

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(11) 040042

(13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2022.04.13

(21) Номер заявки
201890239

(22) Дата подачи заявки
2014.03.14

(51) Int. Cl. C07C 219/08 (2006.01)
C07C 229/12 (2006.01)
C07C 229/16 (2006.01)
C07C 309/18 (2006.01)
A61K 31/225 (2006.01)

(54) МОНОМЕТИЛ ФУМАРАТЫ КАК ПРОЛЕКАРСТВА И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ ЛЕЧЕНИИ НЕВРОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

(31) 61/782,445; 61/934,365

(32) 2013.03.14; 2014.01.31

(33) US

(43) 2018.06.29

(62) 201500926; 2014.03.14

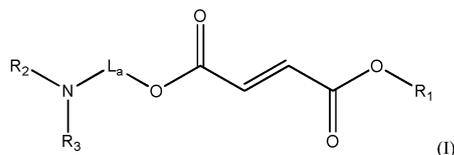
(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
АЛКЕРМЕС ФАРМА АЙЭРЛЭНД
ЛИМИТЕД (IE)

(56) DAVID A. JAEGER et al.: Regioselectivity control in Diels-Alder reactions of surfactar 1,3-dienes with surfactant dienophiles. Journal American Chemical Society, 2000, vol. 122, No. 12, pp. 2749-2757, соединения 7a, 7b
WO-A1-2013119791
WO-A1-2013181451
WO-A1-2014031844
WO-A1-2011085211

(72) Изобретатель:
Зейдан Тарек А., Данкэн Скотт,
Хенкен Кристофер П., Уинн Томас
Эндрю, Санраме Карлос Н. (US)

(74) Представитель:
Трошина Л.Ю., Фелицына С.Б. (RU)

(57) Изобретение предоставляет соединения формул (I), (Ia), (Ib), (III) и (IV), их фармацевтические композиции и связанные с ними способы лечения.



B1

040042

040042

B1

Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение имеет отношение к различным пролекарствам монометил фумарата. В частности, настоящее изобретение имеет отношение к производным монометил фумарата, которые обладают улучшенными свойствами по сравнению с диметил фумаратом. Данное изобретение также имеет отношение к способам лечения различных заболеваний.

Предшествующий уровень техники

Сложные эфиры фумаровой кислоты (ФАЕ) одобренные в Германии для лечения псориаза, в настоящее время в Соединенных Штатах исследуются в отношении использования при лечении псориаза и рассеянного склероза и предлагаются для использования при лечении широкого спектра иммунологических, аутоиммунных и воспалительных заболеваний и состояний.

ФАЕ и другие производные фумаровой кислоты предлагается использовать при лечении самых разных болезней и состояний, включая иммунологические, аутоиммунные и/или воспалительные процессы, в том числе псориаз (Joshi и Strebel, WO 1999/49858; патент США № 6 277 882; Mrowietz и Asadullah, Trends Mol Med 2005, 111(1), 43-48; и Yazdi и Mrowietz, Clinics Dermatology 2008, 26, 522-526); астму и хронические обструктивные заболевания легких (Joshi et al., WO 2005/023241 и США 2007/0027076); сердечную недостаточность, включая недостаточность левого желудочка, инфаркт миокарда и стенокардию (Joshi et al., WO 2005/023241; Joshi et al., США 2007/0027076); митохондриальные и нейродегенеративные болезни, такие как болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера, болезнь Хантингтона, пигментная ретинопатия и митохондриальная энцефаломиопатия (Joshi и Strebel, WO 2002/055063, США 2006/0205659, патент США № 6509376, патент США № 6858750 и патент США № 7157423); трансплантацию (Joshi и Strebel, WO 2002/055063, США 2006/0205659, патент США № 6359003, патент США № 6509376 и патент США № 7157423; и Lehmann et al., Arch Dermatol Res 2002, 294, 399-404); аутоиммунные болезни (Joshi и Strebel, WO 2002/055063, патент США № 6 509 376, патент США № 7 157 423 и США 2006/0205659) включая рассеянный склероз (MS) (Joshi и Strebel, WO 1998/52549 и патент США № 6436992; Went и Lieberburg, США 2008/0089896; Schimrigk et al., Eur J Neurology 2006, 13, 604-610; и Schilling et al., Clin Experimental Immunology 2006, 145, 101-107); ишемически-реперфузионное повреждение (Joshi et al., US 2007/0027076); обусловленные возрастом повреждения генома (Heidland, WO 2005/027899); воспалительные болезни кишечника, такие как болезнь Крона и язвенный колит; артрит и другие (Nilsson et al., WO 2006/037342 и Nilsson и Muller, WO 2007/042034).

Fumaderm® - покрытая кишечнорастворимой оболочкой таблетка, содержащая смесь солей моноэтил фумарата и диметил фумарата (DMF), которая быстро гидролизуеться до монометил фумарата, который считается основным биоактивным метаболитом - был одобрен в Германии в 1994 для лечения псориаза. Дозы введения Fumaderm® в соответствии с TID составляют 1-2 г/день для лечения псориаза. Fumaderm® демонстрирует высокую степень межиндивидуальных колебаний в отношении абсорбции лекарственного средства, при этом пища значительно снижает биодоступность. Как полагают, абсорбция происходит в тонком кишечнике, причем максимальные уровни достигаются через 5-6 ч после введения. Значительные побочные действия наблюдаются у 70-90% пациентов (Brewer и Rogers, Clin Expt'l Dermatology 2007, 32, 246-49 и Hoefnagel et al., Br J Dermatology 2003, 149, 363-369). Побочные действия современной ФАЕ-терапии включают расстройство желудочно-кишечного тракта, в том числе тошноту, рвоту, диарею и/или временное покраснение кожи.

Рассеянный склероз (MS) представляет собой аутоиммунное заболевание, при котором аутоиммунная активность направлена против антигенов центральной нервной системы (CNS). Эта болезнь характеризуется воспалением частей CNS, приводящим к утрате миелиновой оболочки вокруг аксонов нейронов (постепенная демиелинизация), потере аксонов и последующей смерти нейронов, олигодендроцитов и глиальных клеток.

Диметил фумарат (DMF) является активным компонентом экспериментального терапевтического средства, BG-12, которое было исследовано в отношении лечения рецидивирующе-ремиттирующего MS (RRMS). В фазе IIb RRMS исследования BG-12 значительно уменьшал увеличенное гадолинием повреждение головного мозга. В доклинических исследованиях было показано, что введение DMF ингибирует воспаление CNS на мышшиной и крысиной модели ЕАЕ. Также было обнаружено, что DMF может ингибировать астроглиоз и активацию микроглии, связанную с ЕАЕ. Смотри, например, опубликованную заявку США № 2012/0165404.

Существует четыре основных клинических типа MS: 1) рецидивирующе-ремиттирующий MS (RRMS), характеризующийся четко выраженными обострениями с полным восстановлением или с осложнениями и остаточными нарушениями после восстановления; периоды между рецидивами болезни характеризуются отсутствием прогрессирования болезни; 2) вторичный прогрессирующий MS (SPMS), характеризующийся первоначальным рецидивирующе-ремиттирующим течением с последующим прогрессированием с или без нерегулярных периодов стабилизации, минимальных ремиссий и периодов плато; 3) первичный прогрессирующий MS (PPMS), характеризующийся прогрессированием с самого начала болезни, возможностью редких периодов стабилизации и временных несущественных улучшений; и 4) прогрессирующий рецидивирующе-ремиттирующий MS (PRMS), отличается началом прогрес-

сирования заболевания с явными острыми обострениями, с полным восстановлением или без; периоды между рецидивами характеризуются продолжающимся прогрессированием.

С клинической точки зрения данная болезнь часто проявляется в виде рецидивирующе-ремиттирующего заболевания и, в меньшей степени, как постоянное прогрессирование неврологической несостоятельности. Рецидивирующе-ремиттирующий MS (RRMS) проявляется в форме повторяющихся приступов очаговой или многоочаговой неврологической дисфункции. Приступы могут происходить, ослабляться, повторяться вроде бы нерегулярно в течение многих лет. Ремиссия часто является неполной и так как один приступ следует за другим, результатом постепенного нисходящего прогрессирования является постоянное неврологическое расстройство. Обычное течение RRMS характеризуется повторяющимися рецидивами, которые у большинства пациентов ассоциируются с возможным началом прогрессирования болезни. Дальнейшее течение болезни не поддается прогнозированию, тем не менее, у большинства пациентов с рецидивирующе-ремиттирующим заболеванием с течением времени будет развиваться вторичное прогрессирующее заболевание. В рецидивирующе-ремиттирующей фазе обострения болезни чередуются с периодами отсутствия активности с клинической точки зрения и могут характеризоваться осложнениями или их отсутствием в зависимости от наличия неврологических расстройств между эпизодами. Периоды между рецидивами в течение рецидивирующе-ремиттирующей фазы являются стабильными в клиническом отношении. С другой стороны, пациенты с прогрессирующим MS демонстрируют постоянное увеличение описанных выше нарушений или в начале болезни или после периода приступов, однако это определение не исключает дальнейшее возникновение новых рецидивов.

Несмотря на вышеизложенное, использование диметил фумарата также связано со значительными недостатками.

Например, известно, что диметил фумарат вызывает побочные действия после перорального введения, такие как гиперемия и желудочно-кишечные нарушения, включая тошноту, диарею и/или боль в верхней области живота у субъектов. Смотри, например, Gold et al., N. Eng. J. Med., 2012, 367(12), 1098-1107. Диметил фумарат назначается дозами BID или TID (два или три раза в день) при общей суточной дозе примерно от 480 мг до 1 г или больше.

Кроме того, при использовании лекарственного средства для длительного лечения желательно, чтобы лекарственное средство было приспособлено для однократного или двукратного введения в день с целью улучшения согласия пациентов. Еще более желательной является частота дозирования один раз в день или менее.

Другой проблемой при применении длительного лечения является необходимость определения оптимальной дозы, которая может быть перенесена пациентом. В том случае, если такая доза не определена, это может привести к уменьшению эффективности вводимого лекарственного средства.

Соответственно цель настоящего изобретения - предоставить соединения и/или композиции, подходящие для длительного введения.

Дополнительная цель настоящего изобретения - предоставить такое применение фармацевтического активного средства, чтобы обеспечить достижение переносимого устойчивого уровня лекарственного средства у субъекта, которого лечат этим средством.

Вследствие описанных выше недостатков диметил фумарата, по-прежнему остается необходимость уменьшения частоты дозирования, уменьшения побочных эффектов и/или улучшения физикохимических свойств, связанных с DMF. Таким образом, при лечении неврологических болезней, таких как MS, до сих пор наблюдается реальная необходимость в продукте, который сохраняет фармакологические преимущества DMF, но преодолевает его недостатки в лекарственной форме и/или нежелательные явления после введения. Настоящее изобретение удовлетворяет эти требования.

Краткое описание чертежей

Фиг. 1 иллюстрирует гидролиз соединения 16 при pH 7,9, 25°C, показывая винильный участок, наблюдаемый с помощью ЯМР в течение 90 мин;

фиг. 2 иллюстрирует гидролиз соединения 16 при pH 7,9, 25°C, показывая винильный участок, наблюдаемый с помощью ЯМР в течение 19 ч;

фиг. 3 иллюстрирует гидролиз соединения 16 при pH 7,9, 25°C, показывая алифатический участок, наблюдаемый с помощью ЯМР в течение 19 ч;

фиг. 4 иллюстрирует гидролиз Эталонного соединения при pH 7,9, 37°C, показывая винильный участок, наблюдаемый с помощью ЯМР в течение 15 ч;

фиг. 5 иллюстрирует гидролиз Эталонного соединения А при pH 7,9, 37°C, показывая алифатический участок, наблюдаемый с помощью ЯМР в течение 15 ч;

фиг. 6 показывает график потери веса в зависимости от времени для соединения 14 и DMF;

фиг. 7 показывает элементарную ячейку кристаллической структуры соединения 14.

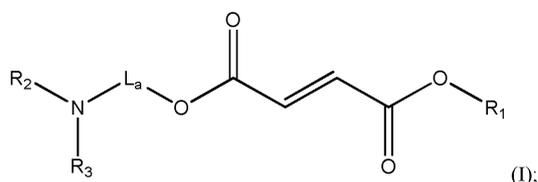
Сущность изобретения

Это изобретение имеет отношение к неожиданному и непредвиденному открытию новых пролекарств и связанных с этим методов, подходящих для лечения неврологических заболеваний. Описанные в документе способы и композиции содержат одно или более пролекарств (например, аминокислотные

пролекарства) монометил фумарата (ММФ). Данные способы и композиции предоставляют субъекту терапевтически эффективное количество активного вещества в течение периода времени по меньшей мере около 8 ч, по меньшей мере примерно 24 ч.

Конкретнее соединения изобретения могут трансформироваться *in vivo* после перорального введения в монометил фумарат. После преобразования активное вещество (т.е., монометил фумарат) является эффективным при лечении субъектов, страдающих от неврологического заболевания.

Настоящее изобретение предоставляет, кроме того, соединение формулы (I), или его фармацевтически приемлемую соль:



в которой

R₁ представляет собой метил;

L_a представляет собой незамещенный C₂-C₆ алкильный линкер;

R₂ представляет собой C₁-C₆ алкил, C₆-C₁₀ арил, C₃-C₁₀ карбоцикл, или гетероарил, содержащий одно 6-членное кольцо и 1-4 N атомов, при этом алкильные, арильные, карбоциклические, или гетероарильные группы могут быть незамещенными или независимо замещенными один или более раз C₁-C₃-алкилом, O(C₁-C₄ алкилом), карбонилем, NH₂, N(H)(C₁-C₆ алкилом), N(C₁-C₆ алкил)₂, SO₂H, SO₂(C₁-C₆ алкилом), CO₂H, или CN; и

R₃ представляет собой H, C₁-C₆ алкил, C₆-C₁₀ арил, C₃-C₁₀ карбоцикл, или гетероарил, содержащий одно 6-членное кольцо и 1-4 N атомов, при этом алкильные, арильные, карбоциклические, или гетероарильные группы могут быть незамещенными или независимо замещенными один или более раз C₁-C₃-алкилом, O(C₁-C₄ алкилом), карбонилем, NH₂, N(H)(C₁-C₆ алкилом), N(C₁-C₆ алкил)₂, SO₂H, SO₂(C₁-C₆ алкилом), CO₂H или CN;

или альтернативно, R₂ и R₃, вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероарил, содержащий одно или два 5- или 6-членных кольца и 1-4 гетероатома, выбранных из N, O и S; при этом гетероарил может быть незамещенным или замещенным один или более раз C₁-C₆ алкилом. Настоящее изобретение также предоставляет фармацевтические композиции, содержащие одно или более соединений согласно любой из описанных в данном документе формул и один или более фармацевтически приемлемых носителей.

Настоящее изобретение также предоставляет способы лечения неврологического заболевания путем введения нуждающемуся в этом субъекту терапевтически эффективного количества соединения согласно любой из описанных в данном документе формул или его фармацевтически приемлемой соли, в результате чего болезнь подвергается лечению.

Настоящее изобретение также предоставляет способы лечения рассеянного склероза путем введения нуждающемуся в этом субъекту терапевтически эффективного количества соединения в соответствии с какой-либо из описанных в документе формул или его фармацевтически приемлемой соли, в результате чего болезнь подвергается лечению.

Настоящее изобретение также предоставляет способы лечения рецидивирующе-ремиттирующего рассеянного склероза (RRMS) путем введения нуждающемуся в этом субъекту терапевтически эффективного количества соединения в соответствии с какой-либо из описанных в документе формул или его фармацевтически приемлемой соли, в результате чего рассеянный склероз подвергается лечению.

Настоящее изобретение также предоставляет способы лечения вторичного прогрессирующего рассеянного склероза (SPMS) путем введения нуждающемуся в этом субъекту терапевтически эффективного количества соединения в соответствии с какой-либо из описанных в документе формул или его фармацевтически приемлемой соли, в результате чего рассеянный склероз подвергается лечению.

Настоящее изобретение также предоставляет способы лечения первичного прогрессирующего рассеянного склероза (PPMS) путем введения нуждающемуся в этом субъекту терапевтически эффективного количества соединения в соответствии с какой-либо из описанных в документе формул или его фармацевтически приемлемой соли, в результате чего рассеянный склероз подвергается лечению.

Настоящее изобретение также предоставляет способы лечения прогрессирующего рецидивирующе-ремиттирующего рассеянного склероза (PRMS) путем введения нуждающемуся в этом субъекту терапевтически эффективного количества соединения в соответствии с какой-либо из описанных в документе формул, или его фармацевтически приемлемой соли, в результате чего рассеянный склероз подвергается лечению.

Настоящее изобретение также предоставляет способы лечения болезни Альцгеймера путем введения нуждающемуся в этом субъекту терапевтически эффективного количества соединения в соответствии с какой-либо из описанных в документе формул или его фармацевтически приемлемой соли, в ре-

зультате чего Болезнь Альцгеймера подвергается лечению.

Настоящее изобретение также предоставляет способы лечения церебрального паралича путем введения нуждающемуся в этом субъекту терапевтически эффективного количества соединения в соответствии с какой-либо из описанных в документе формул или его фармацевтически приемлемой соли, в результате чего церебральный паралич подвергается лечению.

Настоящее изобретение также предоставляет соединения и композиции, обеспечивающие улучшенные композиции для перорального применения, а также усовершенствованные композиции с контролируемым или замедленным высвобождением. В частности, диметил фумарат вводится два или три раза в день для лечения рецидивирующе-ремиттирующего рассеянного склероза. В противоположность этому, соединения и композиции настоящего изобретения могут обеспечить композиции с модифицированной продолжительностью терапевтической эффективности с целью уменьшения частоты рецидивов у субъектов с рассеянным склерозом. Например, настоящие соединения и композиции обеспечивают терапевтически эффективные количества монометил фумарата у субъектов в течение по меньшей мере примерно 8 ч, по меньшей мере примерно 12 ч, по меньшей мере примерно 16 ч, по меньшей мере примерно 20 ч или по меньшей мере примерно 24 ч.

Настоящее изобретение также предоставляет соединения, композиции и способы, вызывающие меньше побочных эффектов после введения субъекту по сравнению с диметил фумаратом. Например, известными побочными действиями перорального введения диметил фумарата у некоторых субъектов являются раздражение желудка и гиперемия. Соединения, композиции и способы настоящего изобретения могут быть использованы у субъектов, которые испытывают такие побочные действия или имеют риск развития таких побочных эффектов.

Настоящее изобретение также предоставляет соединения и композиции, демонстрирующие улучшенную физическую устойчивость в сравнении с диметил фумаратом. В частности, в данной области техники известно, что диметил фумарат претерпевает сублимацию (испарение) в условиях комнатной и повышенной температуры. Соединения изобретения обладают большей физической стабильностью, чем диметил фумарат, в условиях контролируемой температуры и относительной влажности. В частности, в одном варианте осуществления соединения описанных в документе формул демонстрируют уменьшенную сублимацию по сравнению с диметил фумаратом.

Кроме того, известно, что диметил фумарат является контактным раздражителем. Смотри, например, Material Safety Data Sheet относительно DMF. В одном варианте осуществления соединения настоящего изобретения демонстрирует уменьшение контактного раздражения по сравнению с диметил фумаратом. Например, соединения согласно описанным в данном документе формулам демонстрируют уменьшение контактного раздражения по сравнению с диметил фумаратом.

Настоящее изобретение также предоставляет соединения и композиции, на которые пища оказывает меньшее влияние по сравнению с диметил фумаратом. Как известно в данной области техники, биодоступность диметил фумарата уменьшается при введении вместе с пищей. В частности, в одном варианте осуществления наблюдается уменьшение влияния пищи в отношении соединений, описанных в документе формул, в сравнении с диметил фумаратом.

Если не указано иное, все технические и научные термины, использованные в описании, имеют то же самое значение, которое обычно понятно среднему специалисту в области техники, к которой относится данное изобретение. В данном подробном описании формы единственного числа также включают формы множественного числа, если контекст явно не диктует иначе. Несмотря на то, что методы и материалы, подобные или эквивалентные описанным здесь, могут использоваться при осуществлении на практике или проверке настоящего изобретения, подходящие способы и материалы описаны ниже. Все публикации, патентные заявки, патенты и другие, упомянутые в описании ссылки, включаются в описание путем отсылки. Приведенные в описании ссылки не признаются предшествующим уровнем техники в отношении заявленного изобретения. В случае спора настоящее подробное описание, включающее определение, обеспечит контроль. Кроме того, материалы, методы и примеры являются исключительно иллюстративными и не являются ограничивающими.

Другие признаки и преимущества изобретения станут понятны из следующего далее подробного описания и пунктов формулы изобретения.

Осуществление изобретения

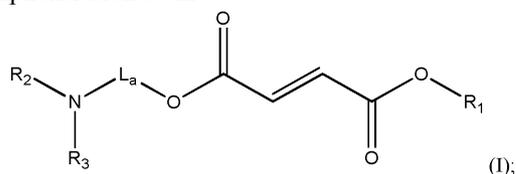
Настоящее изобретение предоставляет новые соединения и способы лечения неврологического заболевания путем введения соединений формулы (I), (Ia), (Ib), (III) и (IV), методы синтеза для получения соединений формулы (I), (Ia), (Ib), (III) и (IV) и фармацевтических композиций, содержащих соединения формулы (I), (Ia), (Ib), (III) и (IV).

Кроме того, настоящее изобретение предоставляет способы лечения неврологического заболевания путем введения нуждающемуся в этом субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I), (Ia), (Ib), (III) и (IV) или его фармацевтически приемлемой соли. Неврологическое заболевание может представлять собой рассеянный склероз. Настоящее изобретение дополнительно обеспечивает использование соединения формулы (I), (Ia), (Ib), (III) и (IV) или его фармацевтически приемлемой соли для приготовления медикамента, пригодного для лечения неврологического заболевания.

Согласно настоящему изобретению неврологическое заболевание является заболеванием головного мозга, спинного мозга или нервной системы у субъекта. В одном варианте осуществления неврологическое заболевание характеризуется демиелинизацией или разрушением миелиновой оболочки центральной нервной системы. Миелиновая оболочка способствует передаче нервных импульсов по нервному волокну или аксону. В другом варианте осуществления неврологическое заболевание выбирают из группы, состоящей из рассеянного склероза, болезни Альцгеймера, церебрального паралича, повреждения спинного мозга, бокового амиотрофического склероза (ALS), нарушения мозгового кровообращения, болезни Хантингтона, болезни Паркинсона, неврита оптического нерва, болезни Девика, поперечного миелита, острого рассеянного энцефаломиелита, аденолейкодистрофии и аденомиелоневропатии, острой воспалительной демиелинизирующей полинейропатии (АГОР), хронической воспалительной демиелинизирующей полинейропатии (СІDP), острого поперечного миелита, прогрессирующей многоочаговой лейкоэнцефалопатии (РМЛ), острого рассеянного энцефаломиелита (АDEM) и наследственных заболеваний, таких как лейкодистрофия, наследственная оптическая нейропатия Лебера и болезнь Шарко-Мари-Тута. В некоторых вариантах осуществления неврологическое нарушение является аутоиммунным заболеванием. В одном варианте осуществления неврологическое заболевание представляет собой рассеянный склероз. В другом варианте осуществления неврологическое заболевание является нарушением мозгового кровообращения. В другом варианте осуществления неврологическое заболевание представляет собой болезнь Альцгеймера. В другом варианте осуществления неврологическое заболевание является церебральным параличом. В другом варианте осуществления неврологическое заболевание представляет собой повреждение спинного мозга. В другом варианте осуществления неврологическое заболевание является ALS. В другом варианте осуществления неврологическое заболевание представляет собой болезнь Паркинсона. Смотри, например, патенты США № 8007826, WO 2005/099701 и WO 2004/082684, полностью включенные в данное описание путем отсылки.

В дополнительном варианте осуществления настоящее изобретение предоставляет способы лечения болезни или симптома болезни, описанной в данном документе, путем введения нуждающемуся в этом субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I), (Ia), (Ib), (III) и (IV) или его фармацевтически приемлемой соли. Настоящее изобретение дополнительно обеспечивает использование соединения формулы (I), (Ia), (Ib), (III) и (IV) или его фармацевтически приемлемой соли для приготовления медикамента, подходящего для лечения болезни или симптома болезни, описанной в данном документе.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение предоставляет соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, или способ лечения неврологического заболевания путем введения нуждающемуся в этом субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли



в которой

R₁ представляет собой метил;

L_a представляет собой незамещенный C₂-C₆ алкильный линкер;

R₂ представляет собой C₁-C₆ алкил, C₆-C₁₀ арил, C₃-C₁₀ карбоцикл, или гетероарил, содержащий одно 6-членное кольцо и 1-4 N атомов, при этом алкильные, арильные, карбоциклические, или гетероарильные группы могут быть незамещенными или независимо замещенными один или более раз C₁-C₃-алкилом, O(C₁-C₄ алкилом), карбонилем, NH₂, N(H)(C₁-C₆ алкилом), N(C₁-C₆ алкил)₂, SO₂H, SO₂(C₁-C₆ алкилом), CO₂H, или CN; и

R₃ представляет собой H, C₁-C₆ алкил, C₆-C₁₀ арил, C₃-C₁₀ карбоцикл, или гетероарил, содержащий одно 6-членное кольцо и 1-4 N атомов, при этом алкильные, арильные, карбоциклические, или гетероарильные группы могут быть незамещенными или независимо замещенными один или более раз C₁-C₃-алкилом, O(C₁-C₄ алкилом), карбонилем, NH₂, N(H)(C₁-C₆ алкилом), N(C₁-C₆ алкил)₂, SO₂H, SO₂(C₁-C₆ алкилом), CO₂H или CN;

или альтернативно, R₂ и R₃, вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероарил, содержащий одно или два 5- или 6-членных кольца и 1-4 гетероатома, выбранных из N, O и S; при этом гетероарил может быть незамещенным или замещенным один или более раз C₁-C₆ алкилом.

В другом варианте осуществления этого аспекта L_a представляет собой (CH₂)₂.

В другом варианте осуществления формулы (I) R₂ и R₃ вместе с азотом, к которому они присоединяются, образуют гетероарил, в котором гетероарильное кольцо представляет собой пиррольное кольцо, пиразольное кольцо, имидазольное кольцо, бензимидазольное кольцо, тиазольное кольцо, 1H-1,2,4-триазольное кольцо, 1H-1,2,3-триазольное кольцо, 1H-тетразольное кольцо, пиримидиновое кольцо, индольное кольцо или бензоизотиазольное кольцо, при этом все кольца необязательно могут быть заме-

щенными один или более раз C_1-C_6 алкилом.

В другом варианте осуществления формулы (I) R_2 и R_3 вместе с азотом, к которому они присоединяются, образуют гетероцикл, при этом гетероцикл представляет собой морфолиновое кольцо, тиоморфолиновое кольцо, пирролидиновое кольцо, 2,5-дигидропирроловое кольцо, 1,2-дигидропиридиновое кольцо, пиперазиновое кольцо, сукцинимидное кольцо, изоиндолиновое кольцо, 2,5-дигидро-1Н-тетразольное кольцо, азетидиновое кольцо, пиперидиновое кольцо, гексагидропиримидиновое кольцо, 2,3,3а,4,7,7а-гексагидро-1Н-4,7-эпоксизоиндолное кольцо, 3,4-дигидрохиназолиновое кольцо, 1,2,3,4-тетрагидрохиназолиновое кольцо, оксазолидиновое кольцо, оксазолидиноновое кольцо, имидазолидиноновое кольцо, 1,3-дигидро-2Н-имидазол-2-оновое кольцо, имидазолидинтионое кольцо или изотиазолидиноновое кольцо, при этом все кольца необязательно могут быть замещенными один или более раз C_1-C_6 алкилом, $CO_2(C_1-C_6)$ алкил), OH , $(CH_2)_{1-4}OH$, $O(C_1-C_6)$ алкил), галогруппой, NH_2 , $(CH_2)_{1-4}NH_2$, $(CH_2)_{1-4}NH(C_1-C_4)$ алкил), $(CH_2)_{1-4}N(C_1-C_4)$ алкил) $_2$, карбонилем или тионом.

В одном варианте осуществления формулы (I)

R_1 представляет собой метил;

L_a представляет собой $(CH_2)_{2-6}$; и

R_2 и R_3 представляют собой каждый, независимо: H , метил, этил, изопропил, бутил, трет-бутил, циклогексил, циклогексенил, фенил, бензил, бензодиоксол, пиридинил, $(CH_2)_2N(CH_3)_2$, $(CH_2)_3SO_2H$, $(CH_2)_2SO_2Me$, CH_2CO_2H , или $(CH_2)_2CN$,

или альтернативно, R_2 и R_3 , вместе с азотом, к которому они присоединяются,

образуют морфолиновое кольцо, необязательно замещенное один или более раз C_1-C_4 алкилом, карбонилем или $(CH_2)_{1-3}N(C_1-C_4)$ алкил) $_2$; 8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октановое кольцо; 1,4-диокса-8-азаспиро[4.5]декановое кольцо; тиоморфолиновое кольцо, замещенное один или более раз карбонилем или тионом; пиперазиновое кольцо, необязательно замещенное C_1-C_4 алкилом, галогруппой, $(CH_2)_2OH$, C_1-C_4 алкиловым эфиром; пирролидиновое кольцо, необязательно замещенное один или более раз C_1-C_4 алкилом или карбонилем; 2,5-дигидропирроловое кольцо, необязательно замещенное один или более раз C_1-C_4 алкилом или карбонилем; сукцинимидное кольцо, необязательно замещенное один или более раз C_1-C_4 алкилом; 3-азабицикло[3.1.0]гексан-2,4-дионовое кольцо; гексагидропиримидиновое кольцо, необязательно замещенное один или более раз C_1-C_4 алкилом или карбонилем; пиримидиновое кольцо, необязательно замещенное один или более раз C_1-C_4 алкилом; пирроловое кольцо, необязательно замещенное один или более раз C_1-C_4 алкилом, галогруппой, $C(O)NH_2$ или NO_2 ; пиразольное кольцо, необязательно замещенное один или более раз C_1-C_4 алкилом, $C(O)NH_2$, или NO_2 ; имидазольное кольцо, необязательно замещенное один или более раз C_1-C_4 алкилом или NO_2 ; 1,3-дигидро-2Н-имидазол-2-оновое кольцо; бензимидазольное кольцо; тиазольное кольцо; изоиндолиновое кольцо, замещенное карбонилем; 1Н-тетразольное кольцо; 1Н-2,5-дигидро-1Н-тетразольное кольцо, замещенное тионом; 1Н-1,2,4-триазольное кольцо; 1Н-1,2,3-триазольное кольцо; азетидиновое кольцо, замещенное карбонилем; пиперидиновое кольцо, необязательно замещенное один или более раз C_1-C_4 алкилом, карбонилем, галогруппой, OH или $(CH_2)_{1-4}OH$; пиридиноновое кольцо, необязательно замещенное один или более раз C_1-C_4 алкилом, OH или CN ; 1,2-дигидропиридиновое кольцо, замещенное карбонилем; пиримидиновое кольцо, необязательно замещенное один или более раз C_1-C_4 алкилом; оксазолидиновое кольцо, необязательно замещенное один или более раз C_1-C_4 алкилом; оксазолидиноновое кольцо; имидазолидиноновое кольцо, необязательно замещенное один или более раз C_1-C_4 алкилом или карбонилем; имидазолидинтионое кольцо; изотиазолидиноновое кольцо, необязательно замещенное один или более раз карбонилем; индолное кольцо; 2,3,3а,4,7,7а-гексагидро-1Н-4,7-эпоксизоиндолное кольцо, необязательно замещенное один или более раз карбонилем; 3,4-дигидрохиназолиновое кольцо, замещенное карбонилем; 1,2,3,4-тетрагидрохиназолиновое кольцо, замещенное один или более раз карбонилем; или бензоизотиазольное кольцо, необязательно замещенное один или более раз карбонилем.

В другом варианте осуществления формулы (I)

R_1 представляет собой метил;

L_a представляет собой $(CH_2)_{2-6}$ и

R_2 и R_3 представляют собой каждый, независимо: H , метил, этил, изопропил, бутил, трет-бутил, циклогексил, фенил, бензил, бензодиоксол, пиридинил, $(CH_2)_2N(CH_3)_2$, $(CH_2)_3SO_2H$, $(CH_2)_2SO_2Me$, CH_2CO_2H или $(CH_2)_2CN$;

или альтернативно, R_2 и R_3 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют морфолиновое кольцо, необязательно замещенное один или более раз C_1-C_4 алкилом, карбонилем или $(CH_2)_{1-3}N(C_1-C_4)$ алкил) $_2$; 8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октановое кольцо; тиоморфолиновое кольцо, замещенное один или более раз карбонилем или тионом; пиперазиновое кольцо, замещенное C_1-C_4 алкиловым эфиром; пирролидиновое кольцо, необязательно замещенное один или более раз C_1-C_4 алкилом или карбонилем; 2,5-дигидропирроловое кольцо, необязательно замещенное один или более раз C_1-C_4 алкилом или карбонилем; сукцинимидное кольцо, необязательно замещенное один или более раз C_1-C_4 алкилом; 3-азабицикло[3.1.0]гексан-2,4-дионовое кольцо; гексагидропиримидиновое кольцо, необязательно замещенное один или более раз C_1-C_4 алкилом или карбонилем; пиримидиновое кольцо, необязательно замещенное один или более раз C_1-C_4 алкилом; имидазольное кольцо, замещенное NO_2 ; изоиндолиновое

кольцо, замещенное карбонилем; азетидиновое кольцо, замещенное карбонилем; пиперидиновое кольцо, необязательно замещенное один или более раз C_1-C_4 алкилом, карбонилем, галогруппой, OH или $(CH_2)_{1-4}OH$; пиридиновое кольцо, необязательно замещенное один или более раз C_1-C_4 алкилом, OH или CN; пиримидиновое кольцо, необязательно замещенное один или более раз C_1-C_4 алкилом; оксазолидиновое кольцо, необязательно замещенное один или более раз C_1-C_4 алкилом; оксазолидиновое кольцо; имидазолидиновое кольцо, необязательно замещенное один или более раз C_1-C_4 алкилом или карбонилем; имидазолидиновое кольцо; изотиазолидиновое кольцо, необязательно замещенное один или более раз карбонилем; или бензоизотиазоловое кольцо, необязательно замещенное один или более раз карбонилем.

В одном аспекте соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли:

R_1 представляет собой алкил;

L_a представляет собой незамещенный C_2-C_6 алкильный линкер; и

или R_2 и R_3 , вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероарил, содержащий одно или два 5- или 6-членных кольца и 1-4 гетероатомов, выбранных из N, O и S; или гетероцикл, содержащий 5-членное кольцо и 1-3 гетероатомов, выбранных из N, O и S, где гетероарил или гетероцикл может быть необязательно замещенным один или более раз C_1-C_6 алкилом.

В одном варианте осуществления этого аспекта R_3 представляет собой H.

В другом варианте осуществления этого аспекта L_a представляет собой $(CH_2)_2$.

В еще одном варианте осуществления формулы (I) R_2 и R_3 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероцикл, при этом гетероцикл представляет собой тиоморфолиновое кольцо, пирролидиновое кольцо, 2,5-дигидропиррольное кольцо, 1,2-дигидропиридиновое кольцо, пиперазиновое кольцо, сукцинимидное кольцо, изоиндолиновое кольцо, 2,5-дигидро-1H-тетразольное кольцо, азетидиновое кольцо, пиперидиновое кольцо, гексагидропиримидиновое кольцо, 2,3,3a,4,7,7a-гексагидро-1H-4,7-эпоксиизоиндольное кольцо, 3,4-дигидрохиназолиновое кольцо, 1,2,3,4-тетрагидрохиназолиновое кольцо, оксазолидиновое кольцо, оксазолидиновое кольцо, имидазолидиновое кольцо, 1,3-дигидро-2H-имидазол-2-оновое кольцо, имидазолидинтионовое кольцо или изотиазолидиновое кольцо, при этом все кольца необязательно могут быть замещенными один или более раз C_1-C_6 алкилом, $CO_2(C_1-C_6$ алкил), OH, $(CH_2)_{1-4}OH$, $O(C_1-C_6$ алкил), галогруппой, NH_2 , $(CH_2)_{1-4}NH_2$, $(CH_2)_{1-4}NH(C_1-C_4$ алкил), $(CH_2)_{1-4}N(C_1-C_4$ алкил) $_2$, карбонилем или тионом.

В одном варианте осуществления формулы (I)

R_1 представляет собой метил;

L_a представляет собой $(CH_2)_{2-6}$ и

R_2 и R_3 , вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют морфолиновое кольцо, замещенное один или более раз C_1-C_4 алкилом, карбонилем или $(CH_2)_{1-3}N(C_1-C_4$ алкил) $_2$; 8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октановое кольцо; 1,4-диокса-8-азаспиро[4.5]декановое кольцо; тиоморфолиновое кольцо, замещенное один или более раз карбонилем или тионом; пиперазиновое кольцо, необязательно замещенное C_1-C_4 алкилом, галогруппой, $(CH_2)_2OH$, C_1-C_4 алкиловым эфиром; пирролидиновое кольцо, необязательно замещенное один или более раз C_1-C_4 алкилом или карбонилем; 2,5-дигидропирроловое кольцо, необязательно замещенное один или более раз C_1-C_4 алкилом или карбонилем; сукцинимидное кольцо, необязательно замещенное один или более раз C_1-C_4 алкилом; 3-азабицикло[3.1.0]гексан-2,4-дионовое кольцо; гексагидропиримидиновое кольцо, необязательно замещенное один или более раз C_1-C_4 алкилом или карбонилем; пиримидиновое кольцо, необязательно замещенное один или более раз C_1-C_4 алкилом; пиррольное кольцо, необязательно замещенное один или более раз C_1-C_4 алкилом, галогруппой, $C(O)NH_2$ или NO_2 ; пиразольное кольцо, необязательно замещенное один или более раз C_1-C_4 алкилом, $C(O)NH_2$ или NO_2 ; имидазольное кольцо, необязательно замещенное один или более раз C_1-C_4 алкилом или NO_2 ; 1,3-дигидро-2H-имидазол-2-оновое; бензимидазольное кольцо; триазольное кольцо; изоиндолиновое кольцо, замещенное карбонилем; 1H-тетразольное кольцо; 1H-2,5-дигидро-1H-тетразольное кольцо, замещенное тионом; 1H-1,2,4-триазольное кольцо; 1H-1,2,3-триазольное кольцо; азетидиновое кольцо, замещенное карбонилем; пиперидиновое кольцо, необязательно замещенное один или более раз C_1-C_4 алкилом, карбонилем, галогруппой, OH или $(CH_2)_{1-4}OH$; пиридиновое кольцо, необязательно замещенное один или более раз C_1-C_4 алкилом, OH или CN; 1,2-дигидропиридиновое кольцо, замещенное карбонилем; пиримидиновое кольцо, необязательно замещенное один или более раз C_1-C_4 алкилом; оксазолидиновое кольцо, необязательно замещенное один или более раз C_1-C_4 алкилом; оксазолидиновое кольцо; имидазолидиновое кольцо, необязательно замещенное один или более раз C_1-C_4 алкилом или карбонилем; имидазолидинтионовое кольцо; изотиазолидиновое кольцо, необязательно замещенное один или более раз карбонилем; индольное кольцо; 2,3,3a,4,7,7a-гексагидро-1H-4,7-эпоксиизоиндольное кольцо, необязательно замещенное один или более раз карбонилем; 3,4-дигидрохиназолиновое кольцо, замещенное карбонилем; 1,2,3,4-тетрагидрохиназолиновое кольцо, замещенное один или более раз карбонилем; или бензоизотиазольное кольцо, необязательно замещенное один или более раз карбонилем.

В других вариантах осуществления формулы (I) L_a представляет собой $(CH_2)_2$.

В отдельном варианте осуществления формулы (I)

R_1 представляет собой метил;

L_a представляет собой $(CH_2)_2$ и

R_2 и R_3 , вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют сукцинимидное кольцо.

В другом варианте осуществления формулы (I)

R_1 представляет собой метил;

L_a представляет собой $(CH_2)_3$ и

R_2 и R_3 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют сукцинимидное кольцо.

В еще одном варианте осуществления формулы (I)

R_1 представляет собой метил;

L_a представляет собой $(CH_2)_4$ и

R_2 и R_3 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют сукцинимидное кольцо.

Например, неврологическое заболевание представляет собой рассеянный склероз.

Например, неврологическое заболевание представляет собой рецидивирующе-ремиттирующий рассеянный склероз (RRMS).

Например, соединение формулы (I) представляет собой одно из соединений, перечисленных в табл. 1.

Например, в соединении формулы (I) R_1 представляет собой метил.

Например, в соединении формулы (I) L_a является незамещенным C_2 - C_6 алкильным линкером.

Например, в соединении формулы (I) L_a является незамещенным C_2 - C_3 алкильным линкером.

Например, в соединении формулы (I), L_a является незамещенным C_2 алкильным линкером.

Например, в соединении формулы (I) R_2 представляет собой замещенный или незамещенный C_1 - C_6 алкил.

Например, в соединении формулы (I) R_2 представляет собой незамещенный C_1 - C_6 алкил.

Например, в соединении формулы (I) R_2 является незамещенным C_1 - C_3 алкилом.

Например, в соединении формулы (I), R_2 является незамещенным C_1 - C_2 алкилом.

Например, в соединении формулы (I), R_2 представляет собой $C(O)OH$ -замещенный C_1 - C_6 алкил.

Например, в соединении формулы (I) R_2 представляет собой $S(O)(O)R_b$ -замещенный C_1 - C_6 алкил, где R_b представляет собой незамещенный C_1 - C_6 алкил.

Например, в соединении формулы (I) R_3 является H.

Например, в соединении формулы (I) R_3 представляет собой замещенный или незамещенный C_1 - C_6 алкил.

Например, в соединении формулы (I) R_3 представляет собой незамещенный C_1 - C_6 алкил.

Например, в соединении формулы (I) R_2 и R_3 , вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют замещенный или незамещенный гетероарил, содержащий одно или два 5- или 6-членных кольца и 1-4 гетероатомов, выбранных из N, O и S, или замещенный или незамещенный гетероцикл, содержащий одно или два 5- или 6-членных кольца и 1-4 гетероатомов, выбранных из N, O и S.

Например, в соединении формулы (I) R_2 и R_3 , вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют замещенный или незамещенный гетероцикл, содержащий одно или два 5- или 6-членных кольца и 1-4 гетероатомов, выбранных из N, O и S.

Например, в соединении формулы (I) R_2 и R_3 , вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют замещенное или незамещенное пирролидинильное, имидазолидинильное, пиразолидинильное, оксазолидинильное, изооксазолидинильное, триазолидинильное, тетрагидрофуранильное, пиперидинильное, пиперазинильное или морфолинийное кольцо.

Например, в соединении формулы (I) R_2 и R_3 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют замещенное или незамещенное пиперидинильное кольцо.

Например, в соединении формулы (I) R_2 и R_3 , вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют незамещенное пиперидинильное кольцо.

Например, в соединении формулы (I) R_2 и R_3 , вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют галогензамещенное пиперидинильное кольцо.

Например, в соединении формулы (I) R_2 и R_3 , вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-галогензамещенное пиперидинильное кольцо.

Например, в соединении формулы (I) R_2 и R_3 , вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют незамещенное морфолинийное кольцо.

Например, в соединении формулы (I) R_2 и R_3 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют морфолин-N-оксидное кольцо.

Например, в соединении формулы (I) R_2 и R_3 , вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют незамещенное пирролидинильное кольцо.

Например, в соединении формулы (I) R_2 и R_3 , вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют замещенный или незамещенный гетероарил, содержащий одно или два 5- или 6-членных кольца и 1-4 гетероатомов, выбранных из N, O и S.

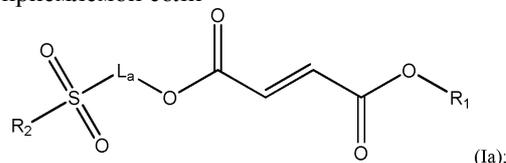
Например, в соединении формулы (I) R_2 представляет собой замещенный или незамещенный C_6 - C_{10} арил.

Например, в соединении формулы (I) R_2 представляет собой незамещенный C_6 - C_{10} арил.

Например, в соединении формулы (I) R_2 представляет собой незамещенный фенил.

Например, в соединении формулы (I) R_2 представляет собой незамещенный бензил.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение предоставляет соединение формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемую соль или способ лечения неврологического заболевания путем введения нуждающемуся в этом субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемой соли



в которой

R_1 представляет собой метил;

L_a представляет собой незамещенный C_1 - C_6 алкильный линкер и

R_2 представляет собой незамещенный C_1 - C_6 алкил.

Например, неврологическое заболевание представляет собой рассеянный склероз.

Например, неврологическое заболевание представляет собой рецидивирующе-ремиттирующий рассеянный склероз (RRMS).

Например, в соединении формулы (Ia) L_a представляет собой незамещенный C_1 - C_3 алкильный линкер.

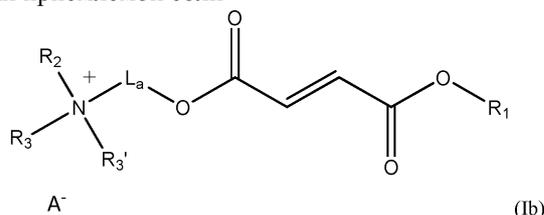
Например, в соединении формулы (Ia) L_a представляет собой незамещенный C_2 алкильный линкер.

Например, в соединении формулы (Ia) R_2 является метилом.

Например, в соединении формулы (Ia), R_2 является незамещенным C_1 - C_3 алкилом.

Например, в соединении формулы (Ia) R_2 является незамещенным C_1 - C_2 алкилом.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение предоставляет соединение формулы (Ib) или его фармацевтически приемлемую соль или способ лечения неврологического заболевания путем введения нуждающемуся в этом субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы (Ib) или его фармацевтически приемлемой соли



A^- представляет собой фармацевтически приемлемый анион;

R_1 представляет собой метил;

L_a представляет собой незамещенный C_2 алкильный линкер;

R_3' представляет собой незамещенный C_1 - C_6 алкил и

R_2 и R_3 представляют собой каждый, независимо, незамещенный C_1 - C_6 алкил;

Например, неврологическое заболевание представляет собой рассеянный склероз.

Например, неврологическое заболевание представляет собой рецидивирующе-ремиттирующий рассеянный склероз (RRMS).

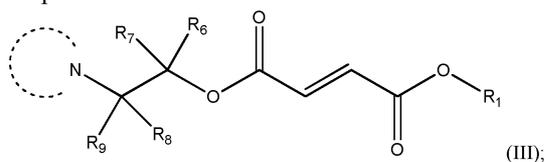
Например, в соединении формулы (Ib) R_2 является незамещенным C_1 - C_3 алкилом.

Например, в соединении формулы (Ib) R_2 является незамещенным C_1 - C_2 алкилом.

Например, в соединении формулы (Ib) R_3' представляет собой незамещенный C_1 - C_3 алкил.

Например, в соединении формулы (Ib) R_3 представляет собой метил.

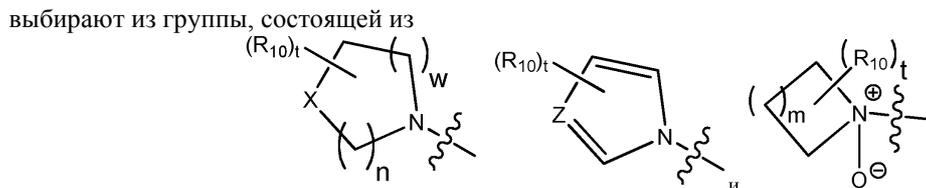
В одном варианте осуществления настоящее изобретение предоставляет соединение формулы (III) или его фармацевтически приемлемую соль или способ лечения неврологического заболевания путем введения нуждающемуся в этом субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы (III) или его фармацевтически приемлемой соли



в которой

R_1 является метилом;

выбирают из группы, состоящей из



X представляет собой S или SO₂;

Z представляет собой C или N;

m представляет собой 2 или 3;

n представляет собой 1 или 2;

w представляет собой 1;

t представляет собой 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10;

R₆, R₇, R₈ и R₉ представляют собой каждый, независимо, H или незамещенный C₁-C₆ алкил и

каждый R₁₀ представляет собой, независимо, H, галоген или незамещенный C₁-C₆ алкил;

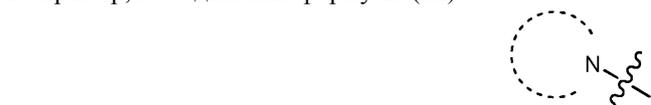
или, альтернативно, два R₁₀, присоединенные к одному и тому же атому углерода, вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют карбонил или незамещенный C₃-C₁₀ карбоцикл;

или альтернативно, два R₁₀, присоединенные к разным атомам, вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют незамещенный C₃-C₁₀ карбоцикл.

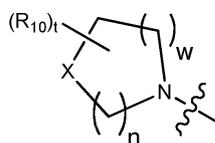
Например, неврологическое заболевание представляет собой рассеянный склероз.

Например, неврологическое заболевание представляет собой рецидивирующе-ремиттирующий рассеянный склероз (RRMS).

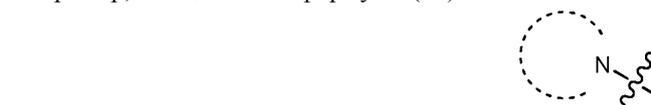
Например, в соединении формулы (III)



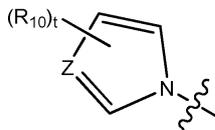
представляет собой



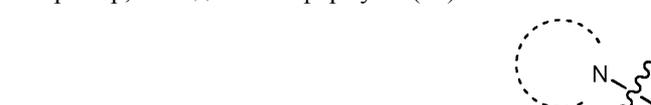
Например, в соединении формулы (III)



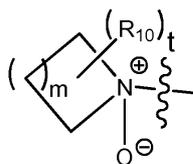
представляет собой



Например, в соединении формулы (III)



представляет собой



Например, в соединении формулы (III) R₆ представляет собой незамещенный C₁-C₆ алкил и R₇, R₈ и R₉ является каждый H.

Например, в соединении формулы (III) R₈ представляет собой незамещенный C₁-C₆ алкил и R₆, R₇ и R₉ каждый является H.

Например, в соединении формулы (III) R₆ и R₈ каждый представляет собой, независимо, незаме-

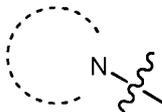
щенный C₁-C₆ алкил и R₇ и R₉ каждый является H.

Например, в соединении формулы (III), R₆ и R₇ каждый представляет собой, независимо, незамещенный C₁-C₆ алкил и R₈ и R₉ каждый является H.

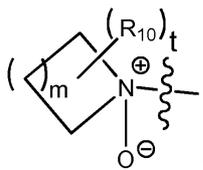
Например, в соединении формулы (III), R₈ и R₉ каждый представляет собой, независимо, незамещенный C₁-C₆ алкил и R₆ и R₇ каждый является H.

В одном варианте осуществления формулы (III)

R₁ является метилом;



представляет собой

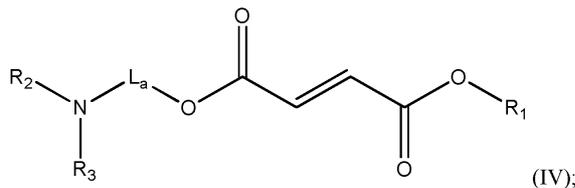


m представляет собой 2 или 3;

t представляет собой 2, 4 или 6;

R₆, R₇, R₈ и R₉ каждый представляет собой, независимо, H, незамещенный C₁-C₆ алкил; и два R₁₀, присоединенные к одному и тому же атому углерода, вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют карбонил.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение предоставляет соединение формулы (IV) или его фармацевтически приемлемую соль или способ лечения неврологического заболевания путем введения нуждающемуся в этом субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы (IV) или его фармацевтически приемлемой соли



в которой

R₁ представляет собой метил;

L_a представляет собой незамещенный C₂-C₆ алкильный линкер;

R₂ и R₃ представляют собой каждый, независимо, H, незамещенный ацил, NR₁₄R₁₅, C(S)R₁₁, C(S)SR₁₁, C(S)NR₁₁R₁₂, C(S)NR₁₁NR₁₃R₁₄, C(NR₁₃)NR₁₁R₁₂, незамещенный C₁-C₆ алкил, незамещенный C₆-C₁₀ арил, незамещенный C₃-C₁₀ карбоцикл;

R₁₁ и R₁₂ представляют собой каждый, независимо, H, незамещенный C₁-C₆ алкил, незамещенный C₆-C₁₀ арил;

R₁₃ представляет собой незамещенный C₁-C₆ алкил и

R₁₄ и R₁₅ представляют собой каждый, независимо, H, незамещенный ацил или незамещенный C₁-C₆ алкил;

где по меньшей мере один из R₂ и R₃ представляет собой незамещенный ацил, NR₁₄R₁₅, C(S)R₁₁, C(S)SR₁₁, C(S)NR₁₁R₁₂, C(S)NR₁₁NR₁₃R₁₄ или C(NR₁₃)NR₁₁R₁₂.

В одном варианте осуществления формулы (IV)

R₁ представляет собой C₁-C₆ алкил;

L_a представляет собой незамещенный C₂-C₄ алкильный линкер и

один из R₂ и R₃ представляет собой CO₂(C₁-C₆ алкил), CO₂CH₂Ph, CO₂Ph, CO₂Py, эфир пиридинил-N-оксида, C(O)CH₂(имидазол), C(S)NHPH или C(NH)NH₂.

В другом варианте осуществления формулы (IV)

R₁ представляет собой метил;

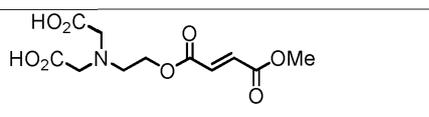
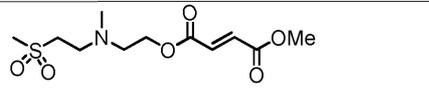
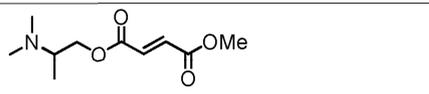
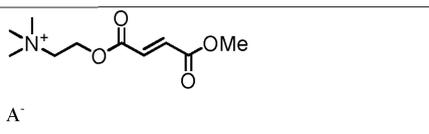
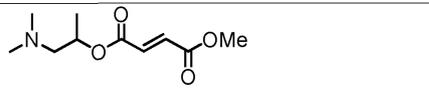
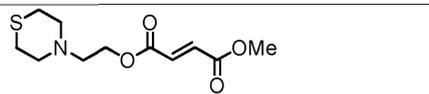
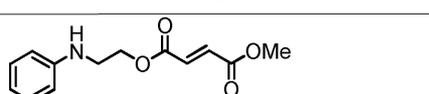
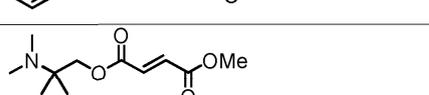
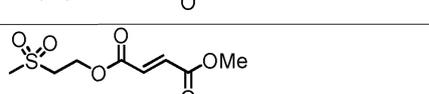
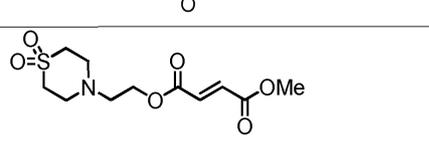
L_a представляет собой незамещенный C₂-C₄ алкильный линкер и

R₂ и R₃ представляют собой каждый, независимо, H, метил, этил, изопропил, бутил, трет-бутил, циклогексил, циклогексенил, фенил, бензил, бензодиоксол, пиридинил, (CH₂)₂N(CH₃)₂, (CH₂)₃SO₂H, (CH₂)₂SO₂Me, CHO, CH₂CO₂H, C(O)(CH₂)₂CO₂H, NO, C(O)NH₂, (CH₂)₂CN, трет-бутиловый эфир, бензиловый эфир, пиридиниловый эфир, эфир пиридинил-N-оксида, C(O)CH₂(2-нитро-1H-имидазол-1-ил), C(S)NHPH, C(NH)NH₂;

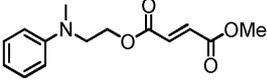
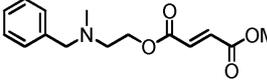
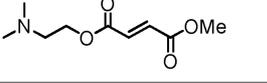
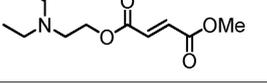
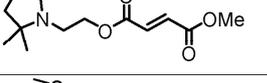
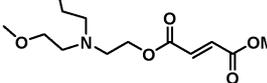
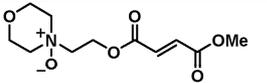
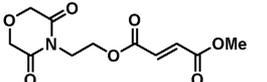
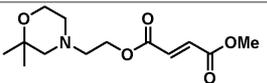
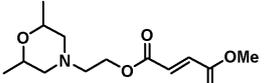
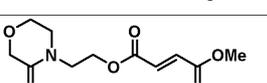
где по меньшей мере один из R₂ и R₃ представляет собой замещенный или незамещенный ацил, NR₁₄R₁₅, C(S)R₁₁, C(S)SR₁₁, C(S)NR₁₁R₁₂, C(S)NR₁₁NR₁₃R₁₄, или C(NR₁₃)NR₁₁R₁₂.

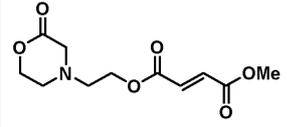
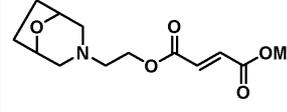
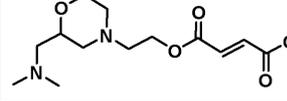
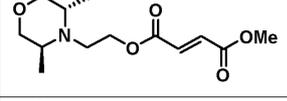
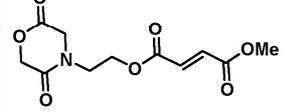
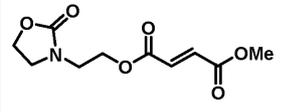
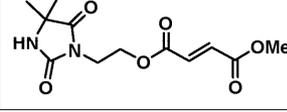
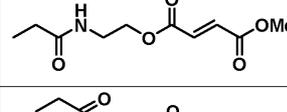
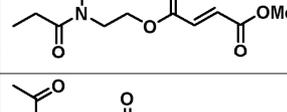
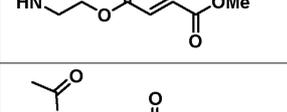
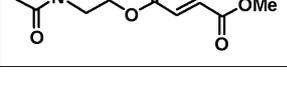
Например, соединение представляет собой одно из соединений, перечисленных в табл. 1.
 Репрезентативные соединения настоящего изобретения включают соединения, перечисленные в табл. 1 и в 2.

Таблица 1

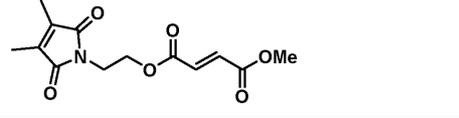
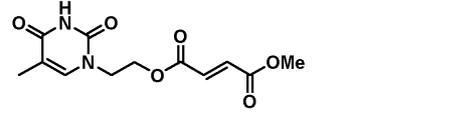
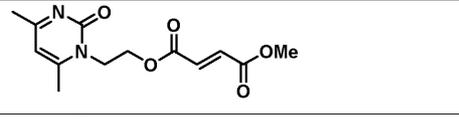
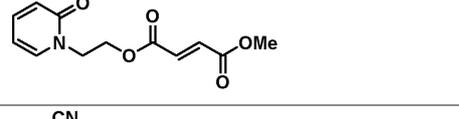
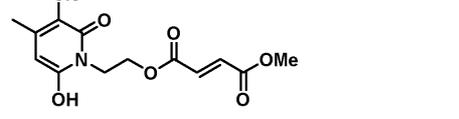
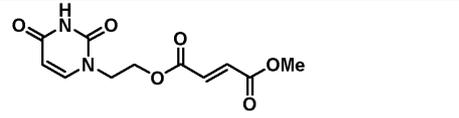
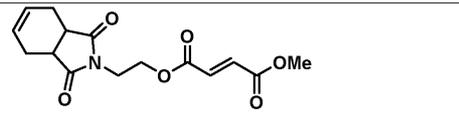
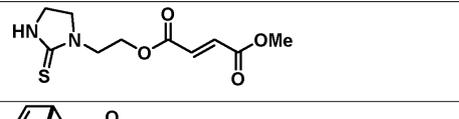
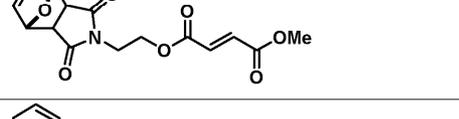
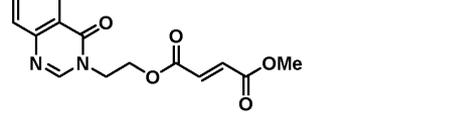
1	
2	
3	
4	
6	
7	
8	
9	
10	
11	

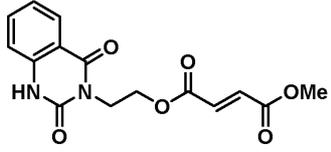
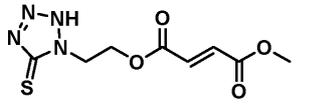
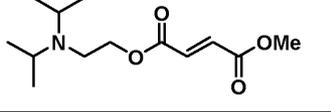
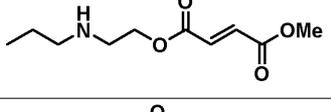
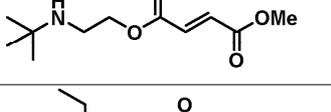
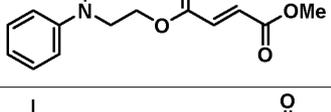
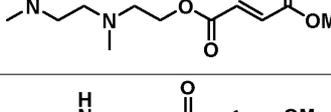
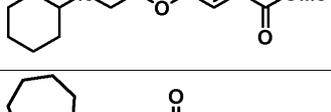
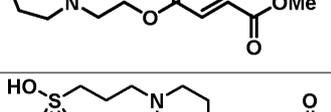
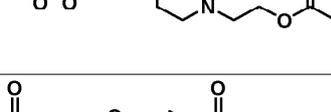
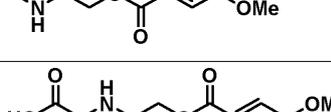
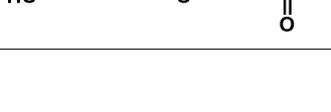
040042

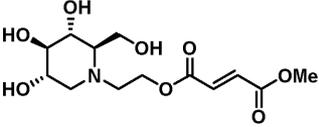
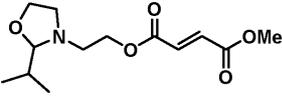
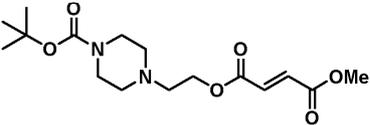
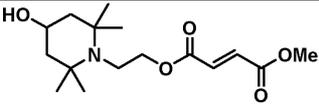
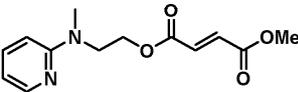
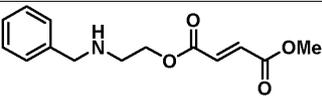
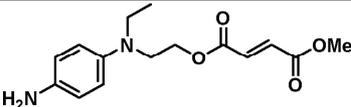
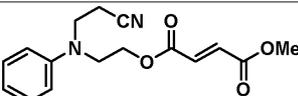
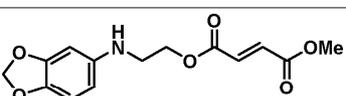
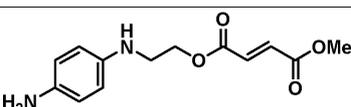
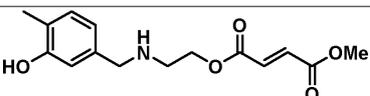
12	
13	
19	
20	
24	
25	
26	
27	
28	
29	
30	

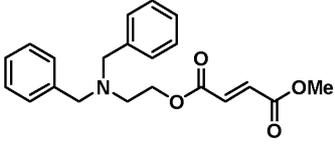
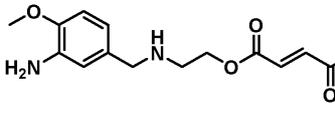
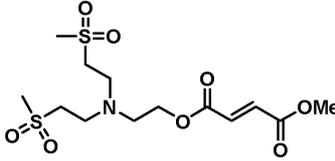
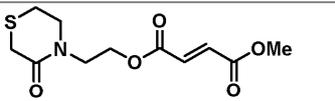
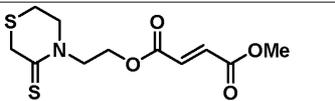
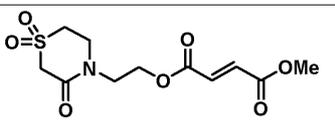
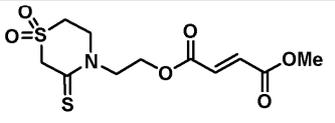
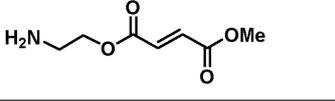
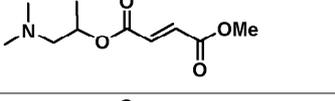
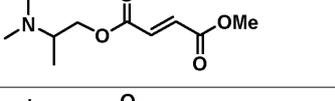
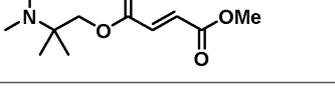
31	
32	
33	
34	
35	
39	
40	
41	
42	
43	
44	

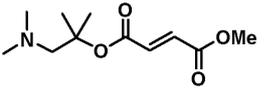
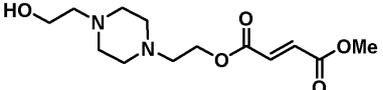
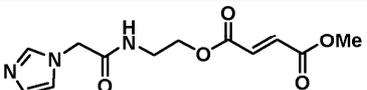
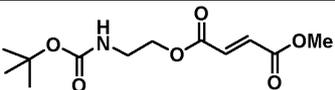
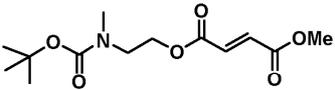
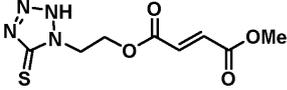
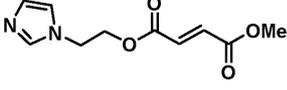
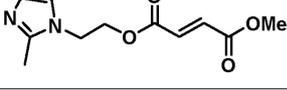
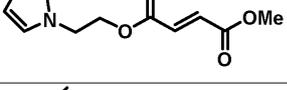
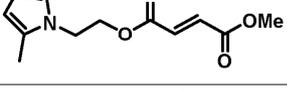
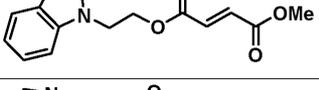
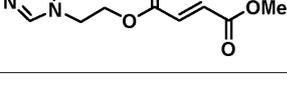
45	
46	
47	
49	
50	
51	
52	
53	
54	
55	
56	

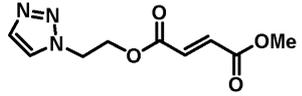
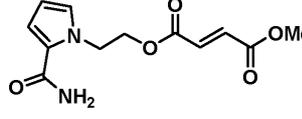
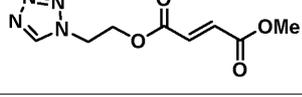
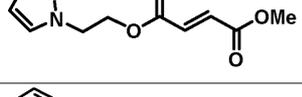
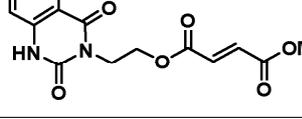
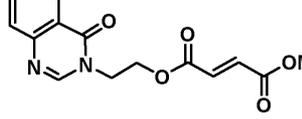
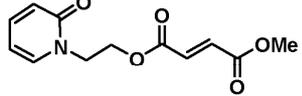
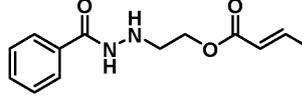
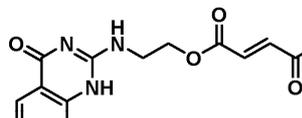
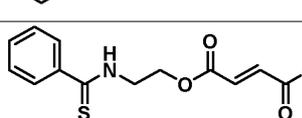
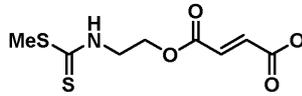
57	
58	
59	
60	
61	
62	
63	
64	
65	
66	

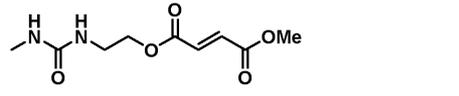
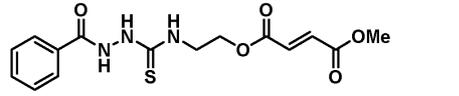
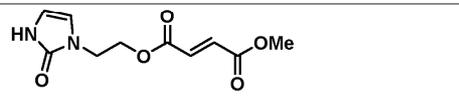
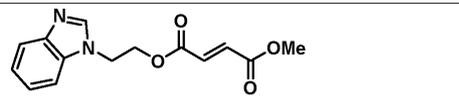
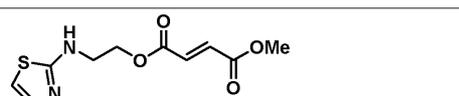
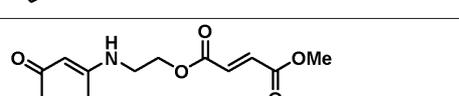
67	
68	
69	
70	
71	
72	
73	
74	
75	
76	
77	
78	

79	
80	
81	
82	
83	
84	
85	
86	
87	
88	
89	

90	
91	
92	
93	
94	
95	
96	
97	
98	
99	
100	

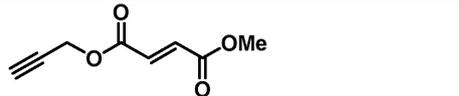
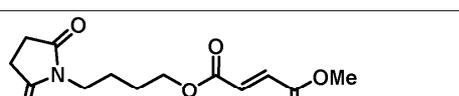
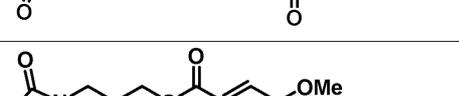
101	
102	
103	
104	
105	
106	
107	
108	
109	
110	
111	
112	

113	
114	
115	
116	
117	
118	
119	
120	
121	
122	
123	

124	
125	
126	
127	
128	
129	

A⁻ представляет собой фармацевтически приемлемый анион

Таблица 2

131	
132	
133	

Настоящее изобретение также предоставляет фармацевтические композиции, содержащие одно или более соединений формулы (I), (Ia), (Ib), (III) и (IV) и один или более фармацевтически приемлемых носителей.

В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция является композицией с контролируемым высвобождением, содержащей соединение формулы (I), (Ia), (Ib), (III) и (IV) и один или более фармацевтически приемлемых носителей, при этом композиция с контролируемым высвобождением предоставляет субъекту терапевтически эффективное количество монометил фумарата. В другом варианте осуществления фармацевтическая композиция является композицией с контролируемым высвобождением, содержащей соединение формулы (I), (Ia), (Ib), (III) и (IV) и один или более фармацевтически приемлемых носителей, при этом композиция с контролируемым высвобождением предоставляет субъекту терапевтически эффективное количество монометил фумарата в течение, по меньшей мере, примерно от 8 часов, по меньшей мере, примерно до 24 ч. В другом варианте осуществления фармацевтическая композиция является композицией с контролируемым высвобождением, содержащей соединение формулы (I), (Ia), (Ib), (III) и (IV) и один или более фармацевтически приемлемых носителей, при этом композиция с контролируемым высвобождением предоставляет субъекту терапевтически эффективное количество монометил фумарата в течение по меньшей мере примерно 8 ч, по меньшей мере около 10 ч, по меньшей мере около 12 ч, по меньшей мере около 13 ч, по меньшей мере около 14 ч, по меньшей мере около 15 ч, по меньшей мере около 16 ч, по меньшей мере около 17 ч, по меньшей мере около 18 ч, по меньшей мере около 19 ч, по меньшей мере около 20 ч, по меньшей мере около 21 ч, по меньшей мере около 22 ч, по меньшей мере около 23 ч или по меньшей мере около 24 ч или дольше. Например, по меньшей мере около 18 ч. Например, по меньшей мере около 12 ч. Например, более 12 ч. Например, по меньшей мере около 16 ч. Например, по меньшей мере около 20 ч. Например, по меньшей мере около 24 ч.

В другом варианте осуществления соединение формулы (I), (Ia), (Ib), (III) и (IV) эффективно преобразуется в активную молекулу, т.е., монометил фумарат, после перорального введения. Например, около

50, около 55, около 60, около 65, около 70, около 75, около 80, около 85, около 90 или более чем 90 мол.% всей введенной дозы соединения формулы (I), (Ia), (Ib), (III) и (IV) преобразуется в монометил фумарат после перорального введения. В другом варианте осуществления соединение формулы (I), (Ia), (Ib), (III) и (IV) преобразуется в активную молекулу, т.е., монометил фумарат, после перорального введения более эффективно, чем диметил фумарат. В другом варианте осуществления соединение формулы (I), (Ia), (Ib), (III) и (IV) преобразуется в активную молекулу, т.е., монометил фумарат, после перорального введения более эффективно, чем одно или более соединений, описанных в США 8148414. Например, соединение формулы (I), (Ia), (Ib), (III) и (IV) фактически полностью преобразуется в активную молекулу, т.е., монометил фумарат, после перорального введения. США 8148414 полностью включается в описание путем отсылки.

В другом варианте осуществления любое из соединений 1-133 эффективно преобразуется в активную молекулу, т.е., монометил фумарат, после перорального введения. Например, около 50, около 55, около 60, около 65, около 70, около 75, около 80, около 85, около 90 или более чем 90% всей дозы любого из введенных соединений 1-133 преобразуется в монометил фумарат после перорального введения. В другом варианте осуществления любое из соединений 1-133 преобразуется в активную молекулу, т.е., монометил фумарат, после перорального введения более эффективно, чем диметил фумарат. В другом варианте осуществления любое из соединений 1-133 преобразуется в активную молекулу, т.е., монометил фумарат, после перорального введения более эффективно, чем одно или более соединений, описанных в США 8148414. Например, любое из соединений 1-133 полностью преобразуется в активную молекулу, т.е., монометил фумарат, после перорального введения.

Для получения терапевтического эффекта лекарственного средства следует поддерживать необходимый уровень концентрации в крови или плазме. Многие лекарственные средства, включая диметил фумарат, должны вводиться несколько раз в день для поддержания необходимой концентрации. Более того, даже при нескольких введениях в день такого лекарственного средства концентрации в крови или плазме активного ингредиента могут все же изменяться со временем, т.е., в некоторые моменты времени между введениями существуют более высокие концентрации активного ингредиента, чем в другие моменты времени. Таким образом, в некоторые моменты времени 24-часового периода пациент может получать терапевтически эффективные количества активного ингредиента, тогда как в другие моменты времени концентрация активного ингредиента в крови может падать ниже терапевтических уровней. Дополнительной проблемой таких лекарственных средств является то, что многократное дозирование в течение дня зачастую негативно сказывается на согласии пациентов с лечением. Поэтому, желательно иметь лекарственную форму, из которой активный ингредиент поступает таким контролируемым способом, что постоянный или практически постоянный уровень концентрации активного ингредиента в крови или плазме может быть достигнут при использовании одной или самое большее двух доз в день.

Соответственно настоящее изобретение предоставляет композиции с контролируемым высвобождением, как описано далее. В общем, такие композиции известны специалистам в данной области техники или являются доступными при использовании обычных методов. При использовании в описании "контролируемое высвобождение" подразумевает лекарственную форму, в которой высвобождение активного вещества контролируется или изменяется в течение некоторого периода времени. Контролируемое может означать, например, продолжительное, отсроченное или прерывистое высвобождение в тот или иной отрезок времени. Например, контролируемое высвобождение может означать, что высвобождение активного ингредиента продолжается в течение большего периода времени, чем это происходит при использовании лекарственной формы с немедленным высвобождением, т.е., по меньшей мере, в течение нескольких часов.

Использованный в описании термин "немедленное высвобождение" подразумевает лекарственную форму, в которой количество активного ингредиента, превышающее или равное примерно 75%, высвобождается в пределах двух часов, или конкретнее в пределах одного часа после введения. Кроме того, немедленное высвобождение или контролируемое высвобождение могут отличаться профилями растворимости.

Кроме того, композиции могут характеризоваться фармакокинетическими параметрами. При использовании в описании "фармакокинетические параметры" описывают *in vivo* характеристики активного ингредиента в течение времени, включая, например, концентрацию в плазме активного ингредиента. При использовании в описании " C_{max} " означает измеренную концентрацию активного ингредиента в плазме в момент максимальной концентрации. " T_{max} " имеет отношение к моменту времени, когда концентрация активного ингредиента в плазме является самой высокой. "AUC" - это площадь под кривой на графике зависимости концентрации активного ингредиента (как правило, концентрации в плазме) от времени, измеренная от одного момента времени до другого.

Предоставленные в описании композиции с контролируемым высвобождением обеспечивают желательные свойства и преимущества. Например, композиция может быть введена один раз в день, что особенно желательно для субъектов, описанных в этом документе. Данная композиция может обеспечить некоторые благоприятные терапевтические эффекты, которые не достигаются при использовании препаратов с более коротким действием или препаратов с непосредственным высвобождением. Например,

композиция может обеспечивать более низкие, более устойчивые максимальные значения в плазме, например, C_{\max} , для того, чтобы уменьшить число случаев и тяжесть возможных побочных эффектов.

Лекарственные формы с замедленным высвобождением выделяют активный ингредиент в желудочно-кишечный тракт пациента в течение продолжительного периода времени после введения лекарственной формы пациенту. В частности, лекарственные формы включают: (а) такие лекарственные формы, в которых активный ингредиент содержится в матрице, из которой он высвобождается путем диффузии или эрозии; (б) такие лекарственные формы, в которых активный ингредиент присутствует в сердцевине, покрытой мембраной, контролирующей скорость высвобождения; (с) такие лекарственные формы, в которых активный ингредиент присутствует в составе сердцевины, снабженной внешней оболочкой, проницаемой для активного ингредиента, внешней оболочкой, имеющей отверстие (которое можно высверлить) для высвобождения активного ингредиента; (d) такие лекарственные формы, из которых активный ингредиент высвобождается через полупроницаемую мембрану, давая возможность лекарственному средству проникать через мембрану или через заполненные жидкостью поры в мембране; и (е) такие лекарственные формы, в которых активный ингредиент присутствует в виде ионо-обменного комплекса.

Специалисту ясно, что некоторые из вышеперечисленных способов получения замедленного высвобождения могут объединяться, например, матрица, содержащая активное соединение, может иметь форму множества частиц и/или может быть покрыта непроницаемым покрытием, снабженным отверстием.

Композиции с прерывистым высвобождением выделяют активное соединение через длительный промежуток времени после введения лекарственной формы пациенту. Далее, это высвобождение может происходить как немедленное или замедленное высвобождение. Задержка может достигаться путем высвобождения лекарственного средства в конкретных участках желудочно-кишечного тракта или путем высвобождения лекарственного средства после истечения заранее установленного времени. Композиции с прерывистым высвобождением могут иметь форму таблеток или множества частиц или комбинации того и другого. Конкретные лекарственные формы включают: (а) формы с высвобождением, которое инициируется осмотическим потенциалом (смотри патент США № 3952741); (б) спрессованные, имеющие покрытие, двуслойные таблетки (смотри патент США № 5464633); (с) капсулы, содержащие поддающуюся эрозии пробку (смотри патент США № 5474784); гранулы, обеспечивающие сигмоидальный профиль высвобождения (упомянутые в патенте США № 5112621); и (d) композиции, покрытые или содержащие рН-зависимые полимеры, включающие производные фталата, производные полиакриловой кислоты и сополимеры кротоновой кислоты.

Композиции с двойным высвобождением могут объединять активный ингредиент в форме с немедленным высвобождением с дополнительным активным ингредиентом в форме с контролируемым высвобождением. Например, двуслойная таблетка может содержать один слой, содержащий немедленно выделяющийся активный ингредиент, и другой слой, содержащий активный ингредиент, заключенный в матрицу, из которой он высвобождается путем диффузии или эрозии. Альтернативно, одно или более зерен с немедленным высвобождением можно объединить в одной капсуле с одним или более зернами, которые покрыты контролирующей высвобождение мембраной, чтобы получить композицию с двойным высвобождением. Композиции с длительным высвобождением, в которых активный ингредиент находится в сердцевине, снабженной наружным покрытием, непроницаемым для активного ингредиента (при этом наружное покрытие имеет отверстие, которое может быть высверлено для высвобождения активного ингредиента), могут быть покрыты лекарственным средством в форме с немедленным высвобождением, чтобы обеспечить композицию с двойным высвобождением. Композиции с двойным высвобождением также могут объединять лекарственное средство в форме с немедленным высвобождением с дополнительным лекарственным средством в форме с прерывистым высвобождением. Например, капсула, содержащая пробку, поддающуюся коррозии, может сначала высвобождать одно лекарственное средство, а после заранее установленного периода времени высвобождать дополнительное лекарственное средство в форме с немедленным или замедленным высвобождением.

В некоторых вариантах осуществления используются лекарственные формы, которые обеспечивают контролируемое высвобождение одного или более активных ингредиентов, при этом для обеспечения желательного профиля высвобождения в различных количественных соотношениях применяется, например, гидроксипропилметил целлюлоза, другие полимерные матрицы, гели, проницаемые мембраны, осмотические системы, многослойные покрытия, микрочастицы, липосомы или микросферы или их комбинация. Подходящие композиции с контролируемым высвобождением, известные специалистам в данной области техники, включая описанные в данном документе, можно легко выбрать для использования с фармацевтическими композициями изобретения. Таким образом, единичные дозированные лекарственные формы, подходящие для перорального применения, такие как таблетки, капсулы, желатиновые капсулы и капсуловидные таблетки, приспособленные для контролируемого высвобождения, рассматриваются настоящим изобретением.

Большинство композиций с контролируемым высвобождением первоначально выделяют количество лекарственного средства, которое в короткий срок вызывает желательный терапевтический эффект, и понемногу и непрерывно высвобождают дополнительные количества лекарственного средства для под-

держания этого уровня терапевтического эффекта в течение длительного периода времени. Для того чтобы поддержать этот постоянный уровень лекарственного средства в организме, лекарственное средство должно высвобождаться из лекарственной формы в таком количестве, которое будет заменять количество лекарственного средства, которое было метаболизировано и выведено из организма.

Контролируемое высвобождение активного ингредиента может стимулироваться различными индуцирующими факторами, например рН, температурой, ферментами, концентрацией или другими физиологическими условиями или соединениями.

Могут быть приготовлены порошкообразные и гранулированные композиции фармацевтического препарата изобретения с помощью общеизвестных способов. Такие композиции могут вводиться непосредственно субъекту, могут использоваться, например, для формования таблеток, наполнения капсул или для приготовления водной или масляной суспензии или раствора путем добавления к ним водной или масляной основы. Каждая из этих композиций может дополнительно содержать одно или более из числа диспергирующего вещества, увлажняющего вещества, суспендирующего вещества и консервирующего вещества. В эти композиции также могут быть включены дополнительные эксципиенты, такие как наполнители, подсластители, вкусовые вещества или красящие вещества.

Состав фармацевтической композиции изобретения, подходящей для перорального применения, может быть приготовлен или упакован в форме отдельной твердой однократной дозы включая, но не ограничиваясь этим, таблетку, твердую и мягкую капсулу, облатку, пастилку или леденец, каждая из которых содержит предварительно установленное количество активного ингредиента. В одном варианте осуществления состав фармацевтической композиции изобретения, подходящей для перорального введения, покрывается энтеросолюбильным покрытием.

Таблетка, содержащая активный ингредиент, например, может быть изготовлена путем прессования или формовки активного ингредиента, необязательно с одним или более дополнительными ингредиентами. Спрессованные таблетки могут быть приготовлены путем прессования в подходящем устройстве активного ингредиента в сыпучей форме, такой как порошок или гранулированный препарат, необязательно смешанного с одним или более из числа связывающего вещества, смазывающего вещества, эксципиента, поверхностно-активного вещества и диспергирующего вещества. Формованные таблетки могут быть изготовлены путем формовки в подходящем устройстве смеси активного ингредиента, фармацевтически приемлемого носителя и, по меньшей мере, достаточного количества жидкости для увлажнения смеси. Фармацевтически приемлемые эксципиенты, используемые при производстве таблеток, включают, но не ограничиваются этим, инертные разбавители, гранулирующие вещества и вещества для улучшения распадаемости, связывающие вещества и смазывающие вещества. Известные диспергирующие вещества включают, но не ограничиваются этим, кукурузный крахмал и натрия крахмал гликолят. Известные поверхностно-активные вещества включают, но не ограничиваются этим, лаурилсульфат натрия и полоксамеры. Известные разбавители включают, но не ограничиваются этим, карбонат кальция, карбонат натрия, лактозу, микрокристаллическую целлюлозу, фосфат кальция, дикальций-фосфат и фосфат натрия. Известные гранулирующие и дезинтегрирующие средства включают, но не ограничиваются этим, кукурузный крахмал и альгиновую кислоту. Известные связывающие вещества включают, но не ограничиваются этим, желатин, гуммиарабик, прежелатинизированный маисовый крахмал, поливинилпирролидон и гидроксипропилметилцеллюлозу. Известные смазывающие вещества включают, но не ограничиваются этим, стеарат магния, стеариновую кислоту, диоксид кремния и тальк.

Таблетки могут быть не покрыты оболочкой или они могут быть покрыты оболочкой с помощью известных способов для получения отсроченного распада в желудочно-кишечном тракте субъекта, что обеспечивает замедленное высвобождение и абсорбцию активного ингредиента. Например, для покрытия таблеток можно использовать такой материал как глицерил моностеарат или глицерил дистеарат. Также в качестве примера, таблетки могут быть покрыты с использованием методов, описанных в патентах США № 4256108; 4160452 и 4265874, с целью получения таблеток с осмотически-контролируемым высвобождением, необязательно с применением лазерного сверления. Таблетки могут дополнительно содержать подсластитель, вкусовое вещество, красящее вещество, консервирующее вещество или некоторые комбинации этих веществ, для того, чтобы обеспечить фармацевтически элегантные и приятные композиции.

Твердые капсулы, содержащие активный ингредиент, могут быть изготовлены из физиологически деградируемого вещества, такого как желатин или НРМС. Такие твердые капсулы содержат активный ингредиент и, кроме того, могут содержать дополнительные ингредиенты, включая, например, инертный твердый разбавитель, такой как карбонат кальция, фосфат кальция или каолин.

Мягкие желатиновые капсулы, содержащие активный ингредиент могут быть изготовлены из физиологически деградируемого вещества, такого как желатин. Такие мягкие капсулы содержат активный ингредиент, который может быть смешан с водой или масляной средой, такой как арахисовое масло, жидкий парафин или оливковое масло.

При использовании в описании термин "алкил", "C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ или C₆алкил" или "C₁-C₆ алкил" включает C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ или C₆ неразветвленные (с линейной цепью) насыщенные алифатические углеводородные группы и C₃, C₄, C₅ или C₆ разветвленные насыщенные алифатические углеводородные

группы. Например, C₁-C₆ алкил включает C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ и C₆ алкильные группы. Примеры алкилов включают молекулы, содержащие от одного до шести атомов углерода, такие как, но без ограничения, метил, этил, н-пропил, i-пропил, н-бутил, s-бутил, третбутил, н-пентил, s-пентил или н-гексил.

В некоторых вариантах осуществления алкил с неразветвленной или разветвленной цепью имеет шесть или меньше атомов углерода (например, C₁-C₆ для неразветвленной цепи, C₃-C₆ для разветвленной цепи), и в другом варианте осуществления алкил с неразветвленной или разветвленной цепью имеет четыре или меньше атомов углерода.

При использовании в описании "алкильный линкер" включает C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ или C₆ неразветвленные (с линейной цепью) насыщенные алифатические углеводородные группы и C₃, C₄, C₅ или C₆ разветвленные насыщенные алифатические углеводородные группы. Например, C₁-C₆ алкильный линкер включает C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ и C₆ алкильные линкерные группы. Примеры алкильного линкера включают фрагменты, имеющие от одного до шести атомов углерода, такие как, но без ограничения, метил (-CH₂-), этил (-CH₂CH₂-), н-пропил (-CH₂CH₂CH₂-), i-пропил (-CH(CH₃)CH₂-), н-бутил (-CH₂CH₂CH₂CH₂-), s-бутил (-CH(CH₃)CH₂CH₂-), i-бутил (-C(CH₃)₂CH₂-), н-пентил (-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-), s-пентил (-CH(CH₃)CH₂CH₂CH₂-) или н-гексил (-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-). Термин "замещенный алкильный линкер" относится к алкильным линкерам, имеющим заместителей, заменяющих один или более атомов водорода на одном или более углеродах углеводородного остова. Такие заместители не меняют sp³-гибридизацию атома углерода, к которому они присоединены и относят перечисленные ниже к "замещенному алкилу".

"Гетероалкильные" группы представляют собой алкильные группы, как определено выше, которые имеют атом кислорода, азота, серы или фосфора, заменяющие один или более атомов углерода углеводородного остова.

При использовании в описании термин "циклоалкил", "C₃, C₄, C₅, C₆, C₇ или C₈ циклоалкил" или "C₃-C₈ циклоалкил" включает углеводородные кольца, имеющие от трех до восьми атомов углерода в структуре кольца. В одном варианте осуществления циклоалкильная группа имеет пять или шесть углеродов в кольце.

Термин "замещенный алкил" относится к алкильным фрагментам, имеющим заместителей, заменяющих один или более атомов водорода на одном или более атомах углерода углеводородного остова. Такие заместители могут включать, например, алкил, алкенил, алкинил, галоген, гидроксил, алкилкарбонилокси, арилкарбонилокси, алкоксикарбонилокси, арилоксикарбонилокси, карбоксилат, алкилкарбонил, арилкарбонил, алкоксикарбонил, аминокарбонил, алкиламинокарбонил, диалкиламинокарбонил, алкилтиокарбонил, алкокси, фосфат, фосфонато, фосфинато, amino (включая алкиламино, диалкиламино, ариламино, диариламино, и алкилариламино), ациламино (включая алкилкарбониламино, арилкарбониламино, карбамоил и уреидо), амидино, имино, сульфгидрил, алкилтио, арилтио, тиокарбоксилат, сульфаты, алкилсульфинил, сульфонато, сульфоамидо, сульфонамидо, нитро, трифторметил, циано, азидо, гетероцикл, алкиларил, или ароматический или гетероароматический фрагмент. Кроме того, циклоалкилы могут быть замещенными, например, описанными выше заместителями. "Алкиларильный" или "аралкильный" фрагмент является алкилзамещенным арилом (например, фенилметил(бензил)).

За исключением тех случаев, когда количество атомов углерода точно указано, "низший алкил" включает алкильную группу, как определено выше, имеющую от одного до шести, или в другом варианте осуществления от одного до четырех атомов углерода в структуре своего остова. "Низший алкенил" и "низший алкинил" имеют цепь длиной, например, от двух до шести или от двух до четырех атомов углерода.

"Арил" включает группы с ароматичностью, включая "конъюгированные" или полициклические системы, по меньшей мере, с одним ароматическим кольцом. Примеры включают фенил, бензил, нафтил и т.д.

"Гетероарильные" группы являются арильными группами, как определено выше, имеющими от одного до четырех гетероатомов в структуре кольца, и могут также называться "арильными гетероциклами" или "гетероароматическими группами". При использовании в описании термин "гетероарил" подразумевает подходящее 5-, 6- или 7-членное моноциклическое или 7-, 8-, 9-, 10-, 11- или 12-членное бициклическое ароматическое гетероциклическое кольцо, которое состоит из атомов углерода и одного или более гетероатомов, например, 1 или 1-2 или 1-3 или 1-4 или 1-5 или 1-6 гетероатомов, независимо выбранных из группы, состоящей из азота, кислорода и серы. Атом азота может быть замещенным или незамещенным (т.е., N или NR, где R представляет собой H или другие заместители по определению). Гетероатомы азота и серы необязательно могут быть окисленными (т.е., N→O и S(O)_p, где p=1 или 2). Следует отметить, что общее число атомов S и O в гетероариле составляет не более 1.

Примеры гетероарильных групп включают пиррол, фуран, тиофен, тиазол, изотиазол, имидазол, триазол, тетразол, пиазол, оксазол, изоксазол, пиридин, пиазин, пиридазин, пиримидин и тому подобное.

При использовании в описании "Ph" относится к фенилу, а "Py" относится к пиридину.

Кроме того, термины "арил" и "гетероарил" включают полициклические арильные и гетероарильные группы, например, трициклические, бициклические, например, нафталин, бензоксазол, бензодиазоксазол, бензотиазол, бензоимидазол, бензотиофен, метилендиоксифенил, хинолин, изохинолин, нафтидин,

индол, бензофуран, пурин, деазапурин или индолизин.

В случае полициклических ароматических колец, необходимо, чтобы только одно из колец являлось ароматическим (например, 2,3-дигидроиндольным), хотя все кольца могут быть ароматическими (например, хинолин). Второе кольцо также может быть конденсированным или соединенным мостиковой связью.

Арильное или гетероарильное ароматическое кольцо может быть замещено в одном или более положениях в кольце заместителями, которые описаны выше, например, такими как алкил, алкенил, алкинил, галоген, гидроксил, алкокси, алкилкарбонилокси, арилкарбонилокси, алкоксикарбонилокси, арилоксикарбонилокси, карбоксилат, алкилкарбонил, алкиламинокарбонил, аралкиламинокарбонил, алкениламинокарбонил, алкилкарбонил, арилкарбонил, аралкилкарбонил, алкенилкарбонил, алкоксикарбонил, аминакарбонил, алкилтиокарбонил, фосфат, фосфонато, фосфинато, аминогруппа (включая алкиламино, диалкиламино, ариламино, диариламино, и алкилариламино), ациламино (включая алкилкарбониламино, арилкарбониламино, карбамоил и уреидо), амидино, имино, сульфгидрил, алкилтио, арилтио, тиокарбоксилат, сульфаты, алкилсульфинил, сульфонато, сульфамойл, сульфонамидо, нитро, трифторметил, циано, азидо, гетероцикл, алкиларил или ароматическая или гетероароматическая группа. Арильные группы также могут быть конденсированными или соединенными мостиковой связью с алициклическими или гетероциклическими кольцами, которые не являются ароматическими, чтобы образовать полициклическую систему (например, тетралин, метилendioксифенил).

При использовании в описании термин "карбоцикл" или "карбоциклическое кольцо" включает любое подходящее моноциклическое, бициклическое или трициклическое кольцо, имеющее точно установленное число атомов углерода, любой из которых может быть насыщенным, ненасыщенным или ароматическим. Например, C₃-C₁₄ карбоцикл включает моноциклическое, бициклическое или трициклическое кольцо, имеющее 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 или 14 атомов углерода. Примеры карбоциклов включают, но не ограничиваются этим, циклопропил, циклобутил, циклобутенил, циклопентил, циклопентенил, циклогексил, циклогептенил, циклогептил, циклогептенил, адамантил, циклооктил, циклооктенил, циклооктаденил, флуоренил, фенил, нафтил, инданил, адамантил и тетрагидронафтил. Соединенные мостиковой связью кольца также включаются в определение карбоцикла, включая, например, [3.3.0]бициклооктан, [4.3.0]бициклононан, [4.4.0]бициклодекан и [2.2.2]бициклооктан. Соединенное мостиковой связью кольцо возникает, когда один или более атомов углерода связаны с двумя несоседними атомами углерода. В одном варианте осуществления соединенные мостиковой связью кольца представляют собой один или два атома углерода. Следует отметить, что мостик всегда превращает моноциклическое кольцо в трициклическое кольцо. Когда кольцо соединено мостиковой связью, заместители, перечисленные для кольца, также могут присутствовать на мостике. Также включаются конденсированные кольца (например, нафтил, тетрагидронафтил) и спирокольца.

При использовании в описании "гетероцикл" включает любую кольцевую структуру (насыщенную или частично ненасыщенную), содержащую по меньшей мере один гетероатом в кольце (например, N, O или S). Примеры гетероциклов включают, но не ограничиваются этим, морфолин, пирролидин, тетрагидротиофен, пиперидин, пиперазин и тетрагидрофуран.

Примеры гетероциклических групп включают, но не ограничиваются этим, акридинил, азоцинил, бензимидазол, бензофуранил, бензотиофуранил, бензотиофенил, бензоксазол, бензоксазолинил, бензтиазол, бензтриазол, бензтетразол, бензизооксазол, бензизотиазол, бензимидазолинил, карбазол, 4aH-карбазол, карболинил, хроманил, хрометил, циннолинил, декагидрохинолинил, 2H,6H-1,5,2-дитазилин, дигидрофтор[2,3-b]тетрагидрофуран, фуранил, фуразанил, имидазолидинил, имидазолинил, имидазол, 1H-индазол, индоленил, индолинил, индолизинил, индолил, 3H-индолил, изитиоил, изобензофуранил, изохроманил, изоиндазол, изоиндолинил, изоиндолил, изохинолинил, изотазол, изоксазол, метилendioксифенил, морфолинил, нафтиридинил, октагидроизохинолинил, оксадиазол, 1,2,3-оксадиазол, 1,2,4-оксадиазол, 1,2,5-оксадиазол, 1,3,4-оксадиазол, 1,2,4-оксадиазол5(4H)-он, оксазолидинил, оксазол, оксиндолил, пиримидинил, фенантридинил, фенантролинил, феназинил, фенотиазинил, феноксатинил, феноксазинил, фталазинил, пиперазинил, пиперидинил, пиперидонил, 4-пиперидонил, пиперонил, птеридинил, пиринил, пиранил, пиразинил, пиразолидинил, пиразолинил, пиразол, пиридазинил, пиридооксазол, пиридоимидазол, пиридоиазол, пиридинил, пиридил, пиримидинил, пирролидинил, пирролинил, 2H-пирролил, пирролил, хиназолинил, хинолинил, 4H-хинолизинил, хиноксалинил, хинуклидинил, тетрагидрофуранил, тетрагидроизохинолинил, тетрагидрохинолинил, тетразол, 6H-1,2,5-тиадиазинил, 1,2,3-тиадиазол, 1,2,4-тиадиазол, 1,2,5-тиадиазол, 1,3,4-тиадиазол, тиантренил, тиазол, тиенил, тиенотиазол, тиенооксазол, тиеноимидазол, тиофенил, триазинил, 1,2,3-триазол, 1,2,4-триазол, 1,2,5-триазол, 1,3,4-триазол и ксантенил.

Термин "замещенный" при использовании в описании означает, что какой-либо один или более атомов водорода на указанном атоме замещается, при условии выбора из указанных групп, и при условии, что нормальная валентность указанного атома не превышает, и что замена приводит к подходящему соединению. В том случае, когда заместитель представляет собой кетогруппу (т.е., =O), тогда 2 атома водорода на данном атоме замещаются. Кетозаместители не присутствуют на ароматических групп-

пах. Двойные связи в кольце, при использовании в описании являются двойными связями, которые образуются между двумя соседними атомами в кольце (например, C=C, C=N или N=N). "Подходящее соединение" и "подходящая структура" указывает на соединение, которое является достаточно сильным, чтобы сохраниться при выделении из реакционной смеси в подходящей степени чистоты и включении в состав эффективного терапевтического средства.

Термин "ацил" при использовании в описании включает группы, которые содержат ацильный радикал ($--C(O)--$) или карбонильную группу. "Замещенный ацил" включает ацильные группы, где один или более атомов водорода замещаются, например, такими группами, как алкильные группы, алкильные группы, галоген, гидроксил, алкилкарбонилксигруппа, арилкарбонилксигруппа, алкоксикарбонилкси, арилоксикарбонилксигруппа, карбоксилат, алкилкарбонил, арилкарбонил, алкоксикарбонил, аминокарбонил, алкиламинокарбонил, диалкиламинокарбонил, алкилтиокарбонил, алкоксил, фосфат, фосфонато, фосфинато, аминогруппа (включая алкиламино, диалкиламино, ариламино, диариламино и алкилариламино), ациламино (включая алкилкарбониламино, арилкарбониламино, карбамоил и уреидо), амидино, имино, сульфгидрил, алкилтио, арилтиогруппа, тиокарбоксилат, сульфаты, алкилсульфинил, сульфонато, сульфамоил, сульфонамидо, нитро, трифторметил, цианогруппа, азидо, гетероцикллил, алкиларил, или ароматическая или гетероароматическая группа.

Описание раскрытия должно истолковываться в соответствии с законами и принципами химического связывания. Например, может потребоваться убрать атом водорода для того, чтобы разместить заместитель в каком-либо заданном положении. Кроме того, следует понимать, что определения переменных (т.е., "R групп"), а также расположение связей общих формул изобретения (например, формул I, Ia, Ib, II, III и IV) согласовываются с законами химического связывания, известными в данной области техники. Также должно быть понятно, что все соединения изобретения, описанные выше, будут дополнительно включать связи между соседними атомами и/или водородами, как требуется для насыщения валентности каждого атома. Иными словами, связи и/или атомы водорода добавляются для обеспечения нижеперечисленного числа общих связей для каждого из следующих типов атомов: углерод: четыре связи; азот: три связи; кислород: две связи; и сера: две-шесть связей.

При использовании в описании "нуждающийся в этом субъект" представляет собой субъекта с неврологическим заболеванием. В одном варианте осуществления нуждающийся в этом субъект имеет рассеянный склероз. "Субъект" включает млекопитающего. Млекопитающее может быть любым млекопитающим, например, человеком, приматом, птицей, мышью, крысой, домашней птицей, собакой, кошкой, коровой, лошастью, козой, верблюдом, овцой или свиньей. В одном варианте осуществления млекопитающее является человеком.

Настоящее изобретение предоставляет способы синтеза соединения, соответствующего каждой из описанных здесь формул. Настоящее изобретение также предоставляет подробные методы синтеза различных раскрытых соединений настоящего изобретения в соответствии со следующими схемами и как показано в Примерах.

На всем протяжении описания, когда композиции описываются как имеющие, включающие или содержащие конкретные компоненты, предполагается, что композиции также состоят в основном из или состоят из перечисленных компонентов. Подобным образом, когда методы или процессы описываются как имеющие, включающие или содержащие конкретные стадии процесса, процессы также в основном состоят из или состоят из перечисленных стадий процесса. Кроме того, должно быть понятно, что порядок стадий или порядок осуществления определенных действий не имеет значения до тех пор, пока изобретение остается действующим. Более того, две или более стадии или действия могут проводиться одновременно.

В процессах синтеза изобретения может быть перенесено большое разнообразие функциональных групп; поэтому могут использоваться различные замещенные исходные материалы. В общем, процессы обеспечивают искомое окончательное соединение в конце или под конец всего процесса, хотя в некоторых случаях может требоваться преобразование соединения в его фармацевтически приемлемую соль, полиморф, гидрат, сольват или кокристалл.

Соединения настоящего изобретения могут быть получены различными способами с использованием коммерчески доступных исходных материалов, известных в литературе соединений или из легкоготавливаемых промежуточных соединений путем использования стандартных методов и приемов синтеза, или известных специалистам в данной области техники, или тех, которые станут понятны специалисту в свете представленных в описании идей. Стандартные методы синтеза, методики получения органических молекул, преобразований функциональных групп и манипуляций с ними могут быть получены из релевантной научной литературы или стабильных учебников в данной области техники. Хотя и не ограничиваясь каким-либо одним или несколькими источниками, можно использовать классические учебники, такие как Smith, M. B., March, J., March's Advanced Organic Chemistry Reactions, Mechanisms, and Structure, 5th edition, John Wiley & Sons: New York, 2001; и Greene, T. W., Wuts, P. G. M., Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd edition, John Wiley & Sons: New York, 1999, включенные в описание путем отсылок и признанные эталонными учебниками органического синтеза, известными в данной области техники. Следующие описания методов синтеза предназначаются для иллюстрации, но не для ограничения, общих

методов получения соединений настоящего изобретения.

Соединения настоящего изобретения можно получить с помощью целого ряда методов, известных специалистам в данной области техники. Соединения данного изобретения согласно описанным в данном документе формулам могут быть получены в соответствии со следующими методами из коммерчески доступных исходных материалов или исходных материалов, которые можно получить, используя известные из литературы методы. Эти методы демонстрируют получение репрезентативных соединений данного изобретения.

Экспериментальная часть

Общая методика 1.

К смеси монометил фумарата (ММФ) (1,0 экв.) и НВТУ (1,5 экв.) в DMF (25 мл на г ММФ) добавили основание Хюнига (2,0 экв.). Темно-бурый раствор перемешивали в течение 10 мин, при этом он превратился в коричневую суспензию, затем добавили спирт (1,0-1,5 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение 18 ч при комнатной температуре. Добавили воду и три раза экстрагировали продукт в этилацетате. Объединенные органические слои три раза промыли водой, высушили с использованием сульфата магния, профильтровали и концентрировали в вакууме при 45°C с получением сырого продукта. Сырой продукт очистили с помощью хроматографии на силикагеле и в некоторых случаях дополнительно очистили истиранием в порошок с диэтиловым эфиром с получением очищенного целевого эфирного продукта. Все спирты имеются в продаже или их можно получить, используя известные из литературы методы.

В качестве альтернативы НВТУ (N,N,N',N'-Тетраметил-О-(1Н-бензотриазол-1-ил)уроний гексафторфосфат) можно использовать любой из следующих связующих реагентов:

EDCI/НОВt (N-(3-диметиламинопропил)-N'-этилкарбодиимид гидрохлорид/гидроксibenзотриазол гидрат); COMU ((1-циано-2-этокси-2-оксоэтилиденаминоокси)диметиламино-морфолино-карбений гексафторфосфат); ТВТУ (О-(бензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилуроний тетрафторборат); ТАТУ (О-(7-азабензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилуроний тетрафторборат); Охута (этил (гидроксиимино)цианоацетат); РуВОР ((бензотриазол-1-илокси)трипирролидинофосфоний гексафторфосфат); НОТТ (S-(1-оксидо-2-пиридил)-N,N,N',N'-тетраметилтиуроний гексафторфосфат); FDPP (пентафторфенил дифенилфосфинат); ТЗР (пропилфосфоновый ангидрид); DMТММ (4-(4,6-диметокси-1,3,5-триазин-2-ил)-4-метилморфолиний тетрафторборат); РуОxim ([этил циано(гидроксиимино)ацетато-О²]три-1-пирролидинилфосфоний гексафторфосфат); ТSTU (N,N,N',N'-тетраметил-О-(N-сукцинимидил)уроний тетрафторборат); ТDВТУ (О-(3,4-дигидро-4-оксо-1,2,3-бензотриазин-3-ил)-N,N,N',N'-тетраметилуроний тетрафторборат); ТРТУ (О-(2-оксо-1(2Н)пиридил)-N,N,N',N'-тетраметилуроний тетрафторборат); ТОТУ (О4(этоксикарбонил)цианометиленамино]-N,N,N',N'-тетраметилуроний тетрафторборат); IIDQ (изобутил 1,2-дигидро-2-изобутоксид-1-хинолинкарбоксилат); или РуСIU (хлордипирролидинокарбений гексафторфосфат).

В качестве альтернативы основанию Хюнига (диизопропилэтиламин) может использоваться одно из следующих аминных оснований: триэтиламин; трибутиламин; трифениламин; пиридин; лутидин (2,6-диметилпиридин); коллидин (2,4,6-триметилпиридин); имидазол; DMAP (4-(диметиламино)пиридин); DABCO (1,4-диазабисцикло[2.2.2]октан); DBU (1,8-диазабисцикло[5.4.0]ундек-7-ен); DBN (1,5-диазабисцикло[4.3.0]нон-5-ен); или протонная губка® (N,N,N',N'-тетраметил-1,8-нафталендиамин).

Общая методика 2. Преобразование эфирного продукта в хлористоводородную соль

К смеси эфирного продукта в диэтиловом эфире (25 мл на г) добавили 2М HCl в диэтиловом эфире (1,5 эквивалента). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Растворитель декантировали, добавили еще диэтилового эфира и вновь декантировали растворитель. Затем оставшуюся смесь концентрировали в вакууме при 45°C и дополнительно высушивали в вакуумном сушильном шкафу при 55°C в течение 18 ч до получения твердой HCl соли.

Общая методика 3.

В 100 мл одностороннюю круглодонную колбу, снабженную магнитной мешалкой и входом/выходом для азота, добавили 11 мл МТВЕ раствора, содержащего свежеприготовленный монометил-фумарил хлорид (4,9 г, 33 ммоль) и 50 мл дополнительно МТВЕ при 20°C. Полученный раствор желтого цвета охладили до <20°C на бане с ледяной водой. Затем по каплям с помощью шприца добавили спирт (33 ммоль, 1 экв.) приблизительно в течение 10 минут. Реакционную смесь перемешивали при <20°C в течение 10 мин, после истечения этого времени охлаждающую ванну убрали, позволили реакционной смеси нагреться до 20°C и перемешивали при температуре 20°C в течение 16 ч. Завершение реакции определяли с помощью TLC через 16 ч при RT. Реакционную смесь профильтровали через среднюю пористую стеклянную воронку, чтобы собрать твердые вещества сероватого оттенка. Твердые вещества высушивали в вакуумной сушильной печи при 25°C в течение ночи с получением конечного продукта в виде HCl соли. Все спирты имеются в продаже или их можно получить, используя известные из литературы методы.

Общая методика 4. Алкилирование соответствующим алкилмезилатом

Смесь монометил фумарата (ММФ) (1,3 экв.), алкилмезилата (1 экв.) и карбоната калия (1,5 экв.) в

ацетонитриле (50 мл на г MMF) нагревали с обратным холодильником в течение ночи. Смесь разделили на части между этилацетатом и насыщенным водным гидрокарбонатом натрия и высушили органическую фазу ($MgSO_4$). Фильтрация и удаление растворителя под уменьшенным давлением приводило к получению сырого продукта, который дополнительно очищали в каждом случае с помощью хроматографии на силикагеле.

Общая методика 5. Алкилирование с соответствующим алкилхлоридом

Смесь монометил фумарат (MMF) (1,3 экв.), алкилхлорида (1 экв.) и карбоната калия (1,5 экв.) в ацетонитриле или диметилформамиде (50 мл на г MMF) нагревали от 20 до 65°C в течение ночи. Смесь разделили на части между этилацетатом и насыщенным водным гидрокарбонатом натрия, и высушили органическую фазу ($MgSO_4$). Фильтрация и удаление растворителя под уменьшенным давлением приводило к получению сырого продукта, который дополнительно очищали с помощью хроматографии на силикагеле.

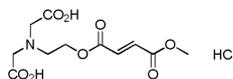
Химический анализ/Методы

Спектры ЯМР, предоставленные в описании, были получены на спектрометре Varian 400 МГц ЯМР при использовании стандартных методов, известных в данной области техники.

Примеры

Пример 1.

(Е)-2,2'-((2-((4-метокси-4-оксобут-2-еноил)окси)этил)азанедиил)ацетоуксусной кислоты гидрохлорид (1)

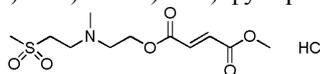


К раствору 2-(бис(2-(трет-бутоксид)-2-оксоэтил)амино)этил-метилфумарата (2,52 г, 6,2 ммоль) в диоксане (25 мл) добавили 2М HCl в диоксане (30 мл) и перемешивали смесь в течение 90 часов. Осадок профильтровали, промыли диэтиловым эфиром и высушивали в вакуумном сушильном шкафу при 55°C в течение 18 ч с получением (Е)-2,2'-((2-((4-метокси-4-оксобут-2-еноил)окси)этил)азанедиил)ацетоуксусной кислоты гидрохлорида в виде белого твердого вещества (1,31 г, 65%).

1H ЯМР (300 МГц, MeOD): δ 6,87 (2H, dd, $J=16,1$ Hz); 4,46-4,53 (2H, m); 4,09 (4H, s); 3,79 (3H, s); 3,57-3,63 (2H, m).

$[M+H]^+ = 290,12$.

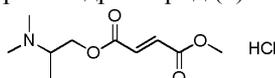
Метил (2-(метил(2-(метилсульфонил)этил)амино)этил) фумарата гидрохлорид (2)



Метил (2-(N-метил-метилсульфонамидо)этил) фумарат 2 был синтезирован в соответствии с общей методикой 1 и преобразован в HCl соль: метил (2-(метил(2-(метилсульфонил)этил)амино)этил) фумарат гидрохлорид (методика 2) (1,39 г, 95 %).

1H ЯМР (400 МГц, DMSO): δ 11,51 (1H, m); 6,83 (2H, dd, $J=15,8$ Hz); 4,48 (1H, bs); 3,24-3,90 (7H, m); 3,07 (3H, s); 2,78 (2H, bs). $[M+H]^+ = 294,09$.

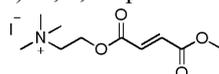
2-(диметиламино)пропил-метил-фумарата гидрохлорид (3)



2-(диметиламино)пропил-метилфумарат 3 был синтезирован в соответствии с общей методикой 1 и преобразован в HCl соль: 2-(диметиламино)пропил-метил-фумарат гидрохлорид (методика 2) (329 мг, 92%).

1H ЯМР (300 МГц, DMSO): δ 10,40 (1H, bs); 6,86 (2H, dd, $J=15,8$ Hz); 4,25-4,46 (2H, m); 3,71 (3H, s); 3,34 (1H, s); 2,69 (6H, s); 1,24 (3H, s). $[M+H]^+ = 216,14$.

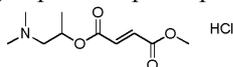
(Е)-2-((4-метокси-4-оксобут-2-еноил)окси)-N,N,N-триметилэтанаминия иодид (4)



К раствору 2-(диметиламино)этилметил фумарата 19 (760 мг, 3,7 ммоль) в диэтиловом эфире (20 мл) добавили метилиодид (246 мкл, 3,9 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч, при этом медленно образовался осадок. Смесь профильтровали, промыли диэтиловым эфиром и высушивали в вакуумной печи при 55°C в течение 18 ч с получением (Е)-2-((4-метокси-4-оксобут-2-еноил)окси)-N,N,N-триметил этанаминия иодид, белого твердого вещества (1,15 г, 90%).

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO): δ 6,80 (2H, dd, $J=16,1$ Hz); 4,56 (2H, bs); 3,66-3,75 (5H, m); 3,11 (9H, s).
 $[\text{M}+\text{H}]^+ = 216,14$.

1-(Диметиламино)пропан-2-ил метил-фумарата гидрохлорид (6)

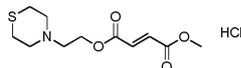


1-(диметиламино)пропан-2-ил метил-фумарат 6 был синтезирован в соответствии с общей методикой 1 и преобразован в HCl соль: 1-(диметиламино)пропан-2-ил метил-фумарата гидрохлорид (методика 2) (690 мг, 72 %).

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO): δ 10,41 (1H, bs); 6,80 (2H, dd, $J=15,8$ Hz); 5,18-5,33 (1H, m); 3,20-3,55 (2H, m); 3,72 (3H, s); 2,60-2,80 (7H, m); 1,18-1,28 (3H, m).

$[\text{M}+\text{H}]^+ = 216,14$.

Метил (2-тиоморфолиноэтил) фумарата гидрохлорид (7)

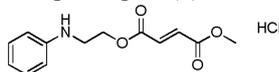


Метил (2-тиоморфолиноэтил) фумарат 7 был синтезирован в соответствии с общей методикой 1 и преобразован в HCl соль: метил (2-тиоморфолиноэтил) фумарата гидрохлорид (методика 2) (623 мг, 93%).

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO): δ 11,03 (1H, bs); 6,83 (2H, dd, $J=15,6$ Hz); 4,50 (2H, s); 3,00-3,80 (11H, m); 2,70-2,80 (2H, m).

$[\text{M}+\text{H}]^+ = 216,14$. $[\text{M}+\text{H}]^+ = 260,11$.

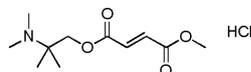
Метил (2-(фениламино)этил)фумарата гидрохлорид (8)



Метил (2-(фениламино)этил) фумарат 8 был синтезирован в соответствии с общей методикой 1 и преобразован в HCl соль: метил (2-(фениламино)этил) фумарат гидрохлорид (методика 2) (1,80 г, количественно).

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO): δ 6,50-6,80 (9H, m); 4,29 (2H, t, $J=4,4$ Hz); 3,72 (3H, s); 3,45 (2H, t, $J=4,5$ Hz). $[\text{M}+\text{H}]^+ = 250,13$.

2-(диметиламино)-2-метилпропилметил фумарата гидрохлорид (9)

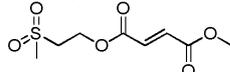


2-(диметиламино)-2-метилпропил метил фумарат 9 был синтезирован в соответствии с общей методикой 1 и преобразован в HCl соль: 2-(диметиламино)-2-метилпропил-метил фумарата гидрохлорид (методика 2) (883 мг, 76 %).

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO): δ 10,20 (1H, bs); 6,91 (2H, dd, $J=15,6$ Hz); 4,29 (2H, s); 3,73 (3H, s); 2,57-2,80 (6H, m); 1,32 (6H, s).

$[\text{M}+\text{H}]^+ = 230,16$.

Метил (2-(метилсульфонил)этил) фумарат (10)

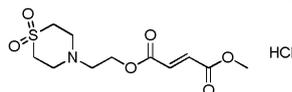


Метил (2-(метилсульфонил)этил) фумарат 10 был синтезирован в соответствии с общей методикой 1 (1,01 г, 37%).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 6,88 (2H, dd, $J=16,0$ Hz); 4,66 (2H, t, $J=5,8$ Hz); 3,82 (3H, s); 3,38 (2H, t, $J=6,0$ Hz); 2,99 (3H, s).

$[\text{M}+\text{H}]^+ = 236,97$.

2-(1,1-Диоксидотиоморфолино)этилметил фумарата гидрохлорид (11)

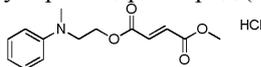


2-(1,1-диоксидотиоморфолино)этилметил фумарат 11 был синтезирован в соответствии с общей методикой 1 и преобразован в HCl соль: 2-(1,1-диоксидотиоморфолино)этилметил фумарата гидрохлорид (методика 2) (1,33 г, 87 %).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO): δ 6,79 (2H, dd, $J=15,8$ Hz); 4,34 (2H, bs); 3,72 (4H, s); 2,90-3,70 (11H, m).

$[\text{M}+\text{H}]^+ = 292,11$.

Метил (2-(метил(фенил)амино)этил) фумарат гидрохлорид (12)

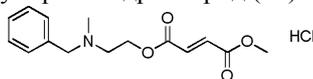


Метил (2-(метил(фенил)амино)этил) фумарат 12 был синтезирован в соответствии с общей методикой 1 и преобразован в HCl соль: метил (2-(метил(фенил)амино)этил) фумарата гидрохлорид (методика 2) (1,76 г, 97 %).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO): δ 6,72-7,40 (5H, m); 6,64 (2H, dd, $J=16,0$ Hz); 4,27 (2H, s); 3,70 (5H, s); 2,97 (3H, s).

$[\text{M}+\text{H}]^+ = 264,14$.

2-(бензил(метил)амино)этилметил фумарата гидрохлорид (13)

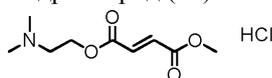


2-(бензил(метил)амино)этилметил фумарат 13 был синтезирован в соответствии с общей методикой 1 и преобразован в HCl соль: 2-(бензил(метил)амино)этил метил фумарата гидрохлорид (методика 2) (2,70 г, 96%).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO): δ 10,65 (1H, bs); 7,39-7,60 (5H, m); 6,82 (2H, dd, $J=15,8$ Hz); 4,20-4,60 (4H, m); 3,73 (3H, s); 3,27-3,50 (2H, m); 2,69 (3H, s).

$[\text{M}+\text{H}]^+ = 278,16$.

2-(диметиламино)этилметил фумарата гидрохлорид (19)

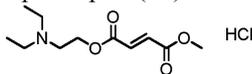


2-(диметиламино)этил-метил фумарата гидрохлорид 19 был синтезирован в соответствии с общей методикой 3.

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 10,87 (s, m), 6,93 (d, $J=15,9$ Hz, 1H), 6,80 (d, $J=15,9$ Hz, 1H), 4,53-4,45 (m, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,44-3,38 (m, 2H), 2,77 (s, 5H),

$[\text{M}+\text{H}]^+ = 201,84$.

2-(диэтиламино)этилметил фумарата гидрохлорид (20)

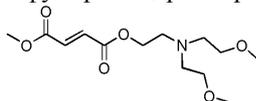


2-(диэтиламино)этил-метил фумарата гидрохлорид 20 был синтезирован в соответствии с общей методикой 3.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 10,85 (s, m), 6,90 (d, $J=15,8$ Hz, 1H), 6,81 (d, $J=15,9$ Hz, 1H), 4,56-4,48 (m, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,48-3,38 (m, 2H), 3,15 (qq, $J=9,7, 5,5, 4,9$ Hz, 4H), 1,24 (t, $J=7,3$ Hz, 6H).

$[\text{M}+\text{H}]^+ = 230,59$.

2-(бис(2-метоксиэтил)амино)этил метил фумарат гидрохлорид (24)



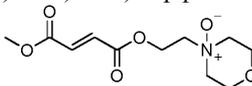
2-(бис(2-метоксиэтил)амино)этилметил фумарат 24 был синтезирован из 2-(бис(2-метоксиэтил)амино)этанола в соответствии с общей методикой 1.

2-(бис(2-метоксиэтил)амино)этилметил фумарат был преобразован в 2-(бис(2-метоксиэтил)амино)этил-метил фумарата гидрохлорид в соответствии с общей методикой 2 (1,00 г, 27%).

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO); δ 12,84 (1H, br s), 6,90 (2H, d), 4,73 (2H, t), 3,92 (4H, t), 3,81 (3H, s), 3,62 (2H, br s), 3,51-3,36 (4H, m), 3,34 (6H, s).

m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 290,12$.

(E)-4-(2-((4-метокси-4-оксобут-2-еноил)окси)этил)морфолин 4-оксид (26)

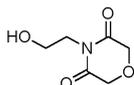


К раствору метил-(2-морфолиноэтил) фумарата (1,1 г, 4,5 ммоль) [синтезированного из 4-(2-хлорэтил)морфолина в соответствии с общей методикой 5] в дихлорметане добавили m-хлорпербензойную кислоту (1,87 г, 5,4 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа. Реакционную смесь разбавили водой (25 мл) и промыли дихлорметаном (3 \times 50 мл). Водную фазу лиофилизировали с получением (E)-4-(2-((4-метокси-4-оксобут-2-еноил)окси)этил)морфолин 4-оксида 26 (0,19 г, 16 %).

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): 6,87 (1H, d), 6,81 (1H, d), 4,92-4,88 (2H, M), 4,44 (2H, t), 3,78-3,73 (2H, m), 3,54-3,48 (2H, m), 3,34 (2H, t), 3,15 (2H, d).

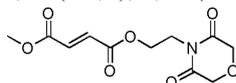
m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 260,2$

2-(3,5-Диоксоморфолино)этилметил фумарат (27)



К раствору дигликолевого ангидрида (2,0г, 17 ммоль) в пиридине (10 мл) добавили этаноламин (2,1г, 34 ммоль) и нагревали с обратным холодильником в течение 2 ч. Летучие вещества удалили в вакууме, и остаток нагревали при 180°C в течение 2 ч, а затем при 220°C в течение 90 мин. Реакционную смесь охладили, а остаток очистили на силикагеле, элюируя дихлорметан/этилацетатом (4:1) с получением 4-(2-гидроксиэтил)морфолин-3,5-диона (1,05г, 38%).

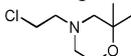
^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3); 4,39 (4H, s), 4,02 (2H, t), 3,80 (2H, t).



2-(3,5-диоксоморфолино)этилметил фумарат 27 был синтезирован из 4-(2-гидроксиэтил)морфолин-3,5-диона в соответствии с общей методикой 1 (0,82 г, 96%).

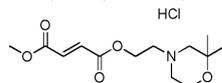
^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3); 6,83 (1H, d), 6,75 (1H, d), 4,39-4,43 (6H, m), 4,12 (2H, t), 3,79 (3H, s).

2-(2,2-диметилморфолино)этилметил фумарата гидрохлорид (28)



К раствору 2,2-диметилморфолина (1,0 г, 8,7 ммоль) в дихлорметане (35 мл) добавили хлорацетальдегид (50% в воде, 1,65 мл, 13,0 ммоль), а затем натрий триацетоксиборогидрид (2,8г, 13,0 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 90 мин, разбавили 1М водным гидроксидом натрия (40 мл) и отделили органическую фазу. Водную фазу экстрагировали дихлорметаном (2 × 30 мл), а органические фазы объединили. После высушивания над MgSO_4 летучие вещества удалили в вакууме, получив 4-(2-хлорэтил)-2,2-диметилморфолин (1,45 г, 94%).

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3); 3,73 (2H, dd), 3,55 (2H, t), 2,64 (2H, t), 2,43 (2H, dd), 2,25 (2H, s), 1,24 (6H, s).



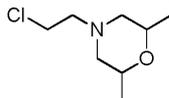
2-(2,2-диметилморфолино)этилметил фумарат 28 был синтезирован из 4-(2-хлорэтил)-2,2-диметилморфолина в соответствии с общей методикой 5 (0,71 г, 93%).

4-(2-хлорэтил)-2,2-диметилморфолин был преобразован в 4-(2-хлорэтил)-2,2-диметилморфолин гидрохлорид в соответствии с общей методикой 2 (0,69 г, 87%).

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3); 6,85 (1H, d), 6,77 (1H, d), 4,52-4,47 (2H, m), 3,93-3,85 (2H, m), 3,70 (3H, s), 3,48-3,43 (2H, m), 3,32-3,00 (4H, m), 1,24 (6H, s).

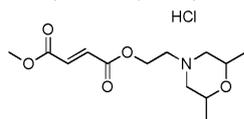
m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 272,2$

2-(2,6-диметилморфолино)этилметил фумарата гидрохлорид (29)



К раствору 2,6-диметилморфолина (1,0 г, 9,0 ммоль) в дихлорметане (40 мл) добавили хлорацетальдегид (50% в воде, 1,02 мл, 13,5 ммоль) и уксусную кислоту (0,75 мл, 13,5 ммоль), а затем триацетоксиборогидрид натрия (2,8г, 13,5 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 4 ч, разбавили дихлорметаном (20 мл) и промыли насыщенным водным гидрокарбонатом натрия (30 мл). Органическую фазу отделили, высушили над (MgSO_4), летучие вещества удалили в вакууме. Остаток дополнительно очистили с помощью хроматографии на силикагеле, элюируя гептаны/этилацетат (1:1) с получением 4-(2-хлорэтил)-2,6-диметилморфолин (0,44 г, 30%).

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3); 3,75-3,62 (2H, m), 3,58 (2H, t), 2,65-2,79 (4H, m), 1,83 (2H,t), 1,15 (6H,d).

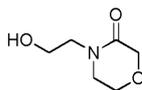


2-(2,6-диметилморфолино)этилметил фумарат 29 был синтезирован из 4-(2-хлорэтил)-2,6-диметилморфолина в соответствии с общей методикой 5 (0,54 г, 71%).

2-(2,6-диметилморфолино)этилметил фумарат был преобразован в 2-(2,6-диметилморфолино)этилметил фумарата гидрохлорид в соответствии с общей методикой 2 (0,19 г, 64%).

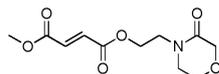
^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3); 6,83 (1H, d), 6,75 (1H, d), 4,47-4,43 (2H, m), 3,93-3,82 (2H, m), 3,67 (3H, s), 3,46-3,40 (2H, m), 2,72 (2H, t), 1,10 (6H, d). m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 272,2$

Метил (2-(3-оксоморфолино)этил) фумарат (30)



Смесь трет-бутоксид калия (5,9 г, 52,3 ммоль) и толуола (50 мл) нагревали при 75°C в течение 30 мин, а затем добавили диэтанолламин (5,0 г, 47,6 ммоль). Реакционную смесь дополнительно нагревали 30 мин, а затем добавили метилхлорацетат (4,4 мл, 50,0 ммоль). После 2 ч дополнительного нагревания реакционную смесь разбавили метанолом (21 мл) и охладили до комнатной температуры. Реакционную смесь профильтровали, промыли толуолом и выпарили маточный раствор. Остаток дополнительно очистили с помощью колоночной флЭН-хроматографии на силикагеле, получив 4-(2-гидроксиэтил)морфолин-3-он (0,65 г, 9%).

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3); 4,19 (2H, s), 3,89 (2H, t), 3,81 (2H, t), 3,57 (2H, t), 3,48 (2H, t), 2,89 (1H, s).

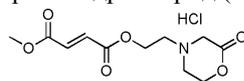


Метил-(2-(3-оксоморфолино)этил) фумарат 30 был синтезирован из 4-(2-гидроксиэтил)морфолин-3-она в соответствии с общей методикой 1 (0,71 г, 62%).

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO); 6,72 (2H, s), 4,28 (2H, t), 3,98 (2H, s), 3,77 (2H, t), 3,71 (3H, t), 3,59 (2H, t), 3,38 (2H, t).

m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 258,1$

Метил (2-(2-оксоморфолино)этил) фумарата гидрохлорид (31)



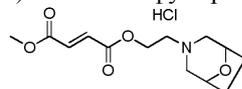
Метил (2-(2-оксоморфолино)этил) фумарат 31 был синтезирован из 4-(2-гидроксиэтил)морфолин-2-она в соответствии с общей методикой 1 (0,53 г, 34%).

Метил (2-(2-оксоморфолино)этил) фумарат был преобразован в метил (2-(2-оксоморфолино)этил) фумарата гидрохлорид в соответствии с общей методикой 2 (0,20 г, 34%).

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO); 3,75 (2H, s), 4,29-4,23 (4H, m), 3,71 (3H, s), 3,34 (2H, s), 2,73 (2H, t), 2,68 (2H, t).

m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 258,15$

2-(8-Окса-3-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)этилметил фумарата гидрохлорид (32)



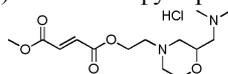
2-(8-Окса-3-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)этилметил фумарат 32 был синтезирован из 3-(2-хлорэтил)-8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октана в соответствии с общей методикой 5 (0,25 г, 50%).

2-(8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)этилметил фумарат был преобразован в 2-(8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)этилметил фумарата гидрохлорид в соответствии с общей методикой 2 (0,20 г, 73%).

^1H ЯМР (300 МГц, D_2O); 6,82 (1H, d), 6,75 (1H, d), 4,52-4,42 (4H, m), 3,69 (3H, s), 3,45-3,37 (4H, m), 3,26-3,19 (2H, m), 2,10-1,85 (4H, m).

m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 270,0$

2-(2-((Диметиламино)метил)морфолино)этилметил фумарата гидрохлорид (33)



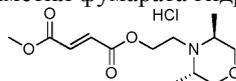
2-(2-((Диметиламино)метил)морфолино)этилметил фумарат 33 был синтезирован из 1-(4-(2-хлорэтил)морфолин-2-ил)-N,N-диметилметанамина в соответствии с общей методикой 5 (0,17 г, 16%).

2-(2-((Диметиламино)метил)морфолино)этилметил фумарат был преобразован в 2-(2-((диметиламино)метил)морфолино)этилметил фумарата гидрохлорид в соответствии с общей методикой 2 (0,17 г, 95%).

^1H ЯМР (300 МГц, D_2O); 6,84 (1H, d), 6,77 (1H, d), 4,50-4,45 (2H, m), 4,21-4,06 (2H, m), 3,87-3,77 (1H, m), 3,68 (3H, s), 3,56-3,47 (2H, m), 3,25-3,09 (3H, m), 2,94 (1H, dd), 2,81 (6H, bs).

m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 301,2$

2-((3S,5S)-3,5-Диметилморфолино)этилметил фумарата гидрохлорид (34)



2-((3S,5S)-3,5-Диметилморфолино)этилметил фумарат 34 был синтезирован из (3S,5S)-4-(2-хлорэтил)-3,5-диметилморфолина в соответствии с общей методикой 5 (0,11 г, 25%).

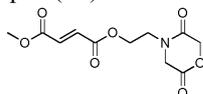
2-((3S,5S)-3,5-Диметилморфолино)этилметил фумарат был преобразован в 2-((3S,5S)-3,5-диметилморфолино)этил-метил фумарата гидрохлорид в соответствии с общей методикой 2 (0,08 г,

68%).

^1H ЯМР (300 МГц, D_2O); 7,15-7,00 (2H, m), 4,77-4,70 (2H, m), 4,20-4,08 (2H, m), 4,01-3,85 (8H, m), 3,68-3,58 (1H, m).

m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 272,3$

2-(2,5-Диоксоморфолино)этилметил фумарат (35)

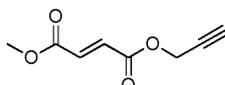


2-(2,5-Диоксоморфолино)этилметил фумарат 35 был синтезирован из 4-(2-гидроксиэтил)морфолин-2,5-диона в соответствии с общей методикой 1 (0,27 г, 65%).

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO); 6,75 (1H, d), 6,71 (1H, d), 4,72 (2H, s), 4,30 (2H, s), 4,26 (2H, t), 3,72 (3H, s), 3,60 (2H, t).

m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 272,2$

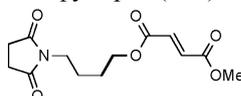
Метил-проп-2-ин-1-ил фумарат (131)



Метил проп-2-ин-1-ил фумарат 131 был синтезирован из пропаргилового спирта в соответствии с общей методикой 1 (0,51 г, 68%).

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO); 6,85-6,70 (2H, m), 4,81 (2H, d), 3,72 (3H, s), 3,60 (1H, t).

4-(2,5-Диоксопирролидин-1-ил)бутилметил фумарат (132)

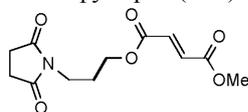


4-(2,5-Диоксопирролидин-1-ил)бутил метил фумарат 132 был синтезирован из 1-(4-гидроксибутил)пирролидин-2,5-дион в соответствии с общей методикой 1 (0,77 г, 79%).

^1H ЯМР (300 МГц, MeOD); 6,81-6,79 (2H, m), 4,20 (2H, t), 3,78 (3H, s), 3,50 (2H, t), 2,67 (4H, s), 1,71-1,62 (4H, m).

m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 284,2$

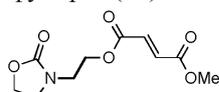
3-(2,5-Диоксопирролидин-1-ил)пропилметил фумарат (133)



3-(2,5-Диоксопирролидин-1-ил)пропил-метил фумарат 133 был синтезирован из 1-(3-гидроксипропил)пирролидин-2,5-диона в соответствии с общей методикой 1 (0,64 г, 69%).

^1H ЯМР (300 МГц, MeOD); 6,82 (2H, s), 4,17 (2H, t), 3,79 (3H, s), 3,59 (2H, t), 2,67 (4H, s), 1,95 (2H, dt). m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 270,2$

Метил (2-(2-оксооксазолидин-3-ил)этил) фумарат (39)

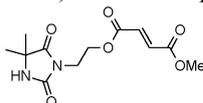


Метил (2-(2-оксооксазолидин-3-ил)этил) фумарат 39 был синтезирован из 3-(2-гидроксиэтил)оксазолидин-2-она в соответствии с общей методикой 1 (0,77 г, 92%).

^1H ЯМР (300 МГц, MeOD); 6,82 (2H, s), 4,39-4,30 (4H, m), 3,78 (3H, s), 3,72-3,67 (2H, m), 3,58-3,54 (2H, m).

m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 244,2$

2-(4,4-Диметил-2,5-диоксоимидазолидин-1-ил)этилметил фумарат (42)

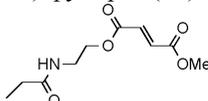


2-(4,4-Диметил-2,5-диоксоимидазолидин-1-ил)этилметил фумарат 42 был синтезирован из 3-(2-гидроксиэтил)-5,5-диметилимидазолидин-2,4-диона в соответствии с общей методикой 1 (0,33 г, 33%).

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3); 6,82 (2H, s), 5,50 (NH), 4,40 (2H, t), 3,86-3,76 (5H, m), 1,43 (6H, s).

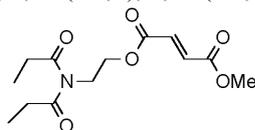
m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 285,2$

Метил (2-(N-пропионилпропионамидо)этил) фумарат (42)



Метил-(2-пропионамидоэтил) фумарат 41 был синтезирован из N-(2-гидроксиэтил)пропионамида в соответствии с общей методикой 1 (1,7 г, 96%).

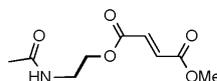
^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3); 6,87 (2H, s), 4,29 (2H, t), 3,81 (3H, s), 3,58 (2H, q), 2,21 (2H, q), 1,15 (3H, t).



Смесь метил (2-пропионамидоэтил) фумарата (1,7 г, 7,4 ммоль), пропионового ангидрида (36 мл) и пропионата натрия (1,0 г, 10,4 ммоль) нагревали при 150°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охладил, концентрировал до 1/3 объема, а затем загрузили на колонку и элюировали 0-20% этилацетат/дихлорметаном. Продукты, содержащие фракции объединили, выпарили и повторно очистили с помощью флэш-хроматографии на силикагеле, элюируя 10-50% этилацетат/гептаны с получением метил (2-(N-пропионилпропионамидоэтил) фумарата 42 (0,18 г, 21%).

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3); 6,83-6,82 (2H, m), 4,34 (2H, t), 4,01 (2H, t), 3,81 (3H, s), 2,75 (4H, q), 1,16 (6H, t).

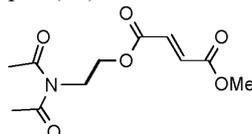
2-ацетамидоэтилметил фумарат (43)



2-Ацетамидоэтилметил фумарат был синтезирован из N-(2-гидроксиэтил)ацетамида 43 в соответствии с общей методикой 1 (0,23 г, 70%).

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3); 6,87 (2H, s), 5,80 (NH), 4,29 (2H, t), 3,81 (3H, s), 3,57 (2H, q), 2,00 (3H, s). m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 216,14$

2-(N-Ацетилацетамидо)этилметил фумарат (44)

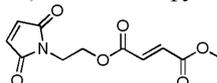


Смесь 2-ацетамидоэтилметил фумарат (0,62 г, 2,9 ммоль), уксусный ангидрид (15 мл) и ацетат натрия (0,33 г, 4,0 ммоль) нагревали с обратным холодильником в течение 20 ч. Реакционную смесь выпарили, а остаток суспендировали в дихлорметане.

Супернатант загрузили на колонку и элюировали 0-20% этилацетатом/дихлорметаном с получением 2-(N-ацетилацетамидо)этилметил фумарата 44 (0,36 г, 48%).

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3); 6,87 (1H, d), 6,82 (1H, d), 4,36 (2H, d), 4,00 (2H, d), 3,81 (3H, s), 2,44 (3H, s).

2-(2,5-Диоксо-2,5-дигидро-1H-пиррол-1-ил)этилметил фумарат (55)



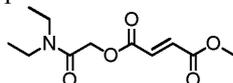
К суспензии монометил фумарата (ММФ) (1,0 эквивалент) в дихлорметане (11 мл на г ММФ) добавили диизопропилэтиламин (3 экв.), нужный спирт (1,02 экв.) и N,N,N',N'-тетраметил-O-(1H-бензотриазол-1-ил)урионий тетрафторборат (1,5 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение 1-18 ч при 10°C. Реакционную смесь гасили 1M хлористоводородной кислотой (0,6 мл/мл DCM). Органический слой промыли 10% (вес./вес.) водным раствором бикарбоната натрия (0,6 мл/мл DCM), а затем 37% (вес./вес.) раствором хлорида натрия (0,6 мл/мл DCM). Органический слой высушили над сульфатом натрия, профильтровали, чтобы удалить высушивающее вещество, затем раствор поместили на силикагелевую пробку (~6 г силикагеля/г ММФ) и промывали пробку DCM до тех пор, пока продукт больше не элюировался. ~80% DCM удалили под уменьшенным давлением при 30°C, после этого добавили 25 мл МТВЕ/г ММФ и дополнительно концентрировали раствор при 30°C до того, как оставалось ~10 мл/г ММФ. Полученную суспензию охлаждали до 5°C по меньшей мере в течение 1 ч и затем полученные твердые вещества собрали фильтрованием с получением искомого ММФ эфира пролекарства (2,4 г, 67%).

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 6,82 (d, J=2,8 Hz, 2H), 6,74 (s, 2H), 4,36 (t, J=5,3 Hz, 2H), 3,86 (t, J=5,3 Hz, 2H), 3,81 (s, 3H).

m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 254,2$.

Эталонное соединение А.

2-(диэтиламино)-2-оксоэтилметил фумарат



2-(диэтиламино)-2-оксоэтилметил фумарат был синтезирован в соответствии с общей методикой 3 и соответствовал опубликованным данным в патенте США № 8148414.

Пример 2. Химическая стабильность в воде некоторых соединений

Приготовили стоковые растворы соединений в ацетонитриле или ацетонитриле/метаноле 20 мг/мл и 20 мкл, добавили в 3 мл фосфатного буфера (100 мМ) и инкубировали при 37°C. Аликвоты (50 мкл) отбирали в разные временные точки и разбавили в 20 раз формиатом аммония (рН 3,5)/ацетонитрилом. Разбавленные образцы анализировали с помощью HPLC. Площади пика, соответствующие соединениям нанесли на график в зависимости от времени, и данные приводили в соответствие с моноэкспоненциальным распадом первого порядка и определяли константу скорости и период полувыведения (табл. 3). В некоторых случаях, когда период полувыведения является слишком длинным (>360 мин), вычисленное значение периода полувыведения указано с использованием начального уклона при низкой конверсии (<10%).

Таблица 3

Соединение	рН 8 (t ½, мин)
1	15
4	45
6	2,0
7	26,0
8	36,0
9	7,0
10	67,0
11	>240
12	396
19	6,0
20	5,0
Эталонное соединение А	120

Стоковые растворы соединений в ацетонитриле или ацетонитриле/MeOH были приготовлены в концентрации 0,05М. Аликвоту 0,010 мл стокового раствора добавляли в 1 мл 50 мМ фосфатного буфера рН 8 и инкубировали при 37°C. Как правило, аликвоты (0,010 мл) отбирали в разные временные точки и немедленно инжестировали в HPLC с использованием УФ-детектирования (211 нм). Соответствующие соединениям площади пика нанесли на график в зависимости от времени, данные привели в соответствие с моноэкспоненциальным распадом первого порядка, константу скорости и период полувыведения определяли из уклона (табл. 4).

Таблица 4

Соединение	рН 8 (t ½, мин)
1	15
4	30

6	2
19	117
26	129
27	37
28	<10
29	<10
30	229
31	26
32	13
33	115
35	
39	183
40	203
42	158
43	177,5
44	145
131	96
133	246

Пример 3. Оценка химической стабильности в воде с помощью ЯМР

Химический гидролиз сопровождался растворением сложного эфира в забуференном фосфатом D₂O (pH 7,9) в ЯМР трубке, при нагревании ЯМР трубки до 37°C, проводили периодическую регистрацию спектров. Эти различные виды, образующиеся при гидролизе диэфиров, регистрировались в течение некоторого времени (см. фиг. 1-5).

Пример 4. Доставка MMF у крыс после перорального введения пролекарств.

Крыс приобретали коммерческим путем и предварительно вставляли канюлю в их яремную вену. Животные были в сознании во время эксперимента. Животных не кормили в течение ночи и в течение 4 часов после дозирования пролекарства.

Образцы крови (0,25 мл/образец) собирали у всех животных в разные моменты времени вплоть до 24 часов после дозирования в пробирки, содержащие фторид натрия/натрий EDTA. Для получения плазмы образцы центрифугировали. Образцы плазмы переносили в простые пробирки и хранили при температуре -70°C или ниже до проведения анализа.

Чтобы приготовить аналитические стандарты 20 мкл стандартной крысиной плазмы гасили 60 мкл внутреннего стандарта. Пробирки с образцами откручивали на вортексе в течение, по меньшей мере, 1 мин и затем центрифугировали при 3000 об/мин в течение 10 мин. Затем 50 мкл супернатанта перенесли в 96-луночные платы, содержащие 100 мкл воды для исследования с помощью LC-MS-MS.

LC-MS/MS анализ проводили с помощью прибора API 4000, снабженного HPLC и автоматическим дозатором. Использовали следующие условия для HPLC колонки: HPLC колонка: Waters Atlantis T3; скорость потока 0.5 мл/мин; время пробега 5 мин; мобильная фаза А: 0,1% муравьиная кислота в воде; мобильная фаза В: 0,1% муравьиная кислота в ацетонитриле (ACN); градиент: 98% А/2% В за 0,0 мин; 98% А/2% В за 1 мин; 5% А/95% В за 3 мин; 5% А/95% В за 3,75 мин; 97% А/3% В за 4 мин; и 98% А/2% В за 5,0 мин. MMF контролировали в режиме определения положительных ионов.

MMF, DMF или MMF пролекарство вводили взрослым самцам крыс Sprague-Dawley (около 250г) перорально через зонд (группы от двух до шести крыс). Животные были в сознании во время эксперимента. MMF, DMF или MMF пролекарство вводили в водном растворе 0,5% гидроксипропилметилцеллюлозы (HPMC), 0,02% полисорбата 80 и 20 mM цитратного буфера (pH 5) в дозе 10 мг-экв. MMF на кг веса тела.

Процент абсолютной биодоступности (F%) MMF определяли путем сравнения площади под кривой зависимости MMF концентрации от времени (AUC) после перорального введения MMF, DMF или MMF пролекарства с AUC на кривой зависимости MMF концентрации от времени после внутривенного введения MMF, исходя из нормализованной дозы.

MMF пролекарства при пероральном введении крысам в дозе 10 мг/кг MMF-экв. в водном раство-

рителе демонстрировали абсолютную пероральную биодоступность (относительно IV) в пределах примерно от 3 до 96% (см. табл. 5 и 6). Табл. 5 и 6 показывают результаты двух независимых исследований.

Таблица 5

Соединение №	Процент абсолютной биодоступности (F%)
MMF	43%
DMF	53%
4	3%
10	73%

Таблица 6

Соединение №	Процент абсолютной биодоступности (F%)
MMF	69,6
DMF	69,6
132	60,3
40	70,4
39	91,4
11	71,4

Пример 5. Доставка MMF у собак после перорального введения пролекарств

Самцов собак породы бигль получили из испытательной колонии неаборигенных видов животных. Все животные голодали в течение ночи до введения дозировки.

Пероральные дозировки вводили через зонд. Трубку зонда промывали 10 мл воды перед извлечением.

Всех животных обследовали во время введения доз и при каждом плановом сборе образцов. Регистровали все нарушения.

Образцы крови собирали в пробирки с фтористым натрием/Na₂ЕБТА и хранили на водном льду в течение 30 мин до центрифугирования с целью получения плазмы (300 об/мин при 5°C). Все образцы плазмы перенесли в отдельные 96-луночные платы (стандартные калибровочные кюветы) и хранили при -80°C до проведения исследования концентрации с помощью LC/MS/MS с использованием RGA 3 анализа.

Процедура экстракции:

Примечание: Оттаивали образцы для тестирования при 4°C. (Держали на льду на столе).

1. Помещали аликвоты 20 мкл исследуемого образца, стандарта и QC образцы в меченые 96-луночные платы.

2. Добавили 120 мкл соответствующего внутреннего стандартного раствора (125 нг/мл эмбриональных мышинных фибробластов (MEF)) в каждую пробирку, за исключением двойного бланка (холодной пробы), к которому добавили 120 мкл подходящего ацетонитрила:FA (100:1).

3. Закупоривали и откручивали на вортексе в течение одной минуты.

4. Центрифугировали при 3000 об/мин в течение 10 мин.

5. Переносили 100 мкл супернатанта в чистый 96-луночный планшет, содержащий 100 мкл воды.

6. Закупоривали и аккуратно откручивали на вортексе в течение 2 мин. Процент абсолютной биодоступности (F%) MMF определяли путем сравнения площади под кривой зависимости MMF концентрации от времени (AUC) после перорального введения MMF пролекарства с площадью под кривой зависимости MMF концентрации от времени (AUC) после внутривенного введения MMF, исходя из нормализованной дозы.

MMF пролекарства при пероральном введении собакам в дозе 10 мг/кг MMF-эквивалентов в водном растворителе демонстрировали абсолютную пероральную биодоступность (относительно IV) в пределах примерно от 31 до 78% (см. таблицу 7).

Таблица 7

Соединение №	Процент абсолютной биодоступности (F%)
10	31%

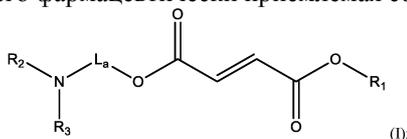
Пример 6. Физическая стабильность пролекарств и DMF в кристаллической форме.

Физическую стабильность соединений настоящего изобретения и DMF измеряли с помощью термogravиметрического анализа (TGA). Фигура 6 показывает график потери веса при 60°C в зависимости от времени для соединения 14 (12,15 мг), без изменений, и DMF (18,40 мг), ~100% потеря веса меньше чем за 4 ч. Эти данные показывают, что DMF подвергается сублимации, тогда как соединение 14 является

физически стабильным при аналогичных условиях.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль



в которой

R₁ представляет собой метил;

L_a представляет собой незамещенный C₂-C₆ алкильный линкер;

R₂ представляет собой C₁-C₆ алкил, C₆-C₁₀ арил, C₃-C₁₀ карбоцикл, или гетероарил, содержащий одно 6-членное кольцо и 1-4 N атомов, при этом алкильные, арильные, карбоциклические, или гетероарильные группы могут быть незамещенными или независимо замещенными один или более раз C₁-C₃-алкилом, O(C₁-C₄алкилом), карбонилем, NH₂, N(H)(C₁-C₆ алкилом), N(C₁-C₆ алкил)₂, SO₂H, SO₂(C₁-C₆алкилом), CO₂H или CN; и

R₃ представляет собой H, C₁-C₆ алкил, C₆-C₁₀ арил, C₃-C₁₀ карбоцикл, или гетероарил, содержащий одно 6-членное кольцо и 1-4 N атомов, при этом алкильные, арильные, карбоциклические, или гетероарильные группы могут быть незамещенными или независимо замещенными один или более раз C₁-C₃-алкилом, O(C₁-C₄ алкилом), карбонилем, NH₂, N(H)(C₁-C₆ алкилом), N(C₁-C₆ алкил)₂, SO₂H, SO₂(C₁-C₆ алкилом), CO₂H или CN;

или альтернативно, R₂ и R₃, вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероарил, содержащий одно или два 5- или 6-членных кольца и 1-4 гетероатома, выбранных из N, O и S;

при этом гетероарил может быть незамещенным или замещенным один или более раз C₁-C₆ алкилом.

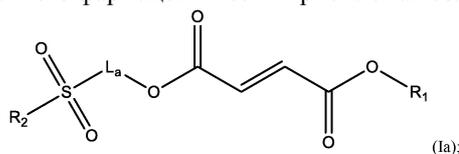
2. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п.1, в котором L_a представляет собой незамещенный C₂ алкильный линкер.

3. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п.1 или 2, в котором R₂ и R₃, вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют незамещенный гетероарил, содержащий одно или два 5- или 6-членных кольца и 1-4 гетероатома, где гетероатом в каждом случае независимо представляет собой N, O и S.

4. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п.1 или 2, в котором R₂ представляет собой C₁-C₆ алкил, C₆-C₁₀ арил или C₃-C₁₀ карбоцикл и R₃ представляет собой H, C₁-C₆ алкил C₆-C₁₀ арил или C₃-C₁₀ карбоцикл.

5. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому одному из пп.1, 2 или 4, в котором R₂ представляет собой C₁-C₆ алкил или C₆-C₁₀ арил и R₃ представляет собой H, C₁-C₆ алкил или C₆-C₁₀ арил.

6. Соединение формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль



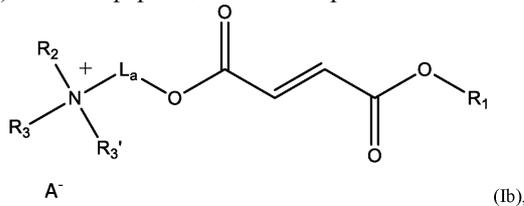
в которой

R₁ представляет собой метил;

L_a представляет собой незамещенный C₁-C₆ алкильный линкер и

R₂ представляет собой незамещенный C₁-C₆ алкил.

7. Соединение формулы (Ib) или его фармацевтически приемлемая соль



в которой

A⁻ представляет собой фармацевтически приемлемый анион;

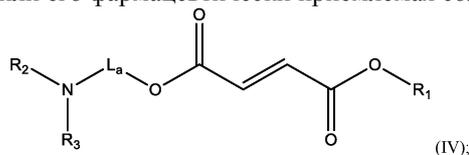
R₁ представляет собой метил;

L_a представляет собой незамещенный C₂ алкильный линкер;

R₃' представляет собой незамещенный C₁-C₆ алкил и

R₂ и R₃ представляют собой каждый независимо незамещенный C₁-C₆ алкил.

8. Соединение формулы (IV) или его фармацевтически приемлемая соль



в которой

R_1 представляет собой метил;

L_a представляет собой незамещенный C_2 - C_6 алкильный линкер;

R_2 и R_3 представляют собой каждый, независимо, H, незамещенный ацил, $NR_{14}R_{15}$, $C(S)R_{11}$, $C(S)SR_{11}$, $C(S)NR_{11}R_{12}$, $C(S)NR_{11}NR_{13}R_{14}$, $C(NR_{13})NR_{11}R_{12}$, незамещенный C_1 - C_6 алкил, незамещенный C_6 - C_{10} арил или незамещенный C_3 - C_{10} карбоцикл;

R_{11} и R_{12} представляют собой каждый, независимо, H, незамещенный C_1 - C_6 алкил или незамещенный C_6 - C_{10} арил;

R_{13} представляет собой незамещенный C_1 - C_6 алкил и

R_{14} и R_{15} представляют собой каждый независимо H, незамещенный ацил или незамещенный C_1 - C_6 алкил;

где по меньшей мере один из R_2 и R_3 представляет собой незамещенный ацил, $NR_{14}R_{15}$, $C(S)R_{11}$, $C(S)SR_{11}$, $C(S)NR_{11}R_{12}$, $C(S)NR_{11}NR_{13}R_{14}$ или $C(NR_{13})NR_{11}R_{12}$.

9. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п.8, в котором

L_a представляет собой незамещенный C_2 - C_4 алкильный линкер и

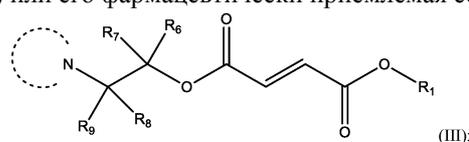
один из R_2 и R_3 представляет собой $C(S)NH$ фенил, или $C(NH)NH_2$.

10. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п.8, в котором

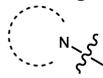
L_a представляет собой незамещенный C_2 - C_4 алкильный линкер и

R_2 представляет собой незамещенный ацил.

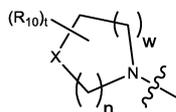
11. Соединение формулы (III) или его фармацевтически приемлемая соль



в которой R_1 представляет собой метил;



представляет собой



X представляет собой S или SO_2 ;

n представляет собой 1 или 2;

w представляет собой 1;

t представляет собой 0, 2 или 4;

R_6 , R_7 , R_8 и R_9 представляют собой каждый H и

каждый R_{10} представляет собой H;

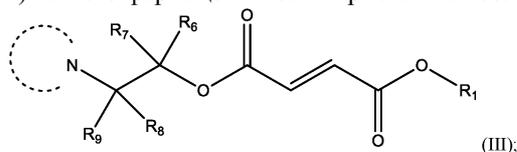
или, альтернативно, два R_{10} , присоединенные к одному и тому же атому углерода, вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют карбонил.

12. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п.11, в котором n представляет собой 2.

13. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п.11 или 12, в котором t представляет собой 0.

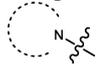
14. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому одному из пп.11-12, в котором t представляет собой 2.

15. Соединение формулы (III) или его фармацевтически приемлемая соль

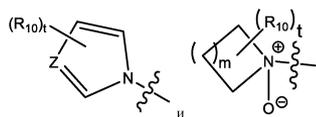


в которой

R_1 представляет собой метил;



выбирают из группы, состоящей из



Z представляет собой C или N;

m представляет собой 2 или 3;

t представляет собой 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10;

R_6 , R_7 , R_8 и R_9 представляют собой каждый независимо H или незамещенный C_1 - C_6 алкил и

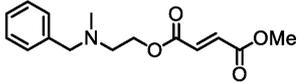
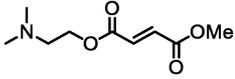
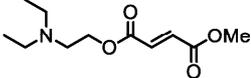
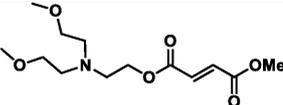
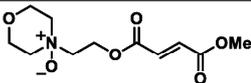
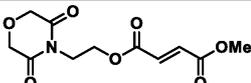
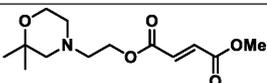
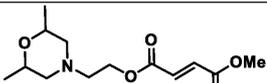
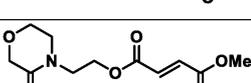
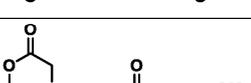
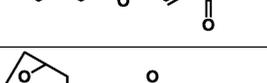
каждый R_{10} представляет собой независимо H, галоген или незамещенный C_1 - C_6 алкил;

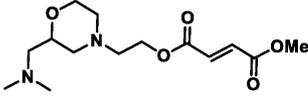
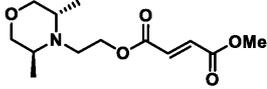
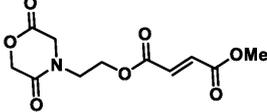
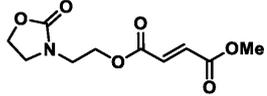
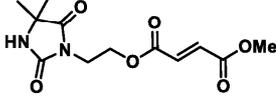
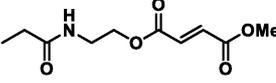
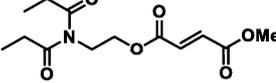
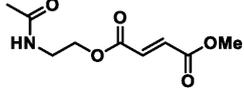
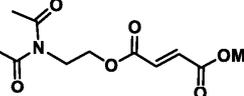
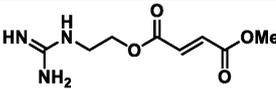
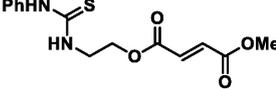
или, альтернативно, два R_{10} , присоединенные к одному и тому же атому углерода, вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют карбонил или незамещенный C_3 - C_{10} карбоцикл;

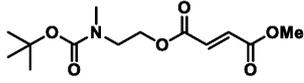
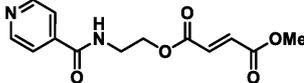
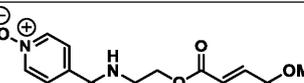
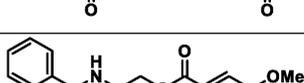
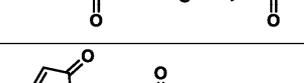
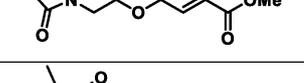
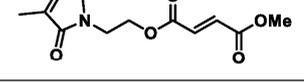
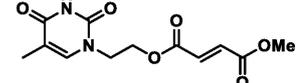
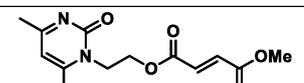
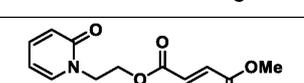
или, альтернативно, два R_{10} , присоединенные к разным атомам, вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют незамещенный C_3 - C_{10} карбоцикл.

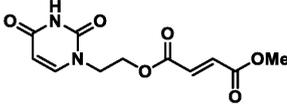
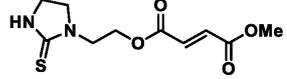
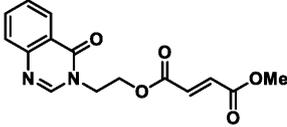
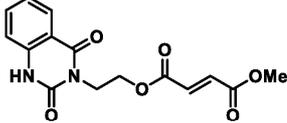
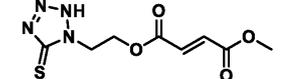
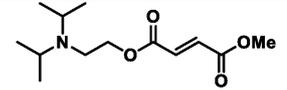
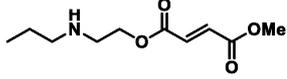
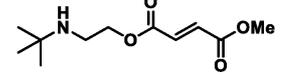
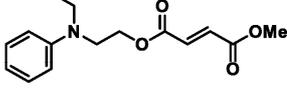
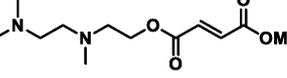
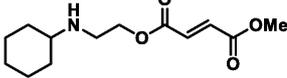
16. Соединение, выбранное из группы, состоящей из

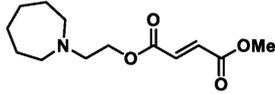
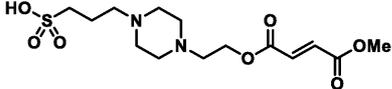
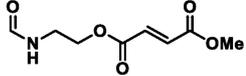
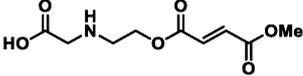
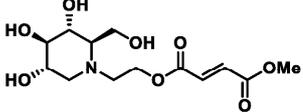
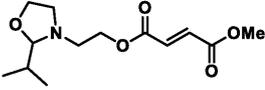
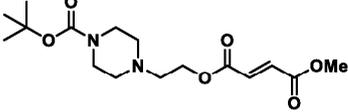
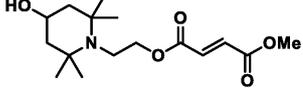
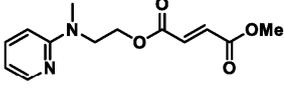
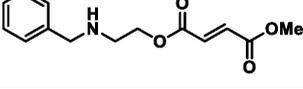
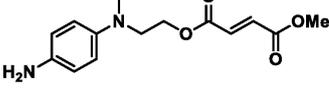
1	
2	
3	
6	
7	
8	
9	
10	
11	
12	

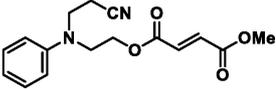
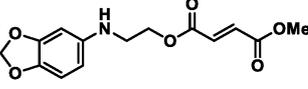
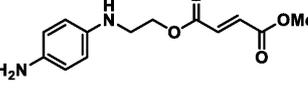
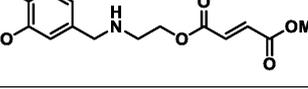
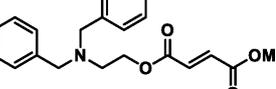
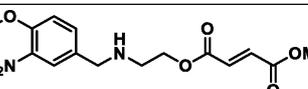
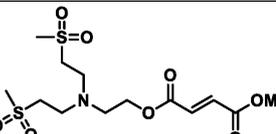
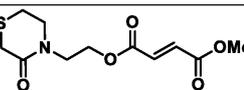
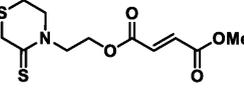
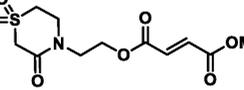
13	
19	
20	
25	
26	
27	
28	
29	
30	
31	
32	

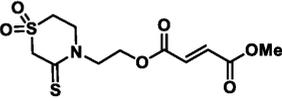
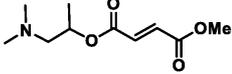
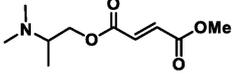
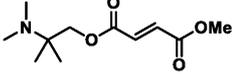
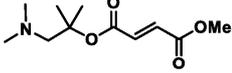
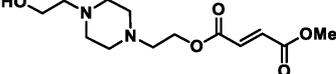
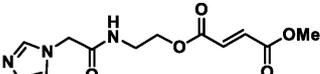
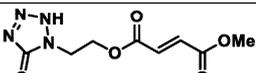
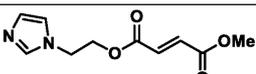
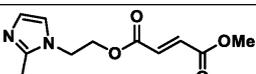
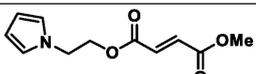
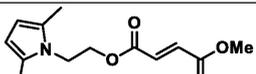
33	
34	
35	
39	
40	
41	
42	
43	
44	
45	
46	

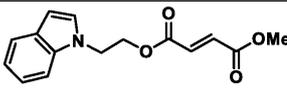
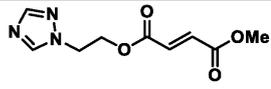
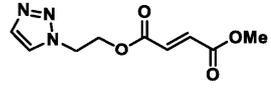
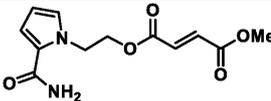
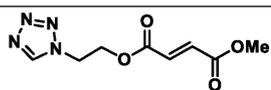
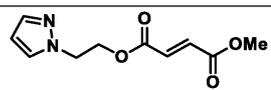
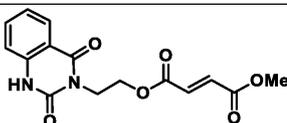
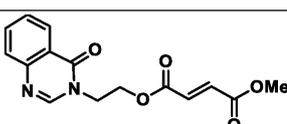
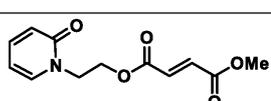
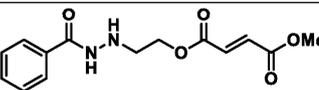
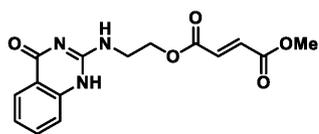
47	
49	
50	
51	
52	
55	
57	
58	
59	
60	
61	

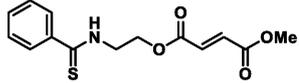
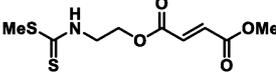
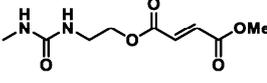
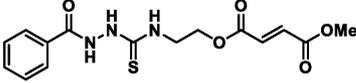
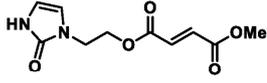
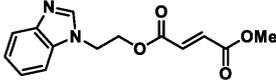
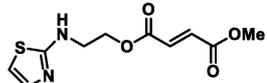
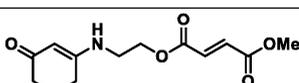
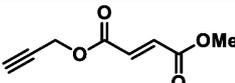
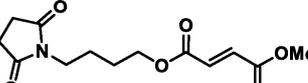
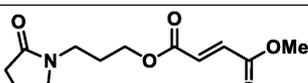
62	
64	
66	
67	
68	
69	
70	
71	
72	
73	
74	

75	
76	
77	
78	
79	
80	
81	
82	
83	
84	
85	

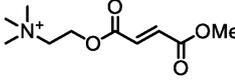
86	
87	
88	
89	
90	
91	
92	
93	
94	
95	

96	
98	
99	
100	
101	
102	
103	
106	
107	
108	
109	
110	

111	
112	
113	
114	
115	
116	
117	
118	
119	
120	
121	

122	
123	
124	
125	
126	
127	
128	
129	
131	
132	
133	

или его фармацевтически приемлемая соль; или соединение, которое представляет собой

4	 A ⁺
---	--

где A⁻ представляет собой фармацевтически приемлемый анион.

17. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение или его фармацевтически приемлемую соль, как определено в любом одном из пп.1-16, вместе с фармацевтически приемлемым разбавителем или носителем для изготовления лекарственного средства для лечения неврологического заболевания.

18. Фармацевтическая композиция по п.17, где неврологическое заболевание представляет собой рассеянный склероз.

19. Фармацевтическая композиция по п.17, где неврологическое заболевание представляет собой рецидивирующе-ремиттирующий рассеянный склероз.

20. Способ лечения неврологического заболевания путем введения нуждающемуся в этом субъекту терапевтически эффективного количества соединения или его фармацевтически приемлемой соли, как определено в любом одном из пп.1-16.

21. Способ по п.20, где неврологическое заболевание представляет собой рассеянный склероз.

22. Способ по п.20 или 21, где неврологическое заболевание представляет собой рецидивирующе-ремиттирующий рассеянный склероз.

23. Способ по любому одному из пп.20-22, где соединение представляет собой фармацевтически приемлемую соль.

24. Применение соединения или его фармацевтически приемлемой соли, как определено в любом

одном из пп.1-16, для лечения неврологического заболевания.

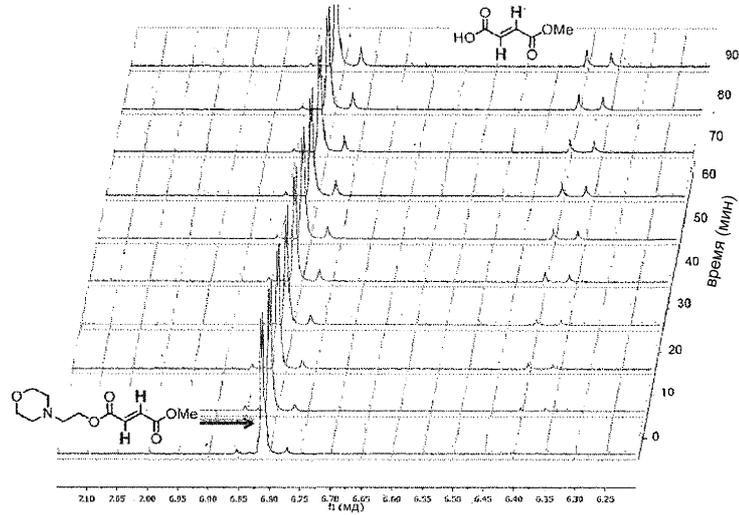
25. Применение по п.24, где неврологическое заболевание представляет собой рассеянный склероз.

26. Применение по п.24, где неврологическое заболевание представляет собой рецидивирующе-ремиттирующий рассеянный склероз.

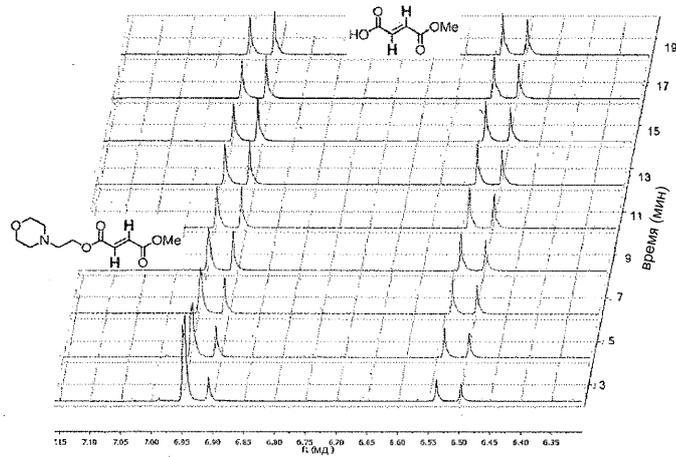
27. Применение соединения или его фармацевтически приемлемой соли, как определено в любом одном из пп.1-16, для изготовления лекарственного средства для лечения неврологического заболевания.

28. Применение по п.27, где неврологическое заболевание представляет собой рассеянный склероз.

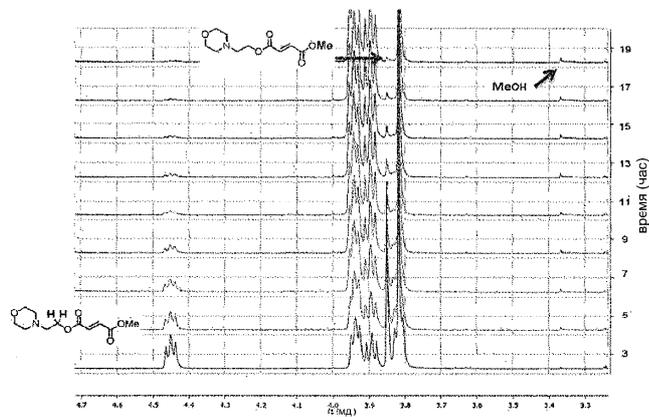
29. Применение по п.27, где неврологическое заболевание представляет собой рецидивирующе-ремиттирующий рассеянный склероз.



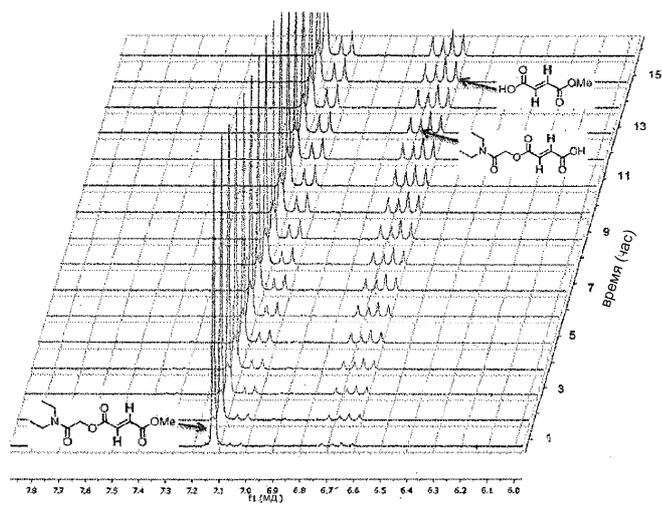
Фиг. 1



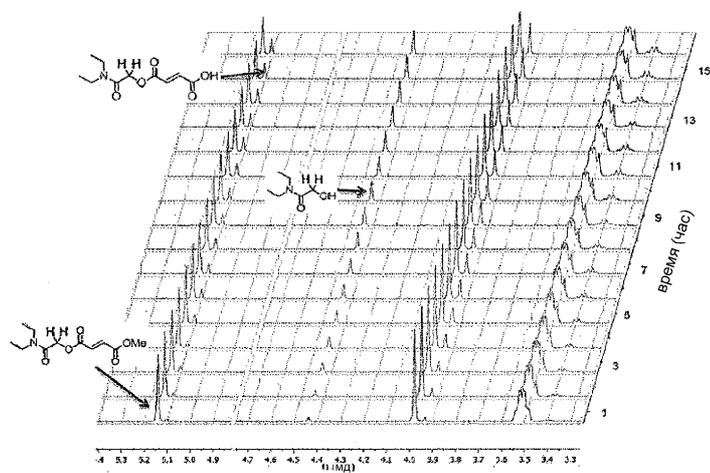
Фиг. 2



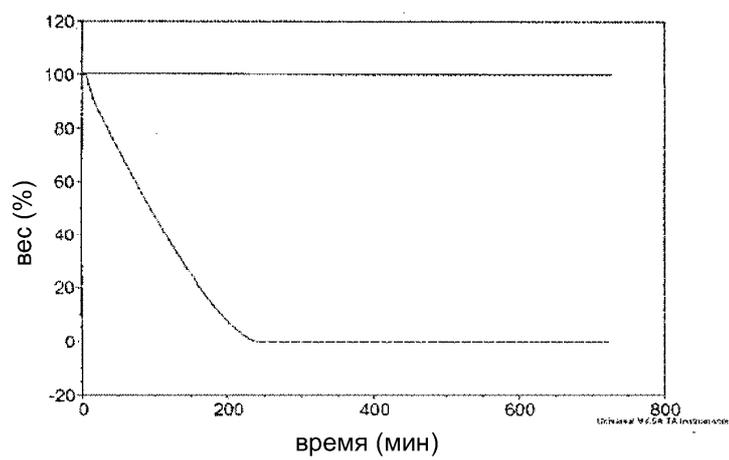
Фиг. 3



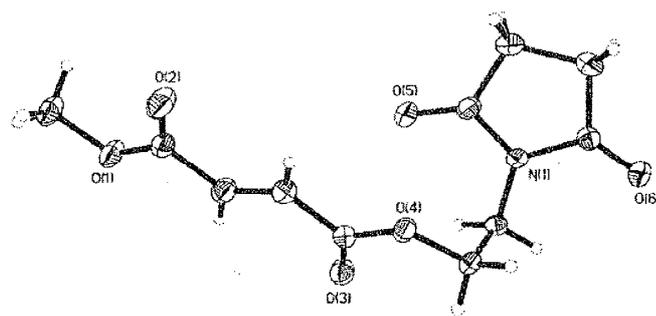
Фиг. 4



Фиг. 5



Фиг. 6



Фиг. 7