



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21), (22) Заявка: 2001135826/15, 25.05.2000

(24) Дата начала действия патента: 25.05.2000

(30) Приоритет: 01.06.1999 SE 9902027-3
21.12.1999 SE 9904704-5

(43) Дата публикации заявки: 20.08.2003

(45) Опубликовано: 20.05.2005 Бюл. № 14

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: [Автореферат АБД Medline, Iwahi T, Lansoprazole, a novel benzimidazole proton pump inhibitor, and its related compounds have selective activity against Helicobacter pylori; Antimicrob Agents Chemother. 1991 Mar; 35(3) 490-6, PMID: 2039199]. RU 95105169 A1 (ПФАЙЗЕР ИНК., US), 20.01.1997. RU 2116071 C1 (ГЛЭКСО ГРУП ЛИМИТЕД, GB), 27.07.1998.

(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную фазу: 03.01.2002

(86) Заявка РСТ:
SE 00/01071 (25.05.2000)

(87) Публикация РСТ:
WO 00/72838 (07.12.2000)

Адрес для переписки:
129010, Москва, ул. Б.Спасская, 25, стр.3,
ООО "Юридическая фирма Городисский и
Партнеры", пат.пов. Е.Е.Назиной

(72) Автор(ы):
ЭК Арне (SE),
РАУД Йохан (SE)

(73) Патентообладатель(ли):
АСТРАЗЕНЕКА АБ (SE)

(54) НОВОЕ ПРИМЕНЕНИЕ СОЕДИНЕНИЙ В КАЧЕСТВЕ АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫХ СРЕДСТВ

(57) Реферат:

Изобретение относится к области медицины и касается применения NO-высвобождающего нестероидного противовоспалительного средства (НСПВС), а также его фармацевтически приемлемой соли или энантиомера для получения лекарственного средства для лечения расстройств, вызванных или опосредованных Helicobacter pylori,

фармацевтического состава для применения в лечении бактериальных инфекций, включающего в качестве активного агента NO-высвобождающее НСПВС, а также аналогичного состава, дополнительно включающего ингибитор кислоточувствительного протонного насоса. 4 н. и 15 з.п. ф-лы.



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY,
PATENTS AND TRADEMARKS

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(21), (22) Application: **2001135826/15, 25.05.2000**

(24) Effective date for property rights: **25.05.2000**

(30) Priority: **01.06.1999 SE 9902027-3**
21.12.1999 SE 9904704-5

(43) Application published: **20.08.2003**

(45) Date of publication: **20.05.2005 Bull. 14**

(85) Commencement of national phase: **03.01.2002**

(86) PCT application:
SE 00/01071 (25.05.2000)

(87) PCT publication:
WO 00/72838 (07.12.2000)

Mail address:
129010, Moskva, ul. B.Spaskaja, 25, str.3,
OOO "Juridicheskaja firma Gorodisskij i
Partnery", pat.pov. E.E.Nazinoj

(72) Inventor(s):
EhK Arne (SE),
RAUD Jokhan (SE)

(73) Proprietor(s):
ASTRAZENEKA AB (SE)

(54) **NEW FIELD OF COMPOUND APPLICATION AS ANTIMICTOBIAL AGENTS**

(57) Abstract:

FIELD: medicine.

SUBSTANCE: invention relates to application of NO-releasing non-steroid antiinflammation agent as wall as pharmaceutically acceptable salt or enantiomer thereof for production of drug useful in treating of disorders associates or mediated with Helicobacter pylory; pharmaceutical

composition for treating of bacterial infections, including NO-releasing non-steroid antiinflammation agent as main ingredient; and similar composition including additionally inhibitor of acid-sensitive proton pump.

EFFECT: effective agents and pharmaceutical compositions for treating of bacterial infections.

19 cl, 4 ex

RU 2 2 5 2 0 3 2 C 2

RU 2 2 5 2 0 3 2 C 2

Область изобретения

Настоящее изобретение относится к новому применению нестероидных противовоспалительных лекарственных средств, высвобождающих окись азота (NO-высвобождающие НСПВС). Конкретнее, изобретение относится к применению NO-высвобождающих НСПВС для получения лекарственного средства для лечения бактериальных инфекций, в особенности вызванных или опосредованных *Helicobacter pylori*, а также комбинации с ингибиторами кислото-чувствительного протонного насоса для лечения бактериальных инфекций.

Предпосылки изобретения

НСПВС относятся к числу наиболее часто прописываемых и используемых во всем мире лекарственных средств. Несмотря на терапевтические преимущества НСПВС, их применение ограничено. Применение НСПВС может приводить к повреждению слизистой желудка, вызванному ингибированием продукции простагландинов, что повышает риск гастроинтестинальных (желудочно-кишечных) побочных эффектов.

Современным подходом для понижения побочных эффектов, связанных с НСПВС, является применение производных НСПВС, высвобождающих окись азота (NO-высвобождающие НСПВС) (del Soldato P et al., NO-releasing NSAIDs, A novel class of safer and effective anti-inflammatory agents; *Inflammopharmacology*, 1996; 4; 181-188). NO-высвобождающие НСПВС уменьшают гастроинтестинальные побочные эффекты, но при этом обладают фармакологическим действием, характерным для часто используемых НСПВС.

NO-высвобождающие НСПВС и их фармацевтически приемлемые соли, к примеру, описаны в WO 94/04484, WO 94/12463, WO 95/09831 и WO 95/30641.

Helicobacter pylori представляет собой грамотрицательную спиралевидную бактерию, которая образует колонии в слизистой желудка. Связь между гастроинтестинальными расстройствами и инфекцией *Helicobacter pylori*, наличие которой в 1983 году впервые предположил Уоррен (Warren JR *Lancet* 1983; 1.1273), в настоящее время является хорошо доказанной.

Предложено несколько разных способов лечения инфекций *Helicobacter pylori*. Обычно используют комбинированные способы лечения. Наиболее часто используемые включают применение ингибитора протонного насоса в комбинации с одним или более антибактериальными соединениями, такими как кларитромицин и амоксициллин. Например, WO 93/00327 описывает комбинацию вещества с ингибирующим действием на желудочную секрецию кислоты, которое повышает pH внутри желудка, и разрушаемого кислотой антибактериального соединения. Некоторые из этих способов лечения также включают применение соединения висмута; см., например, WO 98/03219 и WO 98/22117, причем последняя заявка описывает композицию, включающую висмут, противомикробное средство и нестероидное противовоспалительное средство, для лечения гастроинтестинальных расстройств, вызванных или опосредованных *Helicobacter pylori*.

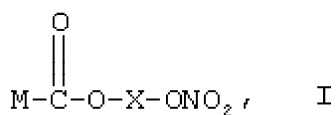
В свете того, что большое число населения страдает от гастроинтестинальных расстройств, вызванных или опосредованных бактериальными инфекциями, такими как инфекция *Helicobacter pylori*, и также в свете того факта, что многие бактериальные штаммы развивают резистентность к обычно используемым антибиотикам, существует постоянная потребность в безопасном и эффективном лекарственном средстве, обладающем антибактериальным действием, особенно для лечения инфекций *Helicobacter pylori*.

Краткое описание изобретения

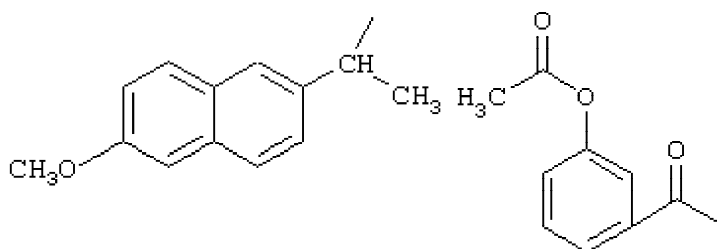
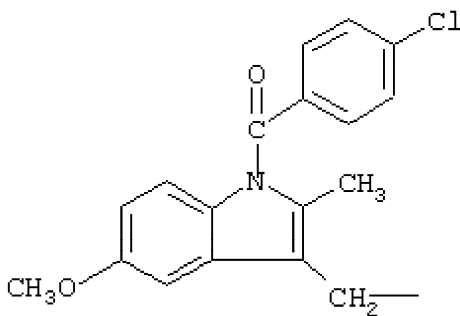
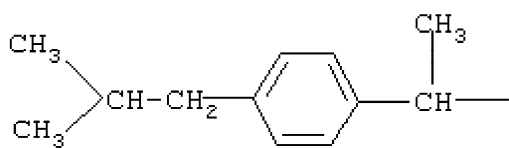
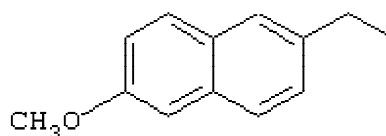
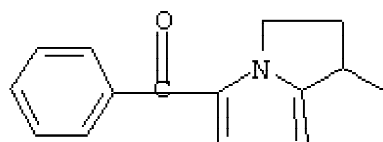
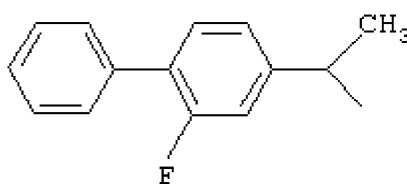
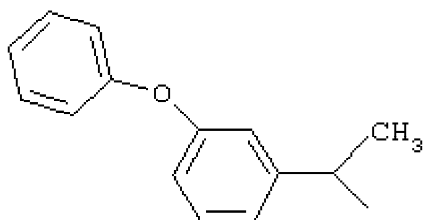
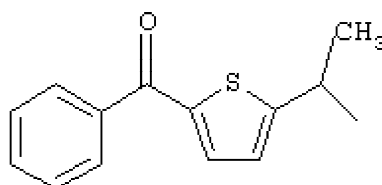
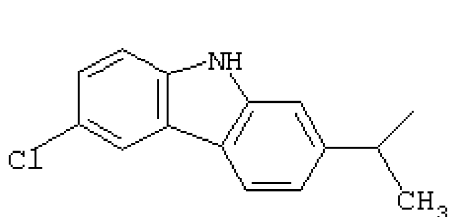
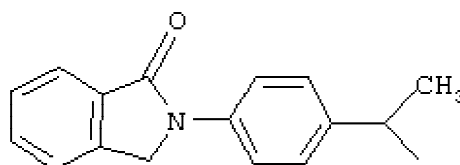
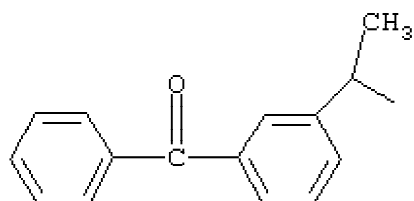
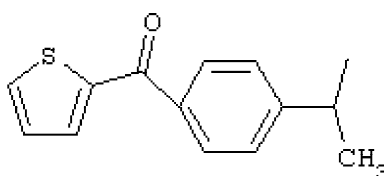
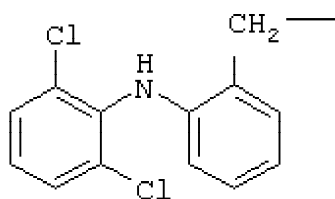
В настоящее время неожиданно обнаружено, что NO-высвобождающие НСПВС обладают антибактериальным действием, что делает их применимыми для лечения бактериальных инфекций.

Настоящее изобретение относится к применению NO-высвобождающих НСПВС, а также их фармацевтически приемлемых солей или энантиомеров для получения лекарственного средства для лечения бактериальных инфекций.

Предпочтительно, NO-высвобождающее НСПВС определяется формулой I:



5 где М выбран из любого из



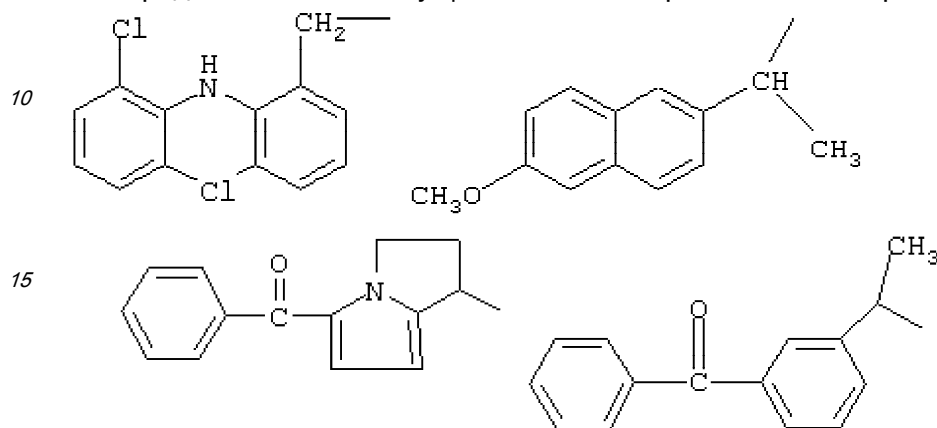
и X представляет собой спейсер, то есть соединение, образующее мостик между группой-донором оксида азота и частью, соответствующей НСПВС, или его

фармацевтически приемлемой соли, или энантиомеру.

X предпочтительно выбирают из линейного, разветвленного или циклического $-(CH_2)_n-$, где n представляет собой целое число от 2 до 10; $-(CH_2)_m-O-(CH_2)_p-$, где m и p представляют собой целые числа от 2 до 10; и $-(CH_2)-pC_6H_4-(CH_2)-$.

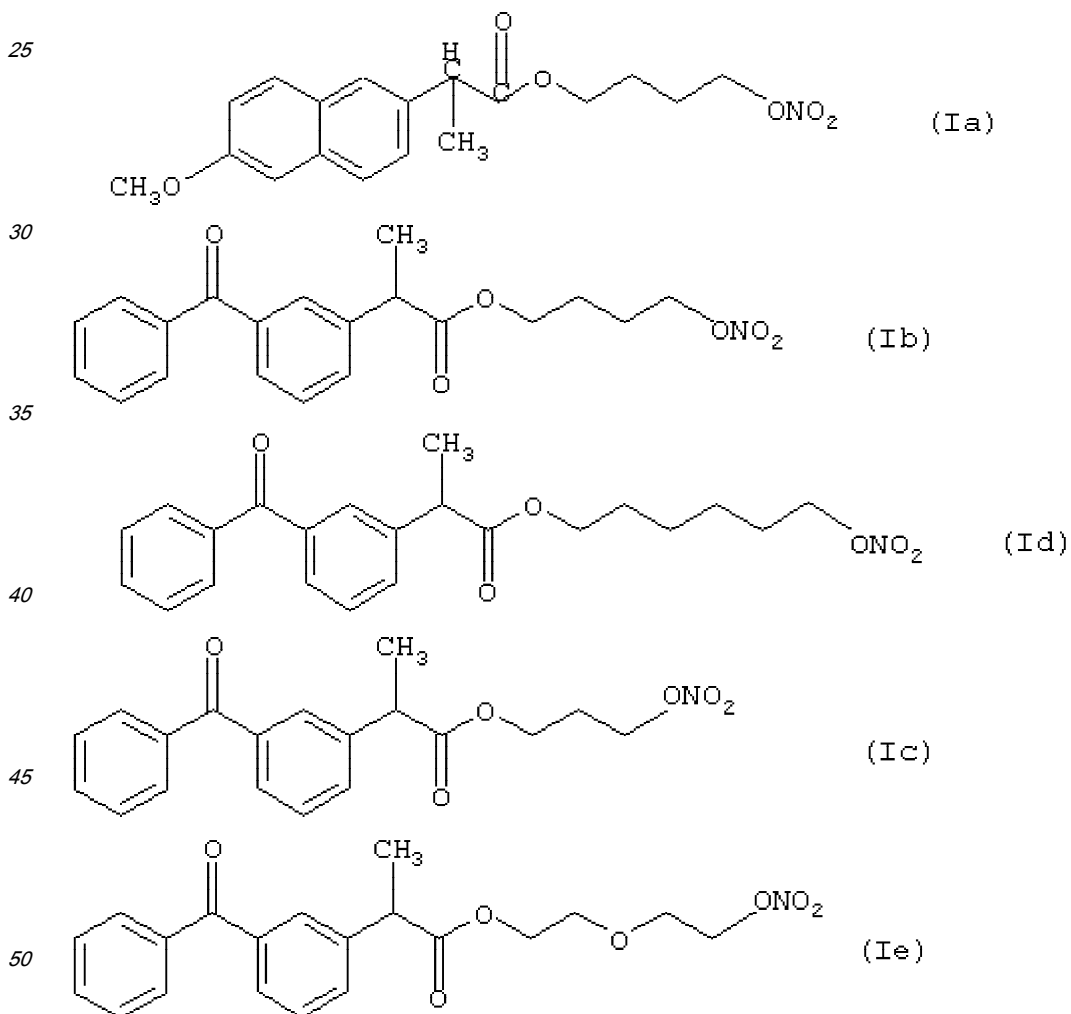
5 M не ограничивается данным выше определением и может представлять собой любое другое соединение, которое образует НСПВС при гидролизе соединения формулы I.

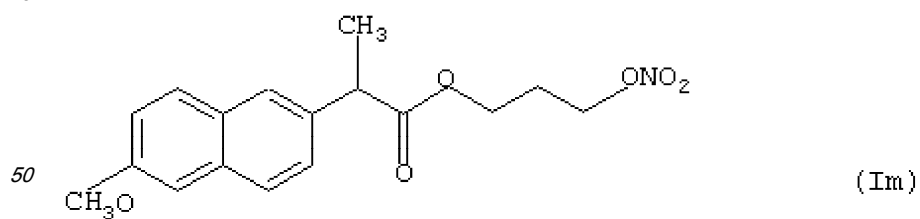
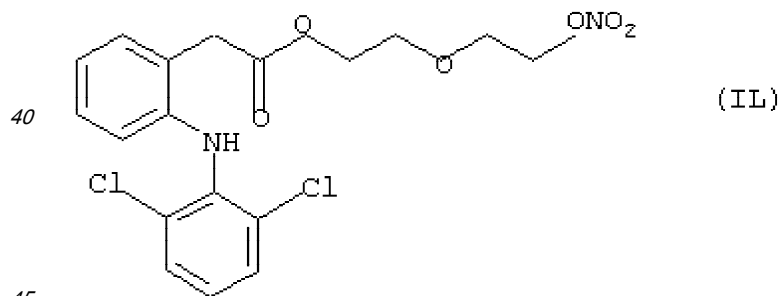
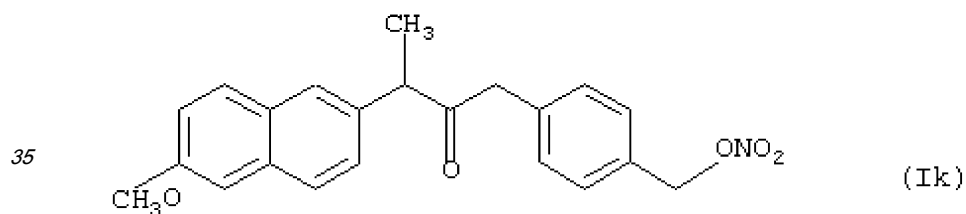
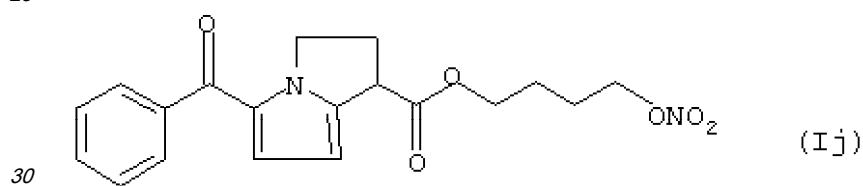
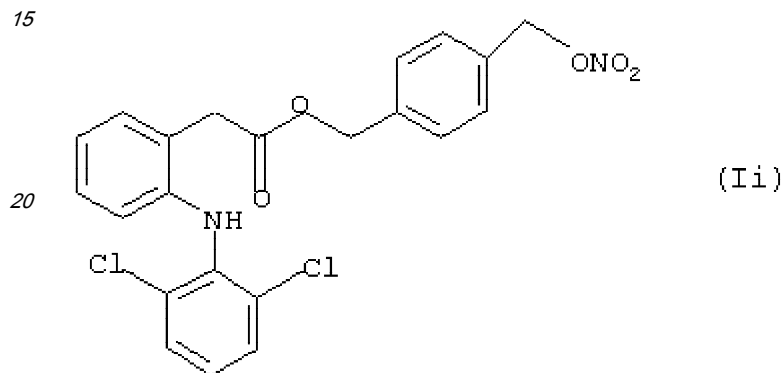
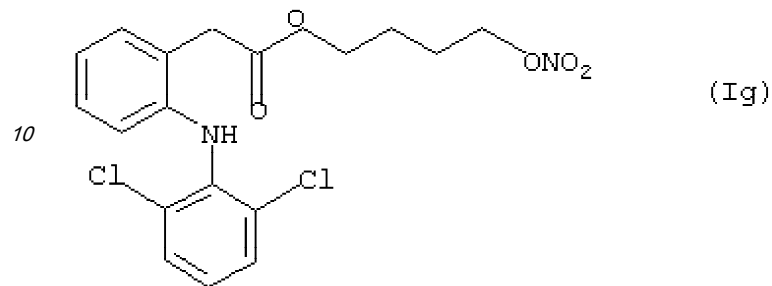
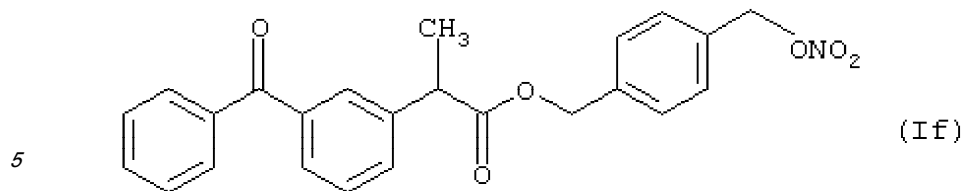
В предпочтительном осуществлении изобретения M выбирают из

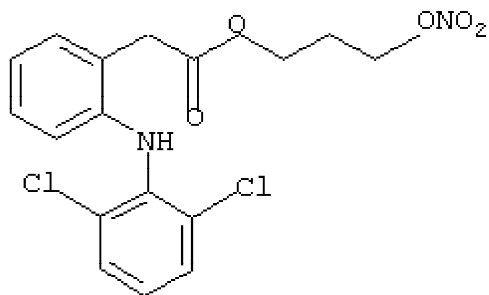


и X выбирают из линейного $-(CH_2)_n-$, где n представляет собой целое число от 2 до 6; $-(CH_2)_2-O-(CH_2)_2-$ и $-CH_2-pC_6H_4-CH_2-$.

В еще более предпочтительном варианте осуществления изобретения NO-высвобождающее НСПВС представляет соединение любой из формул:

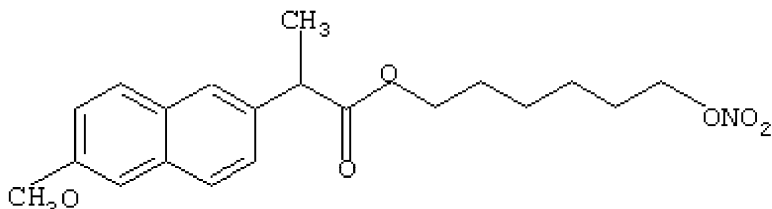






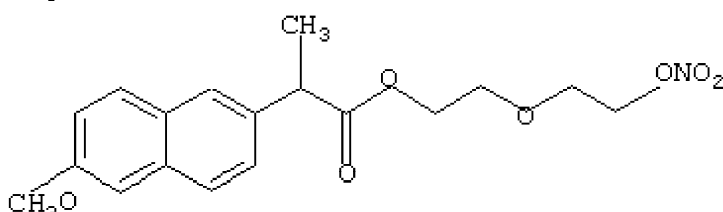
(In)

5



(Io)

10

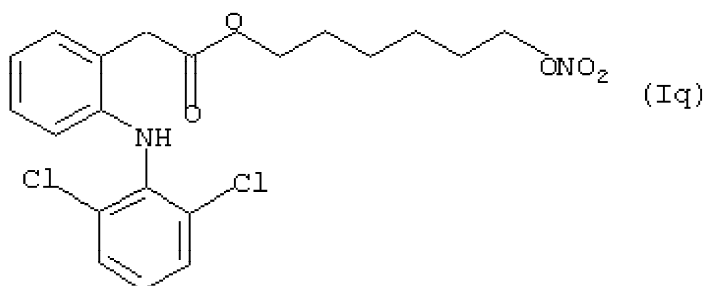


(Ip)

15

20

и



(Iq)

25

30

В особо предпочтительном осуществлении изобретения НСПВС представляет собой соединения формулы Ia.

Следующим аспектом изобретения является применение NO-высвобождающего НСПВС, предпочтительно, соединения приведенной выше формулы I, для производства лекарственного средства для использования в лечении инфекций *Helicobacter pylori*, особенно в лечении гастроинтестинальных расстройств, вызванных или опосредованных *Helicobacter pylori*.

35

Поскольку дальнейшим аспектом изобретения является способ лечения бактериальных инфекций, в особенности инфекций *Helicobacter pylori*, то для этого субъекту, страдающему от указанной бактериальной инфекции, вводят эффективное количество лекарственного средства, содержащего NO-высвобождающее НСПВС, предпочтительно, соединение формулы I в качестве активного агента.

40

Также в объем изобретения входит пригодный для использования в лечении бактериальных инфекций фармацевтический состав, который включает NO-высвобождающее НСПВС, предпочтительно, соединение по формуле I.

45

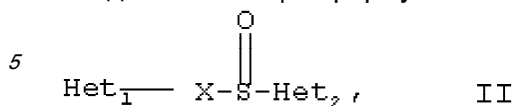
Кроме того, изобретение относится к применению NO-высвобождающего НСПВС, предпочтительно, соединения по формуле I, в комбинации с ингибитором кислоточувствительного протонного насоса, или его соли, или энантиомера, или соли энантиомера в производстве фармацевтических составов, предназначенных для одновременного, раздельного или последовательного введения для лечения бактериальных инфекций, особенно инфекций *Helicobacter pylori*.

50

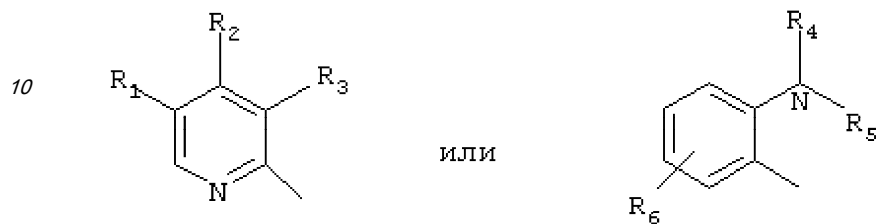
Изобретение можно применять в комбинации с другими средствами, главным образом связанными с лечением бактериальных инфекций, например, с антибактериальными

средствами.

Ингибитор кислото-чувствительного протонного насоса представляет собой, к примеру, соединение общей формулы II

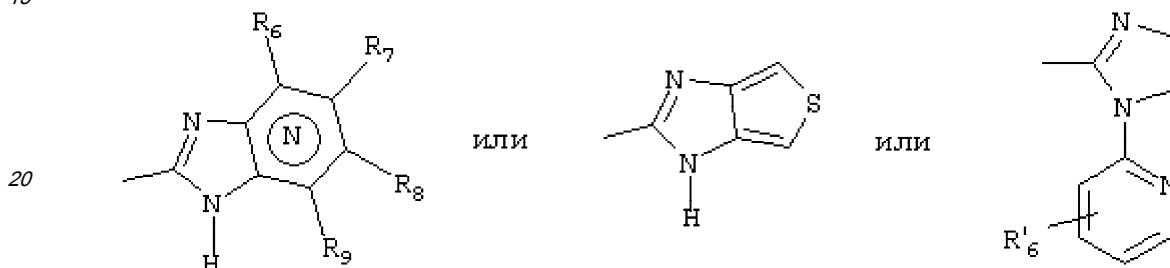


где Het₁ представляет собой



или

15 Het₂ представляет собой



или

или

X=



или

где:

30 N внутри бензимидазольной группы означает, что один из атомов углерода с заместителями R₆-R₉ необязательно может быть заменен атомом азота без каких-либо заместителей;

35 R₁, R₂ и R₃ являются одинаковыми или разными и выбраны из водорода, алкила, алкоксигруппы, необязательно замещенной фтором, алкилтиогруппы, алкоксиалкоксигруппы, диалкиламиногруппы, группы пиперидина, группы морфолина, галогена, фенила или фенилалкоксигруппы;

R₄, R₅ являются одинаковыми или разными и выбраны из водорода, алкила или аралкила;

R₆' представляет собой водород, галоген, трифторметил, алкил или алкоксигруппу;

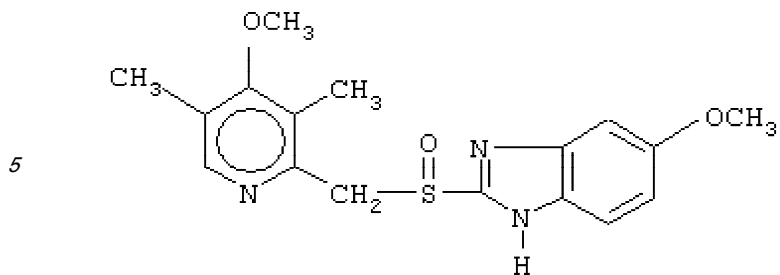
40 R₆-R₉ являются одинаковыми или разными и выбраны из водорода, алкила, алкоксигруппы, галогена, галоалкоксигруппы, алкилкарбонила, алкоксикарбонила, оксазолила, трифторалкила, или смежные группы R₆-R₉ образуют кольцевые структуры, которые также могут быть замещенными;

R₁₀ представляет собой водород или образует алкиленовую цепь вместе с R₃, и

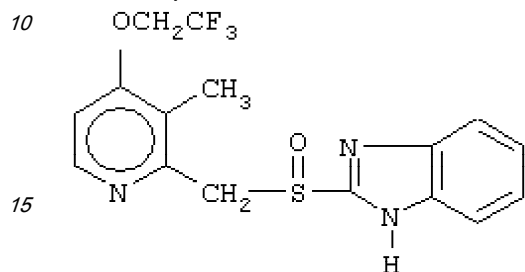
45 R₁₁ и R₁₂ являются одинаковыми или разными и выбраны из водорода, галогена или алкила, алкильных групп, алкоксигрупп и их частей. Заместители могут представлять собой цепи C₁-C₉ или включать циклические алкильные группы, такие как циклоалкилалкил.

Примерами ингибиторов протонного насоса формулы II являются

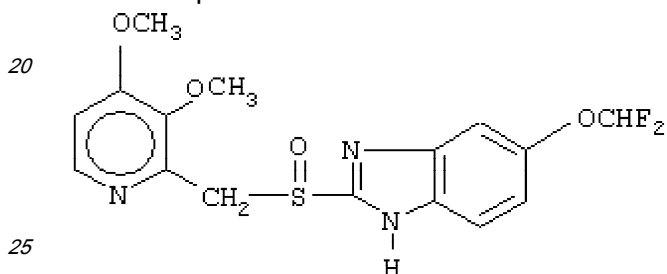
50



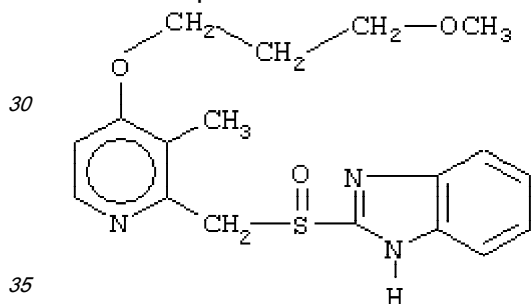
Омепразол



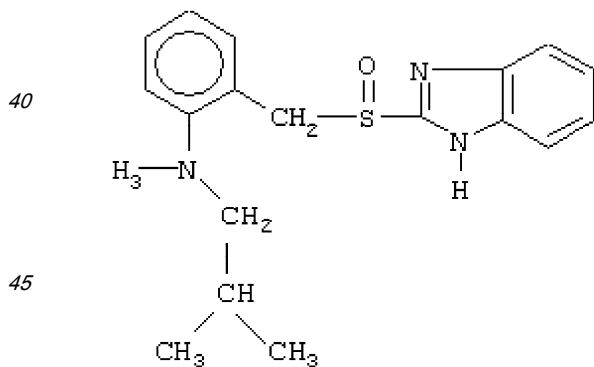
Лансопризол



Пантопризол

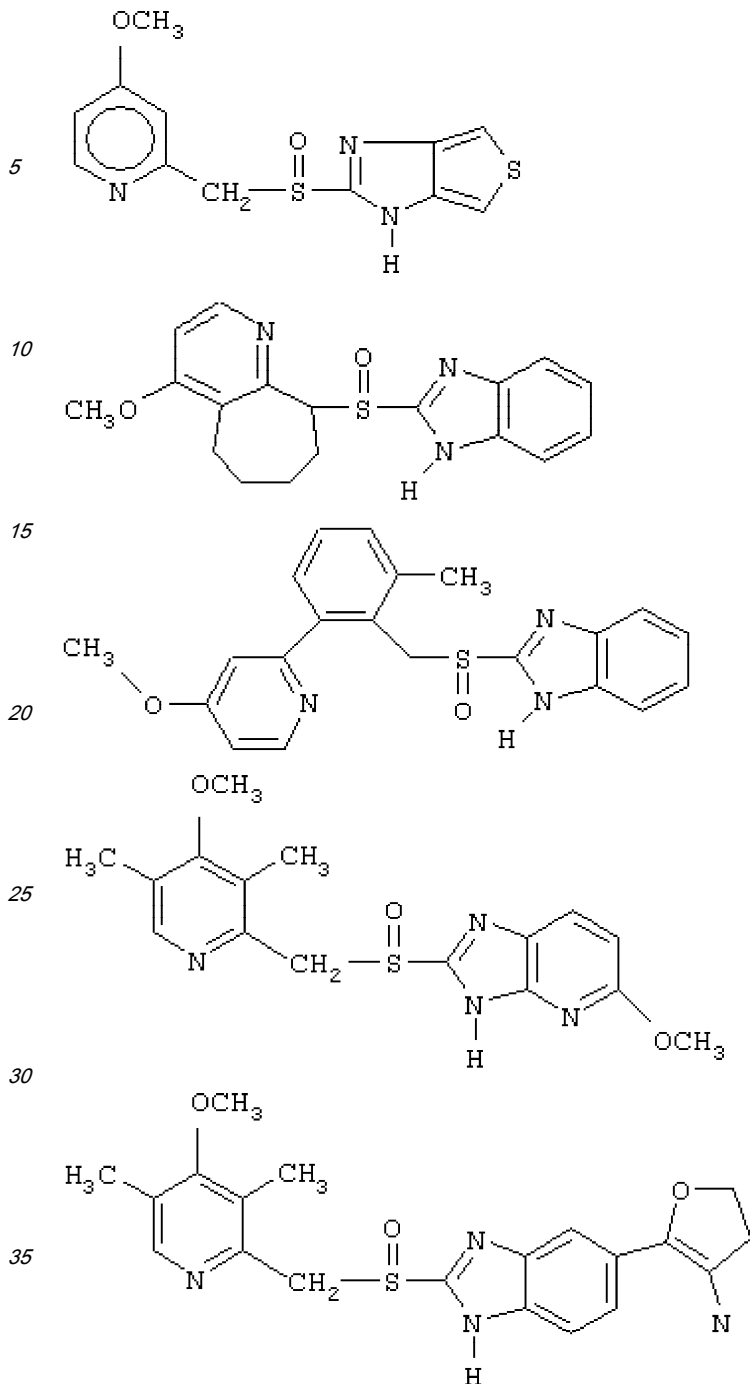


Парипризол



Леминопризол

50



Ингибиторы протонного насоса в комбинации по формуле изобретения также могут использоваться в форме фармацевтически приемлемой соли или простого энантиомера.

Предпочтительно в комбинации по формуле изобретения используют ингибитор протонного насоса омепразол или щелочную соль омепразола, такую как магниевая соль, или (S)-омепразол или щелочную соль (S)-омепразола, такую как магниевая соль.

Подходящие ингибиторы протонного насоса описаны, например, в EP-A1-0005129, EP-A1-174726, EP-A1-166287, GB 2 163 747 или WO 90/06925, и, более того, особо подходящие соединения описаны в WO 95/01977 и WO 94/27988.

Далее по изобретению описан способ лечения бактериальных инфекций, особенно инфекций *Helicobacter pylori*, который включает одновременное, раздельное или последовательное введение субъекту, страдающему бактериальной инфекцией, одного или более фармацевтического состава, включающего NO-высвобождающее НСПВС, предпочтительно, соединение по формуле I, и ингибитор кислото-чувствительного протонного насоса. Также в объем изобретения входят используемые для лечения бактериальных инфекций фармацевтические составы для одновременного, раздельного

или последовательного введения, которые включают NO-высвобождающее НСПВС, предпочтительно, соединение по формуле I, и ингибитор кислото-чувствительного протонного насоса.

NO-высвобождающее НСПВС отдельно или в комбинации с ингибитором кислото-чувствительного протонного насоса в дозированной форме может вводиться орально, ректально, эпидурально, внутривенно, внутримышечно, подкожно, инфузией, назально или любым другим способом, подходящим для введения. В предпочтительном случае активное соединение(-я) вводят орально.

Активное соединение(-я) вводят от одного до нескольких раз в сутки, предпочтительно, один или два раза ежедневно. Типичная суточная доза активного соединения(-й) варьируется и будет зависеть от разных факторов, таких как индивидуальные требования пациента, форма введения и заболевания. В общем, каждая дозированная форма включает 0,5-5000 мг, предпочтительно, 5-1000 мг NO-высвобождающего НСПВС. При использовании комбинации с ингибитором протонного насоса 0,5-5000 мг NO-высвобождающего НСПВС и 0,1-200 мг ингибитора протонного насоса будут входить в состав каждой дозированной формы или находиться в разных дозированных формах. В предпочтительном случае количество NO-высвобождающего НСПВС в каждой дозированной форме составляет 5-1000 мг, а количество ингибитора протонного насоса находится в пределах 10-80 мг.

Подробное описание изобретения

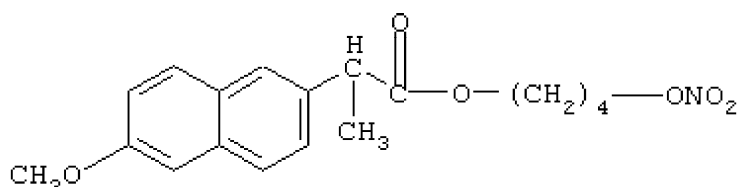
Изобретение описано более подробно посредством следующих неограничивающих примеров.

Приведенные ниже примеры подтверждают, что NO-высвобождающие НСПВС обладают антибактериальной активностью в отношении *Helicobacter pylori* и антибактериальная активность зависит от концентрации.

Пример 1

Штамм *Helicobacter pylori*, стандартный штамм NCTC 11 637 (National Type Culture Collection, из Smittskyddsinstitutet, Solna, Sweden), чувствительный к антибиотикам стандартный штамм.

Вещество:



Ia

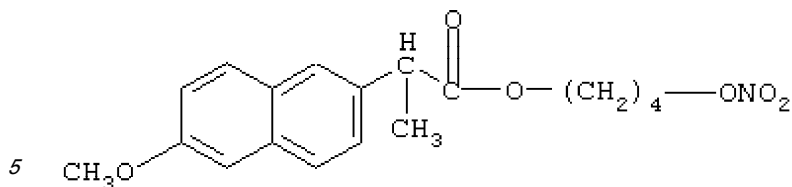
Helicobacter pylori выращивали на чашках с кровавым агаром, имеющих 90 мм в диаметре, в течение трех суток при микроаэрофильных условиях при 37 °C. Бактерии ресуспендировали в PBS (фосфатно-солевой буфер) примерно до 10⁸ КОЕ/мл. Примерно 2 мл суспензии добавляли на одну чашку с агаром и равномерно распределяли по поверхности агара. Избыток отбирали шприцем. В чашке с агаром делали лунки 3 мм в диаметре, подобные маленьким отверстиям, удаляя агар. На каждой чашке делали по три лунки. Приготавливали маточный раствор вещества формулы Ia с концентрацией 100000 мкг/мл. 30 мкл раствора добавляли в лунки. Чашки инкубировали в течение четырех суток до их проверки на предмет наличия вокруг лунок зон ингибирования.

Результат: вокруг каждой лунки имелась настолько обширная зона ингибирования, что не представлялось возможным измерить диаметр зоны.

Пример 2

Штамм *Helicobacter pylori*, стандартный штамм NCTC 11 637 (см. пример 1), чувствительный к антибиотикам стандартный штамм.

Вещество:



Ia

Чашки с лунками подготавливали по примеру 1.

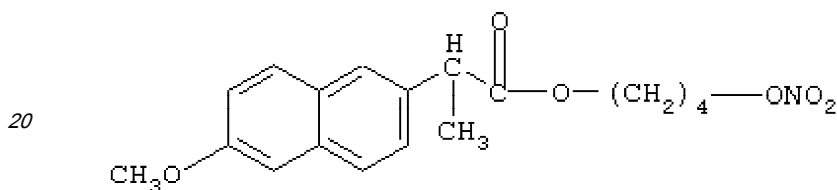
10 Приготовляли маточный раствор вещества формулы Ia с концентрацией 10000 мкг/мл. 30 мкл раствора добавляли в лунки. Чашки инкубировали в течение четырех суток до их проверки на предмет наличия вокруг лунок зон ингибирования.

Результат: вокруг каждой лунки имелась настолько обширная зона ингибирования, что не представлялось возможным измерить диаметр зоны.

Пример 3

15 Штамм *Helicobacter pylori*, стандартный штамм NCTC 11 637, чувствительный к антибиотикам стандартный штамм (см. пример 1).

Вещество:



Ia

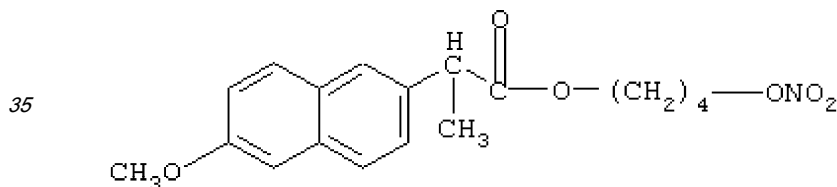
25 Чашки с лунками подготавливали по примеру 1. Приготовляли маточный раствор вещества формулы Ia с концентрацией 1000 мкг/мл. 30 мкл раствора добавляли в лунки. Чашки инкубировали в течение четырех суток до их проверки на предмет наличия вокруг лунок зон ингибирования.

Результат: зона ингибирования вокруг каждой лунки составляла 13 мм.

Пример 4

30 Штамм *Helicobacter pylori*, стандартный штамм NCTC 11 637, чувствительный к антибиотикам стандартный штамм (см. пример 1).

Вещество:



Ia

Чашки с лунками подготавливали по примеру 1.

40 Приготовляли маточный раствор вещества формулы Ia с концентрацией 100 мкг/мл. 30 мкл раствора добавляли в лунки. Чашки инкубировали в течение четырех суток до их проверки на предмет наличия вокруг лунок зон ингибирования.

Результат: зона ингибирования вокруг каждой лунки составляла 10,4 мм.

Сравнительные тесты

45 Пример А

Штамм *Helicobacter pylori*, стандартный штамм NCTC 11 637, чувствительный к антибиотикам стандартный штамм (см. пример 1).

Вещество: напроксен

50 Чашки с лунками подготавливали по примеру 1. Приготовляли маточный раствор напроксена с концентрацией 10000 мкг/мл. 30 мкл раствора добавляли в лунки. Чашки инкубировали в течение четырех суток до их проверки на предмет наличия вокруг лунок зон ингибирования.

Результат: зона ингибирования вокруг каждой лунки составляла 16,6 мм.

Пример В

Штамм *Helicobacter pylori*, стандартный штамм NCTC 11 637, чувствительный к антибиотикам стандартный штамм (см. пример 1).

Вещество: напроксен

5 Чашки с лунками подготавливали по примеру 1.

Приготавливали маточный раствор напроксена с концентрацией 1000 мкг/мл. 30 мкл раствора добавляли в лунки. Чашки инкубировали в течение четырех суток до их проверки на предмет наличия вокруг лунок зон ингибирования.

Результат: вокруг лунок не формировалось зон ингибирования.

10 Пример С

Штамм *Helicobacter pylori*, стандартный штамм NCTC 11 637, чувствительный к антибиотикам стандартный штамм (см. пример 1).

Вещество: напроксен

Чашки с лунками подготавливали по примеру 1.

15 Приготавливали маточный раствор напроксена с концентрацией 100 мкг/мл. 30 мкл раствора добавляли в лунки. Чашки инкубировали в течение четырех суток до их проверки на предмет наличия вокруг лунок зон ингибирования.

Результат: вокруг лунок не формировалось зон ингибирования.

Пример D

20 Штамм *Helicobacter pylori*, стандартный штамм NCTC 11 637, чувствительный к антибиотикам стандартный штамм (см. пример 1).

Вещество: S-нитрозо-N-ацетилпенициллин (SNAP)

Чашки с лунками подготавливали по примеру 1.

25 Приготавливали маточный раствор SNAP с концентрацией 10000 мкг/мл. 30 мкл раствора добавляли в лунки. Чашки инкубировали в течение четырех суток до их проверки на предмет наличия вокруг лунок зон ингибирования.

Результат: вокруг лунок не формировалось зон ингибирования.

Пример E

30 Штамм *Helicobacter pylori*, стандартный штамм NCTC 11 637, чувствительный к антибиотикам стандартный штамм (см. пример 1).

Вещество: диметилсульфоксид (DMSO)

35 Чашки с лунками подготавливали по примеру 1. Приготавливали маточный раствор одного лишь DMSO с концентрацией 20 мкг/мл. 30 мкл раствора добавляли в лунки. Чашки инкубировали в течение четырех суток до их проверки на предмет наличия вокруг лунок зон ингибирования.

Результат: вокруг лунок не формировалось зон ингибирования.

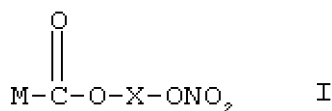
Формула изобретения

40 1. Применение NO-высвобождающего НСПВС (нестероидного противовоспалительного средства), а также его фармацевтически приемлемой соли или энантиомера для получения лекарственного средства для лечения расстройств, вызванных или опосредованных *Helicobacter pylori*.

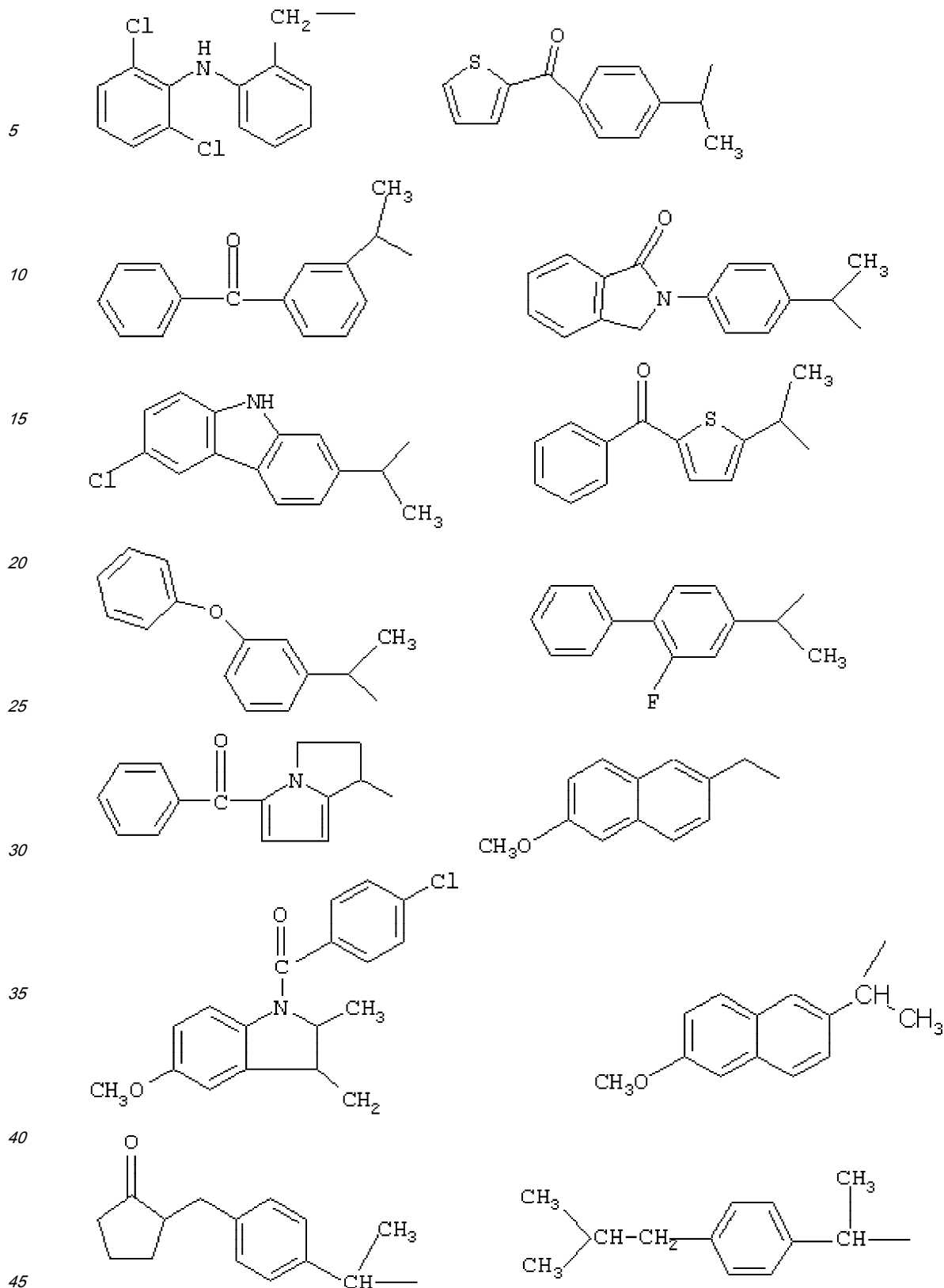
45 2. Применение NO-высвобождающего нестероидного противовоспалительного средства или его комбинации с ингибитором кислото-чувствительного протонного насоса в форме соли, или энантиомера, или соли энантиомера в получении фармацевтических составов, предназначенных для одновременного, раздельного или последовательного введения при лечении бактериальных инфекций.

3. Применение по п. 1 или 2, где NO-высвобождающее НСПВС представляет собой соединение формулы I

50

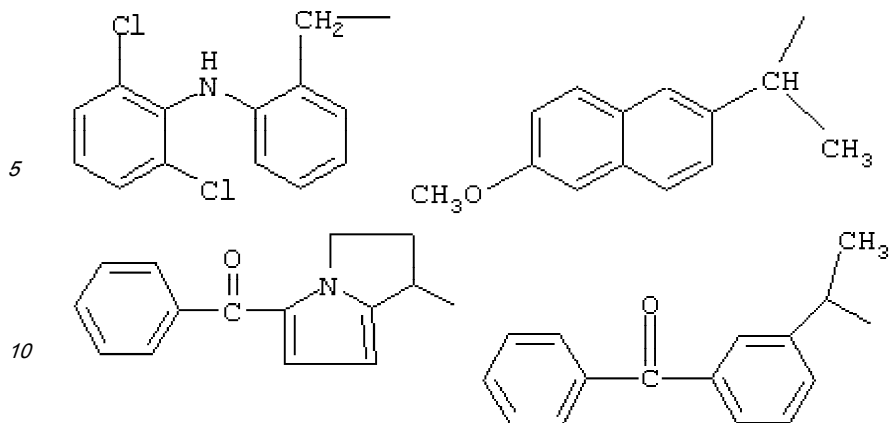


где М выбран из любого из



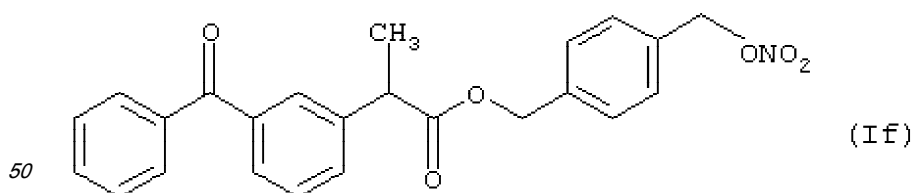
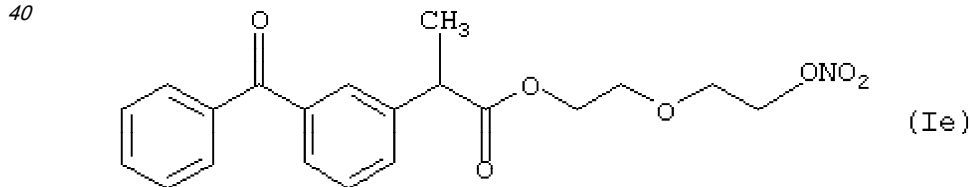
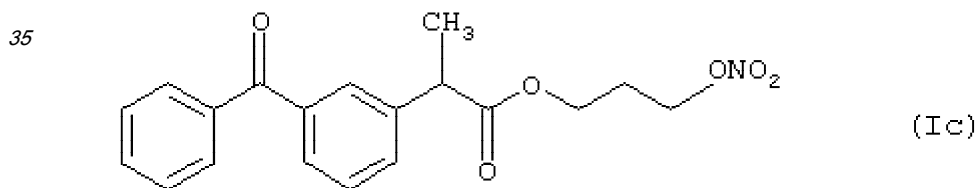
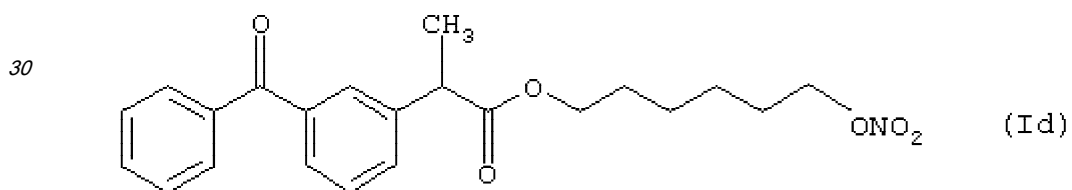
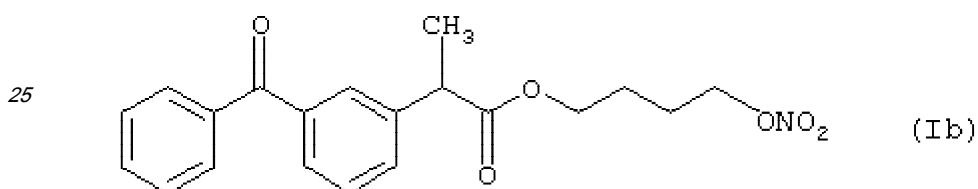
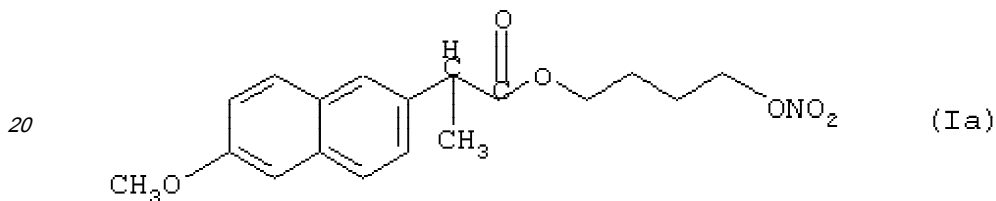
и X выбран из линейного, разветвленного или циклического $-(CH_2)_n-$, где n представляет собой целое число от 2 до 10; $(CH_2)_m-O-(CH_2)_p-$, где m и p представляют собой целые числа от 2 до 10; и $-CH_2-pC_6H_4-CH_2-$, или его фармацевтически приемлемую соль или энантиомер.

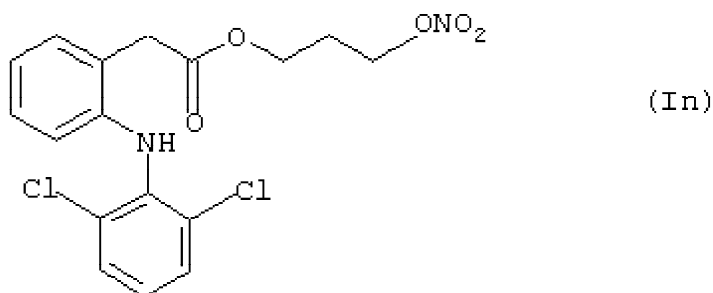
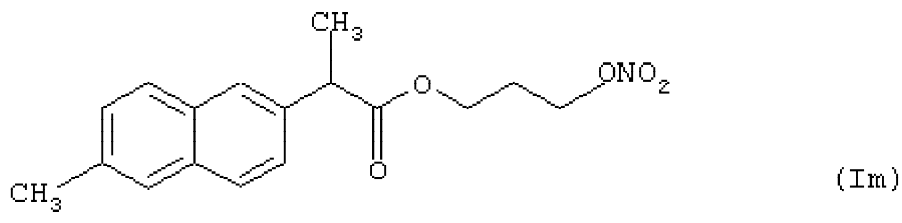
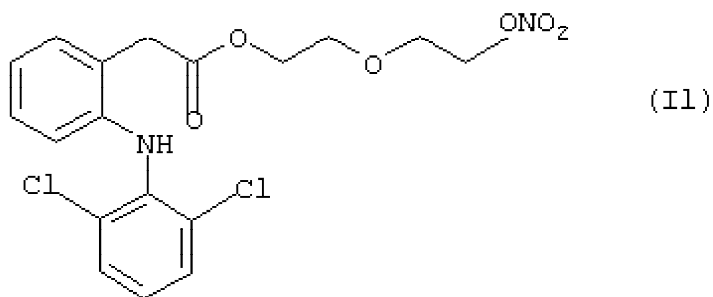
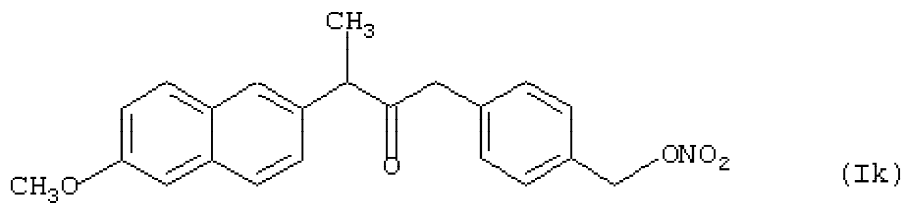
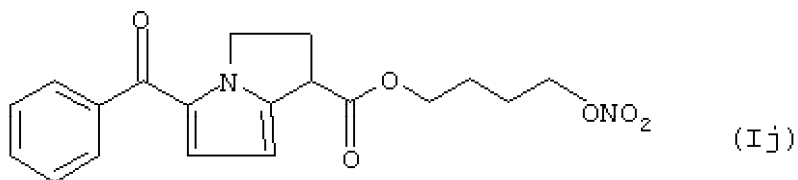
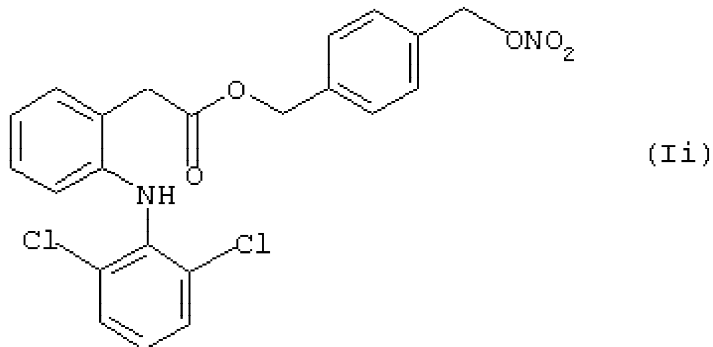
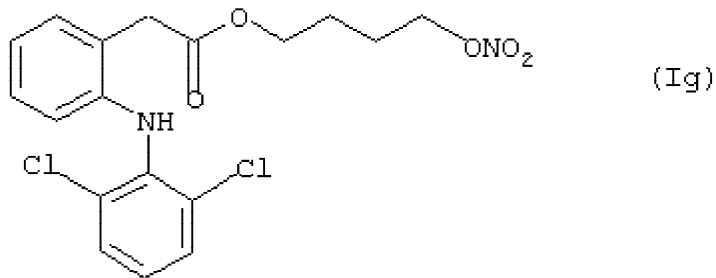
50 4. Применение по п.3, где M в формуле I выбран из

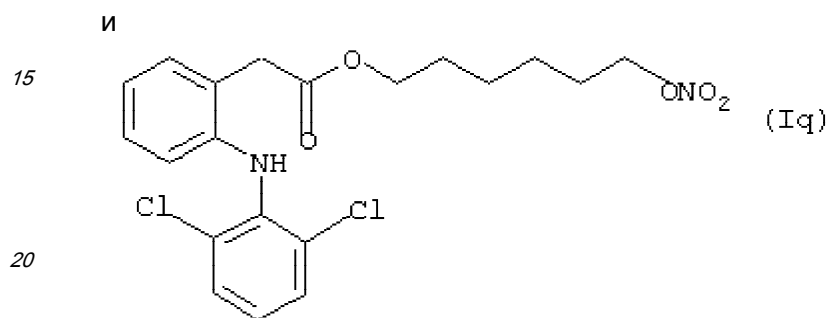
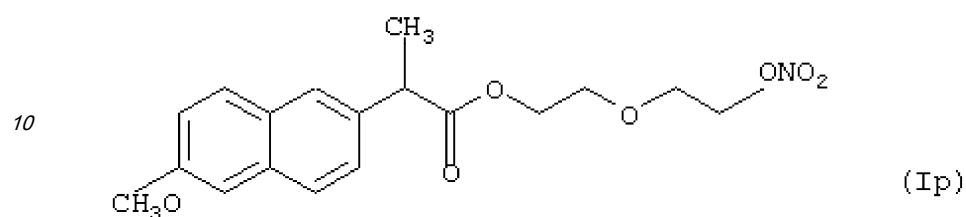
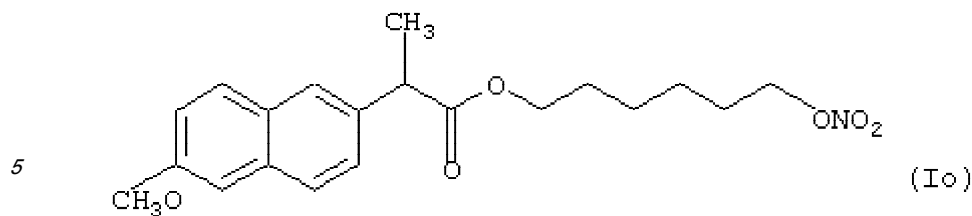


5. Применение по п. 3 или 4, где X в формуле I выбран из линейного $-(CH_2)_n-$, где n представляет собой целое число от 2 до 6; $-(CH_2)_2-O-(CH_2)_2-$ и $-CH_2-pC_6H_4-CH_2-$.

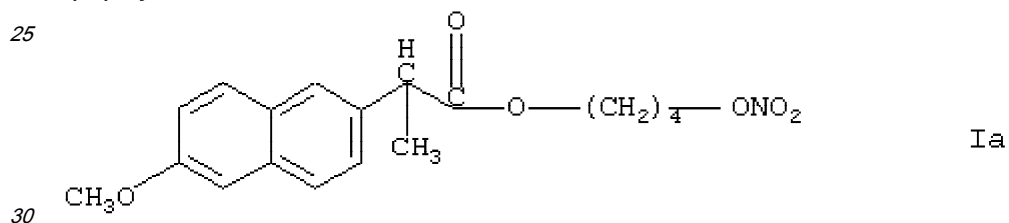
15 6. Применение по любому из пп. 1-3, где NO-высвобождающее НСПВС представляет собой соединение любой из формул Ia-Iq



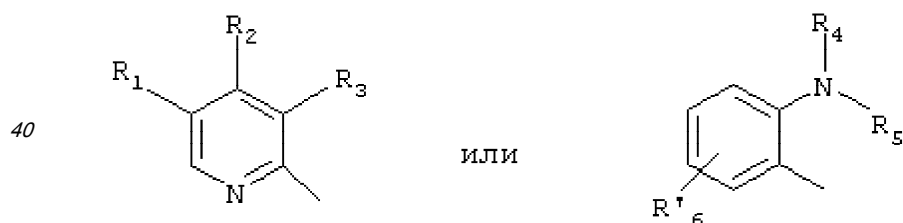
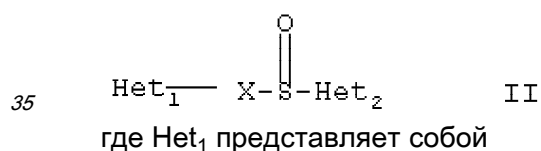




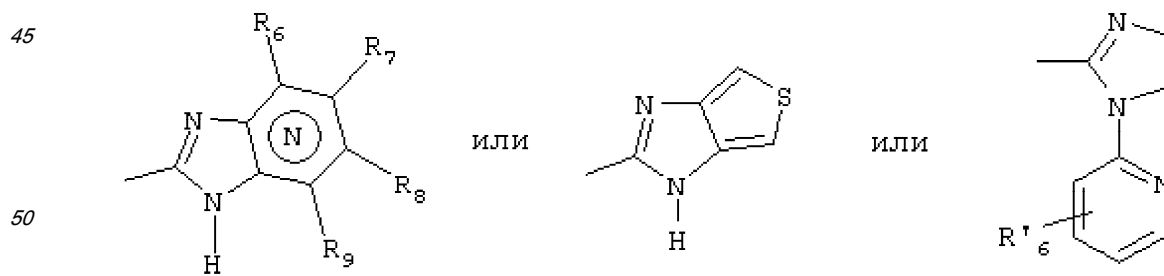
7. Применение по п.6, где NO-высвобождающее НСПВС представляет собой соединение формулы Ia



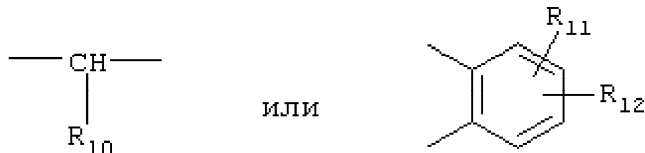
8. Применение по п.2, где ингибитор кислото-чувствительного протонного насоса представляет собой соединение формулы II



Het₂ представляет собой



X=



5

где

N внутри бензимидазольной группы означает, что один из атомов углерода с заместителями R₆-R₉ необязательно может быть заменен атомом азота без каких-либо заместителей;

10

R₁, R₂ и R₃ являются одинаковыми или разными и выбраны из водорода, алкила, алкоксигруппы, необязательно замещенной фтором, алкилтиогруппы, алкоксиалкоксигруппы, диалкиламиногруппы, группы пиперидина, группы морфолина, галогена, фенила или фенилалкоксигруппы;

15

R₄ и R₅ являются одинаковыми или разными и выбраны из водорода, алкила или аралкила;

R₆' представляет собой водород, галоген, трифторметил, алкил или алкоксигруппу;

20

R₆-R₉ являются одинаковыми или разными и выбраны из водорода, алкила, алкоксигруппы, галогена, галоалкоксигруппы, алкилкарбонила, алкоксикарбонила, оксазолила, трифторалкила, или смежные группы R₆-R₉ образуют кольцевые структуры, которые также могут быть замещенными;

R₁₀ представляет собой водород или образует алкиленовую цепь вместе с R₃, и

25

R₁₁ и R₁₂ являются одинаковыми или разными и выбраны из водорода, галогена или алкила, алкильных групп, алкоксигрупп и их частей и могут представлять собой разветвленные или прямые цепи C₁-C₉ или включать циклические алкильные группы, такие как циклоалкил-алкил.

9. Применение по п.8, где ингибитор кислото-чувствительного протонного насоса выбран из омепразола, его щелочной соли, (S)-омепразола и его щелочной соли.

30

10. Применение по п.8, где ингибитор кислото-чувствительного протонного насоса представляет собой лансопразол, или его фармацевтически приемлемую соль, или энантиомер, или соль энантиомера.

11. Применение по п.8, где ингибитор кислото-чувствительного протонного насоса представляет собой пантопразол, или его фармацевтически приемлемую соль, или энантиомер, или соль энантиомера.

35

12. Применение по п.2, где NO-высвобождающее НСПВС представляет собой соединение формулы Ia, и ингибитор кислото-чувствительного протонного насоса представляет собой омепразол, его щелочную соль, (S)-омепразол или его щелочную соль.

13. Применение по п.1, где количество NO-высвобождающего НСПВС в каждой дозированной форме составляет 0,5-5000 мг.

40

14. Применение по п.13, где количество NO-высвобождающего НСПВС составляет 5-1000 мг.

15. Применение по пп.2 и 12, где количество NO-высвобождающего НСПВС составляет 0,5-5000 мг, и количество ингибитора протонного насоса составляет 0,1-200 мг, вместе в одной дозированной форме или в двух отдельных дозированных формах.

45

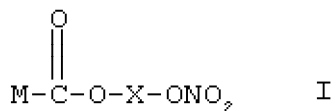
16. Применение по пп.2 и 12, где количество NO-высвобождающего НСПВС составляет 5-1000 мг, и количество ингибитора протонного насоса составляет 10-80 мг.

17. Фармацевтический состав, подходящий для применения в лечении бактериальных инфекций, включающий в качестве активного агента NO-высвобождающее НСПВС, или его фармацевтически приемлемую соль, или энантиомер.

50

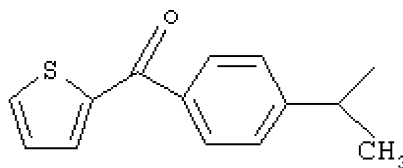
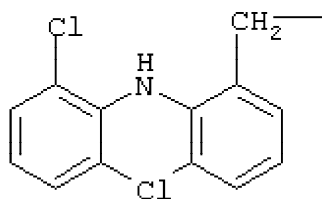
18. Фармацевтический состав, подходящий для применения в лечении бактериальных инфекций, включающий в качестве активных агентов NO-высвобождающее НСПВС и ингибитор кислото-чувствительного протонного насоса, или их соль, или энантиомер, или соль энантиомера.

19. Фармацевтический состав по п. 17 или 18, где NO-высвобождающее НСПВС представляет собой соединение формулы I

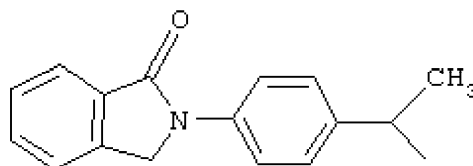
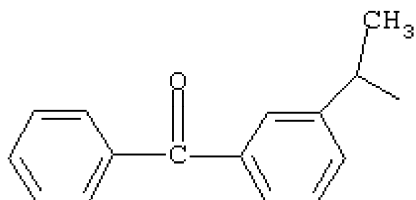


где М выбран из

5

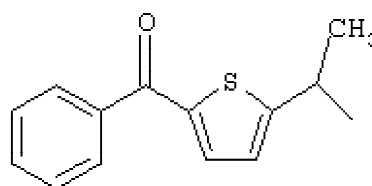
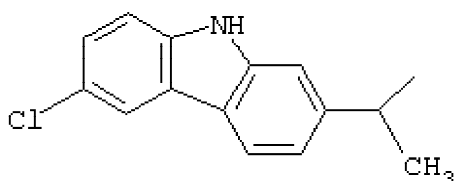


10

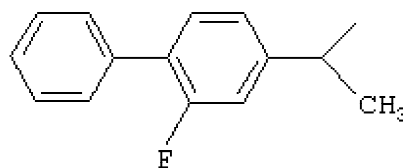
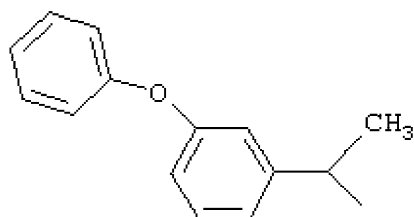


15

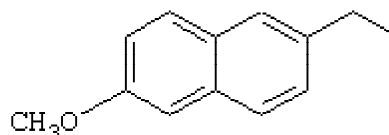
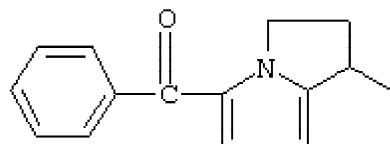
20



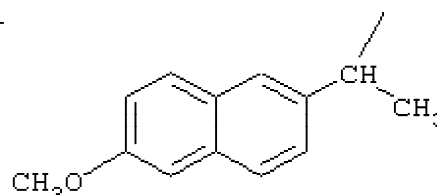
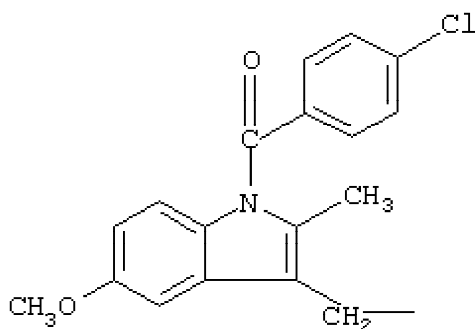
25



30

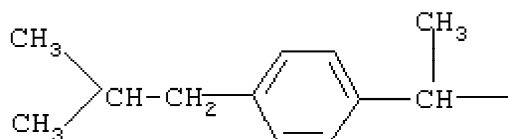


35



40

45



и X выбран из линейного, разветвленного или циклического $-(\text{CH}_2)_n-$, где n представляет собой целое число от 2 до 10; $(\text{CH}_2)_m-\text{O}-(\text{CH}_2)_p-$, где m и p представляют собой целые числа от 2 до 10; и $-\text{CH}_2-\text{pC}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-$; или его фармацевтически приемлемую соль или энантиомер.

Дата приоритета 01.06.1999 установлена по пунктам 1, 3 (в части признаков,

зависимых от п.1), 4 (в части признаков, зависимых от п.3, через зависимость от п.1),
5 (в части признаков, зависимых от п.3, через зависимость от п.1), 5 (в части
признаков, зависимых от п.4, через зависимость от пп. 3 и 1), 7 (в части признаков,
зависимых от п.6, через зависимость от п.1), 7 (в части признаков, зависимых от п.6,
5 через зависимости от пп. 3 и 1), 17.

Дата приоритета 21.12.1999 установлена по пунктам 2, 3 (в части признаков,
зависимых от п.2), 4 (в части признаков, зависимых от п.3, через зависимость от п.2),
5 (в части признаков, зависимых от п.3, через зависимость от п.2), 5 (в части
признаков, зависимых от п.4, через зависимость от пп. 3 и 2), 7 (в части признаков,
10 зависимых от п.6, через зависимость от п.2), 7 (в части признаков, зависимых от п.6,
через зависимость от пп. 3 и 2), 8-12, 18, 19.

Дата приоритета 25.05.2000 установлена по пунктам 6, 13-16.

15

20

25

30

35

40

45

50