

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202092691** (13) **A1**

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

(43) Дата публикации заявки
2021.04.21

(51) Int. Cl. **C07D 417/12** (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2019.05.20

(54) **СОЕДИНЕНИЯ ДЛЯ УСТРАНЕНИЯ БОЛИ, КОМПОЗИЦИИ, СОДЕРЖАЩИЕ ИХ, И СПОСОБЫ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ**

(31) **62/677,496**

(72) Изобретатель:

(32) **2018.05.29**

Дэкс Скотт Л., Конфалоне

(33) **US**

Паскуале Н. (US)

(86) **PCT/US2019/033140**

(74) Представитель:

(87) **WO 2019/231739 2019.12.05**

Поликарпов А.В., Соколова М.В.,

(71) Заявитель:

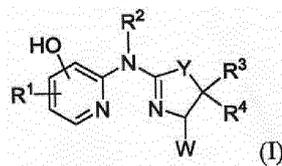
Путинцев А.И., Черкас Д.А., Игнатьев

ЦЕРСИ ТЕРАПЬЮТИКС, ИНК. (US)

А.В., Билык А.В., Дмитриев А.В.,

Бучака С.М., Бельтюкова М.В. (RU)

(57) Настоящее изобретение относится к соединениям формулы (I), композициям, содержащим их, и способам, предназначенным для устранения и/или уменьшения боли у субъекта, нуждающегося в этом. Соединения формулы (I) являются эффективными для лечения опиоид-индуцированной тахифилаксии и опиоид-индуцированной гипералгезии.



202092691

A1

A1

202092691

СОЕДИНЕНИЯ ДЛЯ УСТРАНЕНИЯ БОЛИ, КОМПОЗИЦИИ, СОДЕРЖАЩИЕ ИХ, И СПОСОБЫ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ

ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННУЮ ЗАЯВКУ

Данная заявка испрашивает приоритет согласно предварительной заявке на патент США с регистрационным номером 62/677496 под названием "COMPOUNDS FOR PAIN TREATMENT, COMPOSITIONS COMPRISING SAME, AND METHODS OF USING SAME", поданной 29 мая 2018 г., раскрытие которой включено в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

ПРЕДПОСЫЛКИ СОЗДАНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Боль определяется как неприятное чувственное и эмоциональное восприятие. Однако боль может иметь информативный и полезный характер. Например, ноцицептивная боль зачастую характерна для травмы (например, повреждение ткани) и такая боль, как правило, побуждает к уклонению или проявлению защитного поведения у животных или у человека с целью избавления себя или защиты себя от дополнительного воздействия повреждающего фактора. Однако воспаление, клеточные и нейрональные повреждения и другие процессы, происходящие вследствие травмы или заболевания, могут привести к состояниям хронической патологической боли. Гипералгезия представляет собой состояние, при котором наблюдается повышенная чувствительность к болевым раздражителям, и поэтому восприятие боли является преувеличенным. Аллодиния представляет собой состояние, при котором обычно раздражители, не относящиеся к болевым, становятся болезненными. Персистирующая или хроническая боль, проявляемая в виде гипералгезии и/или аллодинии, остается тяжело поддающейся устранению. У многих пациентов отсутствует ответ на существующие средства терапии, или у них имеется не подлежащая надлежащему купированию боль (т. е. надлежащему ослаблению) или восприятие ослабления ненадлежащей продолжительности.

Ежегодные расходы на предоставление медицинских услуг касательно хронической боли составляют свыше 600 миллиардов долларов США, что превышает ежегодные затраты на лечение рака, сердечно-сосудистых заболеваний и диабета вместе взятых. Нейропатическая боль охватывает от 6 до 10% популяции и ассоциирована с пониженным качеством жизни и социально-экономическими нагрузками, превышая все другие хронические болевые расстройства. Недавний мета-анализ более 200 клинических

исследований нейропатической боли указывает на то, что "количество нуждающихся в лечении" (среднее количество пациентов, нуждающихся в лечении с целью предупреждения одного дополнительного ненадлежащего исхода; например, количество пациентов, нуждающихся в лечении, при котором один из них получил пользу по сравнению с контролем в клиническом исследовании) для достижения ослабления боли хотя бы 50% в данной популяции составляет от 4 до 10. Данная поразительная недостаточность эффективности оказывает сильное влияние на качество жизни пациента и является источником разочарования для лиц, осуществляющих уход. Многие существующие средства терапии нейропатической боли либо имеют неустановленные механизмы, либо считаются ослабляющими боль за счет снижения возбудимости нейронов. С целью разработки следующего поколения средств терапии нейропатической боли должны быть разработаны новые средства на основе механизмов, которые нацелены на специфические пути, которые обеспечивают aberrantную передачу сигналов нейронами.

Введение опиоидов для устранения боли является широко известной и традиционно используемой терапией в медицине. К сожалению, переносимость опиоидов (тахифилаксия) и опиоид-индуцированная гипералгезия зачастую может возникать во время осуществления курса терапии. У таких пациентов все более увеличивающиеся дозы опиоидов необходимы для обеспечения приемлемого уровня ослабления боли, и пациент тем самым подвергается неблагоприятным побочным эффектам и проблемам безопасности, характерным для опиоидов. Они включают дыхательную недостаточность, запор, тошноту и рвоту. У таких пациентов аналогичным образом по всей вероятности развивается зависимость от опиоидов, страдание при отмене опиоидов после прекращения лечения, и они могут быть более подвержены злоупотреблению такими лекарственными препаратами. Тахифилаксия представляет собой явление, при котором повторное введение лекарственного средства, такого как наркотическое анальгезирующее средство, приводит к быстрому возникновению и заметному снижению эффективности данного лекарственного средства. При опиоид-индуцированной гипералгезии длительное введение опиоидов также приводит к парадоксальному увеличению боли или гиперчувствительности к раздражителям, которые, как считается, не связаны исходной травмой или повреждающим фактором. Опиоид-индуцированная тахифилаксия и опиоид-индуцированная гипералгезия убедительно подтверждены документальными доказательствами, касающимися животных моделей ноцицепции, а также в клинических исследованиях на людях. Такие явления создают существенные клинические затруднения

для устранения боли, и, следовательно, необходимы новые соединения, которые не действуют за счет опиоидных механизмов, для устранения боли и/или для облегчения гипералгезии и переносимости.

Эндогенные реакционноспособные соединения, продуцируемые в результате травмы, действия раздражителя и заболевания, являются ключевыми стимуляторами боли, как может быть продемонстрировано на животных моделях гипералгезии и аллодинии. Активные формы кислорода (ROS) и активные формы азота (RNS) включают свободные радикалы, такие как супероксидный и гидроксильный радикал, а также сильные окислители – пероксинитрит (OONO^\cdot) и пероксид (водорода) (H_2O_2). Как пероксинитрит (PN), так и пероксид водорода, образующиеся в периферических зонах после повреждения, участвуют в изменениях чувствительности в чувствительных афферентах.

Пероксинитрит был вовлечен в развитие опиат-индуцированной антиноцицептивной (болевогой) переносимости (тахифилаксии). Пероксинитрит образуется в результате диффузионно-контролируемой реакции супероксида (O_2^\cdot) и оксида азота ($\cdot\text{NO}$). В отличие от других эндогенно образующихся реакционноспособных соединений/окислителей пероксинитрит не регулируется ферментативным контролем. Образование пероксинитрита происходит легко, и его сильные окислительные свойства практически бесконтрольно проявляются, вызывая последующие эффекты, которые могут вызвать боль.

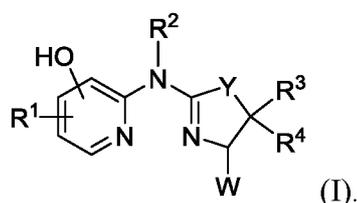
Напротив, супероксид образуется при взаимодействии NADPH-оксидаз и ксантиноксидазы, а оксид азота образуется с участием синтаз оксида азота (NOS). Пероксид водорода образуется из супероксида и при взаимодействии с супероксиддисмутазой. Во время клеточного стресса (такого как, например, воспаление, повреждение нерва, ишемия) действие таких ферментативных систем может приводить к значительному повышению уровней оксида азота, супероксида и пероксида, что может привести к нейронному поражению, гипералгезии и аллодинии. Сопутствующее повышение уровней оксида азота и супероксида может привести к значительно увеличенному локализованному повышению уровня пероксинитрита, который способен к нитрированию остатков тирозина и образованию поперечных связей между цистеиновыми остатками внутри белков, что обуславливает гипервозбудимость ионных каналов (например, TRPA1 и $\text{Na}_{\text{v}1.8}$) и нарушает глутатиондисульфидное равновесие. Совместно такие эффекты обуславливают нейрональную сенсibilизацию и боль. Таким образом, существует потребность в новых соединениях, новых способах и новых изобретениях, которые обеспечивают снижение уровня или активности активных форм азота (RNS) и

активных форм кислорода (ROS), таких как пероксинитрит и пероксид.

Таким образом, существует потребность в новых соединениях и способах, которые можно применять для устранения боли. Настоящее изобретение направлено на удовлетворение данной потребности.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В данном документе представлены соединения формулы (I) или их соли, сольваты, энантиомеры, диастереоизомеры или таутомеры:



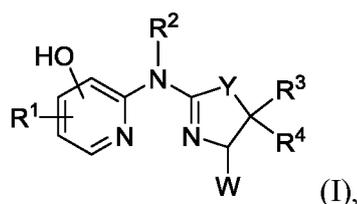
При введении соединений формулы (I) в различных вариантах осуществления в организме субъекта снижается уровень или активность активных форм азота (RNS) и активных форм кислорода (ROS), таких как пероксинитрит и пероксид. Соединения формулы (I) в некоторых вариантах осуществления являются эффективными для лечения опиоид-индуцированной тахифилаксии и опиоид-индуцированной гипералгезии.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В настоящем изобретении представлены соединения, которые можно применять для устранения боли. В определенных вариантах осуществления соединения в соответствии с настоящим изобретением снижают гипералгезию и/или аллодинию.

Соединения и композиции

В настоящем изобретении представлено соединение формулы (I) или его соль, сольват, энантиомер, диастереоизомер или таутомер:



где в формуле (I):

Y выбран из группы, состоящей из S, O, NH, NR и CH₂;

R¹ выбран из группы, состоящей из H, C₁-C₆алкила, C₃-C₈циклоалкила, C₁-

C₆алкенила, C₁-C₆алкинила, арила, арилалкила, гетероарилалкила и гетероарила, где алкильная, циклоалкильная, алкенильная, алкинильная, арильная (такая как фенильная), арилалкильная (такая как фенилалкильная), гетероарилалкильная или гетероарильная группа является независимо необязательно замещенной;

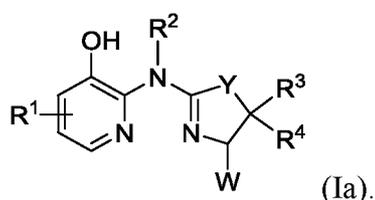
R² выбран из группы, состоящей из H, -C(=O)H, -C(=O)R и -CH₂OR;

R³ и R⁴ независимо выбраны из группы, состоящей из H и необязательно замещенного C₁-C₆алкила, или R³ и R⁴ могут быть объединены с образованием C₁-C₆алкилена;

W выбран из группы, состоящей из H, C₁-C₆алкила, C₃-C₈циклоалкила, C₁-C₆алкокси, C₁-C₆гидроксиалкила, -CHO, -C(=O)OR, -C(=O)NRR, циано, гидроксид, арила и гетероарила, где алкильная, алкокси-, циклоалкильная, арильная или гетероарильная группа является независимо необязательно замещенной, и где каждый вариант R независимо представляет собой H, C₁-C₆алкил и C₃-C₈циклоалкил; и

каждый вариант R независимо выбран из группы, состоящей из C₁-C₆алкила и C₃-C₈циклоалкила.

В определенных вариантах осуществления соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (Ia) или его соль, сольват, энантиомер, диастереоизомер или таутомер:



В определенных вариантах осуществления Y представляет собой S. В других вариантах осуществления Y представляет собой O. В еще одних вариантах осуществления Y представляет собой NH. В еще одних вариантах осуществления Y представляет собой NR. В еще одних вариантах осуществления Y представляет собой CH₂.

В определенных вариантах осуществления R² представляет собой H.

В определенных вариантах осуществления Y представляет собой S; и R² представляет собой H.

В определенных вариантах осуществления W выбран из группы, состоящей из H, C₁-C₆гидроксиалкила, -CHO, -C(=O)OR и -C(=O)NRR, где алкильная, алкокси-, циклоалкильная, арильная или гетероарильная группа является независимо необязательно замещенной, и где каждый вариант R независимо представляет собой H, C₁-C₆алкил и C₃-C₈циклоалкил.

В определенных вариантах осуществления Y представляет собой S; R² представляет собой H; и W выбран из группы, состоящей из H, C₁-C₆гидроксиалкила, -CHO, -C(=O)OR и -C(=O)NRR, где алкильная, алкокси-, циклоалкильная, арильная или гетероарильная группа является независимо необязательно замещенной, и где каждый вариант R независимо представляет собой H, C₁-C₆алкил и C₃-C₈циклоалкил.

В определенных вариантах осуществления R³ и R⁴ независимо выбраны из группы, состоящей из H и C₁-C₆алкила.

В определенных вариантах осуществления Y представляет собой S; R² представляет собой H; W выбран из группы, состоящей из H, C₁-C₆гидроксиалкила, -CHO, -C(=O)OR и -C(=O)NRR, где алкильная, алкокси-, циклоалкильная, арильная или гетероарильная группа является независимо необязательно замещенной, и где каждый вариант R независимо представляет собой H, C₁-C₆алкил и C₃-C₈циклоалкил; и R³ и R⁴ независимо выбраны из группы, состоящей из H и C₁-C₆алкила.

В определенных вариантах осуществления соединение по настоящему изобретению представляет собой по меньшей мере одно соединение, выбранное из группы, состоящей из (R)-2-(3-гидрокси-пиридин-2-иламино)-5,5-диметил-4,5-дигидро-тиазол-4-карбоновой кислоты; (S)-2-(3-гидрокси-пиридин-2-иламино)-5,5-диметил-4,5-дигидро-тиазол-4-карбоновой кислоты; (R)-2-((3-гидроксипиридин-2-ил)амино)-4,5-дигидро-тиазол-4-карбоновой кислоты; (S)-2-((3-гидроксипиридин-2-ил)амино)-4,5-дигидро-тиазол-4-карбоновой кислоты или их солей, сольватов, энантиомеров, диастереоизомеров или таутомеров.

Настоящее изобретение относится к соединениям, композициям и способам, предназначенным для уменьшения боли у субъекта, нуждающегося в этом.

В определенных вариантах осуществления соединения, описанные в данном документе, вызывают разрушение активных форм азота (RNS), таких как пероксинитрит, и/или активных форм кислорода (ROS), таких как пероксид (водорода).

В определенных вариантах осуществления соединения, описанные в данном документе, расщепляют активные формы азота (RNS), такие как пероксинитрит, и/или активные формы кислорода (ROS), такие как пероксид (водорода).

В определенных вариантах осуществления соединения, описанные в данном документе, вступают в реакцию с активными формами азота (RNS), такими как пероксинитрит, и/или активными формами кислорода (ROS), такими как пероксид (водорода).

В определенных вариантах осуществления соединения, описанные в данном

документе, обеспечивают снижение уровней и/или ингибируют активность активных форм азота (RNS), таких как пероксинитрит, и/или обеспечивают снижение уровней и/или ингибируют активность активных форм кислорода (ROS), таких как пероксид (водорода).

В определенных вариантах осуществления соединения, описанные в данном документе, вызывают разрушение активных форм азота, таких как пероксинитрит.

В определенных вариантах осуществления соединения, описанные в данном документе, вызывают разрушение активных форм кислорода, таких как пероксид (водорода).

В определенных вариантах осуществления соединения, описанные в данном документе, расщепляют активные формы азота, такие как пероксинитрит.

В определенных вариантах осуществления соединения, описанные в данном документе, расщепляют активные формы кислорода, такие как пероксид (водорода).

В определенных вариантах осуществления соединения, описанные в данном документе, вступают в реакцию с активными формами азота, такими как пероксинитрит.

В определенных вариантах осуществления соединения, описанные в данном документе, вступают в реакцию с активными формами кислорода, такими как пероксид (водорода).

В определенных вариантах осуществления соединения, описанные в данном документе, обеспечивают снижение уровней или ингибируют активность активных форм азота, таких как пероксинитрит.

В определенных вариантах осуществления соединения, описанные в данном документе, обеспечивают снижение уровней или ингибируют активность активных форм кислорода, таких как пероксид (водорода).

В определенных вариантах осуществления в настоящем изобретении представлен способ введения соединения по настоящему изобретению для обеспечения ослабления боли.

В определенных вариантах осуществления в настоящем изобретении представлены соединения, композиции и способы, предназначенные для уменьшения или устранения хронической боли у субъекта, нуждающегося в этом.

В определенных вариантах осуществления в настоящем изобретении представлены соединения, композиции и способы, предназначенные для уменьшения или устранения гипералгезии у субъекта, нуждающегося в этом.

В определенных вариантах осуществления в настоящем изобретении представлены соединения, композиции и способы, предназначенные для уменьшения или устранения

аллодинии у субъекта, нуждающегося в этом.

В определенных вариантах осуществления в настоящем изобретении представлены соединения, композиции и способы, предназначенные для уменьшения или устранения спонтанной боли у субъекта, нуждающегося в этом.

В определенных вариантах осуществления в настоящем изобретении представлены соединения, композиции и способы, предназначенные для уменьшения или устранения боли, возникающей в результате хирургических процедур, у субъекта, нуждающегося в этом.

В определенных вариантах осуществления в настоящем изобретении представлены соединения, композиции и способы, предназначенные для уменьшения или устранения нейропатической боли, такой как боль, обусловленная диабетом, у субъекта, нуждающегося в этом.

В других вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединениям, композициям и способам, предназначенным для уменьшения или устранения нейропатической боли, такой как боли, обусловленной раком, химиотерапией или лучевой терапией рака, у субъекта, нуждающегося в этом.

Некоторые фенольные соединения с анальгезирующими свойствами ранее были раскрыты в патенте США № 9102636 B2, публикациях заявок на патенты № US20110224269 A1 и № US20120202860 A1 и публикации поданной согласно РСТ заявки № WO2011112602 A1, каждая из которых включена в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

Определения

Каждый из следующих терминов, применяемых в данном документе, имеет значение, связанное с ним в данном разделе.

Если не указано иное, все технические и научные термины, применяемые в данном документе, как правило, имеют то же значение, которое обычно понимается рядовым специалистом в данной области техники, к которой относится данное изобретение. Как правило, номенклатура, применяемая в данном документе, и лабораторные процедуры в ветеринарной фармакологии, фармацевтической науке, отрасли науки, касающейся разделения, и органической химии относятся к тем, которые хорошо известны и традиционно используются в данной области техники.

Применяемые в данном документе формы единственного числа относятся к одному или более, чем одному (т. е. по меньшей мере одному) грамматическому объекту данного

предмета. В качестве примера – "элемент" означает один элемент или более, чем один элемент.

Применяемый в данном документе термин "приблизительно" понимается рядовым специалистом в данной области техники и изменяется до некоторой степени в контексте, в котором он применяется. Применяемый в данном документе, когда упоминается измеряемая величина, такая как количество, временная продолжительность и т. п., термин "приблизительно" предназначен для охвата отклонений $\pm 20\%$ или $\pm 10\%$, более предпочтительно $\pm 5\%$, еще более предпочтительно $\pm 1\%$ и еще более предпочтительно $\pm 0,1\%$ от указанного значения, поскольку такие отклонения подходят для выполнения раскрытых способов.

В одном аспекте термины "совместно вводимый" и "совместное введение" касательно субъекта относятся к введению субъекту соединения по настоящему изобретению или его соли вместе с соединением, которое также может обеспечивать лечение заболеваний и/или нарушений, рассматриваемых в данном документе. В определенных вариантах осуществления совместно вводимые соединения вводятся по отдельности или в любой комбинации как часть единого терапевтического подхода. Совместно вводимое соединение может быть составлено в любых комбинациях в виде смесей твердых веществ и жидкостей в разнообразных твердых, гелевых и жидких составах, а также в виде раствора.

Применяемый в данном документе термин "СУР450" применительно к ферментам относится к ферментам семейства цитохрома P450.

Применяемое в данном документе "заболевание" представляет собой состояние здоровья субъекта, при котором у субъекта не может поддерживаться гомеостаз, и при котором, если выраженность заболевания не уменьшается, то здоровье субъекта продолжает ухудшаться.

Применяемое в данном документе "нарушение" у субъекта представляет собой состояние здоровья, при котором субъект способен поддерживать гомеостаз, но при котором состояние здоровья субъекта менее благоприятно, чем оно было бы в отсутствие нарушения. При отсутствии лечения нарушение не обязательно обуславливает дополнительное ухудшение состояния здоровья субъекта.

Применяемый в данном документе термин "ED₅₀" относится к эффективной дозе состава, которая обеспечивает 50% максимального эффекта у субъектов, которым вводят данный состав.

Применяемое в данном документе "эффективное количество", "терапевтически

эффективное количество" или "фармацевтически эффективное количество" соединения представляет собой такое количество соединения, которое является достаточным для оказания положительного эффекта на субъект, которому вводят соединение.

"Инструкционный материал", как этот термин применяют в данном документе, включает публикацию, запись, диаграмму или любое другое средство выражения, которое можно использовать для сообщения о полезности композиции и/или соединения по настоящему изобретению в наборе. Инструкционный материал набора может, например, быть прикреплен к контейнеру, который содержит соединение и/или композицию по настоящему изобретению, или быть доставлен вместе с контейнером, который содержит соединение и/или композицию. В качестве альтернативы инструкционный материал может быть доставлен отдельно от контейнера с намерением, чтобы получатель использовал инструкционный материал и соединение совместно. Доставка инструкционного материала может представлять собой, например, физическую доставку публикации или любого другого средства выражения, сообщающего о полезности набора, или может быть осуществлена в качестве альтернативы электронной передачей, например, с помощью компьютера, например, по электронной почте или посредством загрузки с веб-сайта.

Применяемый в данном документе термин "фармацевтическая композиция" или "композиция" относится к смеси по меньшей мере одного соединения, применимого по настоящему изобретению, с фармацевтически приемлемым носителем. Фармацевтическая композиция облегчает введение соединения субъекту.

Применяемый в данном документе термин "фармацевтически приемлемый" относится к материалу, такому как носитель или разбавитель, который не подавляет биологическую активность или свойства соединения, применимого по настоящему изобретению, и является относительно нетоксичным, т. е. материал может быть введен субъекту без обусловливания нежелательных биологических эффектов или вредного взаимодействия с любым из компонентов композиции, в которой он содержится.

Применяемый в данном документе термин "фармацевтически приемлемый носитель" означает фармацевтически приемлемый материал, композицию или носитель, например жидкий или твердый наполнитель, стабилизатор, диспергирующее средство, суспендирующее средство, разбавитель, вспомогательное вещество, загуститель, растворитель или инкапсулирующий материал, вовлеченные в перенос или транспортировку соединения, применимого по настоящему изобретению, внутрь субъекта или на субъект так, чтобы он мог выполнять предназначенную для него функцию. Как

правило, такие структуры переносятся или транспортируются от одного органа или части тела в другой орган или часть тела. Каждый носитель должен быть "приемлемым" в том смысле, что он должен быть совместим с другими ингредиентами состава, в том числе соединением, применимым по настоящему изобретению, и не причинять вреда субъекту. Некоторые примеры материалов, которые могут служить фармацевтически приемлемыми носителями, включают: сахара, такие как лактоза, глюкоза и сахароза; крахмалы, такие как кукурузный крахмал и картофельный крахмал; целлюлозу и ее производные, такие как натрий-карбоксиметилцеллюлоза, этилцеллюлоза и ацетат целлюлозы; порошкообразный трагакант; солод; желатин; тальк; вспомогательные вещества, такие как масло какао и суппозиторные воски; масла, такие как арахисовое масло, хлопковое масло, сафлоровое масло, кунжутное масло, оливковое масло, кукурузное масло и соевое масло; гликоли, такие как пропиленгликоль; полиолы, такие как глицерин, сорбит, маннит и полиэтиленгликоль; сложные эфиры, такие как этилолеат и этиллаурат; агар; буферные средства, такие как гидроксид магния и гидроксид алюминия; поверхностно-активные средства; альгиновую кислоту; апирогенную воду; изотонический раствор; раствор Рингера; этиловый спирт; фосфатно-буферные растворы и другие нетоксичные совместимые вещества, используемые в фармацевтических составах. Применяемый в данном документе "фармацевтически приемлемый носитель" также включает любые возможные покрытия, антибактериальные и противогрибковые средства, а также средства, замедляющие абсорбцию и т. п., которые совместимы с активностью соединения, применимого по настоящему изобретению, и физиологически приемлемы для субъекта. Дополнительные активные соединения также могут быть включены в композиции. "Фармацевтически приемлемый носитель" может дополнительно предусматривать фармацевтически приемлемую соль соединения, применимого по настоящему изобретению. Другие дополнительные ингредиенты, которые могут быть включены в фармацевтические композиции, применяемые в практическом осуществлении настоящего изобретения, известны из уровня техники и описаны, например, в Remington's Pharmaceutical Sciences (Genaro, Ed., Mack Publishing Co., 1985, Easton, PA), который включен в данный документ посредством ссылки.

Применяемое в данном документе выражение "фармацевтически приемлемая соль" относится к соли вводимого соединения, полученной с использованием фармацевтически приемлемых нетоксичных кислот и оснований, включающих неорганические кислоты, неорганические основания, органические кислоты, неорганические основания, сольваты, гидраты и клатраты.

Термины "предупреждать", "предупреждающий" или "предупреждение", применяемые в данном документе, означают предотвращение или отсрочку проявления симптомов, связанных с заболеванием или состоянием, у субъекта, у которого не развились такие симптомы во время начала введения средства или соединения.

Заболевание, состояние и нарушение применяют взаимозаменяемо в данном документе.

Термин "специфически связываются" или "специфически связывается", применяемый в данном документе, означает, что первая молекула предпочтительно связывается со второй молекулой (например, с конкретным рецептором или ферментом), но не обязательно связывается только с этой второй молекулой.

Применяемый в данном документе "субъект" может означать человека или не относящееся к человеку млекопитающее или птицу. Не относящиеся к человеку млекопитающие включают, например, домашний скот и домашних животных, например таких млекопитающих, как овцы, коровы, свиньи, собаки, кошки и мыши.

Предпочтительно субъектом является человек.

Термин "лечить", "лечащий" или "лечение", применяемый в данном документе, означает уменьшение частоты или тяжести, с которой симптомы заболевания или состояния испытываются субъектом, в результате введения средства или соединения субъекту.

Применяемый в данном документе термин "алкил", сам по себе или как часть другого заместителя, означает, если не указано иное, углеводород с прямой или разветвленной цепью, содержащий обозначенное число атомов углерода (т. е. C₁-C₁₀ означает от одного до десяти атомов углерода), и включает группы-заместители с прямой, разветвленной цепью или циклические группы-заместители. Примеры включают метил, этил, пропилен, изопропил, бутил, изобутил, *трет*-бутил, пентил, неопентил, гексил и циклопропилметил. Самым предпочтительным является (C₁-C₆)алкил, такой как без ограничения этил, метил, изопропил, изобутил, *n*-пентил, *n*-гексил и циклопропилметил.

Применяемый в данном документе термин "алкилен", сам по себе или как часть другого заместителя, означает, если не указано иное, прямую или разветвленную углеводородную группу, содержащую обозначенное число атомов углерода (т. е., C₁-C₁₀ означает от одного до десяти атомов углерода), и включает группы-заместители с прямой, разветвленной цепью или циклические группы-заместители, где группа имеет две свободные валентности. Примеры включают метилен, 1,2-этилен, 1,1-этилен, 1,1-пропилен, 1,2-пропилен и 1,3-пропилен.

Применяемый в данном документе термин "циклоалкил", сам по себе или как часть

другого заместителя, означает, если не указано иное, углеводород с циклической цепью, содержащий обозначенное число атомов углерода (т. е. C₃-C₆ означает циклическую группу, предусматривающую кольцевую группу, состоящую из трех - шести атомов углерода), и включает группы-заместители с прямой, разветвленной цепью или циклические группы-заместители. Примеры включают циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил и циклооктил. Самым предпочтительным является (C₃-C₆)циклоалкил, такой как без ограничения циклопропил, циклобутил, циклопентил и циклогексил.

Применяемый в данном документе термин "алкенил", используемый отдельно или в комбинации с другими терминами, означает, если не указано иное, стабильную углеводородную группу с мононенасыщенной или диненасыщенной прямой цепью или разветвленной цепью, содержащую указанное число атомов углерода. Примеры включают винил, пропенил (или аллил), кротил, изопентенил, бутадиенил, 1,3-пентадиенил, 1,4-пентадиенил и высшие гомологи и изомеры. Функциональная группа, представляющая собой алкен, в качестве примера представлена -CH₂-CH=CH₂.

Применяемый в данном документе термин "алкинил," используемый отдельно или в комбинации с другим термином, означает, если не указано иное, стабильную углеводородную группу с прямой цепью или разветвленной цепью с тройной углерод-углеродной связью, содержащую указанное число атомов углерода. Неограничивающие примеры включают этинил и пропинил и высшие гомологи и изомеры. Термин "пропаргиловый" относится к группе, представленной в качестве примера -CH₂-C≡CH. Термин "гомопропаргиловый" относится к группе, представленной в качестве примера -CH₂CH₂-C≡CH. Термин "замещенный пропаргиловый" относится к группе, представленной в качестве примера -CR₂-C≡CR, где каждый вариант R независимо представляет собой H, алкил, замещенный алкил, алкенил или замещенный алкенил, при условии, что по меньшей мере одна R-группа не представляет собой водород. Термин "замещенный гомопропаргиловый" относится к группе, представленной в качестве примера -CR₂CR₂-C≡CR, где каждый вариант R независимо представляет собой H, алкил, замещенный алкил, алкенил или замещенный алкенил, при условии, что по меньшей мере одна R-группа не представляет собой водород.

Применяемый в данном документе термин "замещенный алкил", "замещенный циклоалкил", "замещенный алкенил" или "замещенный алкинил" означает алкил, циклоалкил, алкенил или алкинил, как определено выше, замещенный одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, алкокси-,

тетрагидро-2-Н-пиридила, $-\text{NH}_2$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, (1-метил-имидазол-2-ил), пиридин-2-ила, пиридин-3-ила, пиридин-4-ила, $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$, трифторметила, $-\text{C}\equiv\text{N}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{алкила}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{алкила}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{N}((\text{C}_1\text{-C}_4)\text{алкил})_2$, $-\text{SO}_2\text{NH}_2$, $-\text{C}(=\text{NH})\text{NH}_2$ и $-\text{NO}_2$, предпочтительно содержащий один или два заместителя, выбранные из галогена, $-\text{OH}$, алкокси-, $-\text{NH}_2$, трифторметила, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ и $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$, более предпочтительно выбранные из галогена, алкокси- и $-\text{OH}$. Примеры замещенных алкилов включают без ограничения 2,2-дифторпропил, 2-карбоксициклопентил и 3-хлорпропил. В определенных вариантах осуществления замещенный алкил не замещен гидроксигруппой.

Применяемый в данном документе термин "алкокси", используемый отдельно или в комбинации с другими терминами, означает, если не указано иное, алкильную группу, содержащую обозначенное число атомов углерода, как определено выше, присоединенную к остальной части молекулы через атом кислорода, такую как, например, метокси, этокси, 1-пропокси, 2-пропокси (изопропокси) и высшие гомологи и изомеры. Предпочтительным является $(\text{C}_1\text{-C}_3)$ алкокси, например без ограничения этокси и метокси.

Применяемый в данном документе термин "галогено" или "галоген", отдельно или как часть другого заместителя, означает, если не указано иное, фтор, хлор, бром или атом йода, предпочтительно фтор, хлор или бром, более предпочтительно фтор или хлор.

Применяемый в данном документе термин "гетероалкил", сам по себе или в комбинации с другим термином, означает, если не указано иное, стабильную алкильную группу с прямой или разветвленной цепью, состоящую из указанного числа атомов углерода и одного или двух гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из O, N и S, и где атомы азота и серы могут быть необязательно окислены, и гетероатом азота может быть необязательно кватернизован. Гетероатом(-ы) может(-гут) быть расположен(-ы) в любом положении гетероалкильной группы, в том числе между остальной частью гетероалкильной группы и фрагментом, к которому она присоединена, а также присоединены к самому дальнему атому углерода в гетероалкильной группе. Примеры включают: $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OH}$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ и $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}(=\text{O})-\text{CH}_3$. Не более двух гетероатомов могут быть последовательными, как, например, $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{OCH}_3$ или $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}-\text{S}-\text{CH}_3$.

Применяемый в данном документе термин "гетероалкенил", сам по себе или в комбинации с другим термином, означает, если не указано иное, стабильную мононенасыщенную или диненасыщенную углеводородную группу с прямой или разветвленной цепью, состоящую из указанного числа атомов углерода и одного или двух гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из O, N и S, и где атомы азота и серы

могут быть необязательно окислены, и гетероатом азота может быть необязательно кватернизован. Не более двух гетероатомов могут размещаться последовательно. Примеры включают $-\text{CH}=\text{CH}-\text{O}-\text{CH}_3$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{OH}$, $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{N}-\text{OCH}_3$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_3$ и $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{SH}$.

Применяемый в данном документе термин "ароматический" относится к карбоциклу или гетероциклу с одним или несколькими полиненасыщенными кольцами, которые имеют ароматический характер, т. е. имеют $(4n+2)$ делокализованные π (пи)-электроны, где n представляет собой целое число.

Применяемый в данном документе термин "арил", используемый отдельно или в комбинации с другими терминами, означает, если не указано иное, карбоциклическую ароматическую систему, содержащую одно или несколько колец (как правило, одно, два или три кольца), в которой такие кольца могут быть соединены вместе по боковым цепям, например, бифенил, или могут быть конденсированы, например нафталин. Примеры включают фенил, антрацил и нафтил. Предпочтительными являются фенил и нафтил, самым предпочтительным является фенил.

Применяемый в данном документе термин "арил-(C_1-C_3)алкил" означает функциональную группу, в которой алкиленовая цепь, содержащая от одного до трех атомов углерода, присоединена к арильной группе, например, $-\text{CH}_2\text{CH}_2$ -фенил или $-\text{CH}_2$ -фенил (бензил). Предпочтительным является арил- CH_2 - и арил- $\text{CH}(\text{CH}_3)$ -. Термин "замещенный арил-(C_1-C_3)алкил" означает арил-(C_1-C_3)алкильную функциональную группу, в которой замещена арильная группа. Предпочтительным является замещенный арил(CH_2)-. Подобным образом термин "гетероарил-(C_1-C_3)алкил" означает функциональную группу, в которой алкиленовая цепь, содержащая от одного до трех атомов углерода, присоединена к гетероарильной группе, например, $-\text{CH}_2\text{CH}_2$ -пиридил. Предпочтительным является гетероарил-(CH_2)-. Термин "замещенный гетероарил-(C_1-C_3)алкил" означает гетероарил-(C_1-C_3)алкильную функциональную группу, в которой замещена гетероарильная группа. Предпочтительным является замещенный гетероарил-(CH_2)-.

Применяемый в данном документе термин "гетероцикл", или "гетероциклил", или "гетероциклический", сам по себе или как часть другого заместителя, означает, если не указано иное, незамещенную или замещенную, стабильную, моно- или полициклическую гетероциклическую кольцевую систему, которая состоит из атомов углерода и по меньшей мере одного гетероатома, выбранного из группы, состоящей из O, N и S, и где гетероатомы азота и серы могут быть необязательно окислены, и атом азота может быть

необязательно кватернизован. Гетероциклическая система может быть присоединена, если не указано иное, к любому гетероатому или атому углерода, который обеспечивает стабильную структуру. Гетероцикл может быть ароматическим или неароматическим по природе. В определенных вариантах осуществления гетероцикл представляет собой гетероарил.

Применяемый в данном документе термин "гетероарил" или "гетероароматический" относится к гетероциклу, имеющему ароматический характер. Полициклический гетероарил может предусматривать одно или несколько колец, которые являются частично насыщенными. Примеры включают тетрагидрохинолин и 2,3-дигидробензофурил.

Примеры неароматических гетероциклов включают моноциклические группы, такие как азиридин, оксиран, тиран, азетидин, оксетан, тиетан, пирролидин, пирролин, имидазолин, пиразолидин, диоксолан, сульфолан, 2,3-дигидрофуран, 2,5-дигидрофуран, тетрагидрофуран, тиофан, пиперидин, 1,2,3,6-тетрагидропиридин, 1,4-дигидропиридин, пиперазин, морфолин, тиоморфолин, пиран, 2,3-дигидропиран, тетрагидропиран, 1,4-диоксан, 1,3-диоксан, гомопиперазин, гомопиперидин, 1,3-диоксепан, 4,7-дигидро-1,3-диоксепин и гексаметиленоксид.

Примеры гетероарильной группы включают пиридил, пиразинил, пиримидинил (такой как без ограничения 2- и 4-пиримидинил), пиридазинил, тиенил, фурил, пирролил, имидазолил, тиазолил, оксазолил, пиразолил, изотиазолил, 1,2,3-триазолил, 1,2,4-триазолил, 1,3,4-триазолил, тетразолил, 1,2,3-тиадиазолил, 1,2,3-оксадиазолил, 1,3,4-тиадиазолил и 1,3,4-оксадиазолил.

Примеры полициклических гетероциклов включают индолил (такой как без ограничения 3-, 4-, 5-, 6- и 7-индолил), индолинил, хинолил, тетрагидрохинолинил, изохинолинил (такой как без ограничения 1- и 5-изохинолил), 1,2,3,4-тетрагидроизохинолил, циннолинил, хиноксалинил (такой как без ограничения 2- и 5-хиноксалинил), хиназолинил, фталазинил, 1,8-нафтиридинил, 1,4-бензодиоксанил, кумарин, дигидрокумарин, 1,5-нафтиридинил, бензофурил (такой как без ограничения 3-, 4-, 5-, 6- и 7-бензофурил), 2,3-дигидробензофурил, 1,2-бензизоксазолил, бензотиенил (такой как без ограничения 3-, 4-, 5-, 6- и 7-бензотиенил), бензоксазолил, бензотиазолил (такой как без ограничения 2-бензотиазолил и 5-бензотиазолил), пуринил, бензимидазолил, бензтриазолил, тиоксантинил, карбазолил, карболинил, акридинил, пирролизидинил и хинолизидинил.

Вышеуказанный перечень гетероциклических и гетероарильных фрагментов

предназначен для иллюстративности, а не для ограничения.

Применяемый в данном документе термин "замещенный" означает, что в атоме или группе атомов водород заменен в виде заместителя, присоединенного к другой группе.

Для арильной, арил-(C₁-C₃)алкильной и гетероциклической групп термин "замещенный", применительно к кольцам таких групп, относится к любому уровню замещения, а именно моно-, ди-, три-, тетра- или пентазамещению, когда такое замещение разрешено. Заместители выбраны независимо, и замещение может происходить в любом химически доступном положении. В определенных вариантах осуществления число заместителей варьируется от одного до четырех. В других вариантах осуществления число заместителей варьируется от одного до трех. В других вариантах осуществления число заместителей варьируется от одного до двух. В других вариантах осуществления заместители независимо выбраны из группы, состоящей из C₁₋₆алкила, -ОН, C₁₋₆алкокси, галогена, amino, ацетамидо и нитро. Как применяется в данном документе, когда заместитель представляет собой алкильную или алкоксигруппу, углеродная цепь может быть разветвленной, прямой или циклической, причем предпочтительна прямая.

В данном документе применяют следующие аббревиатуры: АсОН, уксусная кислота; Ar, аргон; Вос, бутилоксикарбонил; С, углерод; СНСl₃, хлороформ; DCM (или СН₂Сl₂), метилхлорид (дихлорметан); d, сутки; DIPEA, N,N-диизопропилэтиламин; DMF, N,N-диметилформамид; DMSO, диметилсульфоксид; EDTA, этилендиаминтетрауксусная кислота; ESI, ионизация электрораспылением; EtOAc, этилацетат; GCMS, газовая хроматография с масс-спектрометрией; ч., час; H₂, газообразный водород; iPrOH, изопропанол; K₂CO₃, карбонат калия; KOH, гидроксид калия; LCMS, жидкостная хроматография с масс-спектрометрией; MeCN или CH₃CN, ацетонитрил; MEM, метоксиэтоксиметил; MeOH, метанол; MgSO₄, сульфат магния; МГц, мегагерц; мин., минута (единица времени); MOM, метоксиметил; MS, масс-спектрометрия; NaHCO₃, бикарбонат натрия; Na₂SO₄, сульфат натрия; ЯМР, ядерный магнитный резонанс; Pd, палладий (металл); Ph, фенил; PBS, фосфатно-буферный раствор; PE, петролейный эфир; PN, пероксинитрит; сек, секунда (единица времени); SEM, триметилсилилэтоксиметил; SIN1, 3-морфолино-сидонимин; TEA, триметиламин; THF, тетрагидрофуран; Tr, тритил (-CPh₃); TsCl, тозилхлорид.

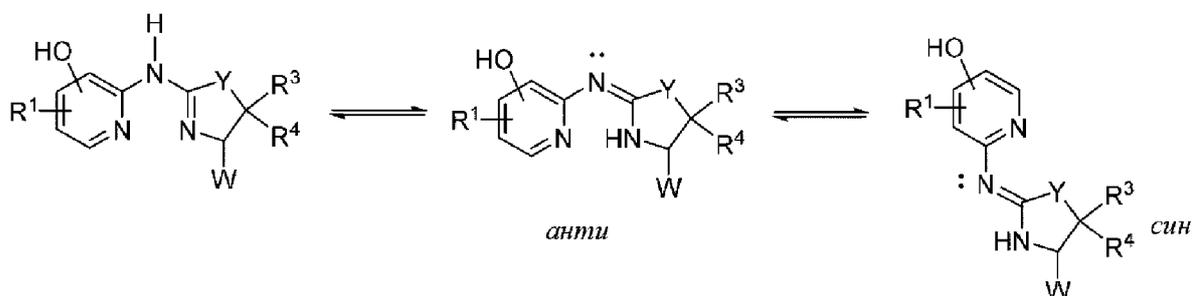
В данном раскрытии различные аспекты настоящего изобретения могут быть представлены в формате диапазона. Следует понимать, что описание в формате диапазона приведено лишь для удобства и краткости и не должно рассматриваться как жесткое ограничение объема настоящего изобретения. Соответственно, следует считать, что

описание диапазона конкретно раскрывает все возможные поддиапазоны, а также отдельные числовые значения в пределах этого диапазона и, если необходимо, часть целых чисел числовых значений в пределах диапазонов. Например, описание диапазона, такого как от 1 до 6, следует рассматривать как предусматривающее конкретно раскрытые поддиапазоны, такие как от 1 до 3, от 1 до 4, от 1 до 5, от 2 до 4, от 2 до 6, от 3 до 6 и т. д., а также отдельные числа в этом диапазоне, например, 1, 2, 2,7, 3, 4, 5, 5,3 и 6. Это применимо независимо от широты диапазона.

Таутомерия

"Таутомеры" представляют собой структурно различные изомеры, которые взаимно превращаются при таутомеризации. "Таутомеризация" представляет собой форму изомеризации, предусматривающую миграцию протона, сопровождающуюся изменениями порядка связи, зачастую заменой одинарной связи смежной двойной связью. Там, где возможна таутомеризация (например, в растворе), может быть достигнуто химическое равновесие таутомеров. Хорошо известен один пример таутомеризации между кетоном и его соответствующим енолом. Соединения, предусмотренные в настоящем изобретении, также могут подвергаться таутомеризации (друг с другом) и могут существовать в *анти*- или *син*-иминотиазолиновых формах или в виде их смеси.

В определенных вариантах осуществления, в которых R^2 представляет собой H, соединения формулы (I) могут существовать в виде таутомерных аминотиазолидиновых и иминотиазолиновых соединений формулы (IIa), включая в случае иминотиазолина либо *анти*-, либо *син*-региомеры (относительно Y), либо оба из них; или их солей, сольватов, энантиомеров, диастереоизомеров или таутомеров:



Следует понимать, что обе таутомерные формы заданного соединения рассматриваются и находятся в пределах объема настоящего изобретения. Таким образом, следует понимать, что любое обсуждение любого раскрытого в данном документе соединения включает обе таутомерные формы этого соединения, если не указано иное.

Соли присоединения кислоты

Соединения, рассматриваемые в настоящем изобретении, могут содержать основной азот, который может быть протонирован достаточно сильной протонной кислотой. Хотя может применяться любая достаточно сильная протонная кислота, предпочтительны фармацевтически приемлемые кислоты, поскольку образуются фармацевтически приемлемые соли присоединения кислоты. "Фармацевтически приемлемая кислота" относится к таким кислотам, которые не являются токсичными или же биологически нежелательными. Фармацевтически приемлемые соли присоединения кислоты могут быть образованы с использованием фармацевтически приемлемых неорганических кислот, включающих без ограничения хлористоводородную кислоту, бромистоводородную кислоту, серную кислоту, сульфаминовую кислоту, азотную кислоту, фосфорную кислоту и т. п.

Фармацевтически приемлемые соли присоединения кислоты могут также быть образованы с использованием фармацевтически приемлемых органических кислот. Примеры фармацевтически приемлемых органических кислот включают без ограничения уксусную кислоту, трифторуксусную кислоту, адипиновую кислоту, аскорбиновую кислоту, аспарагиновую кислоту, бензолсульфоновую кислоту, бензойную кислоту, масляную кислоту, камфорную кислоту, камфорсульфоновую кислоту, коричную кислоту, лимонную кислоту, диглюконовую кислоту, этансульфоновую кислоту, глутаминовую кислоту, гликолевую кислоту, глицерофосфорную кислоту, гемисульфокислоту, гексановую кислоту, муравьиную кислоту, фумаровую кислоту, 2-гидроксиэтансульфоновую кислоту (изетионовую кислоту), молочную кислоту, гидроксималеиновую кислоту, яблочную кислоту, малоновую кислоту, миндальную кислоту, мезитиленсульфоновую кислоту, метансульфоновую кислоту, нафталинсульфоновую кислоту, никотиновую кислоту, 2-нафталинсульфоновую кислоту, щавелевую кислоту, памоевую кислоту, пектиновую кислоту, фенилуксусную кислоту, 3-фенилпропионовую кислоту, пивалиновую кислоту, пропионовую кислоту, пировиноградную кислоту, салициловую кислоту, стеариновую кислоту, янтарную кислоту, сульфаниловую кислоту, винную кислоту, п-толуолсульфоновую кислоту, ундекановую кислоту и т. п.

Способы получения

Соединения по настоящему изобретению могут быть получены в соответствии со

следующими общими схемами. В случаях, в которых гидроксизаменитель находится в положении *ortho* по отношению к атому углерода – экзоциклическая N-связь, соединение формулы (**Ia**) может быть получено, как проиллюстрировано на **Схеме 1**. 3-Гидрокси-2-амино-пиридин (**A**) вводят в реакцию с алкилксантатом (таким как без ограничения этилксантат калия) с получением циклизованного оксазоло[4,5-*b*]пиридин-2-тиольного продукта (**B**). В результате реакции с хлорирующим средством (таким как без ограничения тионилхлорид) образуется 2-хлороксазоло[4,5-*b*]пиридин (**C**). В результате последующей реакции с пеницилламином (*W* представляет собой COOH, R³, R⁴ представляют собой CH₃), цистеином (*W* представляет собой COOH, R³, R⁴ представляют собой H) или 2-аминоэтанттиолом получают тиазолидиновые соединения (**I**) по настоящему изобретению, которые посредством обработки кислотой могут быть превращены в соль присоединения кислоты, такую как без ограничения моногидрохлорид (**I-соль**).

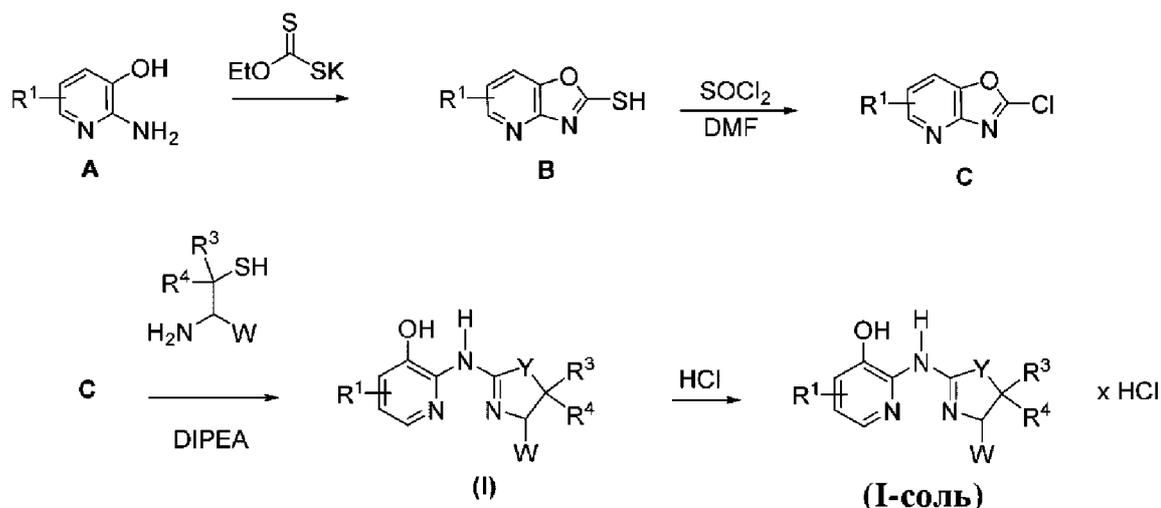


Схема 1

В качестве альтернативы соединения формулы (**I**) могут быть получены, как проиллюстрировано на **схеме 2**. S-защищенный 2-аминоэтанттиол (такой как без ограничения S-третилцистеин) вводят в реакцию с 2-хлороксазоло[4,5-*b*]пиридином (**C**) с получением S-защищенного 2-аминобензоксазола (**D**). В результате удаления защитной группы (например, без ограничения детритилирования) получают тиазолидиновые соединения (**I**) по настоящему изобретению.

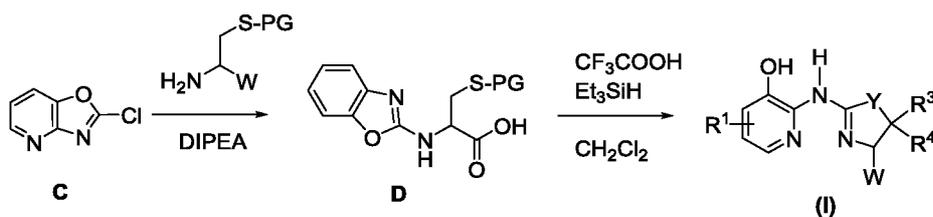


Схема 2

В качестве альтернативы соединения формулы (I) могут быть получены, как проиллюстрировано на **схеме 3**. 3-Гидрокси-2-аминопиридин (A) подвергается обеспечению защиты фенольной OH с применением методики, известной специалисту в данной области техники (например, ацилирование, алкилирование (причем PG представляет собой метил, MOM, MEM, SEM), бензилирование и т. п.), с получением O-защищенного родственного соединения (E), которое затем вводят в реакцию с цианирующим реагентом, таким как цианогенбромид, с получением цианамида (F). В результате реакции соединения (F) с пеницилламином (W представляет собой COOH, R³, R⁴ представляют собой CH₃), цистеином (W представляет собой COOH, R³, R⁴ представляют собой H) или 2-аминоэтанттиолом получают тиазолидиновые соединения (I) по настоящему изобретению, которые посредством обработки кислотой могут быть превращены в соль присоединения кислоты (такую как без ограничения моногидрохлорид (I-соль)).

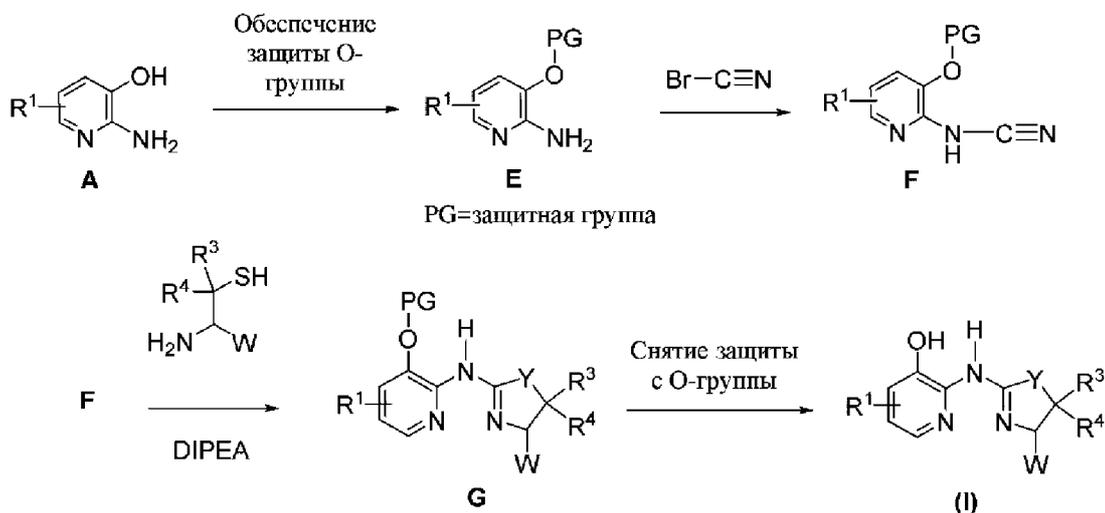


Схема 3

Фармацевтические композиции и составы

В настоящем изобретении представлены фармацевтические композиции, содержащие по меньшей мере одно соединение по настоящему изобретению или его соль или сольват, которые являются применимыми для практического осуществления способов

по настоящему изобретению. Такая фармацевтическая композиция может состоять из по меньшей мере одного соединения по настоящему изобретению или его соли или сольвата в форме, подходящей для введения субъекту, или фармацевтическая композиция может содержать по меньшей мере одно соединение по настоящему изобретению или его соль или сольват и один или несколько фармацевтически приемлемых носителей, один или несколько дополнительных ингредиентов или некоторую их комбинацию. По меньшей мере одно соединение по настоящему изобретению может присутствовать в фармацевтической композиции в виде физиологически приемлемой соли, например, в комбинации с физиологически приемлемым катионом или анионом, как хорошо известно в уровне техники.

В определенных вариантах осуществления фармацевтические композиции, применимые для практического применения способа по настоящему изобретению, могут быть введены для доставки дозы от 1 нг/кг/сутки до 100 мг/кг/сутки. В других вариантах осуществления фармацевтические композиции, применимые для практического осуществления настоящего изобретения, могут быть введены для доставки дозы от 1 нг/кг/сутки до 1000 мг/кг/сутки.

Относительные количества активного ингредиента, фармацевтически приемлемого носителя и любых дополнительных ингредиентов в фармацевтической композиции по настоящему изобретению будут варьироваться в зависимости от идентичности, размера и состояния субъекта, которого лечат, и, кроме того, в зависимости от пути, которым подлежит введению композиция. В качестве примера композиция может содержать от 0,1% до 100% (вес/вес) активного ингредиента.

Фармацевтические композиции, которые применимы в способах по настоящему изобретению, могут быть соответствующим образом разработаны для назального, ингаляционного, перорального, ректального, вагинального, плеврального, перитонеального, парентерального, местного, трансдермального, легочного, интраназального, буккального, офтальмологического, эпидурального, интратекального, внутривенного или другого пути введения. Композиция, применимую в способах по настоящему изобретению, может быть непосредственно введена в головной мозг, ствол головного мозга или любую другую часть центральной нервной системы млекопитающего или птицы. Другие рассмотренные составы включают проектируемые наночастицы, микросферы, липосомальные препараты, частицы с покрытием, полимерные конъюгаты, заполненные эритроциты, содержащие активный ингредиент, и составы на иммунологической основе.

В определенных вариантах осуществления композиции по настоящему изобретению являются частью фармацевтической матрицы, которая позволяет обрабатывать нерастворимые материалы и улучшать их биологическую доступность, разрабатывать продукты с контролируемым или замедленным высвобождением и создавать гомогенные композиции. В качестве примера фармацевтическая матрица может быть получена с применением экструзии горячего расплава, твердых растворов, твердых дисперсий, технологий уменьшения размера, молекулярных комплексов (например, циклодекстринов и других), микрочастиц и способов нанесения покрытия на частицу и состав. В таких способах могут применяться аморфные или кристаллические фазы.

Путь(-и) введения будет(-ут) очевидным(-и) для квалифицированного специалиста в данной области техники и будет(-ут) зависеть от любого числа факторов, включая тип и тяжесть заболевания, которое лечат, тип и возраст пациента, представленного животным или человеком, которого лечат, и т. п.

Составы фармацевтических композиций, описанных в данном документе, могут быть получены любым способом, известным в области фармакологии и фармацевтики или разработанным далее в данном документе. Как правило, такие подготовительные способы включают стадию объединения активного ингредиента с носителем или одним или несколькими другими вспомогательными ингредиентами и затем, если необходимости или желательно, придания формы или упаковывания продукта в необходимую однократную или многократную дозу.

Применяемая в данном документе "разовая доза" представляет собой дискретное количество фармацевтической композиции, содержащей предварительно определенное количество активного ингредиента. Количество активного ингредиента, как правило, равно дозе активного ингредиента, которую следует вводить субъекту, или соответствующей части такой дозы, такой как, например, половина или треть такой дозы. Стандартная лекарственная форма может быть предназначена для введения однократной суточной дозы или нескольких суточных доз (например, приблизительно от 1 до 4 раз в сутки или больше). При применении нескольких суточных доз стандартная лекарственная форма может быть одинаковой или разной для каждой дозы.

Хотя описания фармацевтических композиций, представленных в данном документе, в основном направлены на фармацевтические композиции, подходящие для рецептурного введения людям, квалифицированному специалисту в данной области техники будет понятно, что такие композиции, как правило, являются подходящими для введения животным всех видов. Модификация фармацевтических композиций,

подходящая для введения людям с целью сделать композиции подходящими для введения различным животным, хорошо изучена, и ветеринар-фармаколог рядовой квалификации может разработать и осуществить такую модификацию с помощью обычного экспериментирования, если таковое имеется. Субъекты, которым предполагается введение фармацевтических композиций по настоящему изобретению, включают без ограничения людей и других приматов, млекопитающих, в том числе коммерчески значимых млекопитающих, таких как крупный рогатый скот, свиньи, лошади, овцы, кошки и собаки.

В определенных вариантах осуществления композиции по настоящему изобретению составлены с применением одного или нескольких фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ или носителей. В определенных вариантах осуществления фармацевтические композиции по настоящему изобретению содержат терапевтически эффективное количество по меньшей мере одного соединения по настоящему изобретению и фармацевтически приемлемый носитель. Фармацевтически приемлемые носители, которые применимы, включают без ограничения глицерин, воду, физиологический раствор, этанол, рекомбинантный человеческий альбумин (например, RECOMBUMIN®), солюбилизированные желатины (например, GELOFUSINE®) и другие фармацевтически приемлемые солевые растворы, такие как фосфаты и соли органических кислот. Примеры таковых и другие фармацевтически приемлемые носители описаны в Remington's Pharmaceutical Sciences (1991, Mack Publication Co., New Jersey).

Носитель может представлять собой растворитель или дисперсионную среду, содержащую, например, воду, этанол, полиол (например, глицерин, пропиленгликоль и жидкий полиэтиленгликоль и т. п.), рекомбинантный человеческий альбумин, солюбилизированные желатины, подходящие их смеси и растительные масла. Надлежащая текучесть может поддерживаться, например, путем применения покрытия, такого как лецитин, путем поддержания требуемого размера частицы в случае дисперсии и путем применения поверхностно-активных веществ. Предотвращение действия микроорганизмов может быть достигнуто с помощью различных антибактериальных и противогрибковых средств, например парабенов, хлорбутанола, фенола, аскорбиновой кислоты, тимеросала и т. п. Во многих случаях в композицию включают изотонические средства, например сахара, хлорид натрия или многоатомные спирты, такие как маннит и сорбит. Пролонгированная абсорбция инъекционных композиций может быть обеспечена включением в композицию средства, замедляющего абсорбцию, например моностеарата алюминия или желатина.

Составы могут быть использованы в смесях с традиционными вспомогательными

веществами, т. е. фармацевтически приемлемыми органическими или неорганическими веществами-носителями, подходящими для перорального, парентерального, назального, ингаляционного, внутривенного, подкожного, трансдермального, энтерального или любого другого подходящего способа введения, известного в данной области техники. Фармацевтические препараты могут быть простерилизованы и при необходимости смешаны со вспомогательными средствами, например смазочными средствами, консервантами, стабилизаторами, смачивающими средствами, эмульгаторами, солями для воздействия на буферы осмотического давления, красителями, ароматизаторами и/или веществами в виде отдушек и т. п. При необходимости они также могут быть объединены с другими активными средствами, например другими анальгетиками, анксиолитиками или снотворными средствами. Применяемые в данном документе "дополнительные ингредиенты" включают без ограничения один или несколько ингредиентов, которые могут быть применены в качестве фармацевтического носителя.

Композиция по настоящему изобретению может содержать консервант в количестве от приблизительно 0,005% до 2,0% в пересчете на общий вес композиции. Консервант применяют для предотвращения порчи в случае воздействия загрязняющих веществ в окружающей среде. Примеры консервантов, применимых в соответствии с настоящим изобретением, включают без ограничения консерванты, выбранные из группы, состоящей из бензилового спирта, сорбиновой кислоты, парабенов, имидамочевины и их комбинаций. Один такой консервант представляет собой комбинацию приблизительно 0,5% - 2,0% бензилового спирта и 0,05% - 0,5% сорбиновой кислоты.

Композиция может содержать антиоксидант и хелатирующее средство, которое ингибирует разложение соединения. Антиоксиданты для некоторых соединений представляют собой ВНТ, ВНА, альфа-токоферол и аскорбиновую кислоту в иллюстративном диапазоне от приблизительно 0,01% до 0,3% или ВНТ в диапазоне от 0,03% до 0,1% по весу от общего веса композиции. Хелатирующее средство может присутствовать в количестве от 0,01% до 0,5% по весу от общего веса композиции. Иллюстративные хелатирующие средства включают эдетатные соли (например, динатрия эдетат) и лимонную кислоту по весу в диапазоне от приблизительно 0,01% до 0,20% или в диапазоне от 0,02% до 0,10% по весу от общего веса композиции. Хелатирующее средство является применимым для хелатирования ионов металла в композиции, что может неблагоприятно сказаться на сроке годности состава. Хотя ВНТ и динатрия эдетат являются соответственно иллюстративными антиоксидантом и хелатирующим средством, в случае некоторых соединений они, следовательно, могут быть заменены другими

подходящими и эквивалентными антиоксидантами и хелатирующими средствами, как это известно специалистам в данной области техники.

Жидкие суспензии могут быть получены посредством применения общепринятых способов для получения суспензии активного ингредиента в водной или масляной среде-носителе. Водные среды-носители включают, например, воду и изотонический солевой раствор. Масляные среды-носители включают, например, миндальное масло, сложные эфиры жирных кислот, этиловый спирт, растительные масла, такие как арахисовое, оливковое, кунжутное или кокосовое масло, фракционированные растительные масла и минеральные масла, такие как жидкий парафин. Жидкие суспензии могут дополнительно содержать один или несколько дополнительных ингредиентов, в том числе без ограничения суспендирующие средства, диспергирующие или смачивающие средства, эмульгирующие средства, смягчительные средства, консерванты, буферы, соли, ароматизаторы, красящие средства и подсластители. Масляные суспензии могут дополнительно содержать загуститель. Известные суспендирующие средства включают без ограничения сорбитный сироп, гидрогенизированные пищевые жиры, натрия альгинат, поливинилпирролидон, трагакантовую камедь, аравийскую камедь и производные целлюлозы, такие как натрий-карбоксиметилцеллюлоза, метилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза. Известные диспергирующие или смачивающие средства включают без ограничения встречающиеся в природе фосфатиды, такие как лецитин, продукты конденсации алкиленоксида с жирной кислотой, с алифатическим спиртом с длинной цепью, с неполным сложным эфиром, полученным из жирной кислоты и гексита, или с неполным сложным эфиром, полученным из жирной кислоты и ангидрида гексита (например, полиоксиэтиленстеарат, гептадекаэтиленоксицетанол, моноолеат полиоксиэтиленсорбита и моноолеат полиоксиэтиленсорбитана соответственно). Известные эмульгирующие средства включают без ограничения лецитин, аравийскую камедь и ионогенные или неионогенные поверхностно-активные вещества. Известные консерванты включают без ограничения метил-, этил- или *n*-пропил-пара-гидроксibenзоаты, аскорбиновую кислоту и сорбиновую кислоту. Известные подсластители включают, например, глицерин, пропиленгликоль, сорбит, сахарозу и сахарин.

Жидкие растворы активного ингредиента в водных или масляных растворителях могут быть получены по существу таким же образом как жидкие суспензии, главное отличие состоит в том, что активный ингредиент растворен, а не суспендирован в растворителе. Применяемая в данном документе "масляная" жидкость представляет собой

жидкость, которая содержит молекулы углеродсодержащей жидкости и которая проявляет менее полярный характер, чем вода. Жидкие растворы фармацевтической композиции по настоящему изобретению могут содержать каждый из компонентов, описанных касательно жидких суспензий, при этом следует понимать, что суспендирующие средства не обязательно будут способствовать растворению активного ингредиента в растворителе. Водные растворители включают, например, воду и изотонический солевой раствор. Масляные растворители включают, например, миндальное масло, сложные эфиры жирных кислот, этиловый спирт, растительные масла, такие как арахисовое, оливковое, кунжутное или кокосовое масло, фракционированные растительные масла и минеральные масла, такие как жидкий парафин.

Порошкообразные и гранулированные составы фармацевтического препарата по настоящему изобретению могут быть получены путем применения известных способов. Такие составы можно вводить непосредственно субъекту, использовать, например, для получения таблеток, наполнения капсул или для получения водных или масляных суспензии или раствора путем добавления в них водной или масляной среды-носителя. Каждый из таких составов может дополнительно содержать одно или несколько из диспергирующего или смачивающего средства, суспендирующего средства, ионогенных и неионогенных поверхностно-активных веществ и консерванта. Дополнительные вспомогательные вещества, такие как наполнители и подсластители, ароматизаторы или красящие средства, также могут быть включены в такие составы.

Фармацевтическая композиция по настоящему изобретению также может быть получена, упакована или продана в виде эмульсии типа "масло в воде" или эмульсии типа "вода в масле". Масляная фаза может представлять собой растительное масло, такое как оливковое или арахисовое масло, минеральное масло, такое как жидкий парафин, или их комбинации. Такие композиции могут дополнительно содержать одно или несколько эмульгирующих средств, таких как встречающиеся в природе камеди, такие как аравийская камедь или трагакантовая камедь, встречающиеся в природе фосфатиды, такие как соевый или лецитиновый фосфатид, сложные эфиры или неполные сложные эфиры, полученные из комбинаций жирных кислот и ангидридов гекситов, такие как сорбитан моноолеат и продукты конденсации таких неполных сложных эфиров с этиленоксидом, такие как моноолеат полиоксиэтиленсорбитана. Такие эмульсии также могут содержать дополнительные ингредиенты, в том числе, например, подсластители или ароматизирующие средства.

Способы пропитки материала химической композицией или нанесения химической

композиции на материал известны из уровня техники и включают без ограничения способы осаждения химической композиции на поверхность или связывания химической композиции с поверхностью, способы включения химической композиции в структуру материала в ходе синтеза материала (т. е., например, физиологически разлагаемый материал) и способы абсорбции водных или масляных раствора или суспензии в абсорбирующий материал с последующим высушиванием или без него. Способы смешивания компонентов включают физическое размалывание, применение пеллет в твердых и суспензионных составах и смешивание в трансдермальном пластыре, как известно специалистам в данной области техники.

Введение/введение доз

Схема введения может повлиять на то, что составляет эффективное количество. Терапевтические составы могут быть введены пациенту либо до, либо после начала проявления заболевания или нарушения. Кроме того, несколько разделенных доз, а также ступенчатые дозы можно вводить посуточно или последовательно, или дозу можно непрерывно вводить инфузией, или может быть осуществлена болюсная инъекция. Кроме того, дозы терапевтических составов могут быть пропорционально увеличены или уменьшены в зависимости от необходимости терапевтической или профилактической ситуации.

Введение композиций по настоящему изобретению пациенту, такому как млекопитающее, такое как человек, можно осуществлять путем применения известных процедур в дозах и в течении периодов времени, эффективных для лечения заболевания или нарушения, рассматриваемого в данном документе. Эффективное количество терапевтического соединения, необходимое для достижения терапевтического эффекта, может варьироваться в соответствии с факторами, такими как активность конкретного используемого соединения, время введения; скорость экскреции соединения; продолжительность лечения; другие лекарственные средства, соединения или материалы, применяемые в комбинации с соединением; течение заболевания или нарушение, возраст, пол, вес, состояние, общее состояние здоровья и предыдущий анамнез пациента, подвергаемого лечению, и подобные факторы хорошо известны в области медицины. Схемы приема лекарственных средств могут быть скорректированы для обеспечения оптимального терапевтического ответа. Например, можно вводить несколько разделенных доз посуточно или доза может быть пропорционально уменьшена в зависимости от необходимости терапевтической ситуации. Неограничивающий пример эффективного

диапазона дозы для терапевтического соединения по настоящему изобретению составляет от приблизительно 0,01 мг/кг до 100 мг/кг веса тела/в сутки. Специалист в данной области техники сможет исследовать соответствующие факторы и определить эффективное количество терапевтического соединения без излишнего экспериментирования.

Соединение может быть введено животному часто, например несколько раз в сутки, или оно может быть введено менее часто, например один раз в сутки, один раз в неделю, один раз в две недели, один раз в месяц или даже реже, например один раз каждые несколько месяцев или даже один раз в год или реже. Понятно, что количество соединения, рассчитанное как доза в сутки, может быть введено в неограничивающих примерах каждые сутки, через сутки, каждые 2 суток, каждые 3 суток, каждые 4 суток или каждые 5 суток. Например, при введении через сутки доза 5 мг в сутки может быть введена сначала в понедельник, при этом первая последующая доза 5 мг в сутки вводится в среду, вторая последующая доза 5 мг в сутки вводится в пятницу и т. д. Частота введения дозы является очевидной для квалифицированного специалиста в данной области техники и зависит от ряда факторов, таких как без ограничения тип и тяжесть заболевания, которое лечат, а также вид и возраст животного.

Фактические уровни дозировки активных ингредиентов в фармацевтических композициях по настоящему изобретению можно варьировать таким образом, чтобы получить количество активного ингредиента, эффективное для достижения необходимого терапевтического ответа для конкретного пациента, композиции и способа введения без проявления токсичности у пациента.

Врач, например, терапевт или ветеринар, обладающий рядовыми навыками в данной области, может легко определить и прописать эффективное количество требуемой фармацевтической композиции. Например, терапевт или ветеринар может начинать вводить дозы соединений по настоящему изобретению, используемых в фармацевтической композиции, при уровнях, которые ниже, чем требуемые, с целью достижения необходимого терапевтического эффекта и постепенно увеличивать дозу до тех пор, пока необходимый эффект не будет достигнут.

В конкретных вариантах осуществления особенно предпочтительно составление соединения в единичной лекарственной форме для простоты введения и однородности дозировки. "Единичная лекарственная форма", применяемая в данном документе, относится к физически дискретным единицам, подходящим в качестве единичных доз для пациентов, подлежащих лечению; причем каждая единица содержит предварительно определенное количество терапевтического соединения, рассчитанное на достижение

необходимого терапевтического эффекта, в сочетании с необходимой фармацевтической средой-носителем. Единичные лекарственные формы по настоящему изобретению обусловлены (а) специфическими характеристиками терапевтического соединения и конкретного терапевтического эффекта, который должен быть достигнут, и (b) ограничениями, присущими области приготовления/составления такого терапевтического соединения для лечения заболевания или нарушения у пациента, и напрямую зависят от них.

В определенных вариантах осуществления композиции по настоящему изобретению вводят пациенту в дозах, которые находятся в диапазоне от одного до пяти раз в сутки или больше. В других вариантах осуществления композиции по настоящему изобретению вводят пациенту в диапазоне доз, который включает без ограничения один раз в сутки, один раз в двое суток, от одного раза в трое суток до одного раза в неделю и один раз в каждые две недели. Специалисту в данной области техники будет очевидно, что частота введения различных комбинированных композиций по настоящему изобретению будет варьироваться от субъекта к субъекту в зависимости от множества факторов, в том числе без ограничения возраста, заболевания или нарушения, подлежащего лечению, пола, общего состояния здоровья и других факторов. Таким образом, настоящее изобретение не следует истолковывать как ограничивающееся любой конкретной схемой приема лекарственных средств, поскольку точная доза и композиция, подлежащие введению любому пациенту, будут определяться лечащим врачом с учетом всех других факторов, касающихся пациента.

Соединения по настоящему изобретению могут быть введены в диапазоне от приблизительно 1 мкг до приблизительно 7500 мг, от приблизительно 20 мкг до приблизительно 7000 мг, от приблизительно 40 мкг до приблизительно 6500 мг, от приблизительно 80 мкг до приблизительно 6000 мг, от приблизительно 100 мкг до приблизительно 5500 мг, от приблизительно 200 мкг до приблизительно 5000 мг, от приблизительно 400 мкг до приблизительно 4000 мг, от приблизительно 800 мкг до приблизительно 3000 мг, от приблизительно 1 мг до приблизительно 2500 мг, от приблизительно 2 мг до приблизительно 2000 мг, от приблизительно 5 мг до приблизительно 1000 мг, от приблизительно 10 мг до приблизительно 750 мг, от приблизительно 20 мг до приблизительно 600 мг, от приблизительно 30 мг до приблизительно 500 мг, от приблизительно 40 мг до приблизительно 400 мг, от приблизительно 50 мг до приблизительно 300 мг, от приблизительно 60 мг до приблизительно 250 мг, от приблизительно 70 мг до приблизительно 200 мг, от

приблизительно 80 мг до приблизительно 150 мг с охватом любых возможных целых или дробных приращений между значениями.

В некоторых вариантах осуществления доза соединения по настоящему изобретению составляет от приблизительно 0,5 мкг до приблизительно 5000 мг. В некоторых вариантах осуществления доза соединения по настоящему изобретению, применяемая в композициях, описанных в данном документе, составляет менее приблизительно 5000 мг, или менее приблизительно 4000 мг, или менее приблизительно 3000 мг, или менее приблизительно 2000 мг, или менее приблизительно 1000 мг, или менее приблизительно 800 мг, или менее приблизительно 600 мг, или менее приблизительно 500 мг, или менее приблизительно 200 мг, или менее приблизительно 50 мг. Аналогично в некоторых вариантах осуществления доза второго соединения, описанного в данном документе, составляет менее приблизительно 1000 мг, или менее приблизительно 800 мг, или менее приблизительно 600 мг, или менее приблизительно 500 мг, или менее приблизительно 400 мг, или менее приблизительно 300 мг, или менее приблизительно 200 мг, или менее приблизительно 100 мг, или менее приблизительно 50 мг, или менее приблизительно 40 мг, или менее приблизительно 30 мг, или менее приблизительно 25 мг, или менее приблизительно 20 мг, или менее приблизительно 15 мг, или менее приблизительно 10 мг, или менее приблизительно 5 мг, или менее приблизительно 2 мг, или менее приблизительно 1 мг, или менее приблизительно 0,5 мг с охватом их любых возможных целых или дробных приращений.

В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение направлено на упакованную фармацевтическую композицию, предусматривающую контейнер, вмещающий терапевтически эффективное количество соединения по настоящему изобретению отдельно или в комбинации со вторым фармацевтическим средством; и инструкции по применению соединения для лечения, предупреждения или уменьшения одного или нескольких симптомов заболевания или нарушения у пациента.

Термин "контейнер" предусматривает любую емкость для хранения фармацевтической композиции или для регулирования стабильности или водопоглощения. Например, в определенных вариантах осуществления контейнер представляет собой упаковку, которая содержит фармацевтическую композицию, такую как жидкость (раствор и суспензия), полутвердое вещество, лиофилизированное твердое вещество, раствор и порошок или лиофилизированный состав, присутствующий в двойных камерах. В других вариантах осуществления контейнер не является упаковкой, которая содержит фармацевтическую композицию, т. е. контейнер представляет собой

емкость, такую как ящик или флакон, который содержит упакованную фармацевтическую композицию или неупакованную фармацевтическую композицию и инструкции по применению фармацевтической композиции. Более того, методики упаковывания широко известны из уровня техники. Следует понимать, что инструкции по применению фармацевтической композиции могут содержаться на упаковке, содержащей фармацевтическую композицию, и как таковые инструкции образуют повышенную функциональную взаимосвязь с упакованным продуктом. Однако следует понимать, что инструкции могут содержать информацию, относящуюся к способности соединения выполнять свою предназначенную функцию, например, обеспечивать лечение, предупреждение или ослабление заболевания или нарушения у пациента.

Введение

Пути введения любой из композиций по настоящему изобретению включают ингаляционное, пероральное, назальное, ректальное, парентеральное, сублингвальное, трансдермальное, трансмукозальное (например, сублингвальное, лингвальное, (транс)буккальное, (транс)уретральное, вагинальное (например, транс- и перивагинальное), (интра)назальное и (транс)ректальное), внутрипузырное, внутрилегочное, интрадуоденальное, внутрижелудочное, интратекальное, эпидуральное, внутриплевральное, внутрибрюшинное, подкожное, внутримышечное, внутрикожное, внутриартериальное, внутривенное, внутрибронхиальное, ингаляционное и местное введение.

Подходящие композиции и лекарственные формы включают, например, таблетки, капсулы, капли, пилюли, гелевые капсулы, пастилки, эмульсии, дисперсии, суспензии, растворы, сиропы, гранулы, крупинки, трансдермальные пластыри, гели, порошки, пеллеты, взвеси, пастилки для рассасывания, кремы, пасты, пластыри, лосьоны, диски, суппозитории, жидкие спреи для назального или перорального введения, сухие порошки или аэрозольные составы для ингаляции, композиции и составы для внутрипузырного введения и т. п. Следует понимать, что составы и композиции, которые могут быть применимы в настоящем изобретении, не ограничиваются конкретными составами и композициями, которые описаны в данном документе.

Пероральное введение

Для перорального применения особенно подходят таблетки, драже, жидкости, капли, капсулы, капли и желатиновые капсулы. Другие составы, подходящие для перорального введения, включают без ограничения, порошкообразный или

гранулированный состав, водную или масляную суспензию, водный или масляный раствор, пасту, гель, зубную пасту, жидкость для полоскания рта, покрытие, ополаскиватель для полости рта или эмульсию. Композиции, предназначенные для перорального применения, могут быть получены в соответствии с любым способом, известным из уровня техники, и такие композиции могут содержать одно или несколько средств, выбранных из группы, состоящей из инертных, нетоксичных, как правило, признанных безопасными (GRAS), фармацевтических вспомогательных веществ, которые подходят для изготовления таблеток. Такие вспомогательные вещества включают, например, инертный разбавитель, такой как лактоза; гранулирующие средства и средства для улучшения распадаемости, такие как кукурузный крахмал; связывающие средства, такие как крахмал; и смазывающие средства, такие как стеарат магния.

Таблетки могут быть не покрыты оболочкой, или они могут быть покрыты с применением известных способов для достижения замедленного распада в желудочно-кишечном тракте субъекта, тем самым обеспечивая замедленное высвобождение и абсорбцию активного ингредиента. В качестве примера для покрытия таблеток можно применять материал, такой как глицерилмоностеарат или глицерилдистеарат. Кроме того, в качестве примера таблетки могут быть покрыты с применением способов, описанных в патентах США №№ 4256108; 4160452 и 4265874, с формированием таблеток с осмотически контролируемым высвобождением. Таблетки могут дополнительно содержать подсластитель, ароматизирующее средство, красящее средство, консервант или некоторую комбинацию таких средств с целью получения фармацевтически привлекательного и приятного на вкус препарата. Твердые капсулы, содержащие активный ингредиент, могут быть изготовлены с применением физиологически разлагаемой композиции, такой как желатин. Капсулы содержат активный ингредиент и могут дополнительно содержать дополнительные ингредиенты, в том числе, например, инертный твердый разбавитель, такой как карбонат кальция, фосфат кальция или каолин.

Парентеральное введение

Применяемое в данном документе "парентеральное введение" фармацевтической композиции включает любой путь введения, который характеризуется физическим прокалыванием ткани субъекта и введением фармацевтической композиции через прокол в ткани. Парентеральное введение, таким образом, включает без ограничения введение фармацевтической композиции путем инъекции композиции, путем нанесения композиции через хирургический разрез, путем нанесения композиции через проникающую в ткань нехирургическую рану и т. п. В частности, рассмотрено

парентеральное введение, которое включает без ограничения методики подкожной, внутривенной, внутривенной, внутримышечной, внутривенной инъекции и почечной диалитической инфузии.

Составы фармацевтической композиции, подходящие для парентерального введения, содержат активный ингредиент в сочетании с фармацевтически приемлемым носителем, таким как стерильная вода или стерильный изотонический солевой раствор. Такие составы могут быть получены, упакованы или проданы в виде, подходящем для болюсного введения или для непрерывного введения. Инъекционные составы могут быть получены, упакованы или проданы в виде стандартной лекарственной формы, такой как ампулы или контейнеры для нескольких доз, содержащие консервант. Инъекционные составы также могут быть получены, упакованы или проданы в устройствах, таких как устройства для анальгезии, управляемой пациентом (РСА). Составы для парентерального введения включают без ограничения суспензии, растворы, эмульсии в масляных или водных носителях, пасты и имплантируемые составы с замедленным высвобождением или биоразлагаемые составы. Такие составы могут дополнительно содержать один или несколько дополнительных ингредиентов, в том числе без ограничения суспендирующие, стабилизирующие или диспергирующие средства. В одном варианте осуществления состава для парентерального введения активный ингредиент представлен в сухой (т. е. порошкообразной или гранулированной) форме для растворения с помощью подходящей среды-носителя (например, стерильной апиrogenной воды) перед парентеральным введением растворенной композиции.

Фармацевтические композиции могут быть получены, упакованы или проданы в виде стерильных водных или масляных суспензии или раствора для инъекций. Данные суспензия или раствор могут быть составлены в соответствии с известным уровнем техники и могут содержать, в дополнение к активному ингредиенту, дополнительные ингредиенты, такие как диспергирующие средства, смачивающие средства или суспендирующие средства, описанные в данном документе. Такие стерильные инъекционные составы могут быть получены с применением нетоксичного парентерально приемлемого разбавителя или растворителя, такого как, например, вода или 1,3-бутандиол. Другие приемлемые разбавители и растворители включают без ограничения раствор Рингера, изотонический раствор хлорида натрия и жирные масла, такие как синтетические моно- или диглицериды. Другие парентерально-вводимые составы, которые являются применимыми, включают составы, которые содержат активный ингредиент в микрокристаллической форме в рекомбинантном человеческом альбумине,

псевдооживленном желатине, в липосомальном препарате или в виде компонента в биоразлагаемой полимерной системе. Композиции для замедленного высвобождения или имплантации могут содержать фармацевтически приемлемые полимерные или гидрофобные материалы, такие как эмульсия, ионообменная смола, умеренно растворимый полимер или умеренно растворимая соль.

Местное введение

Препятствием для местного введения фармацевтических препаратов является роговой слой эпидермиса. Роговой слой эпидермиса представляет собой высокоустойчивый слой, содержащий белок, холестерин, сфинголипиды, свободные жирные кислоты и различные другие липиды, и включает ороговевшие и живые клетки. Одним из факторов, ограничивающим скорость проникновения (интенсивность потока) соединения через роговой слой, является количество активного вещества, которое может быть нагружено или нанесено на поверхность кожи. Чем больше количество активного вещества, которое наносится на единицу площади кожи, тем больше градиент концентрации между поверхностью кожи и нижними слоями кожи и, в свою очередь, больше сила диффузии активного вещества через кожу. Следовательно, состав, содержащий более высокую концентрацию активного вещества, с большей вероятностью приведет к проникновению активного вещества через кожу, и в большем его количестве, и с более постоянной скоростью, чем состав, имеющей меньшую концентрацию, в случае которого все остальные параметры равны.

Составы, подходящие для местного введения, включают без ограничения жидкие или полужидкие препараты, такие как линименты, лосьоны, эмульсии типа "масло в воде" или "вода в масле", такие как кремы, мази или пасты, а также растворы или суспензии. Составы для местного введения могут, например, содержать от приблизительно 1% до приблизительно 10% (вес/вес) активного ингредиента, хотя концентрация активного ингредиента может быть такой же высокой, как предел растворимости активного ингредиента в растворителе. Составы для местного введения могут дополнительно содержать один или несколько дополнительных ингредиентов, описанных в данном документе.

Могут применяться усилители проницаемости. Такие материалы увеличивают скорость проникновения лекарственных средств через кожу. Типичные усилители из уровня техники включают этанол, глицеринмонолаурат, PGML (монолаурат полиэтиленгликоля), диметилсульфоксид и т. п. Другие усилители включают олеиновую кислоту, олеиловый спирт, этоксидигликоль, лаурокапрам, алканкарбоновые кислоты,

диметилсульфоксид, полярные липиды или N-метил-2-пирролидон.

Одна приемлемая среда-носитель для местной доставки некоторых композиций по настоящему изобретению может содержать липосомы. Композиция на основе липосом и их применение известны из уровня техники (т. е. патент США № 6323219). В альтернативных вариантах осуществления активная фармацевтическая композиция для местного применения может быть необязательно объединена с другими ингредиентами, такими как адъюванты, антиоксиданты, хелатирующие средства, поверхностно-активные вещества, пенообразующие средства, смачивающие средства, эмульгирующие средства, загустители, буферные средства, консерванты и т. п. В других вариантах осуществления в композицию включен усилитель проницаемости или проникновения, и он эффективен в улучшении трансдермального проникновения активного ингредиента в роговой слой и через него по сравнению с композицией, в которой отсутствует усилитель проницаемости. Различные усилители проницаемости, включая олеиновую кислоту, олеиловый спирт, этоксидигликоль, лаурокапрам, алканкарбоновые кислоты, диметилсульфоксид, полярные липиды или N-метил-2-пирролидон, известны специалистам в данной области техники. В другом аспекте композиция может дополнительно содержать гидротропное средство, которое служит для увеличения нарушения структуры рогового слоя и, таким образом, позволяет увеличить транспорт через роговой слой. Специалистам в данной области техники известны различные гидротропные средства, такие как изопропиловый спирт, пропиленгликоль или ксилосульфат натрия.

Активную фармацевтическую композицию для местного введения следует наносить в количестве, эффективном для обеспечения необходимых изменений. Применяемое в данном документе "эффективное количество" будет означать, что количества достаточно для покрытия той области поверхности кожи, где необходимо изменение. Активное соединение должно присутствовать в количестве от приблизительно 0,0001% до приблизительно 15% по весу от объема композиции. Например, оно должно присутствовать в количестве от приблизительно 0,0005% до приблизительно 5% от композиции; например, оно должно присутствовать в количестве от приблизительно 0,001% до приблизительно 1% композиции. Такие соединения могут быть получены синтетическим или естественным способом.

Буккальное введение

Фармацевтическая композиция по настоящему изобретению может быть получена, упакована или продана в составе, подходящем для буккального введения. Такие составы, например, могут быть представлены в виде таблеток или пастилок для рассасывания,

изготовленных с применением общепринятых способов, и могут содержать, например, от 0,1 до 20% (вес/вес) активного ингредиента, остальное составляет перорально растворимая или разлагаемая композиция и необязательно один или несколько дополнительных ингредиентов, описанных в данном документе. В качестве альтернативы составы, подходящие для буккального введения, могут предусматривать порошок или аэрозольные или распыленные раствор или суспензию, содержащие активный ингредиент. Такие порошкообразные, аэрозольные или аэрозольные составы при диспергировании могут характеризоваться средним размером частиц или капель в диапазоне от приблизительно 0,1 до приблизительно 200 нанометров и могут дополнительно содержать один или несколько дополнительных ингредиентов, описанных в данном документе. Примеры составов, описанных в данном документе, не являются исчерпывающими, и понятно, что настоящее изобретение предусматривает дополнительные модификации таких и других составов, которые не описаны в данном документе, но которые известны специалистам в данной области техники.

Ректальное введение

Фармацевтическая композиция по настоящему изобретению может быть получена, упакована или продана в составе, подходящем для ректального введения. Такая композиция может быть представлена в виде, например, суппозитория, препарата для удерживающей клизмы и раствора для спринцевания прямой или толстой кишки.

Составы суппозитория могут быть изготовлены путем объединения активного ингредиента с не вызывающим раздражения фармацевтически приемлемым вспомогательным веществом, которое является твердым при обычной комнатной температуре (т. е. приблизительно 20°C) и которое является жидким при ректальной температуре субъекта (т. е. приблизительно 37°C у здорового человека). Подходящие фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества включают без ограничения масло какао, полиэтиленгликоли и различные глицериды. Составы суппозитория могут дополнительно содержать различные дополнительные ингредиенты, которые включают без ограничения антиоксиданты и консерванты.

Препараты для удерживающей клизмы или растворы для спринцевания прямой или толстой кишки могут быть изготовлены путем объединения активного ингредиента с фармацевтически приемлемым жидким носителем. Как широко известно из уровня техники, препараты для клизмы можно вводить с применением устройства для доставки, адаптированного к анатомии прямой кишки субъекта, и они могут быть упакованы внутри него. Препараты для клизмы могут дополнительно содержать различные дополнительные

ингредиенты, в том числе без ограничения антиоксиданты и консерванты.

Дополнительные формы введения

Дополнительные лекарственные формы по настоящему изобретению включают лекарственные формы, как описано в патентах США №№ 6340475, 6488962, 6451808, 5972389, 5582837 и 5007790. Дополнительные лекарственные формы по настоящему изобретению также включают лекарственные формы, как описано в заявках на патенты США №№ 20030147952, 20030104062, 20030104053, 20030044466, 20030039688 и 20020051820. Дополнительные лекарственные формы по настоящему изобретению также включают лекарственные формы, как описано в поданных согласно РСТ заявках №№ WO 03/35041, WO 03/35040, WO 03/35029, WO 03/35177, WO 03/35039, WO 02/96404, WO 02/32416, WO 01/97783, WO 01/56544, WO 01/32217, WO 98/55107, WO 98/11879, WO 97/47285, WO 93/18755 и WO 90/11757.

Составы с контролируемым высвобождением и системы для доставки лекарственного средства

В определенных вариантах осуществления композиции и/или составы по настоящему изобретению могут представлять собой без ограничения составы с краткосрочным, быстродействующим отсроченным, а также контролируемым, например, замедленным высвобождением, отсроченным высвобождением и пульсирующим высвобождением.

Термин "замедленное высвобождение" используют в его общепринятом смысле для обозначения состава лекарственного средства, который обеспечивает постепенное высвобождение лекарственного средства в течение продолжительного периода времени и который может, хотя и не обязательно, обеспечивать практически постоянные уровни лекарственного средства в крови в течение длительного периода времени. Период времени может составлять месяц или больше и должен представлять собой более длительное высвобождение, чем при таком же количестве средства, вводимого в болюсной форме.

В случае замедленного высвобождения соединения могут быть составлены с подходящим полимером или гидрофобным материалом, который придает соединениям свойства замедленного высвобождения. В силу этого соединения, предназначенные для применения в способе по настоящему изобретению, могут быть введены в виде микрочастиц, например, путем инъекции или в виде тонких пластин или дисков с помощью имплантации.

В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения соединения, применимые по настоящему изобретению, вводят субъекту отдельно или в комбинация с другим фармацевтическим средством с применением состава с замедленным высвобождением.

Термин "отсроченное высвобождение" используют в данном документе в его общепринятом смысле для обозначения состава лекарственного средства, который обеспечивает исходное высвобождение лекарственного средства после некоторой отсрочки после введения лекарственного средства и который может, хотя и не обязательно, обеспечивать отсрочку от приблизительно 10 минут до приблизительно 12 часов.

Термин "пульсирующее высвобождение" используют в данном документе в его общепринятом смысле для обозначения состава лекарственного средства, который обеспечивает высвобождение лекарственного средства таким образом, чтобы получить пульсирующие профили лекарственного средства в плазме крови после введения лекарственного средства.

Термин "немедленное высвобождение" используют в его общепринятом смысле для обозначения состава лекарственного средства, который обеспечивает высвобождение лекарственного средства непосредственно после введения лекарственного средства.

Применяемый в данном документе "краткосрочный" относится к любому периоду времени, составляющему не более и включительно приблизительно 8 часов, приблизительно 7 часов, приблизительно 6 часов, приблизительно 5 часов, приблизительно 4 часа, приблизительно 3 часа, приблизительно 2 часа, приблизительно 1 час, приблизительно 40 минут, приблизительно 20 минут или приблизительно 10 минут с охватом их любых возможных целых или дробных приращений, после введения лекарственного средства после введения лекарственного средства.

Применяемый в данном документе "быстродействующий отсроченный" относится к любому периоду времени, составляющему не более и включительно приблизительно 8 часов, приблизительно 7 часов, приблизительно 6 часов, приблизительно 5 часов, приблизительно 4 часа, приблизительно 3 часа, приблизительно 2 часа, приблизительно 1 час, приблизительно 40 минут, приблизительно 20 минут или приблизительно 10 минут с охватом их любых возможных целых или дробных приращений, после введения лекарственного средства.

Специалисты в данной области поймут или смогут установить, с применением не более чем обычного экспериментирования, многочисленные эквиваленты конкретных

процедур, вариантов осуществления, пунктов формулы изобретения и примеров, описанных в данном документе. Считается, что такие эквиваленты находятся в пределах объема настоящего изобретения и охватываются прилагаемой формулой изобретения. Например, следует понимать, что модификации условий реакций, включая без ограничения значения времени реакции, количество/объем реакционной смеси и реагенты, применяемые в экспериментах, например, растворители, катализаторы, значения давления, атмосферные условия, например, атмосфера азота, и восстанавливающие/окисляющие средства, с использованием признанных в данной области альтернатив и посредством применения не более чем обычных экспериментов входят в объем настоящей заявки.

Следует понимать, что везде, где в данном документе представлены значения и диапазоны, описание в формате диапазона приведено исключительно для удобства и краткости и не должно рассматриваться как жесткое ограничение объема настоящего изобретения. Соответственно, подразумевается, что все значения и диапазоны, охватываемые этими значениями и диапазонами, входят в объем настоящего изобретения. Более того, все значения, которые попадают в эти диапазоны, а также верхний и нижний пределы диапазона значений, также рассматриваются в объеме настоящей заявки. Следует считать, что описание диапазона конкретно раскрывает все возможные поддиапазоны, а также отдельные числовые значения в пределах этого диапазона и, если необходимо, часть целых чисел числовых значений в пределах диапазонов. Например, описание диапазона, такого как от 1 до 6, следует рассматривать как предусматривающее конкретно раскрытые поддиапазоны, такие как от 1 до 3, от 1 до 4, от 1 до 5, от 2 до 4, от 2 до 6, от 3 до 6 и т. д., а также отдельные числа в этом диапазоне, например, 1, 2, 2,7, 3, 4, 5, 5,3 и 6. Это применимо независимо от широты диапазона.

Следующие примеры дополнительно иллюстрируют аспекты настоящего изобретения. Однако они никоим образом не являются ограничением идей или раскрытия настоящего изобретения, изложенного в данном документе.

ПРИМЕРЫ

В данном разделе настоящее изобретение описывается со ссылкой на следующие примеры. Эти примеры представлены исключительно с целью иллюстрации, поэтому настоящее изобретение не ограничивается такими примерами, а, скорее, охватывает все вариации, которые являются очевидными благодаря представленным в данном документе идеям.

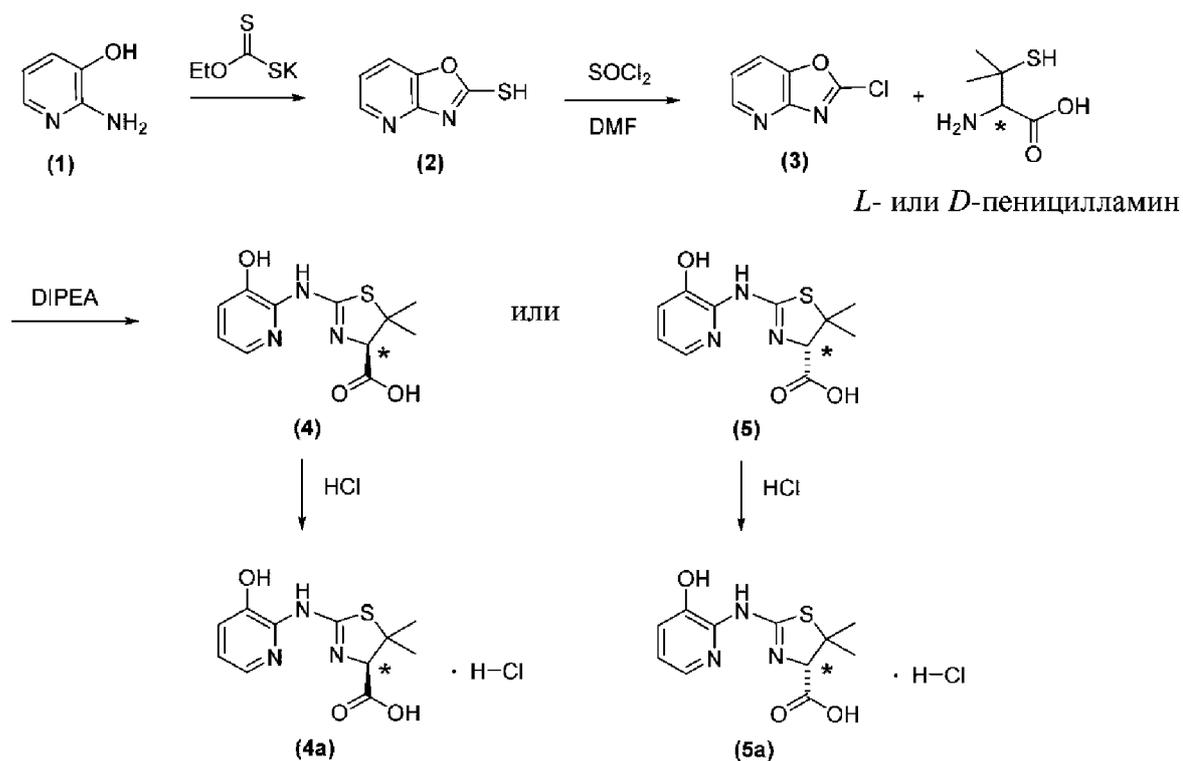


Схема 4

Пример 1. (R)-2-(3-Гидроксипиридин-2-иламино)-5,5-диметил-4,5-дигидротиазол-4-карбоновая кислота (4) и соответствующая гидрохлоридная соль (4a)

(a) Оксазоло[4,5-*b*]тиридин-2-тиол (2)

Смесь 2-аминопиридин-3-ола (1) (2,00 г, 18,16 ммоль) и этилксантогената калия (2,91 г, 18,16 ммоль) в этаноле (40 мл) нагревали с обратным холодильником в течение 24 ч. Растворитель удаляли *in vacuo* и добавляли воду (30 мл). Смесь подкисляли с помощью АсОН до рН 5. Полученный осадок фильтровали, промывали водой (20 мл) и высушивали с получением оксазоло[4,5-*b*]пиридин-2-тиола (2) (2,05 г, выход 74%).

300 МГц ¹Н-ЯМР (DMSO-*d*₆, ppm): 8,21 (dd, J=5,2, 1,3 Гц, 1H) 7,85 (dd, J=8,1, 1,3 Гц, 1H) 7,25 (dd, J=8,1, 5,2 Гц, 1H).

(b) 2-Хлороксазоло[4,5-*b*]тиридина гидрохлорид (3)

Смесь оксазоло[4,5-*b*]пиридин-2-тиола (2) (500 мг, 3,29 ммоль), тионилхлорида (7 мл) и каталитического количества DMF (25 мкл) перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Затем летучие вещества удаляли *in vacuo*. Остаток выпаривали совместно с толуолом (3 x 20 мл) с получением неочищенного 2-хлороксазоло[4,5-*b*]пиридина гидрохлорида (3) (620 мг, количественный выход), который применяли на следующей стадии без очистки. 300 МГц ¹Н-ЯМР (DMSO-*d*₆, ppm): 9,8-8,8 (br s, 1H) 8,02

(dd, J=5,3, 1,3 Гц, 1H) 7,63 (dd, J=7,9, 1,3 Гц, 1H) 7,10 (dd, J=7,9, 5,3 Гц, 1H).

(c) *(R)*-2-(3-Гидроксипиридин-2-иламино)-5,5-диметил-4,5-дигидротиазол-4-карбоновая кислота (**4**)

Раствор 2-хлороксазоло[4,5-*b*]пиридина гидрохлорида (**3**) (346 мг, 1,81 ммоль), L-пеницилламина (300 мг, 2,01 ммоль) и DIPEA (1,74 мл, 10,05 ммоль) в THF/MeOH (4/12 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Растворитель удаляли *in vacuo*. Остаток суспендировали в воде (100 мл) и подкисляли до pH 3 с помощью 5% раствора KHSO₄. Полученный осадок фильтровали, промывали водой (100 мл) и диэтиловым эфиром (150 мл) с получением (*R*)-2-(3-гидроксипиридин-2-иламино)-5,5-диметил-4,5-дигидротиазол-4-карбоновой кислоты (**4**) (300 мг, выход 62%) в виде грязно-белого твердого вещества. 300 МГц ¹H-ЯМР (DMSO-d₆, ppm): 11,0–8,5 (br s, 1H) 7,70 (dd, J=4,8, 1,4 Гц, 1H) 7,06 (dd, J=7,8, 1,4 Гц, 1H) 6,83 (dd, J=7,8, 4,8 Гц, 1H) 4,22 (1H, s) 1,60 (3H, s) 1,37 (3H, s). ESI-MS (масса/заряд): 268 [M+H]⁺. [\square_{\square}^{20}]: -129,3 (0,26, метанол).

(d) *(R)*-2-(3-Гидроксипиридин-2-иламино)-5,5-диметил-4,5-дигидротиазол-4-карбоновой кислоты гидрохлорид (**4a**)

(*R*)-2-(3-Гидроксипиридин-2-иламино)-5,5-диметил-4,5-дигидротиазол-4-карбоновую кислоту (**4**) (300 мг, 1,12 ммоль) растворяли в метаноле (3 мл) и добавляли 4 н. HCl в 1,4-диоксане (280 мкл, 1,12 ммоль, 1 экв.) при 0°C. Смесь перемешивали в течение 30 мин., после чего летучие вещества удаляли *in vacuo* с получением (*R*)-2-(3-гидроксипиридин-2-иламино)-5,5-диметил-4,5-дигидротиазол-4-карбоновой кислоты гидрохлорида (**4a**) (320 мг, выход 94%) в виде белого твердого вещества. 400 МГц ¹H-ЯМР (DMSO-d₆, ppm): 12,8-11,2 (m, 2H) 10,5-9,5 (br s, 1H) 7,86 (d, J=4,1 Гц, 1H) 7,53-7,41 (m, 1H) 7,24-7,14 (m, 1H) 4,72 (s, 1H) 1,71 (s, 3H) 1,50 (s, 3H). ESI-MS (масса/заряд): 268 [M+H]⁺

Пример 2. (*S*)-2-(3-Гидроксипиридин-2-иламино)-5,5-диметил-4,5-дигидротиазол-4-карбоновая кислота (5**) и соответствующая гидрохлоридная соль (**5a**)**

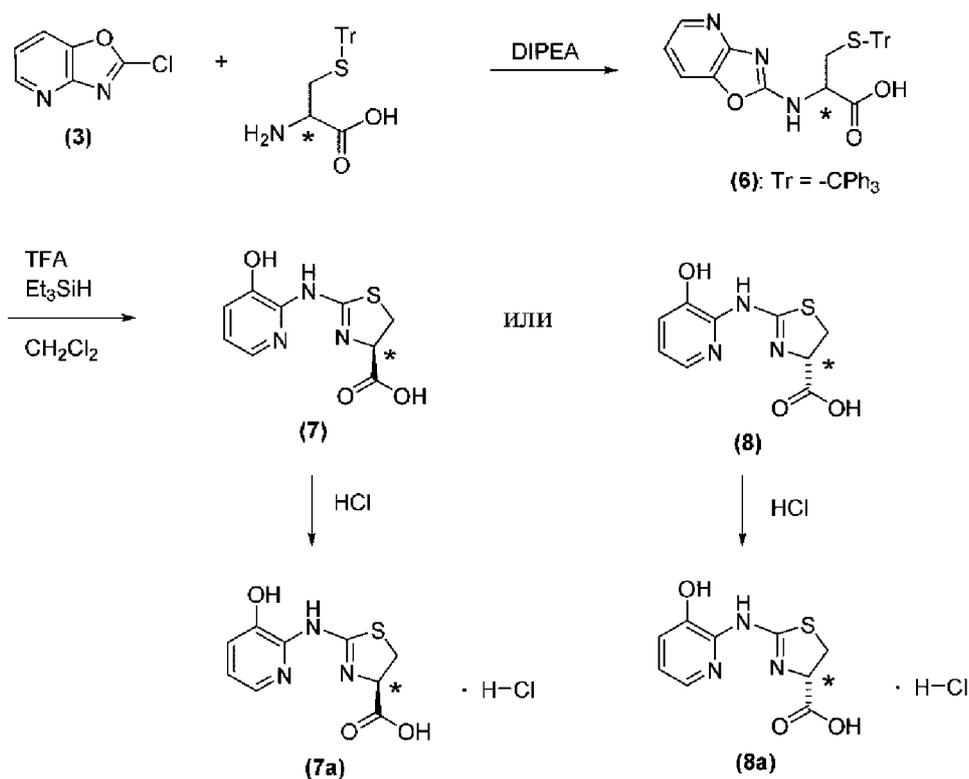
(a) *(S)*-2-(3-Гидроксипиридин-2-иламино)-5,5-диметил-4,5-дигидротиазол-4-карбоновая кислота (**5**)

D-пеницилламин (80 мг, 0,54 ммоль) вводили в реакцию с 2-хлороксазоло[4,5-*b*]пиридина гидрохлоридом (**3**) с применением процедуры, описанной для соединения (**4**). Продукт очищали посредством флэш-хроматографии с обращенной фазой с применением градиентного элюирования от H₂O до H₂O/MeCN (40:60) с получением (*R*)-2-(3-гидроксипиридин-2-иламино)-5,5-диметил-4,5-дигидротиазол-4-карбоновой кислоты (**5**)

(75 мг, выход 52%) в виде грязно-белого твердого вещества. 300 МГц ¹H-ЯМР (CD₃OD, ppm): 7,96-7,82 (m, 1H) 7,38-7,25 (m, 1H) 7,21-7,08 (m, 1H) 4,66 (s, 1H) 1,83 (s, 3H) 1,62 (s, 3H). ESI-MS (масса/заряд): 268 [M+H]⁺. [α]_D²⁰: +137,1 (0,28, метанол).

(b) *(S)*-2-(3-Гидроксипиридин-2-иламино)-5,5-диметил-4,5-дигидротиазол-4-карбоновой кислоты гидрохлорид (**5a**)

(S)-2-(3-Гидроксипиридин-2-иламино)-5,5-диметил-4,5-дигидротиазол-4-карбоновую кислоту (**5**) (70 мг, 0,26 ммоль) обрабатывали с помощью 4 н. раствора HCl в 1,4-диоксане в диэтилметаноле с применением процедуры, описанной для соединения (**4a**), с получением *(S)*-2-(3-гидроксипиридин-2-иламино)-5,5-диметил-4,5-дигидротиазол-4-карбоновой кислоты гидрохлорида (**5a**) (60 мг, выход 75%) в виде грязно-белого твердого вещества. 300 МГц ¹H-ЯМР (DMSO-d₆, ppm): 10,8-8,6 (br s, 1H) 7,77-7,64 (m, 1H) 7,11-7,01 (m, 1H) 6,83 (dd, J=7,8, 4,6 Гц, 1H) 4,22 (s, 1H) 1,61 (s, 3H) 1,38 (s, 3H). ESI-MS (масса/заряд): 268 [M+H]⁺.



Пример 3. *(R)*-2-((3-Гидроксипиридин-2-ил)амино)-4,5-дигидротиазол-4-карбоновой кислоты гидрохлорид (**7**) и соответствующая гидрохлоридная соль (**7a**)

(a) *N*-(Оксазоло[4,5-*b*]пиридин-2-ил)-*S*-тримил-*L*-цистеин (**L-6**)

Раствор 2-хлороксазоло[4,5-*b*]пиридина гидрохлорида (**3**) (309 мг, 1,62 ммоль), *S*-тритил-*L*-цистеина (590 мг, 1,62 ммоль) и DIPEA (786 мкл, 4,55 ммоль) в THF/MeOH (4/10 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 20 ч. По истечении этого времени растворитель удаляли *in vacuo*. Оставшийся остаток суспендировали в воде (30 мл), подкисляли до pH 3 с помощью 5% раствора KHSO₄ и экстрагировали с помощью CH₂Cl₂ (3 x 15 мл). Объединенные органические экстракты промывали водой (50 мл) и высушивали над твердым безводным Na₂SO₄. После фильтрации и концентрирования остаток очищали посредством флэш-хроматографии (силикагель) с применением элюента от CH₂Cl₂ до CH₂Cl₂/MeOH (30:70) с получением *N*-(бензо[*d*]оксазол-2-ил)-*S*-тритил-*L*-цистеина (**L-6**) (120 мг, выход 15%). 300 МГц ¹H-ЯМР (DMSO-*d*₆, ppm): 8,2-8,0 (br s, 1H) 8,09 (dd, *J*=5,2, 1,4 Гц) 7,64 (dd, *J*=7,8, 1,4 Гц, 1H) 7,37-7,08 (m, 15H) 6,95 (dd, *J*=7,8, 5,2 Гц, 1H) 4,15-4,02 (m, 1H) 2,69-2,62 (m, 2H). ESI-MS (масса/заряд): 482 [M+H]⁺.

(*b*) *(R)*-2-((3-Гидроксипиридин-2-ил)амино)-4,5-дигидротиазол-4-карбоновая кислота и соответствующая гидрохлоридная соль (**7**)

К раствору *N*-(оксазоло[4,5-*b*]пиридин-2-ил)-*S*-тритил-*L*-цистеина (**L-6**) (75 мг, 0,16 ммоль) в CH₂Cl₂ (15 мл) при 0°C добавляли Et₃SiH (82 мкл, 0,51 ммоль) с последующим добавлением TFA (120 мкл, 1,56 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин. и затем удаляли летучие вещества. Остаток растирали с диэтиловым эфиром и путем фильтрации собирали твердую (*R*)-2-((3-гидроксипиридин-2-ил)амино)-4,5-дигидротиазол-4-карбоновую кислоту (**7**), а затем растворяли ее в метаноле и обрабатывали 2 н. раствором HCl/Et₂O (70 мкл., 0,14 ммоль). После удаления летучего вещества полученный остаток очищали посредством флэш-хроматографии с обращенной фазой с применением градиентного элюирования от H₂O до H₂O/MeCN (40:60) с получением (*R*)-2-((3-гидроксипиридин-2-ил)амино)-4,5-дигидротиазол-4-карбоновой кислоты гидрохлорида (**7a**) (22 мг, выход 52%). 300 МГц ¹H-ЯМР (CD₃OD, ppm): 7,91 (dd, *J*=4,9, 1,4 Гц, 1H) 7,32 (dd, *J*=8,0, 1,4 Гц, 1H) 7,15 (dd, *J*=8,0, 4,9 Гц, 1H) 4,96 (dd, *J*=9,0, 5,6 Гц, 1H) 3,86 (dd, *J*=11,4, 9,0 Гц, 1H) 3,75 (dd, *J*=11,4, 5,6 Гц, 1H). ESI-MS (масса/заряд): 240 [M+H]⁺.

Пример 4. (*S*)-2-((3-Гидроксипиридин-2-ил)амино)-4,5-дигидротиазол-4-карбоновой кислоты гидрохлорид (8**) и соответствующая гидрохлоридная соль (**8a**)**

(*a*) *N*-(Оксазоло[4,5-*b*]пиридин-2-ил)-*S*-тритил-*D*-цистеин (**D-6**)

S-Тритил-*D*-цистеин (716 мг, 1,97 ммоль) вводили в реакцию с 2-хлороксазоло[4,5-*b*]пиридина гидрохлоридом (**3**) и DIPEA с применением процедуры, описанной для

соединения **L-6**, с получением N-(оксазоло[4,5-b]пиридин-2-ил)-S-третил-D-цистеина (**D-6**) (370 мг, выход 39%). 300 МГц ¹H-ЯМР (DMSO-d₆, ppm): 8,09 (dd, J=5,2, 1,4 Гц) 8,05 (br s, 1H) 7,65 (dd, J=7,8, 1,4 Гц, 1H) 7,34-7,12 (m, 15H) 6,95 (dd, J=7,8, 5,2 Гц, 1H) 4,17-4,02 (m, 1H) 2,70-2,61 (m, 2H). ESI-MS (масса/заряд): 482 [M+H]⁺.

(b) (S)-2-((3-Гидрокситиридин-2-ил)амино)-4,5-дигидротиазол-4-карбоновая кислота (**8**) и соответствующая гидрохлоридная соль (**8a**)

N-(Оксазоло[4,5-b]пиридин-2-ил)-S-третил-D-цистеин (**D-6**) (360 мг, 0,75 ммоль) вводили в реакцию с TFA/Et₃SiH с получением (S)-2-((3-гидроксипиридин-2-ил)амино)-4,5-дигидротиазол-4-карбоновой кислоты (**8**), затем ее обрабатывали раствором HCl/Et₂O с получением (S)-2-((3-гидроксипиридин-2-ил)амино)-4,5-дигидротиазол-4-карбоновой кислоты гидрохлорида (**8a**) (60 мг, выход 29%). 300 МГц ¹H-ЯМР (CD₃OD, ppm): 7,96-7,90 (m, 1H) 7,40-7,32 (m, 1H) 7,19 (dd, J = 8,1, 4,8 Гц, 1H) 5,25-5,11 (m, 1H) 4,00-3,89 (m, 1H), 3,79 (dd, J = 11,6, 4,8 Гц, 1H). ESI-MS (масса/заряд): 240 [M+H]⁺.

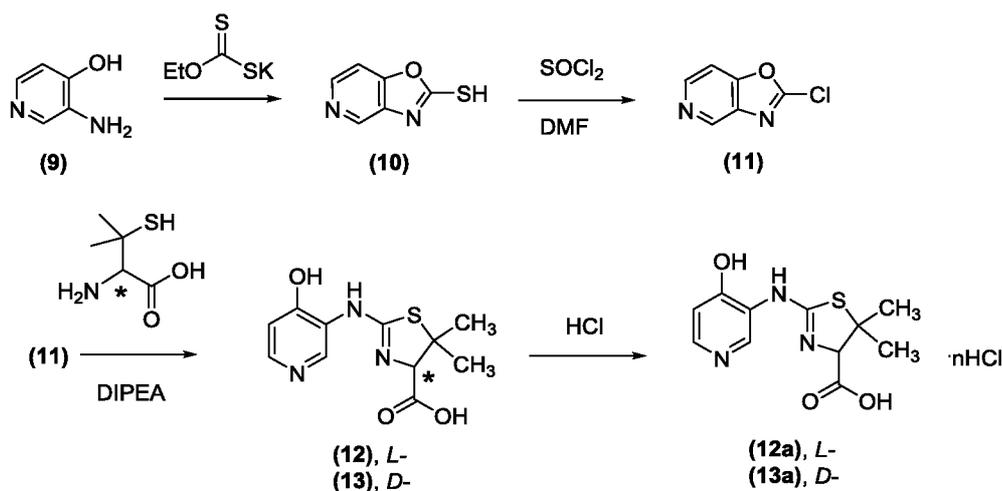


Схема 6

Пример 5. (R)-2-((4-Гидроксипиридин-3-ил)амино)-5,5-диметил-4,5-дигидротиазол-4-карбоновой кислоты гидрохлорид (12**) и соответствующая гидрохлоридная соль (**12a**)**

(a) Оксазоло[4,5-с]пиридин-2-тиол (**10**)

Смесь 3-амино-4-гидроксипиридина (**9**) (780 мг, 7,08 ммоль) и этилксантогената калия (2,27 г, 14,17 ммоль) в этаноле (40 мл) нагревали с обратным холодильником в течение 24 ч. Растворитель удаляли *in vacuo* и добавляли воду (30 мл). Смесь подкисляли с помощью AcOH до pH 5. Полученный осадок фильтровали, промывали водой (20 мл) и высушивали с получением оксазоло[4,5-с]пиридин-2-тиола (**10**) (770 мг, выход 71%).

300 МГц ^1H -ЯМР (DMSO- d_6 , ppm): 8,46 (s, 1H) 8,30 (d, J=6,0 Гц, 1H) 7,43 (d, J=6,0, 1H).

(b) *2-Хлороксазоло[4,5-с]пиридина гидрохлорид (11)*

Смесь оксазоло[4,5-с]пиридин-2-тиола (**10**) (650 мг, 4,27 ммоль), сульфурилхлорида (8 мл) и каталитического количества DMF (25 мкл) перемешивали при 60°C в течение 20 ч. Смесь охлаждали и полученные в результате кристаллы фильтровали, промывали петролейным эфиром (20 мл), диэтиловым эфиром (20 мл) и высушивали с получением 2-хлороксазоло[4,5-с]пиридина гидрохлорида (**11**) (660 мг, выход 99%), который применяли на следующей стадии без очистки. 300 МГц ^1H -ЯМР (DMSO- d_6 , ppm): 8,78 (s, 1H) 8,71 (d, J=6,4 Гц, 1H) 8,01 (d, J=6,4, 1H).

(c) *(R)-2-((4-Гидроксипиридин-3-ил)амино)-5,5-диметил-4,5-дигидротиазол-4-карбоновая кислота (12)*

Смесь *L*-пеницилламина (130 мг, 0,87 ммоль), 2-хлороксазоло[4,5-с]пиридина гидрохлорида (**11**) (198 мг, 1,04 ммоль) и Na_2CO_3 (554 мг, 5,23 ммоль) в THF/MeOH (2/10 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Затем растворители удаляли *in vacuo*. Остаток суспендировали в воде (100 мл) и подкисляли до pH 3 с помощью 5% раствора KHSO_4 . Смесь очищали посредством флэш-хроматографии с обращенной фазой с применением градиентного элюирования от H_2O до $\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN}$ (40:60) с получением (*R*)-2-((4-гидроксипиридин-3-ил)амино)-5,5-диметил-4,5-дигидротиазол-4-карбоновой кислоты (**12**) (80 мг, выход 34%). 300 МГц ^1H -ЯМР (DMSO- d_6 , ppm): 11,41 (br s, 1H) 8,82-8,69 (m, 1H) 7,61 (dd, J=7,0, 1,3 Гц, 1H) 6,19 (d, J=7,0, 1H) 4,49 (s, 1H) 1,62 (s, 1H) 1,38 (s, 1H). ESI-MS (масса/заряд): 268 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

(d) *(R)-2-((4-Гидроксипиридин-3-ил)амино)-5,5-диметил-4,5-дигидротиазол-4-карбоновой кислоты гидрохлорид (12a)*

(*R*)-2-((4-Гидроксипиридин-3-ил)амино)-5,5-диметил-4,5-дигидротиазол-4-карбоновую кислоту (**12**) (77 мг, 0,29 ммоль) растворяли в метаноле (3 мл) и добавляли 4 н. раствор HCl в 1,4-диоксане (79 мкл, 0,32 ммоль) при 0°C. Смесь перемешивали в течение 30 мин. и затем летучие вещества удаляли *in vacuo*. Остаток обрабатывали с помощью CH_2Cl_2 и полученный осадок фильтровали с получением (*R*)-2-((4-гидроксипиридин-3-ил)амино)-5,5-диметил-4,5-дигидротиазол-4-карбоновой кислоты гидрохлорида (**12a**) (82 мг, выход 94%). 300 МГц ^1H -ЯМР (DMSO- d_6 , ppm): 8,35-8,20 (m, 1H) 8,03-7,96 (m, 1H) 6,80-6,72 (m, 1H) 4,60 (s, 1H) 1,70 (s, 3H) 1,48 (s, 3H). ESI-MS (масса/заряд): 268 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

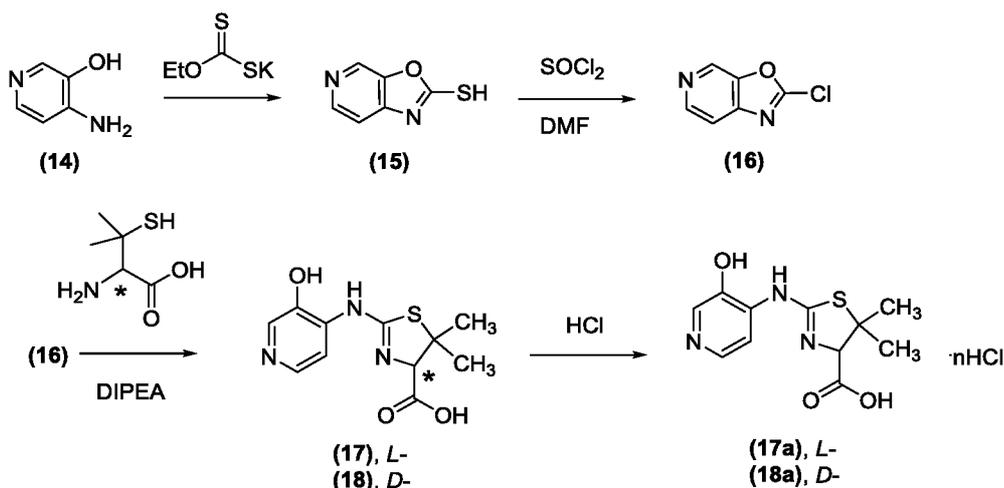


Схема 7

Пример 6. (R)-2-((3-Гидроксипиридин-4-ил)амино)-5,5-диметил-4,5-дигидротиазол-4-карбоновой кислоты гидрохлорид (17) и соответствующая гидрохлоридная соль (17a)

(a) Оксазоло[5,4-с]тиридин-2-тиол (15)

4-Аминопиридин-3-ол (14) (1,00 г, 9,08 ммоль) вводили в реакцию с этилксантогенатом калия с применением процедуры, описанной для соединения (10), с получением оксазоло[5,4-с]пиридин-2-тиола (15) (650 мг, выход 47%). 300 МГц ¹H-ЯМР (DMSO-d₆, ppm): 8,64-8,61 (m, 1H) 8,30 (d, J=6,1 Гц, 1H) 7,40 (dd, J=6,1, 0,5 Гц, 1H).

(b) 2-Хлороксазоло[5,4-с]тиридина гидрохлорид (16)

Смесь оксазоло[5,4-с]пиридин-2-тиола (15) (560 мг, 3,68 ммоль), тионилхлорида (12 мл) и каталитического количества DMF (40 мкл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Летучие вещества удаляли *in vacuo*. Остаток выпаривали совместно с толуолом (3 x 20 мл), затем растирали с другой порцией толуола (15 мл). Полученный осадок фильтровали с получением 2-хлороксазоло[5,4-с]пиридина гидрохлорида (16) (450 мг, выход 64%). 400 МГц ¹H-ЯМР (DMSO-d₆, ppm): 9,00-8,99 (m, 1H) 8,61 (dd, J=6,3, 0,7 Гц, 1H) 7,68 (dd, J=6,3, 0,5 Гц, 1H).

(c) (R)-2-((3-Гидроксипиридин-4-ил)амино)-5,5-диметил-4,5-дигидротиазол-4-карбоновая кислота (17)

L-Пеницилламин (240 мг, 1,61 ммоль) вводили в реакцию с 2-хлороксазоло[5,4-с]пиридина гидрохлоридом (16) с применением процедуры, описанной для соединения (12). Продукт очищали посредством флэш-хроматографии с обращенной фазой с применением градиентного элюирования от H₂O до H₂O/MeCN (40:60) с получением (R)-2-((3-гидроксипиридин-4-ил)амино)-5,5-диметил-4,5-дигидротиазол-4-карбоновой

кислоты (**17**) (90 мг, выход 26%). ESI-MS (масса/заряд): 268 [M+H]⁺.

(d) *(R)*-2-((3-Гидроксипиридин-4-ил)амино)-5,5-диметил-4,5-дигидротиазол-4-карбоновой кислоты гидрохлорид (**17a**)

(R)-2-((3-Гидроксипиридин-4-ил)амино)-5,5-диметил-4,5-дигидротиазол-4-карбоновую кислоту (**17**) (85 мг, 0,32 ммоль) обрабатывали с помощью 4 н. раствора HCl/1,4-диоксан в метаноле с применением процедуры, описанной для соединения (**12a**), с получением *(R)*-2-((3-гидроксипиридин-4-ил)амино)-5,5-диметил-4,5-дигидротиазол-4-карбоновой кислоты гидрохлорида (**17a**) (88 мг, выход 91%). 300 МГц ¹H-ЯМР (D₂O, ppm): 8,18 (d, J=1,0 Гц, 1H) 8,15 (dd, J=6,4, 1,0 Гц, 1H) 7,75 (d, J=6,4 Гц, 1H) 4,59 (s, 1H) 1,78 (s, 3H) 1,57 (s, 3H). ESI-MS (масса/заряд): 268 [M+H]⁺.

Пример 7. (*S*)-2-((3-Гидроксипиридин-4-ил)амино)-5,5-диметил-4,5-дигидротиазол-4-карбоновая кислота (18**) и соответствующая гидрохлоридная соль (**18a**)**

(a) *(S)*-2-((3-Гидроксипиридин-4-ил)амино)-5,5-диметил-4,5-дигидротиазол-4-карбоновая кислота (**18**)

D-Пеницилламин (280 мг, 1,88 ммоль) вводили в реакцию с 2-хлороксазоло[5,4-с]пиридина гидрохлоридом (**16**) с применением процедуры, описанной для соединения (**17**). Продукт очищали посредством флэш-хроматографии с обращенной фазой с применением градиентного элюирования от H₂O до H₂O/MeCN (40:60) с получением (*S*)-2-((3-гидроксипиридин-4-ил)амино)-5,5-диметил-4,5-дигидротиазол-4-карбоновой кислоты (**18**) (90 мг, выход 25%). 300 МГц ¹H-ЯМР (DMSO-d₆, ppm): 8,03-8,01 (m, 1H) 7,87 (d, J=5,3 Гц, 1H) 7,41-7,20 (m, 1H) 4,44 (s, 1H) 1,64 (s, 3H) 1,41 (s, 1H). ESI-MS (масса/заряд): 268 [M+H]⁺.

(b) *(S)*-2-((3-Гидроксипиридин-4-ил)амино)-5,5-диметил-4,5-дигидротиазол-4-карбоновой кислоты гидрохлорид (**18a**)

(S)-2-((3-Гидроксипиридин-4-ил)амино)-5,5-диметил-4,5-дигидротиазол-4-карбоновую кислоту (**18**) (88 мг, 0,33 ммоль) обрабатывали с помощью 4 н. раствора HCl/1,4-диоксан в метаноле с применением процедуры, описанной для соединения (**17**), с получением (*S*)-2-((3-гидроксипиридин-4-ил)амино)-5,5-диметил-4,5-дигидротиазол-4-карбоновой кислоты гидрохлорида (**18a**) (92 мг, выход 92%). 300 МГц ¹H-ЯМР (D₂O, ppm): 8,21-8,12 (m, 2H) 7,84 (d, J=6,4 Гц, 1H) 4,60 (s, 1H) 1,78 (s, 3H) 1,57 (s, 3H). ESI-MS (масса/заряд): 268 [M+H]⁺.

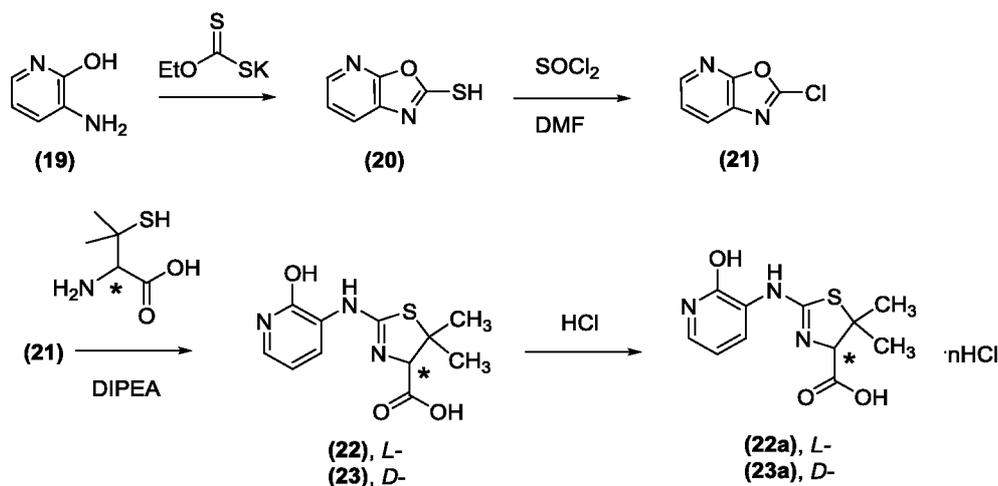


Схема 8

Пример 8. (R)-2-((2-Гидроксипиридин-3-ил)амино)-5,5-диметил-4,5-дигидротиазол-4-карбоновая кислота (22) и соответствующая гидрохлоридная соль (22a)

(a) 2-Хлороксазоло[5,4-*b*]тиридина гидрохлорид (21)

Оксазоло[5,4-*b*]пиридин-2-тиол (20) (1,60 г, 10,51 ммоль) вводили в реакцию с тионилхлоридом с применением процедуры, описанной для соединения (16), с получением 2-хлороксазоло[5,4-*b*]пиридина гидрохлорида (21) (1,60 г, выход 80%). 300 МГц ¹H-ЯМР (DMSO-*d*₆, ppm): 8,40 (dd, J=5,0, 1,6 Гц, 1H) 8,25 (dd, J=7,9, 1,6 Гц, 1H) 7,54 (dd, J=7,9, 5,0 Гц, 1H).

(b) (R)-2-((2-Гидроксипиридин-3-ил)амино)-5,5-диметил-4,5-дигидротиазол-4-карбоновая кислота (22)

Раствор 2-хлороксазоло[5,4-*b*]пиридина гидрохлорида (21) (300 мг, 1,30 ммоль), L-пеницилламина (300 мг, 2,01 ммоль) и DIPEA (1,74 мл, 10,05 ммоль) в THF/MeOH (4/12 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Затем растворители удаляли *in vacuo*. Полученный остаток суспендировали в воде (100 мл) и подкисляли до pH 3 с помощью 5% раствора KHSO₄. Полученный осадок фильтровали и очищали посредством флэш-хроматографии с обращенной фазой с применением градиентного элюирования от H₂O до H₂O/MeCN (20:80) с получением (R)-2-((2-гидроксипиридин-3-ил)амино)-5,5-диметил-4,5-дигидротиазол-4-карбоновой кислоты (22) (240 мг, выход 69%). 300 МГц ¹H-ЯМР (DMSO-*d*₆, ppm): 11,77 (br s, 1H) 8,22-8,10 (m, 1H) 6,98 (dd, J=6,6, 1,7 Гц, 1H) 6,17 (dd, J=7,0, 6,7 Гц, 1H) 4,44 (s, 1H) 1,61 (s, 3H) 1,37 (s, 1H). ESI-MS (масса/заряд): 268 [M+H]⁺.

(c) (R)-2-((2-Гидроксипиридин-3-ил)амино)-5,5-диметил-4,5-дигидротиазол-4-

карбоновой кислоты гидрохлорид (22a)

(*R*)-2-((2-Гидроксипиридин-3-ил)амино)-5,5-диметил-4,5-дигидротиазол-4-карбоновую кислоту (**22**) (145 мг, 0,54 ммоль) обрабатывали с помощью 4 н. раствора HCl/1,4-диоксан в метаноле с применением процедуры, описанной для соединения (**12a**), с получением (*R*)-2-((2-гидроксипиридин-3-ил)амино)-5,5-диметил-4,5-дигидротиазол-4-карбоновой кислоты гидрохлорида (**22a**) (155 мг, выход 94%). 300 МГц ¹H-ЯМР (DMSO-d₆, ppm): 12,6-12,2 (br s, 1H) 7,72-7,60 (m, 1H) 7,52-7,40 (m, 1H) 6,36-6,27 (m, 1H) 4,70 (s, 1H) 1,72 (s, 3H) 1,50 (s, 3H). ESI-MS (масса/заряд): 268 [M+H]⁺; температура плавления: 211-213 °C.

Пример 9. (*S*)-2-((2-Гидроксипиридин-3-ил)амино)-5,5-диметил-4,5-дигидротиазол-4-карбоновая кислота (23) и соответствующая гидрохлоридная соль (23a)

(a) (*S*)-2-((2-Гидроксипиридин-3-ил)амино)-5,5-диметил-4,5-дигидротиазол-4-карбоновая кислота (**23**)

D-пеницилламин (450 мг, 3,02 ммоль) вводили в реакцию с 2-хлороксазоло[5,4-*b*]пиридина гидрохлоридом (**21**) с применением процедуры, описанной для соединения (**22**). Продукт очищали посредством флэш-хроматографии с обращенной фазой с применением градиентного элюирования от H₂O до H₂O/MeCN (20:80) с получением (*S*)-2-((2-гидроксипиридин-3-ил)амино)-5,5-диметил-4,5-дигидротиазол-4-карбоновой кислоты (**23**) (420 мг, выход 94%). 300 МГц ¹H-ЯМР (DMSO-d₆, ppm): 12,07 (br s, 1H) 8,00-7,87 (m, 1H) 7,27-7,15 (m, 1H) 6,28-6,20 (m, 1H) 4,58 (s, 1H) 1,66 (s, 3H) 1,43 (s, 1H). ESI-MS (масса/заряд): 268 [M+H]⁺.

(b) (*S*)-2-((2-Гидроксипиридин-3-ил)амино)-5,5-диметил-4,5-дигидротиазол-4-карбоновой кислоты гидрохлорид (**23a**)

(*S*)-2-((2-Гидроксипиридин-3-ил)амино)-5,5-диметил-4,5-дигидротиазол-4-карбоновую кислоту (**23**) (350 мг, 1,31 ммоль) обрабатывали с помощью 4 н. раствора HCl/1,4-диоксан в метаноле с применением процедуры, описанной для соединения (**12a**), с получением (*S*)-2-((2-гидроксипиридин-3-ил)амино)-5,5-диметил-4,5-дигидротиазол-4-карбоновой кислоты гидрохлорида (**23a**) (300 мг, выход 75%). 300 МГц ¹H-ЯМР (DMSO-d₆, ppm): 12,3-11,9 (br s, 1H) 8,02-7,80 (m, 1H) 7,31-7,15 (m, 1H) 6,31-6,18 (m, 1H) 4,59 (s, 1H) 1,66 (s, 3H) 1,44 (s, 3H). ESI-MS (масса/заряд): 268 [M+H]⁺.

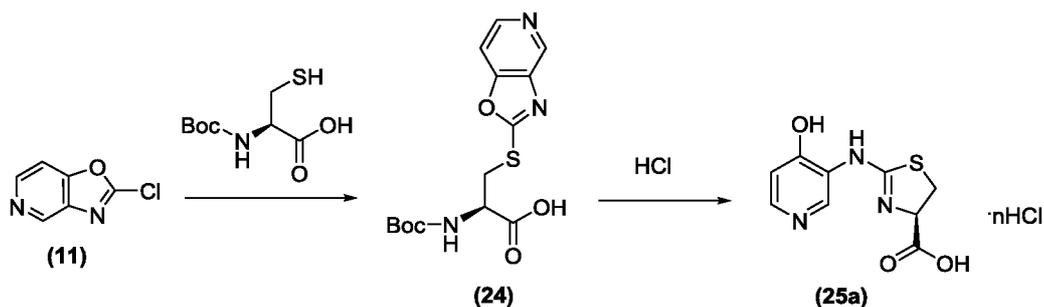


Схема 9

Пример 10. (R)-2-((4-Гидроксипиридин-3-ил)амино)-4,5-дигидротиазол-4-карбоновой кислоты гидрохлорид (25a)

(a) N-(трет-Бутоксикарбонил)-S-(оксазоло[4,5-с]пиридин-2-ил)-L-цистеин (24)

Смесь (*трет*-бутоксикарбонил)-L-цистеина (358 мг, 1,62 ммоль), 2-хлороксазоло[4,5-с]пиридина гидрохлорида (**11**) (358 мг, 1,87 ммоль) и Na₂CO₃ (857 мг, 8,09 ммоль) в THF (15 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Затем растворители удаляли *in vacuo*. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии с применением градиентного элюирования от CH₂Cl₂/MeOH (99:1) до CH₂Cl₂/MeOH (1:1) с получением N-(*трет*-бутоксикарбонил)-S-(оксазоло[4,5-с]пиридин-2-ил)-L-цистеина (**24**) (148 мг, выход 27%). 300 МГц ¹H-ЯМР (CD₃OD, ppm): 8,82-8,77 (m, 1H) 8,43 (dd, J=5,6, 1,2 Гц, 1H) 7,64 (dd, J=5,6, 1,1 Гц, 1H) 4,43 (dd, J=7,2, 4,4 Гц, 1H) 4,04 (dd, J=13,4, 4,4 Гц, 1H) 3,65 (dd, J=13,4, 7,2 Гц, 1H) 1,37 (s, 9H). ESI-MS (масса/заряд): 340 [M+H]⁺.

(b) (R)-2-((4-Гидроксипиридин-3-ил)амино)-4,5-дигидротиазол-4-карбоновой кислоты гидрохлорид (25a)

N-(*трет*-Бутоксикарбонил)-S-(оксазоло[4,5-с]пиридин-2-ил)-L-цистеин (**24**) (120 мг, 0,35 ммоль) суспендировали в 4 н. растворе HCl/1,4-диоксан (10 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Затем летучие вещества удаляли и остаток обрабатывали диэтиловым эфиром (10 мл). Полученный осадок фильтровали и очищали посредством флэш-хроматографии с обращенной фазой с применением градиентного элюирования от H₂O до H₂O/MeCN (75:25) с получением (R)-2-((4-гидроксипиридин-3-ил)амино)-4,5-дигидротиазол-4-карбоновой кислоты гидрохлорида (**25a**) (45 мг, выход 46%). 300 МГц ¹H-ЯМР (D₂O, ppm): 8,25 (d, J=1,6 Гц, 1H) 7,98 (dd, J=7,3, 1,6 Гц, 1H) 6,77 (d, J=7,3 Гц, 1H) 4,99-4,89 (m, 1H) 4,01 (dd, J=11,6, 9,1 Гц, 1H) 3,80 (dd, J=11,6, 4,5 Гц, 1H). ESI-MS (масса/заряд): 240 [M+H]⁺.

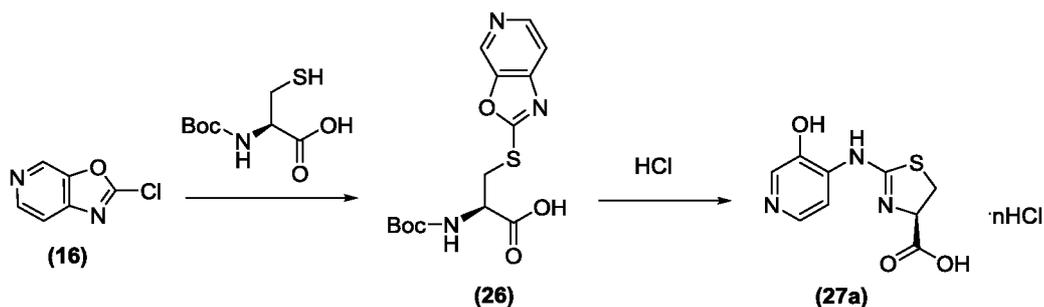


Схема 10

Пример 11. (R)-2-(3-Гидроксипиридин-4-иламино)-4,5-дигидротиазол-4-карбоновой кислоты гидрохлорид (27a)

(a) *N*-(*трет*-Бутоксикарбонил)-*S*-(оксазоло[5,4-с]пиридин-2-ил)-*L*-цистеин (11с)

(*трет*-Бутоксикарбонил)-*L*-цистеин (143 мг, 0,52 ммоль) и 2-хлороксазоло[5,4-с]пиридина гидрохлорид (16) (100 мг, 0,65 ммоль) суспендировали в THF (10 мл) и охлаждали до -20°C . После охлаждения добавляли DIPEA (280 мкл, 1,62 ммоль) и обеспечивали достижение смеси комнатной температуры (2 часа). По истечении этого времени добавляли 5% раствор KHSO_4 (7 мл) и полученную в результате суспензию экстрагировали с помощью EtOAc (3 x 20 мл). Объединенные органические экстракты промывали водой (30 мл), затем соевым раствором (20 мл) и высушивали над твердым безводным Na_2SO_4 . Продукт очищали посредством флэш-хроматографии с применением элюента от CH_2Cl_2 до $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (70:30) с получением *N*-(*трет*-бутоксикарбонил)-*S*-(оксазоло[5,4-с]пиридин-2-ил)-*L*-цистеина (26) (120 мг, выход 68%). 300 МГц ^1H -ЯМР (DMSO- d_6 , ppm): 8,91 (d, $J=0,9$ Гц, 1H) 8,47 (d, $J=5,3$ Гц, 1H) 7,66 (dd, $J=5,3, 0,9$ Гц, 1H) 6,35-6,24 (m, 1H) 3,98-3,90 (m, 1H) 3,84 (dd, $J=12,3, 5,0$ Гц, 1H) 3,63 (dd, $J=12,3, 6,2$ Гц, 1H) 1,32 (s, 9H). ESI-MS (масса/заряд): 340 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

(b) (R)-2-(3-Гидроксипиридин-4-иламино)-4,5-дигидротиазол-4-карбоновой кислоты гидрохлорид (27a)

N-(*трет*-Бутоксикарбонил)-*S*-(оксазоло[5,4-с]пиридин-2-ил)-*L*-цистеин (26) (220 мг, 0,65 ммоль) обрабатывали с помощью 4 н. раствора HCl/1,4-диоксан с применением процедуры, описанной для соединения (12a), с получением (R)-2-(3-гидроксипиридин-4-иламино)-4,5-дигидротиазол-4-карбоновой кислоты гидрохлорида (27a) (83 мг, выход 46%). 300 МГц ^1H -ЯМР (DMSO- d_6 , ppm): 11,5-9,3 (br s, 2H) 8,03 (s, 1H) 7,90 (d, $J=5,3$ Гц, 1H) 7,62-7,42 (m, 1H) 4,94-4,76 (m, 1H) 3,62 (dd, $J=11,1, 8,6$ Гц, 1H) 3,50 (dd, $J=11,1, 5,9$ Гц, 1H). ESI-MS (масса/заряд): 240 $[\text{M}+\text{H}]^+$; температура плавления: (с разл.) 191°C .

Пример 12. Ингибирование SIN1-опосредованного пероксинитритного окисления люминола

Люминол-подобные соединения, такие как L-012, представляют собой хемилюминесцентные зонды, которые окисляются в присутствии ROS и RNS, таких как пероксинитрит. В данном анализе L-012 подвергают окислению путем добавления 3-морфолино-сиднонимина (SIN-1) – известного средства, обеспечивающего образование пероксинитрита. Люминесцентное излучение прямо пропорционально концентрации SIN-1. Соединения оценивали с точки зрения их способности нейтрализовать/удалять/расщеплять пероксинитрит за счет блокирования увеличения индуцированной пероксинитритом хемилюминесценции. Концентрации соединения, обуславливающего 50%-е ингибирование люминесцентного сигнала (IC_{50} -значения), рассчитывали посредством проведения испытания соединений при различных концентрациях в двух параллельных измерениях. В режиме скрининга повторяли построение кривой зависимости «концентрация-ответ» с определением значения IC_{50} , если наиболее низкая концентрация соединения не достигала приблизительно 70-100% контрольного значения.

Протокол анализа L-012

Исходный раствор (10 мМ) соединений готовили в 100% DMSO. Из исходного раствора готовили испытуемые растворы соединений с концентрациями 100, 30, 10, 3 и 1 мкМ в забуференном фосфатом растворе (PBS, pH = 8,5) (конечная концентрация соединений составляет 10, 3, 1, 0,3, 0,1 мкМ). После исходного измерения соединений с концентрацией 10 мкМ строили кривую зависимости «концентрация-ответ» с определением IC_{50} для активных соединений (когда ингибирование нормы образования пероксинитрита соединений с концентрацией 10 мкМ на 50% превышало контроль).

К белому полистиролу, нестерильный 96-луночный планшет (Thermo Scientific NUNC™ 96 MICROWELL™ White Polystyrene Plates#447796), добавляли следующие растворы:

- 10 мкл SIN-1, 2 мМ в 100% растворе DMSO (конечная концентрация SIN-1 – 100 мкМ, конечный объем DMSO – 5%);
- 190 мкл L012 +/- испытуемое соединение в забуференном фосфатом растворе (PBS, pH = 8,5) (конечная концентрация L012 – 100 мкМ).

Сигнал люминесценции записывали посредством мультимодального считывающего устройства для микропланшетов Hidex Sense (Hidex) при 30°C в течение

30 мин., при этом с измерением каждые 60 с и временем интеграции 1 с.

Совокупность данных L-012 и анализ

Значения IC₅₀ рассчитывали с применением двух разных способов; во-первых, путем измерения значений угла наклона наиболее крутого линейного участка кинетического профиля в течение первых 5 мин. (в виде % от контроля) и, во-вторых, путем измерения максимальной люминесценции в момент времени, соответствующий 30 мин. (в виде % от контроля). Значения IC₅₀ прошедших испытание соединений рассчитывали с применением пакета программного обеспечения GraphPad Prism 5,0.

Соединения, характеризующиеся IC₅₀ >10 мкМ (в % образцов. PN или в % поглощ. люминола за 30 мин.), считали неактивными в данных анализах.

Таблица 1. Ингибирование образования пероксинитрита из SIN1 и ингибирование сигнала SIN1-люминол соединениями по настоящему изобретению

№ соед.	Образов. пероксинитрит (% контроля, 10 мкМ)	IC₅₀ (мкМ) (% образцов. PN)	IC₅₀ (мкМ) (% поглощ. люминола за 30 мин.)
Ресвератрол	1	0,41	0,2
4a	0	0,26	1,8
5a	0	0,17	1,6
7a	0	0,17	1,8
8a	0	0,23	2,1
12a	82	>10	>10
17a	75	>10	>10
18a	77	>10	>10
22a	96	>10	>10
23a	67	>10	>10
25a	111	>10	>10
27a	61	>10	>10

Пример 13. Ингибирование опосредованной пероксинитритом цитотоксичности

ATPlite представляет собой систему мониторинга аденозинтрифосфата (АТФ) на основе люциферазы светлячка. Мониторинг АТФ применяли в качестве количественной

оценки жизнеспособности клеток PC12, поскольку он присутствует во всех метаболически активных клетках, и его концентрация очень быстро понижается по мере того, как клетки подвергаются некрозу и апоптозу. ATPlite основана на выработке света, испускаемого в ходе реакции АТФ и D-люциферина в присутствии люциферазы. Показатель излучаемого света пропорционален концентрации АТФ. Соединения по настоящему изобретению оценивали с точки зрения их способности ингибировать индуцированную SIN-1 клеточную токсичность. Ингибирующие концентрации, значения IC₅₀, рассчитывали путем испытания соединений по настоящему изобретению в различных концентрациях и усреднения значений IC₅₀ с двух планшетов.

Получение клеток

Всю работу с клетками проводили в ламинарном боксе для работы с клеточными культурами в стерильной среде. В день 1 клетки феохромоцитомы крысы (PC12) отделяли от колб T75 с помощью 0,25% трипсина/EDTA в течение примерно 2 минут. Клетки собирали путем добавления в каждую колбу 10 мл среды F12K и сбора клеток в стерильную коническую пробирку объемом 15 мл. Оттуда отбирали 10 мкл клеток и помещали в 90 мкл трипанового синего в микроцентрифужной пробирке на 1,5 мл. Это соответствовало фактору разбавления 10. Содержимое микроцентрифужной пробирки подвергали кратковременному перемешиванию на вортексе и на одну сторону гемоцитометра добавляли 10 мкл. Клетки подсчитывали в 4 больших угловых квадрантах гемоцитометра под инвертированным микроскопом с 10X увеличением и вычисляли среднее значение 4 квадрантов. Голубые клетки не подсчитывали, поскольку такие клетки представляли собой нежизнеспособные клетки. Определяли количество клеток, присутствующих в 1 мл среды, с применением следующего уравнения: клетки/мл = (количество подсчитанных клеток / количество квадратов, в которых проводили подсчет) x 10⁴ x фактор разбавления. (Например: 2,5 x 10⁶ клетки/мл = (100 клеток / 4 квадрата) x 10000 x 10). Собранные клетки разбавляли в среде F12K с высоким содержанием сыворотки (10% лошадиной сыворотки, 5% фетальной бычьей сыворотки, 1% смеси пенициллина и стрептомицина), так что в 1 мл среды присутствовало 300000 клеток. Отсюда отбирали 100 мкл клеток в среде и добавляли в стерильный, покрытый коллагеном 96-луночный планшет с прозрачным дном (30000 клеток/луночка). Обеспечивали присоединение клеток в течение ночи при 37°C, 5% CO₂.

Ингибирование опосредованной пероксинитритом цитотоксичности - протокол

Всю работу с клетками проводили в ламинарном боксе для работы с клеточными культурами в стерильной среде. В день 2 из каждого планшета удаляли среду и заменяли

на 100 мкл F12K с низким содержанием сыворотки (1% лошадиной сыворотки, 1% смеси пенициллина и стрептомицина). Для проверки зависимости «концентрация-ответ» соединений по настоящему изобретению готовили серийные разведения таких соединений, от 5 мМ до 0,02 мМ, в PBS. Каждый разбавленный раствор (объемом 2 мкл) добавляли в соответствующие лунки в четырех повторностях. Испытуемые соединения инкубировали на клетках при 37°C перед добавлением 2 мкл 50 мМ SIN-1. Затем клетки инкубировали в течение ночи при 37°C.

В день 3 10,25 мл буфера ATPlite добавляли в 1 флакон раствора лиофилизированного субстрата (система для люминесцентного анализа для обнаружения АТФ с применением ATPlite 1 step (Perkin Elmer, № 6016731)). В каждый планшет добавляли 100 мкл/лунка лиофилизированного раствора и смешивали на орбитальном шейкере для планшетов в течение 2 мин. при 250 об./мин. Данные планшетов считывали в течение 5 мин. с применением FlexStation3 в режиме люминесценции.

Анализ данных на основе клеток

Записывали сигнал люминесценции посредством FlexStation3 и рассчитывали процент контроля. Лунки, содержащие только клетки, применяли для расчета 100% контроля, а лунки, содержащие только SIN-1, применяли для расчета 0%. Остальные данные наносили на график в виде % от контроля путем вычитания среднего значения контролей, представляющих собой SIN-1, и деления на значение 100% контроля.

Пример 14. Модель гиперчувствительности к боли, вызванной фактором роста нервов (NGF) или интерлейкином 6 (IL6)

Все поведенческие исследования проводили с применением самцов мышей C57Bl6 (Taconic Laboratories) весом от 20 до 25 граммов. Мышей использовали в поведенческих экспериментах, начинающихся через одну неделю после их прибытия. Животных содержали с 12-часовым циклом света/темноты, при этом корм и вода были доступны *ad libitum*.

Мышей помещали в акриловые ящики с дном, выполненным из проволочной сетки, и позволяли им свыкнуться в течение 1 часа. После того как до проведения обработки были записаны пороговые значения воспринимаемого механического раздражения, животным вводили внутривидовые инъекции NGF (50 нг, Millipore, Биллерика, Массачусетс) или IL6 (0,1 нг, R&D Systems) в стерильном 0,9% физиологическом растворе объемом 25 мкл. Для механической стимуляции подошвенной поверхности левой задней лапы применяли калиброванные нити фон Фрея (Stoelting) и

рассчитывали пороговые значения отдергивания с помощью способа «вверх-вниз» (Chaplan, *et al.*, 1994, *J. Neurosci. Methods* 53:55-63). Пороговые значения отдергивания лапы измеряли через 1 ч., 3 ч., 24 ч., 48 ч. и 72 ч. после инъекции. Измерения по шкале гримас мышей проводили на основании видеозаписей, снятых через 1 ч., 3 ч. и 24 ч. после инъекции ранее описанных соединений (Langford, *et al.*, 2010, *Nature Methods* 7:447-449). Для проведения исследования применяли мышиную модель «гипералгезического прайминга», изначально разработанную Levine и его коллегами (для обзора см. Reichling, *et al.*, 2009, *Trends Neurosci.* 32:611-618) и адаптированную для мышей (Asiedu, *et al.*, 2011, *J. Neurosci.* 31:6646-6653). Для оценки гипералгезического прайминга за исходные данные у животных принимали пороговые значения воспринимаемого механического раздражения после восстановления от обусловленной NGF или IL6 гиперчувствительности к механическому раздражению, а затем в левую заднюю лапу вводили путем инъекции 100 нг простагландина E₂ (PGE₂, Cayman Chemical, Анн-Арбор, Мичиган, США) в стерильном 0,9% растворе NaCl объемом 25 мкл. После инъекции PGE₂ снова измеряли пороговые значения отдергивания лапы через 1 ч., 3 ч. и 24 ч. после инъекции PGE₂. Измерения по шкале гримас мышей проводили на основании видеозаписей, снятых через 1 ч., 3 ч. и 24 ч. после инъекции соединений. Введение доз активатора АМПК проводили в объеме 25 мкл 0,9% стерильного физиологического раствора для внутривенных инъекций или в 0,5% гидроксипропилметилцеллюлозе плюс 0,1% полисорбате-80 (оба препарата от Sigma, Сент-Луис, Миссури, США) в сверхчистой H₂O в общем объеме 200 мкл через пероральный зонд.

Для исследователей, измеряющих пороговые значения механического отдергивания или оценивающих выражения «лица» мышей, условиях эксперимента всегда были замаскированы. Мыши были рандомизированы в группы исследователем, работающим с замаскированными данными, при этом мышей из отдельных групп никогда не содержали вместе (например, домашние клетки всегда перемешивали между экспериментальными группами).

Подошвенный разрез и поведенческое испытание До проведения операции у всех животных оценивали пороговые значения отдергивания лапы. Для данного исследования применяли мышиную модель боли, испытываемой при разрезе (Banik, *et al.*, 2006, *Anesthesiology* 105:1246-1253). Проводили 5 мм продольный разрез лезвием №11 через кожу, фасцию и мышцу подошвенной части задней лапы у крыс, анестезированных изофлураном. Имитационные контроли подвергали такой же процедуре, но без разреза. На кожу накладывали 2 шва шелковой нитью толщиной 5 мм. Животным вводили

внутриподошвенную инъекцию ресвератрола или среды-носителя в области возле разреза в указанные моменты времени после разреза. Животным давали возможность восстановиться в течение 24 ч. и затем измеряли пороговые значения отдергивания лапы через 24 ч., 48 ч., 72 ч. и 5 дн., 7 дн., 9 дн., 11 дн. и 13 дн. после операции. Измерения по шкале гримас проводили через 24 ч. и 48 ч. после разреза на основании видеозаписей, снятых в указанные моменты времени, наблюдателем, работающим с замаскированными данными. Для экспериментов по гипералгезическому праймингу животным проводили внутриподошвенную инъекцию PGE2 (100 нг/25 мкл) через 28 дней после разреза или имитационных процедур. Пороговые значения отдергивания лапы снова измеряли через 1 ч., 3 ч. и 24 ч. после инъекции PGE2. В данные моменты времени также проводили измерения по шкале гримас на основании видеозаписей, снятых и оцененных наблюдателями, работающими с замаскированными данными.

Пример 15. Мышиная модель щадящего повреждения нерва (SNI) для модели нейропатической боли

Обусловленная операцией нейропатическая боль и поведенческое испытание

Использовали самцов мышей (20-25 г) или самцов крыс линии Sprague-Dawley (250-300 г). Все процедуры на животных были одобрены Институциональным комитетом по содержанию и использованию животных при Техасском университете в Далласе и соответствовали руководствам Международной ассоциации по изучению боли. До проведения операции у всех животных оценивали пороговые значения механического отдергивания (Chaplan, *et al.*, 1994, *J. Neurosci. Methods* 53:55-63). Во время операции животных анестезировали с помощью газовой анестезии изофлураном и удерживали на грелке во время операции. Мышам и крысам давали возможность восстановиться в клетке с подогревом в течение часа после операции. Во избежание заражения всем животным после операции вводили антибиотики. Щадящее повреждение нерва (SNI) проводили на мышах, как описано ранее (Bourquin, *et al.*, 2006, *Pain* 122:14 e11-14). Седалищный нерв данных мышей обнажали на уровне середины бедра и его ответвления – общий малоберцовый и большеберцовый нерв – выделяли, лигировали и отрезали. Икроножный нерв оставляли неповрежденным. Вышележащую мышцу затем покрывали кожей, которую зашивали, накладывая швы. Лигатуру спинномозгового нерва (SNL) проводили на крысах путем тугого лигирования L5- и L6-спинальных нервов, как описано Kim & Chung, 1992, *Pain* 50:355-363.

В данном случае делали надрезы кожи над позвоночником и обнажали L5 и L6

DRG для раскрытия спинномозговых нервов. Спинномозговые нервы лигируют и отрезают, а кожу затем зашивают. Имитационных контрольных животных подвергают такой же операции и обращению, что и экспериментальных животных, но без SNL или SNI. Всем животным давали возможность восстановиться в течение 14 дней и все испытания начинали через 14 дней после операции. После повреждения нервов использовали только тех животных, у которых ко дню 14 после операции развивалось отдергивание лапы с пороговыми значениями, составляющими менее 1 г для SNI и менее 4,7 г для SNL. Животных помещали в акриловые ящики с дном, выполненным из проволочной сетки, и позволяли им свыкнуться в течение 1 часа. Перед введением лекарственного средства регистрировали пороговые значения воспринимаемого механического раздражения и животным проводили внутрибрюшинное введение или введение через пероральный зонд АМПК-активирующих испытуемых соединений или среды-носителя. Для механической стимуляции подошвенной поверхности левой задней лапы применяли калиброванные нити фон Фрея (Stoelting, Вуд-Дейл, Иллинойс) и рассчитывали пороговые значения отдергивания с помощью способа «вверх-вниз» (Chaplan, *et al.*, 1994, J. Neurosci. Methods 53:55-63).

Пример 16. Влияние соединений по настоящему изобретению на капсаицин-индуцированную гипералгезию

Перед внутripодошвенным введением капсаицина крысам вводили соединения по настоящему изобретению и измеряли значения латентного периода отдергивания. Соединения по настоящему изобретению могут предупреждать развитие гипералгезических болевых состояний, вызываемых капсаицином, причем модель гипералгезии хорошо известна специалистам в данной области техники.

Пример 17. Влияние соединений по настоящему изобретению на гипералгезию, обусловленную разрезом (профилактика)

Прежде чем проводить внутripодошвенный разрез крысам вводили соединения по настоящему изобретению. Среду-носитель, эталонное соединение (например, индометацин, цефекоксиб, напроксен) или соединения по настоящему изобретению вводили по завершении проведения хирургического разреза и значения латентного периода измеряли спустя 24 часа (момент времени 0) и через 30 мин. и 60 мин. после этого. Затем через 48 ч. и 72 ч. таким же образом проводили определение значений латентного периода. Соединения по настоящему изобретению могут предупреждать

гипералгезию, возникающую вследствие (хирургического) разреза.

Пример 18. Влияние соединений по настоящему изобретению на гипералгезию, обусловленную разрезом (устранение)

После проведения внутриводоподшвенного разреза крысам вводили соединения по настоящему изобретению (2 ч., 4 ч., 6 ч., 8 ч., 12 ч., 24 ч.). В данные моменты времени вводили среду-носитель, эталонное соединение (например, индометацин, цецекоксиб, напроксен) или соединения по настоящему изобретению. Через 30 мин., 60 мин., 2 ч., 4 ч., 6 ч., 8 ч. и 12 ч. после введения проводили определение значений латентного периода. Соединения по настоящему изобретению могут способствовать устранению гипералгезии, возникающей вследствие (хирургического) разреза.

Пример 19. Влияние соединений по настоящему изобретению на SIN1-индуцированную гипералгезию

SIN1 высвобождает пероксинитрит. Среду-носитель или соединения по настоящему изобретению вводили перед внутриводоподшвенной дозой внутривенного SIN1 (например, 1 мг/кг). Спустя 2 часа измеряли латентный период. Вторую дозу SIN1 (1 мг/кг) вводили через 30 мин. после первого периода испытания и спустя 2 ч. снова измеряли латентный период. SIN1 снова вводили через 30 мин. и спустя 2 ч. снова измеряли латентный период. Соединения по настоящему изобретению могут блокировать развитие гипералгезии, обусловленной (повторным введением дозы) SIN-1 – известного средства, обеспечивающего образование пероксинитрита.

Пример 20. Влияние соединений по настоящему изобретению на модель гипералгезии, вызванную полным адьювантом Фрейнда

Внутриводоподшвенная модель воспалительной боли, вызванной полным адьювантом Фрейнда (FCA), обуславливает поведение, подобное тому, которое наблюдают у пациентов, и широко применяется для оценки новых фармакологических средств лечения (Lam, *et al.*, 2008, J. Ethnopharmacol. 120:44-50).

В данном анализе внутриводоподшвенную инъекцию FCA проводили под анестезией с помощью 2,5-4,0% изофлурана/O₂, подводимых через конусообразную маску. После индукции анестезии место инъекции подготавливали стерильным образом и вводили путем инъекции 100 мкл 50% суспензии FCA. После инъекции животных взвешивали и давали им возможность восстановиться перед возвращением в их домашние клетки.

Латентный период отдергивания лапы в ответ на термический раздражитель оценивали с применением источника теплового излучения (Ugo Basile, Италия), направленного на подошвенную поверхность левой задней лапы (метод Hargreaves; Hargreaves, *et al.*, 1988, Pain 32:77-88). «Задержку» латентного периода устанавливали на 40 с, чтобы избежать повреждения ткани. Пороговые значения отдергивания лапы на неболевой тактильный раздражитель оценивали с применением электронного прибора фон Фрея, с помощью которого прикладывали увеличивающуюся механическую силу к подошвенной поверхности задней лапы. Объем лапы измеряли путем помещения ее в воду и допуская, что плотность ткани равна плотности воды. Исходные значения латентного периода, пороговые значения и объем определяли до инъекции FCA и повторно оценивали спустя 24-72 ч. Положительным контролем был целекоксиб (TRC, Монреаль), а отрицательным контролем была среда-носитель (0,5% метилцеллюлоза, в забуференном фосфатом физиологическом растворе). Соединения по настоящему изобретению вводили (25 мг/кг, в/в; или 3-100 мг/кг, п/о) либо один раз непосредственно перед FCA (профилактическое действие), либо через 24-72 часа после FCA (лечебное действие).

Объем лапы оценивали через 24-72 ч. после введения дозы. Соединения по настоящему изобретению вводили с лечебной целью, при этом поведение или объем лапы оценивали через 30-180 мин. после введения дозы. Целекоксиб (30 мг/кг п/о) выступал в качестве положительного контроля. Внутripодошвенная инъекция 100 мкл FCA в заднюю лапу приводила к развитию термической гипералгезии, тактильной аллодинии (что оценивали с помощью электронного устройства фон Фрея) и отека, на что указывали пониженное значение латентного периода в ответ на болевой термический раздражитель, пониженное пороговое значение в ответ на неболевой тактильный раздражитель и увеличение объема лапы. Соединения по настоящему изобретению, введенные с профилактической целью, предупреждали развитие термической гипералгезии и тактильной аллодинии.

Внутripодошвенная инъекция 100 мкл FCA в заднюю лапу приводила к развитию термической гипералгезии, тактильной аллодинии (что оценивали с помощью раздражителей фон Фрея) и отека, на что указывали пониженное значение латентного периода в ответ на болевой термический раздражитель, пониженное пороговое значение в ответ на неболевой тактильный раздражитель и увеличение объема лапы. Соединения по настоящему изобретению, введенные с профилактической целью, предупреждали развитие термической гипералгезии и тактильной аллодинии.

Пример 21. Влияние соединений по настоящему изобретению на гипералгезию и отек, индуцированные внутриводошвенным введением каррагинана

Модель острой воспалительной боли, вызванной внутриводошвенным введением каррагинана, у крыс приводит к поведению, подобному тому, которое наблюдается у пациентов, и широко применяется для оценки новых фармакологических средств лечения (Whiteside, *et al.*, 2005, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 314:1234-1240).

Для данного анализа латентный период отдергивания лапы в ответ на термический раздражитель оценивали с применением источника теплового излучения (Ugo Basile, Италия), направленного на подошвенную поверхность левой задней лапы (метод Hargreaves). «Задержку» латентного периода устанавливали на 40 с, чтобы избежать повреждения ткани. Объем лапы измеряли путем помещения ее в воду и допуская, что плотность ткани равна плотности воды. Исходные значения латентного периода определяли до введения каррагинана и повторно оценивали спустя 4 ч. Соединения по настоящему изобретению или среда-носитель вводили (10 и 30 мг/кг, п/о) через 3 ч. после каррагинана (лечебное действие) и оценивали поведение спустя 1 ч. Кроме того, соединения по настоящему изобретению вводили за 15 минут до каррагинана (профилактическое действие) и оценивали поведение через 4 ч. после введения каррагинана. Индометацин (положительный контроль, 30 мг/кг п/о) вводили перед каррагинаном и оценивали поведение через 4 ч. после введения каррагинана.

Внутриводошвенную инъекцию каррагинана проводили под анестезией с помощью 2,5-4,0% изофлурана/O₂, подводимых через конусообразную маску. После индукции анестезии место инъекции подготавливали стерильным образом и вводили путем инъекции 50 мкл 2% λ-каррагинана. После инъекции животных взвешивали и давали им возможность восстановиться перед возвращением в их домашние клетки.

Положительным контролем был индометацин (Sigma, Сент-Луис), а отрицательным контролем была среда-носитель (0,5% метилцеллюлоза). На момент введения дозы самцы крыс линии Sprague-Dawley (Harlan, II) весили 250-300 г. Прибор Hargreaves получали от Ugo Basile, Италия, а λ-каррагинан получали от Sigma, Сент-Луис.

Внутриводошвенная инъекция 50 мкл каррагинана в заднюю лапу приводила к развитию термической гипералгезии и отека, на что указывали пониженное значение латентного периода в ответ на болевой термический раздражитель и увеличение объема лапы.

Соединения по настоящему изобретению могут в значительной степени предупреждать либо каррагинан-индуцированный отек, либо термическую гипералгезию.

При введении дозы индометацина (30 мг/кг п/о), представляющего собой положительный контроль, с профилактической целью он обеспечивает получение статистически значимого показателя предупреждения как термической гипералгезии, так и отека.

Пример 22. Влияние соединений по настоящему изобретению на аллодинию в крысиной модели лигатуры спинномозгового нерва (SNL)

Модель нейропатической боли, вызванной лигатурой спинномозгового нерва (SNL), у крыс приводит к поведению, подобному тому, которое наблюдают у пациентов (Kim & Chung, 1992, Pain 50(3):355-63), и широко применяется для оценки новых фармакологических средств лечения (Sindrup & Jensen, 1999, Pain 83(3):389-400). Соединения по настоящему изобретению оценивали с точки зрения их способности устранять или предупреждать развитие тактильной аллодинии в крысиной модели нейропатической боли.

Положительным контролем был габапентин (Toronto Research Chemicals, Канада). Отрицательным контролем была среда-носитель (0,5% метилцеллюлоза; 2-гидроксипропил-бета-циклодекстрин). На момент введения дозы самцы крыс линии Sprague-Dawley (Harlan, 11) весили 250-300 г. Нити фон Фрея получали от Stoelting, Иллинойс, а шелковую нить размером 7-0, викриловый шовный материал размером 4-0 получали от Ethicon, Нью-Джерси.

Хирургическую процедуру проводили под анестезией с помощью 2,5-4,0% изофлурана/O₂, подводимых через конусообразную маску, и поддерживали анестезию на протяжении всей операции. После индукции анестезии место разреза выбривали и подготавливали стерильным образом. Выполняли срединный разрез, удаляли поперечный отросток LS и туго лигировали спинномозговые нервы LS с помощью материала, представляющего собой шелковую хирургическую нить размером 7-0. Рану послойно зашивали с помощью викрилового шовного материала размером 4-0. Крыс, выступающих в качестве имитационных контролей, подвергали идентичной процедуре, однако, на спинномозговом нерве не проводили манипуляций или лигатуры. После операции животных взвешивали и давали им возможность восстановиться перед возвращением в их домашние клетки.

Влияние соединений по настоящему изобретению на тактильную аллодинию, индуцированную повреждением нерва, изучали с применением нитей фон Фрея через 1-3 недели после тугого лигирования спинномозгового нерва LS. Пороговые значения воспринимаемого тактильного раздражения оценивали с применением ряда

калиброванных монопонтий фон Фрея (Stoelting, Вуд-Дейл, Иллинойс). Оценочный показатель тактильной аллодинии измеряли как пороговое значение отдергивания задней лапы, при котором обеспечивалась 50% вероятность отдергивания при применении способа «вверх-вниз». Пороговые значения оценивали перед операцией, и их повторно оценивали через 1-3 недели после операции с SNL. Крысам вводили либо однократно большую дозу испытуемого препарата (30 мг/кг) в день операции, либо ежедневно (10 и 50 мг/кг) в дни 1-5 после операции или ежедневно (30 мг/кг) в дни 1-5 после операции. Снова оценивали пороговые значения воспринимаемого тактильного раздражения через 1 и 3 ч., 3 и 5 ч. или один раз в неделю после введения. Подключали животных, обработанных средой-носителем, и в качестве положительного контроля применяли габапентин (100 мг/кг, в/б). Количество животных на группу составляло 8.

Лигатура спинномозгового нерва приводила к развитию тактильной аллодинии, на что указывали пониженные пороговые значения отдергивания лапы в ответ на неболевой тактильный механический раздражитель, через 3-4 недели после операции. При использовании животных не натошак соединения по настоящему изобретению могут обеспечивать получение статистически значимого отличия от животных, обработанных средой-носителем. В отдельных экспериментах габапентин (100 мг/кг в/б), представляющий собой положительный контроль, систематически обеспечивал получение статистически значимого показателя устранения аллодинии.

Пример 23. Влияние соединений по настоящему изобретению на латентный период до падения из ускоряющегося стержня в анализе атаксии, проводимом с помощью прибора «ротарод»

Атаксия представляет собой распространенную клиническую проблему, связанную с действующими на ЦНС активными соединениями, и может часто искажать толкование эффективности в доклинических моделях боли. Анализ атаксии с помощью прибора «ротарод» широко применяли для оценки предрасположенности новых фармакологических средств лечения к побочным эффектам (Jones & Roberts, 1968, J. Pharm. Pharmacol. 20:302-04).

Оценивали влияние соединений по настоящему изобретению по действию на латентный период до падения из ускоряющегося стержня в анализе атаксии у крыс, проводимом с помощью прибора «ротарод». Положительным контролем был галоперидол (Sigma, Сент-Луис), а отрицательным контролем была среда-носитель (которая представляла собой гидроксипропилметилцеллюлозу и 15% DMA, 65% PEG300, и 20%

D5W для галоперидола).

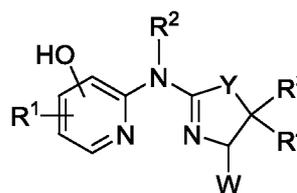
На момент введения дозы самцы крыс линии Sprague-Dawley (Harlan, Иллинойс) весили 250-300 г. Прибор «ротарод» получали от ИТС, Калифорния. Для изучения возможного влияния соединений по настоящему изобретению на двигательную деятельность, крыс подвергали испытанию на ускоряющемся стержне прибора «ротарод» (ИТС, Калифорния). В данном анализе крыс помещали на прибор «ротарод», работающий со скоростью, установленной для ускорения от 4 до 40 об./мин. в течение 300 с. Максимальное время, проводимое на приборе «ротарод», устанавливали на 300 секунд. С крысами проводили два тренировочных испытания с учетом времени (результаты усредняли для получения отчетного исходного значения) в первый день, затем спустя 24 ч. крысам вводили соединение по настоящему изобретению (30, 100 и 300 мг/кг, п/о), галоперидол (3 мг/кг, п/о) или среду-носитель. Латентный период до падения оценивали через 1 ч. после введения лекарственного средства, что соответствовало примерно $T_{\text{макс}}$ для соединений по настоящему изобретению при пероральном введении крысам.

Латентный период до падения увеличивался во всех группах от исходного значения до значений, отображающих действие после введения лекарственного средства; показатели улучшались при повторных запусках на приборе «ротарод». Соединение по настоящему изобретению (30, 100 и 300 мг/кг, п/о) не обеспечивало значительного уменьшения латентного периода до падения в анализе, проводимом с помощью прибора «ротарод», через 1 ч. после введения дозы по сравнению с животными, обработанными с помощью среды-носителя. Напротив, галоперидол (3 мг/кг, п/о), представляющий собой положительный контроль, приводил к значительным двигательным нарушениям через 1 ч. после введения.

Пронумерованные варианты осуществления

Далее представлены иллюстративные варианты осуществления, нумерация которых не должна рассматриваться как обозначающая уровни важности.

Вариант осуществления 1 предусматривает соединение формулы (I) или его соль,



сольват, энантиомер, диастереоизомер или таутомер:

(I), где:

Y выбран из группы, состоящей из S, O, NH, NR и CH₂;

R¹ выбран из группы, состоящей из H, C₁-C₆алкила, C₃-C₈циклоалкила, C₁-

C₆алкенила, C₁-C₆алкинила, арила, арилалкила, гетероарилалкила и гетероарила, где алкильная, циклоалкильная, алкенильная, алкинильная, арильная, арилалкильная, гетероарилалкильная или гетероарильная группа является независимо необязательно замещенной;

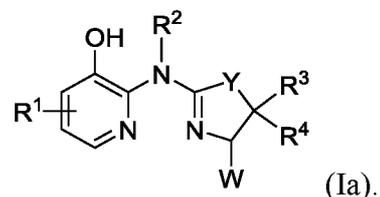
R² выбран из группы, состоящей из H, -C(=O)H, -C(=O)-R и -CH₂-OR;

R³ и R⁴ независимо выбраны из группы, состоящей из H и необязательно замещенного C₁-C₆алкила, или R³ и R⁴ могут быть объединены с образованием C₁-C₆алкилена;

W выбран из группы, состоящей из H, C₁-C₆алкила, C₃-C₈циклоалкила, C₁-C₆алкокси, C₁-C₆гидроксиалкила, -CHO, -C(=O)OR, -C(=O)NRR, циано, гидрокси, арила и гетероарила, где алкильная, алкокси-, циклоалкильная, арильная или гетероарильная группа является независимо необязательно замещенной, и где каждый вариант R независимо представляет собой H, C₁-C₆алкил и C₃-C₈циклоалкил; и

каждый вариант R независимо выбран из группы, состоящей из C₁-C₆алкила и C₃-C₈циклоалкила.

Вариант осуществления 2 предусматривает соединение по варианту осуществления



1, которое представляет собой соединение формулы (Ia):

Вариант осуществления 3 предусматривает соединение по любому из вариантов осуществления 1-2, где R² представляет собой H.

Вариант осуществления 4 предусматривает соединение по любому из вариантов осуществления 1-3, где Y представляет собой S.

Вариант осуществления 5 предусматривает соединение по любому из вариантов осуществления 1-4, где W выбран из группы, состоящей из H, C₁-C₆гидроксиалкила, -CHO, -C(=O)OR и -C(=O)NRR, где алкильная, алкокси-, циклоалкильная, арильная или гетероарильная группа является независимо необязательно замещенной, и где каждый вариант R независимо представляет собой H, C₁-C₆алкил и C₃-C₈циклоалкил.

Вариант осуществления 6 предусматривает соединение по любому из вариантов осуществления 1-5, где R³ и R⁴ независимо выбраны из группы, состоящей из H и C₁-C₆алкила.

Вариант осуществления 7 предусматривает соединение по любому из вариантов осуществления 1-6, которое выбрано из группы, состоящей из (R)-2-(3-гидроксипиридин-

2-иламино)-5,5-диметил-4,5-дигидротиазол-4-карбоновой кислоты; (*S*)-2-(3-гидроксипиридин-2-иламино)-5,5-диметил-4,5-дигидротиазол-4-карбоновой кислоты; (*R*)-2-((3-гидроксипиридин-2-ил)амино)-4,5-дигидротиазол-4-карбоновой кислоты; (*S*)-2-((3-гидроксипиридин-2-ил)амино)-4,5-дигидротиазол-4-карбоновой кислоты и их солей, сольватов, энантиомеров, диастереоизомеров или таутомеров.

Вариант осуществления 8 предусматривает фармацевтическую композицию, содержащую соединение по любому из вариантов осуществления 1-6.

Вариант осуществления 9 предусматривает фармацевтическую композицию, содержащую соединение по вариантам осуществления 1-8.

Вариант осуществления 10 предусматривает способ предупреждения, уменьшения или облегчения боли у млекопитающего, при этом способ включает введение млекопитающему терапевтически эффективного количества соединения по любому из вариантов осуществления 1-7.

Вариант осуществления 11 предусматривает способ по варианту осуществления 10, где введение является пероральным, парентеральным, назальным, ингаляционным, внутривенным, подкожным, трансдермальным или энтеральным.

Вариант осуществления 12 предусматривает способ по любому из вариантов осуществления 10-11, где млекопитающее представляет собой человека.

Вариант осуществления 13 предусматривает способ по любому из вариантов осуществления 10-12, где боль является спонтанной болью.

Вариант осуществления 14 предусматривает способ по любому одному из вариантов осуществления 10-12, где боль представляет собой гипералгезию.

Вариант осуществления 15 предусматривает способ по любому из вариантов осуществления 10-12, где боль представляет собой аллодинию.

Вариант осуществления 16 предусматривает способ по любому из вариантов осуществления 10-12, где боль возникает в результате хирургической процедуры.

Вариант осуществления 17 предусматривает способ по варианту осуществления 16, где хирургическая процедура включает удаление зуба мудрости, имплантацию зуба, удаление паховой грыжи, холецистэктомию, увеличение молочной железы, абдоминопластику, вазэктомию, гистерэктомию, имплантацию электрокардиостимулятора и/или лапароскопические методики.

Вариант осуществления 18 предусматривает способ по любому из вариантов осуществления 10-15, где боль возникает в результате травмы, растяжений, перелома костей, ушибов, порезов и/или ожогов.

Вариант осуществления 19 предусматривает способ по любому из вариантов осуществления 10-15 или 18, где боль представляет собой нейропатическую боль.

Вариант осуществления 20 предусматривает способ по любому из вариантов осуществления 10-15 или 18, где боль представляет собой болезненную диабетическую нейропатию.

Вариант осуществления 21 предусматривает способ по любому из вариантов осуществления 10-15 или 18, где боль представляет собой хроническую боль.

Вариант осуществления 22 предусматривает способ по любому из вариантов осуществления 10-15, где боль возникает в результате проявления видов рака, диабета, болезни Паркинсона, болезни Альцгеймера, бокового амиотрофического склероза, рассеянного склероза и/или периферической и/или центральной нейропатий.

Вариант осуществления 23 предусматривает способ по любому из вариантов осуществления 10-15, где боль обусловлена воспалительным заболеванием.

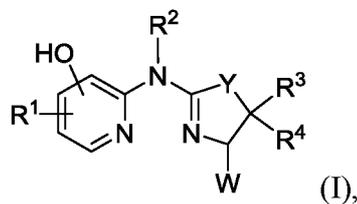
Вариант осуществления 24 предусматривает способ по варианту осуществления 23, где воспалительное заболевание включает ревматоидный артрит, остеоартрит, волчанку, синдром раздраженного кишечника, вульводинию и/или болезнь Шегрена.

Вариант осуществления 25 предусматривает способ по любому из вариантов осуществления 10-15, где боль обусловлена химиотерапией рака, лучевой терапией рака, инсультом и/или инфарктом миокарда.

Раскрытия всех без исключения патентов, заявок на патент и публикаций, цитируемых в данном документе, тем самым включены в данный документ посредством ссылки во всей их полноте. Несмотря на то, что настоящее изобретение было раскрыто со ссылкой на конкретные варианты осуществления, очевидным является то, что другими специалистами в данной области могут быть разработаны другие варианты осуществления и варианты настоящего изобретения без отклонения от истинной сущности и объема настоящего изобретения. Подразумевается, что прилагаемая формула изобретения предназначена для включения всех таких вариантов осуществления и эквивалентных вариантов.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I) или его соль, сольват, энантиомер, диастереоизомер или таутомер:



где:

Y выбран из группы, состоящей из S, O, NH, NR и CH₂;

R¹ выбран из группы, состоящей из H, C₁-C₆алкила, C₃-C₈циклоалкила, C₁-C₆алкенила, C₁-C₆алкинила, арила, арилалкила, гетероарилалкила и гетероарила, где алкильная, циклоалкильная, алкенильная, алкинильная, арильная, арилалкильная, гетероарилалкильная или гетероарильная группа является независимо необязательно замещенной;

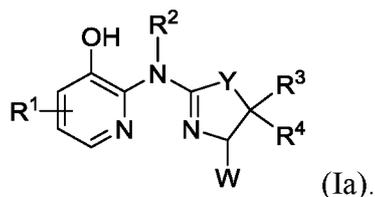
R² выбран из группы, состоящей из H, -C(=O)H, -C(=O)-R и -CH₂-OR;

R³ и R⁴ независимо выбраны из группы, состоящей из H и независимо замещенного C₁-C₆алкила, или R³ и R⁴ могут быть объединены с образованием C₁-C₆алкилена;

W выбран из группы, состоящей из H, C₁-C₆алкила, C₃-C₈циклоалкила, C₁-C₆алкокси, C₁-C₆гидроксиалкила, -CHO, -C(=O)OR, -C(=O)NRR, циано, гидрокси, арила и гетероарила, где алкильная, алкокси-, циклоалкильная, арильная или гетероарильная группа является независимо необязательно замещенной, и где каждый вариант R независимо представляет собой H, C₁-C₆алкил и C₃-C₈циклоалкил; и

каждый вариант R независимо выбран из группы, состоящей из C₁-C₆алкила и C₃-C₈циклоалкила.

2. Соединение по п. 1, которое представляет собой соединение формулы (Ia):



3. Соединение по п. 2, где R² представляет собой H.

4. Соединение по п. 3, где Y представляет собой S.
5. Соединение по п. 4, где W выбран из группы, состоящей из H, C₁-C₆гидроксиалкила, -CHO, -C(=O)OR и -C(=O)NRR, где алкильная, алкокси-, циклоалкильная, арильная или гетероарильная группа является независимо необязательно замещенной, и где каждый вариант R независимо представляет собой H, C₁-C₆алкил и C₃-C₈циклоалкил.
6. Соединение по п. 5, где R³ и R⁴ независимо выбраны из группы, состоящей из H и C₁-C₆алкила.
7. Соединение по любому из пп. 1-6, которое выбрано из группы, состоящей из:
(R)-2-(3-гидрокси-пиридин-2-иламино)-5,5-диметил-4,5-дигидро-тиазол-4-карбоновой кислоты;
(S)-2-(3-гидрокси-пиридин-2-иламино)-5,5-диметил-4,5-дигидро-тиазол-4-карбоновой кислоты;
(R)-2-((3-гидроксипиридин-2-ил)амино)-4,5-дигидротиазол-4-карбоновой кислоты и
(S)-2-((3-гидроксипиридин-2-ил)амино)-4,5-дигидротиазол-4-карбоновой кислоты.
8. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп. 1-6.
9. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по п. 7.
10. Способ предупреждения, уменьшения или облегчения боли у млекопитающего, при этом способ включает введение млекопитающему терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1-7.
11. Способ по п. 10, где введение является пероральным, парентеральным, назальным, ингаляционным, внутривенным, подкожным, трансдермальным или энтеральным.
12. Способ по п. 10, где млекопитающее представляет собой человека.
13. Способ по любому из пп. 10-12, где боль является спонтанной болью.

14. Способ по любому из пп. 10-12, где боль представляет собой гипералгезию.
15. Способ по любому из пп. 10-12, где боль представляет собой аллодинию.
16. Способ по любому из пп. 10-12, где боль возникает в результате хирургической процедуры.
17. Способ по п. 16, где хирургическая процедура включает удаление зуба мудрости, имплантацию зуба, удаление паховой грыжи, холецистэктомию, увеличение молочной железы, абдоминопластику, вазэктомию, гистерэктомию, имплантацию электрокардиостимулятора и/или лапароскопические методики.
18. Способ по любому из пп. 10-12, где боль возникает в результате травмы, растяжений, перелома костей, ушибов, порезов и/или ожогов.
19. Способ по любому из пп. 10-12, где боль представляет собой нейропатическую боль.
20. Способ по любому из пп. 10-12, где боль представляет собой болезненную диабетическую нейропатию.
21. Способ по любому из пп. 10-12, где боль представляет собой хроническую боль.
22. Способ по любому из пп. 10-12, где боль возникает в результате проявления видов рака, диабета, болезни Паркинсона, болезни Альцгеймера, бокового амиотрофического склероза, рассеянного склероза и/или периферической и/или центральной нейропатий.
23. Способ по любому из пп. 10-12, где боль обусловлена воспалительным заболеванием.
24. Способ по п. 23, где воспалительное заболевание включает ревматоидный артрит, остеоартрит, волчанку, синдром раздраженного кишечника, вульводинию и/или болезнь Шегрена.

25. Способ по любому из пп. 10-12, где боль обусловлена химиотерапией рака, лучевой терапией рака, инсультом и/или инфарктом миокарда.