

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(11) 040698

(13) B1

## (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента

2022.07.18

(21) Номер заявки

201991189

(22) Дата подачи заявки

2014.03.14

(51) Int. Cl. C07D 413/04 (2006.01)  
C07D 417/04 (2006.01)  
C07D 491/107 (2006.01)  
C07D 487/04 (2006.01)  
C07D 487/20 (2006.01)  
A61K 31/519 (2006.01)  
A61K 31/506 (2006.01)  
A61P 1/16 (2006.01)  
A61P 1/18 (2006.01)  
A61P 3/10 (2006.01)  
A61P 7/00 (2006.01)  
A61P 7/06 (2006.01)  
A61P 13/10 (2006.01)  
A61P 19/04 (2006.01)  
A61P 27/04 (2006.01)  
A61P 27/00 (2006.01)  
A61P 1/06 (2006.01)

## (54) СТИМУЛЯТОРЫ sGC

(31) 61/790,637; 61/914,915

(32) 2013.03.15; 2013.12.11

(33) US

(43) 2020.03.31

(62) 201890641; 2014.03.14

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:

САЙКЛЕРИОН ТЕРАПЬЮТИКС,  
ИНК. (US)

(72) Изобретатель:

Накаи Такаси, Мур Джоел, Перл  
Николас Роберт, Ийенгар Раджеш Р.,  
Мермериан Ара, Им Г-Йоон Джамми,

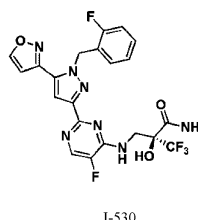
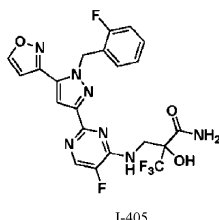
Ли Томас Вай-Хо, Хадсон Коллин,  
Ренни Глен Роберт, Джиля Лэй,  
Ренхауэ Пол Аллен, Барден Тимоти  
Клод, Юй Сян Й., Шеппек Джеймс  
Эдвард, Айер Картик, Дзунг Дзоон,  
Милн Джордж Тодд, Лонг Кимберли  
Кафадар, Карри Марк Г. (US)

(74) Представитель:

Медведев В.Н. (RU)

(56) WO-A1-2012003405  
WO-A1-2012064559  
EP-A1-0908456  
RU-C2-2180903

(57) Настоящее изобретение относится к соединениям формул I-405 и I-530 или их фармацевтически приемлемым солям,



которые являются стимуляторами растворимой гуанилатциклазы (sGC), фармацевтическим композициям, содержащим их, и их применению по отдельности или в комбинации с одним или несколькими дополнительными агентами для лечения и/или предупреждения различных заболеваний, в которых желательным может быть повышение концентрации оксида азота (NO) или повышение концентрации циклического гуанозинмонофосфата (cGMP).

040698 B1

040698 B1

### Область техники

Настоящее изобретение относится к стимуляторам растворимой гуанилатциклазы (sGC), фармацевтическим композициям, содержащим их, и их применению по отдельности или в комбинации с одним или несколькими дополнительными агентами для лечения и/или предупреждения различных заболеваний, в которых желательным может быть повышение концентрации оксид азота (NO) или повышение концентрации циклического гуанозинмонофосфата (cGMP).

### Уровень техники

Растворимая гуанилатциклаза (sGC) представляет собой основной рецептор для оксида азота (NO) *in vivo*. sGC может быть активирована посредством NO-зависимых и NO-независимых механизмов. В ответ на такую активацию sGC преобразует GTP во вторичный мессенджер, циклический GMP (cGMP). Повышенный уровень cGMP, в свою очередь, модулирует активность последующих эффекторов, включая протеинкиназы, фосфодиэстеразы (PDE) и ионные каналы.

В организме NO синтезируется из аргинина и кислорода различными ферментными синтазами оксида азота (NOS) и последовательным восстановлением неорганического нитрата. Идентифицированы три различные изоформы NOS: индуцируемая NOS (iNOS или NOS II), обнаруженная в активированных клетках макрофагов; конститутивная нейрональная NOS (nNOS или NOS I), которая участвует в нейротрансмиссии и долговременной потенциации; и конститутивная эндотелиальная NOS (eNOS или NOS III), которая регулирует релаксацию гладких мышц и кровяное давление.

Экспериментальные и клинические данные свидетельствуют о том, что снижение биодоступности и/или чувствительность к эндогенно продуцируемому NO способствует развитию сердечно-сосудистых, эндотелиальных, почечных и печеночных заболеваний, а также эректильной дисфункции и других половых расстройств (например, женского полового расстройства или вагинальной атрофии). В частности, сигнальный путь NO изменяется при сердечно-сосудистых заболеваниях, включая, например, системную и легочную гипертензию, сердечную недостаточность, стенокардию, инсульт, тромбоз и другие тромбоэмболические заболевания, заболевания периферических артерий, фиброз печени, легких или почек и атеросклероз.

Стимуляторы sGC также пригодны при лечении липидных расстройств, таких как, например, дислипидемия, гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия, сидостеролемия, жировая болезнь печени и гепатит.

Легочная гипертензия (PH) представляет собой заболевание, характеризующееся постоянным повышением кровяного давления в легочной сосудистой системе (легочной артерии, легочной вене и легочных капиллярах), что приводит к гипертрофии правого желудочка, приводящей, в конечном итоге, к недостаточности правого желудочка и смерти. При PH биологическая активность NO и других вазодилаторов, таких как простациклин, уменьшается, в то время как выработка эндогенных вазоконстрикторов, таких как эндотелин, увеличивается, что приводит к чрезмерному сужению сосудов легких. Стимуляторы sGC использовали для лечения PH, поскольку они способствуют релаксации гладкой мышцы, что приводит к вазодилатации.

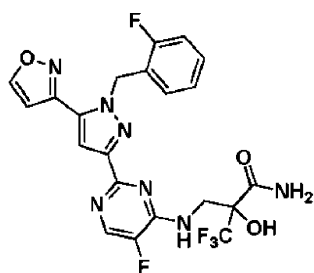
Лечение NO-независимыми стимуляторами sGC способствует также релаксации гладкой мышцы в пещеристом теле здоровых кроликов, крыс и людей, вызывая пенильную эрекцию, что указывает на то, что стимуляторы sGC пригодны для лечения эректильной дисфункции.

NO-независимые, гем-зависимые стимуляторы sGC, такие как те, которые описаны в настоящем документе, имеют несколько важных отличительных характеристик, включая принципиальную зависимость от наличия уменьшенного простетического фрагмента гема, необходимого для их активности, сильную синергетическую ферментативную активацию в комбинации с NO и стимуляцию синтеза cGMP путем прямого стимулирования sGC, независимо от NO. Бензилиндазольное соединение YC-1 стало первым идентифицированным стимулятором sGC. С тех пор были разработаны дополнительные стимуляторы sGC с улучшенной эффективностью и специфичностью в отношении sGC. Было показано, что указанные соединения вызывают антиагрегационный, антипролиферативный и сосудорасширяющий эффект.

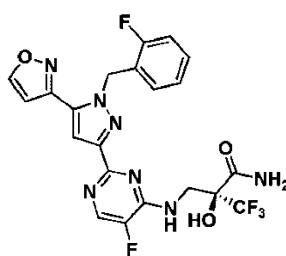
Поскольку соединения, которые стимулируют sGC NO-независимым образом, обеспечивают значительные преимущества по сравнению с другими существующими альтернативными терапиями, существует необходимость в разработке новых стимуляторов sGC. Они потенциально пригодны при профилактике, сдерживании развития и лечении расстройств, таких как легочная гипертензия, артериальная гипертензия, сердечная недостаточность, атеросклероз, воспаление, тромбоз, фиброз почек и почечная недостаточность, цирроз печени, фиброз легких, эректильная дисфункция, расстройство женского сексуального возбуждения и вагинальная атрофия, а также других сердечно-сосудистых расстройств; они также потенциально пригодны для предупреждения, сдерживания развития и лечения липидных расстройств.

### Краткое описание сущности изобретения

Настоящее изобретение относится к соединениям в соответствии с формулами I-405 и I-530 или их фармацевтически приемлемым солям,



I-405



I-530

Настоящее изобретение относится также к фармацевтической композиции, содержащей соединение в соответствии с формулами I-405 и I-530 или его фармацевтически приемлемую соль и по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество или носитель. Настоящее изобретение относится также к фармацевтическому препарату или лекарственной форме, содержащей указанную фармацевтическую композицию.

В настоящем изобретении представлен также способ лечения или предупреждения заболевания, патологического состояния или расстройства у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту, по отдельности или в составе комбинированной терапии, терапевтически эффективного количества соединения формул I-405 и I-530 или его фармацевтически приемлемой соли; где указанное заболевание, патологическое состояние или расстройство представляет собой периферическое, легочное, печеночное, почечное, сердечное или цереброваскулярное/эндотелиальное расстройство или патологическое состояние, мочеполовое/гинекологическое или половое расстройство или патологическое состояние, тромбоэмболическое заболевание, фибротическое расстройство, легочное или респираторное расстройство, почечное или печеночное расстройство, расстройство зрения, расстройство слуха, расстройство ЦНС, расстройство кровообращения, местное или кожное расстройство, метаболическое расстройство, атеросклероз, заживление ран или липидное расстройство, на которое благоприятно влияет стимуляция sGC или повышение концентрации NO или cGMP.

#### Подробное описание изобретения

Далее сделана подробная ссылка на некоторые варианты реализации настоящего изобретения, примеры которых иллюстрированы сопровождающими структурами формул. Несмотря на то, что настоящее изобретение описано в отношении нумерованных вариантов реализации, следует понимать, что они не предназначены для ограничения настоящего изобретения указанными вариантами реализации. Вместо этого настоящее изобретение охватывает все альтернативы, модификации и эквиваленты, которые могут быть включены в границы объема настоящего изобретения, определенные формулой изобретения. Настоящее изобретение не ограничено способами и материалами, описанными в настоящем документе, а могут включать любые способы и материалы, подобные или эквивалентные описанным в настоящем документе, которые могут быть использованы при практическом осуществлении настоящего изобретения. Если один или более из включенных литературных источников, патентов или аналогичных материалов отличаются или противоречат настоящей заявке, включая, но не ограничиваясь ими, определенные термины, применение терминов, описанные технологии или т.п., то следует руководствоваться настоящей заявкой.

Определения и общая терминология.

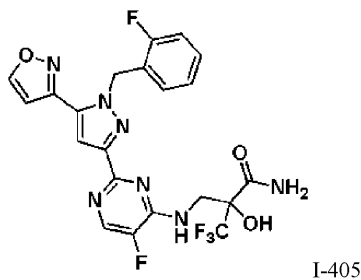
Для целей настоящего описания химические элементы обозначены в соответствии с периодической таблицей элементов, версия CAS, и книгой Handbook of Chemistry and Physics, 75-ое изд., 1994. Дополнительно, общие принципы органической химии описаны в публикации "Organic Chemistry", Thomas Sorrell, University Science Books, Саусалито: 1999, и "March's Advanced Organic Chemistry", 5-е изд., под ред. Smith, M. B. и March, J., John Wiley & Sons, Нью-Йорк: 2001, которые в полном объеме включены в настоящий документ посредством ссылки.

Соединение, такое как соединения формул I-405 и I-530, могут существовать в свободной форме (например, аморфной форме или в кристаллической форме, или полиморфной форме). При определенных условиях соединения могут также образовывать со-формы. При использовании в настоящем документе термин "со-форма" является синонимом термина "многокомпонентная кристаллическая форма". Если один из компонентов в со-форме явно отдает протон другому компоненту, полученную со-форму называют "солью". Образование соли определяют по тому, насколько велика разность рК между участниками, образующими смесь. Для целей данного описания соединения включают фармацевтически приемлемые соли, даже если термин "фармацевтически приемлемые соли" не указан в явной форме.

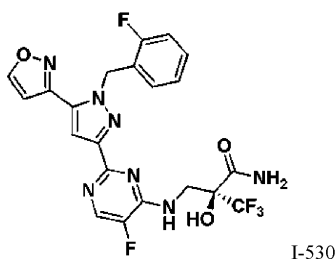
Соединения по настоящему изобретению определены в данном документе химическими структурами и/или химическими названиями. Если соединение указано и химической структурой, и химическим названием, и химическая структура и химическое название противоречат друг другу, то идентичность соединения следует определять по химической структуре.

Варианты реализации соединений.

В первом аспекте настоящее изобретение относится к соединению формулы I-405 или его фармацевтически приемлемой соли



В другом аспекте настоящее изобретение относится к соединению формулы I-530 или его фармацевтически приемлемой соли

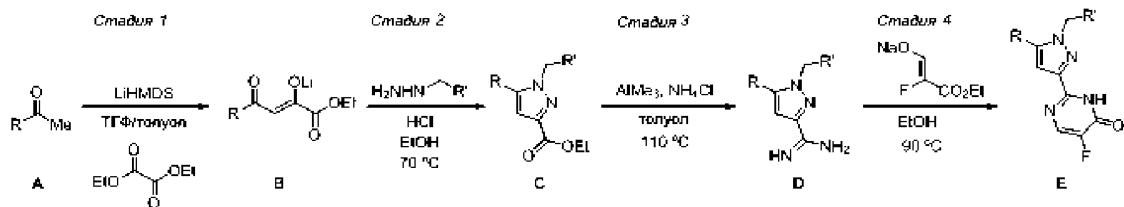


Способы получения соединений.

Соединения формул I-405 и I-530 могут быть получены в соответствии со схемами и примерами, изображенными и описанными ниже. Если не указано иное, исходные материалы и различные промежуточные соединения могут быть приобретены из коммерческих источников, получены из имеющихся в продаже соединений или получены при помощи общеизвестных способов синтеза.

Ниже описаны общие методики синтеза соединений по настоящему изобретению. Схемы синтеза представлены в качестве примеров и никоим образом не ограничивают объем изобретения.

Общий способ А.



Стадия 1.

Получение дион-енолята: к раствору кетона А в ТГФ, охлажденному до  $-78^{\circ}\text{C}$ , через шприц по каплям добавляли LiHMDS (например, 0,9 экв., 1,0 М в толуоле). Реакционную смесь оставили нагреваться до  $0^{\circ}\text{C}$ , затем добавили диэтилоксалат (1,2 экв.). Затем реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали при этой температуре до завершения реакции (например, определенного при помощи анализа ТСХ или ЖХ/МС). После завершения реакции (как правило, реакция протекает за 45 мин) полученный дион-енолят В использовали в этом виде на стадии 2, т.е. на стадии циклизации, без дополнительной очистки.

Стадия 2.

Получение пиразола: дион-енолят В разбавили этанолом, а затем добавили HCl (например, 3 экв., 1,25 М раствор в этаноле) и арилгидразин-гидрат (например, 1,15 экв.). Реакционную смесь нагревали до  $70^{\circ}\text{C}$  и перемешивали при этой температуре до завершения циклизации (например, определенного при помощи анализа ЖХ/МС, обычно 30 мин). После завершения реакции реакционную смесь осторожно обработали твердым бикарбонатом натрия (например, 4 экв.) и разбавили дихлорметаном и водой. Слои разделили, а водный слой дополнительно разбавили водой, а затем экстрагировали дихлорметаном (3х). Объединенные органические слои промыли насыщенным солевым раствором, высушили над  $\text{MgSO}_4$ , отфильтровали и концентрировали под вакуумом. Затем очистили полученный пиразол С хроматографией на  $\text{SiO}_2$ , используя подходящий градиент EtOAc в гексанах.

Стадия 3.

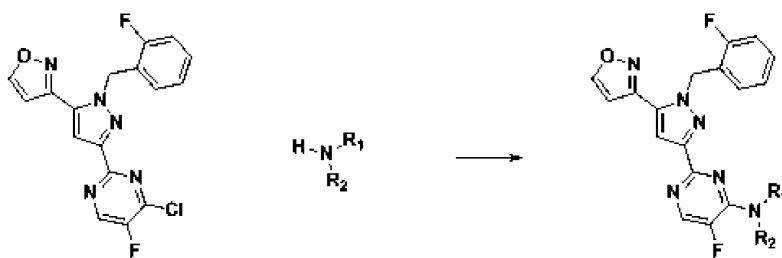
Получение амидина: к суспензии  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (например, 5 экв.) в толуоле, охлажденной до  $0^{\circ}\text{C}$ , через шприц по каплям добавили  $\text{AlMe}_3$  (например, 5 экв., 2,0 М раствор в толуоле). Реакционную смесь оставили нагреваться до комнатной температуры и перемешивали при этой температуре до прекращения выделения пузырьков. К реакционной смеси 1 частью добавили пиразол С, нагрели до  $110^{\circ}\text{C}$  и перемешивали при этой температуре до завершения реакции (например, определенного при помощи анализа ТСХ).

или ЖХ/МС). После завершения реакции реакцию смесь охладили, обработали избытком метанола и энергично перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Густую суспензию отфильтровали, а полученный твердый осадок на фильтре промыли метанолом. Фильтрат концентрировали под вакуумом, а полученное твердое вещество повторно суспендировали в смеси растворителей этилацетат:изопропиловый спирт=5:1. Затем реакцию смесь обработали насыщенным раствором карбоната натрия и перемешивали в течение 10 мин, затем разделили слои. Водный слой экстрагировали смесью растворителей этилацетат:изопропиловый спирт=5:1 (3х), а объединенные органические слои промыли насыщенным солевым раствором. Затем органические слои высушили над  $MgSO_4$ , отфильтровали и удалили растворитель под вакуумом. Полученный амидин D использовали в этом виде на следующих стадиях без дополнительной очистки.

#### Стадия 4.

Получение пирамидона: амидин D суспендировали в этаноле и энергично перемешивали при 23°C до полного растворения. Затем реакцию смесь обработали 3-этокси-2-фтор-3-оксопроп-1-ен-1-олатом натрия (например, 3 экв.) и присоединили к колбе обратный холодильник. Реакционную смесь поместили на предварительно нагретую масляную баню при температуре 90°C и перемешивали до полного расходования исходного материала, наблюдаемого по ЖХ/МС (время реакции обычно составляло 1 ч). Содержимое охладили до 23°C и подкислили реакцию смесь при помощи HCl (например, 3 экв., 1,25 М раствор в EtOH). Смесь перемешивали в течение 30 мин и удалили большую часть растворителя под вакуумом. Содержимое повторно суспендировали в смеси эфира и воды (1:1) и перемешивали полученную суспензию в течение 20 мин. Суспензию отфильтровали под вакуумом, а твердый остаток на фильтре промыли дополнительным количеством воды и эфира и высушили под высоким вакуумом в течение ночи. Полученный пиримидон E использовали в этом виде на следующих стадиях без дополнительной очистки.

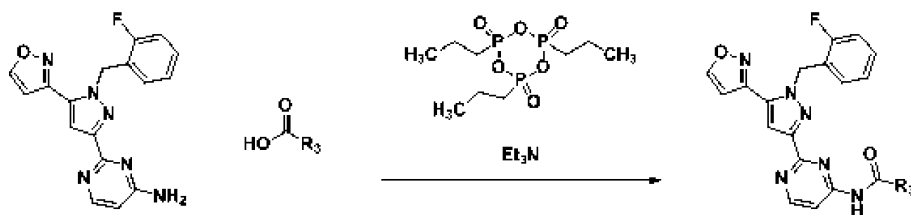
#### Общий способ В.



Промежуточное соединение 1

Раствор аминонуклеофила (3 экв.), триэтиламина (10 экв.) и промежуточного соединения 1 (1 экв.) перемешивали в смеси диоксана и воды (соотношение 2:1) при 90°C до полного расходования исходного материала, наблюдаемого по ЖХ/МС. Раствор разбавили 1 н. водным раствором хлористоводородной кислоты и дихлорметаном. Затем слои разделили и экстрагировали водный слой дихлорметаном. Органические слои объединили, высушили над сульфатом магния, отфильтровали и удалили растворитель под вакуумом. В результате очистки получили желаемый продукт.

#### Общий способ С.



Промежуточное соединение 2

Смесь Промежуточного соединения 2 (это промежуточное соединение описано в опубликованной ранее заявке на патент WO2012/3405 A1; 1 эквивалент) и карбоновой кислоты (1,1 эквивалент) в N,N-диметилформамиде обработали триэтиламином (4 эквивалента), затем 50% раствором пропилфосфонового ангидрида в этилацетате (ТЗР, 1,4 эквивалента). Реакционную смесь нагревали до 80°C в течение 24 ч, после чего реакцию смесь разбавили водой и 1 н. раствором хлористоводородной кислоты. Содержимое экстрагировали дихлорметаном, затем этилацетатом. Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, отфильтровали и концентрировали под вакуумом. В результате очистки получили желаемый продукт.

Фармацевтически приемлемые соли по настоящему изобретению.

Выражение "фармацевтически приемлемая соль", используемое в настоящем документе, относится к фармацевтически приемлемым органическим или неорганическим солям соединений формул I-405 и I-

530. Фармацевтически приемлемые соли соединения соединений формул I-405 и I-530 применяют в медицине. Однако соли, которые не являются фармацевтически приемлемыми, могут быть пригодны при получении соединений соединений формул I-405 и I-530 или их фармацевтически приемлемых солей. Фармацевтически приемлемая соль может иметь включение другой молекулы, такой как ион ацетата, ион сукцината или другой противоион. Противоион может быть любым органическим или неорганическим фрагментом, который стабилизирует заряд исходного соединения. Кроме того, фармацевтически приемлемая соль может иметь в своей структуре более одного заряженного атома. В тех случаях, в которых в состав фармацевтически приемлемой соли входит несколько заряженных атомов, могут существовать несколько противоионов. Следовательно, фармацевтически приемлемая соль может иметь один или более заряженных атомов и/или один или более противоионов.

Фармацевтически приемлемые соли соединений, описанных в настоящем документе, включают соли, полученные из указанных соединений и неорганических кислот, органических кислот или оснований. В некоторых вариантах реализации соли могут быть получены *in situ* во время окончательного выделения и очистки соединений. В других вариантах реализации соли могут быть получены из свободной формы соединения на отдельной стадии синтеза.

Если соединение соединений формул I-405 и I-530 является кислотным или содержит достаточно кислотный биоизостер, то подходящие "фармацевтически приемлемые соли" относятся к солям, полученным из фармацевтически приемлемых нетоксичных оснований, включая неорганические основания и органические основания. Соли, полученные из неорганических оснований, включают соли алюминия, аммония, кальция, меди, трехвалентного железа, двухвалентного железа, лития, магния, трехвалентного марганца, двухвалентного марганца, калия, натрия, цинка и т.п. Конкретные варианты реализации изобретения включают соли аммония, кальция, магния, калия и натрия. Соли, полученные из фармацевтически приемлемых органических нетоксичных оснований, включают соли первичных, вторичных и третичных аминов, замещенных аминов, включая природные замещенные амины, циклические амины и основные ионообменные смолы, такие как аргинин, бетаин, кофеин, холин, N,N'-дибензилэтилендиамин, диэтиламин, 2-диэтиламиноэтанол, 2-диметиламиноэтанол, этаноламин, этилендиамин, N-этилморфолин, N-этилпиперидин, глюкозамин, глюкамин, гистидин, гидабамин, изопропиламин, лизин, метилглюкамин, морфолин, пиперазин, пиперидин, полиаминовые смолы, прокаин, пурины, теобромин, триэтиламин, триметиламин, трипропиламин, трометамин и т.п.

Если соединение соединений формул I-405 и I-530 является основным или содержит достаточно основной биоизостер, соли могут быть получены из фармацевтически приемлемых нетоксичных кислот, включая неорганические и органические кислоты. Такие кислоты включают уксусную, бензолсульфоновую, бензойную, камфорсульфоновую, лимонную, этансульфоновую, фумаровую, глюконовую, глутаминовую, бромистоводородную, хлористоводородную, изэтионовую, молочную, малеиновую, яблочную, миндальную, метансульфоновую, слизевую, азотную, памовую, пантотеновую, фосфорную, янтарную, серную, винную, *p*-толуолсульфоновую кислоту и т.п. Конкретные варианты реализации включают лимонную, бромистоводородную, хлористоводородную, малеиновую, фосфорную, серную и винную кислоты. Другие примеры солей включают, но не ограничиваются ими, сульфатные, цитратные, ацетатные, оксалатные, хлоридные, бромидные, йодидные, нитратные, бисульфатные, фосфатные, гидрофосфатные, изоникотинатные, лактатные, салицилатные, гидроцитратные, тартратные, олеатные, таннатные, пантотенатные, битартратные, аскорбатные, сукцинатные, малеатные, гентизинатные, fumarатные, глюконатные, глюкуроонатные, сахаратные, формиатные, бензоатные, глутаматные, метансульфонатные, этансульфонатные, бензолсульфонатные, *p*-толуолсульфонатные и памоатные (т.е. 1,1'-метилен-бис-(2-гидрокси-3-нафтоатные)) соли.

Получение фармацевтически приемлемых солей, описанных выше, и других типичных фармацевтически приемлемых солей более подробно описано в публикации Berg et al., "Pharmaceutical Salts," J. Pharm. Sci., 1977:66:1-19, включенной в настоящий документ посредством ссылки в полном объеме.

Помимо соединений, описанных в данном документе, их фармацевтически приемлемые соли также могут быть использованы в композициях для лечения или предупреждения расстройств, указанных в настоящем документе. Фармацевтические композиции и способы введения.

Соединения, описанные в настоящем документе, и их фармацевтически приемлемые соли могут быть составлены в фармацевтические композиции или "препараты".

Типичный препарат получают смешиванием соединения соединений формул I-405 и I-530 или их фармацевтически приемлемой соли с носителем, разбавителем или вспомогательным веществом. Подходящие носители, разбавители и вспомогательные вещества хорошо известны специалистам в данной области техники и включают такие материалы, как углеводы, воски, растворимые в воде и/или набухающие в воде полимеры, гидрофильные или гидрофобные материалы, желатин, масла, растворители, воду и т.п. Конкретный используемый носитель, разбавитель или вспомогательное вещество зависит от способа введения и цели, с которой получают препарат соединений соединений формул I-405 и I-530. Растворители обычно выбирают из растворителей, признанных специалистами в данной области как безопасные (GRAS-считаются безопасными) для введения млекопитающему. В общем, безопасные растворители представляют собой нетоксичные водные растворители, такие как вода и другие нетоксичные растворители.

тели, которые растворимы в воде или смешиваются с ней. Подходящие водные растворители включают воду, этанол, пропиленгликоль, полиэтиленгликоли (например, ПЭГ 400, ПЭГ 300) и т.д., и их смеси. Препараты могут также содержать другие типы вспомогательных веществ, например один или более буферов, стабилизирующих агентов, антиадгезивов, поверхностно-активных веществ, смачивающих агентов, смазывающих агентов, эмульгаторов, связующих веществ, суспендирующих агентов, разрыхлителей, наполнителей, сорбентов, покрытий (например, энтеросолюбильных или с медленным высвобождением), консервантов, антиоксидантов, кроющих агентов, глидентов, технологических добавок, красящих веществ, подсластителей, отдушек, ароматизаторов и других известных добавок для обеспечения приятного внешнего вида лекарства (т.е. соединений соединений формул I-405 и I-530 или его фармацевтической композиции) или облегчения производства фармацевтического продукта (т.е. лекарственного препарата).

Препараты могут быть получены посредством обычных процедур растворения и смешивания. Например, нерасфасованное лекарственное вещество (т.е. соединение формул I-405 или I-530, его фармацевтически приемлемую соль или стабилизированную форму соединения, например, в виде комплекса с производным циклодекстрина или другим известным комплексообразующим агентом) растворяют в подходящем растворителе в присутствии одного или более вспомогательных веществ, описанных выше. Соединение, имеющее требуемую степень чистоты, необязательно смешивают с фармацевтически приемлемыми разбавителями, носителями, вспомогательными веществами или стабилизаторами в форме лиофилизированного препарата, измельченного порошка или водного раствора. Препарат может быть получен посредством смешивания при температуре окружающей среды, при подходящем pH и желаемой степени чистоты с физиологически приемлемыми носителями. pH препарата зависит, главным образом, от конкретного применения и концентрации соединения, но может варьироваться от около 3 до около 8. Если агент, описанный в настоящем документе, представляет собой дисперсию аморфного вещества, полученную посредством смешивания с растворителем, то добавки могут быть добавлены непосредственно в раствор для распылительной сушки при получении смеси, например добавку растворяют или суспендируют в растворе с получением суспензии, которая затем может быть высушена распылением. Альтернативно, добавки могут быть добавлены после процесса распылительной сушки для облегчения формирования готовой лекарственной формы.

Соединение формул I-405 или I-530 или его фармацевтически приемлемую соль, как правило, составляют в виде фармацевтических лекарственных форм для обеспечения простоты контроля дозы лекарства и соблюдения пациентом предписанного режима. Фармацевтические композиции соединений соединения формул I-405 или I-530 или их фармацевтически приемлемых солей могут быть получены для разных способов и типов введения. Для одного соединения могут существовать различные лекарственные формы, поскольку для различных медицинских показаний могут быть необходимы различные способы введения.

Количество активного ингредиента, которое может быть смешано с материалом носителя для получения единичной лекарственной формы, варьируется в зависимости от субъекта, проходящего лечение, и конкретного способа введения. Например, композиция с высвобождением по времени, предназначенная для перорального введения человеку, может содержать приблизительно от 1 до 1000 мг активного вещества, смешанного с подходящим и удобным количеством материала-носителя, которое может варьироваться от около 5 до около 95% от общей массы композиции, (мас.:мас.). Фармацевтическая композиция может быть получена для обеспечения легко измеримых доз для введения. Например, водный раствор, предназначенный для внутривенной инфузии, может содержать от около 3 до 500 мкг активного ингредиента на миллилитр раствора для обеспечения возможности получения постоянного объема инфузии со скоростью около 30 мл/ч. В качестве общей нормы, начальное фармацевтически эффективное количество вводимого ингибитора находится в диапазоне около 0,01-100 мг/кг на дозу, а именно от около 0,1 до 20 мг/кг массы тела пациента в сутки, при этом обычный начальный диапазон используемого соединения составляет от 0,3 до 15 мг/кг/сутки.

Термин "терапевтически эффективное количество", используемый в настоящем документе, означает такое количество активного соединения или фармацевтического агента, которое вызывает биологический или медицинский ответ в ткани, системе, животном или человеке, ожидаемый исследователем, ветеринаром, врачом или другим клиницистом. Терапевтически или фармацевтически эффективное количество соединения, подлежащего введению, зависит от указанных обстоятельств, и представляет собой минимальное количество, необходимое для облегчения, исцеления или лечения заболевания или расстройства, или одного или более его симптомов.

Фармацевтические композиции соединений формул I-405 или I-530 составляют, дозируют и вводят таким образом, т.е. в таких количествах, концентрациях, схемах, курсах, носителях и способах введения, которые согласуются с надлежащей медицинской практикой. Факторы, подлежащие рассмотрению в данном контексте, включают конкретное расстройство, подлежащее лечению, конкретное вскармливающее, подлежащее лечению, клиническое состояние конкретного пациента, причину расстройства, место доставки агента, способ введения, схему введения и другие факторы, известные практикующим врачам, например возраст, массу и реакцию конкретного пациента.

Термин "профилактически эффективное количество" относится к количеству, эффективному для предотвращения или существенного уменьшения возможности возникновения заболевания или расстройства, или снижения тяжести заболевания или расстройства до его приобретения, или снижения тяжести одного или более его симптомов до развития симптомов. Грубо говоря, профилактические меры делят на первичную профилактику (для предупреждения развития заболевания) и вторичную профилактику (посредством которой пациента с уже развившимся заболеванием защищают от усугубления этого процесса).

Приемлемые разбавители, носители, вспомогательные вещества и стабилизаторы представляют собой те, которые являются нетоксичными для реципиентов в используемых дозах и концентрациях, и включают буферы, такие как фосфат, цитрат и другие органические кислоты; антиоксиданты, включая аскорбиновую кислоту и метионин; консерванты (такие как октадецилдиметилбензиламмония хлорид; гексаметония хлорид; бензалкония хлорид; бензетония хлорид; фенол, бутиловый или бензиловый спирт; алкилпарабены, такие как метил или пропилпарабен; катехин; резорцин; циклогексанол; 3-пентанол; и м-крезол); белки, такие как сывороточный альбумин, желатин или иммуноглобулины; гидрофильные полимеры, такие как поливинилпирролидон; аминокислоты, такие как глицин, глутамин, аспарагин, гистидин, аргинин или лизин; моносахариды, дисахариды и другие углеводы, включая глюкозу, маннозу или декстрины; комплексообразующие агенты, такие как ЭДТК; сахара, такие как сахароза, маннит, трегалаза или сорбит; солеобразующие противоионы, такие как натрий; комплексы металлов (например, комплексы Zn-белка); и/или неионогенные поверхностно-активные вещества, такие как TWEEN™, PLURONICS™ или полиэтиленгликоль (ПЭГ). Активные фармацевтические ингредиенты могут быть также заключены в микрокапсулы, полученные, например, способами коацервации или путем межфазной полимеризации, например гидроксиметилцеллюлозные или желатиновые микрокапсулы и поли(метилметакрилатные) микрокапсулы, соответственно; в коллоидные системы доставки лекарственных средств (например, липосомы, альбуминовые микросферы, микроэмульсии, наночастицы и нанокapсулы) или в макроэмульсии. Такие способы описаны в книге Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21 изд., University of the Sciences in Philadelphia, ред., 2005 (здесь и далее "Remington").

"Системы с контролируемой доставкой лекарств" доставляют лекарство в организм точно контролируемым образом в соответствии с лекарством и патологическими состояниями, подлежащими лечению. Основная цель заключается в достижении терапевтической концентрации препарата в месте действия в течение желаемого периода времени. Термин "контролируемое высвобождение" часто используют для обозначения различных способов, модифицирующих высвобождение лекарственного средства из лекарственной формы. Этот термин включает препараты, обозначенные как "с пролонгированным высвобождением", "отсроченным высвобождением", "модифицированным высвобождением" или "с устойчивым высвобождением". В общем, можно обеспечить контролируемое высвобождение агентов, описанных в настоящем документе, за счет использования широкого спектра полимерных носителей и систем с контролируемым высвобождением, включая разрушаемые и не разрушаемые матрицы, осмотические регулирующие устройства, различные резервуарные устройства, энтеросолюбильные покрытия и систем доставки в форме отдельных частиц.

"Препараты с устойчивым высвобождением" являются наиболее распространенными формами контролируемого высвобождения. Подходящие примеры препаратов с устойчивым высвобождением включают полупроницаемые матрицы из твердых гидрофобных полимеров, содержащих соединение, которые матрицы представлены в виде формованных изделий, например пленок или микрокапсул. Примеры матриц с устойчивым высвобождением включают сложные полиэфиры, гидрогели (например, поли(2-гидроксиэтилметакрилат) или поли(виниловый спирт)), полилактиды (патент США № 3773919), сополимеры L-глутаминовой кислоты и гамма-этил-L-глутамата, не разлагаемый этиленвинилацетат, разлагаемые сополимеры молочной кислоты-гликолевой кислоты и поли-D(-)-3-гидроксимасляную кислоту.

Также могут быть получены "препараты немедленного высвобождения". Цель таких препаратов заключается в максимально быстрой доставке лекарства в кровоток и место действия. Например, для быстрого растворения большинство таблеток разрабатывают так, чтобы они подвергались быстрому разрушению на гранулы с последующей дезагрегацией на мелкие частицы. Это обеспечивает большую площадь поверхности контакта с растворяющей средой, увеличивая скорость растворения.

Агенты, описанные в настоящем документе, могут быть включены в устройство с контролируемым высвобождением из разрушаемой или не разрушаемой полимерной матрицы. Под разрушаемой матрицей подразумевают разрушаемую водой или набухающую в воде или растворимую в воде матрицу в том смысле, что она либо разрушается, либо набухает, либо растворяется в чистой воде, или для ее разрушения или растворения необходимо наличие кислоты или основания для достаточной ионизации полимерной матрицы. При приведении в контакт с используемой водной средой разрушаемая полимерная матрица впитывает воду и образует набухший в воде гель или матрицу, которая захватывает агент, описанный в настоящем документе. Набухшая в воде матрица постепенно разрушается, набухает, распадается или растворяется в используемой среде, тем самым контролируя высвобождение соединения, описанного в настоящем документе, в используемую среду. Один из компонентов такой набухшей в воде матрицы

представляет собой набухающий в воде, разрушающийся или растворимый полимер, который может быть описан как осмотический полимер, гидрогель или набухающий в воде полимер. Такие полимеры могут быть линейными, разветвленными или поперечно-сшитыми. Полимеры могут быть гомополимерами или сополимерами. В некоторых вариантах реализации они могут быть синтетическими полимерами, полученными из винильных, акрилатных, метакрилатных, уретановых, сложноэфирных и оксидных мономеров. В других вариантах реализации они могут быть производными природных полимеров, таких как полисахариды (например, хитин, хитозан, декстран и пуллулан; агаровая камедь, гуммиарабик, камедь карайи, камедь бобов рожкового дерева, камедь трагаканта, каррагенаны, камедь гатти, гуаровая камедь, ксантановая камедь и склероглюкан), крахмалы (например, декстрин и мальтодекстрин), гидрофильные коллоиды (например, пектин), фосфатиды (например, лецитин), альгинаты (например, альгинат аммония, натрия, калия или кальция, альгинат пропиленгликоля), желатин, коллаген, и производными целлюлозы. Производные целлюлозы представляют собой целлюлозные полимеры, модифицированные посредством реакции по меньшей мере одной части гидроксильных групп в сахаридных повторяющихся звеньях с соединением, с образованием сложноэфирного или простого эфирного заместителя. Например, целлюлозное производное этилцеллюлоза имеет связанный простой эфирной связью этиловый заместитель, присоединенный к сахаридному повторяющемуся звену, а целлюлозное производное ацетат целлюлозы имеет ацетатный заместитель, связанный сложноэфирной связью. В некоторых вариантах реализации целлюлозные производные для разрушаемой матрицы, которая содержит водорастворимые и разрушаемые водой целлюлозные производные, могут включать, например, этилцеллюлозу (ЭЦ), метилэтилцеллюлозу (МЭЦ), карбоксиметилцеллюлозу (КМЦ), КМЭЦ, гидроксиэтилцеллюлозу (ГЭЦ), гидроксипропилцеллюлозу (ГПЦ), ацетат целлюлозы (АЦ), пропионат целлюлозы (ПЦ), бутират целлюлозы (БЦ), ацетат-бутират целлюлозы (АБЦ), АПЦ, АТЦ, гидроксипропилметилцеллюлозу (ГПМЦ), ГПМЦП, АСПМЦ, ацетат-тримеллитат гидроксипропилметилцеллюлозы (АТГПМЦ) и этилгидроксиэтилцеллюлозу (ЭГЭЦ). В некоторых вариантах реализации производные целлюлозы содержат различные марки ГПМЦ низкой вязкости (ММ менее или равно 50000 дальтон, например Dow серии Meth<sup>o</sup>Cel<sup>TM</sup> E5, E15LV, E50LV и K100LY) и высокой вязкости (ММ более 50000 дальтон, например E4MCR, E10MCR, K4M, K15M и K100M и серии Meth<sup>o</sup>Cel<sup>TM</sup> K). Другие имеющиеся в продаже типы ГПМЦ включают серии Metolose 90SH Shin Etsu.

Другие материалы, подходящие в качестве разрушаемого материала матрицы, включают, но не ограничиваются ими, пуллулан, поливинилпирролидон, поливинилловый спирт, поливинилацетат, сложные эфиры глицерина и жирных кислот, полиакриламиды, полиакриловую кислоту, сополимеры этакриловой кислоты или метакриловой кислоты (EUDRAGIT®, Rohm America, Inc., Пискаатавей, штат Нью-Джерси) и другие производные акриловой кислоты, такие как гомополимеры и сополимеры бутилметакрилата, метилметакрилата, этилметакрилата, этилакрилата, (2-диметиламиноэтил)метакрилата и хлорида (триметиламиноэтил)метакрилата.

Альтернативно, агенты по настоящему изобретению могут быть введены или включены в устройство с не разрушаемой матрицей. В таких устройствах агент, описанный в настоящем документе, распределен в инертной матрице. Агент высвобождается посредством диффузии через инертную матрицу. Примеры материалов, подходящих для инертной матрицы, включают нерастворимые пластики (например, сополимеры метилакрилата-метилметакрилата, поливинилхлорид, полиэтилен), гидрофильные полимеры (например, этилцеллюлозу, ацетат целлюлозы, сшитый поливинилпирролидон (также известный как кросповидон)) и жирные соединения (например, карнаубский воск, микрокристаллический воск и триглицериды). Такие устройства дополнительно описаны в книге Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20 издание (2000).

Как было отмечено выше, агенты, описанные в настоящем документе, также могут быть включены в осмотическое регулирующее устройство. Такие устройства, как правило, содержат сердцевину, содержащую один или более агентов, описанных в настоящем документе, и водонепроницаемое, нерастворимое и не разрушающееся покрытие, окружающее сердцевину, которое регулирует приток воды из используемой водной среды в сердцевину, вызывая высвобождение лекарства посредством вытеснения некоторой части или всего содержимого сердцевины в используемую среду. В некоторых вариантах реализации покрытие является полимерным, водонепроницаемым и имеет по меньшей мере одну входную прорезь. Сердцевина осмотического устройства необязательно содержит осмотический агент, который впитывает воду из окружающей среды через полупроницаемую мембрану. Осмотический агент, который содержится в сердцевине указанного устройства, может быть набухающим в воде гидрофильным полимером или может быть осмогеном, который известен также как осмотический агент. Внутри устройства создается давление, которое выталкивает агент(-ы) из устройства через отверстие (имеющее размер, предназначенный для минимизации диффузии растворенного вещества и предотвращения накопления гидростатического напора). Неограничивающие примеры осмотических регулирующих устройств описаны в заявке на патент США с серийным номером 09/495061.

Количество набухающих в воде гидрофильных полимеров, присутствующих в сердцевине, может составлять от около 5 до около 80 мас.% (включая, например, от 10 до 50 мас.%). Неограничивающие

примеры материалов для сердцевины включают гидрофильные виниловые и акриловые полимеры, полисахариды, такие как альгинат кальция, полиэтиленоксид (ПЭО), полиэтиленгликоль (ПЭГ), полипропиленгликоль (ППГ), поли(2-гидроксиэтилметакрилат), поли(акриловую)кислоту, поли(метакриловую)кислоту, поливинилпирролидон (ПВП) и поперечно-сшитый ПВП, поливиниловый спирт (ПВС), ПВА/ПВП и сополимеры ПВА/ПВП с гидрофобными мономерами, такими как метилметакрилат, винилацетат и т.п., гидрофильные полиуретаны, содержащие крупные ПЭО блоки, кроскармеллозу натрия, каррагенан, гидроксипропилцеллюлозу (ГЭЦ), гидроксипропилцеллюлозу (ГПЦ), гидроксипропилметилцеллюлозу (ГПМЦ), карбоксиметилцеллюлозу (КМЦ) и карбоксиэтилцеллюлозу (КЭЦ), альгинат натрия, поликарбофил, желатин, ксантановую камедь и крахмалгликолят натрия. Другие материалы включают гидрогели, содержащие взаимопроникающие сети полимеров, которые могут быть образованы путем присоединения или поликонденсации, компоненты которых могут содержать гидрофильные и гидрофобные мономеры, такие как упомянутые выше. Набухающие в воде гидрофильные полимеры включают, но не ограничиваются ими ПЭО, ПЭГ, ПВП, кроскармеллозу натрия, ГПМЦ, крахмалгликолят натрия, полиакриловую кислоту и их поперечно-сшитые варианты или смеси.

Сердцевина может также содержать осмоген (или осмотический агент). Количество осмогена, присутствующего в сердцевине, может составлять от около 2 до около 70 мас. % (включая, например, от 10 до 50 мас. %). Типичные классы подходящих осмогенов представляют собой водорастворимые органические кислоты, соли и сахара, которые могут впитывать воду, создавая посредством этого градиент осмотического давления через барьер окружающего покрытия. Типичные подходящие осмогены включают, но не ограничиваются ими, сульфат магния, хлорид магния, хлорид кальция, хлорид натрия, хлорид лития, сульфат калия, карбонат натрия, сульфат натрия, сульфат лития, хлорид калия, сульфат натрия, маннит, ксилит, мочевины, сорбит, инозит, раффинозу, сахарозу, глюкозу, фруктозу, лактозу, лимонную кислоту, янтарную кислоту, винную кислоту и их смеси. В некоторых вариантах реализации осмоген представляет собой глюкозу, лактозу, сахарозу, маннит, ксилит, хлорид натрия, включая их комбинации.

Скорость доставки лекарства регулируется такими факторами как проницаемость и толщина покрытия, осмотическое давление в слое, содержащем лекарство, степень гидрофильности слоя гидрогеля и площадь поверхности устройства. Специалистам в данной области техники понятно, что увеличение толщины покрытия приводит к снижению скорости высвобождения, тогда как следующие факторы приводят к увеличению скорости высвобождения: повышение проницаемости покрытия; увеличение гидрофильности слоя гидрогеля; увеличение осмотического давления слоя, содержащего лекарство; или увеличение площади поверхности устройства.

В некоторых вариантах реализации желателен унос частиц агентов, описанных в настоящем документе, вместе с вытесняемой жидкостью при эксплуатации такого осмотического устройства. Чтобы частицы могли быть легко унесены, лекарственную форму агента диспергируют в жидкости до обеспечения возможности осаждения частиц в сердцевине таблетки. Одним из способов достижения этого является добавление разрыхлителя, который служит для разрушения спрессованной сердцевины на компоненты в виде частиц. Неограничивающие примеры стандартных разрыхлителей включают такие материалы как крахмалгликолят натрия (например, Explotab™ CLV), микрокристаллическая целлюлоза (например, Avicel™), микрокристаллическая силикатированная целлюлоза (например, ProSolV™) и кроскармеллоза натрия (например, Ас-ди-Sol™), а также другие разрыхлители, известные специалистам в данной области техники. В зависимости от конкретного препарата некоторые разрыхлители работают лучше, чем другие. Некоторые разрыхлители, как правило, образуют гели по мере их набухания в воде, что препятствует доставке лекарства из устройства. Не гелеобразующие, не набухающие разрыхлители обеспечивают более быстрое диспергирование частиц лекарства в сердцевине по мере проникновения в сердцевину воды. В некоторых вариантах реализации не гелеобразующие, не набухающие разрыхлители представляют смолы, например, ионообменные смолы. В одном из вариантов реализации указанная смола представляет собой Amberlite™ IRP 88 (производства Rohm and Haas, Филадельфия, штат Пенсильвания). В случае его использования, содержание разрыхлителя составляет около 1-25 от агента сердцевины.

Другим примером осмотического устройства является осмотическая капсула. Оболочка капсулы или часть оболочки капсулы может быть полупроницаемой. Капсула может быть наполнена либо порошком, либо жидкостью, состоящей из агента, описанного в настоящем документе, вспомогательных веществ, которые впитывают воду с обеспечением осмотического потенциала, и/или набухающего в воде полимера, или необязательно солибилизирующих вспомогательных веществ. Сердцевина капсулы также может быть изготовлена так, что она имеет двухслойный или многослойный агент, аналогичный двухслойным, трехслойным или концентрическим формам, описанным выше.

Другой класс осмотического устройства, подходящего для применения в настоящем изобретении, включает набухающие таблетки с покрытием, например, описанные в EP378404. Набухающие таблетки с покрытием содержат сердцевину таблетки, содержащую агент, описанный в настоящем документе, и набухающий материал, предпочтительно гидрофильный полимер, которая покрыта мембраной, содержащей отверстия или поры, через которые, при использовании водной среды, гидрофильный полимер может выталкивать и выносить указанный агент. Альтернативно, мембрана может содержать полимер-

ные или низкомолекулярные водорастворимые порообразователи. Порообразователи растворяются в используемой водной среде с образованием пор, через которые может выталкиваться гидрофильный полимер и указанный агент. Примеры порообразователей представляют собой водорастворимые полимеры, такие как ГПМЦ, ПЭГ и низкомолекулярные соединения, такие как глицерин, сахароза, глюкоза и хлорид натрия. Кроме того, поры могут быть образованы в покрытии путем высверливания отверстий в покрытии с помощью лазера или других механических средств. В этом классе осмотических устройств материал мембраны может содержать любой пленкообразующий полимер, включая полимеры, которые являются водопроницаемыми или непроницаемыми, при условии, что мембрана, нанесенная на сердцевину таблетки, является пористой или содержит водорастворимые порообразователи, или имеет макроскопическое отверстие для проникновения воды и высвобождения лекарства. Варианты реализации данного класса устройств с устойчивым высвобождением также могут быть многослойными, как описано, например, в EP378404.

Если агент, описанный в настоящем документе, представляет собой жидкость или масло, такое как препарат на липидной основе, например, описанный в WO05/011634, то осмотическое устройство с регулируемым высвобождением может содержать гелевую или желатиновую капсулу с композитной стенкой, содержащую жидкий препарат, при этом стенка содержит барьерный слой, сформированный на внешней поверхности капсулы, расширяемый слой, сформированный на барьерном слое, и полупроницаемый слой, сформированный на расширяемом слое. Входная прорезь соединяет жидкий препарат с используемой водной средой. Такие устройства описаны, например, в US6419952, US6342249, US5324280, US4672850, US4627850, US4203440 и US3995631.

Как дополнительно указано выше, агенты, описанные в данном документе, могут быть представлены в виде микрочастиц, как правило, имеющих размер в диапазоне от около 10 мкм до около 2 мм (включая, например, от около 100 мкм до 1 мм в диаметре). Такие препараты из множества частиц могут быть упакованы, например, в капсулу, такую как желатиновая капсула или капсула, изготовленная из водорастворимого полимера, такого как АСПМЦ, ГПМЦ или крахмал; могут быть дозированы в виде суспензии или взвеси в жидкости; или могут быть сформированы в таблетки, капсуловидные таблетки или пилюли посредством прессования или других процессов, известных в данной области техники. Такие препараты из множества частиц могут быть получены любыми известными способами, такими как влажное и сухое гранулирование, экструзия/окачивание, вальцевание, замораживание из расплава или нанесение покрытия на сердцевину путем распыления. Например, в процессах влажного и сухого гранулирования агент, описанный в настоящем документе, и необязательные вспомогательные вещества могут быть гранулированы с образованием множества частиц желаемого размера.

Указанные агенты могут быть включены в микроэмульсии, которые обычно являются термодинамически устойчивыми, изотропно прозрачными дисперсиями двух несмешивающихся жидкостей, таких как масло и вода, стабилизированными межфазной пленкой из молекул поверхностно-активного вещества (Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, Нью-Йорк: Marcel Dekker, 1992, том 9). Для получения микроэмульсий необходимо поверхностно-активное вещество (эмульгатор), совместное поверхностно-активное вещество (соэмульгатор), масляная фаза и водная фаза, поверхностно-активное вещество (эмульгатор), со-поверхностно-активное вещество (со-эмульгатор), масляная фаза и водная фаза нужны. Подходящие поверхностно-активные вещества включают любые поверхностно-активные вещества, которые подходят для получения эмульсий, например эмульгаторы, которые обычно используют при получении кремов. Совместное поверхностно-активное вещество (или "соэмульгатор") обычно выбран из группы производных полиглицерина, производных глицерина и жирных спиртов. Предпочтительные комбинации эмульгатора/соэмульгатора обычно, хотя не обязательно выбраны из группы, состоящей из: глицерилмоностеарата и полиоксиэтиленстеарата; полиэтиленгликоля и пальмитостеарата этиленгликоля; и каприловых и каприновых триглицеридов, и олеиловых макроглицеридов. Водная фаза содержит не только воду, но и, как правило, буферы, глюкозу, пропиленгликоль, полиэтиленгликоли, предпочтительно низкомолекулярные полиэтиленгликоли (например, ПЭГ 300 и ПЭГ 400) и/или глицерин и т.п., тогда как масляная фаза обычно содержит, например, сложные эфиры жирных кислот, модифицированные растительные масла, силиконовые масла, смеси моно-, ди- и триглицеридов, сложных моно- и диэфиров ПЭГ (например, олеиловые макроглицериды) и т.д.

Соединения, описанные в настоящем документе, могут быть включены в фармацевтически приемлемые наночастицы, наносферы и нанокапсульные препараты, могут быть включены в фармацевтически приемлемый наночастицы, наносферы, и нанокапсулы препаратов (Delie и Blanco-Prieto, 2005, Molecule 10:65-80). Нанокапсулы могут, как правило, удерживать соединения стабильным и воспроизводимым образом. Во избежание побочных эффектов из-за избыточного содержания полимера внутри клетки могут быть разработаны ультратонкие частицы (размером около 0,1 мкм) из полимеров, способных разлагаться *in vivo* (например, биоразлагаемые полиалкилцианоакрилатные наночастицы). Такие частицы описаны в предшествующем уровне техники.

Имплантируемые устройства, покрытые соединением по настоящему изобретению, представляют собой еще один вариант реализации настоящего изобретения. Соединения также могут быть нанесены на имплантируемые медицинские устройства, такие как гранулы, или могут быть составлены в препарат с

полимерной или другой молекулой с получением "лекарственного депо", обеспечивая таким образом возможность высвобождения лекарства в течение более продолжительного периода времени, чем при введении водного раствора лекарства. Подходящие покрытия и общие способы получения имплантируемых устройств с покрытием описаны в патентах США № 6099562; 5886026; и 5304121. Покрытия обычно представляют собой биосовместимые полимерные материалы, такие как полимер гидрогеля, полиметилдидисилоксан, поликапролактон, полиэтиленгликоль, полимолочная кислота, этиленвинилацетат и их смеси. Покрытия могут быть необязательно дополнительно покрыты подходящим верхним слоем фтор-силикона, полисахаридов, полиэтиленгликоля, фосфолипидов или их комбинаций для обеспечения характеристик регулируемого высвобождения композиции.

Указанные препараты включают препараты, подходящие для введения способами, описанными в настоящем документе. Препараты могут быть удобно представлены в единичной лекарственной форме и могут быть получены любым из способов, хорошо известных в области фармации. В общем, технологии и способы получения препаратов представлены в публикации Remington. Указанные способы включают стадии приведения в контакт активного ингредиента с носителем, который состоит из одного или более вспомогательных ингредиентов. В целом, препараты получают посредством однородного и тщательного приведения в контакт активного ингредиента с жидкими носителями или тонко измельченными твердыми носителями, или с обоими вариантами, с последующим формованием продукта, при необходимости.

Термины "вводить" или "введение" в отношении соединения, композиции или препарата по настоящему изобретению, означает введение соединения в систему животного, нуждающегося в лечении. Если соединение по настоящему изобретению представлено в комбинации с одним или более другими активными агентами, то "введение" и его варианты следует понимать как включающие параллельное и/или последовательное введение указанного соединения и других активных агентов.

Композиции, описанные в настоящем документе, могут быть введены системно или локально, например: перорально (например, с помощью капсул, порошков, растворов, суспензий, таблеток, сублингвальных таблеток и т.п.), посредством ингаляции (например, аэрозоля, газа, при помощи ингалятора, распылителя или т.п.), в уши (например, с помощью ушных капель), местно (например, с помощью кремов, гелей, линиментов, лосьонов, мазей, паст, трансдермальных пластырей и т.д.), офтальмически (например, с помощью глазных капель, офтальмических гелей, офтальмических мазей), ректально (например, с помощью клизм или суппозитория), назально, буккально, вагинально (например, с помощью спринцевания, внутриматочных устройств, вагинальных суппозитория, вагинальных колец или таблеток и т.д.), через имплантированный резервуар или т.п., или парентерально, в зависимости от тяжести и типа заболевания, подлежащего лечению. Термин "парентерально", используемый в настоящем документе, включает, но не ограничивается ими, подкожное, внутривенное, внутримышечное, внутрисуставное, внутрисиновиальное, интратеральное, интратекальное, внутрипеченочное, внутриочаговое и внутрикраниальное введение инъекций или инфузий. Предпочтительно, композиции вводят перорально, внутривенно или внутримышечно.

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

Твердые лекарственные формы для перорального введения включают капсулы, таблетки, пилюли, порошки и гранулы. В таких твердых лекарственных формах активное соединение смешано с по меньшей мере одним инертным, фармацевтически приемлемым вспомогательным веществом или носителем, таким как цитрат натрия или дикальцийфосфат и/или а) наполнителями или сухими разбавителями, такими как крахмалы, лактоза, сахароза, глюкоза, маннит и кремниевая кислота, б) связующими веществами, такими как, например, карбоксиметилцеллюлоза, альгинаты, желатин, поливинилпирролидон, сахароза и гуммиарабик, в) увлажнителями, такими как глицерин, г) разрыхлителями, такими как агар-агар, карбонат кальция, картофельный или тапиоковый крахмал, альгиновая кислота, некоторые силикаты и карбонат натрия, д) замедляющими растворение агентами, такими как парафин, е) ускорителями абсорбции, такими как четвертичные аммониевые соединения, г) смачивающими агентами, такие как, например, цетиловый спирт и моностеарат глицерина, h) абсорбентами, такими как каолин и бентонитовая глина, и i) смазывающими веществами, такими как тальк, стеарат кальция, стеарат магния, твердые полиэтиленгликоли, лаурилсульфат натрия, и их смесями. Таблетки могут быть без покрытия или могут

быть покрыты известными способами, включая микроинкапсуляцию, для маскирования неприятного вкуса или отсрочки разрушения и адсорбции в желудочно-кишечном тракте с обеспечением тем самым устойчивого действия в течение более продолжительного периода. Например, может быть использован материал для временной задержки, такой как глицерилмоностеарат или глицерилдистеарат, самостоятельно или вместе с воском. Может быть использован водорастворимый материал для маскирования вкуса, такой как гидроксипропилметилцеллюлоза или гидроксипропилцеллюлоза.

Препараты соединений формул I-405 или I-530, которые подходят для перорального введения, могут быть получены в виде дискретных единиц, таких как таблетки, пилюли, драже, лепешки, водные или масляные суспензии, диспергируемые порошки или гранулы, эмульсии, твердые или мягкие капсулы, например желатиновые капсулы, сиропы или эликсиры. Препараты соединения, предназначенного для перорального введения, могут быть получены в соответствии с любым способом, известным в данной области для изготовления фармацевтических композиций.

Прессованные таблетки могут быть получены прессованием в подходящей машине активного ингредиента в свободнотекущей форме, такой как порошок или гранулы, необязательно смешанного со связующим веществом, смазывающим веществом, инертным разбавителем, консервантом, поверхностно-активным или диспергирующим агентом. Формованные таблетки могут быть изготовлены формованием в подходящей машине смеси порошкообразного активного ингредиента, увлажненного инертным жидким разбавителем.

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

Активные соединения могут быть также в микроинкапсулированной форме с одним или несколькими вспомогательными веществами, как указано выше.

При необходимости для перорального применения водных суспензий, активный ингредиент смешивают с эмульгирующими и суспендирующими агентами. При желании могут быть добавлены некоторые подслащивающие и/или ароматизирующие агенты. Сиропы и эликсиры могут быть приготовлены с подсластителями, например глицерином, пропиленгликолем, сорбитом или сахарозой. Такие препараты могут также содержать средство, уменьшающее раздражение, консервант, ароматизирующие и красящие агенты, и антиоксидант.

Стерильные инъекционные формы композиций, описанных в настоящем документе (например, для парентерального введения), могут быть водной или масляной суспензией. Такие суспензии могут быть получены в соответствии со способами, известными в данной области, с использованием подходящих диспергирующих или смачивающих агентов и суспендирующих агентов. Стерильный инъекционный препарат может также быть стерильным инъекционным раствором или суспензией в нетоксичном парентерально приемлемом разбавителе или растворителе, например в виде раствора в 1,3-бутандиоле. Среди приемлемых носителей и растворителей, которые могут быть использованы, - вода, раствор Рингера и изотонический раствор хлорида натрия. Кроме того, в качестве растворителя или суспендирующей среды обычно используют стерильные нелетучие масла. С этой целью может быть использовано любое мягкое нелетучее масло, в том числе синтетические моно- или диглицериды. Для получения инъекционных препаратов подходят жирные кислоты, такие как олеиновая кислота и ее глицеридные производные, а также природные фармацевтически приемлемые масла, такие как оливковое масло или касторовое масло, особенно в их полиоксизтилированных вариантах. Такие масляные растворы или суспензии могут также содержать длинноцепочечные спиртовой разбавитель или диспергатор, такой как карбоксиметилцеллюлоза, или подобные диспергирующие агенты, которые обычно используют при получении композиции фармацевтически приемлемых лекарственных форм, включая эмульсии и суспензии. В производстве фармацевтически приемлемых твердых, жидких или других лекарственных форм также могут быть использованы другие общепринятые поверхностно-активные вещества, такие как Tween, Span и другие эмульгаторы или усилители биодоступности, с целью получения препаратов для инъекций.

Масляные суспензии могут быть получены суспендированием соединений формул I-405 или I-530 в растительном масле, например арахисовом масле, оливковом масле, кунжутном масле или кокосовом масле, или в минеральном масле, таком как жидкий парафин. Масляные суспензии могут содержать загуститель, например пчелиный воск, твердый парафин или цетиловый спирт. Могут быть добавлены подсластители, такие как были указаны выше, и ароматизаторы для обеспечения приятного на вкус перорального препарата. Такие композиции могут быть законсервированы путем добавлением антиоксиданта, такого как бутилированный гидроксианизол или альфа-токоферол.

Водные суспензии соединений формул I-405 или I-530 содержат активные вещества в смеси с вспомогательными веществами, подходящими для изготовления водных суспензий. Такие вспомогательные вещества включают суспендирующий агент, такой как натрий-карбоксиметилцеллюлоза, кроскармеллоза, повидон, метилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, альгинат натрия, поливинилпирролидон, трагакантовая камедь и гуммиарабик, и диспергирующие или смачивающие агенты, такие как природ-

ный фосфатид (например, лецитин), продукт конденсации алкиленоксида с жирной кислотой (например, стеарат полиоксиэтилена), продукт конденсации этиленоксида с длинноцепочечным алифатическим спиртом (например, гептадекаэтиленоксицетанол), продукт конденсации этиленоксида с частичным сложным эфиром, полученным из жирной кислоты и ангидрида гексита (например, моноолеат полиоксиэтиленсорбитана). Водная суспензия может также содержать один или более консервантов, таких как этил- или н-пропил-п-гидроксibenzoат, одно или более красящих агентов, один или более ароматизирующих агентов и один или более подслащающих агентов, таких как сахароза или сахарин.

Препараты для инъекций могут быть стерилизованы, например, фильтрованием через фильтр, удерживающий бактерии, или внедрением стерилизующих агентов в форме стерильных твердых композиций, которые могут быть растворены или диспергированы в стерильной воде или другой стерильной среде для инъекций непосредственно перед использованием.

Для продления действия соединения, описанного в настоящем документе, зачастую желательно замедлить абсорбцию соединения из подкожной или внутримышечной инъекции. Это может быть достигнуто путем использования жидкой суспензии кристаллического или аморфного материала с плохой растворимостью в воде. В этом случае скорость абсорбции соединения зависит от скорости его растворения, которая, в свою очередь, может зависеть от размера кристаллов и кристаллической формы. Альтернативно, замедленная абсорбция парентерально введенной формы соединения достигается путем растворения или суспендирования соединения в масляном носителе. Формы инъекционного депо получают путем формирования микроинкапсулированных матриц соединения в биоразлагаемых полимерах, таких как полилактид-полигликолид. В зависимости от соотношения соединения и полимера, а также от природы конкретного используемого полимера, можно регулировать скорость высвобождения соединения. Примеры других биоразлагаемых полимеров включают поли(ортоэфиры) и поли(ангидриды). Препараты инъекционного депо также получают путем внедрения соединения в липосомы или микроэмульсии, которые совместимы с тканями организма.

Инъекционные растворы или микроэмульсии могут быть введены в кровоток пациента посредством местной болюсной инъекции. Альтернативно, может быть целесообразно вводить раствор или микроэмульсию таким образом, чтобы поддерживать постоянную циркулирующую концентрацию соединения по настоящему изобретению. Для поддержания такой постоянной концентрации может быть использовано устройство для непрерывной внутривенной доставки. Пример такого устройства представляет собой внутривенный насос Deltec CADD-PLUS™ модели 5400.

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

Фармацевтические композиции, описанные в настоящем документе, также могут быть введены местно, особенно если цель лечения включает области или органы, легко доступные для местного применения, в том числе заболевания глаз, ушей, кожи или нижней части кишечника. Для каждой из указанных областей или органов легко получают подходящие препараты для местного применения.

Лекарственные формы для местного или трансдермального введения соединения, описанного в настоящем документе, включают мази, пасты, кремы, лосьоны, гели, порошки, растворы, спреи, средства для ингаляций или пластыри. Активный компонент смешивают в стерильных условиях с фармацевтически приемлемым носителем и любыми необходимыми консервантами или буферами, которые могут потребоваться. Офтальмологические препараты, ушные капли и глазные капли также подразумеваются входящими в границы объема настоящего изобретения. Кроме того, настоящее изобретение относится к применению трансдермальных пластырей, которые имеют дополнительное преимущество обеспечения регулируемой доставки соединения в организм. Такие лекарственные формы могут быть получены путем растворения или диспергирования соединения в соответствующей среде. Также могут быть использованы усилители абсорбции для увеличения потока соединения через кожу. Скорость можно регулировать либо посредством обеспечения регулирующей скорости мембраны или посредством диспергирования соединения в полимерной матрице или геле. Местное применение для нижней части кишечника может быть осуществлено в форме ректальных суппозитория (см. выше) или при помощи подходящего препарата для клизмы. Также могут быть использованы местно-трансдермальные пластыри.

Для местного применения фармацевтические композиции могут быть составлены в виде подходящей мази, содержащей активный компонент, суспендированный или растворенный в одном или более носителях. Носители для местного введения соединений по настоящему изобретению включают, но не ограничиваются ими, минеральное масло, жидкий вазелин, белый вазелин, пропиленгликоль, полиоксипропилен, полиоксипропиленовые соединения, эмульгирующий воск и воду. Альтернативно, фармацевтические композиции могут быть составлены в виде подходящего лосьона или крема, содержащего актив-

ные компоненты, суспендированные или растворенные в одном или более фармацевтически приемлемых носителях. Подходящие носители включают, но не ограничиваются ими, минеральное масло, моностеарат сорбитана, полисорбат 60, цетиловые эфиры воска, цетеариловый спирт, 2-октилдодеканол, бензиловый спирт и воду.

Для офтальмологического применения фармацевтические композиции могут быть составлены в виде микронизированных суспензий в изотоническом стерильном солевом растворе с регулируемым pH или, предпочтительно, в виде растворов в изотоническом стерильном солевом растворе с регулируемым pH с консервантом, таким как хлорид бензалкония, или без него. Альтернативно, для офтальмологического применения фармацевтические композиции могут быть составлены в виде мази, например, на основе вазелина. Для лечения глаз или других внешних тканей, например рта и кожи, препараты могут быть нанесены в виде мази или крема для местного применения, содержащего активный ингредиент(-ы) в количестве, например, от 0,075 до 20% мас./мас. При составлении в виде мази, активные ингредиенты могут быть использованы вместе с основой для мази на масляной, парафиновой или смешивающейся с водой основе.

Альтернативно, активные ингредиенты могут быть составлены в виде крема с кремовой основой типа "масло в воде". При желании водная фаза кремовой основы может содержать многоатомный спирт, т.е. спирт, имеющий две или более гидроксильные группы, такой как пропиленгликоль, бутан-1,3-диол, маннит, сорбит, глицерин и полиэтиленгликоль (включая ПЭГ 400), и их смеси. Препараты для местного применения могут желательно содержать соединение, которое усиливает абсорбцию или проникновение активного ингредиента через кожу или другие пораженные области. Примеры таких усилителей проникновения через кожу включают диметилсульфоксид и родственные аналоги.

Масляная фаза эмульсий, полученных с применением соединений формул I-405 или I-530, может быть составлена из известных ингредиентов известным способом. Хотя указанная фаза может содержать только эмульгатор (иначе известный как эмульгирующее вещество), она желательно содержит смесь по меньшей мере одного эмульгатора с жиром или маслом, или и с жиром, и с маслом. Гидрофильный эмульгатор может быть включен в состав вместе с липофильным эмульгатором, который действует как стабилизатор. В некоторых вариантах реализации эмульгатор содержит и масло, и жир. Эмульгатор(-ы) вместе со стабилизатором(-ами) или без них образует так называемый эмульгирующий воск, и этот воск вместе с маслом и жиром образует так называемую эмульгирующую основу мази, которая образует масляную дисперсную фазу препаратов в форме крема. Эмульгаторы и стабилизаторы эмульсии, пригодные для использования в препарате соединения формул I и I', включают Tween™-60, Span™-80, цетостеариловый спирт, бензиловый спирт, миристиловый спирт, глицерилмоностеарат и лаурилсульфат натрия.

Фармацевтические композиции могут быть также введены с помощью назального аэрозоля или путем ингаляции. Такие композиции получают в соответствии с методами, хорошо известными в области фармацевтических препаратов, и они могут быть получены в виде растворов в солевом растворе с применением бензилового спирта или других подходящих консервантов, промоторов абсорбции для повышения биодоступности, фторуглеродов и/или других обычных солюбилизующих или диспергирующих агентов. Композиции, пригодные для внутригочного или назального введения, имеют размер частиц, например, в диапазоне от 0,1 до 500 микрон (включая частицы с размером в диапазоне от 0,1 до 500 мкм с приращением в несколько микрон, такие как 0,5, 1, 30, 35 микрон и т.д.), которые вводят путем быстрого вдыхания через носовой проход или путем ингаляции через рот так, чтобы достичь альвеолярных мешочков.

Фармацевтическая композиция (или препарат) для применения может быть упакована в различных формах в зависимости от способа, используемого для введения лекарственного средства. Как правило, изделие для продажи содержит контейнер, имеющий расположенный в нем фармацевтический препарат в соответствующей форме. Подходящие контейнеры хорошо известны специалистам в данной области техники и включают такие материалы, как бутылки (пластиковые и стеклянные), саше, ампулы, пластиковые пакеты, металлические цилиндры, и т.п. Контейнер может также иметь устройство для контроля первого вскрытия. Кроме того, контейнер имеет этикетку, расположенную на нем, которая описывает содержимое контейнера. Этикетка также может содержать соответствующие предостережения.

Препараты могут быть упакованы в контейнерах единичных доз или в многодозовых контейнерах, например в запаянных ампулах и флаконах, и могут храниться в замороженном (лиофилизированном) состоянии, требующем лишь добавления стерильного жидкого носителя, например воды, для инъекции непосредственно перед использованием. Инъекционные растворы и суспензии для незамедлительного введения получают из стерильных порошков, гранул и таблеток ранее описанного типа. Предпочтительные единичные лекарственные препараты представляют собой препараты, содержащие суточную дозу единичную суточную субдозу, как описано выше в настоящем документе, или соответствующую часть дозы активного ингредиента.

В другом аспекте соединения формул I-405 или I-530 или его фармацевтически приемлемая соль могут быть составлены в форме в ветеринарной композиции, содержащей ветеринарный носитель. Ветеринарные носители представляют собой материалы, пригодные с целью введения композиции, и могут быть твердыми, жидкими или газообразными материалами, которые во всех остальных отношениях яв-

ляются инертными или приемлемыми в ветеринарии и совместимыми с активным ингредиентом. Указанные ветеринарные композиции могут быть введены парентерально, перорально или любым другим желаемым способом.

Терапевтические способы.

Настоящее изобретение также относится к способу лечения заболевания, патологического состояния или расстройства у субъекта, нуждающегося в лечении, включающий введение терапевтически эффективного количества соединения формул I-405 или I-530, или их фармацевтически приемлемой соли, в качестве стимулятора растворимой гуанилатциклазы (sGC), при котором повышение концентрации оксида азота (NO) или повышение концентрации циклического гуанозинмонофосфата (cGMP) является желательным для лечения указанного заболевания, патологического состояния или расстройства у субъекта.

В предпочтительном варианте заболевание, патологическое состояние или расстройство является периферическим, легочным, печеночным, почечным, сердечным или цереброваскулярным/эндотелиальным расстройством, патологическим состоянием или заболеванием, иным образом связанным с кровотоком.

В более предпочтительном варианте заболевание, патологическое состояние или расстройство выбрано из ишемии, реперфузионного повреждения; ишемии/реперфузии, связанной с трансплантацией органов, трансплантацией легкого, пульмональной трансплантацией или трансплантацией сердца; и консервация заменителей крови у пациентов с травмой.

В еще более предпочтительном варианте заболевание, патологическое состояние или расстройство является половым, гинекологическим или урологическим расстройством или патологическим состоянием, выбранным из эректильной дисфункции; импотенции; преждевременной эякуляции; женской половой дисфункции; женского расстройства полового возбуждения, расстройства сниженного полового возбуждения; вагинальной атрофии; диспареунии, атрофического вагинита; доброкачественной гиперплазии предстательной железы (ВРН) или гипертрофии, или увеличения, обструкции выходного отверстия мочевого пузыря; болевого синдрома мочевого пузыря (BPS), интерстициального цистита (IC), гиперактивности мочевого пузыря, нейрогенного мочевого пузыря и недержания мочи; и диабетической нефропатии.

В наиболее предпочтительном варианте заболевание представляет собой глазное заболевание или расстройство, выбранное из глаукомы, ретинопатии, диабетической ретинопатии, блефарита, синдрома сухости глаза и синдрома Шегрена.

В более предпочтительном варианте заболевание представляет собой слуховое заболевание или расстройство, выбранное из нарушения слуха, частичной или полной потери слуха; частичной или полной глухоты; шума в ушах; потери слуха от воздействия шума.

В еще более предпочтительном варианте заболевание является местным или кожным расстройством или патологическим состоянием, выбранным из дермального фиброза, склеродермии и кожного фиброза.

В наиболее предпочтительном варианте лечение включает заживление ран; заживление ран у диабетиков; улучшение микрососудистой перфузии после травмы; лечение анальных трещин и диабетических язв.

В еще более предпочтительном варианте заболевание или состояние выбрано из раковых метастазов; остеопороза; гастропареза; функциональной диспепсии; диабетических осложнений; заболеваний, связанных с эндотелиальной дисфункцией; и неврологических расстройств, связанных со снижением выработки оксида азота.

В еще более предпочтительном варианте, способ дополнительно включает введение субъекту эффективного количества одного или нескольких дополнительных терапевтических агентов.

В наиболее предпочтительном варианте один или несколько дополнительных терапевтических агентов выбирают из эндотелиального рилизинг-фактора, доноров NO, веществ, которые повышают концентрацию cGMP, субстратов синтазы оксида азота, соединений, которые усиливают транскрипцию eNOS, NO-независимые, гем-независимые активаторы sGC, гем-зависимые стимуляторы sGC, ингибиторы деградации cGMP, блокаторы кальциевых каналов, антагонисты рецепторов эндотелина, производные простаглицлина, антигиперлипидемические агенты, антикоагулянты, антитромбоцитарные агенты, ингибиторы ACE, средства для вспомогательной кислородной терапии, бета-блокаторы, противоаритмические агенты, диуретики, экзогенные вазодилататоры, кортикостероиды, L-аргинин, антагонисты рецепторов PGD2, иммунодепрессанты, нестероидные антиагматические средства, нестероидные противовоспалительные агенты, ингибиторы циклооксигеназы-2 и противодиабетические средства.

"Лечить" или "лечение" в отношении расстройства или заболевания относится к облегчению или устранению причины и/или последствий расстройства или заболевания. При использовании в настоящем документе термины "лечить" и "лечение" относятся к снижению или облегчению прогрессирования, тяжести и/или продолжительности патологического состояния, опосредованного sGC, cGMP и/или NO, или к облегчению одного или более симптомов (предпочтительно одного или более выраженных симптомов) указанного патологического состояния (т.е. к "оказанию помощи" без "исцеления" патологического со-

стояния), в результате введения одной или более терапий (например, одного или более терапевтических агентов, таких как соединение или композиция по настоящему изобретению). В конкретных вариантах реализации термины "лечить" и "лечение" относятся к облегчению по меньшей мере одного измеримого физического параметра патологического состояния, опосредованного sGC, cGMP и/или NO. В других вариантах реализации термины "лечить" и "лечение" относятся к замедлению прогрессирования патологического состояния, опосредованного sGC, cGMP и/или NO, либо физически, например стабилизация выраженного симптома, либо физиологически, например стабилизация физического параметра, или оба варианта.

Комбинированные терапии.

Соединения и фармацевтические композиции, описанные в настоящем документе, могут быть использованы в комбинированной терапии с одним или более дополнительными терапевтическими агентами. В случае комбинированного лечения с применением более одного активного агента, если указанные активные агенты представлены в разных лекарственных формах, то эти активные агенты могут быть введены по отдельности или вместе. Кроме того, введение одного элемента может быть выполнено до, одновременно, или после введения другого агента.

При совместном введении с другими агентами, например при совместном введении с другим обезболивающим, "эффективное количество" второго агента зависит от типа используемого препарата. Подходящие дозы известны для одобренных агентов и могут быть скорректированы специалистом в данной области техники в зависимости от состояния субъекта, типа состояния(-ий), подлежащего лечению, и от используемого количества соединения, описанного в настоящем документе. Если количество не указано в явной форме, то следует принимать эффективное количество. Например, соединения, описанные в настоящем документе, могут быть введены субъекту в диапазоне доз от около 0,01 до около 10000 мг/кг массы тела/сутки, от около 0,01 до около 5000 мг/кг массы тела/сутки, от около 0,01 до около 3000 мг/кг массы тела/сутки, от около 0,01 до около 1000 мг/кг массы тела/сутки, от около 0,01 до около 500 мг/кг массы тела/сутки, от около 0,01 до около 300 мг/кг массы тела/сутки, от около 0,01 до около 100 мг/кг массы тела/сутки.

При использовании "комбинированной терапии" эффективное количество может быть достигнуто с использованием первого количества соединения формул I-405 и I-530 или его фармацевтически приемлемой соли и второго количества дополнительного подходящего терапевтического агента.

В одном из вариантов реализации настоящего изобретения и соединение соединения формул I-405 и I-530, и дополнительный терапевтический агент вводят в эффективном количестве (т.е. каждый агент вводят в количестве, которое является терапевтически эффективным при введении по отдельности). В другом варианте реализации и соединение соединения формул I-405 и I-530, и дополнительный терапевтический агент вводят в количестве, которое само по себе не обеспечивает терапевтический эффект (в субтерапевтической дозе). В другом варианте реализации соединение соединения формул I-405 и I-530 может быть введено в эффективном количестве, а дополнительный терапевтический агент вводят в субтерапевтической дозе. В другом варианте реализации соединение соединения формул I-405 и I-530 может быть введено в субтерапевтической дозе, а дополнительный терапевтический агент, например подходящий противораковый агент, вводят в эффективном количестве.

При использовании в настоящем документе термины "в комбинации" или "совместное введение" могут быть использованы взаимозаменяемо для обозначения использования более одной терапии (например, одного или более профилактических и/или терапевтических агентов). Использование указанных терминов не ограничивает порядок, в котором терапии (например, профилактические и/или терапевтические агенты) вводят субъекту.

Совместное введение включает, по существу, одновременное введение первого и второго количеств соединений, например, в единой фармацевтической композиции, например в капсуле или таблетке, имеющей фиксированное соотношение первого и второго количеств, или в нескольких отдельных капсулах или таблетках для каждого агента. Кроме того, такое совместное введение также включает последовательное применение каждого соединения в любом порядке. Если совместное введение включает раздельное введение первого количества соединения соединения формул I-405 и I-530 и второго количества дополнительного терапевтического агента, то указанные соединения вводят с достаточно небольшим интервалом времени для обеспечения желаемого терапевтического эффекта. Например, период времени между каждым введением, который может обеспечить желаемый терапевтический эффект, может варьироваться от нескольких минут до нескольких часов, и может быть определен с учетом свойств каждого соединения, таких как эффективность, растворимость, биодоступность, период полувыведения из плазмы и кинетический профиль. Например, соединение соединения формул I-405 и I-530 и второй терапевтический агент могут быть введены в любом порядке в пределах около 24 ч, в пределах около 16 ч, в пределах около 8 ч, в пределах около 4 ч, в пределах около 1 ч или в пределах около 30 мин.

Более конкретно, первая терапия (например, профилактический или терапевтический агент, такой как соединение, описанное в настоящем документе) может быть введена до (например, за 5, за 15, за 30, за 45 мин; за 1, за 2, за 4, за 6, за 12, за 24, за 48, за 72, за 96 ч; за 1, за 2, за 3, за 4, за 5, за 6, за 8 или за 12 недель до), одновременно или после (например, спустя 5, спустя 15, спустя 30, спустя 45 мин; спустя 1,

спустя 2, спустя 4, спустя 6, спустя 12, спустя 24, спустя 48, спустя 72, спустя 96 ч; спустя 1, спустя 2, спустя 3, спустя 4, спустя 5, спустя 6, спустя 8 или спустя 12 недель) введения субъекту второй терапии (например, профилактического или терапевтического агента, такого как противораковый агент).

Примеры других терапевтических агентов, которые могут быть комбинированы с соединением по настоящему описанию для введения по отдельности или в одной фармацевтической композиции, включают, но не ограничиваются ими.

(1) Эндотелиальный релизинг-фактор (EDRF).

(2) Доноры NO, такие как нитрозотиол, нитрит, сиднонимин, NONOат, N-нитрозамин, N-гидрокси-нитрозамин, нитрозимин, нитротирозин, диазетиндиоксид, оксатриазол-5-имин, оксим, гидроксиламин, N-гидроксигуанидин, гидроксимочевину или фуросан. Некоторые примеры указанных типов соединений включают: глицерилтринитрат (известный также как GTN, нитроглицерин и тринитроглицерин), нитратный эфир глицерина; нитропруссид натрия (SNP), в котором молекула оксида азота координирована с металлическим железом с образованием квадратно-бипирамидального комплекса; 3-морфолиносиднонимин (SIN-1), цвиттер-ионное соединение, образованное связыванием морфолина с сиднонимин; S-нитрозо-N-ацетилпеницилламин (SNAP), N-ацетилированное аминокислотное производное с нитрозотиоловой функциональной группой; диэтилентриамин/NO (DETA/NO), соединение оксида азота, ковалентно связанного с диэтилентриамином; и NCX 4016, м-нитроксиметилфениловый эфир ацетилсалициловой кислоты. Более конкретные примеры некоторых из указанных классов доноров NO включают: классические нитровазодилаторы, такие как органические нитратные и нитритные сложные эфиры, включая нитроглицерин, амилнитрит, изосорбид динитрат, изосорбид 5-мононитрат и никорандил; изосорбид (Dilatrate®-SR, Imdur®, Ismo®, Isordil®, Isordil®, Titrados®®, Monoket®), FK 409 (NOR-3); FR 144420 (NOR-4); 3-морфолиносиднонимин; линсидомина хлоргидрат ("SIN-1"); S-нитрозо-N-ацетилпеницилламин ("SNAP"); AZD3582 (соединение свинца CINOD), NCX 4016, NCX 701, NCX 1022, HCT 1026, NCX 1015, NCX 950, NCX 1000, NCX 1020, AZD 4717, NCX 1510/NCX 1512, NCX 2216 и NCX 4040 (все производства NicOx S.A.), S-нитрозоглутатион (GSNO), нитропруссид натрия, S-нитрозоглутатиона моноэтиловый эфир (GSNO-эфир), 6-(2-гидрокси-1-метилнитрозогидразино)-N-метил-1-гексанамин (NOC-9) или диэтиламина NONOат. Доноры оксида азота описаны также в патентах США № 5155137, 5366997, 5405919, 5650442, 5700830, 5632981, 6290981, 5691423, 5721365, 5714511, 6511911 и 5814666, в публикации Chrysselis et al. (2002) J Med Chem. 45:5406-9 (например, доноры NO 14 и 17), а также в "Nitric Oxide Donors for Pharmaceutical and Biological Research", под ред.: Peng George Wang, Tingwei Bill Cai, Naoyuki Taniguchi, Wiley, 2005.

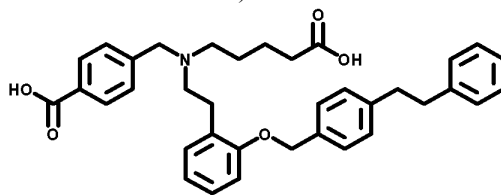
(3) Другие вещества, которые повышают концентрацию cGMP, такие как протопорфирин IX, арахидоновая кислота и производные фенилгидразина.

(4) Субстраты синтазы оксида азота: например, N-гидроксигуанидиновые аналоги, такие как as N[G]-гидрокси-L-аргинин (NOHA), 1-(3,4-диметокси-2-хлорбензилиденамино)-3-гидроксигуанидин и PR5 (1-(3,4-диметокси-2-хлорбензилиденамино)-3-гидроксигуанидин); производные L-аргинина (такие как гомо-Arg, гомо-NOHA, N-трет-бутилокси- и N-(3-метил-2-бутинил)окси-L-аргинин, анаванин, эпсилон-гуанидинкапроновая кислота, агматин, гидроксилагматин и L-тирозил-L-аргинин); N-алкил-N'-гидроксигуанидины (такие как N-циклопропил-N'-гидроксигуанидин и N-бутил-N'-гидроксигуанидин), N-арил-N'-гидроксигуанидины (такие как N-фенил-N'-гидроксигуанидин и его пара-замещенные производные, содержащие -F, -Cl, -метил, -ОН-заместители, соответственно); производные гуанидина, такие как 3-(трифторметил)пропилгуанидин; и другие, рассмотренные в публикации Cali et al. (2005, Current Topics in Medicinal Chemistry 5:721-736) и описанные в ссылках, цитируемых в ней.

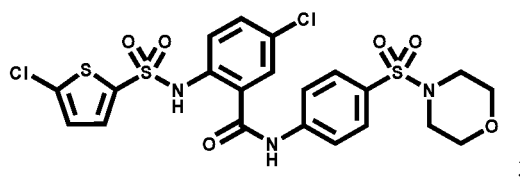
(5) Соединения, которые усиливают транскрипцию eNOS: например, соединения, описанные в WO02/064146, WO02/064545, WO02/064546 и WO02/064565, и соответствующих патентных документах, таких как US2003/0008915, US2003/0022935, US2003/0022939 и US2003/0055093. Другие энхансеры транскрипции eNOS включают соединения, описанные в US20050101599 (например, 2,2-дифторбензо[1,3]диоксол-5-карбоновой кислоты индан-2-иламид и 4-фтор-N-(индан-2-ил)бензамид), а также соединения производства Sanofi-Aventis AVE3085 и AVE9488 (CA пер. № 916514-70-0; Schäfer et al., Journal of Thrombosis and Homeostasis 2005; том 3, дополнение 1: реф. номер P1487).

(6) NO-независимые, гем-независимые активаторы sGC, включая, но не ограничиваясь ими:

BAV 58-2667 (см. публ. патента DE19943635)

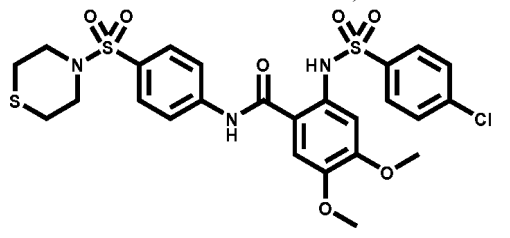


HMR-1766 (атацигуат натрия, см. публикацию патента WO2000002851)



S 3448

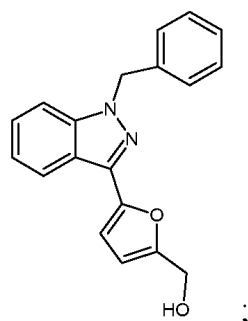
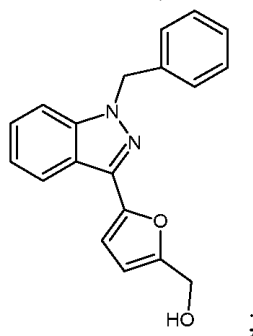
(2-(4-хлорфенилсульфониламино)-4,5-диметокси-N-(4-(тиоморфолин-4-сульфонил)фенил) бензамид (см. публикации патентов DE19830430 и WO2000002851)



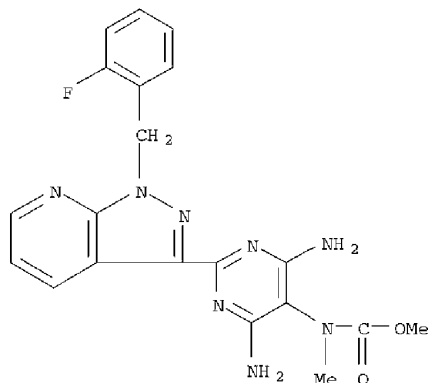
и

HMR-1069 (Sanofi-Aventis).

(7) Гем-зависимые стимуляторы sGC, включая, но не ограничиваясь ими: YC-1 (см. публ. патентов EP667345 и DE19744026)

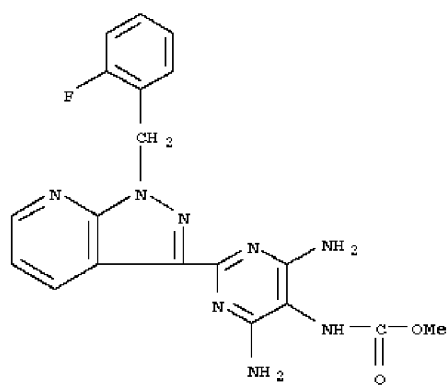


Риоцигуат (BAY 63-2521, адемпас, коммерческий продукт, описанный в DE19834044)

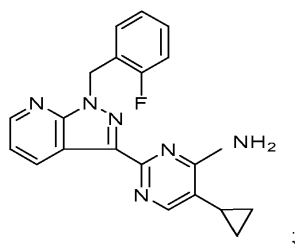


Нелицигуат (BAY 60-4552, описан в WO2003095451)

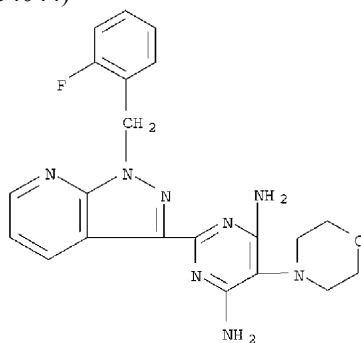
040698



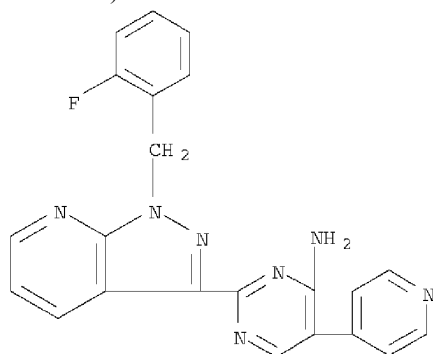
Веригигуат (BAY 1021189, клиническая версия риоцигуата), BAY 41-2272 (описан в DE19834047 и DE19942809)



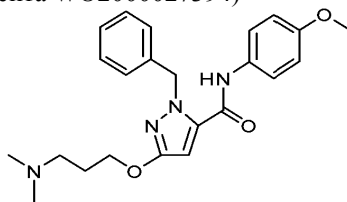
BAY 41-8543 (описан в DE19834044)



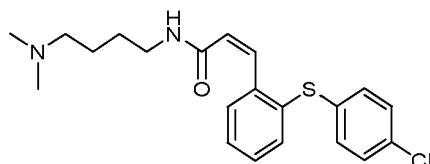
Этригигуат (описан в WO2003086407)



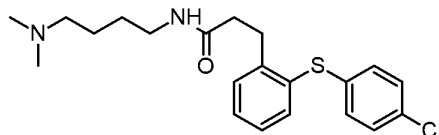
CFM-1571 (см. публикацию патента WO2000027394)



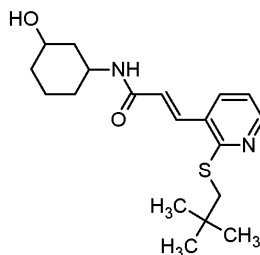
A-344905, его акриламидный аналог A-350619 и аминопиримидиновый аналог A-778935



A350-619



A-344905



A-778935.

Соединения, описанные в одной из публикаций: US20090209556, US8455638, US20110118282 (WO2009032249), US20100292192, US20110201621, US7947664, US8053455 (WO2009094242), US20100216764, US8507512, (WO2010099054) US20110218202 (WO2010065275), US20130012511 (WO2011119518), US20130072492 (WO2011149921), US20130210798 (WO2012058132), и другие соединения, описанные в Tetrahedron Letters (2003), 44(48): 8661-8663.

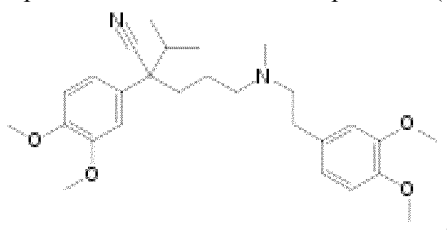
(8) Соединения, которые ингибируют деградацию cGMP, такие как:

ингибиторы PDE5, такие как, например, силденафил (Viagra®) и другие родственные агенты, такие как аванафил, лоденафил, мироденафил, силденафила цитрат (Revatio®), тадалафил (Cialis® или Adcirca®), варденафил (Levitra®) и уденафил; аллпростадил; и дипиридамола.

(9) Блокаторы кальциевых каналов, такие как:

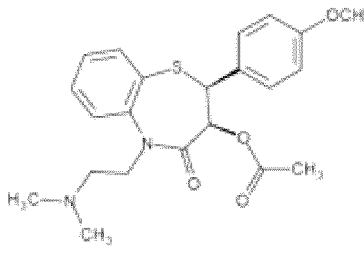
дигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов: амлодипин (норваск), аранидипин (сапреста), азелнидипин (калблок), барнидипин (hur°Ca), бенидипин (кониел), цилнидипин (ателек, циналонг, сискард), клеvidипин (клевипрекс), дилтиазем, эфонидипин (ландел), фелодипин (плендил), лакидипин (мотенс, лакипил), лерканидипин (занидип), манидипин (каслот, мадипин), никардипин (карден, карден SR), нифедипин (прокардия, адалат), нилвадипин (нивадил), нимодипин (нимотоп), низолдипин (баймикард, сулар, сискор), нитрендипин (кардиф, нитрепин, байлотензин), пранидипин (акалас), исрадипин (ломир).

Фенилалкиламинные блокаторы кальциевых каналов: верапамил (калан, изоптин)



галлопамил (прокорум, D600)

бензотиазепины: дилтиазем (кардизем)



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

(10) Антагонисты рецептора эндотелина (ERA): например, двойной (ET<sub>A</sub> и ET<sub>B</sub>) антагонист рецеп-

тора эндотелина бозентан (торговая марка Tracleer®); ситаксентан, торговая марка Thelin®; амбризентан, торговая марка в США Letairis®; двойной/неселективный антагонист эндотелина актелион-1, клинические испытания которого начаты в 2008 году.

(11) Производные или аналоги простаглицлина: например, простаглицлин (простаглицлин I<sub>2</sub>), эпопростенол (синтетический простаглицлин, торговая марка Flolan®); трепростинил (Remodulin®), илопрост (Promedim®), илопрост (торговая марка Ventavis®); пероральные и ингаляционные формы Remodulin®, находящиеся на стадии разработки; берапрост, пероральный простаноид, выпускаемый в Японии и Южной Корее.

(12) Антигиперлипидемические агенты, такие как: секвестранты желчных кислот (например, холе-стирамин, колестилан и колесевелам); статины, такие как аторвастатин, симвастатин, ловастатин, флува-статин, питава-статин, розувастатин и правастатин; ингибиторы абсорбции холестерина, такие как эзети-миб; другие агенты, понижающие уровни липидов, такие как этиловый эфир икозапента, этиловые эфи-ры омега-3-кислот, редукол; производные фибриновой кислоты, такие как клофибрат, безафибрат, кли-нофибрат, гемфиброзил, ронифибрат, бинифибрат, фенофибрат, ципрофибрат, холинфенофибрат; произ-водные никотиновой кислоты, такие как аципимокс и ниацин; а также комбинации статинов, ниацина, добавок-ингибиторов абсорбции холестерина в желудочно-кишечном тракте (эзетимиба и других) и фибратов; антитромбоцитарные терапии, такие как клопидогреля бисульфат.

(13) Антикоагулянты, например, следующих типов:

кумарины (антагонисты витамина K): Warfarin® (кумадин), используемый, главным образом, в США и Великобритании; Аспеносоумагол® и Phenprocoumon®, используемые, главным образом, в других странах; Phenindione®;

гепарин и его производные, такие как: гепарин; низкомолекулярный гепарин, фондапаринукс и и-драпаринукс;

прямые ингибиторы тромбина, такие как: аргатробан, лепирудин, бивалирудин и дабигатран; кси-мелатран (Exanta®), не одобренный в США;

активаторы тканевого плазминогена, используемые для растворения сгустков и разблокирования артерий, такие как алтеплаз.

(14) Антитромбоцитарные лекарства: например, тиенопиридины, такие как лопидогрель и тиклопи-дин; дипиридамо; аспирин.

(15) Ингибиторы АСЕ, например следующие типы: Сульфгидрил-содержащие агенты, такие как каптоприл (торговое название Capoten®), первый ингибитор АСЕ и зофеноприл;

дикарбоксилат-содержащие агенты, такие как эналаприл (вазотек/Renitec®); рамиприл (альта-це/тритаце/рамаце/Ramiwin®); хинаприл (Accupril®), периндоприл (коверсил/Aceon®); лизиноприл (ли-зодур/лоприл/новатек/принивил/Zestril®) и беназеприл (Lotensin®);

фосфонат-содержащие агенты, такие как: фозиноприл;

природные ингибиторы АСЕ, такие как: казокинины и лактокинины, которые представляют собой продукты расщепления казеина и сыворотки, естественным образом образующиеся после употребления молочных продуктов, особенно кисломолочных продуктов; лактотрипептиды Val-Pro-Pro и Ile-Pro-Pro, вырабатываемые пробиотиком Lactobacillus Helveticus или получаемые из казеина, также имеют АСЕ-ингибирующие и антигипертензивные функции;

другие ингибиторы АСЕ, такие как алацеприл, делаприл, цилазаприл, имидаприл, трандолаприл, темокаприл, мозексиприл, спираприл.

(16) Вспомогательная кислородная терапия.

(17) Бета-блокаторы, например, следующих типов:

неселективные агенты: Alprenolol®, Bucindolol®, Carteolol®, Carvedilol® (имеет дополнительную α-блокирующую активность), Labetalol® (имеет дополнительную α-блокирующую активность), Nadolol®, Penbutolol® (имеет собственную симпатомиметическую активность), окспренолол, ацебуто-лол, соталол, мепиндолол, целипролол, аротинолол, тертатолол, амосулалол, нипрадилол, Propranolol® и Timolol®;

β<sub>1</sub>-селективные агенты: Acebutolol® (имеет собственную симпатомиметическую активность), At-enolol®, Betaxolol®, Bisoprolol®, Celiprolol®, гидрохлорид добутамина, ирсогладина малеат, карведилол, талинолол, Esmolol®, Metoprolol® и Nebivolol®;

β<sub>2</sub>-селективные агенты: Butaxamine® (слабая α-адренергическая агонистическая активность).

(18) Противоаритмические агенты, например, следующих типов:

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

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

тип V: аденозин, дигоксин.

(19) Диуретики, такие как: тиазидные диуретики, например хлоротиазид, хлорталидон и гидрохло-ротиазид, бендрофлуметиазид, циклопентиазид, метиклотиазид, политиазид, хинетазон, ксипамид, мето-лазон, индапамид, циклетанин; петлевые диуретики, такие как фуросемид и торесамид; калийсберегаю-

щие диуретики, такие как амилорид, спиронолактон, канреноат калия, эплеренон и триамтерен; комбинации указанных агентов; другие диуретики, такие как ацетазоламид и карперитид.

(20a) Вазодилататоры прямого действия, такие как гидралазина гидрохлорид, диазоксид, нитропруссид натрия, кабралазин; другие вазодилататоры, такие как изосорбида динитрат и изосорбида 5-мононитрат.

(20b) Экзогенные вазодилататоры, такие как:

Adenocard®, агонист аденозина, используемый, главным образом, в качестве противоаритмического агента;

альфа-блокаторы (которые блокируют сосудосуживающий эффект адреналина);

антагонисты альфа-1-адренорецептора, такие как празозин, индорамин, урапидил, буназозин, теразозин, доксазозин,

предсердный натрийуретический пептид (ANP);

этанол;

индукторы гистамина, которые дополняют действие белков C3a, C4a и C5a, инициируя высвобождение гистамина из тучных клеток и базофильных гранулоцитов;

тетрагидроканнабинол (THC), главное активное вещество марихуаны, которое имеет незначительное сосудорасширяющее действие;

папаверин, алкалоид, содержащийся в опийном маке *Papaver somniferum*.

(21) Бронходилататоры: существует два основных типа бронходилататоров,  $\beta_2$ -агонисты и антихолинергетики, примеры которых представлены ниже:

$\beta_2$ -агонисты: Salbutamol® или албутерол (общая торговая марка: вентолин) и Terbutaline®, временно действующие  $\beta_2$ -агонисты для быстрого облегчения симптомов COPD. Длительно действующие  $\beta_2$ -агонисты (LABA), такие как Salmeterol® и Formoterol®;

антихолинергетики: Ipratropium® представляет собой наиболее часто прописываемое кратковременно действующее антихолинергическое лекарство. Tiotropium® представляет собой наиболее часто прописываемое антихолинергическое лекарство длительного действия при COPD;

Theophylline®, бронходилататор и ингибитор фосфодиэстеразы.

(22) Кортикостероиды: такие как беклометазон, метилпреднизолон, бетаметазон, преднизолон, преднизолон, триамцинолон, дексаметазон, флутиказон, флунизол и гидрокортизон, и кортикостероидные аналоги, такие как будесонид.

(23) Пищевые добавки, такие как, например: омега-3-масла; фолиевая кислота, ниацин, цинк, медь, корень красного корейского женьшеня, гинкго, сосновая кора, Tribulus terrestris, аргинин, Avena sativa, горянка крупноцветковая, корни мака, муира-пуама, пальма сереноа и пыльца шведских цветов; витамин С, витамин Е, витамин К2; тестостероновые добавки, тестостероновый трансдермальный пластырь; зораксел, налтрексон, бремеланотид (ранее РТ-141), меланотан II, hMaxi-K; прелокс: запатентованная смесь/комбинация природных ингредиентов, L-аргининаспартата и пикногенола.

(24) Антагонисты рецепторов PGD2, включая, но не ограничиваясь, соединения, описанные как обладающие антагонистической активностью в отношении PGD2 в опубликованных заявках США US20020022218, US20010051624 и US20030055077, в опубликованных заявках PCT W09700853, W09825919, WO03066046, WO03066047, WO03101961, WO03101981, WO04007451, WO0178697, WO04032848, WO03097042, WO03097598, WO03022814, WO03022813 и WO04058164, в европейских патентных заявках EP945450 и EP944614, и соединения, перечисленные в публикациях Torisu et al. 2004 BioorgMed Chem Lett 14:4557, Torisu et al. 2004 BioorgMed Chem Lett 2004 14:4891, и Torisu et al. 2004 Bioorg & Med Chem 2004 12:4685.

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

(26) Нестероидные антиастматические агенты, такие как  $\beta_2$ -агонисты (например, тербуталин, метапротеренон, фенотерол, изоэтарин, альбутерол, сальметерол, битолтерол и пирбутерол) и комбинации  $\beta_2$ -агонистов с кортикостероидами (например, сальметерол-флутиказон (Advair®), формотерол-будесонид (Symbicort®)), теофиллин, кромолин, кромолин натрия, недокромил, атропин, ипратропий, ипратропия бромид, ингибиторы биосинтеза лейкотриенов (зилейтон, BAY1005).

(27) Нестероидные противовоспалительные агенты (NSAID), такие как производные пропионовой кислоты (например, альминопрофен, беноксапрофен, буклоксовая кислота, карпрофен, фенбуфен, фенпрофен, флупрофен, флурбипрофен, ибупрофен, индопрофен, кетопрофен, миропрофен, напроксен, оксапрозин, пирпрофен, пранопрофен, супрофен, тиапрофеновая кислота и тioxапрофен), производные уксусной кислоты (например, индометацин, ацетаметацин, альколофенак, клидана, диклофенак, фенклофенак, фенклозавая кислота, фентиазак, фурофенак, ибуфенак, изоксепак, окспинак, сулиндак, тиопинак, толметин, зидометацин и зомепирак), производные фенамовой кислоты (например, флуфенаминовая кислота, меклофенамовая кислота, мефенамовая кислота, нифлумовая кислота и толфенамовая кислота), производные бифенилкарбоновой кислоты (например, дифлунизал и флуфенизал), оксикамы (например,

изоксикам, пироксикам, судоксикам и теноксикан), салицилаты (например, ацетилсалициловая кислота и сульфасалазин) и пиразолон (например, апазон, безпиперилон, фепразон, мофебутазон, оксифенбутазон и фенилбутазон).

(28) Ингибиторы циклооксигеназы-2 (COX-2), такие как целекоксиб (Celebrex®), рофекоксиб (Vioxx®), вальдекоксиб, эторикоксиб, парекоксиб и лумиракоксиб; (опиоидные анальгетики, такие как кодеин, фентанил, гидроморфон, леворфанол, меперидин, метадон, морфин, оксикодон, оксиморфон, пропосифен, бупренорфин, буторфанол, дезоцин, налбуфин и пентазоцин).

(29) Противодиабетические агенты, такие как инсулин и инсулиномиметики, сульфонилмочевины (например, глибурид, глибенкламид, глипизид, гликлазид, глихидон, глимепирид, меглинатид, толбутамид, хлорпропамид, ацетогексамид, толазамид), бигуаниды, например метформин (Glucophage®), ингибиторы  $\alpha$ -глюкозидазы (например, акарбоза, эпалрестат, воглибоза, миглитол), тиазолидиноновые соединения, например росиглитазон (Avandia®), троглитазон (Rezulin®), циглитазон, пиоглитазон (Actos®) и энглитазон; инсулин-сенситизирующие агенты, такие как пиоглитазон и росиглитазон; стимуляторы секреции инсулина, такие как репаглинид, натеглинид и митиглинид; инкретиномиметики, такие как эксанатид и лираглутид; аналоги амилина, такие как прамлинтид; агенты, понижающие уровни глюкозы, такие как пиколинат хрома (необязательно комбинированный с биотином); ингибиторы дипептидилпептидазы IV, такие как ситаглиптин, вилдаглиптин, саксаглиптин, алоглиптин и линаглиптин; вакцины, разрабатываемые в настоящее время для лечения диабета; AVE-0277, Alum-GAD, BHT-3021, IBC-VS01; нацеленные на цитокины терапии, разрабатываемые в настоящее время для лечения диабета, такие как анакинра, канакинумаб, диацереин, гевокизумаб, LY-2189102, MABP-1, GIT-027; лекарства, разрабатываемые в настоящее время для лечения диабета:

| Лекарства, разрабатываемые для лечения диабета                     |                                         |                                                                                                 |                                    |
|--------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------|
| Дапаглифлозин                                                      | AstraZeneca/<br>Bristol-Myers<br>Squibb | Ингибиторы SGLT-2                                                                               | Рекомендован<br>для<br>утверждения |
| Алоглиптина<br>бензоат/метформина<br>гидрохлорид                   | Takeda                                  | Инсулин-сенситизирующие<br>агенты/ингибиторы<br>дипептидилпептидазы IV<br>(CD26; DPP-IV; DP-IV) | Предварительно<br>зарегистрирован  |
| Анаглиптин                                                         | Kowa/ Sanwa                             | ингибиторы<br>дипептидилпептидазы IV<br>(CD26; DPP-IV; DP-IV)                                   | Предварительно<br>зарегистрирован  |
| Инсулина деглудек                                                  | Novo Nordisk                            |                                                                                                 | Предварительно<br>зарегистрирован  |
| Инсулина деглудек/инсулина<br>аспарт                               | Novo Nordisk                            |                                                                                                 | Предварительно<br>зарегистрирован  |
| Порошкообразный<br>человеческий инсулин (из<br>рДНК) для ингаляций | MannKind                                |                                                                                                 | Предварительно<br>зарегистрирован  |
| Ликсисенатид                                                       | Sanofi                                  | Стимуляторы секреции<br>инсулина/агонисты<br>рецептора GLP-1                                    | Предварительно<br>зарегистрирован  |
| Рекомбинантный<br>человеческий инсулин                             | Biodel                                  |                                                                                                 | Предварительно<br>зарегистрирован  |
| Тенелиглиптин                                                      | Mitsubishi<br>Tanabe Pharma             | Ингибиторы<br>дипептидилпептидазы IV<br>(CD26; DPP-IV; DP-IV)                                   | Предварительно<br>зарегистрирован  |
| AVE-0277                                                           | Andromeda<br>Biotech/ Teva              |                                                                                                 | Фаза III                           |
| Альбиглютид                                                        | GlaxoSmithKline                         | Агонисты рецептора GLP-1                                                                        | Фаза III                           |
| Алеглитазар                                                        | RoChe                                   | Агонисты<br>PPAR-альфа/PPAR-гамма                                                               | Фаза III                           |

|                                                        |                                                |                                                                                                                                                            |          |
|--------------------------------------------------------|------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|
| <u>Аторвастатин</u><br><u>кальция/глимепирид</u>       | GlaxoSmithKline                                | Ингибиторы кальциевых каналов K(ATP) / ингибиторы дипептидилпептидазы IV (CD26; DPP-IV; DP-IV) / ингибиторы редуктазы HMG-CoA/ингибиторы экспрессии TNFSF6 | Фаза III |
| <u>ВУК-324677</u>                                      | Nycomed                                        |                                                                                                                                                            | Фаза III |
| <u>Балаглитазон</u>                                    | Dr. Reddy's Laboratories                       | Инсулин-сенситизирующие агенты/ частичные агонисты PPAR-гамма                                                                                              | Фаза III |
| <u>CSG-452</u>                                         | Chugai Pharmaceutical                          | Ингибиторы SGLT-2                                                                                                                                          | Фаза III |
| <u>Канаглифлозин</u>                                   | Johnson & Johnson/<br>Mitsubishi Tanabe Pharma | Ингибиторы SGLT-2                                                                                                                                          | Фаза III |
| <u>Канаглифлозин/ метформина гидрохлорид</u>           | Johnson & Johnson                              | Ингибиторы SGLT-2 / инсулин-сенситизирующие агенты                                                                                                         | Фаза III |
| <u>Дапаглифлозин/ метформина гидрохлорид</u>           | AstraZeneca/<br>Bristol-Myers Squibb           | Ингибиторы SGLT-2 / инсулин-сенситизирующие агенты                                                                                                         | Фаза III |
| <u>Дулаглутид</u>                                      | Lilly                                          | Стимуляторы секреции инсулина/ агонисты рецептора GLP-1                                                                                                    | Фаза III |
| <u>Эмпаглифлозин</u>                                   | Boehringer Ingelheim/ Lilly                    | Ингибиторы SGLT-2                                                                                                                                          | Фаза III |
| <u>Эмпаглифлозин/ линаглиптин</u>                      | Boehringer Ingelheim/ Lilly                    | Ингибиторы SGLT-2 / ингибиторы дипептидилпептидазы IV (CD26; DPP-IV; DP-IV)                                                                                | Фаза III |
| <u>Гемиглиптин</u>                                     | LG Life Sciences                               | Ингибиторы дипептидилпептидазы IV (CD26; DPP-IV; DP-IV)                                                                                                    | Фаза III |
| <u>Гепатоцитарно-направленный везикулярный инсулин</u> | Diasome Pharmaceuticals                        |                                                                                                                                                            | Фаза III |
| <u>Человеческий изофан инсулин</u>                     | Wockhardt                                      |                                                                                                                                                            | Фаза III |
| <u>IN-105</u>                                          | Biocon                                         |                                                                                                                                                            | Фаза III |
| <u>Инсулин деглюдек/лираглутид</u>                     | Novo Nordisk                                   | Стимуляторы секреции инсулина/ агонисты рецептора GLP-1                                                                                                    | Фаза III |
| <u>Инсулин гларгин</u>                                 | Sanofi                                         |                                                                                                                                                            | Фаза III |

|                                                                    |                                                 |                                                                                                                                       |          |
|--------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|
| <u>Ипраглифлозин L-пролин</u>                                      | Astellas Pharma/<br>Kotobuki                    | Ингибиторы SGLT-2                                                                                                                     | Фаза III |
| <u>LY-2605541</u>                                                  | Lilly                                           |                                                                                                                                       | Фаза III |
| <u>LY-2963016</u>                                                  | Lilly                                           |                                                                                                                                       | Фаза III |
| <u>Ликсисенатид/инсулин</u><br><u>гларгин</u>                      | Sanofi                                          | Стимуляторы секреции<br>инсулина/<br>агонисты<br>рецептора GLP-1                                                                      | Фаза III |
| <u>Лобеглитазона сульфат</u>                                       | Chong Kun Dang<br>Pharm (CKD<br>Pharm)          | Агонисты PPAR-альфа/<br>агонисты PPAR-гамма/<br>инсулин-сенситизирующие<br>агенты                                                     | Фаза III |
| <u>Лузеоглифлозин</u>                                              | Taisho                                          | Ингибиторы SGLT-2                                                                                                                     | Фаза III |
| <u>Отеликсизумаб</u>                                               | Tolerx                                          | Анти-CD3                                                                                                                              | Фаза III |
| <u>Ранолазин</u>                                                   | Gilead                                          | Блокаторы натриевых<br>каналов                                                                                                        | Фаза III |
| <u>Рекомбинантный</u><br><u>человеческий инсулин</u>               | National<br>Institute of<br>Health Sciences     |                                                                                                                                       | Фаза III |
| Ситаглиптина фосфата<br>моногидрат/<br>пиоглитазона<br>гидрохлорид | Merck & Co.                                     | Агонисты PPAR-гамма/<br>инсулин-сенситизирующие<br>агенты/<br>ингибиторы<br>дипептидилпептидазы IV<br>(CD26; DPP-IV; DP-IV)           | Фаза III |
| Ситаглиптин/аторвастатин<br>кальция                                | Merck & Co.                                     | ингибиторы<br>дипептидилпептидазы IV<br>(CD26; DPP-IV; DP-IV)/<br>ингибиторы редуктазы<br>HMG-CoA/<br>ингибиторы<br>экспрессии TNFSF6 | Фаза III |
| TAK-875                                                            | Takeda                                          | Агонисты рецептора 1<br>свободных жирных кислот<br>(FFAR1; GPR40)/ стимуляторы<br>секреции инсулина                                   | Фаза III |
| TT-401                                                             | 7TM Pharma                                      | Антагонисты каннабиноида<br>CB1                                                                                                       | Фаза I   |
| TT-401                                                             | Transition<br>Therapeutics                      |                                                                                                                                       | Фаза I   |
| ZYH-2                                                              | Cadila<br>Healthcare<br>(d/b/a Zydus<br>Cadila) | Лиганды PPAR-альфа/<br>лиганды PPAR-гамма                                                                                             | Фаза I   |
| ZYO-1                                                              | Cadila<br>Healthcare<br>(d/b/a Zydus<br>Cadila) | Антагонисты каннабиноида<br>CB1                                                                                                       | Фаза I   |

|                          |                                                          |                                                                                                                                               |                                                      |
|--------------------------|----------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|
| 701645                   | Cellonis<br>Biotechnologies                              |                                                                                                                                               | Фаза I                                               |
| 701499                   | Cellonis<br>Biotechnologies                              |                                                                                                                                               | Фаза I                                               |
| 743300                   | University of<br>California, San<br>Francisco            |                                                                                                                                               | Фаза I                                               |
| 448661                   | University of<br>Pittsburgh                              |                                                                                                                                               | Фаза I                                               |
| AD-1                     | National<br>Institute Pharma<br>Res Dev                  |                                                                                                                                               | Клинический                                          |
| Колезевелама гидрохлорид | Daiichi Sankyo                                           | Секвестранты желчных<br>кислот                                                                                                                | Клинический                                          |
| DBPR-108                 | National Health<br>Research<br>Institutes/<br>ScinoPharm |                                                                                                                                               | В списке новых<br>исследуемых<br>препаратов<br>(IND) |
| Нодлин                   | Biolaxy                                                  |                                                                                                                                               | В списке новых<br>исследуемых<br>препаратов<br>(IND) |
| PSN-491                  | Prosition                                                | Агонисты<br>глюкоза-зависимого<br>инсулинотропного рецептора<br>(GDIR, GPR119)/ ингибиторы<br>дипептидилпептидазы IV<br>(CD26; DPP-IV; DP-IV) | В списке новых<br>исследуемых<br>препаратов<br>(IND) |
| Толимидон                | Melior Discovery                                         | Активаторы киназы Lyn                                                                                                                         | В списке новых<br>исследуемых<br>препаратов<br>(IND) |
| ZYD-1                    | Cadila<br>Healthcare<br>(d/b/a Zydus<br>Cadila)          | Агонисты рецептора GLP-1                                                                                                                      | В списке новых<br>исследуемых<br>препаратов<br>(IND) |
| ZYOG-1                   | Cadila<br>Healthcare<br>(d/b/a Zydus<br>Cadila)          | Агонисты рецептора GLP-1                                                                                                                      | В списке новых<br>исследуемых<br>препаратов<br>(IND) |

(30) Агенты, повышающие холестерин HDL, такие как анацетрапиб, МК-524А, CER-001, DRL-17822, далцетрапиб, JTT-302, RVX-000222, TA-8995.

(31) Лекарства против ожирения, такие как метамфетамина гидрохлорид, амфепрамона гидрохлорид (Tenuate®), фентерамин (Ionamin®), бензфетамина гидрохлорид (Didrex®), фендиметразина тартрат (Bontril®, Prelu-2®, Plegine®), мазиндол (Sanorex®), орлистат (Xenical®), сибутрамина гидрохлорида моногидрат (Meridia®, Reductil®), римонабант (Acomplia®), амфепрамон, пиколинат хрома, RM-493, TZP-301; комбинации, такие как фентермин/топирамат, бупропион/налтрексон, сибутрамин/метформин, бупропион SR/зонисамид SR, салметерол, ксинафоат/флутиказона пропионат; лоркасерина гидрохлорид, фентермин/топирамат, бупропион/налтрексон, цитилистат, эксенатид, KI-0803, лираглутид, метформина гидрохлорид, сибутрамин/метформин, 876167, ALS-L-1023, бупропион SR/зонисамид SR, CORT-108297, канаглифлозин, пиколинат хрома, GSK-1521498, LY-377604, метрелептин, обинепитид, P-57AS3, PSN-821, салметерола ксинафоат/флутиказона пропионат, вольфрабат натрия, соматропин (рекомбинантный), TM-30339, TTP-435, тезаморелин, тезофензин, велнеперит, зонисамид, BMS-830216, ALB-127158, AP-1030, ATHX-105, AZD-2820, AZD-8329, белораниба гемиоксалат, CP-404, HPP-404, ISIS-FGFR4Rx, инсулинотропин, KD-3010PF, 05212389, PP-1420, PSN-842, пептид YY3-36, ресвератрол, S-234462; S-234462, собетиром, TM-38837, тетрагидроканнабаварин, ZYO-1, бета-лапахон.

(32) Блокаторы рецепторов ангиотензина, такие как лозартан, валсартан, кандесартана цилексетил, эпросартан, ирбесартан, телмисартан, олмесартана медоксомил, азилсартана медоксомил.

(33) Ингибиторы ренина, такие как алискирена гемифумарат.

(34) Агонисты альфа-2-адренорецептора центрального действия, такие как метилдопа, клонидин, гуанфацин.

(35) Блокаторы адренергических нейронов, такие как гуанетидин, гуанадрел.

(36) Агонисты I-1-имидазолиновых рецепторов, такие как рименидина дигидрофосфат и моксонидина гидрохлорида гидрат.

(37) Антагонисты альдостерона, такие как спиронолактон и эплеренон.

(38) Активаторы калиевых каналов, такие как пинацидил.

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

(40) Антагонисты 5-HT<sub>2</sub>, такие как кетансерин.

(41) Лекарства, разрабатываемые в настоящее время для лечения артериальной гипертензии:

| Лекарства, разрабатываемые для лечения гипертензии |                           |                                                                                                                                                                                                                   |                                |
|----------------------------------------------------|---------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|
| Азилсартан                                         | Takeda                    | Антагонисты ангиотензина AT1/ Антагонисты ангиотензина AT2/ инсулин-сенситизирующие агенты                                                                                                                        | Зарегистрирован                |
| Амлодипина безилат/ирбесартан                      | Dainippon Sumitomo Pharma | Антагонисты ангиотензина AT1/ блокаторы кальциевых каналов                                                                                                                                                        | Предварительно зарегистрирован |
| Азилсартан/амлодипина безилат                      | Takeda                    | Антагонисты ангиотензина AT1/ инсулин-сенситизирующие агенты/ блокаторы кальциевых каналов                                                                                                                        | Фаза III                       |
| Цилнидипин/валсартан                               | Ajinomoto/ Mochida        | Антагонисты ангиотензина AT1/ блокаторы кальциевых каналов                                                                                                                                                        | Фаза III                       |
| Фимасартан                                         | Boryung                   | Антагонисты ангиотензина AT1                                                                                                                                                                                      | Фаза III                       |
| Ирбесартан/аторвастатин                            | Hanmi                     | Антагонисты ангиотензина AT1/ ингибиторы дипептидилпептидазы IV (CD26; DPP-IV; DP-IV)/ ингибиторы редуктазы/ ингибиторы экспрессии TNFSF6                                                                         | Фаза III                       |
| Ирбесартан/трихлорметиазид                         | Shionogi                  | Антагонисты ангиотензина AT1                                                                                                                                                                                      | Фаза III                       |
| Лосартан калия/ гидрохлортиазид/амлодипина безилат | Merck & Co.               | Антагонисты ангиотензина AT1/ блокаторы кальциевых каналов                                                                                                                                                        | Фаза III                       |
| Пратосартан                                        | Boryung                   | Антагонисты ангиотензина AT1                                                                                                                                                                                      | Фаза III                       |
| АСТ-280778                                         | Actelion                  |                                                                                                                                                                                                                   | Фаза II                        |
| Амилорида гидрохлорид/ спиронолактон               | Hemodynamic Therapeutics  | Антагонисты минералокортикоидного рецептора (MR)/ ингибиторы обмена Na <sup>+</sup> /H <sup>+</sup> (NHE)/ блокаторы эпителиальных натриевых каналов (ENaC)/ блокаторы каналов K(V)1.5/ блокаторы каналов K(V)4.3 | Фаза II                        |
| Вакцина ангиотензина/ко-вакцина HT                 | BTG                       |                                                                                                                                                                                                                   | Фаза II                        |
| CYT006-AngQb                                       | Cytos Biotechnology       | Анти-ангиотензин II                                                                                                                                                                                               | Фаза II                        |

|                                      |                           |                                                                                                                                                   |         |
|--------------------------------------|---------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|
| Холекальциферол                      | Emory University          |                                                                                                                                                   | Фаза II |
| Кобипростон                          | Sucampo Pharmaceuticals   | Активаторы каналов CIC-2                                                                                                                          | Фаза II |
| INT-001                              | IntelGenx                 |                                                                                                                                                   | Фаза II |
| LCZ-696                              | Novartis                  | Антагонисты ангиотензина AT1/ ингибиторы неприлизина (энкефалиназы, нейтральной эндопептидазы, NEP)                                               | Фаза II |
| LFF-269                              | Novartis                  |                                                                                                                                                   | Фаза II |
| Октреотида ацетат                    | Chiasma                   | Ингибиторы высвобождения гормона роста/ агонисты соматостатина                                                                                    | Фаза II |
| PL-3994                              | Palatin Technologies      | Агонисты рецептора предсердного натрийуретического пептида A (NPR1; гуанилатциклазы A)                                                            | Фаза II |
| Ростафуроксин                        | Sigma-Tau                 |                                                                                                                                                   | Фаза II |
| SLx-2101                             | NT Life Sciences          | Ингибиторы фосфодиэстеразы V (PDE5A)                                                                                                              | Фаза II |
| TBC-3711                             | Encysive Pharmaceuticals  | Антагонисты рецептора эндотелина ETA                                                                                                              | Фаза II |
| Уденафил                             | Dong-A/ Falk Pharma       | Ингибиторы фосфодиэстеразы V (PDE5A)                                                                                                              | Фаза II |
| Аторвастатин кальция/ лосартан калия | HanAll BioPharma          | Антагонисты ангиотензина AT1/ ингибиторы дипептидилпептидазы IV (CD26; DPP-IV; DP-IV)/ ингибиторы редуктазы HMG-CoA/ ингибиторы экспрессии TNFSF6 | Фаза I  |
| BIA-5-1058                           | BIAL                      | Ингибиторы допамин-бета-монооксигеназы                                                                                                            | Фаза I  |
| CS-3150                              | Daiichi Sankyo            |                                                                                                                                                   | Фаза I  |
| DSP-9599                             | Dainippon Sumitomo Pharma | Ингибиторы ренина                                                                                                                                 | Фаза I  |
| MK-1597                              | Actelion/ Merck & Co.     | Ингибиторы ренина                                                                                                                                 | Фаза I  |

|                          |                          |                                                                           |        |
|--------------------------|--------------------------|---------------------------------------------------------------------------|--------|
| MK-4618                  | Merck & Co.              |                                                                           | Фаза I |
| MK-5478                  | Merck & Co.              |                                                                           | Фаза I |
| MK-7145                  | Merck & Co.              |                                                                           | Фаза I |
| MK-8266                  | Merck & Co.              |                                                                           | Фаза I |
| MK-8457                  | Merck & Co.              |                                                                           | Фаза I |
| MP-157                   | Mitsubishi Tanabe Pharma | Агонисты ангиотензина AT2                                                 | Фаза I |
| MT-3995                  | Mitsubishi Tanabe Pharma | Антагонисты минералокортикоидного рецептора (MR)                          | Фаза I |
| Мироденафила гидрохлорид | SK Chemicals             | Ингибиторы фосфодиэстеразы V (PDE5A)                                      | Фаза I |
| NV-04                    | Novogen                  | Антиоксиданты                                                             | Фаза I |
| Нифедипин/<br>цилексетил | кандесартана<br>Bayer    | Антагонисты ангиотензина AT1/ блокаторы кальциевых каналов/ антиоксиданты | Фаза I |
| QGC-001                  | Quantum Genomics         | Ингибиторы глутамиламинопептидазы (аминопептидазы A)                      | Фаза I |
| RDX-5791                 | Ardelyx                  | Ингибиторы обмена $\text{Na}^+/\text{H}^+$ 3 типа (NHE-3)                 | Фаза I |
| TAK-272                  | Takeda                   | Ингибиторы ренина                                                         | Фаза I |
| TAK-591                  | Takeda                   | Ингибиторы ангиотензина AT2                                               | Фаза I |
| VTP-27999                | Vitae Pharmaceuticals    | Ингибиторы ренина                                                         | Фаза I |
| Вазомера                 | PhaseBio                 | Агонисты VPAC2 (VIP2)                                                     | Фаза I |

(42) Антагонисты вазопрессина, такие как толваптан.

(43) Сенситизаторы кальциевых каналов, такие как левосимендан, или активаторы, Такие как никорандил.

(44) Ингибиторы PDE-3, такие как амринон, милринон, эноксимон, веснаринон, пимобендан, олпринон.

(45) Активаторы аденилатциклазы, такие как колфорсина дапропата гидрохлорид.

(46) Положительные инотропные агенты, такие как дигоксин и метилдигоксин; метаболические кардиотонические агенты, такие как убидекаренон; натрийуретические пептиды головного мозга, такие как несиритид.

(47) Лекарства, разрабатываемые в настоящее время для лечения сердечной недостаточности:

| Лекарства, разрабатываемые для лечения сердечной недостаточности |                                                                |                                                                                                     |                                |
|------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|
| Буциндолола гидрохлорид                                          | ARCA                                                           | Антагонисты бета-адренорецептора                                                                    | Предварительно зарегистрирован |
| Алискирена гемифумарат                                           | Novartis                                                       | Ингибиторы ренина                                                                                   | Фаза III                       |
| Карбоксимальтоза железа                                          | Vifor                                                          |                                                                                                     | Фаза III                       |
| LCZ-696                                                          | Novartis                                                       | Антагонисты ангиотензина AT1/ ингибиторы неприлизина (энкефалиназы, нейтральной эндопептидазы, NEP) | Фаза III                       |
| Нейрегулин-1                                                     | Zensun                                                         |                                                                                                     | Фаза III                       |
| Олмесартана медоксомил                                           | Tohoku University                                              | Антагонисты ангиотензина AT1                                                                        | Фаза III                       |
| C3BS-CQR-1                                                       | Cardio3 BioSciences                                            |                                                                                                     | Фаза II/III                    |
| Myocell                                                          | Bioheart                                                       |                                                                                                     | Фаза II/III                    |
| Серелаксин                                                       | Novartis                                                       |                                                                                                     | Фаза II/III                    |
| AAV1/SERCA2a                                                     | AmpliPhi Biosciences/ Celladon/ Mount Sinai School of Medicine |                                                                                                     | Фаза II                        |
| Альбиглютид                                                      | GlaxoSmithKline                                                | Агонисты рецептора GLP-1                                                                            | Фаза II                        |
| Аллогенные мезенхимальные клетки-предшественники                 | Mesoblast                                                      |                                                                                                     | Фаза II                        |
| AlsterMACS                                                       | Miltenyi Biotec                                                |                                                                                                     | Фаза II                        |
| BAY-94-8862                                                      | Bayer                                                          | Антагонисты минералокортикоидного рецептора (MR)                                                    | Фаза II                        |
| COR-1                                                            | Corimmun                                                       |                                                                                                     | Фаза II                        |

|                                       |                                              |                                                                                        |           |
|---------------------------------------|----------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| CXL-1020                              | Cardioxyl Pharmaceuticals                    | Доноры оксида азота                                                                    | Фаза II   |
| Цендеритид                            | Nile Therapeutics                            | Активаторы гуанилатциклазы                                                             | Фаза II   |
| Эндометриальные регенеративные клетки | ERCell/ Medistem                             |                                                                                        | Фаза II   |
| JNJ-39588146                          | Johnson & Johnson                            |                                                                                        | Фаза II   |
| Омекамтива мекарбил                   | Amgen/ Cytokinetics                          | Активаторы сердечного миозина                                                          | Фаза II   |
| PL-3994                               | Palatin Technologies                         | Агонисты рецептора предсердного натрийуретического пептида А (NPR1; гуанилатциклазы А) | Фаза II   |
| Remestemcel-L                         | Osiris                                       |                                                                                        | Фаза II   |
| TRV-120027                            | Trevena                                      | Лиганды рецептора ангиотензина AT1                                                     | Фаза II   |
| Урокортин 2                           | Neur <sup>o</sup> Crine Biosciences          | Агонисты CRF2                                                                          | Фаза II   |
| AAV6-CMV-SERCA2a                      | Imperial College                             |                                                                                        | Фаза I/II |
| Анакинра                              | National Institutes of Health (NIH)          | Антагонисты рецептора IL-1                                                             | Фаза I/II |
| LipiCell                              | Bioheart/ Instituto de Medicina Regenerativa |                                                                                        | Фаза I/II |
| ALD-201                               | Cytomedix/ Texas Heart Institute             |                                                                                        | Фаза I    |
| BAY-1021189/верицигуат                | Bayer                                        |                                                                                        | Фаза I I  |
| BAY-1067197                           | Bayer                                        | Агонисты рецептора аденина                                                             | Фаза I    |
| BAY-86-8050                           | Bayer                                        | Лекарства, действующие на рецепторы вазопрессина (AVP)                                 | Фаза I    |
| BIA-5-1058                            | BIAL                                         | Ингибиторы допамин-бета-монооксигеназы                                                 | Фаза I    |
| CSCs                                  | University of Louisville                     |                                                                                        | Фаза I    |
| Генетически родственный               | VasoGenix                                    |                                                                                        | Фаза I    |

|                                                      |                                          |                   |        |
|------------------------------------------------------|------------------------------------------|-------------------|--------|
| кальцитонину пептид                                  |                                          |                   |        |
| JVS-100                                              | Juventas Therapeutics                    |                   | Фаза I |
| Myocell SDF-1                                        | Bioheart                                 |                   | Фаза I |
| Миобласт                                             | Advanced Cell Technology (ACT)           |                   | Фаза I |
| RO-1160367                                           | Serodus                                  | Антагонисты 5-HT4 | Фаза I |
| Рекомбинантный человеческий глиальный фактор роста 2 | Acorda/Vanderbilt University             |                   | Фаза I |
| [18F]LMI-1195                                        | Lantheus Medical Imaging                 |                   | Фаза I |
| 677950                                               | Kyoto Prefectural University of Medicine |                   | Фаза I |

(48) Лекарства, разрабатываемые в настоящее время для лечения легочной гипертензии:

| Лекарства, разрабатываемые для лечения легочной гипертензии |                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                |
|-------------------------------------------------------------|---------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|
| Иматиниба мезилат                                           | Novartis            | Ингибиторы белка резистентности рака молочной железы (BCRP; ABCG2)/ ингибиторы киназы Abl/ ингибиторы ангиогенеза/ ингибиторы киназы Bcr-Abl/ ингибиторы CSF1R (c-FMS)/ ингибиторы KIT (C-KIT)/ инициаторы апоптоза/ ингибиторы PDGFR-альфа/ ингибиторы PDGFR-бета/ ингибиторы путей передачи сигналов | Предварительно зарегистрирован |
| Трепростинила дизтаноламин                                  | United Therapeutics | Аналоги простациклина                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Предварительно зарегистрирован |
| GSK-1325760A                                                | GlaxoSmithKline     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Фаза III                       |
| Мацитентан                                                  | Actelion            | Антагонисты рецептора эндотелина ETA/ антагонисты рецептора эндотелина ETB                                                                                                                                                                                                                             | Фаза III                       |
| Риоцигуат/                                                  | Bayer               | Активаторы гуанилатциклазы                                                                                                                                                                                                                                                                             | Одобен в 2013                  |

|                                    |                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |             |
|------------------------------------|-------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|
| адемпас                            |                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |             |
| Селексипаг                         | Actelion/ Nippon Shinyaku                                   | Агонисты простаноида IP                                                                                                                                                                                                                                                                         | Фаза III    |
| Уденафил                           | Dong-A                                                      | Ингибиторы фосфодиэстеразы V (PDE5A)                                                                                                                                                                                                                                                            | Фаза III    |
| L-Цитруллин                        | Nat Heart, Lung, and Blood Institute/ Vanderbilt University |                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Фаза II/III |
| BQ-123                             | Brigham & Women's Hospital                                  | Антагонисты рецептора эндотелина ETA                                                                                                                                                                                                                                                            | Фаза II     |
| Циклетанин                         | Gilead                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Фаза II     |
| Фазудила гидрохлорид               | Asahi Kasei                                                 | Ингибиторы киназы Rho/ сенсбилизаторы к кальцию                                                                                                                                                                                                                                                 | Фаза II     |
| Нилотиниба гидрохлорида моногидрат | Novartis                                                    | Ингибиторы киназы Bcr-Abl/ инициаторы апоптоза/ ингибиторы путей передачи сигналов                                                                                                                                                                                                              | Фаза II     |
| PRX-08066                          | Clinical Data                                               | Антагонисты 5-HT <sub>2B</sub>                                                                                                                                                                                                                                                                  | Фаза II     |
| Тергурид                           | ErgoNex Pharma                                              | Антагонисты 5-HT <sub>2A</sub> / антагонисты 5-HT <sub>2B</sub> / агонисты ауторецептора допамина/ частичные агонисты рецептора допамина D <sub>2</sub> / ингибиторы секреции пролактина                                                                                                        | Фаза II     |
| Тезосентан динатрия                | Actelion                                                    | Антагонисты рецептора эндотелина ETA/ антагонисты рецептора эндотелина ETB                                                                                                                                                                                                                      | Фаза II     |
| Анакинра                           | Virginia Commonwealth University (VCU)                      | Антагонисты рецептора IL-1                                                                                                                                                                                                                                                                      | Фаза I/II   |
| Симвастатин                        | Imperial College                                            | Агенты, повышающие уровни холестерина HDL/ ингибиторы редуктазы HMG-CoA                                                                                                                                                                                                                         | Фаза I/II   |
| 99mTC-PulmoBind                    | Montreal Heart Institute (MHI)                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Фаза I      |
| APD-811                            | Arena                                                       | Агонисты простаноида IP                                                                                                                                                                                                                                                                         | Фаза I      |
| Сорафениб                          | Bayer                                                       | Ингибиторы киназы Raf B/ ингибиторы киназы Raf C/ ингибиторы ангиогенеза/ ингибиторы Flt3 (FLK2/STK1)/ ингибиторы VEGFR-1 (Flt-1)/ ингибиторы KIT (C-KIT)/ ингибиторы VEGFR-2 (FLK-1/KDR)/ ингибиторы VEGFR-3 (FLT4)/ ингибиторы PDGFR-бета/ ингибиторы RET/ ингибиторы путей передачи сигналов | Фаза I      |
| Триплеластат                       | Proteo Biotech                                              | Ингибиторы эластазы                                                                                                                                                                                                                                                                             | Фаза I      |

(49) Лекарства, разрабатываемые в настоящее время для лечения женской половой дисфункции:

| Лекарства, активно разрабатываемые для лечения женской половой дисфункции |                                   |                                                                            |          |
|---------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|----------|
| Алпростадил                                                               | Apricus Biosciences/<br>VIVUS     |                                                                            | Фаза III |
| Прастерон                                                                 | Endoceutics/<br>Monash University | Ингибиторы экспрессии HSD11B1                                              | Фаза III |
| Тестостерон, трансдермальный гель                                         | BioSante                          | Агонисты рецептора андрогена                                               | Фаза III |
| Бремеланотид                                                              | Palatin Technologies              | Агонисты рецептора меланокортина MC3/ агонисты рецептора меланокортина MC4 | Фаза II  |
| Pill-Plus                                                                 | Pantarhei Bioscience              |                                                                            | Фаза II  |
| Тестостерон MDTs                                                          | Acrux                             | Агонисты рецептора андрогена                                               | Фаза II  |
| Эстрадиол/ тестостерон                                                    | BioSante                          | Агонисты рецептора эстрогена (ER)/ агонисты рецептора андрогена            | Фаза I   |
|                                                                           |                                   |                                                                            |          |
| LGD-2941                                                                  | Ligand                            | Селективные модуляторы рецептора андрогена (SARM)                          | Фаза I   |
| Лидокаин/ гепарин                                                         | Urogen                            |                                                                            | Фаза I   |
| Токсин онаботулина А                                                      | Allergan                          |                                                                            | Фаза I   |

(50) Лекарства, используемые для лечения эректильной дисфункции, такие как алпростадил, авиптадил, фентоламина мезилат, виагра, алпростадил.

(51) Лекарства, разрабатываемые в настоящее время для лечения мужской половой дисфункции:

| Лекарства, активно разрабатываемые для лечения эректильной дисфункции |                                                                                              |                                                                                                                 |             |
|-----------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|
| Флувастатин натрия                                                    | Novartis                                                                                     | Инициатора апоптоза/ингибиторы редуктазы HMG-CoA                                                                | Фаза III    |
| Лоденафила карбонат                                                   | Cristalia                                                                                    | Ингибиторы фосфодиэстеразы V (PDE5A)                                                                            | Фаза III    |
| EFLA-400                                                              | Chonbuk National University Hospital                                                         |                                                                                                                 | Фаза II/III |
| Апоморфина гидрохлорид                                                | Vectura                                                                                      | Агонисты дофамина D2                                                                                            | Фаза II     |
| LY-900010                                                             | Lilly                                                                                        | Ингибиторы фосфодиэстеразы V (PDE5A)/Селективные модуляторы рецептора андрогена (SARM)                          | Фаза II     |
| Нитроглицерин                                                         | Futura Medical                                                                               |                                                                                                                 | Фаза II     |
| RX-10100                                                              | Rexahn                                                                                       | Лекарства, действующие на допаминергическую трансмиссию/лекарства, действующие на серотонергическую трансмиссию | Фаза II     |
| YHD-1023                                                              | Yuhan                                                                                        |                                                                                                                 | Фаза II     |
| INT-007                                                               | IntelGenx                                                                                    |                                                                                                                 | Фаза I      |
| LY-2452473                                                            | Lilly                                                                                        | Селективные модуляторы рецептора андрогена (SARM)                                                               | Фаза I      |
| hMaxi-K                                                               | Albert Einstein College of Medicine/ Ion Channel Innovations/ Mount Sinai School of Medicine |                                                                                                                 | Фаза I      |
| KH-204                                                                | KMSI                                                                                         |                                                                                                                 | Клинический |

(51) Лекарства, разрабатываемые для лечения апноэ сна:

| Лекарства, разрабатываемые для лечения апноэ сна |             |                                                                                                                |         |
|--------------------------------------------------|-------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|
| CX-1739                                          | Cortex      | Модуляторы рецептора AMPA                                                                                      | Фаза II |
| Фентермин/<br>топирамат                          | VIVUS       | Антагонисты AMPA/<br>антагонисты каината/<br>блокаторы натриевых каналов/<br>ингибиторы карбоангидразы типа II | Фаза II |
| AVE-0118                                         | Sanofi      | Блокаторы калиевых каналов                                                                                     | Фаза I  |
| Suvorexant                                       | Merck & Co. | Антагонисты рецептора орексина                                                                                 | Фаза I  |

(52) Лекарства, разрабатываемые в настоящее время для лечения метаболического синдрома:

| Антигиперлипидемические лекарства, активно разрабатываемые для лечения пациентов с метаболическим синдромом |           |                                                                                                           |         |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|
| GFT-505                                                                                                     | Genfit    | Агонисты PPAR-альфа/<br>агонисты PPAR-дельта                                                              | Фаза II |
| MBX-8025                                                                                                    | Metabolex | Агонисты PPAR-дельта                                                                                      | Фаза II |
| Питавастатин<br>кальция                                                                                     | Kowa      | Усилители экспрессии APOA1/<br>ингибиторы редуктазы HMG-CoA/<br>ингибиторы экспрессии SPP1 (остеопонтина) | Фаза I  |

(53) Лекарства против ожирения:

| Лекарства, выпускаемые для лечения ожирения       |              |                                                          |            |
|---------------------------------------------------|--------------|----------------------------------------------------------|------------|
| Метамфетамина гидрохлорид (дезоксин)              | Abbott       | Норадренергический агонист альфа- и бета-адренорецептора | 1943 (США) |
| Амфепрамона гидрохлорид (тенуат)                  | Sanofi       | Норадренергический стимулятор высвобождения              | 1959 (США) |
| Фентермин (ионамин)                               | UCB Celltech | Норадренергический стимулятор высвобождения              | 1959 (США) |
| Бензфетамина гидрохлорид (дидрекс)                | Pfizer       | Норадренергический стимулятор высвобождения              | 1960 (США) |
| Фендиметразина тертрат (бонтрил, прелу-2, плегин) | Pfizer       | Норадренергический стимулятор высвобождения              | 1961 (США) |

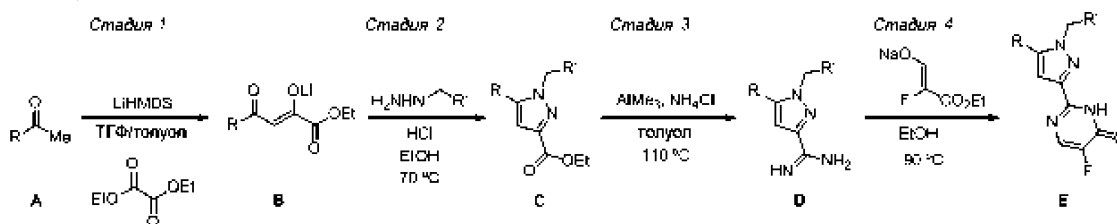
|                        |          |                                                      |                          |
|------------------------|----------|------------------------------------------------------|--------------------------|
| Мазиндол<br>(санорекс) | Novartis | Норадренергический<br>ингибитор обратного<br>захвата | 1973 (США)               |
| Орлистат<br>(ксеникал) | Roche    | Ингибитор липазы<br>поджелудочной<br>железы          | 1998 (Новая<br>Зеландия) |

### Примеры

Все ссылки, приведенные в примерах, включены в настоящий документ посредством ссылки. При использовании в настоящем документе все сокращения, символы и обозначения соответствуют используемым в современной научной литературе. См., например, Janet S. Dodd, ред., The ACS Style Guide: A Manual for Authors and Editors, 2-е изд., Вашингтон, округ Колумбия: American Chemical Society, 1997, в полном объеме включенную в настоящий документ посредством ссылки.

Пример 1. Синтез соединений табл. 1А, 1В, 1С и 1D.

Общий способ А.



Стадия 1.

Получение дион-енолята: К раствору кетона А в ТГФ, охлажденному до  $-78^{\circ}\text{C}$ , через шприц по каплям добавляли LiHMDS (например, 0,9 экв., 1,0 М в толуоле). Реакционную смесь оставили нагреваться до  $0^{\circ}\text{C}$ , затем добавили диэтилоксалат (1,2 экв.). Затем реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали при этой температуре до завершения реакции (например, определенного при помощи анализа ТСХ или ЖХ/МС). После завершения реакции (как правило, реакция протекает за 45 мин) полученный дион-енолят В использовали в этом виде на Стадии 2, т.е. на стадии циклизации, без дополнительной очистки.

Стадия 2.

Получение пиразола: Дион-енолят В разбавили этанолом, а затем добавили HCl (например, 3 экв., 1,25 М раствор в этаноле) и арилгидразин-гидрат (например, 1,15 экв.). Реакционную смесь нагревали до  $70^{\circ}\text{C}$  и перемешивали при этой температуре до завершения циклизации (например, определенного при помощи анализа ЖХ/МС, обычно 30 мин). После завершения реакции реакционную смесь осторожно обработали твердым бикарбонатом натрия (например, 4 экв.) и разбавили дихлорметаном и водой. Слои разделили, а водный слой дополнительно разбавили водой, а затем экстрагировали дихлорметаном (3х). Объединенные органические слои промыли насыщенным соевым раствором, высушили над  $\text{MgSO}_4$ , отфильтровали и концентрировали *in vacuo*. Затем очистили полученный пиразол С хроматографией на  $\text{SiO}_2$ , используя подходящий градиент EtOAc в гексанах.

Стадия 3.

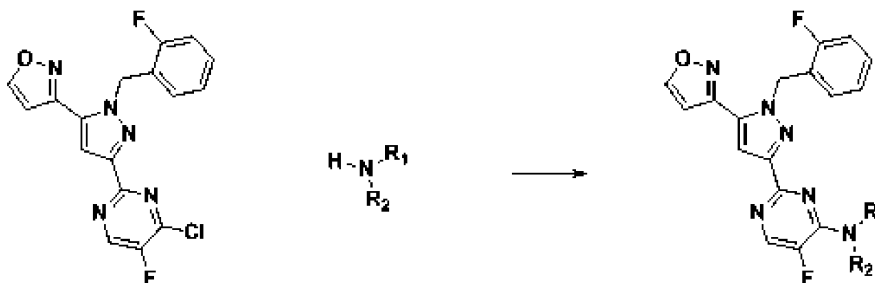
Получение амидина: К суспензии  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (например, 5 экв.) в толуоле, охлажденной до  $0^{\circ}\text{C}$ , через шприц по каплям добавили  $\text{AlMe}_3$  (например, 5 экв., 2,0 М раствор в толуоле). Реакционную смесь оставили нагреваться до комнатной температуры и перемешивали при этой температуре до прекращения выделения пузырьков. К реакционной смеси 1 частью добавили пиразол С, нагрели до  $110^{\circ}\text{C}$  и перемешивали при этой температуре до завершения реакции (например, определенного при помощи анализа ТСХ или ЖХ/МС). После завершения реакции реакционную смесь охладили, обработали избытком метанола и энергично перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Густую суспензию отфильтровали, а полученный твердый осадок на фильтре промыли метанолом. Фильтрат концентрировали *in vacuo*, а полученное твердое вещество повторно суспендировали в смеси растворителей этилацетат : изопропиловый спирт = 5:1. Затем реакционную смесь обработали насыщенным раствором карбоната натрия и перемешивали в течение 10 мин, затем разделили слои. Водный слой экстрагировали смесью растворителей этилацетат : изопропиловый спирт=5:1 (3х), а объединенные органические слои промыли насыщенным соевым раствором. Затем органические слои высушили над  $\text{MgSO}_4$ , отфильтровали и удалили растворитель *in vacuo*. Полученный амидин D использовали в этом виде на следующих стадиях без дополнительной очистки.

Стадия 4.

Получение пириmidона: Амидин D суспендировали в этаноле и энергично перемешивали при  $23^{\circ}\text{C}$  до полного растворения. Затем реакционную смесь обработали 3-этокси-2-фтор-3-оксопроп-1-ен-1-олатом натрия (например, 3 экв.) и присоединили к колбе обратный холодильник. Реакционную смесь поместили на предварительно нагретую масляную баню при температуре  $90^{\circ}\text{C}$  и перемешивали до пол-

ного расходования исходного материала, наблюдаемого по ЖХ/МС (время реакции обычно составляло 1 ч). Содержимое охладили до 23°C и подкислили реакционную смесь при помощи HCl (например, 3 экв., 1,25 М раствор в EtOH). Смесь перемешивали в течение 30 мин и удалили большую часть растворителя *in vacuo*. Содержимое повторно суспендировали в смеси эфира и воды (1:1) и перемешивали полученную суспензию в течение 20 мин. Суспензию отфильтровали под вакуумом, а твердый остаток на фильтре промыли дополнительным количеством воды и эфира и высушили под высоким вакуумом в течение ночи. Полученный пиримидон Е использовали в этом виде на следующих стадиях без дополнительной очистки.

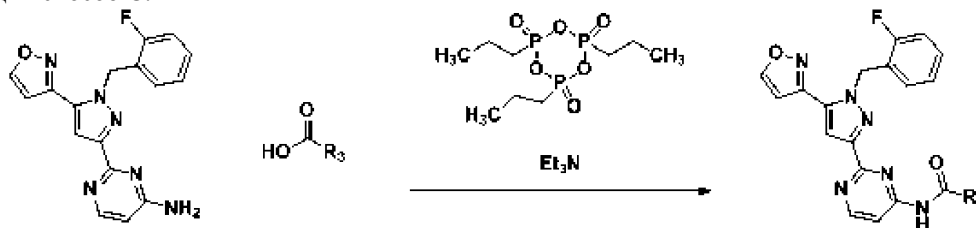
Общий способ В.



Промежуточное соединение 1

Раствор аминонуклеофила (3 экв.), триэтиламина (10 экв.) и промежуточного соединения 1 (1 экв.) перемешивали в смеси диоксана и воды (соотношение 2:1) при 90°C до полного расходования исходного материала, наблюдаемого по ЖХ/МС. Раствор разбавили 1 н. водным раствором хлористоводородной кислоты и дихлорметаном. Затем слои разделили и экстрагировали водный слой дихлорметаном. Органические слои объединили, высушили над сульфатом магния, отфильтровали и удалили растворитель *in vacuo*. В результате очистки получили желаемый продукт.

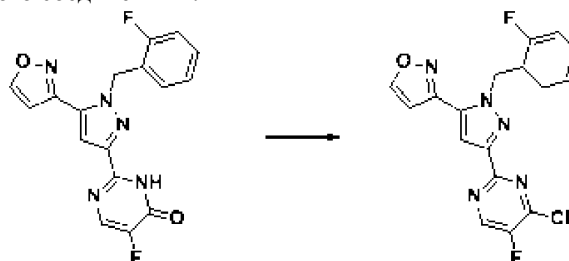
Общий способ С.



Промежуточное соединение 2

Смесь промежуточного соединения 2 (это промежуточное соединение описано в опубликованной ранее заявке на патент WO2012/3405 A1; 1 эквивалент) и карбоновой кислоты (1,1 эквивалент) в N,N-диметилформамиде обработали триэтиламином (4 эквивалента), затем 50% раствором пропилфосфонового ангидрида в этилацетате (ТЗР, 1,4 эквивалента). Реакционную смесь нагревали до 80°C в течение 24 ч, после чего реакционную смесь разбавили водой и 1 н. раствором хлористоводородной кислоты. Содержимое экстрагировали дихлорметаном, затем этилацетатом. Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, отфильтровали и концентрировали *in vacuo*. В результате очистки получили желаемый продукт.

Синтез промежуточного соединения 1.

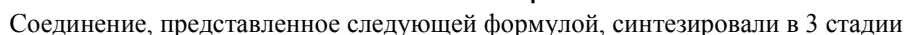
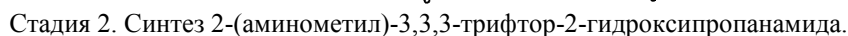


Промежуточное соединение 1

Суспензию 5-фтор-2-(1-(2-фторбензил)-5-(изоксазол-3-ил)-1Н-пиразол-3-ил)-пиримидин-4-ола (полученного по общему способу А с использованием 1-(изоксазол-3-ил)этанона на стадии 1 и 2-фторбензилгидразина на стадии 2, 11,5 г, 32,4 ммоль, 1 экв.) в фосфорилтрихлориде (60,3 мл, 647 ммоль, 20 экв.) нагревали при 60°C в течение 3 ч. Раствор охладили до 23°C и по частям, за 15 мин вылили в ледяную воду (800 мл) при перемешивании. После завершения добавления содержимое перемешивали еще 15 мин и разбавили дихлорметаном (500 мл). Слои разделили и экстрагировали водный слой ди-

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 9,11 (д, 1H), 9,04 (с, 1H), 7,71-7,68 (м, 1H), 7,37-7,30 (м, 2H), 7,25-7,20 (м, 1H), 7,12 (т, 1H), 6,92 (тд, 1H), 5,95 (с, 2H).

Соединение I-405.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ м.д. 3,17 (дд, 2H).<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 3,01-3,11 (м, 1H), 2,84 (д, 1H).

Указанное в заголовке соединение получили по общему способу В, за исключением того, что в качестве аминного реагента использовали 2-(аминометил)-3,3,3-трифтор-2-гидроксипропанамид (4 экв.), использовали 4 эквивалента триэтиламина и нагревали содержимое до 90°C в течение 24 ч в виде раствора в диоксане/воде (3:1). Смесь разбавили в этилацетате и промыли водой. Органический слой высушили, отфильтровали и выпарили с получением твердого вещества. Твердое вещество очистили хроматографией на силикагеле (градиент от 0 до 80% этилацетата в гексанах) с получением желаемого соединения. Соединения I-405 (262 мг, выход 40%) в виде белого твердого вещества.

Соединение I-530.

<sup>1</sup>H-ЯМР для Соединения I-530 (500 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ м.д. 9,11 (д, 1H), 8,32 (д, 1H), 7,93 (т, 1H), 7,90 (с, 1H), 7,78 (ш с, 1H), 7,69 (ш с, 1H), 7,51 (с, 1H), 7,35-7,31 (м, 1H), 7,22-7,19 (м, 2H), 7,10 (т, 1H), 7,00-6,97 (м, 1H), 5,90 (с, 2H), 4,02-3,94 (м, 2H).

Для оценки активности исследуемых соединений использовали эмбриональные клетки почек человека (НЕК293), эндогенно экспрессирующие растворимую гуанилатциклазу (sGC). Соединения, стиму-

лирующие фермент sGC, должны вызывать увеличение внутриклеточной концентрации cGMP. Клетки HEK 293 высевали в модифицированную по Дульбекко среду Игла с добавлением фетальной бычьей сыворотки (конечная концентрация 10%) и L-глутамина (конечная концентрация 2 mM) в объеме 200 мкл при плотности  $1 \times 10^5$  клеток/лунку в 96-луночные плоскодонные планшеты с поли-D-лизиновым покрытием и выращивали в течение ночи при 37°C. Среду аспирировали и промывали клетки 1х буферным солевым раствором Хенкса (200 мкл). Затем клетки инкубировали в течение 15 мин при 37°C с 200 мкл 0,5 mM раствора 3-изобутил-1-метилксантина (IBMX). Затем в аналитическую смесь добавляли растворы исследуемых соединений и нитропруссид натрия (2 мкл каждого) и инкубировали полученную смесь при 37°C в течение 10 мин. После 10-минутной инкубации аналитическую смесь аспирировали и добавляли к клеткам 0,1 M HCl (200 мкл). Планшет инкубировали при 4°C в течение 30 мин в 0,1 M HCl для остановки реакции и лизиса клеток. Затем планшеты центрифугировали при 1200g в течение 5 мин при комнатной температуре. Уровни GMP определяли с помощью анализа HTRF cGMP (Cisbio Product, № 62GM2PEC). Для каждого образца 5 мкл аналитической надосадочной жидкости HEK разбавляли 1:5 в разбавителе из аналитического набора HTRF и переносили в лунку аналитического планшета, и проводили анализ HTRF в соответствии с инструкциями производителя набора HTRF. Расчеты примеров проводили с помощью верхнего и нижнего контрольных образцов, где верхний контроль представляет собой надосадочную жидкость из анализа HEK, выполненного в присутствии 10 мкМ 41-2272+100 мкМ SNP, а нижний контроль представляет собой надосадочную жидкость из анализа HEK, выполненного в присутствии носителя. Стандартный раствор cGMP получили в 0,1 M HCl и разбавили для построения стандартной кривой cGMP с помощью анализа HTRF. Используя данные среднего отношения, полученные в анализе HTRF, данные образцов нормализовали по уравнению:  $100 \times (\text{образец} - \text{нижний контроль}) / (\text{верхний контроль} - \text{нижний контроль})$ . Данные подогнали к трехпараметрической кривой логарифма дозы агониста-ответа (верхняя (%E<sub>Max</sub>), нижняя, log EC<sub>50</sub>), используя ПО GraphPad (Prism Software). С использованием указанной модифицированной процедуры анализа были получены данные, представленные в табл. 4. (x мкМ концентрация для раствора исследуемого соединения и 10 мкМ концентрация для раствора SNP; где x представляет собой одну из следующих концентраций: 30, 10, 3, 1, 0,3, 0,1, 0,03, 0,01, 0,003, 0,001, 0,0003 мкМ и 0,01 нМ).

В этом анализе испытывали соединения I-306-I-455, и большинство из них демонстрировали значения EC<sub>50</sub> менее 5,0 мкМ со значениями E<sub>max</sub> по меньшей мере 80%.

Пример 2С. Измерение биологической активности при помощи анализа sGC-HEK-cGMP, новый протокол с обнаружением ЖХ/МС.

Для оценки активности исследуемых соединений использовали эмбриональные клетки почек человека (HEK293), эндогенно экспрессирующие растворимую гуанилатциклазу (sGC). Соединения, стимулирующие фермент sGC, должны вызывать увеличение внутриклеточной концентрации cGMP. Клетки HEK 293 высевали в модифицированную по Дульбекко среду Игла с добавлением фетальной бычьей сыворотки (конечная концентрация 10%) и пенициллина (10 Е/мл)/стрептомицина (100 мкг/мл) в объеме 50 мкл при плотности  $1,5 \times 10^4$  клеток/лунку в 384-луночном плоскодонном планшете с поли-D-лизиновым покрытием. Клетки инкубировали в течение ночи при 37°C в увлажненной камере с 5% CO<sub>2</sub>. Среду аспирировали и промывали клетки 1х буферным солевым раствором Хенкса (50 мкл). Затем клетки инкубировали в течение 15 мин при 37°C с 50 мкл 0,5 mM раствора 3-изобутил-1-метилксантина (IBMX). Затем в аналитическую смесь добавляли растворы исследуемых соединений и диэтилентриамин-а (NONOата (DETA-NONOата) (x мкМ концентрация для раствора исследуемого соединения и 10 мкМ концентрация для раствора DETA-NONOата; где x представляет собой одну из следующих концентраций), нМ: 30000, 7500, 1875, 468,75, 117,19, 29,29, 7,32, 1,83, 0,46, 0,114, 0,029, и инкубировали полученную смесь при 37°C в течение 20 мин. После 20-минутной инкубации аналитическую смесь аспирировали и добавляли к клеткам 10% уксусную кислоту, содержащую 150 нг/мл+3-сGMP (внутренний стандарт для ЖХМС) (50 мкл). Планшет инкубировали при 4°C в течение 30 мин в растворе уксусной кислоты для остановки реакции и лизиса клеток. Затем планшеты центрифугировали при 1000g в течение 3 мин при 4°C и переносили надосадочную жидкость в чистый реакционный планшет для анализа ВЭЖХ.

Для каждого образца определяли концентрации cGMP, используя представленные ниже условия ВЭЖХ (табл. 5), и рассчитывали стандартную кривую. Стандартную кривую получили в 10% уксусной кислоте с 150 нг/мл+3сGMP (изотопно-меченная cGMP с массой на 3 единицы больше, чем cGMP дикого типа) со следующими конечными концентрациями cGMP, нг/мл: 1, 5, 10, 50, 100, 250, 500, 1000, 2000.

Таблица 5. Условия ЖХ/МС, пример 2С

|                                             |                                                                                            |                              |                          |          |                          |  |
|---------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|--------------------------|----------|--------------------------|--|
| МС:                                         | Thermo Vantage                                                                             |                              |                          |          |                          |  |
| Режим ионизации:                            | ИЭР <sup>+</sup>                                                                           |                              |                          |          |                          |  |
| Тип сканирования:                           | MRM                                                                                        |                              |                          |          |                          |  |
| Соединение:                                 | Переход                                                                                    | Время измерения в точке (мс) | Энергия столкновений (В) | Объектив | Время удерживания (мин.) |  |
| cGMP                                        | 346 > 152                                                                                  | 100                          | 32                       | 75       | 0,6                      |  |
| (+3) cGMP IS                                | 349 > 155                                                                                  | 100                          | 32                       | 75       | 0,6                      |  |
| ВЭЖХ:                                       | Waters Acquity UPLC                                                                        |                              |                          |          |                          |  |
| Колонка:                                    | Thermo Hypersil Gold 2,1 x 50 мм, размер частиц 1,9 микрон                                 |                              |                          |          |                          |  |
| Скорость потока:                            | 750 мкл/мин.                                                                               |                              |                          |          |                          |  |
| Температура колонки:                        | Комнатная температура                                                                      |                              |                          |          |                          |  |
| Температура автоматического пробоотборника: | 6 °C                                                                                       |                              |                          |          |                          |  |
| Объем вводимой пробы:                       | 20 мкл                                                                                     |                              |                          |          |                          |  |
| Подвижные фазы:                             | А = 100% воды + 0,1% муравьиной кислоты<br>В = 100% ацетонитрила + 0,1% муравьиной кислоты |                              |                          |          |                          |  |
| Градиент:                                   | Время (мин.)                                                                               | % А                          | % В                      |          |                          |  |
|                                             | 0                                                                                          | 100                          | 0                        |          |                          |  |
|                                             | 0,2                                                                                        | 100                          | 0                        |          |                          |  |
|                                             | 0,3                                                                                        | 50                           | 50                       |          |                          |  |
|                                             | 0,7                                                                                        | 50                           | 50                       |          |                          |  |
|                                             | 0,8                                                                                        | 100                          | 0                        |          |                          |  |

Данные нормализовали к верхнему контролю, используя следующее уравнение:  $100 \cdot (\text{образец} - \text{нижний контроль}) / (\text{верхний контроль} - \text{нижний контроль})$ , где нижний контроль представляет собой среднее для 16 образцов, обработанных 1% ДМСО, а верхний контроль представляет собой среднее для 16 образцов, обработанных 30 мкМ I-329. Данные подогнали, используя четырехпараметрическую подгонку (зависимость ответа от  $\log(\text{агониста})$ , переменный угол наклона), при помощи программного обеспечения GraphPad Prism v.5. Для всех соединений  $n=2$ . Абсолютную  $EC_{50}$  интерполировали подгонкой кривой и определяли как концентрацию, при которой данное соединение вызывает 50% ответа верхнего контроля. Соединения, не вызвавшие минимальный ответ 50%, записали как  $>30$  мкМ. Для соединений, проверенных дважды или с  $n$  более 2, представленный результат является геометрическим средним из нескольких полученных результатов. В табл. 6 представлены результаты, полученные для некоторых соединений по настоящему изобретению в указанном анализе.

Таблица 6. Активность в цельной клетке в анализе НЕК с ЖХ/МС обнаружением (обновленные условия анализа, пример 2С)

| Соединение | Абсолютная $EC_{50}$ (нМ) – сгруппированные данные (~) |
|------------|--------------------------------------------------------|
| I-405      | В                                                      |
| I-530      | В                                                      |

(~) кодовое обозначение для значений активности фермента sGC, выраженных как абсолютная  $EC_{50}$ , которую определяют как концентрацию, при которой данное соединение вызывает 50% от верхнего контрольного ответа (I-329). Соединения, не вызвавшие минимальный ответ 50%, записали как  $>30$  мкМ.  $EC_{50\text{абс.}} < 100$  нМ = А;  $101$  нМ  $\leq EC_{50\text{абс.}} < 1000$  нМ = В;  $1001$  нМ  $\leq EC_{50\text{абс.}} = С$ .

Пример 3А. Измерение биологической активности в анализе колец грудной аорты.

Кольца грудной аорты вырезали из усыпленных (изофлураном) самцов крыс Спрага-Дуоли массой 275-299 г. Ткани сразу перенесли в ледяной раствор Кребса-Хенселейта, который аэрировали смесью 95%  $O_2$  и 5%  $CO_2$  в течение 30 мин. После удаления соединительной ткани аортальные сегменты разрезали на 4 кольца (каждый ~ 2 мм) и суспендировали на 2 Г-образных крючках, один из крючков закреплен в нижней части инкубатора тканевых культур (Schuler Organ Bath, Harvard Apparatus), а другой соединен с силовым преобразователем (F30 Force Transducer, Harvard Apparatus). Инкубаторы тканевых культур, содержащие раствор Кребса-Хенселейта (10 мл), нагревали до 37°C и аэрировали смесью 95%  $O_2$  и 5%  $CO_2$ . Кольца довели до первоначального натяжения 0,3-0,5 г и постепенно повышали напряжение до напряжения покоя 1,0 г в течение 60 мин. Кольца промывали раствором Кребса-Хенселейта (нагретым до 37°C и аэрированным смесью 95%  $O_2$  и 5%  $CO_2$ ) с интервалами 15 мин до получения устойчивого исходного значения. Кольца считали стабильными после сохранения напряжения покоя 1,0 г (в течение приблизительно 10 мин) без необходимости регулировки. Затем кольца сжали при помощи 100 нг/мл фенилэфрина, добавив 100 мкл 10 мкг/мл исходного раствора фенилэфрина. Затем ткани, достигшие устойчивого сокращения, обработали кумулятивным, дозозависимым образом исследуемыми соединениями, полученными в диметилсульфоксиде (ДМСО). В некоторых случаях ткани промывали три раза в течение 5 мин раствором Кребса-Хенселейта (нагретым до 37°C и аэрированным смесью 95%  $O_2$  и 5%  $CO_2$ ), оставляли стабилизироваться до исходного значения, а затем использовали для описания других исследуемых соединений или эффекта ДМСО. Все данные получены с помощью программного обеспечения HSE-ACAD, предоставленного компанией Harvard Apparatus. Эффекты процентной релаксации рассчитали в программе Microsoft Excel, используя записанное значение натяжения с обработкой 100 нг/мл фенилэфрина как 0% ингибирование, а обработку 100 мкМ 3-изобутил-1-метилксантина как 100% ингибирование. Значения  $EC_{50}$  рассчитали по кривым концентрации-ответа, построенным при помощи программного обеспечения GraphPad Prism.

Пример 3В. Измерение биологической активности в анализе колец грудной аорты, альтернативный способ.

В качестве альтернативного анализа колец грудной аорты использовали способ примера 3, за исключением того, что процентную релаксацию рассчитывали в Microsoft Excel, используя записанное значение натяжения с обработкой 100 нг/мл фенилэфрина как 0% ингибирование, а после промывания ткани буфером исходное натяжение покоя ткани использовали как 100% ингибирование.

Пример 4. Изменение кровяного давления у крыс Спрага-Дуоли.

Самцов крыс (с массой тела 250-350 г, приобретенных у компании Harlan Laboratories) анестезировали кетамин/ксилазином и гепаринизировали через катетер, наполненный солевым раствором, имплантированный в правую бедренную артерию. Катетер выводили между лопатками, закрывали и оставляли животное восстанавливаться в течение по меньшей мере 7 дней после операции перед испытанием каких-либо соединений. Перед испытанием животные принимали обычную пищу со свободным доступом к питьевой воде, с 12-часовым циклом освещения-темноты.

В день эксперимента под ингалируемой изофлурановой анестезией с катетеров сняли колпачок и подключили к кабелю-тросу (Instech Labs) и датчику давления (Harvard Apparatus). Затем измеряли и анализировали кровяное давление и частоту сердечбиений с помощью специальной системы сбора данных (PowerLab, ADInstruments). Частоту дискретизации данных установили на 1 цикл в секунду. После подключения каждую крысу оставили восстанавливаться после анестезии и установили исходные значения кровяного давления и частоты сердечбиений у находящихся в сознании и свободно передвигающихся животных. После определения исходных параметров перорально вводили либо носитель (0,5% метилцеллюлозы или 100% ПЭГ400), либо исследуемое соединение (РО, 10 мг/кг) и наблюдали их влияние на кровяное давление и частоту сердечбиений в течение 24 ч.

Данные представлены в виде почасовых средних, а изменение кровяного давления рассчитано вычитанием индивидуального исходного значения на почасовой основе.

| Номер соединения | Среднее артериальное давление крыс, пиковое изменение от исходного значения при 10 МПК@ |
|------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|
| I-405            | C                                                                                       |

@ кодовое обозначение для пикового изменения среднего артериального давления крыс от исходного значения при 10 МПК:

A=(-10)<пиковое изменение от исходного значения при 10 МПК<0,

B = (-20)≤пиковое изменение от исходного значения при 10 МПК≤(-10),

C=пиковое изменение от исходного значения при 10 МПК<(-20).

Пример 5. Описание животных моделей.

Модель легочной гемодинамики на ягнятах с использованием ингалируемого стимулятора sGC.

("Inhaled Agonists of Soluble Guanylate Cyclase Induce Selective Pulmonary Vasodilation", Oleg V. et al, American J of Resp and Critical Care Medicine, том 176, 2007, с. 1138).

При помощи опубликованного способа можно проверить, будет ли ингаляция новых препаратов из микрочастиц сухого порошка, содержащих стимуляторы sGC, вызывать селективную легочную вазодилатацию у ягнят с острой легочной гипертензией. В указанной системе можно также оценить комбинированное введение микрочастиц стимулятора sGC и ингалируемого оксида азота (iNO). Наконец, можно исследовать, будут ли ингалируемые микрочастицы стимулятора sGC вызывать легочную вазодилатацию при нарушении ответа на iNO (индуцируемую синтазу оксида азота).

Методика: находящимся в сознании, самопроизвольно дышащим ягнятам вставили сосудистые катетеры и установили трахеостомическую трубку U-46619 для увеличения среднего легочного артериального давления до 35 мм рт.ст. Ингаляция микрочастиц, состоящих из BAY 41-2272, BAY 41-8543 или BAY 58-2667 и вспомогательных веществ (дипальмитоилфосфатидилхолин, альбумин, лактоза), вызвала дозозависимую легочную вазодилатацию и увеличенное транспульмональное высвобождение cGMP без существенного влияния на среднее артериальное давление. Ингаляция микрочастиц, содержащих BAY 41-8543 или BAY 58-2667, привела к увеличению системной артериальной оксигенации. Степень и продолжительность легочной вазодилатации, вызванной iNO, были увеличены после ингаляции микрочастиц BAY 41-8543. Внутривенное введение 1N-[1,2,4]оксадиазоло[4,3-а]хиноксалин-1-она (ODQ), который окисляет простетическую группу гема sGC, привело к заметному снижению легочного сосудорасширяющего действия iNO. Напротив, легочная вазодилатация и транспульмональное высвобождение cGMP, вызванные ингаляцией микрочастиц BAY 58-2667, значительно увеличились после введения ODQ. Таким образом, ингаляция микрочастиц, содержащих агонисты sGC, может обеспечивать эффективное новое лечение пациентов с легочной гипертензией, особенно при ухудшении восприимчивости к iNO из-за окисления sGC. Примечание: BAY 41-2272, BAY 41-8543 представляют собой стимуляторы sGC, тогда как BAY 58-2667 представляет собой активатор sGC.

Модель стимулирования электрическим полем трахеальной гладкой мышцы у морских свинок *in vitro* (ex vivo) для оценки бронходилатации.

С помощью системы, описанной ниже, можно оценить бронходилатирующий эффект стимуляторов sGC. Указанная система позволяет определить действенность, эффективность и продолжительность действия некоторых стимуляторов sGC, а также оценить потенциальные побочные эффекты, такие как изменения кровяного давления или частоты сердечбиений.

Животные: морские свинки, Данкин-Хартли, самцы, вскормленные на полноценном корме и сертифицированные при получении как не имеющие специфических микроорганизмов, в день эксперимента имеющие массу 525-609 г, Harlan UK Ltd. Морских свинок размещали в группах по 4 животных в клетках с твердым дном с подстилкой Gold Flake в контролируемых условиях (воздушный поток, температура и влажность). Пищу (FD1, Special Diet Services) и воду обеспечивали в неограниченном количестве.

Сокращение трахеальной гладкой мышцы морских свинок в ответ на стимулирование электрическим полем (EFS). Оценка действенности и эффективности соединения.

В каждый экспериментальный день морских свинок усыпляли воздействием увеличивающейся концентрации CO<sub>2</sub> и удаляли трахею. Трахею очищали от инородной ткани и продольно вскрывали по линии, противоположной мышце, раскрывали и разрезали на полоски шириной 2-3 хрящевых кольца. К одному концу каждой трахеальной полоски присоединяли ватную петлю, и кусочек ваты присоединяли к другому концу. Затем трахеальные полоски подвешивали между двумя платиновыми электродами с помощью держателей ткани в системе Myobath (World Precision Instruments Stevenage, Великобритания). Петлю прикрепляли на крючок в нижней части держателя ткани, а другой конец прикрепляли к стержню силового преобразователя FORT10 (World Precision Instruments Stevenage, Великобритания), чтобы ткань была расположена между двумя платиновыми электродами. Затем всю сборную конструкцию опустили в инкубатор тканевых культур объемом 10 мл, содержащий модифицированный буфер Кребса-Хенселейта, при 37°C, через который барботировали карбоген. Каждый кусочек ткани растягивали с усилием натяжения 1 г, затем промыли ткань и оставили стабилизироваться на 1 ч. После стабилизации тканей настроили прибор для стимулирования электрическим полем на стимулирование с частотой 80 Гц, продолжительностью импульса 0,1 мс со стробированными однополярными импульсами каждые 2 мин с использованием 8-канального. После того, как ткани было разрешено стабилизации, аппарат для электрической стимуляции цифрового стимулятора DS8000 (World Precision Instruments Stevenage, Великобритания). Для каждой трахеальной полоски построили кривую чувствительности по напряжению при 2, 4, 6, 7, 8, 10, 12 В, а затем выбрали субмаксимальное напряжение для приложения к каждой ткани при проведении остальной части эксперимента. Сокращение трахеальной гладкой мышцы морской свинки (GPTSM) индуцировали с использованием субмаксимального стимулирования электрическим полем (EFS) (можно также вызывать сокращение с использованием спазмогенного вещества, такого как метахолин или гистамин, как описано в Coleman et al.\*). Соединения растворяли в 100% ДМСО в концентрации 3×10<sup>-2</sup> М и хранили аликвоты при -200 С. Для каждого эксперимента использовали отдельную аликвоту. Ткани про-

мывали буфером Кребса и стимулировали с помощью определенного ранее субмаксимального напряжения в течение 1 ч для определения стабильного исходного сокращения перед проведением оценки активности соединения.

Затем для каждого исследуемого вещества построили кривую зависимости эффекта от кумулятивной дозы (DRC) и измерили изменение сокращения гладкой мышцы. Влияние каждого исследуемого вещества в каждом эксперименте выразили в виде процентного ингибирования относительно исходного сокращения, нормализованного к релевантным контрольным образцам с носителем. Эксперимент проводили три раза, используя ткани из трех различных животных. Данные трех экспериментов объединили, нанесли на график DRC и определили действенность и эффективность исследуемого вещества. Наряду с исследуемыми соединениями оценивали действенность бромида ипратропия и установили, что IC<sub>50</sub> составляет 0,86 нМ (95% CI, 0,78-0,94), что согласуется с данными, полученными ранее в указанной системе.

"Novel and Versatile Superfusion System. Its use in the Evaluation of Some Spasmogenic and Spasmolytic Agents Using Guinea pig isolated Tracheal Smooth Muscle.", R. A. Coleman et al, J. Pharmacol. Methods, 21, 71-86, 1989.

Мышечная модель заболеваний, причина которых связана с измененной функцией CFTR.

Указанные заболевания включают кистозный фиброз, расстройства поджелудочной железы, желудочно-кишечные расстройства, расстройства печени, диабет на фоне кистозного фиброза (CFRO), сухость глаз, сухость во рту и синдром Шегрена.

С помощью трансгенных мышей, экспрессирующих или не экспрессирующих канал дельта F508CFTR, можно измерить различия назальной разности потенциалов и слюноотделения в присутствии исследуемого стимулятора sGC с использованием описанной в литературных источниках методики, представленной ниже (см. WO2011095534).

Анализ слюноотделения у мышей дельта(Δ)50S-CFTR.

В анализе использовали 15 самцов и самок, гомозиготных, гетерозиготных Δ50S-CFTR (обратно скрещенных на генетическом фоне FVB в течение более 12 поколений, первоначально приобретенных у компании Erasmus University, Роттердам; возрастом 10-14 недель и массой 1S-36 г [18-36 г] обоих полов). Растворы варденафила в концентрациях 0,07, 0,14 и 0,42 мг/кг массы тела получили в стерильном солевом растворе, а стимулятор sGC BAY 41-2272 растворили до концентрации 0,01, 0,03, 0,1 и 0,3 мг/кг массы тела в растворителе, содержащем 50% ddH<sub>2</sub>O, 40% ПЭГ 400 (полиэтиленгликоль 400) и 10% этанола. Вещества или соответствующие носители вводили мышам посредством внутрибрюшинной инъекции (5 мл/кг массы тела) за 60 мин до анализа слюноотделения. Спустя 60 мин мышей анестезировали комбинацией кетамина 25 и диазепама. Получили раствор, содержащий 1 мл диазепама в концентрации 5 мг/мл и 1 мл кетамина в концентрации 100 мг/мл в 8 мл стерильного солевого раствора. Анестезию вызвали внутрибрюшинной инъекцией указанного раствора (10 мл/кг массы тела). После анестезии мышам в левую щеку предварительно ввели подкожную инъекцию 1 мМ атропина (50 1-11 [мкл]) во избежание перекрестной стимуляции холинергических рецепторов. С внутренней стороны щеки, в которую ранее ввели указанную инъекцию, на 4 мин поместили небольшие полоски фильтровальной бумаги Whatman 5 для абсорбции слюны, выделенной после инъекции атропина. Первый кусочек фильтровальной бумаги удалили и заменили вторым предварительно взвешенным кусочком фильтровальной бумаги. Затем ввели инъекцию 50 1-11 [50 мкл] раствора, содержащего 100 I-IM [мкМ] изопrenalина и 1 мМ атропина, в левую щеку в том же месте, чтобы вызвать слюноотделение по адренергическим механизмам. Время инъекции 10 изопrenalина считали нулевым временем, а полоски фильтровальной бумаги меняли каждые 10 мин, собирая их в общем в течение 30 мин. Каждый кусочек фильтровальной бумаги сразу поместили в предварительно взвешенную пробирку и закрыли. После того как все образцы были собраны, каждую пробирку повторно взвесили и записали массы всех образцов. Разность общей массы пробирок с бумагой, измеренной до и после сбора слюны 15, использовали как чистую массу слюны, выделенной во время сбора. Общее количество слюноотделения рассчитали как массу слюны, деленную на количество минут для каждого сбора, а затем нормализовали к массе мышцы в граммах. Результаты выразили как среднее процентное увеличение п мышей в сравнении с введением плацебо. Статистику анализировали однофакторным дисперсионным анализом 20 с последующим анализом полученных данных по Бонферрони; \*/\*\*/\*\* означает статистически значимые, со значением  $p < 0,05 / < 0,01 / 0,001$ , а н.с. означает статистически незначимые.

Указанные исследования на животных были проведены с рядом стимуляторов sGC, активаторов sGC и ингибиторов PDE5. Полученные результаты показывают, что соединения по настоящему изобретению подходят для лечения кистозного фиброза, расстройств поджелудочной железы, желудочно-кишечных расстройств, расстройств печени, диабета на фоне кистозного фиброза (CFRO), сухости глаз, сухости во рту и синдрома Шегрена.

Нейромышечные расстройства.

Ранее было показано, что микролокализацию нейрональной синтазы оксида азота (nNOS) от мембраны сарколеммы к саркоплазме наблюдают при широком круге недистрофических нервно-мышечных патологических состояний, связанных с нарушением двигательного статуса и катаболическим стрессом.

Одним из способов оценки мышечных биопсийных образцов пациентов с различными наследственными и приобретенными формами нервно-мышечных расстройств является определение сарколеммной локализации nNOS. Было обнаружено, что уровень nNOS на сарколемме коррелирует с подвижностью и функциональным статусом.

Аналогичная оценка может быть использована для определения локализации nNOS в животных моделях недистрофической миопатии по описанным в литературных источниках способам, представленным ниже ("Loss of sarcolemmal nNOS is common in acquired and inherited neuromuscular disorders"; E.L. Finanger Hedderick et al., *Neurology*, 2011, 76(11), 960-967).

Микролокализация nNOS в мышечных моделях приобретенной мышечной атрофии.

Описаны две мышечные модели, которые демонстрируют мышечную атрофию без ухудшения подвижности: терапия с высокими дозами кортикостероидов и кратковременное голодание. Мыши, которым вводили стероиды или лишали пищи в течение 48 ч, демонстрировали существенное снижение общей массы тела в нормализованной влажной массе скелетных мышц. Морфометрический анализ образцов скелетных мышц в обеих моделях показал мышечную атрофию, определенную по значительному снижению среднего минимального диаметра волокна Ферета по сравнению с контрольными образцами того же возраста ( $n=5$  для каждой группы). Иммунофлуоресцентное окрашивание дистрофина,  $\alpha$ -саркогликана и  $\alpha$ -1-синтрофина показало нормальную локализацию дистрофина, позволяя предположить интактность комплекса дистрофина-гликопротеина (DGC). Однако мыши, которым вводили стероиды и лишали пищи, демонстрировали отсутствие или значительное снижение окрашивания сарколеммной nNOS. ПЦР в реальном времени для белков семейства NOS (nNOS, eNOS, iNOS) не выявила существенных различий уровней экспрессии любого из 3 транскриптов у мышей, которым вводили стероид ( $n=8$  для каждой группы). Кроме того, вестерн-блоттинг для nNOS, iNOS и eNOS не показал никаких различий уровней белка.

Указанные животные модели на мышцах могут быть использованы для оценки влияния стимуляторов sGC (например, стимулятора sGC по настоящему изобретению) на симптомы мышечной атрофии и родственных болезненных состояний.

Лишенные пищи мыши демонстрировали 1-кратное снижение экспрессии транскрипта nNOS и iNOS по сравнению с мышцами дикого типа ( $n=9$  для контрольных животных,  $n=7$  для лишенных пищи животных). Однако уровень белка nNOS, iNOS и eNOS не выявил никаких различий между контрольными и голодающими мышцами ( $n=4$  для каждой группы). Полученные данные демонстрируют, что у мышей с тяжелой мышечной атрофией происходит патологическая локализация nNOS даже при сохранении общей подвижности, что подтверждает предположение, что с сарколеммной потерей nNOS, помимо нарушенной подвижности, могут быть связаны другие триггерные факторы, такие как катаболический стресс.

Локализация nNOS в скелетных мышцах сохраняется во время зимней спячки (исследования с сусликами).

Для оценки влияния неподвижности и катаболического стресса на локализацию nNOS в контексте сохраненного мышечного гомеостаза и целостности использовали образцы скелетных мышц, полученные от 13-полосных сусликов. Указанные животные являются облигатными млекопитающими, впадающими в спячку, которые во время зимней спячки защищены от атрофии скелетных мышц. Несмотря на спячку в течение 5 месяцев с почти полной неподвижностью и отсутствием приема калорий, сарколеммная экспрессия nNOS сохраняется. Указанные данные вместе с данными, полученными у пациентов и мышей, показывают, что биохимический контроль локализации nNOS является сложным, и важно, что сохраненная сарколеммная nNOS может быть существенной для поддержания мышечного гомеостаза.

Эти результаты также показывают, что целенаправленное воздействие на aberrantную передачу сигналов NO (например, при помощи стимуляторов sGC, таких как стимуляторы sGC, описанные в настоящем документе) может оказаться полезным для широкой группы пациентов с нервно-мышечными расстройствами.

Мышечные модели мышечной дистрофии (BMD и DMD).

Мышечная дистрофия Беккера (BMD), которая характеризуется прогрессирующим истощением скелетных мышц, обусловлена мутациями мышечного белка дистрофина. В исследовании на людях, Martin et al. (см. "Tadalafil Alleviates Muscle Ischemia in Patients with Becker Muscular Dystrophy"; Elizabeth A. Martin et al., *Sci. Transl. Med.* 4, 162ra155 (2012); "Vascular-targeted therapies for Duchenne muscular dystrophy"; Ennen et al., *Skeletal Muscle*, 2013, 3:9), проведена оценка вызванного физической нагрузкой ослабления рефлекторного симпатического сужения сосудов в мышцах 10 пациентов с BMD и 7 контрольных здоровых мужчин того же возраста. Это защитный механизм, который оптимизирует перфузию скелетных мышц для удовлетворения метаболических потребностей при физической нагрузке. Рефлекторное сужение сосудов вызывали посредством смоделированного ортостатического стресса и измеряли как расслабление мышц верхних конечностей или их небольшую нагрузку в форме ритмического напряжения мышц. Во-первых, исследователи показали, что вызванное физическое нагрузкой ослабление рефлекторного сужения сосудов было нарушенным у 9 из 10 пациентов с BMD, у которых общие мутации дистрофина нарушают целенаправленное воздействие нейрональной синтазы NO (nNOS) на сарколемму

мышц. Затем в двойном слепом, рандомизированном, плацебо-контролируемом перекрестном исследовании авторы показали, что нормальная регуляция кровотока была восстановлена у восьми из девяти пациентов после введения однократной пероральной дозы 20 мг тадалафила, специфического ингибитора PDE5.

Можно оценить влияние лекарств, действующих на каскад NO, посредством использования дистрофин-дефицитной mdx мышшиной модели родственного заболевания, мышечной дистрофии Дюшенна (DMD). Указанная модель также показывает, что ингибиторы фосфодиэстеразы 5 (PDE5) облегчают некоторые характеристики дистрофического фенотипа, включая спазм микрососудов скелетных мышц, который может приводить к мышечной травме и утомлению.

При физической нагрузке здоровых скелетных мышц NO из сарколеммной nNOS ослабляет локальное  $\alpha$ -адренергическое сужение сосудов, оптимизируя тем самым перфузию для удовлетворения метаболических потребностей активных мышц. Такой защитный механизм (называемый функциональным симпатоллизом) утрачен у mdx мышшей (модель BMD и DMD), nNOS-нулевых мышшей и мужчин с DMD, что вызывает функциональную мышечную ишемию. Повторные приступы функциональной ишемии могут ускорять зависимое от нагрузки повреждение мышечных волокон, уже ослабленных дефицитом дистрофина.

У mdx мышшей многие характеристики дистрофического фенотипа могут быть улучшены посредством многочисленных стратегий, которые усиливают передачу сигналов NO, включая трансгенную экспрессию nNOS, трансгенную экспрессию минигенов дистрофина, которые восстанавливают сарколеммную nNOS (и тем самым восстанавливают функциональный симпатоллиз), введение субстрата NOS L-аргинина (24, 25), лечение NO-донорными лекарствами и ингибирование фосфодиэстеразы 5A (PDE5A) при помощи лекарств, тадалафила или силденафила. Было показано, что указанные ингибиторы PDE5A, которые увеличивают период полувыведения гуанозин-3',5'-монофосфата (cGMP), представляющего собой последующую мишень NO в сосудистой сети гладких мышц, облегчают мышечную ишемию, а также повреждение и утомляемость мышц у mdx мышшей после кратковременного приступа или физической нагрузки. Кроме того, было показано, что указанные лекарства улучшают динамику работы сердца у mdx мышшей, а также восстанавливают дистрофические скелетные мышцы и увеличивают продолжительность жизни дистрофин-дефицитных данио.

Указанные открытия подтверждают важную роль сарколеммной nNOS в модулировании симпатического сужения сосудов в физически нагруженных скелетных мышцах человека и позволяют предположить, что целенаправленное воздействие на абберантный каскад NO (например, с использованием стимулятора sGC по настоящему изобретению) может быть полезным терапевтическим подходом для лечения BMD и DMD у людей.

Серповидно-клеточная болезнь.

Серповидно-клеточная болезнь (SCD) или серповидно-клеточная анемия (SCA), или дрепанцитоз представляет собой наследственное заболевание крови, которое характеризуется наличием красных кровяных клеток, имеющих патологическую, жесткую, серповидную форму. Выработка серповидно-клеточных эритроцитов снижает гибкость клеток и приводит к риску различных осложнений. Выработка серповидно-клеточных эритроцитов возникает из-за мутации в гене гемоглобина. Индивидуумы с одной копией "мертвого" гена демонстрируют и нормальный, и патологический гемоглобин. Это является примером кодоминантности. В 1994 году в США ожидаемая средняя продолжительность жизни людей с указанным патологическим состоянием, по оценкам, составляла 42 лет для мужчин и 48 лет для женщин, но сегодня, благодаря более эффективному лечению заболевания, пациенты могут доживать до 70 лет или более.

Серповидно-клеточная анемия представляет собой форму серповидно-клеточной болезни, в которой существует гомозиготность мутации, вызывающей HbS. Серповидно-клеточную анемию также называют "HbSS", "SS болезнью", "гемоглобином S" или используют перестановки указанных названий. У гетерозиготных людей, то есть у тех, кто имеет только один серповидный ген и один нормальный ген зрелого гемоглобина, указанное патологическое состояние называют "Hbas" или "носителем признака серповидных клеток". Другие, более редкие формы серповидно-клеточной болезни представляют собой компаунд-гетерозиготные состояния, при которых человек имеет только одну копию мутации, которая вызывает HbS, и одну копию другой патологической аллели гемоглобина. Они включают серповидное заболевание гемоглобина C (HbSC), серповидную бета-плюс-талассемию (HbS/ $\beta^+$ ) и серповидную бета-ноль талассемию (HbS/ $\beta^0$ ).

Хотя выработка и реологические патологии серповидно-клеточных красных кровяных клеток (RBC) занимают центральное место в патофизиологии серповидно-клеточной болезни, столь же важную роль играет сосудистая дисфункция, обусловленная сложными взаимодействиями между серповидно-клеточными красными кровяными клетками (sRBC), эндотелиальными клетками, тромбоцитами и лейкоцитами. При серповидно-клеточной болезни эндотелиальная активация связана с опосредованными серповидными клетками гипоксическими и реперфузионными событиями (см., например, "Advances in understanding of the pathogenesis of cerebrovascular vasculopathy in sickle cell anemia", P. Connes et al., Br. J.

Haematol. 2013, 161, 484-98). Выработка серповидных красных кровяных клеток и их адгезия к эндотелию вызывают окклюзию сосудов, ухудшая кровоток. Последующее резкое увеличение воспалительных медиаторов и эндотелиальная активация запускают каскад событий, приводящих к сосудистым повреждениям. Патофизиологические реакции на периодическую гипоксию-реперфузию в результате указанных вазоокклюзивных событий проявляются в повышенной выработке цитокинов, повышающей регуляции лейкоцитов и активации про-коагулянта и адгезивных молекул с одновременным ингибированием цитопротекторных медиаторов.

Лейкоцитоз коррелирует почти с каждым проявлением серповидно-клеточной болезни, подчеркивая важную роль воспаления в патофизиологии серповидной васкулопатии. Даже в начале исследования пациенты с серповидно-клеточной болезнью демонстрируют повышенные уровни провоспалительных цитокинов, включая С-реактивный белок (CRP), фактор некроза опухоли (TNF), интерлейкин-1 (IL-1) и интерлейкин-8 (IL-8). Испытания *in vitro* показали, что sRBC ускоряет эндотелиальную повышающую регуляцию TNF- $\alpha$  и IL-1- $\alpha$  (8-10). Микроматричные исследования активированных моноцитов продемонстрировали дифференциальную экспрессию генов, участвующих в воспалении, метаболизме гема, регуляции клеточного цикла, противоокислительных реакциях и ангиогенезе. Недавно было показано, что дифференциальная экспрессия энхансера ядерного фактора усилителя гена каппа легких цепей в активированных В-клетках (NF- $\kappa$ B/p65), Крюппель-подобного фактора 2 (KLF2) и других факторов транскрипции, которые регулируют пути воспаления, происходит у детей с серповидно-клеточной болезнью с повышенным риском инсульта.

В моделях трансгенных мышей (см. "Novel Therapies Targeting the Endothelium in sickle cell disease", C.C. Hoppe, Hemoglobin, 35(5-6):530-546 (2011) и ссылки, цитируемые в указанном документе) было показано, что выработка серповидно-клеточных эритроцитов, вызывающая окислительный стресс, влияет на микрососудистые регуляторные механизмы, что приводит к эндотелиальной активации и преувеличенным воспалительным и проадгезивным реакциям. Окислительный стресс возникает за счет образования активных форм кислорода (ROS). Истощение NO происходит посредством опосредованного гемоглобином (Hb) поглощения, расходом частицами ROS и опосредованного аргиназой истощения субстрата. При серповидно-клеточной болезни поглотительные системы, которые в норме удаляют циркулирующий свободный Hb, являются насыщенными. Свободный Hb поглощает NO, что приводит к эндотелиальной дисфункции. Следовательно, нормальный баланс вазоконстрикции и вазодилатации смещен в сторону вазоконстрикции, эндотелиальной активации, окислительного стресса и пролиферативной васкулопатии.

Терапии, направленные на восстановление гомеостаза NO, показали перспективность в предварительных исследованиях на пациентах с серповидно-клеточной болезнью. Предыдущие исследования *in vitro* и исследования в других группах пациентов показали NO-опосредованную понижающую регуляцию экспрессии эндотелиальных адгезивных молекул. После этих наблюдений исследовали применение ингаляций NO у детей с серповидно-клеточной болезнью, демонстрирующих вазоокклюзивные эпизоды (VOE), и обнаружили взаимосвязанные тенденции в сторону снижения болевых оценок, уменьшения потребности в обезболивании и сокращения времени госпитализации.

Указанные открытия были воспроизведены в недавнем рандомизированном плацебо-контролируемом испытании, в котором выполнили оценку ингаляции NO для лечения острых VOE у взрослых пациентов с серповидно-клеточной болезнью и показали, что ингаляция NO значительно снижает болевые оценки и связана с тенденцией в сторону уменьшения применения парентерального морфина по сравнению с плацебо. Результаты испытаний завершенной фазы II взрослых пациентов с серповидно-клеточной болезнью, у которых острые VOE лечили ингаляциями NO, в настоящее время не доступны (клинические испытания, гос. NCT00023296). Ожидается завершение другого испытания фазы II применения ингаляций NO для лечения VOE у детей с серповидно-клеточной болезнью (клинические испытания, гос. NCT00094887). Возможная терапевтическая роль ингалируемого NO для ACS при серповидно-клеточной болезни в настоящее время проходит оценку у детей и взрослых в двух отдельных французских испытаниях фазы II/III для сравнения применения ингалируемого NO с плацебо или стандартным лечением детей с ACS (клинические испытания гос. NCT01089439 и NCT00748423).

В качестве средства повышения биодоступности NO при серповидно-клеточной болезни была тщательно исследована пищевая добавка субстрата NO-синтазы, L-аргинин. У серповидно-клеточных мышей было показано, что пероральное введение L-аргинина в высоких дозах приводит к снижению активности Гардос-каналов, образованию и гемолизу плотных клеток, а также к функциональным улучшениям сосудистой реактивности.

Для лечения первичной РНТ в общей популяции широко используют силденафил, агент, предназначенный для усиления влияния эндогенного NO посредством ингибирования PDE5, нисходящего медиатора NO. Предварительные исследования на пациентах с серповидно-клеточной болезнью с тяжелой РНТ показали улучшения РАР и способности переносить физическую нагрузку после лечения силденафилом. Многоцентровое исследование (терапевтическое лечение легочной гипертензии и серповидно-клеточной болезни силденафилом, Walk-PHaSST), посвященное испытанию безопасности и эффективности силденафила у пациентов с серповидно-клеточной болезнью с установленной по Доплеру РНТ, было

преждевременно прекращено из-за повышенной частоты серьезных побочных эффектов, включая повышенную частоту VOE, головные боли и нарушение зрения в экспериментальной группе.

Исследованы также непосредственные NO-донорные свойства нитрита и ниацина. В клиническом испытании экспериментальной фазы I/II инфузии нитрита натрия взрослым пациентам с серповидно-клеточной болезнью обусловили улучшение кровотока в предплечье, что согласуется с NO-донорным механизмом его действия. В настоящее время проводят более масштабное испытание фазы I/II, в котором исследуют возможность нитритных инфузий, вводимых в качестве вспомогательной терапии при острых VOE, улучшать микрососудистый кровоток и насыщение ткани кислородом (клинические испытания, гос. NCT01033227). Оценивают также влияние ниацина на улучшение эндотелиальной вазодилатации в рандомизированном контролируемом исследовании фазы (II) (клинические испытания, гос. NCT00508989).

Приведенные выше результаты показывают, что целенаправленное воздействие на абберантный каскад NO при серповидно-клеточной болезни (например, с использованием стимулятора sGC по настоящему изобретению) может быть пригодной терапией для лечения указанного заболевания. Мышечные модели серповидно-клеточной анемии, которые могут быть использованы для оценки влияния стимуляторов sGC (например, стимулятора sGC по настоящему изобретению) на указанное болезненное состояние, описаны в публикациях Blood, 2001, 98(5), 1577-84; J. Clin. Invest. 2004, 114(8), 1136-45; и Br. J. Haematol., 2004, 124(3), 391-402.

Дисфункция мочевого пузыря.

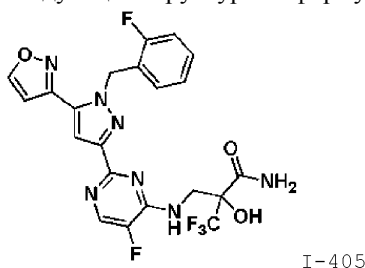
Было показано, что активатор sGC BAY 60-2770 облегчает гиперактивность мочевого пузыря у тучных мышей (см. "The Soluble Guanylyl Cyclase Activator BAY 60-2770 ameliorates overactive bladder in obese mice", Luiz O Leiria et al., The Journal of Urology, 2013, doi:10.1016/j.juro.2013.09.020.). Животная модель, описанная в указанной публикации, может быть таким же образом использована для оценки влияния стимулятора sGC (например, стимулятора sGC по настоящему изобретению) на гиперактивность мочевого пузыря.

Той же группой исследователей описана также крысиная модель дисфункции мочевого пузыря (NO-дефицитные крысы, F Z Monica et al., Neurology and Urodynamics, 30, 456-60, 2011) и показано защитное действие BAY-2272 (активатора sGC) в указанной модели. Животная модель, описанная в указанной публикации, может быть таким же образом использована для оценки влияния стимулятора sGC (например, стимулятора sGC по настоящему изобретению) на дисфункцию мочевого пузыря, связанную с гиперактивностью детрузора.

Описано несколько вариантов реализации настоящего изобретения. Тем не менее, следует понимать, что без отступления от сущности и объема настоящего изобретения могут быть различные модификации.

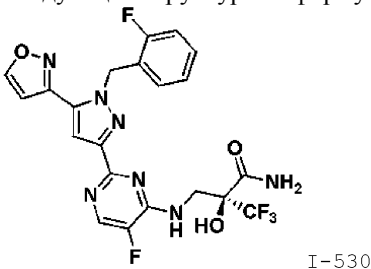
#### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение, представленное следующей структурной формулой



или его фармацевтически приемлемая соль.

2. Соединение, представленное следующей структурной формулой



или его фармацевтически приемлемая соль.

3. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по п.1 или 2, или его фармацевтически приемлемую соль, и одно или несколько вспомогательных веществ.

4. Способ лечения заболевания, патологического состояния или расстройства у субъекта, нуждающегося в лечении, включающий введение терапевтически эффективного количества соединения по п.1

или 2, или его фармацевтически приемлемой соли, в качестве стимулятора растворимой гуанилатциклазы (sGC), при котором повышение концентрации оксида азота (NO) или повышение концентрации циклического гуанозинмонофосфата (сGMP) является желательным для лечения указанного заболевания, патологического состояния или расстройства у субъекта.

5. Способ по п.4, где заболевание, патологическое состояние или расстройство является периферическим, легочным, печеночным, почечным, сердечным или цереброваскулярным/эндотелиальным расстройством.

6. Способ по п.4, где заболевание, патологическое состояние или расстройство выбрано из ишемии, реперфузионного повреждения; и ишемии/реперфузии, связанной с трансплантацией органов, трансплантацией легкого, пульмональной трансплантацией или трансплантацией сердца.

7. Способ по п.4, где заболевание, патологическое состояние или расстройство является половым, гинекологическим или урологическим расстройством или патологическим состоянием, выбранным из эректильной дисфункции; импотенции; преждевременной эякуляции; женской половой дисфункции; женского расстройства полового возбуждения, расстройства сниженного полового возбуждения; вагинальной атрофии; диспареунии, атрофического вагинита; доброкачественной гиперплазии предстательной железы (BPH) или гипертрофии, или увеличения, обструкции выходного отверстия мочевого пузыря; болевого синдрома мочевого пузыря (BPS), интерстициального цистита (IC), гиперактивности мочевого пузыря, нейрогенного мочевого пузыря и недержания мочи; и диабетической нефропатии.

8. Способ по п.4, где заболевание представляет собой глазное заболевание или расстройство, выбранное из глаукомы, ретинопатии, диабетической ретинопатии, блефарита, синдрома сухости глаза и синдрома Шегрена.

9. Способ по п.4, где заболевание представляет собой слуховое заболевание или расстройство, выбранное из нарушения слуха, частичной или полной потери слуха; частичной или полной глухоты; шума в ушах; потери слуха от воздействия шума.

10. Способ по п.4, где заболевание является местным или кожным расстройством или патологическим состоянием, выбранным из дермального фиброза, склеродермии и кожного фиброза.

11. Способ по п.4, где лечение включает заживление ран; заживление ран у диабетиков; улучшение микрососудистой перфузии после травмы; лечение анальных трещин и диабетических язв.

12. Способ по п.4, где заболевание или состояние выбрано из раковых метастазов; остеопороза; гастропареза; функциональной диспепсии; диабетических осложнений; заболеваний, связанных с эндотелиальной дисфункцией; и неврологических расстройств, связанных со снижением выработки оксида азота.

13. Способ по любому из предыдущих пп.4-12, дополнительно включающий введение субъекту эффективного количества одного или нескольких дополнительных терапевтических агентов.

14. Способ по п.13, где один или несколько дополнительных терапевтических агентов выбирают из эндотелиального рилизинг-фактора, доноров NO, веществ, которые повышают концентрацию сGMP, субстратов синтазы оксида азота, соединений, которые усиливают транскрипцию eNOS, NO-независимых, гем-независимых активаторов sGC, гем-зависимых стимуляторов sGC, ингибиторов деградации сGMP, блокаторов кальциевых каналов, антагонистов рецепторов эндотелина, производных простагличина, антигиперлипидемических агентов, антикоагулянтов, антитромбоцитарных агентов, ингибиторов ACE, средств для вспомогательной кислородной терапии, бета-блокаторов, противоаритмических агентов, диуретиков, экзогенных вазодилататоров, кортикостероидов, L-аргинина, антагонистов рецепторов PGD2, иммунодепрессантов, нестероидных антиастматических средств, нестероидных противовоспалительных агентов, ингибиторов циклооксигеназы-2 и противодиабетических средств.

