



РОССИЙСКОЕ АГЕНТСТВО
ПО ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(19) **RU** ⁽¹¹⁾ **2 237 657** ⁽¹³⁾ **C2**
(51) МПК⁷ **C 07 C 219/06, 219/22, 219/24,**
C 07 D 219/10, 233/64, 277/06,
277/14, 309/30, 401/12, 405/14,
417/06, 473/18, 495/04, 499/68, C
07 H 15/252, C 07 F 9/38, C 07 C
211/49, 211/42, A 61 K 31/21, A 61
P 43/00

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

(21), (22) Заявка: 2001127576/04, 11.04.2000
(24) Дата начала действия патента:
11.04.2000ii.1-6
(30) Приоритет: 13.04.1999 IT MI99A000753
(43) Дата публикации заявки: 20.07.2003
(45) Дата публикации: 10.10.2004
(56) Ссылки: EP 0052910 A, 02.06.1982. EP 0255164
A, 03.02.1988. EP 0103320 A, 21.03.1984. WO
98/47534 A, 29.10.1998. RU 2109009 C1,
20.04.1998.
(85) Дата перевода заявки PCT на национальную
фазу: 13.11.2001
(86) Заявка PCT:
EP 00/03234 (11.04.2000)
(87) Публикация PCT:
WO 00/61537 (19.10.2000)
(98) Адрес для переписки:
121087, Москва, а/я 33, пат.пов. В.В.Курышеву

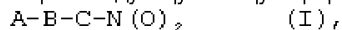
(72) Изобретатель: ДЕЛ СОЛДАТО Пьеро (IT)

(73) Патентообладатель:
Никокс С.А. (FR)

(74) Патентный поверенный:
Курышев Владимир Васильевич

(54) НОВЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЕЩЕСТВА

(57)
Изобретение относится к органической
химии и может найти применение в медицине.
Описываются соединения или их соли,
имеющие следующую общую формулу (I):



где $A=R-T_1$, где R представляет собой
радикал лекарственного вещества, такой как
определено в формуле изобретения,
 $T_1=(CO), O, S, N$ или NR_{1c} , где
 R_{1c} представляет собой H или C_1-C_5 алкил;
 $B=T_B-X_2-t_B$, где T_B и t_B одинаковы или
различны и выбраны из $(CO), O, S, N$ или
 NR_{1c} , где R_{1c} такой, как определено выше,
 X_2 представляет собой бивалентную

мостиковую группу, такую как
соответствующий предшественник B, такой,
как определено в формуле изобретения; C
представляет собой бивалентный радикал
 $-T_c-Y-$, где $T_c=(CO), O, S, N$ или NR_{1c} , где
 R_{1c} такой, как определено выше, Y имеет
значения такие, как представлено в формуле
изобретения. Также описывается
фармацевтическая композиция на основе
соединений формулы (I) для использования в
случаях окислительного стресса и/или
эндотелиальных дисфункций. Технический
результат - получены новые соединения и их
соли, обладающие полезными
биологическими свойствами. 2 н. и 4
з.п.ф-лы, 8 табл.



RUSSIAN AGENCY
FOR PATENTS AND TRADEMARKS

(19) **RU** ⁽¹¹⁾ **2 237 657** ⁽¹³⁾ **C2**
(51) Int. Cl.⁷ **C 07 C 219/06, 219/22,**
219/24, C 07 D 219/10, 233/64,
277/06, 277/14, 309/30, 401/12,
405/14, 417/06, 473/18, 495/04,
499/68, C 07 H 15/252, C 07 F
9/38, C 07 C 211/49, 211/42, A 61
K 31/21, A 61 P 43/00

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(21), (22) Application: 2001127576/04, 11.04.2000
(24) Effective date for property rights:
11.04.2000: 1-6
(30) Priority: 13.04.1999 IT MI99A000753
(43) Application published: 20.07.2003
(45) Date of publication: 10.10.2004
(85) Commencement of national phase: 13.11.2001
(86) PCT application:
EP 00/03234 (11.04.2000)
(87) PCT publication:
WO 00/61537 (19.10.2000)
(98) Mail address:
121087, Moskva, a/ja 33, pat.pov. V.V.Kuryshev

(72) Inventor: DEL SOLDATO P'ero (IT)

(73) Proprietor:
Nikoks S.A. (FR)

(74) Representative:
Kuryshev Vladimir Vasil'evich

(54) **NEW MEDICINAL AGENTS**

(57) Abstract:

FIELD: organic chemistry, medicine, pharmacy.

SUBSTANCE: invention describes compounds or their salts of the following general formula (I): A-B-C-N(O)₂ (I) wherein A means R-T₁ wherein R represents radical of medicinal agent as determined in the invention claim; T₁ means (CO), oxygen (O), sulfur (S), nitrogen (N) atom or NR_{1C} wherein R_C represents hydrogen atom (H) or (C₁-C₅)-alkyl; B means -T_B-X-T_B wherein T_B and T₁ are similar or different and taken among (CO), oxygen (O), sulfur (S), nitrogen (N) atom or NR_{1C} wherein R_{C1} is determined above; X₂ represents bivalent bridge group

such as corresponding precursor of B, such as determined in the invention claim; C represents bivalent radical -T_C-Y-, wherein T_C means (CO), oxygen (O), sulfur (S), nitrogen (N) atom or NR_{1C} wherein R_{1C} is such as determined above; Y has values as represented in the invention claim. Also, invention describes a pharmaceutical composition based on compounds of the formula (I) used in oxidative stress and/or endothelial dysfunctions. Invention provides preparing new compounds and their salts eliciting useful biological properties.

EFFECT: valuable medicinal properties of compounds.

6 cl, 8 tbl, 28 ex

Настоящее изобретение относится к новым лекарственным веществам, предназначенным как для систематического, так и для несистематического применения, а также композициям на их основе для использования в случаях окислительного стресса и/или эндотелиальных дисфункций.

Под окислительным стрессом подразумевается возникновение свободных радикалов или радикальных соединений, которые наносят повреждения как клеткам, так и окружающим их тканям (Pathophysiology: the biological basis for disease in adults and children, McCance&Huether 1998, pp.48-54).

Под эндотелиальными дисфункциями подразумевают дисфункции, относящиеся к сосудистому эндотелию. Известно, что повреждение сосудистого эндотелия является одной из важнейших причин, которые могут вызвать серию патологических процессов, затрагивающих различные органы и системы организма, как описано далее (Pathophysiology: the biological basis for disease in adults and children, McCance & Huether 1998, p.1025).

Известно, что окислительный стресс и/или эндотелиальные дисфункции связаны с различными патологиями, как описано далее. Окислительный стресс также может быть обусловлен токсичностью большого числа различных лекарственных веществ, что значительно сказывается на эффективности их действия.

Указанные патологические явления имеют хронический характер, подрывающий силы организма, и очень часто являются типичными для людей пожилого возраста. Как уже было сказано, при указанных патологических состояниях применяемые лекарственные вещества обладают заметным негативным действием.

Можно привести следующие примеры патологических состояний, обусловленных окислительным стрессом и/или эндотелиальными дисфункциями или характерных для людей пожилого возраста.

- Для сердечно-сосудистой системы: миокардиальная и сосудистая ишемия в целом, гипертония, инсульт, атеросклероз и т.д.

- Для соединительной ткани: ревматоидный артрит и связанные с ним воспалительные заболевания и т.д.

- Для легочной системы: астма и связанные с ней воспалительные заболевания и т.д.

- Для желудочно-кишечной системы: язвенные и неязвенные диспепсии, кишечные воспалительные заболевания и т.д.

- Для центральной нервной системы: болезнь Альцгеймера и т.д.

- Для мочеполовой системы: импотенция, недержание.

- Для кожных покровов: экзема, нейродерматит, угри.

Инфекционные заболевания в целом (см. Schwarz, Brady, "Oxidative stress during viral infection: a review" Free Radical Biol. Med. 21/5, 641-649, 1996).

Кроме того, сам процесс старения может рассматриваться как действительное патологическое состояние (см. Pathophysiology: the biological basis for disease in adults and children, pp.71-77).

Известные лекарственные вещества, при введении их пациентам, имеющим патологии, связанные с окислительным стрессом и/или эндотелиальными дисфункциями, проявляют сниженную эффективность и/или повышенную токсичность.

Это происходит, например, в случае таких лекарственных веществ, как противовоспалительные, сердечно-сосудистые лекарственные вещества, лекарственные вещества для дыхательной системы, лекарственные вещества для центральной нервной системы, лекарственные вещества для костной системы, антибиотики, лекарственные вещества для мочеполовой, эндокринной системы и т.д.

Исследования лекарственных веществ направлены на поиск новых молекул, имеющих улучшенный терапевтический индекс (соотношение эффективности/токсичность) или пониженное соотношение риск/полезное действие, в том числе и для указанных выше патологических состояний, при которых терапевтический индекс значительного числа лекарственных веществ оказывается низким. Фактически, при указанных выше состояниях окислительного стресса и/или эндотелиальных дисфункций многие лекарственные вещества проявляют низкую активность и/или высокую токсичность.

В частности, противовоспалительные лекарственные вещества, такие как NSAIDs и лекарственные вещества против колик, например 5-аминосалициловая кислота и ее производные, имеют следующие недостатки. NSAIDs проявляют токсические свойства, особенно в тех случаях, когда организм ослаблен или находится под влиянием патологических состояний, связанных с окислительным стрессом. К указанным состояниям можно отнести, например, следующие: преклонный возраст, ранее перенесенная язва, ранее перенесенное желудочное кровотечение, хронические заболевания, подрывающие силы организма, в частности, воздействующие на сердечно-сосудистую систему, почечный аппарат, состояние крови и т.д. ("Misoprostol reduces serious gastrointestinal complications in patients with rheumatoid arthritis receiving non-steroidal anti-inflammatory drugs. A randomized, double blind, placebo-controlled trial." F.E.Silverstein et al. Ann. Intern. Med. 123/4, 241-9, 1995; Martindale 31 a ed. 1996, page 73, Current Medical Diagnosis and Treatment 1998, pages 431 and 794).

Введение противовоспалительных лекарственных веществ пациентам, находящимся в указанных выше патологических состояниях, можно осуществить, только используя более низкие дозы лекарственного вещества, по сравнению с теми, которые обычно используются для терапии, чтобы избежать заметных токсических проявлений. Поэтому противовоспалительная активность проявляется слабо.

Бета-блокаторы, используемые для лечения стенокардии, гипертонии и сердечной аритмии, оказывают побочное воздействие на дыхательную систему (одышка, бронхостеноз), поэтому из-за них могут возникнуть проблемы у пациентов с

патологиями указанных органов (астмой, бронхитом). Таким образом бета-блокаторы еще больше ухудшают состояние при таких заболеваниях дыхательной системы, как астма. Поэтому пациентам, страдающим от астмы, следует назначать уменьшенные дозы указанных лекарственных веществ, чтобы не подвергать еще большей опасности их дыхательную систему. В результате эффективность бета-блокаторов значительно снижается.

Антитромботические средства, такие как, например, дипиридамол, аспирин, и т.д., используемые для профилактики явлений тромбоза, имеют те же недостатки. У пациентов, имеющих патологии, связанные с окислительным стрессом и/или эндотелиальными дисфункциями, терапевтическое действие или переносимость этих лекарственных средств значительно снижены, в частности, в случае аспирина.

Для лечения астмы и бронхита используют бронхолитические средства, например сальбутамол и т.д., а при патологиях типа холинэргического недержания мочи используют лекарственные вещества, действующие на холинэргическую систему. При их введении могут возникнуть аналогичные побочные эффекты, влияющие на сердечно-сосудистую систему и порождающие проблемы у пациентов, страдающих от сердечной недостаточности и гипертонии. Сердечная недостаточность и гипертония являются патологиями, связанными, как упоминалось выше, с окислительным стрессом и/или эндотелиальными дисфункциями. И эти лекарственные вещества также проявляют те же недостатки, как и перечисленные ранее.

Отхаркивающие и муколитические лекарственные вещества, которые применяются для лечения воспалительных заболеваний органов дыхания, проявляют те же недостатки у пациентов в описанных выше состояниях. Их введение может вызвать изжогу и раздражение желудка, особенно у людей пожилого возраста.

Ингибиторы костной резорбции, такие как дифосфонаты (алендронат и т.д.), являются лекарственными веществами, проявляющими повышенную желудочно-кишечную токсичность. Следовательно, эти лекарственные вещества также могут иметь такие же недостатки, которые описаны выше.

В случае ингибиторов фосфодиэстераз, таких как, например, силденафил, запринаст, используемых для лечения заболеваний сердечно-сосудистой и дыхательной систем, возникают аналогичные проблемы с переносимостью и/или эффективностью при упомянутых выше патологических состояниях окислительного стресса и/или эндотелиальных дисфункций.

Антиаллергические лекарственные вещества, например цетиризин, монтелукаст и т.д., вызывают аналогичные проблемы при упомянутых патологических состояниях, в особенности, в отношении эффективности.

Антиангиотензиновые лекарственные вещества, т.е. ингибиторы ACE, например эналаприл, каптоприл и т.д., или ингибиторы рецепторов, например лосартан и т.д., используют для лечения сердечно-сосудистых заболеваний. Их недостатком является побочное воздействие

на органы дыхания (например, возникновение кашля и т.д.) при указанных выше патологических состояниях.

Противодиабетические лекарственные вещества как повышающие чувствительность к инсулину, так и снижающие уровень глюкозы, такие как, например, сульфонилмочевины, толбутамид, глипирид, гликлазид, глибурид, никотинамид и т.д., являются неэффективными для профилактики диабетических осложнений. При их введении могут возникать побочные эффекты, например поражение желудка. Эти явления усиливаются при указанных выше патологических состояниях.

В случае антибиотиков, например ампициллина, кларитромицина и т.д., и противовирусных лекарственных веществ, например ацикловира и др., возникают проблемы, связанные с их переносимостью, в частности они вызывают раздражение желудочно-кишечного тракта.

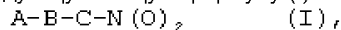
Противоопухолевые лекарственные вещества, например доксорубин, даунорубин, цисплатин и др., обладают высокой токсичностью по отношению к различным органам, в том числе к желудку и кишечнику. Это токсическое воздействие еще более усиливается при указанных выше патологических состояниях окислительного стресса и/или эндотелиальных дисфункций.

Лекарственные вещества против слабоумия, например никотин и колиномиметики, характеризуются слабой переносимостью, особенно в случае указанных выше патологий.

Таким образом, существует необходимость разработки доступных лекарственных веществ, обладающих улучшенным терапевтическим воздействием, т.е. обеспечивающих и пониженную токсичность и/или повышенную эффективность, чтобы их можно было вводить пациентам при патологических состояниях окислительного стресса и/или эндотелиальных дисфункций, без проявления недостатков, характерных для лекарственных веществ, известных из уровня техники.

Неожиданно было обнаружено, что вышеупомянутые проблемы, возникающие при введении лекарственных веществ пациентам, страдающим от окислительного стресса и/или эндотелиальных дисфункций, или пожилым людям в общем случае, можно решить при помощи нового класса лекарственных веществ, описанных далее.

Объектом изобретения являются соединения или их соли, имеющие следующую общую формулу (I):



где $A=R-T_1$, где R представляет собой радикал лекарственного вещества, как определено ниже, имеющий формулу $A=R-T_1-Z$ или $A=R-T_1-OZ$, где Z представляет собой H или C_1-C_5 алкил, выбранный из следующих групп:

противовоспалительные лекарственные вещества: ацетилсалициловая кислота, 5-аминоацетилсалициловая кислота, карпрофен, диклофенак натрия, дифлунизал, этодолак, флуфенаминовая кислота, флуниксин, флурбипрофен, ибупрофен, индометацин, индопрофен, кетопрофен, кеторолак, лорноксикам,

локсопрофен, меклофенаминовая кислота, мефенаминовая кислота, мелоксикам, мезаламин, напроксен, нифлуминовая кислота, олсалазин, пироксикам, салсалат, сулиндак, супрофен, теноксикам, тиапрофеновая кислота, толфенаминовая кислота, толметин и зомепирак;

болеутоляющие лекарственные вещества: ацетаминофен, ацетилсалицилсалициловая кислота, беноксапрофен и трамадол;

бронходилататоры: албутерол, карбутерол, кленбутерол, дифиллин, этофиллин, фенотерол, метапротенерол, пирбутерол, сальметерол и тербуталин;

отхаркивающие лекарственные вещества: амброксол, бромгексин и гваякол;

антигистаминные лекарственные вещества: цетиризин, левокабастин и терфенадин;

АСЕ-ингибиторы: каптоприл, эналаприл, лизиноприл и рамиприл;

бета-блокаторы: алпренолол, атенолол, бупранолол, лабеталол, метипранолол, метопролол, пиндолол, пропранолол и тимолол;

антитромботические и вазоактивные лекарственные вещества: аргатробан, клопидогрель, далтепарин, дипиридамо, эноксапарин, илопрост, озагрель, трифлузал и бенфуродил гемисукцинат;

противодиабетические лекарственные вещества: никотинамид;

противоопухолевые лекарственные вещества: антрамицин, даунорубин, доксорубин и эпирубин;

противоязвенные лекарственные вещества: циметидин, омепразол и пантопразол;

антигиперлипидемические лекарственные вещества: ловастатин, правастатин, натрия соль, симвастатин, аторвастатин и флувастатин;

антибиотики: амоксициллин, ампициллин, азтреонам, биопенем, карбенициллин, цефакор, цефадоксил, цефамандол, цефатризон, цефокситин, диклоксациллин, имипенем, меклоциллин, метациллин, моксалактам, панипенем, бакампициллин, апициллин, кломоциллин и окситетрациклин;

противовирусные лекарственные вещества: ацикловир, фамцикловир, ганцикловир, пенцикловир, видарабин и зидовудин;

ингибиторы костной резорбции: аллендроновая кислота, этидроновая кислота и памидроновая кислота.

Лекарственные вещества против слабоумия: такрин.

$T_1 = (CO), O, S, N$ или NR_{1c} , где R_{1c} представляет собой H или C_1-C_5 алкил, $B = T_B-X_2-T_{B1}$,

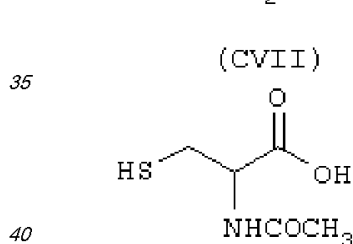
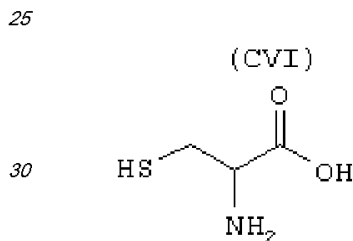
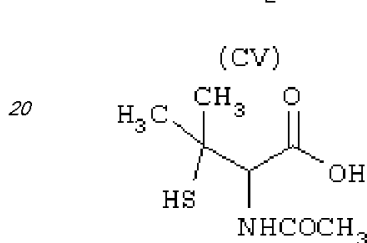
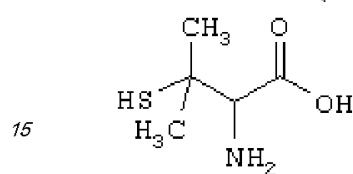
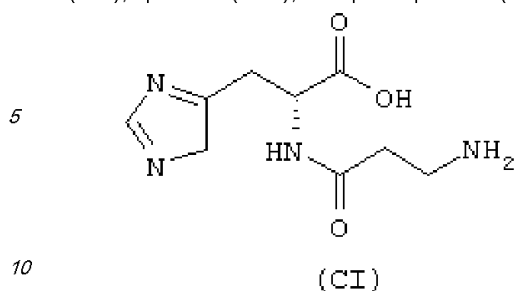
где T_B и T_{B1} одинаковы или различны и выбраны из $(CO), O, S, N$ или NR_{1c} , где R_{1c} определен выше;

X_2 представляет собой бивалентную мостиковую группу, такую как соответствующий предшественник B, имеющий формулу $Z'-T_B-X_2-Z''$,

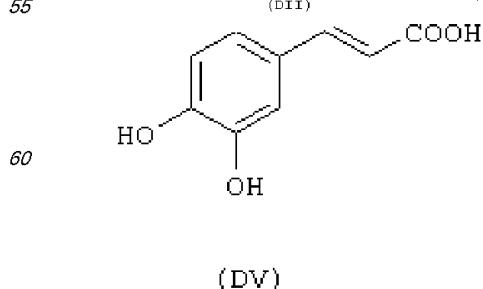
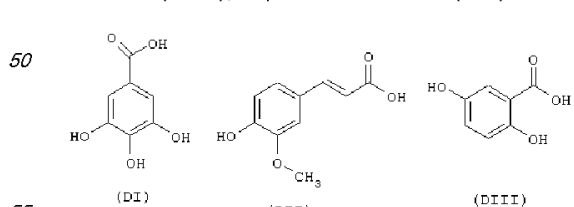
где Z', Z'' представляют собой независимо H или OH, выбраны из следующих соединений:

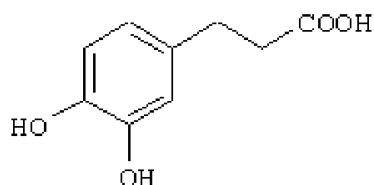
аминокислоты: L-карнозин (CI), пеницилламин (CV), N-ацетилпеницилламин

(CVI), цистеин (CVII), N-ацетилцистеин (CVIII):

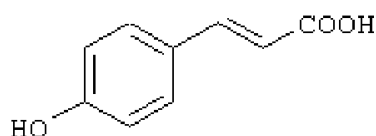


гидроксикислоты: галловая кислота (DI), феруловая кислота (DII), гентизиновая кислота (DIII), кофеиновая кислота (DV), гидрокофеиновая кислота (DVI), п-кумариновая кислота (DVII), ванилиновая кислота (DVIII), сиреневая кислота (DXI):

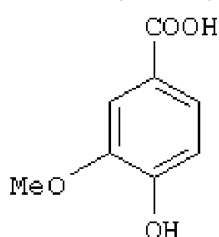




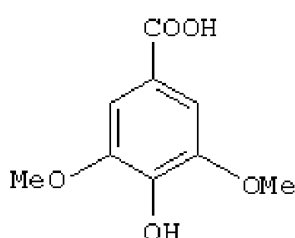
(DVI)



(DVII)

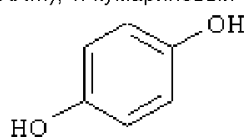


(DVIII)

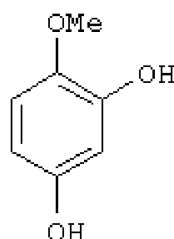


(DXI)

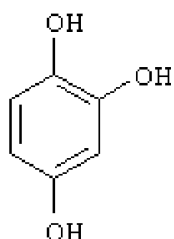
ароматические многоатомные спирты: гидрохинон (EVIII), метоксигидрохинон (EXI), гидроксигидрохинон (EXII), кониферилловый спирт (EXXXII), 4-гидроксифенетилловый спирт (EXXXIII), п-кумариновый спирт (EXXXIV):



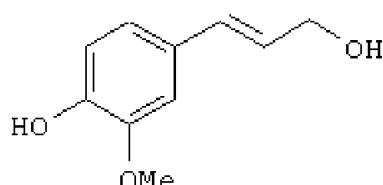
(EVIII)



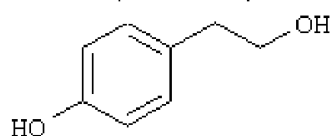
(EXI)



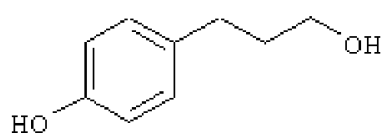
(EXII)



(EXXXII)



(EXXXIII)



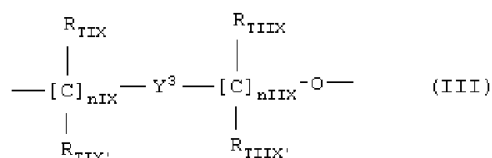
(EXXXIV)

С представляет собой бивалентный радикал $-T_c-Y-$, где $T_c=(CO)$, O, S, N или NR_{1c} , R_{1c} имеет значения, как определено выше;

Y имеет следующие значения:

- линейную или разветвленную

C_{1-20} алкиленоксигруппу или циклоалкилен, содержащий от 5 до 7 атомов углерода, причем в циклоалкиленовом кольце один или более атомов углерода могут быть замещены гетероатомами, а кольцо может содержать боковые цепи типа R' , причем R' такой, как определено выше, или

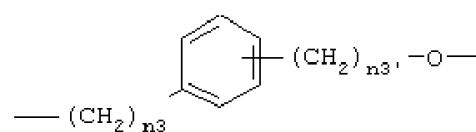


где n_{IX} представляет собой целое число от 0 до 3;

n_{IIIX} представляет собой целое число от 1 до 3;

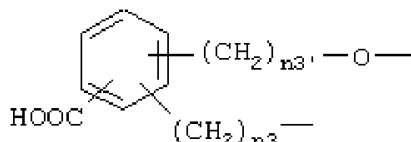
R_{TIX} , $R_{TIX'}$, R_{TIIIX} , $R_{TIIIX'}$, одинаковые или отличающиеся друг от друга, представляют собой H или линейный, или разветвленный C_{1-4} алкил;

Y^3 представляет собой насыщенное, ненасыщенное или ароматическое гетероциклическое кольцо, содержащее по меньшей мере один атом азота, причем указанное кольцо состоит из 5 или 6 атомов;

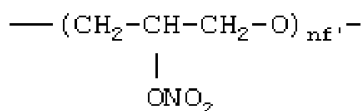
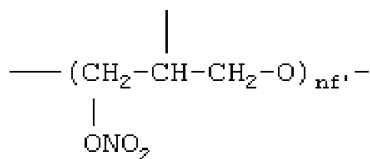


где n_3 представляет собой целое число от 0 до 3 и n_3' представляет собой целое число

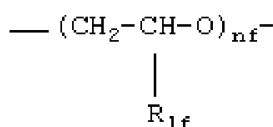
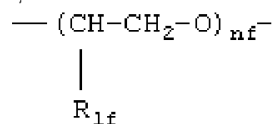
от 1 до 3;



где n_3 и n_3' имеют указанное выше значение;

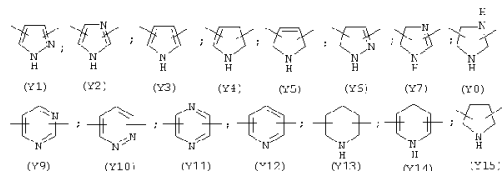


где n_f' представляет собой целое число от 1 до 6;



где $R_{1f}=H$, CH_3 и n_f представляет собой целое число от 1 до 6.

В формуле (III) Y^3 предпочтительно следует выбирать из следующих радикалов:



Наиболее предпочтительным из значений Y^3 является Y_{12} (пиридил, замещенный в положениях 2 и 6. Связи могут также находиться в асимметричных положениях, например Y_{12} (пиридил) может быть также замещен в положениях 2 и 3; Y_1 (пирозол) может быть 3,5-дизамещенным.

Соединения настоящего изобретения, имеющие формулу (I), могут быть трансформированы в соответствующие соли. Например, один из способов образования солей таков: если в молекуле один из атомов азота является достаточно основным, чтобы образовывать соль, то в органическом растворителе, например, таком как ацетонитрил или тетрагидрофуран, он взаимодействует с эквивалентным количеством соответствующей органической или неорганической кислоты. Для образования соли в формулах соединений по изобретению предпочтительно присутствует радикал Y или Y' формулы (III).

Примеры органических кислот: щавелевая, винная, малеиновая, янтарная, лимонная кислоты.

Примеры неорганических кислот: азотная, соляная, серная, фосфорная кислоты.

Производные соединений настоящего изобретения могут быть использованы согласно терапевтическим показаниям, при которых применяются лекарственные вещества-предшественники, что позволяет добиться преимуществ, которые приводятся далее в качестве примера для некоторых групп этих соединений.

- Противовоспалительные лекарственные вещества NSAIDs:

соединения настоящего изобретения отличаются очень хорошей переносимостью и эффективностью, даже в случаях, когда организм ослаблен и находится в состоянии окислительного стресса. Указанные лекарственные вещества могут быть также использованы при патологиях, при которых воспаление играет важную патогенетическую роль, например, таких как рак, астма, инфаркт миокарда, но не ограничиваясь ими.

- Адренэргические блокаторы β -типа: спектр действия соединений, имеющих формулу (I), становится более широким, чем у исходных лекарственных веществ; к непосредственному воздействию на гладкую мускулатуру добавляется ингибирование нервных бета-адренэргических сигналов, управляющих сокращением кровеносных сосудов. Уменьшается количество побочных эффектов (затрудненное дыхание, сокращение бронхов), воздействующих на дыхательный аппарат.

- Антитромботические лекарственные вещества: повышается антитромбоцитарная активность и в случае производных аспирина также улучшается желудочная переносимость.

- Бронходилататоры и лекарственные вещества, действующие на холинергическую систему: снижаются побочные эффекты, воздействующие на сердечно-сосудистый аппарат (тахикардия, гипертония).

- Отхаркивающие лекарственные вещества: улучшается желудочно-кишечная переносимость.

- Дифосфонаты: токсичность по отношению к желудочно-кишечному тракту существенно снижается.

Ингибиторы фосфодиэстеразы (PDE) (бронходилататоры): улучшается терапевтическая эффективность при тех же дозах, следовательно, становится возможным, используя соединения настоящего изобретения, введение пониженных доз лекарственного вещества и снижение побочных эффектов.

- Антилейкотриеновые лекарственные вещества: улучшенная эффективность.

- ACE-ингибиторы: улучшенная терапевтическая эффективность и пониженные побочные эффекты (затрудненное дыхание, кашель).

- Противодиабетические лекарственные вещества (повышающие чувствительность к инсулину и гипогликемические), антибиотики, противовирусные, противоопухолевые, противоколитные лекарственные вещества, лекарственные вещества против слабоумия: улучшенная эффективность и/или переносимость.

Из примеров лекарственных веществ-предшественников, которые могут быть использованы, могут быть упомянуты

следующие.

Из противовоспалительных/обезболивающих лекарственных веществ могут быть упомянуты следующие:

противовоспалительные лекарственные вещества: ацетилсалициловая кислота, 5-аминоацетилсалициловая кислота, карпрофен, диклофенака натриевая соль, дифлунизал, этодолак, флуфенаминовая кислота, флуниксин, флурбипрофен, ибупрофен, индометацин, индопрофен, кетопрофен, кеторолак, лорноксикам, локсопрофен, меклофенаминовая кислота, мефенаминовая кислота, мелоксикам, мезаламин, напроксен, нифлуминовая кислота, олсалазин, пироксикам, салсалат, сулиндак, супрофен, теносикам, тиапрофеновая кислота, толфенаминовая кислота, толметин, зомепирак;

болеутоляющие лекарственные вещества: ацетаминофен, ацетилсалицилсалициловая кислота, беноксапрофен, трамадол.

Из лекарственных веществ для дыхательной и мочеполовой системы (бронходилататоры и лекарственные вещества, действующие на холинэргическую систему, отхаркивающие лекарственные вещества,

антиаггистаминные/антиаллергические антигистаминные лекарственные вещества) могут быть упомянуты следующие:

бронходилататоры и лекарственные вещества, действующие на холинэргическую систему: албутерол, карбутерол, кленбутерол, дифиллин, этофиллин, фенотерол, метапротеренол, пирбутерол, сальметерол, тербуталин;

отхаркивающие лекарственные вещества: амброксол, бромгексин, гваякол;

антигистаминные лекарственные вещества: цетиризин, левокабастин, терфенадин;

из сердечно-сосудистых лекарственных веществ (АСЕ-ингибиторы, бета-блокаторы, антитромботические лекарственные вещества и вазодилататоры, противодиабетические и гипогликемические лекарственные вещества) могут быть упомянуты следующие:

АСЕ-ингибиторы: каптоприл, эналаприл, лизиноприл, рамиприл;

бета-блокаторы: алprenолол, атенолол, бупранолол, лабеталол, метипранолол, метопролол, пиндолол, пропранолол, тимолол;

антитромботические и вазоактивные лекарственные вещества: аргатробан, бенфуродил гемисукцинат, клопидогрель, далтепарин,

дипиридамола, эноксапарин, илопрост, озагрель, трифлузал;

противодиабетические лекарственные вещества: никотинамид;

из противоопухолевых лекарственных веществ: антрамицин, даунорубицин, доксорубицин, эпирубицин, эпителиостанол;

из противоязвенных лекарственных веществ могут быть упомянуты следующие: циметидин, омепразол, пантопразол;

среди антигиперлипидемических лекарственных веществ (статинов) могут быть упомянуты следующие: аторвастатин, флувастатин, ловастатин, привастатина натриевая соль, симвастатин;

среди антибиотиков/противовирусных

лекарственных веществ могут быть упомянуты следующие:

антибиотики: амоксициллин, ампициллин, азтреонам, биापенем, карбенициллин, цефаклор, цефадроксил, цефамандол, цефатризин, цефокситин, диклосациллин, имипенем, меклоциллин, метациллин, моксалактам, панипенем, бакампициллин, апициллин, кломоциллин, окситетрациллин;

противовирусные лекарственные вещества: ацикловир, фамцикловир, ганцикловир, пенцикловир, видарабин, зидовудин;

среди ингибиторов костной резорбции (дифосфонаты) могут быть упомянуты следующие:

алендроновая кислота, этидроновая кислота, памидроновая кислота;

среди лекарственных веществ против слабоумия могут быть упомянуты следующие: такрин.

Предпочтительными являются следующие соединения:

среди противовоспалительных веществ:

ацетилсалициловая кислота, 5-аминоацетилсалициловая кислота, карпрофен, диклофенака натриевая соль, дифлунизал, этодолак, флуфенаминовая кислота, флуниксин, флурбипрофен, ибупрофен, индометацин, индопрофен, кетопрофен, кеторолак, лорноксикам, локсопрофен, меклофенаминовая кислота, мефенаминовая кислота, мелоксикам, мезаламин, напроксен, нифлуминовая кислота, олсалазин, пироксикам, салалат, сулиндак, супрофен, теносикам, тиапрофеновая кислота, толфенаминовая кислота, толметин, зомепирак;

болеутоляющие лекарственные вещества: ацетаминофен, ацетилсалицилсалициловая кислота, беноксапрофен, трамадол;

среди лекарственных веществ для дыхательной и мочеполовой систем (бронходилататоры, отхаркивающие лекарственные вещества, антигистаминные лекарственные вещества):

бронходилататоры: албутерол, карбутерол, кленбутерол, дифиллин, этофиллин, фенотерол, метапротеренол, пирбутерол, сальметерол, тербуталин;

отхаркивающие лекарственные вещества: амброксол, бромгексин, гваякол;

антигистаминные лекарственные вещества: цетиризин, левокабастин, терфенадин;

среди сердечно-сосудистых лекарственных веществ:

АСЕ-ингибиторы: каптоприл, эналаприл, лизиноприл, рамиприл;

бета-блокаторы: алprenолол, атенолол, бупранолол, лабеталол, метипранолол, метопролол, пиндолол, пропранолол, тимолол;

антитромботические и вазоактивные лекарственные вещества: аргатробан, клопидогрель, далтепарин, дипиридамола, эноксапарин, илопрост, озагрель, трифлузал;

противодиабетические лекарственные вещества: никотинамид;

среди противоопухолевых лекарственных веществ: антрамицин, даунорубицин, доксорубицин, эпирубицин;

среди противоязвенных лекарственных веществ: циметидин, омепразол, пантопразол;

среди антигиперлипидемических лекарственных веществ: ловастатин, правастатина натриевая соль, симvastатин;

среди антибиотиков/противовирусных лекарственных веществ:

антибиотики: амоксициллин, ампициллин, азтреонам, биापеном, карбенециллин, цефактор, цефадроксил, цефамандол, цефатризин, цефокситин, диклоксациллин, имипенем, меклоциклин, метациклин, моксалактам, панипенем, бакампициллин, апициклин, кломоциклин, окситетрациклин:

противовирусные лекарственные
вещества: ацикловир, фамцикловир,
ганцикловир, пенцикловир, видарабин,
зидовудин;

среди ингибиторов костной резорбции: алендроновая кислота, этидроновая кислота, памидроновая кислота;

среди лекарственных веществ против слабоумия: такрин.

Вышеупомянутые лекарственные вещества-предшественники получают при помощи методов, известных из уровня техники. Примеры можно найти в "The Merck Index, 12a Ed. (1996)", включенном сюда в качестве ссылки. В случае доступности могут быть использованы соответствующие изомеры, включая оптические изомеры.

Соединения, имеющие формулу (I), получают при помощи синтетических методов, описанных ниже.

Выбор реакции для каждого метода зависит от реакционноспособных групп, присутствующих в молекуле лекарственного вещества-предшественника, в предшественнике соединения В, который может быть, как указано выше, бивалентным или моновалентным, и в предшественнике соединения С.

Реакции проводят, используя методы, широко известные из уровня техники, которые позволяют образовывать связи между лекарственным веществом-предшественником, предшественником соединения В и предшественником соединения С.

В случае, когда реакционноспособная функциональная группа (например, $-\text{COOH}$, $-\text{OH}$) лекарственного вещества-предшественника образует ковалентную связь, например сложноэфирную, амидную, простую эфирную, указанная функциональная группа может быть регенирирована при помощи методов, хорошо известных из уровня техники.

Далее приведены некоторые схемы синтеза для получения соединений настоящего изобретения.

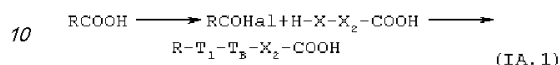
А. Синтез соединений, имеющих формулу (I).

1. Синтез соединения, полученного путем реакции между лекарственным веществом-предшественником и предшественником соединения В.

1а. Если лекарственное вещество имеет общую формулу $R-COOH$, а функциональная группа предшественника соединения В, которая образует связь с карбоксильной функцией лекарственного вещества, имеет формулу XZ , причем X является таким, как определено выше, а $Z=H$, то протекающая реакция зависит от природы второй реакционноспособной группы, присутствующей в предшественнике

соединения В.

1а.1. Если вторая реакционноспособная группа, присутствующая в предшественнике соединения В, является карбоксильной группой, то общая схема синтеза предполагает первоначальное образование галогенангарида кислоты $R\text{-COHal}$ ($\text{Hal}=\text{Cl}, \text{Br}$) и последующую реакцию с HX группой предшественника соединения В



где X_2 , T_1 , T_B такие, как указано выше.

Если в двух соединениях, вступающих в реакцию, присутствуют другие функциональные группы COOH и/или NH, они должны быть защищены перед проведением реакции в соответствии с методами, хорошо известными из уровня техники, например, как описано в публикации Th. W. Greene: "Protective groups in organic synthesis", Harward University Press, 1980.

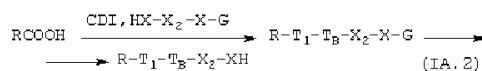
Галогенангидрид RCONal получают в соответствии с методами, хорошо известными из уровня техники, например при помощи тионил- или оксалилхлорида, PIII или PV галогенидов, проводя реакцию в инертных растворителях, например, таких как толуол, хлороформ, DMF и т.д.

В особых случаях, если НХ группой в предшественнике соединения В, является NH_2 , OH или SH , то лекарственное вещество-предшественник формулы R-COOH сначала конвертируют в соответствующий галогенангидрид RCOHal , как описано выше, и затем проводят реакцию с НХ группой предшественника соединения В в присутствии органического основания, такого как триэтиламин, пиридин и т.д., в инертном растворителе, например, таком как толуол, тетрагидрофуран и т.д. при температуре в интервале от 0 до 25°C .

В качестве альтернативы предыдущему синтезу лекарственное вещество-предшественник, имеющее формулу R-COOH, может быть обработано агентом, активирующим карбоксильную группу, выбранным из N,N'-карбонилдиимидазола (CDI), N-гидроксисбензотриазола и дициклогексилкарбодиимида, в таком растворителе, как, например, DMF, THF, хлороформ и т.д., при температуре в диапазоне от -5 до 50°C, после чего полученное соединение вводят во взаимодействие *in situ* с реакционноспособной функциональной группой предшественника соединения В для получения соединения, имеющего формулу (IA.1).

1а.2. Если предшественник соединения В содержит две функциональные группы ХZ, одинаковые или отличные друг от друга, причем Х такой, как указано выше, и Z=Н, то лекарственное вещество-предшественник, имеющее формулу R-COOH, вначале обрабатывают агентом, активирующим карбоксильную группу, как описано выше в пункте 1а.1, а затем проводят реакцию с предшественником соединения В, у которого одна из двух реакционноспособных НХ групп блокирована, например, ацетильной или трет-бутилоксикарбонильной защитой;

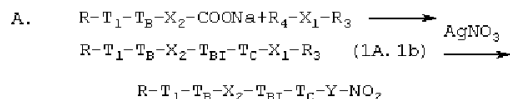
регенерировать исходные функциональные группы. Схема синтеза следующая:



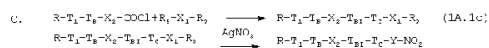
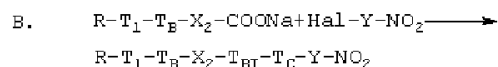
где X, T₁, T_B, X₂ такие, как указано выше, а G является защитной группой функциональной группы HX.

2. Синтез нитроксипроизводных.

2а.1. Если соединение, полученное в конце предыдущей стадии 1а, имеет формулу (IA.1), то кислота может быть превращена в соответствующую натриевую соль, которую используют для получения конечного соединения, следуя известным методам, например в соответствии с одной из следующих схем синтеза:



где T₁, T_B, X₂, T_{B1}, T_C такие, как указано выше, R₄ выбирают из Cl, Br, Y такой, как указано выше, X₁ является радикалом Y₁, не содержащим атома кислорода, R₃ является Cl, Br, I, OH. Если R₃=OH, то соединение формулы (IA.1b) подвергают галогенированию, например, такими агентами как PBr₃, PCl₅, SOCl₂, PPh₃I₂, и затем оно взаимодействует с AgNO₃ в органическом растворителе, таком как ацетонитрил, тетрагидрофуран. Если R₃ является Cl, Br, I, то соединение формулы (IA.1b) напрямую взаимодействует с AgNO₃, как указано выше.

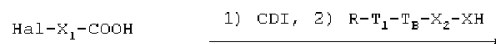


где R₅=OH или NHR₁₀; R₁₀, R₃ и другие обозначения определены выше.

Вышеуказанные реакции хорошо известны из уровня техники. Примерами могут служить патентные заявки заявителя: WO 94/12463, WO 95/09831 и WO 95/30641.

Если X₁ является линейным C₄ алкилом, то соответствующая кислота R-T₁-T_B-X₂-COOH взаимодействует с трифенилфосфином в присутствии галогенирующего агента, такого как CBr₄ или N-бромсукцинимид в тетрагидрофуране, что приводит к соединению (IA.1c), где R₃=Br.

2а.2. Если соединение, полученное в конце предыдущей стадии 1а, имеет формулу (IA.2), то соответствующее нитроксипроизводное получают обработкой галогенкарбоновой кислоты, имеющей формулу Hal-X₁-COOH (X₁ такой, как указано выше), сначала агентом, активирующим карбоксильную группу, как описано выше в параграфе 1а.1, и затем соединением, имеющим формулу (IA.2), что приводит к галогенпроизводному, которое выделяют, растворяют в органическом растворителе (см. параграф 2а.1) и затем обрабатывают нитратом серебра. Общая реакционная схема такова:

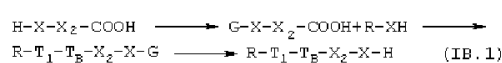


где T₁, T_B, X₂, T_{B1}, T_C, Y такие, как указано выше.

Альтернативным методом является использование галогенида Hal-X₁-COCl, где Hal является предпочтительно Br, который может взаимодействовать с соединением формулы (IA.2).

1b. Если лекарственное вещество-предшественник имеет реакционноспособную функциональную группу HX, где X такой, как указано выше, вместо карбоксильной группы, то две функциональные группы, присутствующие в предшественнике соединения В, могут быть следующими.

1b.1. Карбоксильная группа, которая взаимодействует с функциональной группой HX лекарственного вещества-предшественника, и HX группа, причем последняя реакционноспособная группа предшественника соединения В является одинаковой или отличной от функциональной группы лекарственного вещества-предшественника. Формула предшественника соединения В, является формулой следующего типа: H-X-X₂-COOH, где X и X₂ такие, как указано выше. Функциональную группу H-X-предшественника соединения В защищают в соответствии с методами, известными из уровня техники, и карбоксильная группа вступает в реакцию, как указано выше, по следующей схеме:



По окончании реакции функциональную группу HX предшественника соединения В регенерируют.

1b.2. Если предшественник соединения В содержит две карбоксильные группы, то его обрабатывают эквивалентным количеством агента, активирующего карбоксильную группу, в условиях, ранее описанных в параграфе 1а.1, и затем проводят реакцию с реакционноспособной группой HX молекулы лекарственного вещества-предшественника. Другие возможные реакционноспособные функциональные группы HX-типа, присутствующие в этих двух соединениях, должны быть защищены, как указывалось ранее. В итоге получают соединение, имеющее формулу K-T₁-T_B-X₂-COOH (IB.2).

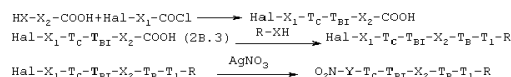
2b. Синтез нитроксипроизводных.

2b.1. Для получения конечного нитроксипроизводного из исходного соединения, имеющего формулу R-T₁-T_B-X₂-X-H (IB.1), полученного в конце синтеза, описанного в параграфе 1b.1, соединение (IB.1) вводят в реакцию с галогенкислотой, имеющей формулу Hal-X₁-COOH, которую обрабатывают так, как описано ранее в параграфе 1а.1, или с соответствующим хлорангидридом галогенкислоты. Полученное соединение растворяют в органическом растворителе, например ацетонитриле или тетрагидрофуране, и затем проводят реакцию с нитратом серебра.

2b.2. Для получения конечного нитроксипроизводного из исходного соединения, имеющего формулу R-T₁-T_B-X₂-COOH (IB.2), полученного в конце синтеза, описанного в параграфе 1b.2, кислоту превращают в соответствующую натриевую соль, которая взаимодействует с соединением формулы R₄-X₁-R₃, ранее определенном в схеме реакции А параграфа 2a.1, получая в соответствии с тем же упомянутым процессом конечное нитроксипроизводное. Альтернативным образом, если X₁ является линейным C₄ алкилом, то кислота (IB.2) реагирует с трифенилфосфин в присутствии галогенирующего агента, такого как CBr₄ или N-бромсукцинимид в тетрагидрофуране, и полученное в результате соединение, растворенное в органическом растворителе, например ацетонитриле или тетрагидрофуране, взаимодействует с нитратом серебра.

2b.3. В качестве альтернативы синтетическому процессу, описанному в параграфах 1b.1 и 2b.1, на первой стадии возможна реакция НХ-функции предшественника соединения В НХ-X₂-COOH с хлорангидридом галогенкислоты, имеющим формулу Hal-X₁-CO-Cl, где Hal предпочтительно является Br, затем карбоксильная функция полученного таким образом соединения вступает во взаимодействие с лекарственным веществом-предшественником R-X. На третьей и последней стадии Hal-группу замещают группой -ONO₂ в соответствии с процессом, описанным в параграфе 2b.1.

Реакционная схема является следующей:



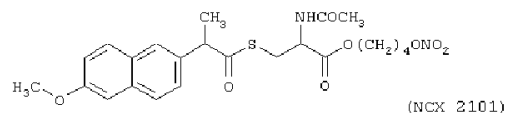
где T_C, T_{B1}, T_B, T₁, X₂, X₁, Y такие, как указано выше.

В предыдущей схеме, в качестве альтернативы, может быть проведено нитрование кислоты формулы (2B.3).

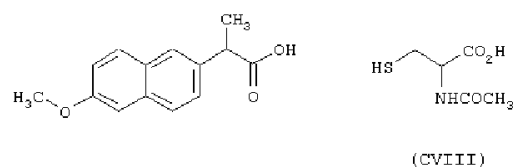
Следующие примеры приведены для иллюстрации настоящего изобретения и не должны рассматриваться как ограничивающие его объем.

ПРИМЕР 1

Синтез 4-нитроксипропилового эфира (S,S)-N-ацетил-S-(6-метокси-α-метил-2-нафтилацетил)цистеина (NCX 2101), имеющего формулу



Предшественником является напроксен (формула VI), предшественником В является N-ацетилцистеин (формула CVIII)



а) Синтез

(S,S)-N-ацетил-S-(6-метокси- α-метил-2-нафти

лацетил)цистеина

К раствору

6-метокси- α-метил-2-нафтилуксусной кислоты (10 г, 34,4 ммоль) в хлороформе (100 мл) и N,N-диметилформамиде (6 мл) добавляют 1,1'-карбонилдиимидазол (CDI) (7,04 г, 43,4 ммоль). Через 15 мин к полученному раствору добавляют (S)-N-ацетилцистеин (7,08 г, 43,4 ммоль) и выдерживают реакционную смесь при комнатной температуре в течение 12 часов. Промывают реакционную смесь 5% HCl, водой, а затем насыщенным водным раствором NaCl. Органическую фазу высушивают сульфатом натрия и затем упаривают при пониженном давлении. Полученный остаток очищают при помощи хроматографии на силикагеле, элюируя этилацетатом. Получают 11,66 г целевого продукта в виде белого твердого вещества с т.пл.122-126°C.

¹H-ЯМР (CDCl₃): 7,71-7,65 (3H, м), 7,34 (1H, дд), 7,16-7,09 (2H, м), 6,36 (1H, д), 4,67 (1H, м), 4,00 (1H, к), 3,90 (3H, с), 3,32 (2H, т), 1,84 (3H, с), 1,59 (3H, д).

б) Синтез 4-бромбутилового эфира (S,S)-N-ацетил-S-(6-метокси-α-метил-2-нафтилацетил)цистеина

К раствору

(S,S)-N-ацетил-S-(6-метокси- α-метил-2-нафтилацетил)цистеина (11,3 г, 30,1 ммоль) в тетрагидрофуране (200 мл) добавляют трифенилфосфин (23,7 г, 90,3 ммоль) и тетрабромметан (28,85 г, 90,3 ммоль). Перемешивают реакционную смесь при комнатной температуре в течение 24 часов. Растворитель упаривают при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт очищают при помощи хроматографии на силикагеле, элюируя смесью н-гексан/этилацетат 7/3. Получают 4 г целевого эфира в виде белого твердого вещества с т.пл.67-71°C.

с) Синтез 4-нитроксипропилового эфира (S,S)-N-ацетил-S-(6-метокси-α-метил-2-нафтилацетил)цистеина

К раствору эфира, полученного в

результате предыдущей стадии (1 г, 1,96 ммоль), в ацетонитриле (20 мл) добавляют нитрат серебра (0,66 г, 3,92 ммоль). Кипятят реакционную смесь в течение 7 часов без доступа света. Образующуюся соль удаляют фильтрацией и раствор упаривают при пониженном давлении. Полученный остаток очищают при помощи хроматографии на силикагеле, элюируя смесью н-гексан/этилацетат 7/3. Получают 0,47 г 4-нитроксипропилового эфира (S,S)-N-ацетил-S-(6-метокси-α-метил-2-нафтилацетил)цистеина в виде белого твердого вещества с т.пл.56-59°C.

¹H-ЯМР (CDCl₃): 7,80-7,68 (3H, м), 7,37 (1H, д), 7,20-7,13 (2H, м), 6,12 (1H, д), 4,40 (2H, дд), 4,26 (1H, м), 4,15-3,87 (3H, м), 3,92 (3H, с), 3,33 (2H, д), 1,86 (3H, д), 1,74-1,67 (4H, м), 1,61 (3H, д).

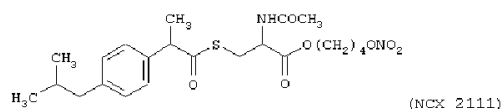
Элементный анализ

Рассчитано: С 56,08%; Н 5,73%; N 5,71%; S 6,51%.
Найдено: С 55,99%; Н 5,68%; N 5,60%; S 6,35%.

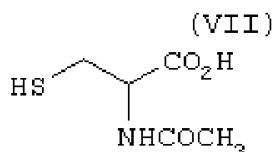
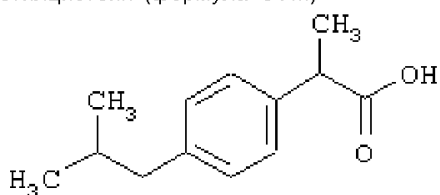
ПРИМЕР 2

Синтез 4-нитроксипропилового эфира (S)-N-ацетил-S-α

-метил-[4-(2-метилпропил)фенил]ацетил]цистеина (NCX 2111), имеющего формулу



Предшественником является ибупрофен (формула VII), предшественником В является N-ацетилцистеин (формула CVIII)



а) Синтез

(S)-N-ацетил-S-{ α-метил-[4-(2-метилпропил)фенил]ацетил]цистеина

К

раствору α-метил-[4-(2-метилпропил)фенил]уксусной кислоты (10 г, 48,48 ммоль) в хлороформе (100 мл) и N,N-диметилформамиде (6 мл) добавляют 1,1'-карбонилдиимидазол (7,86 г, 48,48 ммоль). Через 1 час к полученному раствору добавляют (S)-N-ацетилцистеин (7,91 г, 48,47 ммоль) и выдерживают реакционную смесь при комнатной температуре в течение 24 часов. Промывают реакционную смесь 5% HCl, водой, а затем насыщенным водным NaCl. Органическую фазу высушивают сульфатом натрия и затем упаривают при пониженном давлении. Полученный остаток очищают при помощи хроматографии на силикагеле, элюируя этилацетатом. Получают 13,3 г целевого продукта в виде масла.

¹H-ЯМР (CDCl₃): 10,17 (1H, с), 7,13 (2H, д), 6,54 (1H, д), 4,76 (1H, м), 3,93 (1H, к), 3,42-3,30 (2H, м), 2,49 (2H, д), 1,85-1,83 (4H, м), 1,55 (3H, д), 0,93 (6H, д).

б) Синтез 4-бромбутилового эфира (S)-N-ацетил-S-{α-метил-[4-(2-метилпропил)фенил]ацетил]цистеина

К раствору

(S)-N-ацетил-S-{ α-метил-[4-(2-метилпропил)бензил]ацетил]цистеина (12,8 г, 36,4 ммоль) в тетрагидрофуране (100 мл) добавляют трифенилфосфин (28,65 г, 109,23 ммоль) и тетрабромметан (36,23 г, 109,23 ммоль). Перемешивают реакционную смесь при комнатной температуре в течение 48 часов. Растворитель упаривают при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт очищают при помощи хроматографии на силикагеле, элюируя смесью циклогексан/этилацетат 1/1. Получают 5,79 г целевого эфира в виде масла.

с) Синтез 4-нитроксibuтилового эфира

(S)-N-ацетил-S-{α

-метил-[4-(2-метилпропил)фенил]ацетил]цистеина

К раствору эфира, полученного в результате предыдущей стадии (5,5 г, 11,3 ммоль), в ацетонитриле (100 мл) добавляют нитрат серебра (2,69 г, 15,8 ммоль). Кипятят реакционную смесь в течение 24 часов без доступа света. Образующуюся соль удаляют фильтрацией и раствор упаривают при пониженном давлении. Полученный остаток очищают при помощи хроматографии на силикагеле, элюируя смесью циклогексан/этилацетат 7/3. Получают 1,18 г 4-нитроксibuтилового эфира

(S)-N-ацетил-S-{ α

-метил-[4-(2-метилпропил)фенил]ацетил]цистеина в виде масла.

¹H-ЯМР (CDCl₃): 7,27-7,09 (4H, м), 6,19 (1H, д), 4,75 (1H, м), 4,47 (2H, т), 4,15-4,02 (2H, м), 3,86 (1H, к), 3,31 (2H, д), 2,44 (2H, д), 1,89 (3H, д), 1,86-1,76 (5H, м), 1,51 (3H, д), 0,89 (6H, д).

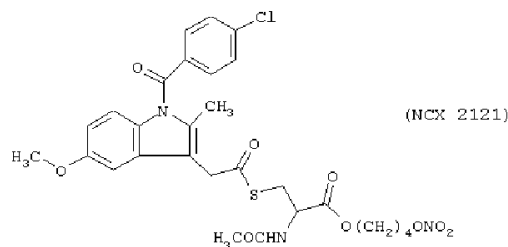
Элементный анализ

Рассчитано: С 56,39%; Н 6,88%; N 6,00%; S 6,84%.

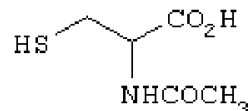
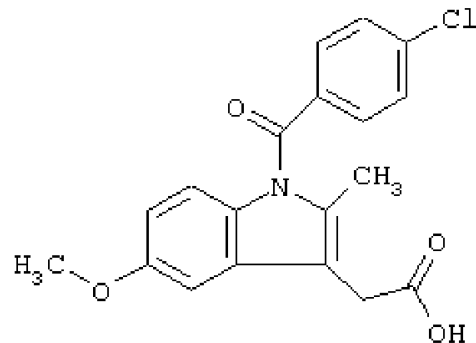
Найдено: С 56,22%; Н 6,79%; N 5,88%; S 6,92%.

ПРИМЕР 3

Синтез 4-нитроксibuтилового эфира (S)-N-ацетил-S-[1-(4-хлорбензоил)-5-метокси-2-метил-1H-индолил-3-ацетил]цистеина (NCX 2121), имеющего формулу



Предшественником является индометацин (формула VIII), предшественником В является N-ацетилцистеин (формула CVIII)



а) Синтез

(S)-N-ацетил-S-[1-(4-хлорбензоил)-5-метокси-2-метил-1H-индолил-3-ацетил]цистеина

К раствору

1-(4-хлорбензоил)-5-метокси-2-метил-1Н-индолил-3-уксусной кислоты (10 г, 28,00 ммоль) в хлороформе (100 мл) и N,N-диметилформамиде (2 мл) добавляют 1,1'-карбонилдиимидазол (4,53 г, 28,00 ммоль). Через 1 час к полученному раствору добавляют (S)-N-ацетилцистеин (4,56 г, 28,00 ммоль) и выдерживают реакционную смесь при комнатной температуре в течение 24 часов. Промывают реакционную смесь 5% HCl, водой, а затем насыщенным водным раствором NaCl. Органическую фазу высушивают сульфатом натрия и затем упаривают при пониженном давлении. Полученный остаток очищают при помощи хроматографии на силикагеле, элюируя этилацетатом. Получают 7,79 г целевого продукта в виде желтого твердого вещества с т.пл. 129°C.

¹H-ЯМР (DMSO-d₆): 12,90 (1H, с), 8,21 (1H, д), 7,69-7,64 (4H, м), 7,06 (1H, д), 6,96 (1H, д), 6,73 (1H, дд), 4,33 (1H, м), 4,02 (2H, с), 3,77 (3H, с), 3,33-2,96 (2H, м), 2,22 (3H, с), 1,78 (3H, с).

б) Синтез 4-бромбутилового эфира (S)-N-ацетил-S-[1-(4-хлорбензоил)-5-метокси-2-метил-1Н-индолил-3-ацетил]цистеина

К раствору

(S)-N-ацетил-S-[1-(4-хлорбензоил)-5-метокси-2-метил-1Н-индолил-3-ацетил]цистеина (3,09 г, 6,14 ммоль) в N,N-диметилформамиде (50 мл) добавляют этилат натрия (0,42 г, 6,14 ммоль), а затем через 30 минут добавляют 1,4-дибромбутан (2,18 мл, 18,00 ммоль), растворенный в 25 мл N,N-диметилформамида. Перемешивают реакционную смесь при комнатной температуре в течение 20 часов, затем разбавляют ее этиловым эфиром и промывают водой. После высушивания органической фазы сульфатом натрия растворитель упаривают при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт очищают при помощи хроматографии на силикагеле, элюируя смесью циклогексан/этилацетат 1/1. Получают 1,7 г целевого эфира в виде желтого твердого вещества с т.пл. 130-134°C.

с) Синтез 4-нитроксibuтилового эфира (S)-N-ацетил-S-[1-(4-хлорбензоил)-5-метокси-2-метил-1Н-индолил-3-ацетил]цистеина

К раствору эфира, полученного в результате предыдущей стадии (1,6 г, 2,5 ммоль), в ацетонитриле (30 мл) добавляют нитрат серебра (0,6 г, 3,51 ммоль). Кипятят реакционную смесь в течение 8 часов без доступа света. Образующуюся соль удаляют фильтрацией и раствор упаривают при пониженном давлении. Полученный остаток очищают при помощи хроматографии на силикагеле, элюируя смесью циклогексан/этилацетат 4/6. Получают 1,2 г 4-нитроксibuтилового эфира (S)-N-ацетил-S-[1-(4-хлорбензоил)-5-метокси-2-метил-1Н-индолил-3-ацетил]цистеина в виде масла.

¹H-ЯМР (CDCl₃): 7,66 (2H, д), 7,48 (2H, д), 6,90 (2H, м), 6,68 (1H, м), 6,14 (1H, д), 4,77 (1H, м), 4,43 (2H, т), 4,08 (2H, м), 3,87 (2H, с), 3,83 (3H, с), 3,34 (2H, м), 2,38 (3H, с), 1,90 (3H, с), 1,78-1,70 (4H, м).

Элементный анализ

Рассчитано: С 54,24%; Н 4,88%; N 6,80%; S 5,17%; Cl 5,72%.

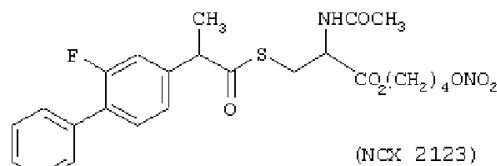
Найдено: С 54,32%; Н 4,93%; N 6,91%; S 5,13%; Cl 5,84%.

ПРИМЕР 4

Синтез 4-нитроксibuтилового эфира (S)-N-ацетил-[2-фтор-α-метил-(1,1'-бифенил)-4-ацетил]цистеина (NCX 2131), имеющего формулу

5

10

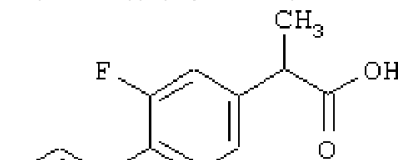


(NCX 2123)

15

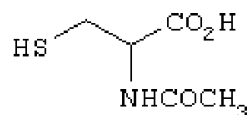
Предшественником является флурбипрофен (формула IX), предшественником В является N-ацетилцистеин (формула CVIII)

20



(IX)

25



30

(CVIII)

35

Соединение NCX 2131 синтезируют в соответствии с методикой, описанной в примере 1. Соединение получают в виде масла. Выход 26%.

40

¹H-ЯМР (CDCl₃): 7,41-7,38 (6H, м), 7,10 (2H, м), 6,22 (1H, д), 4,78 (1H, м), 4,46 (2H, т), 4,13 (2H, т), 3,92 (1H, к), 3,36 (2H, д), 1,93 (3H, д), 1,76 (4H, д), 1,55 (3H, д).

Элементный анализ

Рассчитано: С 56,91%; Н 5,37%; N 5,55%; S 6,33%; F 3,75%.

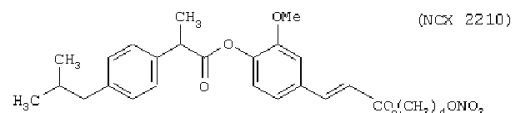
Найдено: С 56,99%; Н 5,41%; N 5,66%; S 6,41%; F 3,83%.

45

ПРИМЕР 5

Получение 4-нитроксibuтилового эфира транс-3-[4-[α-метил-[4-(2-метилпропил)фенил]ацетилокси]-3-метоксифенил]-2-пропеновой кислоты (NCX 2210), имеющего формулу

50

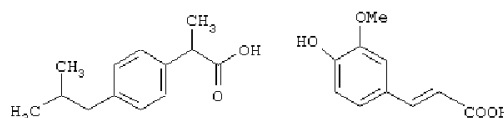


(NCX 2210)

55

Предшественником является ибупрофен (формула VII), предшественником В является феруловая кислота (формула DII)

60



(VII)

(DII)

а) Синтез

транс-3-[4-[α-метил-[4-(2-метилпропил)фенил]

яцетилокси]-3-метоксифенил]-2-пропеновой кислоты

К

раствору α -метил-[4-(2-метилпропил)фенил]уксусной кислоты (5,03 г, 24,4 ммоль) в тетрагидрофуране (100 мл) и N,N-диметилформамиде (5 мл) добавляют 1,1'-карбонилдидимдазол (4,25 г, 24,8 ммоль). Через 1 час к полученному раствору добавляют феруловую кислоту (4,90 г, 25 ммоль) и этилат натрия (89 мг) и перемешивают реакционную смесь при комнатной температуре в течение 12 часов. Промывают реакционную смесь 5% HCl, водой, а затем насыщенным водным раствором NaCl. Органическую фазу высушивают сульфатом натрия и затем упаривают при пониженном давлении.

Полученный остаток очищают при помощи хроматографии на силикагеле, элюируя смесью этилацетат/н-гексан 7/3. Получают 5,1 г

транс-3-[4-[α -метил-[4-(2-метилпропил)фенил]яцетилокси]-3-метоксифенил]-2-пропеновой кислоты в виде белого твердого вещества с т.пл. 131-137°C.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 7,72 (1H, д), 7,32 (2H, дд), 7,26 (1H, м), 7,16-7,07 (4H, м), 6,98 (1H, д), 6,37 (1H, д), 3,99 (1H, к), 3,73 (3H, с), 2,47 (2H, д), 1,88 (1H, м), 1,63 (3H, д), 0,92 (6H, д).

б) Синтез 4-бромбутилового эфира транс-3-[4-[α -метил-[4-(2-метилпропил)фенил]яцетилокси]-3-метоксифенил]-2-пропеновой кислоты

К раствору

транс-3-[4-[α -метил-[4-(2-метилпропил)бензил]яцетилокси]-3-метоксифенил]-2-пропеновой кислоты (5,33 г, 14 ммоль) в N,N-диметилформамиде (130 мл) добавляют при перемешивании этилат натрия (1,2 г, 16 ммоль). Через 1 час к полученной смеси добавляют 1,4-дибромбутан (10 г, 46 ммоль) и выдерживают смесь при комнатной температуре в течение 12 часов. Промывают реакционную смесь 5% HCl, водой, а затем насыщенным водным раствором NaCl, высушивают органическую фазу сульфатом натрия и затем упаривают при пониженном давлении. Полученный остаток очищают при помощи хроматографии на силикагеле, элюируя смесью н-гексан/этилацетат 8/2. Получают 4,46 г 4-бромбутилового эфира транс-3-[4-[α -метил-[4-(2-метилпропил)фенил]яцетилокси]-3-метоксифенил]-2-пропеновой кислоты.

с) Синтез 4-нитроксibuтилового эфира транс-3-[4-[α -метил-[4-(2-метилпропил)фенил]яцетилокси]-3-метоксифенил]-2-пропеновой кислоты

К раствору 4-бромбутилового эфира транс-3-[4-[α -метил-[4-(2-метилпропил)фенил]яцетилокси]-3-метоксифенил]-2-пропеновой кислоты (4 г, 7,72 ммоль) в ацетонитриле (70 мл) добавляют нитрат серебра (2,58 г, 15 ммоль). Кипятят реакционную смесь в течение 2 часов без доступа света. Образующуюся соль удаляют фильтрацией и раствор упаривают при пониженном давлении. Полученный остаток очищают при помощи хроматографии на силикагеле, элюируя смесью

н-гексан/этилацетат 8/2. Получают 2,4 г 4-нитроксibuтилового эфира

транс-3-[4-[α -метил-[4-(2-метилпропил)бензил]яцетилокси]-3-метоксифенил]-2-пропеновой кислоты в виде масла.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 7,62 (1H, д), 7,32 (2H, д), 7,15 (2H, д), 7,16-7,05 (2H, м), 6,96 (1H, д), 6,35 (1H, д), 4,51 (2H, т), 4,24 (2H, т), 3,99 (1H, к), 3,74 (3H, с), 2,48 (2H, д), 1,89-1,83 (5H, м), 1,62 (3H, д), 0,92 (6H, д).

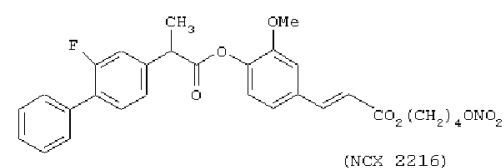
Элементный анализ

Рассчитано: С 64,91%; Н 6,66%; N 2,82%.

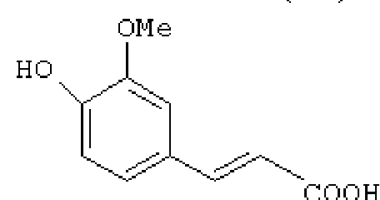
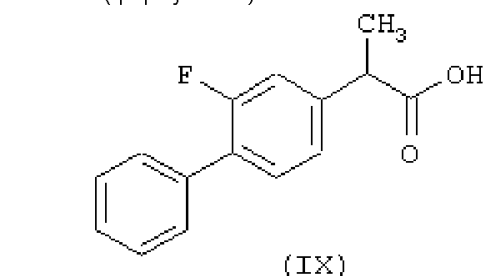
Найдено: С 64,83%; Н 6,52%; N 2,69%.

ПРИМЕР 6

Синтез 4-нитроксibuтилового эфира транс-3-[4-[2-фтор- α -метил-(1,1'-бифенил)-4-ацетокси]-3-метоксифенил]-2-пропеновой кислоты (NCX 2216), имеющего формулу



Предшественником является флурбипрофен (формула IX), предшественником В является феруловая кислота (формула DII)



Соединение NCX 2216 синтезируют в соответствии с методикой, описанной в примере 5. Суммарный выход 32%. Соединение имеет вид твердого аморфного вещества.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 7,40-7,25 (9H, м), 7,07-7,01 (2H, д), 6,98 (1H, м), 6,38 (1H, д), 4,44 (2H, т), 4,21 (2H, т), 4,04 (1H, к), 3,73 (3H, с), 1,72 (4H, м), 1,65 (3H, д).

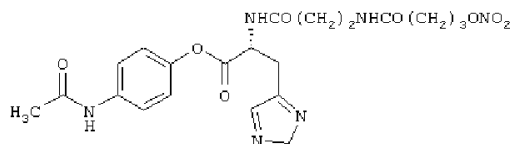
Элементный анализ

Рассчитано: С 64,79%; Н 5,25%; N 2,62%; F 3,53%.

Найдено: С 64,85%; Н 5,31%; N 2,74%; F 3,48%.

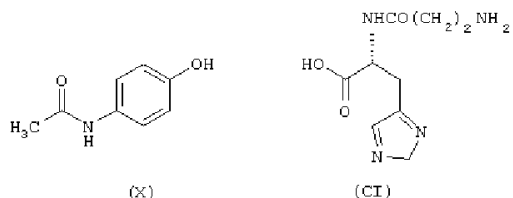
ПРИМЕР 7

Получение 4-ацетамидофенилового эфира N-(4-нитроксibuтирил)- β -аланил-(L)-гистидина (NCX 2160), имеющего формулу



(NCX 2160)

где предшественником является ацетаминофен (парацетамол), имеющий формулу (X), а предшественником В является (L)-карнозин (NCX 2053), имеющий формулу (CI)



а) Синтез

N-(4-бромбутирил)-β-аланил-(L)-гистидина

К раствору карнозина (5 г, 22,1 ммоль) в N,N-диметилформамиде (80 мл) добавляют триэтиламин (4,62 мл, 33,1 ммоль) и 4-бромбутирилхлорид (хлорангидрид 4-бромбутановой кислоты, 83,85 мл, 33,1 ммоль). Перемешивают раствор при комнатной температуре в течение 24 часов, затем разбавляют его этилацетатом и промывают органическую фазу водой. Высушивают органическую фазу сульфатом натрия и упаривают при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт очищают при помощи хроматографии на силикагеле, элюируя этилацетатом, что дает в результате конечный продукт.

б) Синтез 4-ацетамидофенилового эфира N-(4-бромбутирил)-β-аланил-(L)-гистидина

К раствору N-(4-бромбутирил)-β-аланил-(L)-гистидина (3 г, 8 ммоль) в хлороформе (50 мл) и N,N-диметилформамиде (4 мл) добавляют при перемешивании парацетамол (1,21 г, 8 ммоль), N,N-дициклогексилкарбодимид (1,65 г, 8 ммоль) и диметиламинопиридин (0,04 г, 0,36 ммоль). Выдерживают реакционную смесь при комнатной температуре в течение 6 часов. Далее смесь фильтруют, разбавляют хлороформом и промывают водой. Высушивают органическую фазу сульфатом натрия и упаривают при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт очищают при помощи хроматографии на силикагеле, элюируя смесью этилацетат/н-гексан 7/3. Получают 4-ацетамидофениловый эфир N-(4-бромбутирил)-β-аланил-(L)-гистидина.

с) Синтез 4-ацетамидофенилового эфира N-(4-нитроксibuтирил)-β-аланил-(L)-гистидина

К раствору 4-ацетамидофенилового эфира N-(4-бромбутирил)-β-аланил-(L)-гистидина (4 г, 7,87 ммоль) в ацетонитриле (70 мл) добавляют при перемешивании нитрат серебра (1,87 г, 11 ммоль). Кипятят реакционную смесь в течение 5 часов без доступа света. Образующуюся соль удаляют фильтрацией и раствор упаривают при пониженном давлении. Полученный остаток очищают при помощи хроматографии на силикагеле, элюируя смесью

н-гексан/этилацетат 3/7. Получают целевой продукт с выходом 17%.

Элементный анализ

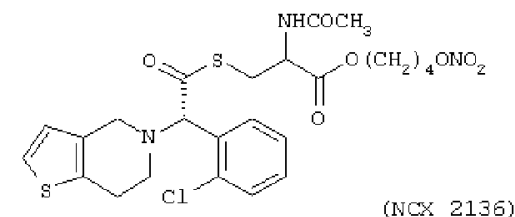
Рассчитано: С 51,39%; Н 5,34%; N 17,19%.

Найдено: С 51,28%; Н 5,28%; N 17,06%.

ПРИМЕР 8

Получение 4-нитроксibuтилового эфира N-ацетил-S-[(S)-α

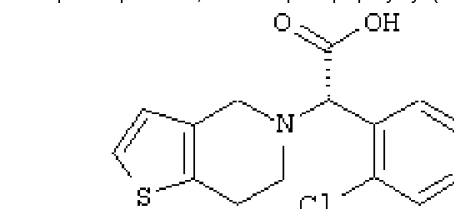
-(2-хлорфенил)-6,7-дигидротиено[3,2-с]пириди н-5(4Н)ацетил]--(S)-цистеина (NCX 2136)



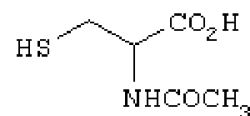
(NCX 2136)

где предшественником является клопидогрель, имеющий формулу (XI), а

предшественником В является N-ацетилцистеин, имеющий формулу (CVIII)



(XI)



(CVIII)

Соединение синтезируют по методу, описанному в примере 1. Выход 23%.

Элементный анализ

Рассчитано: С 50,55%; Н 4,95%; N 7,40%; S 11,24%; Cl 6,22%.

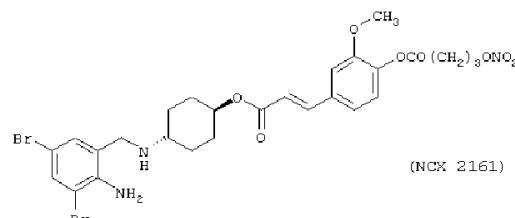
Найдено: С 50,70%; Н 4,99%; N 7,60%; S 11,20%; Cl 6,15%.

ПРИМЕР 9

Получение

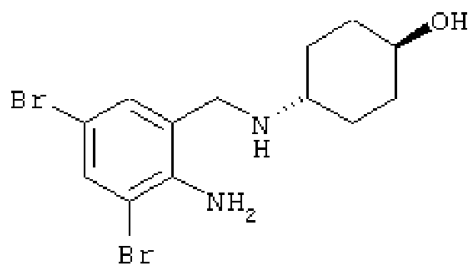
4-[(2-амино-3,5-дибромфенил)метиламино]циклогексилового эфира

[3-метокси-4-(4-нитроксibuтирилокси)фенил]-2-транс-пропеновой кислоты (NCX 2161)

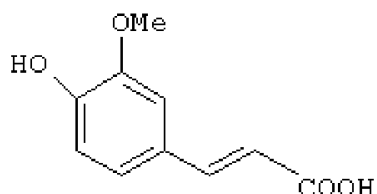


(NCX 2161)

где предшественником является амброксол, имеющий формулу (XII), а предшественник В представлен феруловой кислотой, имеющей формулу (DII)



(XII)



(DII)

а) Синтез

4-[(2-трет-бутилоксикарбониламино-3,5-дибромфенил)метиламино]-транс-циклогексанола

К раствору

4-[(2-амино-3,5-дибромфенил)метиламино]циклогексанола (5 г, 13,22 ммоль) в смеси диоксана (35 мл) и воды (50 мл) добавляют при перемешивании триэтиламин (3,31 мл, 23,7 ммоль) и ди-трет-бутилдикарбонат (3,46 г, 15,86 ммоль). Через 24 часа раствор концентрируют в вакууме, добавляют 1% раствор HCl до достижения нейтрального pH (pH 7), затем экстрагируют органическую фазу этилацетатом. Высушивают органическую фазу сульфатом натрия и упаривают в вакууме. Получают

4-[(2-трет-бутилоксикарбониламино-3,5-дибромфенил)метиламино]-транс-циклогексанола, который используют без дальнейшей очистки.

б) Синтез

4-[(2-трет-бутилоксикарбониламино-3,5-дибромфенил)метиламино]циклогексанола эфира [3-метокси-4-гидроксифенил]-2-транс-пропеновой кислоты

К раствору феруловой кислоты (4 г, 20,5 ммоль) в тетрагидрофуране (40 мл) при 0°C добавляют 1,1'-карбонилдиимидазол (3,34 г, 20,5 ммоль). Через 10 минут к раствору добавляют

4-[(2-трет-бутилоксикарбониламино-3,5-дибромфенил)метиламино]циклогексанола (9,8 г, 20,5 ммоль) и выдерживают реакционную массу при комнатной температуре в течение 4 часов. Концентрируют реакционную смесь в вакууме, добавляют дихлорметан, после чего промывают ее 1% раствором HCl, а затем водой. Высушивают органическую фазу сульфатом натрия и затем упаривают в вакууме. Полученный остаток очищают при помощи хроматографии на силикагеле, элюируя смесью н-гексан/этилацетат 1/1. Получают

4-[(2-трет-бутилоксикарбониламино-3,5-дибромфенил)метиламино]циклогексанола эфира [3-метокси-4-гидроксифенил]-2-транс-пропеновой кислоты.

в) Синтез

4-[(2-трет-бутилоксикарбониламино-3,5-дибромфенил)метиламино]циклогексанола эфира [3-метокси-4-(4-бромбутирилокси)фенил]-2-транс-пропеновой кислоты

К раствору

4-[(2-трет-бутилоксикарбониламино-3,5-дибромфенил)метиламино]циклогексанола эфира [3-метокси-4-гидроксифенил]-2-транс-пропеновой кислоты (4 г, 6,11 ммоль) в тетрагидрофуране (80 мл) добавляют при перемешивании триэтиламин (0,85 мл, 6,11 ммоль) и бромбутирилхлорид (0,7 мл, 6,11 ммоль). Реакцию ведут при комнатной температуре в течение 8 часов, после чего упаривают органический растворитель при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт обрабатывают этилацетатом и органическую фазу промывают водой. Затем органическую фазу сушат сульфатом натрия и упаривают в вакууме. Остаток очищают при помощи хроматографии на силикагеле, элюируя смесью н-гексан/этилацетат 7/3. Получают 4-[(2-трет-бутилоксикарбониламино-3,5-дибромфенил)метиламино]циклогексанола эфира [3-метокси-4-(4-бромбутирилокси)фенил]-2-транс-пропеновой кислоты.

д) Синтез

4-[(2-трет-бутилоксикарбониламино-3,5-дибромфенил)метиламино]циклогексанола эфира [3-метокси-4-(4-нитроксibuтирилокси)фенил]-2-транс-пропеновой кислоты

К раствору

4-[(2-трет-бутилоксикарбониламино-3,5-дибромфенил)метиламино]циклогексанола эфира [3-метокси-4-(4-бромбутирилокси)фенил]-2-транс-пропеновой кислоты (4 г, 4,98 ммоль) в ацетонитриле (70 мл) добавляют при перемешивании нитрат серебра (0,87 г, 4,98 ммоль). Кипятят реакционную смесь в течение 7 часов без доступа света, после чего образующуюся соль удаляют фильтрацией. Раствор упаривают при пониженном давлении. Полученный остаток очищают при помощи хроматографии на силикагеле, элюируя смесью н-гексан/этилацетат 7/3. Получают

4-[(2-трет-бутилоксикарбониламино-3,5-дибромфенил)метиламино]циклогексанола эфира [3-метокси-4-(4-нитроксibuтирилокси)фенил]-2-транс-пропеновой кислоты.

е) Синтез

4-[(2-амино-3,5-дибромфенил)метиламино]циклогексанола эфира [3-метокси-4-(4-нитроксibuтирилокси)фенил]-2-транс-пропеновой кислоты

К раствору

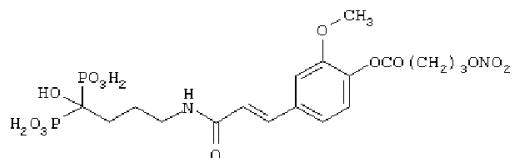
4-[(2-трет-бутилоксикарбониламино-3,5-дибромфенил)метиламино]циклогексанола эфира [3-метокси-4-(4-нитроксibuтирилокси)фенил]-2-транс-пропеновой кислоты (2 г, 2,54 ммоль) в этилацетате (50 мл), охлажденному до 0°C, при перемешивании добавляют 5 н. раствор HCl в этилацетате (3,17 мл). Перемешивают раствор при 0°C в течение 4 часов, после чего отфильтровывают выпавший осадок. К полученному неочищенному продукту приливают этилацетат, к которому добавлен 5% раствор бикарбоната натрия. Смесь встряхивают, затем заменяют раствор бикарбоната равным объемом воды, после чего встряхивают снова. Отделяют органическую фазу, высушивают ее сульфатом натрия и упаривают при пониженном давлении. Получают 4-[(2-амино-3,5-дибромфенил)метиламино]циклогексанола эфира [3-метокси-4-(4-нитроксibuтирилокси)фенил]-

2-транс-пропеновой кислоты. Выход 36%.
Элементный анализ
Рассчитано: С 47,30%; Н 4,56%; N 6,15%;
Br 23,31%.
Найдено: С 47,26%; Н 4,53%; N 6,00%; Br 23,42%.

ПРИМЕР 10

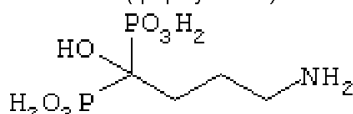
Получение

[4-амино-[[3-метокси-4-(4-нитроксипропилокси)фенил]-2-транс-пропеноил]-1-гидроксипропил]иден]бисфосфоновой кислоты (NCX 2211)

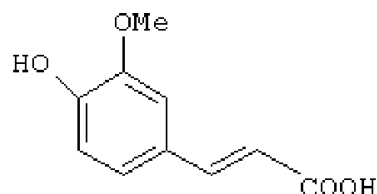


(NCX 2211)

где предшественником является алендроновая кислота, имеющая формулу (XIII), а предшественником В является феруловая кислота (формула DII)



(XIII)



(DII)

а) Синтез

[3-метокси-4-(4-бромбутилокси)фенил]-2-транс-пропеновой кислоты

К раствору феруловой кислоты (1,2 г, 6,11 ммоль) в тетрагидрофуране (80 мл) при перемешивании добавляют триэтиламин (0,85 мл, 6,11 ммоль) и 4-бромбутирилхлорид (0,7 мл, 6,11 ммоль). Ведут реакцию при комнатной температуре в течение 3 часов, а затем упаривают при пониженном давлении. К полученному неочищенному продукту добавляют этилацетат и промывают органическую фазу водой. Затем высушивают органическую фазу сульфатом натрия и упаривают в вакууме. Полученный остаток очищают при помощи хроматографии на силикагеле, элюируя смесью хлороформ/метанол 8/2. В итоге выделяют [3-метокси-4-(4-бромбутилокси)фенил]-2-транс-пропеновую кислоту.

б) Синтез

[3-метокси-4-(4-нитроксипропилокси)фенил]-2-транс-пропеновой кислоты

К раствору [3-метокси-4-(4-бромбутилокси)фенил]-2-транс-пропеновой кислоты (1,5 г, 4,5 ммоль) в ацетонитриле (70 мл) добавляют при перемешивании нитрат серебра (0,87 г, 4,98 ммоль). Кипятят реакционную смесь в течение 3 часов без доступа света и при перемешивании. Образующуюся соль удаляют фильтрацией и упаривают органическую фазу при пониженном давлении. Полученный остаток очищают при

помощи хроматографии на колонке с силикагелем, элюируя смесью хлороформ/метанол 8/2. Получают [3-метокси-4-(4-нитроксипропилокси)фенил]-2-транс-пропеновую кислоту.

с) Синтез

[4-амино-[[3-метокси-4-(4-нитроксипропилокси)фенил]-2-транс-пропеноил]-1-гидроксипропил]иден]бисфосфоновой кислоты

К раствору

[3-метокси-4-(4-нитроксипропилокси)фенил]-2-транс-пропеновой кислоты (2 г, 6,4 ммоль) в N,N-диметилформамиде (30 мл), охлажденному до 0°C, добавляют при перемешивании

N,N'-дициклогексилкарбодиимид (1,3 г, 6,4 ммоль) и 1-гидроксипропиламин (1,04 г, 7,68 ммоль). Через 30 минут добавляют алендроновую кислоту (1,6 г, 6,4 ммоль). Перемешивают реакционную смесь при комнатной температуре в течение 7 часов. После этого подкисляют ее 5% раствором HCl и экстрагируют органическую фазу этилацетатом. Промывают органическую фазу насыщенным водным раствором NaCl, высушивают сульфатом натрия и затем упаривают при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищают при помощи хроматографии на колонке с силикагелем, элюируя смесью дихлорметан/метанол 8/2. Получают

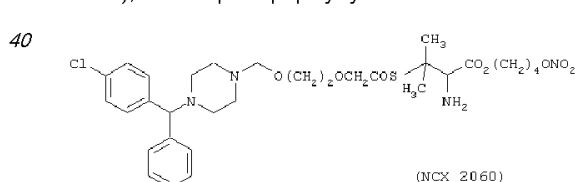
[4-амино-[[3-метокси-4-(4-нитроксипропилокси)фенил]-2-транс-пропеноил]-1-гидроксипропил]иден]бисфосфоновую кислоту. Выход 11%.
Элементный анализ
Рассчитано: С 19,71%; Н 4,36%; N 5,07%;
P 11,17%.
Найдено: С 19,56%; Н 4,28%; N 5,04%; P 11,25%.

ПРИМЕР 11
Получение 4-нитроксипропилового эфира S-[[2-[4-(4-хлорфенил)фенилметил]-1-пиперазинил]этокси]ацетил]пенициллина (NCX 2060), имеющего формулу

Элементный анализ
Рассчитано: С 19,71%; Н 4,36%; N 5,07%;
P 11,17%.
Найдено: С 19,56%; Н 4,28%; N 5,04%; P 11,25%.

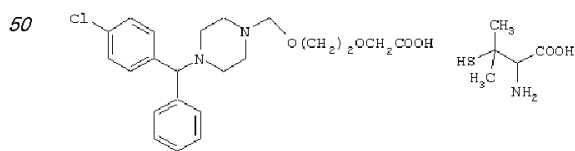
ПРИМЕР 11

Получение 4-нитроксипропилового эфира S-[[2-[4-(4-хлорфенил)фенилметил]-1-пиперазинил]этокси]ацетил]пенициллина (NCX 2060), имеющего формулу



(NCX 2060)

где предшественником является цетиризин, имеющий формулу XIV, а предшественником В является пеницилламин (формула CV)



(XIV)

(CV)

а) Синтез 4-нитроксипропилового эфира S-[[2-[4-(4-хлорфенил)фенилметил]-1-пиперазинил]этокси]ацетил]-N-трет-бутилоксикарбонилпенициллина

Соединение получают в соответствии с методом, изложенным в примере 1, используя N-трет-бутилоксикарбонилпеницилламин вместо N-ацетилцистеина.

б) Синтез 4-нитроксипропилового эфира S-[[2-[4-(4-хлорфенил)фенилметил]-1-пиперазинил]этокси]ацетил]пенициллина

Соединение получают из предыдущего соединения по методу, описанному в примере

9 (стадия е), удаляя N-трет-бутилоксикарбонильную защиту и деблокируя таким образом аминогруппу. Выход 26%.

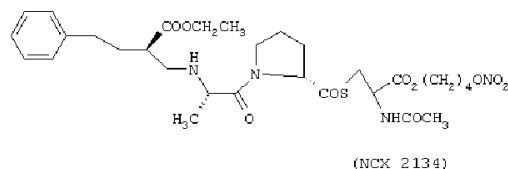
Элементный анализ

Рассчитано: С 55,78%; Н 6,49%; N 8,43%; S 4,80%; Cl 5,31%.

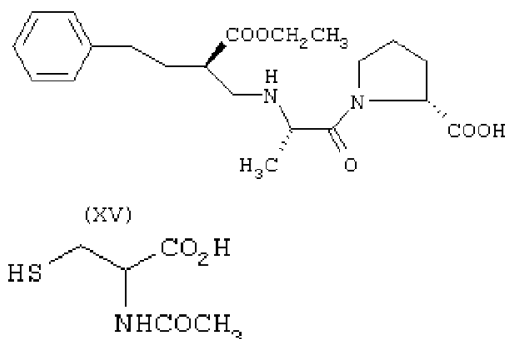
Найдено: С 55,61%; Н 6,31%; N 8,29%; S 4,93%; Cl 5,43%.

ПРИМЕР 12

Получение 4-нитроксibuтилового эфира N-ацетил-S-[(S)-1-[N-[1-(этоксикарбонил)-3-фенилпропил]-L-аланил]-L-пролин]цистеина (NCX 2134)



где предшественником является аналарил, имеющий формулу XV, а предшественником В является N-ацетилцистеин (формула CVIII)



(CVIII)

Соединение синтезируют по методу, изложенному в примере 1, Выход 27%.

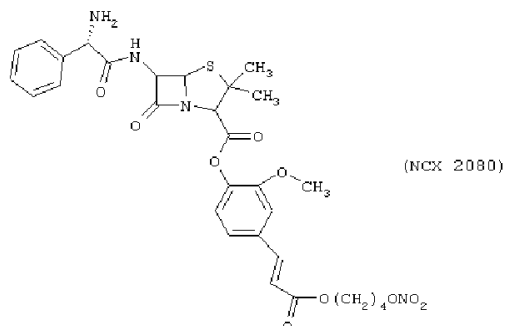
Элементный анализ

Рассчитано: С 55,18%; Н 6,79%; N 8,62%; S 4,91%.

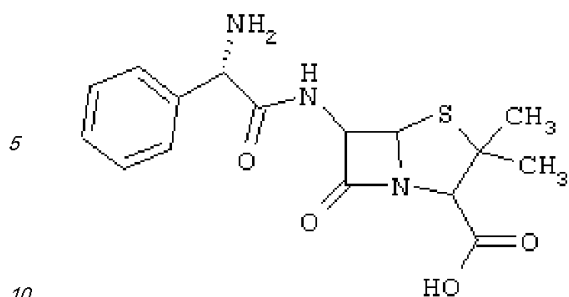
Найдено: С 55,30%; Н 6,85%; N 8,71%; S 4,85%.

ПРИМЕР 13

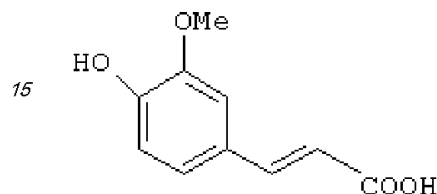
Получение 4-нитроксibuтилового эфира 3-[4-[D-α-аминобензилпеницилламиноилокси]-3-метоксифенил]-2-транс-пропеновой кислоты (NCX 2080), имеющего формулу



где предшественник представлен ампициллином (формула XVI), а предшественником В является феруловая кислота (формула DII)



(XVI)



(DII)

Соединение синтезируют по методу, изложенному в примере 5. Выход 11%.

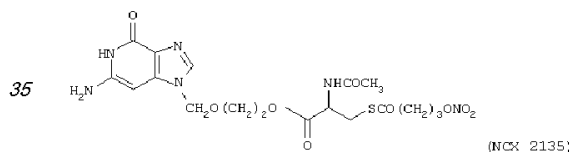
Элементный анализ

Рассчитано: С 56,04%; Н 5,33%; N 8,75%; S 4,99%.

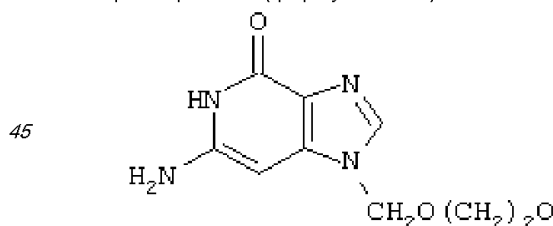
Найдено: С 56,15%; Н 5,48%; N 8,65%; S 4,83%.

ПРИМЕР 14

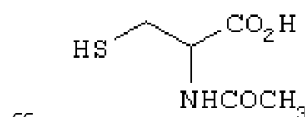
Получение 9-[2-[N-ацетил-S-(4-нитроксibuтироил)цистеинил]этокси]метилгуанина (NCX 2135)



где предшественником является ацикловир (формула XVII), а предшественником В является N-ацетилцистеин (формула CVIII)



(XVII)



(CVIII)

а) Синтез

N-ацетил-S-(4-бромбутироил)цистеина
Готовят раствор, содержащий 4-бромбутановую кислоту (5,1 г, 30,6 ммоль) и 1,1'-карбонилдиимидазол (5,61 г, 34,6 ммоль) в хлороформе (50 мл), и перемешивают его при комнатной температуре в течение 1 часа. Добавляют к реакционной смеси раствор

N-ацетилцистеина (5 г, 30,6 ммоль) в N,N-диметилформамиде (5 мл), содержащий этилат натрия (50 мг). Перемешивают раствор в течение 24 часов, после чего промывают его 1% HCl, а затем насыщенным водным раствором NaCl. Органическую фазу высушивают сульфатом натрия и упаривают при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт очищают при помощи хроматографии на колонке с силикагелем, элюируя смесью этилацетат/хлороформ 7/3. В итоге получают

N-ацетил-S-(4-бромбутироил)цистеин.

б) Синтез

N-ацетил-S-(4-нитроксibuтироил)цистеина

К раствору

N-ацетил-S-(4-бромбутироил)цистеина (3 г, 9,6 ммоль) в ацетонитриле (70 мл) добавляют нитрат серебра (1,7 г, 10 ммоль). Кипятят реакционную смесь в течение 2 часов без доступа света. Образующуюся соль удаляют фильтрацией и упаривают раствор при пониженном давлении. Полученный остаток очищают при помощи хроматографии на колонке с силикагелем, элюируя смесью этилацетат/хлороформ 7/3. Получают в итоге N-ацетил-S-(4-нитроксibuтироил)цистеин.

с) Синтез

9-[[2-[N-ацетил-S-(4-нитроксibuтироил)цистеинил]этокси]метил]гуанина

Готовят раствор

N-ацетил-S-(4-нитроксibuтироил)цистеина (2,8 г, 9,6 ммоль) и 1,1'-карбонилдиимидазола (1,55 г, 9,6 ммоль) в тетрагидрофуране (50 мл) и перемешивают его при комнатной температуре в течение 1 часа. Добавляют к реакционной смеси ацикловир (2,16 г, 9,6 ммоль). Ведут реакцию при комнатной температуре в течение 6 часов, растворитель упаривают при пониженном давлении, полученный остаток растворяют в этилацетате и промывают насыщенным водным раствором NaCl. Высушивают органическую фазу сульфатом натрия и затем упаривают в вакууме. Полученный остаток очищают при помощи хроматографии на колонке с силикагелем, элюируя этилацетатом. Получают 9-[[2-[N-ацетил-S-(4-нитроксibuтироил)цистеинил]этокси]метил]гуанин. Выход 9%.

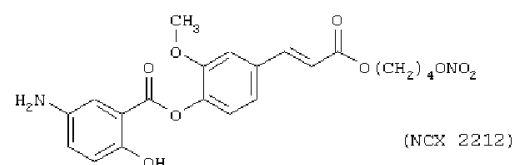
Элементный анализ

Рассчитано: С 35,25%; Н 3,95%; N 13,76%; S 47,05%.

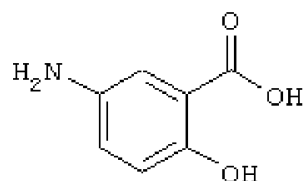
Найдено: С 35,38%; Н 3,99%; N 13,84%; S 47,20%.

ПРИМЕР 15

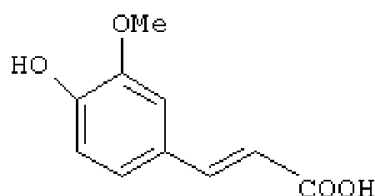
Получение 4-нитроксibuтилового эфира транс-3-[4-(5-амино-2-гидроксibuбензоил)-3-метоксифенил]-2-пропеновой кислоты (NCX 2212)



где предшественником является мезаламин (XVIII), а предшественником В является феруловая кислота (формула DII)



(XVIII)



(DII)

а) Синтез 4-нитроксibuтилового эфира транс-3-[4-(5-трет-бутилоксикарбониламино-2-гидроксibuбензоил)-3-метоксифенил]-2-пропеновой кислоты

Соединение синтезируют в соответствии с методикой, изложенной в примере 5, предварительно защитив первичную аминогруппу мезаламина, как описано в примере 9, стадия а).

б) Получение 4-нитроксibuтилового эфира транс-3-[4-(5-амино-2-гидроксibuбензоил)-3-метоксифенил]-2-пропеновой кислоты

Конечное соединение получают путем гидролитического расщепления связи между аминогруппой и

N-трет-бутилоксикарбонильной защитной группой, как описано в примере 9, стадия е). Выход 28%.

Элементный анализ

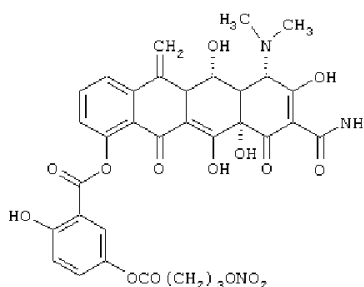
Рассчитано: С 56,49%; Н 4,96%; N 6,30%.

Найдено: С 56,55%; Н 4,82%; N 6,45%.

ПРИМЕР 16

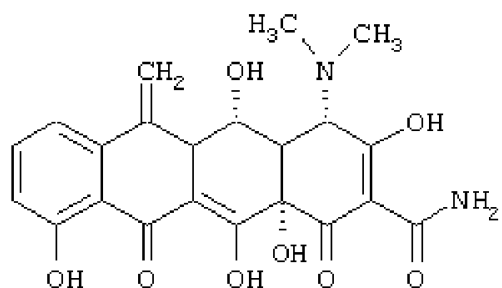
Получение

6-метил-5-гидрокси-10-[2-гидрокси-5-(4-нитроксibuтироил)бензоил]тетрациклина (NCX 2163)

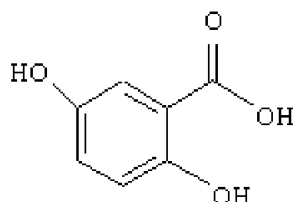


(NCX 2163)

где предшественником является метациклин (XIX), а предшественником В является гентизиновая кислота (DIII)



(XIX)



(DIII)

а) Синтез

5-(4-бромбутилокси)-2-гидроксibenзойной кислоты

К раствору 4-бромбутилхлорида (3 г, 16,17 ммоль) в тетрагидрофуране (50 мл), охлажденному до 0°C, по каплям добавляют триэтиламин (4,5 мл, 32,34 ммоль), а затем гентионовую кислоту (2,4 г, 16,16 ммоль). Ведут реакцию при 0°C и при перемешивании в течение 4 часов, затем упаривают реакционную смесь при пониженном давлении. К полученному неочищенному продукту добавляют этилацетат, промывают органическую фазу 1% HCl, затем насыщенным водным раствором NaCl. Высушивают органическую фазу сульфатом натрия и упаривают. Полученный остаток очищают при помощи хроматографии на колонке с силикагелем, элюируя смесью дихлорметан/метанол 95/5. Получают 5-(4-бромбутилокси)-2-гидроксibenзойную кислоту.

б) Синтез

5-(4-нитроксibuтилокси)-2-гидроксibenзойной кислоты

К раствору 5-(4-бромбутилокси)-2-гидроксibenзойной кислоты (3 г, 9,6 ммоль) в ацетонитриле (150 мл) добавляют нитрат серебра (1,7 г, 10 ммоль). Кипятят реакционную смесь в течение 7 часов без доступа света. Образующуюся соль удаляют фильтрацией и упаривают раствор при пониженном давлении. Полученный остаток очищают при помощи хроматографии на колонке с силикагелем, элюируя смесью дихлорметан/метанол 95/5. В результате описанных операций выделяют чистую

5-(4-нитроксibuтилокси)-2-гидроксibenзойную кислоту.

с) Синтез

6-метилен-5-гидрокси-10-[2-гидрокси-5-(4-нитроксibuтилокси)бензоил]тетрациклина

Готовят раствор 5-(4-нитроксibuтилокси)-2-гидроксibenзойной кислоты (5 г, 16,4 ммоль) и 1,1'-карбонилдиимидазола (2,67 г, 16,4

ммоль) в тетрагидрофуране (70 мл) и перемешивают его при комнатной температуре в течение 1 часа. Добавляют адриамицин (7,2 г, 16,4 ммоль). Ведут реакцию при комнатной температуре и при перемешивании в течение 12 часов. Затем органический раствор упаривают при пониженном давлении, к полученному остатку приливают этилацетат и промывают смесь насыщенным водным раствором NaCl. Органическую фазу высушивают сульфатом натрия и упаривают в вакууме. Полученный остаток очищают при помощи хроматографии на колонке с силикагелем, элюируя этилацетатом. Получают 6-метилен-5-гидрокси-10-[2-гидрокси-5-(4-нитроксibuтилокси)бензоил]тетрациклин. Выход 19%.

Элементный анализ

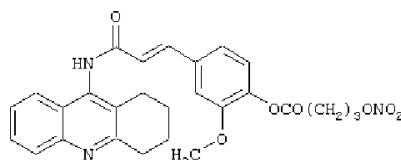
Рассчитано: С 55,84%; Н 4,40%; N 5,95%.

Найдено: С 55,95%; Н 4,55%; N 5,98%.

ПРИМЕР 17

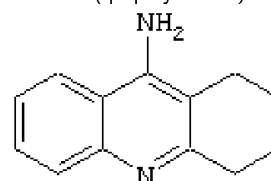
Получение

5-[[3-[3-метокси-4-(4-нитроксibuтилокси)бензоил]фенил-2-транс-пропеноил]амино]-1,2,3,4-тетрагидроакридина (NCX 2214)

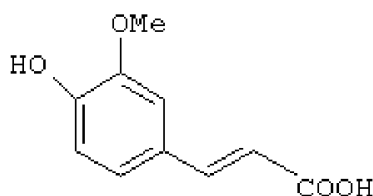


(NCX 2214)

где предшественником является такрин (XX), а предшественником В является феруловая кислота (формула DII)



(XX)



(DII)

Соединение синтезируют в соответствии с методикой, изложенной в примере 10. Выход 7%.

Элементный анализ

Рассчитано: С 64,13%; Н 5,38%; N 8,34%.

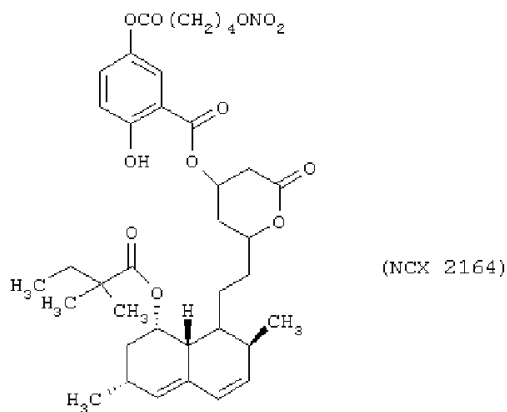
Найдено: С 64,28%; Н 5,46%; N 8,47%.

ПРИМЕР 18

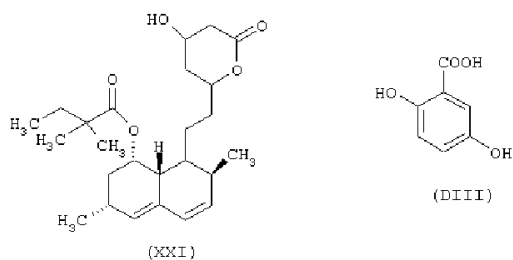
Получение

1,2,3,7,8,8-гексагидро-3,7-диметил-8-[тетрагидро-4-[2-гидрокси-5-(4-нитроксibuтилокси)]бензоилокси[6-оксо-2Н-пиран-2-ил]этил]-1-нафтилового эфира

[1S-[1 α,3α,7β,8β,(2S*,4S*)]]-2,2-диметилбутановой кислоты (NCX 2164)



где предшественником является симвастатин (формула XXI), а предшественником В является гентизиновая кислота (формула DIII)



Соединение синтезируют по методу, описанному в примере 16. Выход 13%.

Элементный анализ

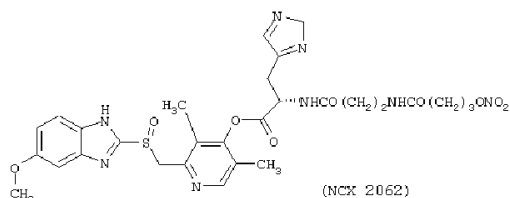
Рассчитано: С 63,15%; Н 7,06%; N 2,01%.

Найдено: С 63,68%; Н 7,21%; N 2,19%.

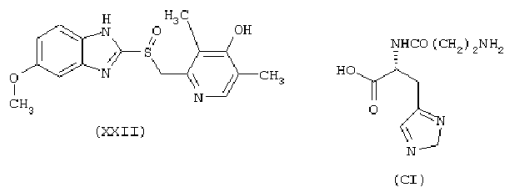
ПРИМЕР 19

Получение

5-метокси-2-[[[4-[N-[4-нитроксibuтил- β-аланил]]-(L)-гистидинилокси]-3,5-диметил-2-пиридинил]метил]сульфинил]-1Н-бензимидазол а (NCX 2062)



где предшественником является 4-гидроксиомепазол (формула XXII), полученный из омепазола, как описано в Acta Chem. Scand. 43, 6, 1989, стр.549-568, а предшественником В является карнозин (формула CI)



Соединение синтезировано в соответствии с методикой, описанной в примере 7. Выход 25%.

Элементный анализ

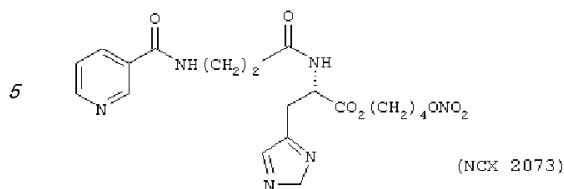
Рассчитано: С 51,97%; Н 4,96%; N 16,79%; S 4,78%.

Найдено: С 51,81%; Н 4,80%; N 16,68%; S 4,92%.

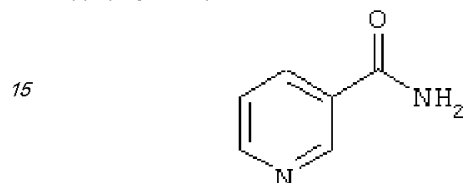
ПРИМЕР 20

Получение 4-нитроксibuтилового эфира N-никотиноил-β-аланил-(L)-гистидина (NCX

2073)

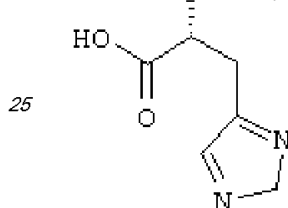


где предшественником является никотинамид (формула XXIII), а предшественником В является карнозин (формула CI)



(XXIII)

NHCO (CH₂)₂NH₂



30

а) Синтез

N-никотиноил- β-аланил-(L)-гистидина

К раствору никотиновой кислоты (2,5 г, 20,5 ммоль) в тетрагидрофуране (40 мл), охлажденному до 0°С, добавляют при перемешивании 1,1'-карбонилдиимидазол (3,34 г, 20,5 ммоль). Через 10 мин к этому раствору добавляют (L)-карнозин (4,6 г, 20,5 ммоль) и перемешивают смесь при комнатной температуре в течение 4 часов. Концентрируют реакционную смесь в вакууме, разбавляют дихлорметаном, промывают 1% HCl, а затем водой. Высушивают органическую фазу сульфатом натрия и упаривают в вакууме. Полученный остаток хроматографируют на колонке с силикагелем, элюируя этилацетатом. Выделяют N-никотиноил-β-аланил-(L)-гистидин.

б) Синтез 4-бромбутилового эфира N-никотиноил-β-аланил-(L)-гистидина

К раствору N-никотиноил- β-аланил-(L)-гистидина (9,9 г, 30,1 ммоль) в тетрагидрофуране (200 мл) добавляют при перемешивании трифенилфосфин (23,7 г, 90,3 ммоль) и тетрабромметан (28,85 г, 90,3 ммоль). Перемешивают реакционную смесь при комнатной температуре в течение 24 часов. После этого растворитель упаривают при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт очищают при помощи хроматографии на колонке с силикагелем, элюируя смесью н-гексан/этилацетат 1/1. Получают 4-бромбутиловый эфир N-никотиноил-β-аланил-(L)-гистидина.

с) Синтез 4-нитроксibuтилового эфира N-никотиноил-β-аланил-(L)-гистидина

К раствору 4-бромбутилового эфира N-никотиноил-β-аланил-(L)-гистидина (0,91 г, 1,96 ммоль) в ацетонитриле (20 мл)

-21-

добавляют при перемешивании нитрат серебра (0,66 г, 3,92 ммоль). Кипятят реакционную смесь в течение 4 часов при перемешивании и без доступа света. Образующуюся соль удаляют фильтрацией и упаривают раствор при пониженном давлении. Полученный остаток очищают при помощи хроматографии на колонке с силикагелем, элюируя смесью н-гексан/этилацетат 1/1. Получают 4-нитроксипропиловый эфир N-никотиноил-β-аланил-(L)-гистидина. Выход 32%.

Элементный анализ

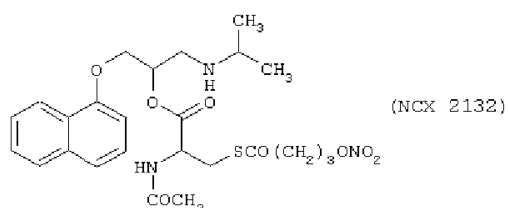
Рассчитано: С 49,50%; Н 5,54%; N 19,32%.

Найдено: С 49,35%; Н 5,28%; N 19,17%.

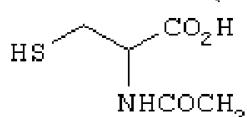
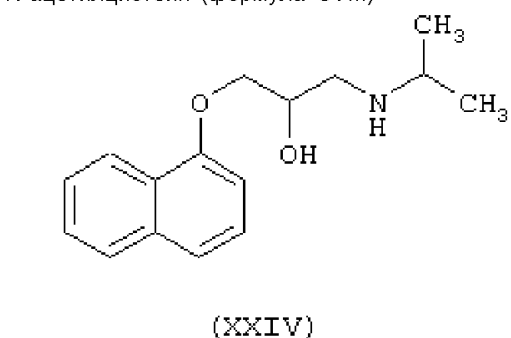
ПРИМЕР 21

Получение

1-[(1-метилэтил)амино]-3-(1-нафталиноокси)-2-пропилового эфира N-ацетил-S-(4-нитроксипропилоил)цистеина (NCX 2132)



где предшественником является пропранол (формула XXIV), а предшественником В является N-ацетилцистеин (формула CVIII)



(CVIII)

Соединение синтезируют по методу, описанному в примере 14. Выход 7%.

Элементный анализ

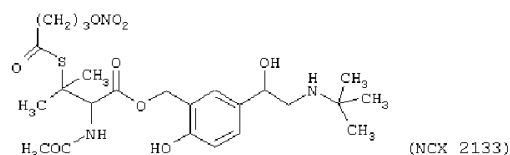
Рассчитано: С 56,04%; Н 6,21%; N 7,88%; S 5,98%.

Найдено: С 56,13%; Н 6,35%; N 7,91%; S 6,04%.

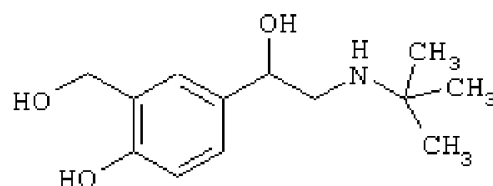
ПРИМЕР 22

Получение

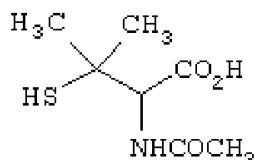
2-(трет-бутиламино)-1-[4-гидрокси-3-[N-ацетил-S-(4-нитроксипропилоил)пеницилламиноил]оксибензил]этанола (NCX 2133)



где предшественником является сальбутамол (албутерол) (формула XXV), а предшественником В является N-ацетилпеницилламин (формула CV)



(XXV)



(CV)

Соединение синтезируют по методу, изложенному в примере 14, используя N-ацетилпеницилламин вместо N-ацетилцистеина. Выход 43%.

Элементный анализ

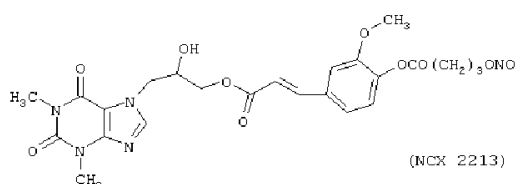
Рассчитано: С 53,01%; Н 6,86%; N 7,76%; S 5,89%.

Найдено: С 53,19%; Н 6,80%; N 7,66%; S 5,72%.

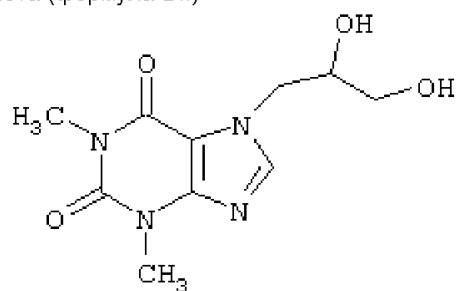
ПРИМЕР 23

Получение

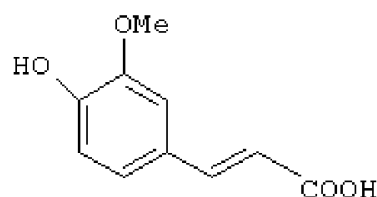
7-[2-гидрокси-3-[3-метокси-5-(4-нитроксипропилокси)бензоил]-транс-2-пропеноил]теофиллина (NCX 2213)



где предшественником является дифиллин (формула XXVI), а предшественником В является феруловая кислота (формула DII)



(XXVI)



(DII)

Соединение синтезируют в соответствии с

методикой, описанной в примере 9. Выход 22%.

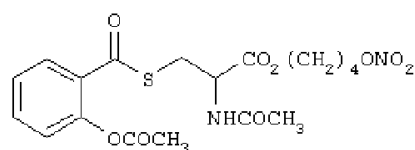
Элементный анализ

Рассчитано: С 51,31%; Н 4,84%; N 12,52%.

Найдено: С 51,50%; Н 4,91%; N 12,68%.

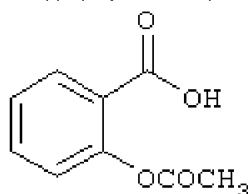
ПРИМЕР 24

Получение 4-нитроксипропилового эфира N-ацетил-S-(2-ацетилбензоил)цистеина (NCX 2138), имеющего формулу

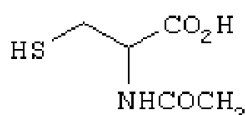


(NCX 2138)

где предшественником является ацетилсалициловая кислота (формула XXVII), а предшественником В является N-ацетилцистеин (формула CVIII)



(XXVII)



(CVIII)

Соединение синтезируют в соответствии с методикой, описанной в примере 1. Выход 36%.

Элементный анализ

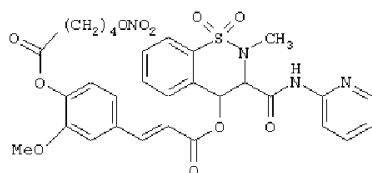
Рассчитано: С 48,85%; Н 5,01%; N 6,36%; S 7,24%.

Найдено: С 48,75%; Н 5,02%; N 6,28%; S 7,12%.

ПРИМЕР 25

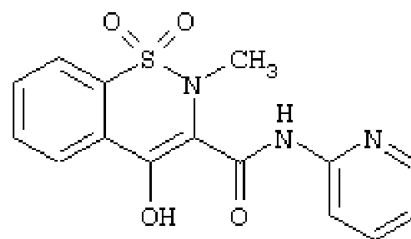
Получение

4-[3-(3-метокси-5-(4-нитроксипропилокси)фенил)-2-пропеноилокси]-2-метил-N-2-пиридилил-2Н-1,2-бензотиазин-3-карбоксамид-1,1-диоксид (NCX 2215)

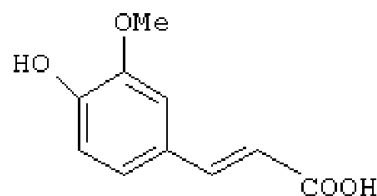


(NCX 2215)

где предшественником является пироксикам (формула XXVIII), а предшественником В является феруловая кислота (формула DII)



(XXVIII)



(DII)

Соединение синтезируют в соответствии с методикой, изложенной в примере 9. Выход 18%.

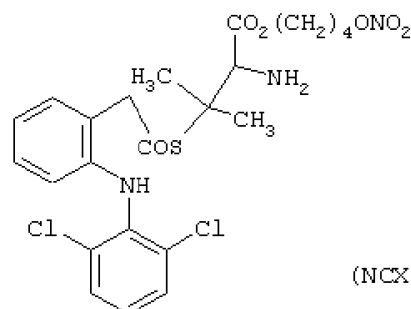
Элементный анализ

Рассчитано: С 55,11%; Н 4,47%; N 8,60%; S 4,90%.

Найдено: С 55,18%; Н 4,52%; N 8,71%; S 4,98%.

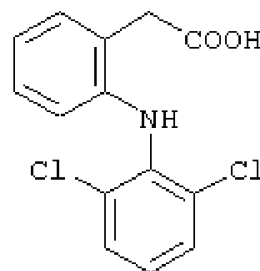
ПРИМЕР 26

Получение 4-нитроксипропилового эфира S-[2-[(2,6-дихлорфенил)амино]фенилацетилоксипенил]пиперидина (NCX 2061), имеющего формулу



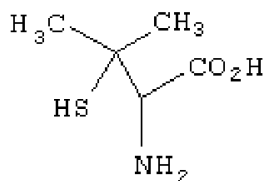
(NCX 2061)

где предшественником является диклофенак (формула XXIX), а предшественником В является пеницилламин (формула CV)



(XXIX)

60



(CV)

Соединение синтезируют в соответствии с методикой, описанной в примере 11. Выход 21%.

Элементный анализ

Рассчитано: С 50,72%; Н 5,00%; N 7,75%; S 5,89%; Cl 13,02%.

Найдено: С 50,61%; Н 4,89%; N 7,81%; S 6,01%; Cl 13,21%.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ТЕСТЫ

Острая токсичность

Острую токсичность оценивали, вводя группе из 10 крыс весом 20 г однократную дозу каждого из тестируемых соединений в ротовое отверстие, через трубочку, в составе водной суспензии 2 (мас./об.) карбоксиметилцеллюлозы.

За животными вели наблюдение в течение 14 дней. Ни у одного из животных в тестируемой группе не появлялись токсические симптомы, даже после введения дозы 100 мг/кг.

ПРИМЕР F1

Тест 1 - экспериментальная модель *in vivo* с N-этилмалеимидом (NEM): исследование желудочной переносимости некоторых лекарственных веществ, анализированных в качестве предшественников соединений настоящего изобретения.

Животные (крысы, вес примерно 200 г) были распределены по следующему группам (по 10 животных в каждой группе).

А. Контрольные группы.

Группа 1°. Обработка: только носитель (водная суспензия 1% (мас./об.) карбоксиметилцеллюлозы, доза 5 мл/кг, если лекарственное вещество вводили через рот, физиологический раствор в случае парентерального способа введения).

Группа 2°. Обработка: носитель + NEM.

В. Группы, которым вводили каждое лекарственное вещество.

Группа I. Обработка: носитель + лекарственное вещество.

Группа II. Обработка: носитель + лекарственное вещество + NEM.

Следующие соединения были исследованы в этом эксперименте (таблица I): индометацин, амброксол, мезаламин, алендронат натрия, такрин, омепразол, мизопростол.

Индометацин, амброксол и алендронат вводили через рот, мезаламин вводили в прямую кишку (ректально), а такрин, омепразол и мизопростол - подкожно.

Максимальная переносимая доза, определяемая путем введения каждого вещества указанными способами животным, которым не вводили NEM, указана в таблице I. При превышении указанных доз у животных появлялись энтеропатия, понос, депрессия, дрожь и заторможенные реакции.

В этой экспериментальной модели животным сначала вводили дозу NEM (25 мг/кг) в физиологическом растворе путем

подкожной инъекции. Лекарственное вещество вводили спустя 1 час в суспензии носителя. Спустя 24 часа животных умерщвляли и оценивали повреждения, нанесенные слизистым оболочкам желудочно-кишечного тракта, путем подсчета числа крыс в каждой группе, имеющих видимые патологические изменения желудка. Суммарное число таких крыс затем разделяли на суммарное число крыс в группе и умножали на 100%. Полученные таким образом величины в % представлены в таблице I. Эта таблица показывает, что в группах крыс, которым вводили указанные лекарственные вещества без NEM, не было обнаружено желудочных повреждений.

У всех крыс из группы II (которым вводили NEM) были обнаружены повреждения желудка после введения следующих лекарственных веществ: индометацин, амброксол, мезаламин, алендронат натрия, такрин. Следовательно, указанные лекарственные вещества могут быть использованы в синтезе продуктов настоящего изобретения.

По результатам теста 1 омепразол и мизопростол, напротив, не могут быть использованы для получения продуктов настоящего изобретения.

ПРИМЕР F2

Тест 2 (*in vitro*) - ингибирование апоптоза (фрагментация ДНК), вызываемое в эндотелиальных клетках соединением CIP, в присутствии некоторых лекарственных веществ, анализированных в качестве предшественников соединений настоящего изобретения.

Были протестированы следующие лекарственные вещества-предшественники: индометацин, парацетамол, клопидогрель, сальбутамол, амброксол, алендронат натрия, дифиллин, цетиризин, эналаприл, никотинамид, ампициллин, ацикловир, мезаламин, такрин, симвастатин, омепразол.

Эндотелиальные клетки человека из пупочной вены получают в соответствии со стандартной процедурой. Свежие пупочные вены заполняют 0,1 мас.% раствором коллагеназы и инкубируют при 37°C в течение 5 минут.

После этого вены заливают средой M 199 (GIBCO, Grand Island, NY), pH 7,4, содержащей 0,1% (мас./об.) коллагеназы с добавлением 10% фетальной сыворотки крупного рогатого скота (10 мг/мл), натриевой соли гепарина (50 мг/мл), тимидина (2,4 мг/мл), глутамина (230 мг/мл), пенициллина (100 м.е./мл), стрептомицина (100 мг/мл) и стрептомицина В (0,125 мг/мл). Собирают клетки из перфузата при помощи центрифугирования (800 об/мин) и выращивают в культуральных колбах T-75, предварительно обработанных фибронектином человека. Затем выращивают клетки в той же самой среде, к которой добавлен фактор роста гипоталамуса крупного рогатого скота (100 нг/мл). Когда клетки первичной клеточной культуры (то есть полученные напрямую *ex vivo* из пупочной вены) образуют слившийся клеточный монослой (примерно 8000000 клеток на одну колбу), рост культуры останавливают, слои промывают и обрабатывают трипсином. Переносят клеточные суспензии в лунки 24-луночного планшета для клеточных

культур, к половине из которых добавляют ту же самую культуральную среду, содержащую лекарственное вещество в концентрации 10^{-4} М, после чего выращивают клетки в термостате при 37°C, постоянной влажности (90%) и 5% концентрации CO_2 . Если соединение нерастворимо в культуральной среде, его сначала растворяют в небольшом количестве диметилсульфоксида.

Максимальное количество диметилсульфоксида, которое может быть добавлено к культуральной среде, составляет 0,5%. Только клетки, произошедшие из указанных первых субкультур, используют для экспериментов с гидропероксидом кумола (CIP). Клетки идентифицируют как эндотелиальные клетки путем морфологического анализа, а также по их специфической иммунологической реакции на фактор VIII; в указанных культурах не обнаруживаются каких-либо загрязнений, происходящие из миоцитов или фибробластов.

Перед началом теста клеточную культуральную среду удаляют и клеточные слои осторожно промывают стандартным физиологическим раствором, содержащим 0,1 М фосфатный буфер (pH 7,0), при температуре 37°C. Содержимое каждой лунки затем инкубируют в течение 1 часа с суспензией CIP в культуральной среде в концентрации 5 мМ. Оценку клеточных повреждений (апоптоз) проводят путем определения процентного изменения фрагментации ДНК в культурах, содержащих лекарственное вещество и CIP, относительно контрольных групп, которые обрабатывали только CIP. Указанное процентное изменение фрагментации ДНК определяют путем оценки изменения флуоресценции при длинах волн 405-450 нм, при помощи микроскопа BX60 Olympus (Olympus Co, Рим), сравнивая оптические плотности опытных и контрольных образцов. Для каждого образца проводят 5 повторных измерений флуоресценции. Статистическую оценку результатов проводят при помощи t теста Стьюдента ($p < 0,01$).

Результаты, приведенные в таблице II, показывают, что индометацин, парацетамол, клопидогрель, сальбутамол, алендронат натрия, дифиллин, цетиризин, эналаприл, никотинамид, ампициллин, ацикловир, такрин и омепразол практически не ингибируют апоптоз. Следовательно, эти лекарственные вещества могут быть использованы для получения продуктов настоящего изобретения.

В противоположность этому амброксол, мезаламин и симваостатин ингибируют апоптоз. Следовательно, по результатам теста 2, эти соединения не могут быть использованы для получения продуктов настоящего изобретения.

ПРИМЕР F3

Тест 3 - экспериментальная in vivo модель, использующая метиловый эфир N^w-нитро-L-аргинина (L-NAME): анализ желудочной переносимости (возникновение повреждений желудочно-кишечного тракта), переносимости для печени (доза GPT, глутамат-пируват трансаминазы) и сердечно-сосудистой системы (кровенное давление) некоторых лекарственных веществ, использованных в качестве предшественников соединений настоящего

изобретения.

Экспериментальная модель является адаптированной моделью, описанной в J.Clin. Investigation 90, 278-281, 1992.

5 Эндотелиальные дисфункции оценивают путем определения повреждений слизистых оболочек желудочно-кишечного тракта, повреждений печени (увеличение уровня GPT), а также повреждений сосудистого эндотелия и сердечно-сосудистой системы (увеличение кровяного давления), вызванных введением L-NAME.

10 Животных (крысы, средний вес 200 г) делят на группы в соответствии с приведенной ниже схемой. Группе, получающей L-NAME, вводят в течение 4 15 недель указанное соединение, растворенное в питьевой воде, в концентрации 400 мг/л. Выделены следующие группы (по 10 животных в каждой):

А. Контрольные группы.

20 Группа 1°. Обработка: только носитель (водная суспензия 1% (мас./об.) карбоксиметилцеллюлозы, доза 5 мл/кг, если лекарственное вещество вводится через рот, физиологический раствор, если вводится парентерально).

25 Группа 2°. Обработка: носитель + L-NAME. В. Группы, которым вводили лекарственное вещество.

Группа 3°. Обработка: носитель + лекарственное вещество.

30 Группа 4°. Обработка: носитель + лекарственное вещество + L-NAME.

Были протестированы следующие лекарственные вещества: парацетамол, доксорубин, симваостатин, омепразол и мизопролол. Каждое соединение вводили один раз в день в течение 4 недель.

35 Максимальную переносимую дозу лекарственного вещества, вводимого животным, определяли в ходе экспериментов с масштабированием отдельной дозы путем оценки появления у животных симптомов энтеропатии, поноса, депрессии, дрожи и заторможенных реакций.

40 В конце четвертой недели животным перестают давать воду и по истечении 24 часов их умерщвляют.

45 За один час до умерщвления определяют кровяное давление и его повышение принимают в качестве показателя повреждения сосудистого эндотелия.

Повреждения слизистой оболочки желудка оценивают так, как проиллюстрировано в тесте 1 (см. пример F1). Повреждения печени определяют путем оценки содержания глутамат-пируват трансаминазы (увеличение уровня GPT) после умерщвления.

50 Лекарственное вещество отвечает условиям теста 3, то есть может быть использовано для получения соединений настоящего изобретения, если в группах крыс, которых обрабатывали системой L-NAME + 55 лекарственное вещество + носитель, обнаружены более существенные повреждения печени (более высокий уровень GPT) и/или более существенные повреждения желудка и/или сердечно-сосудистые повреждения (повышенное кровяное давление) по сравнению с группой, которую обрабатывали только носителем, или группой, которую обрабатывали носителем и 60 лекарственным веществом, или группой, которую обрабатывали носителем и L-NAME.

Результаты теста представлены в таблице IV. Частоту появления (в %) желудочных повреждений определяли так же, как в тесте 1. Величины (в %) уровня GPT и кровяного давления отнесены к соответствующим величинам, найденным у животных 1-й из контрольных групп. Среднее значение кровяного давления в этой группе составило 105 ± 8 мм рт.ст.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что действие парацетамола, доксорубина и симвастина приводит к повреждению печени и гастроэнтеропатии (величины уровня GPT и частоты появления повреждений желудка (в %) превышают аналогичные величины у соответствующих групп, которым вводили лекарственное вещество без L-NAME, и контрольных групп, которым вводили L-NAME).

Следовательно, эти лекарственные вещества могут быть использованы для получения продуктов настоящего изобретения.

По результатам этого теста омепразол и мизопролол, напротив, не могут быть использованы для получения продуктов настоящего изобретения.

ПРИМЕР F4

Тест 4 - ингибирование образования радикалов из DPPH некоторыми веществами, предназначенными для использования в качестве предшественников В или В₁ (см. формулы I и II настоящего изобретения).

Метод основан на колориметрическом тесте, в котором DPPH (2,2-дифенил-1-пикрилгидразил) используется в качестве соединения, образующего радикалы (M.S.Nenseter et al., *Atheroscler. Thromb.* 15, 1338-1344, 1995).

Сначала готовят метанольные растворы тестируемых соединений в конечных концентрациях 100 мкМ. 0,1 мл каждого из этих растворов добавляют к аликвотам метанольного раствора 0,1 М DPPH объемом 1 мл, а затем объем доводят до 1,5 мл. После выдерживания раствора при комнатной температуре без доступа света в течение 30 мин измеряют поглощение при длине волны 517 нм. Определяют понижение поглощения по отношению к поглощению раствора, содержащего такую же концентрацию DPPH.

Эффективность тестируемого соединения в отношении ингибирования образования радикалов, или антирадикальная активность, выражается следующей формулой:

$(1 - A_s/A_c) \times 100$, где A_s и A_c являются соответственно величинами поглощений раствора, содержащего тестируемое вещество и DPPH, и раствора, содержащего только DPPH.

Соединение отвечает условиям теста 4, если подавляет образование радикалов с эффективностью, равной или превышающей 50%.

В таблице V представлены результаты, полученные для следующих соединений: N-ацетилцистеин, цистеин, феруловая кислота, (L)-карнозин, гентизиновая кислота.

Таблица V демонстрирует, что N-ацетилцистеин, цистеин, феруловая кислота, (L)-карнозин, гентизиновая кислота отвечают условиям теста 4, так как они ингибируют образование радикалов из DPPH с эффективностью, превышающей 50%.

ПРИМЕР F5

Противовоспалительная активность и желудочная переносимость соединений настоящего изобретения по сравнению с соответствующими лекарственными веществами-предшественниками в условиях эндотелиальных дисфункций, вызванных действием L-NAME (метиловый эфир N^w-нитро-L-аргинина)

Была использована экспериментальная модель, описанная в Edwards et al, *J.Patfaol.* 134, 147-156, 1981.

Были образованы группы, содержащие по 10 крыс со средним весом 200 г. Животным в этих группах, за исключением одной контрольной группы, в течение двух недель вводили L-NAME, растворенный в питьевой воде (400 мг/л).

Лекарственные вещества вводили через ротовое отверстие, в дозе 10 мг/кг, используя в качестве носителя 1% карбоксиметилцеллюлозу в воде, 5 мл/кг.

Таким образом, животным из всех групп, за исключением описанных ниже контрольных групп, вводили лекарственное вещество, L-NAME и носитель.

Были образованы следующие контрольные группы.

Контрольная группа 1 °. Обработка: носитель.

Контрольная группа 2 °. Обработка: носитель + L-NAME.

В эксперименте использовались следующие лекарственные вещества: диклофенак и его соответствующий тиоэфир с остатком 4-нитроксibuтирилпеницилламина (Пр.26), пироксикам и соответствующий эфир n-(4-нитроксibuтирил)оксиферуловой кислоты (Пр.25), ацетилсалициловая кислота и соответствующий тиоэфир с остатком N-ацетил-4-нитроксibuтирилцистеина (Пр.24).

Спустя две недели после начала эксперимента животным последовательно вводили три инъекции воздуха (подкожно) в область спины в соответствии со следующей процедурой:

первая инъекция 20 мл,
спустя 3 дня после первой инъекции 10 мл,

спустя 6 дней после первой инъекции - ту же самую дозу, 10 мл.

Затем животным перестали давать пищу до утра следующего дня. За один час до подкожной инъекции каррагенина (2 мл 1% водного раствора каррагенина) в воспалительный экссудат животным вводили через ротовое отверстие носитель или одно из тестируемых соединений, растворенных или суспендированных в носителе. Спустя 6 часов после инъекции раствора каррагенина животные были умерщвлены. Воспалительный экссудат был собран и измерен для оценки инфильтрации лейкоцитов.

В таблице VI противовоспалительная активность выражена как ингибирование (в %) инфильтрации лейкоцитов по сравнению с величиной инфильтрации лейкоцитов у животных, которым вводили носитель и предварительно L-NAME, ингибирование (в %) повреждений желудочно-кишечного тракта оценивали так же, как ранее описано для теста 1 (Пр.1), и кровяное давление (в %) оценивали за один час до умерщвления и сравнивали с кровяным давлением в первой контрольной группе (обработка: носитель). В

этой группе животных средняя величина давления крови составила 108 ± 10 мм рт.ст.

Таблица VI демонстрирует, что соединения настоящего изобретения обладают такой же активностью, что и соответствующие предшественники в тесте противовоспалительной активности, но, в отличие от последних, они снижают повреждение сердечно-сосудистого эндотелия (менее значительное повышение кровяного давления (в %) по сравнению с таковым для соответствующего предшественника), а кроме того, лишь незначительно повреждают желудок, или совсем не повреждают.

ПРИМЕР F6

Во втором эксперименте по исследованию апоптоза проводили сравнение индометацина и тиоэфира индометацина, содержащего остаток N-ацетил-(4-нитрокс)бутирилцистеина (Пр.3), приготовленного в соответствии с настоящим изобретением. Результаты, представленные в таблице 3, свидетельствуют о том, что соединение настоящего изобретения ингибирует, в отличие от предшественника, апоптоз, вызванный гидропероксидом кумола (CIP).

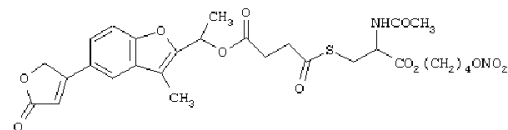
ПРИМЕР F7

Желудочная переносимость некоторых лекарственных веществ, использованных в качестве предшественников, и соответствующих соединений настоящего изобретения.

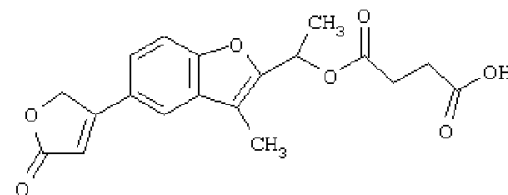
Был повторен тест на повреждение желудочно-кишечного тракта (пример F5), за исключением того, что исключено предварительное введение животным L-NAME. Протестированные лекарства, введенные дозы, а также результаты теста представлены в таблице VII. Из таблицы видно, что уровень гастропатии значительно ниже в группах, которым вводили соединения настоящего изобретения, по сравнению с группами, которым вводили соответствующие предшественники.

ПРИМЕР 27

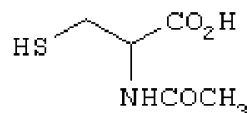
Синтез 4-нитроксibuтилового эфира (S)-N-ацетил-S-[[1-[5-(2,5-дигидро-5-оксо-3-фурил)-3-метил-2-бензофурил]этилокси]-4-оксibuтаноил]цистеина, имеющего формулу



где предшественником является бенфуридил гемисукцинат (формула XXXI), а предшественником В является N-ацетилцистеин (формула CVIII)



(XXXI)



5

(CVIII)

Соединение синтезируют в соответствии с методом, описанным в примере 4. Выход 25%.

Элементный анализ

Рассчитано: С 54,19%; Н 5,20%; N 4,51%; S 5,17%.

Найдено: С 54,25%; Н 5,22%; N 4,47%; S 5,15%.

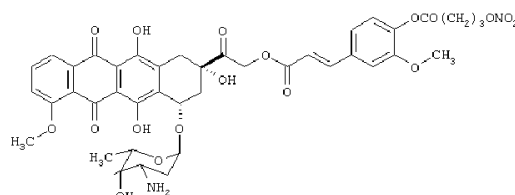
15

ПРИМЕР 28

Синтез

(8S-цис)-10-[(3-амино-2,3,6-тридезоксид-α-L-лихсо-экзопиранозил)окси]-7,8,9,10-тетрагидро-6,8,11-тригидрокси-8-[[[3-метокси-4-(4-нитроксibuтаноил)фенил]-2-транс-пропеноилокси]метилокси]-1-метокси-5,12-нафтацендиона, имеющего формулу

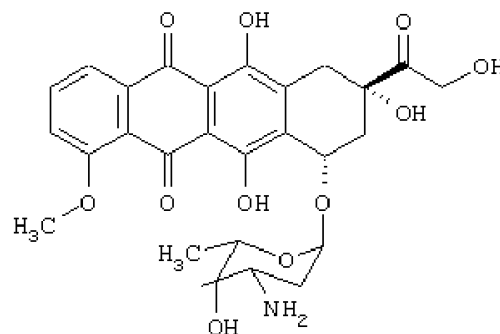
20



25

где предшественником является доксорубин (формула XXXII), а предшественником В является феруловая кислота (формула DII)

30

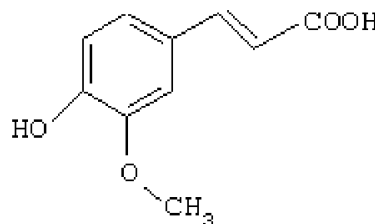


35

40

45

(XXXII)



50

(DII)

Соединение синтезируют в соответствии с методикой, описанной в примере 9. Выход 11%.

Элементный анализ

Рассчитано: С 57,88%; Н 4,98%; N 3,29%.

Найдено: С 57,91%; Н 5,02%; N 3,27%.

60

ПРИМЕР F8

Пример F1 был повторен с четырьмя группами крыс (в каждой группе по 10 животных), каждая из которых получала NEM, а также следующие вещества, вводимые орально:

а) контрольная группа: носитель, образованный водной суспензией 1% (мас./об.) карбоксиметилцеллюлозы;

б) одна группа (группа сравнения б), животным из которой в то же самое время вводили 5 мг/кг (0,014 ммоль/кг) индометацина, а также 2,3 мг/кг (0,014 ммоль/кг) N-ацетилцистеина в вышеупомянутом носителе;

с) одна группа (группа сравнения с), животным из которой в то же самое время вводили 6,6 мг/кг (0,014 ммоль/кг) 4-нитроксипропилового эфира индометацина, синтезированного в соответствии с методикой, опубликованной в WO 95/09831, а также 2,3 мг/кг (0,014 ммоль/кг) N-ацетилцистеина в вышеупомянутом носителе;

д) одна группа (группа d), животным из которой вводили 8,7 мг/кг (0,014 ммоль/кг) тиоэфира индометацина, содержащего остаток N-ацетил-(4-нитроксипропил)цистеина (см. Пр.3), в вышеупомянутом носителе.

Результаты, представленные в таблице VIII, показывают, что смеси, вводимые соответственно животным групп б и с (группы сравнения), в отличие от соединений настоящего изобретения, вводимых животным группы d, были практически неэффективны (группа б) или значительно менее эффективны (группа с) в отношении уменьшения повреждений желудка.

Таблица I

Тест 1: Желудочная переносимость лекарственных веществ, представляющих проиллюстрированные в настоящем изобретении лекарственные классы, у животных, которым вводили или не вводили NEM (состояние окислительного стресса). Данная величина (в %) рассчитана из соотношения между числом животных с выявленными желудочными повреждениями и общим числом животных в группе			
Соединение	Доза (мг/кг) / способ введения	Гастроэнтеропатия (% случаев)	
		без NEM	с NEM
Носитель	7,5 / p.o.	0	0
Индометацин	25 / p.o.	0	100
Амброксол	750 / i.c.	0	80
Мезаламин	15 / p.o.	0	60
Алендронат	1 / s.c.	0	90
Такрин	30 / s.c.	0	100
Омепразол	0,5 / s.c.	0	0
Мизопростол		0	0

p.o. — перорально;

i.c. — ректально;

s.c. — подкожно.

Таблица II

Тест 2: Ингибирование апоптоза (фрагментация ДНК), вызванного СРР, в эндотелиальных клетках в присутствии соединений, представляющих проиллюстрированные в настоящем изобретении лекарственные классы	
Соединение	Апоптоз (в %) по отношению к контрольным группам, которым вводили только СРР
Индометацин	95
Парацетамол	120
Клопидогрель	110
Сальбутамол	90
Амброксол	70
Алендронат	160
Дифиллин	95
Цетиризин	115
Эналаприл	80
Никотинамид	98
Ампициллин	94
Ацикловир	95
Мезаламин	74
Такрин	90
Симвастатин	72
Омепразол	90

Таблица III

Тест 2: Сравнение ингибирования апоптоза (фрагментация ДНК), вызванного СРР, в эндотелиальных клетках в присутствии индометацина и соответствующего эфира настоящего изобретения	
Соединение	Апоптоз (в %) по отношению к контрольным группам, которым вводили только СРР
Индометацин (сравн.)	95
Тиоэфир индометацина, содержащий остаток N-ацетил-4-нитроксипропилцистеина (Пр. 3)	20

Таблица IV

Тест 3: Желудочная (частота появления желудочно-интестинальных повреждений), печеночная (повышение СРТ, стимулирующая трансаминазы) и сердечно-сосудистая (гипотензия, задержка) переносимость некоторых соединений, представляющих проиллюстрированные в настоящем изобретении лекарственные классы, и условиях эндотелиальных повреждений, вызванных действием L-NAME. Результаты, представленные в таблице, являются средними (в %) по количеству животных, которым вводили только носитель, без L-NAME							
Соединение	Доза, мг/кг / способ введения	Кровяное давление, %		СРТ, %		Гепатоэнтеропатия, %	
		без L-NAME	с L-NAME	без L-NAME	с L-NAME	без L-NAME	с L-NAME
Носитель	300 / p.o.	100	132	100	155	0	30
Парацетамол	1 / p.o.	108	135	180	500	30	90
Диплоуридин	1 / p.o.	120	145	195	360	30	100
Симвастатин	30 / p.o.	85	148	122	220	0	50
Омепразол	30 / s.c.	400	150	100	160	0	10
Мизопростол	0,5 / s.c.	400	142	100	160	0	5

Таблица V

Тест 4: Анализ эффективности перечисленных соединений в ингибировании образования радикалов из DPPH	
Соединение	Ингибирование образования радикалов из DPPH (%)
Растворитель	0
N-Ацетилцистеин	100
Цистеин	100
Феруловая кислота	100
(L)-Карнозин	80
Гентианиновая кислота	80
Пеницилламин	100

Таблица VI

Свойства пестицидов, их растворимости, летучести и остроты действия на животных, соответствия требованиям изобретения: ингибиторы активности (ингибиторы активности, выраженный относительно снижения этого параметра у животных, которым вводили пестицид, а также ингибиторы активности L-NAME), способствовали переносимости, значение на уровне давления (относительно снижения этого параметра у животных, которым не вводили L-NAME)				
Соединение	Доза, мг/кг	Ингибирование активности, %	Уровень давления, %	Уровень гастропатии, %
Носитель	-	-	145	50
Диклофенак (срочно)	10	68	155	100
Тиоэфир диклофенака, содержащий остаток 4-нитрофенилметилового эфира ацилсалициловой кислоты (Пр. 26)	10	70	115	20
Пероксиды (срочно)	10	78	145	100
Эфир пероксидов, содержащий остаток 4-нитрофенилметилового эфира ацилсалициловой кислоты (Пр. 25)	10	75	110	10
Алендроновая кислота (срочно)	50	60	160	100
Тиоэфир алендроновой кислоты, содержащий остаток 4-нитрофенилметилового эфира ацилсалициловой кислоты (Пр. 24)	50	55	110	0

Таблица VII

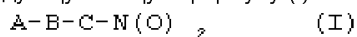
Тест на желудочную переносимость перечисленных лекарственных веществ и соответствующих производных настоящего изобретения, проведенный на крысах, которым предварительно не вводили L-NAME		
Соединение	Доза, мг/кг	Возникновение гастропатии (%)
Носитель	-	-
Диклофенак	20 / p.o.	70
Производное диклофенака (Пр. 26)	20 / p.o.	0
Амброксол	100 / p.o.	60
Производное амброксола (Пр. 9)	100 / p.o.	10
Алендронат	100 / p.o.	90
Производное алендроновой кислоты (Пр. 10)	100 / p.o.	20
Такрин	10 / s.c.	80
Производное такрина (Пр. 17)	10 / s.c.	20

Таблица VIII

Тест на желудочную переносимость после орального введения NEM (Пр. F8)		
Группы	Пероральная доза, мг/кг	Возникновение гастропатии (%)
контрольные группы		
Группа сравнения b, смесь индометацина (A) и N-ацетилцистеина (B)	5 (A) + 2,3 (B)	90
Группа сравнения c, смесь 4-нитроксифенилового эфира индометацина (C) и N-ацетилцистеина (B)	6,6 (C) + 2,3 (B)	40
Группа d, тиоэфир индометацина, содержащий остаток N-ацетил-4-нитроксифенилцистеина	8,7	10

Формула изобретения:

1. Соединения или их соли, имеющие следующую общую формулу (I):



где A = R-T₁-,

где R представляет собой радикал лекарственного вещества, как определено ниже, имеющий формулу A=R-T₁-Z или A=R-T₁-OZ, где Z представляет собой H или C₁-C₅ алкил, выбранный из следующих групп: противовоспалительные лекарственные вещества: ацетилсалициловая кислота, 5-аминоацетилсалициловая кислота, карпрофен, диклофенак натриевая соль,

дифлунизал, этодолак, флуфенаминовая кислота, флуниксин, флурбипрофен, ибупрофен, индометацин, индопрофен, кетопрофен, кеторолак, лорноксикам, локсопрофен, меклофенаминовая кислота, мефенаминовая кислота, мелоксикам, мезаламин, напроксен, нифлуминовая кислота, олсалазин, пироксикам, салсалат, сулиндак, супрофен, теноксикам, тиапрофеновая кислота, толфенаминовая кислота, толметин и зомепирак; болеутоляющие лекарственные вещества: ацетиленсалицилатсалициловая кислота, беноксапрофен и трамадол; бронходилататоры: албутерол, карбутерол, кленбутерол, дифиллин, этофиллин, фенотерол, метапротенерол, пирбутерол, сальметерол и тербуталин; отхаркивающие лекарственные вещества: амброксол, бромгексин и гваякол; антигистаминные лекарственные вещества: цетиризин, левокабастин и терфенадин; АСЕ-ингибиторы: каптоприл, эналаприл, лизиноприл и рамиприл; бета-блокаторы: алпренолол, атенолол, бупранолол, лабеталол, метипранолол, метопролол, пиндолол, пропранолол и тимолол; антитромботические и вазоактивные лекарственные вещества: аргатробан, клопидогрель, далтепарин, дипиридамо, эноксапарин, илопрост, озагрель, трифлузал и бенфуродил гемисулфинат; противодиабетические лекарственные вещества: никотинамид; противоопухолевые лекарственные вещества: антрамицин, даунорубин, доксорубин и эпидурбин; противоязвенные лекарственные вещества: циметидин, омепразол и пантопразол; антигиперлипидемические лекарственные вещества: ловастатин, правастатин, натрияевая соль, симвастатин, аторвастатин и флувастатин; антибиотики: амоксициллин, ампициллин, азтреонам, биакенем, карбенициллин, цефакор, цефадроксил, цефамандол, цефатризин, цефокситин, диклоксациллин, имипенем, меклоциллин, метациллин, моксалактам, панипенем, бакампициллин, апициллин, кломоциллин и окситетрациллин; противовирусные лекарственные вещества: ацикловир, фамцикловир, ганцикловир, пенцикловир, видабин и зидовудин; ингибиторы костной резорбции: алендроновая кислота, этидроновая кислота и памидроновая кислота; лекарственные вещества против слабоумия: такрин;

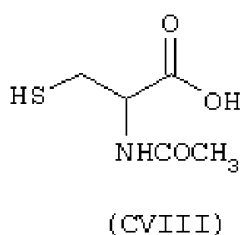
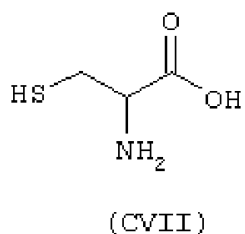
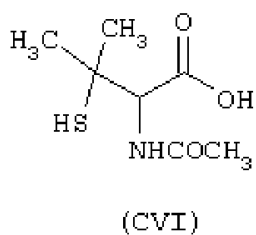
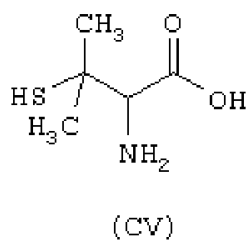
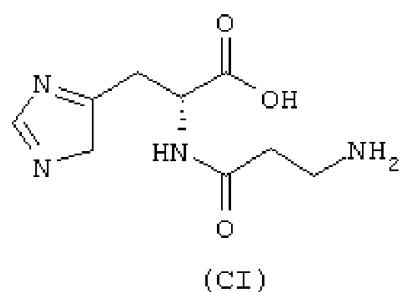
50 T₁=(CO), O, S, N или NR_{1c}, где R_{1c} представляет собой H или C₁-C₅ алкил;

B - -T_b-X₂-T_b, где T_b и t_b, одинаковые или различные, выбраны из (CO), O, S, N или NR_{1c}, где R_{1c} определен выше;

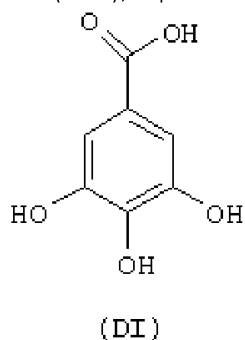
55 X₂ представляет собой бивалентную мостиковую группу, такую как соответствующий предшественник B, имеющий формулу

Z'-T_b-X₂-Z'',

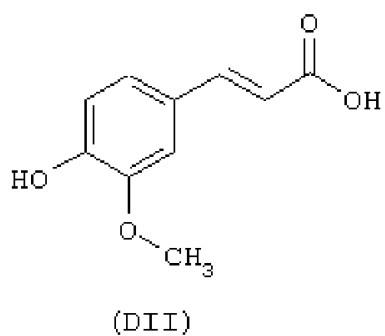
60 где Z', Z'' представляют собой независимо H или OH, выбраны из следующих соединений: аминокислоты: L-карнозин (CI), пеницилламин (CV), N-ацетилпеницилламин (CVI), цистеин (CVII), N-ацетилцистеин (CVIII):



гидроксикислоты: галловая кислота (DI), феруловая кислота (DII), гентизиновая кислота (DIII), кофеиновая кислота (DV), гидрокофеиновая кислота (DVI), п-кумариновая кислота (DVII), ванилиновая кислота (DVIII), сиреневая кислота (DXI):

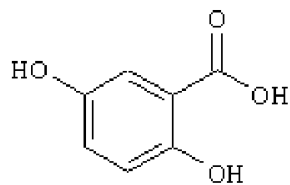


5



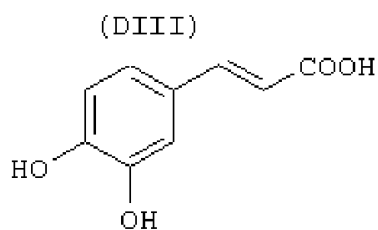
10

15



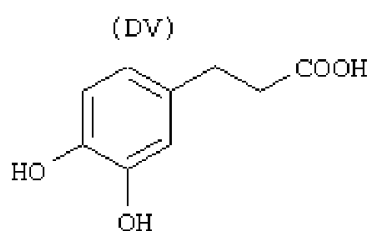
20

25



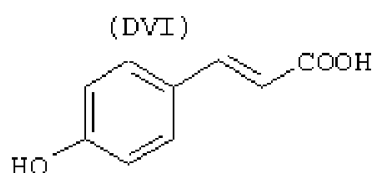
30

35



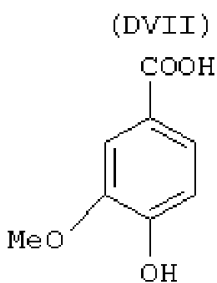
40

45



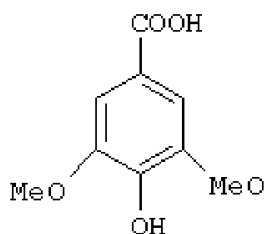
50

55



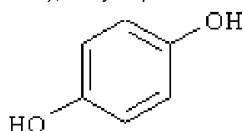
60

(DVIII)

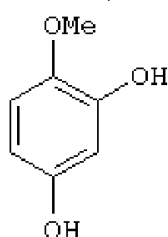


(DXI)

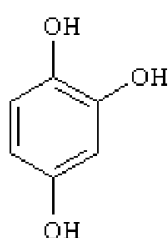
ароматические многоатомные спирты; гидрохинон (EVIII), метоксигидрохинон (EXI), гидроксигидрохинон (EXII), кониферилловый спирт (EXXXII), 4-гидроксифенетиловый спирт (EXXXIII), п-кумариновый спирт (EXXXIV);



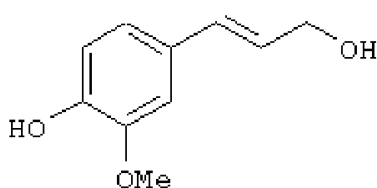
(EVIII)



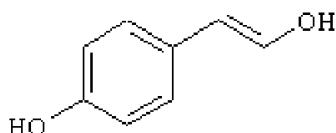
(EXI)



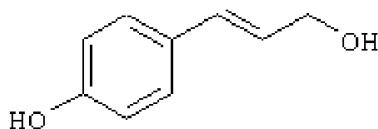
(EXII)



(EXXXII)

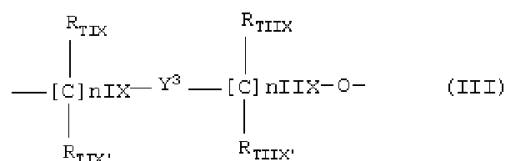


(EXXXIII)



(EXXXIV)

С представляет собой бивалентный радикал $-T_c-Y-$, где T_c - (CO), O, S, N или NR_{1c} , R_{1c} , который определен выше; Y имеет следующие значения: линейную или разветвленную C_1-C_{20} алкиленоксигруппу или циклоалкилен, содержащий от 5 до 7 атомов углерода, причем в циклоалкиленовом кольце один или более атомов углерода могут быть замещены гетероатомами, а кольцо может содержать боковые цепи типа R' , причем R' такой, как определено выше; или

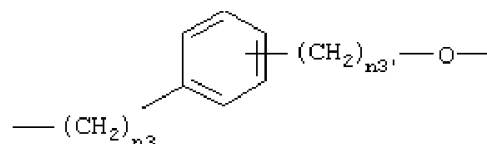


где n_{IX} представляет собой целое число от 0 до 3;

n_{IIX} представляет собой целое число от 1 до 3;

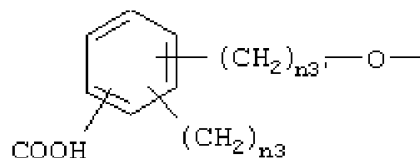
R_{TIX} , $R_{TIX'}$, R_{TIX} , $R_{TIX'}$, одинаковые или отличающиеся друг от друга, представляют собой H или линейный или разветвленный C_1-C_4 алкил;

Y^3 представляет собой насыщенное, ненасыщенное или ароматическое гетероциклическое кольцо, содержащее по меньшей мере один атом азота, причем указанное кольцо состоит из 5 или 6 атомов.

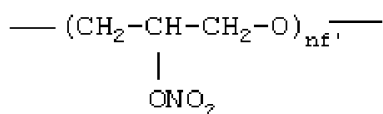
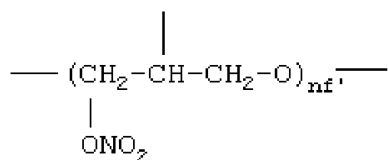


где n_3 представляет собой целое число от 0 до 3;

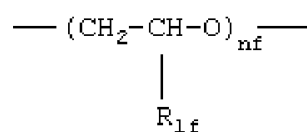
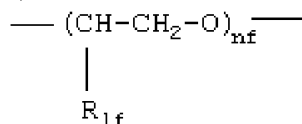
n_3' представляет собой целое число от 1 до 3;



где n_3 и n_3' имеют указанное выше значение;

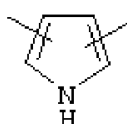


где nf представляет собой целое число от 1 до 6;

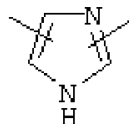


где R_{1f} - H, CH_3 и nf представляет собой целое число от 1 до 6.

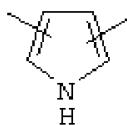
2. Соединения по п.1, где Y^3 в формуле (III) выбран из следующих соединений:



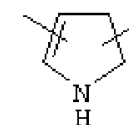
(Y1)



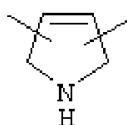
(Y2)



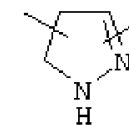
(Y3)



(Y4)

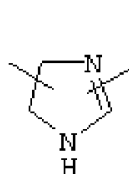


(Y5)

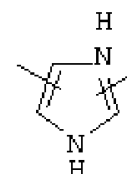


(Y6)

5

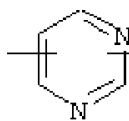


(Y7)

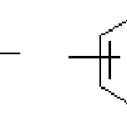


(Y8)

10

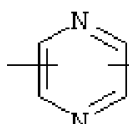


(Y9)

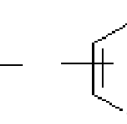


(Y10)

15

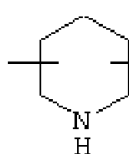


(Y11)

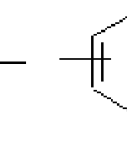


(Y12)

20



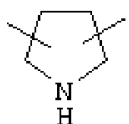
(Y13)



(Y14)

25

30



(Y15)

35

3. Соединения по п.1, где Y представляет собой линейную или разветвленную C_1 - C_6 алкиленоксигруппу.

40

4. Соединения, или их соли, или их композиции по пп.1-3 для применения в качестве лекарственных веществ.

45

5. Соединения или их соли по пп.1-3 для получения лекарственных веществ для терапевтического применения в состоянии окислительного стресса.

6. Фармацевтическая композиция для использования в случаях окислительного стресса и/или эндотелиальных дисфункций, содержащая в качестве активного начала соединения или их соли по пп.1-3.

50

55

60