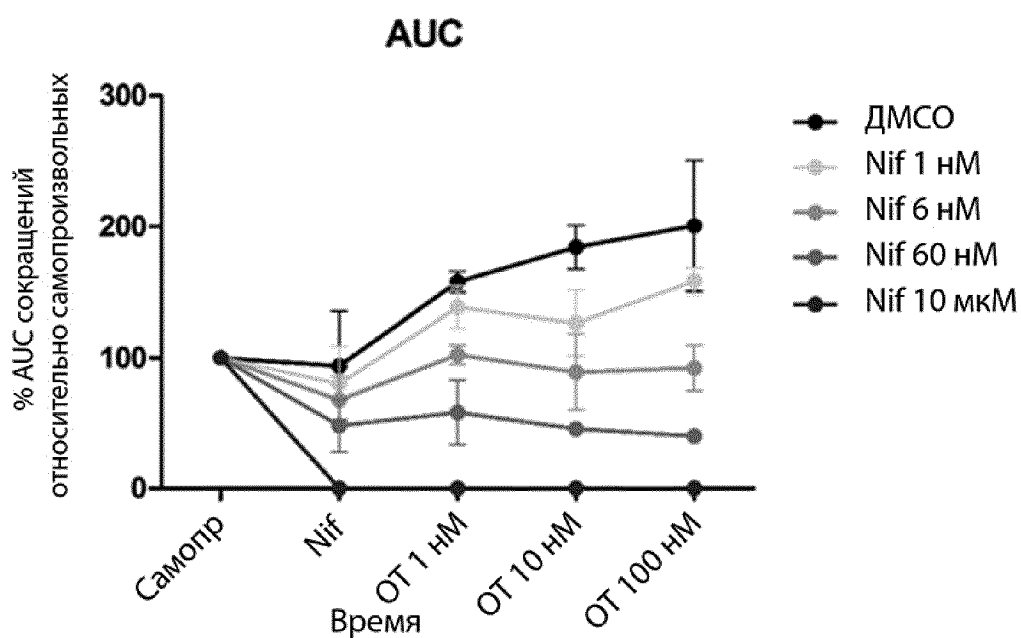
Фиг. 76Е



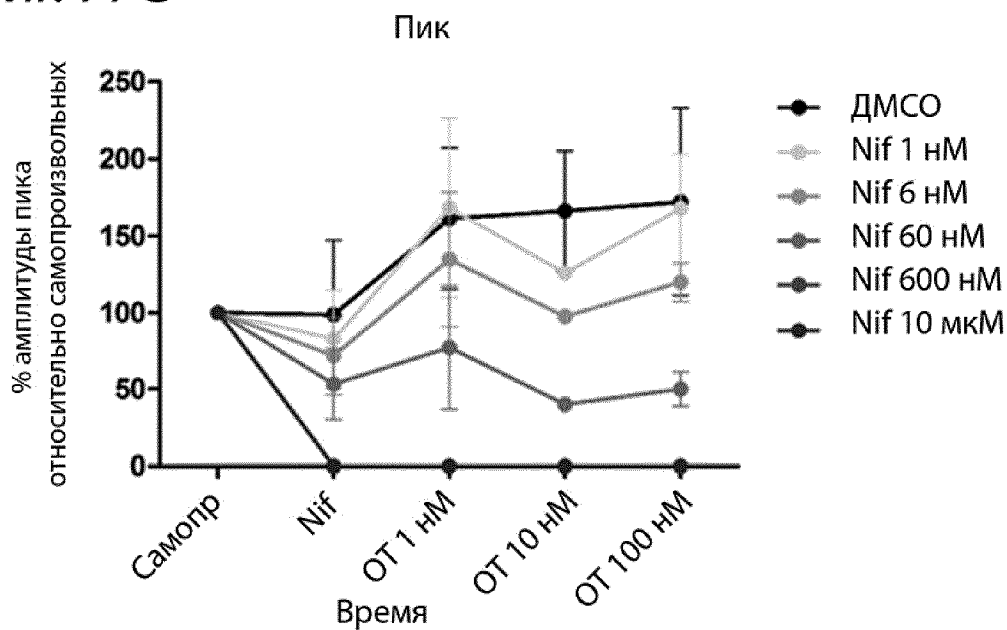
Фиг. 77А



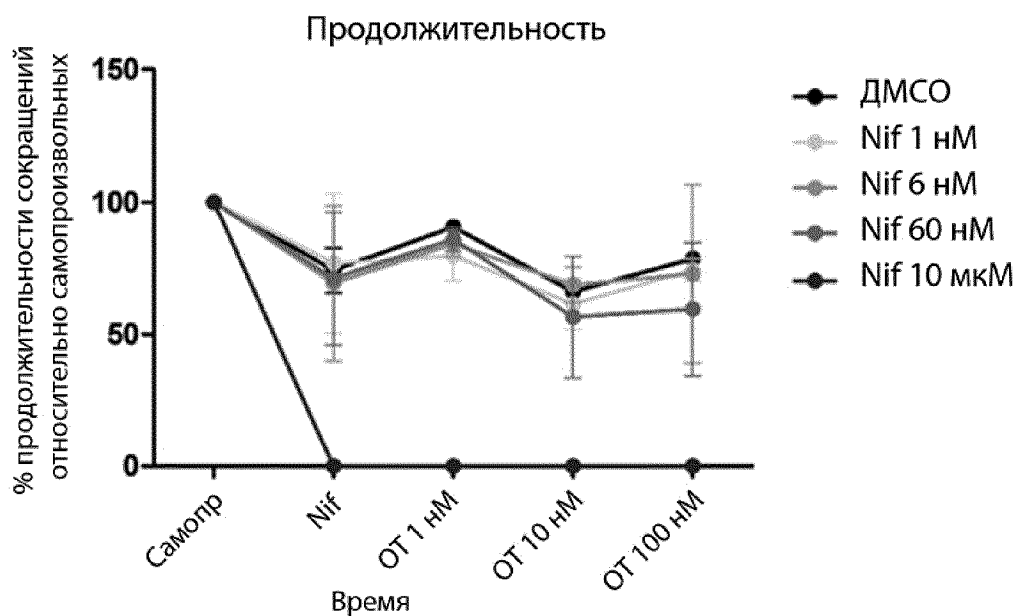
Фиг. 77В



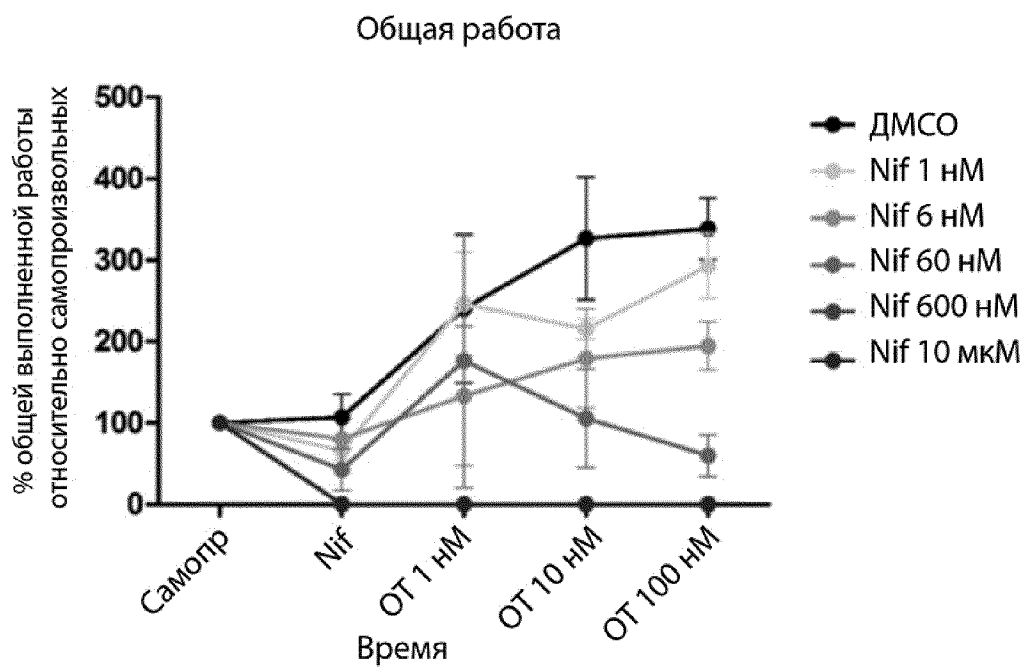
Фиг. 77С



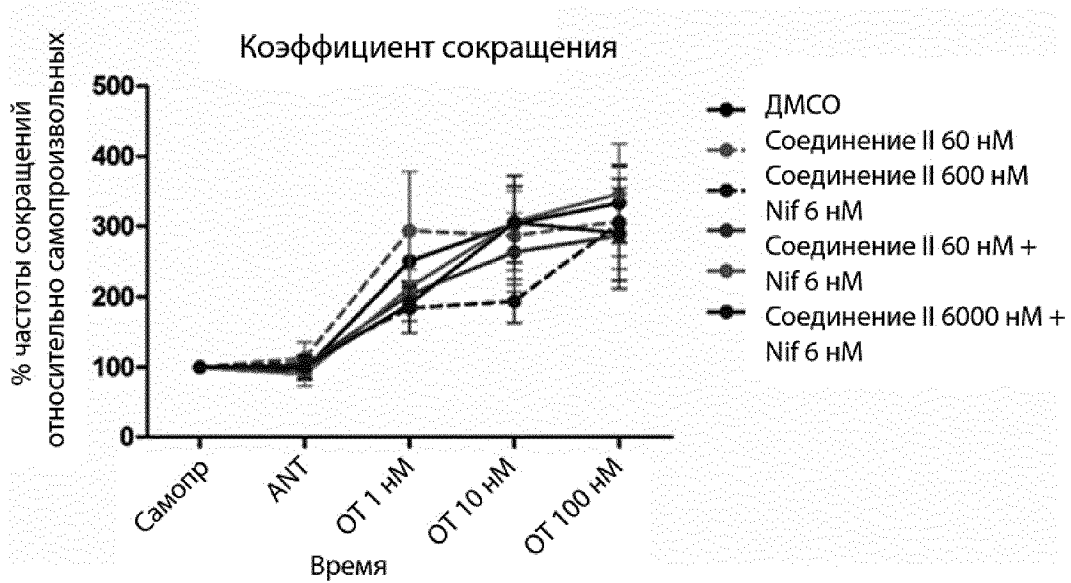
Фиг. 77D



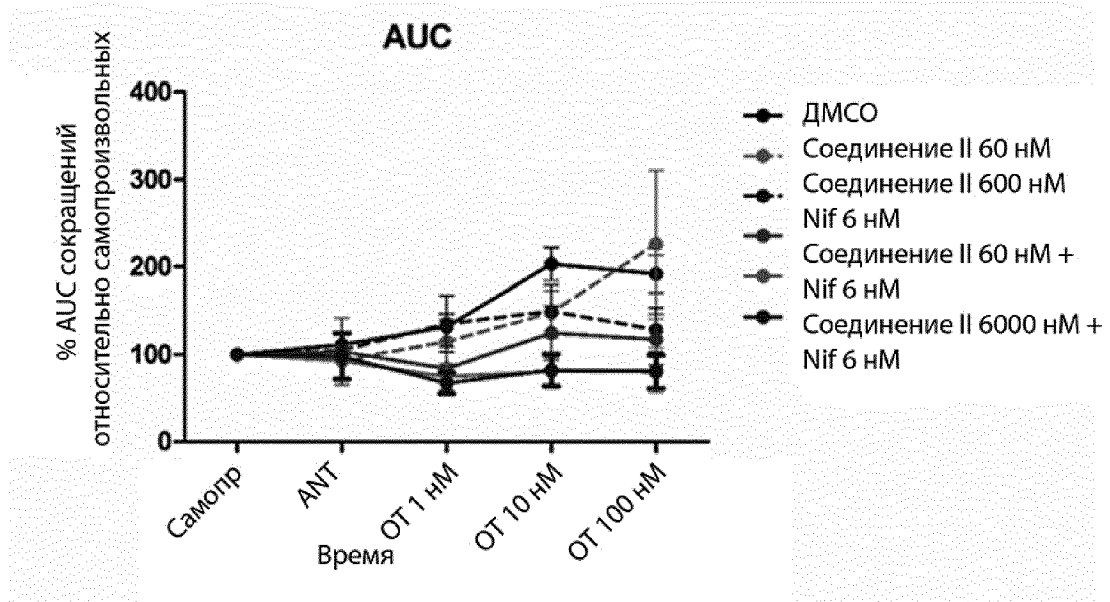
Фиг. 77Е



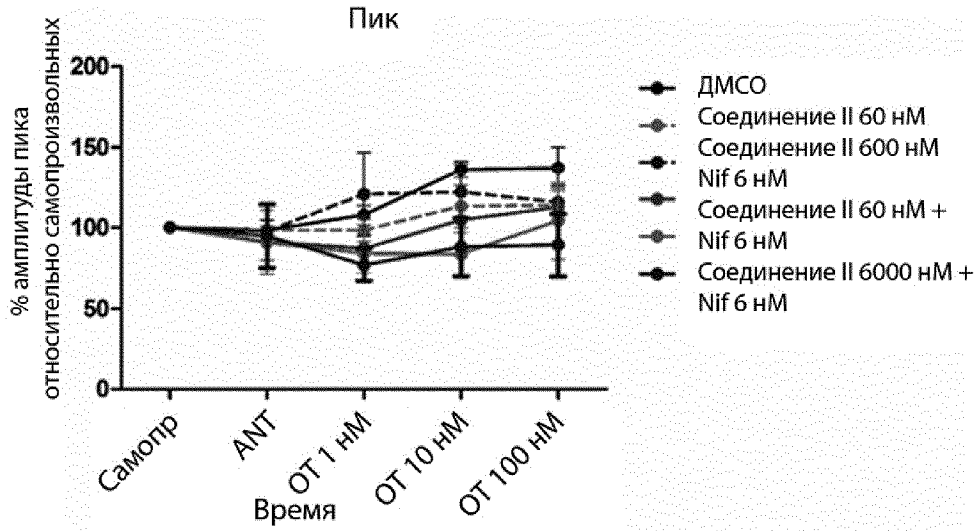
Фиг. 78А



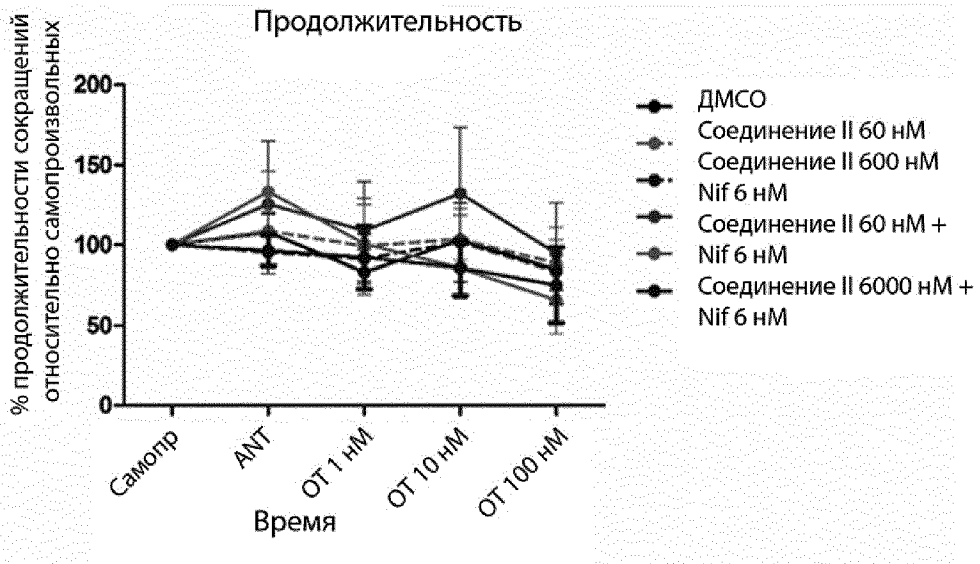
Фиг. 78В



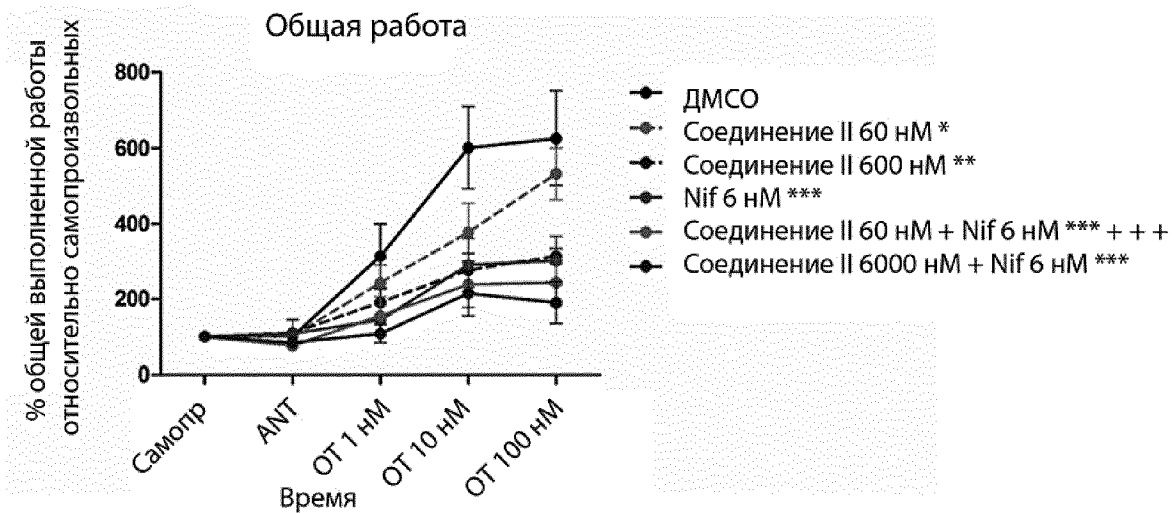
Фиг. 78С



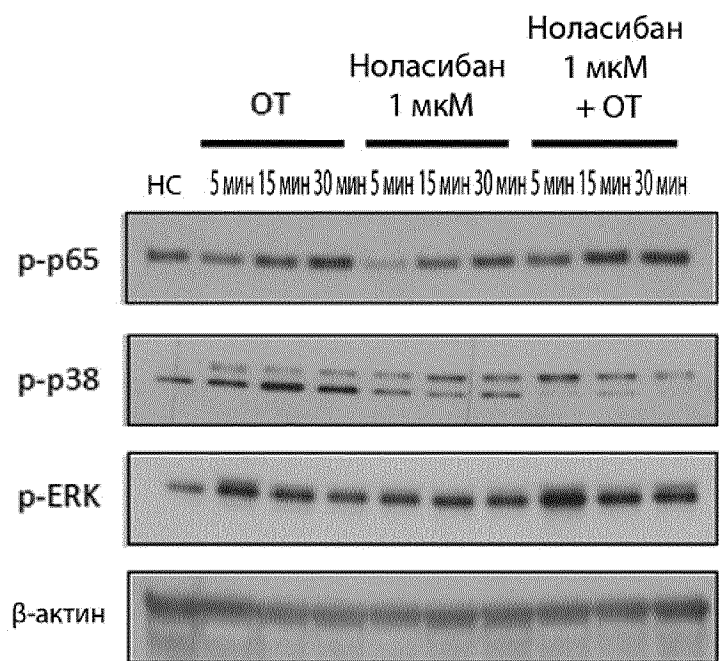
Фиг. 78D



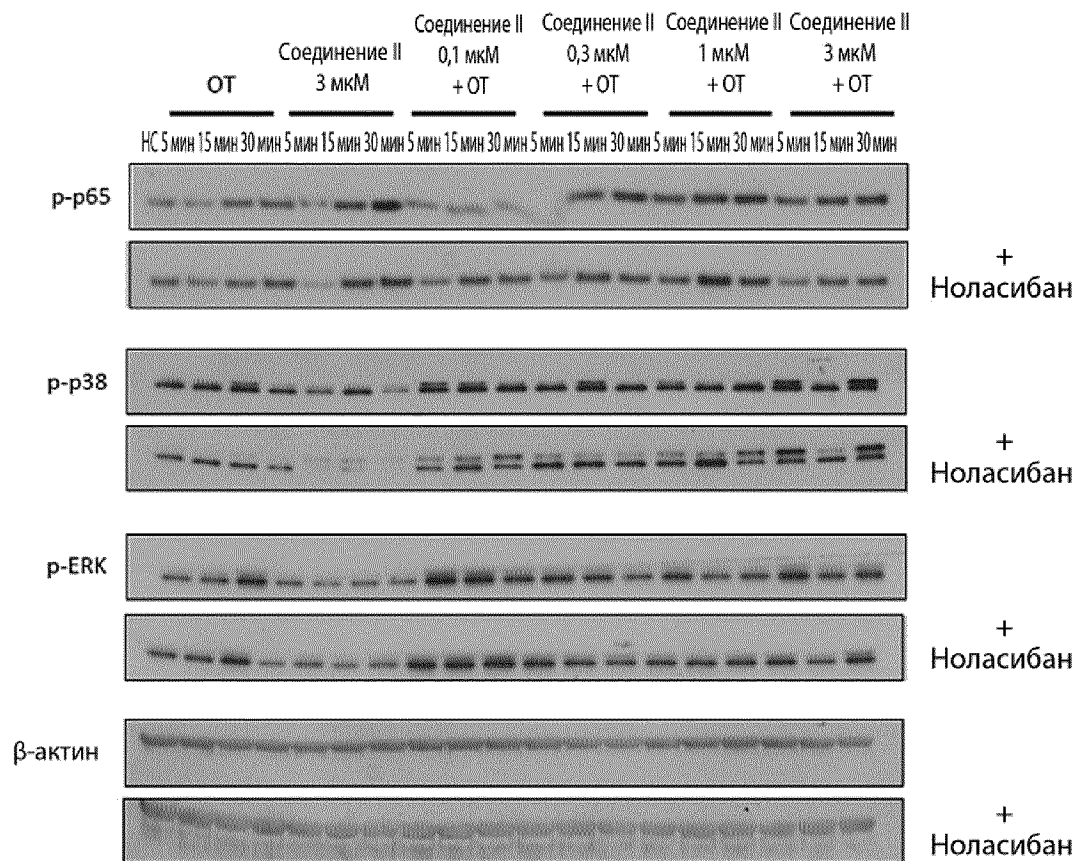
Фиг. 78Е



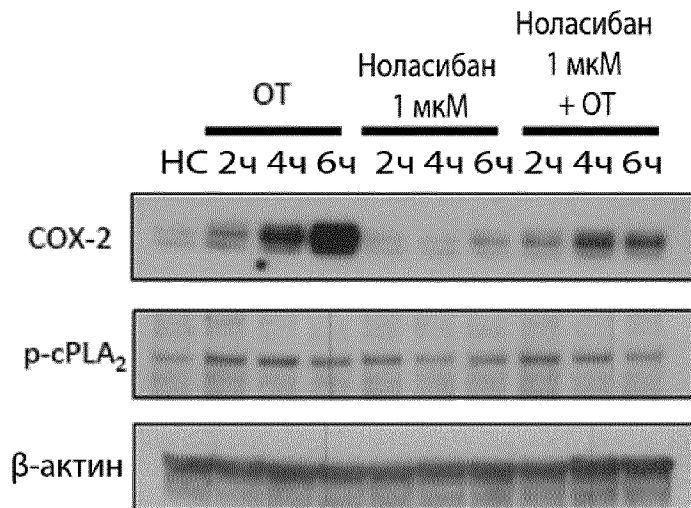
Фиг. 79А



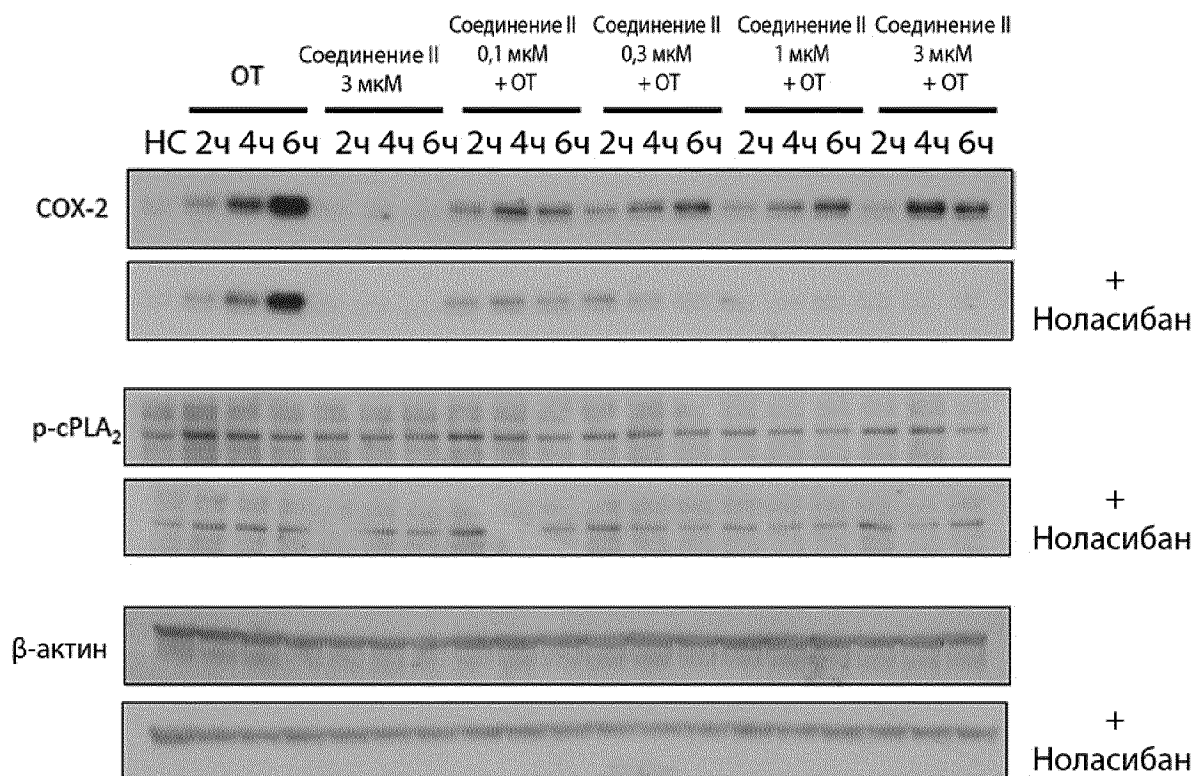
Фиг. 79В



Фиг. 79С

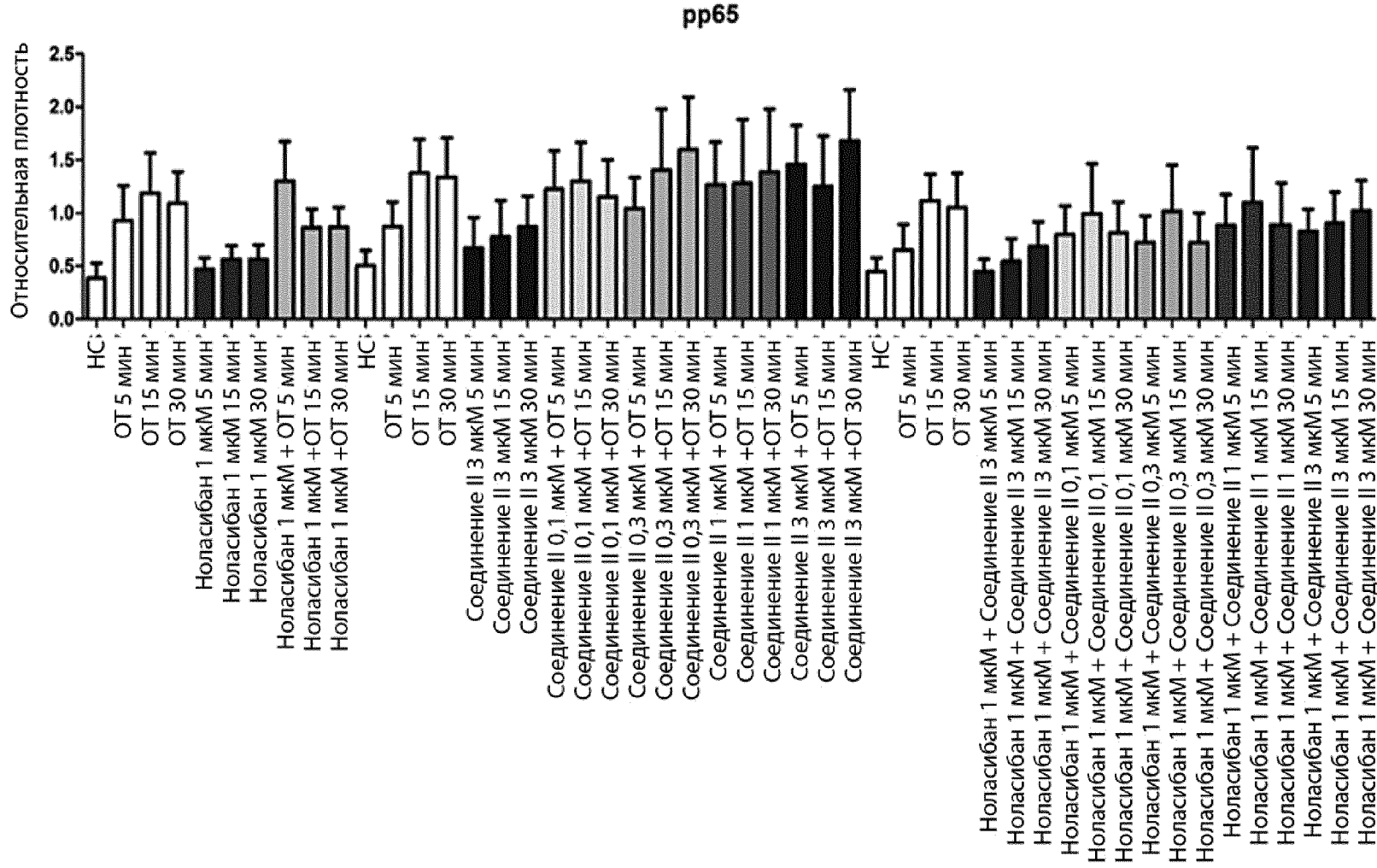


Фиг. 79D



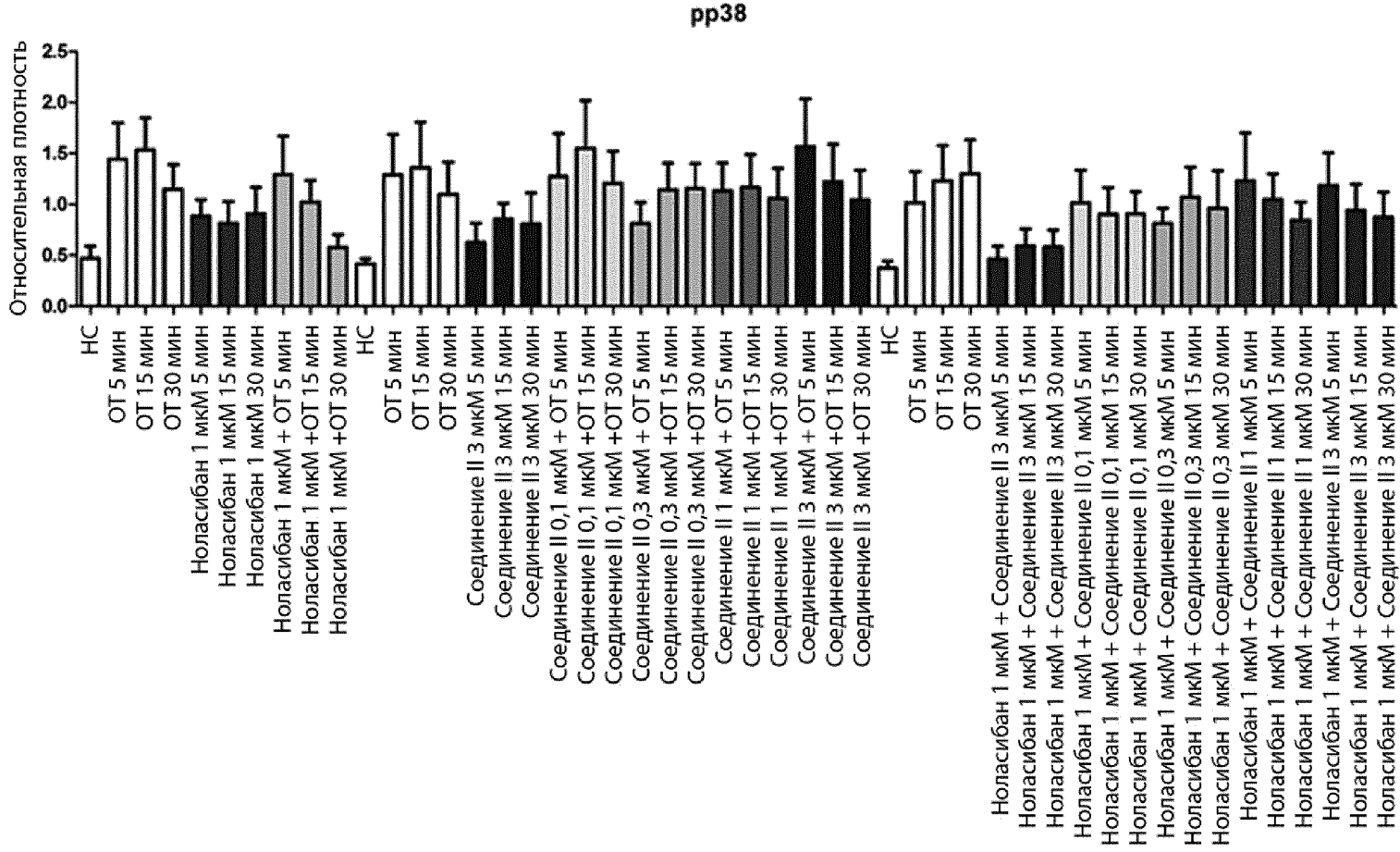
Фиг. 79Е

121/127



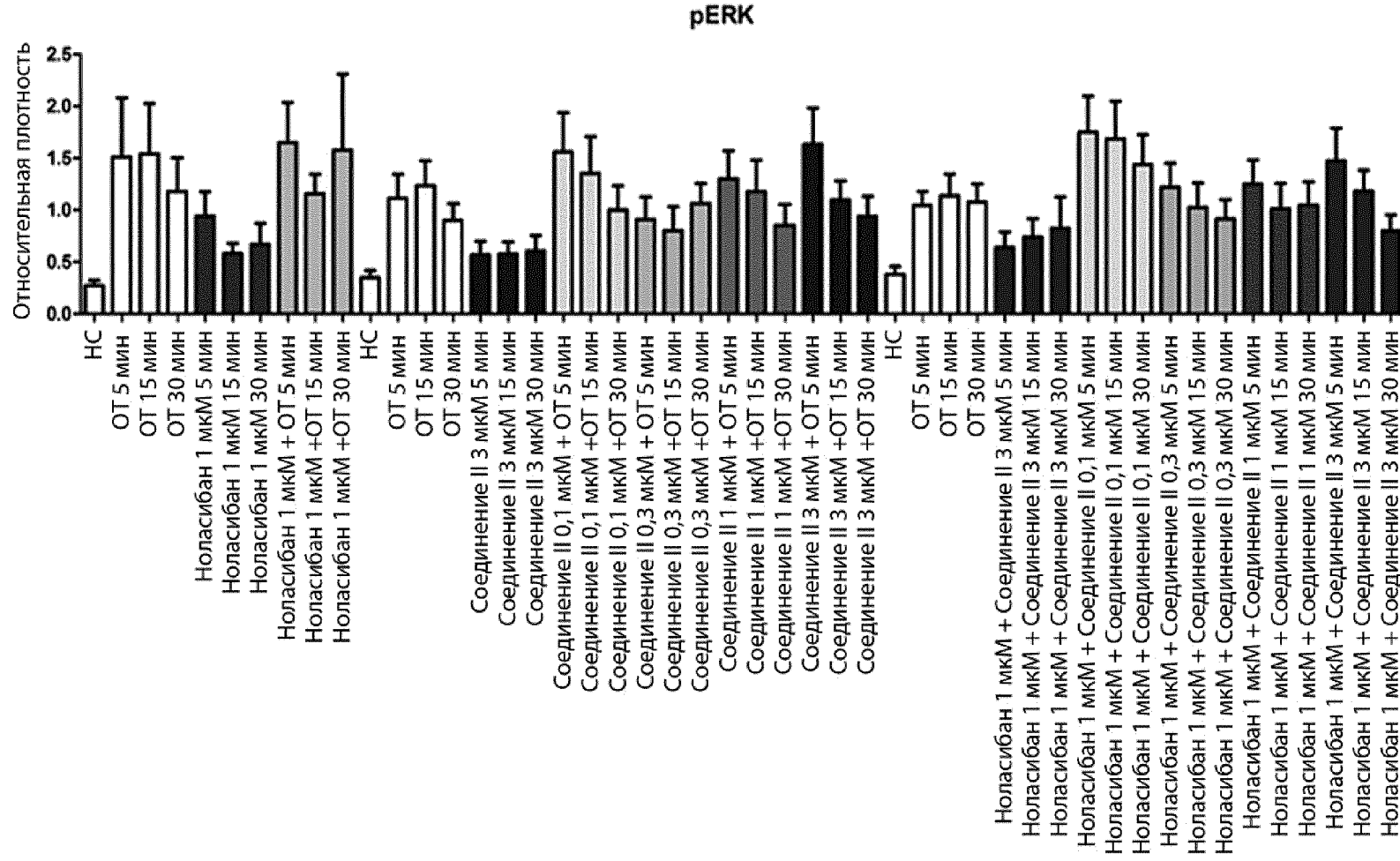
Фиг. 79F

122/127



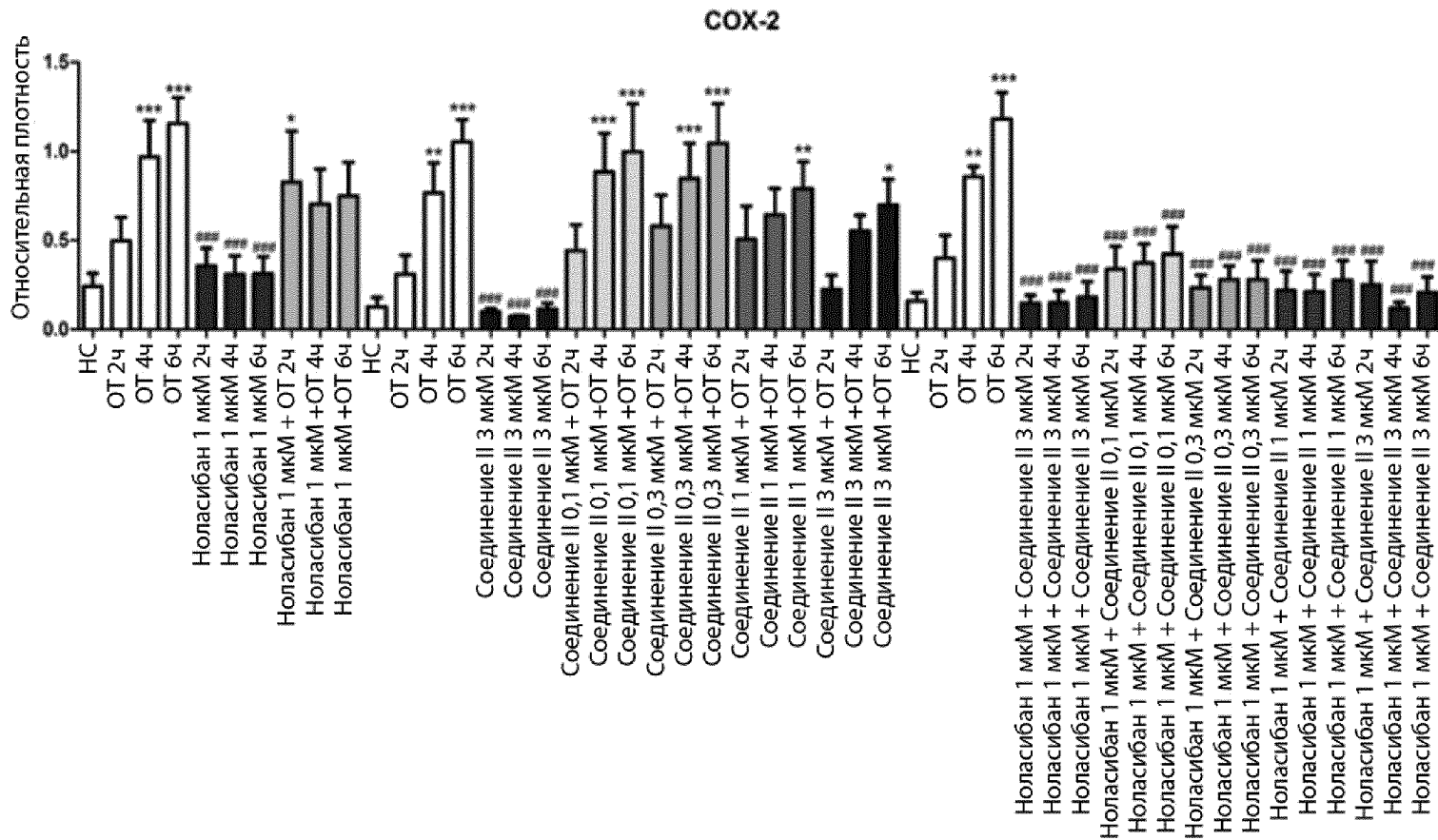
Фиг. 79G

123/127



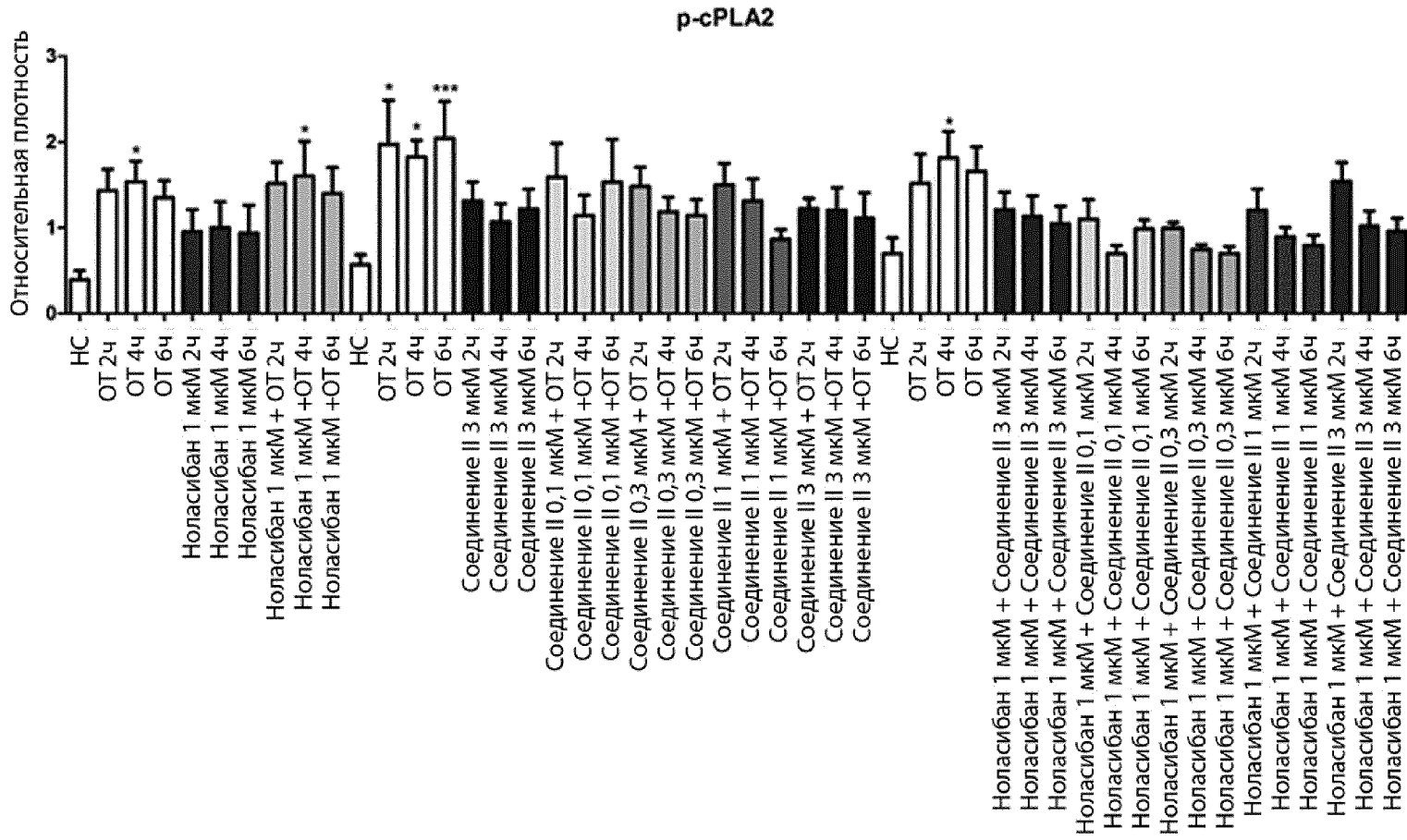
Фиг. 79Н

124/127

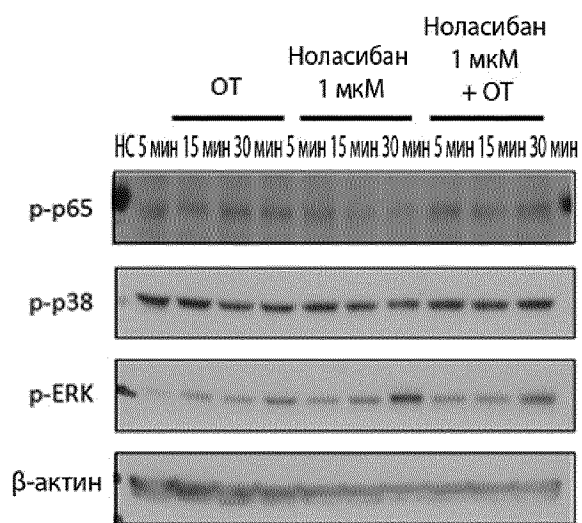


Фиг. 79I

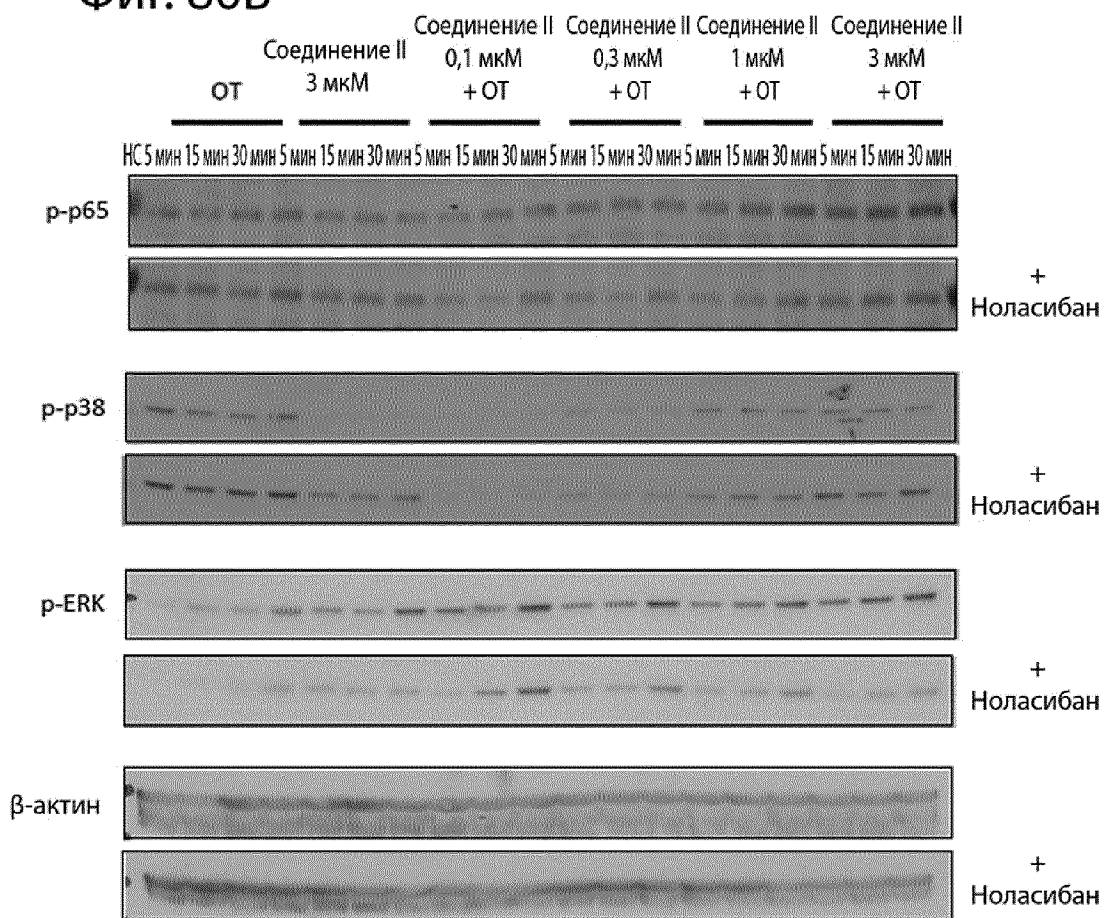
125/127



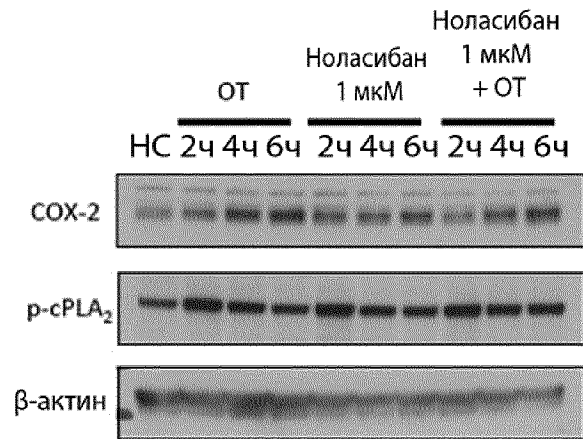
Фиг. 80А



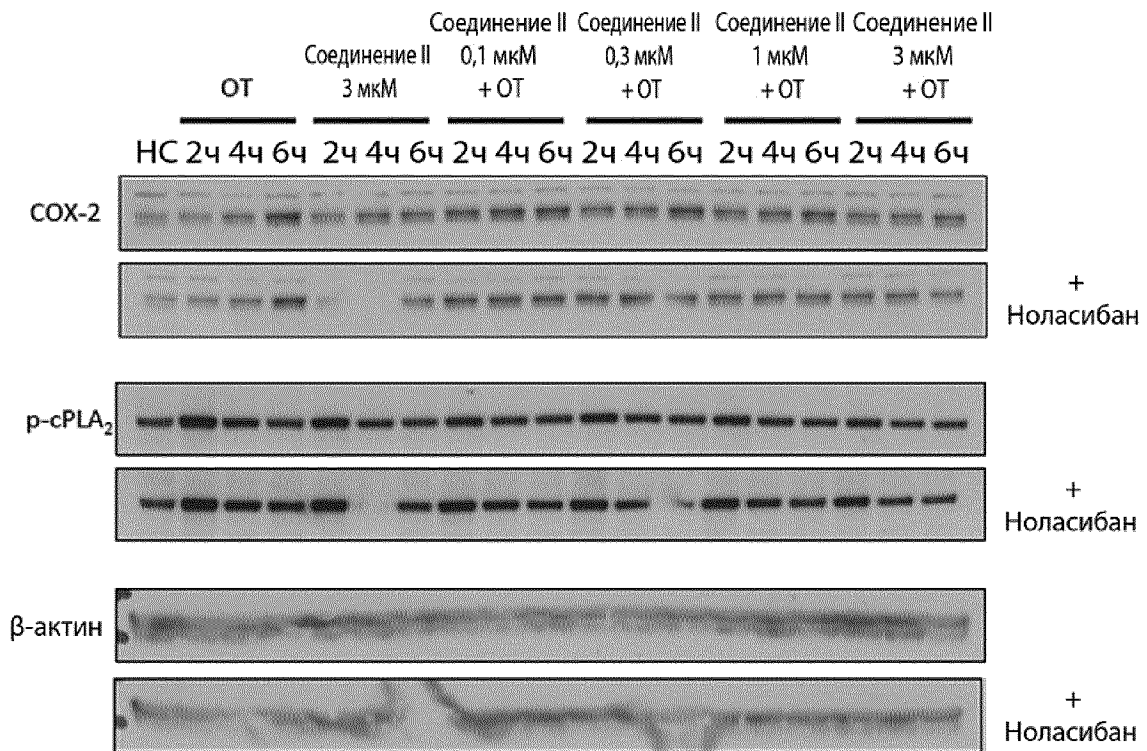
Фиг. 80В



Фиг. 80С



Фиг. 80D



ОТЧЕТ О ПАТЕНТНОМ ПОИСКЕ
(статья 15(3) ЕАПК и правило 42 Патентной инструкции к ЕАПК)

Номер евразийской заявки:

202092538

А. КЛАССИФИКАЦИЯ ПРЕДМЕТА ИЗОБРЕТЕНИЯ:

C07D 277/06 (2006.01)
A61K 31/426 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
A61P 15/00 (2006.01)
A61P 15/06 (2006.01)

Согласно Международной патентной классификации (МПК)

Б. ОБЛАСТЬ ПОИСКА:

Просмотренная документация (система классификации и индексы МПК)
C07D 277/06, A61K 31/426, 45/06, A61P 15/00, 15/06

Электронная база данных, использовавшаяся при поиске (название базы и, если, возможно, используемые поисковые термины)
Earpatis, Espacenet, Google, Google Scholar, PubMed, Reaxys, PatentScope

В. ДОКУМЕНТЫ, СЧИТАЮЩИЕСЯ РЕЛЕВАНТНЫМИ

Категория*	Ссылки на документы с указанием, где это возможно, релевантных частей	Относится к пункту №
X	WO 03/082278 A1 (APPLIED RESEARCH SYSTEMS et al.) 2003-10-09 Примеры 64, 68-71, п.п. 1-4, 13-15 формулы изобретения	1-5
X,P	US 9447055 B1 (PAGE PATRICK NAXOS et al.) 2016-09-20 весь документ	1-5

последующие документы указаны в продолжении

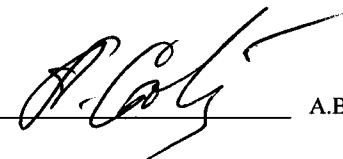
* Особые категории ссылочных документов:

«А» - документ, определяющий общий уровень техники
«D» - документ, приведенный в евразийской заявке
«E» - более ранний документ, но опубликованный на дату подачи евразийской заявки или после нее
«O» - документ, относящийся к устному раскрытию, экспонированию и т.д.
"P" - документ, опубликованный до даты подачи евразийской заявки, но после даты испрашиваемого приоритета"

«Т» - более поздний документ, опубликованный после даты приоритета и приведенный для понимания изобретения
«X» - документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска, порочащий новизну или изобретательский уровень, взятый в отдельности
«Y» - документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска, порочащий изобретательский уровень в сочетании с другими документами той же категории
«&» - документ, являющийся патентом-аналогом
«L» - документ, приведенный в других целях

Дата проведения патентного поиска: **17/05/2021**

Уполномоченное лицо:
Заместитель начальника Управления экспертизы
Начальник отдела химии и медицины


А.В. Чебан