

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202292541** (13) **A1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2022.12.14

(22) Дата подачи заявки
2021.03.25

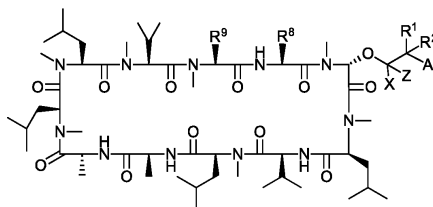
(51) Int. Cl. *C07K 7/64* (2006.01)
A61K 38/12 (2006.01)
A61K 38/13 (2006.01)
A01N 1/02 (2006.01)
A61P 13/12 (2006.01)

(54) ИНГИБИТОРЫ ЦИКЛОФИЛИНА И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ

(31) PCT/CN2020/081295;
PCT/CN2021/078391
(32) 2020.03.26; 2021.03.01
(33) CN
(86) PCT/CN2021/083013
(87) WO 2021/190601 2021.09.30
(71) Заявитель:
**ФАРСАЙТ МЕДИКАЛ
ТЕКНОЛОДЖИ (ШАНХАЙ) КО.,
ЛТД. (CN)**

(72) Изобретатель:
**Мак Чин-Пон, Флири Ханс, Ма Фашу,
Пил Майкл (CN)**
(74) Представитель:
Нилова М.И. (RU)

(57) Соединения, определенные формулой 4, применяют в качестве ингибиторов циклофилина для предотвращения или лечения заболеваний или патологических состояний, таких как повреждение органа или органная недостаточность.



A1

202292541

202292541

A1

ИНГИБИТОРЫ ЦИКЛОФИЛИНА И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ

Описание

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Настоящее изобретение относится к аналогам циклоспорина и их применению для
5 лечения или предотвращения заболеваний или расстройств, в частности, заболеваний или патологических состояний, связанных с клеточным повреждением или гибелью клетки, которые могут быть вызваны многими различными причинами, такими как ишемия или ишемически-реперфузионное повреждение, токсины, инфекция или механическая травма. В частности, настоящее изобретение относится
10 к соединениям, которые могут быть предложены в качестве сильнодействующих ингибиторов циклофилина D.

Хорошо известно, что острое воспаление связано со сложным взаимодействием различных клеточных факторов (нейтрофилов, макрофагов) и внеклеточных факторов (комплементов, гистамина), которые действуют в ответ на сигналы PAMP
15 (молекулярные паттерны, активируемые патогенами) и DAMP (молекулярные паттерны, активируемые повреждением) для устранения возникающего повреждения. Показано, что циклофилин A действует как хемокин, облегчая миграцию лейкоцитов для поддержки воспалительной реакции, и показано, что блокада циклофилина A имеет преимущество в животных моделях острого
20 воспаления. Позже была описана тяжелая форма воспаления, сопровождающаяся гибелью клеток и некрозом тканей. В настоящее время значительный объем данных подтверждает, что раскрытие поры в митохондриальной мембране, называемой митохондриальной порой переходной проницаемости (MPTP), имеет решающее значение для возникновения и поддержания такого некротического воспаления.

25 Ключевым регулятором указанного раскрытия MPTP является циклофилин D (CypD), а ингибиторы CypD показали высокую активность в отношении предотвращения повреждения тканей, связанного с некротическим воспалением. Раскрытие MPTP и последующая инициация некротической гибели клетки запускается повышенным уровнем кальция в клетке, возникающим в результате
30 множества факторов, включая чрезмерные физиологические сигналы (например, шумовая травма, эксайтотоксичность), окислительный стресс, гипоксию, токсины

желчных солей и т.д. Примечательно, что генетическая абляция или фармакологическое ингибирование CypD, как было обнаружено, защищает от дегенерации ткани вследствие ишемически-реперфузионного повреждения сердечной ткани, что позволяет предположить, что ингибирование CypD является

5 целесообразной лекарственной мишенью для ишемически-реперфузионного повреждения в более широком смысле.

В моделях на мышах было показано, что делеция циклофилина D оказывает существенный защитный эффект против повреждения почек, вызванного тяжелым ишемически-реперфузионным повреждением (*Am J Physiol Renal Physiol* 297: F749–

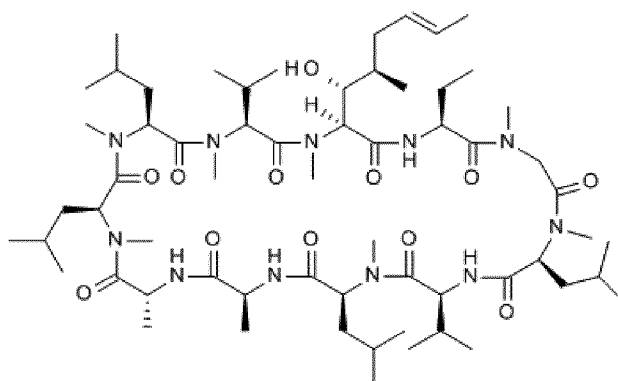
10 F759, 2009). Указанный защитный эффект проявлялся в улучшении почечной функции, измеренной по уровню креатинина в сыворотке, а также в повреждении тканей (измеренном гистологически) у животных с нокаутом циклофилина D по сравнению с контрольной группой дикого типа. Точно так же в мышинной модели повреждения почек, вызванного введением нефротоксического препарата (*Am J*

15 *Physiol Renal Physiol*. 2019 Sep 1;317(3):F683-F694), животные, у которых циклофилин D был нокаутирован, были более устойчивы к окислительному стрессу и гипометилированию и имели менее выраженные признаки почечной токсичности, чем животные дикого типа.

В исследованиях, проведенных с использованием мышей с нокаутом циклофилина D, а также фармакологических стратегий с ингибиторами циклофилина, было однозначно показано, что раскрытие митохондриальной поры переходной проницаемости (mPTP), неспецифического канала во внутренней митохондриальной мембране, является фундаментальным событием для гибели клетки, которое происходит в результате множества повреждений. Кроме того, ингибирование

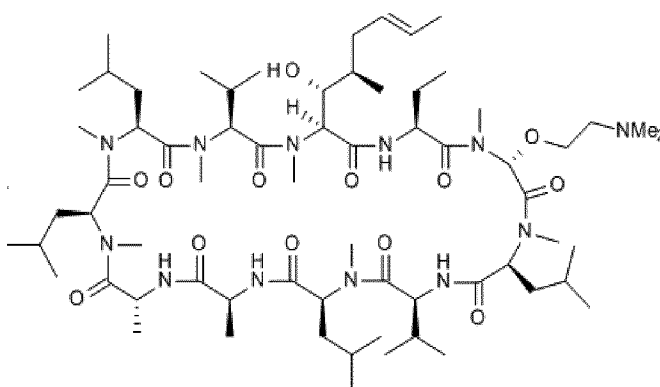
20 циклофилина D может предотвращать раскрытие mPTP, что защищает митохондриальную функцию и сохраняет жизнеспособность клетки.

Циклоспорин А представляет собой соединение, хорошо известное своими иммунодепрессивными свойствами, но описаны и другие биологические свойства. Циклоспорин А имеет следующую химическую структуру:



Циклоспорин А (CsA)

Также получены биологически активные производные циклоспорина А. Например, в US 6583265, EP0484281, EP0194972 описаны производные циклоспорина, обладающие различными свойствами, включая иммунодепрессивные, противопаразитарные и противовирусные свойства. В US 6583265 описаны производные циклоспорина с модификациями в 3 положении циклоспоринового макроцикла. В частности, в US 6583265 описано **соединение 1**:



Соединение 1

В WO2019/016572 A1 также описано соединение 1 для применения для лечения или предотвращения острых или хронических воспалительных расстройств.

Задача настоящего изобретения заключается в обеспечении дополнительных аналогов циклоспорина, в частности, аналогов, которые могут быть пригодны для подавления циклофилинов, например, циклофилина А, В и D, а также заболеваний и патологических состояний, связанных с ними. Дополнительные задачи настоящего

изобретения станут понятны на основании следующего описания изобретения, примеров и формулы изобретения.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

5 В первом аспекте настоящее изобретение относится к соединениям, определение которых представлено в подробном описании, т.е. к соединениям формулы 1, формулы 2 или формулы 3, или формулы 4.

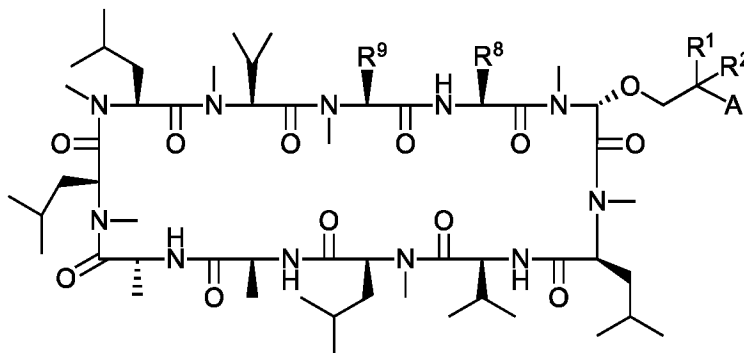
В дополнительном аспекте настоящего изобретения предложено применение указанных соединений в качестве ингибиторов циклофилина. В дополнительном

10 аспекте настоящего изобретения предложено применение указанных соединений в способе предотвращения и/или лечения заболеваний или патологических состояний, связанных с повреждением клетки или гибелью клетки, таких как повреждение органа или органная недостаточность. В другом аспекте настоящего изобретения может быть предложено применение указанных соединений для предотвращения

15 и/или лечения патологического состояния или заболевания почек у субъекта, подверженного действию нефротоксина, который может вызывать указанное патологическое состояние или заболевание почек, причем указанный нефротоксин представляет собой нефротоксическое лекарственное вещество или эндогенный нефротоксин.

20 ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В первом аспекте настоящее описание относится к соединению формулы 1 или его фармацевтически приемлемой соли:



(Формула 1)

где:

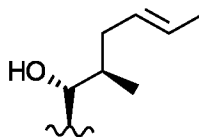
R^1 и R^2 независимо выбраны из H, C_1-C_6 алкила, или R^1 и R^2 вместе образуют C_3-C_6 циклоалкильное или гетероциклоалкильное кольцо;

A выбран из:

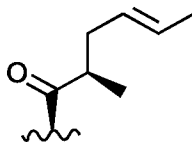
- NR^3R^4 , причем R^3 и R^4 независимо выбраны из H, C_1-C_6 алкила, или R^3 и R^4 вместе образуют C_3-C_6 циклоалкильное или гетероциклоалкильное кольцо; и
- $N=C(R^5)NR^6R^7$, причем R^5 , R^6 и R^7 независимо выбраны из H, C_1-C_6 алкила, и необязательно R^6 и R^7 вместе образуют C_3-C_6 циклоалкильное или гетероциклоалкильное кольцо;

R^8 представляет собой этил, 1-гидроксиэтил, изопропил или н-пропил;

R^9 представляет собой формулу 1a или 1b



(Формула 1a)



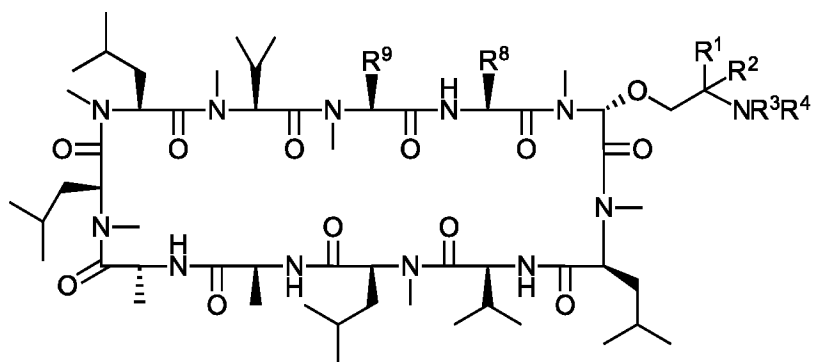
(Формула 1b).

В одном варианте реализации настоящее описание относится к соединению формулы 1, причем если оба R^1 и R^2 представляют собой H, и R^8 выбран из этила, изопропила и н-пропила, R^9 представляет собой формулу 1a, и A представляет собой NR^3R^4 , то R^3 и R^4 не представляют собой H, C_1-C_4 алкил или связаны вместе с образованием азетидинильного, пирролидинильного, пиперидинильного, пиперазинильного, морфолинийного, имидазолильного или фталоильного остатка. В дополнительном варианте реализации настоящее описание относится к соединению формулы 1, причем если оба R^1 и R^2 представляют собой H, или если R_1 представляет собой метил, а R_2 представляет собой H; и R^8 выбран из этила, изопропила и н-пропила, R^9 представляет собой формулу 1a, и A представляет собой NR^3R^4 , то R^3 и R^4 не представляют собой H, C_1-C_4 алкил или связаны вместе с

образованием азетидинильного, пирролидинильного, пиперидинильного, пиперазинильного, морфолинийного, имидазолийного или фталоильного остатка. В другом варианте реализации настоящее описание относится к соединению формулы 1, причем если оба R^1 и R^2 представляют собой H, или если R_1 представляет собой C_1 - C_6 алкил, а R_2 представляет собой H, и R^8 выбран из этила, изопропила и н-пропила, R^9 представляет собой формулу 1a, и A представляет собой NR^3R^4 , то R^3 и R^4 не представляют собой H, C_1 - C_4 алкил или связаны вместе с образованием азетидинильного, пирролидинильного, пиперидинильного, пиперазинильного, морфолинийного, имидазолийного или фталоильного остатка. В другом варианте реализации настоящее описание относится к соединению формулы 1, причем если оба R^1 и R^2 представляют собой H, и R^8 выбран из этила, изопропила и н-пропила, и R^9 представляет собой формулу 1a, то A не представляет собой NR^3R^4 . В дополнительном варианте реализации настоящее описание относится к соединению формулы 1, причем если оба R^1 и R^2 представляют собой H, или если R^1 представляет собой C_1 - C_6 алкил, и R^2 представляет собой H, и R^8 выбран из этила, изопропила и н-пропила, и R^9 представляет собой формулу 1a, то A не представляет собой NR^3R^4 .

В другом варианте реализации настоящее описание относится к соединению, определение которого приведено для формулы 1, при условии, что если оба R^1 и R^2 представляют собой H, и R^8 выбран из этила, то A не представляет собой NR^3R^4 ; или при условии, что если оба R^1 и R^2 представляют собой H, или если R^1 представляет собой H, и R^2 представляет собой C_1 - C_6 алкил, и R^8 выбран из этила, и R^9 представляет собой формулу 1a, то A не представляет собой NR^3R^4 . В частности, соединение формулы 1 не включает соединение 1, изображенное выше. Соединение формулы 1 также не включает 3-[2-(аминопропокси)]циклоспорин.

В родственном аспекте настоящее описание может также относиться к соединению формулы 2 или его фармацевтически приемлемой соли:



(Формула 2)

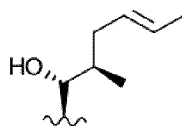
где:

R^1 и R^2 независимо выбраны из H, C_1-C_6 алкила, или R^1 и R^2 вместе образуют C_3-C_6 циклоалкильное или гетероциклоалкильное кольцо;

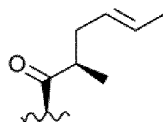
R^3 и R^4 независимо выбраны из H, C_1-C_6 алкила, или R^3 и R^4 вместе образуют C_3-C_6 циклоалкильное или гетероциклоалкильное кольцо;

R^8 представляет собой 1-гидроксиэтил, изопропил или н-пропил; и

R^9 представляет собой формулу 1a или 1b

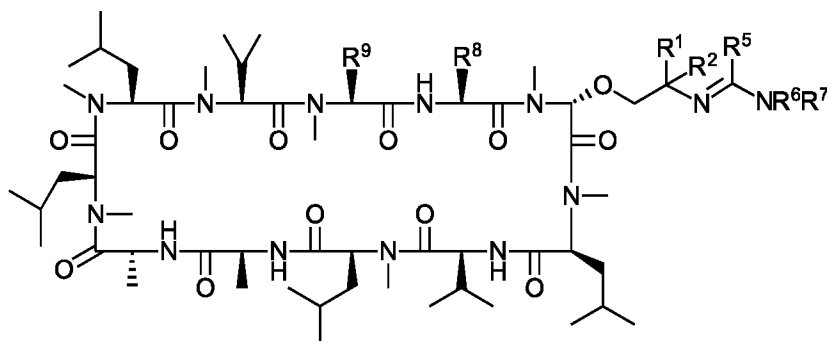


(Формула 1a)



(Формула 1b).

В родственном аспекте настоящее описание может также относиться к соединению формулы 3 или его фармацевтически приемлемой соли:



(Формула 3)

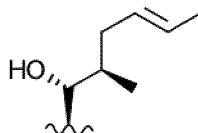
где:

R^1 и R^2 независимо выбраны из H, C_1-C_6 алкила, или R^1 и R^2 вместе образуют C_3-C_6 циклоалкильное или гетероциклоалкильное кольцо;

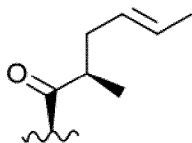
причем R^5 , R^6 и R^7 независимо выбраны из H, C_1-C_6 алкила, и необязательно R^6 и R^7 вместе образуют C_3-C_6 циклоалкильное или гетероциклоалкильное кольцо;

R^8 представляет собой этил, 1-гидроксиэтил, изопропил или н-пропил; и

R^9 представляет собой формулу 1a или 1b



(Формула 1a)



(Формула 1b)

В частности, соединения формул 1, 2 и 3, а также формулы 4 относятся к циклоспориновым аналогам циклоспорина A, C, D или G.

В одном варианте реализации циклоспориновое соединение согласно настоящему описанию представляет собой соединение циклоспорина A (например, остаток R^9 представляет собой формулу 1, и R^8 представляет собой этил), содержащее заместитель у саркозинового остатка в 3 положении макроциклического кольца, такой как указан в любом одном или в комбинации вариантов реализации, описанных в настоящем документе для заместителей саркозина для соединений, описанных в настоящем документе, а также формулы 1, 2 или 3. В других вариантах

реализации циклоспориновое соединение согласно настоящему описанию представляет собой соединение циклоспорина C (например, остаток R^9 представляет собой формулу 1a, и R^8 представляет собой 1-гидроксиэтил), соединение циклоспорина D (например, остаток R^9 представляет собой формулу 1a, и R^8

представляет собой изопропил), или соединение циклоспорина G (например, остаток R⁹ представляет собой формулу 1a, и R⁸ представляет собой н-пропил), содержащее заместитель в 3 положении, т.е. саркозиновый остаток является таким, как указано для любого одного или для комбинации вариантов реализации, описанных в
5 настоящем документе для соединений формул 1, 2 или 3, или формулы 4.

Нумерация положений, используемая в настоящем документе, относится к общепринятой номенклатуре и нумерации 11 аминокислотных остатков, присутствующих в циклоспориновом ядре. Используя циклоспорин А за основу, аминокислотные остатки могут быть пронумерованы следующим образом:
10 бутенил-треонин, который может быть сокращенно записан как MeBmt (1), аминomásляная кислота (2), саркозин, который может быть сокращенно записан как Sar (3), N-метиллейцин (4), валин (5), N-метиллейцин (6), аланин (7), D-аланин (8), N-метиллейцин (9), N-метиллейцин (10), N-метилвалин (11).

Термин «Н» в данном контексте относится к водороду. Термин «C₁–C₆ алкил» в
15 данном контексте определяют как насыщенный или ненасыщенный алкильный углеводородный фрагмент, содержащий от 1 до 6 атомов углерода в любой изомерной конфигурации. Включены неразветвленные линейные алкилы, такие как метил, этил, н-пропил, н-бутил, 1-пентил, н-гексил. Также включены разветвленные алкилы (т.е. разветвленный C₃–C₆ алкил), такие как изопропил, втор-бутил,
20 изобутил, трет-бутил, 2-пентил, 3-пентил, изопентил, трет-пентил, неопентил и изомеры гексила. В определение «C₁–C₆ алкила» дополнительно включены циклические изомеры, такие как циклопропил, циклобутил, циклопентил и циклогексил. Примеры ненасыщенного C₁–C₆ алкила включают, но не ограничиваясь ими, винил, аллил, бутенил, пентенил и гексенил, а также другие
25 алкенильные или алкиленовые фрагменты, например, содержащие одну или более двойных связей, например, пентадиенил. Термин «C₃–C₆» следует понимать аналогичным образом, но как обозначающий фрагмент, содержащий от 3 до 6 атомов углерода.

В предпочтительных вариантах реализации C₁–C₆ алкил относится к незамещенному
30 углеводородному фрагменту, определение которого приведено выше. В необязательном варианте реализации C₁–C₆ алкил может быть замещен одним или

более заместителями, при этом один или более атомов водорода заменены связью с указанным заместителем или фрагментом, отличным от водорода.

5 Термин «замещенный», такой как замещенный алкил (например, замещенный C_1-C_6 алкил), может относиться к фрагменту или радикалу, в котором заменены один или более атомов водорода, независимо, по меньшей мере одним или более (например, двумя, тремя или более) заместителями, такими как галоген, галогеналкил, гидроксил ($-OH$), C_1-C_6 алкоксил, amino ($-NH_2$), моноалкиламино, диалкиламино, тиоалкил, нитро, циано, карбоксил, алкоксикарбонил, арил и гетероарил.

10 Термин «галоген» использован взаимозаменяемо с «гало» и может относиться к атомам хлора, брома, йода или фтора. «Галогеналкил» относится к алкильному заместителю, в котором один или более атомов водорода заменены одним или более атомами галогена. Примером галогеналкила является трифторалкил, такой как трифторметил.

15 Термин «гидроксил» относится к радикалу $-OH$. В некоторых вариантах реализации атом водорода может быть замещен, например, гидрокси-защитной группой, известной в данной области техники. Термин «алкоксил» или подобные термины означают алкилированный гидроксильный заместитель, т.е. в котором атом водорода заменен алкильной группой. « C_1-C_6 алкокси» относится к замене гидроксильного атома водорода на C_1-C_6 алкил, определение которого приведено выше. Примеры
20 включают метокси, изопропокси, фенокси или трет-бутокси.

Термин «амино» может относиться к радикалу $-NH_2$. В некоторых вариантах реализации атом(ы) водорода может быть замещен, например, защитной группой или одним или более дополнительными заместителями, такими как алкил. Термин «моноалкиламино» относится к амино-радикалу, в котором один из атомов водорода
25 заменен алкилом, например, C_1-C_6 алкилом, определение которого приведено выше (т.е. $-NHR$, где R представляет собой алкил). «Диалкиламино» относится к амино-радикалу, в котором оба атома водорода независимо заменены алкилом (т.е. $-NRR'$, где R и R' представляют собой алкилы, которые могут быть одинаковыми (например, диметиламино) или различными).

«Теоалкил» может относиться к радикалу $-SR^a$, где R^a представляет собой алкил, например, C_1-C_6 алкил, определение которого приведено выше. Термин «карбоксил» в данном контексте относится к радикалу $-C(O)-R^a$, где R^a может быть выбран из водорода, алкила, арила, гетероарила, гидроксн, алкокси (например, $-OCH_3$), аминo, алкиламинo, диалкиламинo, теоалкила и т.п. Термин «алкоксикарбонил» может относиться к радикалу $-OC(O)-R^a$, где R^a выбран из алкила (например, C_1-C_6 алкила, например, метила), арила, гетероарила, алкокси, аминo, алкиламинo, диалкиламинo, теоалкила и т.д.

В одном варианте реализации по меньшей мере один или оба из R^1 или R^2 в соединении, описанном в настоящем документе, например, формулы 1, формулы 2 или формулы 3, или формулы 4, представляет собой водород (H). В одном варианте реализации по меньшей мере один из R^1 или R^2 представляет собой C_1-C_6 алкил. В другом варианте реализации один или оба из R^1 и R^2 представляют собой $-CH_3$ (метил).

В некоторых вариантах реализации два смежных заместителя R^1 и R^2 могут быть связаны вместе с образованием кольца, например, C_3-C_6 циклоалкильного кольца. «Циклоалкил» в данном контексте представляет собой насыщенное или ненасыщенное неароматическое углеводородное кольцо. Примеры фрагментов, образованных при связывании вместе смежных заместителей R^1 и R^2 с образованием кольца, представляют собой, например, циклопропил, циклобутил, циклопентил и циклогексил. В одном варианте реализации два смежных заместителя R^1 и R^2 могут быть связаны с образованием циклопропильного кольца.

Термин «гетеро», используемый для описания соединения или заместителя, означает, что один или более атомов углерода заменены на атом кислорода, азота или серы. В дополнительных вариантах реализации настоящего описания заместители R^1 и R^2 могут быть связаны вместе с образованием гетероциклоалкильного кольца, например, C_3-C_6 гетероциклоалкильного кольца. Если не указано иное, «гетероциклоалкил» относится к насыщенному или ненасыщенному неароматическому кольцу, образующему по меньшей мере часть циклической структуры, и в котором по меньшей мере один или более атомов углерода заменены на атом кислорода, азота или серы (и в случае C_3-C_6 циклоалкила

содержащему от 3 до 6 атомов углерода). Например, заместители R^1 и R^2 могут быть связаны вместе с образованием 4-, 5- или 6-членного насыщенного неароматического кольца, содержащего по меньшей мере один гетероатом. Гетероциклоалкильное кольцо может содержать по меньшей мере один гетероатом, выбранный из O, N или S.

Заместитель R^8 в соединении формулы 1, 2 или 3, или 4 может быть выбран из этила, 1-гидроксиэтила, изопропила и н-пропила. В одном варианте реализации R^8 выбран из группы, состоящей из 1-гидроксиэтила, изопропила и н-пропила. В другом варианте реализации R^8 представляет собой этил, и R^9 представляет собой формулу 1b.

Заместитель R^9 в 1 положении циклоспориновых соединений согласно настоящему описанию может соответствовать формуле 1a, т.е. положение 1 указанного соединения может соответствовать аминокислотному остатку N-метил-бутенил-треонин или MeBmt. Альтернативно, R^9 может соответствовать его окисленной форме, такой как показана в формуле 1b.

В одном варианте реализации заместитель A в соединении согласно настоящему писанию может быть выбран из амино-радикала NR^3R^4 , где R^3 и R^4 независимо выбраны из H, C_1 – C_6 алкила, или где R^3 и R^4 связаны вместе с образованием C_3 – C_6 циклоалкильного или гетероциклоалкильного кольца. В одном варианте реализации оба R^3 и R^4 представляют собой $-CH_3$ (метил). В другом варианте реализации R^3 и R^4 связаны вместе с образованием C_3 – C_6 циклоалкильного или гетероциклоалкильного кольца. Например, заместители R^3 и R^4 могут быть связаны вместе с образованием 4-, 5- или 6-членного насыщенного неароматического кольца. Циклоалкильное кольцо, образованное смежными заместителями R^3 и R^4 , связанными вместе, в контексте соединений предложенных формул может включать, например, азетидин, пирролидин или пиперидин. Гетероциклоалкильное кольцо может представлять собой насыщенное или ненасыщенное неароматическое кольцо, образующее по меньшей мере часть циклической структуры, причем по меньшей мере один или более атомов углерода заменены на атом кислорода, азота или серы, помимо того атома азота, с которым связаны R^3 и R^4 , как показано, например, в формуле 1 или 2. Заместители R^3 и R^4 могут быть связаны вместе с образованием 4-, 5- или 6-членного

насыщенного неароматического кольца, содержащего по меньшей мере один дополнительный гетероатом, помимо атома азота, с которым они связаны, например, по меньшей мере один дополнительный гетероатом, выбранный из O, N или S. В одном конкретном варианте реализации R^3 и R^4 связаны вместе с образованием морфолинового остатка. В необязательном варианте реализации циклоалкильный или гетероциклоалкильный фрагмент, образованный R^3 и R^4 , может быть замещен одним или более заместителями, такими как указаны выше, при этом один или более атомов водорода заменены связью с указанным заместителем.

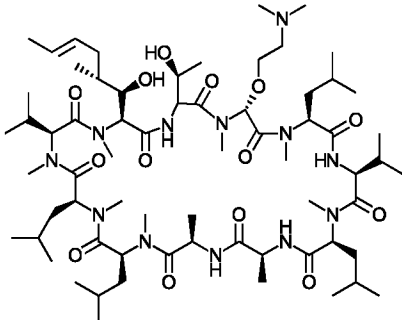
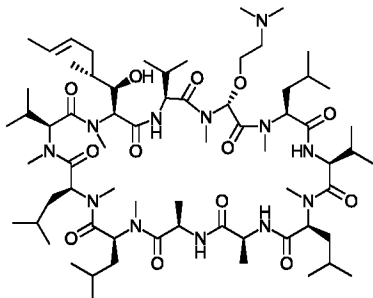
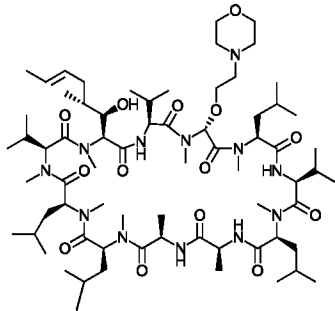
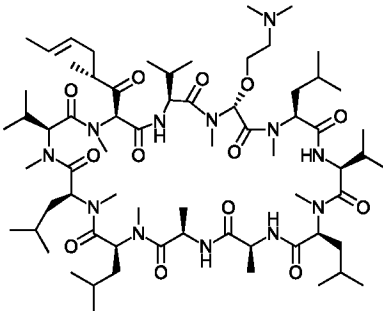
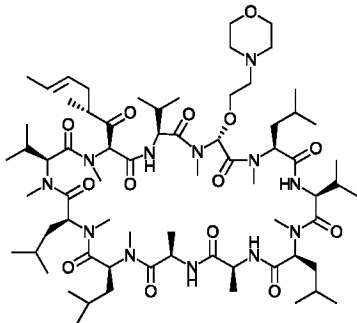
В другом варианте реализации соединение согласно настоящему описанию содержит заместитель A, причем A представляет собой амидин, в частности, амидиновый заместитель, определяемый формулой $-N=C(R^5)NR^6R^7$, где R^5 , R^6 и R^7 независимо выбраны из H, C_1-C_6 алкила и необязательно из замещенного C_1-C_6 алкила.

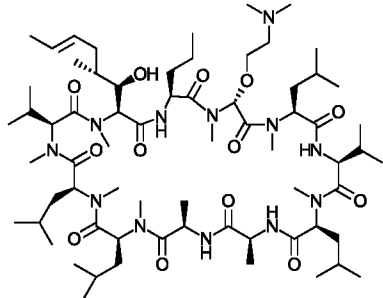
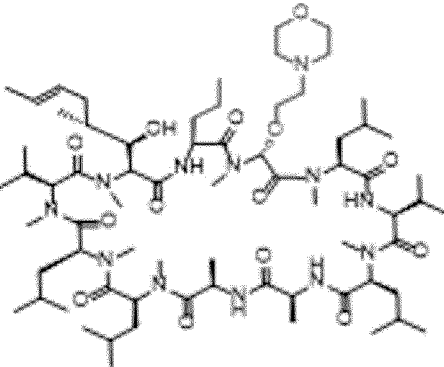
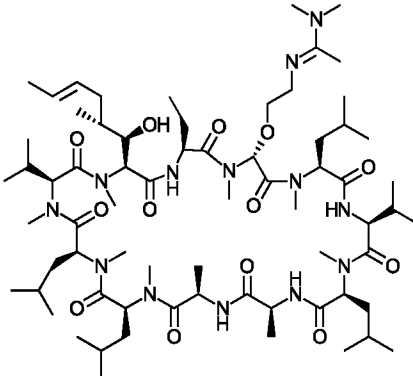
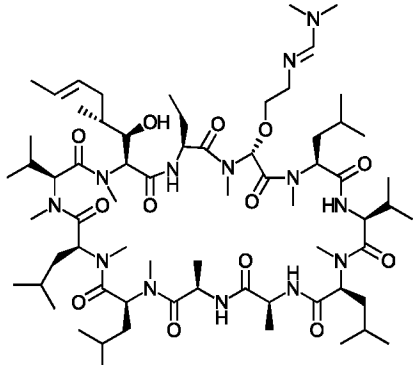
В одном варианте реализации R^5 выбран из H и CH_3 (метила). Амино-радикал NR^6R^7 может представлять собой алкиламино-радикал, например, моноалкиламино-радикал (один из R^6 или R^7 представляет собой водород, другой представляет собой C_1-C_6 алкил) или диалкиламино-радикал, в котором R^6 или R^7 представляют собой одинаковые или различные C_1-C_6 алкильные группы. В другом варианте реализации оба R^6 и R^7 могут представлять собой метил. В одном варианте реализации соединения формулы 1 или формулы 3, или формулы 4 A представляет собой $-N=C(R^5)NR^6R^7$, и R^8 представляет собой этил.

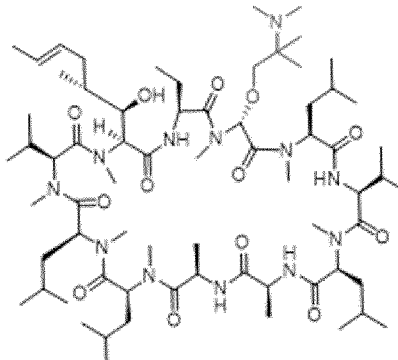
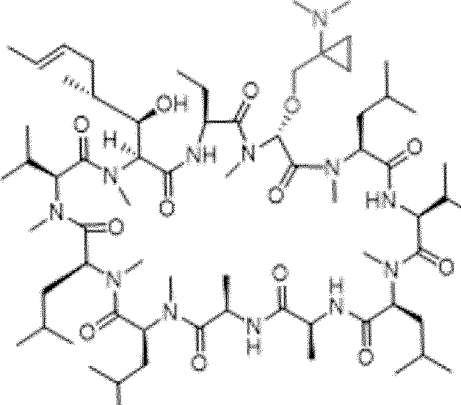
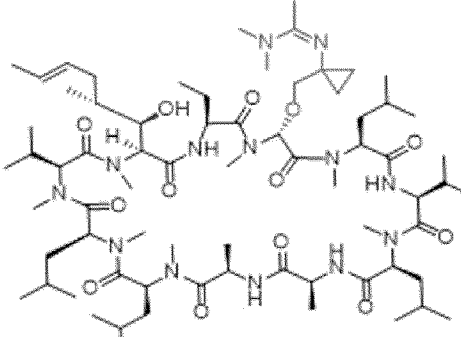
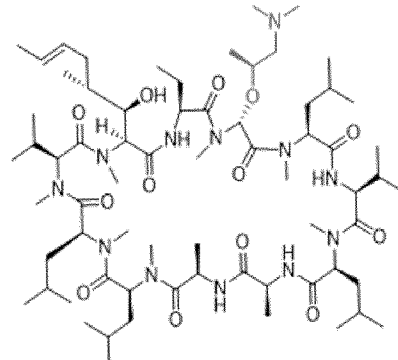
Соединения согласно настоящему описанию могут быть выбраны из соединений 2, 3, 4 и т.д., указанных в таблице 1, или их фармацевтически приемлемых солей:

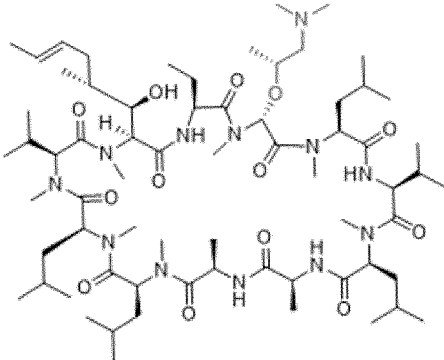
Таблица 1

№ соединения	Структура соединения
1 (Эталонное соединение)	

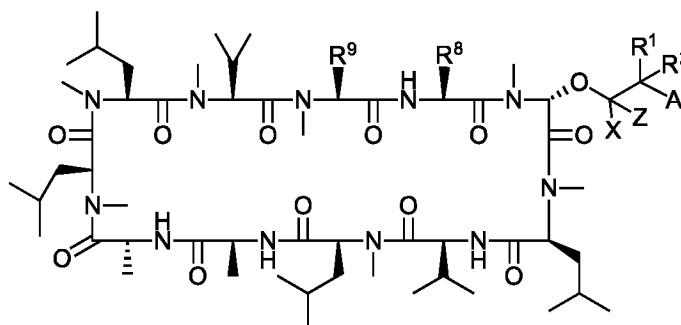
№ соединения	Структура соединения
2	
3	
4	
5	
6	

№ соединения	Структура соединения
7	
8	
9	
10	

№ соединения	Структура соединения
11	
12	
13	
14	

№ соединения	Структура соединения
15	

В другом аспекте настоящее описание может также относиться к соединению формулы 4 или его фармацевтически приемлемой соли:



(Формула 4)

- 5 где X и Z представляют собой независимо выбранные заместители, например, выбранные из H, алкила (например, C₁-C₆ алкила, например, метила) и замещенного алкила, например, замещенного C₁-C₆ алкила, или X и Z связаны вместе с образованием C₃-C₆ циклоалкильного или гетероциклоалкильного кольца; и при этом A, R¹, R², R⁸ и R⁹ являются такими, как определено в любом одном или в
- 10 комбинации вариантов реализации, описанных в настоящем документе. Формула 4 также включает соединения формулы I.

В одном варианте реализации оба X и Z представляют собой H. В другом варианте реализации оба X и Z могут представлять собой алкил, например, метил. В другом варианте реализации X представляет собой H, и Z представляет собой метил.

- 15 Варианты реализации формулы 4 также могут включать следующие:

- 1.1 Соединение в соответствии с формулой 4, в котором оба R^1 и R^2 представляют собой водород.
- 1.2 Соединение по п. 1.1, отличающееся тем, что по меньшей мере один из R^1 или R^2 представляет собой C_1 – C_6 алкил, например, метил.
- 5 1.3 Соединение по п. 1.1 или 1.2, отличающееся тем, что R^1 и R^2 связаны вместе с образованием C_3 – C_6 циклоалкильного или гетероциклоалкильного кольца, или предпочтительно C_3 – C_6 циклоалкильного кольца, например, циклопропила.
- 10 1.4 Соединение по пп. 1.1–1.3, отличающееся тем, что R^8 представляет собой этил.
- 1.5 Соединение по любому из пп. 1.1–1.4, отличающееся тем, что R^8 представляет собой изопропил.
- 1.6 Соединение по любому из пп. 1.1–1.5, отличающееся тем, что R^8 представляет собой н-пропил.
- 1.7 Соединение по любому из пп. 1.1–1.6, отличающееся тем, что R^8 представляет собой 1-гидроксиэтил.
- 1.8 Соединение по любому из пп. 1.1–1.7, отличающееся тем, что А представляет собой $-N=C(R^5)NR^6R^7$.
- 1.9 Соединение по п. 1.8, отличающееся тем, что R^5 , R^6 и R^7 независимо выбраны из H, C_1 – C_6 алкила и необязательно из замещенного C_1 – C_6 алкила.
- 1.10 Соединение по п. 1.9, отличающееся тем, что R^5 представляет собой H или CH_3 , и при этом R^6 и R^7 представляют собой CH_3 .
- 1.11 Соединение по пп. 1.8–1.10, отличающееся тем, что R^9 представляет собой формулу 1a.
- 1.12 Соединение по любому из пп. 1.1–1.11, отличающееся тем, что R^9 представляет собой 1b.
- 1.13 Соединение по любому из пп. 1.1–1.7 или 1.11–1.12, отличающееся тем, что А представляет собой NR^3R^4 .
- 1.14 Соединение по п. 1.13, отличающееся тем, что оба R^3 и R^4 представляют собой $-CH_3$.
- 1.15 Соединение по пп. 1.12–1.14, отличающееся тем, что R^3 и R^4 связаны вместе с образованием морфолинильного остатка.

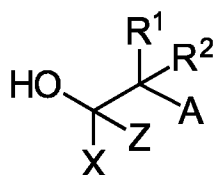
1.16 Соединение по пп. 1.1–1.15, отличающееся тем, что оба X и Z представляют собой H.

1.17 Соединение по пп. 1.1–1.16, отличающееся тем, что X представляет собой алкил (например, C₁–C₆ алкил, например, метил); и Z представляет собой H.

1.18 Соединение по п. 1.17, отличающееся тем, что R⁸ представляет собой этил, и R⁹ представляет собой формулу 1a.

В некоторых вариантах реализации формулы 4, описанной в настоящем документе, также могут применяться условия, применяемые для выбора A, описанные для формулы I.

В другом аспекте настоящее описание также относится к способу получения соединений в соответствии с формулой 1, 2, 3 и 4. В одном варианте реализации указанные соединения могут быть получены способом или процессом, включающим реакцию получения соединения, которая включает взаимодействие трифлата меди и аминспирта. Аминспирт может представлять собой соединение формулы 5:



(Формула 5)

где указанные заместители, X и Z могут быть независимо выбраны из H, алкила (например, C₁–C₆ алкила, например, метила), замещенного алкила, например, замещенного C₁–C₆ алкила, или X и Z связаны вместе с образованием C₃–C₆ циклоалкильного или гетероциклоалкильного кольца; и при этом A, R¹, R² являются такими, как определено в любом одном или в комбинации вариантов реализации, описанных в настоящем документе. В некоторых вариантах реализации также могут применяться условия, применяемые для выбора A, описанные для формулы I. В одном варианте реализации X и Z в формуле 5 представляют собой H, а A, R¹, R² являются такими, как определено в любом одном или в комбинации вариантов реализации, описанных в настоящем документе. В другом варианте реализации A представляет собой NR³R⁴, а R³ и R⁴ определяют в соответствии с любым одним из

вариантов реализации или примеров, представленных в настоящем документе. В другом варианте реализации формулы 5 оба X и Z представляют собой H; оба R¹ и R² представляют собой H, и A представляет собой NR³R⁴, при этом оба R³ и R⁴ представляют собой алкил, например, C₁-C₆ алкил, например, метил.

- 5 В одном варианте реализации соединения согласно настоящему описанию могут быть синтезированы или получены способом, включающим приведение во взаимодействие промежуточного циклоспоринового соединения (например, циклоспорина A, C, D, G и т.д.), содержащего уходящую группу в 3 или саркозиновом положении, с соединением, которое является аминоспиртом, таким
- 10 как соединение формулы 5. В другом варианте реализации соединения, описанные в настоящем документе, могут быть получены в соответствии с процессом или способом, включающим: а) приведение во взаимодействие циклоспоринового соединения, например, циклоспорина A, C, D, G и т.д., с дипиридилдисульфидом с получением промежуточного тиопиридилциклоспорина (например, [(2'-(2-
- 15 тиопиридил)-Sar]³-циклоспорина A или C или D, или G и т.д.), и б) приведение во взаимодействие указанного промежуточного соединения с соединением, которое является аминоспиртом, в присутствии трифлата меди. Аминоспирты могут представлять собой соединения, соответствующие формуле 5, представленной выше. Примеры аминоспиртовых соединений, которые можно использовать, включают, но
- 20 не ограничиваясь ими, морфолиноэтанол или диметиламиноэтанол.

- Соединения согласно настоящему описанию и изобретению могут существовать в различных стереоизомерных формах и смесях. Следует понимать, что настоящее описание может включать, помимо стереоцентров, указанных или изображенных в формулах, все их энантиомеры, диастереомеры, рацематы или другие смеси, а также
- 25 полиморфы, сольваты, гидраты, комплексы, свободные формы или солевые формы. Если не указано иное, соединения, входящие в объем настоящего описания, содержащие один или более асимметричных центров, которые не указаны или не изображены в формулах, или которые не имеют отдельного названия/описания, также могут включать все энантиомеры, диастереомеры или их смеси, будь то
- 30 рацемические или иные. Изображение двойных связей в настоящем описании относится к изображенному изомеру, однако его также можно рассматривать как включение другого Z (или E) изомера. Также включено применение любых

оптически чистых или стереохимически чистых стереоизомеров, а также любой комбинации стереоизомеров, установленной или полученной способами, известными в данной области техники. Необязательно, соединения согласно настоящему изобретению также могут включать их изотопы, такие как соединения, в которых какой-либо атом заменен изотопом, например, водород заменен дейтерием или углерод заменен углеродом-13.

В соответствии с настоящим описанием, фармацевтически приемлемое соединение представляет собой соединение, которое является, в целом, безопасным, нетоксичным и не является нежелательным с биологической или иной точки зрения, и является приемлемым и подходящим для фармацевтического применения для людей. Фармацевтически приемлемая соль представляет собой соль соединения, представленного в настоящем документе, которая сохраняет его биологические свойства и которая является нетоксичной и подходящей для фармацевтического применения.

Соли согласно настоящему описанию могут быть получены в результате присоединения кислот к соединению формулы 1, формулы 2, формулы 3, формулы 4 или к любому из конкретных соединений, описанных в настоящем документе. Полученные соли присоединения кислот могут включать соли, полученные с уксусной, 2,2-дихлоруксусной, лимонной, молочной, миндальной, гликолевой, адипиновой, альгиновой, арилсульфоновыми кислотами (например, с бензолсульфоновой, нафталин-2-сульфоновой, нафталин-1,5-дисульфоновой и п-толуолсульфоновой кислотой), аскорбиновой (например, L-аскорбиновой), L-аспарагиновой, бензойной, 4-ацетамидобензойной, бутановой, (+)-камфорной, камфорсульфоновой, (+)-(1S)-камфор-10-сульфоновой, каприновой, капроновой, каприловой, коричной, лимонной, цикламиновой, додецилсерной, этан-1,2-дисульфоновой, этансульфоновой, 2-гидроксиэтансульфоновой, муравьиной, фумаровой, галактаровой, гентизиновой, глюкогептоновой, глюконовой (например, D-глюконовой), глюкуроновой (например, D-глюкуроновой), глутаминовой (например, L-глутаминовой), α -оксoglутаровой, гликолевой, гиппуровой, бромистоводородной, хлористоводородной, йодистоводородной, изетионовой, молочной (например, (+)-L-молочной и ($\pm$)-DL-молочной), лактобионовой, малеиновой, яблочной (например, (-)-L-яблочной), ($\pm$)-DL-миндальной,

метафосфорной, метансульфоновой, 1-гидрокси-2-нафтойной, никотиновой, азотной, олеиновой, оротовой, щавелевой, пальмитиновой, памоевой, фосфорной, пропионовой, L-пироглутаминовой, салициловой, 4-аминосалициловой, себаценовой, стеариновой, янтарной, серной, дубильной, винной (например, (+)-L-винной), тиоциановой, ундециленовой и валериановой кислотами. В частности, соли присоединения кислот могут включать соли, полученные из неорганических кислот, таких как хлористоводородная, бромистоводородная, фосфорная, метафосфорная, азотная и серная кислоты; из органических кислот, таких как винная, уксусная, лимонная, яблочная, молочная, фумаровая, бензойная, гликолевая, глюконовая, янтарная, арилсульфоновые кислоты.

Соединения согласно настоящему описанию могут быть пригодны для предотвращения и/или лечения заболеваний или медицинских состояний, или для производства лекарственного средства для предотвращения и/или лечения заболевания или медицинского состояния.

Термин «терапия», который может быть использован как синоним термина «лечение», в данном контексте относится к терапевтическому вмешательству, которое может обеспечивать исцеление, улучшение, облегчение, сдерживание, сдерживание прогрессирования, предотвращение прогрессирования, предотвращение рецидива заболевания, патологического состояния или симптома, связанного с указанным заболеванием или патологическим состоянием.

В данном контексте термин «предотвращение», который может быть использован взаимозаменяемо с термином «профилактика», следует понимать как означающий применение соединения или композиции для предотвращения возникновения заболевания, патологического состояния или симптома, или для существенного снижения вероятности возникновения заболевания, патологического состояния или симптома, а также для предотвращения, например, дальнейшего рецидива заболевания, патологического состояния или сопутствующего симптома. В значение данного термина также включено предотвращение прогрессирования заболевания, патологического состояния или сопутствующего симптома после первоначального улучшения или после первоначального устранения причины заболевания, патологического состояния или симптома.

В частности, соединение согласно настоящему изобретению может быть использовано для предотвращения, а также для лечения заболевания или патологического состояния, опосредованного циклофилином.

В частности, соединения, описанные в настоящем документе, могут быть использованы как ингибиторы циклофилина, в частности, циклофилина А (CypA) и/или циклофилина D (CypD). В одном варианте реализации предложенное соединение используют в качестве ингибитора циклофилина D, например, обеспечиваемого или вводимого в терапевтически релевантном количестве для ингибирования циклофилина D. В данном контексте обычно подразумевается, что термин «терапевтически эффективное количество» представляет собой такое количество, например, соединения, которое при введении субъекту (например, человеку) для лечения и/или предотвращения заболевания или патологического состояния является достаточным для обеспечения его лечения и/или предотвращения.

Сверхэкспрессия указанных циклофилинов связана или коррелирует с различными заболеваниями и патологическими состояниями, в частности, с воспалительными заболеваниями у людей. Например, показано, что циклофилин А действует как хемокин, облегчая миграцию лейкоцитов для поддержки воспалительной реакции, и показано, что блокада циклофилина А имеет преимущество в животных моделях острого воспаления. В настоящее время значительный объем данных также подтверждает, что раскрытие поры в митохондриальной мембране, называемой митохондриальной порой переходной проницаемости (МРТР), имеет решающее значение для возникновения и поддержания тяжелой формы воспаления, некротического воспаления. Ключевым регулятором указанного раскрытия МРТР является циклофилин D, а ингибирование CypD показало высокую активность для предотвращения повреждения тканей, связанного с некротическим воспалением. Раскрытие МРТР и последующая инициация некротической гибели клетки запускается повышенным уровнем кальция в клетке, возникающим в результате множества факторов, включая окислительный стресс, гипоксию, токсины желчных солей и т.д. Таким образом, фармакологическое ингибирование CypD может оказывать защитное действие против деградации ткани вследствие ишемически-реперфузионного повреждения ткани органа.

Обнаружено, что соединения согласно настоящему описанию являются неожиданно эффективными ингибиторами циклофилина, в частности, циклофилина D, о чем свидетельствуют данные, приведенные в примерах. Указанные соединения могут быть пригодны для лечения или предотвращения заболеваний или патологических состояний, при которых повышенные уровни или активность циклофилина связана с указанным заболеванием или патологическим состоянием, способствует ему или приводит к нему. В частности, заболевание или патологическое состояние, опосредованное циклофилином, которое можно лечить или предотвращать в соответствии с настоящим изобретением, может представлять собой заболевание или патологическое состояние, опосредованное циклофилином D. Такое заболевание или патологическое состояние может быть, например, следствием митохондриальной дисфункции, например, в результате активированного раскрытия МРТР.

В одном варианте реализации соединения согласно настоящему описанию могут быть использованы в качестве клеточных защитных агентов (например, для предотвращения или уменьшения повреждения или гибели клетки) или в качестве митохондриального защитного агента (например, для предотвращения или уменьшения митохондриальной дисфункции или повреждения).

Заболевания или патологические состояния, опосредованные циклофилином, обычно представляют собой заболевания и патологические состояния, связанные с воспалительной реакцией, клеточным повреждением, поражением и/или гибелью клетки (например, некроз), и могут включать, но не ограничиваясь ими, заболевания и патологические состояния, дополнительно описанные ниже.

В одном варианте реализации соединение согласно настоящему изобретению может быть использовано для лечения и/или предупреждения заболевания или патологического состояния, связанного с повреждением клетки или с гибелью клетки, например, клеточного некроза (незапрограммированной гибели клетки, связанной с потерей целостности клеточной мембраны и высвобождением клеточных компонентов во внеклеточный матрикс). Повреждение клетки и гибель клетки может быть следствием или может быть вызвана, например, повреждением,

инфекцией, инфарктом, воспалением, ишемией, воздействием токсинов, тепловой травмой, физической травмой и т.д.

В данном контексте термин «клетка» или «клеточный» также может относиться к совокупности или скоплению клеток, т.е. к клеточной ткани. Указанная ткань может
5 быть связана или может быть расположена в определенном органе, таком как почка, печень, сердце, легкое и другие органы, обычно встречающиеся у субъекта, подлежащего лечению.

В одном варианте реализации соединения согласно настоящему изобретению могут
10 быть использованы для лечения или предотвращения органной недостаточности или повреждения органа; указанный орган может быть выбран из почки, печени, сердца, легкого, поджелудочной железы, кишечника, роговицы, кожи, мозговой и нервной ткани. Примеры нервной ткани представляют собой, например, центральную или периферическую нервную ткань. В одном варианте реализации орган представляет собой почку. Следует понимать, что в данном контексте органная недостаточность
15 или повреждение органа может относиться к недостаточности или повреждению одного, двух или нескольких органов у субъекта. Например, почечная недостаточность или повреждение может относиться к патологическому состоянию одной почки, но не обязательно также двух или обеих почек у субъекта или пациента. В одном варианте реализации предложенные соединения могут быть
20 использованы для лечения и/или предотвращения полиорганной недостаточности (например, почечной, легочной и печеночной недостаточности).

В другом варианте реализации соединение согласно настоящему изобретению может быть использовано для предотвращения и/или лечения заболевания или патологического состояния почек, т.е. почечного заболевания или патологического
25 состояния. Заболевание или патологическое состояние почек может характеризоваться, например, патологической или нарушенной функцией почек или почечной ткани. Патологическая или нарушенная почечная функция может быть определена в соответствии со стандартными методами клинической диагностики, известными в данной области техники, например, но не ограничиваясь ими,
30 измерение почечных функциональных маркеров, таких как концентрация азота мочевины в крови и/или креатинина в сыворотке.

В дополнительном варианте реализации соединения согласно настоящему изобретению может быть использовано для предотвращения и/или лечения ишемии, т.е. ишемии в ткани или органе, таком как описан в настоящем документе. Ишемия или ишемическое повреждение обычно происходит, если прекращено или нарушено

5 кровоснабжение какого-либо участка ткани, что приводит, среди прочего, к недостатку кислорода или недостаточному снабжению ткани кислородом. Распространенность ишемического повреждения может быть обусловлена и/или может быть результатом, например, но не ограничиваясь этим, инфаркта миокарда, инсульта и других тромботических явлений. Продолжительность времени, в течение

10 которого ткань может испытывать кислородное голодание, варьируется, но в конечном итоге ишемизированная ткань может стать некротической. В одном варианте реализации предложенное соединение может быть использовано для лечения ишемии миокарда, почечной ишемии, ишемии головного мозга или ишемии печени.

15 Ишемическое повреждение может возникать во время операции, когда кровеносные сосуды зажаты поперечным зажимом, а также в органах для трансплантации. Ишемически-реперфузионное повреждение (при реоксигенации) представляет собой повреждение ткани, вызванное восстановлением кровоснабжения ткани после периода ишемии или недостатка кислорода (аноксии, гипоксии). Не ограничиваясь

20 теорией, сделано предположение, что отсутствие кислорода и питательных веществ, поступающих из крови, во время ишемического периода создает состояние, при котором возобновление циркуляции приводит к воспалению и окислительному повреждению.

В одном варианте реализации соединения согласно настоящему изобретению может

25 быть использовано для предотвращения или лечения ишемически-реперфузионного повреждения. Ишемически-реперфузионное повреждение может быть связано с хирургической операцией или может быть ее следствием.

Хирургическая операция может представлять собой операцию по трансплантации. Ишемически-реперфузионное повреждение может возникать у субъектов-

30 реципиентов или у субъектов-доноров. При трансплантации органа или ткани органа существует период времени между отделением органа или ткани от кровеносной

сети донора до повторного соединения органа или ткани с кровеносной сетью реципиента донора. В некоторых случаях может потребоваться транспортировка органов на большие расстояния до места проведения операции, что увеличивает вероятность повреждения органа. В одном варианте реализации настоящее

5 изобретение относится к применению соединения, описанного в настоящем документе, для предотвращения и/или лечения ишемически-реперфузионного повреждения, связанного с трансплантацией органа или являющегося ее следствием.

В одном варианте реализации соединение согласно настоящему изобретению вводят реципиенту органа-трансплантата (например, реципиенту трансплантируемой

10 почки).

В дополнительном варианте реализации ишемически-реперфузионное повреждение представляет собой почечное ишемически-реперфузионное повреждение, которое, например, может возникать в результате хирургической операции, при которой кровеносные сосуды, питающие почку, зажаты на протяжении по меньшей мере

15 части хирургической операции, такой как трансплантация почки. В одном варианте реализации соединение, описанное в настоящем документе, используют для предотвращения или лечения острого почечного повреждения.

Операции по трансплантации почки несут риски таких патологических состояний как острое почечное повреждение, которые могут быть вызваны или обусловлены

20 почечной ишемией, а также почечным ишемически-реперфузионным повреждением. Почечная ишемия может возникать вследствие артериальной окклюзии, удара и трансплантации почки, и может приводить к гибели клеток почки и почечной недостаточности. В дополнительном варианте реализации соединение, описанное в настоящем документе, используют для предотвращения или лечения острого

25 почечного повреждения, связанного с операцией по трансплантации почки или являющегося ее следствием. Например, после удаления донорской почки почечная ткань может подвергаться кислородному голоданию вследствие потери кровотока (ишемия), и в дальнейшем может наступить повреждение ишемизированной почечной ткани при возобновлении кровотока (реперфузионное повреждение).

30 Предотвращение такого повреждения посредством введения соединения, которое может быть использовано в качестве защитного агента благодаря эффективному

ингибированию циклофилина D и предотвращению раскрытия МРТР после ишемического стресса, может способствовать улучшению жизнеспособности трансплантированного органа.

5 В других вариантах реализации настоящее изобретение может относиться к применению соединения, описанного в настоящем документе, для предотвращения или лечения ишемически-реперфузионного повреждения печени или сердца, необязательно после или совместно с трансплантацией указанного органа или ткани органа.

10 В соответствии с настоящим описанием, соединение или его фармацевтически приемлемая соль, описанные выше в настоящем документе, могут быть использованы, например, для производства лекарственного средства для сохранения органа и/или для защиты органа от повреждения органа, например, во время операции по трансплантации.

15 В контексте применения предложенного соединения (например, для производства лекарственного средства, содержащего указанное соединение) и дополнительно в контексте трансплантационной хирургии, указанное соединение или лекарственное средство можно вводить донору органа и/или реципиенту органа до, во время и/или после трансплантации органа от указанного донора органа указанному реципиенту донора.

20 В одном варианте реализации соединение согласно настоящему изобретению можно вводить субъекту-донору до извлечения донорского органа, например, посредством системного введения, например, инъекции или инфузии. Альтернативно или дополнительно, соединение согласно настоящему описанию можно вводить в орган после извлечения органа из организма индивидуума и до его трансплантации или
25 реплантации. Например, соединение может быть добавлено (или включено) в жидкость, в которую помещен орган; и/или соединение, описанное в настоящем документе, может быть добавлено (или включено) в жидкость, которая циркулирует в органе или через орган.

30 В другом варианте реализации соединение согласно настоящему описанию можно вводить субъекту до начала операции, например, реципиенту органа-трансплантата

до начала операции по трансплантации. В дополнительном варианте реализации предложенное соединение можно вводить во время и/или также после операции, например, в случае реципиента трансплантата – во время и/или после трансплантации органа(ов) или ткани органа. В дополнительном варианте реализации предложенное соединение можно вводить донору (или необязательно в изолированный орган), а также реципиенту на протяжении всего процесса трансплантации и/или восстановительного периода. В одном варианте реализации предложенное соединение вводят реципиенту трансплантата до процесса трансплантации. В другом варианте реализации предложенное соединение вводят реципиенту трансплантата до и после трансплантации органа.

Термин «донор» или «донор органа» в данном контексте относится к субъекту, у которого будет удален орган (или ткань органа). Такой донор может быть живым или прижизненным донором. Альтернативно, донор может быть донором в состоянии клинической смерти, термин «в состоянии клинической смерти» имеет значение, обычно понимаемое специалистом в данной области техники, и определяется стандартными клиническими и/или юридическими рекомендациями в данной области техники, например, применимыми к людям.

Кроме того, термины «субъект» или «пациент» могут быть использованы взаимозаменяемо и в одном варианте реализации относятся к человеку. Предпочтительно, субъектом или пациентом является человек. Таким же образом, термин «донор органа» или «реципиент органа» или подобные термины, используемые в данном контексте, могут относиться к человеку. Указанные термины также могут относиться к другим животным, таким как другие млекопитающие. В дополнительных вариантах реализации настоящее изобретение также может находить применение, например, у сельскохозяйственных животных или других ветеринарных субъектов, в частности, у млекопитающих, таких как кошки, собаки, приматы, лошади, коровы и свиньи. Настоящее изобретение также может находить применение у трансгенных животных (например, трансгенных свиней), при этом указанные животные имеют органы, подходящие для трансплантации человеку.

Системную дозу соединения согласно настоящему изобретению можно вводить донору органа до удаления органа. Это обеспечивает возможность получения органом защитной дозы соединения до его удаления, что сохраняет орган посредством защиты органа от повреждения во время удаления и до, а также во
5 время процесса трансплантации реципиенту донора. В том случае, если у донора удаляют более одного органа, такая системная доза обеспечивает получение дозы предложенного соединения каждым органом. Кроме того, системная доза с большей вероятностью обеспечит точную дозу предложенного соединения в ткани органа, подлежащей трансплантации. В том случае, если донор является официально
10 умершим, то доза может быть выше, чем доза, обычно вводимая живому субъекту.

Предложенное соединение может быть введено незадолго до операции по извлечению органа или во время операции по извлечению органа. Например, соединение согласно настоящему изобретению может быть введено за 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2 или за 1 час до операции.

15 Дополнительно или альтернативно, реципиент органа может принимать дозу соединения согласно настоящему изобретению непосредственно перед пересадкой органа, чтобы его кровоток содержал защитную дозу соединения согласно настоящему изобретению, обеспечивая защиту трансплантированного органа или части тела от повреждения после операции.

20 В некоторых вариантах реализации предложенного соединения (или способа, или применения), упомянутых выше, орган представляет собой любой пригодный для трансплантации орган и может представлять собой почку, печень, сердце, легкое, поджелудочную железу, кишечник, роговицу, кожу, мозговую и нервную ткань.

Как описано выше, в настоящем описании предложено введение соединений,
25 действующих как ингибиторы циклофилина, для предотвращения, лечения, облегчения и/или уменьшения повреждения органов. Необязательно, лечение также можно проводить для предотвращения и лечения повреждения таких частей тела как конечности, кисти рук, стопы, пальцы рук или пальцы ног. Например, при несчастных случаях с отсечением нескольких конечностей существует некоторый
30 период времени между отделением части тела от кровотока до повторного соединения этой части тела с кровотоком. Во время указанного периода также может

возникать ишемически-реперфузионное повреждение. В некоторых случаях может потребоваться транспортировка части тела и пациентов на большое расстояние к месту проведения операции, что увеличивает вероятность повреждения до, во время и после реплантации. Части тела могут быть отделены и реплантированы тому же индивидууму, или они могут быть переданы другому индивидууму в качестве трансплантата. В случае отсечения части тела субъекта указанное отсечение может быть полным или частичным. Частичное отсечение может, например, приводить к отсечению кровоснабжения, но сама часть тела остается прикрепленной, например, через кожу, кость или мышечную ткань. Предложенное соединение можно вводить (i) в отсеченную часть тела; и/или (ii) субъекту до реплантации части тела; и/или (iii) субъекту во время или после реплантации части тела.

Соединение согласно настоящему описанию можно необязательно вводить вместе с одним или более дополнительными активными веществами.

В дополнительном аспекте настоящего описания предложено соединение, описанное в настоящем документе (т.е. соединение формул 1, 2, 3, 4 или их конкретных вариантов реализации), для применения для предотвращения или лечения патологического состояния или заболевания почки у субъекта, подверженного действию нефротоксина, способного вызывать указанное патологическое состояние или заболевание почки, причем указанный нефротоксин представляет собой нефротоксическое лекарственное вещество или эндогенный нефротоксин.

Нефротоксины представляют собой соединения или вещества, которые могут нарушать или ухудшать функцию почки(ек) субъекта и связанных тканей. В одном варианте реализации настоящего описания нефротоксин, способный вызывать патологическое состояние или заболевание почки, представляет собой нефротоксичное лекарственное вещество.

В данном контексте термин «нефротоксическое лекарственное вещество» может представлять собой активный фармацевтический ингредиент или фармакологически или диагностически активное соединение или смесь соединений, пригодных для медицинского или терапевтического применения для предотвращения, диагностики, стабилизации, лечения или сдерживания патологического состояния, расстройства или заболевания, и которые могут нарушать, ухудшать или снижать почечную

функцию. Нефротоксическое лекарственное вещество может быть обеспечено или введено субъекту в виде лекарственного средства или фармацевтической лекарственной формы, содержащей указанное нефротоксическое лекарственное вещество или смесь нефротоксических веществ, а также одно или более фармацевтически неактивных вспомогательных веществ или носителей. В частности, нефротоксическое лекарственное вещество может представлять собой лекарственное вещество с лимитированной дозой, введение которого в соответствии с терапевтическими или диагностическими показаниями ограничено с точки зрения предельного размера дозы, вводимой в виде разовой и/или кумулятивной дозы, вследствие возможных нефротоксических побочных эффектов. Нефротоксическое лекарственное вещество также может быть дополнительно определено как лекарственное вещество, нефротоксичность которого перечислена в списке побочных эффектов или в списке нежелательных эффектов в инструкции по его применению, и/или если его применение в соответствии с предполагаемым терапевтическим/диагностическим применением включает рекомендации по контролю концентрации дозы нефротоксичного лекарственного вещества (например, его концентрации в сыворотке) у субъекта, которому его вводят, и/или почечной функции реципиента, например, на наличие признаков и маркеров, связанных с нефротоксичностью.

В данном контексте выражение «воздействие нефротоксина» или подобные выражения могут относиться к воздействию на субъекта нефротоксина во время курса лечения какого-либо патологического состояния, симптома или заболевания, когда субъекту в терапевтических или диагностических целях вводят одну или более доз нефротоксина, например, любое одно или комбинацию нефротоксичных лекарственных веществ, определение которых приведено в различных вариантах реализации настоящего описания. Выражение «воздействие нефротоксина» в данном контексте также включает любое непреднамеренное воздействие нефротоксина на субъекта, например, но не ограничиваясь ими, случайное воздействие, например, иглотравматизм, или ситуационные/непредвиденные обстоятельства, такие как физическая травма или продолжительное физическое напряжение, которое может приводить к высвобождению и/или накоплению эндогенных нефротоксинов.

В данном контексте термин «лекарственное вещество», также его род, семейство или вид может относиться к лекарственному веществу как таковому, а также к любой его фармацевтически приемлемой соли, гидрату, производному или пролекарству. Например, термин «гентамицин» может включать также его обычную, доступную в

5 продаже форму – сульфат гентамицина. Аналогично, термин «аминогликозиды», используемый взаимозаменяемо с термином «аминогликозидные антибиотики», например, относится к любому соединению, входящему в их общее определение или классификацию, известную в данной области техники.

В другом варианте реализации настоящего описания нефротоксин, способный

10 вызывать патологическое состояние или заболевание почки, представляет собой эндогенный нефротоксин. В данном контексте эндогенный нефротоксин представляет собой молекулу или вещество (например, белок), вырабатываемый субъектом эндогенно и не введенный извне, в отличие от нефротоксичных лекарственных веществ, описанных выше, которые можно рассматривать как

15 экзогенные токсины. В нормальных физиологических и гомеостатических состояниях эндогенный нефротоксин может присутствовать у субъекта или в крови или в сыворотке крови субъекта в концентрации или количестве, которое не является нефротоксичным, однако при повышенных концентрациях, т.е. выше предельной или исходной концентрации, он может становиться нефротоксичным,

20 разрушаться или распадаться на нефротоксичные компоненты и/или запускать клеточные или воспалительные ответные события, приводящие к возникновению нефротоксичности и повреждений почечной ткани.

В одном варианте реализации эндогенный нефротоксин представляет собой миоглобин и необязательно любые продукты разрушения или распада, или

25 высвобождаемые компоненты, связанные с миоглобином. Миоглобин представляет собой белок, связывающий кислород и железа, находящийся в мышечной ткани. Высокие уровни миоглобина и его родственных компонентов могут обладать непосредственной токсичностью в отношении клеток почечного канальца, а также могут приводить к почечной вазоконстрикции, образованию интратубулярных

30 цилиндров, помимо других патологий.

Рабдомиолиз представляет собой патологическое состояние, характеризующееся повреждением или разрушением ткани скелетной мышцы, при котором ее содержимое высвобождается в кровоток. Высвобождение высоких концентраций миоглобина также связано с родственным патологическим состоянием, миоглобинурией. Другие патологические состояния, при которых эндогенные клеточные компоненты могут стать нефротоксичными, включают, но не ограничиваясь ими, такие патологические состояния как гемолиз (лизис красных кровяных клеток, при котором содержимое поврежденных красных кровяных клеток, например, гем, высвобождается в кровоток), а также лизис опухоли или миеломы. Опухоли у онкологических пациентов могут рассасываться (например, во время курса химиотерапии) и высвобождать клеточное содержимое опухоли в кровоток и в почки.

В одном варианте реализации субъект, которому можно вводить соединение согласно настоящему описанию или его фармацевтически приемлемую соль, может иметь повышенные уровни миоглобина в сыворотке и/или моче, т.е. повышенную концентрацию миоглобина в сыворотке крови и/или в моче. Альтернативно или дополнительно, указанный пациент также может иметь любой один или комбинацию повышенных уровней в сыворотке, т.е. повышенных концентраций в сыворотке: креатинфосфокиназы, лактатдегидрогеназы, кальция, калия, фосфатов; что свидетельствует о наличии мышечного повреждения. В дополнительном родственном варианте реализации субъект, которому вводят соединение согласно настоящему описанию или его фармацевтически приемлемую соль, имеет уровень креатинфосфокиназы в сыворотке по меньшей мере в 5 раз выше исходного значения.

В данном контексте термин «исходное значение», используемый в отношении уровней концентрации креатинфосфокиназы в сыворотке, относится к клинически применимому или ожидаемому уровню или диапазону содержания креатинфосфокиназы в сыворотке индивидуума, который, например, еще не был подвержен нефротоксину, или к нефротоксическим уровням или концентрациям эндогенного нефротоксина, например, миоглобина с учетом вариабельности, которая может быть обусловлена одним или комбинацией критериев, таких как, но не ограничиваясь ими, возрастная группа, пол, наличие сопутствующих заболеваний и

т.п. Исходное значение или исходный диапазон креатинфосфокиназы в сыворотке, или любые другие маркеры могут быть известны опытному клиницисту или могут быть определены на основании обычных способов, известных в данной области техники.

- 5 В данном контексте термин «исходное значение», используемый в отношении содержания в сыворотке, т.е. концентрации креатинина в сыворотке и/или уровня азота мочевины в крови (АМК), т.е. концентрации азота мочевины в крови, может относиться к исходным значениям указанных маркеров почечной функции, которые были определены для субъекта, например, до начала воздействия нефротоксичного
- 10 лекарственного вещества (например, до схемы лечения, включающей введение нефротоксичного лекарственного вещества). В тех случаях, когда у субъекта нет измеренного значения уровня креатинина в сыворотке или уровня АМК до воздействия нефротоксина и до начала снижения почечной функции, термин «исходное значение» может относиться к клинически применимым или ожидаемым
- 15 значениям содержания креатинина в сыворотке и/или азота мочевины в крови, или к диапазону значений для индивидуума, который еще не был подвержен действию нефротоксина, с учетом вариабельности, которая может быть обусловлена такими критериями как, но не ограничиваясь ими, возрастная группа, пол, наличие сопутствующих заболеваний и т.п. Такие исходные значения или диапазон значений
- 20 могут быть известны опытному клиницисту и/или могут быть определены обычными способами, известными в данной области техники.

В одном варианте реализации соединение формулы 1, или формулы 2, или формулы 3, или формулы 4, или его фармацевтически приемлемую соль можно вводить субъекту до воздействия на субъекта нефротоксичного лекарственного вещества.

- 25 Введение соединения формулы 1, 2 или 3, или 4 до воздействия в данном контексте относится к введению первой дозы указанного соединения до введения первой дозы нефротоксичного лекарственного вещества.

- Кроме того, в некоторых вариантах реализации дозу соединения согласно настоящему описанию или его фармацевтически приемлемой соли можно вводить до
- 30 введения любой дозы нефротоксичного лекарственного вещества, например, в случае неоднократного введения нефротоксичного лекарственного вещества,

например, более одного раза, на протяжении прописанного курса лечения. Таким образом, дозы предложенного соединения можно вводить в течение периода между последовательными дозами нефротоксичного лекарственного вещества. Необязательно, в период между последовательными дозами нефротоксичного лекарственного вещества можно вводить более одной дозы соединения согласно
5 настоящему описанию.

В одном варианте реализации настоящего описания предложено соединение формулы 1, 2 или 3, или 4, или его фармацевтически приемлемая соль для применения для предотвращения или лечения патологического состояния или
10 заболевания почек, вызванного нефротоксичным лекарственным веществом (например, острого почечного повреждения), причем указанное соединение или его фармацевтически приемлемую соль неоднократно вводят субъекту на протяжении первого периода времени, который начинается раньше и перекрывается со вторым периодом времени, в течение которого субъект подвергается воздействию или
15 неоднократно принимает нефротоксичное лекарственное вещество. В данном контексте «неоднократно» относится к по меньшей мере двукратному введению или воздействию, т.е. более одного раза. Такой период времени можно понимать как курс или период лечения, который клинически определяется, например, как терапевтически релевантный для ожидаемого фармакологического эффекта в
20 отношении предотвращения, стабилизации, лечения или сдерживания патологического состояния, расстройства или заболевания.

В одном варианте реализации соединения, описанное в настоящем документе, например, формулы 1, или формулы 2, или формулы 3 или 4, или его фармацевтически приемлемую соль можно вводить субъекту после начала снижения
25 почечной функции. Начало снижения почечной функции может быть охарактеризовано, среди прочих физиологических маркеров, повышенными уровнями креатинина в сыворотке и/или азота мочевины в крови (АМК), и/или олигурией. В одном варианте реализации указанное начало снижения почечной функции может быть охарактеризовано уровнями азота мочевины в крови, которые
30 по меньшей мере в 1,5-3 раза выше исходного значения, и/или уровнями креатинина в сыворотке, которые по меньшей мере в 1,5-3 раза выше исходного значения, и/или олигурией. В одном варианте реализации субъект имеет сниженную почечную

функцию, характеризующуюся уровнями креатинина в сыворотке и АМК, которые по меньшей мере в 2 раза выше исходного значения.

В одном конкретном варианте реализации начало снижения почечной функции может быть обусловлено воздействием нефротоксичного лекарственного вещества.

- 5 Например, во время курса лечения нефротоксичным лекарственным веществом у субъекта может неожиданно развиваться почечная недостаточность или дисфункция вследствие накопления (например, концентрации в крови или локализации в определенных клетках или тканях почек) нефротоксичного лекарственного вещества, т.е. воздействия кумулятивной дозы нефротоксичного лекарственного
- 10 вещества. Заболевания, сопутствующие данному заболеванию или патологическому состоянию, возникающие или усугубляющиеся во время курса лечения нефротоксичным лекарственным веществом, также могут способствовать началу снижения почечной функции, что приводит к острому почечному повреждению. В других вариантах реализации начало снижения почечной функции может быть
- 15 обусловлено воздействием эндогенного нефротоксина.

- В данном контексте термин «доза» относится к разовой или единичной дозе соединения, описанного в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли, или лекарственного вещества, за исключением случаев, когда перед ним или после него следует указание времени, интервала времени или
- 20 указание количества. «Суточная доза» или «доза в сутки», например, относится к общему размеру дозы соединения, описанного в настоящем документе, или лекарственного вещества, введенного на протяжении одного дня (24 часа). Суточная доза может включать только одну дозу, если в сутки вводят только одну дозу, а также может представлять собой общее значение на основании суммы нескольких
- 25 единичных доз, которые введены на протяжении дня, например, при введении на протяжении дня более одной единичной дозы с двумя или более интервалами. Интервалы между дозами могут составлять, например, две дозы, вводимые примерно каждые 12 часов, или три дозы, вводимые примерно каждые 8 часов. В данном контексте доза соединения может относиться к единичной дозе соединения
- 30 формулы 1, 2, 3, 4 и т.д. или его фармацевтически приемлемой соли, а также может относиться к лекарственному средству или композиции, или лекарственной форме,

содержащей указанную единичную дозу соединения или его фармацевтически приемлемой соли.

В одном варианте реализации доза соединения согласно настоящему описанию или его фармацевтически приемлемой соли может быть введена субъекту в течение 24 часов или менее до введения субъекту дозы нефротоксичного лекарственного вещества. В других вариантах реализации соединение или его фармацевтически приемлемую соль можно вводить субъекту за 24 часа или менее до введения субъекту дозы аминогликозида, например, гентамицина.

В данном контексте термин «примерно» или подобные термины в отношении признака или значения, такого как размер дозы, включает точный признак или точное значение, а также любой признак или значение, которое обычно считается входящим в нормальный или приемлемый диапазон вариабельности для данной области техники, а также для способов измерения или определения указанного признака или значения. Данный термин допускает любые отклонения, которые в обычной практике позволяют рассматривать оцениваемый продукт как биоэквивалент рассматриваемого продукта по указанной эффективности или дозе для млекопитающих.

Следует понимать, что применение соединения формулы 1, формулы 2 или формулы 3, или формулы 4, или его фармацевтически приемлемой соли, или их применение в способе предотвращения и/или лечения заболевания или патологического состояния, описанного в любом из вариантов реализации или в комбинации вариантов реализации, описанных в настоящем документе, также может обеспечивать производство или получение лекарственного средства или препарата, адаптированного и предписанного для указанного применения или способов лечения и/или профилактики.

Соединение или его фармацевтически приемлемую соль согласно настоящему описанию можно вводить субъекту энтерально или парентерально. В одном варианте реализации соединение формулы 1, или формулы 2, или формулы 3, или формулы 4, или композиция, или лекарственное средство, содержащее указанное соединение или его фармацевтически приемлемую соль, может быть адаптировано для введения, или может быть введено парентерально, например, внутривенной

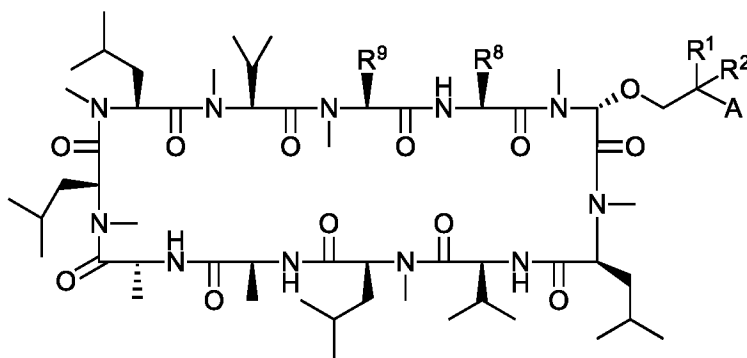
инъекцией или подкожно, или внутримышечной инъекцией, или внутривенной или подкожной инфузией. В альтернативном варианте реализации предложенное соединение или композиция, или лекарственное средство, содержащее указанное соединение, может быть адаптировано для введения, или может быть введено субъекту энтерально, например, перорально.

Настоящее описание также может относиться к лекарственному средству или к фармацевтической композиции, содержащей соединение согласно любому одному или комбинации вариантов реализации, описанных выше в настоящем документе, например, соединение формулы 1, формулы 2, формулы 3, формулы 4 или его фармацевтически приемлемую соль, и одно или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ. Лекарственное средство или композиция может содержать терапевтически эффективное количество или единичную дозу(ы) указанного соединения.

Лекарственное средство или фармацевтическая композиция, содержащая указанное соединение, может быть составлена в лекарственной форме, подходящей или адаптирована для инъекции или инфузии любым из способов введения, указанных выше. Альтернативно, лекарственное средство или фармацевтическая композиция, содержащая соединение согласно настоящему описанию, для перорального введения может быть представлена в лекарственной форме, подходящей или адаптированной для перорального введения, например, такой как, но не ограничиваясь ими, таблетка, капсула, желатиновая капсула или пленка. Указанное лекарственное средство или фармацевтическую композицию можно использовать в соответствии с любыми способами лечения или предупреждения, или применения, описанными в настоящем документе.

Следующий перечень нумерованных пунктов включает варианты реализации согласно настоящему описанию:

1. Соединение формулы 1 или его фармацевтически приемлемая соль,



(Формула 1)

где:

R^1 и R^2 независимо выбраны из H, C_1-C_6 алкила, или R^1 и R^2 вместе образуют C_3-C_6 циклоалкильное или гетероциклоалкильное кольцо;

A выбран из:

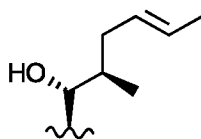
- NR^3R^4 , причем R^3 и R^4 независимо выбраны из H, C_1-C_6 алкила, или R^3 и R^4 вместе образуют C_3-C_6 циклоалкильное или гетероциклоалкильное кольцо; и

и

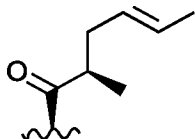
- $N=C(R^5)NR^6R^7$, причем R^5 , R^6 и R^7 независимо выбраны из H, C_1-C_6 алкила, и необязательно R^6 и R^7 вместе образуют C_3-C_6 циклоалкильное или гетероциклоалкильное кольцо;

R^8 представляет собой этил, 1-гидроксиэтил, изопропил или н-пропил;

R^9 представляет собой формулу 1a или 1b



(Формула 1a)



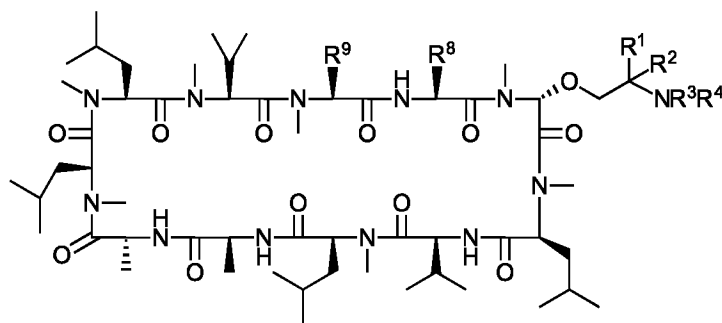
(Формула 1b)

2. Соединение по п. 1, при условии, что если оба R^1 и R^2 представляют собой H, и R^8 выбран из этила, изопропила и н-пропила, R^9 представляет собой формулу 1a, и A представляет собой NR^3R^4 , то R^3 и R^4 не представляют собой H, C_1 - C_4 алкил, или связаны вместе с образованием азетидинильного, пирролидинильного, пиперидинильного, пиперазинильного, морфолинийного, имидазолийного или фталоильного остатка; или соединение по п. 1, при условии, что если оба R^1 и R^2 представляют собой H, или если R^1 представляет собой метил, а R^2 представляет собой H, и R^8 выбран из этила, изопропила и н-пропила, R^9 представляет собой формулу 1a, и A представляет собой NR^3R^4 , то R^3 и R^4 не представляют собой H, C_1 - C_4 алкил или связаны вместе с образованием азетидинильного, пирролидинильного, пиперидинильного, пиперазинильного, морфолинийного, имидазолийного или фталоильного остатка.
3. Соединение по п. 1, при условии, что если оба R^1 и R^2 представляют собой H, и R^8 выбран из этила, изопропила и н-пропила, и R^9 представляет собой формулу 1a, то A не представляет собой NR^3R^4 ; или соединение по п. 1, при условии, что если оба R^1 и R^2 представляют собой H, или если R^1 представляет собой C_1 - C_6 алкил, а R^2 представляет собой H, и R^8 выбран из этила, изопропила и н-пропила, и R^9 представляет собой формулу 1a, то A не представляет собой NR^3R^4 .
4. Соединение по п. 1, при условии, что если оба R^1 и R^2 представляют собой H, и R^8 выбран из этила, то A не представляет собой NR^3R^4 ; или соединение по п. 1, при условии, что если оба R^1 и R^2 представляют собой H, или если R^1 представляет собой C_1 - C_6 алкил, а R^2 представляет собой H; и R^8 выбран из этила, то A не представляет собой NR^3R^4 .
5. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что оба R^1 и R^2 представляют собой водород.
6. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что по меньшей мере один из R^1 или R^2 представляет собой C_1 - C_6 алкил, например, метил.
7. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что R^1 и R^2 связаны вместе с образованием C_3 - C_6 циклоалкильного или гетероциклоалкильного кольца,

или предпочтительно C_3-C_6 циклоалкильного кольца, например, циклопропила.

8. Соединение по любому из предшествующих пунктов, отличающееся тем, что R^8 представляет собой этил.
9. Соединение по любому из пп. 1-7, отличающееся тем, что R^8 выбран из 1-гидроксиэтила, изопропила и н-пропила.
10. Соединение по любому из пп. 1-7, отличающееся тем, что R^8 представляет собой н-пропил.
11. Соединение по любому из пп. 1-7, отличающееся тем, что R^8 представляет собой изопропил.
12. Соединение по любому из пп. 1-7, отличающееся тем, что R^8 представляет собой 1-гидроксиэтил.
13. Соединение по любому из предшествующих пунктов, отличающееся тем, что R^9 представляет собой формулу 1a.
14. Соединение по любому из предшествующих пунктов, отличающееся тем, что R^9 представляет собой формулу 1b.
15. Соединение по любому из предшествующих пунктов, отличающееся тем, что А представляет собой NR^3R^4 .
16. Соединение по п. 15, отличающееся тем, что оба R^3 и R^4 представляют собой $-CH_3$.
17. Соединение по п. 15, отличающееся тем, что R^3 и R^4 связаны вместе с образованием морфолинильного остатка.
18. Соединение по любому из пп. 15-17, отличающееся тем, что R^8 выбран представляет собой 1-гидроксиэтил, изопропил или н-пропил.
19. Соединение по любому из пп. 1-14, отличающееся тем, что А представляет собой $-N=C(R^5)NR^6R^7$.
20. Соединение по п. 19, отличающееся тем, что R^5 , R^6 и R^7 независимо выбраны из H, C_1-C_6 алкила и необязательно из замещенного C_1-C_6 алкила.
21. Соединение по п. 20, отличающееся тем, что R^5 представляет собой H или CH_3 , и при этом R^6 и R^7 представляют собой CH_3 .
22. Соединение по пп. 19-20, отличающееся тем, что R^8 представляет собой этил.

23. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что указанное соединение или его фармацевтически приемлемая соль имеет формулу 2:



(Формула 2)

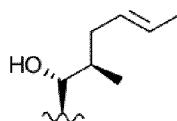
где:

R^1 и R^2 независимо выбраны из H, C_1 – C_6 алкила, или R^1 и R^2 вместе образуют C_3 – C_6 циклоалкильное или гетероциклоалкильное кольцо;

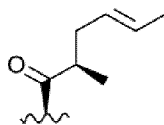
R^3 и R^4 независимо выбраны из H, C_1 – C_6 алкила, или R^3 и R^4 вместе образуют C_3 – C_6 циклоалкильное или гетероциклоалкильное кольцо;

R^8 представляет собой 1-гидроксиэтил, изопропил или n-пропил; и

R^9 представляет собой формулу 1a или 1b



(Формула 1a)

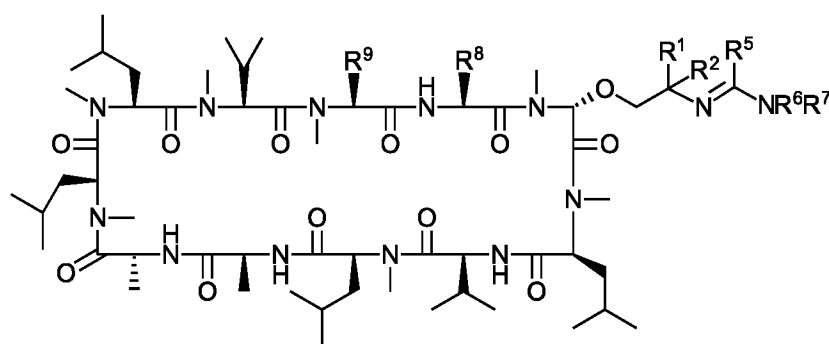


(Формула 1b)

24. Соединение по п. 23, отличающееся тем, что оба R^1 и R^2 представляют собой водород.
25. Соединение по п. 23, отличающееся тем, что по меньшей мере один из R^1 или R^2 представляет собой C_1 – C_6 алкил.
26. Соединение по п. 23, отличающееся тем, что R^1 и R^2 связаны вместе с образованием C_3 – C_6 циклоалкильного или гетероциклоалкильного кольца,

или предпочтительно C_3-C_6 циклоалкильного кольца, например, циклопропила.

27. Соединение по любому из пп. 23-26, отличающееся тем, что R^8 представляет собой изопропил.
28. Соединение по любому из пп. 23-26, отличающееся тем, что R^8 представляет собой н-пропил.
29. Соединение по любому из пп. 23-26, отличающееся тем, что R^8 представляет собой 1-гидроксиэтил.
30. Соединение по любому из пп. 23-29, отличающееся тем, что оба R^3 и R^4 представляют собой $-CH_3$.
31. Соединение по любому из пп. 23-29, отличающееся тем, что R^3 и R^4 связаны вместе с образованием морфолинильного остатка.
32. Соединение по любому из пп. 23-31, отличающееся тем, что R^9 представляет собой формулу 1a.
33. Соединение по любому из пп. 23-31, отличающееся тем, что R^9 представляет собой формулу 1b.
34. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что указанное соединение или его фармацевтически приемлемая соль имеет формулу 3:



(Формула 3)

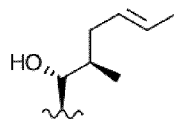
где:

R^1 и R^2 независимо выбраны из H, C_1-C_6 алкила, или R^1 и R^2 вместе образуют C_3-C_6 циклоалкильное или гетероциклоалкильное кольцо;

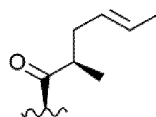
причем R^5 , R^6 и R^7 независимо выбраны из H, C_1-C_6 алкила, и необязательно R^6 и R^7 вместе образуют C_3-C_6 циклоалкильное или гетероциклоалкильное кольцо;

R^8 представляет собой этил, 1-гидроксиэтил, изопропил или н-пропил; и

R^9 представляет собой формулу 1a или 1b



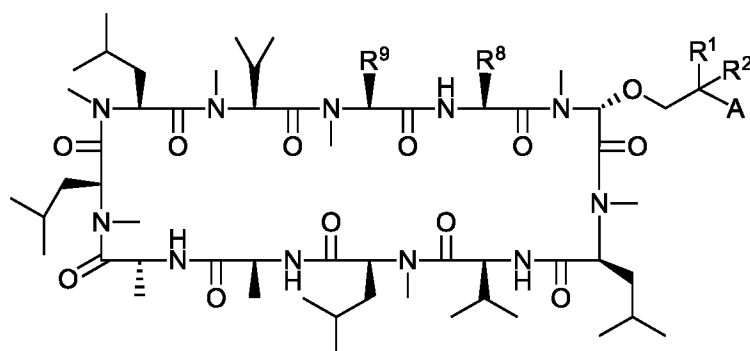
(Формула 1a)



(Формула 1b)

35. Соединение по п. 34, отличающееся тем, что оба R^1 и R^2 представляют собой водород.
36. Соединение по п. 34, отличающееся тем, что по меньшей мере один из R^1 или R^2 представляет собой C_1 – C_6 алкил, например, метил.
37. Соединение по п. 34, отличающееся тем, что R^1 и R^2 связаны вместе с образованием C_3 – C_6 циклоалкильного или гетероциклоалкильного кольца, или предпочтительно C_3 – C_6 циклоалкильного кольца, например, циклопропила.
38. Соединение по любому из пп. 34-37, отличающееся тем, что R^8 представляет собой этил.
39. Соединение по любому из пп. 34-37, отличающееся тем, что R^8 представляет собой изопропил.
40. Соединение по любому из пп. 34-37, отличающееся тем, что R^8 представляет собой н-пропил.
41. Соединение по любому из пп. 34-37, отличающееся тем, что R^8 представляет собой 1-гидроксиэтил.
42. Соединение по любому из пп. 34-41, отличающееся тем, что R^5 , R^6 и R^7 независимо выбраны из H, C_1 – C_6 алкила и необязательно из замещенного C_1 – C_6 алкила.
43. Соединение по п. 42, отличающееся тем, что R^5 представляет собой H или CH_3 , и при этом R^6 и R^7 представляют собой CH_3 .

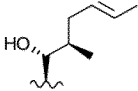
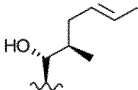
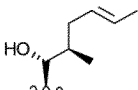
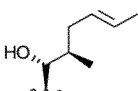
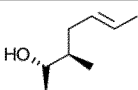
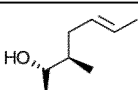
44. Соединение по любому из пп. 34-43, отличающееся тем, что R^9 представляет собой формулу 1a.
45. Соединение по любому из пп. 34-43, отличающееся тем, что R^9 представляет собой формулу 1b.
46. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль, выбранные из группы соединений, представленных выше в таблице 1, или соединение по п. 1, причем указанное соединение или его фармацевтически приемлемая соль выбраны из группы, состоящей из соединений, представленных в таблице А:



(Формула 1)

Таблица А

Соединение	R^1	R^2	A	R^8	R^9
2	H	H	$-N(CH_3)_2$	$CH(OH)CH_3$	
3	H	H	$-N(CH_3)_2$	$-CH(CH_3)_2$	
4	H	H		$-CH(CH_3)_2$	
5	H	H	$-N(CH_3)_2$	$-CH(CH_3)_2$	
6	H	H		$-CH(CH_3)_2$	
7	H	H	$-N(CH_3)_2$	$-CH_2CH_2CH_3$	

Соединение	R ¹	R ²	A	R ⁸	R ⁹
8	H	H		-CH ₂ CH ₂ CH ₃	
9	H	H	-N=C(CH ₃)N(CH ₃) ₂	-CH ₂ CH ₃	
10	H	H	-N=C(H)N(CH ₃) ₂	-CH ₂ CH ₃	
11	CH ₃	CH ₃	-N(CH ₃) ₂	-CH ₂ CH ₃	
12	-CH ₂ -	-CH ₂ -	-N(CH ₃) ₂	-CH ₂ CH ₃	
13	-CH ₂ -	-CH ₂ -	-N=C(CH ₃)N(CH ₃) ₂	-CH ₂ CH ₃	

; или указанное соединение или его фармацевтически приемлемая соль выбраны из группы, состоящей из соединений 2, 5, 6, 9, 10, 11, 12 и 13, указанных в таблице А.

47. Применение соединения или его фармацевтически приемлемой соли по любому из пп. 1-46 для производства лекарственного средства для предотвращения и/или лечения заболевания или патологического состояния, например, заболевания или патологического состояния почек.
48. Применение соединения или его фармацевтически приемлемой соли по любому из пп. 1-46 для производства лекарственного средства для предотвращения и/или лечения заболевания или патологического состояния, опосредованного циклофилином (например, циклофилином А и/или циклофилином D); для предотвращения и/или лечения заболевания или патологического состояния почек, опосредованного циклофилином.
49. Применение соединения или его фармацевтически приемлемой соли по любому из пп. 1-46 для производства лекарственного средства для предотвращения и/или лечения заболевания или патологического состояния, связанного с повреждением клетки или гибелью клетки, например, заболевания

или патологического состояния почек, связанного с повреждением клетки или гибелью клетки.

50. Применение по п. 49, отличающееся тем, что заболевание или патологическое состояние, связанное с повреждением клетки или гибелью клетки, представляет собой органную недостаточность или повреждение органа.
51. Применение по п. 50, отличающееся тем, что орган выбран из группы, состоящей из почки, печени, сердца, легкого, поджелудочной железы, кишечника, роговицы, кожи, мозговой и нервной ткани.
52. Применение по любому из пп. 47-51, отличающееся тем, что заболевание или патологическое состояние представляет собой ишемически-реперфузионное повреждение.
53. Применение по п. 52, отличающееся тем, что ишемически-реперфузионное повреждение представляет собой почечное ишемически-реперфузионное повреждение.
54. Применение по любому из пп. 47-51, отличающееся тем, что заболевание или патологическое состояние представляет собой острое повреждение почки.
55. Применение по п. 54, отличающееся тем, что острое повреждение почки связано с трансплантацией почки или является ее следствием.
56. Применение по любому из пп. 47-55, отличающееся тем, что лекарственное средство вводят реципиенту органа-трансплантата.
57. Применение по любому из пп. 47-56, отличающееся тем, что лекарственное средство выполнено с возможностью перорального введения или выполнено с возможностью введения внутривенной инъекцией или инфузией.
58. Применение по любому из пп. 47-57, отличающееся тем, что лекарственное средство вводят донору органа и/или реципиенту органа до, во время и/или после трансплантации органа от указанного донора органа указанному реципиенту органа.
59. Применение соединения или его фармацевтически приемлемой соли по любому из пп. 1-46 для производства лекарственного средства для сохранения органа и/или защиты органа от повреждения органа, указанное применение включает введение соединения донору органа до удаления указанного органа у

указанного донора и/или реципиенту органа до, во время или после трансплантации указанного органа.

60. Применение соединения или его фармацевтически приемлемой соли по любому из пп. 1-46 для сохранения органа и/или защиты органа от повреждения органа, указанное применение включает введение соединения донору органа до удаления указанного органа у указанного донора и/или введение в орган.
61. Способ сохранения или защиты органа от повреждения органа, включающий стадии введения соединения или его фармацевтически приемлемой соли по любому из пп. 1-46 донору органа до удаления указанного органа у указанного донора и/или введение в орган.
62. Применение или способ по любому из пп. 59-31, отличающиеся тем, что орган выбран из группы, состоящей из почки, печени, сердца, легкого, поджелудочной железы, кишечника, роговицы, кожи, мозговой и нервной ткани.
63. Применение или способ по любому из пп. 59-62, отличающиеся тем, что донором является живой донор, или донором является донор в состоянии клинической смерти.
64. Применение или способ по любому из пп. 59-64, отличающиеся тем, что соединение вводят донору и/или реципиенту посредством внутривенной инъекции или инфузии.
65. Применение соединения или его фармацевтически приемлемой соли по любому из пп. 1-46 для производства лекарственного средства для предотвращения и/или лечения патологического состояния или заболевания почек у субъекта, подверженного действию нефротоксина, способного вызывать указанное патологическое состояние или заболевание почек, причем указанный нефротоксин представляет собой нефротоксичное лекарственное вещество или эндогенный нефротоксин.
66. Применение по п. 65, отличающееся тем, что нефротоксичное лекарственное вещество выбрано из группы, состоящей из противомикробных агентов, химиотерапевтических агентов против рака, лекарственных средств для регулирования кровяного давления, включая ингибиторы АСЕ и блокаторы

рецептора ангиотензина, макролактонных иммунодепрессивных агентов, ингибиторов протеазы ВИЧ, препаратов против язвы желудка, нестероидных противовоспалительных препаратов, ингибиторов протонного насоса, слабительных средств и контрастных агентов.

67. Применение по п. 66, отличающееся тем, что нефротоксичное лекарственное вещество представляет собой химиотерапевтический агент, выбранный из группы, состоящей из препаратов платины (например, карбоплатин, цисплатин, оксалиплатин или недаплатин), антрациклинов (например, даунорубицин, доксорубицин, идарубицин, эпирубицин), блеомицинов, митомицинов, актиномицинов, циклофосфамидов, цитарабина, капецитабина, гемцитабина, ифосфамида, интерлейкина-2, стрептозоцина, озогамицина гемтузумаба, мелфалана, метотрексата, пеметрекседа, пликамицина и триметрексата.
68. Применение по пп. 65-67, отличающееся тем, что субъект проходит противораковое лечение, причем указанное противораковое лечение включает введение субъекту химиотерапевтического агента.
69. Применение по пп. 65-66, отличающееся тем, что нефротоксичное лекарственное вещество представляет собой противомикробный агент, выбранный из группы, состоящей из аминогликозидов (например, гентамицин, тобрамицин, амикацин, нетилмицин, апрамицин, стрептомицин, канамицин, неомицин, сисомицин), бета-лактамов (например, тазобактам и/или пиперациллин/тазобактам), полипептидных антибиотиков (например, полимиксины, такие как полимиксин А, В, С, D, Е (колистин)), гликопептидных антибиотиков (например, ванкомицин), антибиотиков, направленно воздействующих на наружный белок мембраны (например, мурепавадин), противогрибковых агентов (например, амфотерицин В) и их комбинаций.
70. Применение по любому из пп. 66 или 69, отличающееся тем, что субъект страдает от инфекции, и при этом указанную инфекцию лечат посредством введения субъекту противомикробного агента.
71. Применение по п. 66, отличающееся тем, что препарат для регулирования кровяного давления представляет собой ингибитор ACE, необязательно выбранный из группы, состоящей из каптоприла, беназеприла, эналаприла,

фосиноприла и рамиприла; или блокатор рецептора ангиотензина, необязательно выбранный из группы, состоящей из кандесартана, валсартана, арбесартана, олмесартана, телмисартана, эпросартана и лозартана.

72. Применение по п. 66, отличающееся тем, что ингибитор протеазы ВИЧ выбран из группы, состоящей из индинавира и ритонавира.
73. Применение по п. 66, отличающееся тем, что препарат от язвы желудка выбран из группы, состоящей из циметидина, эзомепразола, лансопразола, омепразола, пантопразола и рабепразола.
74. Применение по п. 66, отличающееся тем, что нестероидный противовоспалительный препарат выбран из группы, состоящей из ибупрофена, кетопрофена, диклофенака и аспирина.
75. Применение по п. 66, отличающееся тем, что слабительное средство выбрано из фосфата натрия.
76. Применение по п. 66, отличающееся тем, что нефротоксичное лекарственное вещество представляет собой контрастный агент, необязательно йодированный контрастный агент (например, йоталамат или йодиксанол или йогексол).
77. Применение по п. 65, отличающееся тем, что эндогенный нефротоксин представляет собой миоглобин; и необязательно при этом субъект имеет уровень креатинфосфокиназы в сыворотке, который по меньшей мере в 5 раз выше исходного значения.
78. Применение по п. 77, отличающееся тем, что субъект пережил или страдает от физической травмы или разможнения, воздействия электрического тока, чрезмерной физической нагрузки или активности и экстремальных температур.
79. Применение по любому из пп. 77 или 78, отличающееся тем, что лекарственное средство вводят субъекту до воздействия или участия в активных видах деятельности (например, чрезмерной физической нагрузки), связанного с возникновением или риска возникновения рабдомиолиза.
80. Применение по любому из пп. 65-76, отличающееся тем, что нефротоксичное лекарственное вещество вводят субъекту неоднократно; необязательно нефротоксичное лекарственное вещество вводят по меньшей мере дважды,

необязательно по меньшей мере один раз в сутки на протяжении по меньшей мере 3 дней или 7 дней.

81. Применение по любому из пп. 65-80, отличающееся тем, что патологическое состояние или заболевание почек представляет собой острое повреждение почек, вызванное нефротоксином, или почечную недостаточность.
82. Применение по любому из пп. 65-80, отличающееся тем, что патологическое состояние или заболевание почек выбрано из рабдомиолиза, гемолиза, миоглобинурии или необязательно острого повреждения почки, вызванного лизисом опухоли или миеломой.
83. Применение по любому из пп. 65-83, отличающееся тем, что субъект имеет уже существующее патологическое состояние или заболевание, которое повышает риск развития у пациента патологического состояния или заболевания почек при воздействии нефротоксина, необязательно указанное уже существующее патологическое состояние почек представляет собой хроническую болезнь почек; кроме того, указанный субъект необязательно имеет в анамнезе почечную недостаточность или нуждается в диализе.
84. Применение по п. 83, отличающееся тем, что у субъекта снижена почечная функция, при этом субъект необязательно имеет уровень азота мочевины в крови, который по меньшей мере в 1,5-3 раза выше исходного значения, и/или уровень креатинина в сыворотке, который по меньшей мере в 1,5-3 раза выше исходного значения, и/или олигурию.
85. Применение по любому из пп. 65-84, отличающееся тем, что лекарственное средство вводят субъекту до воздействия на субъекта нефротоксичного лекарственного вещества; при этом необязательно дозу лекарственного средства вводят субъекту в течение 24 часов или менее до введения субъекту дозы нефротоксичного лекарственного вещества; кроме того, при этом необязательно дозу лекарственного средства вводят субъекту в течение примерно 6 часов или менее и необязательно в течение примерно 2 часов или менее до введения субъекту нефротоксичного лекарственного вещества.
86. Применение по любому из пп. 65-85, отличающееся тем, что лекарственное средство вводят субъекту после начала снижения почечной функции, характеризующегося одним или комбинацией признаков: уровень азота

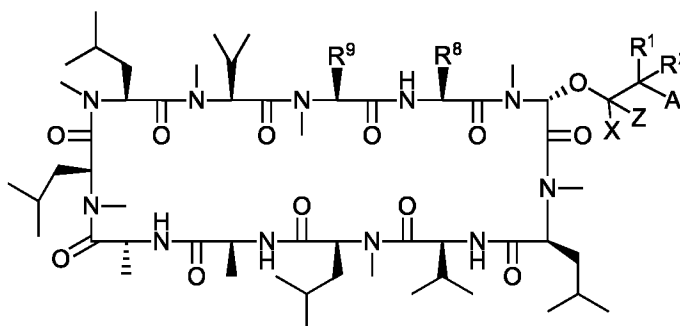
мочевины в крови по меньшей мере в 1,5-3 раза выше исходного значения, уровень креатинина в сыворотке по меньшей мере в 1,5-3 раза выше исходного значения и олигурия.

87. Применение по пп. 65-86, отличающееся тем, что дозу лекарственного средства вводят субъекту через 1-24 часа после начала снижения почечной функции.
88. Применение по любому из пп. 65-87, отличающееся тем, что лекарственное средство неоднократно вводят субъекту на протяжении первого периода времени, который начинается до и перекрывается со вторым периодом времени, когда субъект подвергается неоднократному воздействию нефротоксичного лекарственного вещества.
89. Применение по любому из предшествующих пунктов, отличающееся тем, что реципиент, донор и/или субъект представляет собой человека.
90. Применение по любому из предшествующих пунктов, отличающееся тем, что лекарственное средство выполнено с возможностью или составлено для введения посредством инфузии или инъекции, предпочтительно подкожной, внутримышечной или внутривенной инъекции или внутривенной или подкожной инфузии; или выполнено с возможностью или составлено для перорального введения.
91. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-46 для применения в качестве лекарственного средства.
92. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-46 для применения для предотвращения и/или лечения заболевания или патологического состояния, например, почки, или органа или его ткани.
93. Соединение для применения по п. 91 в качестве ингибитора циклофилина (например, ингибитора циклофилина А и/или циклофилина D); предпочтительно для применения для предотвращения или лечения заболевания или патологического состояния, опосредованного циклофилином (например, заболевания или патологического состояния почек, опосредованного циклофилином (например, циклофилином А и/или D)).

94. Соединение для применения по пп. 91-93, отличающееся тем, что указанное применение включает любой один или комбинацию признаков, описанных в пп. 50-58.
95. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-46 для применения для сохранения органа и/или защиты органа от повреждения органа, указанное применение включает введение соединения донору органа до удаления указанного органа у указанного донора и/или реципиенту органа до, во время или после трансплантации указанного органа.
96. Соединение для применения по п. 95, отличающееся тем, что указанное применение включает любой один или комбинацию признаков, описанных в пп. 62-64.
97. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-46 для применения для предотвращения и/или лечения патологического состояния или заболевания почек у субъекта, подверженного действию нефротоксина, способного вызывать указанное патологическое состояние или заболевание почек, причем указанный нефротоксин представляет собой нефротоксичное лекарственное вещество или эндогенный нефротоксин.
98. Соединение для применения по п. 97, дополнительно включающее любой один или любую комбинацию признаков, указанных в пп. 66-90.
99. Соединение для применения по любому из пп. 91-98, отличающееся тем, что указанное соединение или лекарственное средство вводят субъекту, донору или реципиенту, который является человеком.
100. Способ предотвращения и/или лечения заболевания или патологического состояния, включающий введение соединения или его фармацевтически приемлемой соли по любому из пп. 1-46 субъекту, нуждающемуся в этом; предпочтительно, указанным субъектом является человек.
101. Способ по п. 100, отличающийся тем, что заболевание или патологическое состояние представляет собой заболевание или патологическое состояние почек.
102. Способ ингибирования циклофилина или предотвращения и/или лечения заболевания или патологического состояния, опосредованного циклофилином, посредством ингибирования циклофилина, включающий введение соединения

или его фармацевтически приемлемой соли по любому из пп. 1-46 субъекту (человеку), нуждающемуся в этом, при этом необязательно циклофилин представляет собой циклофилин А или циклофилин D; кроме того, при этом необязательно заболевание или патологическое состояние, опосредованное циклофилином, представляет собой заболевание или патологическое состояние почек.

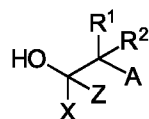
103. Способ по пп. 100-101, отличающийся тем, что указанный способ включает любой один или комбинацию признаков, описанных в пп. 50-58.
104. Способ сохранения органа и/или защиты органа от повреждения органа, включающий введение соединения или его фармацевтически приемлемой соли по любому из пп. 1-46 донору органа до удаления указанного органа у указанного донора и/или реципиенту органа до, во время или после трансплантации указанного органа.
105. Способ по п. 104, отличающийся тем, что указанный способ включает любой один или комбинацию признаков, описанных в пп. 62-64.
106. Способ предотвращения и/или лечения патологического состояния или заболевания почек у субъекта, подверженного действию нефротоксина, способного вызывать указанное патологическое состояние или заболевание почек, причем нефротоксин представляет собой нефротоксичное лекарственное вещество или эндогенный нефротоксин, и при этом указанный способ включает введение указанному субъекту соединения по любому из пп. 1-46 или его фармацевтически приемлемой соли.
107. Способ по п. 106, отличающийся тем, что указанный способ включает любой один или комбинацию признаков, описанных в пп. 60-90.
108. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение или его фармацевтически приемлемую соль по любому из пп. 1-46 и одно или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ.
109. Соединение формулы 4 или его фармацевтически приемлемая соль,



(Формула 4)

где X и Z представляют собой независимо выбранные заместители, например, выбранные из H, алкила (например, C₁-C₆ алкила, например, метила) и замещенного алкила (например, замещенного C₁-C₆ алкила), или X и Z связаны вместе с образованием C₃-C₆ циклоалкильного или гетероциклоалкильного кольца; и при этом A, R¹, R², R⁸ и R⁹ являются такими, как определено в любом из признаков или комбинаций, описанных в пп. 1-22.

110. Соединение по п. 109, отличающееся тем, что оба X и Z представляют собой H, или оба X и Z представляют собой алкил, например, метил; или один из X или Z представляет собой алкил, например, C₁-C₆ алкил (например, метил).
111. Соединение по п. 109 или 110, отличающееся тем, что A представляет собой NR³R⁴, например, оба R³ и R⁴ представляют собой алкил, например, C₁-C₆ алкил, например, метил.
112. Применение соединения по любому из пп. 109-111 для производства лекарственного средства в соответствии с любым одним или с комбинацией признаков, описанных в пп. 47-90.
113. Способ получения любого из соединений формулы 1, 2, 3 или 4, описанных в пп. 1-46 или 109-111, включающий стадию приведения во взаимодействие циклоспоринового промежуточного соединения (например, промежуточного соединения циклоспорина A, C, D, G и т.д.), например, тиопиридинного промежуточного соединения, с аминспиртовым соединением и необязательно трифлатом меди.
114. Способ по п. 113, отличающийся тем, что аминспирт представляет собой соединение формулы 5:



(Формула 5)

где X и Z независимо выбраны из H, алкила (например, C₁-C₆ алкила, например, метила), замещенного алкила (например, замещенного C₁-C₆алкила); или X и Z связаны вместе с образованием C₃-C₆ циклоалкильного или гетероциклоалкильного кольца; или X и Z являются такими, как описано в пп. 110-111% и при этом A, R¹ и R² являются такими, как определено в соответствии с любым одним из признаков или их комбинациями, описанными в пп. 1-22.

Следующие примеры служат для иллюстрации настоящего изобретения, однако их не следует понимать как ограничение объема настоящего изобретения.

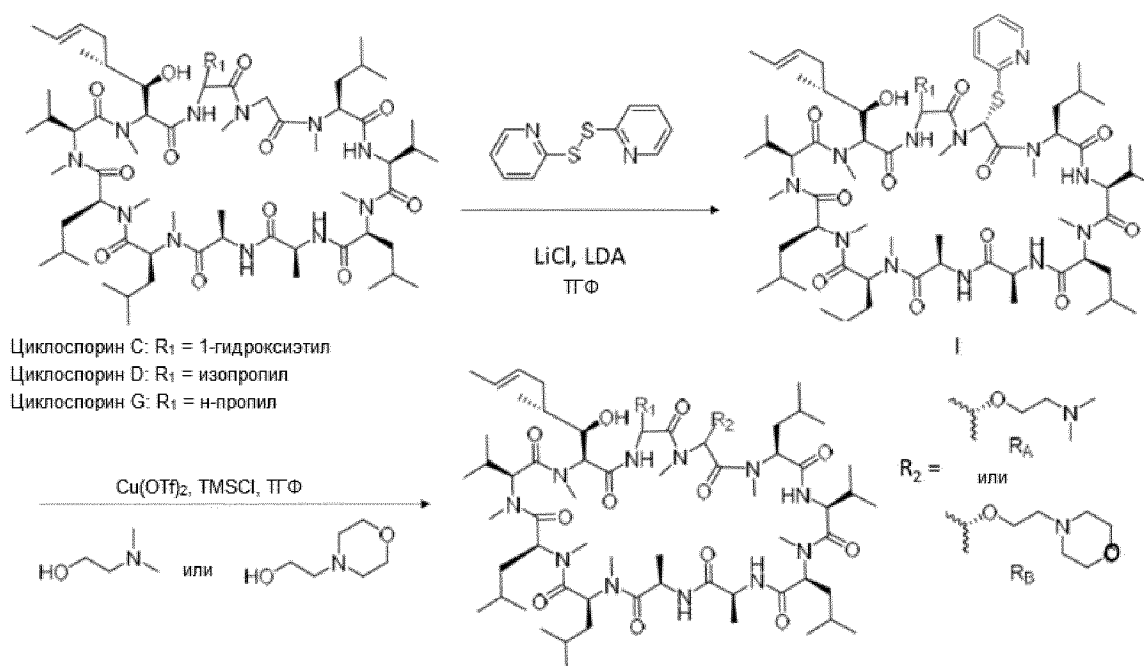
5

ПРИМЕРЫ

ПРИМЕР 1. Получение соединений

Соединения, описанные в настоящем документе, могут быть получены в соответствии с общим способом синтеза, изображенным ниже, включающим: первую стадию взаимодействия циклоспоринового соединения (например, циклоспорина A, C, D, G и т.д.) с дипиридилдисульфидом с образованием тиопиридильного промежуточного соединения ([(2'-(2-тиопиридил)-Sar]³-циклоспорина A, или C, или D, или G и т.д.), такого как соединение формулы I, изображенное ниже, с последующей второй стадией, включающей взаимодействие полученного промежуточного соединения с аминокислотным соединением в присутствии трифлата меди. Примеры используемого аминокислотного соединения включают, но не ограничиваясь ими, аминокислотные соединения, такие как морфолиноэтанол или диметиламиноэтанол.

Специалистам в данной области техники понятно, что могут быть получены различные аналоги с применением на второй стадии других аминокислотных реагентов, например, в которых N-аминозаместители в аминокислоте также могут быть заменены с образованием дополнительных аналогов (примеры N-аминозаместителей включают и не ограничиваются ими: метил, этил, пропил, изопропил, н-бутил, втор-бутил, трет-бутил).



Следующий способ, описанный для получения соединения **2** (см. таблицу 1, таблицу А выше), может быть использован в качестве общего способа получения соединений с аналогичным замещением в 3-положении циклоспорина:

5 Получение соединения 2

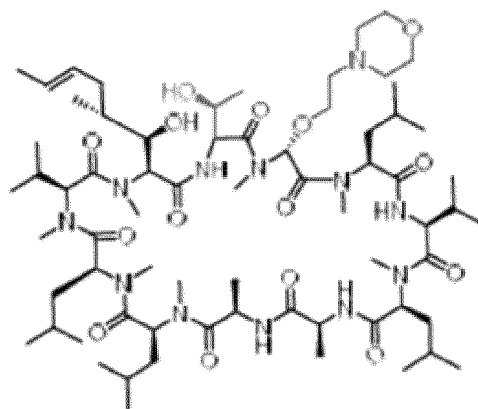
Стадия I: Раствор циклоспорина C (100 мг, 0,082 ммоль) в 1,5 мл ТГФ добавляли в трехгорлую колбу. Затем добавляли 106 мг LiCl. Охлаждали смесь до 0 °С в атмосфере N₂. В полученную смесь по каплям добавляли раствор LDA (2 М раствор в ТГФ, 1,6 ммоль). Перемешивали смесь при 0 °С в течение 1 часа. В полученную смесь по каплям добавляли раствор дипиридилдисульфида (55 мг, 0,25 ммоль) в 0,5 мл ТГФ. Перемешивали смесь при 0 °С в течение 1 часа. Затем в смесь добавляли 1 мл MeOH. Затем оставляли смесь перемешиваться еще на 16 часов при -5 °С.

Гасили смесь, используя 5 мл насыщенного раствора NaH₂PO₄, и затем три раза экстрагировали, каждый раз по 5 мл МТБЭ. Сушили органическую фазу с помощью Na₂SO₄ и концентрировали с получением 200 мг неочищенного продукта. Тиопиридилное промежуточное соединение получали после очистки методом колоночной хроматографии.

Стадия II: $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ (40,0 мг, 0,11 ммоль) и молекулярные сита 4А (40 мг) добавляли в реакционную колбу, содержащую 1,0 мл ТГФ. Перемешивали смесь при 40 °С в течение 1 часа в атмосфере N_2 . После удаления растворителя в вакууме к полученному остатку добавляли раствор промежуточного соединения **1a** (20,0 мг, 0,015 ммоль) в 0,5 мл ТГФ. Перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 1 часа. В полученную смесь по каплям добавляли диметиламиноэтанол (12,6 мг, 0,14), затем TMSCl (20,0 мг, 0,18 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 30 °С в течение 16 часов. Затем гасили смесь, используя 5 мл воды, экстрагировали $i\text{PrOAc}$. Органическую фазу сушили сульфатом натрия и концентрировали.

Неочищенный продукт подвергали хроматографии с получением требуемого продукта, соединения **2** (^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3 , δ (м.д.)): 6,18, саркозиновый остаток; МСВР, электрораспыление ($\text{M}+1$) 1306,10; 1307,10); масса в соответствии с изотопным распределением: 1304,90 (100%); 1305,91 (71,4%)).

Взаимодействие тиопиридилного промежуточного соединения, полученного на стадии I, с морфолиноэтанолом вместо диметиламиноэтанола приводит к получению соответствующего производного соединения **2b**:



2b

Получение соединений **3**, **4**, **7** и **8**

Циклоспориновые производные на основе циклоспорина D и циклоспорина G могут быть получены с применением способа, аналогичного описанному для получения соединения **2**; на первой стадии с получением тиопиридилного промежуточного соединения, с последующей второй стадией взаимодействия с соответствующими

производными этанола (например, морфолиноэтанола или диметиламиноэтанола) с получением, после хроматографической очистки, соединения **3** (^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3 , δ (м.д.)): 5,96, саркозиновый остаток); МСВР, электрораспыление (M+1) 1304,15; 1305,10; масса в соответствии с изотопным распределением 1302,93 (100%), 1303,93 (72,5%)), соединения **4** (^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3 , δ (м.д.)): 6,01, саркозиновый остаток); МСВР, электрораспыление (M+1) 1346,25; 1347,45; масса в соответствии с изотопным распределением 1344,94 (100%), 1345,94 (74,6%)), соединения **7** (^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3 , δ (м.д.)): 5,76, саркозиновый остаток); МСВР, электрораспыление (M+1) 1304,10; 1305,15; масса в соответствии с изотопным распределением 1302,93 (100%), 1303,93 (72,5%)) и соединения **8** (^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3 , δ (м.д.)): 5,80, саркозиновый остаток); МСВР, электрораспыление (M+1) 1346,25; 1346,75; масса в соответствии с изотопным распределением 1344,94 (100%), 1345,94 (74,6%)).

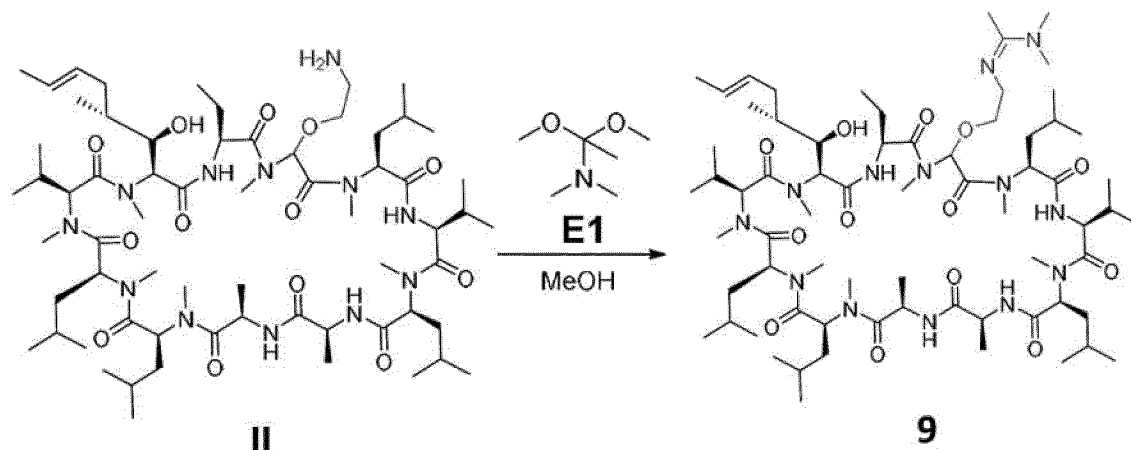
Получение соединения **5** и соединения **6**

Раствор соединения **3** (6,0 мг, 0,0046 ммоль) в 2,4 мл ДМСО добавляли в реакционную емкость объемом 10 мл, затем в указанный раствор добавляли 2-йодоксобензойную кислоту (реагент Десс-Мартина, 120,0 мг, 0,43 ммоль). Перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 24 часов. Затем гасили смесь, используя 12 мл воды, экстрагировали $i\text{PrOAc}$. Органическую фазу сушили и концентрировали. Неочищенный продукт очищали хроматографией с получением 3,0 мг требуемого продукта, соединения **5** (^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3 , δ (м.д.)): 5,98, саркозиновый остаток); МСВР, электрораспыление (M+1) 1302,30; 1303,60; масса в соответствии с изотопным распределением 1300,91 (100%), 1301,91 (72,5%)).

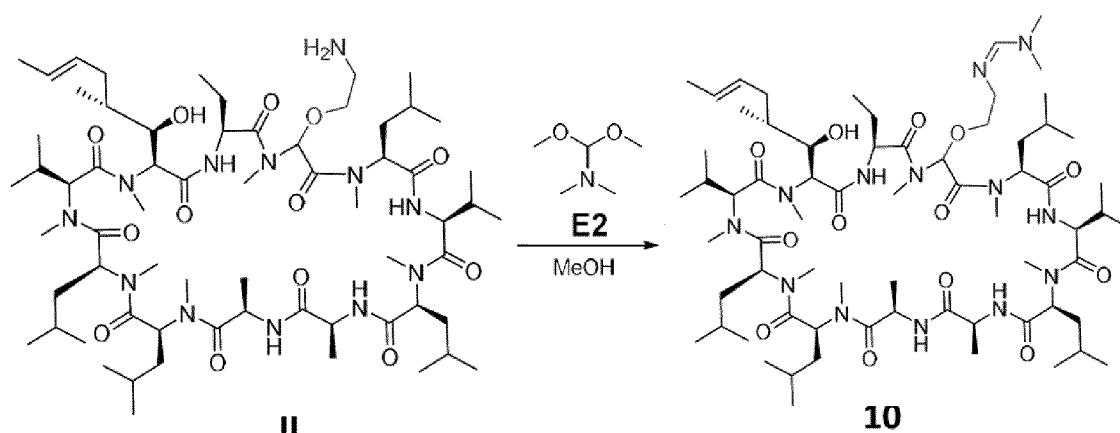
Аналогично, соединение **4** может быть окислено при таких же условиях реакции с применением реагента Десс-Мартина с получением соединения **6** (^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3 , δ (м.д.)): 6,01, саркозиновый остаток); МСВР, электрораспыление (M+1) 1344,30; 1345,00; масса в соответствии с изотопным распределением 1342,92 (100%), 1343,92 (74,6%)).

Получение соединения **9** и соединения **10**

Соединения **9** и **10** получали из промежуточного соединения **II** (2'-(2-аминоэтокси)-Sar[3-циклоспорин A), которое может быть получено способами, описанными в WO2019/016572.



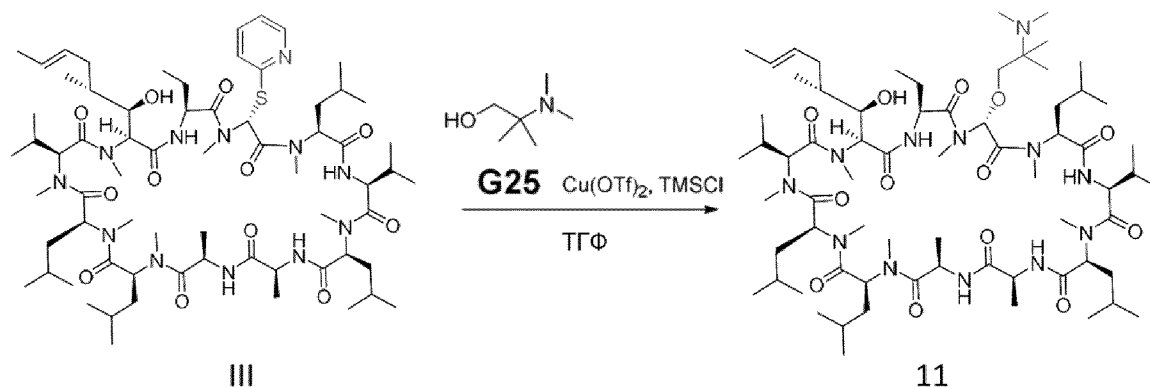
- 5 Соединение **II** (10,0 мг, 0,0079 ммоль) растворяли в 5 мл MeOH в атмосфере N₂. В полученный раствор добавляли диметилацеталь диметилацетамида (**E1**, 3,2 мг, 0,024 ммоль). Перемешивали смесь при 70 °С в течение 2 часов. Концентрировали смесь досуха и получали требуемое соединение **9** с помощью хроматографии. ((¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃, δ (м.д.)): 5,90, саркозиновый остаток); МСВР, электрораспыление (M+1) 1331,15; 1332,30; масса в соответствии с изотопным распределением 1329,94 (100%); 1330,94 (73,5%)).
- 10



- Соединение **10** получали аналогично, посредством взаимодействия соединения **II** с диметилацеталем диметилформамида (**E2**). Соединение **10** ((¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃, δ (м.д.)): 5,91, саркозиновый остаток); МСВР, электрораспыление (M+1)
- 15

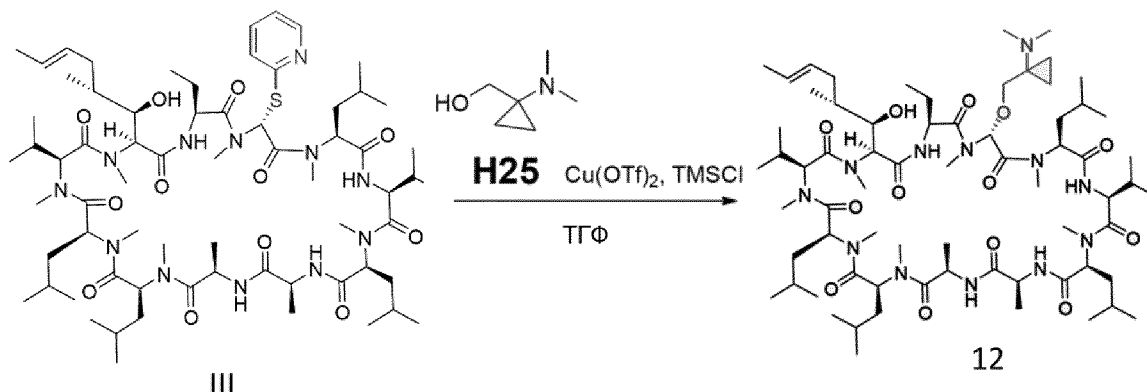
1317,15; 1318,05; масса в соответствии с изотопным распределением 1315,92 (100%), 1316,92 (72,5%).

Получение соединений **11** и **12**



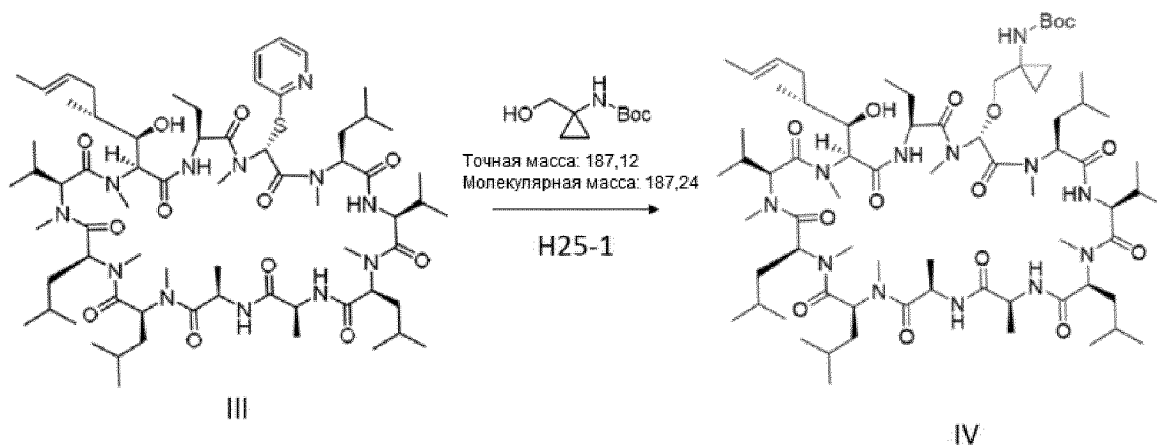
- 5 Соединения **11** и **12** получали из промежуточного соединения **III** (2'-(2-тиопиридил)-Sar]³-циклоспорин А), получение которого также описано в WO2019/016572.

- Катализатор Cu(OTf)₂ (5,0 г, 16,39 ммоль) помещали в 15 мл ТГФ и охлаждали до 0 °С. В колбу добавляли раствор соединения **III** (5,0 г, 3,81 ммоль) и **G25** (1,9 г, 16,39 ммоль) в 35 мл ТГФ. Наконец, в полученную смесь по каплям добавляли TMSCl (1,0 г, 9,15 ммоль). Затем смесь перемешивали при 2-25 °С. Через 16 часов выливали реакционную смесь в 150 мл воды. Добавляли водный раствор K₂CO₃ для доведения рН до 10. В полученную смесь добавляли i-PrOAc (50 мл) и отфильтровывали нерастворимые вещества. Экстрагировали фильтрат i-PrOAc (50 мл * 2). Дважды промывали органическую фазу водным раствором яблочной кислоты. Объединяли водную фазу и довели значение рН до 8, и снова экстрагировали i-PrOAc. Органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором, сушили над сульфатом магния и концентрировали с получением 1,4 г соединения **11**. Дополнительно очищали продукт хроматографией. Соединение **11** (¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃, δ (м.д.)): 5,90, саркозиновый остаток); МСВР, электрораспыление (M+1) 1317,80; 1318,70; масса в соответствии с изотопным распределением 1316,94 (100%), 1317,94 (73,5%).



Соединение **12** получали в аналогичных условиях посредством взаимодействия соединения **III** с соединением **H25**. Соединение **12** (^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3 , δ (м.д.)): 5,82, саркозиновый остаток); МСВР, электрораспыление ($M+1$) 1315,70; 1316,60; масса в соответствии с изотопным распределением: 1314,93 (100%), 1315,93 (73,5%)).

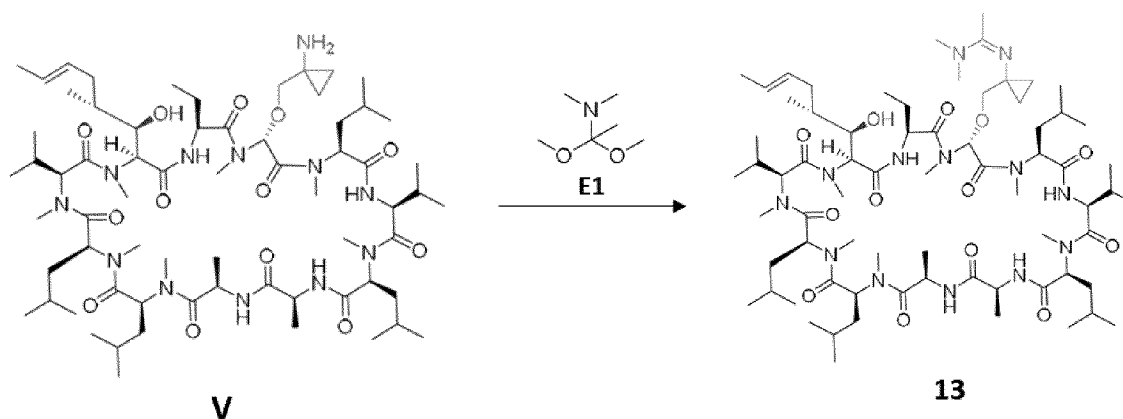
Получение соединения **13**



Стадия 1: К перемешанному раствору соединения **III** (5 г) и **H25-1** (3,1 г) в 50 мл ТГФ при 0 °С в атмосфере N_2 добавляли сначала $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ (5 г), затем TMSCl (99 мг). Полученную смесь перемешивали в течение 16 часов при комнатной температуре в атмосфере N_2 . Выливали полученную смесь в 50 мл воды и затем добавляли 50 мл *i*-PrOAc. Водную фазу доводили до pH 8,0, добавляя водный раствор K_2CO_3 . Отделяли водную фазу и экстрагировали еще одной порцией *i*-PrOAc. Объединенную органическую фазу дважды промывали водным раствором яблочной кислоты (2,1 г яблочной кислоты в 50 мл воды). После разделения фаз доводили pH водной фазы до pH 8,0, добавляя водный раствор K_2CO_3 . Затем дважды экстрагировали водный раствор, используя 50 мл *i*-PrOAc. Органическую фазу сушили и концентрировали с

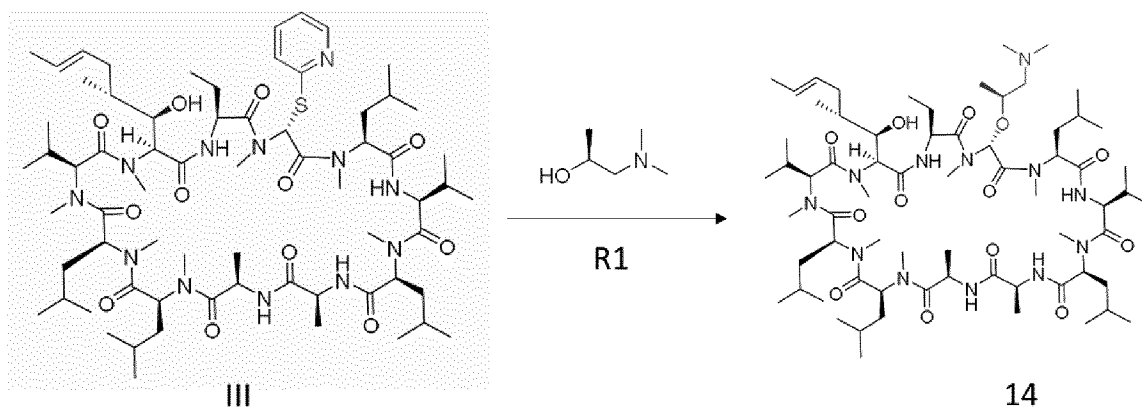
получением 4,7 г неочищенного соединения **IV**, которое напрямую использовали на следующей стадии.

Стадия 2: Соединение **IV** (4,7 г), полученное на стадии 1, растворяли в 25 мл ДХМ. Добавляли ТФК (25 мл) в атмосфере N₂ при 0 °С. Перемешивали смесь при
5 комнатной температуре в течение 2 часов. Затем концентрировали смесь под вакуумом. Растворяли остаток в 50 мл EtOAc и дважды промывали, используя 50 мл насыщенного раствора NaHCO₃. Органическую фазу сушили и концентрировали с получением 3,9 г неочищенного промежуточного соединения **V**. Очищали неочищенный продукт хроматографией с получением 1,7 г соединения **V**. ¹H ЯМР
10 (400 МГц, CDCl₃, δ (м.д.)): 6,02, саркозиновый остаток; наблюдаемое значение МСВР (электрораспыление, M+1): 1287,8/1289,0; расчетная масса в соответствии с изотопным распределением: 1286,89 (100%), 1287,9 (71,4%).

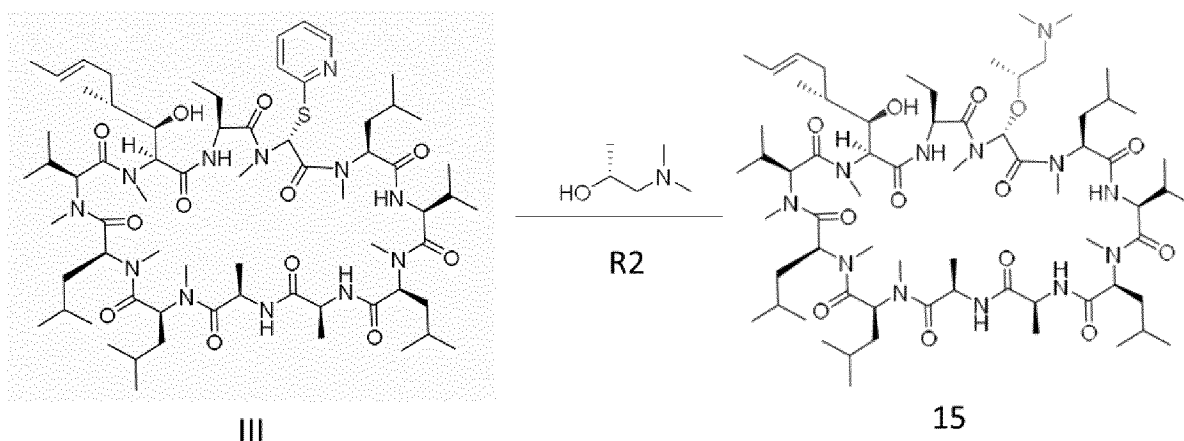


Стадия 3: Соединение **V** (200 мг) и соединение **E1** (103 мг) растворяли в 2 мл MeOH
15 и к полученному перемешиваемому раствору добавляли MgSO₄ (2 г). Перемешивали полученную смесь при комнатной температуре. Через 16 часов разбавляли смесь, используя 10 мл ДХМ, и фильтровали. Концентрировали фильтрат в вакууме с получением 180 мг неочищенного продукта, который дополнительно очищали хроматографией с получением соединения **13** ((¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃, δ (м.д.)):
20 5,91, саркозиновый остаток); МСВР, электрораспыление (M+1) 1356,8; 1357,7; масса в соответствии с изотопным распределением: 1355,95 (100%), 1356,96 (75,7%)).

Получение соединений **14** и **15**:



Соединение **14**: К перемешанному раствору соединения **III** (1 г) и **R1** (338,2 мг) в 20 мл ТГФ в колбе сначала добавляли $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ (1 г) при 0 °С в атмосфере N_2 , затем TMSCl (198 мг). Затем перемешивали смесь при комнатной температуре в атмосфере N_2 в течение 16 часов. Полученную смесь выливали в 20 мл воды и затем добавляли 20 мл *i*-PrOAc. Водную фазу доводили до pH 8,0, добавляя водный раствор K_2CO_3 . Отделяли водную фазу и экстрагировали еще одной порцией *i*-PrOAc. Объединенную органическую фазу дважды промывали водным раствором яблочной кислоты (840 мг яблочной кислоты в 20 мл воды). После разделения фаз доводили pH водной фазы до pH 8,0, добавляя водный раствор K_2CO_3 . Затем дважды экстрагировали водный раствор, используя 20 мл *i*-PrOAc. Сушили и концентрировали органическую фазу с получением 340 мг требуемого соединения **14**. Соединение **14**: (^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3 , δ (м.д.)): 6,08, саркозиновый остаток); МСВР, электрораспыление ($M+1$) 1303,7; 1304,6; масса в соответствии с изотопным распределением: 1302,93 (100%), 1303,93 (72,5%).



Аналогичным образом получали соединение **15** в соответствии с общим способом, описанным выше для соединения **14**, из соединения **III** и **R2**, и получали его после дополнительной очистки хроматографией. Соединение **15** (^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3 , δ (м.д.)): 6,31, саркозиновый остаток); МСВР, электрораспыление (M+1)
5 1303,4, 1304,6; масса в соответствии с изотопным распределением: 1302,93 (100%); 1303,93 (72,5%)).

ПРИМЕР 2. Функциональный анализ и анализ ингибирования

Соединения, полученные в примере 1, испытывали в функциональных анализах пептидилпролилизомеразы циклофилина А и D, используя рекомбинантные
10 ферменты человека (анализ PPI), а также в анализе ингибирования кальциневрина с циклофилином А и без него. Указанные соединения также испытывали в анализе способности удерживать кальций (CRC) в пермеабилizированных HerG2. Во всех анализах в качестве контрольного образца использовали циклоспорин А.

Указанные соединения были приобретены в форме сухого порошка или масла и
15 разбавлены с получением 10 мМ исходного раствора в 100% ДМСО. Последующие разбавления были выполнены в 100% ДМСО для применения во всех анализах.

Функциональный анализ пептидилпролилизомеразы циклофилина

Измерения проводили на спектрофотометре Agilent 8453. Аналитический буфер охлаждали до 10 °C (при перемешивании) в точной стеклянной кювете и добавляли
20 ингибитор из исходного раствора в ДМСО для достижения конечной концентрации <1% ДМСО. Записывали спектр холостой пробы и затем добавляли фермент и субстрат, и измеряли изменение поглощения в течение 5 минут. Скорость первого порядка аппроксимировали с данными поглощения с получением константы скорости (первые 10-15 секунд исключали вследствие перемешивания).
25 Каталитическую скорость рассчитывали, вычитая из ферментативной скорости фоновую скорость. Константу ферментативной скорости, определенную в двух повторениях для каждой концентрации ингибитора, наносили на график в зависимости от концентрации ингибитора и после нелинейного сглаживания с помощью SigmaPlot получали K_i .

Анализ ингибирования кальциневринфосфатазы с циклофилином А и без него

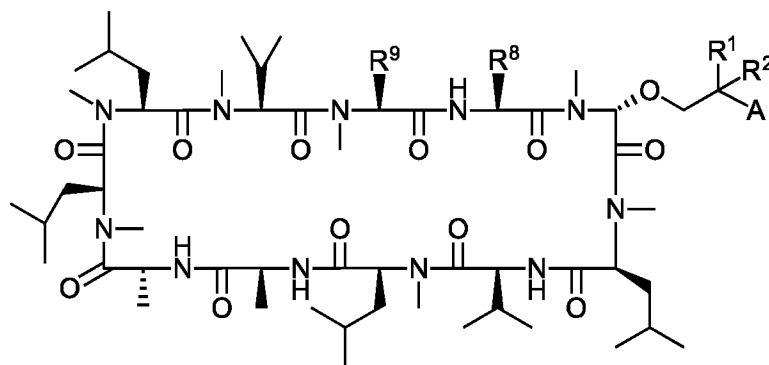
Колориметрический анализ в 96 лунках предназначен для скрининга ингибитора рекомбинантного кальциневрина (CaN). Активность определяют с использованием фосфопептидного субстрата RII, наиболее эффективного и селективного пептида, известного для кальциневрина, а обнаружение выделенного свободного фосфата основано на классическом анализе с малахитовым зеленым. СурА и CsA образуют комплекс, который связывает CaN/кальмодулин, который ингибирует дефосфорилирование пептида RII. В данном анализе проводили скрининг циклоспориноподобных ингибиторов циклофилина в присутствии рекомбинантного СурА для определения ингибирования активности кальциневринфосфатазы. Получали две серии разбавлений в 96-луночной планшете, одну с ферментом циклофилином А (7 точек), а другую без него (4 точки). Добавляли мастер-микс из аналитического буфера/кальциневрина/кальмодулина, затем фосфопептидный субстрат (RII). После инкубации при 30 °С останавливали реакцию добавлением малахитового зеленого/молибдатного реагента. Окрашенный комплекс, образованный с высвобожденным фосфатом, количественно измеряли посредством считывания поглощения при 620 нм. Данные с поправкой на холостую пробу наносили на график в зависимости от концентрации ингибитора для определения значения IC₅₀.

Анализ способности удерживать кальций (CRC) в пермеабиллизированных НерG2

Клетки НерG2 пермеабиллизировали обработкой 100 мкМ раствором дигитонина в течение 10 минут в ледяном буфере, содержащем 1 мМ ЭГТА. После двух стадий промывания для удаления дигитонина, клетки высевали в 96-луночные черные и прозрачные планшеты в количестве 1e⁶ клеток на лунку в 180 мкл аналитического буфера, содержащего 0,5 мкМ индикатора кальциевого зеленого 5N (Calcium Green 5N). Разбавления соединений проводили в ДМСО до 1000-кратной конечной концентрации, разбавленной 1: 100 в аналитическом буфере, и добавляли в количестве 20 мкл на лунку для проведения анализа. Аналитический буфер содержал 5 мМ глутамата и 2,5 мМ малата. Планшет с клетками сразу считывали на FLIPR Tetra™, при этом каждые 5 минут добавляли 5 мкл 200 мкМ раствора хлорида кальция (5 мкМ), считывая планшет каждые 3 секунды. Рассчитывали площадь под

кривой для каждой концентрации соединения. Рассчитывали значения EC_{50} . Было установлено, что использование площади под кривой (AUC), а не количества добавлений кальция до потери буферной способности, является более точным способом анализа данных.

5 Полученные результаты анализа обобщены ниже в таблицах 2-4:



Формула 1

Таблица 2. Результаты функционального анализа пептидилпролилизомеразы циклофилина

Соединение	R ¹	R ²	A	R ⁸	R ⁹	Ингибирование (K _i , нМ) СурА человека	Ингибирование (K _i , нМ) СурD человека
CsA	-	-	-	-	-	7,8	9,1
1 (эталон)	H	H	-N(CH ₃) ₂	-CH ₂ CH ₃		4,1	12
2	H	H	-N(CH ₃) ₂	⁻ CH(OH)CH ₃		50	78
3	H	H	-N(CH ₃) ₂	-CH(CH ₃) ₂		5,2	5,1
4	H	H		-CH(CH ₃) ₂		2,3	4,1
5	H	H	-N(CH ₃) ₂	-CH(CH ₃) ₂		23	17

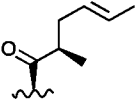
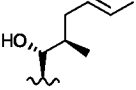
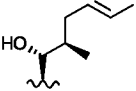
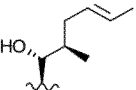
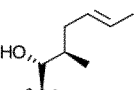
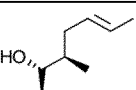
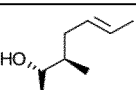
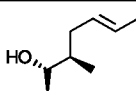
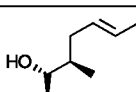
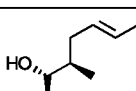
Соединение	R ¹	R ²	A	R ⁸	R ⁹	Ингибирование (K _i , нМ) СурА человека	Ингибирование (K _i , нМ) СурD человека
6	H	H		-CH(CH ₃) ₂		90	150
7	H	H	-N(CH ₃) ₂	-CH ₂ CH ₂ CH ₃		9,4	5,9
8	H	H		-CH ₂ CH ₂ CH ₃		39	35
9	H	H	$\text{N}=\text{C}(\text{CH}_3)\text{N}(\text{CH}_3)_2$	-CH ₂ CH ₃		11	8,2
10	H	H	$\text{N}=\text{C}(\text{H})\text{N}(\text{CH}_3)_2$	-CH ₂ CH ₃		14	9,7
11	CH ₃	CH ₃	-N(CH ₃) ₂	-CH ₂ CH ₃		25	6
12	-CH ₂ -	-CH ₂ -	-N(CH ₃) ₂	-CH ₂ CH ₃		6,5	6

Таблица 3. Анализ ингибирования кальциневринфосфатазы с циклофилином А и без него – результаты

Соединение	R ¹	R ²	A	R ⁸	R ⁹	Ингибирование CaN (IC ₅₀ , нМ) + СурА	Ингибирование CaN (IC ₅₀ , нМ) - СурА
CsA	-	-	-	-	-	107	>10000
1 (эталон)	H	H	-N(CH ₃) ₂	-CH ₂ CH ₃		1551	2276
2	H	H	-N(CH ₃) ₂	$\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$		5002	>10000
3	H	H	-N(CH ₃) ₂	-CH(CH ₃) ₂		1320	5508

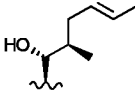
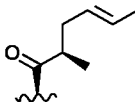
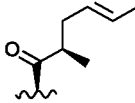
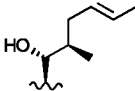
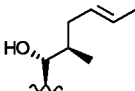
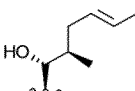
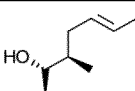
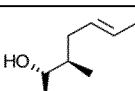
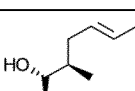
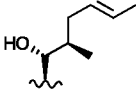
Соединение	R ¹	R ²	A	R ⁸	R ⁹	Ингибирование CaN (IC ₅₀ , нМ) + СурА	Ингибирование CaN (IC ₅₀ , нМ) - СурА
4	H	H		-CH(CH ₃) ₂		1325	4193
5	H	H	-N(CH ₃) ₂	-CH(CH ₃) ₂		>10000	>10000
6	H	H		-CH(CH ₃) ₂		>10000	>10000
7	H	H	-N(CH ₃) ₂	-CH ₂ CH ₂ CH ₃		789	3220
8	H	H		-CH ₂ CH ₂ CH ₃		636,4	7828
9	H	H	N=C(CH ₃)N(C H ₃) ₂	-CH ₂ CH ₃		2022	3882
10	H	H	N=C(H)N(CH ₃) ₂	-CH ₂ CH ₃		1827	3705
11	CH ₃	CH ₃	-N(CH ₃) ₂	-CH ₂ CH ₃		615,9	1623
12	-CH ₂ -	-CH ₂ -	-N(CH ₃) ₂	-CH ₂ CH ₃		н.д.	н.д.

Таблица 4. Анализ способности удерживать кальций (CRC) в пермеабиллизированных НерG2 – результаты

Соединение	R ¹	R ²	A	R ⁸	R ⁹	Способность удерживать кальций EC ₅₀ (нМ)
CsA	-	-	-	-	-	369
1 (эталон)	H	H	-N(CH ₃) ₂	-CH ₂ CH ₃		916

Соединение	R ¹	R ²	A	R ⁸	R ⁹	Способность удерживать кальций EC ₅₀ (нМ)
2	H	H	-N(CH ₃) ₂	-CH(OH)CH ₃		>10000
3	H	H	-N(CH ₃) ₂	-CH(CH ₃) ₂		946
4	H	H		-CH(CH ₃) ₂		320
5	H	H	-N(CH ₃) ₂	-CH(CH ₃) ₂		>10000
6	H	H		-CH(CH ₃) ₂		>10000
7	H	H	-N(CH ₃) ₂	-CH ₂ CH ₂ CH ₃		2372
8	H	H		-CH ₂ CH ₂ CH ₃		1609
9	H	H	N=C(CH ₃)N(CH ₃) ₂ ⁻	-CH ₂ CH ₃		468
10	H	H	-N=C(H)N(CH ₃) ₂	-CH ₂ CH ₃		3201
11	CH ₃	CH ₃	-N(CH ₃) ₂	-CH ₂ CH ₃		3318
12	-CH ₂ -	-CH ₂ -	-N(CH ₃) ₂	-CH ₂ CH ₃		н.д.

Сделано наблюдение (см. таблицу 2), что испытанные соединения обладают неожиданно высоким уровнем ингибирования циклофилина человека, в частности, ингибирования человеческого циклофилина D, по сравнению с контрольным циклоспорином A, а также в концентрациях, сопоставимых с эталонным соединением 1. Кроме того, сделано наблюдение (см. таблицу 3), что активность ингибирования кальциневрина испытанных соединений в присутствии циклофилина

А была ниже, по сравнению с контрольным циклоспорином А, а в некоторых случаях по сравнению с эталонным соединением 1.

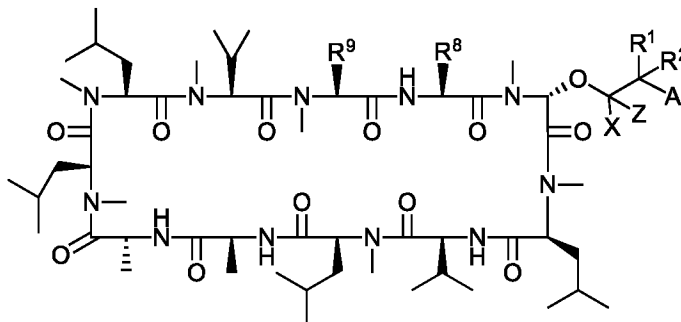
Связывание с циклофилином А и ингибирование кальциневрина тесно связано с иммуносупрессией. Не ограничиваясь теорией, сделано предположение, что предотвращение или лечение повреждения или гибели клетки, например, некроза клетки и сопутствующих заболеваний или патологических состояний, которые вызваны воспалительными процессами, может быть улучшено с помощью соединений, обладающих высокой противовоспалительной активностью, но более низкой иммунодепрессивной активностью, например, характеризующейся сниженной аффинностью связывания с циклофилином А и кальциневрином.

В частности, сделано предположение, что более высокая степень ингибирования, в частности, циклофилина D, который регулирует раскрытие митохондриальной поры переходной проницаемости (РТР), может обеспечивать более эффективное предотвращение и/или лечение повреждения клетки или гибели клетки и, соответственно, предотвращение или лечение патологических состояний или заболеваний, связанных с митохондриальной дисфункцией.

Анализ способности удерживать кальций (CRC) представляет собой модель митохондриальной функции, основанный на ингибировании раскрытия митохондриальной поры переходной проницаемости. Считается, что избыток Ca^{++} в течение длительного периода времени вызывает продолжительное раскрытие РТР и митохондриальную дисфункцию, что приводит к гибели клетки. Анализ, описанный выше, обеспечивает возможность измерения потери ингибирования на основании высвобождения кальция, которое определяют по увеличению интенсивности флуоресценции красителя, связывающего кальций, используемого в данном анализе. Было обнаружено, что некоторые из испытанных соединений обладают существенно более высокой способностью удерживать кальций, по сравнению с контрольным циклоспорином А, и их способность удерживать кальций сопоставима или в некоторых случаях является более высокой, чем для эталонного соединения 1.

Формула изобретения

1. Соединение формулы 4 или его фармацевтически приемлемая соль,



(Формула 4)

где:

R^1 и R^2 независимо выбраны из H, C_1-C_6 алкила, или R^1 и R^2 вместе образуют C_3-C_6 циклоалкильное или гетероциклоалкильное кольцо;

X и Z независимо выбраны из H, алкила и замещенного алкила, или X и Z связаны вместе с образованием C₃–C₆ циклоалкильного или гетероциклоалкильного кольца;

А выбран из:

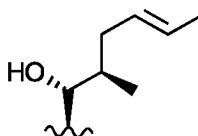
- NR³R⁴, причем R³ и R⁴ независимо выбраны из H, C₁–C₆ алкила, или R³ и R⁴ вместе образуют C₃–C₆ циклоалкильное или гетероциклоалкильное кольцо; и

И

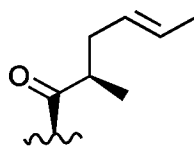
- $N=C(R^5)NR^6R^7$, причем R^5 , R^6 и R^7 независимо выбраны из H, C_1-C_6 алкила, и необязательно R^6 и R^7 вместе образуют C_3-C_6 циклоалкильное или гетероциклоалкильное кольцо;

R⁸ представляет собой этил, 1-гидроксиэтил, изопропил или н-пропил;

R⁹ представляет собой формулу 1a или 1b



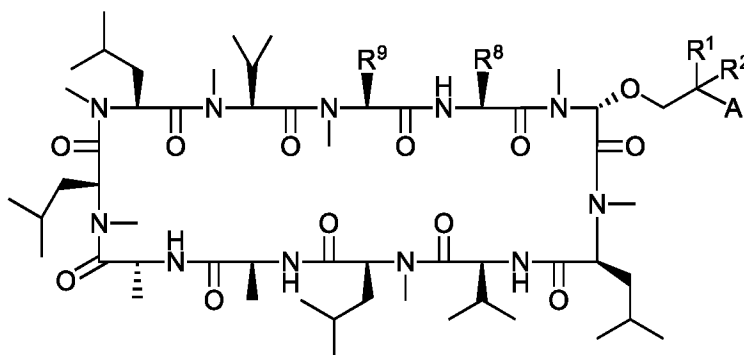
(Формула 1a)



(Формула 1b)

при условии, что если оба R^1 и R^2 представляют собой H, или если R^1 представляет собой метил, а R^2 представляет собой H, и R^8 выбран из этила, изопропила и н-пропила, R^9 представляет собой формулу 1a, и A представляет собой NR^3R^4 , то R^3 и R^4 не представляют собой H, C_1 - C_4 алкил или связаны вместе с образованием азетидинильного, пирролидинильного, пиперидинильного, пиперазинильного, морфолинийного, имидазолильного или фталоильного остатка.

2. Соединение формулы 4, отличающееся тем, что указанное соединение или его фармацевтически приемлемая соль представляет собой соединение формулы 1,



(Формула 1)

где:

R^1 и R^2 независимо выбраны из H, C_1 - C_6 алкила, или R^1 и R^2 вместе образуют C_3 - C_6 циклоалкильное или гетероциклоалкильное кольцо;

A выбран из:

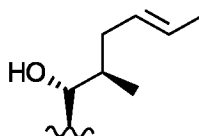
- NR^3R^4 , причем R^3 и R^4 независимо выбраны из H, C_1 - C_6 алкила, или R^3 и R^4 вместе образуют C_3 - C_6 циклоалкильное или гетероциклоалкильное кольцо; и

и

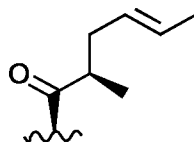
- $N=C(R^5)NR^6R^7$, причем R^5 , R^6 и R^7 независимо выбраны из H, C_1 – C_6 алкила, и необязательно R^6 и R^7 вместе образуют C_3 – C_6 циклоалкильное или гетероциклоалкильное кольцо;

R^8 представляет собой этил, 1-гидроксиэтил, изопропил или н-пропил;

R^9 представляет собой формулу 1a или 1b



(Формула 1a)



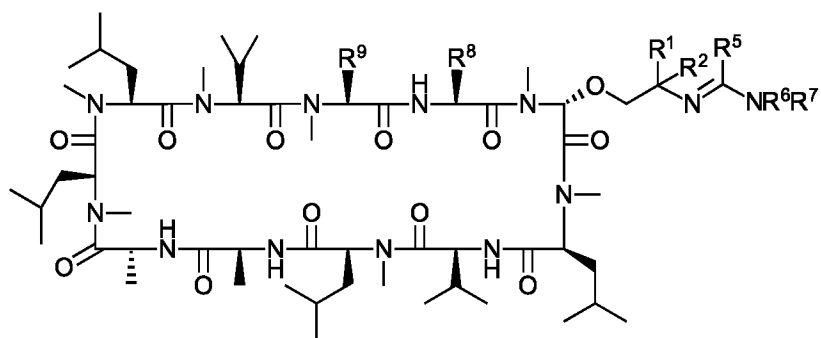
(Формула 1b)

при условии, что если оба R^1 и R^2 представляют собой H, или если R^1 представляет собой метил, а R^2 представляет собой H, и R^8 выбран из этила, изопропила и н-пропила, R^9 представляет собой формулу 1a, и A представляет собой NR^3R^4 , то R^3 и R^4 не представляют собой H, C_1 – C_4 алкил или связаны вместе с образованием азетидинильного, пирролидинильного, пиперидинильного, пиперазинильного, морфолинийного, имидазолинийного или фталоильного остатка.

3. Соединение по п. 1 или 2, отличающееся тем, что оба R^1 и R^2 представляют собой водород.
4. Соединение по п. 1 или 2, отличающееся тем, что по меньшей мере один из R^1 или R^2 представляет собой C_1 – C_6 алкил.
5. Соединение по п. 1 или 2, отличающееся тем, что R^1 и R^2 связаны вместе с образованием C_3 – C_6 циклоалкильного или гетероциклоалкильного кольца.
6. Соединение по любому из предшествующих пунктов, отличающееся тем, что R^8 представляет собой этил.

7. Соединение по любому из пп. 1-5, отличающееся тем, что R^8 выбран из 1-гидроксиэтила, изопропила и н-пропила.
8. Соединение по любому из пп. 1-5, отличающееся тем, что R^8 представляет собой н-пропил.
9. Соединение по любому из пп. 1-5, отличающееся тем, что R^8 представляет собой изопропил.
10. Соединение по любому из пп. 1-5, отличающееся тем, что R^8 представляет собой 1-гидроксиэтил.
11. Соединение по любому из предшествующих пунктов, отличающееся тем, что R^9 представляет собой формулу 1a.
12. Соединение по любому из предшествующих пунктов, отличающееся тем, что R^9 представляет собой формулу 1b.
13. Соединение по любому из предшествующих пунктов, отличающееся тем, что А представляет собой NR^3R^4 .
14. Соединение по п. 13, отличающееся тем, что оба R^3 и R^4 представляют собой - CH_3 .
15. Соединение по п. 13, отличающееся тем, что R^3 и R^4 связаны вместе с образованием морфолинильного остатка.
16. Соединение по любому из пп. 13-15, отличающееся тем, что R^8 выбран представляет собой 1-гидроксиэтил, изопропил или н-пропил.
17. Соединение по любому из пп. 1-12, отличающееся тем, что А представляет собой $-N=C(R^5)NR^6R^7$.
18. Соединение по п. 17, отличающееся тем, что R^5 , R^6 и R^7 независимо выбраны из H, C_1-C_6 алкила или необязательно из замещенного C_1-C_6 алкила.
19. Соединение по п. 18, отличающееся тем, что R^5 представляет собой H или CH_3 , и при этом R^6 и R^7 представляют собой CH_3 .
20. Соединение по пп. 17-19, отличающееся тем, что R^8 представляет собой этил.
21. Соединение по п. 1 или по пп. 3-20, отличающееся тем, что X представляет собой C_1-C_6 алкил (например, метил), и Z представляет собой H.

22. Соединение по п. 1 или 2, отличающееся тем, что указанное соединение или его фармацевтически приемлемая соль имеет формулу 3:



(Формула 3)

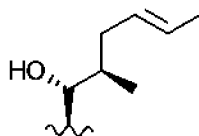
где:

R^1 и R^2 независимо выбраны из H, C_1 – C_6 алкила, или R^1 и R^2 вместе образуют C_3 – C_6 циклоалкильное или гетероциклоалкильное кольцо;

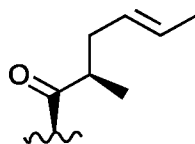
причем R^5 , R^6 и R^7 независимо выбраны из H, C_1 – C_6 алкила, и необязательно R^6 и R^7 вместе образуют C_3 – C_6 циклоалкильное или гетероциклоалкильное кольцо;

R^8 представляет собой этил, 1-гидроксиэтил, изопропил или н-пропил; и

R^9 представляет собой формулу 1a или 1b



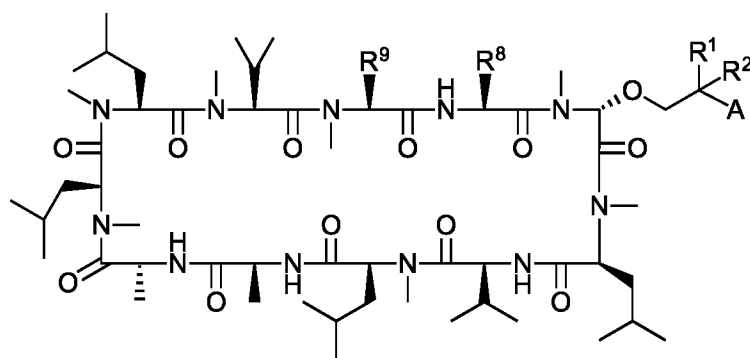
(Формула 1a)



(Формула 1b)

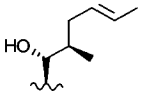
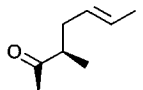
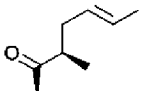
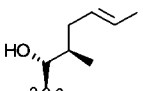
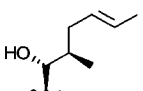
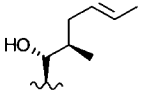
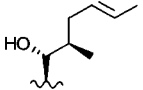
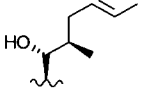
23. Соединение по п. 22, отличающееся тем, что оба R^1 и R^2 представляют собой водород.
24. Соединение по п. 22, отличающееся тем, что по меньшей мере один из R^1 или R^2 представляет собой C_1 – C_6 алкил.

25. Соединение по п. 22, отличающееся тем, что R^1 и R^2 связаны вместе с образованием C_3-C_6 циклоалкильного или гетероциклоалкильного кольца.
26. Соединение по любому из пп. 22-25, отличающееся тем, что R^8 представляет собой этил.
27. Соединение по любому из пп. 22-25, отличающееся тем, что R^8 представляет собой изопропил.
28. Соединение по любому из пп. 22-25, отличающееся тем, что R^8 представляет собой н-пропил.
29. Соединение по любому из пп. 22-25, отличающееся тем, что R^8 представляет собой 1-гидроксиэтил.
30. Соединение по любому из пп. 22-29, отличающееся тем, что R^5 , R^6 и R^7 независимо выбраны из H, C_1-C_6 алкила и необязательно из замещенного C_1-C_6 алкила.
31. Соединение по п. 30, отличающееся тем, что R^5 представляет собой H или CH_3 , и при этом R^6 и R^7 представляют собой CH_3 .
32. Соединение по п. 1 или 2, отличающееся тем, что указанное соединение или его фармацевтически приемлемая соль выбраны из группы, состоящей из следующих соединений формулы I или их фармацевтически приемлемых солей:

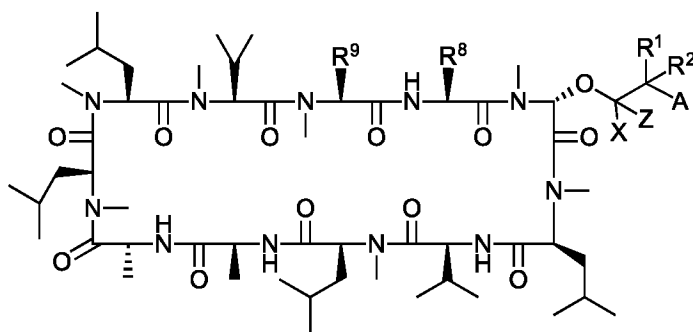


(Формула 1)

Соединение	R^1	R^2	A	R^8	R^9
------------	-------	-------	---	-------	-------

Соединение	R ¹	R ²	A	R ⁸	R ⁹
2	H	H	-N(CH ₃) ₂	$\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$	
5	H	H	-N(CH ₃) ₂	-CH(CH ₃) ₂	
6	H	H		-CH(CH ₃) ₂	
9	H	H	-N=C(CH ₃)N(CH ₃) ₂	-CH ₂ CH ₃	
10	H	H	-N=C(H)N(CH ₃) ₂	-CH ₂ CH ₃	
11	CH ₃	CH ₃	-N(CH ₃) ₂	-CH ₂ CH ₃	
12	-CH ₂ -	-CH ₂ -	-N(CH ₃) ₂	-CH ₂ CH ₃	
13	-CH ₂ -	-CH ₂ -	N=C(CH ₃)N(CH ₃) ₂	-CH ₂ CH ₃	

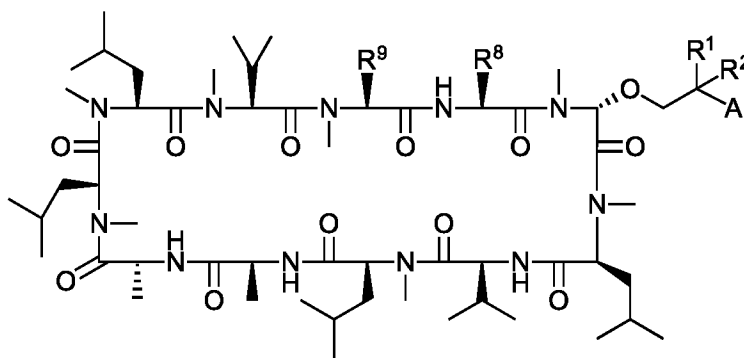
или выбраны из соединения формулы 4 или его фармацевтически приемлемой соли,



(Формула 4)

где R⁹ представляет собой формулу 1a, R⁸ представляет собой этил, X представляет собой H, и Z представляет собой метил, оба R¹ и R² представляют собой H, и A представляет собой -N(CH₃)₂.

33. Применение соединения или его фармацевтически приемлемой соли по любому из пп. 1-32 для производства лекарственного средства для предотвращения и/или лечения заболевания или патологического состояния, например, заболевания или патологического состояния почек.
34. Применение соединения или его фармацевтически приемлемой соли по любому из пп. 1-32 для производства лекарственного средства для предотвращения и/или лечения заболевания или патологического состояния, опосредованного циклофилином, например, циклофилином А и/или D; например, заболевания или патологического состояния почек, опосредованного циклофилином.
35. Применение соединения или его фармацевтически приемлемой соли по любому из пп. 1-32 для производства лекарственного средства для предотвращения и/или лечения заболевания или патологического состояния, связанного с повреждением клетки или гибелью клетки, например, с повреждением клетки или гибелью клетки в органе.
36. Применение по п. 35, отличающееся тем, что заболевание или патологическое состояние, связанное с повреждением клетки или гибелью клетки, представляет собой повреждение органа или органную недостаточность.
37. Применение по пп. 35-36, отличающееся тем, что орган выбран из группы, состоящей из почки, печени, сердца, легкого, поджелудочной железы, кишечника, роговицы, кожи, мозговой и нервной ткани.
38. Применение по любому из пп. 33-37, отличающееся тем, что заболевание или патологическое состояние представляет собой ишемически-реперфузионное повреждение.
39. Применение по п. 38, отличающееся тем, что ишемически-реперфузионное повреждение представляет собой почечное ишемически-реперфузионное повреждение.
40. Применение по любому из пп. 33-39, отличающееся тем, что заболевание или патологическое состояние представляет собой острое повреждение почки.
41. Применение соединения формулы 1 или его фармацевтически приемлемой соли,



(Формула 1)

для производства лекарственного средства для предотвращения или лечения органной недостаточности; необязательно недостаточности почек, печени, сердца, легких, поджелудочной железы, кишечника, роговицы, кожи, мозговой или нервной ткани; или для предотвращения или лечения почечного ишемически-реперфузионного повреждения, или острого повреждения почки, где:

R^1 и R^2 независимо выбраны из H, C_1-C_6 алкила, или R^1 и R^2 вместе могут образовывать C_3-C_6 циклоалкильное или гетероциклоалкильное кольцо;

A выбран из:

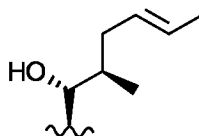
- NR^3R^4 , причем R^3 и R^4 независимо выбраны из H, C_1-C_6 алкила, или R^3 и R^4 вместе образуют C_3-C_6 циклоалкильное или гетероциклоалкильное кольцо; и

и

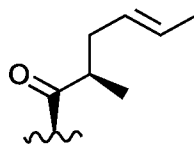
- $N=C(R^5)NR^6R^7$, причем R^5 , R^6 и R^7 независимо выбраны из H, C_1-C_6 алкила, и необязательно R^6 и R^7 вместе образуют C_3-C_6 циклоалкильное или гетероциклоалкильное кольцо;

R^8 представляет собой этил, 1-гидроксиэтил, изопропил или н-пропил;

R^9 представляет собой формулу 1a или 1b



(Формула 1a)



(Формула 1b)

при условии, что если оба R^1 и R^2 представляют собой H, и R^8 выбран из этила, и R^9 представляет собой формулу 1a, и A выбран из NR^3R^4 , то R^3 и R^4 не выбраны из H, C_1 – C_4 алкила или связаны вместе с образованием C_3 – C_6 циклоалкильного или гетероциклоалкильного кольца;

или указанное соединение выбрано из соединений 2-15 в таблице 1.

42. Применение по п. 40 или 41, отличающееся тем, что острое повреждение почки связано с трансплантацией почки или является ее следствием.
43. Применение по любому из пп. 33-42, отличающееся тем, что лекарственное средство вводят реципиенту или донору трансплантата органа, при этом необязательно лекарственное средство вводят донору органа и/или реципиенту органа до, во время и/или после трансплантации органа от указанного донора органа указанному реципиенту органа.
44. Применение по любому из пп. 33-43, отличающееся тем, что лекарственное средство выполнено с возможностью перорального введения или выполнено с возможностью введения внутривенной инъекцией или инфузией.
45. Применение соединения или его фармацевтически приемлемой соли по любому из пп. 1-32, или соединения по п. 41 для производства лекарственного средства для сохранения органа и/или защиты органа от повреждения органа, указанное применение включает введение соединения донору органа до удаления указанного органа у указанного донора и/или реципиенту органа до, во время или после трансплантации указанного органа.
46. Применение соединения или его фармацевтически приемлемой соли по любому из пп. 1-32, или соединения по п. 41 для сохранения органа и/или защиты органа от повреждения органа, указанное применение включает введение соединения донору органа до удаления указанного органа у указанного донора и/или введение в орган.

47. Способ сохранения или защиты органа от повреждения органа, включающий стадии введения соединения или его фармацевтически приемлемой соли по любому из пп. 1-32, или соединения по п. 41 донору органа до удаления указанного органа у указанного донора и/или введение в орган.
48. Применение или способ по любому из пп. 43-47, отличающееся тем, что орган выбран из группы, состоящей из почки, печени, сердца, легкого, поджелудочной железы, кишечника, роговицы, кожи, мозговой и нервной ткани.
49. Применение или способ по любому из пп. 43-48, отличающееся тем, что донором является живой донор, или донором является донор в состоянии клинической смерти.
50. Применение или способ по любому из пп. 43-49, отличающиеся тем, что соединение вводят донору и/или реципиенту посредством внутривенной инъекции или инфузии.