



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21)(22) Заявка: 2011146005/04, 13.04.2010

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
13.04.2010

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:

13.04.2009 US 61/168,739;

01.05.2009 US 61/174,806

(43) Дата публикации заявки: 20.05.2013 Бюл. № 14

(45) Опубликовано: 10.03.2015 Бюл. № 7

(56) Список документов, цитированных в отчете о
поиске: WO 2009/038671 A2, 26.03.2009 (см.
прод.)(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: 14.11.2011(86) Заявка РСТ:
US 2010/030813 (13.04.2010)(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2010/120719 (21.10.2010)

Адрес для переписки:

129090, Москва, ул. Большая Спасская, 25, стр.
3, ООО "Юридическая фирма "Городисский и
Партнеры"

(72) Автор(ы):

ГЬЕРСТРУП Пер (US),

ШВАРЦ С. Эрик (US)

(73) Патентообладатель(и):

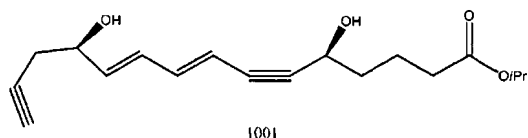
С.Т. РИЗОЛВ САРЛ (CH)

(54) КОМПОЗИЦИИ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ВОСПАЛЕНИЯ И СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ ВОСПАЛЕНИЯ

(57) Реферат:

Изобретение относится к соединению, представленному формулой 1001, или его фармацевтически приемлемой соли, которые могут найти применение для лечения или предотвращения офтальмологических заболеваний. Изобретение относится также к фармацевтическим композициям и способам лечения офтальмологических заболеваний с

использованием указанного соединения. 5 н. и 8
з.п. ф-лы, 7 ил., 7 табл., 4 пр.



(56) (продолжение):

US 2005/0228047 A1, 13.10.2005 RU 2004117546 A, 10.01.2006



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(19) **RU** (11) **2 543 720** (13) **C2**

(51) Int. Cl.

C07C 69/732 (2006.01)

C07C 69/734 (2006.01)

A61K 31/231 (2006.01)

A61P 27/02 (2006.01)

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(21)(22) Application: 2011146005/04, 13.04.2010

(24) Effective date for property rights:
13.04.2010

Priority:

(30) Convention priority:
13.04.2009 US 61/168,739;
01.05.2009 US 61/174,806

(43) Application published: 20.05.2013 Bull. № 14

(45) Date of publication: 10.03.2015 Bull. № 7

(85) Commencement of national phase: 14.11.2011

(86) PCT application:
US 2010/030813 (13.04.2010)

(87) PCT publication:
WO 2010/120719 (21.10.2010)

Mail address:

129090, Moskva, ul. Bol'shaja Spasskaja, 25, str. 3,
OOO "Juridicheskaja firma "Gorodisskij i Partnery"

(72) Inventor(s):

**G'ERSTRUP Per (US),
ShVARTs S. Ehrik (US)**

(73) Proprietor(s):

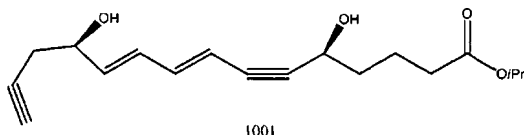
S.T. RIZOLV SARL (CH)

(54) COMPOSITIONS FOR TREATING INFLAMMATION AND METHOD OF TREATING INFLAMMATION

(57) Abstract:

FIELD: medicine, pharmaceuticals.

SUBSTANCE: invention refers to a compound
p r e s e n t e d b y f o r m u l a



or their pharmaceutically acceptable salt, which can
find application for treating or preventing ophthalmic
diseases.

EFFECT: invention refers to the pharmaceutical
compositions and methods of treating the ophthalmic
diseases with the use of the above compound.

13 cl, 7 dwg, 7 tbl, 4 ex

Родственные заявки

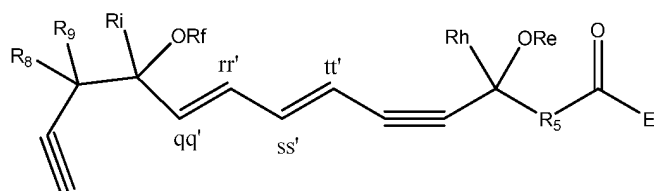
В данной заявке заявляется приоритет предварительной заявки на патент США № 61/168739, поданной 13 апреля 2009 г., и предварительной заявки на патент США № 61/174806, поданной 1 мая 2009 г., содержание которых во всей полноте включено в данное описание посредством ссылки.

Уровень техники

Добавка пищевых омега-3 полиненасыщенных жирных кислот (“ ω -3 PUFA”), таких как эйкозапентаеновая кислота, являющаяся компонентом рыбьих жиров, может оказывать благотворное действие при таких заболеваниях, как атеросклероз, артрит и рак, которые могут опосредоваться антитромбическими, иммунорегуляторными и противовоспалительными ответами [De Caterina, R., S. Endres, S.D. Kristensen, and E.B. Schmidt, editors. (1993). *n-3 Fatty Acids and Vascular Disease*. Springer-Verlag, London; Lands, W.E.M., editor. (1987). *Proceedings of the AOCS Short Course on Polyunsaturated Fatty Acids and Eicosanoids*. American Oil Chemists' Society, Champaign, IL; Iigo, M. et al. (1997) *Br. J. Cancer* 75:650]. Потенциал ω -3 PUFA для профилактики сердечно-сосудистых заболеваний подтверждает недавно установленный факт, что основные пищевые ω -3 PUFA, такие как эйкозапентаеновая кислота (C20:5 ω -3; EPA) и докозагексаеновая кислота (C22:6 ω -3; DHA), оказывают значительное воздействие на вызванную ишемией фибрилляцию желудочков [Billman, G.E. et al. (1999) *Circulation*, 99:2452]. Проявление подобного возможного профилактического и/или терапевтического действия добавок ω -3 PUFA в детском питании, при сердечно-сосудистых заболеваниях и для поддержания психического здоровья привело к озвученным на международных конференциях призывам рекомендовать ω -3 PUFA для приема в диетических целях [Simopoulous, A.P. et al. (1999) *J. Am. Coll. Nutr.* 18:487]. В исследовании, которое предприняли в Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardio (GISSI) Prevenzione, была проведена оценка влияния добавок ω -3 PUFA на 11300 пациентах, перенесших инфаркт миокарда, которым ежедневно (n=2836) назначали ~1 г добавки ω -3 PUFA вместе с рекомендуемым предупредительным лечением, включая аспирин, и сообщается о значительном благотворном воздействии при одновременном сокращении смертности, вызываемой заболеваниями сердечно-сосудистой системы [Marchioloi, R. et al. (1999), *Lancet*, 354:447]. Тем не менее, механизмы, лежащие в основе защитного действия пищевых ω -3 PUFA, которые выявлены в указанных и других исследованиях, включая исследования, посвященные заболеваниям кожи, кишечника и нервных тканей, в настоящее время остаются непонятными. Одна из многочисленных гипотез, касающихся элементов механизма(ов) действия ω -3 PUFA, заключается в том, что естественные метаболиты, образующиеся из указанных PUFA, могут действовать как медиаторы, поддерживающие важные биологические функции, однако указанные метаболиты имеют относительно короткие периоды полураспада в условиях *in vivo*. Сохраняется потребность в новых аналогах, которые могут обладать большей стабильностью в условиях *in vivo*, чем метаболиты, возникающие естественным путем из ω -3 PUFA, в тех условиях, когда необходимы более длительные периоды полураспада.

Сущность изобретения

В настоящем изобретении предлагается соединение формулы I



(I),

и его фармацевтически приемлемые соли, где двойная связь между атомом углерода qq' и атомом углерода rr' имеет цис- или транс-стереохимическую конфигурацию;

двойная связь между атомом углерода ss' и атомом углерода tt' имеет цис- или транс-стереохимическую конфигурацию;

Re и Rf независимо выбраны из атома водорода, алкила, алкенила, алкинила, арила, гетероарила, ацила (например, алкоксиацила, аминоацила), аминокарбонила, алкоксикарбонила или силильной группы;

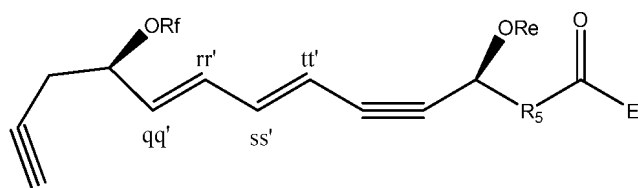
E обозначает разветвленный алкокси, например, изопропокси, изобутокси, втор-бутокси, трет-бутокси, 3-метилбутокси, 2,2-диметилпропокси или 1,1,2-триметилпропокси;

Rh и Ri независимо выбраны из атома водорода, алкила, алкенила, алкинила, перфторалкила, арила или гетероарила;

R₅ выбран из следующих групп i-iv: i) CH₂CH(R₆)CH₂, где R₆ обозначает атом водорода, алкил, алкенил, алкинил, перфторалкил, арил, гетероарил, атом фтора, гидроксил или алкокси; ii) CH₂C(R₆R₇)CH₂, где каждый из R₆ и R₇ независимо обозначает алкил, алкенил, алкинил, перфторалкил, арил или атом фтора, или R₆ и R₇ связаны друг с другом и образуют карбоцикл или гетероцикл; iii) CH₂OCH₂, CH₂C(O)CH₂ или CH₂CH₂; или iv) R₅ обозначает карбоцикл, гетероцикл, арильный или гетероарильный цикл; и

R₈ и R₉ независимо выбраны из атома водорода, алкила, алкенила, алкинила, перфторалкила, алкокси, арила или гетероарила или R₈ и R₉ связаны друг с другом и образуют карбоцикл или гетероцикл.

В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения соединение формулы I представлено формулой II



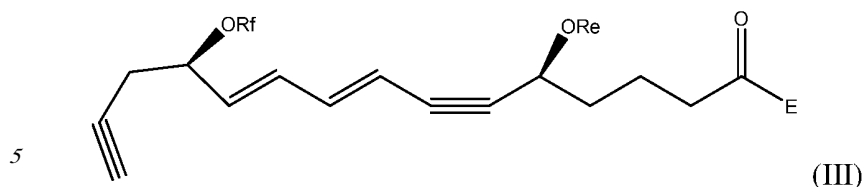
(II)

и его фармацевтически приемлемыми солями, где двойная связь между атомом углерода qq' и атомом углерода rr' имеет цис- или транс-стереохимическую конфигурацию;

двойная связь между атомом углерода ss' и атомом углерода tt' имеет цис- или транс-стереохимическую конфигурацию;

значения Re, Rf, R₅ и E указаны выше.

В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения соединение формулы I или II представлено формулой III



и его фармацевтически приемлемыми солями, где значения Re, Rf и E указаны выше.

В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения предлагается фармацевтический препарат, пригодный для использования для пациентов-людей, который включает эффективное количество любого из приведенных выше соединений (например, соединения по настоящему изобретению, такого как любое из соединений формул I-III) и одно или более фармацевтически приемлемых инертных наполнителей. В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения фармацевтические препараты могут применяться для лечения или предотвращения состояния или заболевания, указанного в данном описании. В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения фармацевтические препараты обладают достаточно низкой пирогенной активностью, чтобы они были пригодны для внутривенного назначения пациентам-людям.

В настоящем изобретении предлагаются также способы лечения или предотвращения метаболизма костной ткани, воспаления слизистой оболочки, сердечно-сосудистого заболевания, воспалительных заболеваний, нарушений обмена веществ, заболеваний глаз, нарушений иммунных функций, заболеваний легких, желудочно-кишечных заболеваний, ревматологических заболеваний, дерматологических заболеваний, неврологических заболеваний, рака, инфекционных заболеваний, дегенеративных заболеваний, геронтологических заболеваний и апоптотических состояний, способы уменьшения, предотвращения или обращения повреждений органов, снижения и/или предотвращения повреждений и/или смерти стволовых клеток, способы повышения сохраняемости и/или выживаемости органов или повышения сохраняемости и/или выживаемости стволовых клеток, как указано в данном описании, которые заключаются во введении соединения по настоящему изобретению.

Подробное описание чертежей

Фигура 1 показывает, что сравнимые концентрации соединения 1003 наблюдаются во внутриглазной жидкости (фигура 1a), стекловидном теле (фигура 1b) и роговице (фигура 1c) при местном введении в глаза кроликам соединений 1001 и 1002.

На фигуре 2 представлены данные по определению уровня дискомфорта для глаз на 28-й день изучения сухости глаз у людей после местного введения носителя или соединения 1001 с дозой А, В или С.

На фигуре 3 представлены данные по определению уровня дискомфорта для глаз на 29-й день (приблизительно через день после последнего воздействия) изучения сухости глаз у людей после местного введения носителя или соединения 1001 с дозой А, В или С.

Фигура 4 показывает ощущение песка в глазах или сухости глаз на 28-й день изучения сухости глаз у людей после местного введения носителя или соединения 1001 с дозой А, В или С.

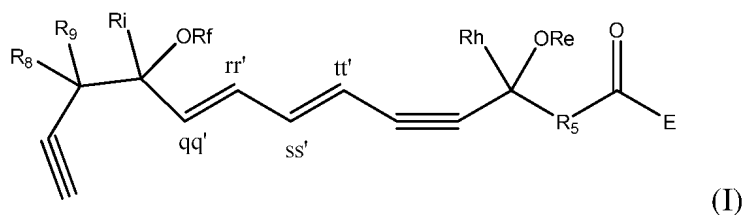
На фигуре 5 представлен ^1H ЯМР спектр соединения 1001 в CDCl_3 .

На фигуре 6 представлен ^1H ЯМР спектр соединения 1002 в CDCl_3 .

На фигуре 7 представлен ^1H ЯМР спектр соединения Z в D_2O .

Подробное описание изобретения

В настоящем изобретении предлагается соединение формулы I



и его фармацевтически приемлемые соли, где двойная связь между атомом углерода qq' и атомом углерода tt' имеет цис- или транс-стереохимическую конфигурацию;

двойная связь между атомом углерода ss' и атомом углерода tt' имеет цис- или транс-стереохимическую конфигурацию;

Re и Rf независимо выбраны из атома водорода, алкила, алкенила, алкинила, арила, гетероарила, ацила (например, алкоксиацила, аминоацила), аминокарбонила, алкоксикарбонила или силильной группы, предпочтительно, из атома водорода, ацила (например, алкоксиацила, аминоацила), аминокарбонила и алкоксикарбонила, наиболее предпочтительно из атома водорода;

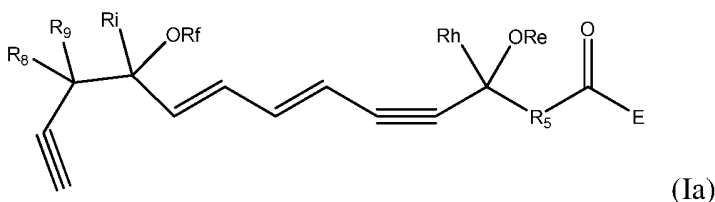
E обозначает разветвленный алкокси, такой как изопропокси, изобутокси, втор-бутокси, трет-бутокси, 3-метилбутокси, 2,2-диметилпропокси или 1,1,2-триметилпропокси, предпочтительно изопропокси;

Rh и Ri независимо выбраны из атома водорода, алкила, алкенила, алкинила, перфторалкила, арила или гетероарила, предпочтительно из атома водорода или алкила, наиболее предпочтительно из атома водорода.

R_5 выбран из следующих групп i-iv: i) $\text{CH}_2\text{CH}(\text{R}_6)\text{CH}_2$, где R_6 обозначает атом водорода, алкил, алкенил, алкинил, перфторалкил, арил, гетероарил, атом фтора, гидроксил или алкокси; ii) $\text{CH}_2\text{C}(\text{R}_6\text{R}_7)\text{CH}_2$, где каждый из R_6 и R_7 независимо обозначает алкил, алкенил, алкинил, перфторалкил, арил или атом фтора, или R_6 и R_7 связаны друг с другом и образуют карбоцикл или гетероцикл; iii) CH_2OCH_2 , $\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{CH}_2$, CH_2 или CH_2CH_2 ; или iv) R_5 обозначает карбоцикл, гетероцикл, арильный или гетероарильный цикл; предпочтительно $(\text{CH}_2)_3$; и

R_8 и R_9 независимо выбраны из атома водорода, алкила, алкенила, алкинила, перфторалкила, алкокси, арила или гетероарила или R_8 и R_9 связаны друг с другом и образуют карбоцикл или гетероцикл, предпочтительно, выбраны из атома водорода и алкила, наиболее предпочтительно, выбраны из атома водорода.

Например, в настоящем изобретении предлагается соединение формулы Ia



и его фармацевтически приемлемые соли, где

Re и Rf независимо выбраны из атома водорода, алкила, алкенила, алкинила, арила, гетероарила, ацила (например, алкоксиацила, аминоацила), аминокарбонила,

алкоксикарбонила или силильной группы, предпочтительно из атома водорода, ацила (например, алкоксиацила, аминокацила), аминокарбонила и алкоксикарбонила, наиболее предпочтительно из атома водорода;

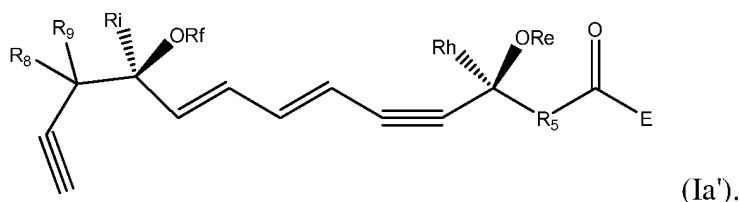
Е обозначает разветвленный алкокси, такой как изопропокси, изобутокси, втор-бутокси, трет-бутокси, 3-метилбутокси, 2,2-диметилпропокси или 1,1,2-триметилпропокси, предпочтительно изопропокси;

Rh и Ri независимо выбраны из атома водорода, алкила, алкенила, алкинила, перфторалкила, арила или гетероарила, предпочтительно, выбраны из атома водорода или алкила, наиболее предпочтительно, выбраны из атома водорода.

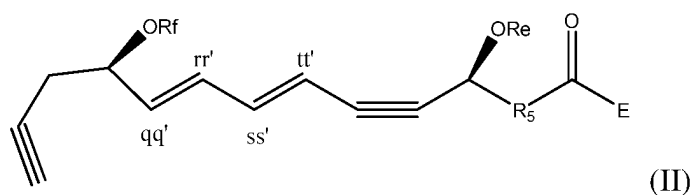
R₅ выбран из следующих групп i-iv: i) CH₂CH(R₆)CH₂, где R₆ обозначает атом водорода, алкил, алкенил, алкинил, перфторалкил, арил, гетероарил, атом фтора, гидроксил или алкокси; ii) CH₂C(R₆R₇)CH₂, где каждый из R₆ и R₇ независимо обозначает алкил, алкенил, алкинил, перфторалкил, арил или атом фтора, или R₆ и R₇ связаны друг с другом и образуют карбоцикл или гетероцикл; iii) CH₂OCH₂, CH₂C(O)CH₂, CH₂ или CH₂CH₂; или iv) R₅ обозначает карбоцикл, гетероцикл, арильный или гетероарильный цикл; предпочтительно (CH₂)₃; и

R₈ и R₉ независимо выбраны из атома водорода, алкила, алкенила, алкинила, перфторалкила, алкокси, арила или гетероарила или R₈ и R₉ связаны друг с другом и образуют карбоцикл или гетероцикл предпочтительно, выбраны из атома водорода и алкила, наиболее предпочтительно, выбраны из атома водорода.

В определенных предпочтительных вариантах формулы Ia стереохимическая конфигурация атомов углерода, несущих заместители -ORf и -ORe, показана в формуле Ia'



В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения соединение формулы I представлено формулой II

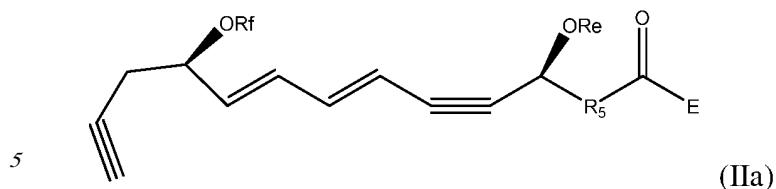


и его фармацевтически приемлемыми солями, где двойная связь между атомом углерода qq' и атомом углерода rr' имеет цис- или транс-стереохимическую конфигурацию;

двойная связь между атомом углерода ss' и атомом углерода tt' имеет цис- или транс-стереохимическую конфигурацию;

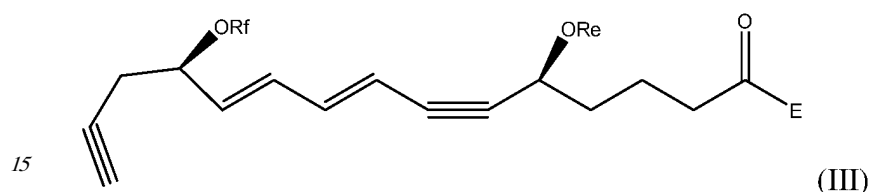
значения Re, Rf, R₅ и E указаны выше.

Например, в настоящем изобретении предлагается соединение формулы IIa



и его фармацевтически приемлемые соли, где значения Re, Rf, R₅ и E указаны выше.

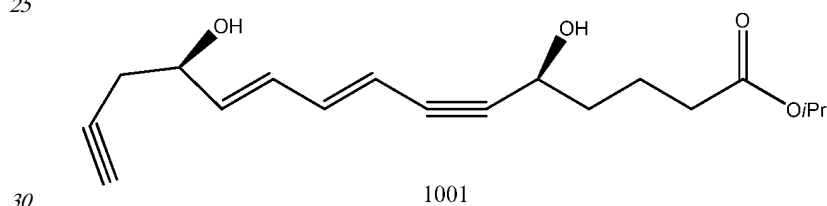
10 В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения соединение формулы I или II представлено формулой III



и его фармацевтически приемлемыми солями, где значения Re, Rf и E указаны выше.

20 В определенных вариантах формул I-III E обозначает O-R, где R обозначает алкильную группу, предпочтительно низшую алкильную группу, которая разветвлена в позиции, где присоединен атом кислорода. Примеры подобных фрагментов R включают -CH(CH₃)₂ (изопропил), -CH(CH₂CH₃)₂, -CH(CH₃)(CH₂CH₃) (втор-бутил) и -C(CH₃)₃ (трет-бутил).

25 Примеры формул I, II и III включают соединение 1001,



и его фармацевтически приемлемые соли.

35 В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения предлагается фармацевтический препарат, пригодный для использования для пациентов-людей, который включает эффективное количество любого из приведенных выше соединений (например, соединения по настоящему изобретению, такого как любое из соединений формул I-III) и один или более фармацевтически приемлемых инертных наполнителей. В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения фармацевтические препараты могут применяться для лечения или предотвращения состояния или заболевания, указанного в данном описании. В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения фармацевтические препараты обладают достаточно низкой пирогенной активностью, чтобы они были пригодны для назначения пациентам-людям.

Соединения, имеющие любую из приведенных выше структур, могут использоваться для приготовления лекарственных средств, предназначенных для лечения любого заболевания или состояния, раскрытого в данном описании.

45 Костный метаболизм

В настоящем изобретении предлагаются способы лечения или предотвращения потери костной массы у пациента, которые включают назначение соединения по настоящему изобретению. В определенных вариантах осуществления настоящего

изобретения заболевания, с которыми связана потеря костной массы, например, включают, однако этим не ограничиваясь, любое одно или более из следующих заболеваний: анкилозирующий спондилит, нефрогенная остеодистрофия (например, у пациентов, которым проводят диализ), остеопороз, вызванный глюкокортикоидом

5 остеопороз, болезнь Педжета, аномально повышенный процесс обновления костной ткани, периодонтит, заболевание периодонта, переломы костей, ревматоидный артрит, остеоартрит, перипростетический остеолит, нарушения остеогенеза, метастатическое заболевание костей, злокачественное развитие гиперкальциемии, множественная миелома, потеря костной массы, связанная с гипогравитацией, гистиоцитоз клеток

10 Лангерганса (ЛНС), потеря костной массы, связанная с нарушением деятельности почечных канальцев, или потеря костной массы, связанная с состоянием, когда пациент прикован к постели.

В настоящем изобретении предлагается способ лечения или предотвращения остеопороза у пациента, который включает назначение соединения по настоящему

15 изобретению. В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения остеопороз представляет собой остеопороз, вызванный приемом лекарственных препаратов. В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения остеопороз, вызванный приемом лекарственных препаратов, представляет собой остеопороз, вызванный глюкокортикоидом.

20 В настоящем изобретении предлагается способ лечения или предотвращения диабетической остеопении у пациента, который включает назначение соединения по настоящему изобретению.

В настоящем изобретении предлагается способ лечения или предотвращения метастатического заболевания костей у пациента, который включает введение

25 соединения по настоящему изобретению. В настоящем изобретении предлагается способ сокращения частоты возникновения метастаза костей у пациента, который включает введение соединения по настоящему изобретению. В настоящем изобретении предлагается также способ замедления возникновения метастаза костей у пациента, который включает введение соединения по настоящему изобретению. В определенных

30 вариантах осуществления настоящего изобретения соединение по настоящему изобретению вводят совместно с проведением химиотерапии или радиотерапии.

В настоящем изобретении предлагается способ лечения или предотвращения периодонтита у пациента, который включает введение соединения по настоящему изобретению.

35 В настоящем изобретении предлагается способ лечения или предотвращения гингивита у пациента, который включает введение соединения по настоящему изобретению.

В настоящем изобретении предлагается способ лечения или предотвращения анкилозирующего спондилита пациента, который включает введение соединения по

40 настоящему изобретению.

В настоящем изобретении предлагается способ лечения или предотвращения нефрогенной остеодистрофии у пациента (например, у пациентов, которым проводят диализ), который включает введение соединения по настоящему изобретению.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения способ лечения или

45 предотвращения потери костной массы может включать введение соединения по настоящему изобретению совместно с дополнительным средством, пригодным для лечения потери костной массы. В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения соединение по настоящему изобретению может назначаться совместно с

такими средствами как бисфосфонат (например, ибандронат, золендронат, ризедронат, этидронат или алендронат), стероид, такой как анаболический стероид (например, тестостерон, хинболон, оксиметолон, нандролон гексилфенилпропионат, оксандролон, тестостерон ундеканат, миболерон, данозол, нандролон деканат, тренболон
 5 циклогексилметилкарбонат, метенолон ацетат, метенолон энантат, местеролон, дигидротестостерон, метандростенолон, нандролон ундеканат, болденон ундециленат, формebolон, тренболон ацетат, флуоксиместерон, нандролон лаурат, дростанолон пропионат, клостебол ацетат, трестолон ацетат, метандриол дипропионат, метилтестостерон, фуразабол, боластерон, норэтандролон, мепитиостан,
 10 тетрагидрогестринон, тренболон энантат и станозолол), эстроген (например, эстрадиол, эстриол, эстрон, эквилин или эквиленин), соединение, обладающее эстрогенной активностью (например, ксеноэстрогены, фитоэстрогены или микоэстрогены), селективный модулятор эстрогенового рецептора (например, ралоксифен), или вводится совместно с гормональным лечением (например, с использованием кальцитонина или
 15 терипаритида). В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения соединение по настоящему изобретению может вводиться совместно с факторами роста или другими терапевтическими средствами, которые оказывают положительный эффект на рост костной или соединительной ткани, такими как остеопротегерин, интерлейкины, ингибиторы ММР, бета-глюканы, антагонисты интегрина, кальцитонин, ингибиторы
 20 протонной помпы, ингибиторы протеазы, инсулиноподобный фактор роста-1, фактор роста тромбоцитов, эпидермальный фактор роста, ингибиторы трансформирующего фактора роста-альфа, трансформирующий фактор роста-бета, костный морфогенетический белок, гормон околощитовидной железы, остеопротегерин, фактор роста фибробластов, витамин D, витронектин, ингибитор активатора плазминогена
 25 или ингибитор протеазы, такой как ингибитор металлопротеазы, или элементами, которые, как известно, оказывают благотворное воздействие на образование костной ткани, такими как кальций, фтор, магний, бор или их комбинации.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения способ лечения или предотвращения метастатического поражения костей может включать введение
 30 соединения по настоящему изобретению совместно с химиотерапевтическим средством. Химиотерапевтические средства, которые могут вводиться совместно с соединениями по настоящему изобретению, включают аминоклетимид, амсакрин, анастрозол, аспарагиназу, БЦЖ, бикалутамид, блеомицин, бусерелин, бусульфид, кампотecin, капецитабин, карбоплатин, кармустин, хлорамбуцил, цисплатин, кладрибин, клодронат,
 35 колхицин, циклофосфамид, ципротерон, цитарабин, дакарбазин, дактиномицин, даунорубицин, диэнострол, диэтилстилбестрол, доцетаксел, доксорубицин, эпирубицин, эстрадиол, эстрамустин, этопозид, экземестан, филграстим, флударабин, флуорокортизон, фторурацил, флуоксиместерон, флутамид, гемцитабин, генистеин, госерелин, гидроксимочевину, идарубицин, ифосфамид, иматиниб, интерферон,
 40 иринотекан, иронотекан, летрозол, лейковорин, лейпролид, левамизол, ломустин, мехлоретамин, медроксипрогестерон, мегестрол, мелфалан, меркаптопурин, месну, метотрексат, митомицин, митотан, митоксантрон, нилутамид, нокадазол, октреотид, оксалиплатин, паклитаксел, памидронат, пентостатин, пликамицин, порфирин, прокарбазин, ралтитрексед, ритуксимаб, стрептозоцин, сурамин, тамоксифен,
 45 темозоломид, тенипозид, тестостерон, тиогуанин, тиотепу, дихлорид титаноцена, топотекан, трастузумаб, третиноин, винбластин, винкристин, виндезин и винорелбин.

Для лечения рака было разработано множество комбинированных методов лечения. В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения соединения по

настоящему изобретению могут вводиться вместе с комбинированной терапией. Примеры комбинированных методов лечения, совместно с которыми могут вводиться соединения по настоящему изобретению, включены в таблицу 1.

5	Таблица 1 Примеры комбинированной терапии для лечения рака	
	Наименование	Терапевтические средства
10	ABV	доксорубицин, блеомицин, винбластин
	ABVD	доксорубицин, блеомицин, винбластин, дакарбазин
	AC (рак молочной железы)	доксорубицин, циклофосфамид
	AC (саркома)	доксорубицин, цисплатин
	AC (нейробластома)	циклофосфамид, доксорубицин
	ACE	циклофосфамид, доксорубицин, этопозид
	Ace	циклофосфамид, доксорубицин
	AD	доксорубицин, дакарбазин
	AP	доксорубицин, цисплатин
	ARAC-DNR	цитарабин, даунорубицин
15	B-CAVe	блеомицин, ломустин, доксорубицин, винбластин
	BCVPP	кармустин, циклофосфамид, винбластин, прокарбазин, преднизон
	BEACOPP	блеомицин, этопозид, доксорубицин, циклофосфамид, винкристин, прокарбазин, преднизон, филграстим
	BER	блеомицин, этопозид, цисплатин
20	BIP	блеомицин, цисплатин, ифосфамид, месна
	BOMP	блеомицин, винкристин, цисплатин, митомицин
	CA	цитарабин, аспарагиназа
	CABO	цисплатин, метотрексат, блеомицин, винкристин
	CAF	циклофосфамид, доксорубицин, фторурацил
	CAL-G	циклофосфамид, даунорубицин, винкристин, преднизон, аспарагиназа
25	CAMP	циклофосфамид, доксорубицин, метотрексат, прокарбазин
	CAP	циклофосфамид, доксорубицин, цисплатин
	CaT	карбоплатин, паклитаксел
	CAV	циклофосфамид, доксорубицин, винкристин
	CAVE ADD	CAV и этопозид
	CA-VP16	циклофосфамид, доксорубицин, этопозид
30	CC	циклофосфамид, карбоплатин
	CDDP/VP-16	цисплатин, этопозид
	CEF	циклофосфамид, эпирубицин, фторурацил
	CEPP(B)	циклофосфамид, этопозид, преднизон с блеомицином или без блеомицина
	CEV	циклофосфамид, этопозид, винкристин
	CF	цисплатин, фторурацил или карбоплатин фторурацил
35	CHAP	циклофосфамид или циклофосфамид, алтретамин, доксорубицин, цисплатин
40	ChIVPP	хлорамбуцил, винбластин, прокарбазин, преднизон
	CHOP	циклофосфамид, доксорубицин, винкристин, преднизон
	CHOP-BLEO	добавление блеомицина к CHOP
	CISCA	циклофосфамид, доксорубицин, цисплатин
	CLD-BOMP	блеомицин, цисплатин, винкристин, митомицин
	CMF	метотрексат, фторурацил, циклофосфамид
	CMFP	циклофосфамид, метотрексат, фторурацил, преднизон
	CMFVP	циклофосфамид, метотрексат, фторурацил, винкристин, преднизон
	CMV	цисплатин, метотрексат, винбластин
	CNF	циклофосфамид, митоксантрон, фторурацил
45	CNOP	циклофосфамид, митоксантрон, винкристин, преднизон
	COB	цисплатин, винкристин, блеомицин
	CODE	цисплатин, винкристин, доксорубицин, этопозид
	COMLA	циклофосфамид, винкристин, метотрексат, лейковорин, цитарабин
	COMP	циклофосфамид, винкристин, метотрексат, преднизон

	Схема лечения Купера	циклофосфамид, метотрексат, фторурацил, винкристин, преднизон
5	COP	циклофосфамид, винкристин, преднизон
	COPE	циклофосфамид, винкристин, цисплатин, этопозид
	COPP	циклофосфамид, винкристин, прокарбазин, преднизон
	CP (хронический лимфолейкоз)	хлорамбуцил, преднизон
	CP (рак яичников)	циклофосфамид, цисплатин
10	CT	цисплатин, паклитаксел
	CVD	цисплатин, винбластин, дакарбазин
	CVI	карбоплатин, этопозид, ифосфамид, месна
	CVP	циклофосфамид, винкристин, преднизон
	CVPP	ломустин, прокарбазин, преднизон
15	CYVADIC	циклофосфамид, винкристин, доксорубин, дакарбазин
	DA	даунорубин, цитарабин
	DAT	даунорубин, цитарабин, тиогуанин
	DAV	даунорубин, цитарабин, этопозид
	DCT	даунорубин, цитарабин, тиогуанин
	DHAP	цисплатин, цитарабин, дексаметазон
	DI	доксорубин, ифосфамид
	DTIC/тамоксифен	дакарбазин, тамоксифен
	DVP	даунорубин, винкристин, преднизон
	EAP	этопозид, доксорубин, цисплатин
20	EC	этопозид, карбоплатин
	EFP	этопозид, фторурацил, цисплатин
25	ELF	этопозид, лейковорин, фторурацил
	EMA 86	митоксантрон, этопозид, цитарабин
	EP	этопозид, цисплатин
	EVA	этопозид, винбластин
	FAC	фторурацил, доксорубин, циклофосфамид
	FAM	фторурацил, доксорубин, митомицин
	FAMTX	метотрексат, лейковорин, доксорубин
	FAP	фторурацил, доксорубин, цисплатин
	F-CL	фторурацил, лейковорин
	FEC	фторурацил, циклофосфамид, эпирубин
30	FED	фторурацил, этопозид, цисплатин
	FL	флутамид, лейпролид
	FZ	флутамид, имплантат гoserелина ацетата
	HDMTX	метотрексат, лейковорин
	Hexa-CAF	алтретамин, циклофосфамид, метотрексат, фторурацил
35	ICE-T	ифосфамид, карбоплатин, этопозид, паклитаксел, месна
	IDMTX/6-MP	метотрексат, меркаптопурин, лейковорин
	IE	ифосфамид, этопозид, месна
	IfoVP	ифосфамид, этопозид, месна
	IPA	ифосфамид, цисплатин, доксорубин
40	M-2	винкристин, кармустин, циклофосфамид, преднизон, мелфалан
	MAC-III	метотрексат, лейковорин, дактиномицин, циклофосфамид
45	MACC	метотрексат, доксорубин, циклофосфамид, ломустин
	MACOP-B	метотрексат, лейковорин, доксорубин, циклофосфамид, винкристин, блеомицин, преднизон
	MAID	месна, доксорубин, ифосфамид, дакарбазин
	m-BACOD	блеомицин, доксорубин, циклофосфамид, винкристин, дексаметазон, метотрексат, лейковорин
	MBC	метотрексат, блеомицин, цисплатин
	MC	митоксантрон, цитарабин
	MF	метотрексат, фторурацил, лейковорин
	MICE	ифосфамид, карбоплатин, этопозид, месна
	MINE	месна, ифосфамид, митоксантрон, этопозид

5	mini-BEAM	кармустин, этопозид, цитарабин, мелфалан
	MOBP	блеомицин, винкристин, цисплатин, митомицин
	MOP	мехлорэтанамин, винкристин, прокарбазин
	MOPP	мехлорэтанамин, винкристин, прокарбазин, преднизон
	MOPP/ABV	мехлорэтанамин, винкристин, прокарбазин, преднизон, доксорубицин, блеомицин, винбластин
	MP (множественная миелома)	мелфалан, преднизон
10	MP (рак предстательной железы)	митоксантрон, преднизон
	MTX/6-MO	метотрексат, меркаптопурин
	MTX/6-MP/VP	метотрексат, меркаптопурин, винкристин, преднизон
	MTX-CCDPAdt	метотрексат, лейковорин, цисплатин, доксорубицин
	MV (рак молочной железы)	митомицин, винбластин
	MV (острый миелоцитарный лейкоз)	митоксантрон, этопозид
15	M-VAC метотрексат	винбластин, доксорубицин, цисплатин
	MVP митомицин	винбластин, цисплатин
	MVPP	мехлорэтанамин, винбластин, прокарбазин, преднизон
	NFL	митоксантрон, фторурацил, лейковорин
	NOVP	митоксантрон, винбластин, винкристин
	OPA	винкристин, преднизон, доксорубицин
20	OPPA	добавление прокарбазина к OPA
	PAC	цисплатин, доксорубицин
	PAC-I	цисплатин, доксорубицин, циклофосфамид
	PA-CI	цисплатин, доксорубицин
	PC	паклитаксел, карбоплатин или паклитаксел, цисплатин
25	PCV	ломустин, прокарбазин, винкристин
	PE	паклитаксел, эстрамустин
	PFL	цисплатин, фторурацил, лейковорин
	POC	преднизон, винкристин, ломустин
	ProMACE	преднизон, метотрексат, лейковорин, доксорубицин, циклофосфамид, этопозид
	ProMACE/cytaBOM	преднизон, доксорубицин, циклофосфамид, этопозид, цитарабин, блеомицин, винкристин, метотрексат, лейковорин, котримоксазол
30	PRoMACE/MOPP	преднизон, доксорубицин, циклофосфамид, этопозид, мехлорэтанамин, винкристин, прокарбазин, метотрексат, лейковорин
	Pt/VM	цисплатин, тенипозид
	PVA	преднизон, винкристин, аспарагиназа
	PVB	цисплатин, винбластин, блеомицин
	PVDA	преднизон, винкристин, даунорубицин, аспарагиназа
	SMF	стрептозоцин, митомицин, фторурацил
35	TAD	мехлорэтанамин, доксорубицин, винбластин, винкристин, блеомицин, этопозид, преднизон
	TCF	паклитаксел, цисплатин, фторурацил
	TIP	паклитаксел, ифосфамид, месна, цисплатин
	TTT	метотрексат, цитарабин, гидрокортизон
	Topo/CTX	циклофосфамид, топотекан, месна
40	VAB-6	циклофосфамид, дактиномицин, винбластин, цисплатин, блеомицин
	VAC	винкристин, дактиномицин, циклофосфамид
	VACAdt	винкристин, циклофосфамид, доксорубицин, дактиномицин, винкристин
	VAD	винкристин, доксорубицин, дексаметазон
	VATH	винбластин, доксорубицин, тиотепа, флуоксиместерон
	VBAP	винкристин, кармустин, доксорубицин, преднизон
45	VBCMP	винкристин, кармустин, мелфалан, циклофосфамид, преднизон
	VC	винорелбин, цисплатин
	VCAP	винкристин, циклофосфамид, доксорубицин, преднизон
	VD	винорелбин, доксорубицин
	VelP	винбластин, цисплатин, ифосфамид, месна
	VIP	этопозид, цисплатин, ифосфамид, месна
	VM	митомицин, винбластин

VMCP	винкристин, мелфалан, циклофосфамид, преднизон
VP	этопозид, цисплатин
V-TAD	этопозид, тиогуанин, даунорубин, цитарабин
5+2	цитарабин, даунорубин, митоксантрон
5 7+3	цитарабин с даунорубином/ или идарубином, или митоксантроном
“8 в 1”	метилпреднизолон, винкристин, ломустин, прокарбазин, гидроксимочевина, цисплатин, цитарабин, дакарбазин

В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения соединение по настоящему изобретению может вводиться совместно с нехимическими методами лечения рака. В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения соединение по настоящему изобретению может вводиться совместно с радиотерапией. В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения соединение по настоящему изобретению может вводиться одновременно с хирургией, с термоабляцией, фокусированной ультразвуковой терапией или с криотерапией.

В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения различные соединения по настоящему изобретению могут вводиться совместно с одним или более другими соединениями по настоящему изобретению. Кроме того, подобные комбинации могут совместно вводиться с другими терапевтическими средствами, такими как другие средства, пригодные для лечения нарушений обмена веществ в костях, такие как указанные выше агенты.

В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения предлагается набор реагентов, который включает а) одну или более однократных лекарственных форм соединения по настоящему изобретению; б) одну или более однократных лекарственных форм химиотерапевтического средства, указанного выше; и с) инструкции, касающиеся введения соединения по настоящему изобретению и химиотерапевтического средства.

В настоящем изобретении предлагается набор реагентов, который содержит

а) фармацевтическую композицию (например, одну или более однократных лекарственных форм), включающую соединение по настоящему изобретению; и

б) инструкции, касающиеся введения фармацевтической композиции, например, с целью лечения или предотвращения любого из рассмотренных выше состояний, в частности, потери костной массы.

В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения набор реагентов дополнительно включает инструкции, касающиеся введения фармацевтической композиции, которая содержит соединение по настоящему изобретению совместно со средством, пригодным для лечения или предотвращения потери костной массы (например, бисфосфонатом), как указано выше. В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения набор реагентов дополнительно включает вторую фармацевтическую композицию (например, в виде одной или более однократных лекарственных форм), которая содержит средство, пригодное для лечения или предотвращения потери костной массы (например, бисфосфонат), как указано выше.

В настоящем изобретении предлагается набор реагентов, который содержит

а) фармацевтическую композицию (например, одну или более однократных лекарственных форм), включающую соединение по настоящему изобретению; и

б) инструкции, касающиеся введения фармацевтической композиции, с целью лечения или предотвращения развития остеопороза, лечения или предотвращения развития периодонтита, лечения или предотвращения развития метастатического поражения костей, уменьшения частоты возникновения костного метастаза или задержки начала

костного метастаза.

В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения указанный набор реагентов дополнительно содержит инструкции, касающиеся введения фармацевтической композиции, включающей соединение по настоящему изобретению, вместе с химиотерапевтическим средством, указанным выше. В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения указанный набор реагентов дополнительно содержит вторую фармацевтическую композицию (например, в виде одной или нескольких однократных лекарственных форм), включающую химиотерапевтическое средство, указанное выше.

В настоящем изобретении предлагается набор реагентов, который содержит а) первую фармацевтическую композицию (например, одну или более однократных лекарственных форм), включающую средство, пригодное для лечения или предотвращения потери костной массы (например, бисфосфонат), как указано выше; и

б) инструкции, касающиеся введения первой фармацевтической композиции и второй фармацевтической композиции, включающей соединение по настоящему изобретению, с целью лечения или предотвращения потери костной массы, лечения или предотвращения развития остеопороза, лечения или предотвращения развития периодонтита, лечения или предотвращения развития метастатического поражения костей, уменьшения частоты возникновения костного метастаза или задержки начала костного метастаза.

В настоящем изобретении предлагается набор реагентов, который содержит

а) первую фармацевтическую композицию (например, одну или более однократных лекарственных форм), включающую химиотерапевтическое средство, указанное выше; и

б) инструкции, касающиеся введения первой фармацевтической композиции с соединением по настоящему изобретению, с целью лечения или предотвращения потери костной массы, лечения или предотвращения развития остеопороза, лечения или предотвращения развития периодонтита, лечения или предотвращения развития метастатического поражения костей, уменьшения частоты возникновения костного метастаза или задержки начала костного метастаза.

Воспаление слизистой оболочки

В настоящем изобретении предлагается способ лечения или предотвращения воспаления слизистой оболочки, включающий введение соединения по настоящему изобретению. Термин «воспаление слизистой оболочки» в данном описании относится к поражению слизистой оболочки, вызванному или связанному с использованием радиации или лекарственных препаратов (химиотерапией) при лечении рака и родственных заболеваний. Воспаление слизистой оболочки обычно проявляется в виде образования язв, некроза ткани и атрофии слизистых оболочек в любом месте вдоль пищеварительного тракта, от ротового отверстия до заднего прохода. Например, способы по настоящему изобретению могут применяться для лечения язвообразований и некроза тканей, связанных с радиотерапией и/или химиотерапией.

В настоящем изобретении предлагается способ предотвращения развития воспаления слизистой оболочки, вызванного химиотерапией или радиотерапией, который включает введение соединения по настоящему изобретению. В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения соединение по настоящему изобретению назначают совместно с химиотерапией или радиотерапией.

В настоящем изобретении предлагается способ повышения уровня выживаемости

путем снижения частоты возникновения воспаления слизистой оболочки, вызванного терапией, который включает введение соединения по настоящему изобретению. Как ожидается, уровень опасного для жизни тяжелого воспаления слизистой оболочки, соответствующего 4-й степени по шкале ВОЗ, будет снижен от среднего уровня 60% для не получающих лечение пациентов до 20% или меньше у получающих лечение пациентов.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения способ лечения или предотвращения воспаления слизистой оболочки может включать введение соединения по настоящему изобретению совместно с дополнительным средством, пригодным для лечения воспаления слизистой оболочки. В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения соединение по настоящему изобретению может вводиться вместе с бактерицидным агентом. В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения соединение по настоящему изобретению может вводиться вместе с фактором роста. В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения соединение по настоящему изобретению может вводиться вместе с агентом, который ингибирует синтез церамида, агентом, который блокирует активность церамида, или агентом, который разлагает церамид.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения способ лечения или предотвращения воспаления слизистой оболочки может включать введение соединения по настоящему изобретению совместно с химиотерапевтическим средством. Химиотерапевтические средства, которые могут вводиться совместно с соединениями по настоящему изобретению, включают любое подходящее химиотерапевтическое средство или комбинированную терапию, как указано выше.

В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения различные соединения по настоящему изобретению могут вводиться совместно с одним или более другими соединениями по настоящему изобретению. Кроме того, подобные комбинации могут совместно вводиться с другими терапевтическими средствами, такими как другие средства, пригодные для лечения и предотвращения воспаления слизистой оболочки, такие, как указанные выше агенты.

В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения предлагается набор реагентов, который включает а) одну или более однократных лекарственных форм соединения по настоящему изобретению; б) одну или более однократных лекарственных форм химиотерапевтического средства, указанного выше; и с) инструкции, касающиеся введения соединения по настоящему изобретению и химиотерапевтического средства.

В настоящем изобретении предлагается набор реагентов, который содержит а) фармацевтическую композицию (например, одну или более однократных лекарственных форм), включающую соединение по настоящему изобретению; и

б) инструкции, касающиеся введения фармацевтической композиции, например, с целью лечения или предотвращения воспаления слизистой оболочки, предотвращения развития воспаления слизистой оболочки, вызываемого химиотерапией или радиотерапией, или с целью повышения уровня выживаемости путем уменьшения частоты возникновения воспаления слизистой оболочки, вызванного терапией.

В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения набор реагентов дополнительно включает инструкции, касающиеся введения фармацевтической композиции, которая содержит соединение по настоящему изобретению, совместно со средством, пригодным для лечения или предотвращения воспаления слизистой оболочки (например, с бактерицидным средством, фактором роста, агентом, который ингибирует

синтез церамида, агентом, который блокирует активность церамида, или агентом, который разлагает церамид), как указано выше. В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения набор реагентов дополнительно включает вторую фармацевтическую композицию (например, в виде одной или более однократных лекарственных форм), которая содержит средство, пригодное для лечения воспаления слизистой оболочки (например, бактерицидное средство, фактор роста, агент, который ингибирует синтез церамида, агент, который блокирует активность церамида, или агент, который разлагает церамид), как указано выше.

В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения указанный набор реагентов дополнительно содержит инструкции, касающиеся введения фармацевтической композиции, включающей соединение по настоящему изобретению вместе с химиотерапевтическим средством, как указано выше. В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения указанный набор реагентов дополнительно содержит вторую фармацевтическую композицию (например, в виде одной или нескольких однократных лекарственных форм), включающую химиотерапевтическое средство, указанное выше.

В настоящем изобретении предлагается набор реагентов, который содержит

а) первую фармацевтическую композицию (например, одну или более однократных лекарственных форм), включающую средство, пригодное для лечения или предотвращения воспаления слизистой оболочки (например, бактерицидное средство, фактор роста, агент, который ингибирует синтез церамида, агент, который блокирует активность церамида, или агент, который разлагает церамид), как указано выше; и

б) инструкции по введению первой фармацевтической композиции с соединением по настоящему изобретению, например, с целью лечения или предотвращения воспаления слизистой оболочки, предотвращения развития воспаления слизистой оболочки, вызываемого химиотерапией или радиотерапией, или с целью повышения уровня выживаемости путем уменьшения частоты возникновения воспаления слизистой оболочки, вызванного терапией.

В настоящем изобретении предлагается набор реагентов, который содержит

а) первую фармацевтическую композицию (например, одну или более однократных лекарственных форм), включающую химиотерапевтическое средство, как указано выше; и

б) инструкции, касающиеся введения первой фармацевтической композиции с соединением по настоящему изобретению, например, с целью лечения или предотвращения воспаления слизистой оболочки, предотвращения развития воспаления слизистой оболочки, вызываемого химиотерапией или радиотерапией, или повышения уровня выживаемости путем уменьшения частоты возникновения воспаления слизистой оболочки, вызванного терапией.

Сердечно-сосудистое заболевание

В настоящем изобретении предлагается способ лечения или предотвращения сердечно-сосудистого заболевания у пациента, который включает введение указанному пациенту соединения по настоящему изобретению. В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения способ включает необязательное совместное введение статина.

Сердечно-сосудистое заболевание относится к одному или нескольким болезненным состояниям сердечно-сосудистой системы (включая сердце). Заболевания сердечно-сосудистой системы и болезни зависимых органов включают, например, однако этим не ограничиваясь, любое или несколько из следующих заболеваний:

нарушения деятельности сердечной мышцы (кардиомиопатия или миокардит), такие

как идиопатическая кардиомиопатия, метаболическая кардиомиопатия, которая включает диабетическую кардиомиопатию, алкогольную кардиомиопатию, кардиомиопатию, обусловленную действием лекарственного средства, ишемическую кардиомиопатию и гипертензивную кардиомиопатию;

- 5 атероматозные заболевания главных кровеносных сосудов (макрососудистые заболевания), таких как аорта, коронарные артерии, сонные артерии, мозговые артерии, почечные артерии, подвздошные артерии, бедренные артерии и подколенные артерии; токсические, вызываемые лекарственными средствами и метаболические (включая, однако этим не ограничиваясь, гипертензивные и/или диабетические) расстройства
- 10 малых кровеносных сосудов (микрососудистые заболевания), таких как артериолы сетчатки глаза, клубочковые артериолы, сосудисто-нервные пучки, артериолы сердца и связанные с ними капиллярные русла глаза, почки, сердца и центральной и периферической нервных систем; и

- 15 связанные с разрывом атероматозных бляшек поражения главных кровеносных сосудов, таких как аорта, коронарные артерии, сонные артерии, мозговые артерии, почечные артерии, подвздошные артерии, бедренные артерии и подколенные артерии.

- Наконец, другие расстройства, которые можно лечить с помощью соединений по настоящему изобретению, включают рестеноз, например, после проведения хирургической операции на коронарных сосудах, и расстройства, связанные с
- 20 аномальным уровнем холестерина высокой плотности и низкой плотности.

- В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения предлагаются способы лечения заболеваний сосудов или сосудистых расстройств. В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения сосудистое расстройство может включать любое заболевание сосудов и сосудистое расстройство, которое включает
- 25 аутоиммунный компонент, например, компонент, вызванный аутоиммунным ответом. Примеры сосудистых расстройств включают одно или более таких расстройств как болезнь и феномен Рейно, передний увеит, васкулит, облитерирующее заболевание сосудов, образование атеромы, артериосклероз, артериит (например, артериит Такаюсу, височный артериит/гигантоклеточный артериит), гиперплазия миоинтимы (естественного
- 30 происхождения или после проведения пластической операции на сосудах), воспалительное и аутоиммунное утолщение интимы и/или мышечного слоя кровеносных сосудов, воспалительные поражения кровеносных сосудов, атеросклеротические болезни сердца, реперфузионное повреждение, нарушения сердечной проводимости, миокардит и инфаркт миокарда.

- 35 В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения предлагается способ лечения или предотвращения сердечного приступа или инфаркта миокарда или аритмии у пациента, который включает введение указанному пациенту соединения по настоящему изобретению. В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения предлагается способ предотвращения смерти сердца у пациента, который
- 40 включает назначение указанному пациенту соединения по настоящему изобретению. В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения указанный способ включает необязательное совместное введение со статином.

- Соединения по настоящему изобретению способны устранять воспаление. Как полагают, ряд аспектов сердечно-сосудистого заболевания, в частности образование
- 45 атеросклеротических бляшек на стенках сосудов, тесно связан с воспалением. В настоящее время считается, что серологические маркерные гены воспаления, такие как CRP, могут столь же успешно использоваться для прогнозирования риска возникновения сердечно-сосудистого заболевания, как и повышенные уровни LDL. Таким образом,

соединения по настоящему изобретению пригодны для лечения или предотвращения сердечно-сосудистого заболевания. В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения соединения по настоящему изобретению пригодны для лечения или предотвращения воспаления артерий и/или атеросклероза.

5 Другой механизм, посредством которого соединения по настоящему изобретению могут быть эффективны при лечении или предотвращении сердечно-сосудистого заболевания, заключается в подавлении структурных и функциональных изменений в HDL, которые являются немедленным проявлением ответной реакции при острой фазе, наблюдаемой при сердечно-сосудистом заболевании с активным образованием
10 атеросклеротических бляшек на стенках сосудов. Так, соединения по настоящему изобретению могут увеличить уровни HDL (или предотвратить уменьшение уровней HDL) или восстанавливать способность HDL связывать LDL. Это может привести к более низкому и лучшему отношению LDL/HDL в сыворотке.

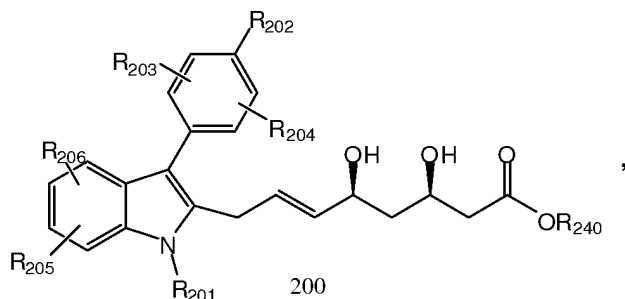
Помимо увеличения уровней HDL, статины демонстрируют также
15 противовоспалительную активность, которая стимулирует их способность снижать риск возникновения сердечно-сосудистого заболевания и лечить сердечно-сосудистое заболевание. Однако полный противовоспалительный потенциал статинов невозможно использовать в клинических условиях в виде монотерапии, вследствие необходимости применять большие дозы, что может привести к повышенному уровню и тяжести
20 ограничивающих лечение неблагоприятных побочных эффектов, в частности, токсического воздействия на печень.

К счастью, и неожиданно лечение или предотвращение сердечно-сосудистого заболевания с помощью комбинации статина и соединения по настоящему изобретению приводит к взаимному усилению как противовоспалительных свойств обоих классов
25 соединений, так и к их способности увеличивать уровни HDL в сыворотке, позволяя при этом избежать рисков, связанных с большими дозами при использовании одного лишь статина.

В способах по настоящему изобретению, когда соединение по настоящему изобретению вводят совместно со статином (например, ингибитором HMG-CoA-
30 редуктазы), статин может быть выбран из любого статина, известного из области техники. Статины, пригодные для указанного совместного введения, включают, однако этим не ограничиваясь, мевастатин ((2S)-2-метилбутановой кислоты (1S,7S,8S,8aR)-1,2,3,7,8,8a-гексагидро-7-метил-8-[2-[(2R,4R)-тетрагидро-4-гидрокси-6-оксо-2H-пиран-2-ил]этил]-1-нафталиниловый эфир), аторвастатин ((βR,δR)-2-(4-фторфенил)-β,δ-
35 дигидрокси-5-(1-метилэфир)-3-фенил-4-[(фениламино)карбонил]-1H-пиррол-1-гептановая кислота), флувастатин ((3R,5S,6E)-rel-7-[3-(4-фторфенил)-1-(1-метилэтил)-1H-индол-2-ил]-3,5-дигидрокси-6-гептеновая кислота), ловастатин (2(S)-2-метилбутановой кислоты (1S,3R,7S,8S,8aR)-1,2,3,7,8,8a-гексагидро-3,7-диметил-8-[2-[(2R,4R)-тетрагидро-4-гидрокси-6-оксо-2H-пиран-2-ил]этил]-1-нафталиниловый эфир), правастатин (
40 (βR,δR,1S,2S,6S,8S,8aR)-1,2,6,7,8,8a-гексагидро-β,β,6-тригидрокси-2-метил-8-[(2S)-2-метил-1-оксобутоксид]-1-нафталингептановая кислота), симвастатин (2,2-диметилбутановой кислоты (1S,3R,7S,8S,8aR)-1,2,3,7,8,8a-гексагидро-3,7-диметил-8-[2-[(2R,4R)-тетрагидро-4-гидрокси-6-оксо-2H-пиран-2-ил]этил]-1-нафталиниловый эфир), розувастатин ((3R,5S,6E)-7-[4-(4-фторфенил)-6-(1-метилэтил)-2-[метил(метилсульфонил)амино]-5-пиридирил]-3,5-дигидрокси-6-гептеновая кислота), эптастатин, питавастатин ((3R,5S,6E)-7-[2-циклопропил-4-(4-фторфенил)-3-хинолинил]-3,5-дигидрокси-6-гептеновая кислота), церивастатин ((3R,5S,6E)-7-[4-(4-фторфенил)-5-(метоксиметил)-2,6-бис(1-метилэтил)-3-пиридирил]-3,5-дигидрокси-6-гептеновая кислота), беривастатин ((R*,S*-

(Е)-7-(4-(4-фторфенил)спиро(2Н-1-бензопиран-2,1'-циклопентан)-3-ил)-3,5-дигидроксиэтиловый эфир), далвастатин ((4R,6S)-rel-6-[(1E)-2-[2-(4-фтор-3-метилфенил)-4,4,6,6-тетраметил-1-циклогексен-1-ил]этинил]тетрагидро-4-гидрокси-2Н-пиран-2-он), гленвастатин ((4R,6S)-6-[(1E)-2-[4-(4-фторфенил)-2-(1-метилэтил)-6-фенил-3-пиридирил]этинил]тетрагидро-4-гидрокси-2Н-пиран-2-он), RP 61969 ([2S-[2a(E),4β]]-4-(4-фторфенил)-2-(1-метилэтил)-3-[2-(тетрагидро-4-гидрокси-6-оксо-2Н-пиран-2-ил)этинил]-1-(2Н)-изохинолинон), SDZ-265859, BMS-180431 ((3R,5S,6E)-rel-9,9-бис(4-фторфенил)-3,5-дигидрокси-8-(1-метил-1Н-тетразол-5-ил)-6,8-нонадиеновая кислота), CP-83101 ((3R,5S,6E)-rel-3,5-дигидрокси-9,9-дифенил-6,8-нонадиеновой кислоты метиловый эфир), дигидромевинолин ((2S)-2-метилбутановой кислоты (1S,3S,4aR,7S,8S,8aS)-1,2,3,4,4a,7,8,8a-октагидро-3,7-диметил-8-[2-[(2R,4R)-тетрагидро-4-гидрокси-6-оксо-2Н-пиран-2-ил]этил]-1-нафталиниловый эфир) и L-669262 (2,2-диметилбутановой кислоты (1S,7R,8R,8aR)-1,2,6,7,8,8a-гексагидро-3,7-диметил-6-оксо-8-[2-[(2R,4R)-тетрагидро-4-гидрокси-6-оксо-2Н-пиран-2-ил]этил]-1-нафталиниловый эфир).

Например, статины, пригодные для использования в способах по настоящему изобретению, включают статины формулы 200:



где

R₂₀₁ выбран из алкила, алкенила, алкинила, циклоалкила или аралкила;

R₂₀₂, R₂₀₃ и R₂₀₄ независимо выбраны из атома водорода, атома галогена, алкила, алкенила или алкинила;

R₂₀₅ и R₂₀₆ независимо выбраны из атома водорода, атома галогена, алкила, алкенила, алкинила, циклоалкила, аралкила, алкокси или аралкокси; и

R₂₄₀ выбран из атома водорода, R₂₄₁ или M;

R₂₄₁ обозначает физиологически приемлемую и способную гидролизоваться сложноэфирную группу; и

M обозначает фармацевтически приемлемый катион;

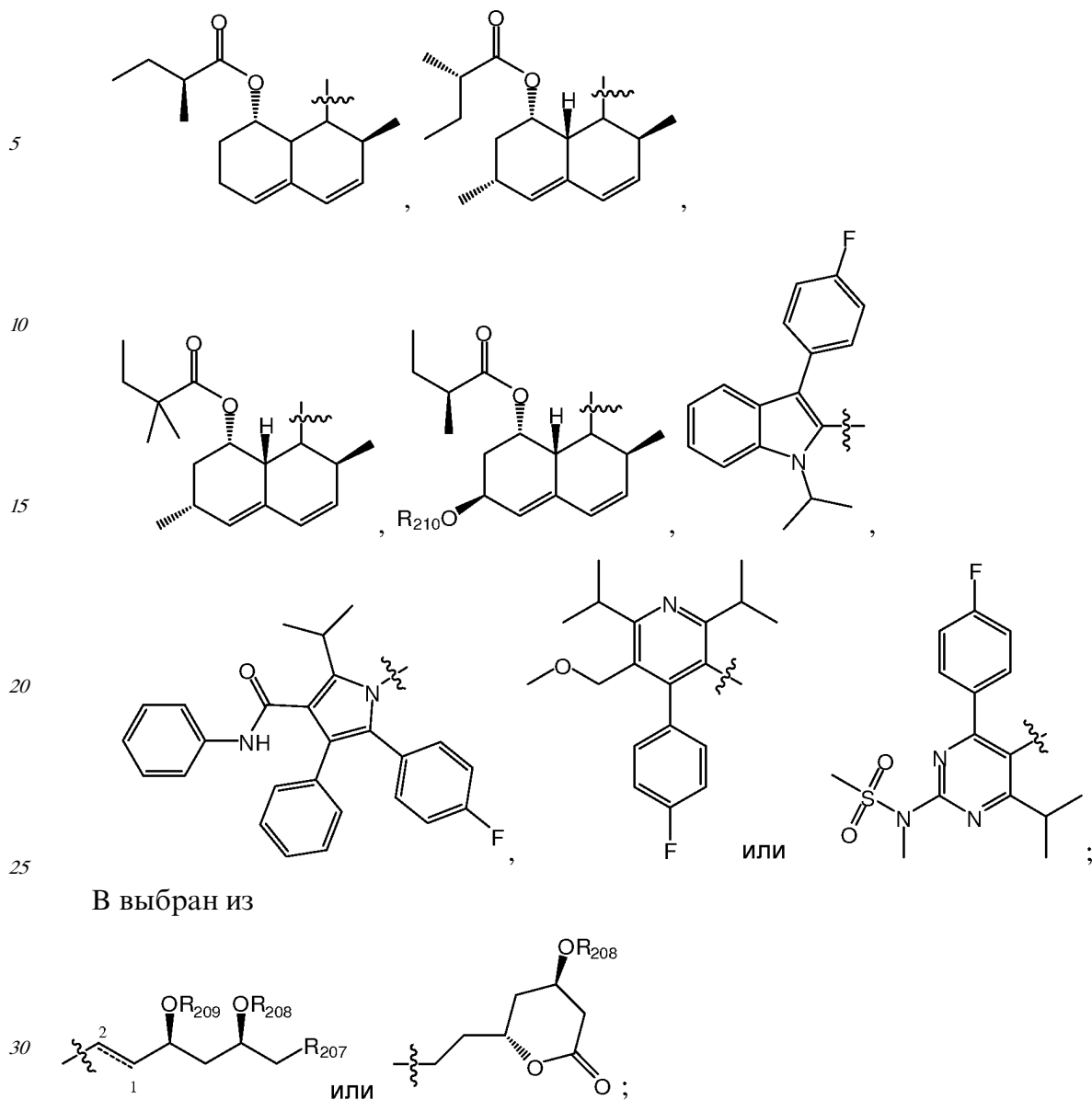
или их энантиомеры, или их соли, или их гидраты.

Другие статины, пригодные для использования в способах по настоящему изобретению, включают статины формулы 201:

A-B

где

A выбран из



C1 и C2 соединены простой или двойной связью;

R₂₀₇ выбран из CO₂R₂₁₅, CONR₂₁₁R₂₁₂ или CH₂OR₂₁₃, или R₂₀₇ и R₂₀₉ могут образовывать лактон;

R₂₁₅ выбран из H или фрагмента катионной соли, или CO₂R₂₁₅ образует фрагмент фармацевтически приемлемого сложного эфира;

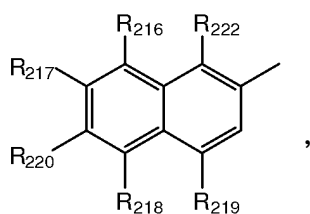
R₂₀₈, R₂₀₉ и R₂₁₀ независимо выбраны из H, C(O)R₂₁₄ или C(O)NR₂₁₁R₂₁₂;

R₂₁₁ и R₂₁₂ независимо выбраны из H, алкила, алкенила или алкинила;

R₂₁₃ выбран из H или C(O)R₂₁₄; и

R₂₁₄ выбран из алкила, алкенила или алкинила.

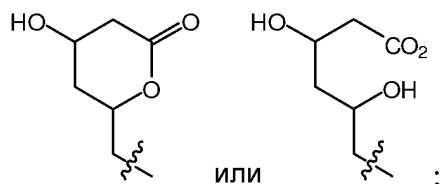
Другие статины, пригодные для использования в способах по настоящему изобретению, включают статины формулы 202:



202

где

R₂₂₂ выбран из



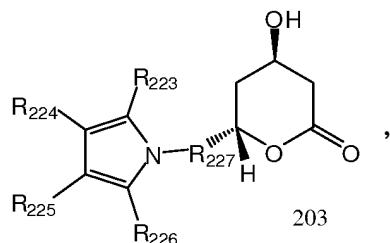
R₂₁₆ выбран из OH, C₆H₅CO₂ или R₂₂₁CO₂;

R₂₂₁ обозначает C₁-C₅ алкил, C₂-C₅ алкенил или C₂-C₅ алкинил с разветвленной или прямой цепью;

R₂₁₇, R₂₁₈ и R₂₁₉ независимо выбраны из H, C₁-C₅ алкила, C₂-C₅ алкенила, C₂-C₅ алкинила или C₁-C₅ ацила; и

R₂₂₀ выбран из H или CH₃.

Другие статины, пригодные для использования в способах по настоящему изобретению, включают статины формулы 203:



203

где

R₂₂₇ обозначает -CH₂-, -CH₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-CH₂- или -CH₂-CH(CH₃)-;

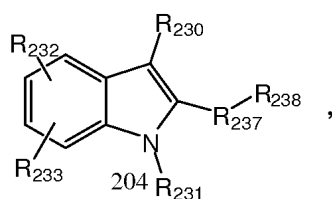
R₂₂₃ обозначает 1-нафтил; 2-нафтил; циклогексил; норборненил; 2-, 3- или 4-пиридирил; фенил; фенил, замещенный атомом фтора, атомом хлора, атомом брома, гидроксилом; трифторметил; алкил, алкенил или алкинил, содержащий от одного до четырех атомов углерода; алкокси, содержащий от одного до четырех атомов углерода; или алканоилокси, содержащий от двух до восьми атомов углерода;

либо R₂₂₄, либо R₂₂₅ обозначает -CONR₂₂₈R₂₂₉, где R₂₂₈ и R₂₂₉ независимо обозначают атом водорода; алкил, алкенил или алкинил, содержащий от одного до шести атомов углерода; 2-, 3- или 4-пиридирил; фенил; фенил, замещенный атомом фтора, атомом хлора, атомом брома, циано, трифторметилом или карбоалкокси, содержащим от трех до восьми атомов углерода; а другой из R₂₂₄ или R₂₂₅ обозначает атом водорода; алкил, алкенил или алкинил, содержащий от одного до шести атомов углерода; циклопропил; циклобутил; цикlopентил; циклогексил; фенил; или фенил, замещенный атомом фтора, атомом хлора, атомом брома, гидроксилом; трифторметил; алкил, алкенил или алкинил,

содержащий от одного до четырех атомов углерода; алкокси, содержащий от одного до четырех атомов углерода; или алканоилокси, содержащий от одного до восьми атомов углерода; и

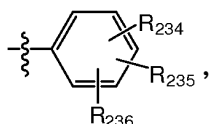
R_{226} обозначает алкил, алкенил или алкинил, содержащий от одного до шести атомов углерода; циклопропил; циклобутил; циклопентил; циклогексил; или трифторметил; или гидроксикислоты, и их фармацевтически приемлемые соли, полученные путем раскрытия лактонового цикла.

Другие статины, пригодные для использования в способах по настоящему изобретению, включают статины формулы 204:



где

один из R_{230} и R_{231} обозначает



а другой обозначает первичный или вторичный C_{1-6} алкил, алкенил или алкинил, не содержащий асимметрического атома углерода, C_{3-6} циклоалкил или фенил- $(CH_2)_m$;

R_{234} выбран из атома водорода, C_{1-3} алкила, C_2-C_4 алкенила, C_2-C_4 алкинила, н-бутила, изобутила, трет-бутила, C_{1-3} алкокси, н-бутокс, изобутокс, трифторметила, атома фтора, атома хлора, фенокси или бензилокси;

R_{235} выбран из атома водорода, C_{1-3} алкила, C_2-C_3 алкенила, C_2-C_3 алкинила, C_{1-3} алкокси, трифторметила, атома фтора, атома хлора, фенокси или бензилокси;

R_{236} выбран из атома водорода, C_{1-2} алкила, C_2 алкенила, C_2 алкинила, C_{1-2} алкокси, атома фтора или атома хлора;

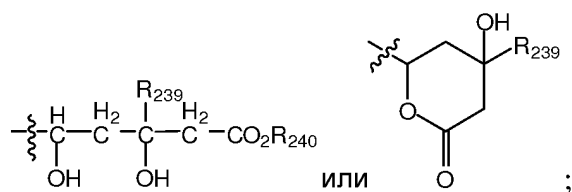
m выбран из 1, 2 или 3, при условиях, что оба R_{235} и R_{236} должны обозначать атом водорода, когда R_{234} обозначает атом водорода, R_{236} должен обозначать атом водорода, когда R_{235} обозначает атом водорода, не более чем один из R_{234} и R_{235} обозначает трифторметил, не более чем один из R_{234} и R_{235} обозначает фенокси и не более чем один из R_{234} и R_{235} обозначает бензилокси;

R_{232} выбран из атома водорода, C_{1-3} алкила, C_2-C_4 алкенила, C_2-C_4 алкинила, н-бутила, изобутила, трет-бутила, C_{3-6} циклоалкила, C_{1-3} алкокси, н-бутокс, изобутокс, трифторметила, атома фтора, атома хлора, фенокси или бензилокси;

R_{233} выбран из атома водорода, C_{1-3} алкила, C_2-C_3 алкенила, C_2-C_3 алкинила, C_{1-3} алкокси, трифторметила, атома фтора, атома хлора, фенокси или бензилокси, при условиях, что R_{233} должен обозначать атом водорода, когда R_{232} обозначает атом водорода, не более чем один из R_{232} и R_{233} обозначает трифторметил, не более чем один из R_{232} и R_{233} обозначает фенокси и не более чем один из R_{232} и R_{233} обозначает бензилокси;

R_{237} выбран из $-(CH_2)_n-$ или $-CH=CH-$, когда n равно 0, 1, 2 или 3;

R_{238} выбран из



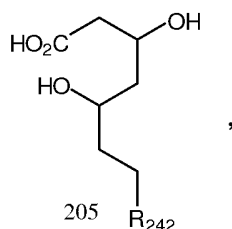
R_{239} выбран из атома водорода или C_{1-3} алкила, C_2-C_3 алкенила или C_2-C_3 алкинила;

R_{240} выбран из атома водорода, R_{241} или M ;

R_{241} обозначает физиологически приемлемую и способную гидролизоваться сложноэфирную группу; и

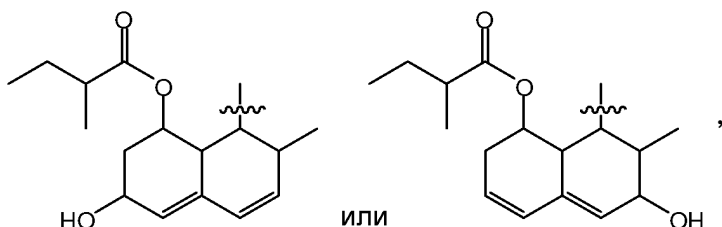
M обозначает фармацевтически приемлемый катион.

Другие статины, пригодные для использования в способах по настоящему изобретению, включают статины формулы 205:



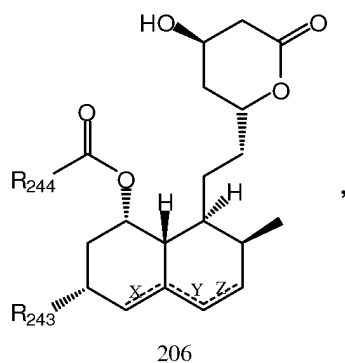
где

R_{242} выбран из



или из лактонов с замкнутым циклом, их солей и их сложных эфиров.

Другие статины, пригодные для использования в способах по настоящему изобретению, включают статины формулы 206:



где

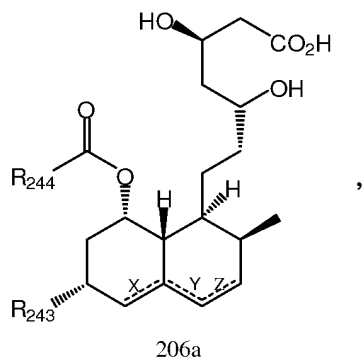
R_{243} выбран из H или CH_3 ;

R_{244} выбран из 1,1-диметилпропила; C_{3-10} циклопропила; C_{2-10} алкенила;

CF₃-замещенного C₁₋₁₀ алкила; фенила; галогензамещенного фенила; фенил-C₁₋₃алкила; замещенного фенил-C₁₋₃алкила, заместителем в котором является атом галогена, C₁₋₃ алкил или C₁₋₃ алкокси;

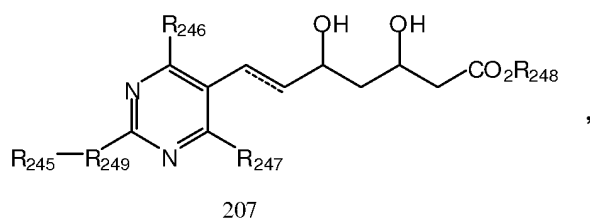
пунктирные линии при X, Y и Z обозначают возможные двойные связи, при этом указанные двойные связи, когда они присутствуют, являются либо комбинацией X и Z, либо индивидуальными X, Y или Z;

или соответствующую дигидроксикислоту формулы 206a



или фармацевтически приемлемую соль указанной кислоты, C₁₋₄алкильный эфир указанной кислоты или фенилдиметиламино- или ацетиламинозамещенный C₁₋₄алкильный эфир указанной кислоты.

Другие статины, пригодные для использования в способах по настоящему изобретению, включают статины формулы 207:



где

R₂₄₅ обозначает низший алкил, алкенил, алкинил, арил или аралкил, каждый из которых может иметь один или несколько заместителей;

R₂₄₆ и R₂₄₇ независимо выбраны из атома водорода, низшего алкила, алкенила, алкинила или арила, при этом каждый из указанных низшего алкила, алкенила, алкинила или арила может иметь один или несколько заместителей;

R₂₄₈ обозначает атом водорода, низший алкил, алкенил, алкинил или катион, способный образовывать нетоксичную фармацевтически приемлемую соль;

R₂₄₉ обозначает атом серы, кислорода или сульфонил или амино, который может иметь заместитель; а пунктирные линии обозначают присутствие или отсутствие двойной связи; или обозначает соответствующий лактон с замкнутым циклом.

Синтез различных статинов приведен в документе US RE37314 E, патентах США № 4444784, 4346227, 5354772, 4681893 и заявке на патент США № 2005/0228042.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения предлагается способ повышения концентрации HDL в сыворотке (или предотвращения снижения концентрации HDL в сыворотке) или уменьшения отношения LDL/HDL в сыворотке у пациента, при этом указанный способ включает введение указанному пациенту соединения по настоящему изобретению необязательно в комбинации со статином. У

пациента, которого лечат указанным способом, общий уровень холестерина в сыворотке может составлять больше, чем 189 мг/дл, предпочтительно больше, чем 200 мг/дл, и наиболее предпочтительно больше, чем 240 мг/дл; и/или концентрация LDL в сыворотке может составлять больше, чем 130 мг/дл, предпочтительно больше, чем 160 мг/дл, и наиболее предпочтительно больше, чем 189 мг/дл. Помимо уровней холестерина и LDL в сыворотке, другими факторами, которые следует учитывать, являются наличие или отсутствие заболевания коронарных артерий и факторов риска, таких как возраст (45 или более лет для мужчин, 55 или более лет для женщин), семейная история коронарной болезни сердца, курение, высокое кровяное давление, уровень HDL холестерина в сыворотке или наличие диабета.

В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения предлагается способ снижения уровней триглицеридов у пациента, при этом указанный способ включает введение указанному пациенту соединения по настоящему изобретению необязательно в комбинации со статином.

В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения пациент, которого лечат способом по настоящему изобретению, может уже получать средство, снижающее уровень холестерина. В одном предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения пациент уже получает статин, такой как один из описанных выше статинов; и будет продолжать принимать указанное лекарственное средство совместно с соединением по настоящему изобретению. В качестве альтернативы, соединение по настоящему изобретению может использоваться в качестве замены ранее применяемому лекарственному средству, снижающему уровень холестерина.

В родственных вариантах осуществления настоящего изобретения предлагается способ снижения дозы статина, необходимой для того, чтобы достичь требуемого увеличения содержания HDL в сыворотке, уменьшения отношения LDL/HDL в сыворотке или общего уровня холестерина в сыворотке и/или уменьшения уровня триглицеридов. Уменьшение дозы статинов при сохранении действенной способности понижать уровни липидов в сыворотке является весьма желательным вследствие побочных эффектов, связанных с определенными статинами. Хорошо известные побочные эффекты включают вредные изменения в функции печени, мышечную боль, слабость, мышечную слабость, миопатию. Другие побочные эффекты статинов включают снижение когнитивных способностей, нарушение памяти, депрессию, раздражительность, немышечную боль, периферическую невропатию, нарушения сна, половую дисфункцию, утомление, головокружение, опухание, одышку, изменения зрения, изменения в регулировании температуры, изменение веса, голод, увеличение груди, изменения концентрации сахара в крови, сухость кожи, высыпания, изменение кровяного давления, тошноту, расстройство желудка, кровотечение и звон в ушах или другие шумы.

В данном варианте осуществления настоящего изобретения доза статина снижается по меньшей мере на 5%, по меньшей мере на 10%, по меньшей мере на 15%, по меньшей мере на 20%, по меньшей мере на 25%, по меньшей мере на 30%, по меньшей мере на 40%, по меньшей мере на 50%, по меньшей мере на 60%, по меньшей мере на 70% или более. Действительное снижение дозы статина будет зависеть от типа применяемого соединения по настоящему изобретению, количества применяемого соединения по настоящему изобретению и требуемого понижения уровня липида и/или триглицерида в сыворотке, а также от других факторов, перечисленных в данном описании, которые обычно учитывают при заболевании или состоянии. Применяемое в указанном способе количество соединения по настоящему изобретению будет также зависеть от указанных выше факторов, а также типа и количества применяемого статина. В определенных

вариантах осуществления настоящего изобретения назначаемое в настоящем изобретении количество соединения по настоящему изобретению на 5% меньше, на 10% меньше, на 15% меньше, на 20% меньше, на 25% меньше, на 30% меньше, на 40% меньше, на 50% меньше, на 60% меньше, на 70% меньше, на 80% меньше или на 90% меньше, чем доза соединения по настоящему изобретению, требуемая для того, чтобы вызвать противовоспалительное действие. В других вариантах осуществления настоящего изобретения количество назначаемого соединения по настоящему изобретению составляет больше чем 110%, больше чем 120%, больше чем 130%, больше чем 140%, больше чем 150%, больше чем 160%, больше чем 170%, больше чем 180%, больше чем 190% или даже больше чем 200% от дозы соединения по настоящему изобретению, требуемой для того, чтобы оказать противовоспалительное действие.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения способ лечения или предотвращения сердечно-сосудистого заболевания по настоящему изобретению может включать дополнительную стадию совместного введения пациенту другого средства, пригодного для лечения сердечно-сосудистого заболевания, такого как, например, ингибитор циклооксигеназы, антагонист рецептора тромбоспандина, миметик простаглицина, ингибитор фосфодиэстеразы, сосудорасширяющее средство, средство защиты мозга, лекарственное средство, повышающее функциональную активность мозга, антикоагулянт, антитромбоцитарное лекарственное средство, тромболитическое лекарственное средство, гипотензивное средство, блокатор кальциевых каналов, лекарственное средство против стенокардии, мочегонное средство, кардиоплегический раствор, кардиотоническое средство, антиаритмическое лекарственное средство, фибринолитическое средство, склерозирующий раствор, сосудосуживающее средство, донор оксида азота, блокатор калиевых каналов, блокатор натриевых каналов, антигиперлипидемическое лекарственное средство, иммунодепрессант или натрийуретическое средство.

Примеры ингибитора циклооксигеназы включают, однако этим не ограничиваясь, целекоксиб, рофекоксиб, мелоксикам, валдекоксиб, аспирин или индометацин.

Примером антагониста рецептора тромбоспандина является ифетробан.

Примеры сосудорасширяющих средств включают, например, бенциклан, циннаризин, цитиколин, цикланделат, циклоникат, эбумамонин, феноксезил, флунаризин, ибудиаст, ифенпродил, ломеризин, нафлол, никамат, носерголин, нимодипин, параверин, пентифиллин, нофедолин, винкамин, винпоцетин, вихизил, пентоксифиллин, производные простаглицина (такие как простаглицин E1 и простаглицин I2), лекарственное средство, блокирующее рецептор эндотелина (такое как бозентан), дилтиазем, никорандил и нитроглицерин.

Примеры лекарственного средства защиты мозга включают акцепторы радикалов (такие как эдаравон, витамин E и витамин C), антагонисты глутамата, антагонисты AMPA, антагонисты каината, антагонисты NMDA, агонисты GABA, факторы роста, антагонисты опиоида, предшественники фосфатидилхолина, агонисты серотонина, лекарственные средства, ингибирующие $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -каналы, и лекарственные средства, открывающие K^+ -каналы.

Примеры лекарственного вещества, повышающего функциональную активность мозга, включают амантадин, тиаприд и гамма-аминомасляную кислоту.

Примеры антикоагулянта включают гепарины (такие как гепарин натрий, гепарин калий, далтепарин натрий, далтепарин кальций, гепарин кальций, парнапарин натрий, ревипарин натрий и данапароид натрий), варфарин, эноксапарин, аргатробан, батроксобин и цитрат натрия.

Примеры антитромбоцитарного препарата включают тиклопидина гидрохлорид, дипиридамо́л, цилостазол, этил икозапентат, сарпогрелата гидрохлорид, дилазеп гидрохлорид, трапидил, нестероидное противовоспалительное средство (такое как аспирин), берапрост натрий, илопрост и индобуфен.

5 Примеры тромболитического лекарственного средства включают тканевый активатор плазминогена (tPA), рекомбинантный tPA, тканевые активаторы плазминогена (такие как алтеплаза, тизокиназа, натеплаза, памитеплаза, монтеплаза и ратеплаза), стрептокиназу, урокиназу, проурокиназу, замещенный анизоилом активатор комплекса стрептокиназы и плазминогена (APSAC, Eminase, Beecham Laboratories), активаторы
10 плазминогена слюнных желез животных и назаруплазу.

Примеры гипотензивного средства включают ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (такие как каптоприл, алацеприл, лизиноприл, имидаприл, хинаприл, темокаприл, делаприл, беназеприл, цилазаприл, трандолаприл, эналаприл, церонаприл, фосиноприл, имадаприл, мобертприл, периндоприл, рамиприл,
15 спираприл, зофеноприл, пентоприл, рандолаприл и соли подобных соединений), антагонисты ангиотензина II (такие как лосартан, кандесартан, валсартан, эпросартан и ирбесартан), лекарственные препараты, блокирующие кальциевые каналы (такие как аранидипин, эфонидипин, никардипин, бамидипин, бенидипин, манидипин, цилнидипин, низолдипин, нитрендипин, нифедипин, нилвадипин, фелодипин, амлодипин, дилтиазем,
20 бепридил, клентиазем, фендилин, галопамил, мибефрадил, прениламин, семотиадил, теродилин, верапамил, цилнидипин, элгодипин, исрадипин, лацидипин, лерканидипин, нимодипин, циннаризин, флунаризин, лидофлазин, ломеризин, бенциклан, этафенон и пергексалин), лекарственные препараты, блокирующие β -адреналиновый рецептор (пропранолол, пиндолол, инденолол, картеолол, бунитролол, атенолол, ацебутолол,
25 метопролол, тимолол, нипрадиол, пенбутолол, надолол, тилизол, карведилол, бисопролол, бетаксолол, целипролол, бопиндолол, бевантолол, лабеталол, алпренолол, амосулолол, аротинолол, бифунолол, букумолол, буфетолол, буфералол, бупрандолол, бутилидин, бутофилолол, каразолол, цетамолол, клоранолол, дилевалол, эпанолол, левобунолол, мепиндолол, метипранолол, мопролол, надоксолол, невиболол,
30 окспренолол, практол, пронеталол, соталол, суфиналол, талиндолол, терталол, толипролол, ксибенолол и эсмолол), лекарственные препараты, блокирующие α -рецептор (такие как амосулолол, празозин, теразозин, доксазозин, буназозин, урапидил, фентоламин, аротинолол, дапипразол, фенспирид, индора́мин, лабеталол, нафтопидил, ницерголин, тамсулозин, толазолин, тримазозин и иохимбин), ингибиторы
35 симпатического нерва (такие как клонидин, гуанфацин, гуанабенз, метилдопа и резерпин), гидралазин, тодралазин, будралазин и кадралазин.

Примеры лекарственного средства против стенокардии включают нитратные препараты (такие как амилнитрит, нитроглицерин и изосорбид), препараты, блокирующие рецептор β -адреналина (приведены выше), препараты, блокирующие
40 кальциевые каналы (приведены выше), триметазидин, дипиридамо́л, этафенон, дилазеп, трапидил, никорандил, эноксапарин и аспирин.

Примеры мочегонного средства включают тиазидные мочегонные средства (такие как гидрохлортиазид, метиклотиазид, бендрофлуазид, хлортиазид, трихлорметиазид, бензилгидрохлортиазид, флуметиазид, гидрофлуметиазид, бендрофлуметиазид,
45 метилхлортиазид, политиазид, бензтиазид и пенфлутизид), петлевые диуретики (такие как фуросемид, этакриновая кислота, буметанид, пиретанид, азосемид и торасемид), K^+ -сберегающие мочегонные средства (спиронолактон, триамтерен, амилорид и канреноат калия), осмотические диуретики (такие как изосорбид, D-маннит и глицерин),

нетиазидные мочегонные средства (такие как метикран, трипамид, хлорталидон и мефрусид) и ацетазоламид.

Примеры кардиотонического средства включают составы на основе наперстянки (такие как дигитоксин, дигоксин, метилдигоксин, десланосид, веснаринон, ланатозид С и просцилларидин), составы на основе ксантина (такие как аминофиллин, холин теофиллин, дипрофиллин и проксифиллин), составы на основе катехоламина (такие как допамин, добутамин и докарпамин), ингибиторы PDE III (такие как амринон, олпринон и милринон), денопамин, убидекаренон, пимобендан, левосимендан, аминоксилсульфоновая кислота, веснаринон, карперитид и колфорсин даропат.

Примеры антиаритмического средства включают аймалин, пирменол, прокаинамид, цибензолин, дизопирамид, хинидин, апридин, мексилетин, лидокаин, фенилоин, пилсикаинид, пропафенон, флекаинид, атенолол, ацебутолол, соталол, пропранолол, метопролол, пиндолол, амйодарон, нифекалант, дилтиазем, бепридил, морицизин, токаинид, энкаинид, пропафенон, эсмолол, артилид, бретилий, клофилий, изобутилид, соталол, азимилид, дофетилид, дронедазон, эрсентилид, ибутилид, тедисамил, трецетилид, дигиталис, аденозин, хлорид никеля и ионы магния и верапамил.

Примеры антигиперлипидемического средства включают аторвастатин, симвастатин, правастатин натрий, флувастатин натрий, клинофибрат, клофибрат, симфибрат, фенофибрат, безафибрат, колестимид, колестирамин, мевастатин ((2S)-2-метилбутановой кислоты (1S,7S,8S,8aR)-1,2,3,7,8,8a-гексагидро-7-метил-8-[2-[(2R,4R)-тетрагидро-4-гидрокси-6-оксо-2H-пиран-2-ил]этил]-1-нафталиниловый эфир), флувастатин ((3R,5S,6E)-rel-7-[3-(4-фторфенил)-1-(1-метилэтил)-1H-индол-2-ил]-3,5-дигидрокси-6-гептеновая кислота), ловастатин (2(S)-2-метилбутановой кислоты (1S,3R,7S,8S,8aR)-1,2,3,7,8,8a-гексагидро-3,7-диметил-8-[2-[(2R,4R)-тетрагидро-4-гидрокси-6-оксо-2H-пиран-2-ил]этил]-1-нафталиниловый эфир), правастатин ((βR,δR,1S,2S,6S,8S,8aR)-1,2,6,7,8,8a-гексагидро-β,β,6-тригидрокси-2-метил-8-[(2S)-2-метил-1-оксобоутоксид]-1-нафталингептановая кислота), розувастатин ((3R,5S,6E)-7-[4-(4-фторфенил)-6-(1-метилэтил)-2-[метил(метилсульфониламино)-5-пиридинил]-3,5-дигидрокси-6-гептеновая кислота), эптастатин, питавастатин ((3R,5S,6E)-7-[2-циклопропил-4-(4-фторфенил)-3-хинолинил]-3,5-дигидрокси-6-гептеновая кислота), церивастатин ((3R,5S,6E)-7-[4-(4-фторфенил)-5-(метоксиметил)-2,6-бис(1-метилэтил)-3-пиридинил]-3,5-дигидрокси-6-гептеновая кислота), беривастатин ((R*,S*-(E)-7-(4-(4-фторфенил)спиро (2H-1-бензопиран-2,1'-циклопентан)-3-ил)-3,5-дигидроксиэтиловый эфир), далвастатин ((4R,6S)-rel-6-[(1E)-2-[2-(4-фтор-3-метилфенил)-4,4,6,6-тетраметил-1-циклогексен-1-ил]этенил]тетрагидро-4-гидрокси-, 2H-пиран-2-он), гленвастатин ((4R,6S)-6-[(1E)-2-[4-(4-фторфенил)-2-(1-метилэтил)-6-фенил-3-пиридинил]этенил]тетрагидро-4-гидрокси-2H-пиран-2-он), RP 61969 ([2S-[2a(E),4β]]-; 4-(4-фторфенил)-2-(1-метилэтил)-3-[2-(тетрагидро-4-гидрокси-6-оксо-2H-пиран-2-ил)этенил]-1-(2H)-изохинолинон), SDZ-265859, BMS-180431 ((3R,5S,6E)-rel-9,9-бис(4-фторфенил)-3,5-дигидрокси-8-(1-метил-1H-тетразол-5-ил)-6,8-нонадиеновая кислота), CP-83101 ((3R,5S,6E)-rel-3,5-дигидрокси-9,9-дифенил-6,8-нонадиеновой кислоты метиловый эфир), дигидромевинолин ((2S)-2-метилбутановой кислоты (1S,3S,4aR,7S,8S,8aR)-1,2,3,4,4a,7,8,8a-октагидро-3,7-диметил-8-[2-[(2R,4R)-тетрагидро-4-гидрокси-6-оксо-2H-пиран-2-ил]этил]-1-нафталиниловый эфир) и L-669262 (2,2-диметилбутановой кислоты (1S,7R,8R,8aR)-1,2,6,7,8,8a-гексагидро-3,7-диметил-6-оксо-8-[2-[(2R,4R)-тетрагидро-4-гидрокси-6-оксо-2H-пиран-2-ил]этил]-1-нафталиниловый эфир).

Примеры иммунодепрессанта включают азатиоприн, мизорибин, циклоспорин, такролимус, гусперимус и метотрексат.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения способ лечения или предотвращения сердечно-сосудистого заболевания в соответствии с настоящим изобретением может включать введение соединения по настоящему изобретению совместно с нехимическими способами лечения или предотвращения сердечно-сосудистого заболевания как часть схемы лечения, включающей физическое вмешательство (например, чрескожную транслюминальную коронарную ангиопластику, хирургию на коронарных артериях или сосудистую хирургию). В определенных подобных вариантах осуществления настоящего изобретения схемы лечения, включающие физическое вмешательство, могут дополнительно включать совместное введение другого средства, пригодного для лечения или предотвращения сердечно-сосудистого заболевания, такого как средства, перечисленные выше.

Следует понимать, что способы лечения или предотвращения сердечно-сосудистого заболевания по настоящему изобретению могут включать совместное введение одного или нескольких вышеупомянутых средств как в виде отдельной лекарственной формы, так и как части композиции, которая также содержит статин, соединение по настоящему изобретению, и необязательно дополнительно включают статин. Кроме того, использование при лечении сердечно-сосудистого заболевания композиции, включающей как статин, так и соединение по настоящему изобретению, в соответствии с настоящим изобретением, не исключает раздельное, но совместное введение другого статина.

Способ увеличения концентрации HDL в сыворотке, уменьшения отношения LDL/HDL в сыворотке, снижения общей концентрации холестерина в сыворотке и/или уменьшения уровня триглицеридов у пациента в соответствии с настоящим изобретением может дополнительно включать введение указанному пациенту другого активного ингредиента, отличного от статина. Подобный дополнительный активный ингредиент может быть выбран из отличных от статинов средств снижения уровня холестерина, таких как вещества, усиливающие экскрецию желчной кислоты (колесевелам, холестирамин и колестипол), ниацин, фибраты (гемфиброзил, пробукол и клофибрат).

В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения различные соединения по настоящему изобретению могут вводиться совместно с одним или более соединениями по настоящему изобретению. Более того, подобные комбинации могут назначаться совместно с другими терапевтическими средствами, такими как другие агенты, пригодные для лечения или предотвращения сердечно-сосудистого заболевания, такие как вышеуказанные средства.

В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения предлагается набор реагентов, который включает

а) одну или несколько однократных лекарственных форм соединения по настоящему изобретению;

б) одну или несколько однократных лекарственных форм статина, указанных выше;

и

с) инструкции, касающиеся введения соединения по настоящему изобретению и статина.

В настоящем изобретении предлагается набор реагентов, который содержит

а) фармацевтическую композицию (например, одну или несколько однократных лекарственных форм), включающую соединение по настоящему изобретению; и

б) инструкции, касающиеся введения фармацевтической композиции, например, с целью лечения или предотвращения сердечно-сосудистого заболевания, увеличения концентрации HDL в сыворотке (или предотвращения уменьшения концентрации HDL в сыворотке), уменьшения отношения LDL/HDL в сыворотке и/или уменьшения уровней

триглицеридов.

В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения набор реагентов дополнительно включает инструкции, касающиеся введения фармацевтической композиции, которая содержит соединение по настоящему изобретению, совместно со средством, пригодным для лечения или предотвращения сердечно-сосудистого заболевания, увеличения концентрации HDL в сыворотке (или предотвращения уменьшения концентрации HDL в сыворотке), уменьшения отношения LDL/HDL в сыворотке и/или уменьшения уровней триглицеридов (в частности, со статином или другим агентом, пригодным для лечения или предотвращения сердечно-сосудистого заболевания, таким как, например, ингибитор циклооксигеназы, антагонист рецептора тромбоспандина, миметик простагландина, ингибитор фосфодиэстеразы, сосудорасширяющее средство, средство защиты мозга, лекарственное вещество, повышающее функциональную активность мозга, антикоагулянт, антитромбоцитарное лекарственное средство, тромболитическое лекарственное средство, гипотензивное средство, блокатор кальциевых каналов, лекарственное средство против стенокардии, мочегонное средство, кардиоплегический раствор, кардиотоническое средство, антиаритмическое лекарственное средство, фибринолитическое средство, склерозирующий раствор, сосудосуживающее средство, донор оксида азота, блокатор калиевых каналов, блокатор натриевых каналов, антигиперлипидемическое лекарственное средство, иммунодепрессант или натрийуретическое средство), которое указано выше. В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения набор реагентов дополнительно включает вторую фармацевтическую композицию (например, в виде одной или более однократных лекарственных форм), включающую средство, пригодное для лечения или предотвращения сердечно-сосудистого заболевания, увеличения концентрации HDL в сыворотке (или предотвращения уменьшения концентрации HDL в сыворотке), уменьшения отношения LDL/HDL в сыворотке и/или уменьшения уровней триглицеридов (в частности, статин или другой агент, пригодный для лечения или предотвращения сердечно-сосудистого заболевания, такой как, например, ингибитор циклооксигеназы, антагонист рецептора тромбоспандина, миметик простагландина, ингибитор фосфодиэстеразы, сосудорасширяющее средство, лекарственное средство для защиты мозга, лекарственное вещество, повышающее функциональную активность мозга, антикоагулянт, антитромбоцитарное лекарственное средство, тромболитическое лекарственное средство, гипотензивное средство, блокатор кальциевых каналов, лекарственное средство против стенокардии, мочегонное средство, кардиоплегический раствор, кардиотоническое средство, антиаритмическое лекарственное средство, фибринолитическое средство, склерозирующий раствор, сосудосуживающее средство, донор оксида азота, блокатор калиевых каналов, блокатор натриевых каналов, антигиперлипидемическое лекарственное средство, иммунодепрессант или натрийуретическое средство), которое указано выше.

В настоящем изобретении предлагается набор реагентов, который содержит а) первую фармацевтическую композицию (например, одну или более однократных лекарственных форм), включающую средство, пригодное для лечения или предотвращения сердечно-сосудистого заболевания, увеличения концентрации HDL в сыворотке (или предотвращения уменьшения концентрации HDL в сыворотке), уменьшения отношения LDL/HDL в сыворотке и/или уменьшения уровней триглицеридов (в частности, статин или другой агент, пригодный для лечения или предотвращения сердечно-сосудистого заболевания, такой как, например, ингибитор циклооксигеназы, антагонист рецептора тромбоспандина, миметик простагландина, ингибитор

фосфодиэстеразы, сосудорасширяющее средство, средство защиты мозга, лекарственное вещество, повышающее функциональную активность мозга, антикоагулянт, антитромбоцитарное лекарственное средство, тромболитическое лекарственное средство, гипотензивное средство, блокатор кальциевых каналов, лекарственное средство против стенокардии, мочегонное средство, кардиоплегический раствор, кардиотоническое средство, антиаритмическое лекарственное средство, фибринолитическое средство, склерозирующий раствор, сосудосуживающее средство, донор оксида азота, блокатор калиевых каналов, блокатор натриевых каналов, антигиперлипидемическое лекарственное средство, иммунодепрессант или натрийуретическое средство); и

б) инструкции, касающиеся введения первой фармацевтической композиции вместе с соединением по настоящему изобретению, например, для лечения или предотвращения сердечно-сосудистого заболевания, увеличения концентрации HDL в сыворотке (или предотвращения уменьшения концентрации HDL в сыворотке), уменьшения отношения LDL/HDL в сыворотке и/или уменьшения уровней триглицеридов.

В настоящем изобретении предлагается набор реагентов, который содержит

а) первую фармацевтическую композицию (например, одну или более однократных лекарственных форм), включающую статин, как указано выше; и

б) инструкции, касающиеся введения первой фармацевтической композиции вместе с соединением по настоящему изобретению, например, для лечения или предотвращения сердечно-сосудистого заболевания, увеличения концентрации HDL в сыворотке (или предотвращения уменьшения концентрации HDL в сыворотке), уменьшения отношения LDL/HDL в сыворотке и/или уменьшения уровней триглицеридов.

Общие воспалительные заболевания

В настоящем изобретении предлагается способ лечения или предотвращения воспалительного заболевания у пациента, который включает введение указанному пациенту соединения по настоящему изобретению.

Примеры воспалительных заболеваний, которые можно лечить или предотвратить путем введения соединения по настоящему изобретению, включают, однако этим не ограничиваясь, воспаление легких, суставов, соединительной ткани, глаз, носа, кишечника, почки, печени, кожи, центральной нервной системы, сосудистой системы и сердца. В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения воспалительные заболевания, которые можно лечить в соответствии с настоящим изобретением, включают воспаление, вызванное инфильтрацией лейкоцитов или других эффекторных клеток иммунной системы в пораженные ткани. Другие имеющие к этому отношение примеры воспалительных заболеваний, которые можно лечить в соответствии с настоящим изобретением, включают воспаление, вызванное инфекционными агентами, в том числе, однако этим не ограничиваясь, вирусами, бактериями, грибами и паразитами.

Воспалительные заболевания легких включают, однако этим не ограничиваясь, астму, респираторный дистресс-синдром у взрослых, бронхит, воспаление легких, легочный фиброз и фиброзно-кистозную дегенерацию (которая может дополнительно или в качестве альтернативы охватывать желудочно-кишечный тракт или другую(ие) ткань(и)). Воспалительные заболевания суставов включают ревматоидный артрит, ревматоидный спондилит, ювенильный ревматоидный артрит, остеоартрит, подагрический артрит и другие связанные с артритом состояния. Болезни глаз с воспалительной компонентой включают, однако этим не ограничиваясь, увеит (включая ирит), конъюнктивит, склерит, сухой кератоконъюнктивит и заболевания сетчатки,

включая, однако этим не ограничиваясь, диабетическую ретинопатию, ретролентальную ретинопатию, пигментную дегенерацию сетчатки и сухую и влажную возрастную макулодистрофию. Воспалительные заболевания кишечника включают болезнь Крона, неспецифический язвенный колит и дистальный проктит.

5 Воспалительные заболевания кожи включают, однако этим не ограничиваясь, состояния, связанные с пролиферацией клеток, такие как псориаз, экзема и дерматит (например, экзематозный дерматит, локальный и себорейный дерматит, аллергический или вызываемый раздражением контактный дерматит, экзему пожилых, фотоаллергический дерматит, фототоксический дерматит, фитофотодерматит, лучевой
10 дерматит и застойный дерматит). Другие воспалительные заболевания кожи включают, однако этим не ограничиваясь, склеродермию, язвы и эрозии в результате травмы, ожогов, буллезных заболеваний или ишемии кожи или слизистых оболочек, несколько форм диффузных кератом, врожденный буллезный эпидермолиз, гипертрофические рубцы, келоиды, изменения кожи вследствие старения, вызванного внутренним
15 состоянием организма, фотостарения, фрикционное образование волдырей, вызванное механическим срезанием кожи, и атрофию кожи, вызываемую местным применением кортикостероидов. Дополнительные воспалительные состояния кожи включают воспаление слизистых оболочек, таких как хейлит, трещины на губах, раздражение носа, воспаление слизистой оболочки и вульвовагинит.

20 Воспалительные заболевания эндокринной системы включают, однако этим не ограничиваясь, аутоиммунный тиреоидит (болезнь Хасимото), диабет I типа и острое и хроническое воспаление коры надпочечников. Воспалительные состояния сердечно-сосудистой системы включают, однако этим не ограничиваясь, поражение, вызванное инфарктом миокарда, заболевание периферических сосудов, миокардит, васкулит,
25 реваскуляризацию стеноза, атеросклероз и заболевание сосудов, связанное с диабетом II типа.

Воспалительные состояния почки включают, однако этим не ограничиваясь, гломерулонефрит, интерстициальный нефрит, волчаночный нефрит, нефрит как осложнение после болезни Вегенера, острую почечную недостаточность как осложнение
30 при остром нефрите, синдроме Гудпасчера, осложнение после обструктивного синдрома и ишемии канальцев.

Воспалительные состояния печени включают, однако этим не ограничиваясь, гепатит (возникающий в результате вирусной инфекции, аутоиммунных реакций, медикаментозного лечения, токсинов, агентов, относящихся к внешней среде, или
35 возникающий как осложнение после первичного заболевания), атрезию желчных протоков, первичный билиарный цирроз печени и первичный склерозирующий холангит.

Воспалительные состояния центральной нервной системы включают, однако этим не ограничиваясь, рассеянный склероз и нейродегенеративные заболевания, такие как
40 болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона или деменция, связанная с ВИЧ-инфекцией.

Другие воспалительные состояния включают периодонтальное заболевание, некроз ткани при хроническом воспалении, эндотоксическом шоке, пролиферативное заболевание гладких мышц, реакцию “трансплантат-против-хозяина”, поражение тканей в результате повреждений, вызванных реперфузией после ишемии, и отторжение тканей
45 после операции трансплантации.

В настоящем изобретении предлагается также способ лечения или предотвращения воспалительного заболевания, связанного с заживлением ран у пациента после проведения хирургической операции, который включает введение указанному пациенту

соединения по настоящему изобретению.

Следует отметить, что соединения по настоящему изобретению могут использоваться для лечения или предотвращения любых заболеваний, которые имеют воспалительную компоненту, таких как перечисленные выше заболевания. Кроме того, перечисленные
5 выше заболевания следует рассматривать как примеры, которые не являются исчерпывающими.

Специалистам должно быть понятно, что дополнительные состояния (например, системное или локальное нарушение или дисбаланс иммунной системы, вызванные повреждением, инсультом, инфекцией, наследственным заболеванием или воздействием
10 интоксиканта или пертурбанта из внешней среды на физиологию пациента, можно лечить или предотвращать с помощью соединений по настоящему изобретению. Таким образом, способы по настоящему изобретению могут использоваться для лечения или предотвращения любых заболеваний, которые имеют воспалительную компоненту, включая, однако этим не ограничиваясь, перечисленные выше заболевания.

В настоящем изобретении предлагаются также способы лечения или предотвращения артрита, воспалительного заболевания кишечника, увеита, воспаления глаз, астмы, воспаления легкого, фиброзно-кистозной дегенерации, псориаза, воспаления артерий, сердечно-сосудистых заболеваний, рассеянного склероза или нейродегенеративных
15 заболеваний путем введения эффективного количества соединения по настоящему изобретению.

В настоящем изобретении предлагаются способы лечения ишемии путем введения эффективного количества соединения по настоящему изобретению. В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения ишемия представляет собой сердечную ишемию, церебральную ишемию, ишемию кишечника (например,
20 ишемический колит или мезентеральный тромбоз) или ишемию кожи.

В настоящем изобретении предлагается способ лечения или предотвращения воспалительного заболевания у пациента, который включает назначение указанному пациенту соединения по настоящему изобретению совместно с глюкокортикоидом.

В настоящем изобретении предлагается способ лечения или предотвращения
30 воспалительного состояния (например, любого из приведенных выше воспалительных состояний), который включает назначение пациенту соединения по настоящему изобретению совместно с глюкокортикоидом.

Соединения по настоящему изобретению способны устранять воспаление. Роль, которую глюкокортикоиды играют при лечении воспалений, также известна. Тем не
35 менее, попытки использования всего противовоспалительного потенциала глюкокортикоидов часто наталкиваются на клинические ограничения при использовании монотерапии вследствие высокого уровня и тяжести ограничивающих лечение неблагоприятных явлений, которые сопровождают использование больших или
40 длительных режимов дозирования. Например, введение глюкокортикоидов может привести к побочным эффектам, которые напоминают болезнь Кушинга. Указанные побочные эффекты и другие побочные эффекты, связанные с использованием глюкокортикоидов, включают повышенный аппетит и прибавление веса, отложения жира на груди, лице, верхней части спины и желудке, удерживание воды и солей, которое
45 приводит к опуханию и отеку, высокое кровяное давление, диабет, медленное заживление ран, остеопороз, катаракту, угри, мышечную слабость, истончение кожи, повышенную восприимчивость к инфекции, язву желудка, увеличенное потоотделение, резкие перепады настроения, проблемы с психикой, такие как депрессия, и адренальную супрессию и кризис. К счастью, лечение воспалительного заболевания с использованием

комбинации глюкокортикоида и соединения по настоящему изобретению усиливает противовоспалительные свойства обоих классов соединений и при этом снижает эффекты, связанные с большими дозами использования одного лишь глюкокортикоида.

В способах по настоящему изобретению, которые предусматривают введение
 5 глюкокортикоида совместно с соединением по настоящему изобретению, глюкокортикоид может быть выбран из любого глюкокортикоида, известного из области техники. Глюкокортикоиды, пригодные для указанного совместного введения, включают, однако этим не ограничиваясь, алклометазон, амциноид, беклометазон, бетаметазон, будезонид, циклезонид, клобетазол, клобетазон, клокортолон, клопреднол,
 10 кортизон, кортивазол, дефлазакорт, дезонид, дезоксиметазон, дезоксикортон, дексаметазон, дифлоразон, дифлукортолон, дифлупреднат, флуклоролон, флудроксикортид, флуметазон, флунизолит, флуоцинолон ацетонид, флуоциноид, флуокортин, флуокортолон, фторметолон, флуперолон, флупредниден, флутиказон, формокортал, хальциноид, галометазон, гидрокортизон/кортизол, гидрокортизон
 15 ацепонат, гидрокортизон бутепрат, гидрокортизон бутират, лотепреднол, медризон, мепреднизон, метилпреднизолон, метилпреднизолон ацепонат, мометазон фуруат, параметазон, предникарбат, преднизон/преднизолон, преднилитен, римексолон, тиксокортол, триамцинолон, улобетазол, мометазон, флутиказон пропионат, беклометазон дипропионат, флуоцинолон, флунизолит гемигидрат, мометазон фуруат
 20 моногидрат, дезоксиметазон, дифлоразон диацетат, гидрокортизон ацетат, дифторкортолон, фторкортизон, флуметазон, флунизолит, фторкортолон, преднизолон, преднизон, кортизол, ба-метилпреднизолон, алклометазон дипропионат, флуклоролон ацетонид, флуоцинолон ацетонид, бетаметазон бензоат, флуокоритин бутит, бетаметазон дипропионат, препараты флуокортолону, бетаметазон валерат, флупредниден ацетат,
 25 флурандренолон, клобетазол пропионат, клобетазол бутитрат, гидрокортизон, гидрокортизон бутитрат, метилпреднизолон ацетат, дифлукортолон валерат, флуметазон пивалат или триамцинолон ацетонид или их фармацевтически приемлемые соли.

В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения пациент, которого собираются лечить согласно способу настоящего изобретения, может уже получать
 30 противовоспалительное лекарственное средство (отличное от глюкокортикоида). В одном предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения пациент уже принимает глюкокортикоид, такой как один из описанных выше глюкокортикоидов, и продолжит принимать указанное лекарственное средство совместно с соединением по настоящему изобретению. В качестве альтернативы, соединение по настоящему
 35 изобретению может использоваться в качестве замены ранее применяемому противовоспалительному лекарственному средству.

В родственных вариантах осуществления настоящего изобретения предлагается способ снижения дозы глюкокортикоида, требуемой для достижения желаемого противовоспалительного эффекта. Уменьшение дозы глюкокортикоида при
 40 одновременном сохранении его действенной противовоспалительной способности весьма желательно вследствие побочных эффектов, связанных с некоторыми глюкокортикоидами. Побочные эффекты глюкокортикоидов включают повышенный аппетит и прибавление веса, отложения жира на груди, лице, верхней части спины и желудке, удерживание воды и солей, которое приводит к опуханию и отеку, высокое
 45 кровяное давление, диабет, медленное заживление ран, остеопороз, катаракту, угри, мышечную слабость, истончение кожи, повышенную восприимчивость к инфекции, язву желудка, увеличенное потоотделение, резкие перепады настроения, проблемы с психикой, такие как депрессия, и адренальную супрессию и кризис.

В данном варианте осуществления настоящего изобретения доза глюкокортикоида снижается по меньшей мере на 5%, по меньшей мере на 10%, по меньшей мере на 15%, по меньшей мере на 20%, по меньшей мере на 25%, по меньшей мере на 30%, по меньшей мере на 40%, по меньшей мере на 50%, по меньшей мере на 60%, по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 90% или более. Действительное снижение дозы глюкокортикоида будет зависеть от типа и количества применяемого соединения по настоящему изобретению, требуемого уменьшения воспаления и других факторов, указанных в данном описании, которые обычно учитывают при лечении заболевания или состояния. Количество соединения по настоящему изобретению, назначаемого в указанном способе, будет также зависеть от перечисленных выше факторов, а также типа и количества вводимого глюкокортикоида. В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения количество соединения по настоящему изобретению, назначаемого в указанном способе, составляет меньше, чем 5%, меньше, чем 10%, меньше, чем 15%, меньше, чем 20%, меньше, чем 25%, меньше, чем 30%, меньше, чем 40%, меньше, чем 50%, меньше, чем 60%, меньше, чем 70%, меньше, чем 80% или меньше, чем 90% от дозы соединения по настоящему изобретению, требуемой для того, чтобы оказывать противовоспалительное действие без совместного введения глюкокортикоида.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения способ лечения или предотвращения воспалительного заболевания в соответствии с настоящим изобретением может включать дополнительную стадию совместного введения пациенту другого противовоспалительного средства, такого как, например, нестероидное противовоспалительное лекарственное средство (NSAID), стабилизатор тучных клеток или лейкотриеновый регулятор.

В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения использование при лечении воспалительного заболевания композиции, включающей соединение по настоящему изобретению, и глюкокортикоида, в соответствии с настоящим изобретением не препятствует отдельному, но совместному введению другого кортикостероида.

В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения использование при лечении воспалительного заболевания композиции, включающей как соединение по настоящему изобретению, так и глюкокортикоид, в соответствии с настоящим изобретением не препятствует отдельному, но совместному введению другого глюкокортикоида.

В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения различные соединения по настоящему изобретению могут назначаться совместно с другими соединениями по настоящему изобретению и при этом предусматривают совместное введение глюкокортикоида. Кроме того, подобные комбинации могут вводиться совместно с другими терапевтическими средствами, такими как другие противовоспалительные лекарственные средства.

В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения предлагается набор реагентов, который включает а) одну или более однократных лекарственных форм соединения по настоящему изобретению; б) одну или более однократных лекарственных форм глюкокортикоида, указанного выше; и с) инструкции, касающиеся введения соединения по настоящему изобретению и глюкокортикоида.

В настоящем изобретении предлагается набор реагентов, который содержит а) фармацевтическую композицию (например, одну или несколько однократных лекарственных форм), включающую соединение по настоящему изобретению; и б) инструкции, касающиеся введения фармацевтической композиции, например, с

целью лечения или предотвращения вышеуказанного расстройства или заболевания, например, воспалительного заболевания.

В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения набор реагентов дополнительно включает инструкции, касающиеся введения фармацевтической композиции, которая содержит соединение по настоящему изобретению совместно с глюкокортикоидом, как указано выше. В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения набор реагентов дополнительно включает вторую фармацевтическую композицию (например, в виде одной или нескольких однократных лекарственных форм), включающую указанные выше глюкокортикоиды.

В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения набор реагентов дополнительно включает инструкции, касающиеся введения фармацевтической композиции, которая содержит соединение по настоящему изобретению, совместно со средством, пригодным для лечения или предотвращения воспалительного заболевания (например, нестероидным противовоспалительным лекарственным средством (NSAID), стабилизатором тучных клеток или лейкотриеновым регулятором), как указано выше. В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения набор реагентов дополнительно включает вторую фармацевтическую композицию (например, в виде одной или нескольких однократных лекарственных форм), включающую средство, пригодное для лечения или предотвращения воспалительного заболевания (например, нестероидное противовоспалительное лекарственное средство (NSAID), стабилизатор тучных клеток или лейкотриеновый регулятор), как указано выше.

В настоящем изобретении предлагается набор реагентов, который содержит

а) первую фармацевтическую композицию (например, одну или более однократных лекарственных форм), включающую средство, пригодное для лечения или предотвращения воспалительного заболевания (например, нестероидное противовоспалительное лекарственное средство (NSAID), стабилизатор тучных клеток или лейкотриеновый регулятор), как указано выше; и

б) инструкции, касающиеся введения первой фармацевтической композиции вместе с соединением по настоящему изобретению, например, для лечения или предотвращения воспалительного заболевания.

В настоящем изобретении предлагается набор реагентов, который содержит

а) первую фармацевтическую композицию (например, одну или более однократных лекарственных форм), включающую указанный выше глюкокортикоид; и

б) инструкции, касающиеся введения первой фармацевтической композиции вместе с соединением по настоящему изобретению, например, для лечения или предотвращения воспалительного заболевания.

Болезни обмена веществ

В настоящем изобретении предлагается способ лечения или предотвращения комплексных заболеваний у пациента, имеющих воспалительную компоненту, который включает назначение указанному пациенту соединения по настоящему изобретению. В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения комплексным заболеванием, имеющим воспалительную компоненту, является диабет 2 типа или ожирение.

В настоящем изобретении предлагается способ лечения или предотвращения нарушений обмена веществ у пациента, включающий введение указанному пациенту соединения по настоящему изобретению. В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения нарушение обмена веществ выбрано из расстройства питания, дислипидемии, гипертриглицеридемии, гипертензии или метаболического синдрома.

В настоящем изобретении предлагается также способ лечения или предотвращения диабета 1 типа у пациента, включающий введение указанному пациенту соединения по настоящему изобретению. В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения предлагается способ избавления пациента от риска развития диабета 1

5 типа, включающий введение указанному пациенту соединения по настоящему изобретению. В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения предлагается способ лечения пациента, у которого проявляются один или более настораживающих признаков диабета 1 типа, таких как сильная жажда; частое мочеиспускание; сонливость или вялость; сахар в моче; внезапные изменения остроты

10 зрения; повышенный аппетит; внезапные потери веса; похожий на фруктовый, сладковатый или подобный вину запах при дыхании; тяжелое дыхание, одышка; помрачение сознания; или бессознательное состояние, который включает введение указанному пациенту соединения по настоящему изобретения.

В настоящем изобретении предлагается способ лечения или предотвращения диабета

15 2 типа у пациента, включающий введение указанному пациенту соединения по настоящему изобретению. В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения предлагается способ избавления пациента от риска развития диабета 2 типа, включающий введение указанному пациенту соединения по настоящему изобретению. В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения

20 предлагается способ лечения пациента, у которого проявляются один или более настораживающих признаков диабета 2 типа, такие как сильная жажда; частое мочеиспускание; сонливость или вялость; сахар в моче; внезапные изменения остроты зрения; повышенный аппетит; внезапные потери веса; похожий на фруктовый, сладковатый или подобный вину запах при дыхании; тяжелое дыхание, одышка;

25 помрачение сознания; или бессознательное состояние, который включает введение указанному пациенту соединения по настоящему изобретения.

Кроме того, в настоящем изобретении предлагается способ защиты, например, стимулирование роста и/или выживаемости бета-клеток островков Лангерганса от провоцируемой липидами или глюкозой токсичности у пациента, включающий введение

30 указанному пациенту соединения по настоящему изобретению.

В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения способы лечения или предотвращения комплексного заболевания, имеющего воспалительную компоненту, такого как диабет 2 типа, или лечения диабета 1 типа, в соответствии с

35 настоящим изобретением, могут включать дополнительную стадию совместного назначения пациенту другого лечения диабета, включая, однако этим не ограничиваясь, использование сульфонилмочевины (например, хлорпроамида, толбутамида, глибурида, глипизида, ацетогексамида, толазамида, гликлазида, гликвидона или глимепирида), лекарственных средств, которые снижают количество продуцируемой печенью глюкозы (например, метформина), меглитинидов (например, репаглинида или натеглинида),

40 лекарственных средств, которые снижают абсорбцию углеводов из кишечника (например, ингибиторов альфа-глюкозидазы, таких как акарбоза), лекарственных средств, которые влияют на гликемический контроль (например, прамлинтида или эксенатида), ингибиторов DPP-IV (например, ситаглиптина), лечения инсулином или их комбинации, и/или еще.

В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения способы лечения или предотвращения комплексного заболевания, имеющего воспалительную компоненту, такого как ожирение, в соответствии с настоящим изобретением, могут включать дополнительную стадию совместного назначения пациенту другого лечения

от ожирения, включая, однако этим не ограничиваясь, использование орлистата, сибутрамина, фендиметразина, фентермина, диэтилпропиона, бензфетамина, мазиндола, декстроамфетамина, римонабанта, цетилистата, GT 389-255, APD356, прамлинтида/ AC137, PYY3-36, AC 162352/PYY3-36, оксинтомодулина, TM 30338, AOD 9604, олеоил-эстро́на, бромкрипти́на, эфедрина, лептина, псевдоэфедрина или их фармацевтически приемлемых солей.

В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения различные соединения по настоящему изобретению могут назначаться совместно с одним или несколькими другими соединениями по настоящему изобретению. Кроме того, подобные комбинации могут назначаться совместно с другими терапевтическими средствами, такими как другие средства, пригодные для лечения или предотвращения нарушений обмена веществ, таких как перечисленные выше средства.

В настоящем изобретении предлагается набор реагентов, который содержит

а) фармацевтическую композицию (например, одну или более однократных лекарственных форм), включающую соединение по настоящему изобретению; и

б) инструкции, касающиеся введения фармацевтической композиции, например, с целью лечения или предотвращения комплексного заболевания, имеющего воспалительную компоненту (например, диабета 2 типа или ожирения), лечения или предотвращения метаболических расстройств (например, расстройства питания, дислипидемии, гипертриглицеридемии, артериальной гипертензии или метаболического синдрома), лечения или предотвращения диабета 1 типа, избавления пациента от риска развития диабета 1 типа, лечения пациента, у которого проявляются нарастающие признаки диабета 1 типа, или защиты (например, стимулирования роста и/или выживаемости) бета-клеток островков Лангерганса от токсичности, провоцируемой липидами или глюкозой.

В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения набор реагентов дополнительно включает инструкции, касающиеся введения фармацевтической композиции, которая содержит соединение по настоящему изобретению, совместно со средством, пригодным для лечения или предотвращения диабета (например, сульфонилмочевинами (например, хлорпропамидом, толбутамидом, глибуридом, глипизидом, ацетогексамидом, толазамидом, гликлазидом, гликвидоном или глимепиридом), лекарственными средствами, которые снижают количество продуцируемой печенью глюкозы (например, метформином), меглитинидами (например, репаглинидом или натеглинидом), лекарственными средствами, которые снижают абсорбцию углеводов из кишечника (например, ингибиторами альфа-глюкозидазы, такими как акарбоза), лекарственными средствами, которые влияют на гликемический контроль (например, прамлинтидом или эксенатидом), ингибиторами DPP-IV (например, ситаглиптином), вместе с лечением инсулином или их комбинациями), как указано выше. В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения указанный набор реагентов включает вторую фармацевтическую композицию (например, в виде одной или более однократных лекарственных форм), которая содержит лекарственное средство, пригодное для лечения или предотвращения диабета (например, сульфонилмочевины (например, хлорпропамид, толбутамид, глибурид, глипизид, ацетогексамид, толазамид, гликлазид, гликвидон или глимепирид), лекарственные средства, которые снижают количество продуцируемой печенью глюкозы (например, метформин), меглитиниды (например, репаглинид или натеглинид), лекарственные средства, которые снижают абсорбцию углеводов из кишечника (например, ингибиторы альфа-глюкозидазы, такие как акарбоза), лекарственные средства, которые

вливают на гликемический контроль (например, прамлинтид или эксенатид), ингибиторы DPP-IV (например, ситаглиптин), применение лечения инсулином или его комбинациями), как указано выше.

В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения набор реагентов дополнительно включает инструкции, касающиеся введения фармацевтической композиции, которая содержит соединение по настоящему изобретению, совместно со средством, пригодным для лечения или предотвращения ожирения, указанным выше. В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения указанный набор реагентов включает вторую фармацевтическую композицию (например, в виде одной или более однократных лекарственных форм), которая содержит лекарственное средство, пригодное для лечения или предотвращения ожирения, указанное выше.

В настоящем изобретении предлагается набор реагентов, который содержит

а) первую фармацевтическую композицию (например, одну или более однократных лекарственных форм), включающую средство, пригодное для лечения или

предотвращения ожирения, как указано выше; и

б) инструкции, касающиеся введения первой фармацевтической композиции вместе с соединением по настоящему изобретению, например, с целью лечения или предотвращения комплексного заболевания, имеющего воспалительную компоненту (например, диабета 2 типа или ожирения), лечения или предотвращения метаболических расстройств (например, расстройства питания, дислипидемии, гипертриглицеридемии, гипертензии или метаболического синдрома), лечения или предотвращения диабета 1 типа, избавления пациента от риска развития диабета 1 типа, лечения пациента, у которого проявляются нарастающие признаки диабета 1 типа, или защиты (например, стимулирования роста и/или выживаемости) бета-клеток островков Лангерганса от токсичности, провоцируемой липидами или глюкозой.

В настоящем изобретении предлагается набор реагентов, который содержит

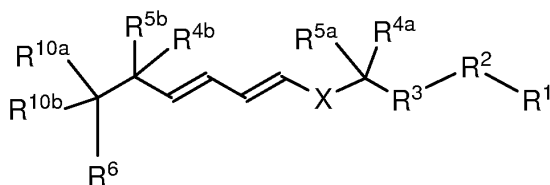
а) первую фармацевтическую композицию (например, одну или более однократных лекарственных форм), включающую средство, пригодное для лечения или предотвращения диабета, как указано выше; и

б) инструкции, касающиеся введения первой фармацевтической композиции вместе с соединением по настоящему изобретению, например, для лечения или предотвращения комплексного заболевания, имеющего воспалительную компоненту (например, диабета 2 типа или ожирения), лечения или предотвращения метаболических расстройств (например, расстройства питания, дислипидемии, гипертриглицеридемии, гипертензии или метаболического синдрома), лечения или предотвращения диабета 1 типа, избавления пациента от риска развития диабета 1 типа, лечения пациента, у которого проявляются нарастающие признаки диабета 1 типа, или защиты (например, стимулирования роста и/или выживаемости) бета-клеток островков Лангерганса от токсичности, провоцируемой липидами или глюкозой.

Офтальмологические заболевания

В настоящем изобретении предлагается способ лечения или предотвращения офтальмологического заболевания у пациента, который включает введение указанному пациенту соединения по настоящему изобретению (например, соединения любой из приведенных выше формул I-III).

В настоящем изобретении предлагается способ лечения или предотвращения офтальмологического состояния (такого как сухость глаз) у пациента, который включает введение указанному пациенту соединения формулы IV,



(IV)

или его фармацевтически приемлемой соли, где

X выбран из $-C\equiv C-$, $-C(R^7)=C(R^7)-$, $-(\text{циклопропила})-$, $-(\text{циклобутила})-$, $-(\text{циклопентила})-$ и $-(\text{циклогексила})-$;

R^1 выбран из $-OR^a$, $-N(R^a)-SO_2-R^c$ и $-N(R^a)(R^b)$, где каждый из R^a и R^b независимо выбран из H, C_1-C_6 -алкила, арила, аралкила, гетероарила и гетероалкила, и R^c выбран из C_1-C_6 -алкила, арила, аралкила, гетероарила и гетероаралкила;

R^2 выбран из $-CH_2-$, $-C(O)-$, $-SO_2-$, $-PO(OR)-$ и тетразола;

R выбран из атома водорода и алкила;

R^3 выбран из карбоцикла, гетероцикла, $-(CH_2)_n-$, $CH_2C(O)CH_2$ и $-CH_2-O-CH_2$, где n обозначает целое число от 1 до 3;

любой атом водорода в R^3 необязательно и независимо заменен атомом галогена, (C_1-C_5) -алкилом, перфторалкилом, арилом, гетероарилом, гидроксидом или $O-(C_1-C_5)$ -алкилом; и

любые два атома водорода, присоединенные к общему атому углерода в R^3 , необязательно объединены с атомом углерода, к которому они присоединены, с образованием карбоцикла или гетероцикла;

каждый из R^{4a} и R^{4b} независимо выбран из атома водорода, атома галогена, $-OH$, $-O-(C_1-C_5)$ -алкила, $-O$ -арила, O -гетероарила, $-O-C(O)-(C_1-C_5)$ -алкила, $-O-C(O)$ -арила, $-O-C(O)$ -гетероарила, $-O-C(O)-O-(C_1-C_5)$ -алкила, $-O-C(O)-O$ -арила, $-O-C(O)-O$ -гетероарила и $-O-C(O)-N(R^a)(R^b)$, где любой алкил, арил или гетероарил необязательно замещен вплоть до 3 заместителями, независимо выбранными из атома галогена, (C_1-C_5) -алкила, $O-(C_1-C_5)$ -алкила, гидроксила, карбоксила, сложного эфира, алкоксикарбонила, ацила, сложного тиоэфира, тиацила, простого тиоэфира, амина, амидо, ациламина, циано и нитро;

каждый из R^{5a} и R^{5b} независимо выбран из атома водорода, атома галогена, (C_1-C_5) -алкила, перфторалкила, арила и гетероарила, предпочтительно, атома водорода, атома галогена и (C_1-C_5) -алкила;

R^6 выбран из $-\text{фенила}$, $-(C_1-C_5)$ -алкила, $-(C_3-C_7)$ -циклоалкила, $-C\equiv C$ -фенила, $-C\equiv C-(C_3-C_7)$ -циклоалкила, $-C\equiv C-(C_1-C_5)$ -алкила и $-O$ -фенила, где фенил необязательно замещен вплоть до 3 заместителями, независимо выбранными из атома галогена, (C_1-C_5) -алкила, $O-(C_1-C_5)$ -алкила, гидроксила, карбоксила, сложного эфира, алкоксикарбонила, ацила, сложного тиоэфира, тиацила, простого тиоэфира, амина, амидо, ациламина, циано и нитро; и

R^6 независимо выбран из $-C\equiv CH$, где

а) X обозначает $-C(R^7)=C(R^7)-$ или $-(\text{циклопропил})-$; или

б) каждый из R^{4a} и R^{4b} обозначает атом водорода или атом галогена; или

с) каждый из R^{5a} и R^{5b} обозначает атом галогена; или

д) R^2 обозначает $-CH_2-$;

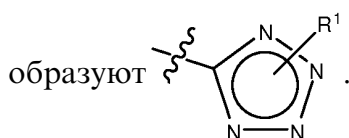
каждый R^7 независимо выбран из атома водорода и (C_1-C_5) -алкила или две присутствующие группы R^7 необязательно могут быть объединены с атомами углерода, к которым они присоединены, с образованием 5- или 6-членного цикла;

каждый из R^{10a} и R^{10b} независимо выбран из атома водорода, (C_1-C_5) -алкила, перфторалкила, $O-(C_1-C_5)$ -алкила, арила и гетероарила, или R^{10a} и R^{10b} объединены с атомом углерода, к которому они присоединены, с образованием карбоцикла или гетероцикла;

и каждая двойная связь независимо имеет E- или Z-конфигурацию.

В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения R^1 обозначает -OM, где M обозначает катион, выбранный из аммония, тетраалкиламмония, ионов Na, K, Mg и Zn.

В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения R^2 и R^1 вместе



В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения X обозначает $-C\equiv C-$. В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения X обозначает $-C(R^7)=C(R^7)-$, -(циклопропил)-, -(циклобутил)-, -(циклопентил)- или -(циклогексил)-. В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения X обозначает $-C(R^7)=C(R^7)-$. В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения X обозначает $-C\equiv C-$, -(циклопропил)-, -(циклобутил)-, -(циклопентил)- или -(циклогексил)-. В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения X обозначает -(циклопропил)-. В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения X обозначает $-C\equiv C-$ или $-C(R^7)=C(R^7)-$. В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения X обозначает -(циклопропил)-, -(циклобутил)-, -(циклопентил)- или -(циклогексил)-, при этом олефин и атом углерода, несущий R^{4a} присоединены к соседним атомам в циклической системе -(циклопропила)-, -(циклобутила)-, -(циклопентила)- или -(циклогексила)-.

В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения R^{4b} обозначает атом водорода. В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения R^{4b} обозначает атом галогена, -OH, $-O-(C_1-C_5)$ -алкил, -O-арил, O-гетероарил, $-O-C(O)-(C_1-C_5)$ -алкил, $-O-C(O)$ -арил, $-O-C(O)$ -гетероарил, $-O-C(O)-O-(C_1-C_5)$ -алкил, $-O-C(O)-O$ -арил, $-O-C(O)-O$ -гетероарил или $-O-C(O)-N(R^a)(R^b)$, где любой алкил, арил или гетероарил необязательно замещен вплоть до 3 заместителями, независимо выбранными из атома галогена, (C_1-C_5) -алкила, $O-(C_1-C_5)$ -алкила, гидроксила, карбоксила, сложного эфира, алкоксикарбонила, ацила, сложного тиоэфира, тиацила, простого тиоэфира, amino, амидо, ациламино, циано и нитро. В определенных вариантах осуществления настоящего

изобретения R^{4b} обозначает атом фтора. В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения R^{4b} обозначает атом водорода, -ОН, -О-(C₁-C₅)-алкил, -О-арил, О-гетероарил, -О-C(O)-(C₁-C₅)-алкил, -О-C(O)-арил, -О-C(O)-гетероарил, -О-C(O)-О-(C₁-C₅)-алкил, -О-C(O)-О-арил, -О-C(O)-О-гетероарил или -О-C(O)-N(R^a)(R^b), где любой алкил, арил или гетероарил необязательно замещен вплоть до 3 заместителями, независимо выбранными из атома галогена, (C₁-C₅)-алкила, О-(C₁-C₅)-алкила, гидроксила, карбоксила, сложного эфира, алкоксикарбонила, ацила, сложного тиоэфира, тиацила, простого тиоэфира, amino, амидо, ациламино, циано и нитро. В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения R^{4b} выбран из -ОН, -О-(C₁-C₅)-алкила, -О-арила, О-гетероарила, -О-C(O)-(C₁-C₅)-алкила, -О-C(O)-арила, -О-C(O)-гетероарила и -О-C(O)-N(R^a)(R^b). В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения R^{4b} обозначает атом водорода, атом галогена, -О-C(O)-О-(C₁-C₅)-алкил, -О-C(O)-О-арил или -О-C(O)-О-гетероарил, где любой алкил, арил или гетероарил необязательно замещен вплоть до 3 заместителями, независимо выбранными из атома галогена, (C₁-C₅)-алкила, О-(C₁-C₅)-алкила, гидроксила, карбоксила, сложного эфира, алкоксикарбонила, ацила, сложного тиоэфира, тиацила, простого тиоэфира, amino, амидо, ациламино, циано и нитро. В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения R^{4b} выбран из атома водорода, атома галогена, -ОН - или -О-(C₁-C₅)-алкила. В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения R^{4b} обозначает -О-арил, О-гетероарил, -О-C(O)-(C₁-C₅)-алкил, -О-C(O)-арил, -О-C(O)-гетероарил, -О-C(O)-О-(C₁-C₅)-алкил, -О-C(O)-О-арил, -О-C(O)-О-гетероарил или -О-C(O)-N(R^a)(R^b), где любой алкил, арил или гетероарил необязательно замещен вплоть до 3 заместителями, независимо выбранными из атома галогена, (C₁-C₅)-алкила, О-(C₁-C₅)-алкила, гидроксила, карбоксила, сложного эфира, алкоксикарбонила, ацила, сложного тиоэфира, тиацила, простого тиоэфира, amino, амидо, ациламино, циано и нитро. В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения R^{4b} выбран из -ОН, -О-(C₁-C₅)-алкила, -О-арила, О-гетероарила, -О-C(O)-(C₁-C₅)-алкила, -О-C(O)-арила, -О-C(O)-гетероарила, -О-C(O)-О-(C₁-C₅)-алкила, -О-C(O)-О-арила, -О-C(O)-О-гетероарила и -О-C(O)-N(R^a)(R^b), где любой алкил, арил или гетероарил необязательно замещен вплоть до 3 заместителями, независимо выбранными из атома галогена, (C₁-C₅)-алкила, О-(C₁-C₅)-алкила, гидроксила, карбоксила, сложного эфира, алкоксикарбонила, ацила, сложного тиоэфира, тиацила, простого тиоэфира, amino, амидо, ациламино, циано и нитро. В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения R^{4b} выбран из атома водорода или атома галогена.

В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения R^{4b} находится в (R)-конфигурации. В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения R^{4b} находится в (S)-конфигурации.

В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения R^{4a} обозначает атом водорода. В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения

R^{4a} обозначает атом галогена, -ОН, -O-(C₁-C₅)-алкил, -O-арил, О-гетероарил, -O-C(O)-(C₁-C₅)-алкил, -O-C(O)-арил, -O-C(O)-гетероарил, -O-C(O)-O-(C₁-C₅)-алкил, -O-C(O)-O-арил, -O-C(O)-O-гетероарил или -O-C(O)-N(R^a)(R^b), где любой алкил, арил или гетероарил
 5 необязательно замещен вплоть до 3 заместителями, независимо выбранными из атома галогена, (C₁-C₅)-алкила, О-(C₁-C₅)-алкила, гидроксила, карбоксила, сложного эфира, алкоксикарбонила, ацила, сложного тиоэфира, тиацила, простого тиоэфира, amino, амидо, ациламино, циано и нитро. В определенных вариантах осуществления настоящего
 10 изобретения R^{4a} обозначает атом фтора. В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения R^{4a} обозначает атом водорода, -ОН, -O-(C₁-C₅)-алкил, -O-арил, О-гетероарил, -O-C(O)-(C₁-C₅)-алкил, -O-C(O)-арил, -O-C(O)-гетероарил, -O-C(O)-O-(C₁-C₅)-алкил, -O-C(O)-O-арил, -O-C(O)-O-гетероарил или -O-C(O)-N(R^a)(R^b), где любой
 15 алкил, арил или гетероарил необязательно замещен вплоть до 3 заместителями, независимо выбранными из атома галогена, (C₁-C₅)-алкила, О-(C₁-C₅)-алкила, гидроксила, карбоксила, сложного эфира, алкоксикарбонила, ацила, сложного тиоэфира, тиацила, простого тиоэфира, amino, амидо, ациламино, циано и нитро. В определенных
 20 вариантах осуществления настоящего изобретения R^{4a} выбран из -ОН, -O-(C₁-C₅)-алкила, -O-арила, О-гетероарила, -O-C(O)-(C₁-C₅)-алкила, -O-C(O)-арила, -O-C(O)-гетероарила и -O-C(O)-N(R^a)(R^b). В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения R^{4a} обозначает атом водорода, атом галогена, -O-C(O)-O-(C₁-C₅)-алкил, -O-C(O)-O-арил
 25 или -O-C(O)-O-гетероарил, где любой алкил, арил или гетероарил необязательно замещен вплоть до 3 заместителями, независимо выбранными из атома галогена, (C₁-C₅)-алкила, О-(C₁-C₅)-алкила, гидроксила, карбоксила, сложного эфира, алкоксикарбонила, ацила, сложного тиоэфира, тиацила, простого тиоэфира, amino, амидо, ациламино, циано и
 30 нитро. В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения R^{4a} выбран из атома водорода, атома галогена, -ОН - или -O-(C₁-C₅)-алкила. В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения R^{4a} обозначает -O-арил, О-гетероарил, -O-C(O)-(C₁-C₅)-алкил, -O-C(O)-арил, -O-C(O)-гетероарил, -O-C(O)-O-(C₁-C₅)-алкил, -O-
 35 C(O)-O-арил, -O-C(O)-O-гетероарил или -O-C(O)-N(R^a)(R^b), где любой алкил, арил или гетероарил необязательно замещен вплоть до 3 заместителями, независимо выбранными из атома галогена, (C₁-C₅)-алкила, О-(C₁-C₅)-алкила, гидроксила, карбоксила, сложного эфира, алкоксикарбонила, ацила, сложного тиоэфира, тиацила, простого тиоэфира, amino, амидо, ациламино, циано и нитро. В определенных вариантах осуществления
 40 настоящего изобретения R^{4a} выбран из -ОН, -O-(C₁-C₅)-алкила, -O-арила, О-гетероарила, -O-C(O)-(C₁-C₅)-алкила, -O-C(O)-арила, -O-C(O)-гетероарила, -O-C(O)-O-(C₁-C₅)-алкила, -O-C(O)-O-арила, -O-C(O)-O-гетероарила и -O-C(O)-N(R^a)(R^b), где любой алкил, арил или гетероарил необязательно замещен вплоть до 3 заместителями, независимо
 45 выбранными из атома галогена, (C₁-C₅)-алкила, О-(C₁-C₅)-алкила, гидроксила, карбоксила, сложного эфира, алкоксикарбонила, ацила, сложного тиоэфира, тиацила, простого тиоэфира, amino, амидо, ациламино, циано и нитро. В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения R^{4a} выбран из атома водорода или атома

галогена.

В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения R^{4a} находится в (S)-конфигурации. В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения R^{4a} находится в (R)-конфигурации.

В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения, где R^{4a} обозначает -ОН, R^{5a} выбран из атома водорода или (C₁-C₅)-алкила. В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения, где R^{4a} выбран из -ОН, -O-(C₁-C₅)-алкила, -О-арила, О-гетероарила, -O-C(O)-(C₁-C₅)-алкила, -O-C(O)-арила, -O-C(O)-гетероарила, -O-C(O)-O-(C₁-C₅)-алкила, -O-C(O)-O-арила, -O-C(O)-O-гетероарила и -O-C(O)-N(R^a)(R^b), R^{5a} выбран из атома водорода или (C₁-C₅)-алкила. В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения R^{5a} обозначает атом фтора. В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения R^{5a} выбран из атома водорода и (C₁-C₅)-алкила.

В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения, где R^{4b} обозначает -ОН, R^{5b} выбран из атома водорода или (C₁-C₅)-алкила. В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения, где R^{4b} выбран из -ОН, -O-(C₁-C₅)-алкила, -О-арила, О-гетероарила, -O-C(O)-(C₁-C₅)-алкила, -O-C(O)-арила, -O-C(O)-гетероарила, -O-C(O)-O-(C₁-C₅)-алкила, -O-C(O)-O-арила, -O-C(O)-O-гетероарила и -O-C(O)-N(R^a)(R^b), R^{5b} выбран из атома водорода или (C₁-C₅)-алкила. В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения R^{5b} обозначает атом фтора. В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения R^{5b} выбран из атома водорода и (C₁-C₅)-алкила.

В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения R^2 обозначает -CH₂-. В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения R^2 обозначает -C(O)-.

В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения R^a выбран из H и C₁-C₆-алкила. В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения R^a выбран из арила, аралкила, гетероарила и гетероаралкила.

В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения R^b выбран из H и C₁-C₆-алкила. В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения R^b выбран из арила, аралкила, гетероарила и гетероаралкила.

В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения R^c обозначает C₁-C₆-алкил, арил или гетероарил. В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения R^c выбран из арила, аралкила, гетероарила и гетероаралкила.

В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения, где R^3 выбран из карбоцикла, гетероцикла, -(CH₂)_n- и CH₂C(O)CH₂, любой атом водорода в R^3

необязательно и независимо заменен атомом галогена, (C₁-C₅)-алкилом, перфторалкилом, арилом, гетероарилом, гидроксидом или O-(C₁-C₅)-алкилом. В

определенных вариантах осуществления настоящего изобретения, где R³ обозначает
 5 -CH₂-O-CH₂, любой атом водорода в R³ необязательно и независимо замещен атомом галогена, (C₁-C₅)-алкилом, перфторалкилом, арилом, гетероарилом или O-(C₁-C₅)-

алкилом. В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения R³ выбран из -(CH₂)_n- и -CH₂-O-CH₂, где n обозначает целое число от 1 до 3, и вплоть до двух

10 атомов водорода в R³ необязательно и независимо заменены (C₁-C₅)-алкилом. В

определенных вариантах осуществления настоящего изобретения R³ выбран из карбоцикла, гетероцикла и CH₂C(O)CH₂, где n обозначает целое число от 1 до 3; любой

15 атом водорода в R³ необязательно и независимо заменен атомом галогена, (C₁-C₅)-алкилом, перфторалкилом, арилом, гетероарилом, гидроксидом или O-(C₁-C₅)-алкилом; и

любые два атома водорода, присоединенные к общему атому углерода в R³, необязательно объединены с атомом углерода, к которому они присоединены, с образованием карбоцикла или гетероцикла.

20 В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения R^{10a} обозначает атом водорода. В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения R^{10a} выбран из (C₁-C₅)-алкила, перфторалкила, O-(C₁-C₅)-алкила, арила и гетероарила

25 или R^{10a} и R^{10b} объединены с атомом углерода, к которому они присоединены, с образованием карбоцикла или гетероцикла.

В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения R^{10b} обозначает атом водорода. В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения R^{10b} выбран из (C₁-C₅)-алкила, перфторалкила, O-(C₁-C₅)-алкила, арила и гетероарила

30 или R^{10b} и R^{10a} объединены с атомом углерода, к которому они присоединены, с образованием карбоцикла или гетероцикла.

В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения R¹ обозначает -OR^a. В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения R¹ выбран

35 из -N(R^a)-SO₂-R^c и -N(R^a)(R^b). В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения R¹ обозначает -N(R^a)-SO₂-R^c. В определенных вариантах осуществления

настоящего изобретения R¹ выбран из -OR^a и -N(R^a)(R^b). В определенных вариантах

40 осуществления настоящего изобретения R¹ обозначает -N(R^a)(R^b). В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения R¹ выбран из -OR^a и -N(R^a)-SO₂-R^c.

В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения R⁷ обозначает атом водорода. В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения R⁷ обозначает (C₁-C₅)-алкил или две присутствующие группы R⁷ необязательно могут быть объединены с атомами углерода, к которым они присоединены, с образованием

5- или 6-членного цикла.

В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения X обозначает $-C\equiv C-$, а R^{4b} обозначает атом водорода.

В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения X обозначает $-C\equiv C-$, а R^{4a} обозначает атом водорода.

В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения X обозначает $-C\equiv C-$, R^{4a} обозначает атом фтора и R^{5a} обозначает атом фтора.

В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения X обозначает $-C\equiv C-$, R^{4b} обозначает атом фтора и R^{5b} обозначает атом фтора.

В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения X обозначает $-C\equiv C-$, а каждый из R^{4a} и R^{4b} независимо выбран из $-OH$, $-O-(C_1-C_5)$ -алкила, O-арила, O-гетероарила, $-O-C(O)-(C_1-C_5)$ -алкила, $O-C(O)$ -арила, $O-C(O)$ -гетероарила и $-O-C(O)-N(R^a)(R^b)$.

В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения X обозначает $-C\equiv C-$, а R^2 обозначает $-CH_2-$.

В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения X обозначает (циклопропил)-, -(циклобутил)-, -(циклопентил)- и -(циклогексил)-. В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения X обозначает (циклопропил)-.

В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения X обозначает $-C(R^7)=C(R^7)-$.

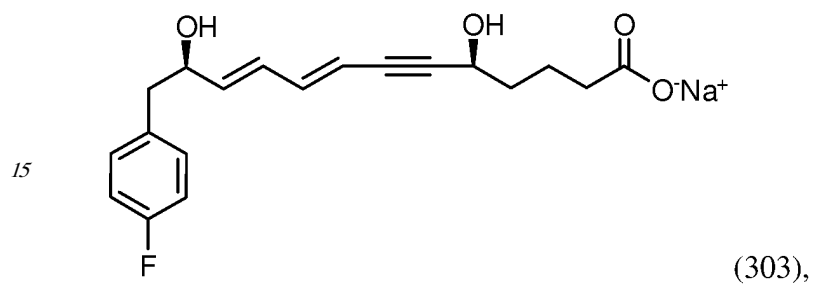
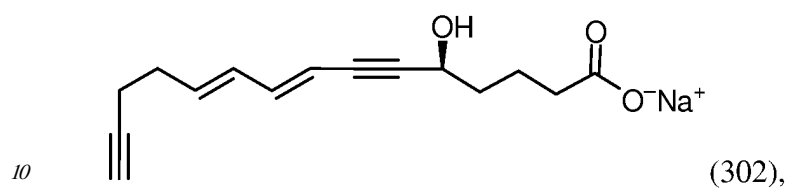
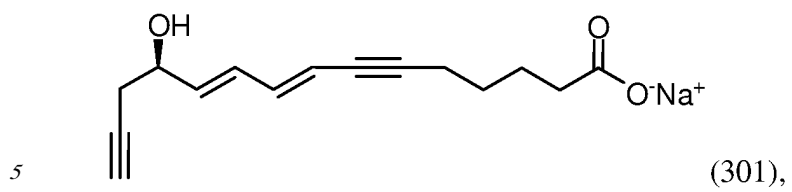
В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения каждый из R^a и R^b независимо выбран из H и C_1-C_6 -алкила; R^c обозначает C_1-C_6 -алкил; R^3 выбран из $-(CH_2)_n-$ и $-CH_2-O-CH_2-$, где n обозначает целое число от 1 до 3, и вплоть до двух атомов водорода в R^3 необязательно и независимо заменены (C_1-C_5) -алкилом; каждый из R^{4a} и R^{4b} независимо выбран из атома водорода, атома галогена, $-OH$, $-O-(C_1-C_5)$ -алкила; а каждый из R^{10a} и R^{10b} обозначает атом водорода.

В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения каждая двойная связь имеет E-конфигурацию. В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения каждая двойная связь имеет Z-конфигурацию. В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения одна двойная связь имеет E-конфигурацию, а другая двойная связь имеет Z-конфигурацию.

В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения предполагаются любые комбинации из вышеуказанных вариантов. Специалистам должно быть понятно, что все конкретные комбинации возможных индивидуальных остатков в переменных частях приведенных в данном описании соединений, в частности, R^1 , R^2 , R^3 , R^{4a} , R^{4b} , R^{5a} , R^{5b} , R^6 , R^7 , R^{10a} , R^{10b} , R^a , R^b , R^c , n и X, входят в объем настоящего изобретения. Например, различные конкретные приведенные в данном описании варианты

воплощения для R^{4a} могут быть объединены с любыми приведенными в данном описании различными конкретными вариантами X.

В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения соединение выбрано из любого из следующих соединений:



20

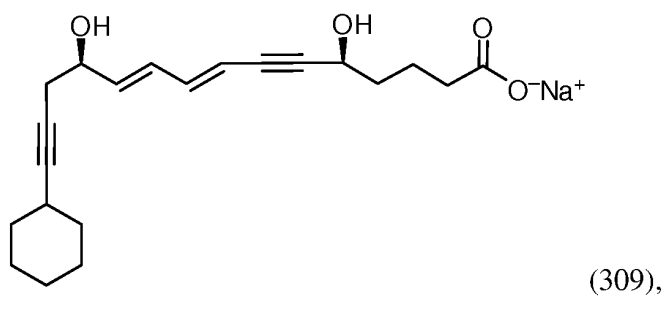
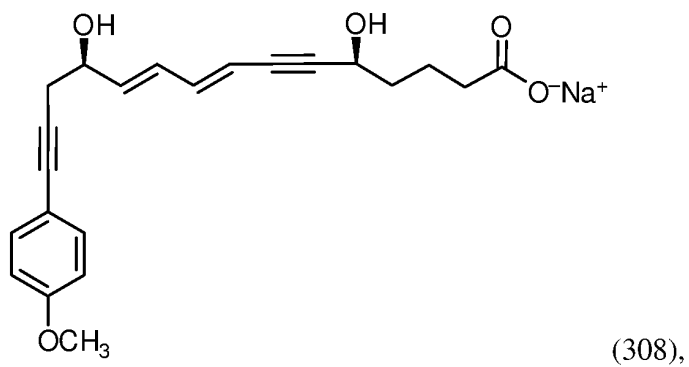
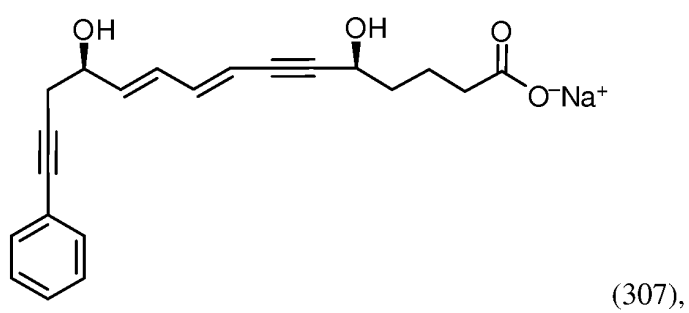
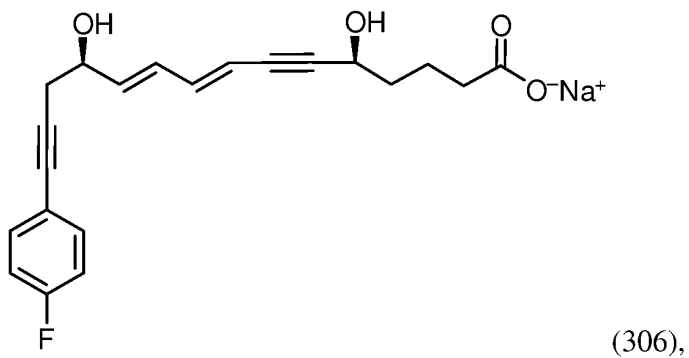
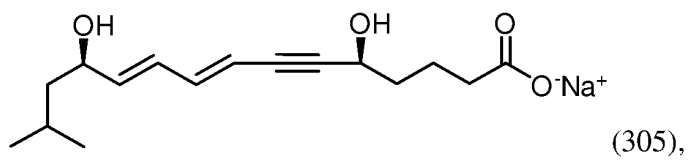
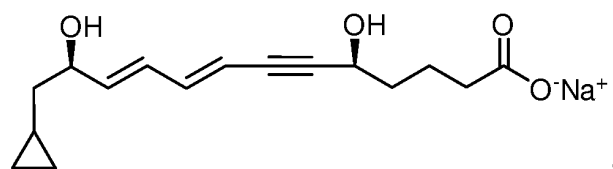
25

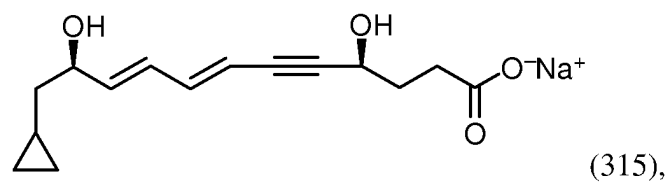
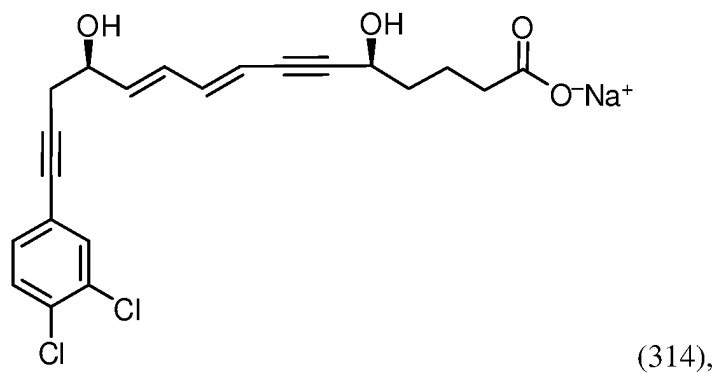
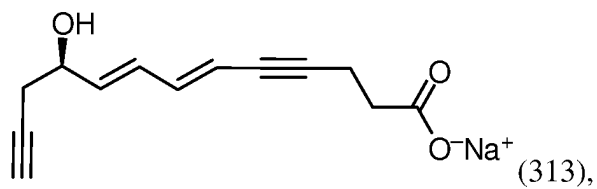
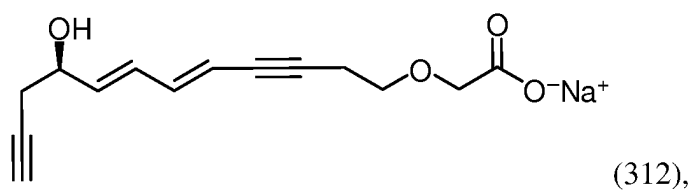
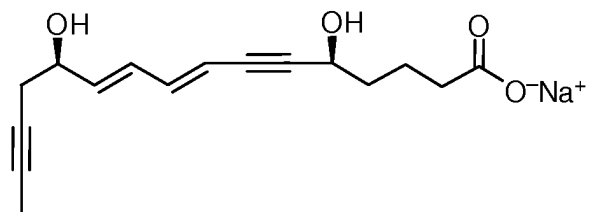
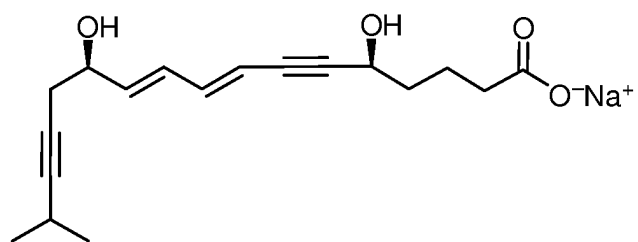
30

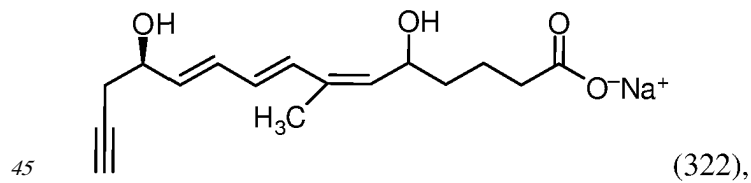
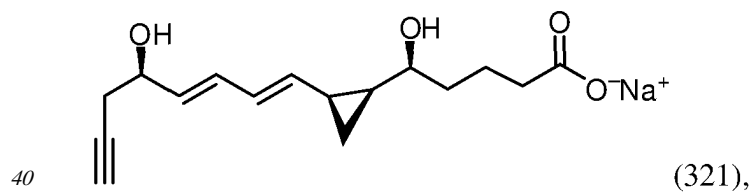
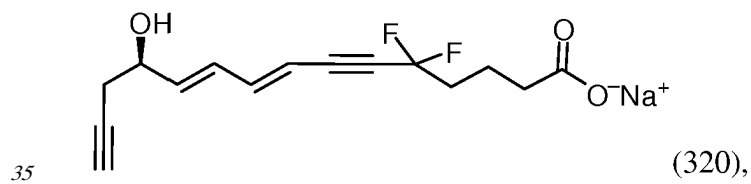
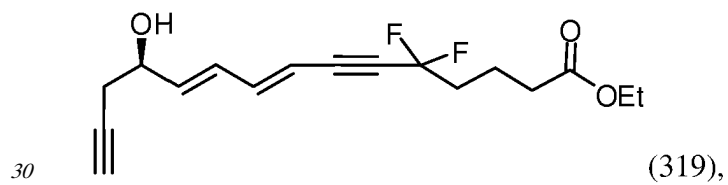
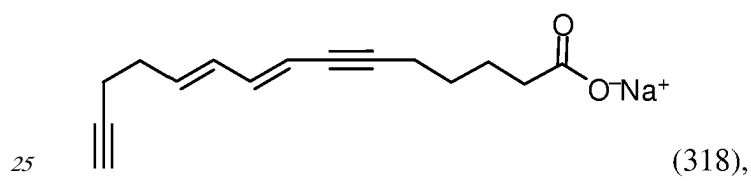
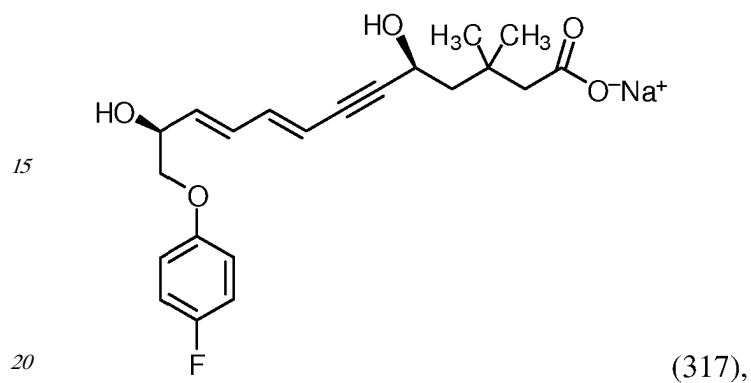
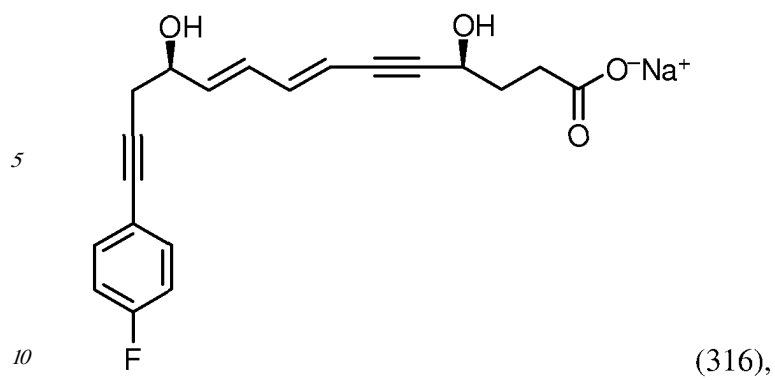
35

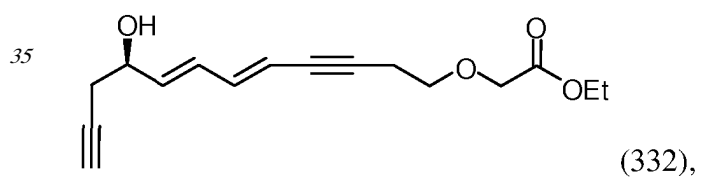
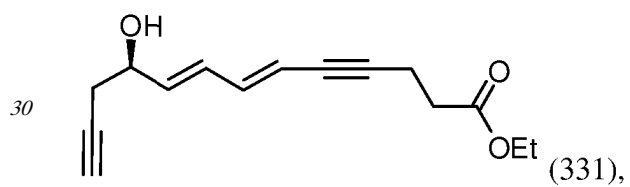
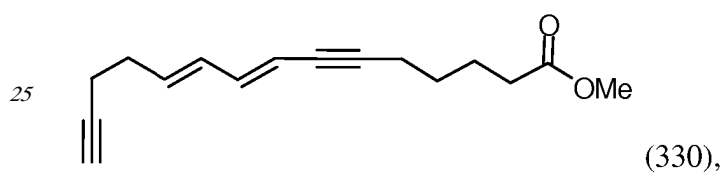
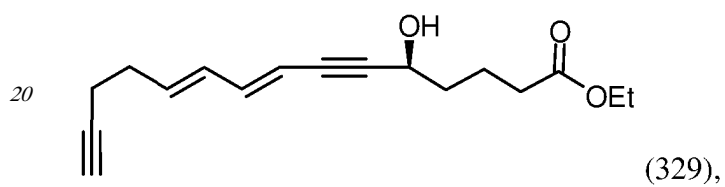
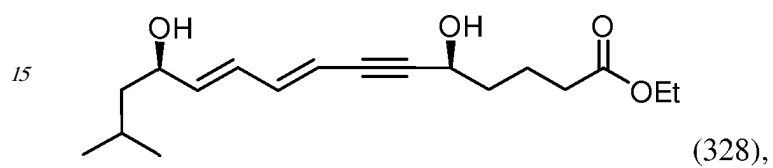
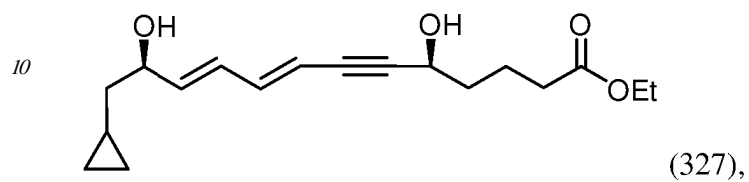
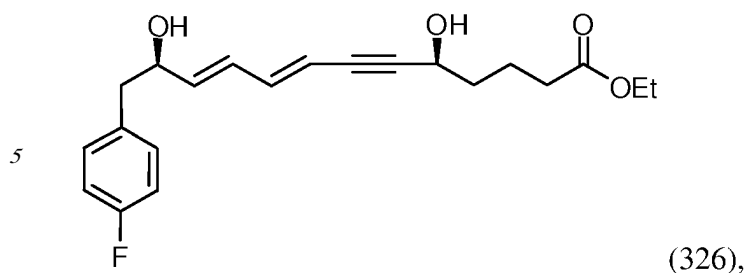
40

45



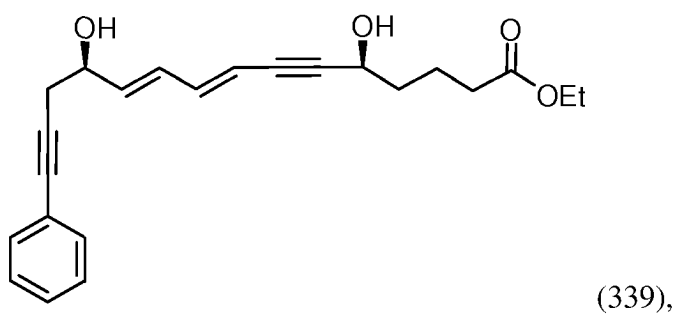
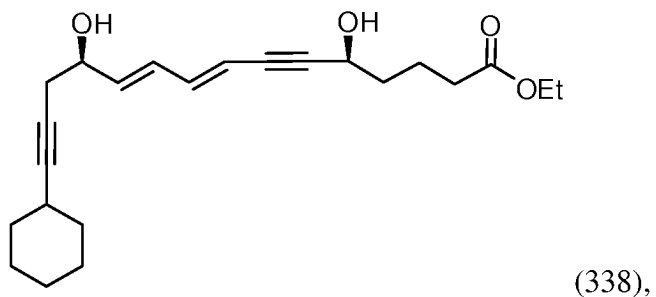
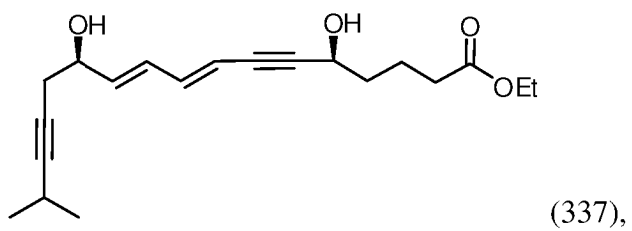
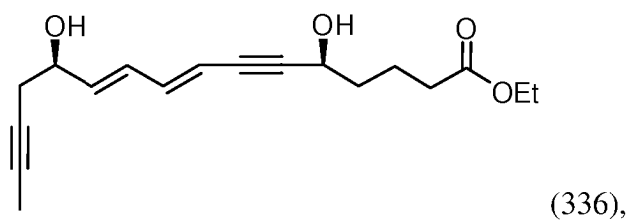
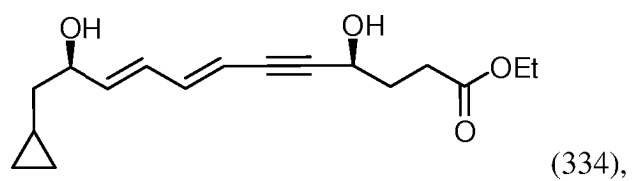
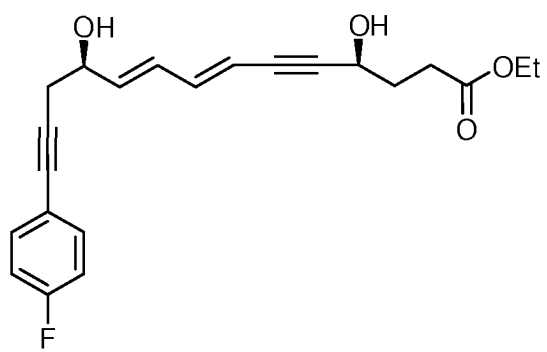


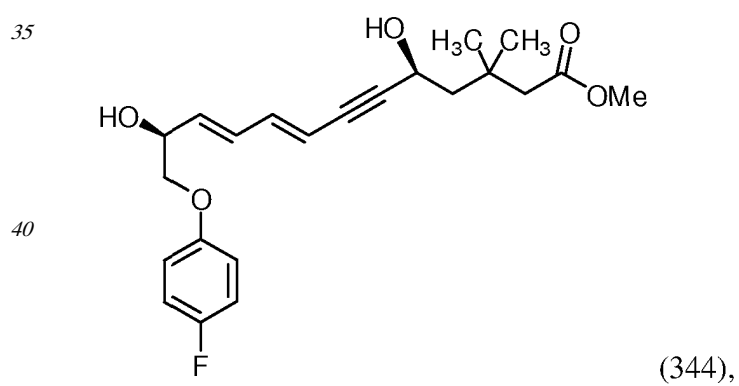
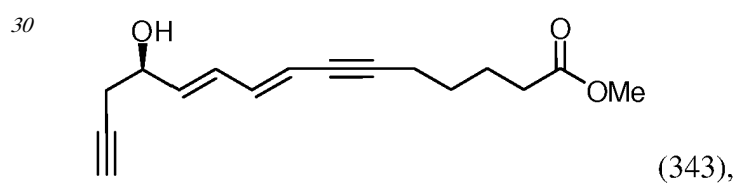
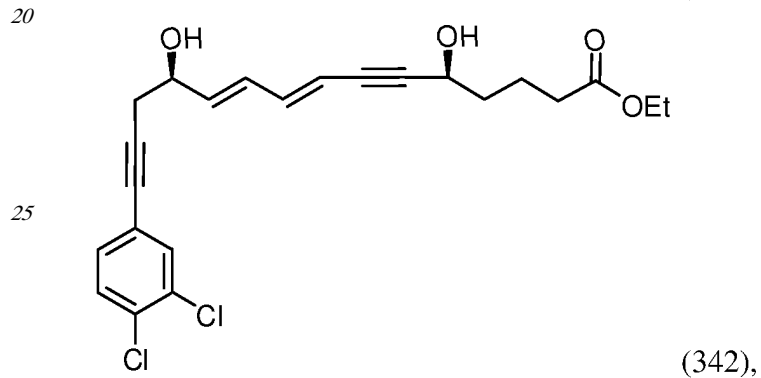
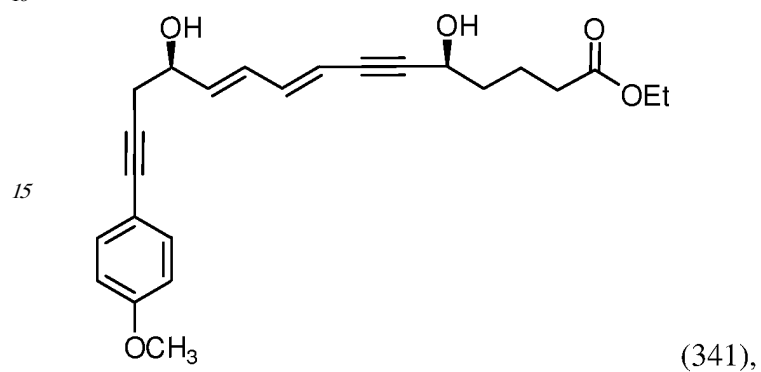
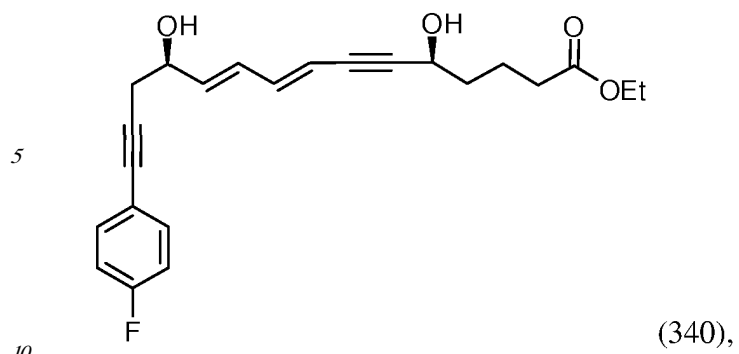


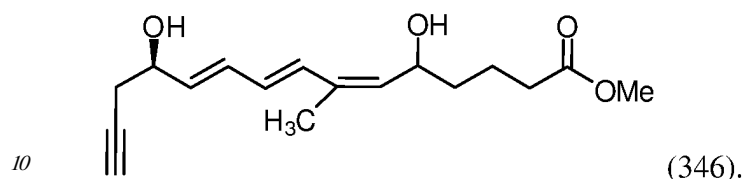
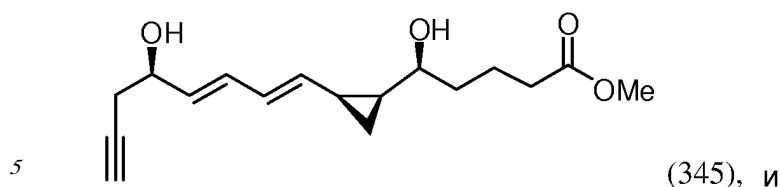


40

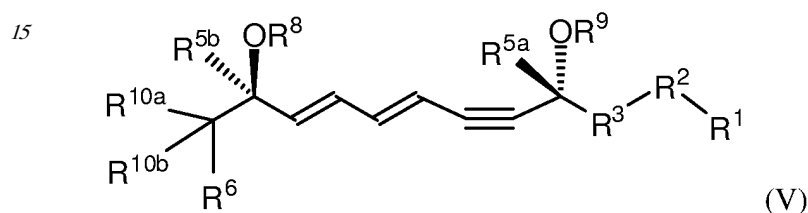
45



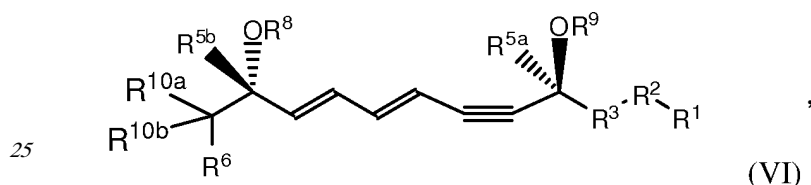




В настоящем изобретении предлагается также способ лечения или предотвращения офтальмологического заболевания (такого как сухость глаз) у пациента, который включает введение указанному пациенту соединения формулы V,



20 или соединения формулы VI,



или фармацевтически приемлемой соли любого из указанных соединений, где

R^1 выбран из $-OR^a$, $-N(R^a)-SO_2-R^c$ и $-N(R^a)(R^b)$, где каждый из R^a и R^b независимо

30 выбран из H, C_1-C_6 -алкила, арила, аралкила, гетероарила и гетероаралкила, и R^c выбран из C_1-C_6 -алкила, арила, аралкила, гетероарила и гетероаралкила;

R^2 выбран из $-C(O)-$, $-SO_2-$, $-PO(OR)-$ и тетразола;

R выбран из атома водорода и алкила;

35 R^3 выбран из $-(CH_2)_n-$ и $-CH_2-O-CH_2-$, где n обозначает целое число от 1 до 3; и

необязательно вплоть до двух атомов водорода в R^3 независимо заменены атомом галогена, (C_1-C_5) -алкилом или $O-(C_1-C_5)$ -алкилом; и

каждый из R^{5a} и R^{5b} независимо выбран из атома водорода, (C_1-C_5) -алкила, 40 перфторалкила, арила и гетероарила, предпочтительно, атома водорода и (C_1-C_5) -алкила;

R^6 выбран из $-C\equiv CH$, -фенила, $-(C_1-C_5)$ -алкила, $-(C_3-C_7)$ -циклоалкила, $-C\equiv C$ -фенила, $-C\equiv C-(C_3-C_7)$ -циклоалкила, $-C\equiv C-(C_1-C_5)$ -алкила и -О-фенила, где фенил необязательно 45 замещен вплоть до 3 заместителями, независимо выбранными из атома галогена, (C_1-C_5) -алкила, $O-(C_1-C_5)$ -алкила, гидроксила, карбоксила, сложного эфира, алкоксикарбонила, ацила, сложного тиоэфира, тиацила, простого тиоэфира, amino, амидо, ациламино,

циано и нитро;

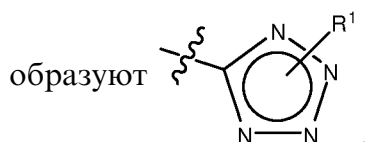
каждый из R^8 и R^9 независимо выбран из атома водорода, $-(C_1-C_5)$ -алкила, -арила, -гетероарила, $-C(O)-(C_1-C_5)$ -алкила, $-C(O)$ -арила, $-C(O)$ -гетероарила, $-C(O)-O-(C_1-C_5)$ -алкила, $-C(O)-O$ -арила, $-C(O)-O$ -гетероарила и $-C(O)-N(R^a)(R^b)$, где любой алкил, арил или гетероарил необязательно замещен вплоть до 3 заместителями, независимо выбранными из атома галогена, (C_1-C_5) -алкила, $O-(C_1-C_5)$ -алкила, гидроксила, карбоксила, сложного эфира, алкоксикарбонила, ацила, сложного тиоэфира, тиацила, простого тиоэфира, amino, амидо, ациламино, циано и нитро;

каждый из R^{10a} и R^{10b} независимо выбран из атома водорода, (C_1-C_5) -алкила, перфторалкила, $O-(C_1-C_5)$ -алкила, арила и гетероарила, или R^{10a} и R^{10b} объединены с атомом углерода, к которому они присоединены, с образованием карбоцикла или гетероцикла; и

где каждая двойная связь независимо имеет E- или Z-конфигурацию.

В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения R^1 обозначает -OM, где M обозначает катион, выбранный из аммония, тетраалкиламмония, ионов Na, K, Mg и Zn.

В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения R^2 и R^1 вместе



В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения R^2 обозначает $-C(O)-$. В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения R^1 обозначает $-OR^a$, где R^a обозначает атом водорода или C_1-C_6 -алкил. В определенных вариантах

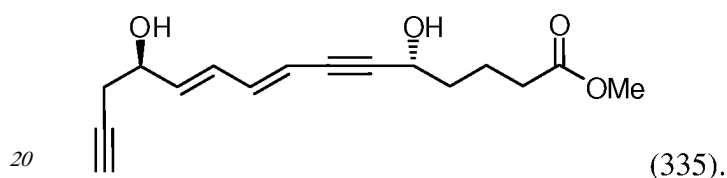
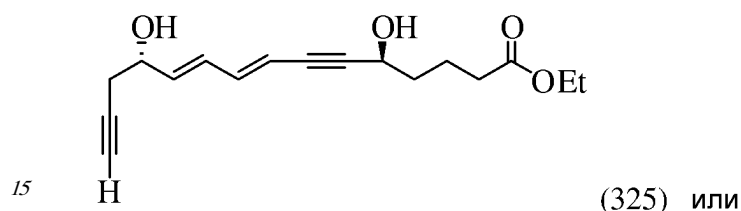
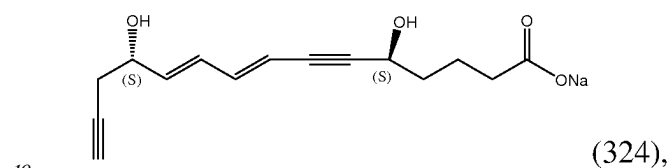
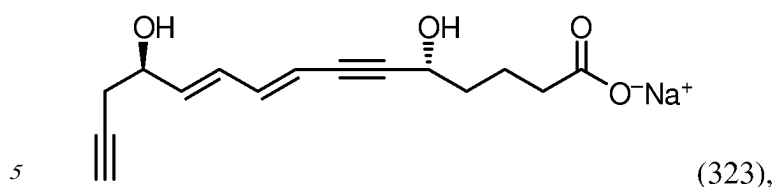
осуществления настоящего изобретения R^3 обозначает $-(CH_2)_n-$, где n равно 3. В

определенных вариантах осуществления настоящего изобретения R^6 обозначает $-C\equiv CH$.

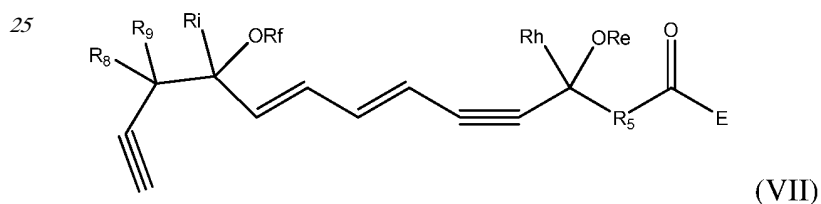
В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения R^{5a} обозначает атом водорода. В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения

R^{5b} обозначает атом водорода. В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения R^{10a} обозначает атом водорода. В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения R^{10b} обозначает атом водорода. В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения R^2 обозначает $-C(O)-$, R^1 обозначает $-OR^a$, где R^a обозначает C_1-C_6 -алкил, R^3 обозначает $-(CH_2)_n-$, где n равно 3, R^6 обозначает $-C\equiv CH$, R^{5a} обозначает атом водорода, R^{5b} обозначает атом водорода, R^{10a} обозначает атом водорода и R^{10b} обозначает атом водорода.

В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения соединение выбрано из любого из следующих соединений:



В настоящем изобретении предлагается также способ лечения или предотвращения офтальмологического состояния (такого как сухость глаз) у пациента, который включает введение указанному пациенту соединения формулы VII,



30 или его фармацевтически приемлемой соли, где

Re и Rf независимо выбраны из атома водорода, алкила, алкенила, алкинила, арила, гетероарила, ацила (например, алкоксиацила, аминоацила), аминокарбонила, алкоксикарбонила или сильильной группы;

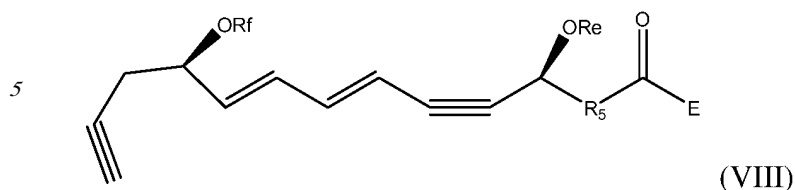
35 E обозначает гидроксил, алкокси, арилокси, амино, алкиламино, диалкиламино или ариламино;

Rh и Ri независимо выбраны из атома водорода, алкила, алкенила, алкинила, перфторалкила, арила или гетероарила;

R₅ выбран из следующих i-iv: i) CH₂CH(R₆)CH₂, где R₆ обозначает атом водорода, алкил, алкенил, алкинил, перфторалкил, арил, гетероарил, атом фтора, гидроксил или алкокси; ii) CH₂C(R₆R₇)CH₂, где каждый из R₆ и R₇ независимо обозначает алкил, алкенил, алкинил, перфторалкил, арил или атом фтора, или R₆ и R₇ объединены и образуют карбоцикл или гетероцикл; iii) CH₂OCH₂, CH₂C(O)CH₂ или CH₂CH₂; или iv) R₅ обозначает карбоцикл, гетероцикл, арильный или гетероарильный цикл; и

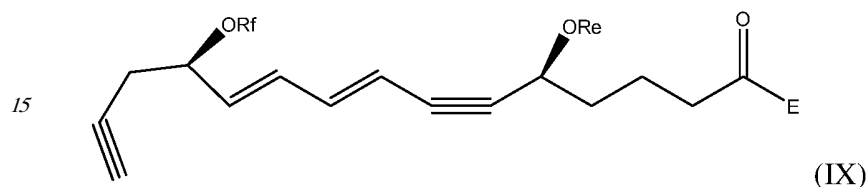
45 R₈ и R₉ независимо выбраны из атома водорода, алкила, алкенила, алкинила, перфторалкила, алкокси, арила или гетероарила, или R₈ и R₉ объединены с образованием карбоцикла или гетероцикла.

В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения соединение формулы VII представлено формулой VIII



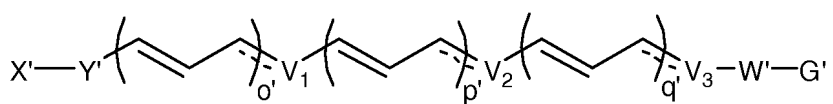
и его фармацевтически приемлемыми солями, где значения Re, Rf, R5 и E указаны выше.

В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения соединение формулы VII или VIII представлены формулой IX,



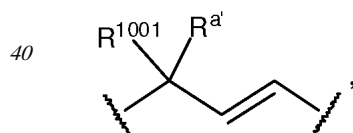
и его фармацевтически приемлемыми солями, где значения Re, Rf и E указаны выше.

Дополнительные соединения, пригодные для использования в способе и композициях по настоящему изобретению, включают соединения формулы A,



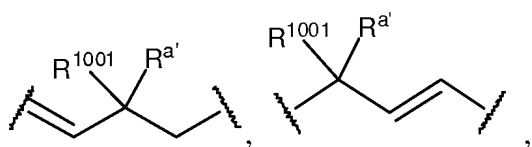
где

каждый из W' и Y' обозначает простую связь или мостиковую группу, выбранную из цикла, содержащего в цепи вплоть до 20 атомов, при условии, что W' и Y' могут независимо включать один или несколько атомов азота, кислорода, серы или фосфора, а также при условии, что W' и Y' могут независимо содержать один или несколько заместителей, независимо выбранных из атома водорода, алкила, алкенила, алкинила, арила, гетероарила, атома хлора, атома йода, атома брома, атома фтора, гидроксид, алкокси, арилокси, карбокси, амино, алкиламино, диалкиламино, ациламино, карбоксамида, циано, оксо, тио, алкилтио, арилтио, ацилтио, алкилсульфоната, арилсульфоната, фосфорил или сульфонил, а также при условии, что W' и Y' могут независимо содержать один или несколько конденсированных карбоциклов, гетероциклов, арильных или гетероарильных циклов, и при условии, что когда переменная o' равна 0, а V₁ обозначает

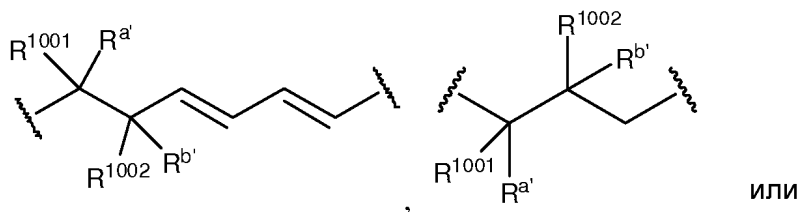


то Y' присоединена к V₁ через атом углерода;

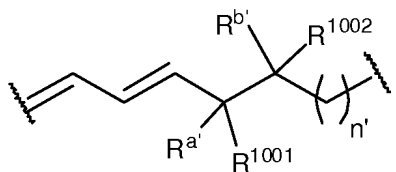
V₁ выбран из



5

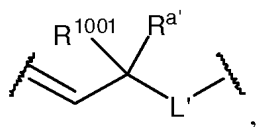


10

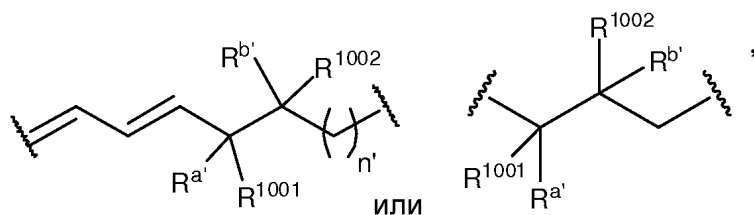


15

где когда q' равно 0, а V_3 обозначает простую связь, то n' равно 0 или 1;
 V_2 выбран из простой связи, группы



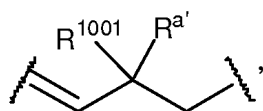
20



25

где

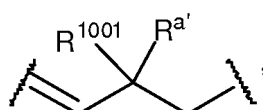
L' выбран из $-C(R^{1003})(R^{1004})-$, где каждый из R^{1003} и R^{1004} независимо выбран из атома водорода, алкила, алкенила, алкинила, перфторалкила, алкокси, арила или гетероарила, или R^{1003} и R^{1004} объединены и образуют карбоцикл и гетероцикл; когда V_3 обозначает



35

то L' дополнительно выбран из W' ; а n' равно 0 или 1;

V_3 выбран из простой связи или группы



40

где

каждый из R^{1001} и R^{1002} независимо в каждом случае выбран из атома водорода, алкила, алкенила, алкинила, арила, гетероарила, алкиларила, алкокси или атома галогена, где указанный алкил- или арилсодержащий фрагмент необязательно замещен

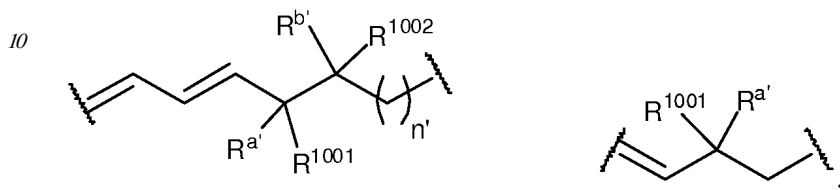
45

вплоть до 3 независимо выбранными заместителями;

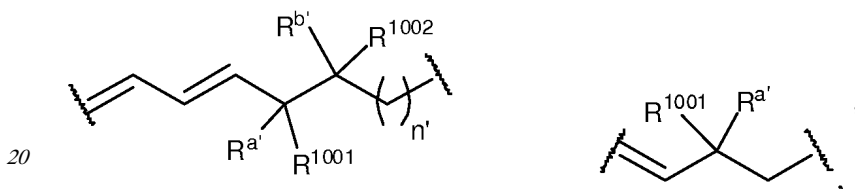
каждый из $R^{a'}$ и $R^{b'}$ независимо в каждом случае выбран из $-OR'$ или $-N(R')_2$, или

соседние $R^{a'}$ и $R^{b'}$ объединены и образуют эпоксидный цикл, имеющий цис- или транс-конфигурацию, где каждый R' независимо выбран из атома водорода, алкила, алкенила, алкинила, арила, гетероарила, ацила, силильной группы, алкоксиацила, аминоксиацила, аминоксикарбонила, алкоксикарбонила или защитной группы;

или когда V_1 обозначает



и V_2 обозначает



то R^{1002} и $R^{b'}$, оба, обозначают атом водорода;

X' выбран из $-CN$, $-C(NH)N(R'')(R'')$, $-C(S)-A'$, $-C(S)R''$, $-C(O)-A'$, $-C(O)-R''$, $-C(O)-SR''$, $-C(O)-NH-S(O)_2-R''$, $-S(O)_2-A'$, $-S(O)_2-R''$, $S(O)_2N(R'')(R'')$, $-P(O)_2-A'$, $-PO(OR'')-A'$, -тетразола, алкилтетразола или $-CH_2OH$, где

A' выбран из $-OR''$, $-N(R'')(R'')$ или $-OM'$;

каждый R'' независимо выбран из атома водорода, алкила, арила, арилалкила, гетероарила, гетероарилалкила или молекулы детектируемой метки, где алкил-, арил- или гетероарилсодержащий фрагмент необязательно замещен вплоть до 3 независимо

выбранными заместителями; и

M' обозначает катион;

G' выбран из атома водорода, атома галогена, гидроксид, алкила, арила, арилалкила, гетероарила, гетероарилалкила, алкокси, арилокси, карбокси, амино, алкиламино, диалкиламино, ациламино, карбоксамида или молекулы детектируемой метки, где алкил-, арил- или гетероарилсодержащий фрагмент необязательно замещен вплоть до 3 независимо

выбранными заместителями;

o' равно 0, 1, 2, 3, 4 или 5;

p' равно 0, 1, 2, 3, 4 или 5;

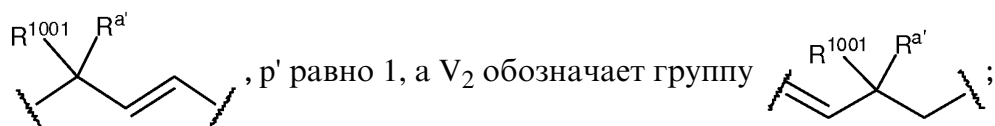
q' равно 0, 1 или 2 ; и

$o' + p' + q'$ равно 1, 2, 3, 4, 5 или 6;

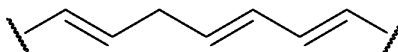
где

если V_2 обозначает простую связь, то q' равно 0, а V_3 обозначает простую связь;

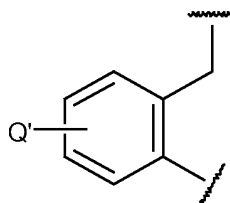
если V_3 обозначает группу , то o' равно 0, V_1 обозначает группу



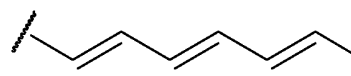
любая ациклическая двойная связь может иметь цис- или транс-конфигурацию или необязательно заменена тройной связью; и

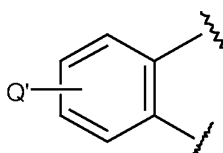
либо один из участков  соединения, если он присутствует,

необязательно заменен группой



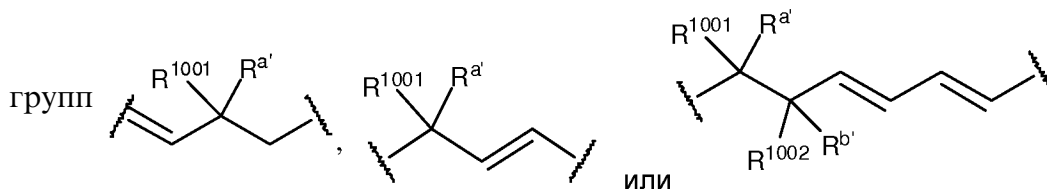
либо один из участков

 соединения, если он присутствует, необязательно заменен

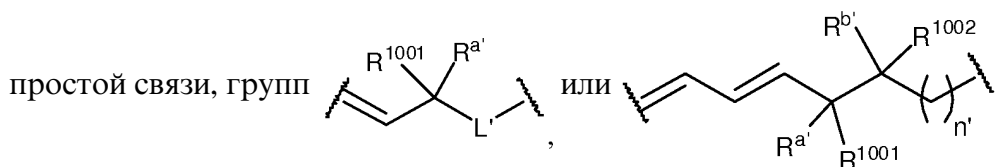
группой , где Q' обозначает один или несколько заместителей и каждый

Q' независимо выбран из атома галогена, алкила, алкенила, алкинила, циклоалкила, арила, гетероарила, алкокси, арилокси, алкилкарбонила, арилкарбонила, алкоксикарбонила, арилоксикарбонила, amino, гидроксид, циано, карбоксила, алкоксикарбонил, арилоксикарбонил или аминокрбонила.

В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения V₁ выбран из



В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения V₂ выбран из

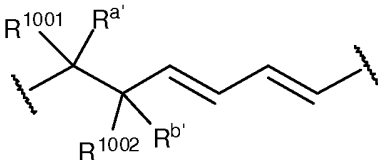


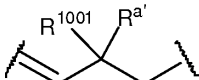
В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения, когда q' равно 0, а V₃ обозначает связь, то n' равно 0 или 1; в ином случае n' равно 1.

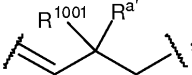
В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения p' равно 0, 1, 2, 3 или 5.

В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения q' равно 0 или 1.

В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения, если V₁

обозначает , то o' равно 0 или 1, p' равно 1 или 2, o'+p' равно

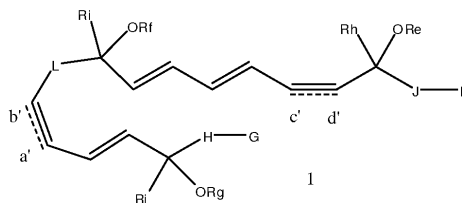
1 или 2, V₂ обозначает  и V₃ обозначает связь.

В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения, если V₁ обозначает , то o' равно 3, 4 или 5, p' равно 0, 1 или 2, o'+p' равно 4 или 5, V₂ обозначает связь.

В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения, если V₂ обозначает связь, то o' равно 0, 3, 4 или 5, p' равно 0, 1, 2 или 5, o'+p' равно 4 или 5, q' равно 0, а V₃ обозначает связь.

В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения W' и Y' независимо выбраны из простой связи или низшего алкила или гетероалкила, необязательно замещенного одним или более заместителями, независимо выбранными из алкенила, алкинила, арила, атома хлора, атома йода, атома брома, атома фтора, гидроксигруппы, аминогруппы или оксогруппы.

Дополнительные соединения, пригодные для использования в способах и композициях по настоящему изобретению, включают соединения формулы 1,



где

атомы углерода a' и b' соединены двойной или тройной связью;

атомы углерода c' и d' соединены двойной или тройной связью;

Re, Rf и Rg независимо выбраны из атома водорода, алкила, алкенила, алкинила, арила, гетероарила, ацила (например, алкоксиацила, аминоацила), аминокарбонила, алкоксикарбонила или силильной группы;

Rh, Ri и Rj независимо выбраны из атома водорода, алкила, алкенила, алкинила, перфторалкила, арила или гетероарила;

I выбран из -C(O)-E, -SO₂-E, -PO(OR)-E, где E обозначает гидроксигруппу, алкоксигруппу, арилоксигруппу, аминогруппу, алкиламиногруппу, диалкиламиногруппу или ариламиногруппу; а R обозначает атом галогена или алкил;

J, L и H представляют собой мостиковые группы, независимо выбранные из цикла, содержащего вплоть до 20 атомов, или цепи, состоящей из вплоть до 20 атомов, при условии, что J, L и H могут независимо включать один или несколько атомов азота, кислорода, серы или фосфора, а также при условии, что J, L и H могут независимо содержать один или несколько заместителей, независимо выбранных из атома водорода, алкила, алкенила, алкинила, арила, гетероарила, атома хлора, атома йода, атома брома, атома фтора, гидроксигруппы, алкоксигруппы, арилоксигруппы, карбоксигруппы, аминогруппы, алкиламиногруппы, диалкиламиногруппы, ациламиногруппы, карбоксамида, циано, оксо, тиио, алкилтио, арилтио, ацилтио,

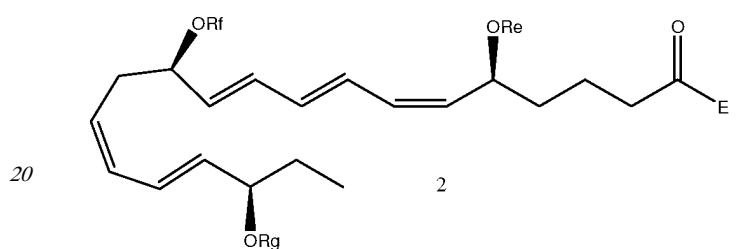
алкилсульфоната, арилсульфоната, фосфорила и сульфонила, а также при условии, что J, L и H могут независимо содержать один или несколько конденсированных карбоциклов, гетероциклов, арильных или гетероарильных циклов, и при условии, что мостиковая группа J присоединена к соседней группе C(R)OR посредством атома

углерода;

G выбран из атома водорода, алкила, перфторалкила, алкенила, алкинила, арила, гетероарила, атома хлора, атома йода, атома брома, атома фтора, гидроксид, алкокси, арилокси, карбокси, амина, алкиламина, диалкиламина, ациламина или карбоксамида; или их фармацевтически приемлемые соли.

В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения фармацевтически приемлемая соль соединения образована путем функционализации E, где E обозначает -OM, где M обозначает катион, выбранный из аммония, тетраалкиламмония, ионов Na, K, Mg и Zn.

В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения соединение формулы 1 представлено формулой 2

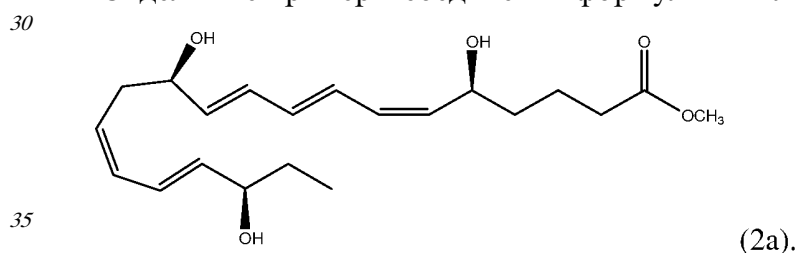


где

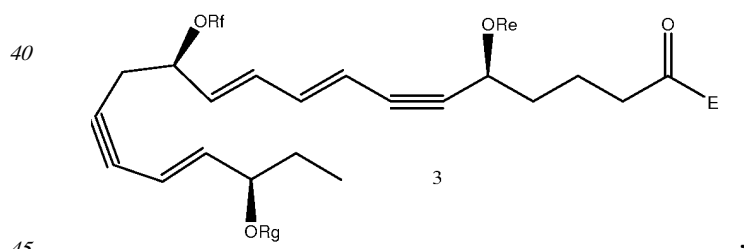
значения E, Re, Rf и Rg указаны выше.

В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения фармацевтически приемлемая соль соединения образована путем функционализации E, где E обозначает -OM, где M обозначает катион, выбранный из аммония, тетраалкиламмония, ионов Na, K, Mg и Zn.

Отдельные примеры соединений формулы 2 включают соединение 2a:



В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения соединение формулы 1 представлено формулой 3



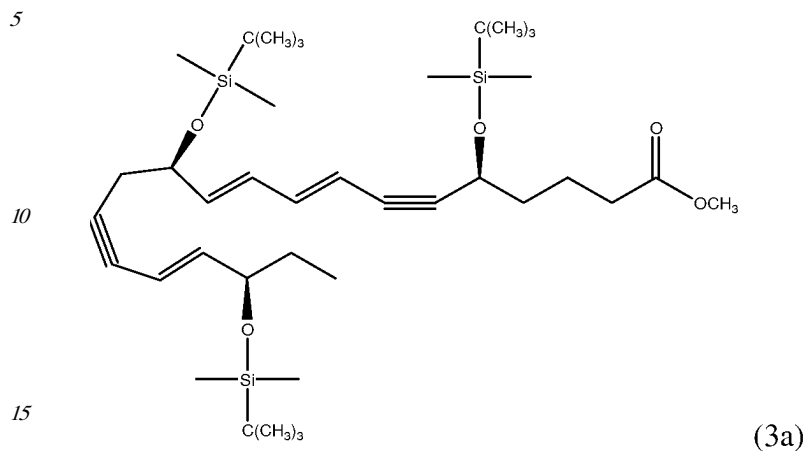
где

значения E, Re, Rf и Rg указаны выше.

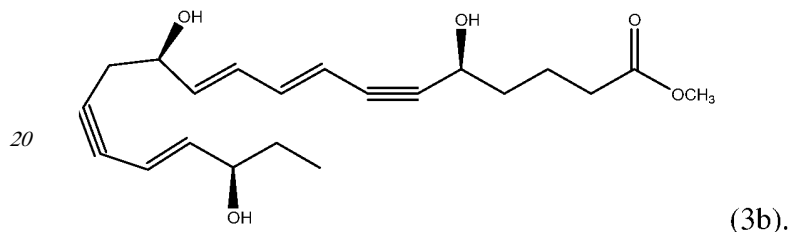
В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения фармацевтически

приемлемая соль соединения образована путем функционализации Е, где Е обозначает -ОМ, где М обозначает катион, выбранный из аммония, тетраалкиламмония, ионов Na, K, Mg и Zn.

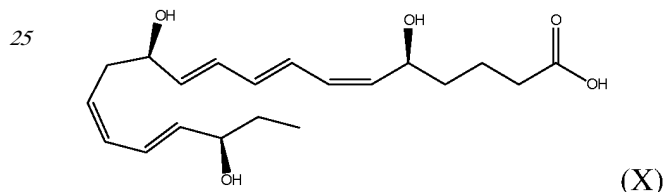
Отдельные примеры соединений формулы 3 включают соединение 3а,



и соединение 3b,

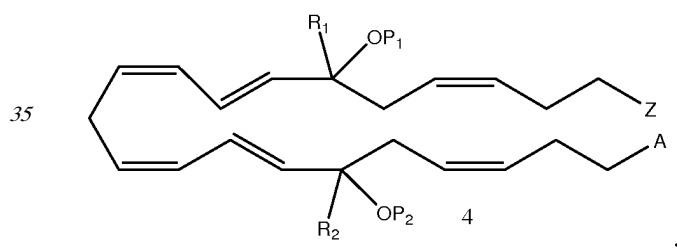


Другие примеры соединений формулы 1 включают соединение X,



и его фармацевтически приемлемые соли и сложные эфиры.

Дополнительные соединения, пригодные для использования в способах и композициях по настоящему изобретению, включают соединения формулы 4,



где

А обозначает H или -OP₄;

R₁, R₂ и R₄, каждый, индивидуально обозначает защитную группу или атом водорода;

R₁ и R₂, каждый, индивидуально обозначает замещенную или незамещенную,

разветвленную или неразветвленную алкильную, алкенильную или алкинильную группу, замещенную или незамещенную арильную группу, замещенную или незамещенную, разветвленную или неразветвленную алкиларильную группу, атом галогена, атом водорода;

Z обозначает -C(O)OR^d, -C(O)NR^cR^c, -C(O)H, -C(NH)NR^cR^c, -C(S)H, -C(S)OR^d, -C(S)

NR^cR^c , -CN, предпочтительно, карбоновую кислоту, сложный эфир, амид, сложный тиоэфир, тиокарбоксамид или нитрил;

каждый R^a , если он присутствует, независимо выбран из атома водорода, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкила, $(\text{C}_2\text{-C}_6)$ алкенила, $(\text{C}_2\text{-C}_6)$ алкинила, $(\text{C}_3\text{-C}_8)$ циклоалкила, циклогексила, $(\text{C}_4\text{-C}_{11})$ циклоалкилалкила, $(\text{C}_5\text{-C}_{10})$ арила, фенила, $(\text{C}_6\text{-C}_{16})$ арилалкила, бензила, 2-6-членного гетероалкила, 3-8-членного гетероциклила, морфолинила, пиперазинила, гомопиперазинила, пиперидинила, 4-11-членного гетероциклилалкила, 5-10-членного гетероарила и 6-16-членного гетероарилалкила.

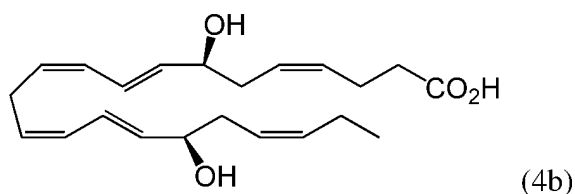
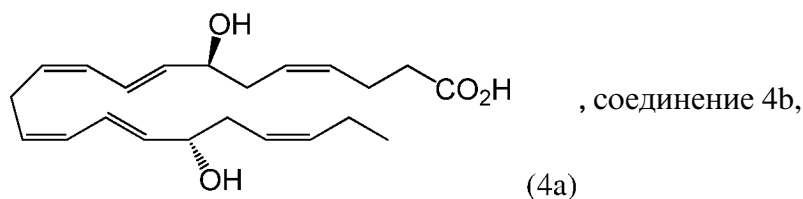
каждый R^b , если он присутствует, независимо выбран из $=\text{O}$, $-\text{OR}^d$, $(\text{C}_1\text{-C}_3)$ галогеналкилокси, $-\text{OCF}_3$, $=\text{S}$, $-\text{SR}^d$, $=\text{NR}^d$, $=\text{NOR}^d$, $-\text{NR}^c\text{R}^c$, атома галогена, $-\text{CF}_3$, -CN, -NC, -OCN, -SCN, -NO, $-\text{NO}_2$, $=\text{N}_2$, $-\text{N}_3$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^d$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^d$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{OR}^d$, $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^c$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^c\text{R}^c$, $-\text{OS}(\text{O})\text{R}^d$, $-\text{OS}(\text{O})_2\text{R}^d$, $-\text{OS}(\text{O})_2\text{OR}^d$, $-\text{OS}(\text{O})_2\text{NR}^c\text{R}^c$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^d$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^d$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^c$, $-\text{C}(\text{NH})\text{NR}^c\text{R}^c$, $-\text{C}(\text{NR}^a)\text{NR}^c\text{R}^c$, $-\text{C}(\text{NOH})\text{R}^a$, $-\text{C}(\text{NOH})\text{NR}^c\text{R}^c$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^d$, $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}^d$, $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^c$, $-\text{OC}(\text{NH})\text{NR}^c\text{R}^c$, $-\text{OC}(\text{NR}^a)\text{NR}^c\text{R}^c$, $-\text{[NHC}(\text{O})\text{]}_n\text{R}^d$, $-\text{[NR}^a\text{C}(\text{O})\text{]}_n\text{R}^d$, $-\text{[NHC}(\text{O})\text{]}_n\text{OR}^d$, $-\text{[NR}^a\text{C}(\text{O})\text{]}_n\text{OR}^d$, $-\text{[NHC}(\text{O})\text{]}_n\text{NR}^c\text{R}^c$, $-\text{[NR}^a\text{C}(\text{O})\text{]}_n\text{NR}^c\text{R}^c$, $-\text{[NHC}(\text{NH})\text{]}_n\text{NR}^c\text{R}^c$ и $-\text{[NR}^a\text{C}(\text{NR}^a)\text{]}_n\text{NR}^c\text{R}^c$;

каждый R^c , если он присутствует, независимо выбран защитной группой или R^a или, в качестве альтернативы, две группы R^c вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 5-8-членный гетероцикл или гетероарил, который необязательно включает один или несколько дополнительных гетероатомов и необязательно замещен одной или несколькими одинаковыми или различными группами R^a или подходящими группами R^b ;

каждый n обозначает целое число от 0 до 3;

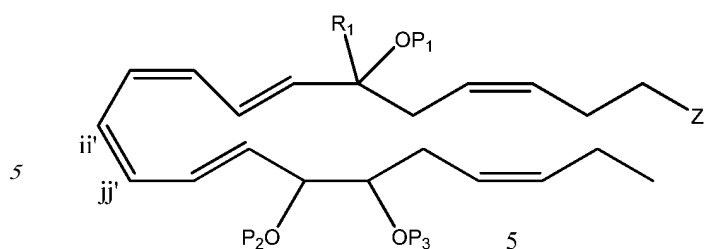
каждый R^d независимо обозначает защитную группу или R^a ; и их фармацевтически приемлемые соли.

Отдельные примеры соединений формулы 4 включают соединение 4a,



и их фармацевтически приемлемые соли и сложные эфиры.

Дополнительные соединения, пригодные для использования в способах и композициях по настоящему изобретению, включают соединения формулы 5,

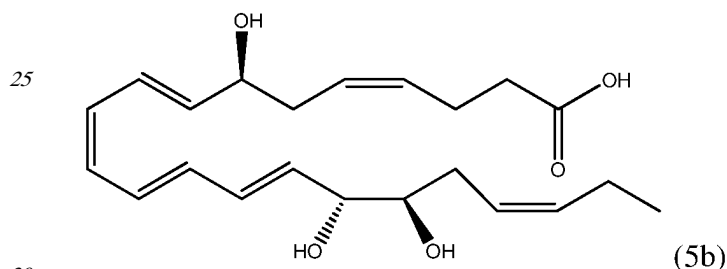
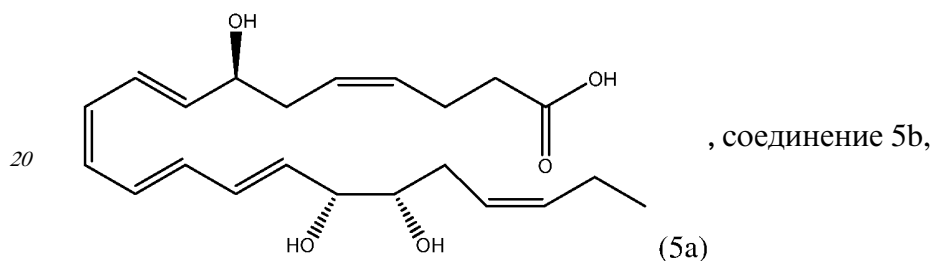


или их фармацевтически приемлемые соли, где
связь между атомом углерода ii' и атомом углерода jj' имеет цис- или транс-
10 стереохимическую конфигурацию;

P₃ обозначает защитную группу или атом водорода; а
значения P₁, P₂, R₁ и Z определены выше в формуле 4.

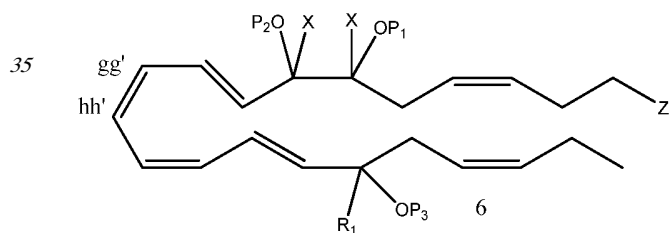
В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения связь между
атомом углерода ii' и атомом углерода jj' имеет транс-стереохимическую конфигурацию.

15 Отдельные примеры соединений формулы 5 включают соединение 5a,



30 и их фармацевтически приемлемые соли и сложные эфиры.

Дополнительные соединения, пригодные для использования в способах и композициях
по настоящему изобретению, включают соединения формулы 6,



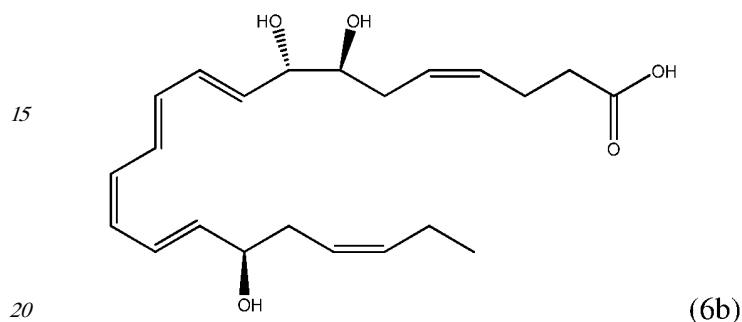
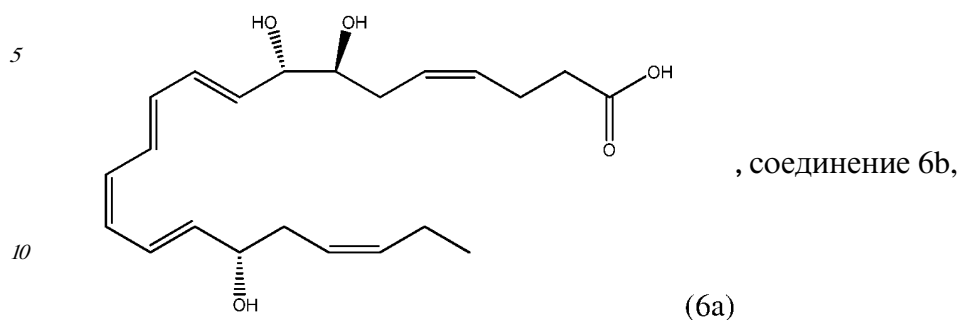
40 или их фармацевтически приемлемые соли, где
связь между атомом углерода gg' и атомом углерода hh' имеет цис- или транс-
стереохимическую конфигурацию;

каждый X обозначает атом водорода или вместе обе группы X обозначают
45 замещенный или незамещенный метилен или атом кислорода, замещенный или
незамещенный атом N, или атом серы, так что образуется трехчленный цикл; и
значения P₁, P₂, P₃, R₁ и Z указаны выше.

В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения связь между

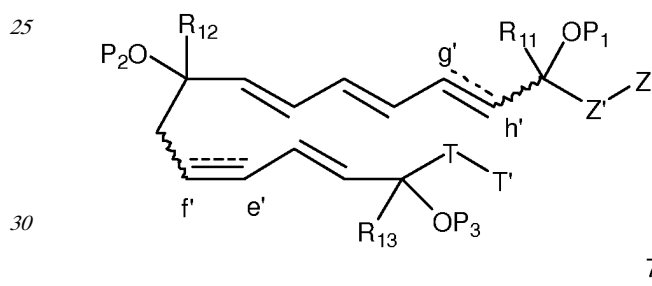
атомом углерода gg' и атомом углерода hh' имеет транс-стереохимическую конфигурацию.

Отдельные примеры соединений формулы 6 включают соединение 6a,



и их фармацевтически приемлемые соли и сложные эфиры.

Дополнительные соединения, пригодные для использования в способах и композициях по настоящему изобретению, включают соединения формулы 7,



или их фармацевтически приемлемые соли, где

атомы углерода e' и f' соединены двойной связью или тройной связью, и когда атом углерода e' присоединен к атому углерода f' посредством двойной связи, то она может иметь цис- или транс-конфигурацию;

атомы углерода g' и h' соединены двойной связью или тройной связью, и когда атом углерода g' присоединен к атому углерода h' посредством двойной связи, то она может иметь цис- или транс-конфигурацию;

m равно 0 или 1;

T' обозначает атом водорода, (C₁-C₆) алкил, (C₂-C₆) алкенил, (C₂-C₆) алкинил, (C₅-C₁₄) арил, (C₆-C₁₆) ариалкил, 5-14-членный гетероарил, 6-16-членный гетероарилалкил или -CH=CHCH₂CH₃;

T обозначает -(CH₂)_q- или -(CH₂)_q-O-, где q обозначает целое число от 0 до 6;

Z' обозначает (C₁-C₆) алкилен, необязательно замещенный с помощью 1, 2, 3, 4, 5 или 6 одинаковых или различных атомов галогена, -(CH₂)_p-O-CH₂- или -(CH₂)_m-S-CH₂-, где p обозначает целое число от 0 до 4;

R_{11} , R_{12} и R_{13} , каждый, индивидуально обозначает замещенную или незамещенную, разветвленную или неразветвленную алкильную, алкенильную или алкинильную группу, замещенную или незамещенную арильную группу, замещенную или незамещенную, разветвленную или неразветвленную алкиларильную группу, C_{1-4} алкокси, атом галогена, группы $-CH_2R_{14}$, $-CHR_{14}R_{14}$, $-CR_{14}R_{14}R_{14}$ или атом водорода;

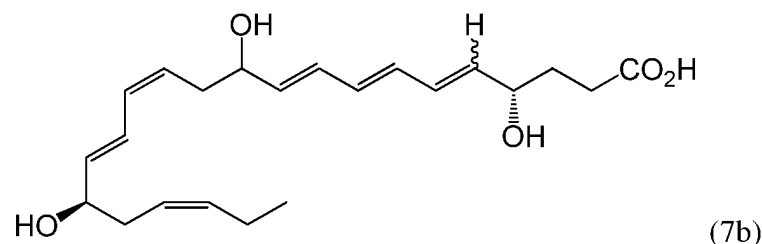
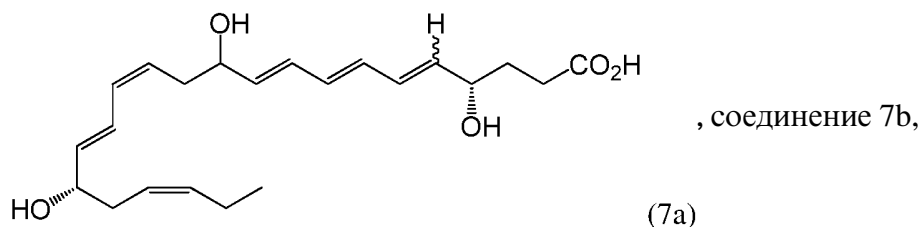
R_{14} независимо в каждом случае выбран из $-CN$, $-NO_2$ или атома галогена; значения P_1 , P_2 , P_3 и Z определены выше.

В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения атомы углерода e' и f' соединены двойной связью, имеющей цис-конфигурацию.

В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения атомы углерода g' и h' соединены двойной связью.

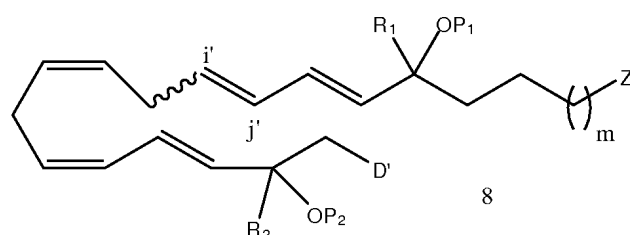
В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения атомы углерода e' и f' соединены двойной связью, имеющей цис-конфигурацию, а атомы углерода g' и h' соединены двойной связью.

Отдельные примеры соединений формулы 7 включают соединение 7a,



и их фармацевтически приемлемые соли и сложные эфиры.

Дополнительные соединения, пригодные для использования в способах и композициях по настоящему изобретению, включают соединения формулы 8,



или их фармацевтически приемлемые соли, где связь между атомом углерода i' и атомом углерода j' имеет цис- или транс-стереохимическую конфигурацию;

m равно 0 или 1;

D' обозначает CH_3 , $-CH=CHCH_2U$ или $-CH=CHCH_2CH_2A$;

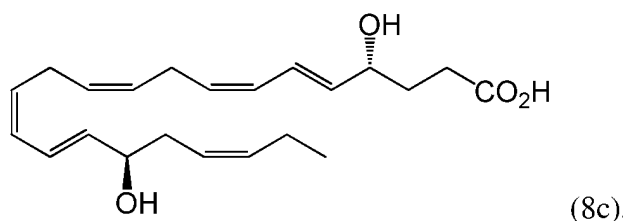
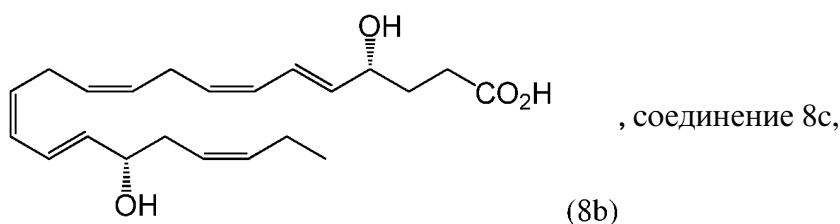
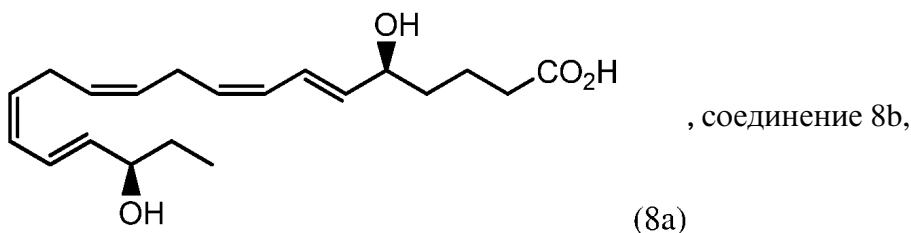
U обозначает замещенную или незамещенную, разветвленную или неразветвленную алкильную, алкенильную, алкинильную, циклоалкильную, арильную, алкокси, арилокси, алкилкарбонильную, арилкарбонильную, алкоксикарбонильную, арилоксикарбонильную, алкоксикарбонилокси и арилоксикарбонилоксигруппу;

A обозначает H или -OP₄;

значения P₁, P₂, P₄, R₁, R₂ и Z определены выше.

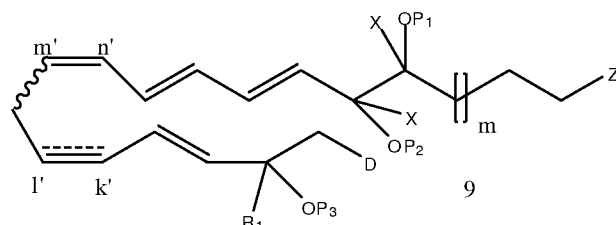
В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения связь между атомом углерода i' и атомом углерода j' имеет цис-стереохимическую конфигурацию.

Отдельные примеры соединений формулы 8 включают соединение 8a,



и их фармацевтически приемлемые соли и сложные эфиры.

Дополнительные соединения, пригодные для использования в способах и композициях по настоящему изобретению, включают соединения формулы 9,



или их фармацевтически приемлемые соли, где

атомы углерода k' и l' соединены двойной связью или тройной связью, и когда атом углерода k' присоединен к атому углерода l' посредством двойной связи, то она может иметь цис- или транс-конфигурацию;

связь между атомом углерода m' и атомом углерода n' имеет цис- или транс-

конфигурацию;

m равно 0 или 1;

D обозначает -CH₃ или -CH=CHCH₂CH₃;

значения P₁, P₂, P₃, R₁, X и Z определены выше.

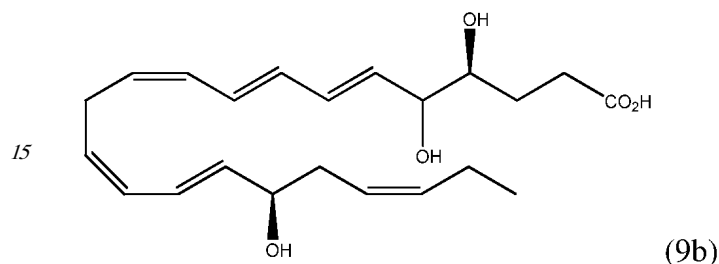
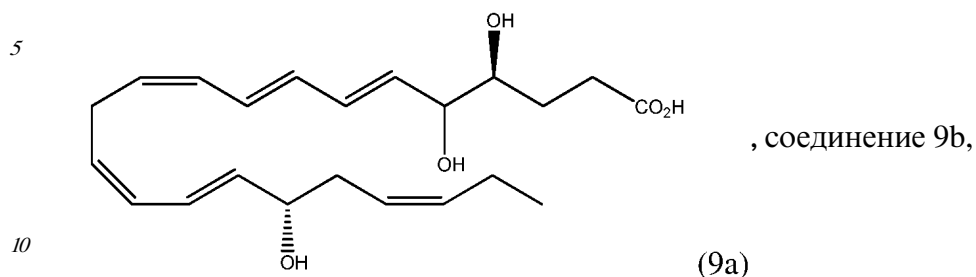
В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения двойная связь между атомом углерода m' и атомом углерода n' имеет цис-конфигурацию.

В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения атомы углерода k' и l' соединены двойной связью, имеющей цис-конфигурацию.

В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения двойная связь

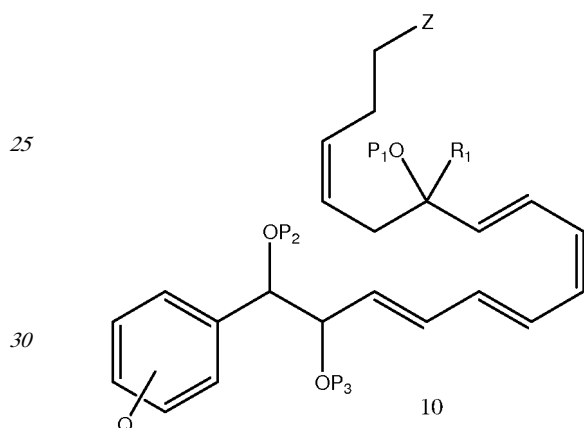
между атомом углерода m' и атомом углерода n' имеет цис-конфигурацию, а атомы углерода k' и l' соединены двойной связью, имеющей цис-конфигурацию.

Отдельные примеры соединений формулы 9 включают соединение 9a,



и их фармацевтически приемлемые соли и сложные эфиры.

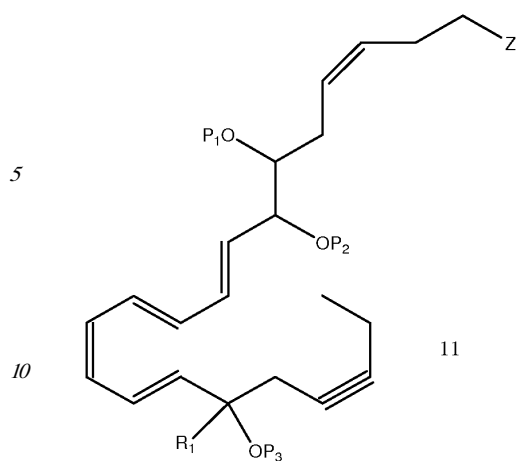
Дополнительные соединения, пригодные для использования в способах и композициях по настоящему изобретению, включают соединения формулы 10,



или их фармацевтически приемлемые соли, где значения P₁, P₂, P₃, R₁ и Z определены выше; и

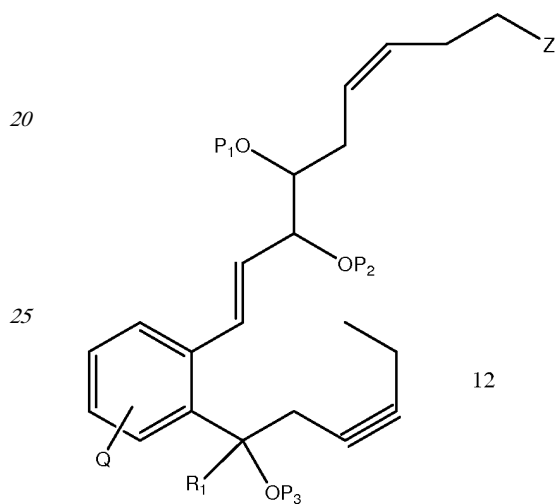
Q обозначает один или несколько заместителей и каждый Q индивидуально, если он присутствует, обозначает атом галогена или разветвленную или неразветвленную, замещенную или незамещенную алкильную, алкенильную, алкинильную, циклоалкильную, арильную, алкокси, арилокси, алкилкарбонильную, арилкарбонильную, алкоксикарбонильную, арилоксикарбонильную, amino, гидроксид, циано, карбоксильную, алкоксикарбонил- и арилоксикарбонил- или аминокарбонильную группу.

Дополнительные соединения, пригодные для использования в способах и композициях по настоящему изобретению, включают соединения формулы 11,



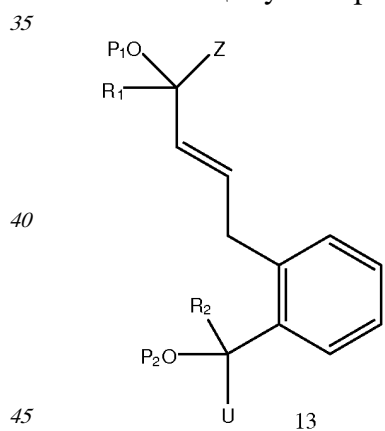
или их фармацевтически приемлемые соли, где значения P_1 , P_2 , P_3 , R_1 и Z определены выше.

15 Дополнительные соединения, пригодные для использования в способах и композициях по настоящему изобретению, включают соединения формулы 12,



или их фармацевтически приемлемые соли, где значения P_1 , P_2 , P_3 , Q , R_1 и Z определены выше.

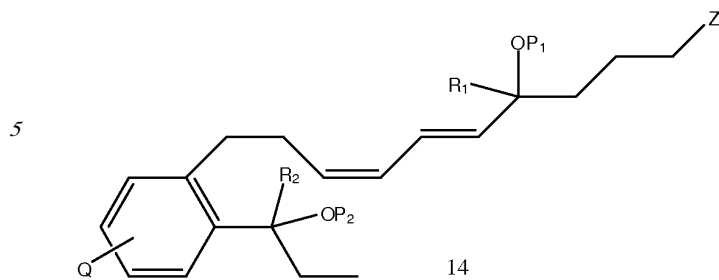
Дополнительные соединения, пригодные для использования в способах и композициях по настоящему изобретению, включают соединения формулы 13,



или их фармацевтически приемлемые соли, где значения P_1 , P_2 , R_1 , R_2 , U и Z определены выше.

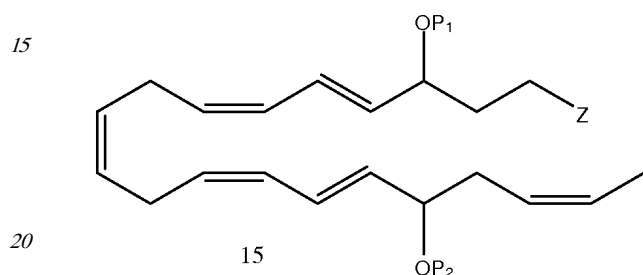
Дополнительные соединения, пригодные для использования в способах и композициях

по настоящему изобретению, включают соединения формулы 14,



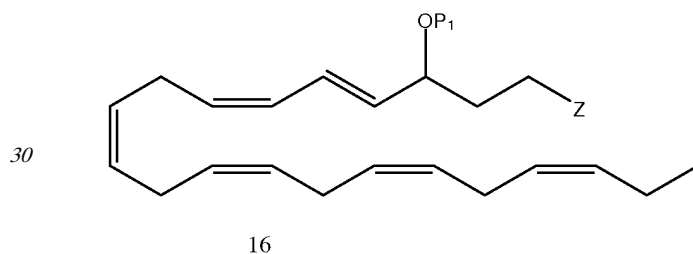
10 или их фармацевтически приемлемые соли, где значения P_1 , P_2 , R_1 , R_2 , Q и Z определены выше.

Дополнительные соединения, пригодные для использования в способах и композициях по настоящему изобретению, включают соединения формулы 15,



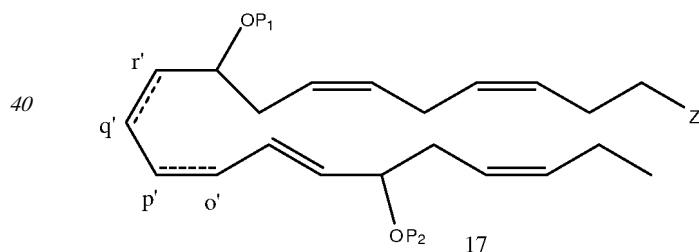
или их фармацевтически приемлемые соли, где значения P_1 , P_2 и Z определены выше.

25 Дополнительные соединения, пригодные для использования в способах и композициях по настоящему изобретению, включают соединения формулы 16,



или их фармацевтически приемлемые соли, где значения P_1 и Z определены выше.

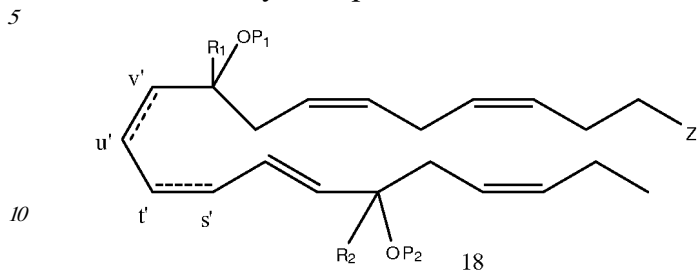
35 Дополнительные соединения, пригодные для использования в способах и композициях по настоящему изобретению, включают соединения формулы 17,



45 или их фармацевтически приемлемые соли, где атомы углерода o' и r' соединены простой или двойной связью (например, двойной связью, имеющей цис- или транс-конфигурацию); атомы углерода q' и r' соединены простой или двойной связью (например, двойной

связью, имеющей цис- или транс-конфигурацию); и значения P_1 , P_1 и Z определены выше.

Дополнительные соединения, пригодные для использования в способах и композициях по настоящему изобретению, включают соединения формулы 18,

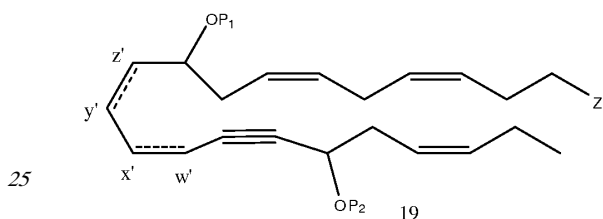


или их фармацевтически приемлемые соли, где двойная связь между атомом углерода s' и t' имеет цис- или транс-стереохимическую конфигурацию;

двойная связь между атомом углерода u' и v' имеет цис- или транс-стереохимическую конфигурацию; и

значения P_1 , P_1 , R_1 , R_2 и Z определены выше.

Дополнительные соединения, пригодные для использования в способах и композициях по настоящему изобретению, включают соединения формулы 19,



или их фармацевтически приемлемые соли, где

атомы углерода w' и x' соединены простой или двойной связью;

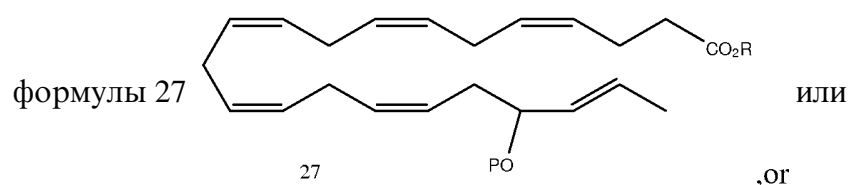
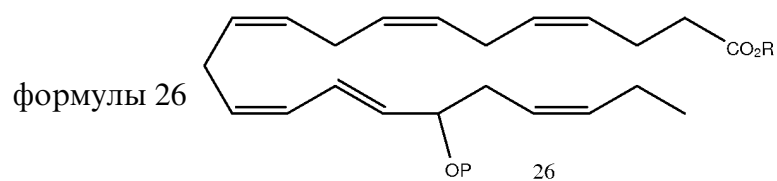
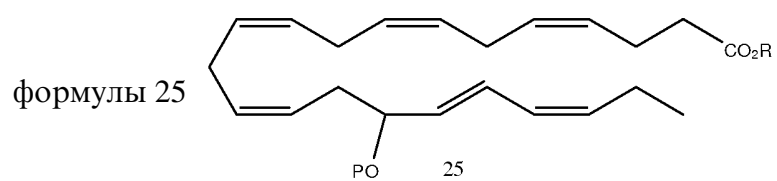
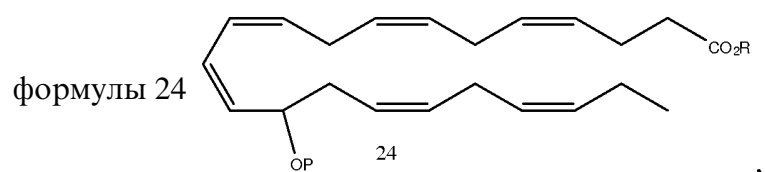
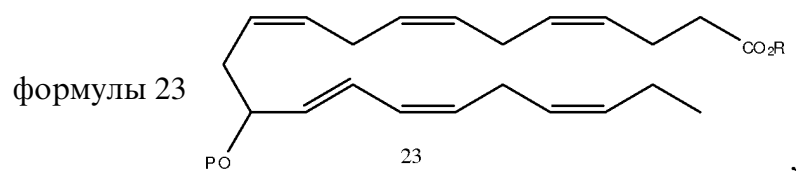
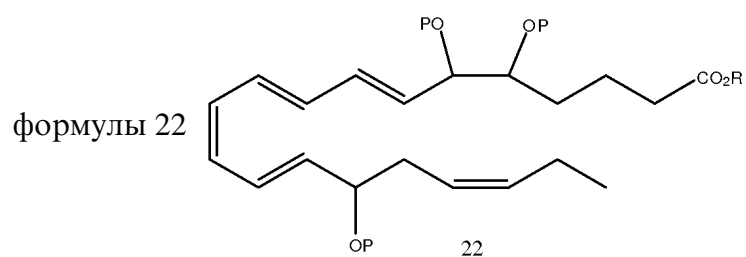
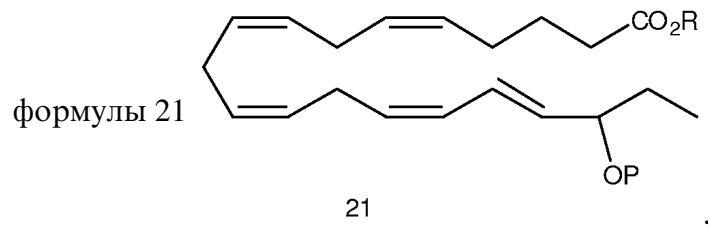
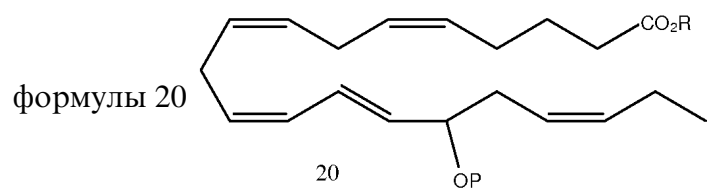
атомы углерода y' и z' соединены простой или двойной связью; и

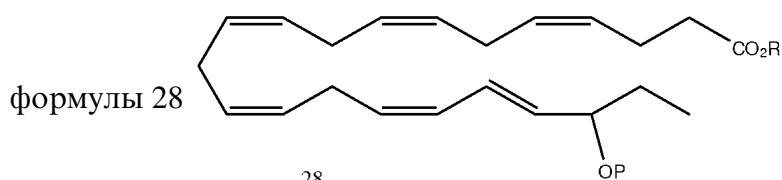
значения P_1 , P_1 и Z определены выше.

В определенных вариантах воплощений формул 4-19 каждый R^b , если он присутствует, обозначает подходящую группу, независимо выбранную из $=O$, $-OR^d$,

(C_1 - C_3)галогеналкилокси, $-OCF_3$, $=S$, $-SR^d$, $=NR^d$, $=NOR^d$, $-NR^cR^c$, атома галогена, $-CF_3$, $-CN$, $-NC$, $-OCN$, $-SCN$, $-NO$, $-NO_2$, $=N_2$, $-N_3$, $-S(O)R^d$, $-S(O)_2R^d$, $-S(O)_2OR^d$, $-S(O)NR^cR^c$, $-S(O)_2NR^cR^c$, $-OS(O)R^d$, $-OS(O)_2R^d$, $-OS(O)_2OR^d$, $-OS(O)_2NR^cR^c$, $-C(O)R^d$, $-C(O)OR^d$, $-C(O)NR^cR^c$, $-C(NH)NR^cR^c$, $-C(NR^a)NR^cR^c$, $-C(NOH)R^a$, $-C(NOH)NR^cR^c$, $-OC(O)R^d$, $-OC(O)OR^d$, $-OC(O)NR^cR^c$, $-OC(NH)NR^cR^c$, $-OC(NR^a)NR^cR^c$, $-[NHC(O)]_nR^d$, $-[NR^aC(O)]_nR^d$, $-[NHC(O)]_nOR^d$, $-[NHC(O)]_nNR^cR^c$, $-[NR^aC(O)]_nNR^cR^c$, $-[NHC(NH)]_nNR^cR^c$ и $-[NR^aC(NR^a)]_nNR^cR^c$.

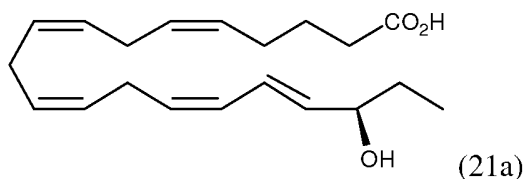
Дополнительные соединения, пригодные для использования в способах и композициях по настоящему изобретению, включают соединения





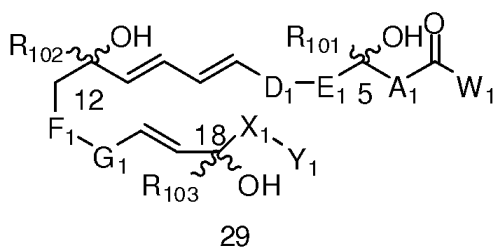
или фармацевтически приемлемые соли указанных соединений, где каждый Р индивидуально выбран из Н или защитной группы; и R обозначает Н, C₁₋₆алкил (в частности, метил, этил, глицерил), C₂₋₆алкенил или C₂₋₆алкинил.

Отдельные примеры соединений формулы 21 включают соединение 21a,



и его фармацевтически приемлемые соли и сложные эфиры.

Дополнительные соединения, пригодные для использования в способах и композициях по настоящему изобретению, включают соединения формулы 29,



и их фармацевтически приемлемые соли, гидраты и сольваты, где D₁-E₁ и F₁-G₁ независимо обозначают *цис*- или *транс*-C=C- или -C≡C-;

R₁₀₁, R₁₀₂ и R₁₀₃ независимо выбраны из атома водорода, (C₁-C₄) алкила с прямой или разветвленной цепью, (C₂-C₄) алкенила, (C₂-C₄) алкинила, (C₁-C₄) алкокси, -CH₂R₁₀₄, -CHR₁₀₄R₁₀₄ и -CR₁₀₄R₁₀₄R₁₀₄;

каждый R₁₀₄ независимо выбран из CN, -NO₂ и атома галогена;

W₁ выбран из -R₁₀₅, -OR₁₀₅, -SR₁₀₅ и -NR₁₀₅R₁₀₅;

каждый R₁₀₅ независимо выбран из атома водорода, (C₁-C₆) алкила, (C₂-C₆) алкенила или (C₂-C₆) алкинила, необязательно замещенного одной или несколькими одинаковыми или различными группами R, (C₅-C₁₄) арила, необязательно замещенного одной или несколькими одинаковыми или различными группами R, фенила, необязательно замещенного одной или несколькими одинаковыми или различными группами R, (C₆-C₁₆) арилалкила, необязательно замещенного одной или несколькими одинаковыми или различными группами R, 5-14-членного гетероарила, необязательно замещенного одной или несколькими одинаковыми или различными группами R, 6-16-членного гетероарилалкила, необязательно замещенного одной или несколькими одинаковыми или различными группами R, и из молекулы, содержащей метку, которую можно детектировать;

A₁ выбран из (C₁-C₆) алкилена, необязательно замещенного 1, 2, 3, 4, 5 или 6

одинаковыми или различными атомами галогена, $-(CH_2)_m-O-CH_2-$ и $-(CH_2)_m-S-CH_2-$, где m обозначает целое число от 0 до 4;

X_1 выбран из $-(CH_2)_n-$ и $-(CH_2)_n-O-$, где n обозначает целое число от 0 до 6;

Y_1 выбран из атома водорода, (C_1-C_6) алкила, (C_2-C_6) алкенила или (C_2-C_6) алкинила, необязательно замещенного одной или несколькими одинаковыми или различными группами R_{100} , (C_5-C_{14}) арила, необязательно замещенного одной или несколькими одинаковыми или различными группами R_{100} , фенила, необязательно замещенного одной или несколькими одинаковыми или различными группами R_{100} , (C_6-C_{16}) арилалкила, необязательно замещенного одной или несколькими одинаковыми или различными группами R_{100} , 5-14-членного гетероарила, необязательно замещенного одной или несколькими одинаковыми или различными группами R_{100} , 6-16-членного гетероарилалкила, необязательно замещенного одной или несколькими одинаковыми или различными группами R_{100} , и из молекулы, содержащей метку, которую можно детектировать;

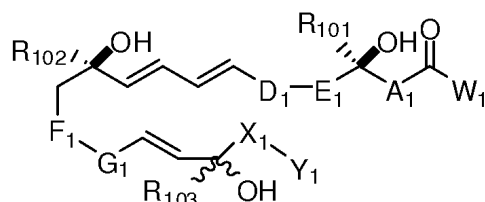
каждый R_{100} независимо выбран из электроотрицательной группы, $=O$, $-OR^{a1}$, (C_1-C_3) галогеналкилокси, $=S$, $-SR^{a1}$, $=NR^{a1}$, $=NONR^{a1}$, $-NR^{c1}R^{c1}$, атома галогена, $-CF_3$, $-CN$, $-NC$, $-OCN$, $-SCN$, $-NO$, $-NO_2$, $=N_2$, $-N_3$, $-S(O)R^{a1}$, $-S(O)_2R^{a1}$, $-S(O)_2OR^{a1}$, $-S(O)_2NR^{c1}R^{c1}$, $-OS(O)R^{a1}$, $-OS(O)_2R^{a1}$, $-OS(O)_2OR^{a1}$, $-OS(O)_2NR^{c1}R^{c1}$, $-C(O)R^{a1}$, $-C(O)OR^{a1}$, $-C(O)NR^{c1}R^{c1}$, $-C(NH)NR^{c1}R^{c1}$, $-OC(O)R^{a1}$, $-OC(O)OR^{a1}$, $-OC(O)NR^{c1}R^{c1}$, $-OC(NH)NR^{c1}R^{c1}$, $-NHC(O)R^{a1}$, $-NHC(O)OR^{a1}$, $-NHC(O)NR^{c1}R^{c1}$ и $-NHC(NH)NR^{c1}R^{c1}$;

каждый R^{a1} независимо выбран из атома водорода, (C_1-C_4) алкила, (C_2-C_4) алкенила или (C_2-C_4) алкинила; и

каждый R^{c1} независимо обозначает R^{a1} или, в качестве альтернативы, $R^{c1}R^{c1}$ вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 5- или 6-членный цикл.

В определенных воплощениях формулы 29, когда X_1-Y_1 обозначает $-CH_2CH_3$ по меньшей мере один из R_{101} , R_{102} или R_{103} отличен от атома водорода.

В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения соединение формулы 29 представлено формулой 30,

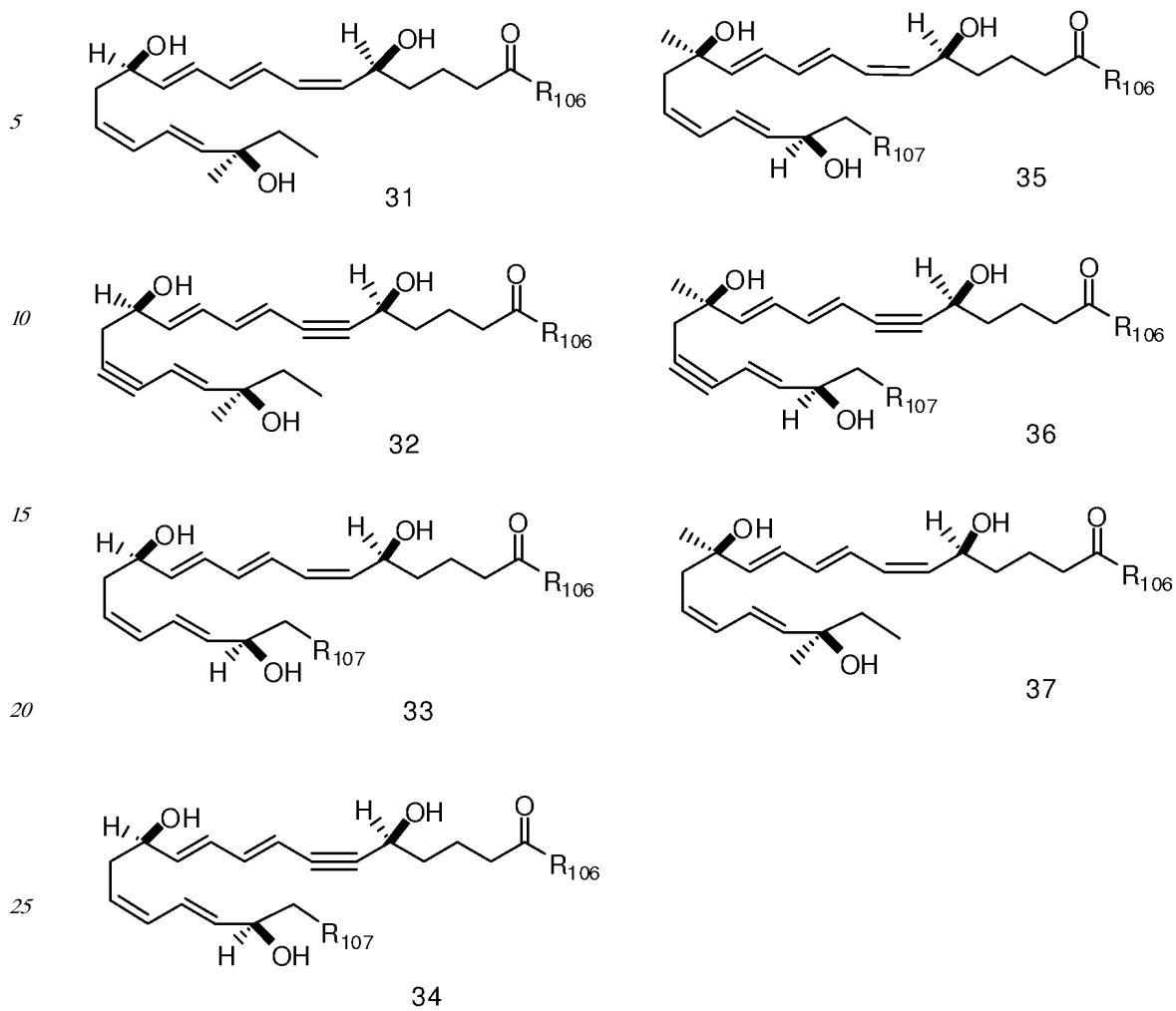


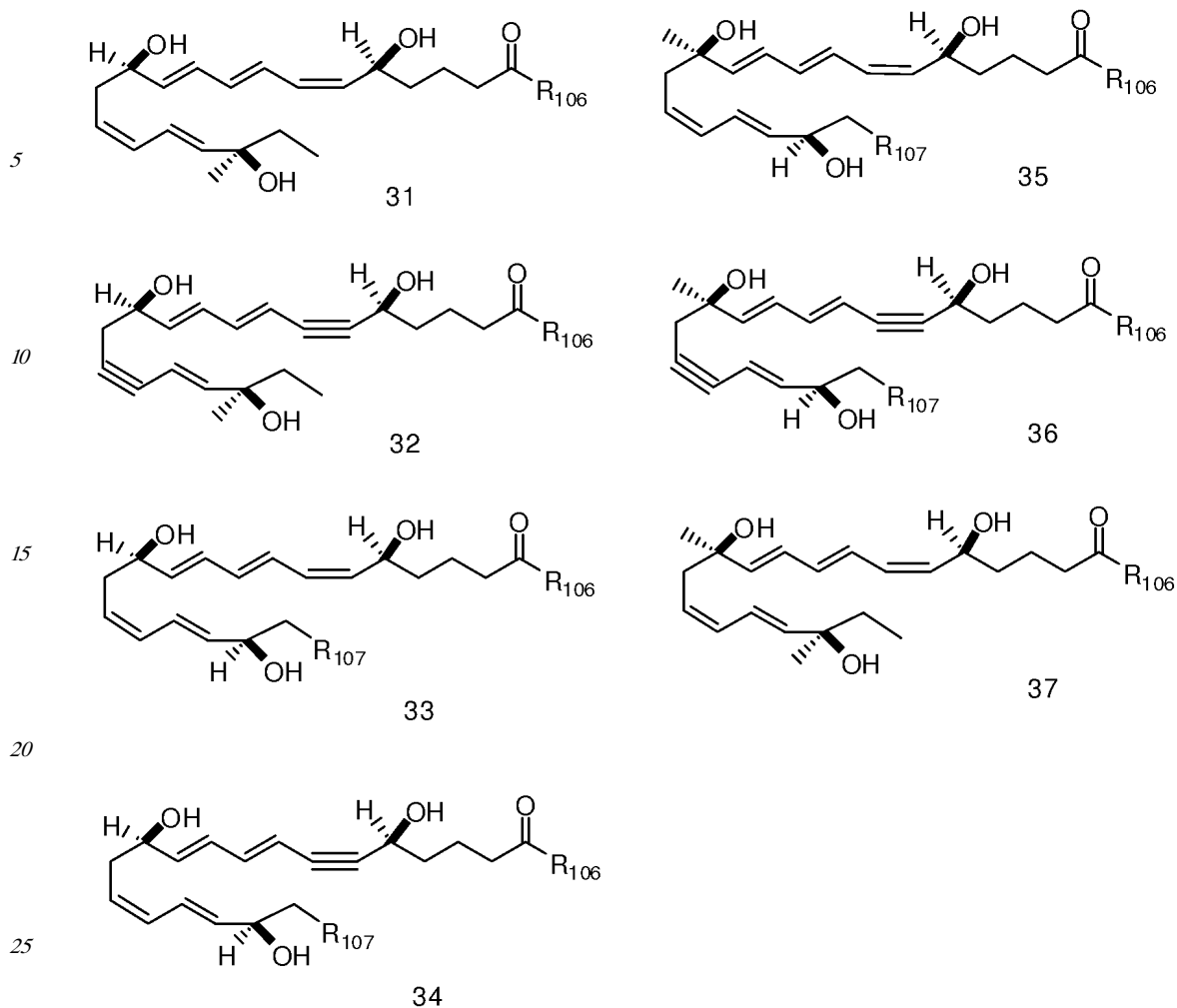
30

и его фармацевтически приемлемыми солями, гидратами и сольватами, где D_1-E_1 и F_1-G_1 независимо обозначают *цис*- или *транс*- $-C=C-$ или $-C\equiv C-$; и

значения R_{101} , R_{102} , R_{103} , R_{104} , W_1 , R_{105} , A_1 , X_1 , n , Y_1 , R_{100} , R^{a1} и R^{c1} определены выше. Дополнительные соединения, пригодные для использования в способах и композициях

по настоящему изобретению, включают соединения формул 31-37,



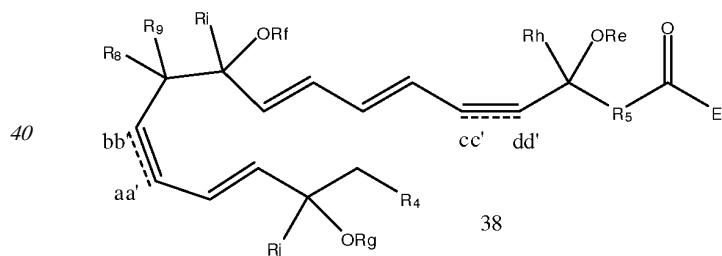


и их фармацевтически приемлемые соли, гидраты и сольваты, где R₁₀₆ обозначает -OH, -OCH₃, -OCH(CH₃)₂ или -NHCH₂CH₃; и

R₁₀₇ обозначает группу



Дополнительные соединения, пригодные для использования в способах и композициях по настоящему изобретению, включают соединения формулы 38,



где

атомы углерода aa' и bb' соединены двойной или тройной связью;

атомы углерода cc' и dd' соединены двойной или тройной связью;

Re, Rf и Rg независимо выбраны из атома водорода, алкила, алкенила, алкинила,

арила, гетероарила, ацила (например, алкоксиацила, аминоксацила), аминоксикарбонила, алкоксикарбонила или силильной группы;

Е обозначает гидроксил, алкокси, арилокси, амино, алкиламино, диалкиламино или ариламино;

5 Rh, Ri и Rj независимо выбраны из атома водорода, алкила, алкенила, алкинила, перфторалкила, арила или гетероарила;

R₄ выбран из атома водорода, алкила, перфторалкила, алкенила, алкинила, арила, гетероарила, атома фтора, гидроксила, алкокси, арилокси;

10 R₅ выбран из следующих i-iv: i) CH₂CH(R₆)CH₂, где R₆ обозначает атом водорода, алкил, алкенил, алкинил, перфторалкил, арил, гетероарил, атом фтора, гидроксил или алкокси; ii) CH₂C(R₆R₇)CH₂, где каждый из R₆ и R₇ независимо обозначает алкил, алкенил, алкинил, перфторалкил, арил или атом фтора, или R₆ и R₇ объединены и образуют карбоцикл или гетероцикл; iii) CH₂OCH₂, CH₂C(O)CH₂ или CH₂CH₂; или iv)

15 R₅ обозначает карбоцикл, гетероцикл, арильный или гетероарильный цикл; и

R₈ и R₉ независимо выбраны из атома водорода, алкила, алкенила, алкинила, перфторалкила, алкокси, арила или гетероарила, или R₈ и R₉ объединены с образованием карбоцикла или гетероцикла;

20 или их фармацевтически приемлемые соли.

В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения R₈ и R₉ обозначают атом водорода.

В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения фармацевтически приемлемая соль соединения образована функционализацией Е, где Е обозначает -ОМ, 25 где М представляет собой катион, выбранный из аммония, тетраалкиламмония, ионов Na, K, Mg и Zn.

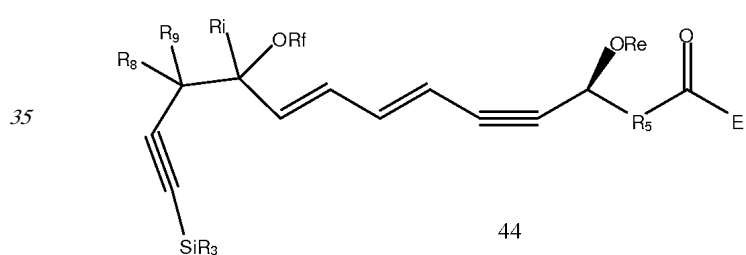
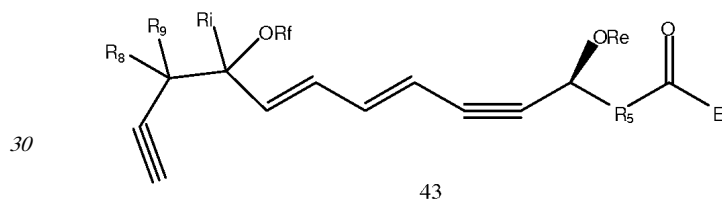
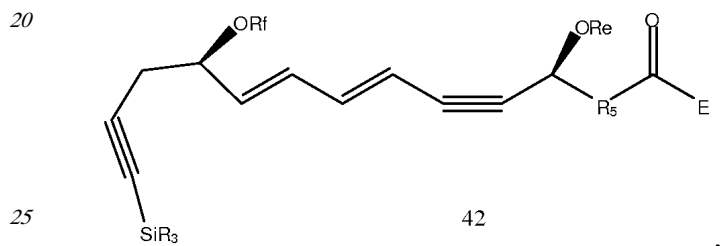
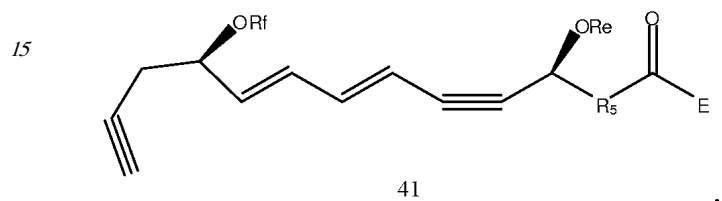
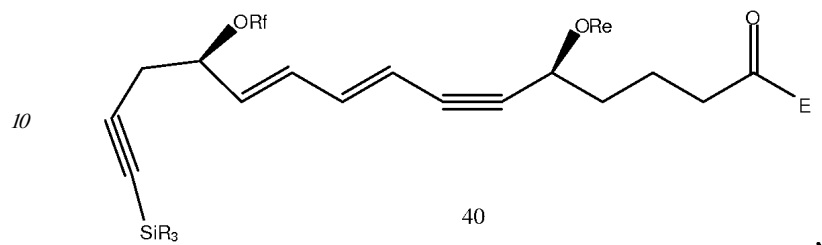
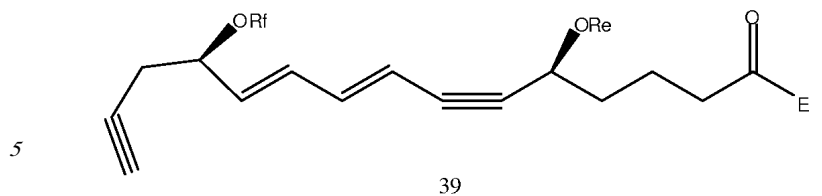
Дополнительные соединения, пригодные для использования в способах и композициях по настоящему изобретению, включают соединения формул 39-44,

30

35

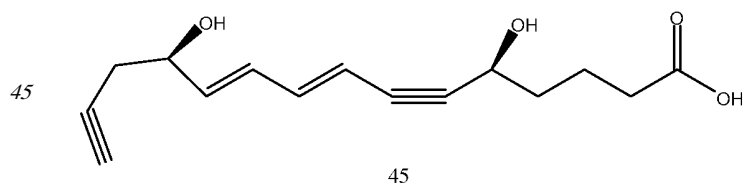
40

45



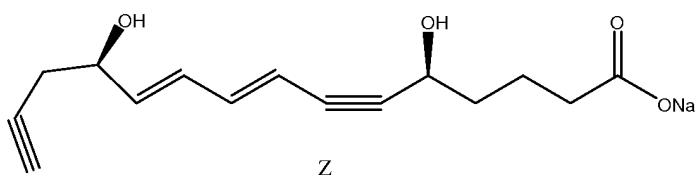
40 и их фармацевтически приемлемые соли, где значения Re, Rf, E, Ri, R₅, R₈ и R₉ определены выше.

Отдельные примеры соединений формул 39, 41 и 43 включают

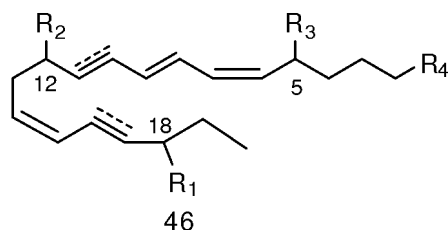


и его фармацевтически приемлемые соли и сложные эфиры.

В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения фармацевтически приемлемая соль соединения образована функционализацией Е, где Е обозначает -ОМ, где М представляет собой катион, выбранный из аммония, тетраалкиламмония, ионов Na, K, Mg и Zn. Примеры подобных соединений включают соединение Z,



Дополнительные соединения, пригодные для использования в способах и композициях по настоящему изобретению, включают соединения формулы 46,



или их фармацевтически приемлемые соли, где

каждый знак $\equiv$ независимо обозначает двойную или тройную связь;

R^1 , R^2 и R^3 независимо обозначают OR, OX^1 , SR, SX^2 , $N(R)_2$, NHX^3 , $NRC(O)R$, $NRC(O)N(R)_2$, $C(O)OR$, $C(O)N(R)_2$, SO_2R , $NRSO_2R$, $C(O)R$ или $SO_2N(R)_2$;

каждый R независимо выбран из атома водорода или необязательно замещенной группы, выбранной из C_{1-6} алифатической, 3-8-членного насыщенного, частично насыщенного или арильного цикла, имеющего 0-4 гетероатома, независимо выбранных из атома азота, атома кислорода или атома серы; или

два R при одном атоме азота объединены с указанным атомом азота и образуют 5-8-членный гетероцикл или гетероарильный цикл, включающий 1-3 гетероатома, независимо выбранных из атома азота, кислорода или серы;

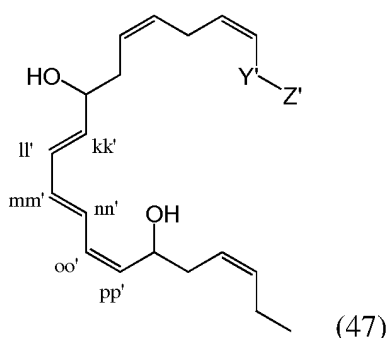
каждый X^1 независимо обозначает подходящую защитную группу для гидроксила:

каждый X^2 независимо обозначает подходящую защитную группу для тиола:

каждый X^3 независимо обозначает подходящую аминозащитную группу; и

R^4 обозначает $NRC(O)R$, $NRC(O)N(R)_2$, $C(O)OR$, $C(O)N(R)_2$, SO_2R , $NRSO_2R$, $C(O)R$ или $SO_2N(R)_2$.

Дополнительные соединения, пригодные для использования в способах и композициях по настоящему изобретению, включают соединения формулы 47:



или их фармацевтически приемлемую соль или пролекарство,

где

двойная связь между атомом углерода kk' и атомом углерода ll' имеет цис- или транс-стереохимическую конфигурацию;

двойная связь между атомом углерода mm' и атомом углерода nn' имеет цис- или транс-стереохимическую конфигурацию;

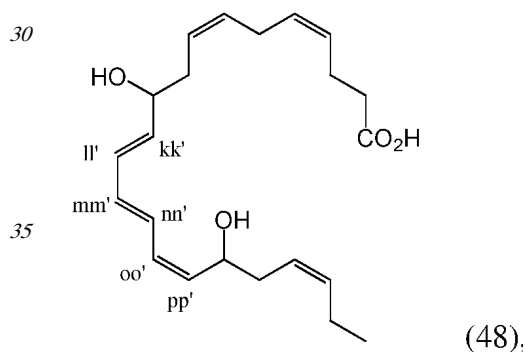
двойная связь между атомом углерода oo' и атомом углерода pp' имеет цис- или транс-стереохимическую конфигурацию;

Y' обозначает простую связь или мостиковую группу, выбранную из цикла, содержащего вплоть до 20 атомов, или цепи, состоящей из вплоть до 20 атомов, при условии, что Y' может включать один или несколько атомов азота, атомов кислорода, атомов серы или атомов фосфора, а также при условии, что Y' может содержать один или несколько заместителей, независимо выбранных из атома водорода, алкила, алкенила, алкинила, арила, гетероарила, атома хлора, атома йода, атома брома, атома фтора, гидроксигруппы, алкокси, арилокси, карбокси, амино, алкиламино, диалкиламино, ациламино, карбоксамида, циано, оксо, тио, алкилтио, арилтио, ацилтио, алкилсульфоната, арилсульфоната, фосфорилата или сульфонила, а также при условии, что Y' может содержать один или несколько конденсированных карбоциклов, гетероциклов, арильных или гетероарильных циклов;

Z' выбран из $-CN$, $-C(NH)N(R'')(R'')$, $-C(S)-A'$, $-C(S)R''$, $-C(O)-A'$, $-C(O)-R''$, $-C(O)-SR''$, $-C(O)-NH-S(O)_2-R''$, $-S(O)_2-A'$, $-S(O)_2-R''$, $S(O)_2N(R'')(R'')$, $-P(O)_2-A'$, $-PO(OR'')-A'$, -тетразола, алкилтетразола или $-CH_2OH$, где A' выбран из $-OR''$, $-N(R'')(R'')$ или $-OM'$;

каждый R'' независимо выбран из атома водорода, алкила, арила, арилалкила, гетероарила, гетероарилалкила или молекулы, которую можно детектировать, где любой алкил-, арил-, или гетероарилсодержащий фрагмент необязательно замещен вплоть до 3 независимо выбранными заместителями; и M' обозначает катион.

В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения соединение формулы 47 представлено формулой 48,



или его фармацевтически приемлемыми солями или сложными эфирами, где

двойная связь между атомом углерода kk' и атомом углерода ll' имеет цис- или транс-стереохимическую конфигурацию;

двойная связь между атомом углерода mm' и атомом углерода nn' имеет цис- или транс-стереохимическую конфигурацию;

двойная связь между атомом углерода oo' и атомом углерода pp' имеет цис- или транс-стереохимическую конфигурацию;

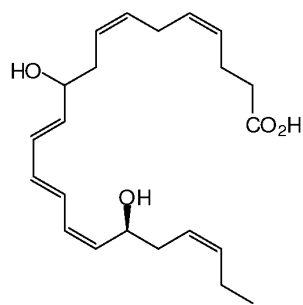
В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения двойная связь между атомом углерода kk' и атомом углерода ll' имеет транс-стереохимическую конфигурацию.

В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения двойная связь между атомом углерода mm' и атомом углерода nn' имеет транс-стереохимическую конфигурацию.

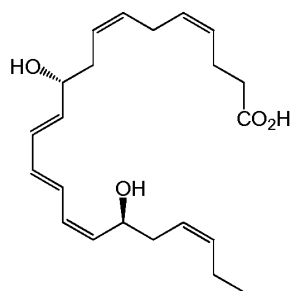
В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения двойная связь между атомом углерода oo' и атомом углерода pp' имеет цис-стереохимическую конфигурацию.

В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения двойная связь между атомом углерода kk' и атомом углерода ll' имеет транс-стереохимическую конфигурацию, двойная связь между атомом углерода mm' и атомом углерода nn' имеет транс-стереохимическую конфигурацию, а двойная связь между атомом углерода oo' и атомом углерода pp' имеет цис-стереохимическую конфигурацию.

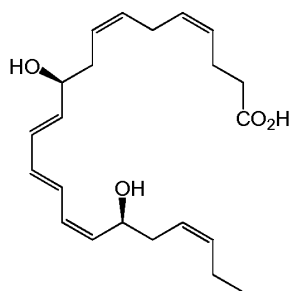
В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения соединение формулы 47 представлено соединением 48a,



соединением 48b,

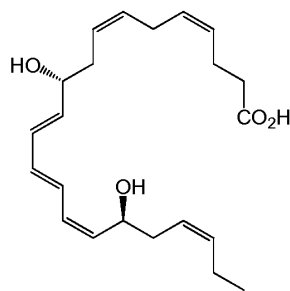


(48b), compound 48c,

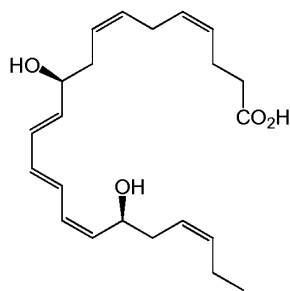


(48c),

соединением 48с,



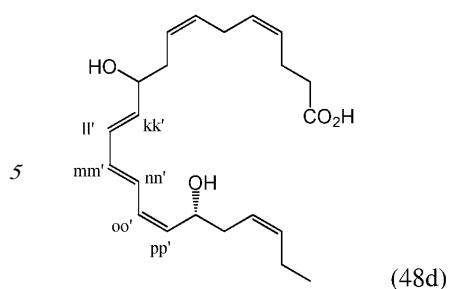
(48b), compound 48c,



(48c),

или их фармацевтически приемлемыми солями или сложными эфирами.

В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения соединение формулы 47 представлено формулой 48d,

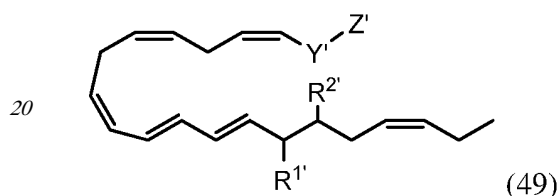


или его фармацевтически приемлемыми солями или сложными эфирами, где
 10 двойная связь между атомом углерода kk' и атомом углерода II' имеет цис- или транс-
 стереохимическую конфигурацию;

двойная связь между атомом углерода mm' и атомом углерода nn' имеет цис- или
 транс-стереохимическую конфигурацию;

двойная связь между атомом углерода oo' и атомом углерода pp' имеет цис- или транс-
 15 стереохимическую конфигурацию.

Дополнительные соединения, пригодные для применения в способах и композициях
 по настоящему изобретению, включают соединения формулы 49,



или их фармацевтически приемлемую соль или пролекарство,

где

25 Y' обозначает простую связь или мостиковую группу, выбранную из цикла,
 содержащего вплоть до 20 атомов, или цепи, состоящей из вплоть до 20 атомов, при
 условии, что Y' может включать один или несколько атомов азота, атомов кислорода,
 атомов серы или атомов фосфора, а также при условии, что Y' может содержать один
 или несколько заместителей, независимо выбранных из атома водорода, алкила,
 30 алкенила, алкинила, арила, гетероарила, атома хлора, атома йода, атома брома, атома
 фтора, гидрокси, алкокси, арилокси, карбокси, amino, алкиламино, диалкиламино,
 ациламино, карбоксамида, циано, оксо, тию, алкилтио, арилтио, ацилтио,
 алкилсульфоната, арилсульфоната, фосфорила или сульфонила, а также при условии,
 что Y' может содержать один или несколько конденсированных карбоциклов,
 35 гетероциклов, арильных или гетероарильных циклов;

Z' выбран из -CN, -C(NH)N(R'')(R''), -C(S)-A', -C(S)R'', -C(O)-A', -C(O)-R'', -C(O)-SR'',
 -C(O)-NH-S(O)₂-R'', -S(O)₂-A', -S(O)₂-R'', S(O)₂N(R'')(R''), -P(O)₂-A', -PO(OR'')-A', -тетразола,
 алкилтетразола или -CH₂OH, где A' выбран из -OR'', -N(R'')(R'') или -OM';

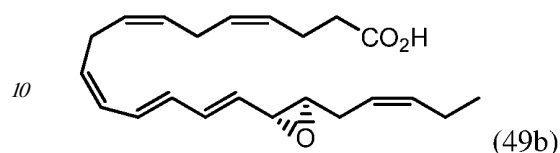
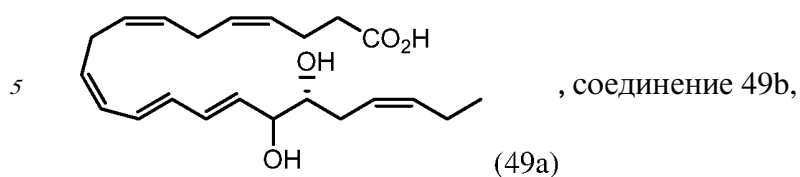
каждый R'' независимо выбран из атома водорода, алкила, арила, арилалкила,
 40 гетероарила, гетероарилалкила или молекулы, которую можно детектировать, где
 любой алкил-, арил-, или гетероарилсодержащий фрагмент необязательно замещен
 вплоть до 3 независимо выбранными заместителями; и

M' обозначает катион; и

каждый из R^{a'} и R^{b'} независимо в каждом случае выбран из -OR'; или соседние R^{a'} и
 45 R^{b'} объединены и образуют эпоксидный цикл, имеющий цис- или транс-конфигурацию,
 где каждый R' независимо выбран из атома водорода, алкильной, алкенильной,
 алкинильной, арильной, гетероарильной, ацильной, силильной, алкоксиацильной,

аминоацильной, аминокарбонильной, алкоксикарбонильной или защитной группы.

Отдельные примеры соединений формулы 49 включают соединение 49a,



или их фармацевтически приемлемые соли или сложные эфиры.

Известно, что приведенные выше соединения (в частности, соединения формулы А или формул 1-49) пригодны для лечения или предотвращения воспаления или

15 воспалительного заболевания. Примеры подобных соединений раскрыты в следующих патентах и патентных заявках: US 2003/0191184, WO 2004/014835, WO 2004/078143, US 6670396, US 2003/0236423, US 2005/0228047, US 2005/0238589 и US2005/0261255.

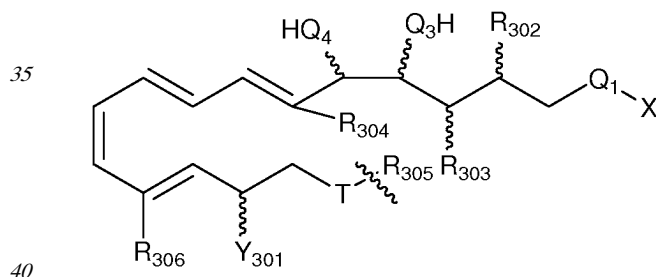
Указанные соединения пригодны для применения в способах и композициях по настоящему изобретению.

20 Дополнительные соединения, пригодные для применения в способах и композициях по настоящему изобретению, представляют собой соединения, которые являются химически подобными разновидностями любого из соединений формулы А, или формул 1-49 или I-III, приведенных выше. Термин “химически подобные разновидности”

25 включают, однако этим не ограничиваясь, замену различных фрагментов известными биостерами; замену концевых групп одного из приведенных выше соединений соответствующей концевой группой любого другого приведенного выше соединения, изменение ориентации любой двойной связи в соединении, замену любой двойной связи тройной связью в любом соединении и замену одного или нескольких имеющихся

30 заместителей в одном из приведенных выше соединений соответствующим заместителем любого другого соединения.

Производные соединения липоксина, пригодные для применения в способах и композициях по настоящему изобретению, включают соединения формулы 50:



где

X обозначает R₃₀₁, OR₃₀₁ или SR₃₀₁;

R₃₀₁ обозначает

(a) атом водорода;

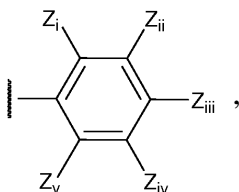
45 (b) алкил, содержащий от 1 до 8 атомов углерода включительно, который может иметь прямую или разветвленную цепь;

(c) циклоалкил, содержащий от 3 до 10 атомов углерода;

(d) аралкил, содержащий от 7 до 12 атомов углерода;

(е) фенил;

(f) замещенный фенил



где каждый из Z_i , Z_{ii} , Z_{iii} , Z_{iv} и Z_v независимо выбран из $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{C}(=\text{O})-\text{R}_{301}$, $-\text{SO}_3$ H, атома водорода, атома галогена, метила, $-\text{OR}_x$, где R_x содержит от 1 до 8 атомов углерода включительно и может иметь прямую или разветвленную цепь, и гидроксила, где, когда любой из Z_i , Z_{ii} , Z_{iii} , Z_{iv} или Z_v обозначает $\text{C}(=\text{O})-\text{R}_{301}$, то указанный Z_i , Z_{ii} , Z_{iii} , Z_{iv} или Z_v не замещен другой группой $\text{C}(=\text{O})-\text{R}_{301}$;

(g) молекулу, которая содержит детектируемую группу; или

(h) алкенил с прямой или разветвленной цепью, содержащий от 2 до 8 атомов углерода включительно;

Q_1 обозначает $(\text{C}=\text{O})$, SO_2 или (CN) , при условии, что когда Q_1 обозначает CN , то X отсутствует;

Q_3 и Q_4 каждый независимо означает O, S или NH;

один из R_{302} и R_{303} обозначает атом водорода, а другой обозначает

(a) H;

(b) алкил, содержащий от 1 до 8 атомов углерода включительно, который может иметь прямую или разветвленную цепь;

(c) циклоалкил, содержащий от 3 до 6 атомов углерода включительно;

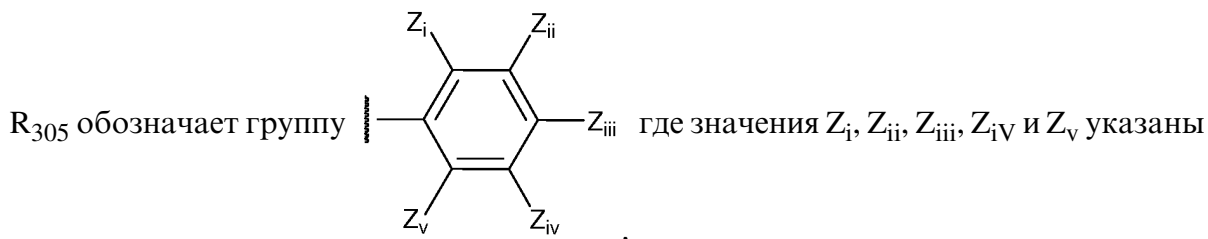
(d) алкенил, содержащий от 2 до 8 атомов углерода включительно, который может иметь прямую или разветвленную цепь; или

(e) $\text{R}_k\text{Q}_2\text{R}_1$ где Q_2 обозначает $-\text{O}-$ или $-\text{S}-$; где R_k обозначает алкилен, содержащий от 0 до 6 атомов углерода включительно, который может иметь прямую или разветвленную цепь, и где R_1 обозначает алкил, содержащий от 0 до 8 атомов углерода включительно, который может иметь прямую или разветвленную цепь, при условии, что когда R_1 принимает значение 0, то R_1 обозначает атом водорода;

R_{304} обозначает

(a) H;

(b) алкил, содержащий от 1 до 6 атомов углерода включительно, который может иметь прямую или разветвленную цепь;



выше;

R_{306} обозначает

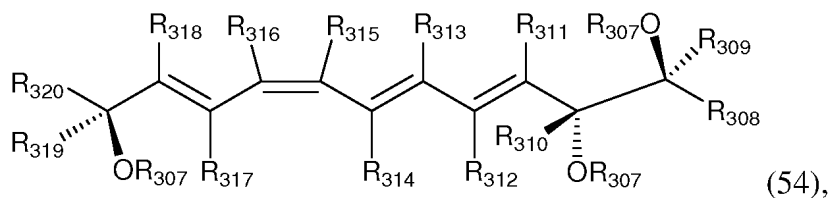
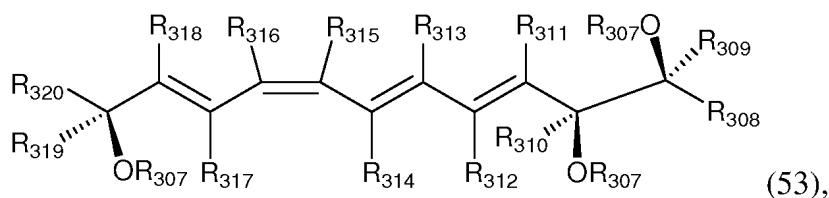
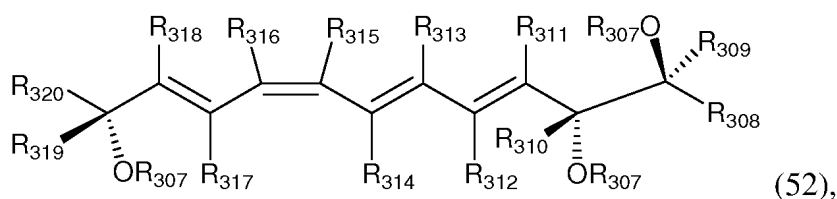
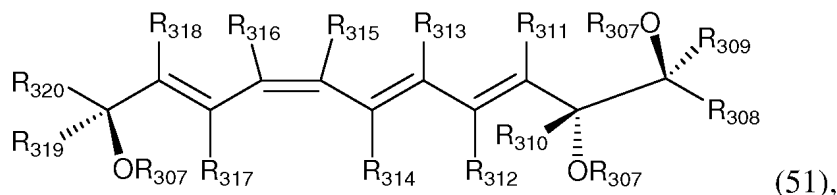
(a) H;

(b) алкил, содержащий от 1 до 4 атомов углерода включительно, который может иметь прямую или разветвленную цепь;

где Y_{301} обозначает -ОН, метил, -SH, алкил, содержащий от 2 до 4 атомов углерода включительно, который может иметь прямую или разветвленную цепь, алкокси, который содержит от 1 до 4 атомов углерода включительно, или $(CH)_p(Z)_q$, где $p+q=3$, $p=0-3$, $q=0-3$, а Z обозначает циано, нитро или атом галогена; и

T обозначает O или S, и их фармацевтически приемлемые соли.

Производные соединения липоксина, пригодные для использования в способах и композициях по настоящему изобретению, включают соединения формул 51, 52, 53 или 54:



где

каждый R_{307} независимо выбран из атома водорода и прямого, разветвленного, циклического, насыщенного или ненасыщенного алкила, содержащего от 1 до 20 атомов углерода;

R_{308} , R_{309} , R_{310} , R_{319} и R_{320} независимо выбраны из

(a) атома водорода;

(b) прямого, разветвленного, циклического, насыщенного или ненасыщенного алкила, содержащего от 1 до 20 атомов углерода;

(c) замещенного алкила, имеющего от 1 до 20 атомов углерода, где алкил замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из атома галогена, гидрокси, низшего алкокси, арилокси, амина, алкиламина, диалкиламина, ациламина, ариламина, гидроксиамина, алкоксиамина, алкилтио, арилтио, карбокси, карбоксамида, карбоалкокси, арила и гетероарила;

(d) замещенного арила или гетероарила, где арил или гетероарил замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из алкила, циклоалкила, алкокси, атома галогена, арила, гетероарила, карбоксила и карбоксамида; и

(e) Z-Y, где

Z выбран из атома водорода и неразветвленного, разветвленного, циклического, насыщенного или ненасыщенного алкила, содержащего от 1 до 20 атомов углерода; замещенного низшего алкила, где алкил замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из атома галогена, гидроксигруппы, низшего алкокси, арилокси, амина, алкиламина, диалкиламина, ациламина, ариламина, гидроксиамина, алкоксиамина, алкилтио, арилтио, карбокси, карбоксамида, карбоалкокси, арила и гетероарила; и замещенного арила и гетероарила, где арил и гетероарил замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из алкила, циклоалкила, алкокси, атома галогена, арила, гетероарила, карбоксила и карбоксамида; и

Y выбран из атома водорода; алкила; циклоалкила; карбоксила; карбоксамида; арила; гетероарила; замещенного арила или гетероарила, где арил или гетероарил замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из алкила, циклоалкила, алкокси, атома галогена, арила, гетероарила, карбоксила и карбоксамида; и группы от R₃₁₁ до R₃₁₈ независимо выбраны из

(a) атома водорода;

(b) атома галогена;

(c) неразветвленного, разветвленного, циклического, насыщенного или ненасыщенного алкила, содержащего от 1 до 20 атомов углерода;

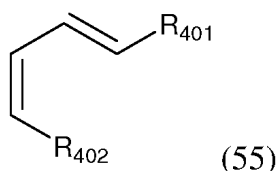
(d) замещенного алкила, имеющего от 1 до 20 атомов углерода, где алкил замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из атома галогена, гидроксигруппы, низшего алкокси, арилокси, амина, алкиламина, диалкиламина, ациламина, ариламина, гидроксиамина, алкоксиамина, алкилтио, арилтио, карбокси, карбоксамида, карбоалкокси, арила и гетероарила;

(e) замещенного арила или гетероарила, где арил или гетероарил замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из алкила, циклоалкила, алкокси, атома галогена, арила, гетероарила, карбоксила и карбоксамида; или

группы от R₃₀₈ до R₃₂₀ независимо обозначают связь, которая образует двойную углерод-углеродную связь, тройную углерод-углеродную связь или цикл со скелетом липоксина; или

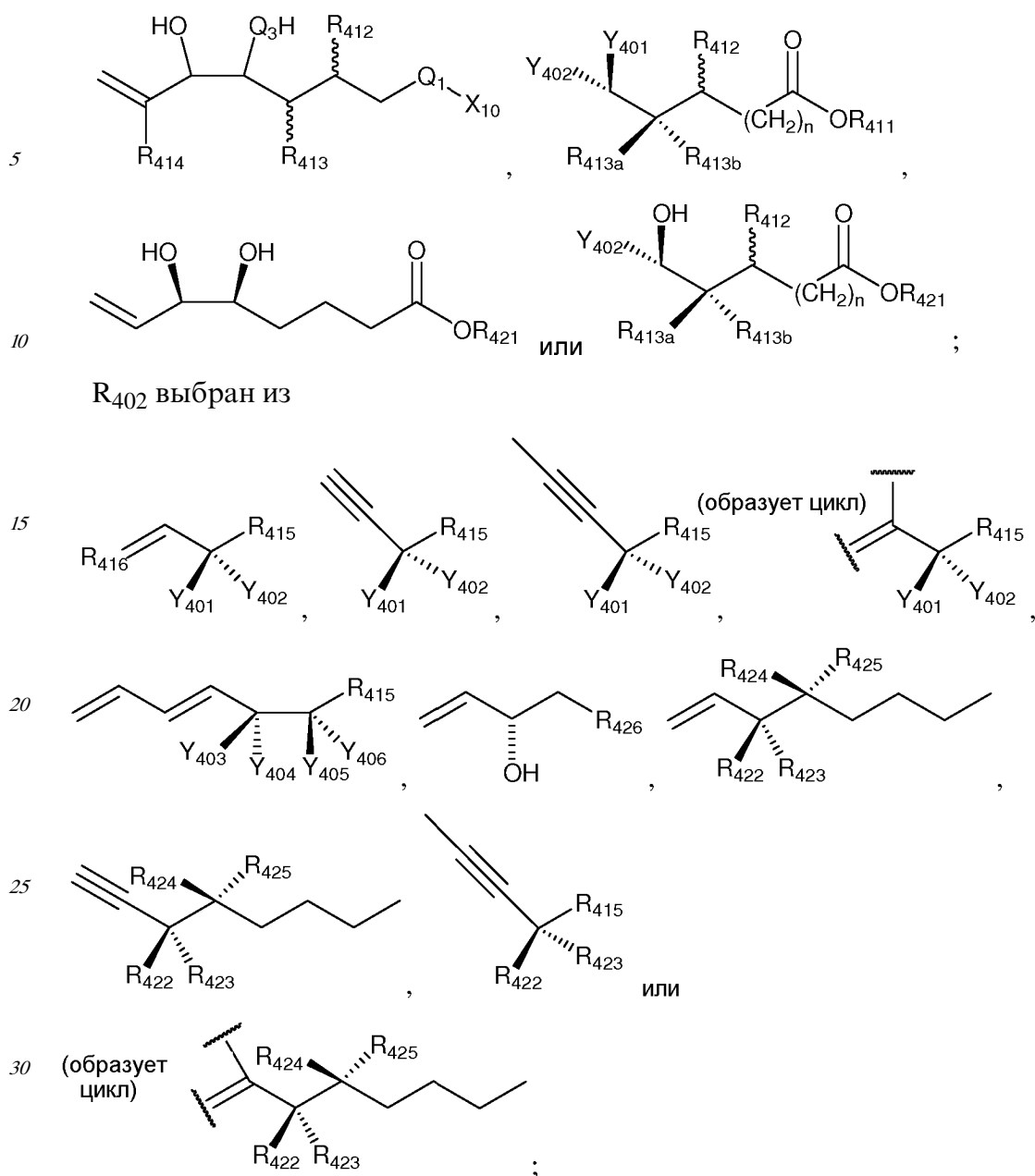
любые две группы от R₃₀₇ до R₃₂₀ объединены с атомами, к которым они присоединены и необязательно с 1-6 атомами кислорода, 1-6 атомами азота или одновременно 1-6 атомами кислорода и 1-6 атомами азота с образованием цикла, содержащего от 3 до 20 атомов.

Производные соединения липоксина, пригодные для применения в способах и композициях по настоящему изобретению, включают соединения формулы 55:



где

R₄₀₁ выбран из



X_{10} обозначает R_{411} , OR_{411} или SR_{411} ;

R_{411} обозначает

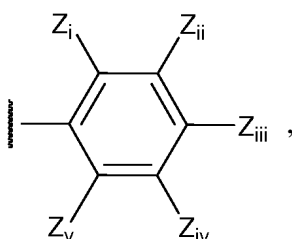
(a) атом водорода;
(b) алкил, содержащий от 1 до 8 атомов углерода включительно, который может иметь прямую или разветвленную цепь;

(с) циклоалкил, содержащий от 3 до 10 атомов углерода;

(d) аралкил, содержащий от 7 до 12 атомов углерода;

(e) фенил;

(f) замещенный фенил $\text{—C}_6\text{H}_4\text{—Z}^{\text{III}}$,



где каждый из Z_i , Z_{ii} , Z_{iii} , Z_{iV} и Z_v независимо выбран из $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{C}(=\text{O})-\text{R}_{411}$, $-\text{SO}_3$ H, атома водорода, атома галогена, метила, $-\text{OR}_x$, где R_x содержит от 1 до 8 атомов углерода включительно и может иметь прямую или разветвленную цепь, и гидроксила, где, когда любой из Z_i , Z_{ii} , Z_{iii} , Z_{iV} или Z_v обозначает $\text{C}(=\text{O})-\text{R}_{411}$, то указанный Z_i , Z_{ii} , Z_{iii} , Z_{iV} или Z_v не замещен другой группой $\text{C}(=\text{O})-\text{R}_{411}$;

(g) молекулу, которая содержит детектируемую группу; или

(h) алкенил с прямой или разветвленной цепью, содержащий от 2 до 8 атомов углерода включительно;

Q_1 обозначает $\text{C}(=\text{O})$, SO_2 или (CN) ;

Q_3 означает O, S или NH;

один из R_{412} и R_{413} обозначает атом водорода, а другой обозначает

(a) H;

(b) алкил, содержащий от 1 до 8 атомов углерода включительно, который может иметь прямую или разветвленную цепь;

(c) циклоалкил, содержащий от 3 до 6 атомов углерода включительно;

(d) алкенил, содержащий от 2 до 8 атомов углерода включительно, который может иметь прямую или разветвленную цепь; или

(e) $\text{R}_{431}\text{Q}_2\text{R}_{432}$, где Q_2 обозначает -O- или -S-; где R_{431} обозначает алкилен, содержащий от 0 до 6 атомов углерода включительно, который может иметь прямую или разветвленную цепь, и где R_{431} обозначает алкил, содержащий от 0 до 8 атомов углерода включительно, который может иметь прямую или разветвленную цепь;

каждый из R_{413a} и R_{413b} независимо обозначает

(a) H;

(b) алкил, содержащий от 1 до 8 атомов углерода включительно, который может иметь прямую или разветвленную цепь;

(c) циклоалкил, содержащий от 3 до 6 атомов углерода включительно;

(d) алкенил, содержащий от 2 до 8 атомов углерода включительно, который может иметь прямую или разветвленную цепь; или

(e) $\text{R}_{431}\text{Q}_2\text{R}_{432}$, где значения R_{431} , Q_2 и R_{432} определены выше;

R_{414} обозначает

(a) H;

(b) алкил, содержащий от 1 до 6 атомов углерода включительно, который может иметь прямую или разветвленную цепь;

R_{415} обозначает

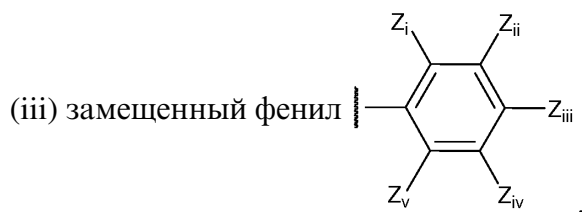
(a) алкил, содержащий от 1 до 9 атомов углерода, который может иметь прямую или разветвленную цепь;

(b) $-(\text{CH}_2)-\text{R}_i$,

где $n=0-4$, а R_i обозначает

(i) циклоалкил, содержащий от 3 до 10 атомов углерода включительно;

(ii) фенил; или



где значения Z_i по Z_v определены выше;

(b) $R_{431}Q_2R_{432}$, где значения R_{431} , Q_2 и R_{432} определены выше;

(c) $-C(R_{iii})(R_{iv})-R_i$,

где каждый из R_{iii} и R_{iv} независимо обозначает

(i) атом водорода;

(ii) $(CH)_p(Z)_q$, где значения Z , p и q определены выше.

(e) галогенсодержащий алкил, имеющий от 1 до 8 атомов углерода, включительно, и от 1 до 6 атомов галогена включительно, который имеет прямую или разветвленную цепь;

R_{416} обозначает

(a) H;

(b) алкил, содержащий от 1 до 4 атомов углерода включительно, который может иметь прямую или разветвленную цепь;

(c) атом галогена;

один из Y_{401} или Y_{402} обозначает -OH, метил или -SH, а другой выбран из

(a) H;

(b) $(CH)_p(Z)_q$ где $p+q=3$, $p=0-3$, $q=0-3$, а каждый Z независимо обозначает циано, нитро или атом галогена;

(c) алкил, содержащий от 2 до 4 атомов углерода включительно, который может иметь прямую или разветвленную цепь; или

(d) алкокси, содержащий от 1 до 4 атомов углерода включительно,

или Y_{401} и Y_{402} вместе образуют

(d) =NH; или

(e) =O;

один из Y_{403} или Y_{404} обозначает -OH, метил или -SH, а другой выбран из

(a) H;

(b) $(CH)_p(Z)_q$ где значения Z , p и q определены выше;

(c) алкил, содержащий от 2 до 4 атомов углерода включительно, который может иметь прямую или разветвленную цепь; или

(d) алкокси, содержащий от 1 до 4 атомов углерода включительно,

или Y_{401} и Y_{402} вместе образуют

(a) =NH; или

(b) =O;

один из Y_{405} или Y_{406} обозначает -OH, метил или -SH, а другой выбран из

(a) H;

(b) $(CH)_p(Z)_q$ где значения Z , p и q определены выше;

(c) алкил, содержащий от 2 до 4 атомов углерода включительно, который может иметь прямую или разветвленную цепь; или

(d) алкокси, содержащий от 1 до 4 атомов углерода включительно,

или Y_{401} и Y_{402} вместе образуют

(a) $=NH$; или

(b) $=O$;

R_{421} обозначает

(a) H; или

(b) алкил, содержащий от 1 до 8 атомов углерода;

каждый из R_{422} и R_{423} независимо обозначает

(a) H;

(b) гидроксил или тиол;

(c) метил или галогенсодержащий метил;

(d) атом галогена; или

(e) алкокси, содержащий от 1 до 3 атомов углерода;

каждый из R_{424} и R_{425} независимо обозначает

(a) H;

(b) гидроксил или тиол;

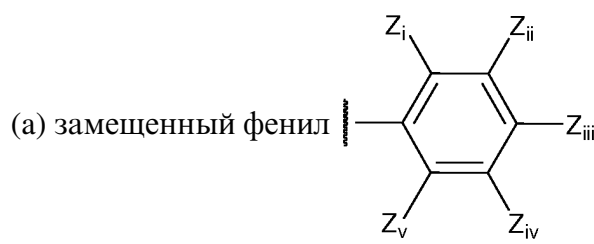
(c) метил или галогенсодержащий метил;

(d) атом галогена;

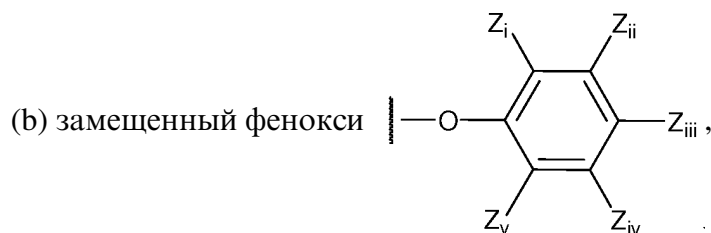
(e) алкокси, содержащий от 1 до 3 атомов углерода; или

(f) алкил или галогенсодержащий алкил, имеющий от 2 до 4 атомов углерода включительно, который может быть неразветвленным или разветвленным; и

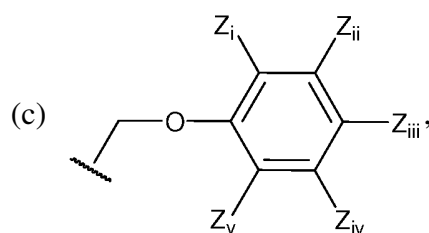
R_{426} обозначает



где значения с Z_i по Z_v определены выше;

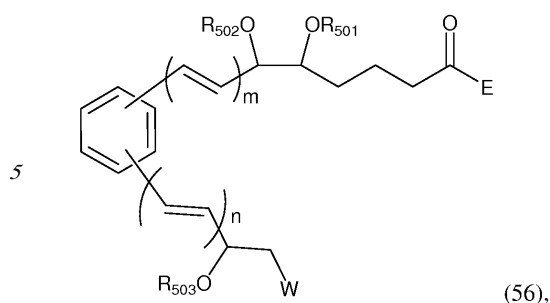


где значения с Z_i по Z_v определены выше; или



где значения с Z_i по Z_v определены выше.

Производные липоксина, пригодные для применения в способах и композициях по настоящему изобретению, включают соединения формулы 56:



где

10 Е обозначает гидроксигруппу, алкокси, арилокси, амино, алкиламино, диалкиламино или -OM, где М обозначает катион, выбранный из аммония, тетраалкиламмония и катионов натрия, калия, магния и цинка;

15 W обозначает атом водорода, алкил, алкенил, алкинил, арил, гетероарил, атом галогена, гидроксигруппу, алкокси, арилокси, карбокси, амино, алкиламино, диалкиламино, ациламино, карбоксамидо или сульфонамид;

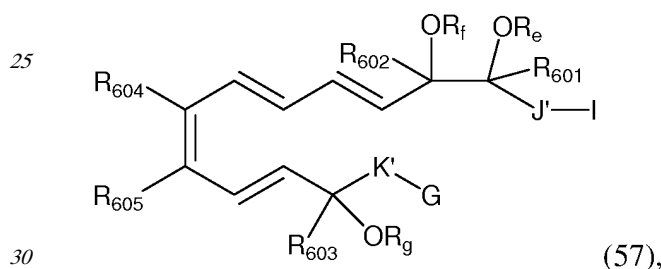
каждый из R₅₀₁-R₅₀₃ независимо выбран из атома водорода, алкила, арила, ацила или алкоксиацила;

n равно 0, 1 или 2;

m равно 1 или 2; и

20 два заместителя в фенильном цикле занимают орто-, мета- или пара-положение.

Производные липоксина, пригодные для применения в способах и композициях по настоящему изобретению, включают соединения формулы 57:



где

35 I выбран из -C(O)-E, -SO₂-E, -PO(OR)-E, где E обозначает гидроксигруппу, алкокси, арилокси, амино, алкиламино, диалкиламино или -OM, где М представляет собой катион, выбранный из аммония, тетраалкиламмония, ионов Na, K, Mg и Zn; а R обозначает гидроксил или алкокси;

40 J' и K' представляют собой мостиковые группы, независимо выбранные из цепи, содержащей вплоть до 20 атомов, и цикла, содержащего вплоть до 20 атомов, при условии, что J' и K' могут независимо включать один или несколько атомов азота, кислорода, серы или фосфора, также при условии, что J' и K' могут независимо содержать один или несколько заместителей, выбранных из атома водорода, алкила, алкенила, алкинила, арила, гетероарила, атома хлора, атома йода, атома брома, атома фтора, гидроксигруппы, алкокси, арилокси, карбокси, амино, алкиламино, диалкиламино, ациламино, карбоксамидо, циано, оксо, тио, алкилтио, арилтио, ацилтио, алкилсульфоната, арилсульфоната, фосфорила и сульфонила и, кроме того, при условии, что J' и K' могут также содержать один или несколько конденсированных карбоциклов, гетероциклов, арильных или гетероарильных циклов, а также при условии, что мостиковые группы J' и K' соединены с соседней группой C(R)OR посредством атома углерода или связи C-гетероатом, где гетероатомом является атом кислорода, атом серы, атом фосфора или

атом азота;

G выбран из атома водорода, алкила, алкенила, алкинила, арила, гетероарила, атома хлора, атома йода, атома брома, атома фтора, гидроксид, алкокси, арилокси, карбокси, амино, алкиламино, диалкиламино, ациламино и карбоксамино;

Re, Rf и Rg независимо выбраны из атома водорода, алкила, арила, гетероарила, ацила, силильной группы, алкоксиацила и аминоксидацила;

R₆₀₁, R₆₀₂ и R₆₀₃ независимо выбраны из атома водорода, алкила, арила и гетероарила, при условии, что R₆₀₁, R₆₀₂ и R₆₀₃ могут быть независимо присоединены к мостиковым группам J' или K';

R₆₀₄ и R₆₀₅ независимо выбраны из атома водорода, алкила, алкенила, алкинила, арила, гетероарила, атома фтора, при условии, что R₆₀₄ и R₆₀₅ могут быть объединены с образованием карбоцикла, гетероцикла или ароматического цикла, а также при условии, что R₆₀₄ и R₆₀₅ могут быть заменены простой связью с образованием тройной связи.

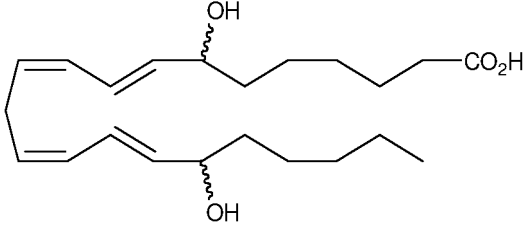
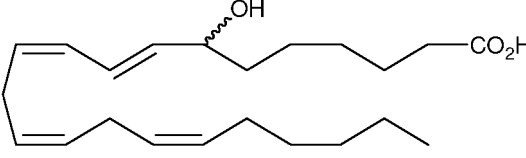
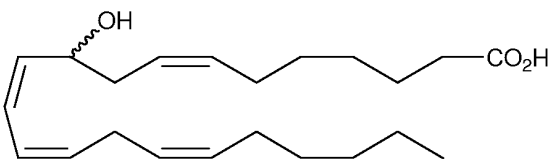
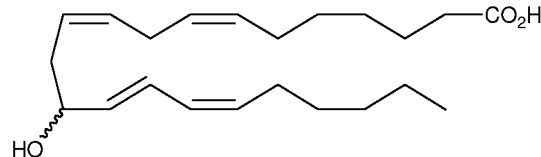
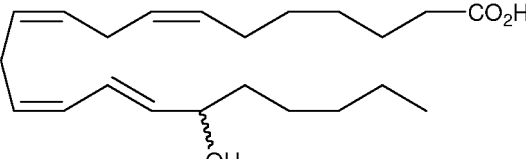
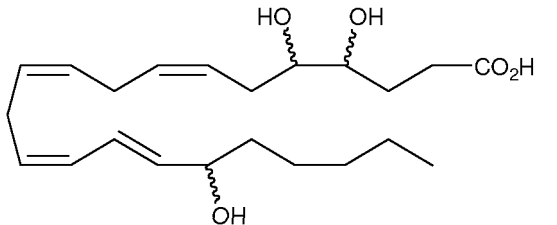
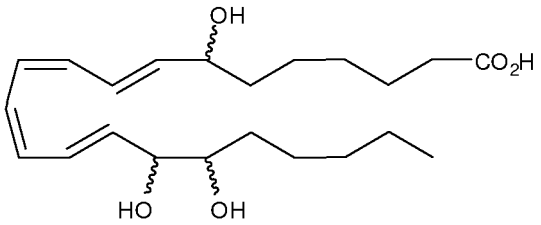
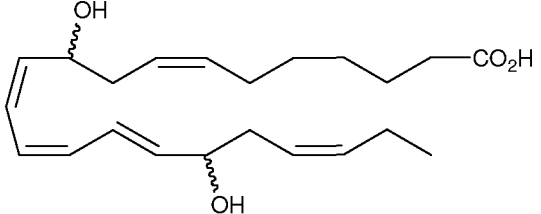
Другими соединениями, пригодными для использования в способах и композициях по настоящему изобретению, являются оксипирины, приведенные в международных публикациях WO 2006/055965, WO 2007/090162 и WO2008/103753, и раскрытые в них соединения включены в данное описание посредством ссылки. Примерами подобных соединений являются соединения формул 58-132, представленные в таблице 2. Указанные соединения включают длинноцепочечные омега-6 жирные кислоты, докозапентаеновую кислоту (DPA_n-6) (соединения 58-73) и докозатетраеновую кислоту (DTA_n-6) (соединения 74-83), а также омега-3 аналог DPA_n-6, докозапентаеновую кислоту (DPA_n-3) (соединения 84-97). Другими соединениями являются докозаноиды 98-115, γ-линоленовые кислоты (GLA) (соединения 116-122) и стеарионовые кислоты (SDA) (соединения 123-132).

Таблица 2

10,17-дигидроксид DPA _n -6 (58)	
16,17-дигидроксид DPA _n -6 (59)	
4,5-дигидроксид DPA _n -6 (60)	

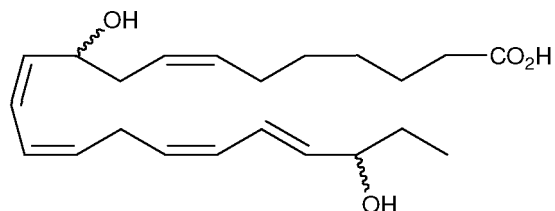
5	7,17-дигидрокси DPAн-6 (61)	
10	7-гидрокси DPAн-6 (62)	
15	10-гидрокси DPAн-6 (63)	
20	13-гидрокси DPAн-6 (64)	
25	17-гидрокси DPAн-6 (65)	
30	4,5,17-тригидрокси DPAн-6 (66)	
35		
40	7,16,17-тригидрокси DPAн-6 (67)	
45	8-гидрокси DPAн-6 (68)	

5	14-гидрокси DPAн-6 (69)	
10	13,17-дигидрокси DPAн-6 (70)	
15	7,14-дигидрокси DPAн-6 (71)	
20	8,14-дигидрокси DPAн-6 (72)	
25	11-гидрокси DPAн-6 (73)	
30	10,17-дигидрокси DTAн-6 (74)	
35		
40	16,17-дигидрокси DTAн-6 (75)	
45	4,5-дигидрокси DTAн-6 (76)	

5	7,17-дигидрокси DTAп-6 (77)	
10	7-гидрокси DTAп-6 (78)	
15	10-гидрокси DTAп-6 (79)	
20	13-гидрокси DTAп-6 (80)	
25	17-гидрокси DTAп-6 (81)	
30	4,5,17-тригидрокси DTAп-6 (82)	
35		
40	7,16,17-тригидрокси DTAп-6 (83)	
45	10,17-дигидрокси DPAп-3 (84)	

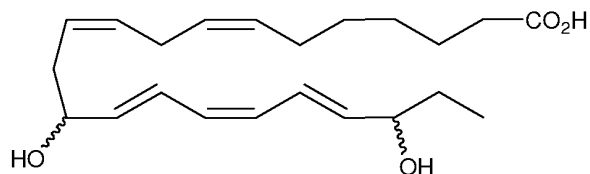
5

10,20-дигидроксидПАн-3 (85)



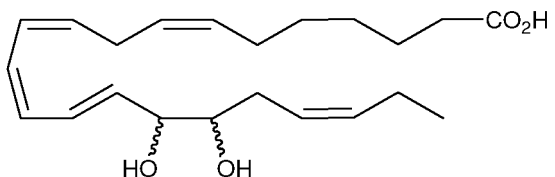
10

13,20-дигидроксидПАн-3 (86)



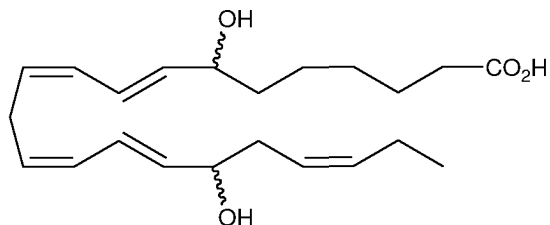
15

16,17-дигидроксидПАн-3 (87)



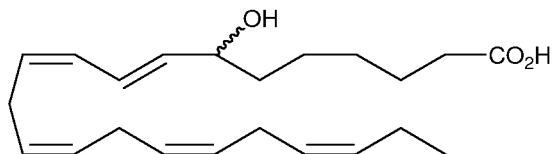
20

7,17-дигидроксидПАн-3 (88)



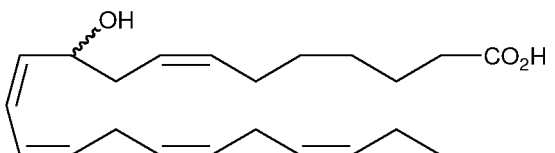
25

7-гидроксидПАн-3 (89)



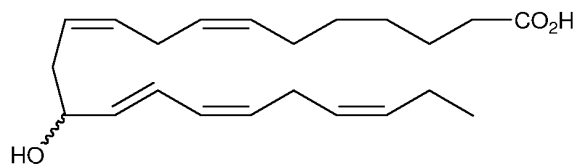
30

10-гидроксидПАн-3 (90)



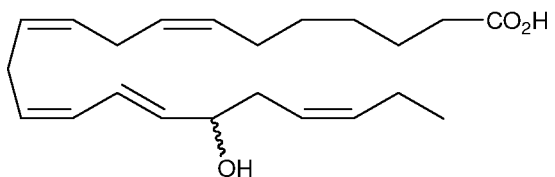
35

13-гидроксидПАн-3 (91)



40

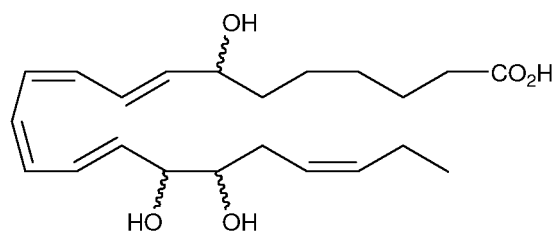
17-гидроксидПАн-3 (92)



45

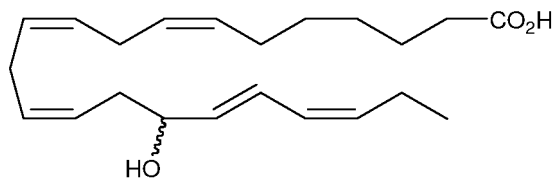
5

7,16,17-тригидрокси DPAн-3 (93)



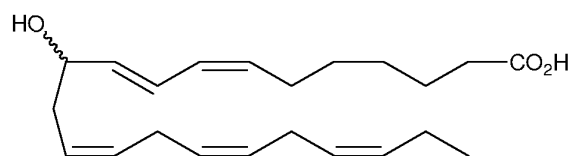
10

16-гидрокси DPAн-3 (94)



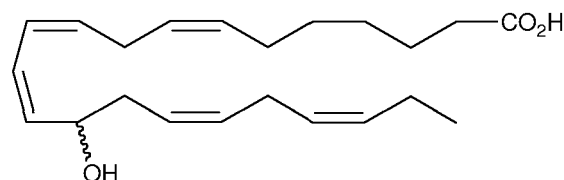
15

11-гидрокси DPAн-3 (95)



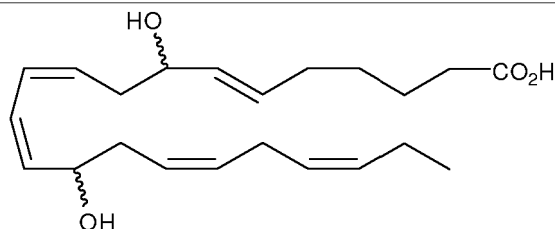
20

14-гидрокси DPAн-3 (96)



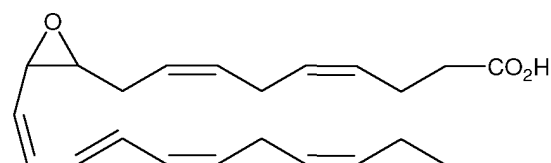
25

8,14-дигидрокси DPAн-3 (97)



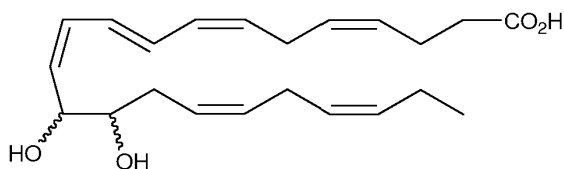
30

10,11-эпокси DHA (98)



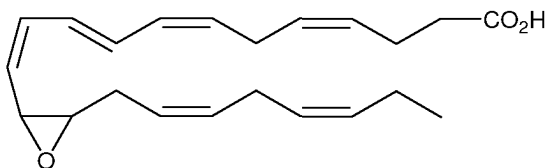
35

13,14-дигидрокси DHA (99)



40

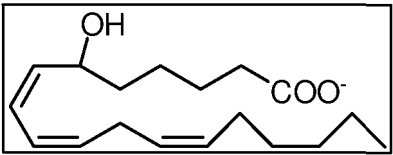
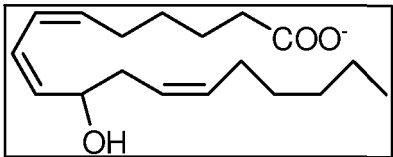
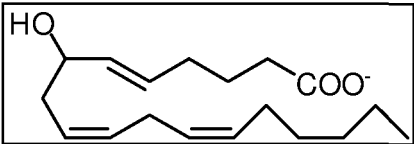
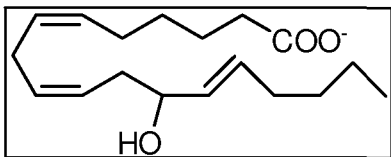
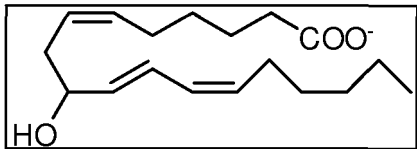
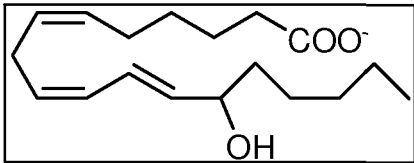
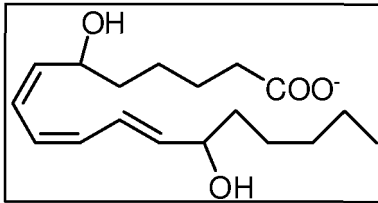
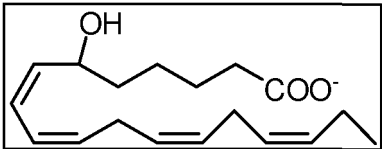
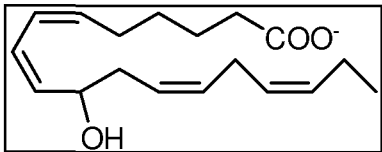
13,14-эпокси DHA (100)

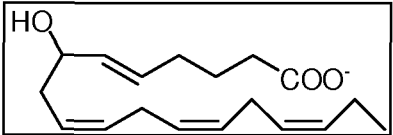
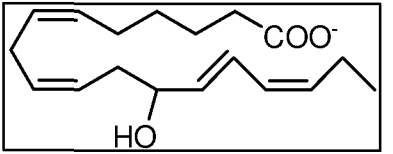
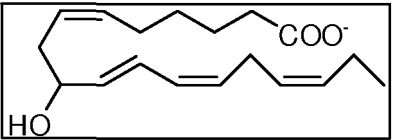
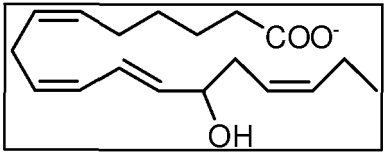
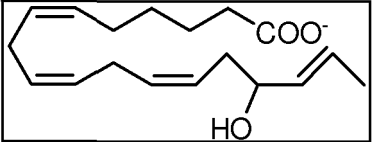
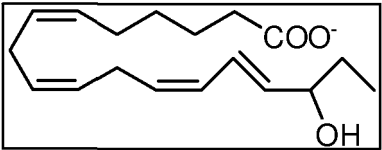
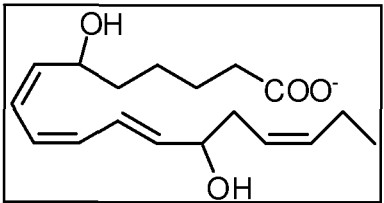
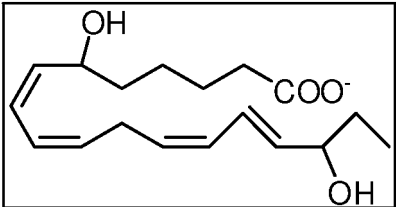


45

5	19,20-эпокси DHA (101)	
10	7,8-эпокси DHA (102)	
15	4,5-эпокси-17-OH DPA (103)	
20	7,16,17-тригидроксидТАн-3 (104)	
25	16,17-дигидроксидТАн-3 (105)	
30	10,16,17-тригидроксидТРАн-6 (106)	
35	16,17-дигидроксидТРАн-6 (107)	
40		
45		

5	7,16,17-тригидрокси DTRAn-6 (108)	
10	15-эпи-липоксин A4 (109)	
15	16,17-эпоксид DHA (110)	
20	7,8-эпоксид DPA (111)	
25	10,11-эпоксид DPA (112)	
30	19,20-эпоксид DPA (113)	
35	7-гидрокси DHA (114)	
40		
45	13,14-эпоксид DPA (115)	

5	6-гидрокси GLA (116)	
10	10-гидрокси GLA (117)	
15	7-гидрокси GLA (118)	
20	12-гидрокси GLA (119)	
25	9-гидрокси GLA (120)	
30	13-гидрокси GLA (121)	
35	6,13-дигидрокси GLA (122)	
40	6-гидрокси SDA (123)	
45	10-гидрокси SDA (124)	

5	7-гидроксид SDA (125)	
10	12-гидроксид SDA (126)	
15	9-гидроксид SDA (127)	
20	13-гидроксид SDA (128)	
25	15-гидроксид SDA (129)	
30	16-гидроксид SDA (130)	
35	6,13-дигидроксид SDA (131)	
40	6,16-дигидроксид SDA (132)	

Другие производные оксипипина, которые пригодны для применения в способах и композициях по настоящему изобретению, включают аналоги соединений, приведенных в таблице 2. Подобные соединения включают, однако этим не ограничиваясь, такие аналоги, где одна или более двойных связей замещены тройными связями, такие аналоги, где одна или более карбоксильных групп преобразованы в сложные эфиры, амиды или соли, такие аналоги, где имеющие гидроксилы атомы углерода дополнительно преобразованы (например, с помощью замещенной или

незамещенной разветвленной или неразветвленной алкильной, алкенильной или алкинильной группы, замещенной или незамещенной арильной группы, замещенной или незамещенной разветвленной или неразветвленной алкиларильной группы, атомом галогена) с получением третичных спиртов (или простых эфиров, сложных эфиров или других их производных), такие аналоги, где одна или более гидроксильных групп преобразованы с получением сложных эфиров или защищенных спиртов, или такие аналоги, которые включают комбинации любой из вышеуказанных модификаций.

Другие производные соединения оксипипина, которые пригодны для использования в способах и композициях по настоящему изобретению, включают следующие соединения: выделенные докозаноиды докозапентаеновой кислоты (DPA_n-6); моногидроксиды, дигидроксиды и тригидроксипроизводные DPA_n-6; изолированные докозаноиды докозапентаеновой кислоты (DPA_n-3); моногидроксиды, дигидроксиды и тригидроксипроизводные DPA_n-3; выделенные докозаноиды докозапентаеновой кислоты (DTA_n-6); или моногидроксиды, дигидроксиды и тригидроксипроизводные DTA_n-6.

В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения предлагаются способы лечения или предотвращения офтальмологического заболевания (такого как сухость глаз), которые включают введение эффективного количества любого или нескольких вышеуказанных соединений (например, соединений любой из формул I-IX, соединения формулы А, соединений любой из формул 1-49, производных липоксина или производных оксипипина), например, в виде водного раствора, приведенного в данном описании, такого как раствор, который вводят местно в глаза, например, в виде глазных капель. В определенных подобных вариантах осуществления настоящего изобретения способы лечения или предотвращения офтальмологического заболевания включают введение больше, чем 6 наномоль любого из описанных выше соединений (например, соединений любой из формул I-IX, соединения формулы А, соединений любой из формул 1-49, производных липоксина или производных оксипипина) в каждый подвергаемый лечению глаз в сутки, например, вплоть до 550 наномоль в каждый подвергаемый лечению глаз в сутки, в частности, от 6 до 400 наномоль, от 6 до 300 наномоль, от 6 до 250 наномоль, от 6 до 200 наномоль, от 6 до 150 наномоль или от 6 до 100 наномоль любого из описанных выше соединений (например, соединений любой из формул I-IX, соединения формулы А, соединений любой из формул 1-49, производных липоксина или производных оксипипина) в каждый подвергаемый лечению глаз в сутки. В определенных подобных вариантах осуществления настоящего изобретения способы лечения или предотвращения офтальмологического заболевания включают введение больше, чем 7 наномоль любого из описанных выше соединений (например, соединений любой из формул I-IX, соединения формулы А, соединений любой из формул 1-49, производных липоксина или производных оксипипина) в каждый подвергаемый лечению глаз в сутки, например, больше, чем 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45 или 50 наномоль любого из указанных выше соединений (например, соединений любой из формул I-IX, соединения формулы А, соединений любой из формул 1-49, производных липоксина или производных оксипипина) в каждый подвергаемый лечению глаз в сутки, в частности, например, вплоть до 100, 150, 200, 250, 300, 400 или даже до 550 наномоль в каждый подвергаемый лечению глаз в сутки. Например, способы лечения или предотвращения офтальмологического заболевания включают введение от 7 до 550 наномоль любого из описанных выше соединений (например, соединений любой из формул I-IX, соединения формулы А, соединений любой из формул 1-49, производных липоксина или производных оксипипина) в каждый подвергаемый лечению глаз в сутки, в частности, от 7 до 400 наномоль, от 7 до 300 наномоль, от 7 до 250 наномоль, от 7 до

200 наномоль, от 7 до 150 наномоль или от 7 до 100 наномоль любого из описанных выше соединений (например, соединений любой из формул I-IX, соединения формулы А, соединений любой из формул 1-49, производных липоксина или производных оксипипина) в каждый подвергаемый лечению глаз в сутки. В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения способы лечения или предотвращения офтальмологического заболевания включают введение от 10 до 550 наномоль любого из описанных выше соединений (например, соединений любой из формул I-IX, соединения формулы А, соединений любой из формул 1-49, производных липоксина или производных оксипипина) в каждый подвергаемый лечению глаз в сутки, в частности, от 10 до 400 наномоль, от 10 до 300 наномоль, от 10 до 250 наномоль, от 10 до 200 наномоль, от 10 до 150 наномоль или от 10 до 100 наномоль любого из описанных выше соединений (например, соединений любой из формул I-IX, соединения формулы А, соединений любой из формул 1-49, производных липоксина или производных оксипипина) в каждый подвергаемый лечению глаз в сутки. В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения способы лечения или предотвращения офтальмологического заболевания включают введение от 15 до 550 наномоль любого из описанных выше соединений (например, соединений любой из формул I-IX, соединения формулы А, соединений любой из формул 1-49, производных липоксина или производных оксипипина) в каждый подвергаемый лечению глаз в сутки, в частности, от 15 до 400 наномоль, от 15 до 300 наномоль, от 15 до 250 наномоль, от 15 до 200 наномоль, от 15 до 150 наномоль или от 15 до 100 наномоль любого из описанных выше соединений (например, соединений любой из формул I-IX, соединения формулы А, соединений любой из формул 1-49, производных липоксина или производных оксипипина) в каждый подвергаемый лечению глаз в сутки. В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения способы лечения или предотвращения офтальмологического заболевания могут включать введение доз любого из описанных выше соединений (например, соединения по настоящему изобретению, такого как соединения любой из формул I-IX, соединения формулы А, соединения любой из формул 1-49, производные липоксина или производные оксипипина), как указано выше, в течение дня с использованием любых подходящих режимов дозирования. Подходящие режимы дозирования могут включать назначение дозы лекарственного средства один раз в день, назначение дозы лекарственного средства два раза в день, назначение дозы лекарственного средства три раза в день, назначение дозы лекарственного средства четыре раза в день и включать любой другой подходящий режим дозирования таким образом, чтобы общий эффект от введения лекарственного средства в течение дня составлял бы полную дозу, назначенную в каждый подвергаемый лечению глаз в сутки, как указано выше. В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения подходящие режимы дозирования включают также назначение дозы лекарственного средства один раз в два дня, например, через день, или назначение дозы лекарственного средства один раз в три дня, например, через два дня, таким образом, чтобы общий эффект от введения лекарственного средства в течение дня составлял бы по меньшей мере полную дозу, назначенную в каждый глаз в сутки, как указано выше.

В качестве конкретного примера в настоящем изобретении предлагаются способы лечения или предотвращения офтальмологического заболевания (такого как сухость глаз), которые включают назначение эффективного количества соединения 1001, например, в виде водного раствора, как указано в данном описании, такого как раствор, который вводят местно в глаза, например, в виде глазных капель. В определенных подобных вариантах осуществления настоящего изобретения способы лечения или

предотвращения офтальмологического заболевания включают введение больше, чем 2 микрограмма соединения 1001 в каждый подвергаемый лечению глаз в сутки, в частности, вплоть до 175 микрограммов в каждый подвергаемый лечению глаз в сутки, например, от 2 до 150 микрограммов, от 2 до 125 микрограммов, от 2 до 100 микрограммов, от 2 до 75 микрограммов, от 2 до 50 микрограммов или от 2 до 25 микрограммов соединения 1001 в каждый подвергаемый лечению глаз в сутки. В определенных подобных вариантах осуществления настоящего изобретения способы лечения или предотвращения офтальмологического заболевания включают введение больше, чем 2,5 микрограмма соединения 1001 в каждый подвергаемый лечению глаз в сутки, например, больше, чем 3; 3,5; 4; 4,5; 5; 5,5; 6; 6,5; 7; 7,5; 8; 8,5; 9; 9,5; 10; 10,5; 11; 11,5; 12; 12,5; 13; 13,5; 14; 14,5; 15; 15,5; 16; 16,5; 17; 17,5; 18; 18,5; 19; 19,5 или 20 микрограммов соединения 1001 в каждый подвергаемый лечению глаз в сутки, например, вплоть до 25, 50, 75, 100, 125, 150 или даже вплоть до 175 микрограммов соединения 1001 в каждый подвергаемый лечению глаз в сутки. В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения способы лечения или предотвращения офтальмологического заболевания включают введение от 2,5 до 175 микрограммов соединения 1001 в каждый подвергаемый лечению глаз в сутки, в частности, от 2,5 до 150 микрограммов, от 2,5 до 125 микрограммов, от 2,5 до 100 микрограммов, от 2,5 до 75 микрограммов, от 2,5 до 50 микрограммов или от 2,5 до 25 микрограммов соединения 1001 в каждый подвергаемый лечению глаз в сутки. В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения способы лечения или предотвращения офтальмологического заболевания включают введение от 3 до 175 микрограммов соединения 1001 в каждый подвергаемый лечению глаз в сутки, в частности, от 3 до 150 микрограммов, от 3 до 125 микрограммов, от 3 до 100 микрограммов, от 3 до 75 микрограммов, от 3 до 50 микрограммов или от 3 до 25 микрограммов соединения 1001 в каждый подвергаемый лечению глаз в сутки. В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения способы лечения или предотвращения офтальмологического заболевания включают введение от 4 до 175 микрограммов соединения 1001 в каждый подвергаемый лечению глаз в сутки, в частности, от 4 до 150 микрограммов, от 4 до 125 микрограммов, от 4 до 100 микрограммов, от 4 до 75 микрограммов, от 4 до 50 микрограммов или от 4 до 25 микрограммов соединения 1001 в каждый подвергаемый лечению глаз в сутки. В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения способы лечения или предотвращения офтальмологического заболевания включают введение от 5 до 175 микрограммов соединения 1001 в каждый подвергаемый лечению глаз в сутки, в частности, от 5 до 150 микрограммов, от 5 до 125 микрограммов, от 5 до 100 микрограммов, от 5 до 75 микрограммов, от 5 до 50 микрограммов или от 5 до 25 микрограммов соединения 1001 в каждый подвергаемый лечению глаз в сутки. В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения способы лечения или предотвращения офтальмологического заболевания могут включать введение доз соединения 1001, как указано выше, в течение дня с использованием любых подходящих режимов дозирования. Подходящие режимы дозирования могут включать назначение дозы лекарственного средства один раз в день, назначение дозы лекарственного средства два раза в день, назначение дозы лекарственного средства три раза в день, назначение дозы лекарственного средства четыре раза в день и включать любой другой подходящий режим дозирования таким образом, чтобы общий эффект от введения соединения 1001 в течение дня составлял бы полную дозу, назначенную в каждый подвергаемый лечению глаз в сутки, как указано выше. В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения подходящие режимы дозирования включают также введение дозы

лекарственного средства один раз в два дня, например, через день, или введение дозы лекарственного средства один раз три дня, например, через два дня, таким образом, чтобы общий эффект от введения соединения 1001 в течение дня составлял бы по меньшей мере полную дозу, назначенную в каждый подвергаемый лечению глаз в сутки, как указано выше.

В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения предлагается фармацевтическая композиция, пригодная для лечения или предотвращения офтальмологического заболевания (такого как сухость глаз) у пациентов-людей, которая включает любое одно или более любых приведенных выше соединений (например, соединение любой из формул I-IX, соединения формулы А, соединения любой из формул 1-49, производное липоксина или производное оксипипина) и один или более фармацевтически приемлемых инертных наполнителей, например, предлагается композиция в виде водного раствора, пригодного для местного введения в глаза, такого как глазные капли. В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения концентрация любого из вышеуказанных веществ (например, соединения любой из формул I-IX, соединения формулы А, соединения любой из формул 1-49, производного липоксина или производного оксипипина) в фармацевтической композиции составляет больше 90 мкМ, например, составляет от 90 до 7000 мкМ, в частности, составляет от 90 до 5000 мкМ, от 90 до 3000 мкМ, от 90 до 2000 мкМ или от 90 до 1000 мкМ любого из вышеуказанных веществ (например, соединения любой из формул I-IX, соединения формулы А, соединения любой из формул 1-49, производного липоксина или производного оксипипина). В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения концентрация любого из вышеуказанных веществ (например, соединения любой из формул I-IX, соединения формулы А, соединения любой из формул 1-49, производного липоксина или производного оксипипина) в фармацевтической композиции составляет больше 100 мкМ, в частности, больше, чем 150 мкМ, больше, чем 200 мкМ, больше, чем 250 мкМ, больше, чем 300 мкМ, больше, чем 350 мкМ, больше, чем 400 мкМ, больше, чем 450 мкМ, больше, чем 500 мкМ, больше, чем 550 мкМ, больше, чем 600 мкМ, больше, чем 650 мкМ, больше, чем 700 мкМ, больше, чем 750 мкМ или больше, чем 800 мкМ любого из указанных выше веществ (например, соединения любой из формул I-IX, соединения формулы А, соединения любой из формул 1-49, производного липоксина или производного оксипипина), в частности, вплоть до 1000 мкМ, вплоть до 2000 мкМ, вплоть до 3000 мкМ, вплоть до 5000 мкМ или даже вплоть до 7000 мкМ. Например, концентрация любого из вышеуказанных веществ (например, соединения любой из формул I-IX, соединения формулы А, соединения любой из формул 1-49, производного липоксина или производного оксипипина) в фармацевтической композиции может составлять от 100 мкМ до 7000 мкМ, в частности, составлять от 100 до 5000 мкМ, от 100 до 3000 мкМ, от 100 до 2000 мкМ или от 100 до 1000 мкМ любого из указанных выше веществ (например, соединения любой из формул I-IX, соединения формулы А, соединения любой из формул 1-49, производного липоксина или производного оксипипина). В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения концентрация любого из указанных выше веществ (например, соединения любой из формул I-IX, соединения формулы А, соединения любой из формул 1-49, производного липоксина или производного оксипипина) в фармацевтической композиции может составлять от 150 мкМ до 7000 мкМ, в частности, составлять от 150 до 5000 мкМ, от 150 до 3000 мкМ, от 150 до 2000 мкМ или от 150 до 1000 мкМ любого из указанных выше веществ (например, соединения любой из формул I-IX, соединения формулы А, соединения любой из формул 1-49, производного липоксина или

производного оксилипина). В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения концентрация любого из вышеуказанных веществ (например, соединения любой из формул I-IX, соединения формулы А, соединения любой из формул 1-49, производного липоксина или производного оксилипина) в фармацевтической композиции может составлять от 90 мкМ до 7000 мкМ, в частности, составлять от 250 до 5000 мкМ, от 250 до 3000 мкМ, от 250 до 2000 мкМ или от 250 до 1000 мкМ любого из указанных выше веществ (например, соединения любой из формул I-IX, соединения формулы А, соединения любой из формул 1-49, производного липоксина или производного оксилипина).

В качестве конкретного примера в настоящем изобретении предлагается фармацевтический препарат, пригодный для лечения или предотвращения офтальмологического заболевания (такого как сухость глаз) у пациентов-людей, которая включает соединение 1001 и один или более фармацевтически приемлемых инертных наполнителей, например, в виде водного раствора, пригодного для местного нанесения в глаза, такого как глазные капли. В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения концентрация соединения 1001 в фармацевтическом препарате составляет больше 30 микрограммов на миллилитр (мкг/мл), например, составляет от 30 мкг/мл до 2000 мкг/мл, в частности, от 30 мкг/мл до 1500 мкг/мл, от 30 мкг/мл до 1000 мкг/мл, от 30 мкг/мл до 750 мкг/мл, от 30 мкг/мл до 500 мкг/мл, от 30 мкг/мл до 400 мкг/мл или от 30 мкг/мл до 350 мкг/мл. В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения концентрация соединения 1001 в фармацевтическом препарате составляет больше, чем 40 мкг/мл, например, больше, чем 50 мкг/мл, больше, чем 60 мкг/мл, больше, чем 70 мкг/мл, больше, чем 75 мкг/мл, больше, чем 100 мкг/мл, больше, чем 125 мкг/мл, больше, чем 150 мкг/мл, больше, чем 175 мкг/мл, больше, чем 200 мкг/мл, больше, чем 225 мкг/мл или больше, чем 250 мкг/мл, например, составляет вплоть до 350 мкг/мл, вплоть до 400 мкг/мл, вплоть до 500 мкг/мл, вплоть до 750 мкг/мл, вплоть до 1000 мкг/мл, вплоть до 1500 мкг/мл или даже вплоть до 2000 мкг/мл. Например, концентрация соединения 1001 в фармацевтическом препарате может составлять от 40 мкг/мл до 2000 мкг/мл, например, от 40 мкг/мл до 1500 мкг/мл, от 40 мкг/мл до 1000 мкг/мл, от 40 мкг/мл до 750 мкг/мл, от 40 мкг/мл до 500 мкг/мл, от 40 мкг/мл до 400 мкг/мл или от 40 мкг/мл до 350 мкг/мл. В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения концентрация соединения 1001 в фармацевтическом препарате составляет от 50 мкг/мл до 2000 мкг/мл, например, составляет от 50 мкг/мл до 1500 мкг/мл, от 50 мкг/мл до 1000 мкг/мл, от 50 мкг/мл до 750 мкг/мл, от 50 мкг/мл до 500 мкг/мл, от 50 мкг/мл до 400 мкг/мл или от 50 мкг/мл до 350 мкг/мл. В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения концентрация соединения 1001 в фармацевтическом препарате составляет от 60 мкг/мл до 2000 мкг/мл, например, составляет от 60 мкг/мл до 1500 мкг/мл, от 60 мкг/мл до 1000 мкг/мл, от 60 мкг/мл до 750 мкг/мл, от 60 мкг/мл до 500 мкг/мл, от 60 мкг/мл до 400 мкг/мл или от 60 мкг/мл до 350 мкг/мл. В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения концентрация соединения 1001 в фармацевтическом препарате составляет от 75 мкг/мл до 2000 мкг/мл, например, составляет от 75 мкг/мл до 1500 мкг/мл, от 75 мкг/мл до 1000 мкг/мл, от 75 мкг/мл до 750 мкг/мл, от 75 мкг/мл до 500 мкг/мл, от 75 мкг/мл до 400 мкг/мл или от 75 мкг/мл до 350 мкг/мл.

В определенных вариантах осуществления способов лечения или предотвращения офтальмологического заболевания (такого как сухость глаз), которые включают назначение эффективного количества любого одного или более любых из описанных выше соединений (например, соединения любой из формул I-IX, соединения формулы

А, соединения любой из формул 1-49, производного липоксина или производного оксилипина), например, в виде водного раствора, как указано в данном описании, который вводят местно в глаз, например, в виде глазных капель, предпочтительным соединением является соединение 1001.

5 В определенных вариантах осуществления любого из вышеуказанных фармацевтических препаратов (например, любой из описанных выше фармацевтических композиций, включающих соединение любой из формул I-IX, соединение формулы А, соединение любой из формул 1-49, производное липоксина или производное оксилипина, такое как соединение 1001, и один или более фармацевтически приемлемых инертных
10 наполнителей) фармацевтический препарат представляет собой водный раствор, пригодный для местного введения в глаза, где раствор имеет рН в диапазоне от 5,5 до 7,4, такой как от 5,5 до 7,0; или от 5,5 до 6,5; или от 5,5 до 6,0. В определенных вариантах осуществления любого из вышеуказанных фармацевтических препаратов (например, любая из описанных выше фармацевтических композиций, включающих соединение
15 любой из формул I-IX, соединение формулы А, соединение любой из формул 1-49, производное липоксина или производное оксилипина, такое как соединение 1001, и один или более фармацевтически приемлемых инертных наполнителей) фармацевтический препарат представляет собой водный раствор, пригодный для местного введения в глаза, где раствор имеет рН в диапазоне от 5,0 до 7,4, такой как
20 от 5,0 до 7,0; или в диапазоне от 5,0 до 6,5, такой как от 5,0 до 6,0 или от 5,0 до 5,5. В определенных вариантах осуществления любого из вышеуказанных фармацевтических препаратов раствор, кроме того, включает одно или более поверхностно-активных веществ, одно или более средств, уменьшающих раздражение, и/или один или более эмульгаторов, таких как полисорбат 80, Pluronic F-147, тилоксапол,
25 поливинилпирролидон (такой как поливинилпирролидон со средней молекулярной массой 360000, например, поливинилпирролидон К-90, Chemical Abstracts Service Registry No. 9003-39-8), минеральное масло или касторовое масло. В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения препарат практически не содержит консервантов.

30 В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения приведенный выше фармацевтический препарат (например, имеющий указанную выше концентрацию) может вводиться с применением любого подходящего режима дозирования, с целью лечения или предотвращения офтальмологического заболевания. Подходящие режимы дозирования водного раствора глазных капель включают введение фармацевтического
35 препарата один раз, два раза, три раза или четыре раза в день в пораженный глаз. В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения подходящие режимы введения дозы раствора глазных капель могут включать назначение дозы лекарственного средства в пораженный глаз раз в два дня, например, через день, или раз в три дня, например, через два дня. В определенных вариантах осуществления
40 настоящего изобретения любой конкретный случай введения указанного выше фармацевтического препарата (например, имеющего указанную выше концентрацию) может включать введение одной или более капель фармацевтического препарата в каждый пораженный глаз. В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения любой конкретный случай введения указанного выше фармацевтического
45 препарата (например, имеющего указанную выше концентрацию) может включать введение двух, трех, четырех или пяти капель фармацевтического препарата в каждый пораженный глаз. Кроме того, настоящее изобретение охватывает любые и все вышеуказанные комбинации.

Примеры офтальмологических заболеваний, которые можно лечить путем введения соединения или композиции по настоящему изобретению, включают, однако этим не ограничиваясь, обусловленные СПИД заболевания сетчатки; возрастную макулодистрофию; эрозивно-язвенный кератоконъюнктивит; аллергический кератит; переднюю ишемическую оптическую нейропатию; передний увеит (иридоциклит); болезнь Бехчета; блефарит; себорейный блефарит; каналикулит; катаракту; центральную серозную хориоретинопатию; хориоидит; хронический увеит; болезнь Коатса; конъюнктивит (например, инфекционный конъюнктивит, конъюнктивит новорожденного, неинфекционный конъюнктивит и аллергический конъюнктивит); вызываемый контактными линзами кератоконъюнктивит; контактную экзему; язву роговицы (например, разъедающую язву роговицы Морена, язву роговицы, вызванную хроническим ревматоидным артритом или коллагеновой болезнью, краевую дегенерацию Террье, катаральную язву роговицы, инфекционную язву роговицы); ретинопатию хрусталика; циклит; отек (например, кистозный макулярный отек); дакриoadенит; дакриоцистит; дегенеративную миопию; дегенеративное расслоение сетчатки; диабетическую кератопатию; диабетический макулярный отек; диабетическую ретинопатию; заболевание, связанное с сухостью глаз (например, сухость глаз слезной системы или сухость глаз роговицы); сухую возрастную макулодистрофию; эндофтальмит; эписклерит; экссудативный макулярный отек; дистрофию Фукса; гигантоклеточный артериит; гигантский папиллярный конъюнктивит; глаукому (например, первичную открытоугольную глаукому, первичную закрытоугольную глаукому, вторичную открытоугольную глаукому, вторичную закрытоугольную глаукому и детскую глаукому); неблагоприятный исход оперативного лечения глаукомы; реакцию "трансплантат-против-хозяина" при операции на глазах (часто в форме сухости глаз); опоясывающий герпес (опоясывающий лишай); гипертензивную ретинопатию; воспаление после хирургической операции катаракты; иридокорнеальный эндотелиальный синдром; иридоцит; ирит; кератит (например, инфекционный кератит, неинфекционный кератит и нейропаралитический кератит); сухой кератоконъюнктивит; кератоконъюнктивное воспалительное заболевание; кератоконус; кератопатию; решетчатую дистрофию; эпителиальную дистрофию базальной мембраны роговицы; некротический кератит; неоваскулярные заболевания, захватывающие сетчатку, сосудистую оболочку глазного яблока или роговицу, такие как неоваскулярная глаукома, неоваскуляризация роговой оболочки (воспалительная, трансплантационная, развивающаяся гипоплазия радужной оболочки глаза), неоваскуляризацию, вызванную комбинированным удалением стекловидного тела и удалением хрусталика, неоваскуляризацию зрительного нерва и неоваскуляризацию вследствие проникновения в глаз или повреждения глаза в результате контузии; неинфекционный увеит; глазной герпес; окулярную розацеа; глазные инфекции (например, роговичный герпес, бактериальный кератит, бактериальный конъюнктивит, грибковый кератит, акантамебный кератит, инфекционный эндофтальмит, инфекционную язву роговицы, воспаление конъюнктивы или роговицы, вызванное стафилококком, стрептококками, энтерококками, эутерококками, бациллами, коринбактерией, хламидией и нейссерией); глазной пемфигоид; друзы диска зрительного нерва; оптический неврит; панувеит; отек диска зрительного нерва; папиллит; гранулематозный увеит плоской части ресничного тела; стойкий макулярный отек; факоанафлаксию; задний увеит (хориоэнтинит); послеоперационное воспаление (например, воспаление роговицы после проведения LASIK); пролиферативную диабетическую ретинопатию; пролиферативную серповидноклеточную ретинопатию; пролиферативную витреоретинопатию; окклюзию

артерии сетчатки; отслоение сетчатки; васкулит сетчатки; окклюзию вены сетчатки; пигментный ретинит; ретролентальную фиброплазию; рубеоз радужной оболочки; склерит; синдром Стивенса-Джонсона (полиморфная эритема); метастатическую офтальмию; височный артериит; токсическую ретинопатию; увеит (например, передний увеит или задний увеит); весенний конъюнктивит; кератомалицию, вызванную недостатком витамина А; витреит; и влажную возрастную макулодистрофию.

Болезни, которые вызывают сухость глаз, включают синдром Райли-Дея, синдром Ши-Дрегера, синдром Шегрена, саркоидоз, амилоидоз, последствие радиотерапии, лагофтальмию, авитаминоз А, синдром Стивенса-Джонсона, глазной пемфигоид, краевой блефарит, мейбомит, последствие внутриглазной хирургии, повреждение, вызванное ношением контактной линзы, диабетическую роговичную эпителиопатию, сухость глаз вследствие операции VDT, реакцию “трансплантат-против-хозяина” и т.п. Расстройства, вызванные инфекционной болезнью роговицы включают, например, вирусную эпителиопатию и т.п. Синдромы истощения стволовых клеток включают синдром Стивенса-Джонсона, глазной пемфигоид, термический или химический ожог, токсичность лекарственного средства идоксуридина (IDU) и терапевтических средств для лечения глаукомы и т.п.

В настоящем изобретении предлагается способ ингибирования COX-2 или TNF в глазу пациента, который включает введение указанному пациенту соединения по настоящему изобретению. В настоящем изобретении предлагается также способ защиты от потери бокаловидных клеток в глазу пациента, который включает введение указанному пациенту соединения по настоящему изобретению.

Соединения, приведенные в данном описании, могут также ингибировать воспалительные медиаторы в роговице, такие как TNF, IL-1a, IL-1b, IL-6 и IL-8. Таким образом, указанные соединения могут быть пригодны для лечения болезней сухости глаз, возрастной макулодистрофии, ретролентальной фиброплазии, увеита и глаукомы.

Приведенные в данном описании соединения могут также ингибировать COX-2 в роговице. Таким образом, указанные соединения могут быть пригодны для лечения болезней сухости глаз.

Приведенные в данном описании соединения могут также защищать от потери бокаловидных клеток. Таким образом, указанные соединения могут быть пригодны для лечения болезней сухости глаз, возрастной макулодистрофии, ретролентальной фиброплазии, пигментного ретинита и глаукомы. Приведенные в данном описании соединения могут также усиливать выработку слез и повышать плотность поверхностных клеток эпителия, двух ожидаемых результатов, которые связаны с лечением сухости глаз.

Приведенные в данном описании соединения могут также снижать пропотевание жидкости через сосуды. Таким образом, указанные соединения могут быть пригодны для лечения возрастной макулодистрофии.

Приведенные в данном описании соединения могут также ингибировать клетки CD11b+. Животные модели сухости глаз показывают увеличение количества клеток CD11b+, что свидетельствует о повышенной концентрации лейкоцитов в роговице. Таким образом, указанные соединения могут быть пригодны для лечения сухости глаз за счет сокращения появления лейкоцитов, индуцированного сухостью глаз.

Приведенные в данном описании соединения могут также предотвращать пигментную деструкцию эпителия сетчатки. Таким образом, указанные соединения могут быть пригодны для лечения возрастной макулодистрофии, ретролентальной фиброплазии, пигментного ретинита и глаукомы.

В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения различные соединения по настоящему изобретению могут назначаться совместно с другими средствами, пригодными для лечения или предотвращения офтальмологического заболевания. Например, следующие лекарственные средства или классы лекарственных средств могут назначаться с соединением по настоящему изобретению: доксоциклин; декозагексановая кислота; ингибиторы ангиогенеза, например, ингибиторы VEGF, такие как пегалтаниб натрий, бевацизумаб, ранибизумаб, AV-951, вандетаниб, семаксаниб, CBO-P11, акситиниб, сорафениб, сунитиниб, пазопаниб и TIMP3; анестезирующие средства и средства для устранения боли, такие как лидокаин и родственные соединения и бензодиазепам и родственные соединения; средства против рака, такие как 5-фторурацил, адриамицин и родственные соединения; противовоспалительные средства, такие как 6-маннозафосфат; противогрибковые средства, такие как флуконазол и родственные соединения; противовирусные средства, такие как тринатрий фосфомоноформат, трифтортимидин, ацикловир, ганцикловир, DDI, DDC и AZT; средства, сокращающие перенос/подвижность клеток, такие как колхицин, винкристин, цитохалазин В и родственные соединения; лекарственные средства против глаукомы, такие как бета блокаторы: тимолол, бетаксол, атеналол и т.д.; простагландины, такие как латанопрост и травопрост и т.д.; модуляторы иммунологических реакций, такие как мурамил-дипептид и родственные соединения; пептиды и белки, такие как циклоспорин, инсулин, гормоны роста, связанный с инсулином фактор роста, фактор роста нервов (необязательно в дополнительной комбинации с докозагексановой кислотой), белки теплового шока и родственные соединения; лечение с применением эстрогена; кортикостероиды, такие как дексаметазон, дексаметазон 21-фосфат, фторметолон, медризон, бетаметазон, триамцинолон, триамцинолон ацетонид, триминолон, преднизон, преднизолон, преднизолон 21-фосфат, преднизолон ацетат, гидрокортизон, гидрокортизон ацетат, предникарбат, дефлазакорт, галометазон, тиксокортол, преднилиден (21-диэтиламиноацетат), преднивал, параметазон, преднизолон, метилпреднизолон, мепреднизон, мазипредон, изофлупредон, галопредон ацетат, галцинонид, формокортал, флурандренолид, флупреднизолон, флурпреднидин ацетат, флуперолон ацетат, флуокортолон, флуокортин бутил, флуоцинонид, флуоцинолон, флуоцинолон ацетонид, флунизолит, флуметазон, флудрокортизон, флуклоринид, фторметалон, эноксолон, дифлупреднат, дифлукортолон, дифлоразон диацетат, дезоксиметазон, дезонид, десцинолон, кортивазол, кортикостерон, кортизон, клопреднол, клокортолон, клобетазон, клобетазол, хлорпреднизон, кафестол, будезонид, беклометазон, амцинонид, аллопрегнан ацетонид, алклометазон, 21-ацетоксипрегненолон, тралонид, дифлоразон ацетат, деацилкортивазол, RU-26988, будезонид и деацилкортивазол оксетанон. Все вышеперечисленные кортикостероиды являются известными соединениями. Дальнейшую информацию о соединениях можно найти, например, в The Merck Index, Thirteenth Edition (2001) и приведенных там ссылках, полное содержание которых включено в данное описание посредством ссылки. В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения кортикостероид выбран из флуоцинолон ацетонида, триамцинолон ацетонида, дексаметазона и родственных соединений или любых их комбинаций этого; и ингибиторов карбоангидразы.

Дальнейшие примеры лекарственных средств или классов лекарственных средств, которые могут назначаться вместе с соединением по настоящему изобретению, включают: DE-104, PF-04217329; PF-03187207; AL 37807; OPC-12759; химиотерапевтические средства, такие как митомицин С; синтетические структурные

аналоги простагландинов, такие как биматопрост; агонисты альфа-2, такие как бримонидин; ингибиторы карбоангидразы, дорзоламид HCl; производные простагландинов и аналоги, такие как тафлупрост и травопрост; антагонисты NMDA, такие как мемантин; гиалуроновую кислоту (например, натриевую соль гиалуроновой кислоты); кортикостероиды, такие как лотепреднол этабонат, дифлупреднат и римексолон; антибиотики, такие как доксициклин; средства увеличения муцина, такие как экабет и ребамипид; смазывающие вещества, такие как комбинация натрия-карбоксиметилцеллюлозы и глицерина; агонисты рецептора аденозина-A3, такие как CF-101; иммунорегуляторы, такие как талидомид; антагонисты TNF α , такие как этанерцепт; ингибиторы протеинкиназы C-b, такие как рубоксистаурин; иммунодепрессанты, такие как сиролимус; ингибиторы PARP, такие как AG-014699; нейрозащитные тромболитические средства, такие как микроплазмин; гиалуронидаза; окислители, такие как карбамид; аналоги соматостатина, такие как октреотид ацетат; антагонисты рецептора ангиотензина II, такие как кандесартан цилексетил; базисные противоревматические лекарственные средства, модифицирующие течение болезни, такие как лефлуномид; AEB071; антагонисты TNF, такие как адалимумаб; антагонисты CD11, такие как эфализумаб; ингибиторы кальцинеурина, такие как LX211; интерфероны, такие как интерферон α -2a; и альфа-фетопротеины человека, такие как MM 093.

Кроме указанных выше лекарственных средств, для введения в глаз и окружающие его ткани с целью оказания благотворного локального или системного физиологического или фармакологического воздействия, пригодны другие средства. Подобные средства могут назначаться совместно с соединением по настоящему изобретению. Примеры подобных средств включают нейропротекторы, такие как нимодипин и родственные соединения; антибиотики, такие как тетрациклин, хлортетрациклин, бацитрацин, неомицин, полимиксин, грамицидин, окситетрациклин, хлорамфеникол, гентамицин и эритромицин; антибактериальные агенты, такие как сульфонамиды, сульфацетамид, сульфаметизол и сульфизоксазол; противовирусные препараты, такие как идоксуридин; другие бактерицидные добавки, такие как нитрофуразон и пропионат натрия; противоаллергические препараты, такие как антазолин, метапирилин, хлорфенирамин, пириламид и профенпиридамин; противоотечные лекарственные средства, такие как фенилэфрин, нафазолин и тетрагидразолин; миотические средства и антихолинэстеразные средства, такие как пилокарпин, эзерин салицилат, карбахол, диизопропил фторфосфат, фосфолин йодид и демекарий бромид; лекарственные вещества, вызывающие расширение зрачка, такие как сульфат атропина, циклопентолат, гоматропин, скополамин, тропикамид, эукатропин и гидроксиамфетамин; симпатомиметики, такие как эпинефрин; и пролекарства, такие как пролекарства, приведенные в Design of Prodrugs, edited by Hans Bundgaard, Elsevier Scientific Publishing Co., Amsterdam, 1985. Чтобы определить другие лекарственные средства, можно сослаться на любой обычный учебник по фармацевтике, такой как Remington's Pharmaceutical Sciences (Remington's Pharmaceutical Sciences. Mack Publishing Company, Easton, Pa., USA 1985).

В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения различные соединения по настоящему изобретению могут назначаться вместе с нехимическими методами, пригодными для лечения или предотвращения офтальмологического заболевания. В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения различные соединения по настоящему изобретению могут назначаться вместе с лазерной обработкой (такой как, например, фотокоагуляция или фотодинамическая терапия), макулярной транслокационной хирургией или вместе с устройствами (например,

имплантатом тартрата бримонидина).

В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения различные соединения по настоящему изобретению могут назначаться вместе с одним или несколькими другими соединениями по настоящему изобретению. Более того, подобные комбинации могут вводиться совместно с другими терапевтическими средствами, такими как другие средства, пригодные для лечения или предотвращения офтальмологического заболевания, такие как указанные выше лекарственные средства.

В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения предлагается набор реагентов, который включает а) одну или более однократных лекарственных форм соединения по настоящему изобретению; б) одну или более однократных лекарственных форм лекарственного средства, пригодного для лечения или предотвращения офтальмологического заболевания, или лекарственного средства, пригодного для введения в глаз и окружающие его ткани, с целью оказания указанного выше благотворного местного или системного физиологического или фармакологического воздействия; и с) инструкции, касающиеся введения соединения по настоящему изобретению и средства, пригодного для лечения или предотвращения офтальмологического заболевания, или лекарственного средства, пригодного для введения в глаз и окружающие его ткани, с целью оказания указанного выше благотворного местного или системного физиологического или фармакологического воздействия.

В настоящем изобретении предлагается набор реагентов, который содержит

а) фармацевтическую композицию (например, одну или несколько однократных лекарственных форм), включающую соединение по настоящему изобретению; и

б) инструкции, касающиеся введения фармацевтической композиции, например, с целью лечения или предотвращения офтальмологического заболевания, ингибирования COX-2 или TNF в глазу или защиты от потери бокаловидных клеток в глазу.

В определенных вариантах осуществления настоящего набора реагентов дополнительно включает инструкции, касающиеся введения фармацевтической композиции, которая содержит соединение по настоящему изобретению, вместе с лекарственным средством, пригодным для лечения или предотвращения офтальмологического заболевания, лекарственным средством, пригодным для введения в глаз и окружающие его ткани, с целью оказания благотворного местного или системного физиологического или фармакологического воздействия, или вместе с нехимическими методами, пригодными для лечения или предотвращения офтальмологического заболевания, как указано выше. В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения набор реагентов дополнительно включает вторую фармацевтическую композицию (например, в виде одной или нескольких однократных лекарственных форм), включающую средство, пригодное для лечения или предотвращения офтальмологического заболевания, или лекарственное средство, пригодное для введения в глаз и окружающие его ткани, с целью оказания благотворного местного или системного физиологического или фармакологического воздействия.

В настоящем изобретении предлагается набор реагентов, который содержит

а) первую фармацевтическую композицию (например, одну или несколько однократных лекарственных форм), включающую средство, пригодное для лечения или предотвращения офтальмологического заболевания, или лекарственное средство, пригодное для введения в глаз и окружающие его ткани, с целью оказания благотворного местного или системного физиологического или фармакологического воздействия; и

б) инструкции, касающиеся введения первой фармацевтической композиции вместе

с соединением по настоящему изобретению, например, с целью лечения или предотвращения воспалительного заболевания, ингибирования COX-2 или TNF в глазу или защиты от потери бокаловидных клеток в глазу.

В настоящем изобретении предлагается упаковка фармацевтического средства для введения глазных капель, содержащих соединение любой из формул I-IX, соединение формулы А, соединение любой из формул 1-49, производное липоксина или производное оксилипина, в глаз, который нуждается в лечении офтальмологического заболевания. В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения упаковка фармацевтического средства приготовлена в таком виде, что она предусматривает введение глазные капли в виде любой из суточных доз (например, любом молярном или весовом количестве), указанных выше, путем введения одной, двух, трех, четырех или пяти глазных капель в глаз либо один раз, либо два раза, либо три раза, либо четыре раза в день, или путем введения глазных капель лишь раз в два дня, например, через день, или раз в три дня, например, через каждые два дня. Специалисту должно быть понятно, как менять объем капли (например, за счет изменения поверхностного натяжения и/или вязкости раствора и/или за счет регулирования физической конфигурации блока дозирования капли упаковки), концентрацию раствора и режим дозирования (например, количество капель и частоту введения), чтобы обеспечить необходимую дозировку.

В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения упаковка фармацевтического средства включает водный раствор (например, глазные капли), упакованный в герметичный одноразовый контейнер, при этом каждый контейнер содержит, например по меньшей мере 1,5 наномоль соединения любой из формул I-IX, соединения формулы А, соединения любой из формул 1-49, производного липоксина или производного оксилипина, например по меньшей мере 2, 3 или 6 наномоль соединения любой из формул I-IX, соединения формулы А, соединения любой из формул 1-49, производного липоксина или производного оксилипина, в водной композиции, пригодной для местного введения в глаз. В определенных подобных вариантах осуществления настоящего изобретения каждый контейнер содержит от 1,5 наномоль до 550 наномоль, например, от 1,5 до 400 наномоль или от 1,5 до 100 наномоль соединения любой из формул I-IX, соединения формулы А, соединения любой из формул 1-49, производного липоксина или производного оксилипина в водной композиции, пригодной для местного введения в глаз. В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения упаковка фармацевтического средства включает водный раствор (например, глазные капли), упакованный в герметичный одноразовый контейнер, при этом каждый контейнер содержит, например по меньшей мере 0,5 микрограммов соединения 1001, например по меньшей мере 0,7; 1 или 2 микрограмма соединения 1001 в водной композиции, пригодной для местного введения в глаз. В определенных подобных вариантах осуществления настоящего изобретения каждый контейнер содержит от 0,5 микрограммов до 150 микрограммов соединения 1001, например, от 0,5 до 100 микрограммов или от 0,5 до 25 микрограммов соединения 1001 в водной композиции, пригодной для местного введения в глаз. В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения упаковка фармацевтического средства включает водный раствор (например, глазные капли), упакованный в герметичный одноразовый контейнер, при этом каждый контейнер содержит, например, раствор с концентрацией больше, чем 90 мкМ соединения любой из формул I-IX, соединения формулы А, соединения любой из формул 1-49, производного липоксина или производного оксилипина, например, с концентрацией больше, чем 100, 150, 200

или 250 мкМ соединения любой из формул I-IX, соединения формулы А, соединения любой из формул 1-49, производного липоксина или производного оксилипина в виде водной композиции, пригодной для местного введения в глаз. В определенных подобных вариантах осуществления настоящего изобретения каждый контейнер содержит раствор с концентрацией от 90 мкМ до 7000 мкМ, например, от 90 мкМ до 2000 мкМ или от 90 мкМ до 1000 мкМ соединения любой из формул I-IX, соединения формулы А, соединения любой из формул 1-49, производного липоксина или производного оксилипина в виде водной композиции, пригодной для местного введения в глаз. Например, в определенных вариантах осуществления настоящего изобретения упаковка фармацевтического средства включает водный раствор (например, глазные капли), упакованный в герметичный одноразовый контейнер, при этом каждый контейнер содержит, например, раствор с концентрацией больше, чем 30 мкг/мл соединения 1001, например, с концентрацией больше, чем 40, 50, 60 или 75 мкг/мл соединения 1001, в виде водной композиции, пригодной для местного введения в глаз. В определенных подобных вариантах осуществления настоящего изобретения каждый контейнер включает раствор с концентрацией от 30 мкг/мл до 2000 мкг/мл, например, от 30 мкг/мл до 1000 мкг/мл или от 30 мкг/мл до 350 мкг/мл соединения 1001, в виде водной композиции, пригодной для местного введения в глаз.

В других вариантах осуществления настоящего изобретения упаковка фармацевтического средства включает не содержащий консервант водный раствор, который включает соединение любой из формул I-IX, соединение формулы А, соединение любой из формул 1-49, производное липоксина или производное оксилипина (например, глазные капли), упакованный в контейнер, пригодный для многократного введения дозировки лекарственного средства в глаз, нуждающийся в лечении офтальмологического заболевания. В определенных подобных вариантах осуществления настоящего изобретения контейнер, пригодный для многократного введения дозы не содержащего консервант раствора, сконструирован таким образом, чтобы в промежутке между очередными использованиями сохранялась стерильность раствора. Подходящие дозирующие устройства включают дозирующие устройства, раскрытые в заявке на патент США № 2009/294347.

Иммунные функции

В настоящем изобретении предлагается способ сдерживания иммунной функции и/или подавления иммунного ответа у пациента, который включает введение указанному пациенту соединения по настоящему изобретению.

В настоящем изобретении предлагается способ лечения или предотвращения аутоиммунного заболевания или аутоиммунного расстройства у пациента, который включает введение указанному пациенту соединения по настоящему изобретению.

В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения аутоиммунное заболевание или аутоиммунное расстройство представляет собой такое заболевание или расстройство, когда собственная иммунная система пациента поражает одну или большее количество тканей пациента. В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения аутоиммунное заболевание или аутоиммунное расстройство индуцируется чем-либо внутри пациента или чем-либо в окружающей пациента среде.

В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения аутоиммунное заболевание или аутоиммунное расстройство может быть заболеванием или расстройством, которое возникает в результате иницирующей причины. Например, аутоиммунное заболевание или аутоиммунное расстройство может быть заболеванием или расстройством, которое вызывается инфекцией и/или некоторой другой

инициирующей причиной. Возможные инициирующие причины могут включать старость, инфекцию (такую как инфекция паразитов), лечение с использованием стероидов, повторная вакцинация квасцами, беременность и/или виды рака.

В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения аутоиммунное заболевание или аутоиммунное расстройство может быть органоспецифическим или не органоспецифическим. Примеры подобных аутоиммунных заболеваний или аутоиммунных расстройств включают рассеянный склероз, артрит (например, ревматоидный артрит или ювенильный артрит), болезнь Крона, язвенный колит и гипопластическую анемию при системной красной волчанке, дерматомиозит, пернициозную анемию, аддисонову болезнь, анкилозирующий спондилит, антифосфолипидный синдром, синдром Черга-Штраусс, дискоидную волчанку, фибромиалгию, болезнь Грейвса, тяжелую псевдопаралитическую миастению, псориаз, синдром Рейтера, ревматическую лихорадку, саркоидоз, склеродермию, синдром Шегрена, синдром мышечной скованности, тиреоидит, увеит, витилиго, гранулематоз Вегенера, отторжение трансплантата и сосудистые расстройства.

В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения, когда аутоиммунное заболевание или аутоиммунное расстройство представляет собой отторжение трансплантата, отторжение трансплантата может быть хроническим отторжением трансплантата. В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения, когда соединения по настоящему изобретению назначают для лечения отторжения трансплантата, введение соединения по настоящему изобретению регулирует иммунные ответы на трансплантаты (например, аллотрансплантаты или ксенотрансплантаты) в тех случаях, когда не вылеченное отторжение привело бы к потере трансплантата. Таким образом, соединение по настоящему изобретению может использоваться в качестве замены или в дополнение к обычному иммунодепрессанту, который применяют до, во время и/или после трансплантации. В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения отторжение трансплантата является ответом на пересадку натуральных или искусственных клеток, островковых клеток, тканей (например, натуральной или искусственной ткани кожи), роговицы, костного мозга, органов (например, почки, печени, поджелудочной железы, легкого или сердца), хрусталиков или очагов автоматизма сердца.

В настоящем изобретении предлагается также способ лечения или предотвращения заболевания, осложнения или патологического состояния, опосредованного активацией иммунной системы, у пациента, который включает назначение указанному пациенту соединения по настоящему изобретению. В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения заболевания, осложнения или патологического состояния, опосредованное активацией иммунной системы, включает, однако этим не ограничиваясь, повышенную проницаемость капилляров, легочную недостаточность, сепсис, эндотоксический шок или осложнение после повреждения ткани.

В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения различные соединения по настоящему изобретению могут вводиться совместно с другими средствами, пригодными для регулирования иммунной функции, подавления иммунного ответа, лечения аутоиммунного заболевания или аутоиммунного расстройства или лечения заболевания, осложнения или патологического состояния, опосредованного активацией иммунной системы. Например, следующие иммуносупрессивные средства могут назначаться совместно с соединением по настоящему изобретению: циклоспорин, циклоспорин А, такролимус, рапамицин, эверолимус, FK-506, циклофосфамид, азатиопрен, метотрексат, бреквинар, лефлуномид, мизорибин, микофеноловая кислота,

микофенолят мофетил, 15-дезоксиспергвалин, триамцинолон ацетонид, декадрон, даклизумаб, базиликсимаб, глатирамер ацетат, инфликсимаб, муромонаб, октреотид, дипептидные производные мураминовой кислоты, левамизол, ниридазол, оксисуран, флагил и сиролимус.

5 В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения различные соединения по настоящему изобретению могут назначаться вместе с одним или несколькими другими соединениями по настоящему изобретению. Более того, подобные комбинации могут вводиться совместно с другими терапевтическими средствами, такими как другие средства, пригодные для регулирования иммунной функции, подавления
10 иммунного ответа, лечения или предотвращения аутоиммунного заболевания или аутоиммунного расстройства или лечения или предотвращения заболевания, осложнения или патологического состояния, опосредованного активацией иммунной системы, такие как указанные выше терапевтические средства.

В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения предлагается набор реагентов, который включает а) одну или более однократных лекарственных
15 форм соединения по настоящему изобретению; б) одну или более однократных лекарственных форм лекарственного средства, пригодного для регулирования иммунной функции, подавления иммунного ответа, лечения или предотвращения аутоиммунного заболевания или аутоиммунного расстройства или лечения или предотвращения
20 заболевания, осложнения или патологического состояния, опосредованного активацией иммунной системы, как указано выше; и с) инструкции, касающиеся введения соединения по настоящему изобретению и лекарственного средства, пригодного для регулирования иммунной функции, подавления иммунного ответа, лечения или предотвращения аутоиммунного заболевания или аутоиммунного расстройства или лечения или
25 предотвращения заболевания, осложнения или патологического состояния, опосредованного активацией иммунной системы.

В настоящем изобретении предлагается набор реагентов, который содержит а) фармацевтическую композицию (например, одну или более однократных лекарственных форм), включающую соединение по настоящему изобретению; и
30 б) инструкции, касающиеся введения фармацевтической композиции, например, с целью сдерживания иммунной функции, подавления иммунного ответа, лечения или предотвращения аутоиммунного заболевания или аутоиммунного расстройства или лечения или предотвращения заболевания, осложнения или патологического состояния, опосредованного активацией иммунной системы.

35 В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения набор реагентов дополнительно включает инструкции, касающиеся введения фармацевтической композиции, которая содержит соединение по настоящему изобретению, совместно с лекарственным средством, пригодным для регулирования иммунной функции, подавления иммунного ответа, лечения или предотвращения аутоиммунного заболевания
40 или аутоиммунного расстройства или лечения или предотвращения заболевания, осложнения или патологического состояния, опосредованного активацией иммунной системы, как указано выше. В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения набор реагентов дополнительно включает вторую фармацевтическую композицию (например, в виде одной или более однократных лекарственных форм),
45 включающую лекарственное средство, пригодное для регулирования иммунной функции, подавления иммунного ответа, лечения или предотвращения аутоиммунного заболевания или аутоиммунного расстройства или лечения или предотвращения заболевания, осложнения или патологического состояния, опосредованного активацией иммунной

системы, как указано выше.

В настоящем изобретении предлагается набор реагентов, который содержит

а) первую фармацевтическую композицию (например, одну или более однократных лекарственных форм), включающую средство, пригодное для регулирования иммунной функции, подавления иммунного ответа, лечения или предотвращения аутоиммунного заболевания или аутоиммунного расстройства или лечения или предотвращения заболевания, осложнения или патологического состояния, опосредованного активацией иммунной системы, как указано выше; и

б) инструкции, касающиеся введения первой фармацевтической композиции вместе с соединением по настоящему изобретению, например, с целью сдерживания иммунной функции, подавления иммунного ответа, лечения или предотвращения аутоиммунного заболевания или аутоиммунного расстройства или лечения или предотвращения заболевания, осложнения или патологического состояния, опосредованного активацией иммунной системы.

Легочные заболевания

В настоящем изобретении предлагается способ лечения или предотвращения легочного заболевания у пациента, который включает назначение соединения по настоящему изобретению. В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения легочное заболевание может быть выбрано из воспаления легких, воспаления дыхательных путей, астмы, хронического бронхита, бронхиэктаза, не связанного с муковисцидозом бронхиэктаза, муковисцидоза, эозинофильных заболеваний легкого (например, инфекции паразитов, эозинофильной пневмонии неясного происхождения и васкулита Черга-Штраусса), аллергического бронхолегочного аспергиллеза, аллергического воспаления дыхательных путей (например, ринита и синусита), бронхиолита, облитерирующего бронхиолита, облитерирующего бронхиолита с организующей пневмонией, эозинофильной гранулемы, гранулематоза Вегенера, саркоидоза, гиперчувствительной пневмонии, фиброза легких неясного происхождения, легочных проявлений заболеваний соединительных тканей, острого или хронического поражения легких, респираторного дистресс-синдрома у взрослых, пневмонии, эмфиземы, легочных расстройств или хронического обструктивного заболевания легких.

В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения различные соединения по настоящему изобретению могут назначаться вместе с одним или несколькими другими соединениями по настоящему изобретению. Более того, подобные комбинации могут вводиться совместно с другими терапевтическими средствами, такими как другие средства, пригодные для лечения или предотвращения легочного заболевания, такого как заболевания, раскрытые в настоящем описании. Примеры лекарственных средств, пригодных для лечения легочных заболеваний, включают кортикостероиды (например, преднизон, беклометазон дипропионат, флутиказон пропионат и другие подходящие кортикостероиды), бета-агонисты (например, абутерол, метапротеренол, пирбутерол, формотерол, тербуталин, изоэтарин, левабутерол, салметерол ксинафоат и другие подходящие бета-агонисты) и антихолинергические средства (например, бромид ипратропия, бромид тиотропия и другие подходящие антихолинергические средства).

В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения предлагается набор реагентов, который включает а) одну или более однократных лекарственных форм соединения по настоящему изобретению; б) одну или более однократных лекарственных форм лекарственного средства, пригодного для лечения или предотвращения легочного заболевания; и с) инструкции, касающиеся введения соединения по настоящему изобретению и лекарственного средства, пригодного для

лечения или предотвращения легочного заболевания.

В настоящем изобретении предлагается набор реагентов, который содержит

а) фармацевтическую композицию (например, одну или несколько однократных лекарственных форм), включающую соединение по настоящему изобретению; и

5 б) инструкции, касающиеся введения фармацевтической композиции, например, с целью лечения или предотвращения вышеуказанного заболевания, в частности, легочного заболевания.

В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения набор реагентов дополнительно включает инструкции, касающиеся введения фармацевтической

10 композиции, которая содержит соединение по настоящему изобретению, совместно с лекарственным средством, пригодным для лечения или предотвращения легочного заболевания. В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения набор реагентов дополнительно включает вторую фармацевтическую композицию (например, в виде одной или более однократных лекарственных форм), включающую лекарственное

15 средство, пригодное для лечения или предотвращения легочного заболевания. В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения набор реагентов дополнительно включает инструкции, касающиеся введения одной или более однократных лекарственных форм, каждая из которых содержит соединение по настоящему изобретению, совместно с лекарственным средством, пригодным для

20 лечения или предотвращения легочного заболевания. В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения набор реагентов дополнительно включает одну или более однократных лекарственных форм средства, пригодного для лечения или предотвращения легочного заболевания.

В настоящем изобретении предлагается набор реагентов, который содержит

25 а) первую фармацевтическую композицию (например, одну или более однократных лекарственных форм), включающую средство, пригодное для лечения или предотвращения легочного заболевания; и

б) инструкции, касающиеся введения первой фармацевтической композиции вместе с соединением по настоящему изобретению, например, с целью лечения или

30 предотвращения указанного выше заболевания, в частности, с целью лечения или предотвращения легочного заболевания.

Желудочно-кишечные заболевания

В настоящем изобретении предлагается способ лечения или предотвращения желудочно-кишечного заболевания у пациента, который включает назначение

35 соединения по настоящему изобретению. В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения желудочно-кишечное заболевание может быть выбрано из воспаления желудочно-кишечного тракта, неспецифического язвенного колита, псевдомембранозного колита, вызванного *Clostridium difficile*, микроскопического или лимфоцитарного колита, коллагенового колита, болезни Крона, синдрома

40 раздраженного кишечника, инфекционного энтерита, диареи, связанной с приемом антибиотиков, полипов толстой кишки, семейных полипов, синдрома наследственного полипоза, синдрома Гарднера, заболевания, вызываемого бактериями *Helicobacter pylori*, неспецифических заболеваний, сопровождающихся поносом, рака кишечника, дистального проктита, воспалительных состояний, связанных с аномальным

45 сокращением толстого кишечника (например, синдрома раздраженной толстой кишки и слизистого колита), аллергического заболевания кишечника (например, целиакии), эзофагита или панкреатита.

В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения различные

соединения по настоящему изобретению могут назначаться вместе с одним или более другими соединениями по настоящему изобретению. Более того, подобные комбинации могут вводиться совместно с другими терапевтическими средствами, такими как другие средства, пригодные для лечения или предотвращения желудочно-кишечного

заболевания, такого как заболевания, раскрытые в настоящем описании. Примеры лекарственных средств, пригодных для лечения желудочно-кишечных заболеваний, включают иммуносупрессивные препараты (например, кортикостероиды), антагонисты рецептора гистамина-2 (например, циметидин, фамотидин, низатидин и ранитидин), сукралфат, простагландины (в частности, мизопостол) и ингибиторы протонной помпы (например, омепразол, лансопразол, эзомепразол, пантопразол и рабепразол).

В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения предлагается набор реагентов, который включает а) одну или более однократных лекарственных форм соединения по настоящему изобретению; б) одну или более однократных лекарственных форм лекарственного средства, пригодного для лечения или предотвращения желудочно-кишечного заболевания; и с) инструкции, касающиеся введения соединения по настоящему изобретению и лекарственного средства, пригодного для лечения или предотвращения желудочно-кишечного заболевания.

В настоящем изобретении предлагается набор реагентов, который содержит а) фармацевтическую композицию (например, одну или более однократных лекарственных форм), включающую соединение по настоящему изобретению; и б) инструкции, касающиеся введения фармацевтической композиции, например, с целью лечения или предотвращения вышеуказанного заболевания, в частности, желудочно-кишечного заболевания.

В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения набор реагентов дополнительно включает инструкции, касающиеся введения фармацевтической композиции, которая содержит соединение по настоящему изобретению, совместно с лекарственным средством, пригодным для лечения или предотвращения желудочно-кишечного заболевания. В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения набор реагентов дополнительно включает вторую фармацевтическую композицию (например, в виде одной или более однократных лекарственных форм), включающую лекарственное средство, пригодное для лечения или предотвращения желудочно-кишечного заболевания.

В настоящем изобретении предлагается набор реагентов, который содержит а) первую фармацевтическую композицию (например, одну или более однократных лекарственных форм), включающую средство, пригодное для лечения или предотвращения желудочно-кишечного заболевания; и

б) инструкции, касающиеся введения первой фармацевтической композиции вместе с соединением по настоящему изобретению, например, с целью лечения или предотвращения указанного выше заболевания, в частности, желудочно-кишечного заболевания.

Ревматологические заболевания

В настоящем изобретении предлагается способ лечения или предотвращения ревматологического заболевания у пациента, который включает назначение соединения по настоящему изобретению. В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения ревматологическое заболевание может быть выбрано из ревматических заболеваний, ревматоидного артрита, остеоартрита, воспалительных состояний суставов (например, ревматоидного артрита, ревматоидного спондилита, остеоартрита, подагрического артрита), анкилозирующего спондилита, волчанки, псориазического

артрита, миалгии или хронической поясничной боли.

В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения различные соединения по настоящему изобретению могут назначаться вместе с одним или несколькими другими соединениями по настоящему изобретению. Более того, подобные комбинации могут вводиться совместно с другими терапевтическими средствами, такими как другие средства, пригодные для лечения или предотвращения ревматологического заболевания, такого как заболевания, раскрытые в настоящем описании. Примеры лекарственных средств, пригодных для лечения ревматологических заболеваний, включают нестероидные противовоспалительные препараты, такие как салицилаты (например, аспирин, амоксиприн, бенорилат, холин магний салицилат, дифлунизал, фаисламин, метилсалицилат, салицилат магния, салицилсалицилат), арилалкановые кислоты (например, диклофенак, ацеклофенак, ацетатаин, бромфенак, этодолак, индометацин, набуметон, сулиндак и толметин), 2-арилпропионовые кислоты (например, ибупрофен, карпрофен, фенбуфен, фенопрофен, флурбипрофен, кетопрофен, кеторолак, локсопрофен, напроксен, оксапроцин, тиапрофеновая кислота и супрофен), N-арилантраниловые кислоты (например, мефенамовая кислота и меклофенамовая кислота), производные пиразолидина (например, фенилбутазон, азапропазон, метамизол, оксифенбутазон и сулфинпиразон), оксикамы (например, пироксикам, лорноксикам, мелоксикам и теноксикам), ингибиторы СОХ-2 (например, целекоксиб, эторикоксиб, лумиракоксиб, парекоксиб, рофекоксиб и валдекоксиб) и сульфонанилиды (например, нимезулид), кортикостероиды (например, преднизон, кортизон, солумедрол и гидрокортизон), базисные противоревматические препараты, модифицирующие течение болезни (например, лефлуномид, назначаемые перорально препараты золота, сульфазалазин, микофенолят, циклофосфамид, азатиоприн, хлорамбуцил, ревматрекс, миноциклин, инъекции препаратов золота, купримин и хинепрокс), обезболивающие препараты (например, ацетаминофен, кодеин, пропаксифен, фентанил, гидроморфон, морфин, оксикодон, пентазоцин, трамадол и гидрокодон) и модификаторы биологического ответа (например, этанерцепт, адалимумаб, анакинра, абатацепт, эфализумаб, инфликсимаб, ритуксимаб и натализумаб).

В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения предлагается набор реагентов, который включает а) одну или более однократных лекарственных форм соединения по настоящему изобретению; б) одну или более однократных лекарственных форм лекарственного средства, пригодного для лечения или предотвращения ревматологического заболевания; и с) инструкции, касающиеся введения соединения по настоящему изобретению и лекарственного средства, пригодного для лечения или предотвращения ревматологического заболевания.

В настоящем изобретении предлагается набор реагентов, который содержит а) фармацевтическую композицию (например, одну или более однократных лекарственных форм), включающую соединение по настоящему изобретению; и б) инструкции, касающиеся введения фармацевтической композиции, например, с целью лечения или предотвращения вышеуказанного заболевания, в частности, ревматологического заболевания.

В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения набор реагентов дополнительно включает инструкции, касающиеся введения фармацевтической композиции, которая содержит соединение по настоящему изобретению, совместно с лекарственным средством, пригодным для лечения или предотвращения ревматологического заболевания. В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения набор реагентов дополнительно включает вторую фармацевтическую

композицию (например, в виде одной или более однократных лекарственных форм), включающую лекарственное средство, пригодное для лечения или предотвращения ревматологического заболевания.

В настоящем изобретении предлагается набор реагентов, который содержит

5 а) первую фармацевтическую композицию (например, одну или более однократных лекарственных форм), включающую средство, пригодное для лечения или предотвращения ревматологического заболевания; и

б) инструкции, касающиеся введения первой фармацевтической композиции вместе с соединением по настоящему изобретению, например, с целью лечения или
10 предотвращения указанного выше заболевания, в частности, ревматологического заболевания.

Дерматологические заболевания

В настоящем изобретении предлагается способ лечения или предотвращения дерматологического заболевания у пациента, который включает назначение соединения
15 по настоящему изобретению. В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения дерматологическое заболевание может быть выбрано из склеродермии, псориаза, крапивницы, васкулита, себорейного дерматита, гнойничкового дерматоза, экземы, дерматита, язв и эрозий, вызванных травмами, ожогами, буллезными расстройствами или ишемией кожи или слизистых оболочек, ихтиозов, врожденного
20 буллезного эпидермолиза, гипертрофических рубцов и келоидов, изменения кожи вследствие старения, вызванного внутренним состоянием организма, фотостарением, фрикционного образования волдырей, вызванного механическим срезанием кожи, атрофии кожи, вызываемой местным применением кортикостероидов, воспаления слизистых оболочек (например, хейлита, образования трещин на губах, раздражения
25 носа или вульвовагинита), перхоти, солнечного ожога, ожога сумаха ядоносного, аллергического дерматита, угрей или розацеа.

В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения различные соединения по настоящему изобретению могут вводиться вместе с одним или несколькими другими соединениями по настоящему изобретению. Более того, подобные
30 комбинации могут вводиться совместно с другими терапевтическими средствами, такими как другие средства, пригодные для лечения или предотвращения дерматологического заболевания, такого как заболевания, раскрытые в настоящем описании. Примеры лекарственных средств, пригодных для лечения дерматологических заболеваний, включают иммуносупрессивные средства, такие как циклоспорин или ингибиторы
35 кальциневрина (например, такролимус или пимекролимус), кортикостероиды (например, преднизон и бетаметазон дипропионат), антигистаминовые препараты (например, дифенгидрамин, гидроксизин и ципрогептадин), салициловую кислоту, антролин, кальципотриен и тазаротен.

В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения предлагается
40 набор реагентов, который включает а) одну или более однократных лекарственных форм соединения по настоящему изобретению; б) одну или более однократных лекарственных форм лекарственного средства, пригодного для лечения или предотвращения дерматологического заболевания; и с) инструкции, касающиеся введения соединения по настоящему изобретению и лекарственного средства,
45 пригодного для лечения или предотвращения дерматологического заболевания.

В настоящем изобретении предлагается набор реагентов, который содержит

а) фармацевтическую композицию (например, одну или более однократных лекарственных форм), включающую соединение по настоящему изобретению; и

б) инструкции, касающиеся введения фармацевтической композиции, например, с целью лечения или предотвращения вышеуказанного заболевания, в частности, дерматологического заболевания.

В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения набор реагентов дополнительно включает инструкции, касающиеся введения фармацевтической композиции, которая содержит соединение по настоящему изобретению, совместно с лекарственным средством, пригодным для лечения или предотвращения дерматологического заболевания. В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения набор реагентов дополнительно включает вторую фармацевтическую композицию (например, в виде одной или более однократных лекарственных форм), включающую лекарственное средство, пригодное для лечения или предотвращения дерматологического заболевания.

В настоящем изобретении предлагается набор реагентов, который содержит а) первую фармацевтическую композицию (например, одну или более однократных лекарственных форм), включающую средство, пригодное для лечения или предотвращения дерматологического заболевания; и

б) инструкции, касающиеся введения первой фармацевтической композиции вместе с соединением по настоящему изобретению, например, с целью лечения или предотвращения указанного выше заболевания, в частности, дерматологического заболевания.

Неврологические заболевания

В настоящем изобретении предлагается способ лечения или предотвращения неврологического заболевания у пациента, который включает назначение соединения по настоящему изобретению. В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения неврологическое заболевание может быть выбрано из нейродегенерации или деменции, связанной с ВИЧ-инфекцией, депрессии, болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона, привыкания, расстройств, связанных с употреблением алкоголя, расстройства анализа выработки решения, дегенеративных неврологических расстройств, деменции, неврологических расстройств, нервно-мышечных расстройств, психиатрических расстройств, травмы головного мозга, травмы, воспаления нервов или рассеянного склероза.

В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения различные соединения по настоящему изобретению могут назначаться вместе с одним или несколькими другими соединениями по настоящему изобретению. Более того, подобные комбинации могут вводиться совместно с другими терапевтическими средствами, такими как другие средства, пригодные для лечения или предотвращения неврологического заболевания, такого как заболевания, раскрытые в настоящем описании. Примеры лекарственных средств, пригодных для лечения неврологических заболеваний, включают замену тиреотропного гормона, ингибиторы холинэстеразы (например, донепезил и такрин), нейролептические средства (например, клозапин, оланзапин, кветиапин, рисперидон, zipразидон, арипипразол, трифлуоперазин, флупентиксол, локсапин, перфеназин, хлорпромазин, галоперидол, флуфеназин деканоат и тиоридазин), транквилизаторы, такие как бензодиазепиновые препараты (например, лоразепам, клоназепам, алпразолам и диазепам) и небензодиазепиновые препараты (например, буспирон), препараты для лечения болезни Альцгеймера, такие как ингибиторы ацетилхолинэстеразы (например, донепезил, ривастигмин и галантамин) или антагонисты рецептора NMDA (например, мемантин), антидепрессанты, такие как селективные ингибиторы повторного захвата серотонина (например, флуоксетин, пароксетин,

эсциталопрам, циталопрам и сертралин), ингибиторы повторного захвата серотонина и норэпинефрина (например, венлафаксин и дулоксетин), норадренергические и специфические серотонинэргические антидепрессанты (например, миртазапин), ингибиторы повторного захвата норэпинефрина (например, ребоксетин), ингибиторы повторного захвата норэпинефрина и дофамина (например, бупропион), трициклические антидепрессанты (например, amitриптилин и дезипрамин) и ингибиторы моноаминоксидазы (например, фенелзин, моклобемид и селегилин), препараты для лечения рассеянного склероза, такие как интерфероны (например, интерферон бета-1a и интерферон бета-1b), глатирамер ацетат, митоксантрон, натализумаб и кортикостероиды (например, метилпреднизолон или любой из указанных выше кортикостероидов), и препараты для лечения болезни Паркинсона, такие как леводопа, карбидопа, бенсеразид, толкапон, энтакапон; агонисты дофамина, такие как бромкриптин, перголид, прамипексол, ропинирол, каберголин, апоморфин и лизурид; ингибиторы MAO-B, такие как селегилин и разагилин или их комбинации.

В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения предлагается набор реагентов, который включает а) одну или более однократных лекарственных форм соединения по настоящему изобретению; б) одну или более однократных лекарственных форм лекарственного средства, пригодного для лечения или предотвращения неврологического заболевания; и с) инструкции, касающиеся введения соединения по настоящему изобретению и лекарственного средства, пригодного для лечения или предотвращения неврологического заболевания.

В настоящем изобретении предлагается набор реагентов, который содержит

а) фармацевтическую композицию (например, одну или более однократных лекарственных форм), включающую соединение по настоящему изобретению; и

б) инструкции, касающиеся введения фармацевтической композиции, например, с целью лечения или предотвращения вышеуказанного заболевания, в частности, неврологического заболевания.

В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения набор реагентов дополнительно включает инструкции, касающиеся введения фармацевтической композиции, которая содержит соединение по настоящему изобретению, совместно с лекарственным средством, пригодным для лечения или предотвращения неврологического заболевания. В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения набор реагентов дополнительно включает вторую фармацевтическую композицию (например, в виде одной или более однократных лекарственных форм), включающую лекарственное средство, пригодное для лечения или предотвращения неврологического заболевания.

В настоящем изобретении предлагается набор реагентов, который содержит

а) первую фармацевтическую композицию (например, одну или более однократных лекарственных форм), включающую средство, пригодное для лечения или

предотвращения неврологического заболевания; и

б) инструкции, касающиеся введения первой фармацевтической композиции вместе с соединением по настоящему изобретению, например, с целью лечения или предотвращения указанного выше заболевания, в частности, неврологического заболевания.

Рак

В настоящем изобретении предлагается способ лечения или предотвращения рака у пациента, который включает назначение соединения по настоящему изобретению. В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения рак может быть

выбран из рака молочной железы, рака толстого кишечника, лейкоза, лимфомы, рака легкого или рака предстательной железы.

В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения различные соединения по настоящему изобретению могут вводиться вместе с одним или несколькими другими соединениями по настоящему изобретению. Более того, подобные комбинации могут вводиться совместно с другими терапевтическими средствами, такими как другие средства, пригодные для лечения или предотвращения рака, такими как химиотерапевтические средства или комбинированная терапия, как указано выше.

В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения соединение по настоящему изобретению может вводиться вместе с нехимическими способами лечения или предотвращения рака. В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения соединение по настоящему изобретению может вводиться вместе с радиотерапией. В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения соединение по настоящему изобретению может вводиться вместе с хирургией, с термоабляцией, с терапией фокусированным ультразвуком или с криотерапией.

В настоящем изобретении предлагается набор реагентов, который содержит

а) фармацевтическую композицию (например, одну или более однократных лекарственных форм), включающую соединение по настоящему изобретению; и

б) инструкции, касающиеся введения фармацевтической композиции, например, с целью лечения или предотвращения рака.

В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения набор реагентов дополнительно включает инструкции, касающиеся введения фармацевтической композиции, которая содержит соединение по настоящему изобретению, совместно с химиотерапевтическим средством, как указано выше. В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения набор реагентов дополнительно включает вторую фармацевтическую композицию (например, в виде одной или более однократных лекарственных форм), включающую химиотерапевтическое средство, как указано выше.

В настоящем изобретении предлагается набор реагентов, который содержит

а) первую фармацевтическую композицию (например, одну или более однократных лекарственных форм), включающую химиотерапевтическое средство; и

б) инструкции, касающиеся введения первой фармацевтической композиции вместе с соединением по настоящему изобретению, например, с целью лечения или предотвращения рака.

Инфекционные заболевания

В настоящем изобретении предлагается способ лечения или предотвращения инфекционного заболевания у пациента, который включает назначение соединения по настоящему изобретению. В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения инфекционное заболевание может быть выбрано из бактериальной инфекции, паразитарных заболеваний, грамотрицательной бактериальной инфекции, инфекции бактерии *Salmonella typhimurium*, попадающей через рот инфекции, микоза или вирусной инфекции.

В настоящем изобретении предлагается также способ лечения или предотвращения воспаления, связанного с инфекцией у пациента, который включает назначение соединения по настоящему изобретению. В определенных подобных вариантах осуществления настоящего изобретения соединения по настоящему изобретению могут стимулировать и усиливать продукцию антимикробных пептидов, экспрессируемых эпителиальными клетками человека (в частности, бактерицидного белка,

увеличивающего проницаемость клеточной мембраны).

В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения различные соединения по настоящему изобретению могут вводиться вместе с одним или несколькими другими соединениями по настоящему изобретению. Более того, подобные комбинации могут вводиться совместно с другими терапевтическими средствами, такими как другие средства, пригодные для лечения или предотвращения инфекционного заболевания, такого как заболевания, раскрытые в настоящем описании. Примеры лекарственных средств, пригодных для лечения инфекционных заболеваний, включают

5 аминокликозиды (например, амикацин, гентамицин, канамицин, неомицин, нетилмицин, стрептомицин, тобрамицин и паромомицин), ансамицины (например, гелданамицин и гербимицин), карбацефем (например, лоракарбеф), карбапенемы (например, эртапенем, дорипенем, имипенем и меропенем), цефалоспорины (например, цефадроксил, цефазолин, цефалотин, цефалексин, цефаклор, цефамандол, цефокситин, цефпрозил, цефуроксим, цефиксим, цефдинир, цефдиторен, цефоперазон, цефотаксим, цефподоксим, цефтазидим,

15 цефтибутен, цефтизоксим, цефтриаксон, цефдинир и цефепим), гликопептиды (например, ванкомицин), макролиды (например, азитромицин, кларитромицин, диритромицин, эритромицин, рокситромицин, тролеандомицин, телитромицин и спектиномицин), монобактамы (например, азтреонам), пенициллины (например, амоксициллин, ампициллин, азлоциллин, карбенициллин, клоксациллин, диклоксациллин, флуклоксациллин, мезлоциллин, нафциллин, пенициллин, пиперациллин и тикарциллин),

20 полипептиды (например, бацитрацин, колистин и полимиксин В), хинолоны (например, ципрофлоксацин, эноксацин, гатифлоксацин, левофлоксацин, ломефлоксацин, моксифлоксацин, норфлоксацин, офлоксацин и тровафлоксацин), сульфонамиды (например, мафенид, пронтозил, сульфацетамид, сульфаметизон, сульфанилид, сульфасалазин, сульфизоксазол и триметоприм), тетрациклины (например, демеклоциклин, доксициклин, миноциклин, окситетрациклин и тетрациклин), арсфенамин, хлорамфеникол, клиндамицин, линкоамицин, этамбутол, фосфомицин, фузидиевая кислота, фуразолидон, изониазид, линезолид, метронидазол, мупироцин, нитрофурантоин, платенсимицин, пипразинамид, хинупризин, далфопристин, рифампин

30 и тинидазол.

В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения предлагается набор реагентов, который включает а) одну или более однократных лекарственных форм соединения по настоящему изобретению; б) одну или более однократных лекарственных форм лекарственного средства, пригодного для лечения или

35 предотвращения инфекционного заболевания; и с) инструкции, касающиеся введения соединения по настоящему изобретению и лекарственного средства, пригодного для лечения или предотвращения инфекционного заболевания.

В настоящем изобретении предлагается набор реагентов, который содержит а) фармацевтическую композицию (например, одну или более однократных

40 лекарственных форм), включающую соединение по настоящему изобретению; и б) инструкции, касающиеся введения фармацевтической композиции, например, с целью лечения или предотвращения вышеуказанного заболевания, в частности, инфекционного заболевания.

В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения набор реагентов дополнительно включает инструкции, касающиеся введения фармацевтической композиции, которая содержит соединение по настоящему изобретению, совместно с лекарственным средством, пригодным для лечения или предотвращения инфекционного заболевания. В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения набор

реагентов дополнительно включает вторую фармацевтическую композицию (например, в виде одной или более однократных лекарственных форм), включающую лекарственное средство, пригодное для лечения или предотвращения инфекционного заболевания.

В настоящем изобретении предлагается набор реагентов, который содержит

5 а) первую фармацевтическую композицию (например, одну или более однократных лекарственных форм), включающую средство, пригодное для лечения или предотвращения инфекционного заболевания; и

10 б) инструкции, касающиеся введения первой фармацевтической композиции вместе с соединением по настоящему изобретению, например, с целью лечения или предотвращения указанного выше заболевания, в частности, инфекционного заболевания.

Апоптотические состояния

В настоящем изобретении предлагается способ подавления апоптоза у пациента, который включает назначение соединения по настоящему изобретению. В настоящем
15 изобретении предлагается также способ лечения или предотвращения состояния, возникающего в результате апоптоза, у пациента, который включает введение соединения по настоящему изобретению. В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения состояние, возникающее в результате апоптоза, может быть
20 выбрано из поражения в результате инфаркта миокарда, некроза ткани при хроническом воспалении, пролиферативных расстройств гладких мышц (например, рестеноза после пластической операции на сосудах), воспалительных состояний, связанных с сокращением гладких мышц, выстилающих стенки артерий (например, коронарного спазма, вызванного ишемией поражения миокарда, мозгового спазма или мозговой ишемии и родственных расстройств, таких как удар), заболеваний, связанных с
25 тромбозом (например, тромбозом коронарных сосудов, флебитом или флеботромбозом), и нейродегенеративных заболеваний.

В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения предлагается набор реагентов, который включает а) одну или более однократных лекарственных форм соединения по настоящему изобретению; б) одну или более однократных
30 лекарственных форм лекарственного средства, пригодного для лечения или предотвращения состояния, возникающего в результате апоптоза; и с) инструкции, касающиеся введения соединения по настоящему изобретению и лекарственного средства, пригодного для подавления апоптоза или лечения или предотвращения состояния, возникающего в результате апоптоза.

35 В настоящем изобретении предлагается набор реагентов, который содержит

а) фармацевтическую композицию (например, одну или более однократных лекарственных форм), включающую соединение по настоящему изобретению; и

40 б) инструкции, касающиеся введения фармацевтической композиции, например, с целью подавления апоптоза или лечения или предотвращения состояния, возникающего в результате апоптоза.

В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения набор реагентов дополнительно включает инструкции, касающиеся введения фармацевтической композиции, которая содержит соединение по настоящему изобретению, совместно с
45 лекарственным средством, пригодным для подавления апоптоза или лечения или предотвращения состояния, возникающего в результате апоптоза. В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения набор реагентов дополнительно включает вторую фармацевтическую композицию (например, в виде одной или более однократных лекарственных форм), включающую лекарственное средство, пригодное

для подавления апоптоза или лечения или предотвращения состояния, возникающего в результате апоптоза.

В настоящем изобретении предлагается набор реагентов, который содержит

а) первую фармацевтическую композицию (например, одну или более однократных лекарственных форм), включающую средство, пригодное для подавления апоптоза или лечения или предотвращения состояния, возникающего в результате апоптоза; и

б) инструкции, касающиеся введения первой фармацевтической композиции вместе с соединением по настоящему изобретению, например, с целью подавления апоптоза или лечения или предотвращения состояния, возникающего в результате апоптоза.

Развитие кровеносных сосудов (ангиогенез)

В настоящем изобретении предлагается способ подавления развития кровеносных сосудов у пациента, который включает назначение соединения по настоящему изобретению. В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения соединения по настоящему изобретению ограничивают развитие кровеносных сосудов, необходимое для метастаза солидных опухолей. Поскольку развитие кровеносных сосудов и неоваскуляризация являются важными стадиями роста солидной опухоли, то подавление развития кровеносных сосудов весьма полезно для того, чтобы предотвратить дальнейший рост, замедлить или даже вызвать обратимое развитие солидных опухолей. Примеры новообразований, которые можно лечить с использованием соединений по настоящему изобретению, включают, однако этим не ограничиваясь, желудочно-кишечные опухоли и глиомы.

В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения дополнительные расстройства или заболевания, которые можно лечить или предотвратить путем ингибирования развития кровеносных сосудов (например, путем введения соединения по настоящему изобретению) включают, однако этим не ограничиваясь, вызванную диабетом ретинопатию, ревматоидный артрит, остеоартрит, макулодистрофию, глаукому, образование келоидов, неспецифический язвенный колит, болезнь Крона и псориаз.

В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения различные соединения по настоящему изобретению могут вводиться вместе с одним или несколькими другими соединениями по настоящему изобретению. Более того, подобные комбинации могут вводиться совместно с другими терапевтическими средствами, такими как другие средства, пригодные для подавления развития кровеносных сосудов или лечения или предотвращения состояния, возникающего в результате развития кровеносных сосудов, такие как ингибиторы развития кровеносных сосудов, включая, однако этим не ограничиваясь, siRNA's, аптамеры, ангиосатин, эндостатин и бевацизумаб.

В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения предлагается набор реагентов, который включает а) одну или более однократных лекарственных форм соединения по настоящему изобретению; б) одну или более однократных лекарственных форм лекарственного средства, пригодного для подавления развития кровеносных сосудов или для лечения или предотвращения состояния, возникающего в результате развития кровеносных сосудов; и с) инструкции, касающиеся введения соединения по настоящему изобретению и лекарственного средства, пригодного для подавления развития кровеносных сосудов или лечения или предотвращения состояния, возникающего в результате развития кровеносных сосудов.

В настоящем изобретении предлагается набор реагентов, который содержит

а) фармацевтическую композицию (например, одну или более однократных

лекарственных форм), включающую соединение по настоящему изобретению; и

б) инструкции, касающиеся введения фармацевтической композиции, например, с целью подавления развития кровеносных сосудов или лечения или предотвращения состояния, возникающего в результате развития кровеносных сосудов.

5 В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения набор реагентов дополнительно включает инструкции, касающиеся введения фармацевтической композиции, которая содержит соединение по настоящему изобретению, совместно с лекарственным средством, пригодным для подавления развития кровеносных сосудов или лечения или предотвращения состояния, возникающего в результате развития
10 кровеносных сосудов. В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения набор реагентов дополнительно включает вторую фармацевтическую композицию (например, в виде одной или более однократных лекарственных форм), включающую лекарственное средство, пригодное для подавления развития кровеносных сосудов или лечения или предотвращения состояния, возникающего в результате
15 развития кровеносных сосудов.

В настоящем изобретении предлагается набор реагентов, который содержит

а) первую фармацевтическую композицию (например, одну или более однократных лекарственных форм), включающую средство, пригодное для подавления развития кровеносных сосудов или лечения или предотвращения состояния, возникающего в
20 результате развития кровеносных сосудов; и

б) инструкции, касающиеся введения первой фармацевтической композиции вместе с соединением по настоящему изобретению, например, с целью подавления развития кровеносных сосудов или лечения или предотвращения состояния, возникающего в результате развития кровеносных сосудов.

25 Когда их вводят индивидуально или как часть схемы лечения в определенных вариантах осуществления настоящего изобретения настоящее изобретение предусматривает введение соединений по настоящему изобретению с целью лечения или предотвращения конкретного первичного заболевания, повреждения, расстройства или состояния. Определенные варианты осуществления настоящего изобретения
30 предусматривают введение соединений по настоящему изобретению с целью лечения или предотвращения вторичных симптомов первичного заболевания, повреждения, расстройства или состояния.

Сохранение органов

В настоящем изобретении предлагаются способы уменьшения, предотвращения или
35 обращения повреждений органа или повышения сохраняемости и/или выживаемости органа, которые включают введение соединения по настоящему изобретению пациенту, являющемуся донором органа, перед тем, как у него будет взят орган. В настоящем изобретении предлагаются способы уменьшения или предотвращения повреждения и/или смерти стволовых клеток или повышения выживаемости и/или сохраняемости
40 стволовых клеток, которые включают введение соединения по настоящему изобретению пациенту, являющемуся донором стволовых клеток, перед тем, как у него будут взяты стволовые клетки. В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения соединения по настоящему изобретению вводят пациенту, являющемуся донором органа и/или стволовой клетки, меньше, чем за 24 часа до удаления органа, например, меньше,
45 чем за 12, восемь, шесть, четыре или два часа до удаления органа и/или извлечения стволовых клеток. В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения соединения по настоящему изобретению вводят пациенту, являющемуся донором органа и/или стволовой клетки, непосредственно перед удалением органа и/или извлечением

стволовых клеток (например, меньше, чем за один час до удаления органа и/или извлечения стволовых клеток, например, меньше, чем за 30, 15 или 10 минут до удаления органа и/или извлечения стволовых клеток). В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения донором органа и/или стволовой клетки является человек.

5 В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения пациент, являющийся донором органа и/или стволовой клетки, характеризуется смертью мозга. В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения “смерть мозга” определяют как полное прекращение функции мозга, включая прекращение функции
10 ствола мозга, например, когда отсутствует доставка кислорода или кровотока в мозг или когда ни одна из функций мозга не осуществляется и уже никогда не будет осуществляться вновь.

В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения пациенту, являющемуся донором органа и/или стволовых клеток, не ставится диагноз наличия хронического, передающегося или инфекционного недомогания, например, для которого
15 фармакологическое воздействие полезно или могло бы быть полезно. В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения пациенту, являющемуся донором органа и/или стволовых клеток, в данный момент не ставится и ранее не ставился диагноз наличия диабета, рака, высокого кровяного давления, болезни почек или сердечно-сосудистого заболевания, например, атеросклероз или болезнь сердца.

20 В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения способ уменьшения, предотвращения или обращения повреждений органа или повышения сохраняемости и/или выживаемости органа, включающий введение соединения по настоящему изобретению пациенту, являющемуся донором органа, перед тем, как у
25 него будет взят орган, включает далее стадию удаления органа у пациента, являющегося донором органа. В определенных подобных вариантах осуществления настоящего изобретения орган выбран из одного или нескольких органов, таких как почка, печень или доля печени, легкое или часть легкого, часть поджелудочной железы, часть кишечника, сердце, роговица или ткань (например, кожа, кровь, костный мозг, стволовые
клетки крови или пуповинная кровь).

30 В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения способ уменьшения или предотвращения повреждения и/или смерти стволовых клеток или повышения выживаемости и/или сохраняемости стволовых клеток, включающий введение соединения по настоящему изобретению пациенту, являющемуся донором
стволовых клеток, перед тем, как у него будут взяты стволовые клетки, включает далее
35 стадию отбора стволовых клеток у пациента, являющегося донором стволовых клеток.

В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения пациент, который является донором органа и/или стволовых клеток, представляет собой любого подходящего пациента, являющегося донором органа и/или стволовых клеток. В
определенных вариантах осуществления настоящего изобретения пациент, который
40 является донором органа и/или стволовых клеток, представляет собой животное, отличное от человека. Например, пациентом, который является донором органа и/или стволовых клеток, может быть свинья или примат, такой как генетически измененное животное. В определенных подобных вариантах осуществления настоящего изобретения
пациент, который является донором органа и/или стволовых клеток, представляет
45 собой животное, которое было генетически модифицировано таким образом, что белки на поверхности органов животного и/или клетки считаются совместимыми с иммунной системой человека. Например, пациент, который является донором органа и/или
стволовых клеток, может быть животным, которое было генетически модифицировано

таким образом, что белки на поверхности органов животного и/или клетки распознаются как человеческие иммунной системой человека, так что органы и/или клетки не подвергаются атаке при трансплантации. В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения пациент, который является донором органа, представляет собой свинью.

В настоящем изобретении предлагаются способы уменьшения, предотвращения или обращения повреждений органа или повышения сохраняемости и/или выживаемости органа, которые включают введение соединения по настоящему изобретению реципиенту органа перед трансплантацией.

В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения способ уменьшения, предотвращения или обращения повреждений органа или повышения сохраняемости и/или выживаемости органа, включающий введение соединения по настоящему изобретению реципиенту органа перед трансплантацией, включает далее стадию удаления одного или нескольких органов у реципиента органа. В определенных подобных вариантах осуществления настоящего изобретения соединение по настоящему изобретению вводят реципиенту органа в любой момент при проведении операции удаления органа. В определенных подобных вариантах осуществления настоящего изобретения стадия удаления одного или нескольких органов у реципиента органа осуществляется перед введением соединения по настоящему изобретению в орган реципиента. В определенных подобных вариантах осуществления настоящего изобретения стадия удаления одного или нескольких органов у реципиента органа осуществляют одновременно с введением соединения по настоящему изобретению в орган реципиента. В определенных подобных вариантах осуществления настоящего изобретения стадия удаления одного или нескольких органов у реципиента органа осуществляется после введения соединения по настоящему изобретению в орган реципиента.

В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения способ уменьшения, предотвращения или обращения повреждений органа или повышения сохраняемости и/или выживаемости органа, включающий введение соединения по настоящему изобретению реципиенту органа перед трансплантацией, включает далее стадию трансплантации одного или нескольких органов реципиенту органа.

В настоящем изобретении предлагаются также способы уменьшения или предотвращения повреждения и/или смерти стволовых клеток или повышения выживаемости и/или сохраняемости стволовых клеток, включающие введение соединения по настоящему изобретению реципиенту стволовой клетки до трансплантации стволовой клетки.

В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения способ уменьшения или предотвращения повреждения и/или смерти стволовых клеток или повышения выживаемости и/или сохраняемости стволовых клеток, включающий введение соединения по настоящему изобретению реципиенту стволовой клетки до трансплантации стволовой клетки, включает далее стадию трансплантации стволовой клетки реципиенту стволовой клетки.

В настоящем изобретении предлагаются также способы уменьшения, предотвращения или обращения повреждений органа или повышения сохраняемости и/или выживаемости органа, которые включают контактирование органа с соединением по настоящему изобретению.

В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения орган контактирует *ex vivo* с соединением по настоящему изобретению. В определенных

вариантах осуществления настоящего изобретения орган контактирует с соединением по настоящему изобретению по способу, отличному от непосредственного снабжения органа кровью (например, орган контактирует с соединением по настоящему изобретению за пределами его кровеносной системы). В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения орган контактирует с соединением по настоящему изобретению, пока орган все еще находится в теле пациента, в процессе удаления органа из тела пациента, после того, как орган удален из тела пациента, в процессе трансплантации органа реципиенту, сразу после того, как орган трансплантирован реципиенту или любых их комбинаций.

В настоящем изобретении предлагаются также способы уменьшения или предотвращения повреждения и/или смерти стволовых клеток или повышения выживаемости и/или сохраняемости стволовых клеток, включающие контактирование стволовых клеток с соединением по настоящему изобретению.

В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения стволовые клетки контактируют с соединением по настоящему изобретению *ex vivo* (например, в процессе *ex vivo* выращивания в питательной среде и/или манипуляции с ними, например при *ex vivo* выращивании стволовых клеток или манипуляции с ними, с целью их размножения и/или дифференциации, в процессе криоконсервирования стволовых клеток, в процессе размораживания стволовых клеток после их криоконсервирования или во время любых комбинаций указанных действий). В определенных подобных вариантах осуществления настоящего изобретения соединение по настоящему изобретению присутствует в качестве компонента культуральной среды (например, любой культуральной среды, пригодной для *ex vivo* выращивания стволовых клеток и/или манипуляции с ними, криоконсервирования стволовых клеток или размораживания стволовых клеток после их криоконсервирования).

В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения стволовые клетки контактируют с соединением по настоящему изобретению, пока стволовые клетки все еще находятся в теле пациента, в процессе извлечения стволовых клеток из тела пациента, после того, как стволовые клетки извлечены из тела пациента, в процессе *ex vivo* выращивания в питательной среде и/или манипуляции со стволовыми клетками (например, с целью их размножения и/или дифференциации), в процессе криоконсервирования стволовых клеток, в процессе размораживания стволовых клеток после их криоконсервирования, в процессе трансплантации стволовых клеток реципиенту, сразу после того, как стволовые клетки трансплантированы реципиенту или любых их комбинаций.

В настоящем изобретении предлагаются также способы уменьшения, предотвращения или обращения повреждений органа или повышения сохраняемости и/или выживаемости органа, которые включают контактирование органа с консервирующим раствором, где консервирующий раствор содержит соединение по настоящему изобретению.

В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения консервирующий раствор содержит соединение по настоящему изобретению в количестве, достаточном для того, чтобы уменьшить, предотвратить или обратить повреждение органа или повысить сохраняемость и/или выживаемость органа. В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения консервирующий раствор содержит соединение по настоящему изобретению с концентрацией от 1 нМ до 1 М, например, от 1 мкМ до 1 мМ. В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения консервирующий раствор дополнительно содержит калий, натрий, магний, кальций, фосфат, сульфат, глюкозу, цитрат, маннит, гистидин, триптофан, альфа-кетоглутаровую

кислоту, лактобионат, рафинозу, аденозин, аллопуринол, глутатион, глутамат, инсулин, дексаметазон, гидроксипропилкрахмал, бактрим, трегалозу, глюконат или их комбинации. В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения раствор для консервирования органов содержит натрий, калий, магний или их комбинации. В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения раствор для консервирования органов не содержит или практически не содержит клетки, факторы свертывания крови, нуклеиновые кислоты, такие как ДНК, и/или белки плазмы. В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения раствор для консервирования органов является стерильным. В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения раствор для консервирования органов представляет собой водный раствор. В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения раствор для консервирования органов содержит перфторорганическое соединение, такое как перфторуглерод или перфторалкиламин. Примеры перфторуглеродов приведены в публикациях *Transplantation*, 74(12), 1804-1809, December 27, 2002 и *Am. Assoc. of Nurse Anesthetists Journal*, 74(3): 205-211, June 2007, и приведенные в них соединения включены в настоящее изобретение посредством ссылки.

В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения, где способ по настоящему изобретению представляет собой уменьшение, предотвращение или обращение повреждений органа или повышение сохраняемости и/или выживаемости органа, который включает контактирование органа с консервирующим раствором, где консервирующий раствор содержит соединение по настоящему изобретению, консервирующий раствор может быть любым подходящим раствором, известным из области техники. Примеры подобных консервирующих растворов включают, однако этим не ограничиваясь, раствор университета штата Висконсин, раствор Кребса-Хенселейта, консервирующий раствор Celsior®, раствор 2 больницы Св. Фомы (St. Thomas Hospital), содержащий лактат раствор Рингера, среду Коллинза, европейскую модификацию среды Коллинза, консервирующий раствор Стэнфорда, цитратный раствор Росс-Маршалла, забуференный фосфатом раствор сахарозы, препарат Kyoto ET Solution или содержащий гистидин-триптофан-кетоглутарат (НТК) консервационный раствор Бретшнайдера.

Орган может контактировать с консервационным раствором (или консервационный раствор может вводиться), содержащим соединение по настоящему изобретению, на любой стадии процесса трансплантации. Например, консервационный раствор, содержащий соединение по настоящему изобретению, можно применять путем проведения промывки органа, непрерывной перфузии органа или периодической перфузии органа через кровеносные сосуды организма, пока орган все еще находится в теле пациента, во время удаления органа из тела пациента, после того, как орган удален из тела пациента, в процессе пересадки органа реципиенту, сразу же после того, как орган пересажен реципиенту, или в любой их комбинации. В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения раствор для сохранения органов, включающий соединение по настоящему изобретению, вводят непосредственно в систему кровоснабжения органа, пока орган перфузируется кровью сердечно-сосудистой системы, которой может являться сердечно-сосудистая система донора органа или сердечно-сосудистая система реципиента органа.

В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения органом может быть любой орган, пригодный для трансплантации, такой как почка, печень или доля печени, сердце, легкое или часть легкого, кожа, кишка или часть кишечника, роговица,

поджелудочная железа или часть поджелудочной железы, ткани (например, кровь, костный мозг, стволовые клетки крови или пуповинная кровь) или любая их комбинация.

В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения стволовая клетка выбрана из стволовых клеток взрослого человека или стволовых клеток эмбриона.

- 5 Примеры стволовых клеток включают, однако этим не ограничиваясь, тотипотентные стволовые клетки, плюрипотентные стволовые клетки, мультипотентные стволовые клетки, унипотентные стволовые клетки, кроветворные стволовые клетки, полученные из адипоцитов стволовые клетки, эндотелиальные стволовые клетки, стволовые клетки мышц, стромальные клетки костного мозга (например, стволовые клетки мезенхимы),
 10 невральные стволовые клетки, стволовые клетки кожи и фолликулярные стволовые клетки. Эмбриональные стволовые клетки включают эмбриональные стволовые клетки, которые получают путем переноса ядра соматической клетки, а также эмбриональные стволовые клетки, которые получают из массы внутренних клеток эмбриона, образовавшихся при оплодотворении. Подходящие стволовые клетки включают также
 15 индуцированные плюрипотентные стволовые клетки независимо от того, продуцируют ли индуцированные стволовые клетки с использованием интегративных или неинтегративных векторов, с целью экспрессии одного или нескольких репрограммирующих факторов, и/или продуцируют плюрипотентные стволовые клетки с помощью имеющих малые размеры молекул, которые имитируют эффекты
 20 сверхэкспрессии одного или нескольких репрограммируемых факторов.

В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения соединения по настоящему изобретению уменьшают, предотвращают или обращают повреждение органа или повышают сохраняемость органа за счет защиты органа от поражения в результате реперфузии.

- 25 В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения уменьшают, предотвращают или обращают повреждение органа, уменьшают или предотвращают повреждение и/или смерть стволовых клеток, повышают сохраняемость органа или повышают сохраняемость и/или выживаемость стволовых клеток за счет уменьшения апоптоза или за счет защиты от апоптоза.

- 30 В настоящем изобретении предлагается способ, который способствует выживаемости реципиента трансплантируемого органа, включающий введение соединения по настоящему изобретению пациенту, являющемуся донором органа, перед удалением органа;
 введение соединения по настоящему изобретению реципиенту трансплантируемого
 35 органа перед проведением трансплантации органа;
 контактирование органа *ex vivo* с соединением по настоящему изобретению;
 контактирование органа *ex vivo* с консервационным раствором, где консервационный раствор содержит соединение по настоящему изобретению;
 или любую их комбинацию.

- 40 В настоящем изобретении предлагается способ, который способствует выживаемости пациента, являющегося реципиентом трансплантата стволовых клеток, включающий введение соединения по настоящему изобретению пациенту, являющемуся донором стволовых клеток, перед извлечением стволовых клеток;
 введение соединения по настоящему изобретению реципиенту стволовых клеток
 45 перед проведением трансплантации стволовых клеток;
 контактирование стволовых клеток *ex vivo* (например, в подходящей культуральной среде) с соединением по настоящему изобретению;
 или любую их комбинацию.

В настоящем изобретении предлагается способ облегчения проведения операции трансплантации органа и/или повышения вероятности успешного исхода операции трансплантации органа, который включает

- 5 введение соединения по настоящему изобретению пациенту, являющемуся донором органа, перед удалением органа;
- введение соединения по настоящему изобретению реципиенту трансплантируемого органа перед проведением трансплантации органа;
- контактирование органа *ex vivo* с соединением по настоящему изобретению;
- 10 контактирование органа *ex vivo* с консервационным раствором, где консервационный раствор содержит соединение по настоящему изобретению;
- или любую их комбинацию.

В настоящем изобретении предлагается способ облегчения проведения операции трансплантации стволовых клеток и/или повышения вероятности успешного исхода операции трансплантации стволовых клеток, который включает

- 15 введение соединения по настоящему изобретению пациенту, являющемуся донором стволовых клеток, перед извлечением стволовых клеток;
- введение соединения по настоящему изобретению реципиенту стволовых клеток перед проведением трансплантации стволовых клеток;
- 20 контактирование стволовых клеток *ex vivo* (например, *in vitro* в подходящей культуральной среде, например, в процессе криоконсервирования и/или оттаивания стволовых клеток после криоконсервирования или при *ex vivo* культивировании стволовых клеток и/или манипуляции с ними), с соединением по настоящему изобретению;
- или любую их комбинацию.

- 25 Успешность проведения операции трансплантации органа и/или стволовых клеток можно оценить, например, по снижению побочных эффектов и/или симптомов, связанных с операцией трансплантации, по сокращению времени госпитализации после проведения операции трансплантации органа и/или стволовых клеток, по сокращению времени, прошедшего между трансплантацией органа и/или стволовых клеток и
- 30 восстановлением нормальных функций и процессов в организме (например, прекращение потребности в диализе, в искусственной вентиляции легких, потребности в аппарате искусственного кровообращения или в других протезах, таких как искусственные сердца и т.д.), или по увеличению вероятной продолжительности жизни после трансплантации органа и/или стволовых клеток. В определенных вариантах осуществления настоящего
- 35 изобретения успешность проведения операции трансплантации органа можно оценить, например, по увеличению жизнеспособности органа и/или его функциональной долговечности после трансплантации, по сравнению с не подвергнутым обработке органом (например, можно оценить по отсрочке в потребности последующей трансплантации и/или проведения других(ого) терапевтических(ого) вмешательств(а)).
- 40 Наличие любого из указанных признаков можно расценивать как повышение вероятности успешного проведения операции трансплантации органа и/или стволовых клеток.

В настоящем изобретении предлагается способ увеличения жизнеспособности органа в условиях *ex vivo*, который включает

- 45 введение соединения по настоящему изобретению пациенту, являющемуся донором органа, перед удалением органа;
- контактирование органа *ex vivo* с соединением по настоящему изобретению;
- контактирование органа *ex vivo* с консервационным раствором, где консервационный

раствор содержит соединение по настоящему изобретению;

или любую их комбинацию.

В настоящем изобретении предлагается способ увеличения жизнеспособности стволовых клеток в условиях *ex vivo*, который включает

5 введение соединения по настоящему изобретению пациенту, являющемуся донором стволовых клеток, перед извлечением стволовых клеток;

контактирование стволовых клеток *ex vivo* (например, *in vitro* в подходящей культуральной среде, например, в процессе криоконсервирования и/или оттаивания стволовых клеток после криоконсервирования или при *ex vivo* культивировании
10 стволовых клеток и/или манипуляции с ними, например, при размножении и/или дифференциации стволовых клеток) с соединением по настоящему изобретению; или любую их комбинацию.

В настоящем изобретении предлагается способ повышения успешности криоконсервирования и/или оттаивания стволовых клеток после криоконсервирования, который включает одну или несколько следующих стадий:

15 введение соединения по настоящему изобретению пациенту, являющемуся донором стволовых клеток, перед извлечением стволовых клеток;

контактирование стволовых клеток *ex vivo* (например, *in vitro* в подходящей культуральной среде, например, в процессе криоконсервирования и/или оттаивания
20 стволовых клеток после криоконсервирования) с соединением по настоящему изобретению.

Как правило, организм пациента в целом может перенести лишь намного более низкие уровни химиотерапии, биотерапии и радиотерапии, чем многие другие конкретные органы. В таком случае увеличенная и надежная *ex vivo* жизнеспособность органа
25 оказалась бы полезной и помимо трансплантации органа, включая возможность проведения *ex vivo* терапии. Таким образом, способы по настоящему изобретению могут применяться для того, чтобы орган можно было извлечь орган из тела и провести обработку изолированного органа, тем самым снижая риск повреждения других частей тела.

30 В настоящем изобретении предлагается орган, который перфузируют соединением по настоящему изобретению. В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения орган находится в условиях *ex vivo*. В настоящем изобретении предлагается орган, который *ex vivo* перфузируют соединением по настоящему изобретению. В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения концентрация
35 соединения по настоящему изобретению в органе составляет больше, чем 1 нМ, например, составляет от 1 нМ до 1 М, от 1 мМ до 1 М или от 10 мМ до 1 М. В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения полость органа содержит жидкость с концентрацией больше, чем 1 нМ соединения по настоящему изобретению, например, с концентрацией от 1 нМ до 1 М, от 1 мМ до 1 М или от 10
40 мМ до 1 М.

В настоящем изобретении предлагается также орган в контакте с раствором для консервирования органов и, предпочтительно, частично или полностью в него погруженный, где раствор для консервирования органов содержит соединение по настоящему изобретению. В определенных вариантах осуществления настоящего
45 изобретения раствор для консервирования органов дополнительно содержит калий, натрий, магний, кальций, фосфат, сульфат, глюкозу, цитрат, маннит, гистидин, триптофан, альфа-кетоглутаровую кислоту, лактобионат, рафинозу, аденозин, аллопуринол, глутатион, глутамат, инсулин, дексаметазон, гидроксипропилкрахмал,

бактрим, трегалозу, глюконат или их комбинации. В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения раствор для консервирования органов содержит натрий, калий, магний или их комбинации. В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения раствор для консервирования органов не содержит или практически не содержит клетки, факторы свертывания крови, ДНК и/или белки плазмы. В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения раствор для консервирования органов является стерильным. В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения раствор для консервирования органов содержит соединение по настоящему изобретению с концентрацией больше, чем 1 нМ, например, с концентрацией больше, чем 10 нМ, 100 нМ, 1 мМ, 10 мМ или 100 мМ. В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения раствор для консервирования органов представляет собой водный раствор. В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения раствор для консервирования органов включает перфторсодержащее органическое соединение.

В настоящем изобретении предлагается раствор для консервирования органов, который включает соединение по настоящему изобретению. В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения раствор для консервирования органов дополнительно содержит калий, натрий, магний, кальций, фосфат, сульфат, глюкозу, цитрат, маннит, гистидин, триптофан, альфа-кетоглутаровую кислоту, лактобионат, рафинозу, аденозин, аллопуринол, глутатион, глутамат, инсулин, дексаметазон, гидроксиэтилкрахмал, бактрим, трегалозу, глюконат или их комбинации. В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения раствор для консервирования органов содержит натрий, калий, магний или их комбинации. В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения раствор для консервирования органов не содержит или практически не содержит клетки, факторы свертывания крови, ДНК или белки плазмы. В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения раствор для консервирования органов является стерильным. В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения раствор для консервирования органов содержит соединение по настоящему изобретению с концентрацией больше, чем 1 нМ, например, с концентрацией больше, чем 10 нМ, 100 нМ, 1 мМ, 10 мМ или 100 мМ. В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения раствор для консервирования органов представляет собой водный раствор. В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения раствор для консервирования органов включает перфторированное органическое соединение.

В настоящем изобретении предлагается набор реагентов, который содержит

- а) фармацевтическую композицию (например, одну или более однократных лекарственных форм), включающую соединение по настоящему изобретению; и
- б) инструкции, касающиеся введения фармацевтической композиции пациенту, являющемуся донором органа, перед удалением органа, с целью уменьшения, предотвращения или обращения повреждений органа или повышения сохраняемости и/или выживаемости органа, и/или инструкции, касающиеся введения фармацевтической композиции пациенту, являющемуся донором стволовых клеток, перед извлечением стволовых клеток, с целью снижения и/или предотвращения повреждений и/или смерти стволовых клеток или повышения сохраняемости и/или выживаемости стволовых клеток.

В настоящем изобретении предлагается набор реагентов, который содержит

- а) фармацевтическую композицию (например, одну или более однократных лекарственных форм), включающую соединение по настоящему изобретению; и

б) инструкции, касающиеся введения фармацевтической композиции реципиенту органа перед удалением органа, с целью уменьшения, предотвращения или обращения повреждений органа или повышения сохраняемости и/или выживаемости органа, и/или инструкции, касающиеся введения фармацевтической композиции реципиенту стволовых клеток перед извлечением стволовых клеток, с целью снижения и/или предотвращения повреждений и/или смерти стволовых клеток или повышения сохраняемости и/или выживаемости стволовых клеток.

В настоящем изобретении предлагается набор реагентов, который содержит

а) фармацевтическую композицию (например, одну или более однократных лекарственных форм), включающую соединение по настоящему изобретению; и

б) инструкции, касающиеся контактирования органа с фармацевтической композицией с целью уменьшения, предотвращения или обращения повреждений органа или повышения сохраняемости и/или выживаемости органа, и/или инструкции, касающиеся контактирования стволовых клеток с целью снижения и/или предотвращения повреждений и/или смерти стволовых клеток или повышения сохраняемости и/или выживаемости стволовых клеток.

В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения набор реагентов дополнительно включает инструкции, касающиеся введения фармацевтической композиции, которая содержит соединение по настоящему изобретению, вместе со вторым лекарственным средством, таким как указанные выше лекарственные средства. В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения набор реагентов дополнительно включает вторую фармацевтическую композицию (например, в виде одной или более однократных лекарственных форм), включающую второе лекарственное средство, такое как указанные выше лекарственные средства. В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения набор реагентов дополнительно включает вторую фармацевтическую композицию (например, в виде одной или более однократных лекарственных форм), включающую второе лекарственное средство, пригодное для уменьшения, предотвращения или обращения повреждений органа или повышения сохраняемости и/или выживаемости органа. В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения набор реагентов дополнительно включает вторую фармацевтическую композицию (например, в виде одной или более однократных лекарственных форм), включающую второе лекарственное средство, пригодное для снижения или предотвращения повреждений и/или смерти стволовых клеток или повышения сохраняемости и/или выживаемости стволовых клеток.

В настоящем изобретении предлагается набор реагентов, который содержит

а) первую фармацевтическую композицию (например, одну или более однократных лекарственных форм), включающую лекарственное средство, пригодное для регулирования иммунной функции, подавления иммунного ответа, лечения аутоиммунного заболевания или аутоиммунного расстройства, или лечения заболевания, осложнения или патологического состояния, которое опосредуется активацией иммунной системы, которые указаны выше, или средство, пригодное для уменьшения, предотвращения или обращения повреждений органа или повышение сохраняемости и/или выживаемости органа, или средство, пригодное для снижения или предотвращения повреждений и/или смерти стволовых клеток или повышения сохраняемости и/или выживаемости стволовых клеток; и

б) инструкции, касающиеся введения первой фармацевтической композиции (например, одной или более однократных лекарственных форм) и второй фармацевтической

композиции (например, одной или более однократных лекарственных форм), включающей соединение по настоящему изобретению, с целью уменьшения, предотвращения или обращения повреждений органа или повышение сохраняемости и/или выживаемости органа, и/или инструкции, касающиеся введения первой

5 фармацевтической композиции (например, одной или более однократных лекарственных форм) и второй фармацевтической композиции (например, одной или более однократных лекарственных форм), включающей соединение по настоящему изобретению, с целью снижения или предотвращения повреждений и/или смерти стволовых клеток или

10 Определенные варианты настоящего изобретения касаются способа осуществления фармацевтической коммерческой деятельности путем изготовления фармацевтической композиции, содержащей соединение по настоящему изобретению, или приведенного в данном описании набора реагентов и путем предоставления поставщикам медицинских услуг прав на использование фармацевтической композиции, с целью уменьшения,

15 предотвращения или обращения повреждений органа или повышения сохраняемости и/или выживаемости органа или с целью снижения или предотвращения повреждений и/или смерти стволовых клеток или повышения сохраняемости и/или выживаемости стволовых клеток.

Определенные варианты настоящего изобретения касаются способа осуществления

20 фармацевтической коммерческой деятельности путем создания торговой сети для продажи композиции или соединения по настоящему изобретению или набора реагентов, приведенного в данном описании, и путем разработки рекомендаций для пациентов или врачей, касающихся использования композиции, с целью уменьшения, предотвращения или обращения повреждений органа или повышения сохраняемости

25 и/или выживаемости органа или с целью снижения или предотвращения повреждений и/или смерти стволовых клеток или повышения сохраняемости и/или выживаемости стволовых клеток.

Определенные варианты настоящего изобретения касаются способа осуществления фармацевтической коммерческой деятельности путем подбора подходящей композиции

30 и дозировки соединения по настоящему изобретению с целью уменьшения, предотвращения или обращения повреждений органа или повышения сохраняемости и/или выживаемости органа или с целью снижения или предотвращения повреждений и/или смерти стволовых клеток или повышения сохраняемости и/или выживаемости стволовых клеток путем установления терапевтического профиля выбранной

35 композиции с точки зрения ее эффективности и токсичности на животных и путем создания торговой сети для продажи выбранной композиции, которая имеет приемлемый терапевтический профиль. В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения способ также включает создание группы сбыта для реализации препарата на рынке для поставщиков медицинских услуг.

40 Определенные варианты настоящего изобретения касаются способа осуществления фармацевтической коммерческой деятельности путем подбора подходящей композиции и дозировки соединения по настоящему изобретению с целью уменьшения, предотвращения или обращения повреждений органа или повышения сохраняемости и/или выживаемости органа или с целью снижения или предотвращения повреждений

45 и/или смерти стволовых клеток или повышения сохраняемости и/или выживаемости стволовых клеток путем установления терапевтического профиля выбранной композиции с точки зрения ее эффективности и токсичности на животных и путем передачи третьей стороне прав на дальнейшую разработку и продажу композиции.

Определения

“Развитие кровеносных сосудов” (ангиогенез) определяют как любое расширение существующего сосудистого ложа или формирование новой сосудистой сети, которая создает благоприятные условия для перфузии тканей. Развитие кровеносных сосудов включает формирование новых сосудов за счет прорастания клеток эндотелия из существующих кровеносных сосудов или ремоделирование существующих сосудов, направленное на увеличение размера, зрелости, направления или пропускной способности сосудов для улучшения перфузии тканей кровью.

В данном описании термин “кортикостероид” относится к любому из кортикостероидных гормонов надпочечников, выделенных из коры надпочечников или полученных синтетически, а также к их производным, которые применяют для лечения воспалительных заболеваний, как указано в данном описании. Кортикостероиды включают соединения, которые имеют природное происхождение, получены синтетическим или полусинтетическим способом, и подобные соединения и которые характеризуются наличием стероидных ядер, составленных из четырех конденсированных циклов, которые можно найти, например, в структуре холестерина, дигидроксистерина, сгмастерина и ланостерола.

Термин “LASIK” в данном описании используется как аббревиатура для обозначения метода лазерного кератомилеза. Он представляет собой вид рефрактивной хирургии, при котором изменяется форма роговицы, с целью изменения ее оптической силы. Как правило, диск роговицы приподнимают в виде лоскута, а затем используют эксимерный лазер, чтобы изменить форму среднего слоя ткани роговицы, осуществляя тем самым хирургическое выравнивание. Хирургический метод LASIK можно использовать для исправления близорукости, дальнозоркости и астигматизма.

В данном описании термин “иммуносупрессивное средство” относится к агентам, которые подавляют способность организма вызывать иммунологическую реакцию в ответ на присутствие антигена/аллергена. Например, способность побороть болезнь или отторгнуть трансплантированный орган. Другим термином для указанных средств является термин “средства для предотвращения отторжения”. Они используются не только для того, чтобы проводить лечение отторжения после трансплантации, но и для лечения многих других заболеваний иммунологической этиологии, таких как болезнь Крона, ревматоидный артрит, волчанка, рассеянный склероз, псориаз и другие заболевания и расстройства, приведенные в настоящем описании.

Термин “трансплантат” в данном описании относится к части тела, органу, ткани или клеткам. Трансплантаты могут представлять собой все части или часть одного или нескольких органов, таких как печень, почка, сердце или легкое; части тела, такие как костный или скелетный матрикс; ткани, такие как кожа, кишки, эндокринные железы; или клетки-предшественники стволовых клеток различного типа.

Термин “ацил” является общепринятым в данной области техники и относится к группе, представленной общей формулой углеводородC(O)-, предпочтительно, алкилC(O)-.

Термин “ациламино” является общепринятым в данной области техники и относится к аминогруппе, замещенной ацильной группой, и может быть представленной общей формулой углеводородC(O)NH-.

Термин “ацилокси” является общепринятым в данной области техники и относится к группе, представленной общей формулой углеводородC(O)O-, предпочтительно, алкилC(O)O-.

Термин “алкокси” относится к алкильной группе, предпочтительно, к низшей

алкильной группе, к которой присоединен атом кислорода. Примеры алкоксигрупп включают метокси, этокси, пропокси, трет-бутокси и т.п.

Термин “алкоксиалкил” относится к алкильной группе, замещенной алкоксигруппой, и может быть представлен общей формулой алкил-О-алкил.

5 Термин “алкенил” в данном описании относится к алифатической группе, содержащей по меньшей мере одну двойную связь, и предполагается, что он включает как “незамещенные алкенилы”, так и “замещенные алкенилы”, при этом последний термин относится к алкенильным фрагментам, имеющим замены атома водорода при одном или нескольких атомах углерода алкенильной группы. Подобные заместители могут
10 находиться у одного или нескольких атомов углерода, которые включены или не включены в одну или более двойных связей. Кроме того, подобные заместители включают все заместители, которые предполагаются для алкильных групп, как указано ниже, за исключением тех случаев, когда замещение невозможно с точки зрения стабильности молекулы. Например, предполагается замещение алкенильной группы
15 одной или несколькими алкильными, карбоциклическими, гетероциклическими или гетероарильными группами.

Термин “алкил” относится к радикалу насыщенных алифатических групп, включая алкильные группы с прямой цепью, алкильные группы с разветвленной цепью, циклоалкильные (алициклические) группы, алкилзамещенные циклоалкильные группы
20 и циклоалкилзамещенные алкильные группы. В предпочтительных вариантах осуществления настоящего изобретения алкил с прямой или разветвленной цепью содержит в своем скелете 30 или меньше атомов углерода (например, C₁-C₃₀ для нормальных цепей, C₃-C₃₀ для разветвленных цепей) и, более предпочтительно, 20 или
25 меньше атомов углерода. Аналогично, предпочтительные циклоалкилы имеют в своей кольцевой структуре от 3-10 атомов углерода и, более предпочтительно, имеют 5, 6 или 7 атомов углерода в циклической структуре.

Кроме того, следует понимать, что термин “алкил” (или “низший алкил”) в данном описании, примерах и формуле настоящего изобретения включает как “незамещенные алкилы”, так и “замещенные алкилы”, при этом последний термин относится к
30 алкильным фрагментам, в которых заместители замещают атом водорода у одного или нескольких атомов углерода в скелетной цепи углеводорода. Подобные заместители, если не указано иное, могут включать, например, атом галоген, гидроксил, карбонил (такой как карбоксил, алкоксикарбонил, формил или ацил), тиокарбонил (такой как
35 сложный тиоэфир, тиоацетат, или тиоформиат), алкоксильный, фосфорильный, фосфатный, фосфонатный, фосфинатный, аминок, амидо, амидиновый, иминовый, циано, нитро, азидо, сульфгидрильный, алкилтио, сульфатный, сульфонатный, сульфоамидный, сульфоамидо, сульфонильный, гетероциклический, арильный, алкильный, ароматический или гетероароматический фрагмент. Специалистам должно быть понятно, что фрагменты, которые являются заместителями в углеводородной цепи, сами, если
40 необходимо, могут быть замещены. Например, заместители в замещенном алкиле могут включать замещенные и незамещенные формы аминок, азидо, имино, амидо, фосфорильной (включая фосфонатную и фосфинатную), сульфонильной (включая сульфатную, сульфоамидо, сульфоамидную и сульфонатную) и силильной группы, а также простые эфиры, алкилтио, карбонилы (включая кетоны, альдегиды,
45 карбоксилаты и сложные эфиры), -CF₃, -CN и т.п. Примеры замещенных алкилов приведены ниже. Циклоалкилы могут быть дополнительно замещены алкилами, алкенилами, алкокси группами, алкилтио группами, аминок алкилами,

карбонилзамещенными алкилами, $-\text{CF}_3$, $-\text{CN}$ и т.п.

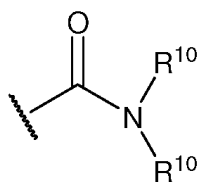
Следует понимать, что термин “ C_{x-y} ”, когда его используют в сочетании с химическим фрагментом, таким как ацил, ацилокси, алкил, алкенил, алкинил или алкокси, включает группы, которые содержат в цепи от x до y атомов углерода. Например, термин “ C_{x-y} алкил” относится к замещенным или незамещенным насыщенным углеводородным группам, включая алкильные группы с нормальной цепью и алкильные группы с разветвленной цепью, которые содержат в цепи от x до y атомов углерода, включая галогензамещенные алкильные группы, такие как трифторметил и 2,2,2-трифторэтил и т.д. C_0 алкил обозначает атом водорода, если группа занимает концевое положение, и простую связь, если она находится внутри цепи. Термины “ C_{2-y} алкенил” и “ C_{2-y} алкинил” относятся к замещенным или незамещенным ненасыщенным алифатическим группам, которые являются аналогами по длине и возможному замещению приведенных выше алкилов, но содержат по меньшей мере одну двойную или тройную связь, соответственно.

Термин “алкиламино” в данном описании относится к аминогруппе, замещенной по меньшей мере одной алкильной группой.

Термин “алкилтио” в данном описании относится к тиольной группе, замещенной алкильной группой, и она может быть представлена общей формулой алкилS-.

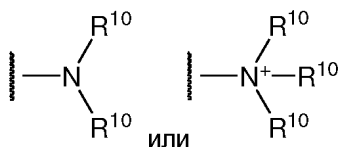
Термин “алкинил” в данном описании относится к алифатической группе, содержащей по меньшей мере одну тройную связь, и предполагается, что он включает как “незамещенные алкинилы”, так и “замещенные алкинилы”, при этом последний термин относится к алкинильным фрагментам, в которых заместители заменяют атом водорода у одного или нескольких атомов углерода алкинильной группы. Подобные заместители могут находиться у одного или нескольких атомов углерода, которые входят или не входят в одну или большее количество тройных связей. Кроме того, подобные заместители включают все заместители, рассмотренные для алкильных групп, как указано выше, кроме тех случаев, когда не обеспечивается необходимая стабильность молекулы. Например, заместителем в алкинильной группе может быть одна или несколько алкильных, карбоксильных, арильных, гетероциклических или гетероарильных групп.

Термин “амид” в данном описании относится к группе



где каждый R^{10} независимо обозначает атом водорода или углеводородную группу или две группы R^{10} вместе с атомом N, к которому они присоединены, замыкают гетероцикл, содержащий от 4 до 8 атомов в циклической структуре.

Термины “амин” и “амино” являются общепринятыми в данной области техники и относятся как к незамещенным, так и замещенным аминам и их солям, в частности, к фрагментам, которые могут быть представлены формулами



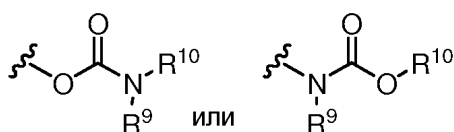
где каждый R^{10} независимо обозначает атом водорода или углеводородную группу или две группы R^{10} вместе с атомом N, к которому они присоединены, замыкают гетероцикл, содержащий от 4 до 8 атомов в кольцевой структуре.

Термин “аминоалкил” в данном описании относится к алкильной группе, замещенной аминогруппой.

Термин “аралкил” в данном описании относится к алкильной группе, замещенной арильной группой.

Термин “арил” в данном описании включает замещенные или незамещенные моноциклические ароматические группы, в которых каждым атомом в цикле является атом углерода. Предпочтительно, цикл представляет собой 5-7-членное ядро, более предпочтительно, 6-членное ядро. Термин “арил” также включает многоядерные циклические системы, имеющие два или больше циклов, в которых два или больше атомов углерода являются общими для двух соседних цикла, где по меньшей мере одно из ядер является ароматическим, например, другие циклы могут представлять собой циклоалкилы, циклоалкенилы, циклоалкинилы, арилы, гетероарилы и/или гетероциклы. Арильные группы включают бензол, нафталин, фенантрен, фенол, анилин и т.п.

Термин “карбамат” является общепринятым в данной области техники и относится к группам



где R^9 и R^{10} независимо обозначают атом водорода или углеводородную группу, такую как алкильная группа, или R^9 и R^{10} вместе с находящимся(ися) между ними атомом(ами) замыкают гетероцикл, содержащий от 4 до 8 атомов в циклической структуре.

Термины “карбоцикл”, “карбоциклильный” или “карбоциклический” в данном описании относятся к неароматическим насыщенным или ненасыщенным циклам, в которых каждым атомом в цикле является атом углерода. Карбоцикл, предпочтительно, содержит от 3 до 10 атомов углерода, более предпочтительно, содержит от 5 до 7 атомов углерода.

Термин “карбоциклилалкил” в данном описании относится к алкильной группе, замещенной карбоциклической группой.

Термин “карбонат” является общепринятым в данной области техники и относится к группе $-\text{OCO}_2\text{R}^{10}$, где R^{10} обозначает углеводородную группу.

Термин “карбокси” в данном описании относится к группе, представленной формулой $-\text{CO}_2\text{H}$.

Термин “сложный эфир” в данном описании относится к группе $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{10}$, где R^{10} обозначает углеводородную группу.

Термин “простой эфир” в данном описании относится к углеводородной группе,

соединенной атомом кислорода с другой углеводородной группой. Таким образом, эфирным заместителем углеводородной группы может быть углеводород-О-. Простые эфиры могут быть как симметричными, так и несимметричными. Примеры простых эфиров включают, однако этим не ограничиваясь, гетероцикл-О-гетероцикл и арил-О-гетероцикл. Эфиры включают “алкоксиалкильные” группы, которые могут быть

представлены общей формулой алкил-О-алкил.

Термин “галоген” в данном описании означает атом галогена и включает атомы хлора, фтора, брома и йода.

Термины “гетаралкил” и “гетероаралкил” в данном описании относятся к алкильной группе, замещенной гетарильной группой.

Термин “гетероалкил” в данном описании относится к насыщенной или ненасыщенной цепи атомов углерода и по меньшей мере одного гетероатома, в которой нет двух соседних гетероатомов.

Термины “гетероарил” и “гетарил” включают замещенные или незамещенные ароматические одноядерные кольцевые структуры, предпочтительно, 5-7-членные циклы, более предпочтительно, 5-6-членные циклы, циклические структуры которых включают по меньшей мере один гетероатом, предпочтительно, включают от одного до четырех гетероатомов, еще более предпочтительно, один или два гетероатома.

Термины “гетероарил” и “гетарил” также включают многоядерные циклические системы, имеющие два или больше циклов, в которых два или больше атомов углерода являются общими для двух соседних колец, при этом по меньшей мере один из циклов является гетероароматическим, например, другими циклами могут быть циклоалкилы, циклоалкенилы, циклоалкинилы, арилы, гетероарилы и/или гетероциклы.

Гетероарильные группы включают, например, пиррол, фуран, тиофен, имидазол, оксазол, тиазол, пиразол, пиридин, пиразин, пиридазин и пиримидин и т.п.

Термин “гетероатом” в данном описании означает атом любого элемента, отличного от атома углерода или атома водорода. Предпочтительными гетероатомами являются атом азота, атом кислорода или атом серы.

Термины “гетероциклильный”, “гетероциклил” и “гетероциклический” относятся к замещенным или незамещенным неароматическим циклическим структурам, предпочтительно 3-10-членным циклам, более предпочтительно, 3-7-членным циклам, циклические структуры которых включают по меньшей мере один гетероатом, предпочтительно, включают от одного до четырех гетероатомов, более предпочтительно, один или два гетероатома. Термины “гетероциклильный” и “гетероциклический” также включают многоядерные циклические системы, имеющие два или больше циклов, в которых два или больше атомов углерода являются общими для двух соседних циклов, при этом по меньшей мере один из циклов является гетероциклическим, например, другими циклами могут быть циклоалкилы, циклоалкенилы, циклоалкинилы, арилы, гетероарилы и/или гетероциклы.

Гетероциклические группы включают, например, пиперидин, пиперазин, пирролидин, морфолин, лактоны, лактамы и т.п.

Термин “гетероциклилалкил” в данном описании относится к алкильной группе, замещенной гетероциклической группой.

Термин “углеводородный радикал” в данном описании относится к группе, присоединенной через атом углерода, который не имеет заместителей =O или =S и обычно имеет по меньшей мере одну связь углерод-водород и скелет, составленный в основном из атомов углерода, однако необязательно может включать гетероатомы. Так, в данном описании углеводородными радикалами считаются такие группы как

метил, этоксиэтил, 2-пиридил и трифторметил, а такие заместители как ацетил (у которого есть заместитель =O при участвующем в образовании связи атоме углерода) и этокси (который связан через атом кислорода, а не через атом углерода) не считаются углеводородными радикалами. Углеводородные радикалы включают, однако этим не ограничиваясь, арил, гетероарил, карбоцикл, гетероцикл, алкил, алкенил, алкинил и их комбинации.

Термин “гидроксиалкил” в данном описании относится к алкильной группе, замещенной гидроксигруппой.

Термин “низший”, когда его используют в сочетании с химическим фрагментом, таким как ацил, ацилокси, алкил, алкенил, алкинил или алкокси означает, что он включает группы, где в заместителе, содержится десять или меньше атомов, отличных от атома водорода, преимущественно, шесть или меньше атомов. “Низший алкил”, например, относится к алкильной группе, которая содержит десять или меньше атомов углерода, предпочтительно, шесть или меньше атомов углерода. В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения ацильные, ацилокси, алкильные, алкенильные, алкинильные или алкоксизаместители, приведенные в данном описании, представляют собой, соответственно, низший ацил, низший ацилокси, низший алкил, низший алкенил, низший алкинил или низший алкокси, независимо от того, появляются они индивидуально или в комбинации с другими заместителями, такими как в указанных гидроксиалкиле и аралкиле (в этом случае, например, атомы в арильной группе не учитывают при подсчете атомов углерода в алкильном заместителе).

Термины “полициклильный”, “полицикл” и “полициклический” относятся к двум или большему количеству циклов (в частности, циклоалкилам, циклоалкенилам, циклоалкинилам, арилам, гетероарилам и/или гетероциклам), в которых два или несколько атомов являются общими для двух соседних циклов, например, циклы являются “конденсированными циклами”. Каждое из ядер полицикла может быть замещено или незамещено. В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения каждое ядро полицикла содержит от 3 до 10 атомов в цикле, предпочтительно, от 5 до 7 атомов.

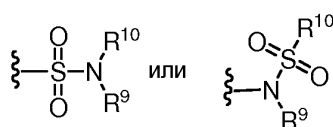
Термин “силильная группа” относится к кремнийорганическому фрагменту, который включает три присоединенных к нему углеводородных фрагмента.

Термин “замещенный” относится к фрагментам, имеющим заместители, которые заменяют атом водорода у одного или более атомов углерода в скелете. Следует понимать, что “замещение” или “замещенный”, безусловно, подразумевает, что подобное замещение соответствует разрешенной валентности замещенного атома и заместителя и что замещение приводит к образованию стабильного соединения, например, соединения, которое не претерпевает спонтанного превращения путем перегруппировки, циклизации, элиминирования и т.д. Предполагается, что в данном описании термин “замещенный” включает все разрешенные в органических соединениях заместители. В широком аспекте допустимые заместители включают алициклические и циклические, разветвленные и неразветвленные, карбоциклические и гетероциклические, ароматические и неароматические заместители в органических соединениях. Разрешенные заместители могут присутствовать в единственном числе или в большем количестве, а также могут быть одинаковыми или различными для соответствующих органических соединений. В настоящем изобретении гетероатомы, такие как атом азота, могут иметь водородные заместители и/или любые разрешенные в органических соединениях заместители, приведенные в данном описании, которые удовлетворяют валентности гетероатомов. Заместители могут включать любые заместители,

приведенные в данном описании, например, атом галогена, гидроксил, карбонил (такой как карбоксильная группа, алкоксикарбонил, формил или ацил), тиокарбонил (такой как тиоэфир, тиоацетат или тиоформиат), алкоксильную группу, фосфорил, фосфат, фосфонат, фосфинат, amino, амидо, амидин, имин, циано, нитро, азидо, сульфгидрильный, алкилтио, сульфатный, сульфонатный, сульфоамидный, сульфонамидный, сульфонильный, гетероциклический, ароматический или гетероароматический фрагмент. Специалистам должно быть понятно, что фрагменты, являющиеся заместителями в углеводородной цепи, в свою очередь, если необходимо, могут быть замещены. Если специально не указано “незамещенный”, то следует понимать, что ссылки на химические фрагменты в данном описании включает замещенные варианты. Например, ссылка на “арильную” группу или фрагмент, безусловно, включает как замещенные, так и незамещенные варианты.

Термин “сульфат” является общепринятым в данной области техники и относится к группе $-\text{OSO}_3\text{H}$ или ее фармацевтически приемлемой соли.

Термин “сульфонамид” является общепринятым в данной области техники и относится к группам, представленным формулами



где R^9 и R^{10} независимо обозначают атом водорода или углеводородную группу, такую как алкил, или R^9 и R^{10} вместе с находящимся(ися) между ними атомом(ами) замыкают гетероцикл, содержащий от 4 до 8 атомов в кольцевой структуре.

Термин “сульфоксид” является общепринятым в данной области техники и относится к группе $-\text{S}(\text{O})-\text{R}^{10}$, где R^{10} обозначает углеводородную группу.

Термин “сульфонат” является общепринятым в данной области техники и относится к группе SO_3H или ее фармацевтически приемлемой соли.

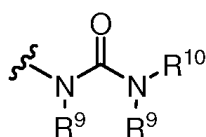
Термин “сульфон” является общепринятым в данной области техники и относится к группе $-\text{S}(\text{O})_2-\text{R}^{10}$, где R^{10} обозначает углеводородную группу.

Термин “тиоалкил” в данном описании относится к алкильной группе, замещенной тиольной группой.

Термин “сложный тиоэфир” в данном описании относится к группе $-\text{C}(\text{O})\text{SR}^{10}$ или $-\text{SC}(\text{O})\text{R}^{10}$, где R^{10} обозначает углеводородную группу.

Термин “простой тиоэфир” в данном описании эквивалентен простому эфиру, в котором атом кислорода заменен атомом серы.

Термин “карбамид” является общепринятым в данной области техники и может быть представлен общей формулой



где R^9 и R^{10} независимо обозначают атом водорода или углеводородную группу, такую как алкил, или R^9 и R^{10} вместе с находящимся(ися) между ними атомом(ами) замыкают гетероцикл, содержащий от 4 до 8 атомов в кольцевой структуре.

“Защитная группа” относится к группе атомов, которые в том случае, когда они присоединены к реакционноспособной функциональной группе в молекуле, маскируют, снижают реакционную способность или препятствуют реакционной способности функциональной группы. Как правило, защитная группа, если необходимо, может быть селективно удалена в процессе синтеза. Примеры защитных групп можно найти в Greene and Wuts, *Protective Groups in Organic Chemistry*, 3rd Ed., 1999, John Wiley & Sons, NY and Harrison et al., *Compendium of Synthetic Organic Methods*, Vols. 1-8, 1971-1996, John Wiley & Sons, NY. Примеры азотозащитных групп включают, однако этим не ограничиваясь, формильную, ацетильную, трифторацетильную, бензильную, бензилоксикарбонильную (“CBZ”), трет-бутоксикарбонильную (“Boc”), триметилсилильную (“TMS”), 2-триметилсилилэтансульфонильную (“TES”), тритильную и замещенную тритильную группы, аллилоксикарбонил, 9-флуоренилметилоксикарбонил (“Fmoc”), нитровератрилоксикарбонил (“Nvoc”) и т.п. Примеры гидроксизащитных групп включают, однако этим не ограничиваясь, такие группы, где гидроксильная группа либо ацилирована (этерифицирована), либо алкилирована, такие как бензильные и тритильные эфиры, а также алкильные эфиры, тетрагидропиранильные эфиры, триалкилсилильные эфиры (например, группы TMS или TIPS), гликолевые эфиры, такие как этиленгликоль и производные соединения пропиленгликоля, и аллильные эфиры.

Термин “поставщики медицинских услуг” относится к людям и организациям, которые предоставляют медицинские услуги отдельному человеку, сообществу людей и т.п. Примеры поставщиков медицинских услуг включают врачей, интернаты для престарелых, оказывающие непрерывную медицинскую помощь, медицинские учреждения, обеспечивающие полный уход за пожилыми людьми или инвалидами, учреждения по уходу за больными после острой фазы заболевания, клиники, клиники широкого профиля, самостоятельные амбулаторные центры, агентства медицинского обслуживания на дому и организации медицинского обеспечения.

Термин “лечение” относится к предотвращению возникновения заболевания, расстройства или состояния в клетке, ткани, организме, животном или человеке, который может быть предрасположен к заболеванию, расстройству и/или состоянию, причем наличие подобного заболевания, расстройства или состояния может быть еще не диагностировано; к стабилизации заболевания, расстройства или состояния, т.е. к остановке его развития; и к устранению одного или нескольких симптомов заболевания, расстройства или состояния, т.е. к способности вызывать регрессию заболевания, расстройства и/или состояния.

В данном описании терапевтическое средство, которое “предотвращает” расстройство или заболевание, относится к соединению, которое, в статистической пробе, снижает возникновение расстройства или заболевания у получающей лечение указанной статистической пробы, по сравнению с не получающей лечение статистической пробой, или задерживает начало или снижает тяжесть одного или нескольких симптомов расстройства или заболевания по сравнению с получавшим лечение эталонным образцом.

В данном описании “комплексное заболевание с воспалительным компонентом” означает заболевание, при котором начальная патология/дисфункция в конкретной ткани или органе, являющемся жизненно необходимым для биологических функции организма индивидуума, приводит к вторичному системному метаболическому расстройству и/или стрессу в ткани, которые вызывают активацию иммунной системы или приводят к дальнейшему усилению активации иммунной системы, что ведет к дисфункции нескольких органов, жизненно необходимых для поддержания гомеостаза

организма.

Фармацевтические композиции

Композиции и способы по настоящему изобретения могут применяться для лечения нуждающегося в этом индивидуума. В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения индивидуумом является млекопитающее, такое как человек, или отличное от человека млекопитающее. Когда их вводят животному, такому как человек, композицию или соединение предпочтительно вводят в виде фармацевтической композиции, которая включает, например, соединение по настоящему изобретению и фармацевтически приемлемый носитель. Фармацевтически приемлемые носители хорошо известны из области техники и включают, например, водные растворы, такие как вода или забуференный физиологический раствор, или другие растворители или носители, такие как гликоли, глицерин, масла, такие как оливковое масло, или пригодные для инъекций органические сложные эфиры. В предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения, когда подобные фармацевтические композиции предназначены для введения человеку, водный раствор является апирогенным или практически апирогенным. Инертные наполнители могут быть выбраны, например, с целью осуществления отсроченного высвобождения агента или с целью селективного нацеливания на одну или несколько клеток, тканей или органов. Фармацевтическая композиция может быть в виде стандартной лекарственной формы, такой как таблетка, капсула (включая мелкую капсулу и желатиновую капсулу), гранула, порошок, сироп, суппозиторий, инъекция и т.п. Композиция может также содержаться в системе доставки через кожу, в частности в наносимом на кожу пластыре. Композиция может также содержаться в растворе для местного применения, таком как глазные капли.

Фармацевтически приемлемый носитель может содержать физиологически приемлемое средство, действие которого направлено на стабилизацию или увеличение абсорбции соединения, такого как соединение по настоящему изобретению. Подобные физиологически приемлемые средства включают, например, углеводы, такие как глюкоза, сахароза или декстраны, антиоксиданты, такие как аскорбиновая кислота или глутатион, хелатирующие агенты, низкомолекулярные белки или другие стабилизаторы или инертные наполнители. Выбор фармацевтически приемлемого носителя, включая физиологически приемлемое средство, зависит, например, от пути введения композиции. Фармацевтическая композиция (препарат) также может быть липосомой или другой полимерной матрицей, которая способна включать, например, соединение по настоящему изобретению. Например, липосомы, которые включают фосфолипиды или другие липиды, являются нетоксичными, физиологически приемлемыми и участвующими в обмене веществ носителями, которые относительно просто приготовить и применять.

Выражение “фармацевтически приемлемый” используют в данном описании для обозначения таких соединений, веществ, композиций и/или лекарственных форм, которые в соответствии с заключением врача, сделанным после осмотра пациента, пригодны для использования в контакте с тканями людей и животных, не оказывая при этом чрезмерной токсичности и не вызывая раздражения, аллергической реакции или другой проблемы или осложнения, и соразмерны с приемлемым отношением польза/риск.

Выражение “фармацевтически приемлемый носитель” в данном описании означает фармацевтически приемлемое вещество, композицию или среду для лекарства, такую как жидкий или твердый наполнитель, растворитель, инертный наполнитель, растворитель или инкапсулирующее вещество. Каждый носитель должен быть

“приемлемым” в том смысле, что он совместим с другими ингредиентами композиции и не оказывает вредного воздействия на пациента. Некоторые примеры веществ, которые могут служить фармацевтически приемлемыми носителями, включают (1) сахара, такие как лактоза, глюкоза и сахароза; (2) крахмалы, такие как кукурузный крахмал и 5 картофельный крахмал; (3) целлюлозу и ее производные, такие как натриевая соль карбоксиметилцеллюлозы, этилцеллюлоза и ацетат целлюлозы; (4) порошок трагаканта; (5) солод; (6) желатин; (7) тальк; (8) инертные наполнители, такие как масло какао и воск для суппозиториев; (9) масла, такие как арахисовое масло, хлопковое масло, сафлоровое масло, кунжутное масло, оливковое масло, кукурузное масло и соевое 10 масло; (10) гликоли, такие как пропиленгликоль; (11) многоатомные спирты, такие как глицерин, сорбит, маннит и полиэтиленгликоль; (12) сложные эфиры, такие как этилолеат и этиллаурат; (13) агар; (14) буферные средства, такие как гидроксид магния и гидроксид алюминия; (15) альгиновую кислоту; (16) апирогенную воду; (17) изотонический физиологический раствор; (18) раствор Рингера; (19) этиловый спирт; (20) фосфатные 15 буферные растворы; и (21) другие нетоксичные совместимые вещества, используемые в фармацевтических составах.

Фармацевтическая композиция (препарат) может вводиться пациенту любым из способов, включая, например, пероральный путь (например, с помощью приспособлений для вливания лекарства в виде водных или неводных растворов или суспензий, таблеток, 20 капсул (включая мелкие капсулы и желатиновые капсулы), болюсы, порошки, гранулы, пасты для нанесения на язык); абсорбцию через слизистые оболочки рта (например, сублингвально); анальный, ректальный или вагинальный путь (например, в виде вагинального суппозитория, крема или пенки); парентеральный путь (включая внутримышечный, внутривенный, подкожный или внутриоболочечный путь введения, 25 например, в виде стерильного раствора или суспензии); назальный путь; интраперитонеальный путь; подкожный путь; чрескожный путь (например, в виде пластыря на кожу); и местное нанесение (например, в виде крема, мази или спрея, который наносят на кожу, или в виде глазных капель). Из соединения можно также приготовить состав для ингаляции. В определенных вариантах осуществления 30 настоящего изобретения соединение можно просто растворить или суспендировать в стерильной воде. Подробности соответствующих путей введения и композиций, пригодных для подобного введения, можно найти, например, в патентах США № 6110973, 5763493, 5731000, 5541231, 5427798, 5358970 и 4172896, а также указанных там патентах.

Композиции удобно готовить в виде стандартной лекарственной формы, и их можно приготовить любыми хорошо известными фармацевтическими способами. Количество 35 активного ингредиента, который можно объединять с веществом носителя для приготовления стандартной лекарственной формы, меняется в зависимости от пациента, лечения которого проводят, и конкретного способа введения. Количество активного 40 ингредиента, который можно объединять с веществом носителя для приготовления стандартной лекарственной формы, обычно представляет собой такое количество, которое оказывает терапевтическое действие. В общем случае, исходя из ста процентов, это количество составляет от приблизительно 1% до приблизительно девяноста девяти 45 процентов активного ингредиента, предпочтительно, от приблизительно 5 процентов до приблизительно 70 процентов, наиболее предпочтительно, от приблизительно 10 процентов до приблизительно 30 процентов.

Способы получения указанных композиций включают стадию объединения активного соединения, такого как соединение по настоящему изобретению, с носителем и

необязательно с одним или более вспомогательными ингредиентами. В общем случае композиции готовят путем однородного и тщательного смешивания соединения по настоящему изобретению с жидкими носителями или с тщательно измельченными твердыми носителями, или с обоими типами носителей, а затем, если необходимо,

5 продукту придают нужную форму.

Композиции по настоящему изобретению, пригодные для перорального назначения, могут быть в форме капсул (включая мелкие капсулы и желатиновые капсулы), саше, пилюль, таблеток, лепешек (в которых используют ароматизированную основу, обычно сахарозу и камедь или трагакант), порошков, гранул или как растворов или суспензий

10 в водной или неводной жидкости, или в виде эмульсии типа масло-в-воде или вода-в-масле, или в виде эликсира или сиропа, или в виде пастилок (в которых используют инертную основу, такую как желатин и глицерин, или сахарозу и аравийскую камедь) и/или в виде жидкости для полоскания рта, и каждая из указанных композиций содержит определенное количество соединения по настоящему изобретению в виде активного

15 ингредиента. Композиции или соединения могут также назначаться в виде болюса, лекарственной каши и пасты.

Для приготовления твердых дозировочных форм для перорального приема (включая мелкие капсулы и желатиновые капсулы), таблетки, пилюли, драже, порошки, гранулы и т.п.) активный ингредиент смешивают с одним или более фармацевтически

20 приемлемыми носителями, такими как цитрат натрия или дикальций фосфат и/или любым из следующих соединений: (1) наполнители или сухие разбавители, такие как крахмалы, лактоза, сахароза, глюкоза, маннит и/или кремневая кислота; (2) связующие, такие как, например, карбоксиметилцеллюлоза, альгинаты, желатин, поливинилпирролидон, сахароза и/или аравийская камедь; (3) увлажнители, такие как

25 глицерин; (4) разрыхлители, такие как агар-агар, карбонат кальция, картофельный крахмал или крахмал тапиоки, альгиновая кислота, некоторые силикаты и карбонат натрия; (5) замедляющие растворение добавки, такие как парафин; (6) ускорители абсорбции, такие как четвертичные аммониевые основания; (7) смачивающие вещества, такие как, например, цетиловый спирт и моностеарат глицерина; (8) абсорбенты, такие

30 как каолин и бентонитовая глина; (9) лубриканты, такие как тальк, стеарат кальция, стеарат магния, твердые полиэтиленгликоли, лаурилсульфат натрия и их смеси; и (10) красители. В случае капсул (включая мелкие капсулы и желатиновые капсулы), таблеток и пилюль фармацевтические композиции могут также содержать буферные агенты. Твердые композиции подобного типа можно также применять в виде наполнителя в мягких и

35 твердых наполненных желатиновых капсулах с использованием таких инертных наполнителей как лактоза или молочные сахара, а также высокомолекулярные полиэтиленгликоли и т.п.

Таблетки можно приготовить прессованием или формованием, необязательно с одним или более вспомогательными ингредиентами. Прессованные таблетки можно

40 приготовить, используя связующее (например, желатин или гидроксиметилцеллюлозу), лубрикант, инертный разбавитель, консервант, разрыхлитель (например, натрий-крахмалгликолят или поперечносшитую натрий-карбоксиметилцеллюлозу), поверхностно-активное вещество или диспергирующий агент. Формованные таблетки можно приготовить путем формования в соответствующем устройстве смеси

45 порошкообразного соединения, увлажненного жидким инертным разбавителем.

Таблетки и другие твердые дозировочные формы фармацевтических композиций, таких как драже, капсулы (включая мелкие капсулы и желатиновые капсулы), пилюли и гранулы, необязательно могут иметь насечки или на них могут быть нанесены

покрытия и оболочки, такие как энтеросолюбильные покрытия и другие покрытия, хорошо известные из области приготовления фармацевтических композиций. Из них можно также приготовить составы таким образом, чтобы обеспечить замедленное или контролируемое высвобождение активного ингредиента, используя, например, гидроксипропилметилцеллюлозу в различных пропорциях с тем, чтобы получить требуемый профиль высвобождения, другие полимерные матрицы, липосомы и/или микросферы. Их можно стерилизовать, например, путем фильтрации через задерживающий бактерии фильтр или путем включения стерилизующих средств в форме стерильных твердых композиций, которые можно растворить в стерильной воде или некоторой другой стерильной среде для инъекций непосредственно перед использованием. Указанные композиции необязательно могут также содержать рентгеноконтрастные компоненты и могут представлять собой такие композиции, что они высвобождают активный(е) ингредиент(ы) лишь, или преимущественно, в определенной части желудочно-кишечного тракта, необязательно, путем пролонгированного высвобождения. Примеры веществ, которые могут входить в состав композиции, включают полимерные вещества и воски. Активный ингредиент может также быть в микроинкапсулированной форме, если необходимо, вместе с одним или несколькими вышеуказанными инертными наполнителями.

Жидкие дозировочные формы, пригодные для перорального приема, включают фармацевтически приемлемые эмульсии, микроэмульсии, растворы, суспензии, сиропы и эликсиры. Помимо активного ингредиента, жидкие дозировочные формы могут содержать инертные разбавители, обычно используемые в данной области техники, такие, например, как вода или другие растворители, солюбилизаторы и эмульгаторы, такие как этиловый спирт, изопропиловый спирт, этилкарбонат, этилацетат, бензиловый спирт, бензилбензоат, пропиленгликоль, 1,3-бутиленгликоль, масла (в частности хлопковое, арахисовое масло, кукурузное, масло из зародышей пшеницы, оливковое, касторовое и кунжутное масла), глицерин, тетрагидрофуриловый спирт, полиэтиленгликоли и сложные эфиры сорбитана с жирными кислотами и их смеси.

Помимо инертных разбавителей, пероральные композиции могут также включать вспомогательные средства, такие как смачивающие агенты, эмульгаторы и суспендирующие агенты, подсластители, ароматизаторы, пигменты, отдушка и консерванты.

Помимо активных соединений, суспензии могут содержать суспендирующие средства, такие как, например, этоксилированные изостериаловые спирты, полиоксиэтилированный сорбит и сложные эфиры сорбитана, микрокристаллическая целлюлоза, метагидроксид алюминия, бентонит, агар-агар и трагакант и их смеси.

Составы фармацевтических композиций для ректального, вагинального или уретрального введения могут представлять собой суппозитории, которые можно приготовить, смешивая одно или более активных соединений с одним или более подходящими не раздражающими инертными наполнителями или носителями, например, с маслом какао, полиэтиленгликолем, суппозиторным воском или салицилатом, которые представляют собой твердые вещества при комнатной температуре, но превращаются в жидкость при температуре тела, а потому плавятся в прямой кишке или влагалищной полости и высвобождают активное соединение.

Составы фармацевтических композиций для введения через рот могут представлять собой жидкости для полоскания рта, или спрей для рта, или мазь для рта.

В качестве альтернативы или дополнительно могут быть приготовлены композиции для введения через катетер, стент, провод или другое внутрисветное устройство.

Доставка с помощью подобного устройства может быть особенно полезной для доставки в мочевого пузырь, уретру, мочеточник, прямую кишку или кишечник.

Составы, пригодные для вагинального введения, также включают вагинальные суппозитории, тампоны, кремы, гели, пасты, пенки или составы спреев, содержащие такие носители, которые, как известно из области техники, пригодны для подобного применения.

Дозировочные формы для местного или чрескожного введения включают порошки, спреи, мази, пасты, кремы, лосьоны, гели, растворы, пластыри и препараты для ингаляции. Активное соединение может быть смешано в стерильных условиях с фармацевтически приемлемым носителем и с любыми консервантами, буферными добавками или газами-вытеснителями, которые могут понадобиться.

Мази, пасты, кремы и гели могут содержать в дополнение к активному соединению инертные наполнители, такие как животные и твердые растительные жиры, масла, воски, парафины, крахмал, трагакант, производные целлюлозы, полиэтиленгликоли, кремнийорганические соединения, бентониты, кремневую кислоту, тальк и оксид цинка или их смеси.

Порошки и спреи могут содержать в дополнение к активному соединению инертные наполнители, такие как лактоза, тальк, кремневая кислота, гидроксид алюминия, силикаты кальция и полиамидный порошок или смеси указанных веществ. Спреи могут дополнительно содержать обычные газы-распылители, такие как хлорфторуглероды и летучие незамещенные углеводороды, такие как бутан и пропан.

У трансдермальных пластырей есть дополнительное преимущество, заключающееся в том, что они обеспечивают контролируемое высвобождение в организм пациента соединения по настоящему изобретению. Подобные дозировочные формы могут быть приготовлены путем растворения или диспергирования активного соединения в соответствующей среде. Для увеличения потока соединений через кожу могут использоваться усилители абсорбции. Скорость подобного потока можно контролировать либо путем использования управляющей мембраны, либо путем диспергирования соединения в полимерной матрице или геле.

Предполагается, что офтальмологические композиции, глазные мази, порошки, растворы и т.п. также входят в объем настоящего изобретения. Примеры офтальмологических композиций приведены в заявках на патент США № 2005/0080056, 2005/0059744, 2005/0031697 и 2005/004074 и патенте США № 6583124, содержание которых включено в настоящее описание посредством ссылки. Если необходимо, жидкие офтальмологические композиции имеют свойства, подобные свойствам слезных жидкостей, внутриглазной жидкости или стекловидного тела или совместимы с подобными жидкостями. Предпочтительным путем введения является местное нанесение (например, локальное введение, такое как использование глазных капель, или введение через имплантат).

Выражения “парентеральное введение” или “введенный парентерально” в данном описании означает способ введения, отличный от энтерального или местного введения, который осуществляют путем инъекции, и включающий, без ограничений, внутривенную, внутримышечную, внутриартериальную, внутриоболочечную, интракапсулярную, внутриглазничную, внутрисердечную, интрадермальную, интраперитонеальную, транстрахеальную, подкожную, внутрикожную, внутрисуставную, подкапсулярную, субарахноидальную, внутриспинную и надчревную инъекцию и вливание.

Фармацевтические композиции, пригодные для парентерального введения, включают одно или более активных соединений в комбинации с одним или более фармацевтически

приемлемыми стерильными изотоническими водными или неводными растворами, дисперсиями, суспензиями или эмульсиями, или представляют собой стерильные порошки, которые могут быть восстановлены в виде стерильного раствора или дисперсии для инъекций непосредственно перед использованием, при этом композиции
5 могут содержать антиоксиданты, буферные добавки, антимикробные добавки, растворенные вещества, которые делают состав изотоничным с кровью предполагаемого реципиента, или суспендирующие средства или загустители.

Примеры подходящих водных и неводных носителей, которые могут использоваться в фармацевтических композициях по настоящему изобретению, включают воду, этанол,
10 многоатомные спирты (такие как глицерин, пропиленгликоль, полиэтиленгликоль и т.п.) и их подходящие смеси, растительные масла, такие как оливковое масло, и пригодные для инъекций органические сложные эфиры, такие как этилолеат.

Соответствующую текучесть можно поддерживать, например, с помощью покровных веществ, таких как лецитин, за счет подбора требуемого размера частиц в случае
15 дисперсий и с помощью поверхностно-активных веществ.

Указанные композиции могут также содержать вспомогательные средства, такие как консерванты, смачивающие вещества, эмульгаторы и диспергирующие агенты. Предотвращение действия микроорганизмов можно обеспечить путем включения различных антибактериальных и антифунгицидных средств, например, парабена,
20 хлорбутанола, фенола, сорбиновой кислоты и т.п. Желательно также включать в композиции изотонические средства, такие как сахара, хлорид натрия и т.п. Кроме того, пролонгированную абсорбцию инъекции фармацевтической формы можно обеспечить за счет включения агентов, которые задерживают поглощение, таких как моностеарат алюминия и желатин.

В некоторых случаях, чтобы продлить воздействие лекарственного средства, желательно замедлить абсорбцию лекарственного средства из подкожной или внутримышечной инъекции. Это может быть достигнуто путем использования в жидкой суспензии кристаллического или аморфного вещества, плохо растворяющегося в воде. В этом случае скорость абсорбции лекарственного средства зависит от скорости его
30 растворения, которая, в свою очередь, может зависеть от размера кристаллов и кристаллической формы. В качестве альтернативы, отсроченная абсорбция парентерально введенной формы лекарственного средства достигается путем растворения или суспендирования лекарственного средства в масляном носителе.

Инъекции препаратов пролонгированного действия готовят, получая
35 микроинкапсулированные матрицы требуемых соединений в биоразлагаемых полимерах, таких как полиактид-полигликолиды.

В зависимости от отношения лекарственного средства к полимеру и типа конкретного используемого полимера, можно контролировать скорость высвобождения лекарственного средства. Примеры других биоразлагаемых полимеров включают поли
40 (ортоэфиры) и поли(ангидриды). Инъекции препаратов пролонгированного действия готовят также путем включения лекарственного средства в липосомы или микроэмульсии, которые совместимы с тканями организма.

В способах по настоящему изобретению активные соединения могут использоваться индивидуально или в виде фармацевтической композиции, содержащей, например, от
45 0,1 до 99,5% (более предпочтительно, от 0,5 до 90%) активного ингредиента в комбинации с фармацевтически приемлемым носителем.

В способах введения могут также применяться перезаряжаемые или биоразлагаемые устройства. В последнее время были разработаны и испытаны в условиях *in vivo*

различные медленно высвобождающие полимерные устройства для контролируемой доставки лекарственных средств, включая протеиноподобные биофармацевтические препараты. Может использоваться множество биосовместимых полимеров (включая гидрогели), в том числе биоразлагаемых и биоразлагаемых полимеров с тем, чтобы

5 приготовить имплантат для пролонгированного высвобождения соединения в конкретном нацеленном месте.

Действительные уровни дозирования активных ингредиентов в фармацевтических композициях могут варьироваться с тем, чтобы получить количество активного ингредиента, которое эффективно для получения желаемой терапевтической ответной

10 реакции для конкретного пациента, композиции и способа введения, при этом они не должны быть токсичны для пациента.

Выбранный уровень дозирования будет зависеть от множества факторов, включая активность используемого конкретного соединения или комбинации соединений, или их сложного эфира, соли или амида, пути введения, времени введения, скорости выведения

15 конкретного(ых) используемого(ых) соединения(ий), продолжительности лечения, других лекарственных средств, соединений и/или веществ, используемых в комбинации с конкретным(и) используемым(и) соединением(ями), возраста, пола, веса, состояния, общего самочувствия и предшествующей истории болезни пациента, лечение которого проводят, а также факторов, хорошо известных из области медицины.

Обычный терапевт или ветеринар легко сможет определить и предписать

20 терапевтически эффективное количество требуемой фармацевтической композиции. Например, терапевт или ветеринар может начать с дозы фармацевтической композиции или соединения, уровень которой ниже, чем требуемый для получения желаемого терапевтического эффекта, и постепенно увеличивать дозировку до тех пор, пока

25 желаемый эффект не будет достигнут. Под “терапевтически эффективным количеством” понимается концентрация соединения, которая достаточна для того, чтобы выявить желаемый терапевтический эффект. В общем случае подразумевается, что эффективное количество соединения будет меняться в зависимости от веса, пола, возраста и истории болезни пациента. Другие факторы, которые влияют на эффективное количество, могут

30 включать, однако этим не ограничиваясь, тяжесть состояния пациента, расстройства, лечение которого проводят, стабильность соединения и, если необходимо, тип другого терапевтического средства, применяемого вместе с соединением по настоящему изобретению. Большую общую дозу можно ввести, назначая средство множество раз. Способы определения эффективности и дозировки известны специалистам (Isselbacher

35 *et al.* (1996) *Harrison's Principles of Internal Medicine* 13 ed., 1814-1882, документ включен в данное описание посредством ссылки).

В общем случае подходящая суточная доза активного соединения, используемого в композициях и способах по настоящему изобретению, будет таким количеством соединения, которое представляет собой самую низкую дозу, эффективную для

40 получения терапевтического эффекта. Подобная эффективная доза в общем случае будет зависеть от указанных выше факторов.

Если необходимо, эффективную суточную дозу активного соединения можно вводить в виде одной, двух, трех, четырех, пяти, шести или большего количества субдоз, которые вводят отдельно через соответствующие интервалы в течение дня, необязательно, в

45 виде стандартной лекарственной формы. В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения активное соединение может применяться два или три раза в день. В предпочтительных вариантах осуществления настоящего изобретения активное соединение назначают раз в день.

Пациент, получающий указанное лечение, является любым нуждающимся в лечении животным, включая приматов, в частности людей и других млекопитающих, таких как лошади, крупный рогатый скот, свиньи и овцы; и домашней птицей и домашним животным в целом.

5 В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения соединения по настоящему изобретению могут использоваться самостоятельно или назначаться совместно с другим типом терапевтического средства. В данном описании выражение “совместное назначение” относится к любой форме введения двух или более различных терапевтических соединений таким образом, что второе соединение вводят тогда, когда
10 ранее введенное терапевтическое соединение все еще эффективно в организме (например, два соединения одновременно эффективны для пациента, чтобы вызвать синергические эффекты двух соединений). Например, различные терапевтические соединения могут вводиться либо в том же самом составе, либо в отдельной композиции, как одновременно, так и последовательно. В определенных вариантах осуществления
15 настоящего изобретения различные терапевтические соединения могут вводиться в течение одного часа, 12 часов, 24 часов, 36 часов, 48 часов, 72 часов или в течение недели после другого. Таким образом, индивидуум, который получает подобное лечение, может испытать благотворное действие от совместного эффекта различных терапевтических соединений.

20 Настоящее изобретение включает использование фармацевтически приемлемых солей соединений по настоящему изобретению в композициях и способах настоящего изобретения. В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения соответствующие соли по настоящему изобретению включают, однако этим не ограничиваясь, алкильные, диалкильные, триалкильные или тетраалкильные соли
25 аммония. В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения предполагаемые соли по настоящему изобретению включают, однако этим не ограничиваясь, соли L-аргинина, бенетамина, бензатина, бетаина, гидроксида кальция, холина, деанола, диэтанолamina, диэтиламина, 2-(диэтиламино)этанола, этаноламина, этилендиамина, N-метилглюкамина, гидрабина, 1H-имидазола, гидроксида лития,
30 L-лизина, гидроксида магния, 4-(2-гидроксиэтил)морфолина, пиперазина, гидроксида калия, 1-(2-гидроксиэтил)пирролидина, гидроксида натрия, триэтанолamina, трометамина и гидроксида цинка. В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения предполагаемые соли по настоящему изобретению включают, однако этим не ограничиваясь, соли Na, Ca, K, Mg, Zn и других металлов.

35 Фармацевтически приемлемые кислотно-аддитивные соли могут также существовать в виде различные сольватов, например, с водой, с метанолом, этанолом, диметилформамидом и т.п. Могут быть также приготовлены смеси подобных сольватов. Источником подобные сольватов может быть используемый при кристаллизации растворитель, растворитель, используемый при получении или кристаллизации или
40 дополнительный растворитель к указанным растворителям.

В композициях могут также присутствовать смачивающие вещества, эмульгаторы и лубриканты, такие как лаурилсульфат натрия и стеарат магния, а также пигменты, агенты, способствующие высвобождению лекарственного средства, покрывные средства, подсластители, ароматизаторы и отдушка, консерванты и антиоксиданты.

45 Примеры фармацевтически приемлемых антиоксидантов включают (1) растворимые в воде антиоксиданты, такие как аскорбиновая кислота, гидрохлорид цистеина, бисульфат натрия, метабисульфит натрия, сульфит натрия и т.п.; (2) маслорастворимые антиоксиданты, такие как аскорбилпальмитат, бутилзамещенный гидроксианизол

(ВНА), бутилзамещенный гидрокситолуол (ВНТ), лецитин, пропилгаллат, альфа-токоферол и т.п.; и (3) агенты, образующие хелаты с металлами, такие как лимонная кислота, этилендиаминтетрауксусная кислота (ЭДТК), сорбит, винная кислота, фосфорная кислота и т.п.

Определенные варианты настоящего изобретения касаются способа осуществления фармацевтической коммерческой деятельности путем изготовления композиции из соединений по настоящему изобретению или набора реагентов, как указано в данном описании, и путем предоставления поставщикам медицинских услуг возможности использовать указанную композицию или указанный набор реагентов для лечения или

предотвращения любых заболеваний или состояний, приведенных в данном описании. Определенные варианты настоящего изобретения касаются способа осуществления фармацевтической коммерческой деятельности путем создания торговой сети для сбыта композиции из соединений по настоящему изобретению или набора реагентов, приведенного в данном описании, и путем предоставления инструкций пациентам или

врачам, касающихся использования композиции, с целью лечения или предотвращения любых заболеваний или состояний, приведенных в данном описании. Определенные варианты настоящего изобретения касаются способа осуществления фармацевтической коммерческой деятельности путем подбора подходящей композиции и дозировки соединения по настоящему изобретению с целью лечения или

предотвращения любых заболеваний или состояний, приведенных в данном описании, путем установления на животных терапевтического профиля выбранных композиций с точки зрения их эффективности и токсичности и путем создания торговой сети для продажи выбранной композиции, которая имеет приемлемый терапевтический профиль. В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения способ также

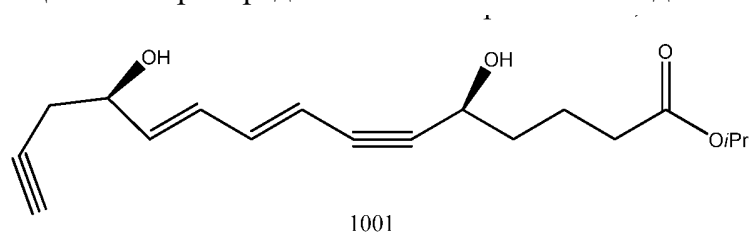
включает создание группы сбыта для реализации препарата на рынке для поставщиков медицинских услуг. Определенные варианты настоящего изобретения касаются способа осуществления фармацевтической коммерческой деятельности путем подбора подходящей композиции и дозировки соединения по настоящему изобретению с целью лечения или

предотвращения любых заболеваний или состояний, приведенных в данном описании, и путем передачи третьей стороне прав на дальнейшую разработку и продажу композиции.

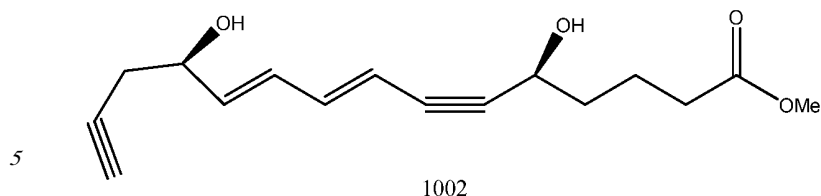
ПРИМЕРЫ

Пример 1. Офтальмологическое фармакокинетическое (распределение) исследование на голландских кроликах

Оценивают распределение в тканях глаза соединения 1001



и соответствующего сложного эфира, соединения 1002,



в тканях глаза голландских кроликов после местного нанесения на поверхность глаза.

10 Здоровых молодых взрослых голландских кроликов (самцы/самки; по меньшей мере 1,5 кг) акклиматизируют в течение по меньшей мере 7 дней до начала проведения исследований. До начала проведения исследований проводят осмотр глаз кроликов, чтобы убедиться, что глаза кроликов не имеют каких-либо дефектов, которые могут повлиять на целостность результатов исследования. Осмотр проводят компетентные исследователи.

15 Животным местно через глаза вводят дозировку с помощью устройства для пипетирования, которое подает 30 мкл жидкости в каждый глаз. Каждому животному вводят дозу при T=0. Правый глаз получает дозу соединения 1001 с концентрацией 300 мкг/мл, а левый глаз получает дозу соединения 1002 с концентрацией 300 мкг/мл. Через интервалы времени, указанные в Таблице 3, животных умерщвляют.

20

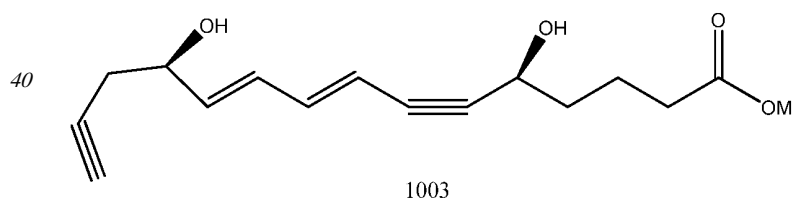
Таблица 3

Группа	Количество животных	Объем дозы	Тестируемое соединение, правый глаз	Тестируемое соединение, левый глаз	Время умерщвления
1	2	30 мкл	1001	1002	0,25 час
2	2	30 мкл	1001	1002	0,50 ч
3	2	30 мкл	1001	1002	1 час
25 4	2	30 мкл	1001	1002	2 час
5	2	30 мкл	1001	1002	6 час

Животных подвергают эвтаназии с помощью передозировки инъекции барбитурата, и у каждого животного извлекают глаза. Используя для каждого глаза новые или свежееотмытые инструменты, глаза рассекают и выделяют следующие ткани для анализа: 30 конъюнктивы, внутриглазная жидкость, роговица, хрусталик, стекловидное тело, радужная оболочка/ресничное тело, сетчатка/сосудистая оболочка глаза, зрительный нерв и склера. Каждую ткань быстро замораживают в жидком азоте и хранят при температуре -80°C для проведения дальнейшего анализа.

Анализ тканей глаза

35 Не желая связывать себя какой-либо теорией, авторы настоящего изобретения предполагают, что оба соединения, 1001 и 1002, в ходе метаболизма превращаются в соответствующую карбоновую кислоту, соединение 1003,



45 где М обозначает Н (соединение 45) или фармацевтически приемлемый катион, такой как аммоний, тетраалкиламмоний, ион Na (соединение Z), K, Mg и Zn. Не желая связывать себя какой-либо теорией, авторы настоящего изобретения полагают, что соединение 1003 или его метаболит(ы) в первую очередь отвечают за биологическую активность, связанную с соединением 1001. Соединение 1003 экстрагируют из ткани глаза (роговицы,

сетчатки) путем гомогенизации с последующим осаждением белка с помощью 4 частей ацетонитрила, содержащего внутренний стандарт. Образовавшуюся надосадочную жидкость сушат в атмосфере азота и готовят концентрированный раствор в подвижной фазе А. Соединение 1003 экстрагируют из внутриглазной жидкости/стекловидного тела

5 путем осаждения белка с использованием 5 частей ацетонитрила, содержащего внутренний стандарт. Образовавшуюся надосадочную жидкость сушат в атмосфере азота и восстанавливают в виде концентрированного раствора в подвижной фазе А.

Подвижную фазу А добавляют к роговице кролика (~80 мг) таким образом, чтобы конечная концентрация составила 5% твердых веществ (масс./об.). Роговицы

10 гомогенизуют до тех пор, пока не будет получена гомогенная суспензия. Для получения гомогенизата холостой пробы объединяют несколько роговиц и проводят гомогенизацию.

Подвижную фазу А добавляют к сетчатке кролика (~75 мг) таким образом, чтобы конечная концентрация составила 7% твердых веществ (масс./об.). Сетки

15 гомогенизуют до тех пор, пока не будет получена гомогенная суспензия. Для получения гомогенизата холостой пробы объединяют несколько сетчаток и проводят гомогенизацию.

Растворы с точно отмеренным количеством для стандартов готовят, разбавляя этанолом соединение 1003 в виде его натриевой соли (в частности, М обозначает Na) (растворенной в этаноле) таким образом, чтобы диапазон концентраций соединений

20 1003 составил от 0,100 до 4000 нг/мл. Получают две стандартные кривые и последовательно проводят их анализ до и после исследования образцов.

На 1 объем гомогенизата (100 мкл) в случае образцов и холостых проб добавляют 1/10 объема (10 мкл) этанола, а 1/10 объема (10 мкл) раствора с точно отмеренным

25 количеством добавляют к стандартам. Добавляют 4 объема ацетонитрила, содержащего 12,5 нг/мл внутреннего стандарта (400 мкл) и образцы осторожно перемешивают в течение ~1 мин, а затем центрифугируют в течение 10 мин с величиной 3200 относительной центробежной силы. Надосадочную жидкость отделяют (~400 мкл), сушат в атмосфере азота при 60°C и вновь восстанавливают в 100 мкл 5 мМ раствора

30 ацетата аммония.

В качестве альтернативы, стандарты готовят, разбавляя соединение 1003 в виде его натриевой соли (т.е. М обозначает Na) непосредственно в холостом гомогенизате таким образом, чтобы диапазон концентраций соединения 1003 составил от 0,0100 до 400 нг/мл. Это позволяет избежать дальнейшего добавления 1/10 объема (10 мкл) этанола в

35 образцы и холостые пробы при последующей экстракции.

Соединение 1003 в образцах после гомогенизации, экстракции и восстановления анализируют методом ЖХ/МС/МС, используя D4-PGE2 в качестве внутреннего стандарта. Детектирование проводят с использованием масс-спектрометра Applied Biosystems API-4000 следующим способом:

40 ЖХ Предколонка: Aqua C18 4×2,0 мм, 3 мкм, Phenomenex # AJ0-7510

Колонка: Luna C18(2) 30×2,0 мм, 3 мкм, Phenomenex # 00A-4251-BO

Подвижная фаза А: 5 мМ ацетата аммония в воде

Подвижная фаза В: 5 мМ ацетата аммония в смеси 95:5 ацетонитрил:вода

Градиент:	t = 0	5% В
	t = 1 мин	5% В
	t = 1,5 мин	40% В
	t = 2,0 мин	40% В
	t = 2,75 мин	100% В

t = 4,15 мин	100% В
t = 4,25 мин	5% В
t = 4,75 мин	5% В

Объемная скорость потока: 0,5 мл/мин

5 Инжектируемый объем: 50 мкл

Тип сканирования МС:	подавление шумов
Полярность:	отрицательная
Источник ионов:	электрораспыление
Перенос анализируемого вещества:	m/z от 260,95 до 114,9
10 Перенос внутреннего стандарта:	m/z от 355,0 до 275,3

Линейную стандартную кривую отношения площади к концентрации соединения 1003 получают, умножая на весовой коэффициент $1/x^2$.

Анализ глазных жидкостей:

15 Соединение 1003 экстрагируют из внутриглазной жидкости/стекловидного тела путем осаждения белка с использованием 5 частей ацетонитрила, содержащего внутренний стандарт. Образовавшуюся надосадочную жидкость сушат в атмосфере азота и восстанавливают в виде концентрированного раствора в подвижной фазе А.

20 Растворы с точно отмеренным количеством для стандартов готовят, разбавляя этанолом соединение 1003 в виде его натриевой соли (в частности, М обозначает Na) (растворенной в этаноле) таким образом, чтобы диапазон концентраций соединения 1003 составил от 0,040 до 4000 нг/мл. Получают две стандартные кривые и последовательно проводят их анализ до и после исследования образцов.

25 На 1 объем внутриглазной жидкости или стекловидного тела (120 мкл в случае образцов и холостых проб добавляют 1/4 объема (30 мкл) этанола, а 1/4 объема раствора с точно отмеренным количеством добавляют к стандартам. Добавляют 5 объемов ацетонитрила, содержащего 25 пг/мл внутреннего стандарта (600 мкл) и образцы осторожно перемешивают в течение ~1 мин и центрифугируют в течение 10 мин с величиной 3200 относительной центробежной силы. Надосадочную жидкость отделяют (~450 мкл), сушат в атмосфере азота при 60°C и вновь восстанавливают в 90 мкл 5 мМ раствора ацетата аммония.

30 В качестве альтернативы, стандарты готовят, разбавляя соединение 1003 в виде его натриевой соли (т.е. М обозначает Na) непосредственно в холостой внутриглазной жидкости или стекловидном теле таким образом, чтобы диапазон концентраций соединения 1003 составил от 0,0100 до 1000 нг/мл. Это позволяет избежать дальнейшего добавления 1/10 объема (10 мкл) этанола в образцы и холостые пробы при последующей экстракции.

35 Соединение 1003 в образцах после гомогенизации, экстрагирования и восстановления анализируют методом ЖХ/МС/МС, используя D4-PGE2 в качестве внутреннего стандарта. Детектирование проводят с использованием масс-спектрометра Applied Biosystems API-4000 следующим способом:

ЖХ Предколонка: Aqua C18 4×2,0 мм, 3 мкм, Phenomenex # AJ0-7510

Колонка: Luna C18(2) 30×2,0 мм, 3 мкм, Phenomenex # 00A-4251-BO

Подвижная фаза А: 5 мМ ацетата аммония в воде

45 Подвижная фаза В: 5 мМ ацетата аммония в смеси 95:5 ацетонитрил:вода

Градиент:	t = 0	5% В
	t = 1 мин	5% В
	t = 1,5 мин	40% В
	t = 2,0 мин	40% В

t = 2,75 мин	100% В
t = 4,15 мин	100% В
t = 4,25 мин	5% В
t = 4,75 мин	5% В

5 Объемная скорость потока: 0,5 мл/мин
Инжектируемый объем: 50 мкл

Тип сканирования МС:	подавление шумов
Полярность:	отрицательная
Источник ионов:	электрораспыление
10 Перенос анализируемого вещества:	m/z от 260,95 до 114,9
Перенос внутреннего стандарта:	m/z от 355,0 до 275,3

Линейную стандартную кривую отношения площади к концентрации соединения 1003 получают, умножая на весовой коэффициент $1/x^2$.

15 Фигура 1 показывает, что сопоставимые уровни соединения 1003 наблюдаются во внутриглазной жидкости (Фигура 1a), стекловидном теле (Фигура 1b) и роговице (Фигура 1c) при введении соединений 1001 и 1002 с использованием приведенной выше методики.

Офтальмологические фармакокинетические параметры (для определяемого соединения 1003) после введения любого пролекарства соединения 1001 или 1002 приведены в таблице 4. Пиковые уровни соединения 1003 после введения соединения 20 1001 составляют ~12 мМ в роговице с периодом полураспада ~1 час, а в стекловидном теле пиковые уровни составляют ~15 мМ с несколько более длительным периодом полураспада, составляющим 1,3 час.

Таблица 4				
25	Соединение 1001	Внутриглазная жидкость	Роговица	Стекловидное тело
	T 1/2(час)	1,18	1,05	1,3
	Площадь под кривой (час*нг/мл) или (час*нг/мг)	2756	5,53	6,61
	Cmax (нг/мл) или (нг/мг)	1055	3,56	4,36
30	Tmax (час)	0,25	0,25	0,25
	Соединение 1002	Внутриглазная жидкость	Роговица	Стекловидное тело
	T 1/2(час)	1,3	1,17	1,35
	Площадь под кривой (час*нг/мл) или (час*нг/мг)	3146	3,02	3,74
	Cmax (нг/мл) или (нг/мг)	1337	3,35	1,64
35	Tmax (час)	0,25	0,25	0,25

Пример 2: Исследование химической стабильности

Химическую стабильность соединений 1001 и 1002 определяют с помощью ВЭЖХ анализа чистоты указанных соединений с течением времени. Анализ чистоты активного компонента с использованием процента площади (% площади) и примесей, выраженных 40 в процентах площади (% площади), определяют методом ВЭЖХ в следующих условиях:

Колонка:	ACE 3, C ₁₈ , 3 мкм, 100×2,1 мм
Температура колонки:	35°C
Температура автосамплера:	5°C
45 Детектирование:	УФ при 272 нм
Инжектируемый объем:	30 мкл
Объемная скорость потока	0,5 мл/мин
Продолжительность рабочего цикла	20 мин
Промывка иглы:	Продолжительная отмывка иглы 100%-м метанолом

А) вода/трифторуксусная кислота (100/0,05 об./об.), pH 3,0
 В) ацетонитрил/трифторуксусная кислота (100/0,05 об./об.)

	Время (мин)	% А	% В
Подвижная фаза:	0	80	20
	2	80	20
	12	60	40
	12,01	80	20
	20	80	20
Время удерживания:	Соединение 1002		6,3 мин
	Соединение 1001		11,0 мин
	Соединение 1003		2,3 мин

Разбавление образца проводят с помощью смеси вода/абсолютный этанол (90/10 об./об.)

Растворы сравнения для соединений 1001 и 1002 готовят, отвесив приблизительно 10 мг (± 2 мг) маточного раствора с концентрацией 1 мг/мл соединения 1001 или 1002 в желтую мерную колбу объемом 1 мл. Добавляют приблизительно 0,5 мл раствора для разбавления и раствор энергично перемешивают. Образец разбавляют до нужного объема с помощью раствора для разбавления и хорошо перемешивают. Раствор сравнения для соединения 1001 стабилен до 7 дней при хранении при температуре $5 \pm 3^\circ\text{C}$ в защищенном от света месте. Раствор сравнения для соединения 1002 стабилен до 3 дней при хранении при температуре $5 \pm 3^\circ\text{C}$ в защищенном от света месте.

Офтальмологические композиции соединения 1001 (0,994 г раствора в пропиленгликоле с концентрацией 52 мг/мл) или соединения 1002 (1,034 г раствора в пропиленгликоле с концентрацией 50 мг/мл) готовят с величиной дозы 500 мкг/мл в буферном растворе фосфата калия (25 мМ, pH 5,5, 0,34 г) с 0,2 М раствором гидроксида натрия (достаточное количество), хлоридом натрия (0,327 г), полисорбатом 80 (0,5% вес/об.) и очищенной водой (достаточное количество до 100). Образцы каждого из растворов соединений 1001 и 1002 получают, аккуратно отвесив приблизительно 20 мг состава соединения с концентрацией 500 мкг/мл в желтую мерную колбу объемом 1 мл. Добавляют приблизительно 0,5 мл раствора для разбавления и раствор осторожно перемешивают. Полученный раствор разбавляют до требуемого объема с помощью раствора для разбавления и хорошо перемешивают.

Для расчета анализа чистоты (% площади) соединения 1001 или 1002 в каждом образце используют следующее уравнение:

Содержание аналога (% площади) = $(\text{Площадь аналога} / \text{Общая площадь всех пиков} \geq 0,10\% \text{ площади}) \times 100$

Примеси, содержание которых $\geq 0,10\%$ площади, интегрируют и количество выражают в виде % площади с точностью до двух десятичных знаков.

В таблицах 5 и 6 приведены результаты исследования химической стабильности соединений 1001 и 1002, соответственно, в течение 8 недель при температуре 5°C . Соединение 1001 обладает лучшей химической стабильностью, чем соединение 1002, о чем свидетельствует больший процент чистоты с течением времени (меньшее количество примесей).

Таблица 5
Химическая стабильность соединения 1001

Временная точка	% площади соединения 1001	% площади примеси
Исходный уровень	99,55	0,45
1 неделя	Не определено	Не определено
2 недели	99,03	0,97
4 недели	99,39	0,61
8 недель	99,31	0,69

Таблица 6
Химическая стабильность соединения 1002

Временная точка	% площади соединения 1002	% площади примеси
Исходный уровень	98,29	1,71
1 неделя	97,58	2,43
2 недели	97,46	2,55
4 недели	96,54	3,46
8 недель	94,95	5,05

Пример 3: Исследование соединения 1001 при сухости глаз

Целью данного эксперимента является сравнение эффективности соединения 1001, по сравнению с плацебо (носитель минус активное вещество), при лечении признаков и симптомов сухости глаз в многоцентровом, двойном слепом, рандомизованном, плацебо-контролируемом клиническом исследовании, в процессе которого 100 пациентов-людей равным образом случайно отбирают в одну из трех активных лечебных групп или группу плацебо, и все подвергаемые терапии группы помещают в условия с одинаковой влажностью, температурой и силой ветра, которые обостряют симптомы сухости глаз.

В течение 14-дневного подготовительного периода перед проведением рандомизации (т.е. от дня -14 до дня 0) все пациенты получают плацебо на двухсторонней основе два раза в день (BID). В день проведения рандомизации перед проведением лечения (т.е. в день 0) всех пациентов помещают на 90 мин в условия с идентичной влажностью, температурой и силой ветра, которые обостряют симптомы сухости глаз, после чего пациентов стратифицируют в соответствии со следующим критерием: окрашивание центральной части роговицы после воздействия $<2,5$ или $>3,0$. Пациенты, которые пригодны для рандомизации, получают один из следующих вариантов терапии, которая включает введение приблизительно 30 мкл капель в оба глаза по режиму BID: 1) соединение 1001 с дозой А (26,4 мкг/мл) в офтальмологическом растворе; 2) соединение 1001 с дозой В (87,8 мкг/мл) в офтальмологическом растворе; 3) соединение 1001 с дозой С (275,6 мкг/мл) в офтальмологическом растворе; 4) плацебо в офтальмологическом растворе (носитель минус активное вещество).

Краткое описание плановых медицинских осмотров: 5 визитов к врачу в течение приблизительно 6 недель проведения исследования запланированы следующим образом: визит 1 = день 14 ± 1 день; визит 2 = день 0; визит 3 = день 14 ± 2 дня; визит 4 = день 28 ± 2 дня; визит 5 = день 29 ± 1 час.

Первичный ожидаемый результат клинического исследования для средней величины испытываемого глазами дискомфорта в условиях, усиливающих симптомы сухости глаз, по шкале дискомфорта для глаз, составленной с помощью спектроанализатора (ORA Ocular Discomfort Scale) (в течение 90-минутного воздействия), статистически подытоживают (n, среднее значение, стандартное отклонение, медиана, минимум и максимум) и анализируют с использованием односторонних t-тестов, проводя сравнение наилучшей дозы с плацебо и принимая статистически значимым значение $p < 0,025$.

Во время визита 4 (т.е. в день 28) пациентов помещают на 90 мин в условия с идентичной влажностью, температурой и силой ветра, которые обостряют симптомы сухости глаз. Дискомфорт для глаз в течение указанного периода воздействия определяют по шкале ORA Ocular Discomfort Scale, при этом испытываемый глазами дискомфорт является средним для всех временных точек в течение воздействия. Дискомфорт для глаз определяют вновь во время визита 5 (т.е. в день 29). Величины по шкале ORA Ocular Discomfort Scale соответствуют следующим результатам: значение 0 соответствует отсутствию дискомфорта; значение 1 указывает на кратковременное

ощущение; значение 2 указывает на постоянное ощущение; значение 3 указывает на кратковременный дискомфорт и значение 4 указывает на постоянный дискомфорт.

Фигура 2 показывает дискомфорт для глаз, который измеряют в условиях окружающей среды в день 28 после местного введения носителя или соединения 1001 с дозами А, В или С. Изменение в дискомфорте для глаз, по сравнению с носителем, показывает приблизительно 27%-е улучшение, когда соединение 1001 вводят с дозой С.

Фигура 3 показывает дискомфорт для глаз, который измеряют в условиях окружающей среды в день 29 (в частности, через 24 часа после последней обработки) после местного введения носителя или соединения 1001 с дозами А, В или С. Изменение в дискомфорте для глаз по сравнению с носителем показывает приблизительно 36%-е улучшение, когда соединение 1001 вводят с дозой С, указывая на то, что эффект, наблюдаемый после введения соединения 1001, сохраняется спустя 24 часа после последней обработки.

Симптомы ощущения песка в глазах, сухости глаз определяют в условиях окружающей среды в день 28 по визуальной аналоговой шкале 0-5. Фигура 4 указывает на значительное изменение как ощущения песка в глазах, так и сухости глаз, по сравнению с носителем, когда соединение 1001 применяют местно с дозой С.

Пример 4: Методики синтеза

Все реакции, которые протекают в неводной среде, проводят в атмосфере сухого азота. Реагенты приобретают из коммерческих источников и используют без дальнейшей очистки. Для проведения реакций, если специально не указано в тексте, используют химически чистые растворители. Спектры ядерного магнитного резонанса (ЯМР) на протонах и ядрах углерода получают на спектрометре Bruker AV-300 на частоте 300 МГц для протонов и 75 МГц для углерода, используя CDCl_3 , DMCO-d_6 или CD_3OD в качестве растворителя. В качестве внутреннего стандарта для протонных спектров используют тетраметилсилан, а в качестве пика сравнения для углеродных спектров используют пик растворителя. Масс-спектры получают на масс-спектрометре Finnigan LCQ Duo LC-MS, снабженном ионной ловушкой, при ионизации электрораспылением (ESI). Тонкослойную хроматографию (ТСХ) проводят на пластинках с силикагелем Whatman No. 4500-101 (толщина слоя 250 мкм). Визуализацию ТСХ пластинок проводят с помощью ультрафиолетового излучения (с длиной волны 254 нм) или путем окрашивания йодом. Для определения величины pH используют pH-метр Corning 430.

Условия проведения ВЭЖХ: Способ А

Колонка: Zorbax SB-CN, 4,6×250 мм, 5 мкм

Температура колонки: окружающая среда

Температура образца: окружающая среда

Детектирование: УФ при 254 нм

Подвижная фаза А: вода для ВЭЖХ, содержащая 0,1% муравьиной кислоты

Подвижная фаза В: ацетонитрил для ВЭЖХ, содержащий 0,1% муравьиной кислоты

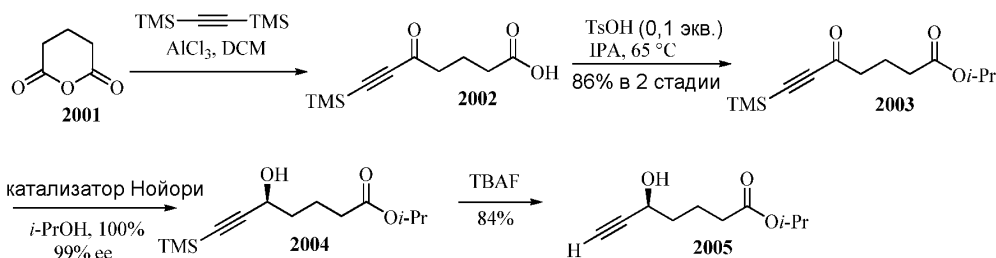
Разбавитель: 50:50 вода/ацетонитрил

Объемная скорость потока: 1 мл/мин

Таблица 7
Градиент

Время (мин)	% А	% В
0	90	10
20	0	100
22	90	10
25	90	10

Схема 1. Получение соединения 2005



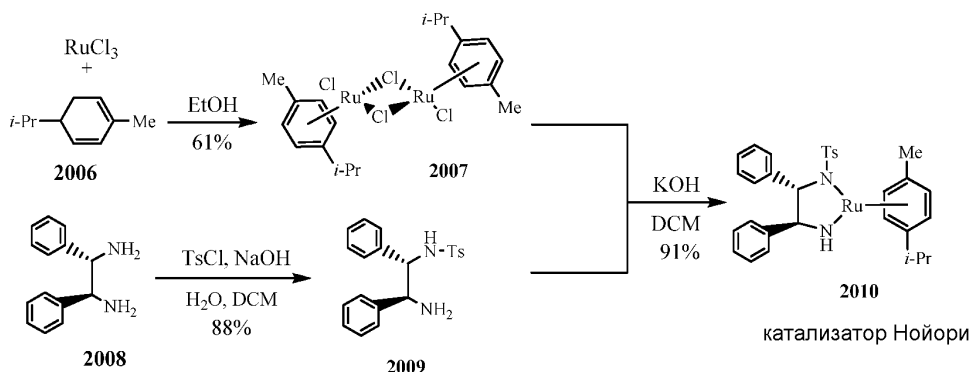
Синтез соединения 2002: В чистый сухой реактор емкостью 100 л, снабженный рубашкой, обратным холодильником, капельной воронкой и датчиком температуры, осторожно добавляют хлорид алюминия (1285 г, 9,64 моль), а затем дихлорметан (55 л). Смесь перемешивают и охлаждают до температуры 0-5°C. К полученной смеси осторожно по каплям добавляют раствор глутарового ангидрида (1000 г, 8,76 моль) и бис(триметилсилил)ацетилена (1643 г, 9,64 моль) в дихлорметане (10 л), поддерживая температуру в интервале от 0 до 5°C. По завершении добавления реакционную смесь оставляют на ночь перемешиваться при комнатной температуре. Через 12-20 часов реакционную смесь анализируют методом ^1H ЯМР (CDCl_3) на наличие глутарового ангидрида. Образец для проведения анализа методом ^1H ЯМР готовят, добавляя в ампуле дихлорметан (0,5 мл) и 1М HCl (0,25 мл) к образцу (0,25 мл) реакционной смеси; дихлорметан отделяют и удаляют в вакууме. Остаток разбавляют с помощью CDCl_3 и проводят анализ ^1H ЯМР. Реакцию считают завершенной, когда остается меньше, чем 3% масс. глутарового ангидрида. Затем реакционную смесь медленно добавляют к 1 М раствору (12 л), поддерживая температуру ниже 10°C. Смесь перемешивают в течение 30-60 минут, пока не образуется прозрачный раствор. Две фазы разделяют и органическую фазу промывают насыщенным раствором соли (12 л), сушат над сульфатом натрия, фильтруют через слой целита на воронке со стеклянным фильтрующим дном и тщательно промывают дихлорметаном. Фильтрат концентрируют в вакууме при температуре 35-40°C и получают соединение **2002** (1700 г, 91%) в виде темно-коричневого масла, которое используют на следующей стадии без дальнейшей очистки.

Синтез соединения 2003: В чистую сухую 4-горлую круглодонную колбу емкостью 12 л, снабженную обратным холодильником и датчиком температуры, помещают сырец кислоты **2002** (1000 г), $p\text{-TsOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (89,5 г, 0,1 экв.) и 2-пропанол (6 л). Реакционную смесь нагревают до 65°C в течение 24 час и по прошествии указанного времени степень конверсии составляет приблизительно 90% по данным ВЭЖХ. Реакционную смесь охлаждают и 2-пропанол концентрируют в вакууме при температуре 50-55°C. Полученный остаток добавляют к МТВЕ (3 л) и промывают насыщенным раствором NaHCO_3 (3×500 мл). Органический слой сушат над Na_2SO_4 , фильтруют через слой целита на воронке со стеклянным фильтрующим дном и тщательно промывают с помощью МТВЕ. Фильтрат концентрируют в вакууме при температуре 40-45°C и получают сырой сложный эфир **2003** (1160 г, 96%) в виде темно-коричневого масла, которое используют на следующей стадии без дальнейшей очистки.

Синтез соединения 2005: В чистую продутую азотом 12-литровую круглодонную колбу, снабженную механической мешалкой, датчиком температуры и трубкой для ввода азота, помещают соединение **2003** (433 г, 1,7 моль), безводный изопропиловый спирт (4,3 л) и соединение **2010** (20,4 г, 0,034 моль). После перемешивания при

температуре окружающей среды в течение 1 час, как показывает анализ ТСХ (20% EtOAc/гептан), конверсия в соединение **2004** полностью завершается. Добавляют хлорид аммония (109 г, 2,03 моль), а затем в один прием добавляют тетрабутиламмонийфторид (2,03 л, 1 М раствор в ТГФ). Оставляют перемешиваться на ночь, и, как показывает анализ ТСХ, превращение в соединение **2005** полностью завершается. Реакционную смесь концентрируют в вакууме до приблизительно 1/10 от первоначального объема, а полученное вещество перераспределяют между МТВЕ (4,3 л) и насыщенным водным раствором хлорида аммония (2 л). Фазы разделяют и водную фазу экстрагируют с помощью МТВЕ (2 л). Органические вытяжки объединяют и промывают насыщенным водным раствором соли (2 л), сушат над сульфатом натрия и концентрируют, получая масло темного цвета. После хроматографической очистки получают соединение **2005** (216 г, 70% в виде чистых фракций и 28 г, 9% в виде смешанных фракций) в виде масла оранжевого цвета.

Схема 2. Приготовление катализатора Нойори



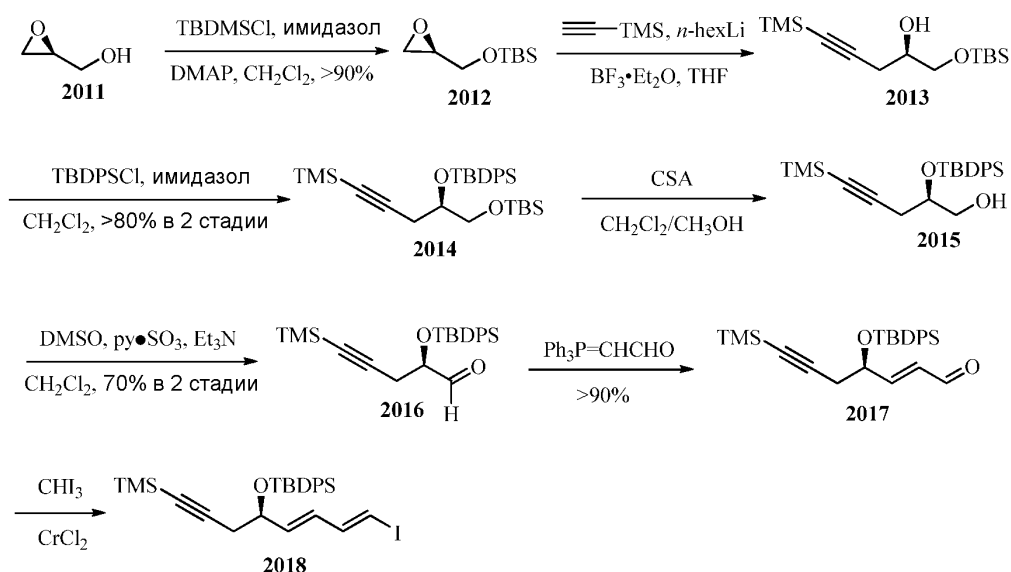
Синтез соединения 2007: В продутую азотом трехгорлую круглодонную колбу емкостью 2 л добавляют гидрат хлорида рутения (12 г, 0,058 моль) и абсолютный этанол (0,6 л), а затем добавляют п-мента-1,5-диен (96 мл). Смесь при перемешивании кипятят с обратным холодильником в течение 4 час. Суспензию охлаждают, перемешивают при 0-5°C в течение 30 мин и отфильтровывают; твердые вещества промывают абсолютным этанолом (3×1 объем слоя) и получают соединение **2007** (10,4 г, 58%) в виде твердого вещества темно-красного цвета. Фильтрат концентрируют до 75 мл и оставляют на ночь в холодильнике. Твердые вещества отфильтровывают и промывают абсолютным этанолом (3×1 объем слоя), получая соединение **2007** (2 г, 11%) в виде твердого вещества темно-красного цвета.

Синтез соединения 2009: В 2-литровую трехгорлую круглодонную колбу, снабженную датчиком температуры, магнитной мешалкой, трубкой для подачи азота и капельной воронкой, добавляют (1S,2S)-(-)-1,2-дифенилэтилендиамин (20 г, 0,094 моль) и дихлорметан (160 мл). Смесь охлаждают до 0-3°C и по каплям добавляют 1 М раствор гидроксида натрия (160 мл), поддерживая температуру ниже 5°C. К полученной смеси по каплям в течение 2 час добавляют раствор толуолсульфонилхлорида (17,9 г, 0,094 моль) в дихлорметане (320 мл). Двухфазную смесь перемешивают при температуре 0-5°C еще в течение 1 часа, и по данным ТСХ реакцию считают полностью завершенной (50% EtOAc/гептан, УФ). Фазы разделяют и органическую фазу промывают водой (2×320 мл) и насыщенным раствором соли (320 мл), сушат над сульфатом натрия и концентрируют, получая твердое вещество. Твердые вещества растворяют в толуоле (200 мл) при 70-80°C и порциями добавляют гептан (300 мл), поддерживая указанную температуру. Полученную суспензию охлаждают и перемешивают при температуре 20-25°C в течение 1 час, а затем охлаждают до 0-5°C и перемешивают еще в течение 10

мин. Твердые вещества отфильтровывают и промывают 50%-м раствором толуола в гептане (3×1 объем слоя), получая соединение **2009** (30,24 г, 88%) в виде белого порошка.

Синтез соединения 2010: В продутую азотом 1-литровую трехгорлую круглодонную колбу, снабженную датчиком температуры, механической мешалкой, капельной воронкой и трубкой для ввода азота, добавляют соединение **2007** (10,4 г, 0,017 моль), соединение **2009** (12,5 г, 0,034 моль), гидроксид калия (14,14 г, 0,252 моль) и безводный дихлорметан (217 мл). Смесь перемешивают при температуре 20-25°C в течение 10 мин, а затем по каплям добавляют воду (217 мл), поддерживая температуру ниже 30°C. Полученную смесь перемешивают в течение 15 мин и фазы разделяют. Органическую фазу промывают водой (217 мл), сушат над сульфатом натрия и отфильтровывают. Фильтрат порциями сушат над гидридом кальция (4,2 г) и твердые вещества отфильтровывают через целит и промывают безводным дихлорметаном. Фильтрат концентрируют в вакууме и получают соединение **2010** (20 г, 98%) в виде твердого вещества темно-розового цвета.

Схема 3. Получение соединения 2018



Синтез соединения 2012: В трехгорлую круглодонную колбу емкостью 22 л, снабженную магнитной мешалкой, датчиком температуры и капельной воронкой с трубкой для подачи азота, помещают (S)-(-)-глицидол (1,0 кг, 13,5 моль) и DCM (3,0 л). Добавляют имидазол (1,01 кг, 14,8 моль) и DMAP (84 г, 680 ммоль) и реакционную смесь охлаждают до 0°C. Добавляют раствор TBDMSCl (2,04 кг, 13,5 моль) в DCM (2,0 л), поддерживая температуру внутри колбы ниже 10°C. Реакционную смесь перемешивают при 0°C в течение 2 час и анализируют методом ТСХ (9:1 гептан/EtOAc), который показывает, что реакция завершена. Реакционную смесь очищают, пропуская в две порции через слой силикагеля (силикагель: по 6 кг в каждой порции), используя DCM как элюент, и получают требуемый продукт в виде бесцветного масла (2,2 кг, выход 86%). Спектр ¹H ЯМР согласуется с установленной структурой для соединения **2012**.

Синтез соединения 2013: В многогорлую круглодонную колбу емкостью 72 л, снабженную механической мешалкой, датчиком температуры и капельной воронкой с трубкой для подачи азота, помещают ТГФ (5,5 л). Добавляют *n*-гексиллитий (2,3 М раствор в гексане, 5,3 л, 12,3 моль), поддерживая температуру внутри колбы ниже 30°C. Раствор охлаждают до -20°C и добавляют (триметилсилил)ацетилен (1,98 л, 1,2 экв.) при температуре <-50°C. Реакционную смесь перемешивают при температуре <-55°C в течение 1 час, в течение более 75 мин добавляют соединение **2012** (2,2 кг, 11,66 моль)

при температуре $<-55^{\circ}\text{C}$, а затем при температуре $<-55^{\circ}\text{C}$ добавляют $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (1,44 л, 1,0 экв.) в течение более чем 110 мин. Реакционную смесь перемешивают при температуре $<-60^{\circ}\text{C}$ в течение 16 час, после чего анализ методом ТСХ (9:1 гептан/ EtOAc) показывает, что реакция завершена. Реакцию прерывают, добавив 75%-й насыщенный раствор соли (11 л, 5 об.), и разбавляют с помощью МТВЕ (11 л, 5 об.). Органический слой упаривают досуха и получают бесцветное масло (3,43 кг, выход $>100\%$). Спектр ^1H ЯМР согласуется с установленной структурой для соединения **2013**.

Синтез соединения 2014: В многорлую круглодонную колбу емкостью 72 л, снабженную механической мешалкой, датчиком температуры и капельной воронкой с трубкой для подачи азота, помещают сырец соединения **2013** (3,43 кг) и DCM (6,6 л). Добавляют имидазол (1,19 кг, 17,5 моль) и DMAP (70 г, 580 ммоль) и реакционную смесь охлаждают до 0°C . Добавляют TBDPSCl (4,17 кг, 15,2 моль), поддерживая температуру внутри колбы ниже 10°C . Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 18 часов, после чего анализ методом ТСХ (9:1 гептан/ EtOAc) показывает, что реакция завершена. Реакционную смесь упаривают досуха, разбавляют гептаном (11 л) и промывают водой (2×11 л). Органический слой упаривают досуха и получают требуемый продукт **2014** в виде масла светло-коричневого цвета (8,21 кг, выход $>100\%$). Спектр ^1H ЯМР согласуется с установленной структурой для соединения **2014**.

Синтез соединения 2015: В многорлую круглодонную колбу емкостью 72 л, снабженную механической мешалкой, датчиком температуры и капельной воронкой с трубкой для подачи азота, помещают сырец соединения **2014** (8,21 кг, приблизительно 11,7 моль) и DCM (15,3 л). Реакционную смесь охлаждают до 0°C и добавляют раствор CSA (2,72 кг, 11,7 моль) в MeOH (15,3 л) при температуре $<10^{\circ}\text{C}$. Реакционную смесь перемешивают при 0°C в течение 2 час и анализируют методом ТСХ (9:1 гептан/ EtOAc), который показывает, что реакция завершена. Реакцию прерывают, добавив ТЕА (1,18 кг, 11,7 моль) и упаривают досуха. Остаток разбавляют гептаном (18,5 л) и промывают водой ($2 \times 18,5$ л). Органический слой очищают, пропуская четыремя порциями через слой силикагеля (силикагель: по 5 кг в каждой порции), используя гептан, чтобы элюировать примеси, и смесь 4:1 гептан/ EtOAc , чтобы элюировать продукт. Фракцию, содержащую продукт, концентрируют досуха и получают масло светло-коричневого цвета (3,38 кг, 70% по трем стадиям). Спектр ^1H ЯМР согласуется с установленной структурой для соединения **2015**.

Синтез соединения 2016: В многорлую круглодонную колбу емкостью 72 л, снабженную магнитной мешалкой, датчиком температуры, колбонагревателем и трубкой для ввода азота, помещают соединение **2015** (3,38 кг, 8,2 моль) и DCM (16 л). Охлаждают до 0°C и добавляют ДМСО (1,93 л) и ТЕА (3,79 л). Добавляют $\text{SO}_3 \cdot \text{pyr}$ (3,93 кг, 24,6 моль), поддерживая температуру внутри колбы ниже 10°C . Реакционную смесь перемешивают при 0°C в течение 3 час и анализируют методом ТСХ (9:1 гептан/ EtOAc), который показывает, что реакция завершена. Реакционную смесь промывают 10%-й лимонной кислотой (2×5 об.), и органический слой упаривают досуха. Остаток очищают в четыре приема через слой силикагеля (силикагель: по 7 кг в каждой порции), использования 2% EtOAc в гептане в качестве элюента, и получают требуемый продукт в виде желтого масла (2,0 кг, выход 59%). Смешанные фракции объединяют и упаривают досуха и получают масло желтого цвета (0,38 кг, выход 11%). Спектр ^1H ЯМР согласуется с установленной структурой для соединения **2016**.

Синтез соединения 2017: В трехгорлую круглодонную колбу емкостью 22 л,

снабженную магнитной мешалкой, датчиком температуры, колбонагревателем и трубкой для ввода азота, помещают соединение **2016** (2,0 кг, содержит 1,42 кг **2017** по данным весового анализа, 3,48 моль), и ACN (7,1 л). Реакционную смесь нагревают до 30°C и порциями добавляют Ph₃PCNCHO (1,38 кг, 68,6 ммол), поддерживая температуру

5 внутри колбы <35°C. Реакционную смесь нагревают до 30°C в течение 15 час и анализируют методом ¹H ЯМР, который показывает, что реакция закончена. Реакционную смесь упаривают досуха и остаток растворяют в DCM (0,71 мл). Полученный раствор разбавляют гептаном (1,42 л), двумя порциями очищают через

10 слой силикагеля, используя смесь 10:1 гептан/EtOAc в качестве элюента, и получают требуемый продукт в виде масла бледно-желтого цвета (1,87 кг, выход 88%). Спектр ¹H ЯМР согласуется с установленной структурой для соединения **2017**.

Синтез соединения 2018: 5-литровую трехгорлую круглодонную колбу прогревают феном под вакуумом (1-10 Торр) три раза и продувают аргоном. Добавляют безводный

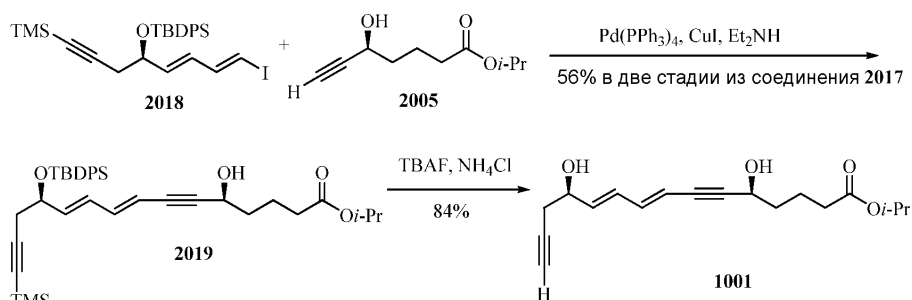
15 хлорид хрома (100 г, 0,814 моль) и колбу вновь три раза нагревают в вакууме. Добавляют безводный тетрагидрофуран (1000 мл) и полученную суспензию перемешивают в течение 2 час при комнатной температуре. За указанное время суспензия разогревается экзотермически приблизительно до 30-35°C и приобретает зеленоватый цвет. В отдельной

20 колбе соединение **2017** (57 г, 0,131 моль) трижды подвергают азеотропной перегонке с толуолом. К соединению **2017** в атмосфере азота добавляют трийодметан (102 г, 0,273 моль) и безводный тетрагидрофуран (700 мл) и получают желтый раствор. Затем полученный раствор через канюлю под азотом добавляют к суспензии хлорида хрома в течение более 30 минут, поддерживая температуру внутри колбы ниже 5°C. Через 30

25 мин анализ ТСХ показывает, что реакция завершена. Реакцию прерывают, порциями добавляя смесь тиосульфата натрия (10% масс., 570 мл) и насыщенного раствора бикарбоната натрия (570 мл), поддерживая температуру ниже 15°C. Добавляют МТВЕ (2000 мл); две фазы разделяют и органическую фазу промывают насыщенным раствором соли (1140 мл), сушат над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют, получая

30 сырой **2018** в виде зеленого остатка с отношением E/Z 8,8:1 по данным ¹H ЯМР анализа. Сырой продукт оставляют храниться на ночь в диэтиламине (400 мл).

Схема 4. Получение соединения 1001



Синтез соединения 2019: 3-горлую круглодонную колбу дегазируют и продувают азотом. В колбу добавляют тетракис(трифенилфосфин)палладий(0) (7,4 г, 6 ммол) и йодид меди (2,5 г, 13 ммол). Через канюлю добавляют под азотом дегазированный

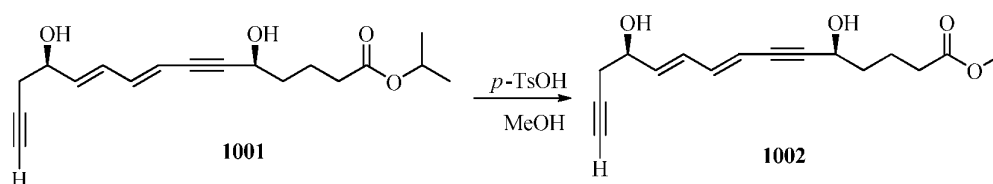
45 раствор соединения **2005** (24 г, 131 моль) в безводном тетрагидрофуране (55 мл) при температуре окружающей среды. Затем через канюлю под азотом добавляют дегазированный раствор соединения **2018** (0,131 моль) в диэтиламине (400 мл) и безводном тетрагидрофуране (800 мл). Реакционную смесь оставляют на ночь перемешиваться при температуре окружающей среды. После этого по данным ВЭЖХ

реакция завершается. Реакцию прерывают насыщенным водным раствором хлорида аммония (20 мл), а затем концентрируют, получая остаток. Добавляют МТВЕ (700 мл), смесь перемешивают до образования суспензии в течение 10 минут; твердые вещества отфильтровывают через слой целита на стеклянной воронке с фильтрующим дном.

Фильтрат промывают насыщенным водным раствором хлорида аммония (300 мл), сушат над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют, получая **2019** (89 г, >100%) в виде сырого масла коричневого цвета, в котором отношение E/Z составляет 6,3:1 по данным ^1H ЯМР анализа; масло очищают колоночной хроматографией на силикагеле, а затем комбинированной флэш-хроматографией.

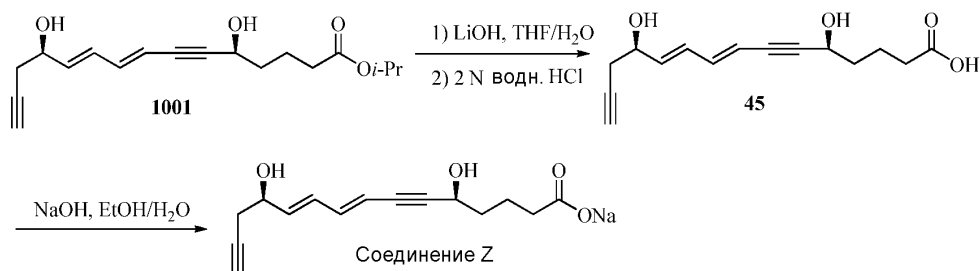
Синтез соединения 1001: В 5-литровую трехгорлую колбу круглодонную колбу помещают промежуточное соединение **2019** (284,4 г, 0,46 моль), хлорид аммония (74,2 г, 1,39 моль) и ТГФ (850 мл). Смесь перемешивают и охлаждают до 5°C с помощью бани со льдом. К смеси при перемешивании добавляют 1 М раствор тетрабутиламмонийфторида в ТГФ (1,4 л) через капельную воронку в течение более 15 минут таким образом, чтобы температура реакционной смеси оставалась ниже 10°C . Смесь перемешивают в течение 2 час, после чего анализ методом ТСХ (40% этилацетат/гептан) показывает, что исходных веществ не осталось. Реакционную смесь разбавляют трет-бутилметилловым эфиром (1,4 л) и насыщенным водным раствором хлорида аммония (1,4 л) и слои разделяют. Органический слой промывают насыщенным водным раствором хлорида аммония (1,4 л), сушат над сульфатом натрия и концентрируют, получая масло (271,4 г). Масло суспендируют в 20% гептан/этилацетат (200 мл) и медленно добавляют дихлорметан до тех пор, пока не образуется раствор (приблизительно 20 мл). Смесь очищают на силикагеле (2 кг), элюируя следующими растворами: 20% этилацетат/гептан (16 л), 30% этилацетат/гептан (8 л), 40% этилацетат/гептан (20 л) и 50% этилацетат/гептан (16 л). Чистые фракции объединяют и концентрируют, получая **1001** (128,3 г, выход 91%): ВЭЖХ 97,7% (площадь под кривой), $t_R = 13,3$ мин; Спектр ^1H ЯМР согласуется с установленной структурой для соединения **1001**, как показано на фигуре 5.

Схема 5. Получение соединения **1002**



Синтез соединения 1002: К раствору **1001** (35 г, 115 ммол) в MeOH (350 мл) добавляют $p\text{-TsOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (4,38 г, 23 ммол). Полученный раствор перемешивают при комнатной температуре в течение 22 час и разбавляют с помощью EtOAc (700 мл). Смесь промывают 5%-м водным раствором бикарбоната натрия (3×100 мл). Водные вытяжки объединяют и экстрагируют с помощью EtOAc (3×200 мл). Органические вытяжки объединяют и промывают насыщенным раствором соли (150 мл), сушат над сульфатом натрия и концентрируют в вакууме. Маслянистый остаток очищают колоночной хроматографией (2:3 EtOAc/н-гептан) и получают соединение **1002** (22,8 г, 71,7%, 98,1% (площадь под кривой) ВЭЖХ) в виде масла светло-желтого цвета. Спектр ^1H ЯМР согласуется с установленной структурой для соединения **1002**, как показано на фигуре 6.

Схема 6. Получение соединения **Z**



Синтез соединения Z: В трехгорлую круглодонную колбу емкостью 5 л помещают соединение 1001 (335 г, 1,1 моль), ТГФ (5 объемов) и воду (5 объемов). Добавляют LiOH (52,7 г, 2,2 моль) и реакционную смесь перемешивают при температуре окружающей среды в течение 4 час, а затем проводят анализ методом ТСХ, который показывает, что реакция завершена. Реакционную смесь экстрагируют с помощью МТВЕ (2×5 объемов) и водный слой подкисляют до значения pH 4,4 с помощью 2N раствора HCl (900 мл). Экстрагируют с помощью МТВЕ (6×5 объемов), и органические слои объединяют, промывают водой (5 объемов), сушат над Na₂SO₄, разбавляют этанолом (10 объемов) и концентрируют до пяти объемов. Полученный раствор в этаноле охлаждают до 0°C и добавляют 6N раствор NaOH (1 экв.). Реакционную смесь перемешивают в течение 1 час, упаривают досуха и сушат в вакууме в течение 18 часов, получая коричневое масло (277 г, выход 88%): ВЭЖХ 99,2% (площадь под кривой), t_R=10,1 мин; спектр ¹H ЯМР согласуется с установленной структурой для соединения Z и указывает на наличие остаточного этанола. Коричневое масло (277 г) растворяют в воде (2 объема), упаривают досуха при 40°C, а затем сушат в вакууме в течение 18 час, получая требуемое соединение Z в виде масла коричневого цвета (279 г): ВЭЖХ 99,0% (площадь под кривой), t_R=9,9 мин; спектр ¹H ЯМР согласуется с установленной структурой для соединения Z, как показано на фигуре 7.

Включение посредством ссылки

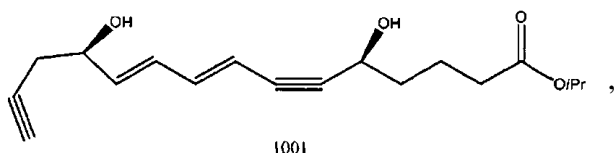
Все публикации и патенты, указанные в данном описании, во всей полноте включены в настоящую заявку посредством ссылки так, как если бы каждая индивидуальная публикация или каждый индивидуальный патент специально и индивидуально были указаны для включения в настоящую заявку посредством ссылки. В случае возникновения противоречий данное описание, включая любые приведенные здесь определения, имеет приоритет.

Эквиваленты

Несмотря на то, что в данном описании рассмотрены конкретные варианты осуществления настоящего изобретения, приведенное выше описание служит лишь в качестве пояснения и не ограничивает настоящее изобретение. Многочисленные вариации настоящего изобретения станут очевидны специалистам при ознакомлении с настоящим описанием и приведенной ниже формулой изобретения. Полный объем настоящего изобретения определяется формулой изобретения вместе со всеми эквивалентами, а также описанием изобретения вместе с указанными вариациями.

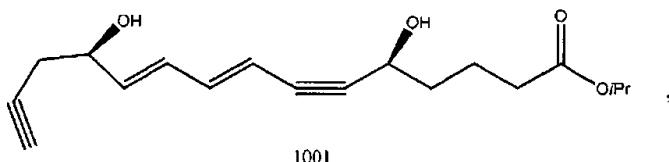
Формула изобретения

1. Соединение, представленное формулой 1001



или его фармацевтически приемлемая соль.

2. Способ лечения или предотвращения офтальмологического заболевания, включающий введение соединения, представленного формулой 1001



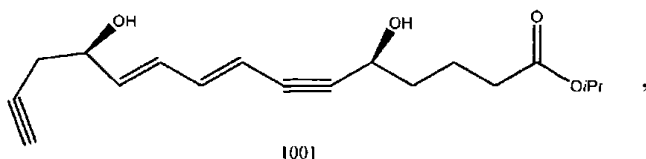
или его фармацевтически приемлемой соли.

3. Способ по п.2, где в глаз в день вводят больше чем 2 мкг указанного соединения.

4. Способ по п.3, где в глаз в день вводят 2-175 мкг указанного соединения.

5. Способ по любому из пп.2-4, где указанное соединение вводят один, два, три или четыре раза в день.

6. Фармацевтическая композиция для лечения или предотвращения офтальмологического заболевания, включающая соединение, представленное формулой 1001



или его фармацевтически приемлемую соль.

7. Фармацевтическая композиция по п.6, где композиция представляет собой водный раствор, пригодный для местного введения в глаз, при этом концентрация соединения в указанном растворе составляет больше чем 30 мкг/мл.

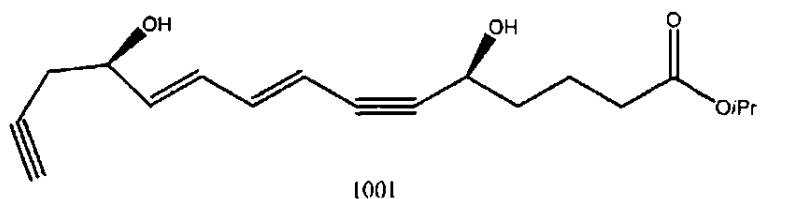
8. Фармацевтическая композиция по п.7, где концентрация соединения составляет от 30 мкг/мл до 2000 мкг/мл.

9. Способ лечения офтальмологического заболевания, включающий местное введение в глаз фармацевтической композиции по любому из пп.6-8.

10. Способ по п.9, где фармацевтическую композицию вводят один, два, три или четыре раза в день.

11. Композиция или способ по любому из пп.6, 9, 10, где офтальмологическим заболеванием является сухость глаз.

12. Фармацевтическая композиция для доставки глазных капель в глаз, нуждающийся в лечении офтальмологического заболевания, где глазные капли включают соединение, представленное формулой 1001



или его фармацевтически приемлемую соль.

13. Фармацевтическая композиция по п.12, где фармацевтическая композиция практически не содержит консервантов.

5

10

15

20

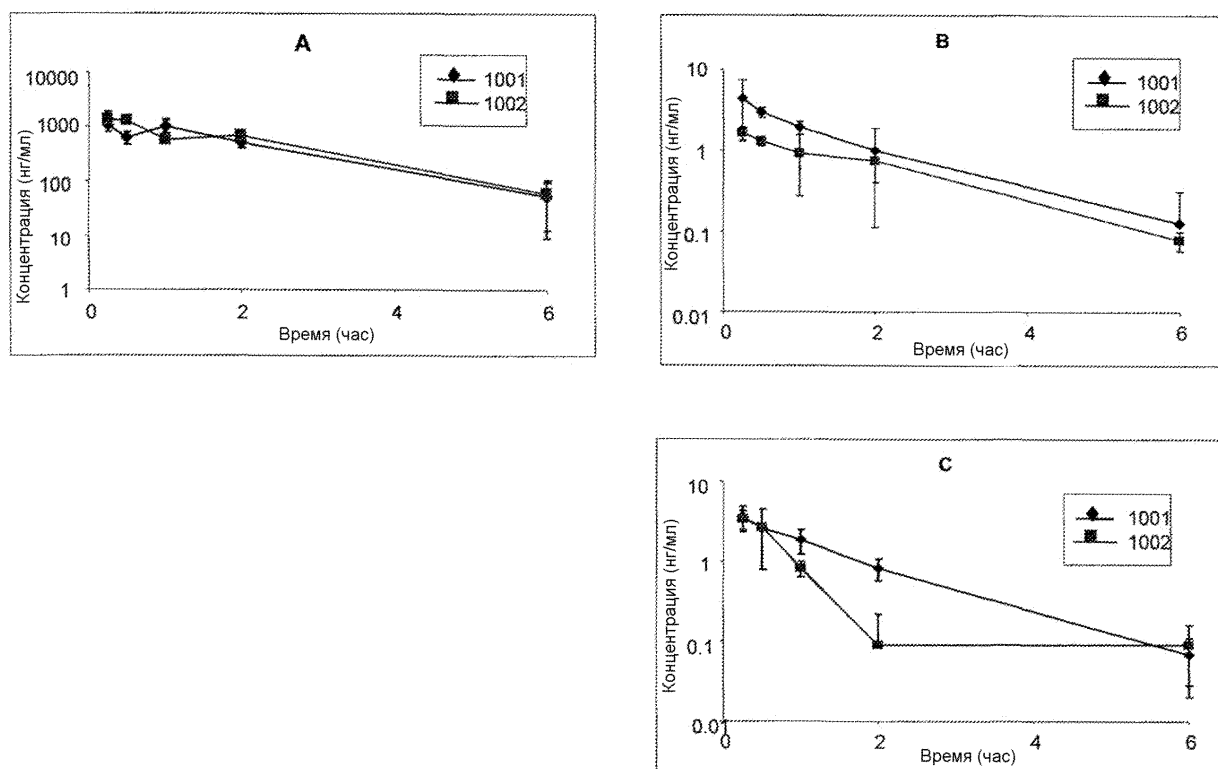
25

30

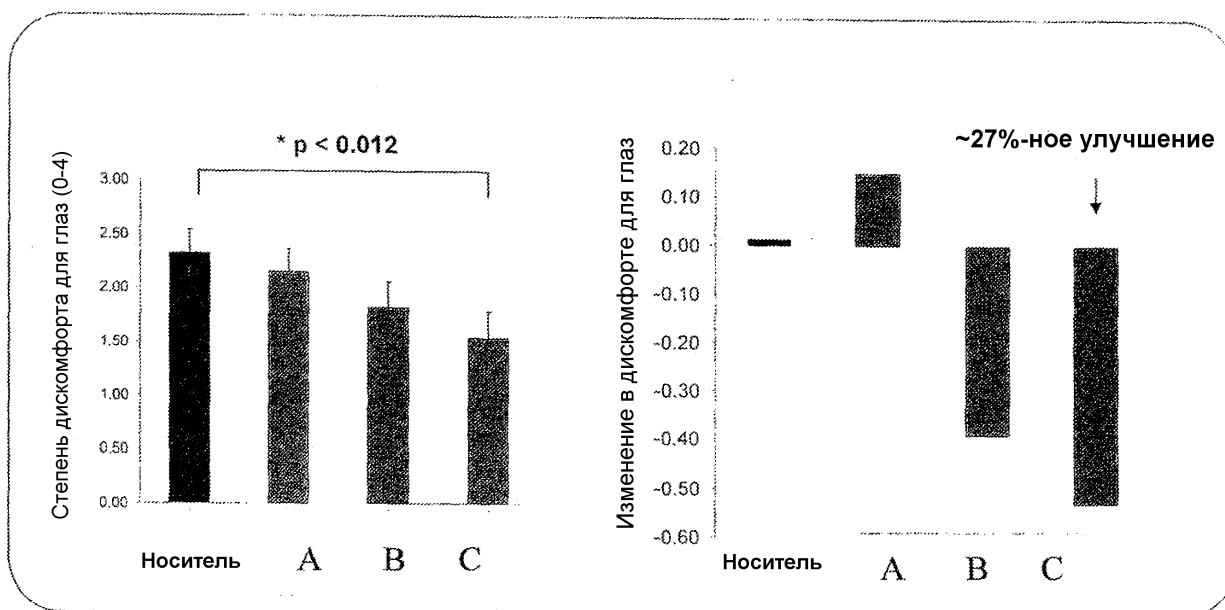
35

40

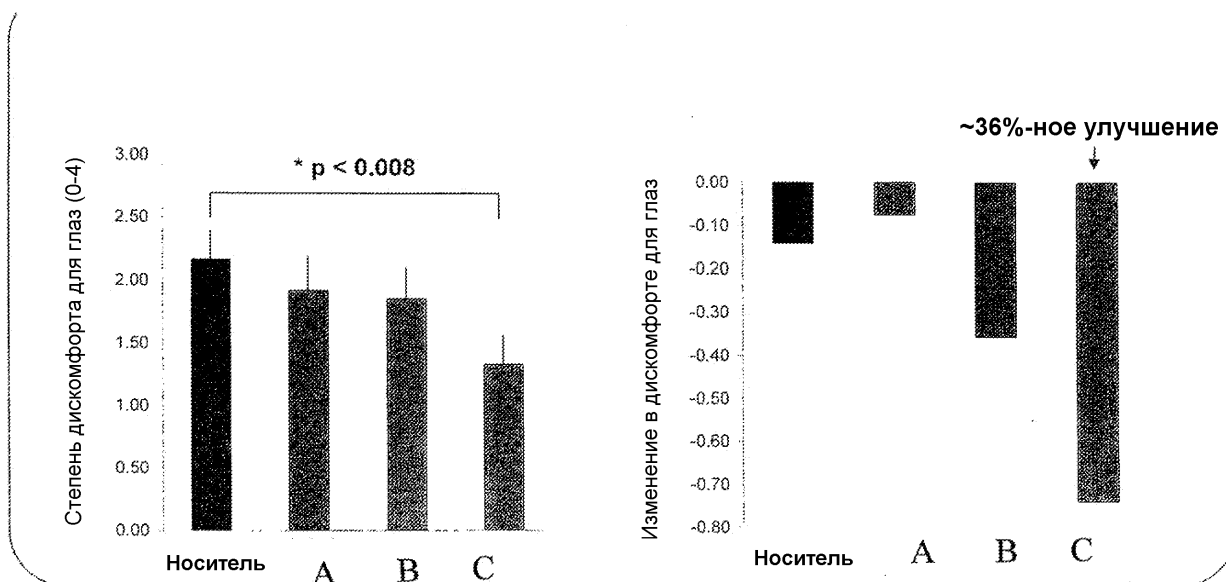
45



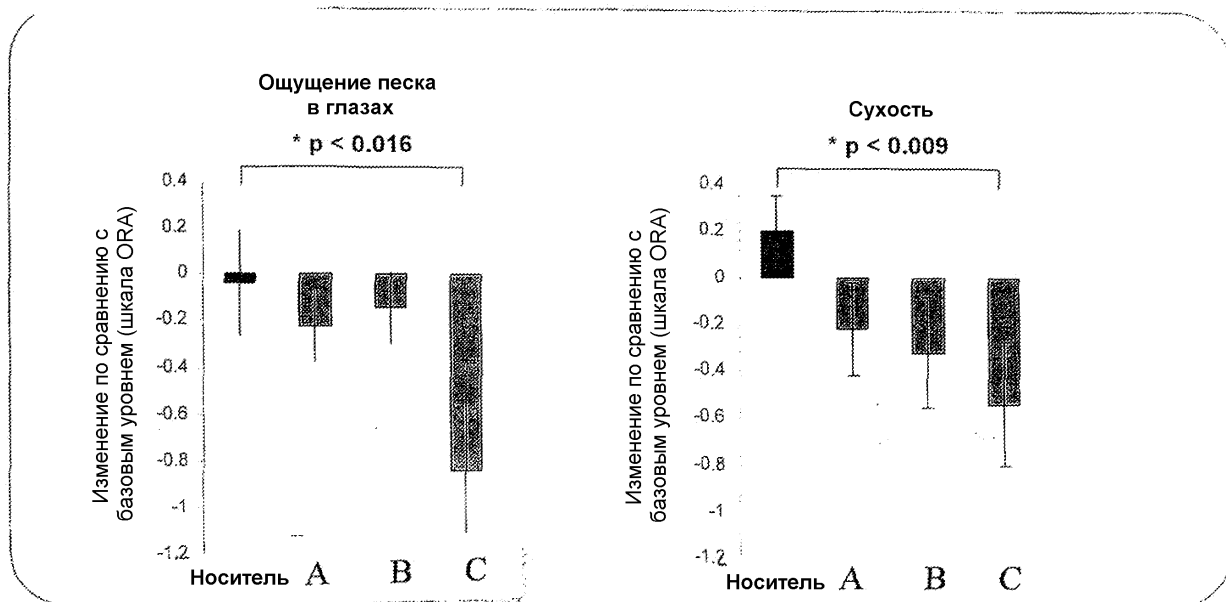
Фиг. 1



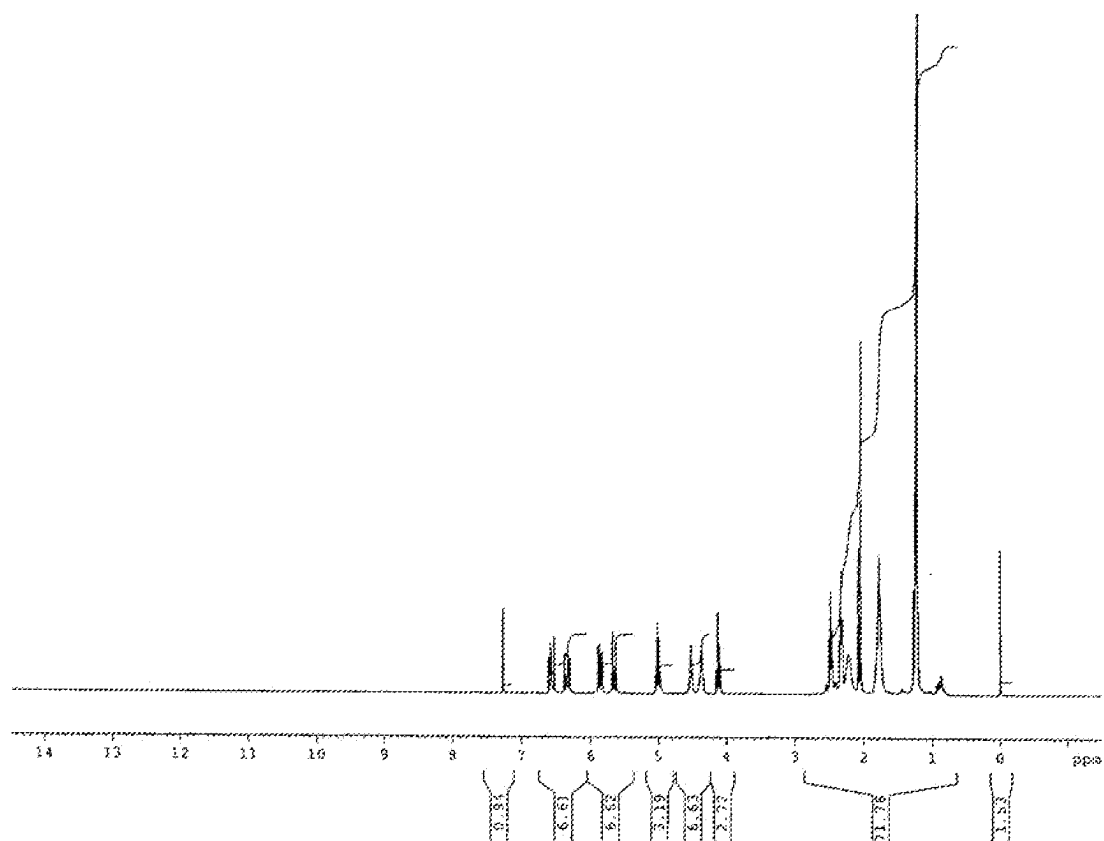
Фиг. 2



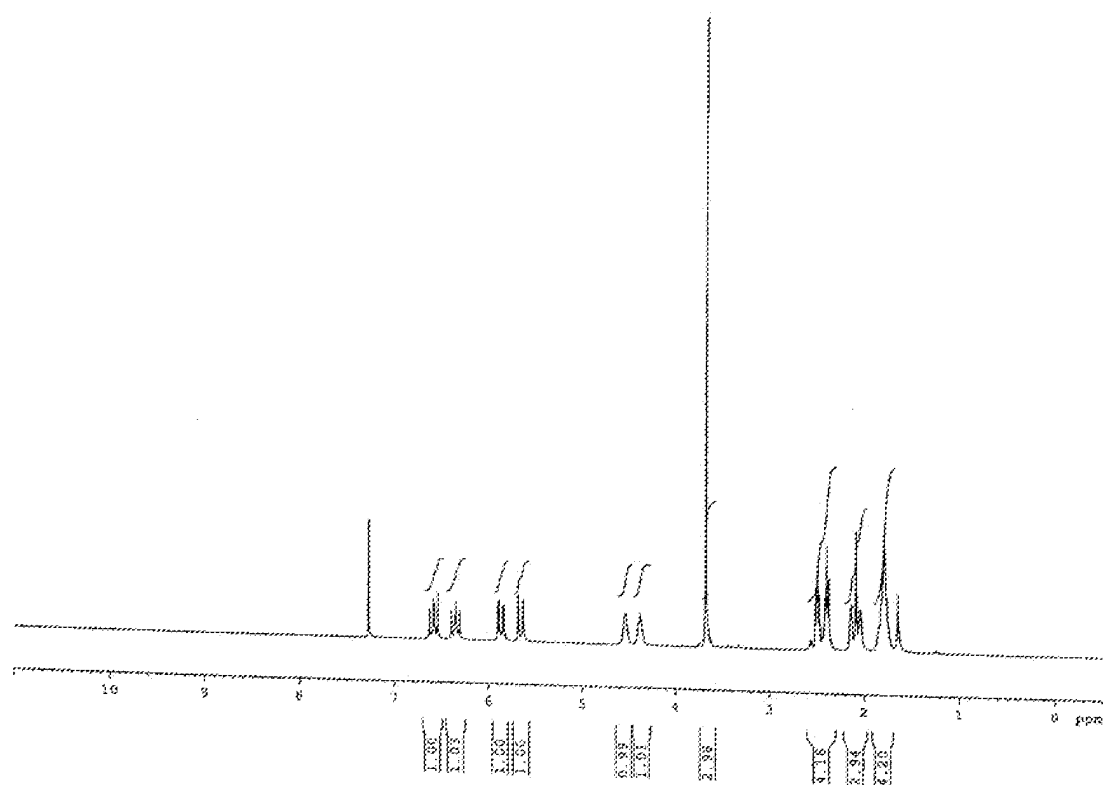
Фиг. 3



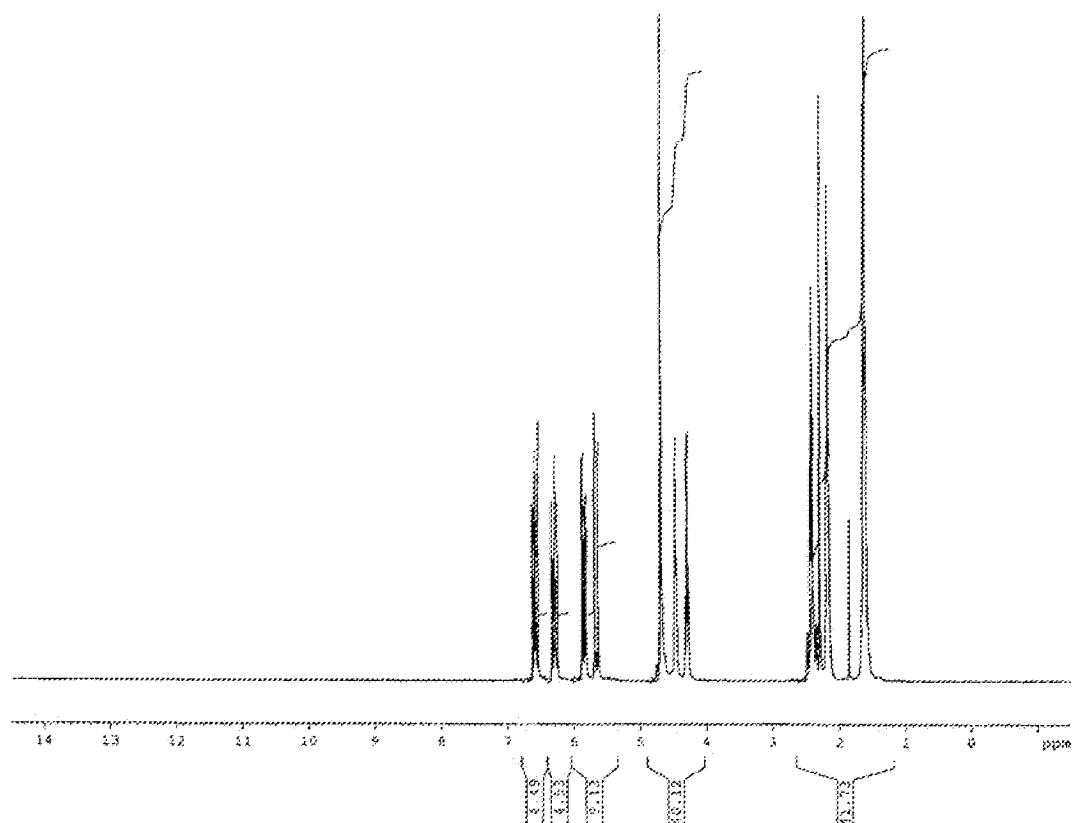
Фиг. 4



Фиг. 5



Фиг. 6



Фиг. 7