

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(11) 039683

(13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2022.02.28

(21) Номер заявки
201990238

(22) Дата подачи заявки
2017.07.06

(51) Int. Cl. C07F 9/09 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)
A61K 31/422 (2006.01)

(54) ФОСФОРСОДЕРЖАЩИЕ ПРОЛЕКАРСТВА СТИМУЛЯТОРОВ sGC

(31) 62/359,419

(32) 2016.07.07

(33) US

(43) 2019.07.31

(86) PCT/US2017/040809

(87) WO 2018/009596 2018.01.11

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
САЙКЛЕРИОН ТЕРАПЬЮТИКС,
ИНК. (US)

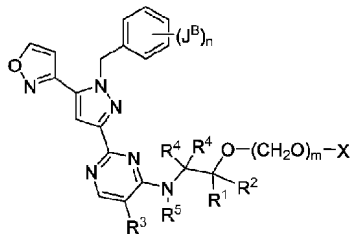
(72) Изобретатель:
Шеппек Джеймс Эдвард, Ренхауэ
Пол Аллан, Мермериан Ара, Барден
Тимоти Клод, Ренни Глен Роберт,
Ийенгар Раджеш Р., Накаи Такаси
(US)

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(56) WO-A2-2014144100
WO-A1-2015106268

K.M. HUTTUNEN ET AL.: "Prodrugs-
from Serendipity to Rational Design",
PHARMACOLOGICAL REVIEWS, vol. 63, no. 3,
1 September 2011 (2011-09-01), pages 750-771,
XP055073805, ISSN: 0031-6997, DOI:10.1124/
pr.110.003459, page 750 - page 751, page 752; table
1, page 754

(57) Изобретение раскрывает соединения формулы I, показанной ниже, или их фармацевтически приемлемые соли, где J^B, n, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, m и X определены в настоящем документе.



Формула I

B1

039683

039683

B1

Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение относится к фосфорсодержащим пролекарствам стимуляторов растворимой гуанилатциклазы (sGC), фармацевтическим составам, содержащим их, и их применению, отдельно или в сочетании с одним или несколькими дополнительными средствами, для лечения различных заболеваний, где заболевания или нарушения представляют собой те, которые получают пользу от стимуляции sGC или от увеличения концентрации оксида азота (NO) и/или циклического гуанозинмонофосфата (сGMP).

Уровень техники изобретения

sGC является основным рецептором для NO in vivo. sGC можно активировать как через NO-зависимый, так и NO-независимый механизмы. В ответ на эту активацию sGC преобразует гуанозин-5'-трифосфат (GTP) во вторичный мессенджер сGMP. Повышенный уровень сGMP, в свою очередь, модулирует активность нисходящих эффекторов, включая протеинкиназы, фосфодиэстеразы (PDE) и ионные каналы.

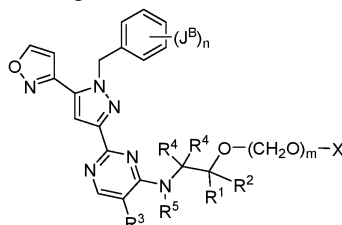
В организме NO синтезируется из аргинина и кислорода различными ферментами-синтазами оксида азота (NOS) и посредством последовательного восстановления неорганических нитратов. Было определено три различные изоформы NOS: индуцибельная NOS (iNOS или NOS II), обнаруженная в активированных клетках макрофагов; конститутивная нейронная NOS (nNOS или NOS I), участвующая в нейротрансмиссии и долгосрочном потенцировании, и конститутивная эндотелиальная NOS (eNOS или NOS III), которая регулирует расслабление гладких мышц и кровяное давление. Экспериментальные и клинические данные свидетельствуют о том, что снижение концентраций или биодоступности NO и/или чувствительности к эндогенно продуцируемому NO способствует развитию заболевания.

NO-независимые, гем-зависимые стимуляторы sGC показали несколько важных отличительных характеристик по сравнению с NO-независимыми, гем-независимыми активаторами sGC. Они включают важнейшую зависимость их активности от наличия редуцированного простерического остатка гема, сильную синергическую активацию фермента, когда он объединен с NO, и стимуляцию синтеза сGMP путем прямой стимуляции sGC, независимо от NO. Бензилиндазольное соединение YC-1 было первым sGC стимулятором, который был идентифицирован. После этого были разработаны дополнительные sGC стимуляторы с повышенной эффективностью и специфичностью в отношении sGC.

Соединения, которые стимулируют sGC NO-независимым способом, предлагают значительные преимущества по сравнению с другими современными альтернативными способами лечения, которые нацелены на aberrantный путь NO. Существует потребность в разработке новых стимуляторов sGC. В частности, существует необходимость в разработке стимуляторов sGC с улучшенной растворимостью и фармацевтическими свойствами, полезных для клинического применения.

Сущность изобретения

В одном варианте осуществления изобретение относится к соединениям формулы I



Формула I,

где X выбран из $-P(O)(OH)_2$, $-P(O)(OH)OM^+$, $-P(O)(O)_2(M^+)_2$ или $-P(O)(O)_2D^{2+}$; где M^+ представляет собой фармацевтически приемлемый одновалентный катион и D^{2+} представляет собой фармацевтически приемлемый двухвалентный катион;

каждый J^B независимо выбран из галогена;

m выбран из 0 или 1;

n выбран из 0, 1, 2, 3 или 4;

R^1 выбран из C_{1-4} алкила, C_{1-4} фторалкила, $-C(O)NH_2$ или водорода;

R^2 выбран из C_{1-4} алкила, C_{1-4} фторалкила или водорода;

или, альтернативно,

R^1 и R^2 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют незамещенное C_{3-7} циклоалифатическое кольцо или незамещенное 3-7-членное гетероциклическое кольцо, содержащее до двух гетероатомов, независимо выбранных из N, O или S;

R^3 выбран из галогена, водорода, $-CN$ или $-NH_2$;

оба R^4 являются одновременно водородом или оба R^4 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют карбонильную группу;

R^5 выбран из метила или водорода.

В другом варианте осуществления изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы I и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый наполнитель или носитель. В другом варианте осуществления изобретение относится к фармацевтической лекарственной

форме, содержащей указанную фармацевтическую композицию.

В другом варианте осуществления изобретение относится к способу лечения заболевания, состояния здоровья или нарушения у субъекта, нуждающегося в этом, включающему введение по отдельности или в комбинированной терапии, терапевтически эффективного количества соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой композиции субъекту; где заболевание или нарушение представляет собой заболевание, которое получает пользу от стимуляции sGC или от увеличения концентрации NO и/или cGMP.

Подробное описание изобретения

Далее будет приведено подробное описание определенных вариантов осуществления настоящего изобретения, примеры которых проиллюстрированы на прилагаемых структурах и формулах. В то время как изобретение будет описано в сочетании с перечисленными вариантами осуществления, следует понимать, что изобретение не ограничивается указанными вариантами осуществления. Напротив, изобретение охватывает все альтернативы, модификации и эквиваленты, которые могут быть включены в объем настоящего изобретения, как это определено формулой изобретения. Настоящее изобретение не ограничивается способами и веществами, описанными в настоящем документе, но включает любые способы и вещества, подобные или эквивалентные описанным в настоящем документе, которые могут быть использованы в практике настоящего изобретения. В случае, если один или более из включенных литературных ссылок, патентов или аналогичных материалов отличаются от или противоречат настоящему описанию, включая, но без ограничения, определенные термины, сроки использования, описанные способы и т.п., настоящее описание имеет приоритет.

Определения и общая терминология

Для целей настоящего изобретения химические элементы идентифицируются в соответствии с Периодической таблицей элементов, CAS версией и Справочником по химии и физике, 75-я ред., 1994 год. Кроме того, общие принципы органической химии описаны в "Organic Chemistry", Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito: 1999, и "March's Advanced Organic Chemistry", 5th Ed., Smith, M.B. and March, J., eds. John Wiley & Sons, New York: 2001, которые включены в настоящее описание во всей своей полноте посредством ссылки.

Выбранные заместители и комбинации, предусмотренные в настоящем описании, являются только такими, которые приводят к образованию стабильных или химически возможных соединений. Такие варианты и комбинации будут очевидны специалистам в данной области и могут быть определены без излишнего экспериментирования.

Термин "стабильный", используемый в настоящем описании, относится к соединениям, которые по существу не изменяются, когда подвергаются воздействию условий, обеспечивающих их получение, обнаружение и в некоторых вариантах осуществления изобретения их восстановление, очистку и использование для одной или более представленных в данном описании целей. В некоторых вариантах осуществления стабильное соединение представляет собой соединение, которое по существу не изменяется при хранении при температуре 25°C или ниже, в отсутствие влаги или других химически реактивных условий, в течение по меньшей мере недели. Химически осуществимое соединение представляет собой соединение, которое может быть получено специалистом в данной области на основании раскрытых здесь сведений, дополненных, при необходимости, соответствующими знаниями в данной области.

Соединение, такое как соединения формулы I или другие соединения, описанные в настоящем документе, может присутствовать в своей свободной форме (например, аморфной форме или в кристаллической форме или в форме полиморфа). При определенных условиях соединения могут также образовывать коформы. Как используется в настоящем описании, термин "коформа" является синонимом термина многокомпонентная кристаллическая форма. Когда один из компонентов в коформе явно передает или теряет протон, полученная коформа называется "солью". Образование соли определяется тем, насколько большая разница в pKa между партнерами, которые образуют смесь. Для целей настоящего раскрытия соединения включают их фармацевтически приемлемые соли, даже если термин "фармацевтически приемлемые соли" явно не указан.

В случае, если изображен и соответствующим образом указан только один изомер, подразумевается, что указанные в данном описании структуры также включают все стереоизомерные (например, энантиомеры, диастереомеры, атропоизомеры и цис-транс-изомеры) формы структуры, например R- и S-конфигурации для каждого асимметричного центра, Ra- и Sa-конфигурации для каждой асимметричной оси, (Z)- и (E)-конфигурации двойной связи, и цис- и транс-конформационные изомеры. Следовательно, отдельные стереохимические изомеры, а также рацематы и смеси энантиомеров, диастереомеров и цис-транс-изомеров (по двойной связи или конформационные) соединений по настоящему изобретению входят в объем настоящего изобретения.

Настоящее изобретение также включает меченные изотопами соединения, которые идентичны тем, что приведены в настоящем описании, при этом один или более атомов заменены атомом, имеющим атомную массу или массовое число, отличное от атомной массы или массового числа, обычно встречающегося в природе. Все изотопы любого конкретного атома или элемента предусмотрены соединениями в объеме настоящего изобретения и их применениями. Примеры изотопов, которые могут быть

включены в соединения по изобретению, включают изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, фосфора, серы, фтора, хлора и йода, такие как ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{13}N , ^{15}N , ^{15}O , ^{17}O , ^{18}O , ^{32}P , ^{33}P , ^{35}S , ^{18}F , ^{36}Cl , ^{123}I и ^{125}I соответственно. Некоторые меченные изотопами соединения по настоящему изобретению (например, меченные ^3H и ^{14}C) используют в анализах соединения и/или распределения в тканевом субстрате. Меченные тритием (т.е. ^3H) и углеродом-14 (т.е. ^{14}C) изотопы могут быть использованы для облегчения их получения и обнаружения. Кроме того, замещение более тяжелыми изотопами, такими как дейтерий (например, ^2H), может давать определенные терапевтические преимущества в результате большей метаболической стабильности (например, увеличение *in vivo* периода полураспада или снижение требований к дозированию) и, следовательно, может быть предпочтительным в некоторых обстоятельствах. Позитрон-излучающие изотопы, такие как ^{15}O , ^{13}N , ^{11}C и ^{18}F , используют при анализах позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) для исследования степени занятости рецептора субстратом. Меченные изотопами соединения по настоящему изобретению могут быть получены по представленным ниже способам, аналогично описанным на схемах и/или примерах ниже в настоящем документе, заменяя немеченный изотопом реагент на меченный изотопом реагентом.

Как используется в настоящем описании, термины "соответствующий" и "подходящий" могут использоваться взаимозаменяемо.

Как используется в настоящем документе, если более одного заместителя предусмотрено одновременно, то каждый из этих заместителей выбирается независимо в каждом случае. Например, если фенил может быть замещен двумя из R^{100} и R^{100} выбран из галогена и метила, то это означает, что каждый R^{100} отдельно выбран из галогена или метила; например один R^{100} может быть фтором, а другой может быть метилом или оба могут быть хлором и т.д.

Группа может быть замещена "до" Z заместителями, где "n" представляет собой целое число. Например, если " Z " имеет значение 3, тогда группа может быть замещена 0, 1, 2 или 3 заместителями. Если не указано иное, каждый из этих " Z " всегда выбирается независимо.

Термин "алкил" (как в "алкильной цепи" или "алкильной группе"), как используется в настоящем описании, относится к насыщенному одновалентному углеводородному радикалу с прямой или разветвленной цепью. C_x -алкил представляет собой алкильную цепь, содержащую x атомов углерода, где x представляет собой целое число, отличное от 0. " C_{x-y} -алкил", где x и y представляют собой два разных целых числа, оба отличных от 0, представляет собой алкильную цепь, содержащую от x до y числа атомов углерода включительно. Например, C_{1-6} -алкил представляет собой алкил, как определено выше, содержащий любое число от 1 до 6 атомов углерода. Примеры алкильных групп включают, но не ограничиваются ими, метил (C_1 -алкил), этил (C_2 -алкил), *n*-пропил (C_3 -алкил), изопропил (C_3 -алкил), *n*-бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, пентил, гексил, гептил, октил и т.п.

Термин "циклоалифатический" относится к кольцевой системе, образованной только атомами углерода и водорода, и которая является полностью насыщенной или которая содержит одну или несколько единиц ненасыщенности, но которая не является ароматической. В одном варианте осуществления термин "циклоалифатический" относится к моноциклическому углеводородному кольцу, содержащему от 3 до 7 атомов углерода (т.е. C_{3-7} -циклоалифатический). Подходящие циклоалифатические группы включают, но не ограничиваясь ими, циклоалкил, циклоалкенил и циклоалкинил. Примеры циклоалифатических групп включают циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклопентенил, циклогексил, циклогексенил, циклогептил, циклогептенил и т.п.

"Циклоалкил", как используется в настоящем документе, относится к циклоалифатической кольцевой системе, которая является полностью насыщенной. В одном варианте осуществления термин "циклоалкил" относится к моноциклическому 3-7-членному насыщенному циклоалифатическому кольцу (т.е. C_{3-7} -циклоалкил).

Подходящие циклоалкильные группы включают, но не ограничиваются ими, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил и т.п.

"Гетероатом" относится к одному или нескольким из кислорода, серы, азота, фосфора или кремния, включая любую окисленную форму азота, серы, фосфора или кремния, кватернизованную форму любого основного азота или замещаемый азот гетероциклического или гетероарильного кольца, например N (как в 3,4-дигидро-2H-пирролиле), NH (как в пирролидиниле) или NR^+ (как в N-замещенном пирролидиниле).

Термин "кольцевой атом" относится к атому, такому как C, N, O или S, который является частью кольца фенильного или гетероарильного кольца. "Замещаемый кольцевой атом" представляет собой кольцевой атом углерода или азота, присоединенный по меньшей мере к одному атому водорода. Водород может быть необязательно заменен подходящей группой заместителей. "Замещаемый кольцевой атом" не включает кольцевые атомы углерода или азота, когда структура изображает, что они уже присоединены к одному или нескольким молекулам, отличным от водорода, и отсутствуют атомы водорода, доступные для замещения. Когда определенное кольцо, группа или цепь необязательно заменяется, следует понимать, что оно может быть заменено в любом или некоторых или всех его заменяемых кольцевых атомах.

Термин "гетероцикл" (как в "гетероциклическом кольце" или "гетероциклической группе"), как используется в настоящем документе, относится к кольцевой системе, в которой один или несколько ато-

мов кольца представляют собой независимо выбранный гетероатом. Гетероциклы являются полностью насыщенными или содержат одну или несколько единиц ненасыщенности, но не являются ароматическими. В некоторых вариантах осуществления гетероцикл может быть моноциклическим кольцом, имеющим 3-7 кольцевых атомов (2-6 атомов углерода и 1-4 гетероатомов). Примеры гетероциклических колец включают, но не ограничиваются ими, следующие моноциклы: 2-тетрагидрофуранил, 3-тетрагидрофуранил, 2-тетрагидротиафенил, 3-тетрагидротиафенил, 2-морфолино, 3-морфолино, 4-морфолино, 2-тиоморфолино, 3-тиоморфолино, 4-тиоморфолино, 1-пирролидинил, 2-пирролидинил, 3-пирролидинил, 1-тетрагидропиперазинил, 2-тетрагидропиперазинил, 3-тетрагидропиперазинил, 1-пиперидинил, 2-пиперидинил, 3-пиперидинил, 1-пиразолинил, 3-пиразолинил, 4-пиразолинил, 5-пиразолинил, 1-пиперидинил, 2-пиперидинил, 3-пиперидинил, 4-пиперидинил, 2-тиазолидинил, 3-тиазолидинил, 4-тиазолидинил, 1-имидазолидинил, 2-имидазолидинил, 4-имидазолидинил, 5-имидазолидинил.

Как используется в настоящем описании, термин "галоген" или "гало" означает F, Cl, Br или I.

Термин "галогеналкил" означает алкил, замещенный одним или несколькими атомами галогена. Например, C₁₋₃галогеналкил может быть представлен -CFHCH₂CHF₂.

Термин "фторалкил" означает алкил, замещенный одним или несколькими атомами фтора. Этот термин включает перфторированные алкильные группы, такие как -CF₃ и -CF₂CF₃.

Как используется в настоящем описании, термин "аминогруппа" относится к -NH₂.

Термин "гидроксил" или "гидрокси" относится к -OH.

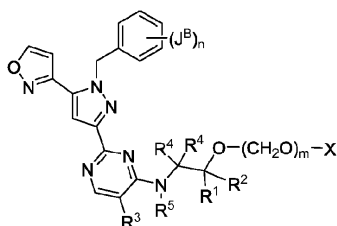
Как используется в настоящем описании, "карбонил", используемый отдельно или в соединении с другой группой, относится к -C(O)- (атом углерода связан с кислородом через двойную связь) или -C(O)H (если указанная карбонильная группа находится в конце цепи).

Соединения по изобретению определяются в настоящем описании их химическими структурами и/или химическими названиями. Если соединение упоминается как по химической структуре, так и по химическому названию, а химическая структура и химическое название не совпадают, химическая структура определяет идентичность соединения.

Заместители Rⁿ обычно определяются, когда вводятся, и сохраняют это определение по всему описанию и во всех независимых пунктах формулы изобретения.

Варианты осуществления соединения

В одном варианте осуществления изобретение относится к соединениям формулы I



Формула I

где X выбран из -P(O)(OH)₂, -P(O)(OH)O⁺M⁺, -P(O)(O⁻)₂(M⁺)₂ или -P(O)(O⁻)₂D²⁺; где M⁺ представляет собой фармацевтически приемлемый одновалентный катион и D²⁺ представляет собой фармацевтически приемлемый двухвалентный катион;

каждый J^B независимо выбран из галогена;

m выбран из 0 или 1;

n выбран из 0, 1, 2, 3 или 4;

R¹ выбран из C₁₋₄алкила, C₁₋₄фторалкила, -C(O)NH₂ или водорода;

R² выбран из C₁₋₄алкила, C₁₋₄фторалкила или водорода;

или, альтернативно,

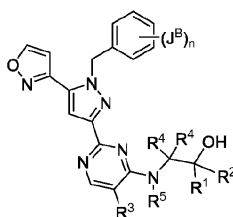
R¹ и R² вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют незамещенное C₃₋₇циклоалифатическое кольцо или незамещенное 3-7-членное гетероциклическое кольцо, содержащее до двух гетероатомов, независимо выбранных из N, O или S;

R³ выбран из галогена, водорода, -CN или -NH₂;

оба R⁴ являются одновременно водородом или оба R⁴ вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют карбонильную группу;

R⁵ выбран из метила или водорода.

Соединения формулы I представляют собой пролекарства, содержащие фосфатный сложный эфир, и их фармацевтически приемлемые соли соединений формулы IA, которые являются полезными в качестве стимуляторов sGC. Для формулы IA определения J^B, n, R¹, R², R³, R⁴ и R⁵ являются такими же, как приведенные выше для формулы I.



Формула IA.

Биологическая активность *in vivo*, проявляемая соединениями формулы I при введении, главным образом обусловлена присутствием родительского соединения формулы IA, которое является результатом расщепления пролекарства.

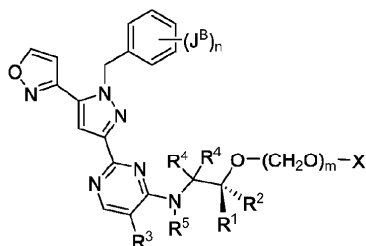
Термин "пролекарство" относится к соединениям, которые являются предшественниками лекарственного средства, которые после введения и абсорбции высвобождают лекарственное средство *in vivo* посредством некоторого метаболического, ферментативного, гидролитического или быстрого химического процесса превращения. Как правило, пролекарство обладает меньшей биологической активностью, чем родительское соединение против мишени само по себе, перед расщеплением до родительского лекарственного средства. Пролекарство может улучшать физические свойства родительского лекарственного средства и/или улучшать общую эффективность лекарственного средства, например, посредством снижения токсичности и нежелательных побочных эффектов лекарственного средства путем регулирования его всасывания, уровней в крови, метаболического распределения и клеточного поглощения. Пролекарства могут также снижать фармакокинетическую вариабельность между субъектами *in vivo*. Пролекарство может также проявлять более желательные фармацевтические свойства, и, как таковое, пролекарство может также улучшать эффективность использования в составе лекарственного средства или облегчать формулируемость лекарственного средства для определенных способов введения.

Термин "родительское лекарственное средство" или "родительское соединение" относится к биологически активному веществу, которое высвобождается посредством метаболического, ферментативного, гидролитического процесса или процесса быстрого химического превращения после введения пролекарства. В некоторых вариантах осуществления родительское соединение может также быть исходным материалом, используемым для получения пролекарства.

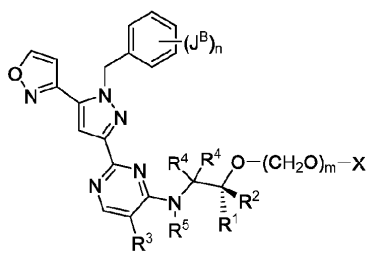
Одновалентные катионы, описанные M^+ , включают Na^+ , K^+ или одновалентный катион органического амина.

Двухвалентные катионы, описанные D^{2+} , включают Ca^{2+} , Zn^{2+} , Cs^{2+} , Mg^{2+} или двухвалентный катион органического амина.

В некоторых вариантах осуществления формулы I, где R^1 и R^2 являются различными, соединения представляют собой соединения формулы IB или IC:



Формула IB



Формула IC

В некоторых вариантах осуществления формул I, IB или IC n выбран из 1, 2 или 3. В других вариантах осуществления n имеет значение 1 или 2. В других вариантах осуществления n имеет значение 1. В еще других вариантах осуществления n имеет значение 2. В других вариантах осуществления n имеет значение 0.

В некоторых вариантах осуществления формул I, IB или IC все J^B представляют собой фтор. В других вариантах осуществления все J^B представляют собой хлор. В еще других вариантах осуществления некоторые J^B представляют собой фтор и некоторые J^B представляют собой хлор. В некоторых вариантах осуществления n имеет значение 3 и некоторые J^B представляют собой хлор и остальные J^B представляют собой фтор. В других вариантах осуществления n имеет значение 3 и все J^B представляют собой фтор. В некоторых вариантах осуществления n имеет значение 2 и каждый J^B независимо выбран из фтора или хлора. В других вариантах осуществления n имеет значение 2 и одним из J^B является хлор и другим J^B является фтор. В еще других вариантах осуществления n имеет значение 2 и каждый J^B представляет собой хлор. В еще других вариантах осуществления n имеет значение 2 и каждый J^B представляет собой фтор. В еще других вариантах осуществления n имеет значение 1 и J^B представляет собой хлор. В еще

других вариантах осуществления n имеет значение 1 и J^B представляет собой фтор.

В некоторых вариантах осуществления формулы I оба R^1 и R^2 одновременно представляют собой водород.

В некоторых вариантах осуществления формул I, IB или IC R^1 представляет собой водород и R^2 представляет собой C_{1-4} алкил или C_{1-4} фторалкил. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой водород и R^2 представляет собой C_{1-2} алкил. В других вариантах осуществления R^1 представляет собой водород и R^2 представляет собой метил. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой водород и R^2 представляет собой C_{1-2} фторалкил. В других вариантах осуществления R^1 представляет собой водород и R^2 представляет собой трифторметил.

В некоторых вариантах осуществления формулы I оба R^1 и R^2 одновременно представляют собой C_{1-4} алкил. В некоторых вариантах осуществления они одновременно представляют собой C_{1-2} алкил. В других вариантах осуществления они одновременно представляют собой метил.

В некоторых вариантах осуществления формулы I оба R^1 и R^2 одновременно представляют собой C_{1-4} фторалкил. В некоторых вариантах осуществления они одновременно представляют собой C_{1-2} фторалкил. В других вариантах осуществления они одновременно представляют собой трифторметил.

В некоторых вариантах осуществления формул I, IB или IC R^1 представляет собой $CONH_2$ и R^2 представляет собой C_{1-2} алкил или C_{1-2} фторалкил. В других вариантах осуществления R^1 представляет собой $CONH_2$ и R^2 представляет собой метил или трифторметил. В еще других вариантах осуществления R^1 представляет собой $CONH_2$ и R^2 представляет собой трифторметил.

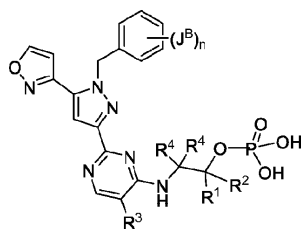
В некоторых вариантах осуществления формулы I R^1 и R^2 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют незамещенное 3-7-членное гетероциклическое кольцо, содержащее до двух гетероатомов, независимо выбранных из O или S. В некоторых из этих вариантов осуществления R^1 и R^2 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют незамещенное 3-7-членное гетероциклическое кольцо, содержащее один гетероатом в кольце, выбранный из O или S. В других вариантах осуществления указанный гетероатом в кольце представляет собой O.

В некоторых вариантах осуществления формул I, IB или IC m имеет значение 1. В других вариантах осуществления m имеет значение 0.

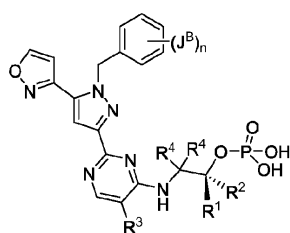
В некоторых вариантах осуществления формул I, IB или IC оба R^4 являются одновременно водородом. В других вариантах осуществления оба R^4 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют карбонильную группу.

В некоторых вариантах осуществления формул I, IB или IC R^3 выбран из водорода, галогена, $-CN$ или $-NH_2$. В некоторых вариантах осуществления R^3 выбран из водорода, или галогена. В еще других вариантах осуществления R^3 выбран из водорода, хлора или фтора. В других вариантах осуществления он выбран из водорода или фтора. В еще других вариантах осуществления он выбран из фтора или хлора. В других вариантах осуществления R^3 представляет собой хлор. В других вариантах осуществления R^3 представляет собой фтор. В других вариантах осуществления R^3 представляет собой водород.

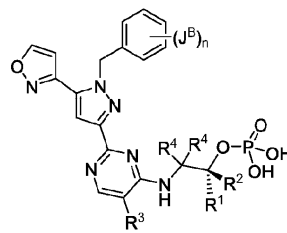
В некоторых вариантах осуществления соединений формул I, IB или IC n имеет значение 0 и соединение является одним из формул II, IIB или IIC соответственно или представляет собой его фармацевтически приемлемую соль:



Формула II



Формула IIB



Формула IIC

В некоторых вариантах осуществления формул II, IIB или IIC n выбран из 1, 2 или 3. В других ва-

риантах осуществления n имеет значение 1 или 2. В других вариантах осуществления n имеет значение 1. В еще других вариантах осуществления n имеет значение 2. В других вариантах осуществления n имеет значение 0.

В некоторых вариантах осуществления формул II, IIВ или IIС все J^B представляют собой фтор. В других вариантах осуществления все J^B представляют собой хлор. В еще других вариантах осуществления некоторые J^B представляют собой фтор и некоторые J^B представляют собой хлор. В некоторых вариантах осуществления n имеет значение 3 и некоторые J^B представляют собой хлор и остальные J^B представляют собой фтор. В других вариантах осуществления n имеет значение 3 и все J^B представляют собой фтор. В некоторых вариантах осуществления n имеет значение 2 и каждый J^B независимо выбран из фтора или хлора. В других вариантах осуществления n имеет значение 2 и одним из J^B является хлор и другим J^B является фтор. В еще других вариантах осуществления n имеет значение 2 и каждый J^B представляет собой хлор. В еще других вариантах осуществления n имеет значение 1 и J^B представляет собой хлор. В еще других вариантах осуществления n имеет значение 1 и J^B представляет собой фтор.

В некоторых вариантах осуществления формулы II оба R^1 и R^2 одновременно представляют собой водород.

В некоторых вариантах осуществления формул II, IIВ или IIС R^1 представляет собой водород и R^2 представляет собой C_{1-4} алкил или C_{1-4} фторалкил. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой водород и R^2 представляет собой C_{1-2} алкил. В других вариантах осуществления R^1 представляет собой водород и R^2 представляет собой метил. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой водород и R^2 представляет собой C_{1-2} фторалкил. В других вариантах осуществления R^1 представляет собой водород и R^2 представляет собой трифторметил.

В некоторых вариантах осуществления формулы II оба R^1 и R^2 одновременно представляют собой C_{1-4} алкил. В некоторых вариантах осуществления они одновременно представляют собой C_{1-2} алкил. В других вариантах осуществления они одновременно представляют собой метил.

В некоторых вариантах осуществления формулы II оба R^1 и R^2 одновременно представляют собой C_{1-4} фторалкил. В некоторых вариантах осуществления они одновременно представляют собой C_{1-2} фторалкил. В других вариантах осуществления они одновременно представляют собой трифторметил.

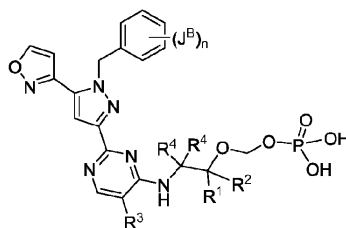
В некоторых вариантах осуществления формул II, IIВ или IIС R^1 представляет собой $CONH_2$ и R^2 представляет собой C_{1-2} алкил или C_{1-2} фторалкил. В других вариантах осуществления R^1 представляет собой $CONH_2$ и R^2 представляет собой метил или трифторметил. В еще других вариантах осуществления R^1 представляет собой $CONH_2$ и R^2 представляет собой трифторметил.

В некоторых вариантах осуществления формулы II R^1 и R^2 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют незамещенное 3-7-членное гетероциклическое кольцо, содержащее до двух гетероатомов, независимо выбранных из O или S. В некоторых из этих вариантов осуществления R^1 и R^2 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют незамещенное 3-7-членное гетероциклическое кольцо, содержащее один гетероатом в кольце, выбранный из O или S. В других вариантах осуществления указанный гетероатом в кольце представляет собой O.

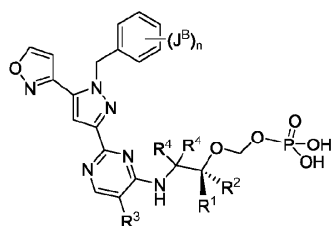
В некоторых вариантах осуществления формул II, IIВ или IIС оба R^4 являются одновременно водородом. В других вариантах осуществления оба R^4 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют карбонильную группу.

В некоторых вариантах осуществления формул II, IIВ или IIС R^3 выбран из водорода, галогена, $-CN$ или $-NH_2$. В некоторых из этих вариантов осуществления R^3 выбран из или водорода или галогена. В еще других вариантах осуществления R^3 выбран из водорода, хлора или фтора. В других вариантах осуществления он выбран из водорода или фтора. В еще других вариантах осуществления он выбран из фтора или хлора. В других вариантах осуществления R^3 представляет собой хлор. В других вариантах осуществления R^3 представляет собой фтор. В других вариантах осуществления R^3 представляет собой водород.

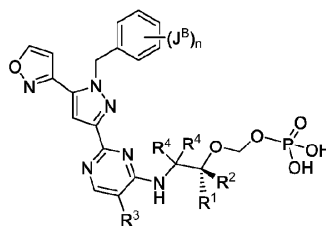
В некоторых вариантах осуществления соединений формул I, IВ или IC m имеет значение 1 и соединение является одним из формул III, IIIВ или IIIC соответственно или представляет собой его фармацевтически приемлемую соль:



Формула III



Формула III B



Формула III C

В некоторых вариантах осуществления формул III, III B или III C n выбран из 1, 2 или 3. В других вариантах осуществления n имеет значение 1 или 2. В других вариантах осуществления n имеет значение 1. В еще других вариантах осуществления n имеет значение 2. В других вариантах осуществления n имеет значение 0.

В некоторых вариантах осуществления формул III, III B или III C все J^B представляют собой фтор. В других вариантах осуществления все J^B представляют собой хлор. В еще других вариантах осуществления некоторые J^B представляют собой фтор и некоторые J^B представляют собой хлор. В некоторых вариантах осуществления n имеет значение 3 и некоторые J^B представляют собой хлор и остальные J^B представляют собой фтор. В других вариантах осуществления n имеет значение 3 и все J^B представляют собой фтор. В некоторых вариантах осуществления n имеет значение 2 и каждый J^B независимо выбран из фтора или хлора. В других вариантах осуществления n имеет значение 2 и одним из J^B является хлор и другим J^B является фтор. В еще других вариантах осуществления n имеет значение 2 и каждый J^B представляет собой хлор. В еще других вариантах осуществления n имеет значение 2 и каждый J^B представляет собой фтор. В еще других вариантах осуществления n имеет значение 1 и J^B представляет собой хлор. В еще других вариантах осуществления n имеет значение 1 и J^B представляет собой фтор.

В некоторых вариантах осуществления формулы III оба R^1 и R^2 одновременно представляют собой водород.

В некоторых вариантах осуществления формул III, III B или III C R^1 представляет собой водород и R^2 представляет собой C_{1-4} алкил или C_{1-4} фторалкил.

В некоторых вариантах осуществления формулы III оба R^1 и R^2 одновременно представляют собой C_{1-4} алкил. В некоторых вариантах осуществления они одновременно представляют собой C_{1-2} алкил. В других вариантах осуществления они одновременно представляют собой метил. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой водород и R^2 представляет собой C_{1-2} алкил. В других вариантах осуществления R^1 представляет собой водород и R^2 представляет собой метил. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой водород и R^2 представляет собой C_{1-2} фторалкил. В других вариантах осуществления R^1 представляет собой водород и R^2 представляет собой трифторметил.

В некоторых вариантах осуществления формулы III оба R^1 и R^2 одновременно представляют собой C_{1-4} фторалкил. В некоторых вариантах осуществления они одновременно представляют собой C_{1-2} фторалкил. В других вариантах осуществления, они одновременно представляют собой трифторметил.

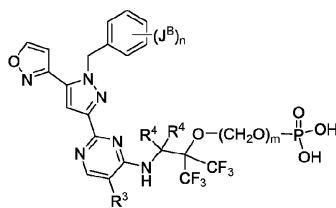
В некоторых вариантах осуществления формул III, III B или III C R^1 представляет собой $CONH_2$ и R^2 представляет собой C_{1-2} алкил или C_{1-2} фторалкил. В других вариантах осуществления R^1 представляет собой $CONH_2$ и R^2 представляет собой метил или трифторметил. В еще других вариантах осуществления R^1 представляет собой $CONH_2$ и R^2 представляет собой трифторметил.

В некоторых вариантах осуществления формулы III R^1 и R^2 , вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют незамещенное 3-7-членное гетероциклическое кольцо, содержащее до двух гетероатомов, независимо выбранных из O или S. В некоторых из этих вариантов осуществления R^1 и R^2 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют незамещенное 3-7-членное гетероциклическое кольцо, содержащее один гетероатом в кольце, выбранный из O или S. В других вариантах осуществления указанный гетероатом в кольце представляет собой O.

В некоторых вариантах осуществления формул III, III B или III C оба R^4 являются одновременно водородом. В других вариантах осуществления оба R^4 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют карбонильную группу.

В некоторых вариантах осуществления формул III, III B или III C R^3 выбран из водорода, галогена, $-CN$ или $-NH_2$. В некоторых из этих вариантов осуществления R^3 выбран из или водорода или галогена. В еще других вариантах осуществления R^3 выбран из водорода, хлора или фтора. В других вариантах осуществления он выбран из водорода или фтора. В еще других вариантах осуществления он выбран из фтора или хлора. В других вариантах осуществления R^3 представляет собой хлор. В других вариантах осуществления R^3 представляет собой фтор. В других вариантах осуществления R^3 представляет собой водород.

В некоторых вариантах осуществления формулы I соединение является одним из формулы IV или его фармацевтически приемлемой солью:



Формула IV

В некоторых вариантах осуществления формулы IV, n выбран из 1, 2 или 3. В других вариантах осуществления n имеет значение 1 или 2. В еще других вариантах осуществления n имеет значение 2. В других вариантах осуществления n имеет значение 1. В других вариантах осуществления n имеет значение 0.

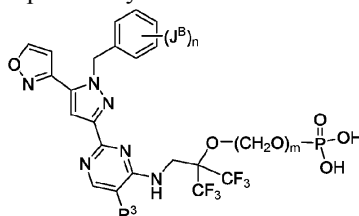
В некоторых вариантах осуществления формулы IV все J^B представляют собой фтор. В других вариантах осуществления все J^B представляют собой хлор. В еще других вариантах осуществления некоторые J^B представляют собой фтор и некоторые J^B представляют собой хлор. В некоторых вариантах осуществления n имеет значение 2 и каждый J^B независимо выбран из фтора или хлора. В других вариантах осуществления n имеет значение 2 и одним из J^B является хлор и другим J^B является фтор. В еще других вариантах осуществления n имеет значение 2 и каждый J^B представляет собой хлор. В еще других вариантах осуществления n имеет значение 2 и каждый J^B представляет собой фтор. В еще других вариантах осуществления n имеет значение 1 и J^B представляет собой хлор. В еще других вариантах осуществления n имеет значение 1 и J^B представляет собой фтор.

В некоторых вариантах осуществления формулы IV m имеет значение 1. В других вариантах осуществления m имеет значение 0.

В некоторых вариантах осуществления формулы IV оба R^4 являются одновременно водородом. В других вариантах осуществления оба R^4 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют карбонильную группу.

В некоторых вариантах осуществления формулы IV R^3 выбран из водорода, галогена, $-CN$ или $-NH_2$. В некоторых из этих вариантов осуществления R^3 представляет собой водород или галоген. В еще других вариантах осуществления R^3 выбран из водорода, хлора или фтора. В других вариантах осуществления он выбран из водорода или фтора. В еще других вариантах осуществления он выбран из фтора или хлора. В других вариантах осуществления R^3 представляет собой хлор. В других вариантах осуществления R^3 представляет собой фтор. В других вариантах осуществления R^3 представляет собой водород.

В некоторых вариантах осуществления формулы IV соединение представляет собой соединение формулы V или его фармацевтически приемлемую соль:



Формула V

В некоторых вариантах осуществления формулы V n выбран из 0, 1, 2 или 3. В других вариантах осуществления n выбран из 1 или 2. В других вариантах осуществления n имеет значение 1. В еще других вариантах осуществления n имеет значение 2.

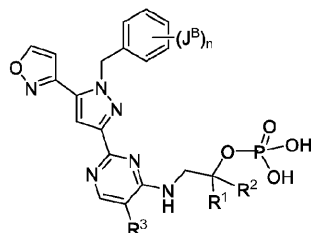
В некоторых вариантах осуществления формулы V все J^B представляют собой фтор. В других вариантах осуществления все J^B представляют собой хлор. В еще других вариантах осуществления некоторые J^B представляют собой фтор и некоторые J^B представляют собой хлор. В некоторых вариантах осуществления n имеет значение 2 и каждый J^B независимо выбран из фтора или хлора. В других вариантах осуществления n имеет значение 2 и одним из J^B является хлор и другим J^B является фтор. В еще других вариантах осуществления n имеет значение 2 и каждый J^B представляет собой хлор. В еще других вариантах осуществления n имеет значение 2 и каждый J^B представляет собой фтор. В еще других вариантах осуществления n имеет значение 1 и J^B представляет собой хлор. В еще других вариантах осуществления n имеет значение 1 и J^B представляет собой фтор.

В некоторых вариантах осуществления формулы V m имеет значение 1. В других вариантах осуществления, m имеет значение 0.

В некоторых вариантах осуществления формулы V R^3 выбран из водорода, галогена, $-CN$ или $-NH_2$. В некоторых из этих вариантов осуществления R^3 представляет собой водород или галоген. В еще других вариантах осуществления R^3 выбран из водорода, хлора или фтора. В других вариантах осуществления он выбран из водорода или фтора. В еще других вариантах осуществления он выбран из фтора или хлора. В других вариантах осуществления R^3 представляет собой хлор. В других вариантах осуществления R^3

представляет собой фтор. В других вариантах осуществления R^3 представляет собой водород.

В некоторых вариантах осуществления формулы II соединение представляет собой соединение формулы VI или представляет собой его фармацевтически приемлемую соль:



Формула VI.

В некоторых вариантах осуществления формулы VI оба R^1 и R^2 одновременно представляют собой водород. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой водород и R^2 представляет собой C_{1-4} алкил или C_{1-4} фторалкил.

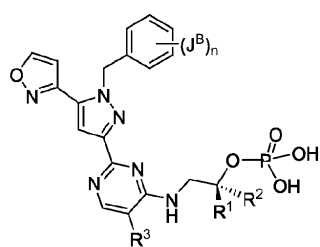
В некоторых вариантах осуществления формулы VI оба R^1 и R^2 одновременно представляют собой C_{1-4} алкил. В некоторых вариантах осуществления они одновременно представляют собой C_{1-2} алкил. В других вариантах осуществления они одновременно представляют собой метил. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой водород и R^2 представляет собой C_{1-2} алкил. В других вариантах осуществления R^1 представляет собой водород и R^2 представляет собой метил. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой водород и R^2 представляет собой C_{1-2} фторалкил. В других вариантах осуществления R^1 представляет собой водород и R^2 представляет собой трифторметил.

В некоторых вариантах осуществления формулы VI оба R^1 и R^2 одновременно представляют собой C_{1-4} фторалкил. В некоторых вариантах осуществления они одновременно представляют собой C_{1-2} фторалкил. В других вариантах осуществления они одновременно представляют собой трифторметил.

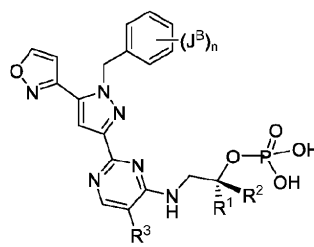
В некоторых вариантах осуществления формулы VI R^1 представляет собой $CONH_2$ и R^2 представляет собой C_{1-2} алкил или C_{1-2} фторалкил. В других вариантах осуществления R^1 представляет собой $CONH_2$ и R^2 представляет собой метил или трифторметил. В еще других вариантах осуществления R^1 представляет собой $CONH_2$ и R^2 представляет собой трифторметил.

В некоторых вариантах осуществления формулы VI R^1 и R^2 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют незамещенное 3-7-членное гетероциклическое кольцо, содержащее до двух гетероатомов, независимо выбранных из O или S. В некоторых из этих вариантов осуществления R^1 и R^2 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют незамещенное 3-7-членное гетероциклическое кольцо, содержащее один гетероатом в кольце, выбранный из O или S. В других вариантах осуществления указанный гетероатом в кольце представляет собой O.

В некоторых вариантах осуществления формулы VI, где R^1 и R^2 различны, соединение представляет собой соединение формулы VIA или формулы VIB:



Формула VIA



Формула VIB.

В некоторых вариантах осуществления формул VI, VIA или VIB n выбран из 1, 2 или 3. В других вариантах осуществления n имеет значение 2. В еще других вариантах осуществления n имеет значение 1. В еще других вариантах осуществления n имеет значение 3. В еще других вариантах осуществления n имеет значение 0.

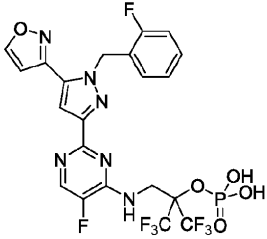
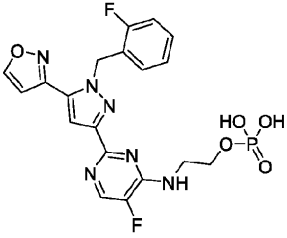
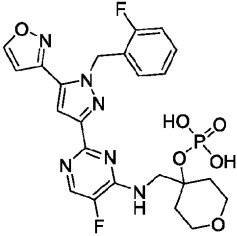
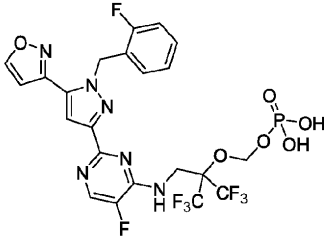
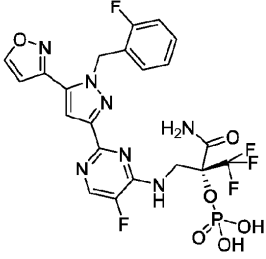
В некоторых вариантах осуществления формул VI, VIA или VIB все J^B представляют собой фтор. В других вариантах осуществления все J^B представляют собой хлор. В еще других вариантах осуществления некоторые J^B представляют собой фтор и некоторые J^B представляют собой хлор. В некоторых вариантах осуществления n имеет значение 2 и каждый J^B независимо выбран из фтора или хлора. В других вариантах осуществления n имеет значение 2 и одним из J^B является хлор и другим J^B является фтор. В еще других вариантах осуществления n имеет значение 2 и каждый J^B представляет собой хлор. В еще других вариантах осуществления n имеет значение 2 и каждый J^B представляет собой фтор. В еще других вариантах осуществления n имеет значение 1 и J^B представляет собой хлор. В еще других вариантах осуществления n имеет значение 1 и J^B представляет собой фтор.

В некоторых из приведенных выше вариантов осуществления формул VI, VIA или VIB R^3 выбран

из водорода, галогена, -CN или -NH₂. В некоторых из этих вариантов осуществления R³ представляет собой водород или галоген. В еще других вариантах осуществления R³ выбран из водорода, хлора или фтора. В других вариантах осуществления он выбран из водорода или фтора. В еще других вариантах осуществления он выбран из фтора или хлора. В других вариантах осуществления R³ представляет собой хлор. В других вариантах осуществления R³ представляет собой фтор. В других вариантах осуществления R³ представляет собой водород.

В некоторых вариантах осуществления любой из приведенных выше формул соединения представляет собой соединение, выбранное из табл. I.

Таблица I

	I-1
	I-2
	I-3
	I-4
	I-5

В одном варианте осуществления изобретения соединение представляет собой I-1. В другом варианте осуществления изобретения соединение представляет собой I-2. В другом варианте осуществления соединения представляет собой I-3. В еще одном варианте осуществления соединения представляет собой I-4. В другом варианте осуществления соединения представляет собой I-5.

Пролекарства по настоящему изобретению характеризуются высокой растворимостью в воде. Растворимость пролекарств в воде намного выше, чем у соответствующих родительских соединений. Например, растворимость соединения I-1 составляет 66-1000 мкг/мл при pH 7, а растворимость соединения

I-4 составляет 71 мкг/мл при рН 7; тогда как растворимость промежуточного родительского соединения 3 составляет 2-3 мкг/мл при рН 7. Учитывая их улучшенную растворимость по сравнению с родительским соединением, пролекарства по настоящему изобретению могут быть пригодны для разработки составов для парентерального введения, например, для внутривенного введения или подкожной внутримышечной инъекции, внутриглазного, интраокулярного, интрацеребрального, интрацеребровентрикулярного или внутриаартериального введения.

Пролекарства по настоящему изобретению также характеризуются быстрым расщеплением на родительское лекарственное средство после введения. Например, они быстро расщепляются в анализе кишечного сока крыс *ex-vivo*. Они также быстро расщепляются *in vivo* в доклинических анализах на животных, таких как крысы и собаки. Более конкретно, пролекарства по настоящему изобретению характеризуются неожиданным коротким временем расщепления или высвобождения при введении либо в модельной системе *ex-vivo*, либо *in vivo* в доклинических анализах на животных.

Фармацевтически приемлемые соли изобретения.

Во всех описанных в настоящем документе случаях термин "соединение" также включает фармацевтически приемлемую соль соединения, независимо от того, действительно ли используется фраза "фармацевтически приемлемая соль". Фраза "фармацевтически приемлемая соль", как используется в настоящем документе, относится к фармацевтически приемлемым органическим или неорганическим солям соединения формулы I или табл. I. Фармацевтически приемлемые соли соединения формулы I или табл. I используются в медицине. Однако соли, которые не являются фармацевтически приемлемыми, могут быть полезны при получении соединения формулы I или табл. I или других фармацевтически приемлемых солей. Фармацевтически приемлемая соль включает включение другого атома или молекулы, действующей в качестве противоиона. Противоион может быть любым органическим или неорганическим фрагментом, который стабилизирует заряд исходного соединения. Кроме того, фармацевтически приемлемая соль может иметь более чем один заряженный атом в своей структуре. В тех случаях, когда несколько заряженных атомов являются частью фармацевтически приемлемой соли, она может иметь несколько противоионов. В некоторых случаях противоионы могут быть одинаковыми. В других случаях они могут быть разными для каждого заряженного атома. Следовательно, фармацевтически приемлемая соль может иметь один или несколько заряженных атомов и/или один или несколько противоионов.

Фармацевтически приемлемые соли соединений, описанных в настоящем документе, включают соли, полученные в результате реакции соединений формулы I или табл. I с неорганическими или органическими основаниями. В некоторых вариантах осуществления соли могут быть получены *in situ* во время окончательного выделения и очистки соединений. В других вариантах осуществления соли могут быть получены из свободной формы соединения формулы I или табл. I на отдельной стадии синтеза.

Для соединений формулы I или табл. I, которые содержат фрагмент фосфорной кислоты, термин подходящие "фармацевтически приемлемые соли" относится к солям, полученным из фармацевтически приемлемых нетоксичных оснований, включая неорганические основания и органические основания. Соли, полученные из неорганических оснований, включают соли алюминия, аммония, кальция, меди, трехвалентного железа, двухвалентного железа, лития, магния, солей марганца, марганца, калия, натрия, цинка и т.п. Конкретные варианты осуществления включают соли кальция, магния, цинка, цезия, калия и натрия, а также соли органических аминов. Соли, полученные из фармацевтически приемлемых органических нетоксичных оснований, включают соли первичных, вторичных и третичных аминов, замещенных аминов, включая природные замещенные амины, циклические амины и основные ионообменные смолы, такие как аргинин, бетаин, кофеин, холин, N,N¹-добензилэтилендиамин, диэтиламин, 2-диэтиламиноэтанол, 2-диметиламиноэтанол, этаноламин, этилендиамин, N-этилморфолин, N-этилпиперидин, глюкозамин, глюкозамин, гистидин, гидрабамин, изопропиламин, лизин, метилглюкамин, морфолин, пиперазин, пиперидин, полиаминовые смолы, прокаин, пурины, теобромин, триэтиламин, триметиламин, трипропиламин, трометамин, лейцин, изолейцин, метионин, аланин, меглумин и подобные. Конкретным вариантом осуществления является соль меглумамина.

Получение фармацевтически приемлемых солей, описанных выше, и других типичных фармацевтически приемлемых солей более полно описано Berg et al., "Pharmaceutical Salts", J. Pharm. Sci., 1977; 66:1-19, включенного в настоящее описание в качестве ссылки в полном объеме.

В дополнение к соединениям, описанным в настоящем документе, их фармацевтически приемлемые соли могут также использоваться в композициях для лечения или профилактики указанных в настоящем описании нарушений.

Фармацевтические композиции и способы введения.

Соединения, описанные в настоящем документе, и их фармацевтически приемлемые соли могут быть получены в виде фармацевтических композиций или "составов".

Типичный состав получают путем смешивания соединения формулы I или табл. I или его фармацевтически приемлемой соли, и носителя, разбавителя или эксципиента. Подходящие носители, разбавители и эксципиенты хорошо известны специалистам в данной области и включают вещества, такие как углеводы, воски, растворимые в воде и/или набухающие в воде полимеры, гидрофильные или гидрофобные вещества, желатин, масла, растворители, вода и т.п. Конкретный используемый носитель,

разбавитель или эксципиент будет зависеть от средств и цели, для которых формулируется соединение формулы I или табл. I или его фармацевтически приемлемая соль. Растворители, как правило, выбирают на основе растворителей, признанных специалистами в данной области техники безопасными (GRAS-обычно считается безопасными) для введения млекопитающему. Как правило, безопасные растворители представляют собой нетоксичные водные растворители, такие как вода и другие нетоксичные растворители, которые растворяются или смешиваются с водой. Подходящие водные растворители включают воду, этанол, пропиленгликоль, полиэтиленгликоли (например, PEG400, PEG300) и т.д. и их смеси. Композиции могут также содержать другие типы эксципиентов, такие как один или более буферов, стабилизирующие агенты, антиадгезивы, поверхностно-активные вещества, смачивающие агенты, лубриканты, эмульгаторы, связующие вещества, суспендирующие агенты, дезинтегранты, наполнители, сорбенты, покрытия (например, для кишечного или медленного высвобождения), консерванты, антиоксиданты, покрывающие агенты, глиданты, вспомогательные вещества, используемые в производственном процессе, красители, подсластители, отдушки, ароматизаторы и другие известные добавки, обеспечивающие элегантную презентацию лекарственного средства (т.е. соединения формулы I или табл. I или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции) либо помогающие в изготовлении фармацевтического продукта (т.е. лекарственного средства).

Составы могут быть получены с использованием обычных способов растворения и смешивания. Например, основную часть лекарственного средства (т.е. соединения формулы I или табл. I, его фармацевтически приемлемая соль или стабилизированная форма соединения, такая как комплекс с производным циклодекстрина или другим известным комплексообразующим агентом) растворяют в подходящем растворителе в присутствии одного или нескольких эксципиентов, описанных выше. Соединение, имеющее желаемую степень чистоты, необязательно, смешивают с фармацевтически приемлемым разбавителем, носителем, эксципиентом или стабилизатором, в виде лиофилизированного состава, измельченного порошка или водного раствора. Состав может быть получен путем смешивания при температуре окружающей среды при соответствующих pH и в нужной степени чистоты, с физиологически приемлемыми носителями. pH состава в основном зависит от конкретного применения и концентрации соединения, но может варьироваться от примерно 3 до примерно 8. Когда агент, описанный в данном документе, представляет собой твердую аморфную дисперсию, образованную в процессе растворения, добавки могут быть добавлены непосредственно в раствор для сушки распылением при образовании смеси, таким образом, добавки растворяются или суспендируются в растворе в виде суспензии, которая затем может быть высушена распылением. Кроме того, добавки могут быть добавлены после процесса сушки распылением, чтобы помочь в формировании конечного составленного продукта.

Соединение формулы I или табл. I или его фармацевтически приемлемую соль, как правило, формулируют в фармацевтические лекарственные формы для обеспечения легко контролируемой дозировки лекарственного средства и для обеспечения соблюдения пациентом предписанного режима. Фармацевтические составы соединения формулы I или табл. I или их фармацевтически приемлемая соль могут быть получены для различных путей и типов введения. Для одного и того же соединения могут существовать различные лекарственные формы, так как различные заболевания могут потребовать различных путей введения.

Количество активного ингредиента, которое можно комбинировать с материалом-носителем для получения единичной лекарственной формы, будет варьировать в зависимости от подлежащего лечению субъекта и конкретного способа введения. Например, высвобождающийся во времени состав, предназначенный для перорального введения человеку, может содержать приблизительно 1-1000 мг активного вещества, смешанного с соответствующим и удобным количеством материала носителя, которое может варьировать от примерно 5 до примерно 95 мас.% от общей композиции (мас.:мас.). Фармацевтическая композиция может быть получена для обеспечения введения легко измеримых количеств. Например, водный раствор, предназначенный для внутривенной инфузии, может содержать от примерно 3 до 500 мкг активного ингредиента на 1 мл раствора для того, чтобы можно было провести инфузию в подходящем объеме со скоростью примерно 30 мл/ч. В качестве общего предложения начальное фармацевтически эффективное количество вводимого ингибитора будет в диапазоне примерно 0,01-100 мг/кг на дозу, а именно, от примерно 0,1 до 20 мг/кг массы тела пациента в день, с обычным начальным диапазоном используемого соединения от 0,3 до 15 мг/кг/день.

Термин "терапевтически эффективное количество", как используется в настоящем описании, означает такое количество активного соединения или фармацевтического агента, которое вызывает биологический или медицинский ответ в ткани, системе, у животного или человека, которого добивается исследователь, ветеринар, врач или другой специалист. Терапевтически или фармацевтически эффективное количество соединения для введения будет определяться такими соображениями и является минимальным количеством, необходимым для улучшения, лечения или терапии заболевания или нарушения или одного или нескольких его симптомов.

Фармацевтические композиции формулы I или табл. I или их фармацевтически приемлемые соли будут составлены, дозированы и введены таким образом, чтобы количество, концентрация, графики, курс, носители и пути введения соответствовали надлежащей медицинской практике. Факторы для рас-

смотрения в данном контексте включают конкретное заболевание, подлежащее лечению, конкретное млекопитающее, подвергаемое лечению, клиническое состояние конкретного пациента, причину нарушения, место доставки агента, способ введения, схему введения, а также другие факторы, известные практикующим врачам, например, возраст, масса и реакции конкретного пациента.

Термин "профилактически эффективное количество" относится к количеству, эффективному для предотвращения или существенного уменьшения шанса получить заболевание или нарушение, или уменьшения тяжести заболевания или нарушения, прежде чем оно приобретено, или уменьшения тяжести одного или нескольких из его симптомов до развития симптомов. Короче говоря, профилактические меры разделены между первичной профилактикой (для предотвращения развития заболевания) и вторичной профилактикой (когда болезнь уже развилась и пациент защищен от ухудшения этого процесса).

Приемлемыми разбавителями, эксципиентами, носителями и стабилизаторами являются те, которые являются нетоксичными для реципиентов в используемых дозах и концентрациях и включают буферы, такие как фосфат, цитрат и другие органические кислоты; антиоксиданты, включая аскорбиновую кислоту и метионин; консерванты (такие как октадецилдиметилбензил аммоний хлорид; гексаметоний хлорид; бензалкония хлорид, бензетония хлорид; фенол, бутиловый или бензиловый спирт; алкилпарабены, такие как метил- или пропилпарабен, катехол; резорцин; циклогексанол; 3-пентанол и м-крезол); белки, такие как сывороточный альбумин, желатин или иммуноглобулины; гидрофильные полимеры, такие как поливинилпирролидон; аминокислоты, такие как глицин, глутамин, аспарагин, гистидин, аргинин или лизин; моносахариды, дисахариды и другие углеводы, включая глюкозу, маннозу или декстрины; хелатирующие агенты, такие как EDTA; сахара, такие как сахароза, маннит, тригалола или сорбит; солеобразующие противоионы, такие как натрий; комплексы металлов (например, комплексы Zn-белок); и/или неионные поверхностно-активные вещества, такие как TWEEN™, PLURONICS™ или полиэтиленгликоль (ПЭГ). Активные фармацевтические ингредиенты могут быть также заключены в микрокапсулы, полученные, например, способами коацервации или путем межфазной полимеризации, например, гидроксиметилцеллюлозные или желатиновые микрокапсулы и микрокапсулы поли(метилметакрилата), соответственно, в коллоидные системы доставки лекарственных средств (например, липосомы, микросферы альбумина, микроэмульсии, наночастицы и нанокapsулы) или в макроэмульсии. Такие способы описаны в Remington's: The Science and Practice of Pharmacy, 21st Edition, University of the Sciences in Philadelphia, Eds., 2005 (далее "Remington's").

Термины "вводить", "введение" или "вводимый" в отношении соединения, композиции или состава по изобретению означают введение соединения в организм животного, нуждающегося в лечении. Когда соединение по изобретению предложено в сочетании с одним или несколькими другими активными агентами, термин "введение" и его варианты подразумевает одновременное и/или последовательное введение соединения и других активных агентов.

Композиции, описанные в настоящем документе, могут быть введены системно или местно, например перорально (например, с помощью капсул, порошков, растворов, суспензий, таблеток, подъязычных таблеток и т.п.), путем ингаляции (например, с аэрозолем, газом, ингалятором, распылителем или т.п.), в ухо (например, с помощью ушных капель), местно (например, с помощью кремов, гелей, линиментов, лосьонов, мазей, паст, трансдермальных пластырей и т.п.), офтальмологически (например, глазные капли, глазные гели, глазные мази), ректально (например, с помощью клизмы или суппозитория), назально, буккально, вагинально (например, используя спринцевание, внутриматочные устройства, вагинальные суппозитории, вагинальные кольца или таблетки, и т.д.), через имплантированный резервуар и т.п., или парентерально, в зависимости от типа и степени тяжести заболевания, подвергаемого лечению.

Термин "парентеральный", используемый в настоящем описании, включает, но без ограничения, подкожный, внутривенный, внутримышечный, внутрисуставной, интрасиновиальный, интрастеральный, интратекальный, внутрипеченочный, внутриочаговый и внутричерепной способ инъекции или инфузии. Предпочтительно композиции вводят перорально, подкожно или внутривенно.

Фармацевтические композиции, описанные в настоящем документе, могут быть введены перорально в любой перорально приемлемой лекарственной форме, включая, но не ограничиваясь ими, капсулы, таблетки, водные суспензии или растворы. Жидкие лекарственные формы для перорального введения включают, но не ограничиваются ими, фармацевтически приемлемые эмульсии, микроэмульсии, растворы, суспензии, сиропы и эликсиры. В дополнение к активным соединениям жидкие лекарственные формы могут содержать инертные разбавители, обычно используемые в данной области, такие как, например, вода или другие растворители, солюбилизаторы и эмульгаторы, такие как этиловый спирт, изопропиловый спирт, этилкарбонат, этилацетат, бензиловый спирт, бензилбензоат, пропиленгликоль, 1,3-бутиленгликоль, диметилформамид, масла (в частности, хлопковое, арахисовое, кукурузное, зародышей пшеницы, оливковое, касторовое и кунжутное масла), глицерин, тетрагидрофуруриловый спирт, полиэтиленгликоли и сложные эфиры жирных кислот и сорбитана и их смеси. Кроме инертных разбавителей, пероральные композиции могут также содержать адьюванты, такие как смачивающие агенты, эмульгаторы и суспендирующие агенты, подсластители, вкусовые и ароматизирующие агенты.

Твердые лекарственные формы для перорального введения включают капсулы, таблетки, пилюли, порошки и гранулы. В таких твердых лекарственных формах активное соединение смешивают по мень-

шей мере с одним инертным фармацевтически приемлемым эксципиентом или носителем, таким как цитрат натрия или дикальцийфосфат, и/или а) наполнителями или разбавителями, такими как крахмалы, лактоза, сахароза, глюкоза, маннит и кремниевая кислота, б) связующими агентами, такими как, например, карбоксиметилцеллюлоза, альгинаты, желатин, поливинилпирролидинон, сахароза и аравийская камедь, с) увлажнителями, такими как глицерин, d) дезинтегрирующими агентами, такими как агар-агар, карбонат кальция, картофельный крахмал или крахмал тапиоки, альгиновая кислота, некоторые силикаты и карбонат натрия, e) агентами, замедляющими растворение, такими как парафин, f) ускорителями абсорбции, такими как четвертичные аммониевые соединения, g) смачивающими агентами, такими как, например, цетиловый спирт и моностеарат глицерина, h) абсорбентами, такими как каолин и бентонитовая глина, и i) лубрикантами, такими как тальк, стеарат кальция, стеарат магния, твердые полиэтиленгликоли, лаурилсульфат натрия и их смеси. Таблетки могут быть непокрытыми или могут быть покрыты известными способами, включая микрокапсулирование, чтобы замаскировать неприятный вкус или задержать дезинтеграцию и адсорбцию в желудочно-кишечном тракте и тем самым обеспечить пролонгированное действие в течение более длительного периода. Например, материал для временной задержки, такой как глицерилмоностеарат или глицерилдистеарат, один или вместе с воском, может быть использован. Водорастворимые вещества, маскирующие вкус, такие как гидроксипропилметилцеллюлоза или гидроксипропилцеллюлоза, могут быть использованы.

Составы соединения формулы I или табл. I или его фармацевтически приемлемой соли, которые пригодны для перорального введения, могут быть изготовлены в виде дискретных единиц, таких как таблетки, пилюли, пастилки, леденцы, водные или масляные суспензии, диспергируемые порошки или гранулы, эмульсии, твердые или мягкие капсулы, например, желатиновые капсулы, сиропы или эликсиры. Составы соединения, предназначенные для перорального применения, могут быть получены согласно любому способу, известному в данной области для производства фармацевтических композиций.

Составы для перорального применения могут быть также представлены в виде твердых желатиновых капсул, в которых активный ингредиент смешан с инертным твердым разбавителем, например карбонатом кальция, фосфатом кальция или каолином, или в виде мягких желатиновых капсул, где активный ингредиент смешан с водорастворимым носителем, таким как полиэтиленгликоль, или масляной средой, например арахисовым маслом, жидким парафином или оливковым маслом.

Активные соединения могут быть также в микрокапсулированной форме с одним или несколькими эксципиентами, как указано выше.

Когда требуются водные суспензии для перорального применения, активный ингредиент комбинируют с эмульгирующими и суспендирующими агентами. При необходимости могут быть добавлены некоторые подслащивающие и/или ароматизирующие агенты. Сиропы и эликсиры могут быть приготовлены с подсластителями, например глицерином, пропиленгликолем, сорбитом или сахарозой. Такие составы могут также содержать средство, уменьшающее раздражение, консервант, вкусовые добавки и красители, и антиоксидант.

Стерильные инъекционные формы композиций, описанных в настоящем документе (например, для парентерального введения), могут быть водной или масляной суспензией. Эти суспензии могут быть получены в соответствии со способами, известными в данной области с использованием подходящих диспергирующих или смачивающих агентов и суспендирующих агентов. Стерильный инъеклируемый препарат может также представлять собой стерильный инъеклируемый раствор или суспензию в нетоксичном парентерально приемлемом разбавителе или растворителе, например, таком как раствор в 1,3-бутандиоле или PEG400. Среди приемлемых носителей и растворителей, которые можно использовать, можно указать воду, раствор Рингера и изотонический раствор хлорида натрия. Кроме того, стерильные нелетучие масла обычно используют в качестве растворителя или суспендирующей среды. Для этой цели может быть использовано любое мягкое нелетучее масло, включая синтетические моно- или диглицериды. Жирные кислоты, такие как олеиновая кислота и ее глицеридные производные, полезны при получении инъеклируемых препаратов, как и природные фармацевтически приемлемые масла, такие как оливковое масло или касторовое масло, особенно их полиоксиэтилированные версии. Эти масляные растворы или суспензии могут также содержать длинноцепочечный спиртовой разбавитель или диспергатор, такие как карбоксиметилцеллюлоза или аналогичные диспергирующие агенты, которые обычно используют в составе фармацевтически приемлемых лекарственных форм, включая эмульсии и суспензии. Другие обычно используемые поверхностно-активные вещества, такие как Tweens, Spans и другие эмульгаторы или усилители биодоступности, которые обычно используют при изготовлении фармацевтически приемлемых твердых, жидких или других лекарственных форм, могут также использоваться для целей инъекционных препаратов.

Масляные суспензии могут быть приготовлены суспендированием соединения формулы I или табл. I или его фармацевтически приемлемой соли в растительном масле, например арахисовом масле, оливковом масле, кунжутном масле или кокосовом масле, или в минеральном масле, таком как жидкий парафин. Масляные суспензии могут содержать загуститель, например пчелиный воск, твердый парафин или цетиловый спирт. Подсластители, такие как указано выше, и ароматизирующие агенты могут быть добавлены, чтобы обеспечить вкус перорального препарата. Эти композиции могут быть сохранены до-

бавлением антиоксиданта, такого как бутилированный гидроксианизол или альфа-токоферол.

Водные суспензии соединения формулы I или табл. I или его фармацевтически приемлемой соли содержат активные вещества в смеси с эксципиентами, подходящими для получения водных суспензий. Такие эксципиенты включают суспендирующий агент, такой как натрийкарбоксиметилцеллюлоза, кроскармеллоза, повидон, метилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, альгинат натрия, поливинилпирролидон, трагакантовая камедь и аравийская камедь, и диспергирующие или смачивающие агенты, такие как природные фосфатиды (например, лецитин), продукт конденсации алкиленоксида с жирной кислотой (например, полиоксиэтиленстеарат), продукты конденсации этиленоксида с длинноцепочечным алифатическим спиртом (например, гептадекаэтиленоксидетанол), продукты конденсации этиленоксида с неполным сложным эфиром жирной кислоты и гекситовый ангидрид (например, моноолеат полиоксиэтиленсорбитана). Водные суспензии могут также содержать один или более консервантов, таких как этил- или n-пропил, p-гидроксибензоат, один или более красителей, один или более ароматизирующих агентов и один или более подсластителей, таких как сахароза или сахарин.

Инъекционные составы могут быть стерилизованы, например, фильтрованием через удерживающий бактерии фильтр или включением стерилизующих агентов в форме стерильных твердых композиций, которые могут быть растворены или диспергированы в стерильной воде или другой стерильной инъекционной среде перед использованием.

Инъекционные растворы или микроэмульсии могут быть введены в кровоток пациента путем местной инъекции болюса. С другой стороны, может быть выгодно вводить раствор или микроэмульсию таким образом, чтобы поддерживать постоянную циркулирующую концентрацию соединения настоящего изобретения. Для того чтобы поддерживать такую постоянную концентрацию, могут быть использованы устройства непрерывной внутривенной доставки. Примером такого устройства является внутривенный насос Deltac CADD-PLUS™ модель 5400.

Композициями для ректального или вагинального введения являются предпочтительно суппозитории, которые могут быть получены смешиванием соединений, описанных в настоящем документе, с подходящими нераздражающими эксципиентами или носителями, такими как масло какао, пчелиный воск, полиэтиленгликоль или воск для суппозитория, которые являются твердыми при температуре окружающей среды, но жидкими при температуре тела и, следовательно, расплавляются в ректальной или вагинальной полости и высвобождают активное соединение. Другие композиции, пригодные для вагинального введения, могут быть представлены в виде вагинальных суппозитория, тампонов, кремов, гелей, паст, пен или спреев.

Фармацевтические композиции, описанные в настоящем документе, можно также вводить местно, особенно когда цель лечения включает участки или органы, легко доступные для местного применения, включая заболевания глаза, уха, кожи или нижнего отдела кишечника. Подходящие композиции для местного применения могут быть легко получены для каждой из этих областей или органов.

Лекарственные формы для местного или чрескожного введения соединения, описанные в настоящем документе, включают мази, пасты, кремы, лосьоны, гели, порошки, растворы, спреи, ингаляторы или пластыри. Активный компонент смешивают в стерильных условиях с фармацевтически приемлемым носителем и любыми необходимыми консервантами или буферами, которые могут потребоваться. Офтальмологические составы, ушные капли и глазные капли также рассматриваются как входящие в объем настоящего изобретения. Кроме того, настоящее изобретение предусматривает применение чрескожных пластырей, которые имеют дополнительное преимущество в обеспечении контролируемой доставки соединения в организм. Такие лекарственные формы могут быть получены путем растворения или диспергирования соединения в соответствующей среде. Соответствующие агенты также могут быть использованы для увеличения потока соединения через кожу. Скорость может регулироваться либо с помощью мембраны, регулирующей скорость, либо диспергированием соединения в полимерной матрице или геле. Местное применение для нижних отделов кишечного тракта может быть осуществлено ректальными суппозиториями (см. выше), либо подходящим видом клизмы. Могут быть также использованы местные трансдермальные пластыри.

Для местного применения фармацевтические композиции могут быть получены в виде подходящей мази, содержащей активный компонент, суспендированный или растворенный в одном или нескольких носителях. Носители для местного введения соединений по настоящему изобретению включают, но не ограничиваются ими, минеральное масло, жидкий вазелин, белый вазелин, пропиленгликоль, полиоксиэтилен, полиоксипропилен, эмульгирующий воск и воду. С другой стороны, фармацевтические композиции могут быть изготовлены в виде подходящего лосьона или крема, содержащего активные компоненты, суспендированные или растворенные в одном или нескольких фармацевтически приемлемых носителях. Подходящие носители включают, но не ограничиваются ими, минеральное масло, моностеарат сорбитана, полисорбат 60, цетиловые эфиры воски, цетеариловый спирт, 2-октилдодеканол, бензиловый спирт и воду.

Для офтальмологического применения фармацевтические композиции могут быть изготовлены в виде микронизированных суспензий в изотоническом, pH стерильном физиологическом растворе или предпочтительно в виде растворов в изотоническом, pH стерильном физиологическом растворе с или без

консерванта, такого как бензилалконийхлорид. Кроме того, для офтальмологического применения фармацевтические композиции могут быть изготовлены в виде мази, такой как вазелин. Для лечения глаз или других наружных тканей, например рта и кожи, композиции могут быть применены в виде местной мази или крема, содержащих активный ингредиент(ы) в количестве, например, от 0,075 до 20% мас./мас.. При изготовлении в виде мази активные ингредиенты могут быть использованы с или на основе масла, парафиновой или смешивающейся с водой мазевой основы.

Альтернативно, активные ингредиенты могут быть изготовлены в виде кремовой основы масло-в-воде. При желании, водная фаза кремовой основы может включать многоатомный спирт, т.е. спирт, имеющий две или более гидроксильные группы, такой как пропиленгликоль, бутан 1,3-диол, маннит, сорбит, глицерин и полиэтиленгликоль (включая PEG 400), а также их смеси. Составы для местного применения могут, при желании, включать соединение, которое увеличивает поглощение или проникновение активного ингредиента через кожу или другие пораженные участки. Примеры таких усилителей проникновения через кожу включают диметилсульфоксид и родственные аналоги.

Масляная фаза эмульсий, изготовленных с использованием соединения формулы I или табл. I или его фармацевтически приемлемой соли может состоять из известных ингредиентов известным способом. В то время как фаза может содержать только эмульгатор (иначе известный как эмульгент), он, желательным образом, содержит смесь по меньшей мере одного эмульгатора с жиром или маслом, или как с жиром, так и с маслом. Гидрофильный эмульгатор может быть включен вместе с липофильным эмульгатором, который действует в качестве стабилизатора. В некоторых вариантах осуществления эмульгатор включает как масло, так и жир. Эмульгатор(ы) с или без стабилизатора(ов) образует(ют) так называемый эмульгирующий воск, и воск вместе с маслом и жиром образуют так называемую эмульгирующую основу мази, которая образует масляную дисперсную фазу кремовых составов. Эмульгаторы и стабилизаторы эмульсии, пригодные для использования в композиции соединения формулы I или табл. I, или его фармацевтически приемлемой соли, включают TweenTM-60, SpanTM-80, цетостеариловый спирт, бензиловый спирт, миристиловый спирт, глицерилмоностеарат и лаурилсульфат натрия.

Фармацевтические композиции могут быть также введены в виде назального аэрозоля или путем ингаляции. Такие композиции получают в соответствии со способами, хорошо известными в области фармацевтических препаратов, и могут быть приготовлены в виде растворов в физиологическом растворе с использованием бензилового спирта или других подходящих консервантов, промоторов абсорбции для повышения биодоступности, фторуглеродов и/или других традиционных солюбилизирующих или диспергирующих агентов. Композиции, пригодные для внутриведения или назального введения, имеют размер частиц, например, в диапазоне от 0,1 до 500 мкм (включая частицы в диапазоне от 0,1 до 500 мкм с шагом 0,5, 1, 30, 35 мкм и т.д.), которые вводятся путем быстрой ингаляции через носовой ход или путем ингаляции через рот так, чтобы достигать альвеолярных мешков.

Фармацевтическая композиция (или состав) для применения может быть упакована различными способами в зависимости от способа, используемого для введения лекарственного средства. Как правило, коммерческий препарат включает контейнер, включающий фармацевтический препарат в соответствующей форме. Подходящие контейнеры хорошо известны специалистам в данной области техники и включают материалы, такие как бутылки (пластик и стекло), саше, ампулы, пластиковые мешки, металлические цилиндры и т.п. Контейнер может также включать герметичные элементы для предотвращения случайного доступа к содержимому пакета. Кроме того, контейнер содержит этикетку, которая описывает содержимое контейнера. Этикетка может также включать соответствующие предупреждения.

Композиции могут быть упакованы в контейнерах с однократной или многократной дозой, например ампулах и флаконах, и могут храниться в высушенном замораживании (лиофилизированном) состоянии, требующем только добавления стерильного жидкого носителя, например воды, для инъекций непосредственно перед применением. Растворы и суспензии для инъекций немедленного введения получают из стерильных порошков, гранул и таблеток описанного выше типа. Предпочтительные составы с единичной дозировкой содержат дневную дозу или единичную дневную субдозу, как описано выше, или соответствующую ее часть, активного ингредиента.

В другом аспекте соединение формулы I или табл. I или его фармацевтически приемлемая соль могут быть получены в ветеринарной композиции, содержащей ветеринарный носитель. Ветеринарными носителями являются вещества, используемые для введения композиции, и могут быть твердыми, жидкими или газообразными веществами, которые в противном случае инертны или приемлемы в ветеринарии и совместимы с активным ингредиентом. Эти ветеринарные композиции могут быть введены парентерально, перорально или любым другим желаемым способом.

Терапевтические способы.

Повышенная продукция NO или повышенная концентрация cGMP в ткани приводит к вазодилатации, ингибированию агрегации и адгезии тромбоцитов, антигипертензивным эффектам, антиремоделлирующим эффектам, антифиброзным, антиапоптотическим эффектам, противовоспалительным эффектам и эффектам на нейроны для передачи сигнала, среди других эффектов.

В другом аспекте изобретение относится к лечению определенных нарушений с использованием определенных пролекарств определенных стимуляторов sGC или их фармацевтически приемлемых со-

лей или фармацевтических композиций, содержащих их, по отдельности или в комбинации, у пациента, нуждающегося в этом.

Настоящее изобретение относится к определенным пролекарствам стимуляторов растворимой гуанилатциклазы (sGC), их фармацевтически приемлемым солям и фармацевтическим композициям и их применению, отдельно или в сочетании с одним или несколькими дополнительными агентами, для лечения и/или профилактики различных заболеваний, где увеличение концентрации NO или увеличение концентрации cGMP может быть желательным.

В других вариантах осуществления соединения, раскрытые в настоящем описании, представляют собой пролекарства стимуляторов sGC, которые могут быть полезны для профилактики и/или лечения заболеваний и нарушений, характеризующихся нежелательным понижением биодоступности и/или чувствительности к NO в биологической системе (например, в организме человека), таким как связанные с условиями окислительного стресса или нитрозативного стресса.

Термин "сердечно-сосудистое заболевание" (или "сердечно-сосудистое нарушение"), как используется в настоящем описании, относится к заболеванию, основанному на аномальных симптомах органов кровообращения, таких как сердце, кровеносные сосуды (артерии, капилляры и вены) или обоих. Термин также включает любое заболевание, которое затрагивает сердечно-сосудистую систему в целом, включая болезнь сердца, сосудистые заболевания головного мозга, сосудистые заболевания почек, печени и связанных с ними органов или легких, а также заболевание периферических артерий, среди других.

"Связанное с sGC сердечно-сосудистое заболевание" представляет собой заболевание, для которого известна или предположительно в которое вовлечена система NO/sGC/cGMP, и представляет собой сердечно-сосудистое заболевание, которое можно лечить или предотвращать посредством активации/стимуляции sGC, путем активации NO-синтазы или путем добавления NO или NO-донора или предшественника NO, такого как L-аргинин или L-цитрулин, или путем ингибирования фермента PDE (фосфодиэстеразы), ответственного за расщепление cGMP, или комбинации любого из вышеуказанных способов.

Термин "вазодилатация", как используется в настоящем описании, относится к расширению кровеносных сосудов. Это происходит в результате релаксации гладкой мускулатуры в стенках кровеносных сосудов, в частности в крупных венах, крупных артериях и мелких артериолах. По сути, этот процесс противоположен "вазоконстрикции", т.е. сужению кровеносных сосудов. Когда кровеносные сосуды расширяются, кровоток увеличивается из-за уменьшения сосудистого сопротивления. Следовательно, расширение артериальных кровеносных сосудов (в основном, артериол) снижает артериальное давление. Реакция может быть внутренней (из-за локальных процессов в окружающей ткани) или внешней (из-за гормонов или нервной системы). Кроме того, реакция может быть локализована на конкретном органе (в зависимости от метаболических потребностей конкретной ткани, например, во время интенсивных физических нагрузок) или она может быть системной (наблюдается во всей системе кровообращения).

Термин "вазоконстрикция", как используется в настоящем описании, относится к сужению кровеносного сосуда вследствие сокращения мускулатуры. Вазоконстрикция представляет собой один из механизмов, с помощью которых организм регулирует и поддерживает среднее артериальное давление (МАР).

Генерализованная вазоконстрикция обычно приводит к повышению системного артериального давления, но также может происходить в определенных тканях, вызывая локальное снижение кровотока.

Используемый в настоящем описании термин "бронхоконстрикция" используется для определения сужения дыхательных путей в легких вследствие сужения окружающих гладких мышц с последующим кашлем, хрипами и одышкой. Состояние имеет ряд причин, наиболее распространенной из которых является астма. Физические упражнения и аллергия могут вызывать симптомы у индивида, который не имеет симптомов. Другие состояния, такие как хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), также могут иметь бронхоконстрикцию.

В настоящем описании термины "гипертония", "артериальная гипертензия" или "высокое артериальное давление (НВР)" используются взаимозаменяемо и относятся к чрезвычайно распространенному и легко предупреждаемому хроническому состоянию, при котором кровяное давление (ВР) в артериях выше, чем нормальное или желаемое. Если не контролировать должным образом, это представляет значительный фактор риска для нескольких серьезных сердечно-сосудистых и почечных заболеваний. Гипертония может быть первичным заболеванием, называемым "эссенциальная гипертензия" или "идиопатическая гипертензия", или она может быть вызвана или связана с другими заболеваниями, и в этом случае она классифицируется как "вторичная гипертензия". Эссенциальная гипертензия составляет 90-95% всех случаев.

Как используется в настоящем описании, термин "резистентная гипертензия" относится к гипертензии, которая остается выше целевого артериального давления (обычно менее 140/90 мм рт.ст., хотя для пациентов с коморбидным диабетом или заболеванием почек рекомендуется более низкое значение, составляющее менее 130/80 мм рт.ст.), несмотря на одновременное использование трех антигипертензивных средств, относящихся к различным классам антигипертензивных лекарственных средств. Люди, которым требуется четыре или несколько лекарственных средств для контроля своего артериального дав-

ления, также имеют резистентную гипертензию. Артериальная гипертензия является чрезвычайно распространенным сопутствующим заболеванием при сахарном диабете, поражающим приблизительно 20-60% пациентов с диабетом, в зависимости от ожирения, этнической принадлежности и возраста. Этот тип гипертензии в настоящем описании упоминается как "диабетическая гипертензия". При сахарном диабете 2 типа гипертензия часто присутствует как часть метаболического синдрома инсулинорезистентности, включая центральное ожирение и дислипидемию. При диабете 1 типа гипертония может отразить начало диабетической нефропатии.

"Легочная гипертензия (ЛГ)", как используется в настоящем описании, представляет собой заболевание, характеризующееся постоянным высоким давлением крови в легочных сосудах (легочная артерия, легочные вены и легочные капилляры), что приводит к гипертрофии правого отделения сердца, в конечном итоге, приводит к правожелудочковой недостаточности и смерти. Общие симптомы ЛГ включают одышку, головокружение и обмороки, которые усугубляются нагрузками. Без лечения средняя ожидаемая продолжительность жизни после диагноза составляет 2,8 года. ЛГ существует во многих различных формах, которые классифицируются в соответствии с их этиологией. Категории включают легочную артериальную гипертензию (ЛАГ), ЛГ с болезнью левой части сердца, ЛГ, связанную с заболеваниями легких и/или гипоксией, ЛГ вследствие хронического, тромботического и/или эмболического заболевания и прочие ЛГ. ЛАГ является редким заболеванием среди населения в целом, но распространенность увеличивается в связи с некоторыми общими условиями, такими как ВИЧ-инфекция, склеродермия и серповидно-клеточная болезнь. Другие формы ЛГ встречаются, как правило, чаще, чем ЛАГ, и, например, ассоциация ЛГ с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) представляет особый интерес. Текущее лечение легочной гипертензии зависит от стадии и механизма заболевания.

Термин "заболевание коронарной артерии" относится к состоянию, при котором кровоснабжение сердечной мышцы частично или полностью заблокировано (ишемия сердечной мышцы или миокарда). Это снижение кровоснабжения миокарда может привести к ряду "синдромов острого миокарда": боль в груди ("стенокардия", также называемая "грудная жаба", стабильная или нестабильная) и различные типы сердечных приступов ("инфаркт миокарда" или ИМ). Одной из распространенных причин заболевания коронарной артерии является "атеросклероз", который относится к уплотнению артерий вследствие жировых отложений в стенках артерий, которые затем могут прогрессировать через образование атеросклеротических бляшек, до сужения и, в конечном итоге, блокирования кровотока в артерии. Этот процесс атеросклероза может затронуть и другие артерии, а не только сердца. Сгусток крови является наиболее распространенной причиной закупорки артерии, так как обычно артерия уже частично заблокирована из-за атеросклеротической бляшки (атеромы); атерома может разорваться или порваться, что приведет к образованию сгустка. Иногда заболевание коронарной артерии вызывается спазмом коронарной артерии, который может возникать самопроизвольно или в результате использования определенных лекарств (например, кокаина, никотина). Редко причиной заболевания коронарной артерии является врожденный порок, вирусная инфекция (например, болезнь Кавасаки), системная красная волчанка (волчанка), воспаление артерий (артериит), сгусток крови, который переместился из камеры сердца в одну из коронарных артерий или физическое повреждение (например, от травмы или лучевой терапии).

"Нестабильная стенокардия", как используется в настоящем описании, относится к изменению характера симптомов стенокардии, включая длительную или ухудшающуюся стенокардию и новое проявление тяжелых симптомов.

ИМ (инфаркт миокарда) можно разделить на два типа: ИМ "без подъема ST-сегмента" и ИМ "с подъемом ST-сегмента". Осложнения острых коронарных синдромов зависят от того, сколько, как долго и где заблокирована коронарная артерия. Если закупорка затрагивает большой участок сердечной мышцы, сердце не будет эффективно работать. Если закупорка перекрывает приток крови к электрической системе сердца, это может повлиять на сердечный ритм. Когда происходит сердечный приступ, часть миокарда умирает. Мертвая ткань и рубцовая ткань, которая ее заменяет, не сокращается. Рубцовая ткань иногда даже расширяется или выпирает, когда остальная часть сердца пытается сжаться. Поэтому, становится меньше мышц, чтобы качать кровь. Если умирает достаточное количество мышц, насосная функция сердца может быть настолько снижена, что сердце не сможет удовлетворить потребности организма в кислороде и крови. Затем развиваются сердечная недостаточность, низкое кровяное давление или и то, и другое. Если более половины миокарда повреждено или умирает, сердце, как правило, не может функционировать и возможна тяжелая инвалидность или смерть.

Как используется в настоящем описании, термин "сердечная недостаточность" (СН) представляет собой прогрессирующее нарушение ремоделирования миокарда левого желудочка (ЛЖ), которое заканчивается сложным клиническим синдромом, в котором нарушение функции сердца и кровообращения являются определяющими признаками и приводят к недостаточной доставке крови и питательных веществ к тканям организма. Состояние возникает, когда сердце повреждено или перегружено и не может откачать всю кровь, которая возвращается к нему из системы кровообращения. По мере того, как выкачивается меньше крови, кровь возвращается к сердцу и жидкость накапливается в других частях тела. Сердечная недостаточность также ухудшает способность почек утилизировать натрий и воду, что еще больше осложняет задержку жидкости. Сердечная недостаточность характеризуется вегетативной дис-

функцией, нейрогормональной активацией и сверхпродуцированием цитокинов, которые способствуют прогрессирующей недостаточности кровообращения. Симптомы сердечной недостаточности включают: одышку (нехватка воздуха) во время физических нагрузок или отдыха и бодрствование ночью из-за внезапной одышки, оба признака отека легких; общую усталость или слабость; отек стоп, лодыжек и ног; быстрое увеличение массы или хронический кашель, хронический кашель, в том числе с выделением слизи или крови. В зависимости от клинической картины сердечная недостаточность классифицируется как *de novo*, транзиторная, острая, пост-острая или хроническая. Острая сердечная недостаточность, т.е. быстрое или постепенное появление симптомов, требующих срочной терапии, может развиваться *de novo* или в результате декомпенсации хронической сердечной недостаточности. Термин "сердечная недостаточность" часто используется для обозначения "хронической сердечной недостаточности". Термины "застойная недостаточность кровообращения (ЗНК)" или "застойная сердечная недостаточность (ЗСН)" часто используются взаимозаменяемо с хронической сердечной недостаточностью. Распространенные причины сердечной недостаточности включают заболевание коронарной артерии, включая инфаркт миокарда (сердечный приступ), высокое кровяное давление, мерцательную аритмию, порок клапана сердца и кардиомиопатию. Они вызывают сердечную недостаточность, изменяя структуру или функционирование сердца.

Существует два основных типа сердечной недостаточности: "сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса (HFREF)", также известная как "сердечная недостаточность, вызванная систолической дисфункцией левого желудочка" или "систолическая сердечная недостаточность" и "сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса (HFPEF)", также известная как "диастолическая сердечная недостаточность" или "сердечная недостаточность с нормальной фракцией выброса (HFNEF)". Фракция выброса представляет собой объем крови в сердце, выталкиваемый из сердца во время одного сокращения. Это процент с нормальным уровнем от 50 до 75%.

Термин "острый" (как в "острой СН") используется для обозначения быстрого начала, а "хронический" относится к длительной продолжительности. Хроническая сердечная недостаточность является долговременной ситуацией, обычно со стабильным симптоматическим лечением. "Острая декомпенсированная" сердечная недостаточность представляет собой прогрессирующую или декомпенсированную сердечную недостаточность, относящуюся к эпизодам, в которых человек может характеризоваться изменением признаков и симптомов сердечной недостаточности, приводящих к необходимости срочной терапии или госпитализации. Сердечная недостаточность может также возникать в ситуациях с высокой частотой сердечных сокращений (тогда она называется "гиперсистолическая сердечная недостаточность"), когда систолическая функция желудочка нормальна, но сердце не может справиться с существенным увеличением объема крови.

В физиологии сердечно-сосудистой системы термин "фракция выброса (EF)" определяется как фракция крови в левом и правом желудочках, которая выбрасывается при каждом сердцебиении или сердечном цикле. В конечной математике, допускаемой медицинской визуализацией, EF применяется как к правому желудочку, который выбрасывает кровь через легочный клапан в легочное кровообращение (малый круг кровообращения), так и к левому желудочку, который выбрасывает кровь через аортальный клапан в мозговой и большой круг кровообращения.

Термин "сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса (HFPEF)", как обычно понимают, относится к проявлению признаков и симптомов сердечной недостаточности с фракцией выброса более 55%, характеризуется снижением комплаенса левого желудочка, что приводит к повышению давления в левом желудочке. Увеличение размера левого предсердия часто наблюдается с HFPEF в результате плохой функции левого желудочка. Существует повышенный риск застойной недостаточности кровообращения, мерцательной аритмии и легочной гипертензии. Факторами риска являются гипертензия, гиперлипидемия, диабет, курение и обструктивное апноэ сна. При этом типе сердечной недостаточности сердечная мышца хорошо сокращается, но желудочек плохо заполняется кровью в фазе расслабления.

Термин "сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса (HFREF)" относится к сердечной недостаточности, при которой фракция выброса составляет менее 40%.

Диабет является распространенной сопутствующей патологией у пациентов с сердечной недостаточностью и связан с более плохими исходами, а также потенциально ставит под угрозу эффективность лечения. Другие важные сопутствующие заболевания включают системную гипертензию, хроническую обструкцию дыхательных путей, апноэ во сне, когнитивную дисфункцию, анемию, хроническое заболевание почек и артрит. Хроническая левожелудочковая недостаточность часто связана с развитием легочной гипертензии. Частота некоторых сопутствующих заболеваний варьируется в зависимости от пола: среди женщин чаще встречаются гипертензия и заболевания щитовидной железы, в то время как мужчины чаще страдают хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ), заболеванием периферических сосудов, ишемической болезнью сердца и почечной недостаточностью. Депрессия является частой сопутствующей патологией сердечной недостаточности, и эти два состояния могут и часто осложняют друг друга. Какексия давно признана серьезным и частым осложнением сердечной недостаточности, затрагивающим до 15% всех пациентов с сердечной недостаточностью и связанным с плохим прогнозом. Сердечная кахексия определяется как неэдематозная, недобровольная потеря не менее 6% массы тела в тече-

ние шести месяцев.

Термин "аритмия", как используется в настоящем описании, относится к нерегулярным сердечным сокращениям, которые встречаются более чем у 90% людей, у которых был сердечный приступ. Иногда проблема заключается в той части сердца, которая запускает сердцебиение, и частота сердечных сокращений может быть слишком медленной, в других случаях из-за проблем сердце может биться слишком быстро или нерегулярно. Иногда сигнал удара не передается от одной части сердца к другой, и сердцебиение может замедляться или останавливаться. Кроме того, участки миокарда, которые не умерли, но имеют плохой приток крови, могут быть раздражительными. Это вызывает проблемы с сердечным ритмом, такие как желудочковая тахикардия или желудочковая фибрилляция. Это может привести к остановке сердца, если сердце совсем перестает качать.

"Перикард" представляет собой мешок или мембрану, которая окружает сердце. "Перикардит" или воспаление этой мембраны может развиться в результате сердечного приступа и может привести к лихорадочному состоянию, экссудативному перикардиту, воспалению мембран, покрывающих легкие (плевры), плевральной выпоты и боли в суставах. Другие осложнения после сердечного приступа могут включать нарушение работы митрального клапана, разрыв сердечной мышцы, выпячивание в стенке желудочка (аневризма желудочка), сгустки крови и низкое кровяное давление.

Термин "кардиомиопатия" относится к прогрессирующему нарушению структуры и функции мышечных стенок камер сердца. Основными видами кардиомиопатий являются дилатационные, гипертрофические и рестриктивные. Кардиомиопатий часто вызывают симптомы сердечной недостаточности, а также могут вызывать боль в груди, потерю сознания и внезапную смерть.

Термины "регургитация митрального клапана", "митральная регургитация", "митральная недостаточность" или "митральная некомпетентность" относятся к ситуации, в которой митральный клапан сердца не плотно закрывается, что позволяет крови течь назад в сердце. В результате кровь не может двигаться через сердце или к остальной части тела так же эффективно, что приводит к усталости или одышке.

Термин "апноэ во сне" относится к наиболее распространенным нарушениям дыхания во время сна. Это состояние характеризуется периодическим, циклическим уменьшением или полным прекращением воздушного потока, что может включать или не включать обструкцию верхних дыхательных путей. Существует три типа апноэ во сне: обструктивное апноэ во сне, наиболее распространенная форма, центральное апноэ во сне и смешанное апноэ во сне.

"Центральное апноэ во сне (CSA)" вызвано нарушением нормального сигнала мозга на дыхание, а не физической блокировкой дыхательных путей. Недостаток дыхательных усилий приводит к увеличению содержания углекислого газа в крови, что может разбудить пациента. CSA редко встречается в общей совокупности населения, но является относительно распространенным явлением у пациентов с систолической сердечной недостаточностью.

Как используется в настоящем описании, термин "метаболический синдром", "синдром резистентности к инсулину" или "синдром X" относится к группе или кластеризации метаболических состояний (абдоминальное ожирение, повышенное содержание глюкозы в крови натощак, "дислипидемия" (т.е. повышенные уровни липидов) и повышенному кровяному давлению (НВР), которые встречаются вместе чаще, чем случайно, отдельно, и которые вместе способствуют развитию диабета 2 типа и сердечно-сосудистых заболеваний. Метаболический синдром характеризуется специфическим липидным профилем повышенных триглицеридов, снижением уровня холестерина липопротеинов высокой плотности (HDL-холестерин) и в некоторых случаях умеренно повышенными уровнями холестерина липопротеинов низкой плотности (LDL-холестерин), а также ускоренным прогрессированием "атеросклеротического заболевания" за счет давления составляющих факторов риска. Существует несколько типов дислипидемий: "гиперхолестеринемия" относится к повышенным уровням холестерина; семейная гиперхолестеринемия является специфической формой гиперхолестеринемии, связанной с дефектом 19 хромосомы (19p13.1-13.3); "гиперглицидемия" относится к повышенным уровням глициридов (например, "гипертриглицеридемия" включает повышенные уровни триглицеридов); "гиперлипидемия" относится к повышенным уровням липопротеинов (обычно LDL, если не указано иное).

Термин "стеатоз" относится к аномальной задержке липидов в клетке. Обычно это отражает нарушение нормальных процессов синтеза и элиминации триглицеридов. Избыток жира накапливается в везикулах, которые вытесняют цитоплазму клетки. В тяжелых случаях клетка может взорваться. Обычно стеатоз наблюдается в печени, поскольку именно этот орган в основном связан с жировым обменом. Это также можно наблюдать в сердце, почках и мышечной ткани.

Как используется в настоящем описании, термин "заболевание периферических сосудов (PVD)", также обычно называемый "заболевание периферических артерий (PAD)" или "окклюзионное заболевание периферических артерий (PAOD)", относится к обструкции крупных артерий, не находящихся внутри коронарной артерии, дуга аорты сосудистой сети или головного мозга. PVD может возникнуть в результате атеросклероза, воспалительных процессов, приводящих к стенозу, эмболии, образования тромба или других типов окклюзий. Это вызывает острую или хроническую "ишемию (недостаток кровоснабжения)". Часто PVD обозначает термин, используемый для обозначения атеросклеротических закупорок,

обнаруженных в нижней конечности. PVD также включает в себя поднабор заболеваний, классифицированных как микрососудистые заболевания, возникающие в результате эпизодического сужения артерий (например, "феномен Рейно") или их расширения (эритромелалгия), т.е. сосудистые спазмы. Заболевания периферических артерий включают окклюзионный тромботический васкулит, окклюзионную болезнь периферических артерий, болезнь Рейно и синдром Рейно. Общими симптомами являются холодная нога или ступни, перемежающаяся хромота, боль в нижних конечностях и критическая ишемия конечностей (язвы нижних конечностей и некроз). Руководство по диагностике и лечению заболевания периферических артерий можно найти в Eur. J. Vasco Endovasc. Surg, 2007, 33(1), S1.

Термин "стеноз", как используется в настоящем описании, относится к аномальному сужению кровеносного сосуда или другого трубчатого органа или структуры. Его также иногда называют "стриктурой" (как в стриктуре уретры). Термин "коарктация" является синонимом, но обычно используется только в контексте коарктации аорты. Термин "рестеноз" относится к рецидиву стеноза после процедуры.

Термин "тромбоз" относится к образованию сгустка крови ("тромба") внутри кровеносного сосуда, препятствующего потоку крови через систему кровообращения. Когда кровеносный сосуд поврежден, организм использует кровяные пластинки (тромбоциты) и фибрин, чтобы сформировать сгусток крови, для предотвращения потери крови. В качестве альтернативы, даже если кровеносный сосуд не поврежден, в организме могут образовываться тромбы, если присутствуют надлежащие условия. Если сгущение слишком сильное и сгусток сорвался, подвижный сгусток теперь известен как "эмбол". Термин "тромбоэмболия" относится к комбинации тромбоза и его основного осложнения "эмболии". Когда тромб занимает более 75% поверхности просвета артерии, приток крови к поставляемой ткани снижается настолько, что вызывает симптомы в результате уменьшения кислорода (гипоксия) и накопления продуктов метаболизма, таких как молочная кислота ("подагра"). Более 90% непроходимости может привести к аноксии, полному лишению кислорода и "инфаркт", форма гибели клеток.

"Эмболия" (множественные эмболии) представляет собой случай оседания эмбол (обособленная внутрисосудистая масса, способная закупоривать кровеносные русла на достаточно большом расстоянии от места появления) в узком капиллярном сосуде артериального русла, который вызывает закупорку (сосудистую окклюзия) в отдаленной части тела. Это не должно быть перепутано с тромбом, который блокирует в месте происхождения. Материал, формирующий эмболию, может иметь различное происхождение: если материал является кровью, "эмболы" называются "тромбами"; твердый материал может также содержать жир, бактериальные остатки, инфицированную ткань и т.д.

"Ишемия" представляет собой ограничение в кровоснабжении тканей, вызывающее дефицит кислорода и глюкозы, необходимых для клеточного метаболизма (чтобы поддерживать ткани живыми). Ишемия, как правило, вызвана проблемами с кровеносными сосудами, что приводит к повреждению или дисфункции тканей. Это также означает местную анемию в данной части тела, иногда возникающую в результате скопления (например, вазоконстрикция, тромбоз или эмболия). Если "ишемия" происходит в сердечной мышце (или "миокарде"), то ишемия называется ишемией миокарда. Другими типами ишемии являются, например, церебральная ишемия, критическая ишемия конечностей и т.п.

"Реперфузия" происходит, когда кровоснабжение возвращается в ткани после периода ишемии. При восстановлении кровообращения в ткани могут развиваться воспалительные процессы и процессы окислительного стресса. Одним из примеров этой цепочки событий является ишемия-реперфузия, связанная с трансплантацией органов.

"Реперфузионное повреждение" представляет собой повреждение ткани, вызванное возвратом кровоснабжения в ткань после периода ишемии, и воспаление и окислительное повреждение, а не восстановление нормальной функции. Реперфузия ишемических тканей часто связана с микрососудистым повреждением, особенно из-за повышенной проницаемости капилляров и артериол, что приводит к увеличению диффузии и фильтрации жидкости по тканям. Активированные эндотелиальные клетки продуцируют более реакционноспособные виды кислорода, но меньше NO после реперфузии, а дисбаланс приводит к последующему воспалительному ответу. Белые кровяные клетки, переносимые в область вновь возвращающимся кровотоком, выделяют множество воспалительных факторов и свободных радикалов в ответ на повреждение ткани. Восстановленный кровоток приносит с собой кислород, который повреждает клеточные белки, ДНК и плазматические мембраны. Этот процесс ишемии-реперфузии также считается ответственным за образование и неспособность залечить хронические раны (например, пролежни или диабетические язвы).

Термин "ангиопатия", как используется в настоящем описании, является общим термином для заболевания кровеносных сосудов (артерий, вен и капилляров). Наиболее часто встречающейся и наиболее распространенной ангиопатией является "диабетическая ангиопатия", распространенное осложнение хронического диабета. Другим распространенным типом ангиопатии является "церебральная амилоидная ангиопатия" (САА), также известная как конгофильная ангиопатия, при которой амилоидные отложения образуются в стенках кровеносных сосудов центральной нервной системы. Термин "конгофильная" используется потому, что наличие аномальных скоплений амилоида может быть продемонстрировано микроскопическим исследованием ткани головного мозга после нанесения специального красителя под названием конго красный. Амилоидный материал встречается только в головном мозге, и как таковое забо-

ление не связано с другими формами амилоидоза.

"Инсульт", или острое нарушение мозгового кровообращения (CVA), представляет собой быструю потерю функции(й) мозга вследствие нарушения кровоснабжения головного мозга. Это может быть связано с "ишемией" (недостатком кровотока с вытекающим отсюда недостаточным снабжением тканей кислородом и глюкозой), вызванной закупоркой (тромбоз, артериальная эмболия, накопление жира или спазм), или кровоизлиянием (истечение крови). В результате пораженный участок мозга не может функционировать, что может привести к неспособности двигать одной или несколькими конечностями с одной стороны тела, неспособности понять или формулировать речь или неспособности видеть одну сторону поля зрения. Факторы риска инсульта включают старость, гипертензию, перенесенный инсульт или транзиторную ишемическую атаку (ТИА), диабет, высокий уровень холестерина, курение сигарет и мерцательную аритмию. Высокое кровяное давление является наиболее важным модифицируемым фактором риска инсульта. "Ишемический инсульт" иногда лечат в больнице тромболитиком (также известный как "разрушитель сгустка"), и некоторые геморрагические инсульты получают пользу от нейрохирургии. Профилактика рецидивов может включать прием антитромбоцитарных лекарственных средств, таких как аспирин и дипиридамол, контроль и снижение артериальной гипертензии, а также применение статинов. Некоторые пациенты могут извлечь выгоду из каротидной эндартерэктомии и использования антикоагулянтов.

"Сосудистая деменция" является второй наиболее распространенной причиной деменции среди пожилых людей. Это чаще встречается среди мужчин и обычно начинается после 70 лет. Это чаще встречается у людей с сосудистыми факторами риска (например, гипертензия, сахарный диабет, гиперлипидемия, курение) и у тех, кто перенес несколько инсультов. Многие люди страдают как сосудистой деменцией, так и болезнью Альцгеймера. Сосудистая деменция обычно возникает, когда множественные мелкие церебральные инфаркты (или иногда кровоизлияния) приводят к потере такого количества нейронов или аксонов, которое нарушает функционирование мозга. Сосудистые деменции включают следующие типы: множественный лакунарный инфаркт (при котором поражаются мелкие кровеносные сосуды и инфаркты возникают глубоко внутри белого и серого вещества полушария); мультиинфарктная деменция (при которой поражаются кровеносные сосуды среднего размера); единичные инфаркты в стратегических зонах (когда один инфаркт возникает в функционально значимой зоне головного мозга, такой как угловая извилина или таламус); деменция Бинсвангера или субкортикальная артериосклеротическая энцефалопатия (где деменция в малых сосудах связана с тяжелой, плохо контролируемой гипертензией и системным сосудистым заболеванием и вызывает диффузные и нерегулярные потери аксонов и миелина с широко распространенным глиозом, отмирание тканей вследствие инфаркта или потери кровоснабжения белого вещества головного мозга).

Термин "глиома" относится к типу опухоли, которая начинает свое развитие в головном или спинном мозге. Ее так называют глиомой, поскольку она возникает из глиальных клеток. Наиболее распространенной областью подобных новообразований является именно головной мозг. Глиомы составляют около 30% от всех опухолей головного мозга и центральной нервной системы и 80% от всех злокачественных опухолей головного мозга.

Согласно American Psychiatric Association's Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition (DSM-IV) термин "сексуальная дисфункция" охватывает ряд состояний, "характеризующихся нарушениями полового влечения и психофизиологическими изменениями, связанными с циклом сексуальной реакции"; в то время как проблемы этого типа распространены, считается, что сексуальная дисфункция существует, только когда проблемы вызывают у пациента дистресс. Сексуальная дисфункция может иметь физическое или психологическое происхождение. Она может существовать как первичное состояние, как правило, гормонального характера, хотя чаще всего она является вторичной по отношению к другим медицинским состояниям или лекарственной терапии для указанных состояний. Все типы сексуальной дисфункции могут быть классифицированы как врожденные, приобретенные, ситуационные или генерализованные (или их комбинации).

В DSM-IV-TR определены пять основных категорий "женской сексуальной дисфункции": нарушение полового желания/интереса; "расстройства сексуального возбуждения (включая генитальные, субъективные и комбинированные)"; нарушение оргазма; диспареуния и вагинизм и постоянное расстройство сексуального возбуждения.

"Расстройство женского сексуального возбуждения (FSAD)" определяется как постоянная или повторяющаяся неспособность достигать или поддерживать достаточный уровень сексуального возбуждения, приводящая к персональному дистрессу. FSAD охватывает как отсутствие субъективных ощущений возбуждения (т.е. субъективного расстройства сексуального возбуждения), так и отсутствие соматических реакций, таких как лубрикация и отек (т.е. нарушение полового/физического сексуального возбуждения). FSAD может иметь строго психологическое происхождение, хотя обычно оно обусловлено или осложнено медицинскими или физиологическими факторами. Гипоэстрогенизм является наиболее распространенным физиологическим состоянием, связанным с FSAD, что приводит к атрофии мочеполовой системы и уменьшению вагинального секрета (смазки).

Как используется в настоящем описании, "эректильная дисфункция (ED)" представляет собой муж-

ская сексуальная дисфункция, характеризуемая неспособностью развивать или поддерживать эрекцию полового члена во время сексуальной активности. Эрекция полового члена представляет собой феномен гидравлического давления крови, которая удерживается в губчатом теле полового члена. Процесс часто начинается в результате сексуального возбуждения, когда сигналы передаются от мозга к нервам в половой член. Эректильная дисфункция означает, что эрекция является трудновыполнимой. Наиболее важными органическими причинами являются сердечно-сосудистые заболевания и диабет, неврологические проблемы (например, травма после операции на простатэктоми), гормональная недостаточность (гипогонадизм) и побочные эффекты лекарств.

В одном варианте осуществления соединения формулы I или табл. I или их фармацевтически приемлемые соли, которые являются стимуляторами sGC, и их фармацевтически приемлемые соли являются, следовательно, полезными для профилактики и/или лечения следующих типов сердечных, легочных, периферических, печеночных, почечных или церебральных сосудистых/эндотелиальных нарушений, состояний и заболеваний, связанных с кровообращением:

нарушений, связанных с высоким кровяным давлением и снижением коронарного кровотока; увеличение острого и хронического коронарного кровяного давления; артериальная гипертензия; нарушение со стороны сосудов в результате сердечных и почечных осложнений; нарушение со стороны сосудов, возникающие в результате заболеваний сердца, инсульта, церебральной ишемии или почечной недостаточности; резистентная гипертензия; гипертензия при сахарном диабете; эссенциальная гипертензия; вторичная гипертензия; гестационная гипертензия; преэклампсия; портальная гипертензия; инфаркт миокард;

сердечной недостаточности, HFPEF, HFREF; острой и хронической сердечной недостаточности; более специфических форм сердечной недостаточности: острая декомпенсированная сердечная недостаточность, правожелудочковая недостаточность, левожелудочковая недостаточность, общая сердечная недостаточность, ишемическая кардиомиопатия, дилатационная кардиомиопатия, врожденные пороки сердца, сердечная недостаточность с пороками клапанов, стеноз митрального клапана, недостаточность митрального клапана, стеноз аортального клапана, недостаточность аортального клапана, трикуспидальный стеноз, трикуспидальная недостаточность, стеноз клапана легочной артерии, недостаточность клапана легочной артерии, комбинированные пороки сердца; диабетической сердечной недостаточности; алкогольной кардиомиопатии или накопительной кардиомиопатии; диастолической сердечной недостаточности, систолической сердечной недостаточности; острых фаз существующей хронической сердечной недостаточности (ухудшение сердечной недостаточности);

диастолической или систолической дисфункции; коронарной недостаточности; аритмий; снижения желудочковой преднагрузки; гипертрофии сердца; сердечной недостаточности/кардиоренального синдрома; портальной гипертензии; эндотелиальной дисфункции или повреждения; нарушений предсердного и желудочкового ритма и нарушений проводимости: атриовентрикулярные блокады I-III степени (AVB I-III), суправентрикулярная тахикардия, фибрилляция предсердий, трепетание предсердий, вентрикулярная фибрилляция, трепетание желудочков, желудочковая тахикардия, двунаправленная желудочковая тахикардия, предсердная и желудочковая экстрасистолы, экстрасистолы из АВ-соединения, синдром тахи-брадикардии, реципрокная АВ-узловая тахикардия; синдрома Вольфа-Паркинсона-Уайта или острый коронарный синдром; кардиомиопатия боксеров; преждевременного сокращения желудочков; кардиомиопатии; кардиомиопатии, вызванной раком; вызванной химиотерапией кардиотоксичности;

тромбоэмболические нарушения и ишемии; ишемия миокарда; инфаркт; инфаркт миокард; сердечный приступ; миокардиальная недостаточность; эндотелиальная дисфункция; инсульт;

транзиторная ишемическая атака (ТИА); обструктивный тромбоангит; стабильная или нестабильная стенокардия; спазмы коронарных артерий или спазмы периферических артерий; вариант стенокардии; стенокардия Принцметала; гипертрофия сердца; преэклампсия; тромбогенные нарушения; ишемически-реперфузионное повреждение; ишемия-реперфузия, связанная с трансплантацией органов; ишемия-реперфузия, связанная с трансплантацией легкого, легочной трансплантацией, трансплантацией сердца, отторжением венозного трансплантата; консервированный кровезамещающий раствор у травматологических больных;

заболевания периферических сосудов; заболевания периферических артерий; окклюзионной болезни периферических артерий; гипертонии; синдрома или феномена Рейно (первичного и вторичного); болезни Рейно; критической ишемии конечностей; периферической эмболии; перемежающейся хромоты; вазоокклюзионных кризов; мышечной дистрофии, мышечной дистрофии Дюшенна, мышечной дистрофии Беккера; нарушений микроциркуляции; контроля сосудистой утечки или проницаемости; стеноза поясничного отдела позвоночника; окклюзионного тромботического васкулита;

тромботического васкулита; периферические перфузионные нарушения; артериального и венозного тромбоза;

микроальбуминурии; периферических и вегетативных невропатий; нейропатической боли при диабете; диабетических микроангиопатий; вазоокклюзионного заболевания печени; вазоокклюзионного криза при серповидноклеточной анемии; гипертонического криза;

отеки; почечный отек из-за сердечной недостаточности;

болезни Альцгеймера; болезни Паркинсона; сосудистых деменций; сосудистых когнитивных нарушений; спазма сосудов головного мозга; врожденного миастенического синдрома;

субарахноидального кровоизлияния; травматического повреждения мозга; улучшение восприятия, способности к концентрации, способности к обучению или производительности памяти после когнитивных нарушений, таких как те, которые возникают при легких когнитивных нарушениях, возрастных нарушениях обучения и памяти, возрастной потере памяти, сосудистой деменции, травме головы, инсульте, постинсультной деменции, посттравматической травме головы, общих нарушениях концентрации и нарушении концентрации у детей с проблемами в обучении и памяти; деменций с тельцами Леви; деменций с дегенерацией лобной доли, включая синдром Пика; прогрессирующего ядерного паралича; деменции с кортикобазальной дегенерацией; бокового амиотрофического склероза (БАС); болезни Хантингтона; демиелинизации; рассеянного склероза; таламической дегенерации; деменция Крейтцфельдта-Якоба; ВИЧ-деменция; шизофрении с деменцией или корсаковским психозом; множественной системной атрофии и других форм паркинсонизма-плюс; двигательных нарушений; тревоги, напряжения и депрессии или посттравматического стрессового расстройства (ПТСР); биполярного расстройства; шизофрении; связанной с ЦНС сексуальной дисфункции и нарушения сна; патологические расстройства пищевого поведения и употребление деликатесов и лекарств, вызывающих привыкание; контроля церебральной перфузии; мигрени; профилактики и контроля последствий инфаркта головного мозга (апоплексия головного мозга); профилактики и контроля последствий инсульта, ишемии головного мозга и травмы головы; невропатий, связанных с заболеванием ЦНС; невропатической боли, связанной с РС-вызванной химиотерапией невропатической боли; невропатической боли, связанной с опоясывающим лишаем; невропатическая боль, связанная с операцией на позвоночнике;

шока; кардиогенного шока; сепсиса; септического шока; анафилактического шока; аневризмы; контроля активации лейкоцитов; ингибирования или модуляции агрегации тромбоцитов; синдрома полиорганной дисфункции (MODS); полиорганной недостаточности (MOF);

легочных/респираторных заболеваний: легочная гипертензия (PH); легочная артериальная гипертензия (ЛАГ) и связанное с ней ремоделирование легочных сосудов; ремоделирования сосудов в виде локализованного тромбоза и гипертрофии правого отдела сердца; легочной гипертензии; первичная легочной гипертензии; вторичной легочной гипертензии; наследственной легочной гипертензии; спорадической легочной гипертензии; прекапиллярной легочной гипертензии; идиопатической легочной гипертензии; других форм PH; PH, связанная с заболеванием левого желудочка, ВИЧ, SCD, тромбоэмболией (СТЕПН), саркоидозом, ХОБЛ, легочным фиброзом, острым респираторным дистресс-синдромом (ARDS), острым повреждением легких, дефицитом альфа-1-антитрипсина (AATD), эмфиземой легких, вызванной курением эмфиземой и муковисцидозом (МВ); тромботической легочной артериопатии; плексогенной легочной артериопатии; муковисцидоза; бронхоконстрикции или легочной бронхоконстрикции; острого респираторного синдрома; фиброза легких, пересадки легких; астматических заболеваний;

легочная гипертензия, связанная с или в связи с: дисфункцией левого желудочка, гипоксемией, гипертензией I, II, III, IV групп ВОЗ, заболеванием митрального клапана, констриктивным перикардитом, аортальным стенозом, кардиомиопатией, фиброзом средостения, фиброзом легких, аномальным дренажом легочных вен, веноокклюзивным заболеванием легких, легочным васкулитом, коллагеновыми сосудистыми заболеваниями, врожденными пороками сердца, легочной венозной гипертензией, интерстициальным заболеванием легких, нарушением дыхания во сне, апноэ во сне, нарушениями альвеолярной гиповентиляции, хроническим воздействием большой высоты, неонатальным заболеванием легких, альвеолярно-капиллярной дисплазией, серповидно-клеточной анемией, другими нарушениями коагуляции, хронической тромбоэмболии, эмболии легочной артерии; эмболии легочной артерии, вызванной опухолью, паразитами или посторонними материалами; заболевания соединительной ткани, волчанка, шитозомиаз, саркоидоз, хроническое обструктивное заболевание легких, астма, эмфизема, хронический бронхит, легочный капиллярный гемангиоматоз; гистиоцитоз X, лимфангиоматоз, компрессия легочных сосудов; компрессия легочных сосудов в связи с лимфаденопатией, опухолью или фиброзирующим медиастинитом;

атеросклеротического заболевания или состояния:

атеросклероз; атеросклероз, связанный с повреждением эндотелия, адгезией и агрегацией тромбоцитов и моноцитов, пролиферацией или миграцией гладких мышц; рестеноз; рестеноз, развившийся после лечения тромболитика, чрескожной транслюминальной ангиопластики (РТА), транслюминальной коронарной ангиопластики (РТСА), трансплантации сердца, операций шунтирования или воспалительных процессов;

микро- и макрососудистые повреждения (васкулит); повышенные уровни фибриногена и низкой плотности DLD; повышенная концентрация ингибитора активатора плазминогена 1 (РА-1);

метаболического синдрома; заболеваний обмена веществ или заболеваний, связанных с метаболическим синдромом: ожирение; избыточный подкожный жир; избыточное ожирение; сахарный диабет; высокое кровяное давление; нарушения, связанные с липидным обменом, гиперлипидемия, дислипидемия, гиперхолестеринемия, пониженный уровень холестерина липопротеинов высокой плотности

(ЛПВП-холестерин), умеренно повышенные уровни холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛПНП-холестерин), гипертриглицеридемия, гиперглицеридемия, гиполипопротеинемия, ситостеролемиа, жировая дистрофия печени, алкогольная жировая дистрофия печени (АЖДП), неалкогольная жировая болезнь печени (НЖБП), гепатит; преэклампсия; прогрессирование поликистозного заболевания почек; стеатоз печени или ненормальное накопление липидов в печени; неалкогольный стеатогепатит (НАСГ); стеатоз сердца, почек или мышц; альфа-бета-липопротеинемия;

ситостеролемиа; ксантоматоз; танжерская болезнь; гипераммонемия и родственные заболевания; печеночная энцефалопатия; другие токсические энцефалопатии; синдром Рейе;

сексуальные, гинекологические и урологические нарушения состояния: эректильная дисфункция; импотенция; преждевременная эякуляция; женская сексуальная дисфункция; дисфункция женского сексуального возбуждения; гипоактивное расстройство полового возбуждения; вагинальная атрофия; диспанеурия; атрофический вагинит; доброкачественная гиперплазия предстательной железы (ДГПЖ), гипертрофия предстательной железы, увеличение предстательной железы; обструкция выходного отверстия мочевого пузыря; синдром болезненного мочевого пузыря (СБМП);

интерстициальный цистит (IC); гиперактивный мочевой пузырь; нейрогенный мочевой пузырь и недержание; диабетическая нефропатия; первичная и вторичная дисменорея; синдромы нижних мочевых путей (СНМП); эндометриоз; тазовые боли;

доброкачественные и злокачественные заболевания органов мужской и женской мочеполовой системы;

хроническое заболевание почек; острая и хроническая почечная недостаточность; острая и хроническая почечная недостаточность; волчаночный нефрит; основные или родственные заболевания почек: гипоперфузия, интрадиализная гипотензия, обструктивная уропатия, гломерулопатии, гломерулонефрит, острый гломерулонефрит, гломерулосклероз, тубулоинтерстициальные заболевания, нефропатические заболевания, первичные и врожденные заболевания почек, нефрит; заболевания, характеризующиеся аномально сниженным выделением креатинина и/или воды; заболевания, характеризующиеся аномально повышенными концентрациями мочевины, азота, калия и/или креатинина в крови; заболевания, характеризующиеся измененной активностью почечных ферментов, заболевания, характеризующиеся измененной активностью глутамилсинтетазы; заболевания, характеризующиеся измененной осмолярностью мочи или объемом мочи; заболевания, характеризующиеся повышенной микроальбуминурией, заболевания, характеризующиеся макроальбуминурией; заболевания, характеризующиеся поражением клубочков и артериол, дилатацией канальцев, гиперфосфатемией и/или потребностью в диализе; осложнения почечной недостаточности; почечная недостаточность, связанная с легочной клизмом; почечная недостаточность, связанная с HF; почечная недостаточность, связанная с уремией или анемией; электролитные нарушения (гиперкалиемия, гипонатриемия); нарушения костного и углеводного обмена; острое повреждение почек;

глазные заболевания или нарушения, такие как глаукома, ретинопатия и диабетическая ретинопатия.

Термин "воспаление" относится к сложному биологическому ответу сосудистых тканей на вредные раздражители, такие как патогенные микроорганизмы, поврежденные клетки или раздражители. Классическими признаками острого воспаления являются боль, жар, покраснение, отек и потеря функции. Воспаление является защитной попыткой организма устранить вредные раздражители и начать процесс исцеления. Воспаление также может возникать при отсутствии инфекции, хотя такие виды воспаления обычно являются недостаточно адаптируемыми (например, при атеросклерозе).

Воспаление представляет собой стереотипную реакцию, и, следовательно, рассматривается как механизм врожденного иммунитета, по сравнению с адаптивным иммунитетом, который является специфическим для каждого патогена. Прогрессирующее разрушение тканей при отсутствии воспаления может поставить под угрозу выживание организма. С другой стороны, хроническое воспаление может привести к целому ряду заболеваний, таких как сенная лихорадка, периодонтит, атеросклероз, ревматоидный артрит и даже рак (например, карцинома желчного пузыря). Именно по этой причине воспаление, как правило, строго регулируется организмом. Воспаление можно классифицировать как острое или хроническое. "Острое воспаление" является первоначально реакцией организма на вредные раздражители и достигается за счет увеличения движения плазмы и лейкоцитов (особенно гранулоцитов) из крови в поврежденные ткани. Каскад биохимических событий распространяется и созревает воспалительная реакция с участием локальной сосудистой системы, иммунной системы, а также различных клеток в пораженной ткани. Длительное воспаление, известное как "хроническое воспаление", приводит к прогрессирующему сдвигу в типе клеток, присутствующих в участке воспаления, и характеризуется одновременным разрушением и заживлением ткани в результате воспалительного процесса.

В другом варианте осуществления соединения формулы I или табл. I или их фармацевтически приемлемые соли, которые являются стимуляторами sGC, и их фармацевтически приемлемые соли являются, следовательно, полезными для профилактики и/или лечения следующих типов сердечных, легочных, периферических, печеночных, почечных состояний или заболеваний, состояний или заболеваний пищеварительной системы или центральной нервной системы, которые могут включать воспаление или вос-

палительные процессы:

воспаление сердечной мышцы (миокардит); хронический миокардит; острый миокардит; вирусный миокардит;

васкулит; панкреатит; перитонит; ревматоидные заболевания;

воспалительное заболевание почек; иммунологические

заболевания почек: отторжение трансплантата почки, болезнь

почек, вызванная иммунным комплексом, нефропатия, вызванная токсинами, нефропатия, вызванная контрастным веществом; диабетическая и недиабетическая нефропатия, пиелонефрит, почечные кисты, нефросклероз, гипертонический нефросклероз и нефротический синдром;

хронические интерстициальные воспаления. воспалительные заболевания кишечника (IBD), болезнь Крона, язвенный колит (UC);

воспалительные заболевания кожи;

воспалительные заболевания глаз, блефарит, синдром сухого глаза и синдром Шегрена; фиброз глаз.

Термин "заживление раны" относится к сложному процессу, когда кожа (или другой орган или ткань) восстанавливается после повреждений. Например, в неповрежденной коже эпидермис (поверхностный слой) и дерма (внутренний или более глубокий слой) существуют в устойчивом равновесии, образуя защитный барьер против воздействия внешней среды. Как только защитный барьер разрушен, нормальный (физиологический) процесс заживления раны немедленно приводится в движение. Классическая модель заживления ран делится на три или четыре последовательные, но частично совпадающие фазы: (1) гемостаз (не считается фазой некоторыми авторами), (2) воспаление, (3) пролиферация и (4) ремоделирование. При повреждении кожи происходит ряд сложных биохимических событий в тщательно организованном каскаде для восстановления повреждений. В течение первых нескольких минут после повреждения тромбоциты прикрепляются к месту повреждения, активизируются и агрегируют (объединяются), после чего активируется каскад коагуляции, который образует сгусток агрегированных тромбоцитов в сетке из сшитого белка фибрина. Этот сгусток останавливает активное кровотечение ("гемостаз"). Во время фазы воспаления бактерии и клеточный дебрис фагоцитируются и удаляются из раны лейкоцитами. В рану выделяются тромбоцитарные факторы роста (хранящиеся в альфа-гранулах тромбоцитов), что вызывает перемещение и разделение клеток во время пролиферативной фазы. Фаза пролиферации характеризуется ангиогенезом, отложением коллагена, образованием грануляционной ткани, эпителизацией и сокращением раны. При "ангиогенезе" эндотелиальные клетки сосудов образуют новые кровеносные сосуды. При "фиброплазии" и формировании грануляционной ткани фибробласты растут и образуют новый временный внеклеточный матрикс (ЕСМ), выделяя коллаген и фибронектин. Одновременно происходит "реэпителизация" эпидермиса, при которой эпителиальные клетки пролиферируют и "ползают" по ложу раны, обеспечивая закрытие для новой ткани. Во время сокращения раны миофибробласты уменьшают размер раны, захватывая края раны и сжимаясь, используя механизм, который похож на механизм в гладкомышечных клетках. Когда роли клеток близки к завершению, ненужные клетки подвергаются апоптозу. Во время созревания и ремоделирования коллаген ремоделируется и выравнивается по линиям растяжения, а клетки, которые больше не нужны, удаляются путем апоптоза. Однако этот процесс не только сложен, но и нестойкий и подвержен прерыванию или срыву, приводящему к образованию незаживающих хронических ран (один пример включает диабетические раны или язвы, и, в частности, язвы при диабетической стопе). Факторами, способствующими незаживающим хроническим ранам, являются диабет, венозные или артериальные заболевания, инфекция и метаболические нарушения в пожилом возрасте.

Термины "срастание перелома" или "заживление перелома" относятся к пролиферативному физиологическому процессу, при котором организм способствует восстановлению перелома кости. В процессе заживления переломов несколько этапов восстановления способствуют пролиферации и защите областей, окружающих переломы и нарушения. Длительность процесса зависит от степени повреждения, и для компенсации большинства переломов верхней части тела даются обычные запасы в две-три недели; где-то больше четырех недель даются для травмы нижней части тела. Процесс заживления в основном определяется "надкостницей" (соединительнотканная оболочка, покрывающая кость). Надкостница является одним из источников клеток-предшественников, которые развиваются в "хондробласты" и остеобласты, которые необходимы для заживления кости. Костный мозг (при его наличии), эндост, мелкие кровеносные сосуды и фибробласты являются другими источниками клеток-предшественников.

В другом варианте осуществления соединения формулы I или табл. I или их фармацевтически приемлемые соли, которые являются стимуляторами sGC, и их фармацевтически приемлемые соли являются, соответственно, полезными при лечении следующих типов заболеваний, нарушений или состояний, при которых желательна стимуляция процессов заживления ран или костей:

заживление ран или язв у диабетиков; улучшение микрососудистой перфузии; улучшение микрососудистой перфузии после травмы или для противодействия воспалительной реакции в периоперационном уходе; анальные трещины; диабетические язвы; язвы при диабетической стопе); срастания перелома; остеокластическая резорбция и ремоделирование кости и формирование новой кости.

Термин "соединительная ткань" (СТ) относится к виду ткани живого организма, которая поддерживает, соединяет или разделяет различные типы тканей и органов тела. Она является одной из четырех основных классов тканей животных, другие представляют собой эпителиальные, мышечные и нервные ткани. Соединительная ткань встречается повсеместно, в том числе в центральной нервной системе. Она расположена между другими тканями. Вся СТ состоит из трех основных компонентов - измельченных веществ, волокон и клеток - и все эти компоненты погружены в жидкости организма.

Термин "нарушение или состояние соединительной ткани" относится к любому состоянию, которое включает аномалии в соединительной ткани в одной или нескольких частях тела. Некоторые нарушения характеризуются чрезмерной активностью иммунной системы с последующим воспалением и системным повреждением тканей, обычно с заменой нормальной ткани (например, нормальной ткани определенного органа) соединительной тканью. Другие нарушения включают в себя биохимические нарушения или структурные дефекты самой соединительной ткани. Некоторые из этих нарушений являются наследственными, а некоторые неизвестной этиологии.

Когда заболевания соединительной ткани имеют аутоиммунное происхождение, они классифицируются как "ревматические заболевания", "аутоиммунные ревматические заболевания" или "аутоиммунные коллагеновые-сосудистые заболевания".

При "аутоиммунном нарушении" антитела или другие клетки, продуцируемые организмом, атакуют собственные ткани организма. Многие аутоиммунные нарушения влияют на соединительную ткань в различных органах. При аутоиммунных нарушениях воспаление и иммунный ответ могут привести к повреждению соединительной ткани вокруг суставов, а также в других тканях, включая жизненно важные органы, такие как почки или органы желудочно-кишечного тракта. Может быть затронут мешок, который окружает сердце (перикард), мембрана, которая покрывает легкие (плевра), средостение (неопределенная группа структур в грудной клетке, окруженная рыхлой соединительной тканью, содержащая сердце, магистральные сосуды сердца, пищевод, трахею, френальный нерв, сердечный нерв, грудной проток, тимус и лимфатические узлы центральной грудной клетки) и даже мозг.

Термин "фиброз", как используется в настоящем описании, относится к накоплению соединительной ткани или фиброзная ткань (рубцовой ткани, коллагена) в определенном органе или части тела. Если фиброз возникает из одной клеточной линии, это называется "фиброма". Фиброз возникает, когда организм пытается восстановить и заменить поврежденные клетки, и, таким образом, может быть реактивным, доброкачественным или патологическим состоянием. Физиологический фиброз похож на процесс рубцевания. Патологическое состояние развивается, когда рассматриваемая ткань неоднократно и постоянно повреждается. Одиночный эпизод повреждения, даже тяжелый, обычно не вызывает фиброза. Если повреждение повторяется или продолжается (например, при хроническом гепатите), организм пытается восстановить повреждение, но вместо этого это приводит к чрезмерному накоплению рубцовой ткани. Рубцовая ткань начинает заменять обычную ткань органа, которая выполняет определенные функции, которые рубцовая ткань не в состоянии выполнять; это также может влиять на кровоток и ограничивать кровоснабжение других клеток. В результате эти другие функциональные клетки начинают умирать, и образуется больше рубцовой ткани. Когда это происходит в печени, повышается кровяное давление в вене, которая переносит кровь из кишечника в печень (воротная вена), вызывая состояние, известное как "портальная гипертензия".

Термин "склероз" относится к уплотнению или затвердеванию ткани или структуры или органа, которые обычно бывают упругими, обычно путем замены ткани, специфичной для нормального органа, соединительной тканью.

Существует много типов фиброзов или фиброзных заболеваний, включая, но не ограничиваясь ими, легочный фиброз (идиопатический легочный фиброз, муковисцидоз), фиброз печени (или "цирроз"), эндокардиальный фиброз, застарелый инфаркт миокарда, фиброз предсердий, медиастиальный фиброз, миелофиброз (затрагивающая костный мозг), ретроперитонеальный фиброз, прогрессирующий массивный фиброз (затрагивающий легкие), нефрогенный фиброз (затрагивающий кожу), болезнь Крона, артрофиброз, болезнь Пейрони (затрагивающая половой член), контрактура Дюпюитрена (затрагивающая руки и пальцы), некоторые формы адгезивного капсулита (затрагивающие плечи).

Существует много типов склерозов или "склеротических заболеваний", включая, но не ограничиваясь ими, боковой амиотрофический склероз (БАС); атеросклероз; фокально-сегментарный гломерулосклероз и нефротический синдром; склероз гиппокампа (затрагивающий мозг); склеротический лишай (заболевание, при котором уплотняется соединительная ткань влагалища и полового члена); склероз печени (цирроз печени); рассеянный склероз или очаговый склероз (заболевания, влияющие на координацию); остеосклероз (заболевание, при котором плотность кости значительно снижается); отосклероз (болезнь, поражающая уши); туберозный склероз (редкое генетическое заболевание, поражающее несколько систем); первичный склерозирующий холангит (уплотнение желчного протока); первичный латеральный склероз (прогрессирующая мышечная слабость в произвольных мышцах); и келоиды.

Термин "склеродермия", или "системный склероз", или "прогрессирующая системная склеродермия" относится к состоянию, которое включает рубцевание суставов, кожи и внутренних органов, а также аномалии кровеносных сосудов. Системный склероз может иногда встречаться в ограниченных фор-

мах, например, иногда затрагивая только кожу или, главным образом, только определенные участки кожи, или как синдром CREST (где задействованы периферические участки кожи, а не туловище). Обычным начальным симптомом системного склероза является припухлость, затем утолщение и уплотнение кожи на конце пальцев. "Феномен Рейно", при котором пальцы внезапно и временно становятся очень бледными и ощущается покалывание, или онемевшими, болезненными, или и то, и другое.

Термин "полимиозит" относится к воспалению мышц. Термин "дерматомиозит" относится к воспалению мышц, которое сопровождается воспалением кожи. Термин "полихондрит" относится к воспалению хряща.

Термин "эозинофильный фасциит" относится к редкому заболеванию, при котором высвобождаются эозинофильные иммунные клетки, что приводит к воспалению и отвердению "фасций", которые представляют собой слой упругой волокнистой ткани под кожей, сверху и между мышцами. Фасции становятся болезненно воспаленными и опухшими и постепенно затвердевают в руках и ногах. По мере того, как кожа рук и ног постепенно затвердевает, двигаться становится труднее. В конце концов, они остаются в необычных положениях. Иногда, если поражены руки, у человека может развиться синдром запястного канала.

В другом варианте осуществления конкретные заболевания нарушений, которые можно лечить и/или предупреждать путем введения стимулятора sGC формулы I или табл. I или их фармацевтически приемлемых солей, которые являются стимуляторами sGC, и их фармацевтически приемлемых солей включают, но не ограничиваются ими, следующий тип заболеваний, включающих воспаление, аутоиммунитет или фиброз (т.е. фиброзные заболевания):

заболевания мочеполовой системы и почек: диабетическая нефропатия; почечный фиброз и почечная недостаточность в результате хронических заболеваний почек или хронической почечной недостаточности; почечный фиброз и почечная недостаточность из-за накопления/отложения и повреждения тканей; склероз почек; прогрессирующий склероз; гломерулонефрит; фокально-сегментарный гломерулосклероз; нефротический синдром; гипертрофия простаты; фиброз почек; интерстициальный почечный фиброз;

нарушения дыхательной системы: легочный фиброз;

идиопатический легочный фиброз; муковисцидоз; прогрессирующий массивный фиброз; прогрессирующий массивный фиброз, который поражает легкие);

нарушения, влияющие на сердце: эндомикардиальный фиброз; застарелый инфаркт миокард; фиброз предсердий; интерстициальный фиброз сердца; ремоделирование сердца и фиброз; гипертрофия сердца;

заболевания печени и связанных с ней органов: склероз или цирроз печени; цирроз печени, связанный с хроническим заболеванием печени; фиброз печени; активация звездчатых клеток печени; NASH; волокнистость коллагена печени и общее накопление коллагена; заболевание печени некротоспалительного и/или иммунологического происхождения; билиарный первичный цирроз печени; первичный склерозирующий холангит; других

холестатических заболеваний печени: связанных с гранулематозными заболеваниями печени, злокачественными новообразованиями печени, внутрипеченочным холестазом беременных, гепатитом, сепсисом, лекарственными средствами или токсинами, болезнью "трансплантат против хозяина", пересадкой печени, холедохолитиазом, опухолью желчных протоков, раком поджелудочной железы, синдромом Мирицци, холангиопатией или паразиты СПИД; шистосомоз; гепатоцеллюлярная карцинома;

заболевания или нарушения пищеварительного тракта: болезнь Крона; язвенный колит; склероз желудочно-кишечного тракта; ахалазия;

заболевания кожи или глаз: нефрогенный фиброз; келоиды; фиброзные местные или кожные нарушения или состояния; дермальный фиброз; склеродермия, фиброз кожи; очаговая склеродермия; гипертрофические рубцы; невус; пролиферативная витроретинопатия;

саркоиды; гранулемы; фиброз глаза;

заболевания, поражающие нервную систему: боковой амиотрофический склероз (БАС); склероз гиппокампа, рассеянный склероз (РС); очаговый склероз; первичный латеральный склероз;

заболевания костей; остеосклероз;

отосклероза; других заболеваний или нарушений слуха; нарушение слуха, частичная или полная потеря слуха; частичная или полная глухота; шум в ушах; вызванная шумом потеря слуха;

другие заболевания, включающие аутоиммунное заболевание, воспаление или фиброз: склеродермия; локализованной склеродермии или ограниченной склеродермии; медиастинального фиброза; фиброзного медиастинита; миелофиброза; ретроперитонеального фиброза; артрофиброза; болезни Пейрони; контрактуры Дюпюитрена; склеротического лихена; некоторых форм адгезивного капсулита; атеросклероза; туберозный склероз; системного склероза; полимиозита; дерматомиозита; полихондрита; эозинофильного фасциита; системной красной волчанки или красной волчанки; фиброза костного мозга, миелофиброза или остеомиелофиброза; саркоидоза; фибромиомы матки; эндометриоза.

В другом варианте осуществления конкретные заболевания нарушений, которые можно лечить и/или предупреждать путем введения стимулятора sGC формулы I или табл. I или их фармацевтически

приемлемых солей, которые являются стимуляторами sGC, и их фармацевтически приемлемых солей включают, но не ограничиваются ими, определенные типы рака; серповидно-клеточные заболевания; серповидноклеточную анемию; метастазирование рака; остеопороз; гастропарез; функциональную диспепсию; осложнения диабета; алопецию или выпадение волос; заболевания, связанные с эндотелиальной дисфункцией; неврологические нарушения, связанные с уменьшением продуцирования оксида азота; аргининосукцинатная ацидурия; нервно-мышечные заболевания; мышечную дистрофию Дюшенна (МДД); мышечную дистрофию Беккера (BMD); тазово-плечевую мышечную дистрофию; дистальную миопатию; миотоническую дистрофию типа I и типа II; лице-лопаточно-перонеальную мышечную дистрофию; аутосомную и X-сцепленную мышечную дистрофию Эмери-Дрейфуса; окулофарингеальную мышечную дистрофию; боковой амиотрофический склероз; и спинальную мышечную атрофию (СМА). В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к способу лечения заболевания, состояния здоровья или нарушения у субъекта, включающему введение терапевтически эффективного количества соединения формулы I или табл. I или его фармацевтически приемлемых солей, или его фармацевтически приемлемой соли субъекту, нуждающемуся в лечении, где заболевание, состояние здоровья или нарушение выбрано из одного из заболеваний, перечисленных выше.

В другом варианте осуществления, соединения изобретения могут быть доставлены в форме имплантированных устройств, таких как стенты. Стент представляет собой сетчатую "трубку", вставленную в естественный проход/канал в организме для предотвращения или противодействия вызванному заболеванием локализованному сужению потока. Термин может также относиться к трубке, используемой для временного удержания такого естественного канала открытым, чтобы обеспечить доступ для операции.

Стент с элюирующим лекарственным покрытием (DES) представляет собой периферический или коронарный стент (каркас), помещенный в суженные, пораженные периферические или коронарные артерии, который медленно высвобождает лекарственное средство для блокирования пролиферации клеток, обычно пролиферации клеток гладких мышц. Это предотвращает фиброз, который вместе со сгустками (тромбами) может блокировать стентированную артерию, процесс, называемый рестенозом. Стент обычно помещается в периферическую или коронарную артерию интервенционным кардиологом или интервенционным радиологом во время процедуры ангиопластики. Лекарственные средства, обычно используемые в DES для блокирования пролиферации клеток, включают аналоги паклитаксела или рапамицина.

В некоторых вариантах осуществления изобретения стимулятор sGC по изобретению может быть доставлен посредством стента с элюирующим лекарственным покрытием, покрытого указанным стимулятором sGC. Стент с элюирующим лекарственным покрытием, покрытый стимулятором sGC по изобретению, может быть полезен для предотвращения рестеноза и тромбоза в стенте во время чрескожных коронарных вмешательств. Стент с лекарственным покрытием, покрытый стимулятором sGC по изобретению, может быть способен предотвращать гладкую клеточную пролиферацию, а также способствовать ревазуляризации и регенерации эндотелиальной ткани артерии, в которую вставлен стент.

Альтернативой чрескожному коронарному вмешательству для лечения трудноизлечимой стенокардии, вызванной окклюзионным заболеванием коронарной артерии, является процедура, называемая шунтированием коронарной артерии (CABG). CABG обеспечивает только смягчение текущего процесса, который еще более осложняется быстрым развитием атеросклероза трансплантата. Трансплантат подкожной вены является наиболее часто используемым сосудистым протезом в хирургии CABG. Долгосрочный клинический успех CABG вен затруднен по трем основным причинам: ускоренный атеросклероз трансплантата, неполная эндотелиализация и тромбоз.

В некоторых вариантах осуществления стимулятор sGC по изобретению можно использовать для предотвращения недостаточности подкожного трансплантата во время CABG. Соединения по изобретению могут способствовать процессу эндотелиализации и помогают предотвратить тромбоз. В этом показании стимулятор sGC доставляется локально в форме геля.

Термины "заболевание", "нарушение" и "состояние" могут быть использованы взаимозаменяемо в настоящем описании для обозначения sGC, cGMP и/или опосредованного NO медицинского или патологического состояния.

Как используется в настоящем описании, термины "субъект" и "пациент" используются взаимозаменяемо. Термины "субъект" и "пациент" относятся к животным (например, птицам, таким как курица, перепелка или индейка, или млекопитающим), в частности, "млекопитающим", включая неприматов (например, коров, свиней, лошадей, овец, кроликов, морских свинок, крыс, кошек, собак и мышей) и приматов (например, обезьяну, шимпанзе и человека), более конкретно, человека. В некоторых вариантах осуществления субъектом является животное, кроме человека, такое как сельскохозяйственные животные (например, лошади, коровы, свиньи и овцы) или домашние животные (например, собака, кошка, морская свинка или кролик). В некоторых вариантах осуществления субъектом является человек.

Настоящее изобретение также относится к способу лечения одного из указанных заболеваний, состояний и нарушений у пациента, включающему введение терапевтически эффективного количества соединения формулы I или табл. I или его фармацевтически приемлемой соли субъекту, нуждающемуся в лечении. Кроме того, изобретение относится к применению соединения формулы I или табл. I или его

фармацевтически приемлемой соли при лечении одного из указанных заболеваний, состояний и нарушений у субъекта, нуждающегося в лечении. Кроме того, изобретение обеспечивает способ получения или производства лекарственного средства, полезного при лечении одного из указанных заболеваний, состояний и нарушений, включающий применение соединения формулы I или табл. I или его фармацевтически приемлемой соли.

Термин "биологический образец", как используется в настоящем описании, относится к *in vitro* или *ex vivo* образцу и включает, но без ограничения, клеточные культуры или их экстракты; материал биопсии, полученный от млекопитающего, или его экстракты; кровь, слюну, мочу, фекалии, сперму, слезы, лимфатическую жидкость, глазные жидкости, жидкость стекловидного тела или другие жидкости организма или их экстракты.

Термины "лечить", "обработка" или "лечение" в связи с нарушением или заболеванием относятся к смягчению или удалению причины и/или последствия нарушения или заболевания. Как используется в настоящем описании, термины "лечить", "обработка" и "лечение" относятся к снижению или облегчению прогрессирования, тяжести и/или продолжительности sGC, cGMP и/или NO опосредованного состояния или улучшению состояния одного или более симптомов (предпочтительно одного или нескольких различных симптомов) указанного состояния (т.е. "ведение" состояния без "лечения") в результате проведения одной или более терапий (например, одного или нескольких терапевтических средств, таких как соединения или композиции изобретения). В конкретных осуществлениях термины "лечить", "обработка" и "лечение" относятся к улучшению по меньшей мере одного измеримого физического параметра sGC, cGMP и/или NO опосредованного состояния. В других вариантах термины "лечить", "обработка" и "лечение" относятся к ингибированию прогрессирования sGC, cGMP и/или NO опосредованного состояния, либо физически, например путем стабилизации заметных симптомов, либо физиологически, например путем стабилизации физического параметра, или обоих.

Термин "предотвращение", как используется в настоящем описании, относится к введению лекарственного средства заранее в целях профилактики или предотвращения проявления одного или нескольких симптомов заболевания или нарушения. Специалисту в области медицины известно, что термин "предотвращение" не является абсолютным в перспективе. В области медицины это следует понимать как относящееся к профилактическому введению лекарственного средства для снижения по существу вероятности или серьезности состояния, или симптома состояния в контексте данного изобретения. В Настольном справочнике врача, в стандартном медицинском контексте термин "предотвращение" используют неоднократно. Как используется в настоящем описании, термины "предотвращать", "предотвращение" и "предупреждение" в отношении нарушения или заболевания относятся к предотвращению причин, эффектов, симптомов или прогрессирования заболевания или нарушения перед полным проявлением заболевания или нарушения.

В одном варианте осуществления способы по изобретению являются профилактической или "упреждающей" мерой для пациента, в частности человека, имеющего предрасположенность (например, генетическую предрасположенность) к развитию заболевания, нарушения или симптома, связанных с sGC, cGMP и/или NO.

В других вариантах осуществления способы по изобретению являются профилактической или "упреждающей" мерой для пациента, в частности человека, страдающего заболеванием, нарушением или состоянием, что подвергает его риску развития заболевания, нарушения или симптома, связанных с sGC, cGMP или NO.

Соединения и фармацевтические композиции, описанные в настоящем документе, можно использовать отдельно или в комбинированной терапии для лечения или профилактики заболевания или нарушения, опосредованного, регулируемого или находящегося под влиянием sGC, cGMP и/или NO.

Соединения и композиции, описанные в настоящем документе, также являются полезными в ветеринарии для лечения домашних животных, экзотических животных и сельскохозяйственных животных, включая, но без ограничения, собак, кошек, мышей, крыс, хомяков, песчанок, морских свинок, кроликов, лошадей, свиней и крупный рогатый скот.

В других вариантах осуществления изобретение относится к способу стимуляции активности sGC в биологическом образце, включающему контактирование указанного биологического образца с соединением или композицией по изобретению. Использование стимулятора sGC в биологическом образце является полезным для множества целей, известных специалисту в данной области. Примеры таких целей включают, но без ограничения, биологические анализы и хранение биологических образцов.

Комбинированные терапии.

Соединения и фармацевтические композиции, описанные в настоящем документе, могут быть использованы в комбинированной терапии с одним или несколькими дополнительными терапевтическими средствами. Для комбинированного лечения с более чем одним активным средством, когда активные средства находятся в отдельных дозированных формах, активные агенты можно вводить по отдельности или в сочетании. Кроме того, введение одного элемента может быть осуществлено до, одновременно с или после введения другого средства.

При совместном введении с другими средствами, например при совместном введении с другим

обезболивающим, "эффективное количество" второго средства будет зависеть от типа используемого лекарственного средства. Подходящие дозы известны для одобренных средств и могут быть скорректированы специалистом в данной области в зависимости от состояния субъекта, типа состояния(й), которое подвергается лечению, и количеством описанного и используемого в настоящем изобретении соединения. В тех случаях, когда сумма явно не указана, должна приниматься эффективная сумма. Например, соединения, описанные в настоящем документе, могут быть введены субъекту в диапазоне доз примерно от 0,01 примерно до 10000 мг/кг массы тела/день, примерно от 0,01 примерно до 5000 мг/кг массы тела/день, примерно от 0,01 примерно до 3000 мг/кг массы тела/день, примерно от 0,01 примерно до 1000 мг/кг массы тела/день, примерно от 0,01 примерно до 500 мг/кг массы тела/день, примерно от 0,01 примерно до 300 мг/кг массы тела/день, примерно от 0,01 примерно до 100 мг/кг массы тела/день.

При использовании "комбинированной терапии", эффективное количество может быть достигнуто с использованием первого количества соединения формулы I или табл. I или его фармацевтически приемлемой соли и второго количества дополнительного подходящего терапевтического средства.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения, соединение формулы I или табл. I или его фармацевтически приемлемую соль и дополнительное терапевтическое средство вводят в эффективном количестве (т.е. каждое в количестве, которое будет терапевтически эффективным, если вводить отдельно). В другом варианте осуществления, соединение формулы I или табл. I или его фармацевтически приемлемую соль и дополнительное терапевтическое средство вводят в количестве, которое само по себе не обеспечивает терапевтический эффект (субтерапевтическая доза). В еще одном варианте осуществления соединения формулы I или табл. I или его фармацевтически приемлемую соль можно вводить в эффективном количестве, в то время как дополнительное терапевтическое средство вводят в субтерапевтической дозе. В еще одном варианте осуществления, соединение формулы I или табл. I или его фармацевтически приемлемую соль может быть введено в субтерапевтической дозе, в то время как дополнительное терапевтическое средство, например, подходящее противораковое терапевтическое средство, вводят в эффективном количестве.

Как используется в настоящем описании, термины "в сочетании" или "совместное введение" могут использоваться взаимозаменяемо, указывая на использование более чем одного вида терапии (например, одно или более профилактических и/или терапевтических средств). Использование терминов не ограничивает порядок, в котором терапии (например, профилактическими и/или терапевтическими средствами) вводятся субъекту.

Совместное введение включает введение первого и второго количества соединений по существу одновременно, например, в одной фармацевтической композиции, например в капсуле или таблетке, имеющей фиксированное соотношение первого и второго количества, или в нескольких отдельных капсулах или таблетках для каждого.

Совместное введение включает введение первого и второго количества соединений, по существу, одновременным образом, например, в одной фармацевтической композиции, например капсулы или таблетки, имеющей фиксированное соотношение первого и второго количества, или в нескольких отдельных капсулах или таблетках для каждого. Кроме того, такое совместное введение также включает применение каждого соединения последовательно в любом порядке. При совместном введении предусмотрено раздельное введение первого количества соединения формулы I или табл. I или его фармацевтически приемлемой соли и второго количества дополнительного терапевтического средства, соединения вводят достаточно близко по времени, чтобы иметь желаемый терапевтический эффект. Например, промежуток времени между каждым введением для получения желаемого терапевтического эффекта может варьировать от нескольких минут до 1 ч и может быть определен с учетом свойств каждого из соединений, таких как активность, растворимость, биодоступность, период полураспада в плазме и кинетический профиль. Например, соединение формулы I или табл. I или его фармацевтически приемлемую соль и второе терапевтическое средство можно вводить в любом порядке в течение примерно 24 ч друг от друга, в течение примерно 16 ч друг от друга, в течение примерно 8 ч друг от друга, в течение примерно 4 ч друг от друга, в течение примерно 1 ч друг от друга или в течение примерно 30 мин друг от друга.

Более конкретно, первая терапия (например, профилактическое или терапевтическое средство, такое как соединение, описанное в настоящем документе) может быть введена до (например, за 5, 15, 30, 45 мин, 1, 2, 4, 6, 12, 24, 48, 72, 96 ч, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8 или 12 недель раньше), одновременно с или после (например, через 5, 15, 30, 45 мин, 1, 2, 4, 6, 12, 24, 48, 72, 96 ч, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8 или 12 недель после) введения второй терапии (например, профилактическое или терапевтическое средство, такое как противораковое средство) субъекту.

Примеры других терапевтических средств, которые могут быть объединены с соединением формулы I или табл. I или его фармацевтически приемлемой соли или вводиться отдельно или в одной и той же фармацевтической композиции, включают, но не ограничиваются ими:

- (1) эндотелия рилизинг-фактор (EDRF);
- (2) NO доноры, такие как нитрозотиолы, нитриты, сиднонимин, NONOaT, N-нитрозоамин, N-гидроксил нитрозамины, нитрозимин, нитротирозин, диазетин диоксид, оксатриазол 5-имин, оксим, гидроксилламин, N-гидроксигуанидин, гидроксимочевина или фуросан. Некоторые примеры этих типов

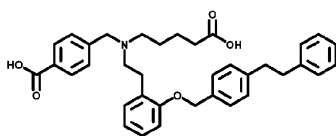
соединений включают глицерилтринитрат (также известный как GTN, нитроглицерин, нитроглицерин и тринитроглицерин), нитратный сложный эфир глицерина; нитропруссид натрия (SNP), в котором молекула оксида азота координирована с металлическим железом, формируя площадь бипирамидального комплекса; 3-морфолиносиднонимин (SIN-1), цвиттерионное соединение, полученное сочетанием морфолина и сиднонимина, S-нитрозо-N-ацетилпеницилламин (SNAP), N-ацетилированное производное аминокислоты с нитрозотиоловой функциональной группой; диэтилентриамин/NO (DETA/NO), соединение оксида азота, ковалентно связанное с диэтилентриамином; и NCX4 016, м-нитроксиметил фенилового сложного эфира ацетилсалициловой кислоты. Более конкретные примеры некоторых из этих классов NO доноров включают классические нитровазодилататоры, такие как органические нитраты и нитриты, сложные эфиры, включая нитроглицерин, амилнитрит, изосорбид динитрат, изосорбид-5-мононитрат и никорандил; изосорбид (Dilatrate®-SR, Imdur®, Ismo®, Isordil®, Isordil®, Titrados®), FK 409 (NOR-3); FR 144420 (NOR-4); 3-морфолиносиднонимин; линсидомина хлоргидрат ("SIN-1"), S-нитрозо-N-ацетилпеницилламин ("SNAP"); AZD3582 (CINOD соединение свинца), NCX 4016, NCX 701, NCX 1022, HCT 1026, NCX 1015, NCX 950, NCX 1000, NCX 1020, AZD 4717, NCX 1510/NCX 1512, NCX 2216, и NCX 4040 (все доступны от NicOx S.A.), S-нитрозоглатутион (GSNO), нитропруссид натрия, V-пирро-NO, S-нитрозоглатутион моноэтиловый эфир (GSNO-эфир), 6-(2-гидрокси-1-метил-нитрозогидразино)-N-метил-1-гексанамин (NOC-9) или диэтиламина NONOate. Доноры оксида азота как раскрыто в патенте США № 5155137, 5366997, 5405919, 5650442, 5700830, 5632981, 6290981, 5691423 5721365, 5714511, 6511911 и 5814666, Chrysselis et al. (2002), J. Med. Chem. 45:5406-9 (такие как доноры NO 14 и 17) и Nitric Oxide Donors for Pharmaceutical and Biological Research, Eds: Peng George Wang, Tingwei Bill Cai, Naoyuki Taniguchi, Wiley, 2005;

(3) другие вещества, которые повышают концентрацию cGMP, такие как протопорфирин IX, арахионовая кислота и фенильные производные гидразина;

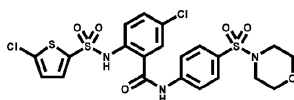
(4) синтазы оксида азота субстратов: например, аналоги на основе n-гидроксигуанидина, такие как N[G]-гидрокси-L-аргинин (NOHA), 1-(3,4-диметокси-2-хлорбензилиденамино)-3-гидроксигуанидин и PR5 (1-(3,4-диметокси-2-хлорбензилиденамино)-3-гидроксигуанидин); производные L-аргинина (такие как гомо-Arg, гомо-NOHA, N-трет-бутилокси- и N-(3-метил-2-бутенил)окси-L-аргинин, канаванин, эпсилон гуанидин-капроовая кислота, агматин, гидроксилагматин и L-тирозил-L-аргинин), L-алкил-N'-гидроксигуанидины (такие как N-циклопропил-N'-гидроксигуанидин и N-бутил-N'-гидроксигуанидин), N-арил-N'-гидроксигуанидины (такие как N-фенил-N'-гидроксигуанидин и пара-замещенные производные, которые несут заместители -F, -Cl, -метил, -OH соответственно); производные гуанидина, такие как 3-(трифторметил)пропилгуанидин; и другие описанные в Cali et al. (2005, Current Topics in Medicinal Chemistry, 5:721-736) и раскрытые в приведенных в данном описании ссылках;

(5) соединения, которые повышают eNOS транскрипцию: например, описанные WO 02/064146, WO 02/064545, WO 02/064546 и WO 02/064565 и соответствующих патентных документах, таких как US2003/0008915, US2003/0022935, US2003/0022939 и US2003/0055093. Другие eNOS транскрипционные энхансеры, включая описанные в US20050101599 (например, индан-2-иламид 2,2-дифторбензо[1,3]диоксол-5-карбоновой кислоты и 4-фтор-N-(индан-2-ил)бензамид) и соединения Sanofi-Aventis AVE3085 и AVE9488 (CA Registry NO. 916514-70-0; Schafer et al., Journal of Thrombosis and Homeostasis 2005; Volume 3, Supplement 1: abstract number P14 87);

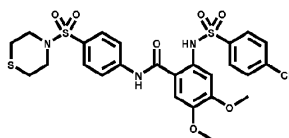
(6) NO независимые гем-независимые sGC активаторы, включая, но, не ограничиваясь ими: BAY 58-2667 (см. патентную публикацию DE19943635):



HMR-1766 (атацигуат натрия, см. патентную публикацию WO 2000/002851)

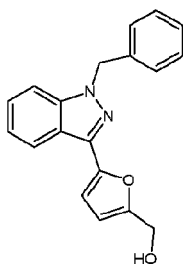


S3448 (2-(4-хлорфенилсульфониламино)-4,5-диметокси-N-(4-(тиоморфолин-4-сульфонил)фенил)-бензамид (см. патентную публикацию DE19830430 и WO 2000/002851)



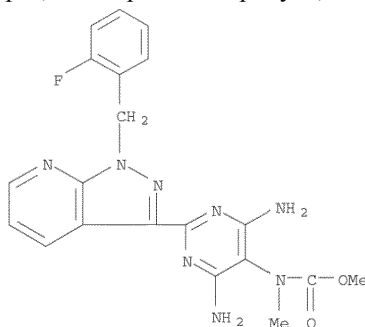
HMR-1069 (Sanofi-Aventis);

(7) гем-зависимые sGC стимуляторы, включая, но, не ограничиваясь ими: YC-1 (см. патентную публикацию EP 667345 и DE 19744026)

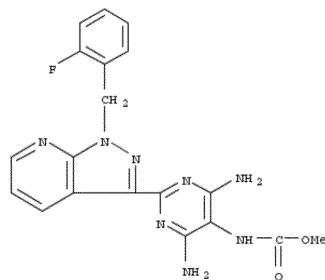


;

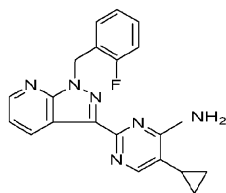
Риоцигуат (BAY 63-2521, Adempas, коммерческий продукт, описанный в DE 19834044)



Neliciguat (BAY 60-4552, описанный в WO 2003/095451)

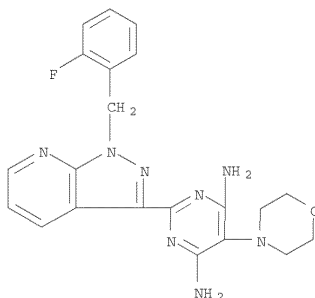


Vericiguat (BAY 1021189, клиническая копия для риоцигуата), BAY 41-2272 (описанный в DE 19834047 и DE 19942809)

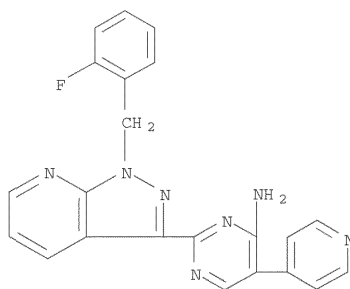


;

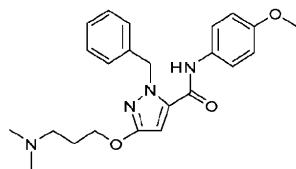
BAY 41-8543 (описанный в DE 19834044)



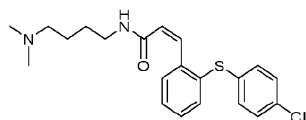
Etriciguat (описанный в WO 2003/086407)



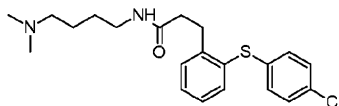
CFM-1571 (см. патентную публикацию WO 2000/027394)



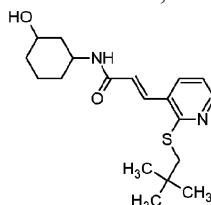
A-344905, его аналог акриламида A-350619 и аналог аминопиримидина A-778935.



A350-619;



A-344905;

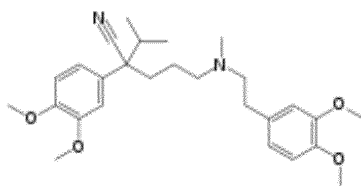


A-778935.

Соединения, раскрытые в одной из публикаций: US20090209556, US8455638, US20110118282 (WO 2009/032249), US20100292192, US20110201621, US7947664, US8053455 (WO 2009/094242), US20100216764, US8507512, (WO 2010/099054) US20110218202 (WO 2010/065275), US20130012511 (WO 2011/119518), US20130072492 (WO 2011/149921), US20130210798 (WO 2012/058132) и другие соединения, описанные в Tetrahedron Letters (2003), 44(48): 8661-8663;

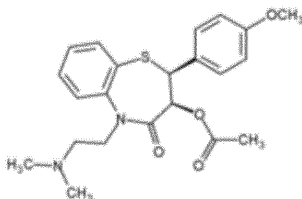
(8) Соединения, которые ингибируют деградацию cGMP, такие как ингибиторы PDE5, такие как, например, силденафил (Viagra®) и другие соответствующие средства, такие как аванафил, лоденафил, мироденафил, силденафила цитрат (Revatio®), тадалафил (Cialis® или Adcirca®), варденафил (Levitra®) и уденафил; алпростадил, и дипиридамола; PF-00489791 ингибиторы PDE9, такие как, например, PF-04447943;

(9) блокаторы кальциевых каналов, такие как дигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов: амлодипин (Norvasc), аранидипин (Sapresta), азелнидипин (Calblock), барнидипин (НуроСа), бенидипин (Coniel), килнидипин (Atelec, Cinalong, Siscard), клеvidипин (Cleviprex), дилтиазем, эфонидипин (Landel), фелодипин (Plendil), лацидипин (Motens, Lacipil), лерканидипин (Zanidip), манидипин (Calslot, Madipine), никардипин (Cardene, Carden SR), нифедипин (Procardia, Адалат), нилвадипин (Nivadil), нимодипин (Nimotop), нисолдипин (Baymycard, Sular, Syscor), нитрендипин (Cardif, Nitrepin, Baylotensin), пранидипин (Acalas), исрадипин (Lomir); фенилалкиламинные блокаторы кальциевых каналов: верапамил (Calan, Isoptin)



;

галлопамил (прокорум, D600); бензотиазепины: дилтиазем (Кардизем);



неселективные ингибиторы кальциевых каналов, такие как мибефрадил, бепридил и флуспирилен, фендилин;

(10) антагонисты рецептора эндотелина (ERA): например, двойной (ET_A и ET_B) антагонист рецепторов эндотелина бозентан (продается как Tracleer®); ситаксентан, продается под названием Thelin®; амбрисентан продается как Letairis® в США; двойной/неселективный антагонист эндотелина актелион-1, который вступил в клинические испытания в 2008 году;

(11) производные или аналоги простаглицина: например, простаглицин (простаглицин I₂), эпопростенол (синтетический простаглицин, который реализуется как Flolan®); трепростинил (Remodulin®), илопрост (Pomedin®), илопрост (продается как Ventavis®); оральные и ингаляционные формы Remodulin®, которые находятся на стадии разработки; берапрост, оральная простаглицин доступна в Японии и Южной Корее;

(12) антигиперлипидемические средства, такие как секвестранты желчных кислот (например, холестирамин, колестипол, колестилан и колесевелам); статины, такие как аторвастатин, симвастатин, ловастатин, флувастатин, питавастатин, розувастатин и правастатин; ингибиторы абсорбции холестерина, такие как эзетимиб; другие липидоснижающие средства, такие как этиловый эфир икосапент, этиловые эфиры омега-3-кислоты, редуколь; производные фибриновой кислоты, такие как клофибрат, безафибрат, клинофибрат, гемфиброзил, ронифибрат, бинифибрат, фенофират, ципрофибрат, холин фенофибрат; производные никотиновой кислоты, такие как аципимокс и ниацин; также комбинации статинов, ниацин, добавки, ингибирующие кишечную абсорбцию холестерина (эзетимиб и др.) и фибраты; антиагрегантная терапия, такая как клопидогреля бисульфат;

(13) антикоагулянты, например следующие типы: кумарины (антагонисты витамина K): Warfarin® (кумадин) в основном используется в США и Великобритании; Аспеносумарол® и Phenprocoumon®, в основном используются в других странах; Phenindione®; гепарин и производные вещества, такие как гепарин; гепарин с низкой молекулярной массой, фондапаринукс и идрапаринукс; прямые ингибиторы тромбина, такие как аргатробан, лепирудин, бивалирудин и дабигатран; ксимелагатран (Exanta®), не одобренные в США; тканевые активаторы плазминогена, используемые для растворения тромбов и разблокирования артерий, такие как алтеплайс;

(14) антитромбоцитарные препараты: например, тиенопиридины, такие как лопидогрел и тиклопидин; дипиридамо; аспирин;

(15) ингибиторы АПФ, например следующие типы: сульфгидрилсодержащие средства, такие как каптоприл (торговое название Capoten®), первый ингибитор АСЕ и зофеноприл; дикарбоксилатсодержащие средства, такие как эналаприл (Vasotec/Renitec®); рамиприл (Altace/Tritace/Ramace/Ramiwin®); кинаприл (Accupril®), периндоприл (Coversyl/Aceon®); лизиноприл (Lisodur/Lopril/Novatec/Prinivil/Zestril®) и беназеприл (Lotensin®); фосфонатсодержащие вещества, такие как фозиноприл; природные ингибиторы АСЕ, такие как казокинины и лактокинины, которые являются продуктами распада казеина и сыворотки, которые встречаются в природе после приема молочных продуктов, особенно кисломолочных; лактотрипептиды Val-Pro-Pro и Ile-Pro-Pro производства пробиотика Lactobacillus helveticus или полученные из казеина, а также имеющие АСЕ-ингибирующие и антигипертензивные функции; другие ингибиторы АСЕ, такие как алацеприл, делаприл, цилазаприл, имидаприл, трандолаприл, темокаприл, мозксиприл, спираприл;

(16) дополнительная терапия кислородом;

(17) бета-блокаторы, например следующие типы: неселективные средства: Alprenolol®, Bucindolol®, Carteolol®, Carvedilol® (обладает дополнительной α-блокирующей активностью), Labetalol® (обладает дополнительной α-блокирующей активностью), Nadolol®, Penbutolol® (обладает внутренней симпатомиметической активностью), Pindolol® (обладает внутренней симпатомиметической активностью), Окспренолол, Ацебутолол, Соталол, Мепиндолол, Целипролол, Ароинолол, Тергатонол, Амосулолол, Нипрадилол, Propranolol® и Timolol®; β₁-селективные средства: Acebutolol® (обладает внутренней симпатомиметической активностью), Atenolol®, Betaxolol®, Bisoprolol®, Celiprolol®, Dobutamine hydrochloride, Irsogladine maleate, Carvedilol, Talinolol, Esmolol®, Metoprolol® и Nebivolol®; β₂-селективные средства: Butaxamine® (слабая активность α-адренергических агонистов);

(18) антиаритмические средства, такие как следующие типы:

тип I (блокаторы натриевых каналов): хинидин, лидокаин, фенитоин, пропафенон,

тип III (блокаторы калиевых каналов): амиодарон, дофетилид, соталол,

тип V: аденозин, дигоксин;

(19) диуретики, такие как тиазидные диуретики, например, хлортиазид, хлорталидон и гидрохлортиазид, бендрофлуметиазид, циклопентиазид, метилклофтиазид, политиазид, квинетазон, ксипамид, метолазон, индапамид, циклетанин; петлевые диуретики, такие как фуросемид и торесамид; калийсберегающие диуретики, такие как амилорид, спиронолактон, канреноат калия, эплеренон и триамтерен; комбинации этих средств; другие диуретики, такие как ацетазоламид и карперитид;

(20a) вазодилаторы прямого действия, такие как гидралазин гидрохлорид, диазоксид, натрия нитропруссид, кадралазин; другие вазодилаторы, такие как изосорбид динитрат и изосорбид 5-мононитрат;

(20b) экзогенные вазодилаторы, такие как:

Adenocard®, агонист аденозина, в основном используется в качестве антиаритмического средства;

альфа-блокаторы (которые блокируют сосудосуживающий эффект адреналина):

антагонисты альфа-1-адренорецепторов, такие как празозин, индорамин, урапидил, бунаозин, теразозин, доксазозин предсердный натрийуретический пептид (ANP);

этанол;

гистамин-индукторы, которые дополняют белки C3a, C4a и C5a, работают, вызывая высвобождение гистамина из тучных клеток и базофильных гранулоцитов;

тетрагидроканнабинол (THC), основное активное химическое вещество в марихуане, которая имеет незначительные сосудорасширяющие эффекты;

папаверин, алкалоид, содержащийся в опийном маке *papaver somniferum*;

(21) бронходилататоры: есть два основных типа бронходилататоров, β_2 агонисты и антихолинергические средства, примеры которых приведены ниже:

β_2 агонисты: Salbutamol® или альбутерол (общее название бренда: Ventolin) и Terbutaline® являются агонистами β_2 короткого действия для быстрого облегчения симптомов ХОБЛ. Агонисты β_2 длительного действия (LABA), такие как Salmeterol® и Formoterol®;

антихолинергические средства: Ipratropium® является наиболее широко предписанным антихолинергическим лекарственным средством короткого действия. Tiotropium® является наиболее часто назначаемым антихолинергическим лекарственным средством длительного действия при ХОБЛ;

Theophylline®, бронхолитическое средство и ингибитор фосфодиэстеразы;

(22) кортикостероиды: такие как беклометазон, метилпреднизолон, бетаметазон, преднизон, преднизолон, триамцинолон, дексаметазон, флутиказон, флунизолид и гидрокортизон, и аналоги кортикостероида, такие как будесонид;

(23) пищевые добавки, такие как, например, омега-3 масла; фолиевая кислота, ниацин, цинк, медь, корейский красный корень женьшеня, гинкго, сосновая кора, Tribulus terrestris, аргинин, Avena sativa, горянка, мака корень, Muña Puata, пальметто и шведская пыльца цветочная; витамин С, витамин Е, витамин К2; тестостерон добавки, пластырь для трансдермального введения тестостерона; Zoraxel, налтрексон, бремеланотид (ранее РТ-141), меланотан II, hMaxi-K; прелокс: запатентованная смесь/комбинация натуральных ингредиентов, L-аргинин аспартата и пикногенола;

(24) антагонисты рецептора PGD2, включая, но не ограничиваясь ими, соединения, описанные как обладающие PGD2 антагонистической активностью в опубликованных заявках США US20020022218, US20010051624 и US20030055077, опубликованных заявках РСТ WO 97/00853, WO 98/25919, WO 0/3066046, WO 03/066047, WO 03/101961, WO 03/101981, WO 04/007451, WO 01/78697, WO 04/032848, WO 03/097042, WO 03/097598, WO 03/022814, WO 03/022813 и WO 04/058164, опубликованных европейских патентах EP 945450 и EP 944614, и перечисленные в Torisu et al., 2004, Bioorg. Med. Chem. Lett. 14:4557, Torisu et al., 2004, Bioorg. Med. Chem. Lett. 2004, 14:4891, and Torisu et al., 2004, Bioorg. & Med. Chem. 2004, 12:4685;

(25) иммунодепрессанты, такие как циклоспорин (циклоспорин А, Sandimmune® Neoral®), такролимус (FK-506, Prograf®), рапамицин (сиролимус, Rapamune®) и другие иммунодепрессанты типа FK-506, и микофенолат, например микофенолата мофетил (CellCept®);

(26) нестероидные противоастматические средства, такие как β_2 -агонисты (например, тербуталин, метапротеренол, фенотерол, изоэтарин, альбутерол, сальметерол, битолтерол и пирбутерол) и комбинации β_2 -агонист-кортикостероид (например, сальметерол-флутиказон (Advair®), формотерол-будесонид (Symbicort®)), теофиллин, кромолин, кромолин натрий, недокромил, атропин, ипратропий, бромид ипратропия, ингибиторы биосинтеза лейкотриенов (зилеутон BAY 1005);

(27) нестероидные противовоспалительные средства (NSAID), такие как производные пропионовой кислоты (например, алминопрофен, беноксапрофен, буклоксовая кислота, карпрофен, фенбуфен, фенпрофен, флупрофен, флурбипрофен, ибупрофен, индопрофен, кетопрофен, миропрофен, напроксен, оксапрозин, пирпрофен, пранопррофен, супрофен, тиапрофеновая кислота и тиоксапрофен), производные уксусной кислоты (например, индометацин, ацетаметацин, альклофенак, клиданак, диклофенак, фенклофе-

нак, фенклозовая кислота, фентиазак, фурофенак, ибуфенак, изоксепак, окспинак, сулиндак, тиопинак, толметин, зидометацин и зомепирак), производные фенамовой кислоты (например, флуфенамовая кислота, меклофенамовая кислота, мефенамовая кислота, нифлумовая кислота и толфенамовая кислота), производные бифенилкарбоновой кислоты (например, дифлунизал и флуфенизал), оксикамы (например, изоксикам, пироксикам, судоксикам и теноксикам), салицилаты (например, ацетилсалициловая кислота и сульфасалазин) и пиразолоны (например, апазон, бензиперилон, фепразон, мофебутазон, оксифенбутазон и фенилбутазон);

(28) ингибиторы циклооксигеназы-2 (COX-2), такие как целекоксиб (Celebrex®), рофекоксиб (Vioxx®), валдекоксиб, эторикоксиб, парекоксиб и лумиракоксиб; (опиоидные анальгетики, такие как кодеин, фентанил, гидроморфон, леворфанол, меперидин, метадон, морфин, оксикодон, оксиморфон, пропоксифен, бупренорфин, буторфанол, дезоцин, нальбуфин и пентазоцин; и

(29) противодиабетические средства, такие как инсулин и миметики инсулина, сульфонилмочевины (например, глибурид, глибенкламид, глипизид, гликлазид, глихидон, глимепирид, меглинатид, толбутамид, хлорпропамид, ацетогексамид, толазамид), бигуаниды, например, метформин (Glucophage®), ингибиторы α -глюкозидазы (такие как акарбоза, эпалрестат, воглибоза, миглитол), соединения тиазолидинона, например, росиглитазон (Avandia®), троглитазон (Rezulin®), циглитазон, пиоглитазон (Actos®) и энглитазон; сенсibiliзаторы инсулина, такие как пиоглитазон и розиглитазон; стимуляторы секреции инсулина, такие как репаглинид, натеглинид и митиглинид; миметики инкретина, такие как экзанатид и лираглутид; аналоги амилина, такие как прамлинтид; сахароснижающие средства, такие как пиколинат хрома (возможно, в сочетании с биотином); ингибиторы дипептидилпептидазы IV, такие как ситаглиптин, вилдаглиптин, саксаглиптин, алоглиптин и линаглиптин; вакцины, которые в настоящее время разрабатываются для лечения диабета; AVE-0277, Alum-GAD, BHT-3021, IBC-VS01; цитокиновая таргетная терапия в разработке для лечения диабета, такая как анакинра, канакинумаб, диацереин, гевокизумаб, LY-2189102, MABP-1, GIT-027;

(30) средства, повышающие уровень ЛПВП холестерина, такие как Анацетрапиб, МК-524А, CER-001, DRL-17822, далцетрапиб, JTT-302, RVX-000222, TA-8995;

(31) средства против ожирения, такие как метамфетамин гидрохлорид, амфепрамон гидрохлорид (Tenuate®), фентермин (Ionamin®), бензфетамин гидрохлорид (Didrex®), фендиметразина тартрат (Bontril®, Prelu-2®, Plegine®), мазиндол (Sanorex®), Орлистат (Xenical®), сибутрамин гидрохлорид моногидрат (Meridia®, Reductil®), Римонабант (Acomplia®), Амфепрамон, Пиколинат хрома, RM-493, TZP-301; комбинации, такие как фентермин/топирамат, бупропион/налтрексон, сибутрамин/метформин, бупропион SR/зонисамид SR, сальметерол, ксинафоат/флутиказон пропионат; лорказерин гидрохлорид, фентермин/топирамат, бупропион/налтрексон, цетилистат, эксенатид, KI-0803, лираглутид, метформин гидрохлорид, сибутрамин/метформин, 876167, ALS-L-1023, бупропион SR/зонисамид SR, CORT-108297, канаглифлозин, пиколинат хрома, GSK-1521498, LY-377604, метрелептин, обинепитид, P-57AS3, PSN-821, сальметерол ксинафоат/флутиказон пропионат, вольфрамат натрия, соматропин (рекомбинантный), TM-30339, TTP-435, тесаморелин, тезофензин, велнеперит, зонисамид, BMS-830216, ALB-127158, AP-1030, ATHX-105, AZD-2820, AZD-8329, белораниб гемиоксалат, CP-404, HPP-404, ISIS-FGFR4RX, инсулинотропин, KD-3010PF, 05212389, PP-1420, PSN-842, пептид YY3-36, ресвератрол, S-234462; S-234462, собетиром, TM-38837, тетрагидроканнабиварин, ZYO-1, бета-лапахон;

(32) блокаторы ангиотензиновых рецепторов, такие как лозартан, валсартан, кандесартан цилексетил, эпросаран, ирбесартан, телмисартан, олмесартан медоксомил, азилсартан медоксомил;

(33) ингибиторы ренина, такие как алискирен гемифумират;

(34) агонисты альфа-2-адренорецепторов центрального действия, такие как метилдопа, клонидин, гуанфацин;

(35) блокаторы адренергических нейронов, такие как гуанетидин, гуанадрел;

(36) агонисты I-1-имидазолиновых рецепторов, такие как рилменидин дигидрофосфат и моксонидин гидрохлорид гидрат;

(37) антагонисты альдостерона, такие как спиронолактон и эплеренон;

(38) активаторы калиевых каналов, такие как пинацидил;

(39) агонисты допамина D1, такие как фенолдопама мезилат; другие агонисты допамина, такие как ибопамин, допексамин и докарпамин;

(40) 5-HT₂ антагонисты, такие как кетансерин;

(42) антагонисты вазопрессина, такие как толваптан;

(43) сенсibiliзаторы кальциевых каналов, такие как левосимендан, или активаторы, такие как никорандил;

(44) ингибиторы PDE-3, такие как амринон, милринон, эноксимон, веснаринон, пимобендан, олпринон;

(45) активаторы аденилатциклазы, такие как колфорсин дапропат гидрохлорид;

(46) положительные инотропные средства, такие как дигоксин и метилдигоксин; метаболические кардиотонические средства, такие как убидекаренон; мозговые натрийуретические пептиды, такие как

несиритид;

(49) препараты, применяемые для лечения эректильной дисфункции, такие как алпростадил, авиптадил, фентоламин мезилат, Weige, алпростадил;

(53) средства против ожирения:

Лекарственные средства, доступные на рынке для лечения ожирения			
Метамфетамин гидрохлорид (Desoxyn)	Abbott	Норадренергические, агонисты альфа- и бета-адренорецептора	1943 (U.S.)
амфепрамон гидрохлорид (Tenuate)	Sanofi	Стимулятор высвобождения норадреналина	1959 (U.S.)
фентермин (Ionamin)	UCB Celltech	Стимулятор высвобождения норадреналина	1959 (U.S.)
бензфетамин гидрохлорид (Didrex)	Pfizer	Стимулятор высвобождения норадреналина	1960 (U.S.)
фендиметразина тартрат (Bontril, Prelu-2, Plegine)	Pfizer	Стимулятор высвобождения норадреналина	1961 (U.S.)
мазиндол (Sanorex)	Novartis	ингибитор обратного захвата норадреналина	1973 (U.S.)
Орлистат (Xenical)	Roche	Ингибитор панкреатической липазы	1998 (New Zealand)

(54) лекарственные средства, используемые для лечения болезни Альцгеймера: например, ингибиторы холинэстеразы, назначаемые для лечения болезни Альцгеймера от легкой до средней степени тяжести, включая Razadyne® (галантамин), Exelon® (ривастигмин) и Aricept® (донепезил), Cognex® (такрин); Namenda® (мемантин), N-метил D-аспартат (NMDA) антагонист и Aricept®, назначаемый для лечения болезни Альцгеймера от средней до тяжелой степени; витамин E (антиоксидант)⁴

(55) Антидепрессанты: трициклические антидепрессанты, такие как амитриптилин (Elavil®), дезипрамин (Norpramin®), имипрамин (Tofranil®), амоксапин (Asendin®), нортриптилин; селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС), такие как пароксетин (Paxil®), флуоксетин (Prozac®), сертралин (Zoloft®) и цитралопрам (Celexa®); и другие, такие как доксепин (Sinequan®) и тразодон (Desyrel®); SNRI (например, венлафаксин и ребоксетин); дофаминергические антидепрессанты (например, бупропион и аминептин);

(56) нейропротективные средства: например, мемантин, L-допа, бромокриптин, перголид, талипексол, прамипексол, каберголин, нейропротективные средства, которые в настоящее время исследуются, включая антиапоптотические препараты (СЕР 1347 и СТСТ346), лазароиды, биоэнергетики, антиглутаматергические средства и дофаминовые рецепторы. Другими клинически оцениваемыми нейропротективными средствами являются, например, ингибиторы моноаминоксидазы В, селегилин и разагилин, агонисты допамина и комплекс I митохондриальный обогатитель коэнзим Q10;

(57) антипсихотические препараты: например, зипразидон (Geodon™), рисперидон (Risperdal™) и оланзапин (Зургепа™);

(58) ингибиторы NEP, такие как сакубитрил, омапатрилат;

(59) метиленовый синий (MB).

Наборы.

Соединения и фармацевтические композиции, описанные в данном описании, могут быть включены в набор. Набор может включать одну или несколько доз двух или более средств, каждое упакованное или составленное в отдельности, или одну или несколько доз двух или более средств, которые упакованы или составлены в комбинации. Таким образом, одно или несколько средств могут присутствовать в первом контейнере, и набор может дополнительно включать одно или более средств во втором контейнере. Контейнер или контейнеры помещены в упаковку, и упаковка может дополнительно включать инструк-

ции по применению или дозировке. Набор может включать дополнительные компоненты, такие как шприцы или другие средства для введения агентов, а также разбавители или другие средства для приготовления. Таким образом, наборы могут включать а) фармацевтическую композицию, содержащую соединение, описанное в настоящем документе, и фармацевтически приемлемый носитель, эксципиент или разбавитель и б) контейнер или упаковку. Наборы могут необязательно содержать инструкции, описывающие способ применения фармацевтических композиций в одном или более из описанных в настоящем документе способов (например, для предупреждения или лечения одного или более заболеваний и нарушений, описанных в настоящем документе). Набор может необязательно содержать вторую фармацевтическую композицию, содержащую одно или несколько дополнительных средств, описанных в настоящем документе для использования в совместной терапии, фармацевтически приемлемый носитель, эксципиент или разбавитель. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение, описанное в настоящем документе, и вторая фармацевтическая композиция, содержащиеся в наборе, могут быть необязательно объединены в одной фармацевтической композиции.

Набор включает контейнер или упаковку для содержащихся фармацевтических композиций, а также может включать разделенные контейнеры, такие как разделенный флакон или разделенный пакет из фольги. Контейнер может представлять собой, например, бумажную или картонную коробку, стеклянную или пластиковую бутылку или банку, повторно запечатываемый пакет (например, для хранения "наполнителя" таблеток для помещения в другой контейнер) или блистерную упаковку с индивидуальными дозами для выдавливания из упаковки согласно терапевтическому режим. Предусмотрено включение более чем одного контейнера в одной упаковке для продажи единичной лекарственной формы. Например, таблетки могут содержаться во флаконе, который, в свою очередь, содержится в коробке.

Примером набора является так называемая блистерная упаковка. Блистерные упаковки хорошо известны в упаковочной промышленности и широко используются для упаковки фармацевтических стандартных дозированных форм (таблеток, капсул и тому подобного). Блистерные упаковки обычно состоят из листа относительно жесткого материала, покрытого пленкой из предпочтительно прозрачного пластикового материала. В процессе упаковки в пластиковой фольге образуются углубления. Углубления имеют размер и форму отдельных таблеток или капсул, которые должны быть упакованы или могут иметь размер и форму для размещения нескольких таблеток и/или капсул, которые можно упаковывать. Затем таблетки или капсулы помещают в углубления соответствующим образом, и лист относительно жесткого материала герметически наносится на пластиковую фольгу со стороны, противоположной углублениям. В результате таблетки или капсулы индивидуально запечатаны или коллективно запечатаны, по желанию, в углублениях между пластиковой пленкой и листом. Предпочтительно прочность листа такова, что таблетки или капсулы могут быть удалены из блистерной упаковки вручную, применяя давление на углубления, посредством чего образуется отверстие в листе в месте углубления. Таблетки или капсулы могут быть удалены через указанное отверстие.

Желательным может оказаться предоставление письменной памятки, содержащей информацию и/или инструкции для врача, фармацевта или субъекта относительно времени применения препарата. "Суточная доза" может быть в одной таблетке или капсуле или в нескольких таблетках или капсулах, которые должны быть приняты в данный день. Если набор содержит отдельные композиции, суточная доза одной или более композиций набора может состоять из одной таблетки или капсулы, в то время как суточная доза другой или нескольких композиций набора может состоять из нескольких таблеток или капсул. Набор может иметь форму дозатора, предназначенного для выдачи суточных доз по одной в порядке их предполагаемого применения. Дозатор может быть оснащен памяткой с тем, чтобы дополнительно облегчить соблюдение режима. Примером такой памятки является механический счетчик, который указывает количество суточных доз, которые были выданы. Другим примером такой памятки является микросхема памяти на батарейках, соединенная с жидким кристаллом считывания или звуковым сигналом напоминания, которая, например, считывает дату последней суточной дозы, которая была принята, и/или напоминает, когда очередная доза должна быть принята.

Примеры

Пример 1. Синтез соединения.

Соединение I-1.

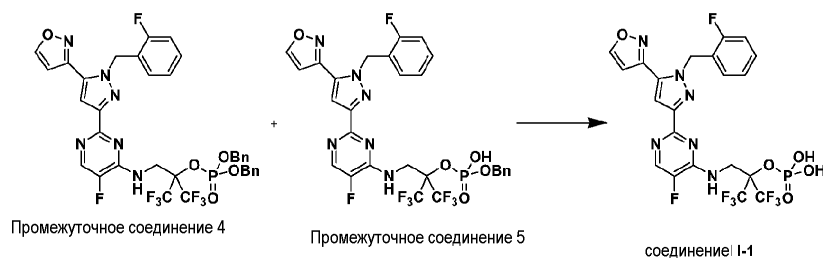
Указанное в заголовке соединение синтезировали в две стадии.

Стадия 1. Синтез промежуточного соединения 4 и промежуточного соединения 5:



К раствору промежуточного соединения 3 (0,3 г, 1 экв.; это соединение ранее синтезировали, как описано в WO 2014/144100) и дибензил диизопротилфосфорамидиту (0,38 г, 2 экв.) в дихлорметане (6 мл) добавляли к 1Н-тетразолу в виде 0,45 М раствора в ацетонитриле (4,37 мл, 3,5 экв.) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Затем реакционную смесь охлаждали до 0°C, добавляли мета-хлорпероксибензойную кислоту (т-СРВА, 0,29 г, 3 экв.) и реакционной смеси давали нагреться до комнатной температуры при перемешивании в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, разбавляли метанолом (1 мл) и неочищенный материал очищали с помощью ВЭЖХ с обращенной фазой, используя градиент 5-75% ацетонитрил:вода с 0,1% муравьиной кислоты, с получением дибензильного промежуточного соединения 4 [LCMS: Время удерживания = 2,02 мин, m/z 795,2 (M+H)] (3 мг, выход 0,6%) и бензильного промежуточного соединения 5 [LCMS: время удерживания = 1,31 мин, m/z 705,2 (M+H)] (5 мг, выход 1,2%) в виде белых твердых веществ.

Стадия 2. Синтез соединения I-1



К смеси промежуточного соединения 4 и промежуточного соединения 5 в метаноле (3 мл) добавляли 5% палладий на углероде (10 экв.). Флакон продували азотом и реакционную смесь перемешивали под баллонным водородом при комнатной температуре в течение 3 ч. Затем реакционную смесь фильтровали и растворитель удаляли в вакууме, получая соединение I-1 (6,1 мг, выход 79%) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (500 МГц, CD₃OD) δ ppm: 8,81 (с, 1H), 8,34 (д, 1H), 7,56 (с, 1H), 7,29 (д, 1H), 7,08 (м, 2H), 6,97 (м, 1H), 6,94 (т, 1H), 6,02 (с, 2H), 4,87 (с, 2H).

LCMS: время удерживания = 1,11 мин,

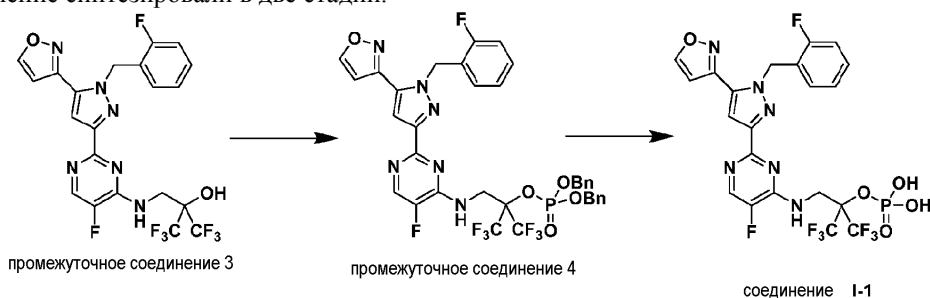
MS (ESI pos): m/z=614,8 (M+H), MS (ESI отриц.): m/z=612,8 (M-H).

Способ LC-MS.

UPLC ESMS были получены с использованием системы Waters Acuity UPLC, оборудованной колонкой Waters BEH C18 (1,7 мкм, 2,1×50 мм), детектором Waters TUV (220 нм) и масс-спектрометром Waters SQ с ионизацией электрораспылением. Спектры сканировали в режиме положительных и отрицательных ионов от 200 до 1000 а.е.м. в течение 0,1 с. Градиентное элюирование использовали с буфером А в виде воды с 0,1% муравьиной кислоты и буфером В в виде ацетонитрила с 0,1% муравьиной кислоты при 0,6 мл/мин. Образцы элюировали от 10 до 100% В в течение 2 мин и выдерживали при 100% В в течение 1 мин, затем колонку возвращали в исходные условия. Общее время выполнения составило 3,0 мин.

Соединение I-1, альтернативный метод синтеза.

Соединение синтезировали в две стадии.



Стадия 1. Синтез промежуточного соединения 4.

Раствор промежуточного соединения 3 (0,50 г, 0,94 ммоль, предварительно синтезированный, как описано в WO 2014/144100), в тетрагидрофуране (10 мл), охлаждали на льду.

бис-(Триметилсилил)амид лития (1 М в THF, 1,2 мл, 1,2 ммоль) добавляли по каплям в течение 5 мин и полученный ярко-желтый раствор перемешивали в течение 20 мин при 0°C. Тетрабензильдифосфат (0,70 г, 1,31 ммоль) растворяли в THF (8 мл) и охлаждали на льду. Предварительно приготовленный раствор алкоксида лития с промежуточным соединением 3 по каплям добавляли в раствор дифосфата в течение 15 мин и смеси давали нагреться до комнатной температуры в течение 3 ч по мере таяния льда. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (100 мл) и промывали 4×10 мл водного буфера NaH₂PO₄/Na₃PO₄ при pH 8, насыщенным солевым раствором и сушили над Na₂SO₄. Высушивающее ве-

шество отфильтровывали с получением раствора неочищенного промежуточного соединения 4 (LCMS: m/e 795 (M+H)).

Стадия 2. Синтез соединения I-1.

Приготовленный выше раствор промежуточного соединения 4 переносили в круглодонную колбу 250 мл, добавляли 10% Pd/C (номинальная 50% H₂O, 0,20 г) и раствор и сосуд продували N₂, затем H₂. Колбу герметично закрывали резиновым колпачком и смесь перемешивали в течение 5 ч при комнатной температуре в атмосфере водорода, снабженной заполненным водородом баллоном. Смесь фильтровали через целит, осадок на фильтре промывали смесью 4:1 этилацетат/метанол (40 мл) и объединенные фильтраты концентрировали с помощью роторного испарения. Остаток смешивали с этилацетатом (40 мл) и водой (30 мл) и добавляли концентрированный NH₄OH (водн.) до тех пор, пока pH не становился равным 9 после смешивания. Слои разделяли и водную фазу промывали 2×30 мл этилацетатом. Водную фазу фильтровали, разбавляли ацетонитрилом (50 мл) и лиофилизировали в течение ночи с получением соединения I-1 в виде не совсем белого порошка (0,35 г, выход 61%).

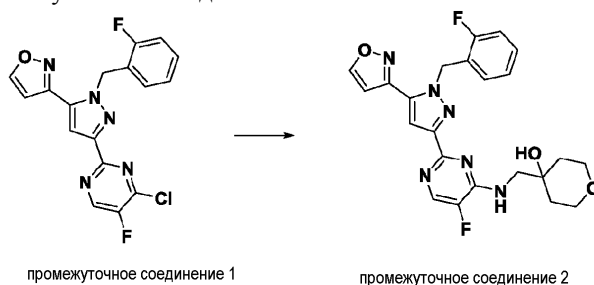
LCMS: m/e 615 (M+H).

¹H-ЯМР (500 МГц, D₂O) δ ppm: 8,70 (с, 1H), 8,10 (д, 1H), 7,30-7,35 (м, 1H), 7,31 (с, 1H), 7,13 (т, 1H), 7,08 (т, 1H), 6,95 (т, 1H), 6,83 (с, 1H), 5,78 (с, 2H), 4,67 (с, 2H).

Соединение I-3.

Это соединение синтезировали в три стадии.

Стадия 1. Синтез промежуточного соединения 2:

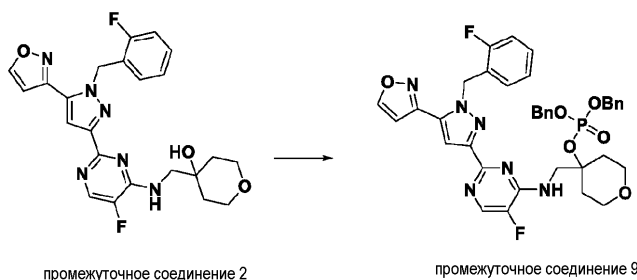


Суспензию промежуточного соединения 1 (328 мг, 0,877 ммоль, предварительно синтезированного, как описано в WO 2014/144100), 4-(аминометил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил гидрохлорид (162 мг, 0,965 ммоль) и триэтиламин (0,611 мл, 4,38 ммоль) в диоксане (3 мл) и воду (1,5 мл) нагревали при 90°C в течение 3 ч, что давало светло-желтый гомогенный раствор. Реакционной смеси давали остыть до комнатной температуры, разбавляли водой (10 мл), затем 1н. раствором соляной кислоты (2 мл), экстрагировали этилацетатом (3×30 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали, с получением желаемого промежуточного соединения 2 (373 мг, выход 91%), в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (500 МГц, CD₃OD): δ (ppm): 8,76 (д, 1H), 8,09 (д, 1H), 7,42 (с, 1H), 7,25-7,29 (м, 1H), 7,07-7,11 (м, 1H), 7,02-7,06 (м, 1H), 6,89 (д, 1H), 6,83-6,87 (м, 1H), 5,96 (с, 2H), 3,74-3,80 (м, 4H), 3,71 (с, 2H), 1,74-1,80 (м, 2H), 1,57-1,61 (м, 2H).

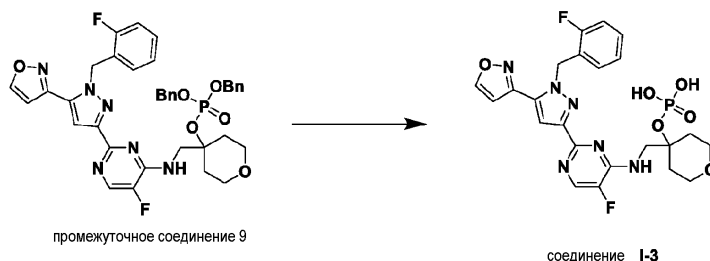
LCMS [ES]⁻: рассчитано для C₂₃H₂₂F₂N₆O₃, 468,17. Найдено: 1,07 мин, 467,3.

Стадия 2. Синтез промежуточного соединения 9:



К раствору промежуточного соединения 2 (275 мг, 0,587 ммоль) в дихлорметане (8 мл) добавляли 0,45 М раствор 1,2,3,4-тетразола в ацетонитриле (3,91 мл, 1,76 ммоль), затем дибензил диизопропилфосфорамидит (0,429 мл, 1,17 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 2,5 ч при комнатной температуре, после чего ее охлаждали до 0°C. Добавляли раствор 3-хлорпероксибензойной кислоты (203 мг, 0,704 ммоль) в дихлорметане (4 мл) и полученной смеси давали нагреться до комнатной температуры в течение 1,5 ч. Затем реакционную смесь концентрировали до остатка и очищали хроматографией на силикагеле, используя градиент 1-8% метанола в дихлорметане в течение 60 мин, с получением смеси двух соединений (288 мг неочищенной массы), из которых дибензил (4-(((5-фтор-2-(1-(2-фторбензил)-5-(изоксазол-3-ил)-1H-пиразол-3-ил)пиридин-4-ил)амино)метил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)фосфат (промежуточное соединение 9) был основным компонентом. Этот материал был использован без дальнейшей очистки на следующей стадии.

Стадия 3. Синтез соединения I-3:



К суспензии дибензильного промежуточного соединения 9 (280 мг) в этилацетате (10 мл) и абсолютного этанола (10 мл) добавляли 10% палладий на углероде (61,3 мг, 0,0580 ммоль). Суспензию вакуумировали и заполняли азотом три раза, после чего баллон с газообразным водородом устанавливали в реакционный флакон. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч, после чего реакционную смесь фильтровали и концентрировали до остатка. Очистку осуществляли обращенно-фазовой ВЭЖХ с использованием градиента 5-95% ацетонитрил в воде (с добавлением 0,1% трифторуксусной кислоты) в течение 20 мин с получением соединения I-3 (103 мг, выход 49%) в виде липкого твердого вещества белого цвета.

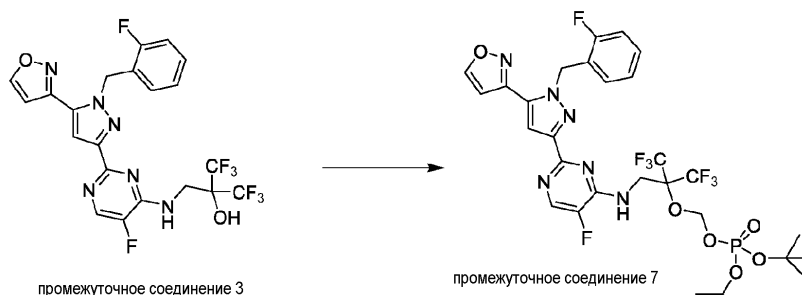
^1H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ (ppm): 8,81 (д, 1H), 8,23 (м, 1H), 7,65 (м, 1H), 7,28-7,33 (м, 1H), 7,09-7,13 (м, 1H), 7,05-7,08 (м, 1H), 6,99 (д, 1H), 6,94-6,97 (м, 1H), 6,02 (с, 2H), 4,22 (с, 2H), 3,84-3,89 (м, 2H), 3,74-3,82 (м, 2H), 2,04-2,08 (м, 2H), 1,84-1,89 (м, 2H).

LCMS [ES] $^+$: рассчитано для $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{F}_2\text{N}_6\text{O}_6\text{P}$, 548,14. Найдено: 0,97 мин, 549,2.

Соединение I-4.

Указанное в заголовке соединение синтезировали в две стадии.

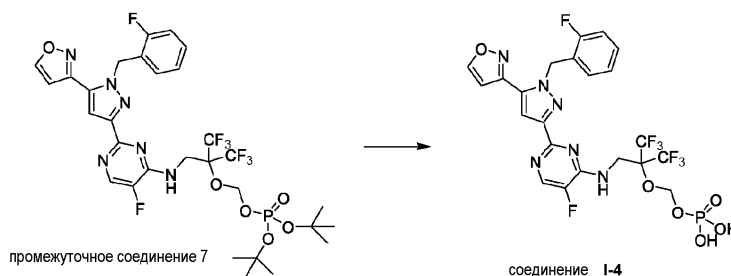
Стадия 1. Синтез промежуточного соединения 7:



Смесь, содержащую карбонат калия (2,0 экв.), йодид тетрабутиламмония (1,5 экв.), промежуточное соединение 3 (340 мг, 0,636 ммоль) и ди-трет-бутил (хлорметил)фосфат (2,0 экв.) в DMF (4,2 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 24 ч. Смесь разбавляли в этилацетате (50 мл). Органический слой промывали водой (50 мл \times 3), насыщенным солевым раствором (50 мл), высушивали, фильтровали и упаривали, получая масло. Масло очищали с помощью колоночной хроматографии с использованием градиента 0-100% этилацетат/гексан с получением указанного в заголовке промежуточного соединения 7 (201 мг, выход 42%) в виде светло-желтого масла. Это масло использовалось на следующей стадии без дальнейшей очистки.

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ ppm: 8,46 (д, 1H) 8,21 (д, 1H) 7,32 (с, 1H) 7,17-7,23 (м, 1H) 7,02 (ддд, 1H) 6,94-7,00 (м, 1H) 6,88-6,93 (м, 1H) 6,62 (д, 1H) 5,97 (с, 2H) 5,49 (д, 2H) 4,56 (д, 2H) 1,51 (с, 18H).

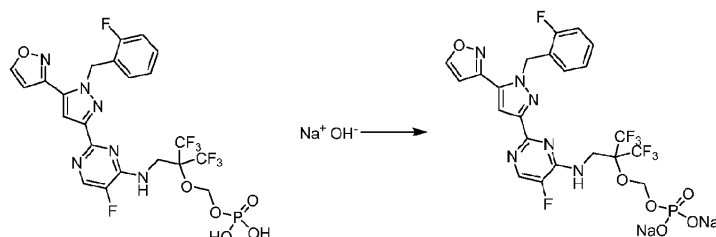
Стадия 2. Синтез соединения I-4:



Смесь, содержащую промежуточное соединение 7 (319 мг, 1,0 экв.) и TFA (3,0 экв.) в DCM (2,1 мл), перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Смесь концентрировали в вакууме с получением соединения I-4 (284 мг, количественный выход) в виде светло-желтого твердого вещества.

^1H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ ppm: 8,79-8,83 (м, 1H), 8,39 (д, 1H), 7,59 (с, 1H), 7,26-7,35 (м, 1H), 7,05-7,16 (м, 2H), 6,95-7,01 (м, 2H), 5,98-6,04 (м, 2H), 5,56 (д, 2H), 4,75 (с, 2H).

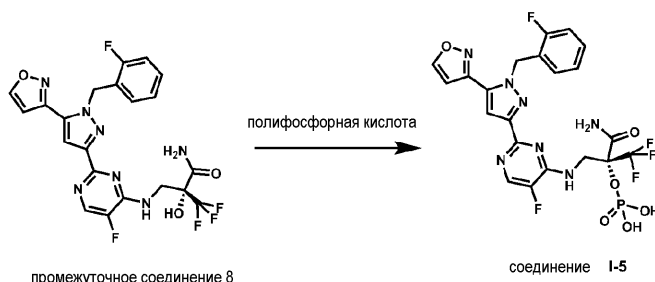
Динатриевая соль соединения I-4:



К суспензии соединения I-4 (50,5 мг, 1,0 экв.) в воде (980 мкл) добавляли раствор гидроксида натрия в виде 1,0 М водного раствора (157 мкл, 2,0 экв.). По завершении добавления значение pH смеси составляло 7,4. Смесь лиофилизировали в лиофилизаторе с получением указанной в заголовке динатриевой соли соединения I-4 (40,9 мг, выход 76%) в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (500 МГц, D_2O) δ ppm: 8,72 (с, 1H), 8,12 (д, 1H), 7,30-7,38 (м, 2H), 7,06-7,19 (м, 2H), 6,98 (т, 1H), 6,85 (с, 1H), 5,79 (с, 2H), 5,40 (д, 2H), 4,61 (с, 2H).

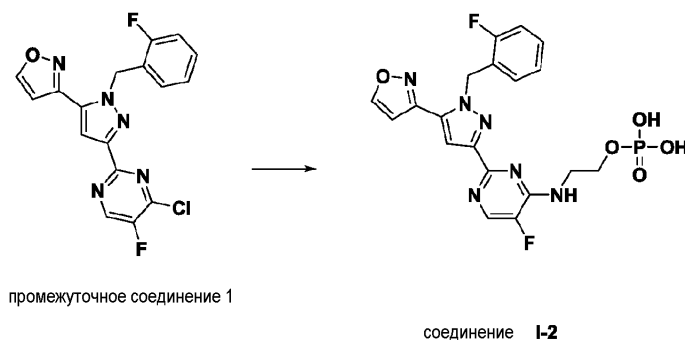
Соединение I-5:



Смесь, содержащую промежуточное соединение 8 (392 мг, 1,0 эквив., это соединение было предварительно получено, как описано в WO 2014/144100) и полифосфорную кислоту (2,8 мл, 30 экв.), нагревали при 90°C в течение 24 ч. Смесь разбавляли водой и энергично перемешивали в течение 3 ч до образования суспензии. pH смеси повышали до pH 4 осторожным добавлением гидроксида натрия (3,7 г, 120 экв.). Образовавшийся светло-коричневый осадок собирали фильтрацией. Полученный осадок очищали с помощью ВЭЖХ. Твердое вещество растворяли в смеси 1,4-диоксана и воды и лиофилизировали в лиофилизаторе, получая указанное в заголовке соединение I-5 (4,7 мг, выход 1,0%) в виде твердого вещества кремового цвета.

^1H ЯМР (D_2O) δ ppm: 8,76 (шир.с, 1H), 8,30 (шир.с, 1H), 7,67 (с, 1H), 7,37 (шир.с, 1H), 7,10-7,22 (м, 2H), 7,06 (д, 1H), 6,90 (шир.с, 1H), 5,89 (шир.с, 2H), 4,60-4,70 (м, 2H).

Соединение I-2:



Раствор промежуточного соединения 1 (26,9 мг, 0,191 ммоль), этаноламинфосфат (26,9 мг, 0,191 ммоль) и триэтиламин (0,0970 мл, 0,695 ммоль) в диоксане (1 мл) и воде (0,5 мл) нагревали при 100°C в течение 16 ч, после чего реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и затем разбавляли в 1н. растворе соляной кислоты (0,400 мл), что приводило к образованию белого осадка, который представлял собой преимущественно непрореагировавший исходный материал. Это твердое вещество отфильтровывали. При стоянии другое белое твердое вещество начало выпадать в осадок из фильтрата, который также отфильтровывали, и было показано, что он представляет собой смесь, содержащую желаемый продукт. Эту смесь очищали с помощью ВЭЖХ с обращенной фазой, используя градиент 5-95% ацетонитрила (с добавлением 0,1 трифторуксусной кислоты) в воде, в течение 25 мин с получением чистого указанного в заголовке соединения I-2 (21,3 мг, выход 26%), в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ (ppm): 8,81 (с, 1H), 8,22 (д, 1H), 7,66 (с, 1H), 7,28-7,32 (м, 1H), 7,09-7,12 (м, 1H), 7,04-7,07 (м, 1H), 6,99 (с, 1H), 6,92-6,95 (м, 1H), 6,02 (с, 2H), 4,21 (приб. кв, 2H), 3,99 (т, 2H).

$[\text{ES}]^+$: рассчитано для $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{F}_2\text{N}_6\text{O}_5\text{P}$, 478,10. Найдено: 0,97 мин, 479.

Пример 2А. Измерение биологической активности с помощью sGC-HEK-cGMP-анализа с определением LC/MS.

Клетки эмбриональной почки человека (HEK 293), эндогенно экспрессирующие растворимую гуанилатциклазу (sGC), использовали для оценки активности тестируемых соединений. Соединения, стимулирующие фермент sGC, должны вызывать увеличение внутриклеточной концентрации cGMP. Клетки HEK 293 высевали в модифицированной Дульбекко среде Игла с добавлением фетальной бычьей сыворотки (10% конечный) и пенициллин (100 Ед/мл)/стрептомицина (100 мкг/мл) в объеме 50 мкл при плотности $1,5 \times 10^4$ клеток/лунка в 384-луночном плоскодонном планшете с покрытием из поли-D-лизина. Клетки инкубировали в течение ночи при 37°C в увлажненной камере с 5% CO₂. Среду отсасывали и клетки промывали 1× забуференным солевым раствором Хэнкса (50 мкл). Затем клетки инкубировали в течение 15 мин при 37°C с 50 мкл 0,5 мМ раствора 3-изобутил-1-метилксантина (IBMX). Тестируемый препарат и растворы диэтилентриамин NONOate (DETA-NONOate) (x мкМ концентрация для раствора тестируемого препарата и 10 мкМ концентрация для раствора DETA-NONOate; где x представляет собой одну из следующих концентраций)

30000 нМ
7500 нМ
1875 нМ
468,75 нМ
117,19 нМ
29,29 нМ
7,32 нМ
1,83 нМ
0,46 нМ
0,114 нМ
0,029 нМ

затем добавляли к смеси для анализа и полученную смесь инкубировали при 37°C в течение 20 мин. Через 20 мин инкубации анализируемую смесь отсасывали и к клеткам добавляли 10% уксусную кислоту, содержащую 150 нг/мл+3-cGMP (внутренний стандарт для LCMS) (50 мкл). Планшет инкубировали при 4°C в течение 30 мин в растворе уксусной кислоты, чтобы остановить реакцию и лизировали клетки. Затем планшеты центрифугировали при 1000×g в течение 3 мин при 4°C и супернатант переносили в чистую реакционную чашку для анализа LCMS.

cGMP концентрации определяли из каждого образца с помощью условий LCMS (табл. 2) и расчета стандартной кривой. Стандартную кривую получали в 10% уксусной кислоте с 150 нг/мл+3cGMP (изотопно меченный cGMP с массой на 3 единицы выше, чем у дикого типа) со следующими конечными концентрациями cGMP в нг/мл: 1, 5, 10, 50, 100, 250, 500, 1000, 2000.

Таблица 2

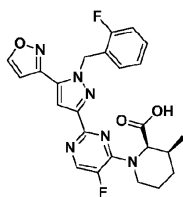
Условия LC/MS, пример 2А

MS:	Thermo Vantage				
режим ионизации:	ESI ⁺				
Тип сканирования:	MRM				
Соединение:	Переход	Время выдержки (мсек)	Энергия столкновения (V)	S объектив	Время удерживания (мин)
cGMP	346 > 152	100	32	75	0,6
(+3) cGMP IS	349 > 155	100	32	75	0,6
ВЭЖХ:	Waters Acquity UPLC				
Колонка:	Thermo Hypersil Gold 2,1×50 мм 1,9 мкм размер частиц				

Скорость потока:	750 мкл/мин		
Температура колонки:	Комн. Темп.		
Температура автосамплера:	6°C		
Объем впрыска:	20 мкл		
Подвижные фазы:	A=100% вода+ 0,1% муравьиной кислоты B=100% ацетонитрил+0,1% муравьиной кислоты		
Градиент:	Время (мин)	% A	% B
	0	100	0
	0,2	100	0
	0,3	50	50
	0,7	50	50
	0,8	100	0

Данные были нормализованы до высокого контроля с использованием следующего уравнения: $100 \times (\text{образец} - \text{низкий контроль}) / (\text{высокий контроль} - \text{низкий контроль})$, где низкий контроль представляет собой среднее значение для 16 образцов, обработанных 1% DMSO, а высокий контроль представляет собой среднее для 16 образцов, обработанных 30 мкМ соединения Y, показанного ниже. Данные подбирали с использованием четырех параметров (log(агонист) vs. ответ-переменный наклон) с использованием GraphPad Prism Software v. 5. $n=2$ для всех соединений. Абсолютный EC_{50} был интерполирован из подбора кривой и определяли как концентрация, при которой данное соединение вызывает 50% высокого контрольного ответа. Соединения, не вызывающие минимального ответа 50%, отмечают как >30 мкМ. Для соединений, запускаемых в двух экземплярах или n , превышающих 2, приведенный здесь результат представляет собой среднее геометрическое для нескольких полученных результатов.

В табл. 2А суммированы результаты, полученные для выбранных соединений изобретения в этом анализе. Как и ожидалось, пролекарства (например, соединение I-1 и соединение I-4) не проявляли высокую степень агонизма sGC по сравнению с их родительским лекарственным средством.



Соединение Y.

Таблица 2А

Активность цельных клеток в НЕК анализе с LC/MS детектированием

Соединение	абсолютный EC_{50} (нМ)	родительское лекарственное средство	абсолютный EC_{50} (нМ)
I-1	12980	промежуточное соединение 3	220
I-4	25000	промежуточное соединение 3	220

Значения активности фермента sGC в клетках НЕК, выраженные как абсолютный EC_{50} , который определяли как концентрация, при которой данное соединение вызывает 50% высокого контрольного ответа, полученного с соединением Y, после нормализации.

Пример 2В. Измерение биологической активности с помощью cGMP GloSensor клеточного анализа, 384-луночный формат.

Клетки эмбриональной почки человека (НЕК 293), экспрессирующие GloSensor™ 40F cGMP (Part

No: CS182801, Promega), использовали для оценки активности тестируемых соединений. Люминесцентные биосенсоры (разработанные люциферазы), которые были включены в эти клетки, обнаруживают cGMP, образованный соединениями, стимулирующими фермент sGC, и излучают люминесценцию.

cGMP GloSensor клетки поддерживали в модифицированной Дульбекко среде Игла (DMEM), дополненной фетальной бычьей сывороткой (FBS, 10% конечный) и гиромоцином (200 мкг/мл). За день до анализа клетки высевали в DMEM с 10% FBS в объеме 50 мкл при плотности $1,5 \times 10^4$ клеток/лунка в 384-луночный белый плоскодонный планшет с покрытием поли-Б-лизином (Corning Cat. No. 35661). Клетки инкубировали в течение ночи при 37°C в увлажненной камере с 5% CO₂. На следующий день среду удаляли и клетки заменяли на 40 мкл/лунку GloSensor™, 2 мМ (Promega Cat No E1291). Клетки обрабатывали в течение 90 мин при 25°C, чтобы субстрат уравнился в клетках. Тестируемые соединения и растворы диэтилтриамина NONOate (DETA-NONOate) разбавляли до 3 мМ (20×) в бессывороточной среде, не содержащей CO₂, и серийно разводили в 4× разведениях, чтобы создать 5× кривую дозы, из которой в лунки добавляли 10 мкл (x мкМ концентрация для раствора тестируемого препарата и 10 мкМ концентрация для раствора DETA-NONOate; где x представляет собой одну из следующих конечных концентраций).

30000 нМ
7500 нМ
1875 нМ
468,75 нМ
117,19 нМ
29,29 нМ
7,32 нМ
1,83 нМ
0,46 нМ
0,114 нМ
0,029 нМ

Для исследований кинетики люминесценцию измеряли сразу в течение 0,2 с на лунку с Envision (Perkin Elmer). Для скрининга конечной точки SAR данные собирали после 55 мин инкубации при комнатной температуре.

Анализ данных проводили, как указано выше в примере 2А.

Как предполагали, пролекарства (например, соединение I-1) не проявляли высокую степень sGC агонизма по сравнению с их родительским лекарственным средством.

Таблица 2В

Активность цельных клеток в анализе на основе клеток GloSensor,
384-луночный формат (пример 2В)

соединение	абсолютный EC50 (нМ)	родительское лекарственное средство	абсолютный EC50 (нМ)
I-1	4843	промежуточное соединение 3	72

Значения активности фермента sGC в клетках НЕК, определенные с помощью анализа GloSensor, выраженные как абсолютный EC₅₀, который определяли как концентрация, при которой данное соединение вызывает 50% высокого контрольного ответа, полученного с соединением Y, после нормализации.

Пример 3. Измерения термодинамической растворимости.

Приблизительно 1 мг тестируемого соединения дозировали в пробирках Эппендорфа объемом 1,5 мл и добавляли 1,5 мл водного буфера с заданным pH. Образцы встряхивали и помещали на шейкер при 150 об/мин на 2-5 дней. Образцы собирали и затем центрифугировали при 12 об/мин в течение 20 мин. Супернатант дважды разбавляли ацетонитрилом (ACN) и анализировали с помощью UPLC. Для разбавления образцов отбирали 200 мкл супернатанта и выбрасывали. Затем отбирали 400 мкл супернатанта (с интервалами 200 мкл) и добавляли к 400 мкл ацетонитрила (с интервалами 200 мкл).

UPLC условия:

Подвижная фаза А: 0,1% TFA в воде; Подвижная фаза В: 0,1% TFA в ацетонитриле;

Колонка: Acquity BEH C18, 1,7 мкм, 2,1×50 мм;

Объем впрыска: 2-3 мкл;

Температура автосамплера: окружающая;

Температура колонки: 25°C;

Время хроматографирования: 10 мин;

Скорость потока: 0,45 мл/мин;

Собранные длины волн: 220, 245, 254, 280 нм, PDA спектр (190-400 нм);

Длина волны, используемая для анализа: 254 нм.

Таблица 3

Время (мин)	Градиент	
	% МРА	% МРВ
0,00	90,0	10,0
1,00	90,0	10,0
7,50	20,0	80,0
8,50	20,0	80,0
8,60	90,0	10,0
10,00	90,0	10,0

Растворимость соединения I-1 = 66-1000 мкг/мл при pH 7.

Растворимость соединения I-4 = 71 мкг/мл при pH 7.

Растворимость родительского промежуточного соединения 3 = 2-3 мкг/мл при pH 7.

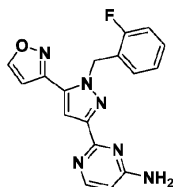
Пример 4. Анализ стабильности кишечной жидкости крыс *ex vivo*.

Раскрытые в настоящем описании фосфатные пролекарства предназначены для расщепления щелочной фосфатазой(ами), которые присутствуют на апикальных пограничных мембранах кишечника, после чего более гидрофобное родительское соединение легко абсорбируется. Фосфатазы также присутствуют в печени и в системном кровообращении. Чтобы проверить скорость расщепления пролекарства в родительское лекарственное средство, 5 мкМ растворов каждого из тестируемых соединений инкубировали в кишечной (тощей кишке) жидкости крысы. Образцы отбирали в моменты времени = 0, 5, 15, 30 и 60 мин и смеси гасили добавлением ацетонитрила, содержащего внутренний стандарт. Образцы анализировали методом полного сканирования LC/MS. Был использован следующий протокол.

Получение растворов и материалов.

10 мМ исходные растворы DMSO оттаивали или готовили для положительного контроля (эналаприл) и каждого испытуемого изделия. Получали краш-раствор внутреннего стандарта (IS) в ацетонитриле (ACN) с 20 нг/мл соединения Z, изображенного ниже. Исходный материал (250 мкМ) получали из 10 мМ в смеси 50/50 ацетонитрил/Н₂O. Флаконы с кишечной жидкостью крыс оттаивали на водяной бане при комнатной температуре.

Соединение Z:



Подготовка образца кишечной жидкости.

В 96-луночном планшете объемом 1 мл 48 мкл кишечной жидкости крыс аликвотировали в трех экземплярах для каждого момента времени. Контрольный момент времени t_0 ("0 мин") получали отдельно, путем добавления 450 мкл краш-раствора IS к 48 мкл кишечной жидкости, затем добавляя 2 мкл тестируемого соединения. 2 мкл 250 мкМ разбавленного головного стандарта добавляли для инициирования реакции через 5, 15, 30 и 60 мин. Планшет, приготовленный на вышеуказанных стадиях, накрывали пластиковой пленкой или фольгированной пленкой и слегка встряхивали в инкубаторе при 37°C. Для каждой временной точки добавляли 450 мкл краш-раствора IS, чтобы погасить реакцию. Планшеты центрифугировали при 4000 об/мин в течение 10 мин при 4°C. 50 мкл супернатанта переносили в 50 мкл Н₂O и анализировали с помощью LC/MS.

Исчезновение пролекарства и превращение в родительское контролировали в течение времени. Был использован следующий протокол LC/MS.

Таблица 4

Метод LC (основан на системе Waters Acquity)			
Колонка:	Thermo Hypersil Gold C18, 2,1×30 мм, 5 мкм		
Предколонка:	Thermo Hypersil Gold C18 Javelin		
Температура колонки:	25°C		
Скорость потока:	0,4 мл/мин		
автосамплер:	Acquity; 6°C		
Объем впрыска:	10 мкл		
Подвижные фазы:	A=0,1% муравьиной кислоты (об/об) в 95:5 вода:ACN		
	B=0,1% муравьиной кислоты (об/об) в 5:95 вода:ACN		
Градиент:	Время (мин)	% A	% B
	0	95	5
	0,5	95	5
	1,0	40	60
	2,5	5	95
	2,5	5	95
	3,0	95	5
	3,5	(конец)	
Способ MS (основан на Waters Synapt TOF)			
Ионизация:	ES ⁺		
Источник, десольватации:	125°C, 500°C	капиллярная	3,0 кВ
MS функция: Полное сканирование MS			
Режим: Чувствительность			

В целях сравнения в этом тесте были использованы несколько продаваемых фосфатсодержащих пролекарств: фосфенитоин и фостаматиниб (известно, что он быстро расщепляется до родительского препарата *in vivo*) и фосфлуконазол (фосфатэфирное пролекарство третичного спирта, о котором известно, что оно медленно расщепляется до родительского лекарственного средства *in vivo*).

В экспериментальных условиях фосфенитоин быстро расщеплялся до родительского лекарственного средства. Более 80% пролекарства было преобразовано в свое родительское лекарственное средство после 30 мин инкубации. После 60 мин инкубации пролекарства обнаружить не удалось. В этом анализе кишечной жидкости у крыс было установлено, что полупериод исчезновения ($T_{1/2}$) составляет 5 мин. Период полувыведения у человека (по опубликованным данным) составляет 8-15 мин (Fosphenytoin: a novel phenytoin prodrug. Boucher VA, Pharmacology, 1996 Sept-Oct; 16(5):777-91).

В условиях эксперимента фостаматиниб умеренно быстро расщеплялся своего родительского лекарственного средства. Около 50% пролекарства было преобразовано в свое родительское лекарственное средство после 30 мин инкубации. Около 80% пролекарства было преобразовано в свое родительское лекарственное средство после 60 мин инкубации. В этом анализе кишечной жидкости у крыс было установлено, что полупериод исчезновения ($T_{1/2}$) составляет 34 мин. При использовании человеческого микросом пролекарство, как сообщается, полностью гидролизуеться через 15 мин ("Metabolism of Fosfamatiniб, the Oral Methylene Phosphat Prodrug of the Spleen Tyrosine Kinase Inhibitor R406 in Humans: Contribution of Hepatic and Gut Bacterial Processes to the Overall Transformacion". DJ Sweeny et al. Drug Metabolism and Disposition, 38, 1166-1176 (2010)). В клинических испытаниях на людях количественно определяемого фостаматиниба не наблюдалось ни у одного субъекта после 2-часовой временной точки ("Pharmacokinetics of fostamatiniб, a spleen tyrosine kinase (SYK) inhibitor, in healthy human subjects following single and multiple oral dosing in three phase I studies". Muhammad Baluom, Elliott B. Grossbard, Tim Mant and David T.W. Lau. Br. J. Clin. Pharmacol. 2013 Jul; 76(1):78-88)

В условиях эксперимента и, как и ожидалось, из-за стерически затрудненного третичного спирта фосфлуконазол медленнее расщеплялся на свое родительское лекарственное средство. Около 80% пролекарства оставалось нерасщепленным после 60 мин инкубации. В этом анализе кишечной жидкости у

крыс было установлено, что полупериод исчезновения ($T_{1/2}$) составляет 211 мин. Период полувыведения у человека (по опубликованным данным) составляет 1,5-2,5 ч ("Pharmacokinetics of fosfluconazole and fluconazole following multiple intravenous administration of fosfluconazole in healthy male volunteers". Sobue S., Tan K., Layton R., Eve M., and Sanderson J.B. Br. J. Clin. Pharmacol. 58:20-25 (2004). См. "Evaluation of in Vitro Models for Screening Alkaline Phosphatase-Mediated Bioconversion of Phosphate Ester Prodrugs", Haodan Yuan, Na Li, and Yurong Lai; Drug Metabolism and Disposition, 37:1443-1447, 2009 для сравнения времени расщепления фифенитоина против фосфлуконазола на нескольких моделях in vitro.

Неожиданно, соединение I-1, фосфатэфирное пролекарство третичного спирта промежуточного соединения 3, расщеплялось довольно быстро. Около 80% пролекарств было превращено в их родительское лекарственное средство после 30 мин инкубации, и приблизительно 95% пролекарства было расщеплено после 60 мин инкубации. В этом анализе кишечной жидкости крысы было установлено, что полупериод исчезновения ($T_{1/2}$) составляет 16 мин.

Соединение I-4, другое фосфатэфирное пролекарство третичного спирта промежуточного соединения 3, также было неожиданно быстро расщеплено. Более чем 99% пролекарства было расщеплено после 60 мин инкубации. В этом анализе кишечной жидкости крыс было установлено, что полупериод исчезновения ($T_{1/2}$) составляет 9 мин.

Также неожиданно, фосфатсодержащее пролекарство соединения I-3 промежуточного соединения 2 (третичный спирт) быстро расщеплялось. После 30 мин инкубации было расходувано около 25% пролекарства. После 60 мин инкубации в растворе осталось менее 10% пролекарства.

Пример 5. ФК соединения I-1 у крыс (по сравнению с его родительским промежуточным соединением 3).

Протокол.

ФК у крыс определяли после внутривенного и перорального введения.

Для внутривенных (IV) и пероральных (PO) экспериментов использовали две группы по 4 самца крыс Sprague-Dawley в каждой. Группе PO вводили 3,0 мг/кг соединения I-1, приготовленного в виде раствора в фосфатно-солевом буферном растворе (PBS). Группе IV вводили 1,0 мг/кг соединения I-1, приготовленного в виде раствора в фосфатно-солевом буферном растворе (PBS). IV дозы вводили через постоянный катетер в яремную вену. После введения дозы катетер промывали приблизительно 0,25 мл солевого раствора. Дозы PO доставляли в желудок с помощью шприца и зонда. После перорального введения трубку зонда промывали приблизительно 0,5 мл воды, чтобы обеспечить полную доставку полной дозы.

Образцы плазмы собирали следующим образом: для экспериментов IV и PO образцы собирали через 5, 15, 30 мин, 1, 2, 4, 6, 8, 12, 16, 20 и 24 ч, после введения. Образцы крови (0,25 мл) собирали из яремной вены. Эти образцы хранили на льду до обработки для получения плазмы. Образцы крови центрифугировали при 3200 об/мин в течение 5 мин при приблизительно 5°C в течение 1 ч после сбора. Плазму непосредственно переносили в 96-луночный планшет для пробирок (0,125 мл). Колпачки для пробок помещали на пробирки, и пробирки замораживали примерно при -70°C и хранили до анализа.

Плазму собирали и анализировали на наличие соединения I-1 и промежуточного соединения 3, полученного из соединения I-1.

Количественное определение соединения I-1 и промежуточного соединения 3 с помощью LC-MS/MS.

Промежуточное соединение 3, соединение I-1 и внутренний стандарт (IS, соединение Z) экстрагировали из плазмы путем осаждения. Образцы анализировали с помощью жидкостной хроматографии (LC) с детектированием методом тандемной масс-спектрометрии (MS/MS) с использованием электро-распылительной ионизации. Диапазон стандартной кривой составлял от 0,1 до 400 нг/мл.

Получение основных растворов (растворы хранили при 4°C).

Промежуточное соединение 3 DMSO основной раствор (1 мг/мл): растворяют в DMSO до конечной концентрации 1 мг/мл.

Соединение I-1 DMSO основной раствор (1 мг/мл): растворяют в DMSO до конечной концентрации 1 мг/мл.

Получение рабочих растворов (приготовленных в свежем виде).

Промежуточное соединение 3 (50 мкг/мл) рабочий раствор: приготовили 1 мл 50 мкг/мл рабочего раствора из 1 мг/мл основного раствора путем добавления от 50 до 950 мкл ACN.

Соединение I-1 (50 мкг/мл) рабочий раствор: приготовили 1 мл 50 мкг/мл рабочего раствора из 1 мг/мл основного раствора путем добавления от 50 до 950 мкл ACN.

Получение стандартов.

Созданы 100X стандартные кривые промежуточного соединения 3 (в ACN) и соединения I-1 (в ACN). Хранить растворы при -80°C.

Получение стандартов, образцов и холостых растворов.

Размороженные образцы плазмы и необходимое количество плазмы для стандартов, холостых растворов и разведений. Приготовленный краш-раствор: комн. темп. ACN, содержащий 1 нг/мл соединения Z в качестве внутреннего стандарта. Получили IX смешанную (промежуточное соединение 3 и соедине-

ние I-1) стандартную кривую путем разведения 100X основных растворов (5 мкл 100X каждого стандарта в 495 мкл плазмы). Переносили 50 мкл каждого образца плазмы/разведения, стандарта или холостого раствора. Добавляли 200 мкл краш-раствора, содержащего IS. Интенсивно перемешивали в течение 5 мин. Центрифугировали при 16000×g при комнатной температуре в течение 10 мин. Переносили 200 мкл каждого супернатанта в планшет. Сушили в атмосфере азота в TurboVar при 55°C. Повторно суспендировали каждый образец в 50 мкл 0,1% муравьиной кислоты, покрывали и интенсивно перемешивали. Анализировали с помощью LC-MS/MS. Использовали следующие условия (табл. 5А).

Таблица 5А

MS:	SCIEX/Applied Biosystems API 5500 QTRAP						
режим ионизации:	ESI ⁺						
Тип сканирования:	MRM						
Соединение:	Переход	Время выдержки (мс)	Потеря потенциала (V)	Энергия столкновения (V)	Клеточный потенциал выхода (V)	Время удерживания (мин)	
Соединение I-1	615 > 535	50	90	28	17	1,7	
Промежуточное соединение 3	535 > 109,0	50	160	23	12	1,8	
Соединение Z (IS)	337,0 > 109,0	50	70	30	15	1,6	
MS параметры:	газовая завеса:	IS:	GS1:	GS2:	Темп.	CAD:	EP:
	20	1500	50	50	650°C	5	10
разрешение:	Q1: единица			Q3: единица			
ВЭЖХ:	Water's Acquity UPLC						
Колонка:	Phenomenex Kinetex XB C18, 3,0×100 мм, 5 мкм (PN: 00D-4605-Y0)						
Скорость потока:	0,5 мл/мин						
Температура колонки:	25°C						
Температура автосамплера:	6°C						
Объем впрыска:	2 мкл						
Подвижные фазы:	A=0,1% FA в воде B=ацетонитрил						
Градиент:	Время (мин)	% A		% B			
	0	100		0			
	0,5	100		0			
	2,00	0		100			
	2,01	100		0			
	4	100		0			

Результаты.

Результаты ФК эксперимента с IV на крысах приведены в табл. 5В.

Таблица 5В

Соединение (1 мг/кг IV)	Соединение I-1 (в PBS)	Промежуточное соединение 3 из соединения I-1 (в PBS)	Промежуточное соединение 3 (в PEG)
период полувыведения	8,8 мин	5,2 ч	7,1 ч
C_{max} (нг/мл)	2777,2 ± 2445,5	88,6	227
об. распр.	4,4 ± 2,6	13,1	9,5
(л/кг)			
Клиренс (мл/мин/кг)	34,3	20,4	16
AUC_{0-inf} (ч*нг/мл)	548,7	759,22	1100

Пролекарство соединения I-1 без проблем превращалось в свое родительское промежуточное соединение 3 с периодом полувыведения около 9 мин при внутривенном введении (IV). Соединение I-1, введенное IV в PBS (фосфатно-солевой буферный раствор), дало сопоставимые параметры ФК с промежуточным соединением 3 (его родительским соединением), дозированным в PEG.

Результаты ФК эксперимента с пероральным (PO) на крысе приведены в табл. 5С.

Таблица 5С

Соединение		Соединение I-1	промежуточное соединение 3, образовавшееся из соединения I-1	промежуточное соединение 3
3,0 мг/кг PO	C_{max} (нг/мл)	--	94 ± 39	250 ± 10
	T_{max} (ч)	--	7,3 ± 1,2	8
	AUC_{0-last} (мин*нг/мл)	--	920 ± 230	3600 ± 280
	Биодоступ. (%)	--	60	102
	НЕК EC_{50} (мкМ)	--	0,1	0,1

Пролекарственное соединение I-1 не наблюдалось ни в одной пробе плазмы после введения дозы PO. Было обнаружено, что T_{max} для промежуточного соединения 3, полученного из соединения I-1, составляет около 7 ч, аналогично T_{max} для родительского промежуточного соединения 3 лекарственного средства после аналогичного введения.

Пример 6. ФК соединения I-1 для собак (по сравнению с его промежуточным соединением 3).

Протокол.

ФК у собак определяли после внутривенного (IV) и перорального введения.

Для пероральных (PO) экспериментов использовали две группы по 5 кобелей собак породы биглей в каждой. Одной группе вводили 2,5 мг/кг соединения I-1, полученного в виде раствора PEG400 в капсулах. Другой группе вводили 2,5 мг/кг соединения I-1, полученного в виде раствора PBS. Для IV экспериментов 5 кобелям породы бигль вводили 0,5 мг/кг соединения I-1, приготовленного в виде раствора PBS. IV дозы вводили через постоянный катетер в головную вену. После введения дозы катетер промывали приблизительно 3 мл физиологического раствора. Пероральные суспензионные дозы доставляли в желудок с помощью шприца и трубки зонда. После перорального введения трубку зонда промывали приблизительно 10 мл воды, чтобы обеспечить полную доставку полной дозы.

Образцы плазмы и мочи собирали следующим образом: для экспериментов с РО образцы собирали через 15, 30 мин, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 24, 32 и 48 ч после введения дозы; для IV экспериментов образцы собирали через 2, 5, 15, 30 мин, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 24, 32 и 48 ч после введения дозы. Образцы крови (2 мл) собирали из яремной, головной или подкожной вен. Эти образцы хранили на льду до обработки для получения плазмы. Образцы крови центрифугировали при 3200 об/мин в течение 10 мин при приблизительно 5°C в течение 1 ч после сбора. Плазму разделяли на две примерно равные аликвоты и непосредственно перенесли в 96-луночный планшет для пробирок (1,1 мл). Колпачки для пробок помещали на пробирки, а пробирки замораживали примерно при -70°C и хранили до анализа.

Мочу собирали у каждого животного путем отведения из емкости для сбора мочи, помещенной под клетку каждого животного, в соответствующий контейнер для сбора, окруженный влажным льдом или пакетами со льдом на протяжении всего сбора.

Общий объем мочи, собранной в каждом интервале, измеряли и регистрировали и одну аликвоту по 10 мл собирали и хранили замороженной при приблизительно -70°C до анализа.

Плазму и мочу собирали и анализировали на наличие соединения I-1 и промежуточного соединения 3, полученного из соединения I-1.

Количественное определение соединения I-1 и промежуточного соединения 3 с помощью LC-MS/MS.

Промежуточное соединение 3, соединение I-1 и внутренний стандарт (IS, соединение Z) экстрагировали из плазмы путем осаждения. Образцы анализировали с помощью жидкостной хроматографии (LC) с детектированием методом тандемной масс-спектрометрии (MS/MS) с использованием электро-распылительной ионизации. Диапазон стандартной кривой составлял от 0,1 до 400 нг/мл.

Получение основных растворов (растворы хранили при 4°C)

Промежуточное соединение 3 DMSO основной раствор (1 мг/мл): растворяют в DMSO до конечной концентрации 1 мг/мл.

Соединение I-1 DMSO основной раствор (1 мг/мл): растворяют в DMSO до конечной концентрации 1 мг/мл.

Получение рабочих растворов (приготовленных в свежем виде).

Промежуточное соединение 3 (50 мкг/мл) рабочий раствор: приготовили 1 мл 50 мкг/мл рабочего раствора из 1 мг/мл основного раствора путем добавления от 50 до 950 мкл ACN.

Соединение I-1 (50 мкг/мл) рабочий раствор: приготовили 1 мл 50 мкг/мл рабочего раствора из 1 мг/мл основного раствора путем добавления от 50 до 950 мкл ACN.

Подготовка стандартов.

Созданы 100X стандартные кривые промежуточного соединения 3 (в ACN) и соединения I-1 (в ACN). Хранили их при -80°C.

Получение стандартов, образцов и холостых растворов.

Размороженные образцы плазмы и необходимое количество плазмы для стандартов, холостых растворов и разведений. Приготовленный краш-раствор: комн. темп. ACN, содержащий 1 нг/мл соединения Z в качестве внутреннего стандарта. Получили 1X смешанную (промежуточное соединение 3 и соединение I-1) стандартную кривую, путем разведения 100X основных растворов (5 мкл 100X каждого стандарта в 495 мкл плазмы). Переносили 50 мкл каждого образца плазмы/разведения, стандарта или холостого раствора. Добавляли 200 мкл краш-раствора, содержащего IS. интенсивно перемешивали в течение 5 мин. Центрифугировали при 16000×g при комнатной температуре в течение 10 мин. Переносили 200 мкл каждого супернатанта в планшет. Сушили в атмосфере азота в TurboVar при 55°C. Повторно суспендировали каждый образец в 50 мкл 0,1% муравьиной кислоты, покрывали и интенсивно перемешивали. Анализировали с помощью LC-MS/MS. Использовали следующие условия.

Таблица 6А

MS:	SCIEX/Applied Biosystems API 5500 QTRAP						
режим ионизации :	ESI ⁺						
Тип сканирован ия:	MRM						
Соединени е:	перех од	Время выдержк и (мс)	Потеря потенциал а (V)	Энергия столкнове ния (V)	Клеточны й потенциа л выхода (V)	Время удерживан ия (мин)	
Соединени е I-1	615 > 535	50	90	28	17	1,7	
промежудо чного соединени я 3	535 > 109,0	50	160	23	12	1,8	
Соединени е Z (IS)	337,0 > 109,0	50	70	30	15	1,6	
MS параметры :	газов ая завес а:	IS:	GS1:	GS2:	Темп.	CAD :	EP: :
	20	1500	50	50	650°C	5	10
разрешени е:	Q1: единиц			Q3: единиц			
ВЭЖХ:	Water's Acquity UPLC						
Колонка:	Phenomenex Kinetex XB C18, 3,0x100 мм, 5 мкм (PN: 00D-4605-Y0)						
Скорость потока:	0,5 мл/мин						
Температу ра колоники:	25°C						
автосампле р:	6°C						
Объем впрыска:	2 мкл						
Подвижные фазы:	A=0,1% FA в воде B=ацетонитрил						
Градиент:	Время (мин)	% A	% B				
	0	100	0				
	0,5	100	0				
	2,00	0	100				
	2,01	100	0				
	4	100	0				

Результаты.

Результаты ФК эксперимента с IV на собаках приведены в табл. 6В.

Таблица 6В

Соединение	Соединение I-1 (0,36 мг/кг IV в PBS)	промежуточное соединение 3 из соединения I-1 (PBS)
период полувыведения	15 мин	T _{max} : 30 мин
C _{max} (нг/мл)	5110 ± 2146	129 ± 23
об. распр. (л/кг)	0,09 ± 0,03	13,1
Клиренс (мл/мин/кг)	8,3 ± 3,1	
AUC _{0-inf} (ч*нг/мл)	1548 ± 601	1576 ± 472

Пролекарство соединение I-1 без проблем превращалось в свое родительское промежуточное соединение 3 с периодом полувыведения около 15 мин при внутривенном введении (IV). Соединение I-1, введенное IV, в PBS дало сопоставимые параметры AUC с промежуточным соединением 3 (его родительским соединением), дозированным в PEG.

Результаты ФК эксперимента с пероральным (PO) на собаке приведены в табл. 6С.

Таблица 6С

	Промежуточное соединение из соединения I-1 в PBS (2,2 мг/кг)	Промежуточное соединение 3 в PEG400 капсулах (2 мг/кг)
C _{max} (нг/мл)	365 ± 18	307 ± 116
T _{max} (ч)	1,8 ± 0,4	1,5 ± 1,2
Биодоступность (%F)	51 ± 14	64 ± 12,5
C _{max} /C ₂₄ (отношение)	5,8 ± 1,7	3,6 ± 1,1
AUC All (ч*нг/мл)	4392 ± 972	5190 ± 1406

Биодоступность промежуточного соединения 3 из соединения I-1 в PE6400-заполненных капсулах была аналогична биодоступности родительского промежуточного соединения 3 в той же лекарственной форме. Низкие уровни пролекарства наблюдались в плазме после введения PO. Незначительное количество пролекарства также было обнаружено в моче животных, использованных в этом эксперименте.

Терминология, используемая в настоящем документе, предназначена только для описания конкретных вариантов осуществления и не предназначена для ограничения изобретения. Как используется в настоящем документе, формы единственного числа предназначены также для включения форм множественного числа, если контекст явно не указывает на иное. Далее будет понятно, что термины "содержать" (и любые его формы, такие как "содержит" и "содержащий"), "иметь" (и любые его формы, такие как "имеет" или "имеющий"), "включать" (и любые его формы, такие как "включает" и "включающий") и "вмещают" (и любые его формы, такие как "вмещает" и "вмещающий") и любые другие их грамматические варианты являются открытыми глаголами-связками. В результате способ или средство, которое "содержит", "имеет", "включает" или "вмещает" одну или несколько стадий или элементов, обладает этой одной или несколькими стадиями или элементами, но не ограничивается наличием только этой одной или нескольких стадиями или элементами. Аналогично, стадия способа или элемент средства, которые "содержат", "имеют", "включают" или "вмещают" одну или несколько особенностей, обладают этими одной или несколькими особенностями, но не ограничиваются обладанием только одной или несколькими особенностями. Кроме того, способ или структура, которые сконфигурированы определенным образом, сконфигурированы, по меньшей мере, таким образом, но также могут быть сконфигурированы способами, которые не перечислены.

Как используется в настоящем документе, термины "содержащий", "имеет", "включающий", "вмещающий" и другие их грамматические варианты охватывают термины "состоящий из" и "состоящий по существу из".

Фраза "состоящий в основном из" или ее грамматические варианты при использовании в настоящем документе должны восприниматься как указывающие заявленные признаки, целые числа, стадии или компоненты, но не исключают добавления одного или нескольких их дополнительных признаков, целых

чисел, стадий, компонентов или групп, но только если их дополнительные признаки, целые числа, стадии, компоненты или группы существенно не изменяют основные и новые характеристики заявленной композиции, средства или способа.

Все публикации, процитированные в настоящем описании, включены в настоящий документ в качестве ссылки так, как если бы каждая отдельная публикация была конкретно и индивидуально указана для включения в качестве ссылки в настоящем описании, как если бы она была полностью изложена.

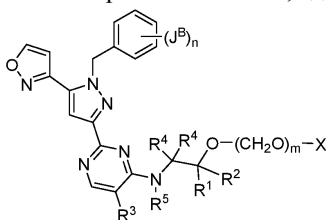
Объект, включенный посредством ссылки, не считается альтернативой каким-либо ограничениям формулы изобретения, если не указано иное.

В тех случаях, когда в настоящем описании упоминается один или несколько диапазонов, предполагается, что каждый диапазон предназначен для краткого представления информации, где подразумевается, что диапазон охватывает каждую дискретную точку в пределах диапазона, как если бы он был полностью изложен в данном документе.

Хотя несколько аспектов и вариантов осуществления настоящего изобретения были описаны и изображены в настоящем документе, специалисты в данной области могут повлиять на альтернативные аспекты и варианты осуществления для достижения тех же целей. Соответственно, настоящее изобретение и прилагаемая формула изобретения предназначены для охвата всех таких дополнительных и альтернативных аспектов и вариантов осуществления, которые соответствуют истинному духу и объему изобретения.

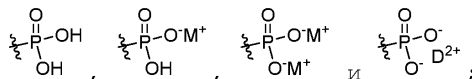
ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль, где соединение представляет собой:



Формула I,

где X выбран из



M^+ представляет собой Na^+ , K^+ , Cs^+ , NH_4^+ или моновалентный катион органического амина;

D^{2+} представляет собой Ca^{2+} , Zn^{2+} , Mg^{2+} или двухвалентный катион органического амина, где органический амин выбирают из аргинина, бетаина, кофеина, холина, N,N¹-дибензилэтилендиамин, диэтиламина, 2-диэтиламиноэтанола, 2-диметиламиноэтанола, этаноламина, этилендиамина, N-этилморфолина, N-этилпиперидина, глюкамина, глюкозамина, гистидина, гидрабамина, изопропиламина, лизина, метилглюкамина, морфолина, пиперазина, пиперидина, полиаминовых смол, прокаина, пуринов, теобромина, триэтиламина, триметиламина, трипропиламина, трометамина, лейцина, изолейцина, метионина, аланина и меглумина;

J^{B} представляет собой галоген;

m выбран из 0 или 1;

n равен 1;

R^1 представляет собой трифторметил;

R^2 представляет собой трифторметил;

R^3 представляет собой галоген;

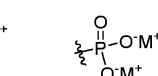
оба R^4 одновременно представляют собой водород;

R^5 представляет собой водород.

2. Соединение по п.1, где X представляет собой



3. Соединение по п.1, где X представляет собой



или $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{P} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{O}^-\text{D}^{2+} \quad \text{O}^-\text{D}^{2+} \end{array}$; си M^+ выбран из Na^+ , K^+ , Cs^+ или NH_4^+ .

4. Соединение по п.1, где X представляет собой



и D^{2+} выбран из Ca^{2+} , Zn^{2+} или Mg^{2+} .

5. Соединение по любому из пп.1-4, где J^{B} представляет собой фтор.

6. Соединение по любому из пп.1-5, где m имеет значение 1.

7. Соединение по любому из пп.1-5, где m имеет значение 0.
8. Соединение по любому из пп.1-7, где R^3 представляет собой фтор.
9. Фармацевтическая композиция в качестве стимулятора растворимой гуанилатциклазы (sGC), содержащая соединение по любому из пп.1-8 или его фармацевтически приемлемую соль и один или несколько эксципиентов.

