

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 201990616 (13) A2

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2019.07.31

(51) Int. Cl. C07D 241/32 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2013.05.29

(54) ДЕНДРИМЕРОПОДОБНЫЕ АМИНОАМИДЫ, ОБЛАДАЮЩИЕ АКТИВНОСТЬЮ
БЛОКАТОРОВ НАТРИЕВЫХ КАНАЛОВ, ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ СУХОСТИ ГЛАЗ И ДРУГИХ
ЗАБОЛЕВАНИЙ СЛИЗИСТЫХ ОБОЛОЧЕК

(31) 61/652,481

(32) 2012.05.29

(33) US

(62) 201491816; 2013.05.29

(71) Заявитель:

ПАРИОН САЙЭНС, ИНК. (US)

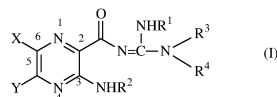
(72) Изобретатель:

Джонсон Майкл Росс, Телин Уильям
Роберт, Боучер Ричард С. (US)

(74) Представитель:

Нилова М.И. (RU)

(57) В настоящем изобретении предложены блокаторы натриевых каналов, представленные формулой:



где их структурные переменные определены в описании изобретения. Настоящее изобретение также включает различные композиции, комбинации и способы лечения с применением данных блокаторов натриевых каналов согласно настоящему изобретению. Задачей настоящего изобретения является обеспечение соединений, которые являются более активными и/или не так быстро всасываются с поверхности слизистых оболочек, например поверхности глаз, и/или обладают менее обратимым действием по сравнению с известными соединениями. В частности, задачей настоящего изобретения является обеспечение способов лечения, в основе которых лежит регидратация поверхностей слизистых оболочек.

A2

201990616

201990616

A2

Описание уровня техники

Эпителиальные клетки слизистой оболочки на границе между окружающей средой и организмом в ходе эволюции приобрели ряд «врожденных защитных свойств», то есть защитных механизмов. Основная функция такой врожденной защиты состоит в том, чтобы очистить эти поверхности от микроорганизмов, частиц и других посторонних веществ. Этот процесс требует присутствия слоя жидкости для удаления этих микроорганизмов, частиц и других посторонних веществ из организма, чтобы избежать колонизации микроорганизмами и/или повреждения ткани. Как правило, количество жидкого слоя на поверхности слизистой оболочки отражает баланс между секрецией эпителиальной жидкости, часто отражающей секрецию анионов (Cl^- и/или HCO_3^-), связанную с водой (и катионным противоионом), и всасыванием эпителиальной жидкости, часто отражающим всасывание Na^+ , связанное с водой и анионным противоионом (Cl^- и/или HCO_3^-). Многие заболевания поверхностей слизистых оболочек вызваны слишком малым количеством защитной жидкости на поверхности слизистых оболочек, возникшим из-за дисбаланса между секрецией (слишком малой) и всасыванием (относительно слишком большим). Важнейшие процессы транспорта соли, которыми характеризуются многие дисфункции слизистых, происходят в эпителиальном слое поверхности слизистой оболочки.

Хроническая сухость глаз, также известная как сухой кератоконъюнктивит (*Keratoconjunctivitis sicca*), является одним из наиболее часто диагностируемых заболеваний глаз, поражающих более 5 миллионов человек в одних только Соединенных Штатах. Сухость глаз характеризуется недостаточным количеством водной слезной жидкости на глазах, приводящим к болезненному раздражению, воспалению на поверхности глазного яблока и нарушению зрения, и вызвана неспособностью слезных желез секретировать жидкость в условиях продолжающегося Na^+ -зависимого всасывания жидкости на поверхности конъюнктивы. Сухость глаз представляет собой многофакторное заболевание, общая этиология которого заключается в недостаточности слезной пленки, что вызывает повреждение поверхности глаз и симптомы глазного дискомфорта.

Несколько доступных в настоящее время видов терапии, которые включают применение иммунодепрессантов и отпускаемых без рецепта заменителей слез, не являются достаточно эффективными для многих пользователей или обеспечивают только кратковременное облегчение симптомов сухости глаз. На рынке средств от сухости глаз преобладают отпускаемые без рецепта (over-the-counter, OTC) заменители

слез или искусственные слезы, по оценкам, применяемые ~ 80% пациентов с сухостью глаз. Искусственные слезы обеспечивают немедленное облегчение симптомов, заключающихся в ощущении жжения и раздражения глаз, путем добавления жидкости к глазной поверхности. Тем не менее, положительное действие искусственных слез непродолжительно, поскольку капли жидкости быстро выводятся с поверхности глаз, обеспечивая в лучшем случае временное облегчение и требуя частого применения в течение дня.

Несмотря на то, что у субъектов с сухостью глаз может не проявляться открытое воспаление глаз, такое как красные воспаленные глаза, в настоящее время хроническое воспаление глаз широко признается в качестве важного фактора, из-за которого сохраняется хронический цикл сухости глаз. Одним из одобренных отпускаемых по рецепту препаратов для лечения хронической сухости глаз является Рестази́с (Restasis®) (0,05% эмульсия циклоспорина А, Allergan), который продается для увеличения выхода слез «у пациентов, у которых выработка слез, как предполагается, подавлена в результате воспаления глаз, связанного с сухим кератоконъюнктивитом». В шестимесячной Фазе 3 базового исследования у субъектов с сухостью глаз Рестази́с статистически увеличивал объем слез (оцениваемый путем пробы Ширмера) у 15% субъектов, подвергавшихся лечению, по сравнению с 5% среди пациентов, принимавших носитель. Несмотря на то, что механизм действия препарата Рестази́с до конца не изучен, предполагается, что ингибирование хронического воспаления глаз может с течением времени восстановить чувствительность роговицы и улучшить рефлекс слезоотделения. Тем не менее, Рестази́с имеет низкий уровень ответа, 3-месячный срок для полного терапевтического эффекта и побочные эффекты, такие как жжение при нанесении.

Поэтому разработка новых увлажняющих агентов для лечения сухости глаз принесла бы огромную пользу для терапевтической среды. Объем слезной пленки на поверхности глаз отражает баланс между выходом слезной жидкости и потерей жидкости в результате ее оттока, испарения или всасывания эпителием. Подобно другим эпителиальным тканям, эпителий конъюнктивы и роговицы способен регулировать состояние увлажнения поверхности слизистой оболочки с помощью активного транспорта соли и воды.

Одним из подходов к восполнению защитного слоя жидкости на поверхности слизистых оболочек является восстановление баланса системы путем блокирования Na^+ канала и всасывания жидкости. Эпителиальным белком, который опосредует

лимитирующую скорость стадию всасывания Na^+ и жидкости, является эпителиальный Na^+ канал (ENaC), и он является ключевым регулятором всасывания натрия (и воды) в многочисленных тканях, включая глаза. ENaC экспрессируется на апикальной поверхности эпителия роговицы и конъюнктивы у грызунов, крупных млекопитающих и человека, где он функционирует в качестве критического пути для всасывания натрия (и воды) (Krueger B, Schlötzer-Schrehardt U, Haerteis S, Zenkel M, Chankiewicz VE, Amann KU, Kruse FE, Korbmayer C. Four subunits ($\alpha\beta\gamma\delta$) of the epithelial sodium channel (ENaC) are expressed in the human eye in various locations. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2012; 53(2):596-604).

10 В ряде биоэлектрических исследований *in vivo* Levin et al. (Levin MH, Kim JK, Hu J, Verkman AS. Potential difference measurements of ocular surface Na^+ absorption analyzed using an electrokinetic model. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2006; 47(1):306-16) было подтверждено, что опосредованный ENaC транспорт натрия вносит значительный вклад в наличие разности электрических потенциалов на поверхности глаз. Кроме того, местное добавление блокатора ENaC амилорида вызывало увеличение объема слез приблизительно в два раза, и данный объем сохранялся повышенным в течение >60 минут после введения крысам (Yu D, Thelin WR, Rogers TD, Stutts MJ, Randell SH, Grubb BR, Boucher RC. Regional differences in rat conjunctival ion transport activities. Am J Physiol Cell Physiol. 2012; 303(7):C767-80.) и кроликам (Hara S, Hazama A, Miyake M, Kojima T, Sasaki Y, Shimazaki J, Dogru M and Tsubota K. The Effect of Topical Amiloride Eye Drops on Tear Quantity in Rabbits. Molecular Vision 2010; 16:2279-2285).

Все эти данные при совместном рассмотрении составляют важное доказательство справедливости концепции, что ингибирование ENaC будет увеличивать объем слез. Ингибирование ENaC в глазах, по прогнозам, сохраняет слезные выделения и поддерживает увлажнение на поверхности глаз. Поскольку ENaC расположен на апикальной поверхности эпителия, то есть среде, окружающей поверхность слизистой оболочки, для того, чтобы ингибировать опосредованное ENaC всасывание Na^+ и жидкости, относящийся к классу амилорида блокатор ENaC (который осуществляет блокирование из внеклеточного домена ENaC) для достижения терапевтического эффекта должен быть доставлен на поверхность слизистой оболочки и, что важно, нужно поддерживать его присутствие там. В настоящем изобретении описаны заболевания, характеризующиеся очень малым количеством жидкости на поверхности слизистых оболочек, и «местные» блокаторы натриевых каналов, разработанные с обеспечением их повышенной активности, снижения их всасывания

слизистой оболочкой и медленной диссоциации («отсоединения» или отделения) от ENaC, требуемых для лечения этих заболеваний.

Сообщалось о применении блокаторов ENaC для лечения различных заболеваний, при которых достигается улучшение путем увеличения гидратации
5 слизистой оболочки. В частности, сообщалось о применении блокаторов ENaC при
лечении респираторных заболеваний, таких как хронический бронхит (ХБ), кистозный
фиброз (КФ) и хроническая обструктивная болезнь легкого (ХОБЛ), которые
выражают неспособность организма нормально выводить слизь из легких и в конечном
итоге приводят к хронической инфекции дыхательных путей. См., *Evidence for airway*
10 *surface dehydration as the initiating event in CF airway disease*, R. C. Boucher, *Journal of*
Internal Medicine, Vol. 261, Issue 1, January 2007, pages 5-16; и *Cystic fibrosis: a disease of*
vulnerability to airway surface dehydration, R.C. Boucher, *Trends in Molecular Medicine*,
Vol. 13, Issue 6, June 2007, pages 231-240.

Данные показывают, что проблемой, провоцирующей развитие как
15 хронического бронхита, так и кистозного фиброза, является неспособность выведения
слизи с поверхности дыхательных путей. Неспособность выводить слизь отражает
дисбаланс в количестве слизи в виде жидкости на поверхности дыхательных путей
(англ. airway surface liquid, ASL). Этот дисбаланс приводит к относительному
уменьшению количества ASL, в результате чего происходит концентрация слизи,
20 снижение смазывающей активности окологрешничной жидкости (англ. periciliary liquid,
PCL), прикрепление слизи к поверхности дыхательных путей, и возникает
неспособность выведения слизи ко рту благодаря активности ресничек. В результате
уменьшения выведения слизи происходит хроническое население бактериями
слизистой оболочки, прилегающей к поверхностям дыхательных путей. Хроническое
25 удержание бактерий, неспособность местных антимикробных веществ постоянно
убивать захваченные слизью бактерии и, как следствие, хроническая воспалительная
реакция на данный тип поверхностной инфекции проявляются в виде хронического
бронхита и кистозного фиброза.

Хронические обструктивные болезни легких характеризуются обезвоживанием
30 поверхностей дыхательных путей и задержкой слизистых выделений в легких.
Примеры таких заболеваний включают кистозный фиброз, хронический бронхит и
первичную или вторичную цилиарную дискинезии. Такие заболевания затрагивают
примерно 15 миллионов пациентов в Соединенных Штатах и являются шестой по
значимости причиной смерти. Другие заболевания дыхательных путей или легких,

характеризующиеся накоплением невыведенных слизистых выделений, включают синусит (воспаление околоносовых пазух, связанное с инфекцией верхних дыхательных путей) и пневмонию.

Хронический бронхит (ХБ), в том числе наиболее распространенная летальная генетическая форма хронического бронхита, кистозный фиброз (КФ), представляет собой заболевание, которое отражает неспособность организма нормально выводить слизь из легких, что в конечном итоге вызывает хроническую инфекцию дыхательных путей. В нормальных легких первичная защита от хронической внутрилегочной инфекции дыхательных путей (хронический бронхит) опосредована непрерывным выведением слизи с поверхности бронхов. Эта функция организма позволяет эффективно удалять из легких потенциально вредные токсины и патогены. Последние данные показывают, что изначальной проблемой, то есть «основным дефектом», как ХБ, так и КФ, является неспособность выведения слизи с поверхности дыхательных путей. Неспособность выводить слизь отражает дисбаланс между количеством жидкости и муцина на поверхности дыхательных путей. Эта «жидкость на поверхности дыхательных путей» (ASL) в основном состоит из соли и воды в соотношении, подобном соотношению в плазме (то есть изотоническом). Макромолекулы муцина организованы в виде четко определенного «слоя слизи», который обычно захватывает вдыхаемые бактерии и транспортируется из легких при помощи ресничек, которые колеблются в водном растворе с низкой вязкостью, называемом «околоресничная жидкость» (PCL). В болезненном состоянии существует дисбаланс в количестве слизи, такой как ASL, на поверхности дыхательных путей. Это приводит к относительному уменьшению количества ASL, в результате чего слизь концентрируется, смазывающая активность PCL снижается, и возникает неспособность выведения слизи ко рту благодаря активности ресничек. В результате уменьшения механического выведения слизи из легких происходит хроническое население бактериями слизистой оболочки, прилегающей к поверхностям дыхательных путей. Хроническое скопление бактерий, неспособность местных антимикробных веществ постоянно убивать захваченные слизью бактерии и последующая хроническая воспалительная реакция на данный тип поверхностной инфекции приводят к возникновению синдромов ХБ и КФ.

В настоящее время число людей в США, страдающих приобретенной (в первую очередь от воздействия табачного дыма) формой хронического бронхита, составляет 12000000 пациентов, и приблизительно 30000 пациентов имеют генетическую форму, кистозный фиброз. В Европе присутствуют приблизительно равные количества обоих

популяций. В Азии заболеваемость КФ мала, однако заболеваемость ЦБ является высокой и, как и в остальном мире, растет.

В настоящее время существует большая неудовлетворенная медицинская потребность в продуктах, которые обеспечивают специфическое лечение ХБ и КФ на уровне основного нарушения, вызывающего эти заболевания. Существующие в настоящее время способы лечения хронического бронхита и кистозного фиброза сфокусированы на лечении симптомов и/или отдаленных последствий этих заболеваний. Так, для хронического бронхита разрабатывают β -агонисты, ингаляционные стероиды, антихолинергические агенты и пероральные теофиллины, а также ингибиторы фосфодиэстеразы. Тем не менее, ни одно из этих лекарственных средств не обеспечивает эффективное лечение основной проблемы – неспособности выводить слизь из легких. Аналогичным образом, при кистозном фиброзе используется тот же спектр фармакологических агентов. Эти стратегии были дополнены более поздними стратегиями, направленными на то, чтобы очищать легкие при КФ от ДНК («пульмозим»; Genentech), которая откладывается в легких нейтрофилами, которые безрезультатно пытались убить бактерии, растущие в прикрепленных к слизи массах, или на применение ингаляционных антибиотиков («ТОБИ»), предназначенных для увеличения действия собственных механизмов легких по убиванию бактерий, чтобы избавиться от прикрепленных к слизи бляшек бактерий. Общим принципом организма является то, что если инициированное поражение не лечить, в этом случае удержания/невыведения слизи бактериальные инфекции становятся хроническими и все меньше поддаются антимикробной терапии. Таким образом, основной неудовлетворенной терапевтической потребностью для заболеваний легких, как для ХБ, так и для КФ, является потребность в эффективных средствах повторного увлажнения слизи в дыхательных путях (то есть, восстановление/расширение объема ASL) и стимулирование выведения слизи, содержащей бактерии, из легких.

R.C. Boucher в патенте США 6,264,975 описывает применение пиразиноилгуанидиновых блокаторов натриевых каналов для увлажнения поверхностей слизистых оболочек. Эти соединения, типичными представителями которых являются известные диуретики амилорид, бензамил и фенамил, являются эффективными. Тем не менее, данные соединения имеют значительный недостаток, заключающийся в том, что они (1) являются относительно слабыми, что очень важно, потому что масса лекарственного средства, которую можно вдохнуть в легкие, ограничена; (2) быстро всасываются, что ограничивает период полужизни

лекарственного средства на поверхности слизистой оболочки; и (3) легко отделяются от ENaC. Сумма этих недостатков, воплощенных в этих хорошо известных диуретиках, приводит к тому, что данные соединения имеют недостаточную эффективность и/или эффективный период полужизни на поверхностях слизистой оболочки, чтобы оказывать терапевтический эффект по увлажнению поверхностей слизистых оболочек.

5 R. C. Boucher в патенте США № 6,926,911 предлагает применять сравнительно слабые блокаторы натриевых каналов, такие как амилорид, с осмолитами для лечения заболеваний дыхательных путей. Данная комбинация не обеспечивает какого-либо практического преимущества по сравнению с лечением каждым из указанных веществ
10 отдельно и не является подходящей для клинического применения (см. Donaldson et al, N Eng J Med 2006; 353:241-250). Было обнаружено, что амилорид блокирует водопроницаемость дыхательных путей и сводит на нет потенциальную выгоду от совместного применения гипертонического солевого раствора и амилорида.

В патенте США № 5,817,028, выданном на имя Anderson, описан способ
15 индуцирования сужения воздушного канала (для оценки чувствительности к астме) и/или вызывания мокроты у пациентов с помощью ингаляции маннита. Предполагается, что тот же способ может быть использован для вызывания мокроты и стимулирования выведения слизи. Предложенные вещества включают хлорид натрия, хлорид калия, маннит и декстрозу.

20 Очевидно, что необходимы лекарственные средства, которые являются более эффективными в отношении восстановления выведения слизи из легких у пациентов с ХБ/КФ. Значение этих новых видов терапии будет отражено в повышении качества и продолжительности жизни групп населения, страдающих как КФ, так и ХБ.

Для других слизистых оболочек внутри организма и на теле показаны
25 незначительные различия в нормальной физиологии защитных поверхностных жидкостей на их поверхностях, но патофизиология заболевания отражает общую характерную черту, а именно, слишком малое количество защитной поверхностной жидкости. Например, при ксеростомии (сухости во рту) полость рта обедняется жидкостью из-за неспособности околоушной подязычной и подчелюстной желез
30 выделять жидкость, несмотря на продолжающееся опосредованное транспортом Na + (ENaC) всасывание жидкости из полости рта.

При риносинусите, как и при ХБ, существует дисбаланс между выделением муцина и относительным истощением ASL. Наконец, в желудочно-кишечном тракте неспособность секретировать Cl⁻ (и жидкость) в проксимальном отделе тонкого

кишечника совместно с повышенным всасыванием Na^+ (и жидкости) в подвздошной кишке приводит к синдрому дистальной кишечной непроходимости (СДКН). У пациентов старшего возраста избыточное всасывание Na^+ (и жидкости) в нисходящей ободочной кишке вызывает запор и дивертикулит.

5 Опубликованные источники включают ряд заявок на патенты и выданных патентов, принадлежащих компании Parion Sciences Inc., относящихся к аналогам пиразиноилгуанидина в качестве блокаторов натриевых каналов. Примеры таких публикаций включают публикации РСТ №№ WO2007146867, WO2003/070182, WO2003/070184, WO2004/073629, WO2005/025496, WO2005/016879, WO2005/018644,
10 WO2006/022935, WO2006/023573, WO2006/023617, WO2007/018640, WO2007146870, WO2007/146869, WO2008030217, WO2008/031028, WO2008/031048, WO2013/003386, WO2013/003444 патенты США №№ 6,858,614, 6,858,615, 6,903,105, 6,995,160, 7,026,325, 7,030,117, 7,064,129, 7,186,833, 7,189,719, 7,192,958, 7,192,959, 7,192,960, 7,241,766, 7,247,636, 7,247,637, 7,317,013, 7,332,496, 7,368,447, 7,368,450, 7,368,451,
15 7,375,102, 7,375,107, 7,388,013, 7,399,766, 7,410,968, 7,807,834, 7,820,678, 7,842,697, 7,868,010, 7,956,059, 7,981,898, 8,008,494, 8,022,210, 8,058,278, 8,124,607, 8,143,256, 8,163,758, 8,198,286, 8,211,895, 8,198,286, 8,227,474 и 8,324,218.

По-прежнему существует потребность в новых соединениях, блокирующих натриевые каналы, обладающих повышенной активностью и эффективностью в отношении тканей слизистых оболочек, в частности тканей глаз. Также остается
20 потребность в новых соединениях, блокирующих натриевые каналы, которые обеспечивают терапевтический эффект, но при этом минимизируют или исключают возникновение или прогрессирование гиперкалиемии у реципиентов.

25 КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Задачей настоящего изобретения является обеспечение соединений, которые являются более сильнодействующими и/или не так быстро всасываются с поверхностей слизистых оболочек, например, поверхностей глаз, и/или обладают менее обратимым действием по сравнению с известными соединениями.

30 Другой аспект настоящего изобретения заключается в обеспечении соединений, которые являются более сильнодействующими и/или не так быстро всасываются и/или обладают меньшей обратимостью по сравнению с соединениями, такими как амилорид, бензамил и фенамил. Поэтому предложенные соединения обеспечат

длительное фармакодинамическое время полужизни на поверхности слизистых оболочек по сравнению с известными соединениями.

Другой задачей настоящего изобретения является обеспечение соединений, которые: (1) не так быстро всасываются с поверхностями слизистых оболочек, в частности с поверхностями глаз, по сравнению с известными соединениями, и (2) при всасывании с поверхностями слизистых оболочек после введения к этим поверхностям выводятся в основном не через почки, что минимизирует вероятность гиперкалиемии.

Другой задачей настоящего изобретения является обеспечение соединений, которые: (1) не так быстро всасываются с поверхностями слизистых оболочек, в частности поверхностей глаз, по сравнению с известными соединениями, и (2) *in vivo* превращаются в свои метаболитические производные, которые обладают пониженной эффективностью в отношении блокирования натриевых каналов, по сравнению с вводимым исходным соединением, что минимизирует вероятность гиперкалиемии.

Другой задачей настоящего изобретения является обеспечение соединений, которые являются более сильнодействующими и/или не так быстро всасываются и/или обладают меньшей обратимостью по сравнению с соединениями, такими как амилорид, бензамил и фенамил. Поэтому такие соединения будут иметь увеличенное фармакодинамическое время полужизни на поверхностях слизистых оболочек по сравнению с вышеупомянутыми соединениями.

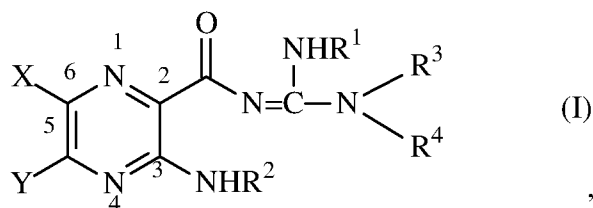
Другой задачей настоящего изобретения является обеспечение соединений, которые являются метаболитически стабильными. Поэтому такие соединения будут иметь увеличенное фармакодинамическое время полужизни на поверхностях слизистых оболочек по сравнению с вышеупомянутыми соединениями.

Другой задачей настоящего изобретения является обеспечение способов лечения, в которых используются фармакологические свойства описанных выше соединений.

В частности, задачей настоящего изобретения является обеспечение способов лечения, в основе которых лежит регидратация поверхностей слизистых оболочек.

В частности, задачей настоящего изобретения является обеспечение способов лечения сухости глаз и связанных с ней заболеваний глаз.

Объекты настоящего изобретения могут быть отнесены к классу пиазиноилгуанидинов, представленных соединением формулы (I):



и включают его рацематы, энантиомеры, диастереомеры, таутомеры, полиморфы, псевдополиморфы и фармацевтически приемлемые соли, где:

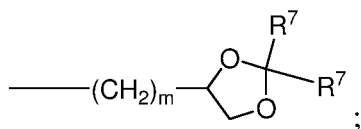
5 X представляет собой водород, галоген, трифторметил, низший алкил, незамещенный или замещенный фенил, низший алкил-тио, фенил-низший алкил-тио, низший алкил-сульфонил или фенил-низший алкил-сульфонил;

Y представляет собой водород, гидроксил, меркапто, низший алкокси, низший алкил-тио, галоген, низший алкил, незамещенный или замещенный моноядерный арил или $-N(R^2)_2$;

10 R^1 представляет собой водород или низший алкил;

каждый R^2 независимо представляет собой $-R^7$, $-(CH_2)_m-OR^8$, $-(CH_2)_m-NR^7R^{10}$, $-(CH_2)_n(CHOR^8)(CHOR^8)_n-CH_2OR^8$, $-(CH_2CH_2O)_m-R^8$, $-(CH_2CH_2O)_m-CH_2CH_2NR^7R^{10}$, $-(CH_2)_n-C(=O)NR^7R^{10}$, $-(CH_2)_n-(Z)_g-R^7$, $-(CH_2)_m-NR^{10}-CH_2(CHOR^8)(CHOR^8)_n-CH_2OR^8$, $-(CH_2)_n-CO_2R^7$ или

15



каждый из R^3 и R^4 независимо представляют собой водород, низший алкил, гидроксил-низший алкил, фенил, (фенил)-низший алкил, (галогенфенил)-низший алкил, ((низший алкил)фенил)-низший алкил, ((низший алкокси)фенил)-низший алкил, (нафтил)-низший алкил, или (пиридил)-низший алкил, или группу, представленную формулой А или формулой В, при условии, что по меньшей мере один из R^3 и R^4 представляет собой группу, представленную формулой А или формулой В:

формула А: $-(C(R^L)_2)_o-x-(C(R^L)_2)_pA^1$

формула В: $-(C(R^L)_2)_o-x-(C(R^L)_2)_pA^2$;

25 A^1 представляет собой C_6-C_{15} -членный ароматический карбоцикл, замещенный по меньшей мере одним R^5 , а остальные заместители представляют собой R^6 ;

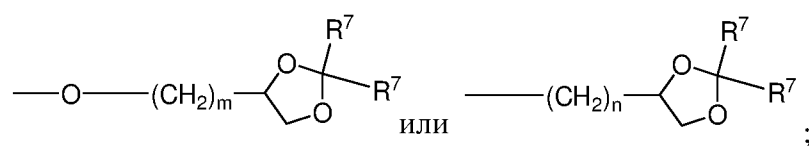
A^2 представляет собой шести-пятнадцати-членный ароматический гетероцикл, замещенный по меньшей мере одним R^5 , а остальные заместители представляют собой

R^6 , где указанный ароматический гетероцикл содержит 1-4 гетероатома, выбранных из группы, состоящей из O, N и S;

каждый R^L независимо представляет собой $-R^7$, $-(CH_2)_n-OR^8$, $-O-(CH_2)_m-OR^8$, $-(CH_2)_n-NR^7R^{10}$, $-O-(CH_2)_m-NR^7R^{10}$, $-(CH_2)_n(CHOR^8)(CHOR^8)_n-CH_2OR^8$, $-O-$
 5 $(CH_2)_m(CHOR^8)(CHOR^8)_n-CH_2OR^8$, $-(CH_2CH_2O)_m-R^8$, $-O-(CH_2CH_2O)_m-R^8$, $-(CH_2CH_2O)_m-CH_2CH_2NR^7R^{10}$,

$-O-(CH_2CH_2O)_m-CH_2CH_2NR^7R^{10}$, $-(CH_2)_n-C(=O)NR^7R^{10}$, $-O-(CH_2)_m-C(=O)NR^7R^{10}$, $-(CH_2)_n-(Z)_g-R^7$, $-O-(CH_2)_m-(Z)_g-R^7$, $-(CH_2)_n-NR^{10}-CH_2(CHOR^8)(CHOR^8)_n-CH_2OR^8$,
 $-O-(CH_2)_m-NR^{10}-CH_2(CHOR^8)(CHOR^8)_n-CH_2OR^8$, $-(CH_2)_n-CO_2R^7$, $-O-(CH_2)_m-CO_2R^7$,

10 $-OSO_3H$, $-O$ -глюкуронид, $-O$ -глюкозу,



каждый o независимо представляет собой целое число от 0 до 10;

каждый p независимо представляет собой целое число от 0 до 10;

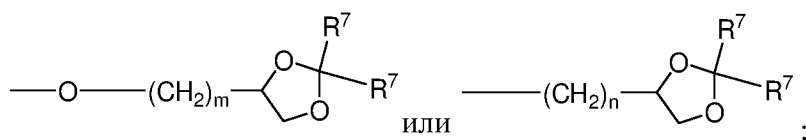
при условии, что сумма o и p в каждой непрерывной цепи составляет от 1 до 10;

15 каждый x независимо представляет собой O, NR^{10} , $C(=O)$, $CHOH$, $C(=N-R^{10})$, $CHNR^7R^{10}$ или одинарную связь;

каждый R^5 независимо представляет собой $-Link-(CH_2)_m-CAP$, $-Link-$
 $(CH_2)_n(CHOR^8)(CHOR^8)_n-CAP$, $-Link-(CH_2CH_2O)_m-CH_2-CAP$, $-Link-(CH_2CH_2O)_m-$
 CH_2CH_2-CAP , $-Link-(CH_2)_m-(Z)_g-CAP$, $-Link-(CH_2)_n(Z)_g-(CH_2)_m-CAP$, $-Link-(CH_2)_n-NR^{13}-$
 20 $CH_2(CHOR^8)(CHOR^8)_n-CAP$, $-Link-(CH_2)_n-(CHOR^8)_mCH_2-NR^{13}-(Z)_g-CAP$, $-Link-$
 $(CH_2)_nNR^{13}-(CH_2)_m(CHOR^8)_nCH_2NR^{13}-(Z)_g-CAP$, $-Link-(CH_2)_m-(Z)_g-(CH_2)_m-CAP$, $-Link-$
 $NH-C(=O)-NH-(CH_2)_m-CAP$, $-Link-(CH_2)_m-C(=O)NR^{13}-(CH_2)_m-CAP$, $-Link-(CH_2)_n-(Z)_g-$
 $(CH_2)_m-(Z)_g-CAP$ или $-Link-Z_g-(CH_2)_m-Het-(CH_2)_m-CAP$;

каждый R^6 независимо представляет собой водород, низший алкил, фенил,

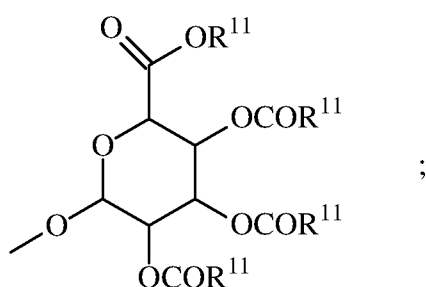
25 замещенный фенил о $-CH_2(CHOR^8)_m-CH_2OR^8$, $-OR^{11}$, $-N(R^7)_2$, $-(CH_2)_m-OR^8$, $-O-(CH_2)_m-$
 OR^8 , $-(CH_2)_n-NR^7R^{10}$, $-O-(CH_2)_m-NR^7R^{10}$, $-(CH_2)_n(CHOR^8)(CHOR^8)_n-CH_2OR^8$, $-O-$
 $(CH_2)_m(CHOR^8)(CHOR^8)_n-CH_2OR^8$, $-(CH_2CH_2O)_m-R^8$, $-O-(CH_2CH_2O)_m-R^8$, $-(CH_2CH_2O)_m-$
 $CH_2CH_2NR^7R^{10}$, $-O-(CH_2CH_2O)_m-CH_2CH_2NR^7R^{10}$, $-(CH_2)_n-C(=O)NR^7R^{10}$, $-O-(CH_2)_m-$
 $C(=O)NR^7R^{10}$, $-(CH_2)_n-(Z)_g-R^7$, $-O-(CH_2)_m-(Z)_g-R^7$, $-(CH_2)_n-NR^{10}-CH_2(CHOR^8)(CHOR^8)_n-$
 30 CH_2OR^8 , $-O-(CH_2)_m-NR^{10}-CH_2(CHOR^8)(CHOR^8)_n-CH_2OR^8$, $-(CH_2)_n-CO_2R^7$, $-O-(CH_2)_m-$
 CO_2R^7 , $-OSO_3H$, $-O$ -глюкуронид, $-O$ -глюкозу,



причем, если два R^6 представляют собой $-\text{OR}^{11}$ и расположены рядом друг с другом в ароматическом карбоцикле или ароматическом гетероцикле, указанные два OR^{11} могут образовывать метилendioксигруппу;

5 каждый R^7 независимо представляет собой водород, низший алкил, фенил, замещенный фенил или $-\text{CH}_2(\text{CHOR}^8)_m-\text{CH}_2\text{OR}^8$;

каждый R^8 независимо представляет собой водород, низший алкил, $-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^{11}$, глюкуронид, 2-тетрагидропиранил или



10 каждый R^9 независимо представляет собой $-\text{CO}_2\text{R}^7$, $-\text{CON}(\text{R}^7)_2$, $-\text{SO}_2\text{CH}_3$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^7$, $-\text{CO}_2\text{R}^{13}$, $-\text{CON}(\text{R}^{13})_2$, $-\text{SO}_2\text{CH}_2\text{R}^{13}$ или $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{13}$;

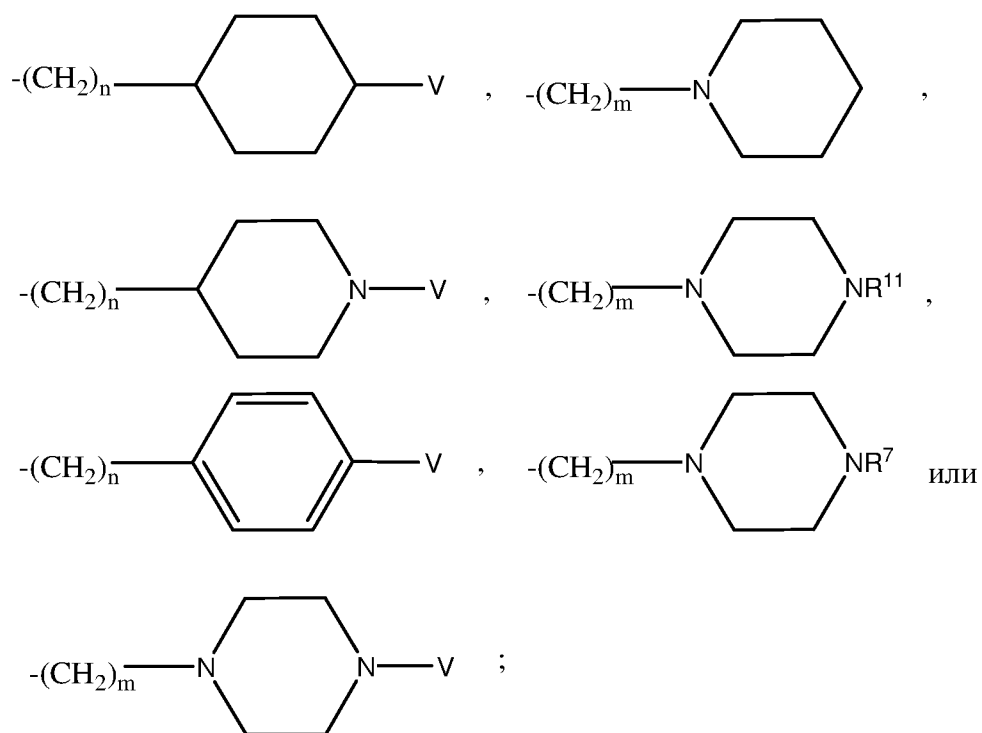
каждый R^{10} независимо представляет собой $-\text{H}$, $-\text{SO}_2\text{CH}_3$, $-\text{CO}_2\text{R}^7$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^7\text{R}^9$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^7$ или $-\text{CH}_2-(\text{CHOH})_n-\text{CH}_2\text{OH}$;

каждый Z независимо представляет собой $-(\text{CHOH})-$, $-\text{C}(=\text{O})-$, $-(\text{CHNR}^7\text{R}^{10})-$, $-(\text{C}=\text{NR}^{10})-$, $-\text{NR}^{10}-$, $-(\text{CH}_2)_n-$, $-(\text{CHNR}^{13}\text{R}^{13})-$, $-(\text{C}=\text{NR}^{13})-$ или $-\text{NR}^{13}-$;

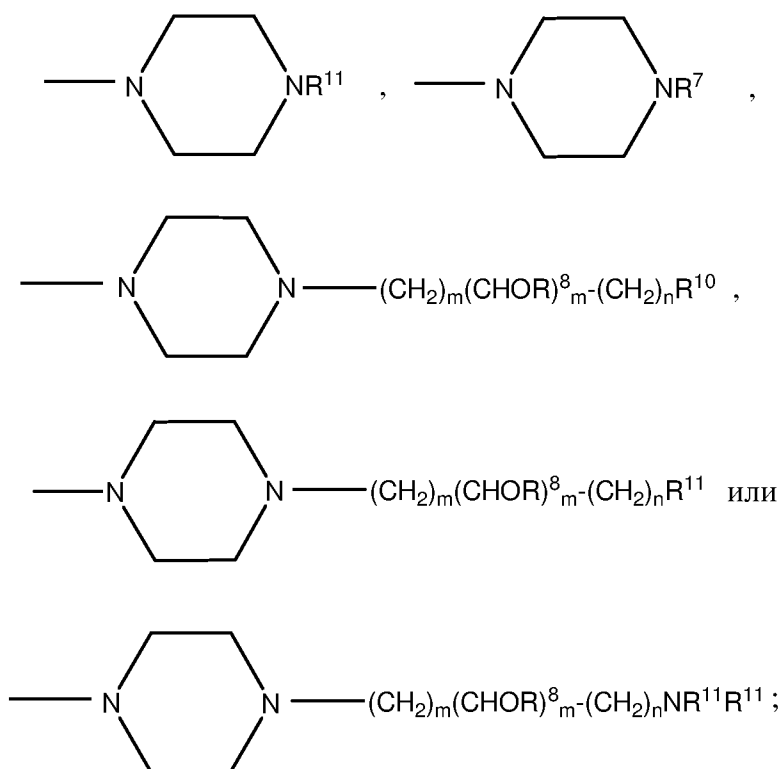
15 каждый R^{11} независимо представляет собой водород, низший алкил, фенил-низший алкил или замещенный фенил-низший алкил;

каждый R^{12} независимо представляет собой $-\text{SO}_2\text{CH}_3$, $-\text{CO}_2\text{R}^7$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^7\text{R}^9$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^7$, $-\text{CH}_2(\text{CHOH})_n-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CO}_2\text{R}^7$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^7\text{R}^7$ или $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^7$;

20 каждый R^{13} независимо представляет собой водород, низший алкокси, R^{10} , R^{11} , R^{12} , $-\text{OR}^7$, $-(\text{CH}_2)_m-\text{NR}^7\text{R}^{10}$, $-(\text{CH}_2)_m-\text{NR}^7\text{R}^7$, $-(\text{CH}_2)_m-\text{NR}^{11}\text{R}^{11}$, $-(\text{CH}_2)_m-(\text{NR}^{11}\text{R}^{11}\text{R}^{11})^+$, $-(\text{CH}_2)_m-(\text{CHOR}^8)_m-(\text{CH}_2)_m\text{NR}^{11}\text{R}^{11}$, $-(\text{CH}_2)_m-(\text{CHOR}^8)_m-(\text{CH}_2)_m\text{NR}^7\text{R}^{10}$, $-(\text{CH}_2)_m-\text{NR}^{10}\text{R}^{10}$, $-(\text{CH}_2)_m-(\text{CHOR}^8)_m-(\text{CH}_2)_m-(\text{NR}^{11}\text{R}^{11}\text{R}^{11})^+$, $-(\text{CH}_2)_m-(\text{CHOR}^8)_m-(\text{CH}_2)_m\text{NR}^7\text{R}^7$,



при условии, что во фрагменте $-\text{NR}^{13}\text{R}^{13}$, указанные два R^{13} совместно с атомом азота, к которому они присоединены, необязательно могут образовывать кольцо, выбранное из:



каждый V независимо представляет собой $-(CH_2)_m-NR^7R^{10}$, $-(CH_2)_m-NR^7R^7$, $-(CH_2)_m-(NR^{11}R^{11}R^{11})^+$, $-(CH_2)_n-(CHOR^8)_m-(CH_2)_mNR^7R^{10}$, $-(CH_2)_n-NR^{10}R^{10}$
 $(CH_2)_n-(CHOR^8)_m-(CH_2)_mNR^7R^7$, $-(CH_2)_n-(CHOR^8)_m-(CH_2)_m-(NR^{11}R^{11}R^{11})^+$

при условии, что, если V присоединен непосредственно к атому азота, V также может представлять собой независимо R^7 , R^{10} или $(R^{11})_2$;

каждый R^{14} независимо представляет собой H, R^{12} , $-(CH_2)_n-SO_2CH_3$, $-(CH_2)_n-CO_2R^{13}$, $-(CH_2)_n-C(=O)NR^{13}R^{13}$, $-(CH_2)_n-C(=O)R^{13}$, $-(CH_2)_n-(CHOH)_n-CH_2OH$,
 $-NH-(CH_2)_n-SO_2CH_3$, $NH-(CH_2)_n-C(=O)R^{11}$, $NH-C(=O)-NH-C(=O)R^{11}$,
 $-C(=O)NR^{13}R^{13}$, $-OR^{11}$, $-NH-(CH_2)_n-R^{10}$, $-Br$, $-Cl$, $-F$, $-I$, SO_2NHR^{11} ,
 $-NHR^{13}$, $-NH-C(=O)-NR^{13}R^{13}$, $-(CH_2)_n-NHR^{13}$ или $-NH-(CH_2)_n-C(=O)-R^{13}$;

каждый g независимо представляет собой целое число от 1 до 6;

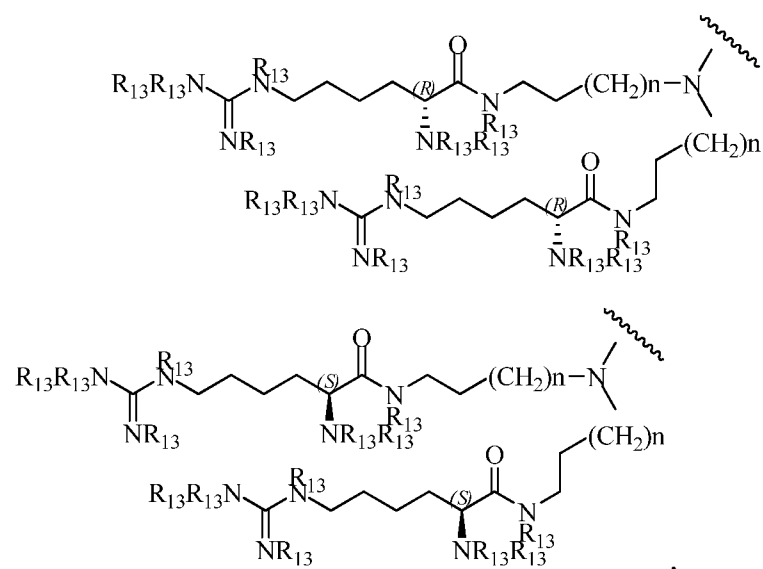
каждый m независимо представляет собой целое число от 1 до 7;

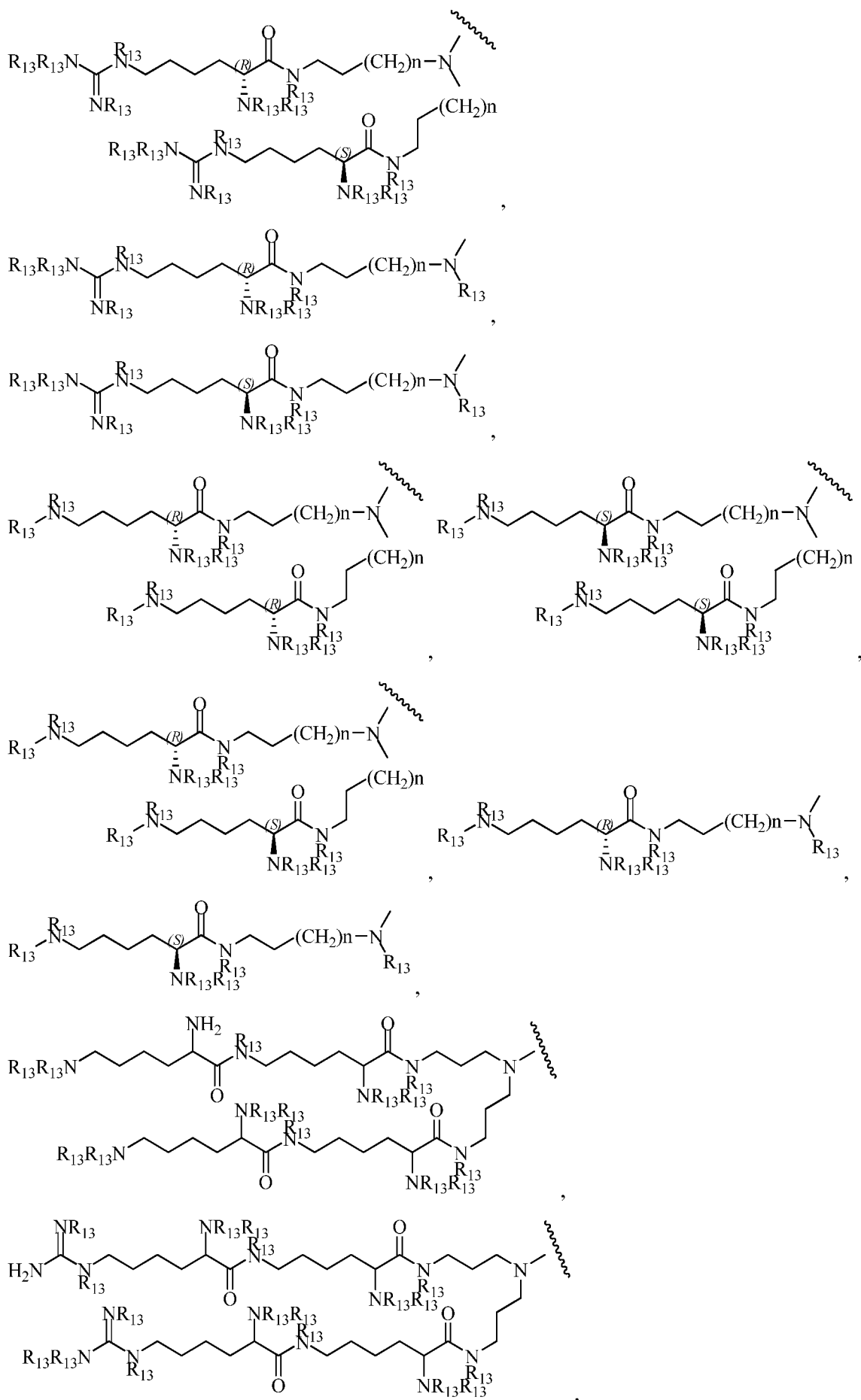
каждый n независимо представляет собой целое число от 0 до 7;

каждый -Het- независимо представляет собой $-N(R^7)-$, $-N(R^{10})-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$;
 $-O-$, $-SO_2NH-$, $-NHSO_2-$, $-NR^7CO-$, $-CONR^7-$, $-N(R^{13})-$, $-SO_2NR^{13}-$, $-NR^{13}CO-$ или $-CONR^{13}-$;

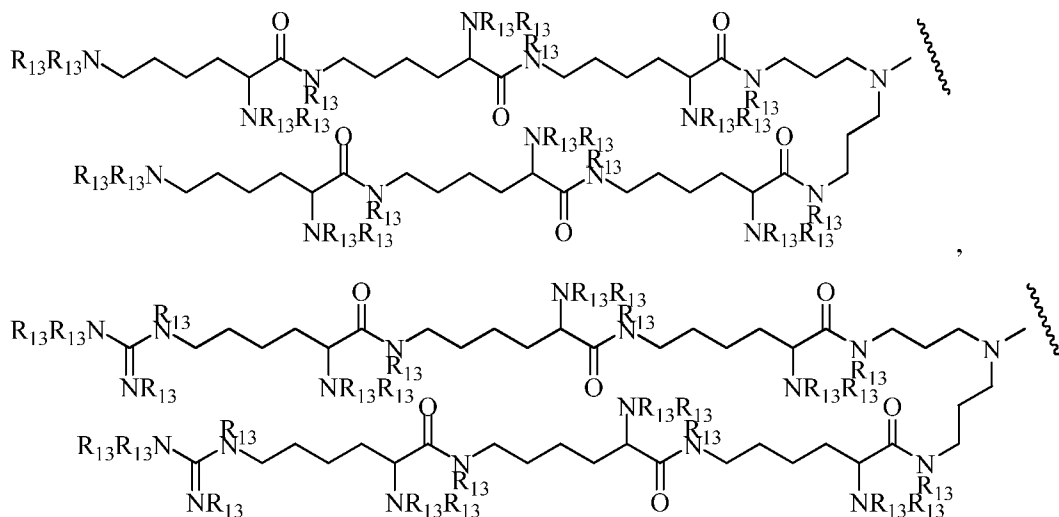
каждый Link независимо представляет собой $-O-$, $-(CH_2)_n-$, $-O(CH_2)_m-$, $-NR^{13}-C(=O)-NR^{13}-$, $-NR^{13}-C(=O)-(CH_2)_m-$, $-C(=O)NR^{13}-(CH_2)_m-$, $-(CH_2)_n-(Z)_g-(CH_2)_n-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-SO_2NR^7-$, $-SO_2NR^{10}-$ или -Het-;

каждый CAP независимо представляет собой

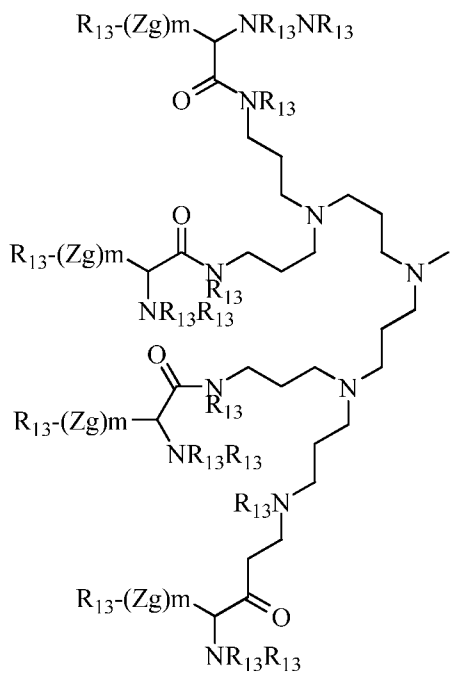


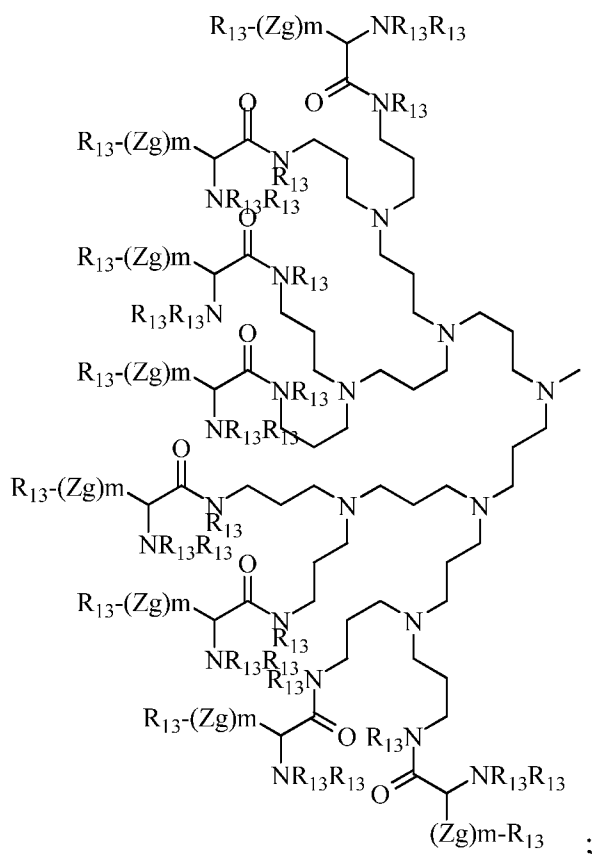


5



5





при условии, что, если любые $-\text{CHOR}^8$ - или $-\text{CH}_2\text{OR}^8$ группы расположены друг относительно друга в положениях 1,2- или 1,3-, указанные группы R^8 могут,

5 необязательно, совместно образовывать циклический моно - или дизамещенный 1,3-диоксан или 1,3-диоксолан.

В настоящем изобретении также предложены фармацевтические композиции, которые содержат соединение, описанное в настоящем документе.

10 В настоящем изобретении также предложен способ стимулирования увлажнения поверхностей слизистых оболочек, включающий:

ведение эффективного количества соединения, описанного в настоящем документе, к поверхности слизистых оболочек субъекта.

В настоящем изобретении также предложен способ восстановления защиты слизистой оболочки, включающий:

15 местное введение эффективного количества соединения, описанного в настоящем документе, к поверхности слизистой оболочки нуждающегося в этом субъекта.

В настоящем изобретении также предложен способ блокирования ENaC, включающий:

приведение натриевых каналов в контакт с эффективным количеством соединения, описанного в настоящем документе.

В настоящем изобретении также предложен способ стимулирования выведения слизи с поверхностей слизистых оболочек, включающий:

5 введение эффективного количества соединения, описанного в настоящем документе, к поверхности слизистых оболочек субъекта.

В настоящем изобретении также предложен способ лечения сухости глаз, включающий:

10 введение эффективного количества соединения, описанного в настоящем документе, к глазу нуждающегося в этом субъекта.

В настоящем изобретении также предложен способ лечения сухости глаз, связанной с болезнью Шегрена, включающий:

введение эффективного количества соединения, описанного в настоящем документе, к глазу нуждающегося в этом субъекта.

15 В настоящем изобретении также предложен способ лечения воспаления глаз, вызванного сухостью глаз, включающий:

введение эффективного количества соединения, описанного в настоящем документе, к глазу нуждающегося в этом субъекта.

20 В настоящем изобретении также предложен способ стимулирования увлажнения глаз, включающий:

введение эффективного количества соединения, описанного в настоящем документе, к глазу субъекта.

В настоящем изобретении также предложен способ стимулирования увлажнения роговицы, включающий:

25 введение эффективного количества соединения, описанного в настоящем документе, к глазу субъекта.

В настоящем изобретении также предложен способ лечения хронического бронхита, включающий:

30 введение эффективного количества соединения, описанного в настоящем документе, нуждающемуся в этом субъекту.

В настоящем изобретении также предложен способ лечения кистозного фиброза, включающий:

введение эффективного количества соединения, описанного в настоящем документе, нуждающемуся в этом субъекту.

В настоящем изобретении также предложен способ лечения риносинусита, включающий:

введение эффективного количества соединения, описанного в настоящем документе, нуждающемуся в этом субъекту.

5 В настоящем изобретении также предложен способ лечения обезвоживания носа, включающий:

введение эффективного количества соединения, описанного в настоящем документе, к носовым ходам нуждающегося в этом субъекта.

10 В конкретном варианте реализации настоящего изобретения обезвоживание носа вызвано введением сухого кислорода субъекту.

В настоящем изобретении также предложен способ лечения синусита, включающий:

введение эффективного количества соединения, описанного в настоящем документе, нуждающемуся в этом субъекту.

15 В настоящем изобретении также предложен способ лечения пневмонии, включающий:

введение эффективного количества соединения, описанного в настоящем документе, нуждающемуся в этом субъекту.

20 В настоящем изобретении также предложен способ лечения пневмонии, связанной с аппаратом для искусственной вентиляции легких, включающий:

введение субъекту эффективного соединения, описанного в настоящем документе, посредством вентилятора.

В настоящем изобретении также предложен способ лечения астмы, включающий:

25 введение эффективного количества соединения, описанного в настоящем документе, нуждающемуся в этом субъекту.

В настоящем изобретении также предложен способ лечения первичной цилиарной дискинезии, включающий:

30 введение эффективного количества соединения, описанного в настоящем документе, нуждающемуся в этом субъекту.

В настоящем изобретении также предложен способ лечения отита среднего уха, включающий:

введение эффективного количества соединения, описанного в настоящем документе, нуждающемуся в этом субъекту.

В настоящем изобретении также предложен способ вызывания мокроты с диагностическими целями, включающий:

введение эффективного количества соединения, описанного в настоящем документе, нуждающемуся в этом субъекту.

5 В настоящем изобретении также предложен способ лечения хронической обструктивной болезни легких, включающий:

введение эффективного количества соединения, описанного в настоящем документе, нуждающемуся в этом субъекту.

10 В настоящем изобретении также предложен способ лечения эмфиземы, включающий:

введение эффективного количества соединения, описанного в настоящем документе, нуждающемуся в этом субъекту.

В настоящем изобретении также предложен способ лечения болезни Шегрена, включающий:

15 введение эффективного количества соединения, описанного в настоящем документе, нуждающемуся в этом субъекту.

В настоящем изобретении также предложен способ лечения сухости влагалища, включающий:

20 введение эффективного количества соединения, описанного в настоящем документе, в вагинальный тракт нуждающегося в этом субъекта.

В настоящем изобретении также предложен способ лечения сухости кожи, включающий:

введение эффективного количества соединения, описанного в настоящем документе, к коже нуждающегося в этом субъекта.

25 В настоящем изобретении также предложен способ лечения сухости во рту (ксеростомии), включающий:

введение эффективного количества соединения, описанного в настоящем документе, ко рту нуждающегося в этом субъекта.

30 В настоящем изобретении также предложен способ лечения синдрома дистальной кишечной непроходимости, включающий:

введение эффективного количества соединения, описанного в настоящем документе, нуждающемуся в этом субъекту.

В настоящем изобретении также предложен способ лечения эзофагита, включающий:

введение эффективного количества соединения, описанного в настоящем документе, нуждающемуся в этом субъекту.

В настоящем изобретении также предложен способ лечения бронхоэктаза, включающий:

5 введение эффективного количества соединения, описанного в настоящем документе, нуждающемуся в этом субъекту.

В настоящем изобретении также предложен способ лечения запора, включающий:

10 введение эффективного количества соединения, описанного в настоящем документе, нуждающемуся в этом субъекту. В одном из вариантов реализации указанного способа соединения вводят либо перорально, либо посредством суппозитория или клизмы.

В настоящем изобретении также предложен способ лечения хронического дивертикулита, включающий:

15 введение эффективного количества соединения, описанного в настоящем документе, нуждающемуся в этом субъекту.

Другой задачей настоящего изобретения является обеспечение лечения, включающего применение осмолитов совместно с блокаторами натриевых каналов формулы (I), которые являются более сильнодействующими, более специфичными, и/или не так быстро всасываются с поверхностей слизистых оболочек, и/или являются менее обратимыми по сравнению с соединениями, такими как амилорид, бензамил и фенамил.

25 В другом аспекте настоящего изобретения предложены способы лечения с применением блокаторов натриевых каналов, имеющих формулу (I), которые являются более сильнодействующими, и/или не так быстро всасываются и/или обладают меньшей обратимостью, по сравнению с такими соединениями, как амилорид, бензамил и фенамил, при введении с усилителем осмоса. Поэтому такие блокаторы натриевых каналов при применении совместно с осмолитами обеспечат более длительное фармакодинамическое время полужизни на поверхности слизистых оболочек, по сравнению с любым из соединений при применении отдельно.

30 Другой задачей настоящего изобретения является обеспечение способов лечения, включающих совместное применение блокаторов натриевых каналов, имеющих формулу (I), и осмолитов, которые не так быстро всасываются с

поверхностей слизистых оболочек, в частности с поверхностями дыхательных путей, по сравнению с такими соединениями, как амилорид, бензамил и фенамил.

Другой задачей настоящего изобретения является обеспечение композиций, которые содержат блокаторы натриевых каналов, имеющие формулу (I), и осмолиты.

5 Задачи настоящего изобретения могут быть достигнуты с помощью способа лечения заболевания, улучшенного путем повышения мукоцилиарного клиренса и увлажнения слизистых оболочек, который включает введение эффективного количества соединения формулы (I), определенного в настоящем документе, и осмолита субъекту, нуждающемуся в повышенном мукоцилиарном клиренсе и
10 увлажнении слизистой оболочки.

Задачи настоящего изобретения могут быть выполнены с помощью способа вызывания мокроты для диагностических целей, включающего введение эффективного количества соединения формулы (I), определенного в настоящем документе, и осмолита нуждающемуся в этом субъекту.

15 Задачи настоящего изобретения могут быть выполнены с помощью способа лечения сибирской язвы, включающего введение эффективного количества соединения формулы (I), определенного в настоящем документе, и осмолита нуждающемуся в этом субъекту.

Задачи настоящего изобретения могут быть выполнены с помощью способа
20 профилактического лечения, профилактического лечения после контакта с патогеном, превентивного или терапевтического лечения заболеваний или состояний, вызванных патогенами, в частности патогенами, которые могут быть использованы при биотерроризме, включающего введение эффективного количества соединения формулы (I) нуждающемуся в этом субъекту.

25 Задачи настоящего изобретения могут быть выполнены с помощью композиции, содержащей соединение формулы (I), определенное в настоящем документе, и осмолита, определенного в настоящем документе.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

30 Более полное понимание изобретения и многих его преимуществ может быть легко получено при обращении к информации, представленной в данном документе, в сочетании со следующими фигурами:

Фигура 1: Оценка объема слез за 6 часов для крыс ExLac, получавших амилорид. Для сравнения приведен объем слез для крыс ExLac и нормальных крыс,

которым проводили лечение с помощью носителя. В качестве величины ошибки показана стандартная ошибка.

Фигура 2: Оценка объема слез за 6 часов для крыс ExLac, получавших Соединение **51**. Для сравнения приведен объем слез для крыс ExLac и нормальных крыс, которым проводили лечение с помощью носителя. В качестве величины ошибки показана стандартная ошибка.

Фигура 3: Оценка объема слез за 6 часов для крыс ExLac, получавших Соединение **75**. Для сравнения приведен объем слез для крыс ExLac и нормальных крыс, которым проводили лечение с помощью носителя. В качестве величины ошибки показана стандартная ошибка.

Фигура 4: Оценка объема слез за 6 часов для крыс ExLac, получавших Соединение **P-59**. Для сравнения приведен объем слез для крыс ExLac и нормальных крыс, которым проводили лечение с помощью носителя. В качестве величины ошибки показана стандартная ошибка.

Фигура 5: Оценка объема слез за 6 часов для крыс ExLac, получавших Соединение **46**. Для сравнения приведен объем слез для крыс ExLac и нормальных крыс, которым проводили лечение с помощью носителя. В качестве величины ошибки показана стандартная ошибка.

Фигура 6: Оценка объема слез за 6 часов для крыс ExLac, получавших Соединение **45**. Для сравнения приведен объем слез для крыс ExLac и нормальных крыс, которым проводили лечение с помощью носителя. В качестве величины ошибки показана стандартная ошибка.

Фигура 7: Оценка объема слез за 6 часов для крыс ExLac, получавших Соединение **145**. Для сравнения приведен объем слез для крыс ExLac и нормальных крыс, которым проводили лечение с помощью носителя. В качестве величины ошибки показана стандартная ошибка.

Фигура 8: Оценка объема слез за 6 часов для крыс ExLac, получавших Соединение **82**. Для сравнения приведен объем слез для крыс ExLac и нормальных крыс, которым проводили лечение с помощью носителя. В качестве величины ошибки показана стандартная ошибка.

Фигура 9: Оценка объема слез за 6 часов для крыс ExLac, получавших Соединение **15**. Для сравнения приведен объем слез для крыс ExLac и нормальных крыс, которым проводили лечение с помощью носителя. В качестве величины ошибки показана стандартная ошибка.

Фигура 10: Оценка объема слез за 6 часов для крыс ExLac, получавших Соединение **9**. Для сравнения приведен объем слез для крыс ExLac и нормальных крыс, которым проводили лечение с помощью носителя. В качестве величины ошибки показана стандартная ошибка.

5 Фигура 11: Оценка объема слез за 6 часов для крыс ExLac, получавших Соединение **42**. Для сравнения приведен объем слез для крыс ExLac и нормальных крыс, которым проводили лечение с помощью носителя. В качестве величины ошибки показана стандартная ошибка.

10 Фигура 12: Оценка объема слез за 6 часов для крыс ExLac, получавших Соединение **116**. Для сравнения приведен объем слез для крыс ExLac и нормальных крыс, которым проводили лечение с помощью носителя. В качестве величины ошибки показана стандартная ошибка.

15 Фигура 13: Оценка объема слез за 6 часов для крыс ExLac, получавших Соединение **102**. Для сравнения приведен объем слез для крыс ExLac и нормальных крыс, которым проводили лечение с помощью носителя. В качестве величины ошибки показана стандартная ошибка.

20 Фигура 14: Оценка объема слез за 6 часов для крыс ExLac, получавших Соединение **133**. Для сравнения приведен объем слез для крыс ExLac и нормальных крыс, которым проводили лечение с помощью носителя. В качестве величины ошибки показана стандартная ошибка.

25 Фигура 15: Оценка объема слез за 6 часов для крыс ExLac, получавших Соединение **90**. Для сравнения приведен объем слез для крыс ExLac и нормальных крыс, которым проводили лечение с помощью носителя. В качестве величины ошибки показана стандартная ошибка.

30 Фигура 16: Изображения, полученные с помощью конфокальной микроскопии, демонстрирующие x-z-реконструкцию роговицы мыши, на которых представлены либо клетки роговицы (с кальцениновой меткой), либо применяемое для лечения лекарственное средство (амилорид или Соединение **9**), через один час после нанесения на поверхность эпителия роговицы.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В настоящем документе следующие термины имеют указанные далее значения.

«Соединение согласно настоящему изобретению» означает соединение формулы I или его соль, в частности фармацевтически приемлемую соль.

«Соединение формулы I» означает соединение, имеющее структурную формулу, обозначенную в настоящем документе как Формула I. Соединения формулы I включают сольваты и гидраты (например, аддукты соединения формулы I с растворителем). В тех вариантах реализации, в которых соединение формулы I
5 включает один или более хиральных центров, предполагается, что данная фраза охватывает каждый индивидуальный стереоизомер, включая оптические изомеры (энантиомеры и диастереомеры) и геометрические изомеры (цис-/транс-изомерию), а также смеси стереоизомеров. Кроме того, соединения формулы I также включают таутомеры соединений, изображенных в формуле(ах).

10 Во всем описании и в примерах соединения названы согласно стандартным принципам номенклатуры ИЮПАК, где это возможно, в том числе с применением для названия соединений программы ChemDraw Ultra 11.0, продаваемой компанией CambridgeSoft Corp./PerkinElmer.

15 В некоторых видах представления химической структуры, в которых атомы углерода не имеют достаточного количества присоединенных к ним переменных, изображенных для достижения валентности четыре, остальные заместители углерода, необходимые для обеспечения валентности четыре, следует считать водородами. Кроме того, в некоторых химических структурах, где связь изображена без указания
20 концевой группы, такая связь является указанием метильной (Me, -CH₃) группы, как это принято в данной области техники.

В основе настоящего изобретения лежит обнаруженный факт, состоящий в том, что соединения формулы (I) являются более сильнодействующими, и/или не так быстро всасываются с поверхностями слизистых оболочек, и/или являются менее обратимыми, по сравнению с известными соединениями.

25 В основе настоящего изобретения также лежит обнаруженный факт, состоящий в том, что соединения формулы (I) являются более сильнодействующими, и/или не так быстро всасываются и/или обладают меньшей обратимостью, по сравнению с такими соединениями, как амилорид, бензамил и фенамил. Поэтому предложенные соединения будут обеспечивать более длительное фармакодинамическое время
30 полужизни на поверхности слизистых оболочек, по сравнению с известными соединениями.

В основе настоящего изобретения также лежит обнаруженный факт, состоящий в том, что некоторые соединения, охваченные формулой (I), (1) не так быстро всасываются с поверхностями слизистых оболочек, в частности с поверхностями глаз, по

сравнению с известными соединениями, и (2) при всасывании с поверхностями слизистых оболочек после введения к этим поверхностям выводятся в основном не через почки, что минимизирует вероятность гиперкалиемии.

В основе настоящего изобретения также лежит обнаруженный факт, состоящий в том, что некоторые соединения, охваченные формулой (I), (1) не так быстро всасываются с поверхностей слизистых оболочек, в частности поверхностей глаз, по сравнению с известными соединениями, и (2) *in vivo* превращаются в их метаболитические производные, которые обладают пониженной эффективностью в отношении блокирования натриевых каналов, по сравнению с вводимым исходным соединением, что минимизирует вероятность гиперкалиемии.

В основе настоящего изобретения также лежит обнаруженный факт, состоящий в том, что некоторые соединения, охваченные формулой (I), (1) не так быстро всасываются с поверхностей слизистых оболочек, в частности с поверхностей глаз, по сравнению с известными соединениями, и (2) *in vivo* не превращаются в их метаболитические производные, которые обладают повышенной или сходной эффективностью в отношении блокирования натриевых каналов, по сравнению с вводимым исходным соединением, что минимизирует вероятность гиперкалиемии.

В основе настоящего изобретения также лежит обнаруженный факт, состоящий в том, что некоторые соединения, охваченные формулой (I), обеспечивают способы лечения, в которых используются преимущества фармакологических свойств описанных выше соединений.

В частности, в основе настоящего изобретения также лежит обнаруженный факт, состоящий в том, что некоторые соединения, охваченные формулой (I), восстанавливают увлажненность поверхностей слизистых оболочек.

В частности, в основе настоящего изобретения также лежит обнаруженный факт, состоящий в том, что некоторые соединения, охваченные формулой (I), подходят для лечения сухости глаз и связанных с ней заболеваний глаз.

В соединениях, представленных формулой (I), X может представлять собой водород, галоген, трифторметил, низший алкил, низший циклоалкил, незамещенный или замещенный фенил, низший алкил-тио, фенил-низший алкил-тио, низший алкил-сульфонил или фенил-низший алкил-сульфонил. Галоген является предпочтительным.

Примеры галогенов включают фтор, хлор, бром и йод. Хлор и бром являются предпочтительными галогенами. Хлор является особенно предпочтительным. Данное описание применимо к термину «галоген» во всем настоящем описании.

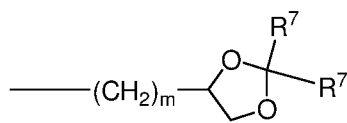
В настоящем документе термин «низший алкил» означает алкильную группу, содержащую менее 8 атомов углерода. Данный диапазон включает все конкретные значения количества атомов углерода и образованные ими поддиапазоны, такие как 1, 2, 3, 4, 5, 6 и 7 атомов углерода. Термин «алкил» охватывает все типы таких групп, например линейные, разветвленные и циклические алкильные группы. Данное описание применимо к термину «низший алкил», применяемому в настоящем описании. Примеры подходящих низших алкильных групп включают метил, этил, пропил, циклопропил, бутил, изобутил и т.п.

Заместители для фенильной группы включают галогены. Особенно предпочтительными галогеновыми заместителями являются хлор и бром.

Y может представлять собой водород, гидроксил, меркапто, низший алкокси, низший алкил-тио, галоген, низший алкил, низший циклоалкил, одноядерный арил или $-N(R^2)_2$. Алкильный фрагмент низших алкоксигрупп является таким, как описано выше. Примеры одноядерных арилов включают фенильные группы. Фенильная группа может быть незамещенной или замещенной, как описано выше. Предпочтительным значением Y является $-N(R^2)_2$. Особенно предпочтительными являются соединения, в которых каждый R^2 представляет собой водород.

R^1 может представлять собой водород или низший алкил. Водород является предпочтительным для R^1 .

Каждый R^2 может независимо представлять собой $-R^7$, $-(CH_2)_m-OR^8$, $-(CH_2)_m-NR^7R^{10}$, $-(CH_2)_n(CHOR^8)(CHOR^8)_n-CH_2OR^8$, $-(CH_2CH_2O)_m-R^8$, $-(CH_2CH_2O)_m-CH_2CH_2NR^7R^{10}$, $-(CH_2)_n-C(=O)NR^7R^{10}$, $-(CH_2)_n-(Z)_g-R^7$, $-(CH_2)_m-NR^{10}-CH_2(CHOR^8)(CHOR^8)_n-CH_2OR^8$, $-(CH_2)_n-CO_2R^7$ или



Предпочтительными значениями R^2 являются водород и низший алкил, в частности, C_1 - C_3 алкил. Водород является особенно предпочтительным.

R^3 и R^4 независимо могут представлять собой водород, низший алкил, гидроксил-низший алкил, фенил, (фенил)-низший алкил, (галогенфенил)-низший алкил, ((низший алкил)фенил)-низший алкил, (низший алкоксифенил)-низший алкил, (нафтил)-низший алкил, (пиридил)-низший алкил или группу, представленную формулой $-(C(R^L)_2)_o-x-(C(R^L)_2)_pA^1$ или $-(C(R^L)_2)_o-x-(C(R^L)_2)_pA^2$, при условии, что по

меньшей мере один из R³ и R⁴ представляет собой группу, представленную формулой - (C(R^L)₂)_{o-x}-(C(R^L)₂)_pA¹ или -(C(R^L)₂)_{o-x}-(C(R^L)₂)_pA².

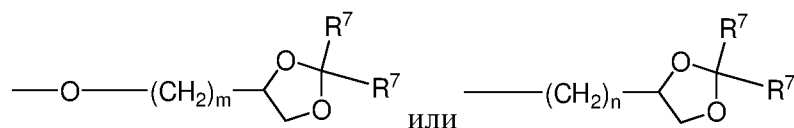
Предпочтительными являются соединения, в которых один из R³ и R⁴ представляет собой водород, а другой представлен формулой -(C(R^L)₂)_{o-x}-(C(R^L)₂)_pA¹ или -(C(R^L)₂)_{o-x}-(C(R^L)₂)_pA². В особенно предпочтительном аспекте настоящего изобретения один из R³ и R⁴ представляет собой водород, а другой из R³ или R⁴ представлен формулой -(C(R^L)₂)_{o-x}-(C(R^L)₂)_pA¹. В другом особенно предпочтительном аспекте один из R³ и R⁴ представляет собой водород, а другой из R³ или R⁴ представлен формулой -(C(R^L)₂)_{o-x}-(C(R^L)₂)_pA².

Фрагмент -(C(R^L)₂)_{o-x}-(C(R^L)₂)_p- определяет алкиленовую группу, связанную с группой A¹ или A². Каждая из переменных o и p может независимо представлять собой целое число от 0 до 10, при условии, что сумма o и p в цепи составляет от 1 до 10. Таким образом, каждый из o и p может составлять 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10. Предпочтительно сумма o и p составляет от 2 до 6. В особенно предпочтительном варианте реализации настоящего изобретения сумма o и p составляет 4.

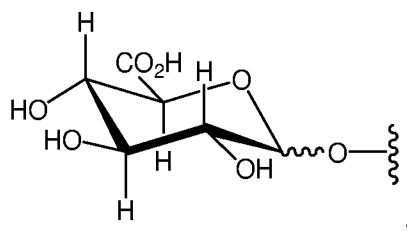
Связывающая группа в алкиленовой цепи, x, независимо может представлять собой O, NR¹⁰, C(=O), CHOH, C(=N-R¹⁰), CHNR⁷R¹⁰ или одинарную связь;

Поэтому, если x представляет собой одинарную связь, алкиленовая цепь, связанная с кольцом, представлена формулой -(C(R^L)₂)_{o+p}-, в которой сумма o+p составляет от 1 до 10.

Каждый R^L независимо может представлять собой -R⁷, -(CH₂)_n-OR⁸, -O-(CH₂)_m-OR⁸, -(CH₂)_n-NR⁷R¹⁰, -O-(CH₂)_m-NR⁷R¹⁰, -(CH₂)_n(CHOR⁸)(CHOR⁸)_n-CH₂OR⁸, -O-(CH₂)_m(CHOR⁸)(CHOR⁸)_n-CH₂OR⁸, -(CH₂CH₂O)_m-R⁸, -O-(CH₂CH₂O)_m-R⁸, -(CH₂CH₂O)_m-CH₂CH₂NR⁷R¹⁰, -O-(CH₂CH₂O)_m-CH₂CH₂NR⁷R¹⁰, -(CH₂)_n-C(=O)NR⁷R¹⁰, -O-(CH₂)_m-C(=O)NR⁷R¹⁰, -(CH₂)_n-(Z)_g-R⁷, -O-(CH₂)_m-(Z)_g-R⁷, -(CH₂)_n-NR¹⁰-CH₂(CHOR⁸)(CHOR⁸)_n-CH₂OR⁸, -O-(CH₂)_m-NR¹⁰-CH₂(CHOR⁸)(CHOR⁸)_n-CH₂OR⁸, -(CH₂)_n-CO₂R⁷, -O-(CH₂)_m-CO₂R⁷, -OSO₃H, -O-глюкуронид, -O-глюкозу,

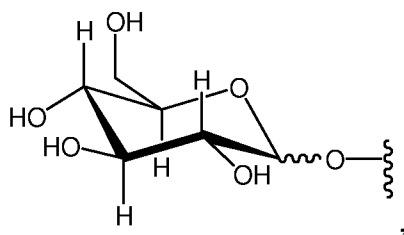


Термин «-O-глюкуронид», если не указано иное, означает группу, представленную формулой:



где $\sim\text{O}$ означает, что гликозидная связь может быть выше или ниже плоскости кольца.

5 Термин «-O-глюкоза», если не указано иное, означает группу, представленную формулой:

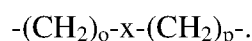


где $\sim\text{O}$ означает, что гликозидная связь может быть выше или ниже плоскости кольца.

10 Предпочтительные группы R^L включают -H, -OH, $-\text{N}(\text{R}^7)_2$, в частности, в которых каждый R^7 представляет собой водород.

15 В алкиленовой цепи в $-(\text{C}(\text{R}^L)_2)_o\text{-x-(C}(\text{R}^L)_2)_p\text{A}^1$ или $-(\text{C}(\text{R}^L)_2)_o\text{-x-(C}(\text{R}^L)_2)_p\text{A}^2$, предпочтительно, что, если одна группа R^L , связанная с атомами углерода, отлична от водорода, другая группа R^L , связанная с тем же атомом углерода, представляет собой водород, то есть получается формула $-\text{CHR}^L$ -. Также предпочтительно, что не более двух групп R^L в алкиленовой цепи отличны от водорода, при этом остальные группы R^L в данной цепи представляют собой водороды. Еще более предпочтительно, что только одна группа R^L в алкиленовой цепи отлична от водорода, при этом остальные группы R^L в цепи представляют собой водороды. В данных вариантах реализации настоящего изобретения предпочтительно, что x представляет собой одинарную связь.

20 В другом частном варианте реализации настоящего изобретения все группы R^L в алкиленовой цепи представляют собой водород. В данных вариантах реализации алкиленовая цепь представлена формулой:



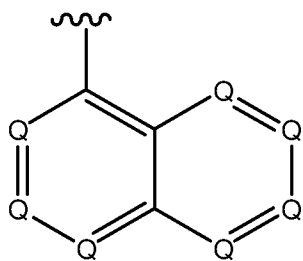
25 A^1 представляет собой $\text{C}_6\text{-C}_{15}$ -членный ароматический карбоцикл, замещенный по меньшей мере одним R^5 , а остальные заместители представляют собой R^6 . Термин «ароматический» является хорошо известным в области химии и означает

сопряженные системы из $4n' + 2$ электронов, находящихся в системе колец, содержащей 6, 10, 14 и т. п. π -электронов, где, согласно правилу Хюккеля, n' составляет 1, 2, 3 и т. п. Указанные $4n' + 2$ электронов могут находиться в кольце любого размера, включая кольца с частичной насыщенностью, при условии, что указанные электроны сопряжены. Например, но не в качестве ограничения, 5Н-циклогепта-1,3,5-триен, бензол, нафталин, 1,2,3,4-тетрагидронафталин и т. п. считаются ароматическими.

C_6 - C_{15} ароматический карбоцикл может быть моноциклическим, бициклическим или трициклическим и может включать частично насыщенные кольца. Неограничивающие примеры данных ароматических карбоциклов включают бензол, 5Н-циклогепта-1,3,5-триен, нафталин, фенантрен, азулен, антрацен, 1,2,3,4-тетрагидронафталин, 1,2-дигидронафталин, инден, 5Н-добензо[а,д]циклогептен и т.п.

C_6 - C_{15} ароматический карбоцикл может быть присоединен к фрагменту $-(C(R^L)_2)_o-x-(C(R^L)_2)_p-$ через любой подходящий атом углерода, если не указано иное. Поэтому, если частично насыщенное бициклическое ароматическое соединение представляет собой 1,2-дигидронафталин, он может представлять собой 1,2-дигидронафталин-1-ил, 1,2-дигидронафталин-3-ил, 1,2-дигидронафталин-5-ил и т.п. В предпочтительном варианте реализации настоящего изобретения A^1 представляет собой фенил, инденил, нафталинил, 1,2-дигидронафталинил, 1,2,3,4-тетрагидронафталинил, антраценил, флуоренил, фенантренил, азуленил, циклогепта-1,3,5-триенил или 5Н-добензо[а,д]циклогептенил. В другом предпочтительном варианте реализации настоящего изобретения A^1 представляет собой нафталин-1-ил. В другом предпочтительном варианте реализации настоящего изобретения A^1 представляет собой нафталин-2-ил.

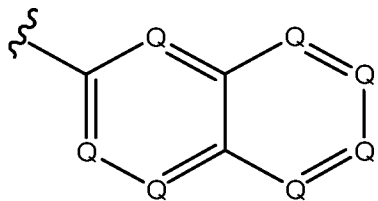
В другом предпочтительном варианте реализации настоящего изобретения A^1 представляет собой



, где каждый Q независимо представляет собой C-H, C- R^5 , или C- R^6 , при условии, что по меньшей мере один Q представляет собой C- R^5 . Поэтому Q может представлять собой 1, 2, 3, 4, 5 или 6 C-H. Поэтому Q может представлять

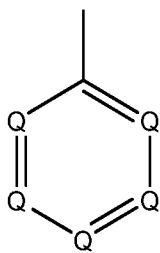
собой 1, 2, 3, 4, 5 или 6 C-R⁶. В особенно предпочтительном варианте реализации каждый R⁶ представляет собой H.

В другом предпочтительном варианте реализации настоящего изобретения A¹ представляет собой



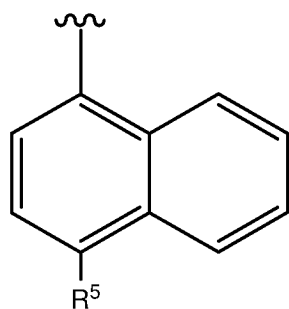
5 , где каждый Q независимо представляет собой C-H, C-R⁵, C-R⁶, при условии, что по меньшей мере один Q представляет собой C-R⁵. Поэтому Q может представлять собой 1, 2, 3, 4, 5 или 6 C-H. Поэтому Q может представлять собой 1, 2, 3, 4, 5 или 6 C-R⁶. В особенно предпочтительном варианте реализации каждый R⁶ представляет собой H.

10 В другом предпочтительном варианте реализации настоящего изобретения A¹ представляет собой

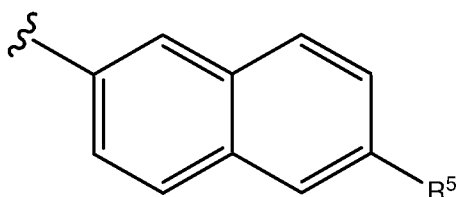


15 , где каждый Q независимо представляет собой C-H, C-R⁵ или C-R⁶, при условии, что по меньшей мере один Q представляет собой C-R⁵. Поэтому Q может представлять собой 1, 2, 3 или 4 C-H. Поэтому Q может представлять собой 1, 2, 3 или 4 C-R⁶. В особенно предпочтительном варианте реализации каждый R⁶ представляет собой H.

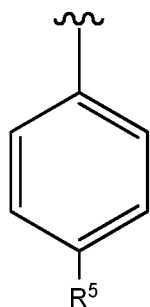
В особенно предпочтительном варианте реализации настоящего изобретения A¹ представляет собой



20 В другом особенно предпочтительном варианте реализации настоящего изобретения A¹ представляет собой



В другом особенно предпочтительном варианте реализации настоящего изобретения A^1 представляет собой



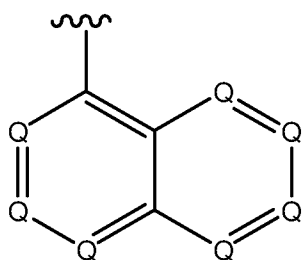
5 A^2 представляет собой шести-пятнадцати-членный ароматический гетероцикл, замещенный по меньшей мере одним R^5 , а остальные заместители представляют собой R^6 , где ароматический гетероцикл содержит 1-4 гетероатома, выбранных из группы, состоящей из O, N и S.

10 Указанный шести-пятнадцати-членный ароматический гетероцикл может быть моноциклическим, бициклическим или трициклическим и может включать частично насыщенные кольца. Неограничивающие примеры указанных ароматических гетероциклов включают пиридин, пиазин, триазин, 1H-азепин, бензо[b]фуран, бензо[b]тиофен, изобензофуран, изобензотиофен, 2,3-дигидробензо[b]фуран, бензо[b]тиофен, 2,3-дигидробензо[b]тиофен, индолизин, индол, изоиндол бензоксазол, 15 бензимидазол, индазол, бензизоксазол, бензизотизол, бензопиразол, бензоксадиазол, бензотиадиазол, бензотриазол, пурин, хинолин, 1,2,3,4-тетрагидрохинолин, 3,4-дигидро-2H-хромен, 3,4-дигидро-2H-тиохромен, изохинолин, циннолин, хинолизин, фталазин, хиноксалин, хиназолин, нафтиридин, птеридин, бензопиран, пирролопиридин, пирролопиазин, имидазопиридин, пирролопиазин, тиенопиазин, 20 фурупиазин, изотиазолопиазин, тиазолопиазин, изоксазолопиазин, оксазолопиазин, пиазолопиазин, имидазопиазин, пирролопиримидин, тиенопиримидин, фурупиримидин, изотиазолопиримидин, тиазолопиримидин, изоксазолопиримидин, оксазолопиримидин, пиазолопиримидин, имидазопиримидин, пирролопиадазин, тиенопиадазин, фурупиадазин, изотиазолопиадазин, 25 тиазолопиадазин, оксазолопиадазин, тиадиазолопиазин, оксадиазолопиримидин,

тиадиазолопиримидин, оксадиазолопиридазин, тиазолопиридазин, имидазооксазол, имидазотиазол, имидазоимидазол, изоксазолотриазин, изотиазолотриазин, оксазолотриазин, тиазолотриазин, карбазол, акридин, феназин, фенотиазин, фенооксазин и 5Н-добенз[b,f]азепин, 10,11-дигидро-5Н-добенз[b,f]азепин и т. п.

5 Указанный шести-пятнадцати-членный ароматический гетероцикл может быть присоединен к фрагменту $-(C(R^L)_2)_o-x-(C(R^L)_2)_p-$ через любой атом углерода кольца или атом азота кольца, если только при присоединении не образуется четвертичный атом азота. Поэтому, если частично насыщенный ароматический гетероцикл представляет собой 1Н-азепин, он может представлять собой 1Н-азепин-1-ил, 1Н-азепин-2-ил, 1Н-
10 азепин-3-ил и т. п. Предпочтительными ароматическими гетероциклами являются индолизинил, индолил, изоиндолил, индолинил, бензо[b]фуранил, 2,3-дигидробензо[b]фуранил, бензо[b]тиофенил, 2,3-дигидробензо[b]тиофенил, индазолил, бензимидазолил, бензтиазолил, пуринил, хинолинил, 1,2,3,4-тетрагидрохинолинил, 3,4-дигидро-2Н-хроменил, 3,4-дигидро-2Н-тиохроменил, изохинолинил, циннолинил,
15 фталазинил, хиназолинил, хиноксалинил, 1,8-нафтиридилил, птеридинил, карбазолил, акридинил, феназинил, фенотиазинил, феноксазинил, дибензофуранил, дибензотиофенил, 1Н-азепинил, 5Н-добенз[b,f]азепинил и 10,11-дигидро-5Н-добенз[b,f]азепинил.

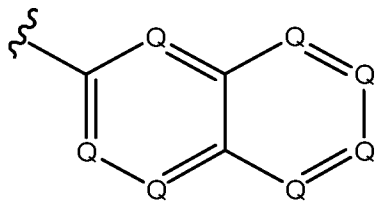
В другом предпочтительном варианте реализации настоящего изобретения А²
20 представляет собой



, где каждый Q независимо представляет собой С-Н, С- R^5 , С- R^6 или атом азота, при условии, что по меньшей мере один Q представляет собой азот, и один Q представляет собой С- R^5 , и не более трех Q в кольце представляют собой атомы азота. Поэтому в любом одном из колец каждый Q может представлять собой 1, 2 или 3 атома азота. В предпочтительном варианте реализации только один Q в каждом кольце представляет собой азот. В другом предпочтительном варианте реализации настоящего изобретения только один Q представляет собой азот.
25 Необязательно, 1, 2, 3, 4 или 5 Q могут представлять собой С- R^6 . Необязательно, Q

может представлять собой 1, 2, 3, 4 или 5 C-H. В особенно предпочтительном варианте реализации каждый R⁶ представляет собой H.

В другом предпочтительном варианте реализации настоящего изобретения A² представляет собой



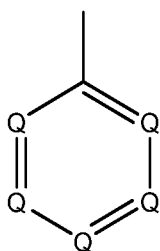
5 , где каждый Q независимо представляет собой C-H,

C-R⁵, C-R⁶ или атом азота, при условии, что по меньшей мере один Q представляет собой атом азота и один Q представляет собой C-R⁵, и не более трех Q в кольце представляют собой атомы азота. Поэтому в любом кольце каждый Q может представлять собой 1, 2 или 3 атома азота. В предпочтительном варианте реализации

10 настоящего изобретения только один Q в каждом кольце представляет собой атом азота. В другом предпочтительном варианте реализации настоящего изобретения только один Q представляет собой атом азота. Необязательно, Q может представлять собой 1, 2, 3, 4 или 5 C-H. Необязательно, 1, 2, 3, 4 или 5 Q могут представлять собой

15 C-R⁶. В особенно предпочтительном варианте реализации каждый R⁶ представляет собой H.

В другом предпочтительном варианте реализации настоящего изобретения A² представляет собой



20 , где каждый Q независимо представляет собой C-H, C-R⁵, C-R⁶ или атом азота, при условии, что по меньшей мере один Q представляет собой атом азота, и

один Q представляет собой C-R⁵, и не более трех Q в кольце представляют собой атомы азота. Поэтому каждый Q может представлять собой 1, 2 или 3 атома азота. В

предпочтительном варианте реализации настоящего изобретения только один Q в каждом кольце представляет собой атом азота. В другом предпочтительном варианте реализации настоящего изобретения только один Q представляет собой атом азота.

25 Необязательно, 1, 2 или 3 Q могут представлять собой C-R⁶. Необязательно, Q может

представлять собой 1, 2 или 3 С-Н. В особенно предпочтительном варианте реализации каждый R⁶ представляет собой Н.

Каждый R⁵ независимо представляет собой -Link-(CH₂)_m-CAP, -Link-(CH₂)_n(CHOR⁸)(CHOR⁸)_n-CAP, -Link-(CH₂CH₂O)_m-CH₂-CAP, -Link-(CH₂CH₂O)_m-CH₂CH₂-CAP, -Link-(CH₂)_m-(Z)_g-CAP, -Link-(CH₂)_n(Z)_g-(CH₂)_m-CAP, -Link-(CH₂)_n-NR¹³-CH₂(CHOR⁸)(CHOR⁸)_n-CAP, -Link-(CH₂)_n-(CHOR⁸)_mCH₂-NR¹³-(Z)_g-CAP, -Link-(CH₂)_nNR¹³-(CH₂)_m(CHOR⁸)_nCH₂NR¹³-(Z)_g-CAP, -Link-(CH₂)_m-(Z)_g-(CH₂)_m-CAP, -Link-NH-C(=O)-NH-(CH₂)_m-CAP, -Link-(CH₂)_m-C(=O)NR¹³-(CH₂)_m-CAP, -Link-(CH₂)_n-(Z)_g-(CH₂)_m-(Z)_g-CAP или -Link-Z_g-(CH₂)_m-Het-(CH₂)_m-CAP.

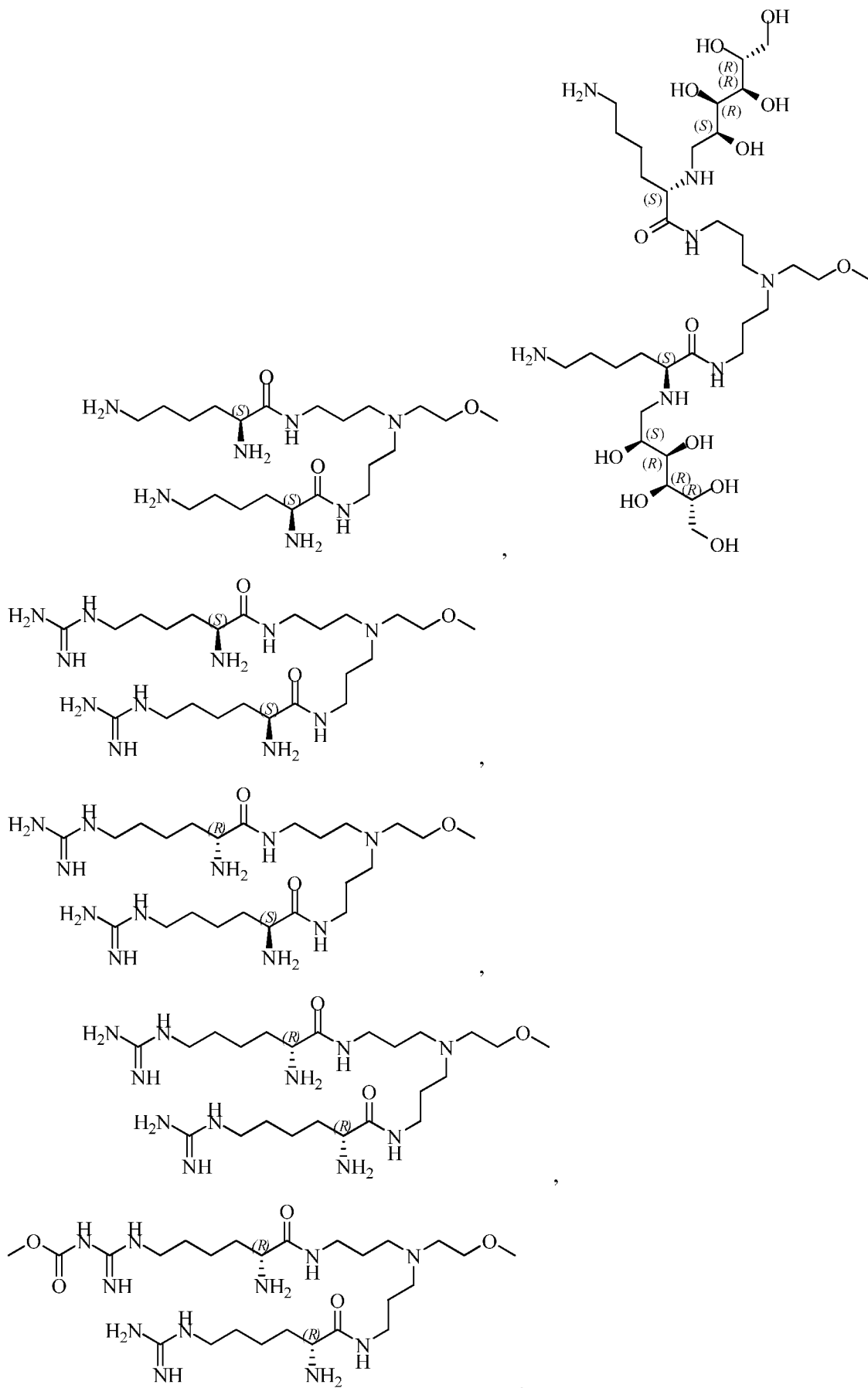
10 В особенно предпочтительном варианте реализации настоящего изобретения R⁵ представляет собой -Link-(CH₂)_m-CAP.

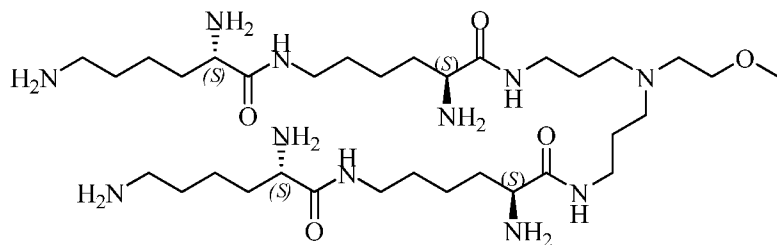
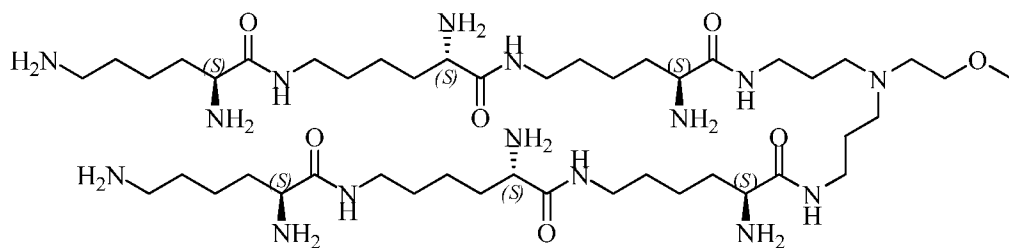
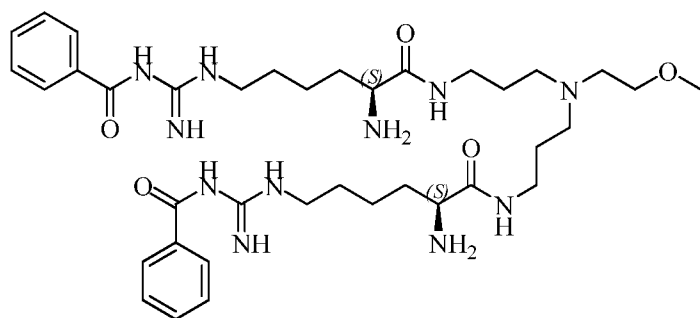
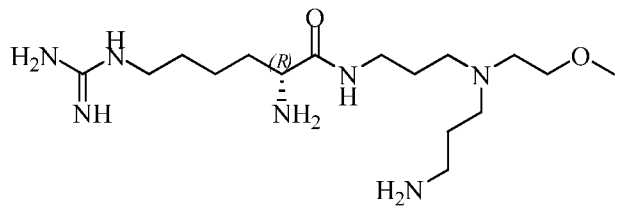
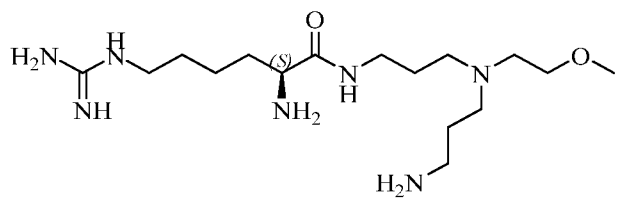
В другом предпочтительном варианте реализации R⁵ представляет собой одно из следующего:

-Link-(CH₂)_n(CHOR⁸)(CHOR⁸)_n-CAP, -Link-(CH₂CH₂O)_m-CH₂-CAP, -Link-(CH₂CH₂O)_m-CH₂CH₂-CAP, -Link-(CH₂)_m-(Z)_g-CAP, -Link-(CH₂)_n(Z)_g-(CH₂)_m-CAP

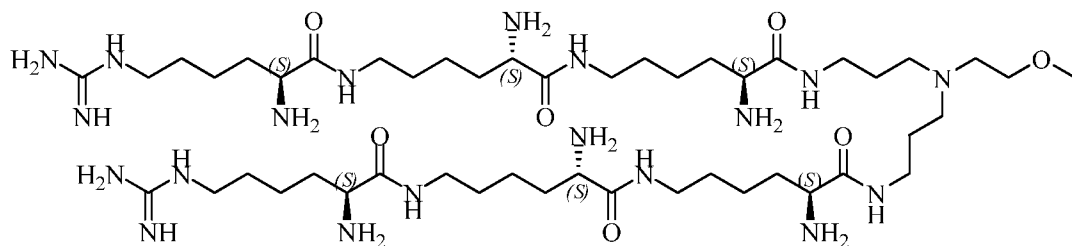
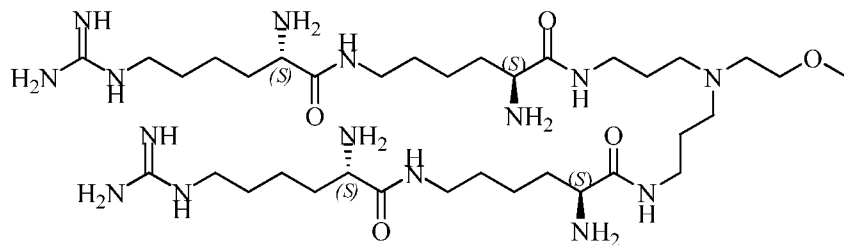
15 В другом предпочтительном варианте реализации R⁵ представляет собой одно из следующего: -Link-(CH₂)_n-NR¹³-CH₂(CHOR⁸)(CHOR⁸)_n-CAP, -Link-(CH₂)_n-(CHOR⁸)_mCH₂-NR¹³-(Z)_g-CAP, -Link-(CH₂)_nNR¹³-(CH₂)_m(CHOR⁸)_nCH₂NR¹³-(Z)_g-CAP, -Link-(CH₂)_m-(Z)_g-(CH₂)_m-CAP, -Link-NH-C(=O)-NH-(CH₂)_m-CAP, -Link-(CH₂)_m-C(=O)NR¹³-(CH₂)_m-CAP, -Link-(CH₂)_n-(Z)_g-(CH₂)_m-(Z)_g-CAP или -Link-Z_g-(CH₂)_m-Het-(CH₂)_m-CAP.

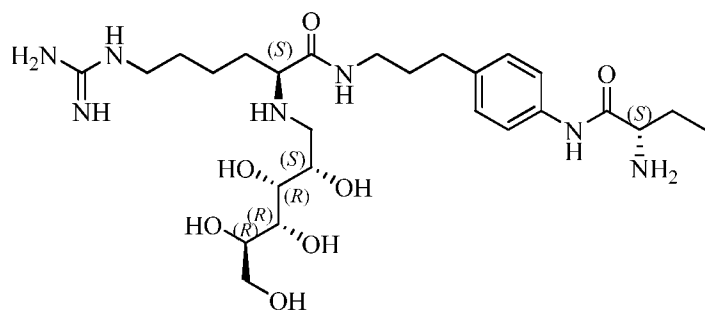
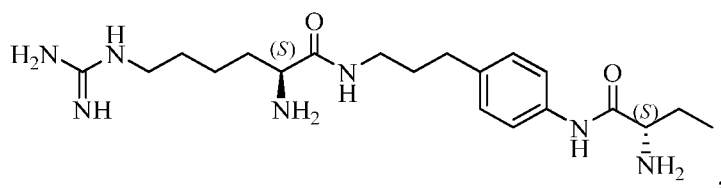
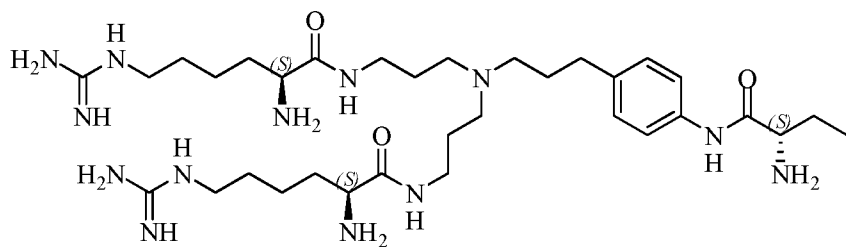
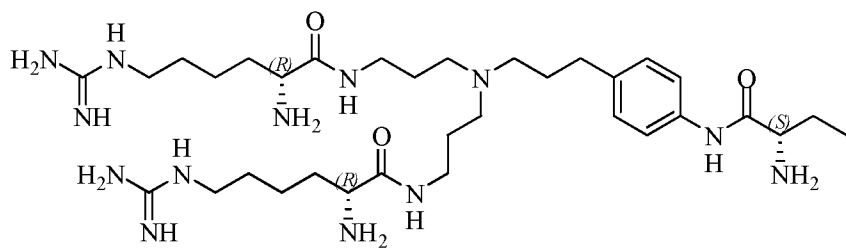
20 В особенно предпочтительном варианте реализации настоящего изобретения R⁵ представляет собой

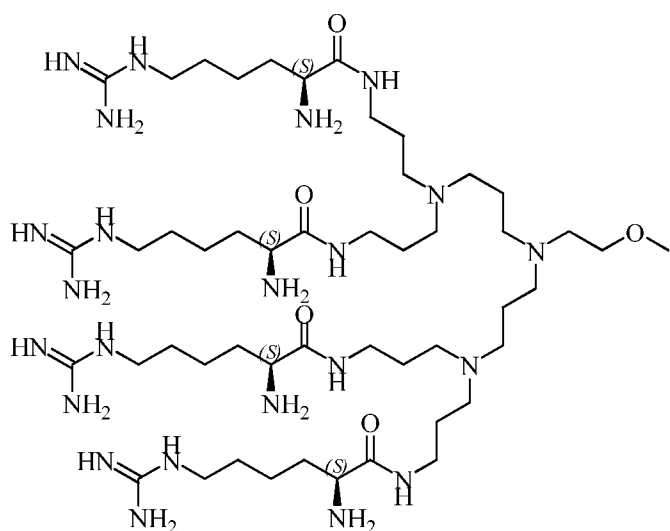




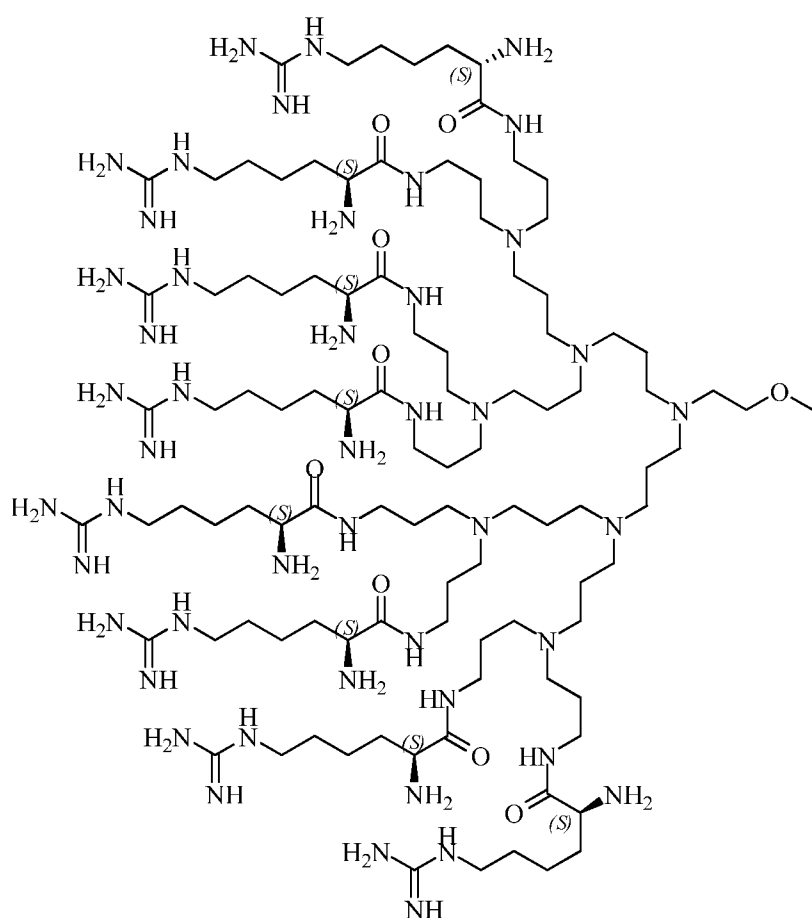
5







или



5 Выбранные заместители в пределах соединений согласно настоящему изобретению присутствуют в рекурсивной степени. В этом контексте «рекурсивный заместитель» означает, что заместитель может означать другой свой вариант. Ввиду рекурсивной природы таких заместителей, теоретически в любом из заданных вариантов реализации настоящего изобретения может присутствовать большое количество соединений. Например, R^9 содержит заместитель R^{13} . R^{13} может содержать заместитель R^{10} , а R^{10} может содержать заместитель R^9 . Специалисту в области

медицинской химии понятно, что общее число таких заместителей разумно ограничено желаемыми свойствами предполагаемого соединения. Такие свойства включают, в качестве примера и не для ограничения, физические свойства, такие как молекулярная масса, растворимость или $\log P$, потребительские свойства, такие как активность в отношении предполагаемой мишени, и практические свойства, такие как простота синтеза.

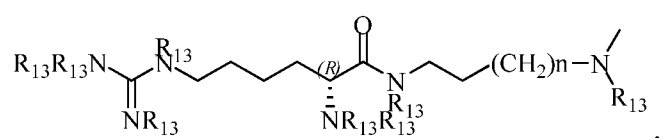
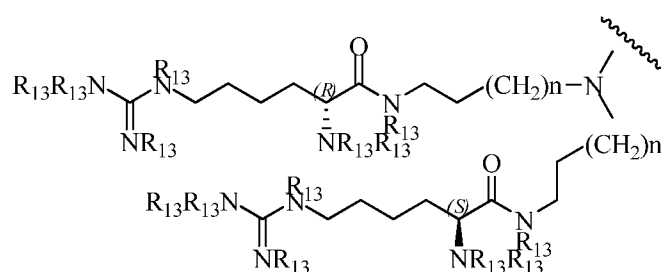
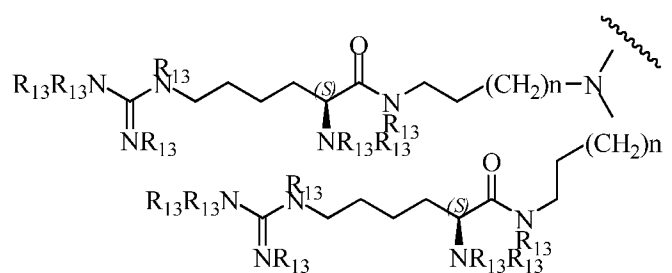
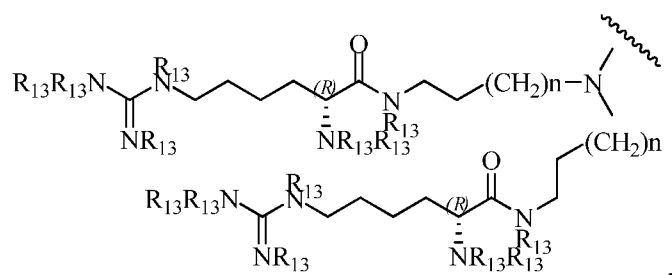
В качестве примера и не в качестве ограничения, в некоторых вариантах реализации настоящего изобретения R^9 , R^{13} и R^{10} представляют собой рекурсивные заместители. Как правило, каждый из них может независимо присутствовать 20, 19, 18, 17, 16, 15, 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 1 или 0 раз в конкретном варианте реализации. В более типичном варианте каждый из указанных заместителей может независимо присутствовать 12 или менее раз в конкретном варианте реализации. В еще более типичном варианте R^9 будет присутствовать от 0 до 8 раз в конкретном варианте реализации, R^{13} будет присутствовать от 0 до 6 раз в конкретном варианте реализации, и R^{10} будет присутствовать от 0 до 6 раз в конкретном варианте реализации. В еще более типичном варианте R^9 будет присутствовать от 0 до 6 раз в конкретном варианте реализации, R^{13} будет присутствовать от 0 до 4 раз в конкретном варианте реализации, и R^{10} будет присутствовать от 0 до 4 раз в конкретном варианте реализации.

Рекурсивные заместители представляют собой преднамеренный аспект изобретения. Разнообразие таких заместителей понятно специалисту в области медицинской химии. В той мере, в какой рекурсивные заместители присутствуют в одном варианте реализации настоящего изобретения, их общее количество будет определено так, как указано выше.

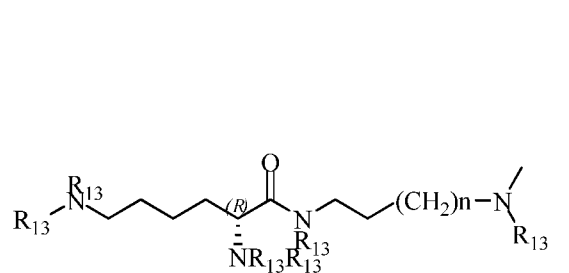
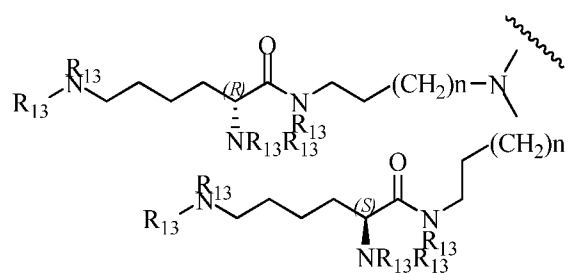
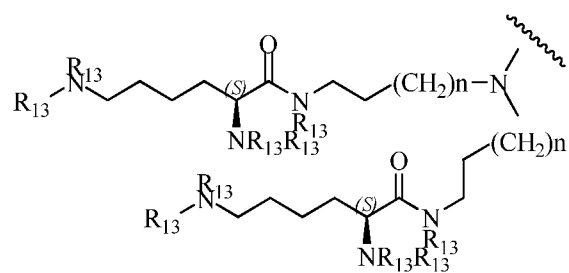
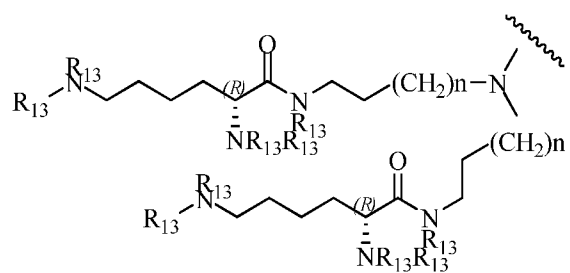
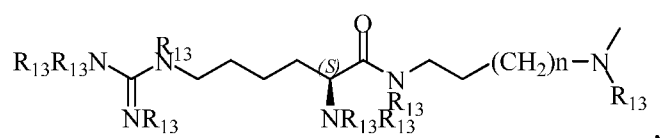
Каждый -Het- независимо представляет собой $-N(R^7)-$, $-N(R^{10})-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$; $-O-$, $-SO_2NH-$, $-NHSO_2-$, $-NR^7CO-$, $-CONR^7-$, $-N(R^{13})-$, $-SO_2NR^{13}-$, $-NR^{13}CO-$ или $-CONR^{13}-$. В предпочтительном варианте реализации настоящего изобретения -Het- представляет собой $-O-$, $-N(R^7)-$ или $-N(R^{10})-$. Наиболее предпочтительно -Het- представляет собой $-O-$.

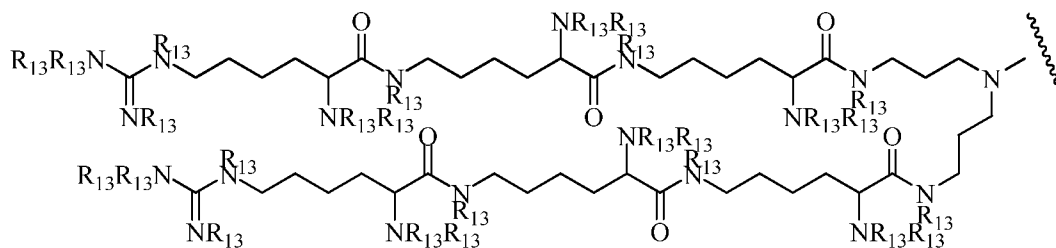
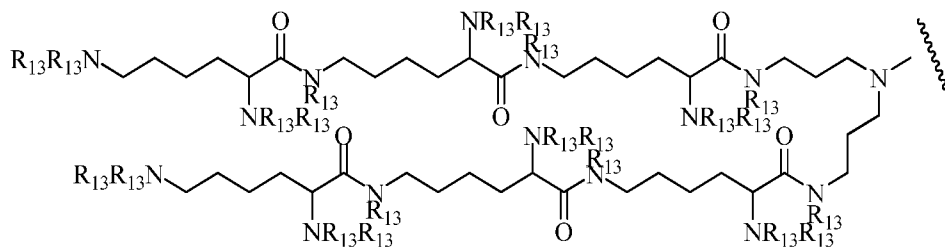
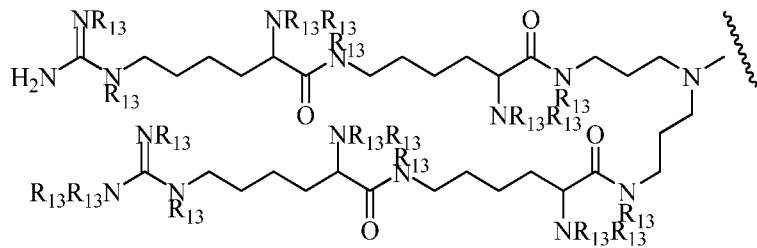
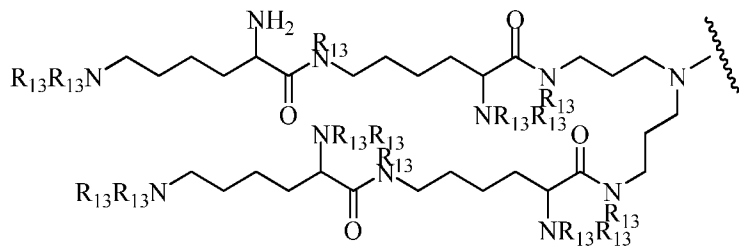
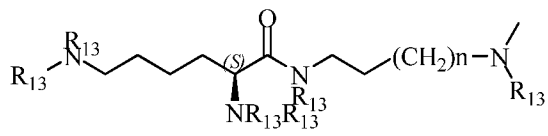
Каждый -Link- независимо представляет собой $-O-$, $-(CH_2)_n-$, $-O(CH_2)_m-$, $-NR^{13}-C(=O)-NR^{13}-$, $-NR^{13}-C(=O)-(CH_2)_m-$, $-C(=O)NR^{13}-(CH_2)_m-$, $-(CH_2)_n-(Z)_g-(CH_2)_n-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-SO_2NR^7-$, $-SO_2NR^{10}-$ или -Het-. В предпочтительном варианте реализации настоящего изобретения -Link- представляет собой $-O-$, $-(CH_2)_n-$, $-NR^{13}-C(=O)-(CH_2)_m-$ или $-C(=O)NR^{13}-(CH_2)_m-$.

Каждый -САР независимо представляет собой

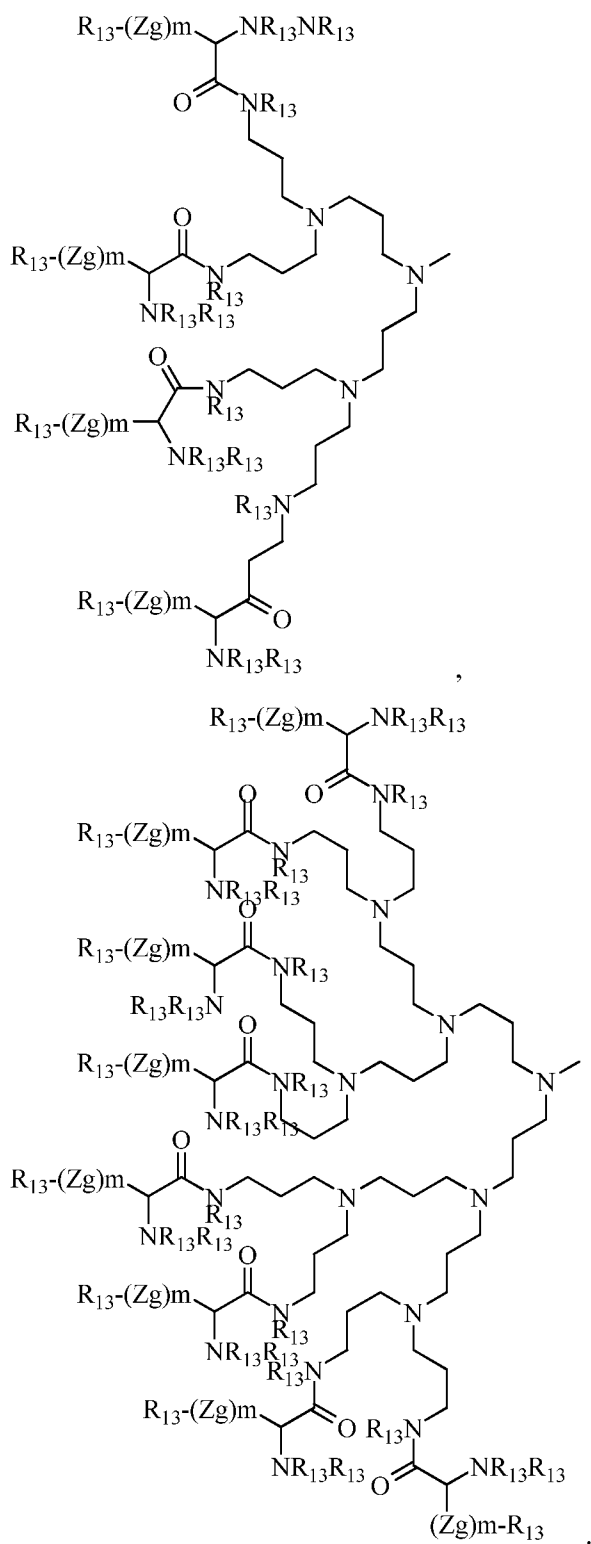


5

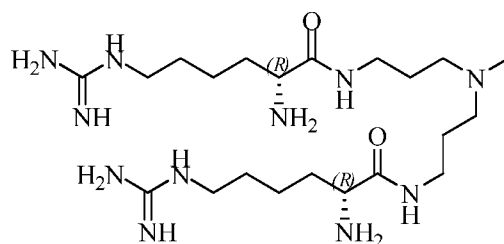




5



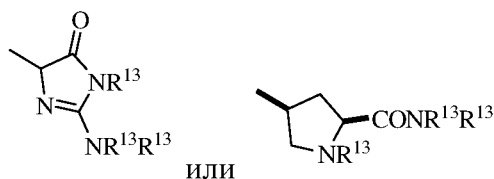
В предпочтительном варианте реализации настоящего изобретения САР 5 представляет собой



Каждый Ar независимо представляет собой фенил, замещенный фенил, причем заместители в замещенном фениле представляют собой 1-3-заместители, независимо выбранные из группы, состоящей из OH, OCH₃, NR¹³R¹³, Cl, F и CH₃, или гетероарил.

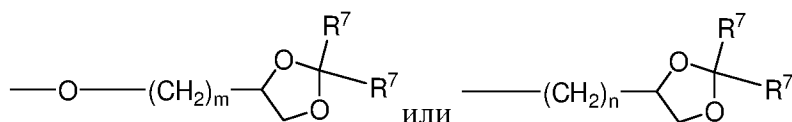
5 Примеры гетероарила включают пиридинильную, пиразинильную, фуранильную, тиенильную, тетразолильную, тиазолидиндионильную, имидазоильную, пирролильную, хинолильную, индолильную, аденильную, пиразолильную, тиазолильную, изоксазолильную, бензимидазолильную, пунильную, изохинолильную, пиридазинильную, пиримидинильную, 1,2,3-триазинильную, 1,2,4-
10 триазинильную, 1,3,5-триазинильную, циннолильную, фталазинильную, хиназолильную, хиноксалильную и птердинильную группы.

Каждый W независимо представляет собой тиазолидиндион, оксазолидиндион, гетероарил-C(=O)N R¹³R¹³, -CN, -O-C(=S)NR¹³ R¹³, -(Z)_gR¹³, -CR¹⁰((Z)_gR¹³)((Z)_gR¹³), -
15 C(=O)OAr, -C(=O)N R¹³Ar, имидазолин, тетразол, тетразоламид, -SO₂NHR¹³, -SO₂NH-
C(R¹³R¹³)-(Z)_g-R¹³, циклический сахар или олигосахарид, циклический аminosахар, олигосахарид,



По меньшей мере один R⁵ находится при A¹ и A² и остальные заместители
20 представляют собой R⁶. Каждый R⁶ независимо представляет собой R⁵, -R⁷, -OR¹¹, -
N(R⁷)₂, -(CH₂)_m-OR⁸, -O-(CH₂)_m-OR⁸, -(CH₂)_n-NR⁷R¹⁰, -O-(CH₂)_m-NR⁷R¹⁰, -
(CH₂)_n(CHOR⁸)(CHOR⁸)_n-CH₂OR⁸, -O-(CH₂)_m(CHOR⁸)(CHOR⁸)_n-CH₂OR⁸, -(CH₂CH₂O)_m-
R⁸, -O-(CH₂CH₂O)_m-R⁸, -(CH₂CH₂O)_m-CH₂CH₂NR⁷R¹⁰, -O-(CH₂CH₂O)_m-CH₂CH₂NR⁷R¹⁰, -
(CH₂)_n-C(=O)NR⁷R¹⁰, -O-(CH₂)_m-C(=O)NR⁷R¹⁰, -(CH₂)_n-(Z)_g-R⁷, -O-(CH₂)_m-(Z)_g-R⁷, -
25 (CH₂)_n-NR¹⁰-CH₂(CHOR⁸)(CHOR⁸)_n-CH₂OR⁸, -O-(CH₂)_m-NR¹⁰-CH₂(CHOR⁸)(CHOR⁸)_n-

CH_2OR^8 , $-(\text{CH}_2)_n-\text{CO}_2\text{R}^7$, $-\text{O}-(\text{CH}_2)_m-\text{CO}_2\text{R}^7$, $-\text{OSO}_3\text{H}$, $-\text{O}$ -глюкуронид, $-\text{O}$ -глюкозу,



Если два R^6 представляют собой $-\text{OR}^{11}$ и расположены рядом друг с другом в ароматическом карбоцикле или ароматическом гетероцикле, два OR^{11} могут образовывать метилendioксигруппу; то есть группу формулы $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}-$.

Кроме того, одна или более групп R^6 могут представлять собой одну из групп R^5 , которая подпадает под общее определение R^6 , приведенное выше.

R^6 может представлять собой водород. Поэтому при условии, что ароматический карбоцикл или ароматический гетероцикл замещены R^5 , остальные R^6 могут представлять собой водород. Предпочтительно не более 3 групп R^6 отличны от водорода. Более предпочтительно, при условии, что ароматический карбоцикл или ароматический гетероцикл замещен R^5 , R^6 представляет собой H .

Каждый g независимо представляет собой целое число от 1 до 6. Поэтому каждый g может составлять 1, 2, 3, 4, 5 или 6.

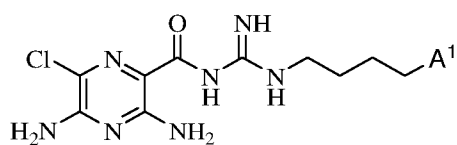
Каждый m представляет собой целое число от 1 до 7. Поэтому каждый m может составлять 1, 2, 3, 4, 5, 6 или 7.

Каждый n представляет собой целое число от 0 до 7. Поэтому каждый n может составлять 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6 или 7.

Каждый Z независимо представляет собой $-(\text{CHOH})-$, $-\text{C}(=\text{O})-$, $-(\text{CHNR}^7\text{R}^{10})-$, $-(\text{C}=\text{NR}^{10})-$, $-\text{NR}^{10}-$, $-(\text{CH}_2)_n-$, $-(\text{CHNR}^{13}\text{R}^{13})-$, $-(\text{C}=\text{NR}^{13})-$ или $-\text{NR}^{13}-$. Как указано путем обозначения $(Z)_g$ для некоторых вариантов реализации, Z может присутствовать один, два, три, четыре, пять или шесть раз и в каждом случае Z независимо представляет собой $-(\text{CHOH})-$, $-\text{C}(=\text{O})-$, $-(\text{CHNR}^7\text{R}^{10})-$, $-(\text{C}=\text{NR}^{10})-$, $-\text{NR}^{10}-$, $-(\text{CH}_2)_n-$, $-(\text{CHNR}^{13}\text{R}^{13})-$, $-(\text{C}=\text{NR}^{13})-$ или $-\text{NR}^{13}-$. Поэтому в качестве примера и не в качестве ограничения, $(Z)_g$ может представлять собой $-(\text{CHOH})-(\text{CHNR}^7\text{R}^{10})-$, $-(\text{CHOH})-(\text{CHNR}^7\text{R}^{10})-\text{C}(=\text{O})-$, $-(\text{CHOH})-(\text{CHNR}^7\text{R}^{10})-\text{C}(=\text{O})-(\text{CH}_2)_n-$, $-(\text{CHOH})-(\text{CHNR}^7\text{R}^{10})-\text{C}(=\text{O})-(\text{CH}_2)_n-(\text{CHNR}^{13}\text{R}^{13})-$, $-(\text{CHOH})-(\text{CHNR}^7\text{R}^{10})-\text{C}(=\text{O})-(\text{CH}_2)_n-(\text{CHNR}^{13}\text{R}^{13})-\text{C}(=\text{O})-$ и т. п.

В любой из переменной, содержащей группы $-\text{CHOR}^8-$ или $-\text{CH}_2\text{OR}^8$, когда любая из групп $-\text{CHOR}^8-$ или $-\text{CH}_2\text{OR}^8$ находятся в положениях 1,2- или 1,3- по отношению друг к другу, группы R^8 могут, необязательно, совместно образовывать циклический моно- или дизамещенный 1,3-диоксан или 1,3-диоксолан.

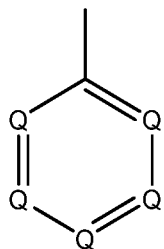
Более конкретные примеры подходящих соединений, представленных формулой (I), представлены приведенной ниже формулой II, где A¹ имеет значения, определенные выше:



формула II

5 В предпочтительном аспекте формулы II A¹ выбран из фенила, инденила, нафталинила, 1,2-дигидронафталинила, 1,2,3,4-тетрагидронафталинила, антраценила, флуоренила, фенантренила, азуленила, циклогепта-1, 3, 5-триенила или 5H-дибензо[a,d]циклогептенила.

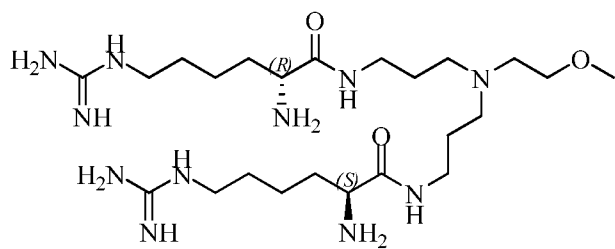
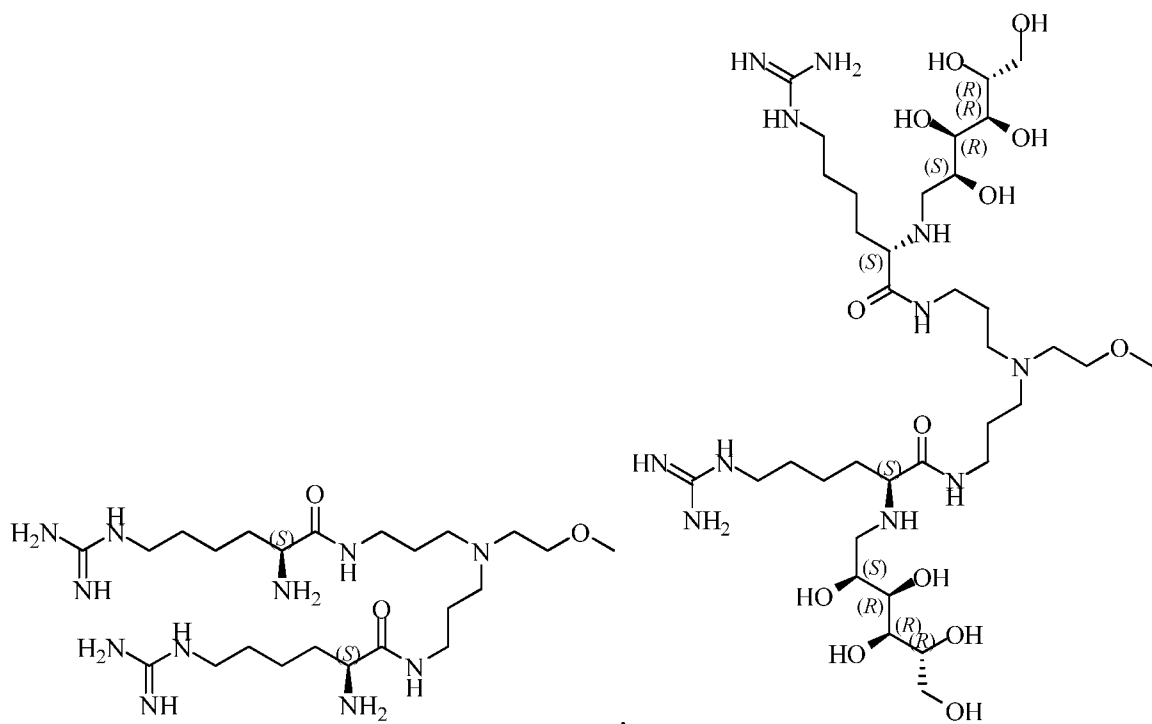
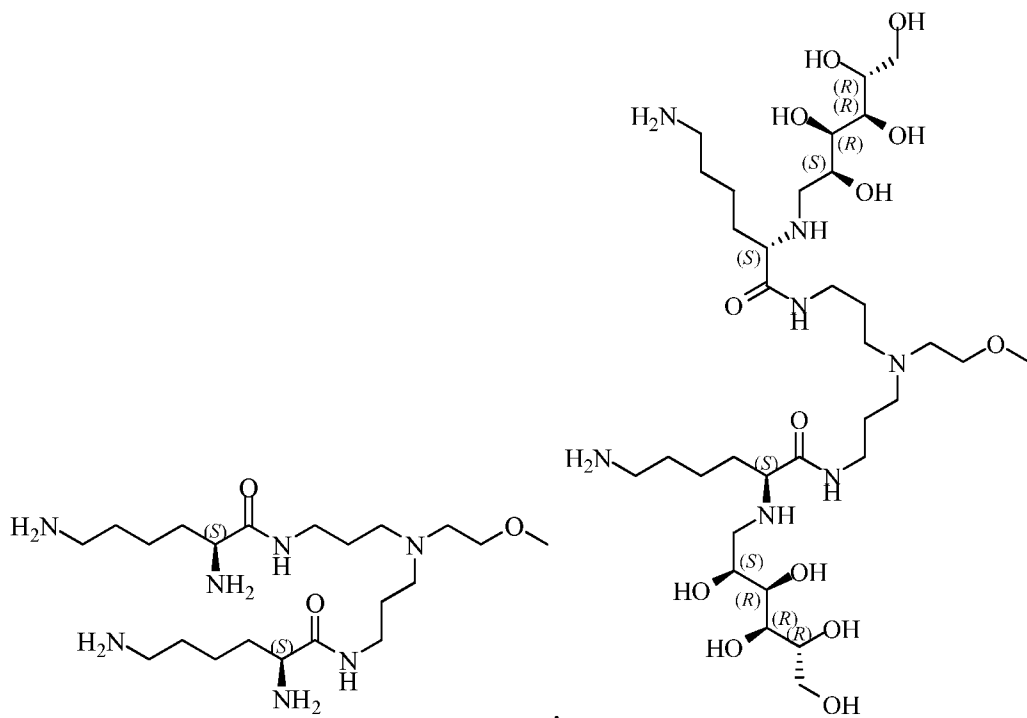
В другом предпочтительном аспекте формулы II A¹ представляет собой

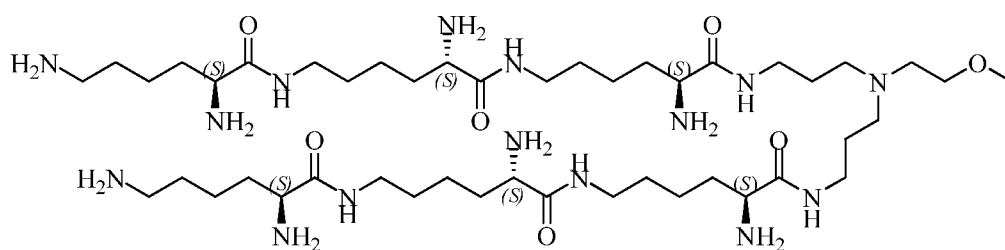
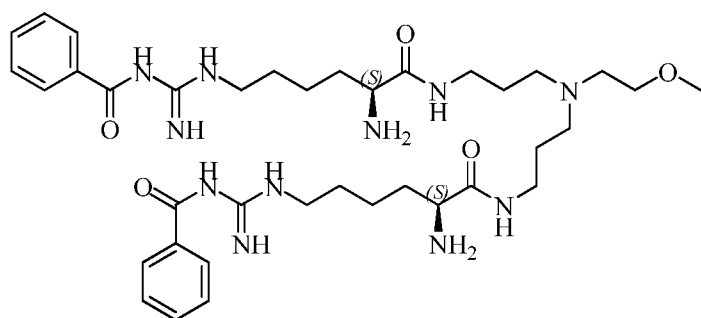
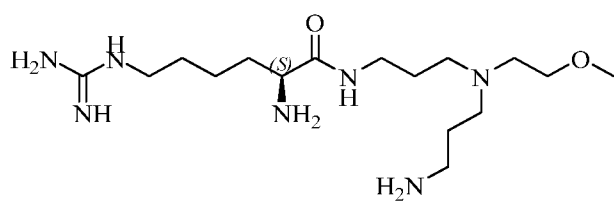
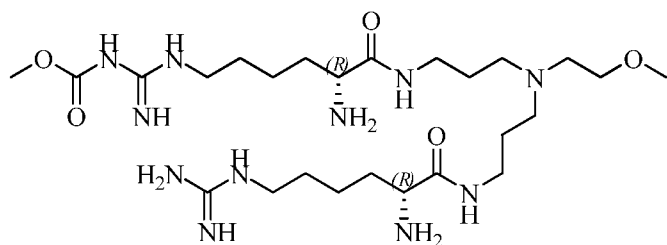
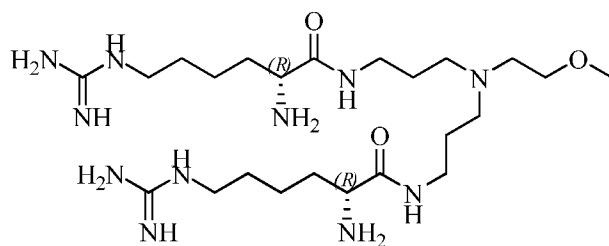


10

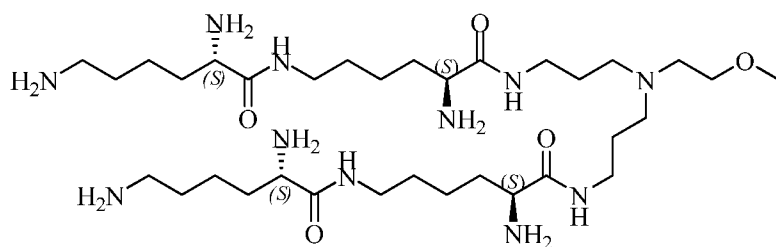
где каждый Q независимо представляет собой C-H, C-R⁵ или C-R⁶, при условии, что по меньшей мере один Q представляет собой C-R⁵. Предпочтительно 4 Q представляют собой C-H. Предпочтительно каждый R⁶ представляет собой H. Предпочтительно R⁵ представляет собой -Link-(CH₂)_m-CAP, -Link-
 15 (CH₂)_n(CHOR⁸)(CHOR⁸)_n-CAP, -Link-(CH₂CH₂O)_m-CH₂-CAP, -Link-(CH₂CH₂O)_m-CH₂CH₂-CAP, -Link-(CH₂)_m-(Z)_g-CAP, -Link-(CH₂)_n(Z)_g-(CH₂)_m-CAP, -Link-(CH₂)_n-NR¹³-CH₂(CHOR⁸)(CHOR⁸)_n-CAP, -Link-(CH₂)_n-(CHOR⁸)_mCH₂-NR¹³-(Z)_g-CAP, -Link-(CH₂)_nNR¹³-(CH₂)_m(CHOR⁸)_nCH₂NR¹³-(Z)_g-CAP, -Link-(CH₂)_m-(Z)_g-(CH₂)_m-CAP, -Link-NH-C(=O)-NH-(CH₂)_m-CAP, -Link-(CH₂)_m-C(=O)NR¹³-(CH₂)_m-CAP, -Link-(CH₂)_n-(Z)_g-
 20 (CH₂)_m-(Z)_g-CAP или -Link-Z_g-(CH₂)_m-Het-(CH₂)_m-CAP;

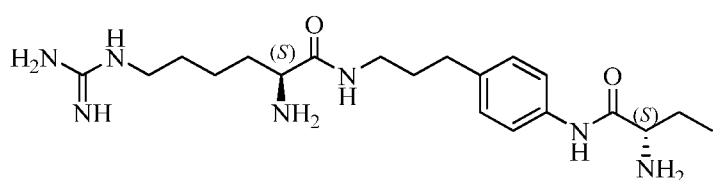
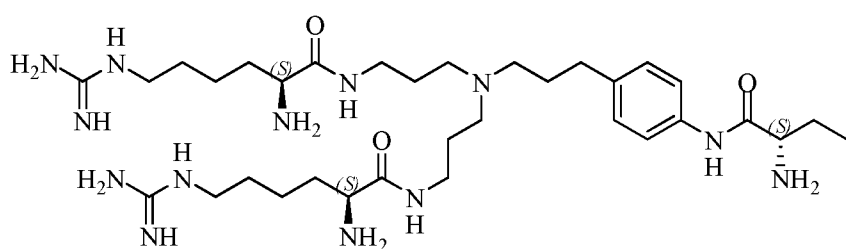
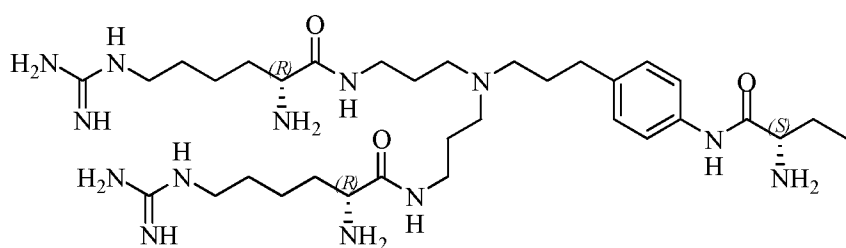
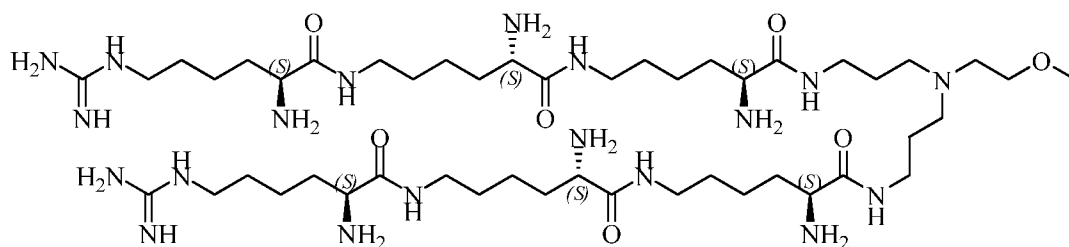
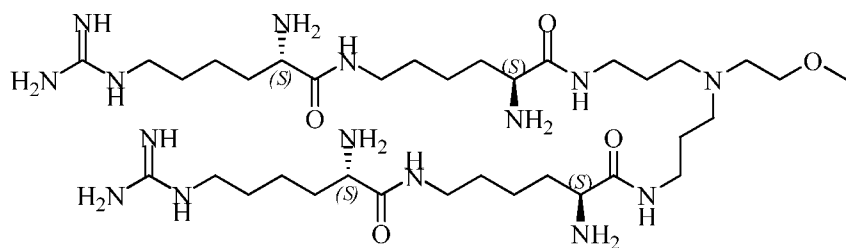
наиболее предпочтительно R⁵ представляет собой



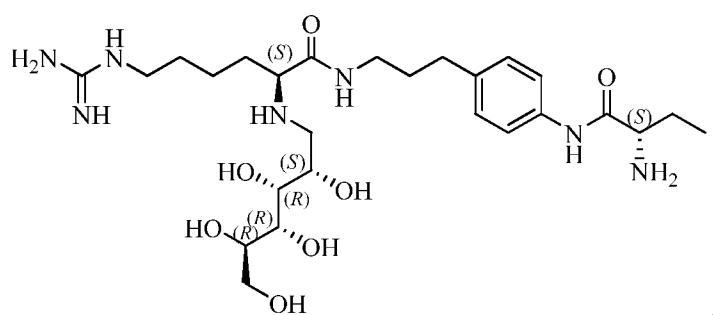


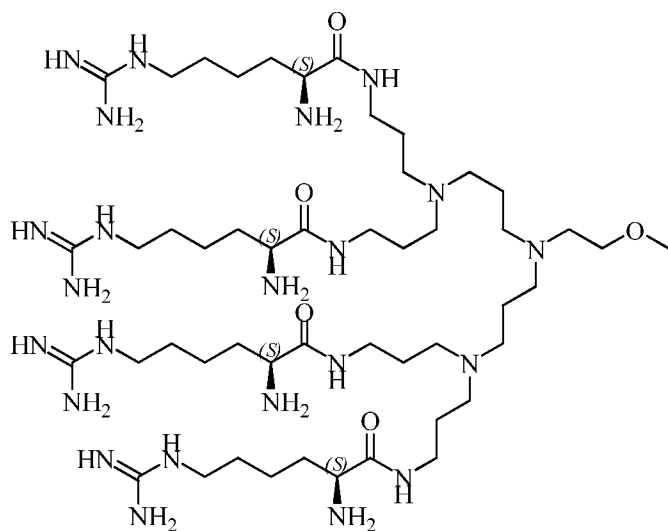
5



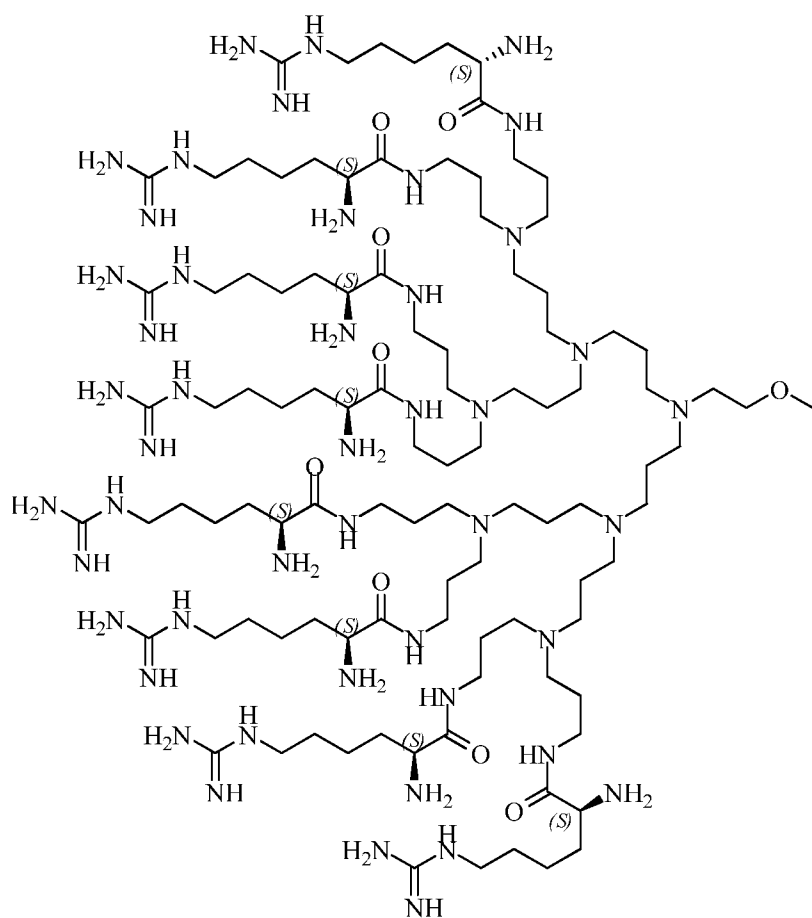


5



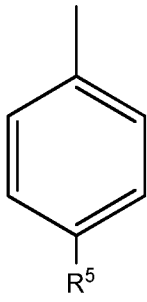


или



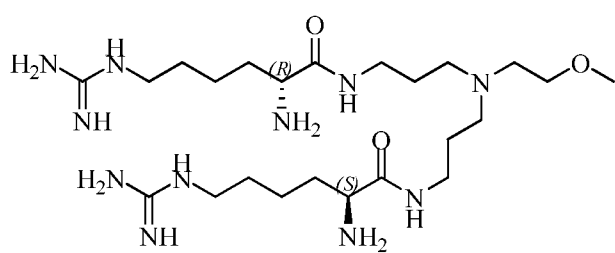
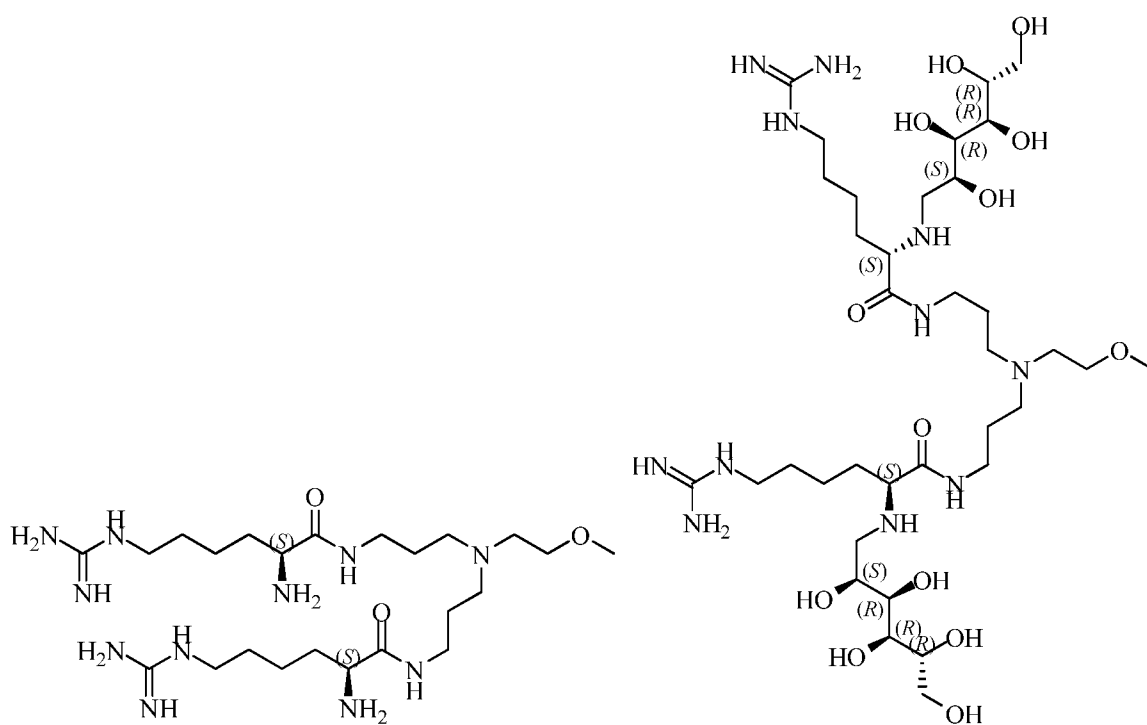
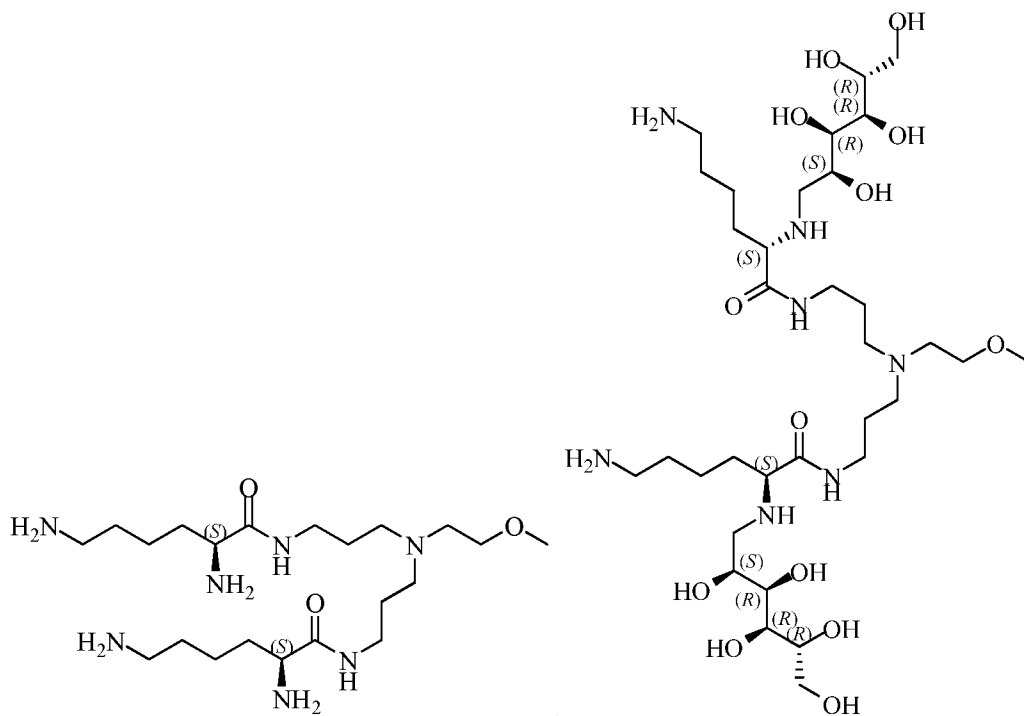
и четыре Q представляют собой C-H.

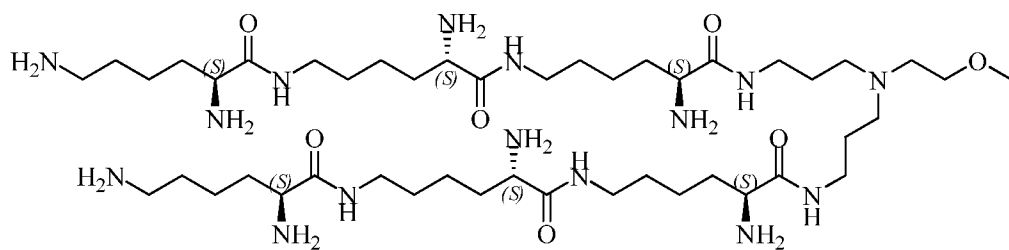
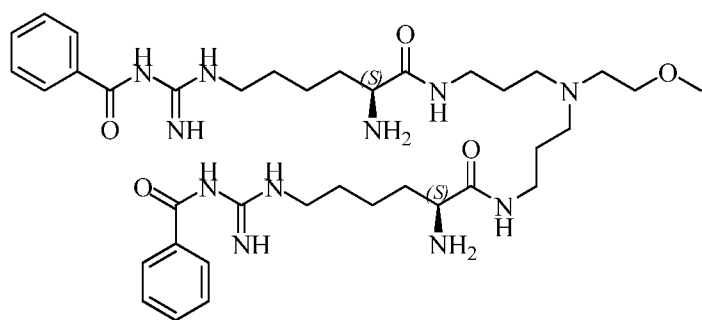
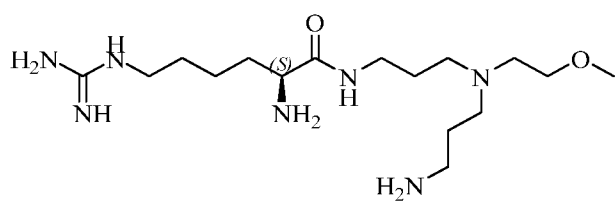
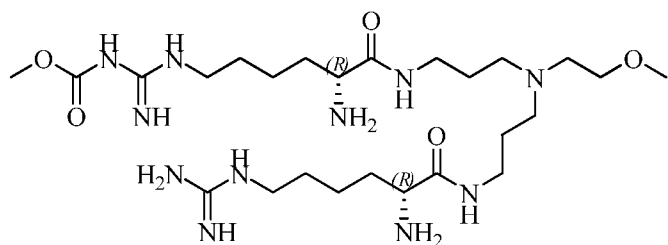
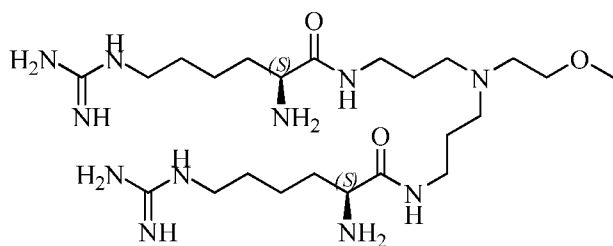
В другом предпочтительном аспекте формулы II A¹ представляет собой



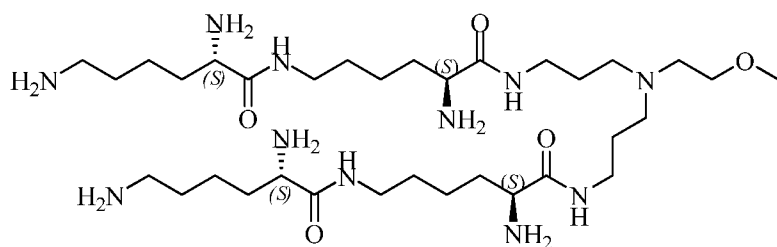
5 . Предпочтительно R^5 представляет собой -Link-(CH₂)_m-CAP, -Link-(CH₂)_n(CHOR⁸)(CHOR⁸)_n-CAP, -Link-(CH₂CH₂O)_m-CH₂-CAP, -Link-(CH₂CH₂O)_m-CH₂CH₂-CAP, -Link-(CH₂)_m-(Z)_g-CAP, -Link-(CH₂)_n(Z)_g-(CH₂)_m-CAP, -Link-(CH₂)_n-NR¹³-CH₂(CHOR⁸)(CHOR⁸)_n-CAP, -Link-(CH₂)_n-(CHOR⁸)_mCH₂-NR¹³-(Z)_g-CAP, -Link-(CH₂)_nNR¹³-(CH₂)_m(CHOR⁸)_nCH₂NR¹³-(Z)_g-CAP, -Link-(CH₂)_m-(Z)_g-(CH₂)_m-CAP, -Link-NH-C(=O)-NH-(CH₂)_m-CAP, -Link-(CH₂)_m-C(=O)NR¹³-(CH₂)_m-CAP, -Link-(CH₂)_n-(Z)_g-(CH₂)_m-(Z)_g-CAP или -Link-Z_g-(CH₂)_m-Het-(CH₂)_m-CAP.

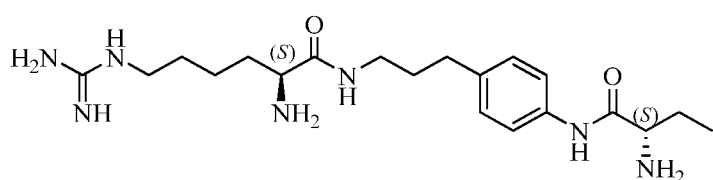
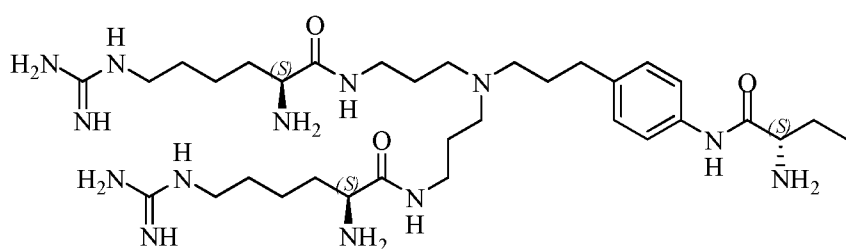
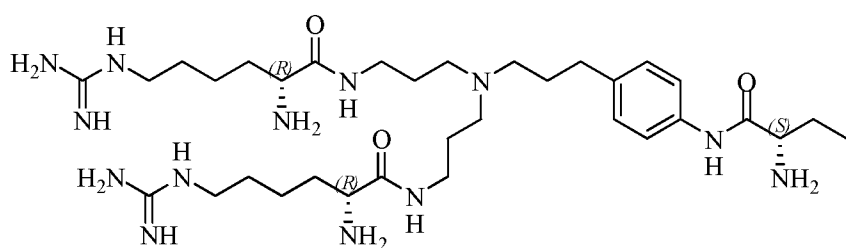
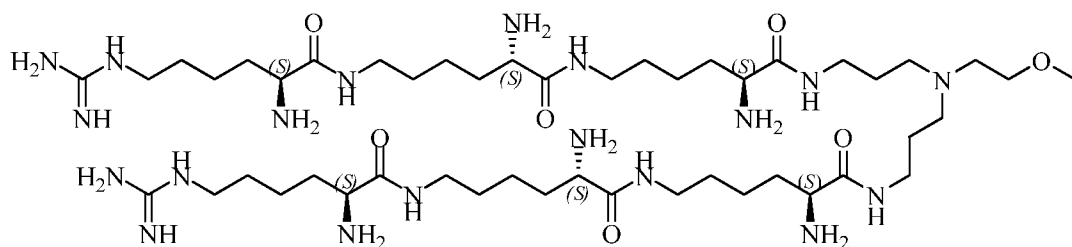
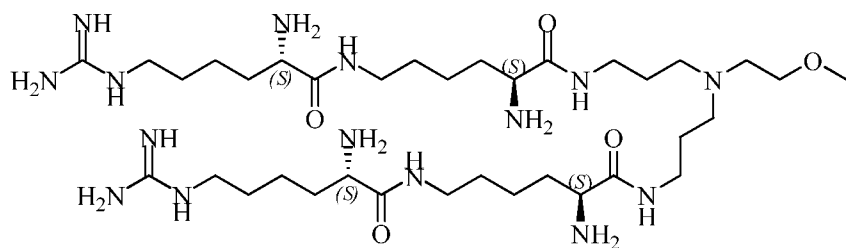
Наиболее предпочтительно R^5 представляет собой



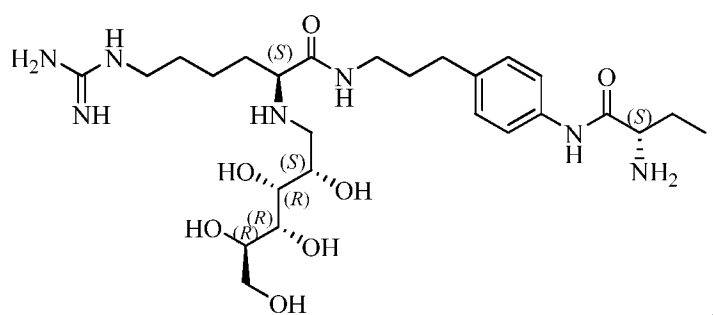


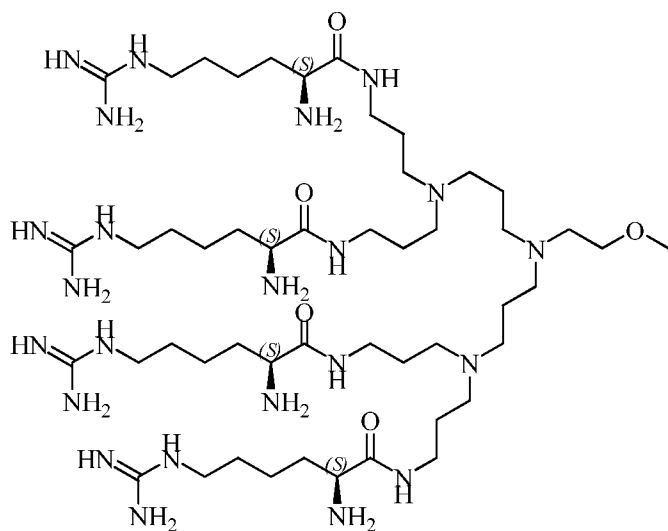
5



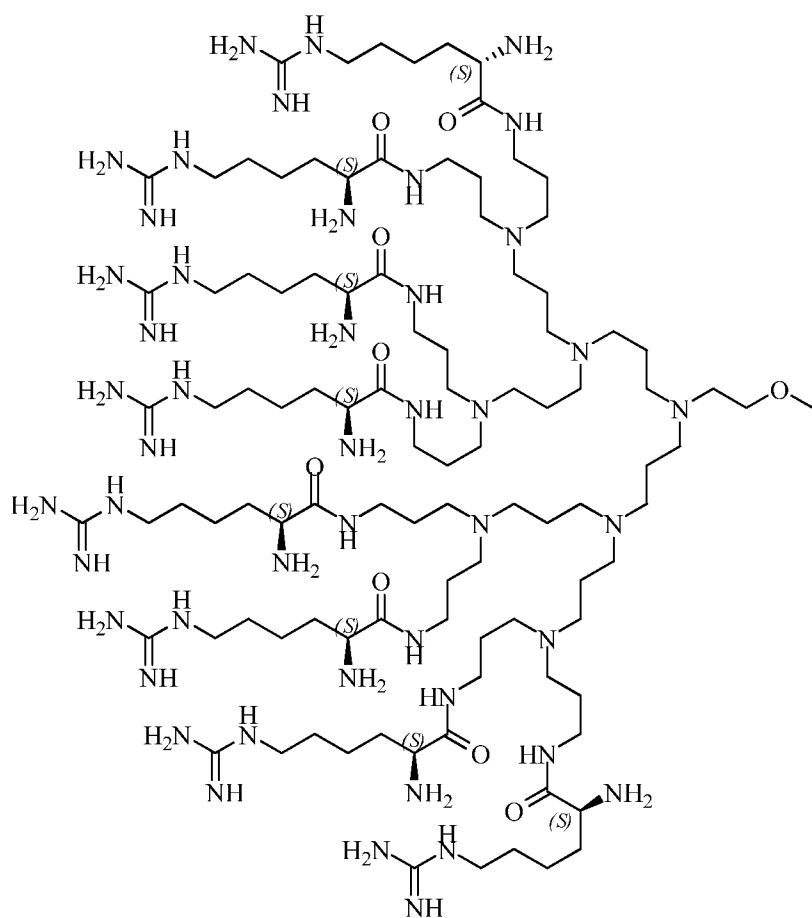


5

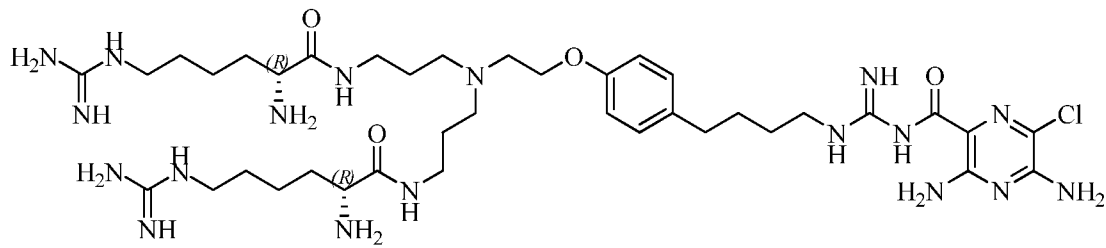
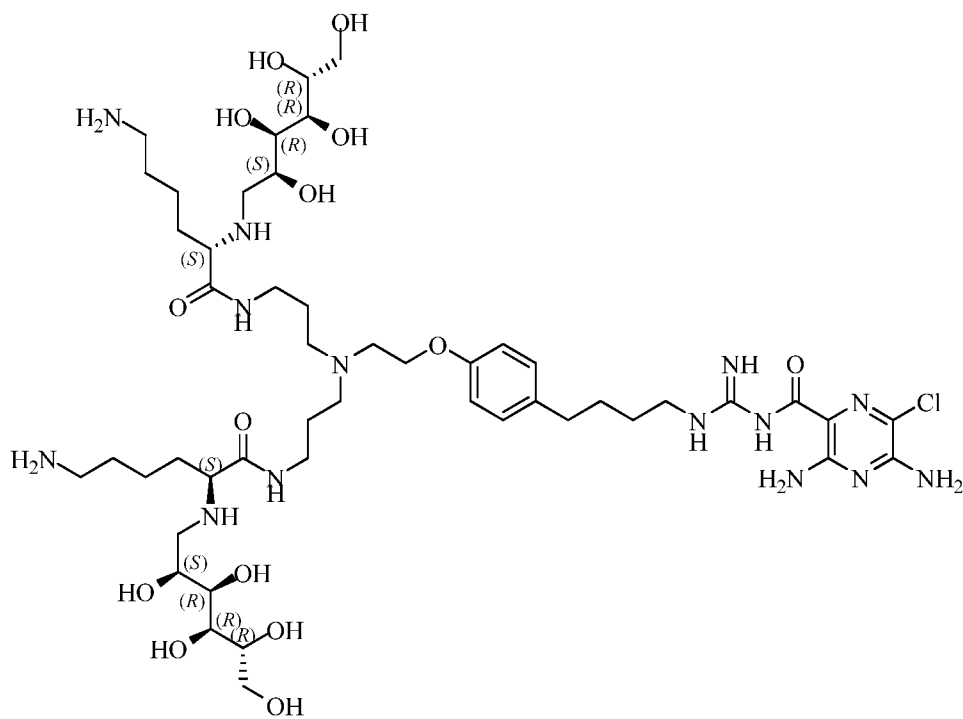
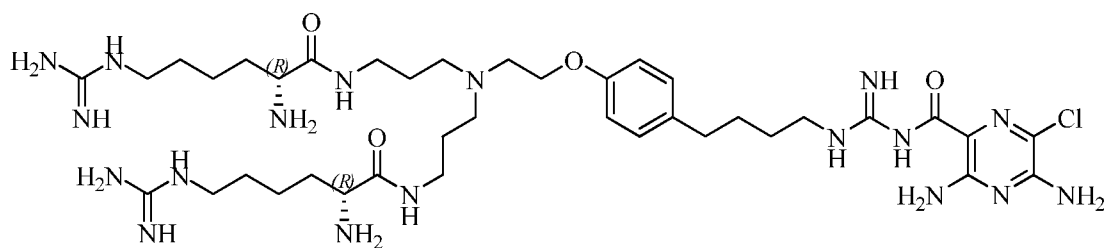
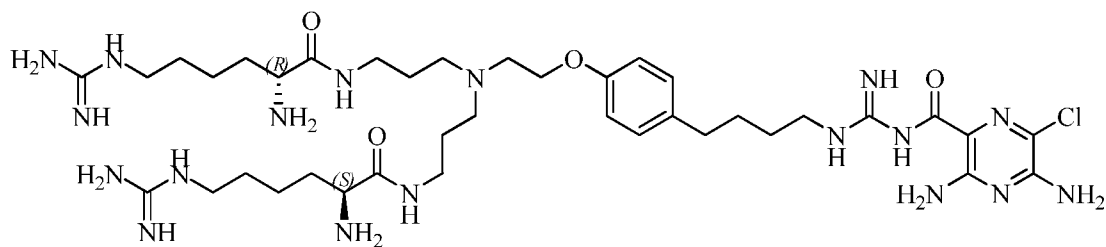
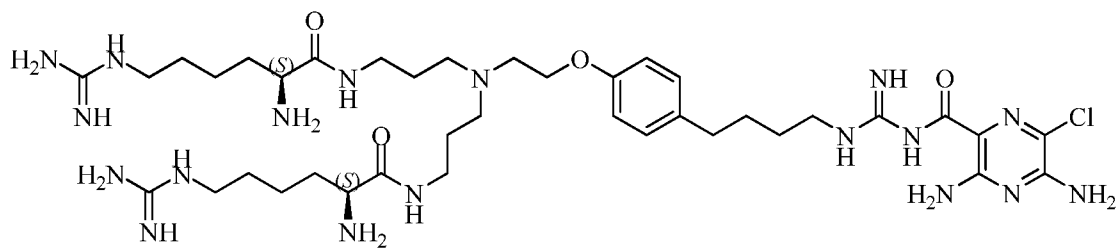




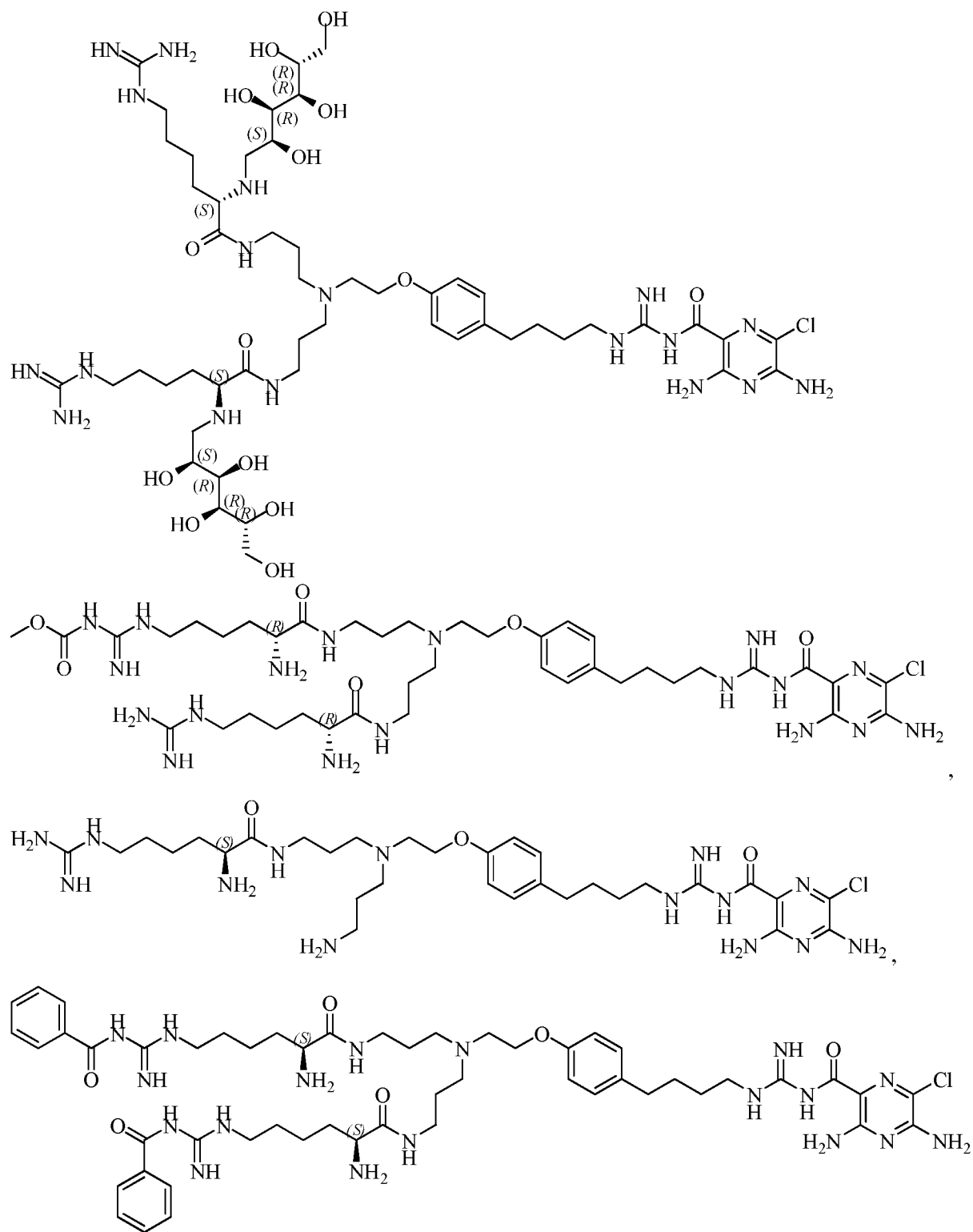
или



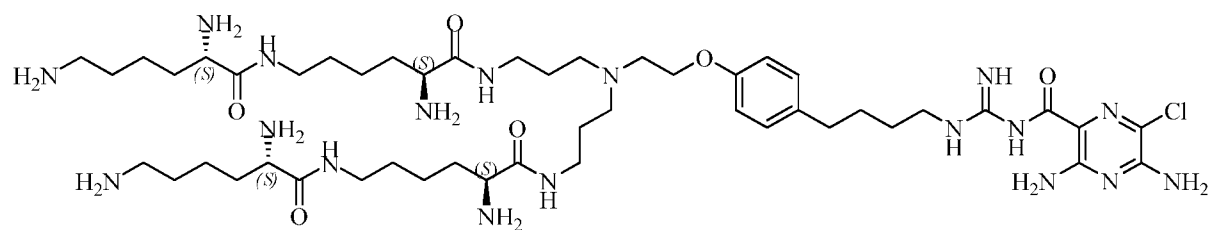
В особенно предпочтительном варианте реализации настоящего изобретения соединения формулы I, формулы II или формулы III представляют собой:



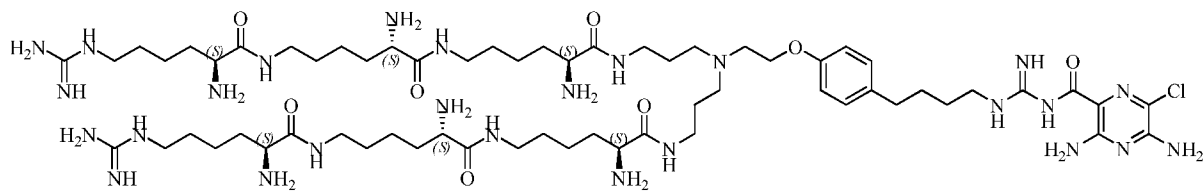
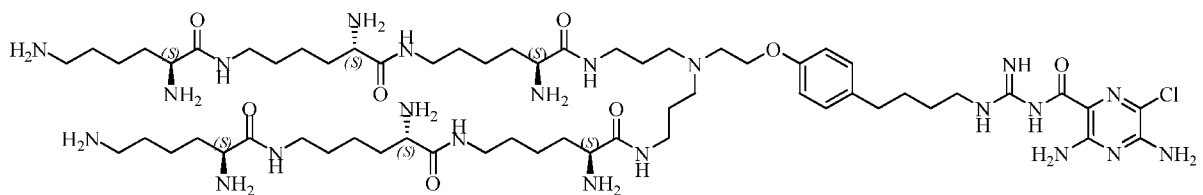
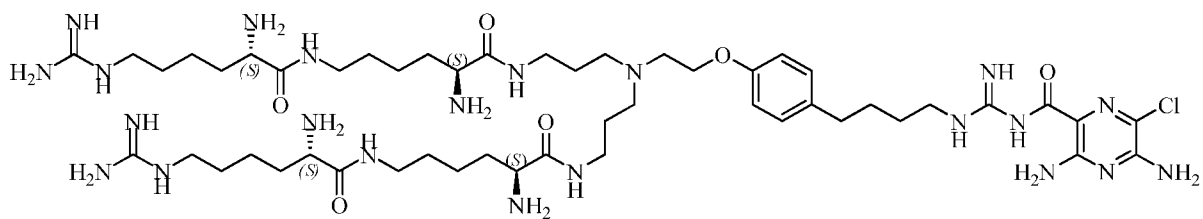
5

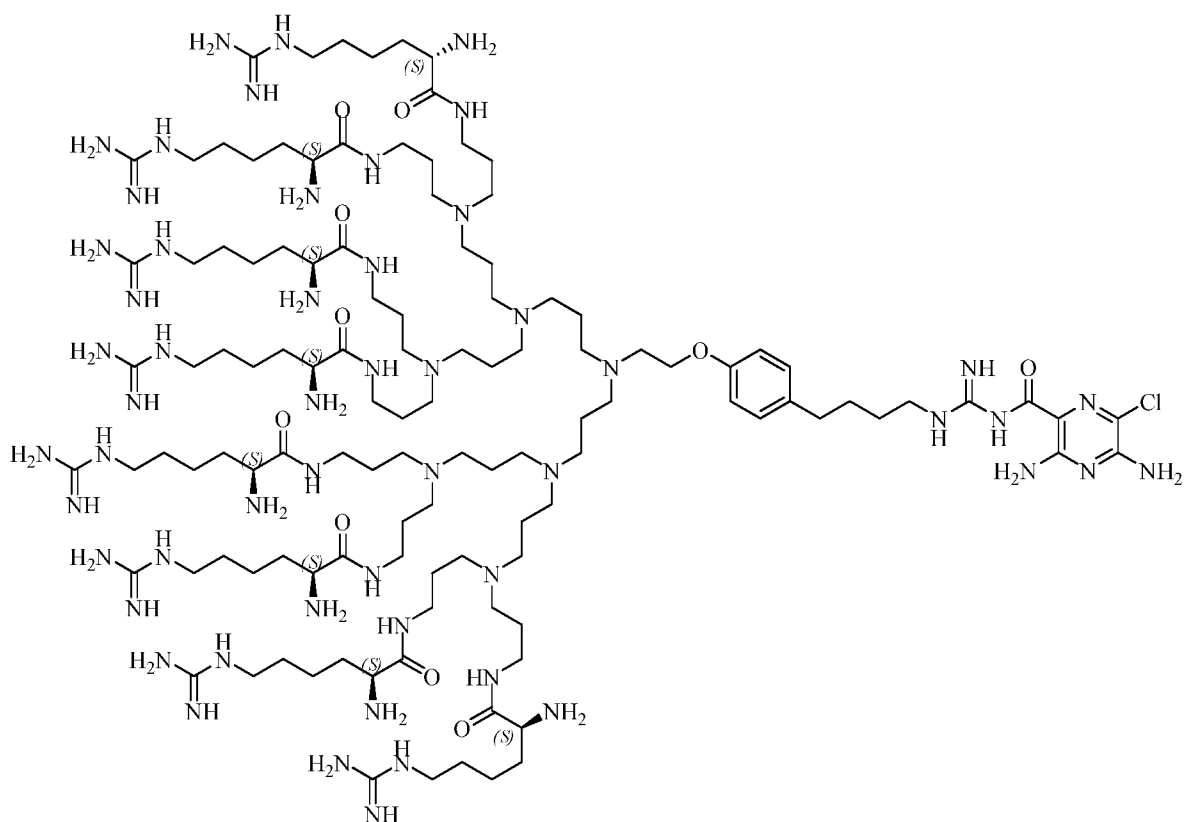
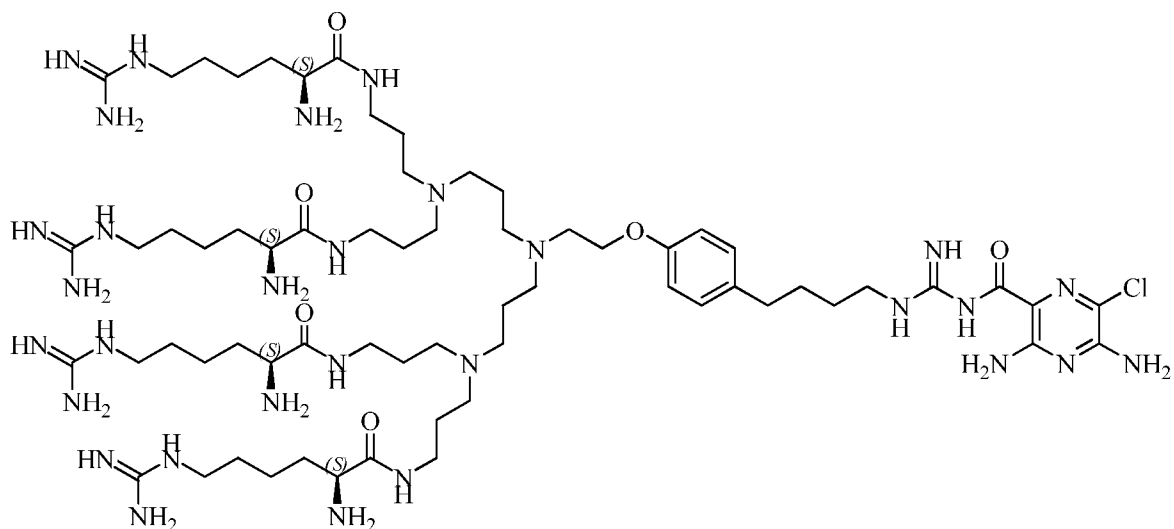


5 ,



,





Соединения, описанные в настоящем документе, могут быть получены и
 5 применены в виде свободного основания. В альтернативном варианте указанные
 соединения могут быть получены и применены в виде фармацевтически приемлемой
 соли. Фармацевтически приемлемые соли представляют собой соли, в которых
 сохранена или усилена необходимая биологическая активность исходного соединения,
 и которые не вызывают нежелательных токсических эффектов. Примеры таких солей
 10 представляют собой (а) кислотно-аддитивные соли, образованные с неорганическими

кислотами, например, хлористоводородной кислотой, бромистоводородной кислотой, серной кислотой, фосфорной кислотой, азотной кислотой и т.п.; (b) соли, образованные с органическими кислотами, такими как, например, уксусная кислота, щавелевая кислота, винная кислота, янтарная кислота, малеиновая кислота, фумаровая кислота, глюконовая кислота, лимонная кислота, яблочная кислота, аскорбиновая кислота, бензойная кислота, дубильная кислота, пальмитиновая кислота, альгиновая кислота, полиглутаминовая кислота, нафталинсульфоновая кислота, метансульфоновая кислота, *n*-толуолсульфоновая кислота, нафталиндисульфоновая кислота, полигалактуриновая кислота, малоновая кислота, сульфосалициловая кислота, гликолевая кислота, 2-гидрокси-3-нафтоат, памоат, салициловая кислота, стеариновая кислота, фталевая кислота, миндальная кислота, молочная кислота и т. п.; и (c) соли, образованные из элементарных анионов, например, хлора, брома и йода.

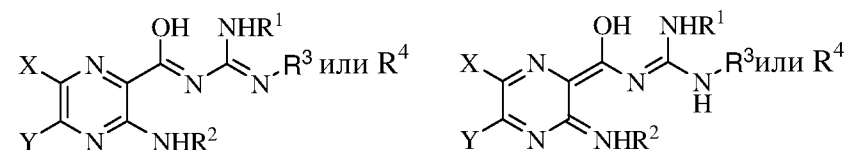
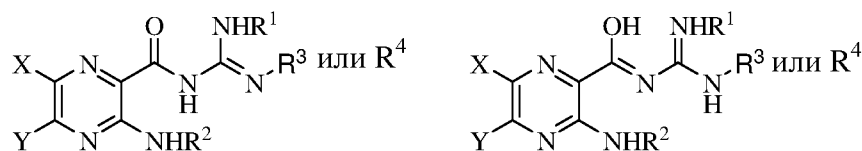
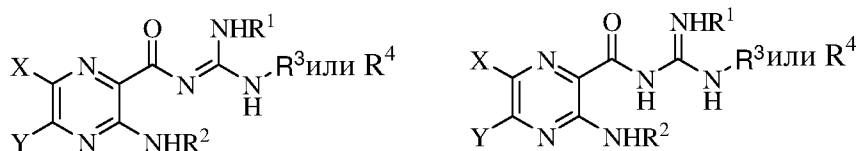
Следует отметить, что все энантимеры, диастереомеры и рацемические смеси, таутомеры, полиморфы, псевдополиморфы и фармацевтически приемлемые соли соединений, входящие в объем формулы (I), формулы II или формулы III, охвачены настоящим изобретением. Все смеси таких энантимеров и диастереомеров входят в объем настоящего изобретения.

Соединение формул I-III и его фармацевтически приемлемые соли могут существовать в виде различных полиморфов или псевдополиморфов. В настоящем документе кристаллический полиморфизм означает способность кристаллического соединения существовать в виде различных кристаллических структур. Кристаллический полиморфизм может быть результатом различий в кристаллической упаковке («упаковочный» полиморфизм) или различий в упаковке различных конформеров одной и той же молекулы (конформационный полиморфизм). В настоящем документе кристаллический псевдополиморфизм означает способность гидрата или сольвата соединения существовать в виде различных кристаллических структур. Псевдополиморфы согласно настоящему изобретению могут существовать благодаря различиям в кристаллической упаковке («упаковочный» псевдополиморфизм) или благодаря различиям в упаковке различных конформеров одной и той же молекулы (конформационный псевдополиморфизм). Настоящее изобретение включает все полиморфы и псевдополиморфы соединений формул I-III и их фармацевтически приемлемые соли.

Соединение формул I-III и его фармацевтически приемлемые соли могут также существовать в виде аморфного твердого вещества. В настоящем документе аморфное

твердое вещество представляет собой твердое вещество, в котором отсутствует дальний порядок расположения атомов в твердом теле. Это определение применимо также в том случае, когда размер кристалла составляет два нанометра или менее. Для получения аморфных форм согласно настоящему изобретению могут быть использованы добавки, в том числе растворители. Настоящее изобретение включает все аморфные формы соединений формул I-III и их фармацевтически приемлемые соли.

Соединения формулы I-III могут существовать в различных таутомерных формах. Специалисту в данной области будет понятно, что амидины, амиды, гуанидины, мочевины, тиомочевины, гетероциклы и т.п. могут существовать в таутомерных формах. В качестве примера и не в качестве ограничения, соединения формулы I-III могут существовать в различных таутомерных формах, как показано ниже:



15

Все возможные таутомерные формы амидинов, амидов, гуанидинов, мочевины, тиомочевины, гетероциклов и т. п. во всех вариантах реализации формул I-III входят в объем настоящего изобретения.

Термин «энантимеры» относится к двум стереоизомерам соединения, которые являются несовмещаемыми зеркальными отражениями друг друга.

Сtereoхимические определения и условные термины, используемые в настоящем документе, как правило, соответствуют S. P. Parker, Ed., *McGraw-Hill*

Dictionary of Chemical Terms (1984) McGraw-Hill Book Company, New York; and Eliel, E. and Wilen, S., *Stereochemistry of Organic Compounds* (1994) John Wiley & Sons, Inc., New York. Многие органические соединения существуют в оптически активных формах, то есть они обладают способностью вращать плоскость плоскополяризованного света.

5 При описании оптически активного соединения используют префиксы D и L или R и S для обозначения абсолютной конфигурации молекулы относительно ее хирального центра(ов). Префиксы d и l, D и L или (+) и (-) используются для обозначения знака вращения плоскости поляризованного света соединением, где S (-) или l означает, что соединение является левовращающим, в то время как соединение с префиксом R, (+) или d является правовращающим. Для заданной химической структуры эти стереоизомеры идентичны, за исключением того, что они являются зеркальными отражениями друг друга. Конкретный стереоизомер может также называться энантиомером, и смесь таких изомеров часто называют энантиомерной смесью. Смесь энантиомеров 50:50 называют рацемической смесью или рацематом, и она может
10 иметь место в том случае, когда химическая реакция или процесс не были стереоселективными. Термины «рацемическая смесь» и «рацемат» относятся к эквимольной смеси двух энантиомерных соединений, лишенной оптической активности.

Отдельный стереоизомер, например энантиомер, по существу свободный от
20 своего стереоизомера, может быть получен путем разделения рацемической смеси с помощью такого способа, как образование диастереомеров с использованием оптически активных разделяющих агентов ("Stereochemistry of Carbon Compounds," (1962) by E. L. Eliel, McGraw Hill; Lochmuller, C. H., (1975) *J. Chromatogr.*, 113:(3) 283-302). Рацемические смеси хиральных соединений согласно настоящему изобретению
25 могут быть разделены и выделены любым подходящим способом, включая: (1) получение ионных, диастереомерных солей с хиральными соединениями и разделение путем фракционной кристаллизации или другими способами, (2) получение диастереомерных соединений с хиральными модифицирующими реагентами, разделение на диастереомеры и преобразование в чистые стереоизомеры и (3)
30 отделение по существу чистых или обогащенных стереоизомеров непосредственно в хиральных условиях.

Термин «диастереомер» относится к стереоизомеру с двумя или более центрами хиральности, и причем молекулы таких стереоизомеров не являются зеркальными отражениями друг друга. Диастереомеры имеют различные физические свойства,

например температуры плавления, температуры кипения, спектральные свойства и реакционную способность. Смеси диастереомеров могут быть разделены посредством аналитических процедур высокого разрешения, таких как электрофорез и хроматография.

5 Не ограничиваясь какой-либо конкретной теорией, полагают, что соединения формулы (I), формулы II или формулы III функционируют *in vivo* в качестве блокаторов натриевых каналов. Путем блокирования эпителиальных натриевых каналов, присутствующих на поверхностях слизистых оболочек, соединения формулы (I), формулы II или формулы III снижают всасывание воды с поверхности слизистых
10 оболочек. Этот эффект позволяет увеличить объем защитных жидкостей на поверхностях слизистых оболочек, восстановить баланс системы и, таким образом, обеспечить лечение заболевания.

В настоящем изобретении также предложены способы лечения, в которых используются свойства соединений, описанных в данном документе, как обсуждалось
15 выше. Настоящее изобретение может быть использовано для увлажнения поверхностей слизистых оболочек, в том числе поверхностей глазного яблока или поверхностей глаз, дыхательных путей, поверхностей желудочно-кишечного тракта, поверхностей полости рта, поверхностей мочеполового тракта, внутреннего уха и среднего уха. Активные соединения, предложенные в настоящем документе, могут быть введены в
20 эффективном количестве к поверхностям слизистых оболочек любыми подходящими средствами, включая местное, пероральное, ректальное, вагинальное введение, введение в глаз и дермальное введение и т. д. Например, для лечения запоров активные соединения могут быть введены перорально или ректально на поверхность слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта. Активное соединение может быть объединено
25 с фармацевтически приемлемым носителем в любой подходящей форме, такой как стерильный физиологический раствор, или разбавленный солевой раствор, или раствор для местного введения, такой как капли, таблетки или подобные формы для перорального введения, в виде суппозитория для ректального введения или введения в мочеполовой тракт и т. д. При необходимости для повышения растворимости
30 активных соединений в состав могут быть включены вспомогательные вещества. Таким образом, субъекты, которых можно лечить с помощью способов согласно настоящему изобретению, включают, но не ограничиваются ими, пациентов, страдающих хронической сухостью глаз, болезнью Шегрена, сухостью во рту (ксеростомией), сухостью влагалища, кистозным фиброзом, первичной цилиарной

дискинезией, хроническим бронхитом, бронхоэктазом, хронической обструктивной болезнью дыхательных путей, пациентов, подвергаемых искусственной вентиляции, пациентов с острой пневмонией и т.д.

5 Настоящее изобретение может быть использовано для получения образца мокроты у пациента путем введения активных соединений по меньшей мере в одно легкое пациента и последующим вызыванием или сбором образца мокроты этого пациента. Как правило, соединения согласно настоящему изобретению могут быть введены к поверхностям слизистых оболочек дыхательных путей посредством аэрозоля (жидкости или сухих порошков) или путем лаважа.

10 Субъекты, которых можно лечить посредством способа согласно настоящему изобретению, также включают пациентов, которым через нос вводят дополнительный кислород (режим, при котором есть тенденция к высушиванию поверхности дыхательных путей); пациентов, страдающих аллергическим заболеванием или аллергической реакцией (например, аллергической реакцией на пыльцу растений, 15 пыль, шерсть животных или ее частицы, насекомых или частицы насекомых и т. д.), которая влияет на носовые поверхности дыхательных путей; пациентов, страдающих бактериальной инфекцией, например стафилококковыми инфекциями, такими как инфекции *Staphylococcus aureus*, инфекциями *Hemophilus influenzae*, инфекциями *Streptococcus pneumoniae*, инфекциями *Pseudomonas aeruginosa* и т. п., носовых 20 поверхностей дыхательных путей; пациентов, страдающих воспалительными заболеваниями, которые влияют на носовые поверхности дыхательных путей; или пациентов, страдающих синуситом (при этом активный агент или агенты вводят для того, чтобы стимулировать дренаж заложенных слизистых выделений в пазухах путем введения количества активного агента или агентов, эффективного для того, чтобы 25 стимулировать дренаж жидкости в заложенных пазухах), или, в сочетании, риносинуситом. Соединения согласно настоящему изобретению могут быть введены в поверхности пазух носа путем местной доставки, включая аэрозоли и капли.

Настоящее изобретение относится, прежде всего, к лечению людей, но его также можно применять для лечения других млекопитающих, таких как собаки и 30 кошки, в ветеринарных целях.

Как обсуждалось выше, соединения, используемые для получения композиций согласно настоящему изобретению, могут находиться в форме фармацевтически приемлемого свободного основания. Поскольку свободное основание соединения, как правило, имеет меньшую растворимость в водных растворах, по сравнению с солью,

композиции со свободным основанием используются, чтобы обеспечить более длительное высвобождение активного агента в легких. Активный агент, присутствующий в легких в виде частиц, которые находятся в растворе в нерастворенном виде, не может вызвать физиологическую реакцию, но служит в качестве депо биологически доступного лекарственного средства, которое постепенно растворяется в растворе.

Другой аспект настоящего изобретения представляет собой фармацевтическую композицию, содержащую соединение формулы (I) в фармацевтически приемлемом носителе (например, раствор с водным носителем). В общем, соединения формулы (I) включают в композицию в количестве, эффективном для ингибирования реабсорбции воды поверхностями слизистых оболочек.

Фармацевтически приемлемые носители для офтальмологических показаний включают растворы, эмульсии, суспензии и формы с замедленным высвобождением, включающие, но не ограниченные ими, растворимые вставки, свечи или контактные линзы. Фармацевтически приемлемые носители включают, но не ограничиваются ими, буферы (в том числе фосфатный, цитратный, бикарбонатный и боратный); агенты, регулирующие тоничность (хлорид натрия, хлорид калия, маннит, декстроза); агенты, усиливающие вязкость (карбоксиметилцеллюлоза, глицерин). Фармацевтически приемлемые носители могут быть стерильными или могут быть законсервированы с применением агентов, включающих бензалкония хлорид, но не ограничиваясь им.

Не ограничиваясь какой-либо конкретной теорией, полагают, что блокаторы натриевых каналов согласно настоящему изобретению блокируют эпителиальные натриевые каналы, присутствующие на поверхностях слизистых оболочек. Блокатор натриевых каналов, описанный в настоящем документе, уменьшает всасывание соли и воды поверхностями слизистых оболочек. Этот эффект позволяет увеличить объем защитных жидкостей на поверхностях слизистых оболочек, восстановить баланс системы и, таким образом, обеспечить лечение заболевания.

ПРИМЕНЕНИЕ

Соединения согласно настоящему изобретению проявляют активность в качестве блокаторов натриевых каналов. Без связи с какой-либо конкретной теорией полагают, что соединения согласно настоящему изобретению могут функционировать *in vivo*, блокируя эпителиальные натриевые каналы, находящиеся на поверхностях слизистых оболочек, и тем самым снижая всасывание воды поверхностями слизистых

оболочек. Этот эффект позволяет увеличить объем защитных жидкостей на поверхности слизистых оболочек и восстановить баланс системы.

Как следствие, соединения согласно настоящему изобретению являются подходящими в качестве лекарственных средств, в частности, для лечения
5 клинических состояний, при которых может быть показан блокатор натриевых каналов. Блокаторы натриевых каналов могут быть показаны для лечения состояний, улучшение которых достигается при повышенной увлажненности слизистых оболочек на поверхностях слизистых оболочек, за исключением поверхностей слизистых оболочек легких. Примеры таких состояний включают сухость во рту (ксеростомию),
10 сухость кожи, сухость влагалища, синусит, риносинусит, обезвоживание носа, в том числе обезвоживание носа, вызванное введением сухого кислорода, сухость глаз, болезнь Шегрена, отит среднего уха, первичную цилиарную дискинезию, синдром дистальный кишечной непроходимости, эзофагит, запор и хронический дивертикулит. Соединения согласно настоящему изобретению также могут быть применены для
15 стимулирования увлажнения глаз или роговицы.

Другие состояния, для которых может быть достигнут положительный эффект при лечении блокаторами натриевых каналов, включают легочные заболевания, такие как заболевания, связанные с обратимой или необратимой обструкцией дыхательных путей, хроническую обструктивную болезнь легких (ХОБЛ), в том числе острые
20 приступы ХОБЛ, астму, бронхоэктаз (в том числе бронхоэктаз, вызванный состояниями, отличными от кистозного фиброза), острый бронхит, хронический бронхит, постинфекционный кашель, кистозный фиброз, эмфизема, пневмония, панбронхиолит и связанный с трансплантатом бронхиолит, в том числе бронхиолит, связанный с легочным трансплантатом или трансплантатом костного мозга, у
25 нуждающегося в этом человека. Соединения согласно настоящему изобретению также могут быть подходящими для лечения трахеобронхита, связанного с аппаратом для искусственной вентиляции легких, и/или предотвращения пневмонии, связанной с аппаратом для искусственной вентиляции легких, у пациентов, подвергаемых искусственной вентиляции легких. Настоящее изобретение включает способы лечения
30 каждого из указанных состояний у нуждающегося в этом млекопитающего, предпочтительно у нуждающегося в этом человека, причем каждый способ включает введение указанному млекопитающему фармацевтически эффективного количества соединения согласно настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли. Также предложены (а) способ уменьшения приступов ХОБЛ у нуждающегося в

этом млекопитающего; (b) способ уменьшения приступов КФ у нуждающегося в этом млекопитающего; (c) способ улучшения функции легких (FEV1) у нуждающегося в этом млекопитающего, (d) способ улучшения функции легких (FEV1) у млекопитающего, страдающего ХОБЛ, (e) способ улучшения функции легких (FEV1) у млекопитающего, страдающего КФ, (f) способ уменьшения инфекции дыхательных путей у нуждающегося в этом млекопитающего.

Также в настоящем изобретении предложен способ стимулирования, повышения или улучшения мукоцилиарного клиренса у млекопитающего, включающий введение нуждающемуся в этом млекопитающему фармацевтически эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли. Следует понимать, что термин «мукоцилиарный клиренс» включает естественные мукоцилиарные действия, связанные с переносом или очисткой от слизи в дыхательных путях, включая механизмы самоочищения бронхов. Поэтому также в настоящем изобретении предложен способ улучшения мукоцилиарного клиренса у нуждающегося в этом млекопитающего.

Соединения согласно настоящему изобретению также являются подходящими для применения в способах получения образца мокроты у человека. Данный способ может быть осуществлен путем введения соединения согласно настоящему изобретению по меньшей мере в одно легкое пациента и последующего вызывания и сбора образца мокроты у указанного человека.

Соответственно, в одном из аспектов настоящего изобретения предложен способ лечения состояния у млекопитающего, такого как человек, для которого показан блокатор натриевых каналов.

В других вариантах реализации настоящего изобретения предложен каждый из способов, описанных в настоящем документе, в которых дополнительным преимуществом является уменьшение или устранение гиперкалемии у реципиента указанного способа. Также предложены варианты реализации настоящего изобретения, включающие каждый из способов, описанных в настоящем документе, в которых достигается улучшение терапевтического индекса.

Термины «лечить», «лечащий» или «лечение» в настоящем документе относятся к обращению, облегчению, подавлению прогрессирования или предотвращению расстройства или состояния или одного или более симптомов такого расстройства или состояния.

Все способы лечения, описанные в настоящем документе, осуществляют путем введения эффективного количества соединения согласно настоящему изобретению, соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли нуждающемуся в лечении субъекту (как правило, млекопитающему и предпочтительно человеку).

5 В одном из вариантов реализации настоящего изобретения предложен способ лечения состояния, которое улучшается путем повышенного увлажнения слизистой оболочки у нуждающегося в этом млекопитающего, в частности человека. В одном из вариантов реализации настоящего изобретения предложен способ лечения заболевания, связанного с обратимой или необратимой непроходимостью дыхательных

10 путей у нуждающегося в этом млекопитающего, в частности человека. В одном из частных вариантов реализации настоящего изобретения предложен способ лечения хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) у нуждающегося в этом млекопитающего, в частности человека. В одном из частных вариантов реализации настоящего изобретения предложен способ уменьшения частоты, тяжести или

15 продолжительности острых приступов ХОБЛ или лечения одного или более симптомов острых приступов ХОБЛ у нуждающегося в этом млекопитающего, в частности человека. В одном из вариантов реализации настоящего изобретения предложен способ лечения астмы у нуждающегося в этом млекопитающего, в частности человека. В одном из вариантов реализации настоящего изобретения предложен способ лечения

20 бронхоэктаза (в том числе бронхоэктаза, вызванного состояниями, отличными от кистозного фиброза) у нуждающегося в этом млекопитающего, в частности человека. В одном из вариантов реализации настоящего изобретения предложен способ лечения бронхита, в том числе острого и хронического бронхита, у нуждающегося в этом млекопитающего, в частности человека. В одном из вариантов реализации настоящего

25 изобретения предложен способ лечения постинфекционного кашля у нуждающегося в этом млекопитающего, в частности человека. В одном из вариантов реализации настоящего изобретения предложен способ лечения кистозного фиброза у нуждающегося в этом млекопитающего, в частности человека. В одном из вариантов реализации настоящего изобретения предложен способ лечения эмфиземы у

30 нуждающегося в этом млекопитающего, в частности человека. В одном из вариантов реализации настоящего изобретения предложен способ лечения пневмонии у нуждающегося в этом млекопитающего, в частности человека. В одном из вариантов реализации настоящего изобретения предложен способ лечения панбронхиолита у нуждающегося в этом млекопитающего, в частности человека. В одном из вариантов

реализации настоящего изобретения предложен способ лечения связанного с трансплантатом бронхиолита, в том числе бронхиолита, связанного с легочным трансплантатом или трансплантатом костного мозга, у нуждающегося в этом млекопитающего, в частности человека. В одном из вариантов реализации настоящего изобретения предложен способ лечения трахеобронхита, связанного с аппаратом для искусственной вентиляции легких, и/или предотвращения пневмонии, связанной с аппаратом для искусственной вентиляции легких, у нуждающегося в этом человека, подвергаемого искусственной вентиляции легких.

В одном из вариантов реализации настоящего изобретения предложен способ лечения сухости во рту (ксеростомии) у нуждающегося в этом млекопитающего, в частности человека. В одном из вариантов реализации настоящего изобретения предложен способ лечения сухости кожи у нуждающегося в этом млекопитающего, в частности человека. В одном из вариантов реализации настоящего изобретения предложен способ лечения сухости влагалища у нуждающегося в этом млекопитающего, в частности человека. В одном из вариантов реализации настоящего изобретения предложен способ лечения синусита, риносинусита или обезвоживания носа, включая обезвоживание носа, вызванное введением сухого кислорода, у нуждающегося в этом млекопитающего, в частности человека. В одном из вариантов реализации настоящего изобретения предложен способ лечения сухости глаз, или болезни Шегрена, или стимулирования увлажнения глаз или роговицы у нуждающегося в этом млекопитающего, в частности человека. В одном из вариантов реализации настоящего изобретения предложен способ лечения отита среднего уха у нуждающегося в этом млекопитающего, в частности человека. В одном из вариантов реализации настоящего изобретения предложен способ лечения первичной цилиарной дискинезии у нуждающегося в этом млекопитающего, в частности человека. В одном из вариантов реализации настоящего изобретения предложен способ лечения синдрома дистальной кишечной непроходимости, эзофагита, запора или хронического дивертикулита у нуждающегося в этом млекопитающего, в частности человека.

Также предложено соединение согласно настоящему изобретению для применения в лекарственной терапии, в частности для применения для лечения состояния у млекопитающего, такого как человек, для которого показано применение блокатора натриевого канала. Все виды применения в терапии, описанные в настоящем документе, осуществляют путем введения эффективного количества соединения согласно настоящему изобретению нуждающемуся в лечении субъекту. В одном из

вариантов реализации настоящего изобретения предложено соединение согласно настоящему изобретению для лечения состояния легких, такого как заболевание, связанное с обратимой или необратимой обструкцией дыхательных путей у нуждающегося в этом млекопитающего, в частности человека. В одном из частных 5 вариантов реализации настоящего изобретения предложено соединение согласно настоящему изобретению для применения для лечения хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) у нуждающегося в этом млекопитающего, в частности человека. В одном из вариантов реализации настоящего изобретения предложено соединение согласно настоящему изобретению для применения для уменьшения 10 частоты, тяжести или продолжительности острых приступов ХОБЛ или для лечения одного или более симптомов острых приступов ХОБЛ у нуждающегося в этом млекопитающего, в частности человека. В одном из вариантов реализации настоящего изобретения предложено соединение согласно настоящему изобретению для применения для лечения астмы у нуждающегося в этом млекопитающего, в частности 15 человека. В одном из вариантов реализации настоящего изобретения предложено соединение согласно настоящему изобретению для применения для лечения бронхоэктаза, в том числе бронхоэктаза, вызванного состояниями, отличными от кистозного фиброза, или бронхита, включая острый бронхит и хронический бронхит, у нуждающегося в этом млекопитающего, в частности человека. В одном из вариантов 20 реализации настоящего изобретения предложено соединение согласно настоящему изобретению для применения для лечения постинфекционного кашля у нуждающегося в этом млекопитающего, в частности человека. В одном из вариантов реализации настоящего изобретения предложено соединение согласно настоящему изобретению для применения для лечения кистозного фиброза у нуждающегося в этом 25 млекопитающего, в частности человека. В одном из вариантов реализации настоящего изобретения предложено соединение согласно настоящему изобретению для применения для лечения эмфиземы у нуждающегося в этом млекопитающего, в частности человека. В одном из вариантов реализации настоящего изобретения предложено соединение согласно настоящему изобретению для применения для 30 лечения пневмонии у нуждающегося в этом млекопитающего, в частности человека. В одном из вариантов реализации настоящего изобретения предложено соединение согласно настоящему изобретению для применения для лечения панбронхиолита или связанного с трансплантатом бронхиолита, включая бронхиолит, связанный с легочным трансплантатом или трансплантатом костного мозга, у нуждающегося в этом

млекопитающего, в частности человека. В одном из вариантов реализации настоящего изобретения предложено соединение согласно настоящему изобретению для применения для лечения трахеобронхита, связанного с аппаратом для искусственной вентиляции легких или предотвращения пневмонии, связанной с аппаратом для искусственной вентиляции легких, у нуждающегося в этом человека, подвергаемого искусственной вентиляции легких.

В одном из вариантов реализации настоящего изобретения предложено соединение согласно настоящему изобретению для применения для лечения состояния, улучшение которого достигается благодаря повышенному увлажнению слизистых оболочек на поверхностях слизистых оболочек млекопитающего, в частности нуждающегося в этом человека. В одном из вариантов реализации настоящего изобретения предложено соединение согласно настоящему изобретению для применения для лечения сухости во рту (ксеростомии) у нуждающегося в этом млекопитающего, в частности человека. В одном из вариантов реализации настоящего изобретения предложено соединение согласно настоящему изобретению для применения для лечения сухости кожи у нуждающегося в этом млекопитающего, в частности человека. В одном из вариантов реализации настоящего изобретения предложено соединение согласно настоящему изобретению для применения для лечения сухости влагалища у нуждающегося в этом млекопитающего, в частности человека. В одном из вариантов реализации настоящего изобретения предложено соединение согласно настоящему изобретению для применения для лечения синусита, риносинусита или обезвоживания носа, включая обезвоживание носа, вызванное введением сухого кислорода, у нуждающегося в этом млекопитающего, в частности человека. В одном из вариантов реализации настоящего изобретения предложено соединение согласно настоящему изобретению для применения для лечения сухости глаз, или болезни Шегрена, или стимулирования увлажнения глаз или роговицы у нуждающегося в этом млекопитающего, в частности человека. В одном из вариантов реализации настоящего изобретения предложено соединение согласно настоящему изобретению для применения для лечения отита среднего уха у нуждающегося в этом млекопитающего, в частности человека. В одном из вариантов реализации настоящего изобретения предложено соединение согласно настоящему изобретению для применения для лечения первичной цилиарной дискинезии у нуждающегося в этом млекопитающего, в частности человека. В одном из вариантов реализации настоящего изобретения предложено соединение согласно настоящему изобретению для

применения для лечения синдрома дистальной кишечной непроходимости, эзофагита, запора или хронического дивертикулита у нуждающегося в этом млекопитающего, в частности человека.

5 В настоящем изобретении также предложено применение соединения согласно настоящему изобретению для получения лекарственного средства для лечения состояния у млекопитающего, такого как человек, для которого показано применение блокатора натриевого канала. В одном из вариантов реализации настоящего изобретения предложено применение соединения согласно настоящему изобретению для получения лекарственного средства для лечения заболеваний, связанных с 10 обратимой или необратимой обструкцией дыхательных путей, хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), острых приступов ХОБЛ, астмы, бронхоэктаза (в том числе бронхоэктаза, вызванного состояниями, отличными от кистозного фиброза), бронхита (в том числе острого бронхита и хронического бронхита), постинфекционного кашля, кистозного фиброза, эмфиземы, пневмонии, 15 панбронхиолита, связанного с трансплантатом бронхиолита (в том числе бронхиолита, связанного с легочным трансплантатом или трансплантатом костного мозга), трахеобронхита, связанного с аппаратом для искусственной вентиляции легких, или для предотвращения пневмонии, связанной с аппаратом для искусственной вентиляции легких.

20 В одном конкретном варианте реализации настоящего изобретения предложено применение соединения согласно настоящему изобретению для получения лекарственного средства для лечения состояния, улучшение которого достигается при повышенной увлажненности слизистых оболочек, лечения сухости во рту (ксеростомии), сухости кожи, сухости влагалища, синусита, риносинусита, 25 обезвоживания носа, в том числе обезвоживания носа, вызванного введением сухого кислорода, лечения сухости глаз, болезни Шегрена, стимулирования увлажнения глаз или роговицы, лечения отита, первичной цилиарной дискинезии, синдрома дистальной кишечной непроходимости, эзофагита, запора или хронического дивертикулита.

30 Термины «эффективное количество», «фармацевтически эффективное количество», «эффективная доза» и «фармацевтически эффективная доза» в настоящем документе относятся к количеству соединения согласно настоящему изобретению, которое является достаточным для субъекта, которому его вводят, чтобы вызвать биологический или медицинский ответ культуры клеток, ткани, системы или млекопитающего (включая человека), который предполагается, например,

исследователем или клиницистом. Эти термины также включают количества, эффективные для усиления нормальной физиологической функции. В одном из вариантов реализации настоящего изобретения эффективное количество представляет собой количество, необходимое для обеспечения требуемого уровня лекарственного средства в секрете и тканях дыхательных путей и легких или, наоборот, в кровотоке субъекта, подвергаемого лечению, с обеспечением ожидаемого физиологического ответа или желаемого биологического эффекта, когда такую композицию вводят путем ингаляции. Например, эффективное количество соединения согласно настоящему изобретению для лечения состояния, для которого показан блокатор натриевых каналов, является достаточным для субъекта, которому его вводят для лечения конкретного состояния. В одном из вариантов реализации настоящего изобретения эффективное количество представляет собой количество соединения согласно изобретению, которое является достаточным для лечения ХОБЛ или кистозного фиброза у человека.

Точное эффективное количество соединений согласно настоящему изобретению будет зависеть от ряда факторов, включая, но не ограничиваясь ими, вид, возраст и вес субъекта, подвергаемого лечению, точное состояние, требующее лечение, и его тяжесть, биодоступность, эффективность и другие свойства конкретного вводимого соединения, характеристики состава, способ введения и устройство доставки, и в конечном счете будет установлено по усмотрению лечащего врача или ветеринара. Дальнейшее руководство по отношению к соответствующей дозе может быть найдено при рассмотрении того, как обычно дозируют другие блокаторы натриевых каналов, такие как амилорид, при должном учете также каких-либо различий в активности амилорида и соединений согласно настоящему изобретению.

Фармацевтически эффективная доза, вводимая местно к поверхностям глаз субъекта (например, путем нанесения в виде глазных капель для местного применения), для лечения человека весом 70 кг может находиться в диапазоне от примерно 0,01 до примерно 1000 мкг.

Фармацевтически эффективная доза соединения согласно настоящему изобретению, вводимая местно к поверхностям дыхательных путей субъекта (например, путем ингаляции), для лечения человека весом 70 кг может находиться в диапазоне от примерно 0,1 до примерно 1000 мкг. Как правило, дневная доза, вводимая местно к поверхностям дыхательных путей субъекта, будет составлять количество, достаточное для достижения концентрации растворенного активного агента на

поверхностях дыхательных путей, составляющей от примерно 10^{-9} , 10^{-8} или 10^{-7} до примерно 10^{-4} , 10^{-3} , 10^{-2} или 10^{-1} молей/литр, более предпочтительно от примерно 10^{-9} до примерно 10^{-4} молей/литр. Выбор конкретной дозы для пациента будет определяться лечащим врачом, клиницистом или ветеринаром средней квалификации в данной области в зависимости от ряда факторов, в том числе тех, которые отмечены выше. В одном из частных вариантов реализации настоящего изобретения доза соединения согласно настоящему изобретению для лечения человека весом 70 кг будет находиться в диапазоне от примерно 0,1 до примерно 1000 мкг. В одном из вариантов реализации настоящего изобретения, доза соединения согласно настоящему изобретению для лечения человека весом 70 кг будет находиться в диапазоне от примерно 0,5 до примерно 50 мкг. В другом варианте реализации настоящего изобретения фармацевтически эффективная доза будет составлять от примерно 1 до примерно 10 мкг. В другом варианте реализации настоящего изобретения фармацевтически эффективная доза будет составлять от примерно 10 мкг до примерно 40 мкг. В другом варианте реализации настоящего изобретения фармацевтически эффективная доза будет составлять от примерно 15 мкг до примерно 30 мкг. Предложенные выше дозы могут быть скорректированы с применением традиционных методов расчета доз, если соединения вводят другим путем. Определение подходящей дозы для введения другими путями находится в пределах квалификации в данной области техники в свете приведенного выше описания и общих знаний в данной области. Данные дозы и растворы будут находиться в диапазоне от примерно 0,00001% до 10% из расчета по массе на объем (масс./об.).

Доставка эффективного количества соединения согласно настоящему изобретению может подразумевать доставку лекарственной формы с однократной дозировкой или формы с несколькими единицами дозы, которые могут быть доставлены одновременно или отдельно по времени в течение обозначенного периода времени, такого как 24 часа. Дозу соединения согласно настоящему изобретению (в отдельности или в виде содержащей его композиции) можно вводить от одного до десяти раз в день. Как правило, соединение согласно настоящему изобретению (отдельно или в виде содержащей его композиции) может быть введено четыре, три, два или один раз в день (24 часа).

Соединения формулы (I) согласно настоящему изобретению также являются подходящими для лечения инфекций, передаваемых воздушно-капельным путем. Примеры инфекций, передаваемых воздушно-капельным путем, включают, например,

респираторно-синцитиальный вирус (РСВ). Соединения формулы (I) согласно настоящему изобретению также являются подходящими для лечения инфекции сибирской язвы. Настоящее изобретение относится к применению соединений формулы (I) согласно настоящему изобретению для профилактического, профилактического после проведения лечения, превентивного или терапевтического лечения заболеваний или состояний, вызванных патогенами. В предпочтительном варианте реализации настоящее изобретение относится к применению соединений формулы (I) для профилактического, профилактического после проведения лечения, превентивного или терапевтического лечения заболеваний или состояний, вызванных патогенами, которые могут быть использованы при биотерроризме.

В последние годы был принят ряд научно-исследовательских программ и мер биозащиты в целях борьбы с угрозой применения биологических агентов при террористических актах. Эти меры направлены на решение проблем, касающихся биотерроризма или применения микроорганизмов или биологических токсинов для убийства людей, рассеивания страха и разрушения общества. Например, Национальный институт аллергии и инфекционных заболеваний (NIAID) разработал стратегический план исследований по биозащите, в котором представлены планы по удовлетворению потребностей в проведении исследований в широкой области биотерроризма и в области появляющихся и повторно появляющихся инфекционных заболеваний. В соответствии с планом, преднамеренное воздействие на гражданское население Соединенных Штатов спорами *Bacillus anthracis* выявило пробел в общей готовности страны защищаться от биотерроризма. Кроме того, в докладе подробно изложено, что эти атаки раскрыли неудовлетворенную потребность в испытаниях, направленных на быструю диагностику, получение вакцин и иммунотерапию для предотвращения и лекарственных средств и биопрепаратов для лечения заболеваний, вызванных средствами биотерроризма.

Большая часть усилий при различных исследованиях направлена на изучение биологической природы патогенов, идентифицированных как являющиеся потенциально опасными в качестве средств биотерроризма, изучение ответа хозяина в отношении таких средств, разработку вакцин против инфекционных заболеваний, оценку лекарственных средств, доступных и исследуемых в настоящее время, против таких средств биотерроризма и разработку способов диагностики для выявления признаков и симптомов угрожающих средств. Такие усилия заслуживают похвалы, но, учитывая большое количество патогенов, которые были идентифицированы как

потенциально доступные для биотерроризма, эти усилия пока не смогли дать удовлетворительных ответов для всех возможных угроз биотерроризма. Кроме того, в отношении многих из патогенов, идентифицированных в качестве являющихся потенциально опасными в качестве средств биотерроризма, отсутствуют надлежащие экономические стимулы для разработки терапевтических или профилактических мер в промышленности. Более того, даже если такие профилактические меры, как вакцины, были бы доступны в отношении каждого патогена, который может быть использован в биотерроризме, затраты на введение всех таких вакцин для населения в целом являются чрезмерно высокими.

До тех пор, пока против всех угроз биотерроризма не доступны удобные и эффективные способы лечения, существует острая потребность в способах предотвращения, профилактики или терапевтического лечения, которые позволяют предотвратить или уменьшить риск заражения патогенными агентами.

В настоящем изобретении предложены такие способы профилактического лечения. В одном из аспектов настоящего изобретения предложен способ профилактического лечения, включающий введение профилактически эффективного количества соединений формулы (I) субъекту, нуждающемуся в профилактическом лечении, направленном против инфекции, вызванной одним или более находящимися в воздухе патогенами. Конкретным примером находящегося в воздухе патогена является возбудитель сибирской язвы.

В другом аспекте настоящего изобретения предложен способ профилактического лечения для снижения риска инфекции, вызванной находящимся в воздухе патогеном, которая может вызвать заболевание у людей, причем указанный способ включает введение эффективного количества соединений формулы (I) к легким человека, у которого может быть риск инфекции, вызванной находящимся в воздухе патогеном, но нет симптомов заболевания, при этом эффективное количество блокатора натриевых каналов и осмолит достаточны для снижения риска инфекции у указанного человека. Конкретным примером находящегося в воздухе патогена является возбудитель сибирской язвы.

В другом аспекте настоящего изобретения предложен способ профилактического лечения после контакта с патогеном или способ терапевтического лечения для лечения инфекции, вызванной находящимся в воздухе патогеном, включающий введение эффективного количества соединений формулы (I) в легкие индивидуума, нуждающегося в таком лечении против инфекции, вызванной

находящимся в воздухе патогеном. Патогены, от которых может осуществляться защита посредством способов профилактического лечения после контакта с патогеном, экстренного и терапевтического лечения согласно настоящему изобретению, включают любые патогенные микроорганизмы, которые могут попасть в организм через рот, нос
5 или носовые дыхательные пути, таким образом, попадая в легкие. Как правило, указанные патогены будут представлять собой находящиеся в воздухе патогены, либо существующие естественным образом, либо распыленные. Патогены могут быть существующими естественным образом или могут быть специально внесены в среду в результате распыления или посредством другого способа введения патогенов в
10 окружающую среду. Многие патогены, которые естественным образом не передаются через воздух, распыляют или могут распылять для применения при биотерроризме. Патогены, в отношении которых лечение согласно настоящему изобретению может быть подходящим, включают, но не ограничиваются ими, категории А, В и С приоритетных патогенов, установленными Национальным институтом аллергии и
15 инфекционных заболеваний (NIAID). Эти категории в целом соответствуют спискам, составленным Центрами по контролю и профилактике заболеваний (CDC). Как установлено CDC, агенты категории А представляют собой те, которые могут легко распространяться и передаваться от человека к человеку, вызывают высокую смертность и имеют потенциал для нанесения серьезного вреда здоровью. Агенты
20 категории В являются следующими по важности и включают те, которые являются умеренно легко распространяемыми и вызывают умеренную заболеваемость и низкую смертность. Категория С состоит из появляющихся патогенов, которые могут быть разработаны для массового распространения в будущем вследствие их доступности, легкости получения и распространения, а также потенциала в отношении высокой
25 заболеваемости и смертности. Конкретные примеры этих патогенов представляют собой возбудителей сибирской язвы и чумы. Дополнительные возбудители, от которых может быть произведена защита или риск инфицирования которыми может быть снижен, включают вирусы гриппа, риновирусы, аденовирусы и респираторно-синцитиальные вирусы и тому подобное. Другим патогеном, от которого может быть
30 произведена защита, является коронавирус, который считается причиной тяжелого острого респираторного синдрома (ТОРС).

Настоящее изобретение также относится к применению блокаторов натриевых каналов формулы I или их фармацевтически приемлемых солей для предотвращения, смягчения и/или лечения детерминированных эффектов на дыхательные пути,

оказываемых посредством воздействия радиоактивных материалов, в частности, вдыхаемых аэрозолей, содержащих радионуклиды, от ядерных ударов, таких как детонация радиологических диспергирующих устройств (RDD), или несчастных случаев, таких как катастрофы на ядерных энергетических установках. Таким образом, в настоящем изобретении предложен способ предотвращения, смягчения и/или лечения детерминированных эффектов на дыхательные пути и/или другие органы, оказываемых вдыхаемыми аэрозолями, содержащими радионуклиды, у нуждающегося в этом реципиента, в том числе у нуждающегося в этом человека, где указанный способ включает введение указанному человеку эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли.

Одной из основных проблем, связанных с планированием ликвидации последствий при воздействии на население вдыхаемых аэрозолей, содержащих радионуклиды, при ядерных атаках, таких как детонации радиологических диспергирующих устройств (RDD), или несчастных случаях, таких как катастрофы на ядерных энергетических установках, является то, как предотвратить, смягчить или обеспечить лечение возможных детерминированных эффектов на дыхательные пути, в первую очередь легкие. Необходимо иметь лекарственные средства, методы и процедуры, а также обученный персонал, подготовленные для оказания помощи и лечения таких субъектов с высоким содержанием загрязнителей во внутренних органах.

Было проведено исследование по установлению путей предотвращения, смягчения или лечения потенциального повреждения дыхательных путей и различных органов в организме, обусловленных откладывающимися внутри организма радионуклидами. На сегодняшний день большая часть внимания исследователей сфокусирована на стратегиях, направленных на смягчение действия на здоровье откладывающихся внутри организма радионуклидов, путем ускорения их выведения или удаления. Эти стратегии сфокусированы на растворимых химических формах, которые способны достигать кровотока и откладываться в удаленных участках внутри организма, специфичных для данного радиоактивного элемента. Такие подходы не будут работать в случаях, когда откладывающийся радионуклид находится в относительно нерастворимой форме. Исследования показали, что многие, если не большинство, физико-химические формы распространяемых из RDD радионуклидов находятся в относительно нерастворимой форме.

Единственным известным способом, позволяющим эффективно уменьшить дозу радиации, попадающей из вдыхаемых нерастворимых радиоактивных аэрозолей, в легких, является бронхоальвеолярный лаваж, или БАЛ. Этот способ, который был адаптирован из способа, уже используемого для лечения пациентов с альвеолярным протеинозом, как было показано, представляет собой безопасную, воспроизводимую процедуру, даже когда его осуществляют в течение длительного периода времени. Хотя существуют различия в методиках, основной способ БАЛ заключается в обезболивании субъекта с последующим медленным введением изотонического солевого раствора в одну долю легкого до достижения функциональной остаточной емкости. Затем добавляют дополнительные объемы и производят откачку под действием силы тяжести.

Результаты исследований с использованием БАЛ на животных показывают, что при обоснованной последовательности БАЛ может быть удалено примерно 40% от веществ, содержащихся глубоко в легких. В некоторых исследованиях есть значительные различия среди животных по количествам выделенных радионуклидов. Причины изменчивости в настоящее время не изучены.

Кроме того, на основе исследования на животных, считается, что значительное снижение дозы при БАЛ-терапии приводит к смягчению действия на здоровье, оказываемого вследствие вдыхания нерастворимых радионуклидов. В указанном исследовании взрослые собаки вдыхали нерастворимые частицы ^{144}Ce -FAP. Две группы собак получали в легкие количество ^{144}Ce , которое, как известно, вызывает радиационный пневмонит и фиброз легких (примерно 2 МБк/кг массы тела), при этом одну группу лечили путем 10 односторонних промываний между 2 и 56 днями после заражения, а остальных не лечили. Третью группу подвергали действию ^{144}Ce при уровне, сравнимом с уровнем, который обнаружен в группе, получавшей лечение методом БАЛ, после лечения (примерно 1 МБк/кг), но эти животные не получали лечения. Всем животным давали возможность жить согласно своей продолжительности жизни, которая составляла до 16 лет. Ввиду имеющихся различий в исходном содержании в легких ^{144}Ce среди собак в каждой группе, уровни доз и суммарные дозы для каждой группы перекрываются. Тем не менее, эффект БАЛ по снижению риска пневмонита/фиброза был очевиден из кривых выживаемости. У собак, не получавших лечение, содержание радиоактивности в легких составило 1,5-2,5 МБк/кг, среднее время выживания было 370 ± 65 дней. Для получавших лечение собак средняя продолжительность жизни составила 1270 ± 240 дней, что представляло собой

статистически значимое отличие. Третья группа, которая получала в легкие ^{144}Ce в количестве 0,6-1,4 МБк, имела среднее время выживания 1800 ± 230 , что не имело статистически значимого различия с группой, получавшей лечение. Что является столь же важным для повышения выживаемости, собаки в группе с высокой дозой и не получавшие лечения, умерли от детерминированных эффектов на легкие (пневмонит/фиброз), а собаки, получавшие лечение, не умирали. Напротив, собаки, получавшие лечение, также как и собаки из группы с низкой дозой и не получавшие лечения, в основном имели опухоли легких (гемангиосаркому или карциному). Поэтому сокращение дозы в результате лечения БАЛ, как представляется, производит биологическое действие на легкие, которое можно было предсказать на основе доз облучения, полученных легкими.

На основании этих результатов можно предположить, что снижение остаточной радиологической дозы дополнительно любым способом или комбинацией способов усиления выведения частиц из легких еще больше снизило бы вероятность сказывающихся на здоровье эффектов в отношении легких. Тем не менее, БАЛ представляет собой процедуру, которая имеет много недостатков. БАЛ является высокоинвазивной процедурой, которая должна быть выполнена в специализированных медицинских центрах подготовленными пульмонологами. Таким образом, процедура БАЛ является дорогостоящей. Учитывая недостатки БАЛ, он не является вариантом лечения, который будет легко и незамедлительно доступен для лиц, нуждающихся в ускоренном удалении радиоактивных частиц, например, в случае ядерной атаки. Для случаев ядерной атаки или ядерной аварии необходимо лечение, которое может быть незамедлительно и относительно легко произведено субъектам, которые были подвержены или находятся под угрозой ядерной атаки или ядерной аварии. Блокаторы натриевых каналов, вводимые в виде вдыхаемого аэрозоля, как было показано, восстанавливают увлажненность поверхностей дыхательных путей. Такое увлажнение поверхностей дыхательных путей помогает выводить накопившиеся выделения слизи и связанные с ними твердые частицы из легких. Таким образом, не будучи связанными какой-либо конкретной теорией, полагают, что блокаторы натриевых каналов могут быть использованы для ускорения удаления радиоактивных частиц из проходов дыхательных путей.

Как обсуждалось выше, наибольший риск для легких после радиационной атаки, такой как «грязная» бомба, появляется в результате вдыхания и удержания нерастворимых радиоактивных частиц. В результате удержания радиоактивных

частиц, совокупное воздействие на легкие значительно увеличивается, в конечном счете приводя к легочному фиброзу/пневмониту и потенциально к смерти. Нерастворимые частицы не могут быть системно выведены хелатирующими агентами, поскольку эти частицы не находятся в растворе. На сегодняшний день, физическое удаление твердых частиц посредством БАЛ является единственным способом лечения, показавшим свою эффективность в отношении смягчения заболеваний легких, вызванных радиацией. Как обсуждалось выше, БАЛ не является приемлемым решением для лечения с целью уменьшения влияния радиоактивных частиц, которые попали в организм при вдыхании. Таким образом, желательно обеспечить способ лечения, который эффективно стимулирует выведение радиоактивных частиц из проходов дыхательных путей, и который, в отличие от БАЛ, относительно прост в реализации и является масштабируемым в случае сценария крупномасштабного радиационного воздействия. Кроме того, желательно также, что указанный способ лечения был бы легко доступным для многих людей через относительно короткий период времени.

В одном из аспектов настоящего изобретения способ предотвращения, смягчения и/или лечения детерминированных эффектов на дыхательные пути и/или другие внутренние органы, оказываемых вдыхаемыми аэрозолями, содержащими радионуклиды, включает введение эффективного количества блокатора натриевых каналов формулы I или его фармацевтически приемлемой соли нуждающемуся в этом человеку. В качестве особенности данного аспекта, блокатор натриевых каналов вводят в сочетании с осмолитом. Также, что касается данной особенности, осмолит представляет собой гипертонический солевой раствор (HS). В качестве еще одной особенности, блокатор натриевых каналов и осмолит вводят в сочетании с модулятором ионного транспорта. Также, что касается данной особенности, указанный модулятор ионного транспорта может быть выбран из группы, состоящей из β -агонистов, усилителей трансмембранного регулятора муковисцидоза (CFTR), агонистов пуринаргических рецепторов, любипростонов и ингибиторов протеаз. В качестве другой особенности этого аспекта, радионуклиды выбраны из группы, состоящей из кобальта-60, цезия-137, иридия-192, радия-226, фосфора-32, стронция-89 и 90, йода-125, таллия-201, свинца-210, тория-234, урана-238, плутония, кобальта-58, хрома-51, америция и кюрия. В качестве другой особенности, радионуклиды имеют происхождение из устройства, передающего радиоактивность. В качестве еще одной особенности, блокатор натриевых каналов или его фармацевтически приемлемую соль

вводят в аэрозольной суспензии вдыхаемых частиц, которые субъект вдыхает. В качестве дополнительной особенности, блокатор натриевых каналов или его фармацевтически приемлемую соль вводят после воздействия радионуклидов.

5 КОМПОЗИЦИИ

Несмотря на то, что соединение согласно настоящему изобретению может быть введено самостоятельно, в некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предпочтительно, чтобы оно было представлено в виде композиции, в частности фармацевтической композиции (состава). Таким образом, в другом аспекте настоящего изобретения предложены композиции, и в частности фармацевтические композиции (например, фармацевтические композиции для ингаляций), содержащие фармацевтически эффективное количество соединения согласно настоящему изобретению в качестве активного ингредиента и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество, разбавитель или носитель. Термин «активный ингредиент» в настоящем документе относится к любому соединению согласно настоящему изобретению или комбинацию двух или более соединений согласно настоящему изобретению в фармацевтической композиции. Также предложены конкретные варианты реализации настоящего изобретения, в которых фармацевтическая композиция содержит фармацевтически эффективное количество соединения формулы (I), отдельно или в комбинации, и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество, разбавитель или носитель.

Также предложен набор, содержащий i) фармацевтически эффективное количество соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли; ii) одно или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ, носителей или разбавителей; iii) инструкции по введению соединения группы i) и вспомогательные вещества, носители или разбавители группы ii) нуждающемуся в этом субъекту; и iv) емкость. Нуждающийся в этом субъект включает любой субъект, нуждающийся в способах лечения, описанных в настоящем документе.

В одном из вариантов реализации настоящего изобретения набор содержит i) от примерно 10 мкг до примерно 40 мкг соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли на дозу; ii) от примерно 1 до примерно 5 мл разбавителя на дозу; iii) инструкции по введению соединения группы i) и разбавителя группы ii) нуждающемуся в этом субъекту; и iv) емкость. В другом варианте реализации настоящего изобретения разбавитель представляет собой солевой раствор,

описанный в настоящем документе, в количестве от примерно 1 до примерно 5 мл на дозу.

Также предложен набор, содержащий i) раствор, содержащий фармацевтически эффективное количество соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, растворенных в фармацевтически приемлемом разбавителе; iii) инструкции по введению раствора группы i) нуждающемуся в этом субъекту; и iii) емкость.

Также предложен набор, содержащий i) раствор, содержащий от примерно 10 мкг до примерно 40 мкг соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, растворенных в фармацевтически приемлемом разбавителе; iii) инструкции по введению раствора группы i) нуждающемуся в этом субъекту; и iii) емкость. В другом варианте реализации настоящего изобретения разбавитель представляет собой солевой раствор, описанный в настоящем документе, в количестве от примерно 1 до примерно 5 мл на дозу.

Для каждого из наборов, описанных выше, существует дополнительный вариант реализации, в котором разбавитель представляет собой гипертонический раствор.

Фармацевтически приемлемый(ые) вспомогательное(ые) вещество(а), разбавитель(и) или носитель(и) должны быть приемлемыми в смысле совместимости с другими ингредиентами состава и не должны быть вредными для реципиента. Как правило, фармацевтически приемлемый(е) наполнитель(и), разбавитель(и) или носитель(и), используемые в фармацевтическом составе являются «нетоксичными», что означает, что он/они будет/будут считаться безопасными для потребления в количестве, доставленном в составе, и «инертными», что означает, что он/они существенно не реагирует/не реагируют с активным(ыми) ингредиентом(ами) и не оказывает/не оказывают нежелательного действия на терапевтическую активность активного(ых) ингредиента(ов). Фармацевтически приемлемые наполнители, разбавители и носители являются обычными для данной области и могут быть выбраны с использованием обычных методов в зависимости от желаемого пути введения. См. REMINGTON'S, PHARMACEUTICAL SCIENCES, Lippincott Williams & Wilkins; 21st Ed (May 1, 2005). Предпочтительно фармацевтически приемлемый(ые) вспомогательное(ые) вещество(а), разбавитель(и) или носитель(и) в общем признаны безопасными (Generally Regarded As Safe (GRAS)) согласно нормам Управления по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA).

Фармацевтические композиции согласно настоящему изобретению включают составы, пригодные для перорального введения; парентерального введения, в том числе подкожного, внутрикожного, внутримышечного, внутривенного и внутрисуставного; местного введения, в том числе местного нанесения на кожу, глаза, уши и т.д.; вагинального или ректального введения; и введения в дыхательные пути, в том числе в носовые полости и пазухи, а также в рот и во внелегочные дыхательные пути и в легкие, в том числе с использованием аэрозолей, которые могут быть доставлены с помощью различных видов ингаляторов сухих порошков, дозирующих ингаляторов под давлением, ингаляторов типа «softmist», распылителей или инсуффляторов. Наиболее подходящий путь введения может зависеть от нескольких факторов, включая пациента и состояние или расстройство, подлежащих лечению.

Составы могут быть представлены в единичной лекарственной форме или в объемной форме, например, в случае составов, дозируемых с помощью ингалятора, и могут быть получены любым из способов, хорошо известных в области фармации. Как правило, эти способы включают стадию объединения активного ингредиента с носителем, разбавителем или вспомогательным веществом и, необязательно, одним или более вспомогательных ингредиентов. В целом, составы получают путем однородного и тщательного объединения активного ингредиента с одним или более жидких носителей, разбавителей или вспомогательных веществ, или тонкоизмельченных твердых носителей, разбавителей или вспомогательных веществ, или обоих из них, и затем, при необходимости, приданием продукту формы с получением необходимого состава.

Фармацевтические композиции для местного введения могут быть приготовлены в виде мазей, кремов, суспензий, лосьонов, порошков, растворов, паст, гелей, спреев, аэрозолей или масел. Композиции, предназначенные для лечения глаз или других внешних тканей, например рта и кожи, могут быть нанесены в виде мази для местного применения, крема или глазных капель. При приготовлении в виде мази активный ингредиент может быть использован либо с парафиновой, либо со смешивающейся с водой мазевой основой. В качестве альтернативы, активный ингредиент может быть приготовлен в виде крема с основой типа масло-в-воде или вода-в-масле.

Другие композиции, предназначенные для местного введения в глаза или уши, включают глазные капли и ушные капли, в которых активный ингредиент растворен

или суспендирован в подходящем носителе, таком как, например, водный растворитель, в том числе физиологический раствор.

5 Составы, подходящие для перорального введения, могут быть представлены в виде дискретных единиц, таких как капсулы, саше или таблетки, каждая из которых содержит заданное количество активного ингредиента; в виде порошка или гранул; в виде раствора или суспензии в водной жидкости или неводной жидкости; или в виде жидкой эмульсии типа масло-в-воде или жидкой эмульсии типа вода-в-масле. Активный ингредиент также может быть представлен в виде саше, болюса, лекарственной каши или пасты.

10 Таблетка может быть изготовлена прессованием или формованием, необязательно с одним или более дополнительными ингредиентами. Прессованные таблетки могут быть получены прессованием в соответствующем устройстве активного ингредиента в свободно-текучей форме, такой как порошок или гранулы, необязательно смешанного со связующими, смазкой, инертным разбавителем, 15 поверхностно-активным или диспергирующим агентом. Формованные таблетки могут быть изготовлены формованием в соответствующем аппарате смесь порошкообразного соединения, увлажненного инертным жидким разбавителем. Таблетки могут необязательно содержать покрытие или риску, и могут быть приготовлены таким образом, чтобы обеспечить медленное или контролируемое высвобождение активного 20 ингредиента.

Составы для местного введения в рот, например буккально или сублингвально, включают таблетки для рассасывания (lozenges), содержащие активный ингредиент в ароматизированной основе, такой как сахароза и гуммиарабик или трагакант, и пастилки, содержащие активный ингредиент в основе, такой как желатин и глицерин 25 или сахароза и гуммиарабик.

Составы для парентерального введения включают водные и неводные стерильные инъекционные растворы, которые могут содержать антиоксиданты, буферы, бактериостатические агенты и растворенные вещества, которые придают составу изотоничность с кровью предполагаемого реципиента; и водные и неводные 30 стерильные суспензии, которые могут включать суспендирующие агенты и загустители. Составы могут быть представлены в единичной дозе или в многодозовых контейнерах, например в запаянных ампулах и флаконах, и могут храниться в высушенном сублимационной сушкой (лиофилизированном) состоянии, требующем только добавления стерильного жидкого носителя, например физиологического

раствора или воды для инъекций, непосредственно перед использованием. Приготовленные для немедленного применения инъекционные растворы и суспензии могут быть получены из стерильных порошков, гранул и таблеток ранее описанного типа.

5 Пероральные жидкости, такие как растворы, сиропы и эликсиры, могут быть приготовлены в виде стандартной лекарственной формы, таким образом, что ее заданное количество содержит определенное количество активного компонента. Сиропы могут быть получены путем растворения активного компонента в соответствующем ароматизированном водном растворе, в то время как эликсиры
10 получают путем применения фармацевтически приемлемого спиртового носителя. Суспензии могут быть приготовлены путём диспергирования активного компонента в фармацевтически приемлемом носителе. В жидкие композиции для перорального введения также могут быть включены солюбилизаторы и эмульгаторы, такие как этоксилированные изостеариловые спирты и полиоксиэтиленовые сорбитовые простые
15 эфиры, консерванты, вкусоароматические добавки, такие как масло мяты перечной или природные подсластители, или сахарин, или другие искусственные подсластители и тому подобное.

В качестве средства доставки для соединений согласно настоящему изобретению также можно использовать липосомальные системы доставки, такие как
20 небольшие однослойные везикулы, большие однослойные везикулы и многослойные везикулы. Липосомы могут быть образованы из различных фосфолипидов, таких как холестерин, стеариламин и фосфатидилхолины.

Композиции, предназначенные для назального введения, включают аэрозоли, растворы, суспензии, спреи, аэрозоли (mists) и капли. Аэрозольные составы для
25 назального введения могут быть приготовлены в основном таким же образом, как аэрозольные составы для ингаляции, при условии, что частицы не пригодного для вдыхания размера будут предпочтительны в композициях для назального введения. Как правило, могут быть использованы частицы размером примерно 5 микрон, вплоть до размера видимых капель. Таким образом, для назального введения можно применять
30 частицы с размером частиц в диапазоне 10-500 мкм для обеспечения удержания в носовой полости.

Также могут быть использованы трансдермальные пластыри, которые предназначены для того, чтобы оставаться в контакте с эпидермисом пациента в

течение длительного периода времени и способствовать всасыванию через него активного компонента.

Композиции для вагинального или ректального введения включают мази, кремы, суппозитории и клизмы, которые все могут быть приготовлены с применением
5 обычных методов.

В одном из предпочтительных вариантов реализации настоящего изобретения композиция представляет собой фармацевтическую композицию для ингаляции, которая пригодна для ингаляции и доставки в эндобронхиальное пространство. Как правило, такие композиции представлены в форме аэрозоля, содержащего частицы для
10 доставки, с применением распылителя, дозирующего ингалятора под давлением (MDI, англ. metered dose inhaler), ингалятора типа «softmist» или ингалятора сухого порошка (DPI, англ. dry powder inhaler). Аэрозольный состав, применяемый в способах согласно настоящему изобретению, может представлять собой жидкость (например, раствор), пригодную для введения с помощью небулайзера, ингалятора «softmist» или MDI, или
15 сухой порошок, пригодный для введения с помощью MDI или DPI.

Аэрозоли, применяемые для введения лекарственных средств в дыхательные пути, как правило, являются полидисперсными; то есть, они состоят из частиц различных размеров. Распределение частиц по размерам, как правило, описывается масс-медианным аэродинамическим диаметром (ММАД) и геометрическим
20 стандартным отклонением (ГСО). Для оптимальной доставки лекарственного средства в эндобронхиальное пространство ММАД находится в диапазоне от примерно 1 до примерно 10 мкм и, предпочтительно, от примерно 1 до примерно 5 мкм, а ГСО меньше 3, предпочтительно меньше, чем примерно 2. Аэрозоли, имеющие ММАД более 10 мкм, как правило, слишком большие, чтобы при ингаляции достичь лёгких.
25 Аэрозоли с ГСО больше, чем примерно 3, не являются предпочтительными для доставки в лёгкие, поскольку они доставляют высокий процент лекарственного средства в ротовую полость. Для достижения таких размеров частиц в порошковом составе частицы активного компонента можно уменьшать с применением обычных методов, таких как микронизация или сушка распылением. Неограничивающие
30 примеры других способов или методов, которые могут быть применены для получения вдыхаемых частиц, включают распылительную сушку, осаждение, сверхкритический флюид и сублимационную сушку. Требуемую фракцию можно отделить посредством воздушной сортировки или просеивания. В одном из вариантов реализации настоящего изобретения частицы являются кристаллическими. Для жидких композиций размер

частиц определяется путём выбора конкретной модели небулайзера, ингалятора типа «softmist» или MDI.

Распределения размеров аэрозольных частиц определяются с применением устройств, хорошо известных в данной области техники. Например, многокамерный каскадный импактор Андерсона или другой подходящий способ, такой как те, которые конкретно указаны в главе 601 Фармакопеи США в качестве характеризующих устройств для аэрозолей, выходящих из дозирующих ингаляторов и ингаляторов сухого порошка.

Композиции в форме сухого порошка для местной доставки в лёгкие путем ингаляции могут быть приготовлены без вспомогательного вещества или носителя и могут содержать только активные компоненты в форме сухого порошка, имеющего размер частиц, подходящий для ингаляции. Композиции в форме сухого порошка могут также содержать смесь активного компонента и подходящей порошковой основы (носитель/разбавитель/вспомогательное вещество), такой как моно-, ди- или полисахариды (например, лактоза или крахмал). Лактоза, как правило, является предпочтительным вспомогательным веществом для композиций в форме сухого порошка. Когда используется твёрдое вспомогательное вещество, такое как лактоза, как правило, размер частиц вспомогательного вещества будет значительно больше, чем размер частиц активного компонента, чтобы обеспечить диспергирование состава в ингаляторе.

Неограничивающие примеры ингаляторов сухого порошка включают резервуарные многодозовые ингаляторы, предварительно дозированные многодозовые ингаляторы, ингаляторы на капсульной основе и одноразовые ингаляторы с однократной дозой. Резервуарный ингалятор содержит большое количество доз (например, 60) в одном контейнере. Перед ингаляцией пациент приводит в действие ингалятор, что заставляет ингалятор подать одну дозу лекарственного средства из резервуара и подготовить её к ингаляции. Примеры резервуарных DPI включают, но не ограничиваются ими, Turbohaler® компании AstraZeneca и ClickHaler® компании Vectura.

В предварительно дозированном многодозовом ингаляторе каждую индивидуальную дозу готовят в отдельном контейнере, и приведение в действие ингалятора до ингаляции высвобождает новую дозу лекарственного средства из контейнера, и доза готова к ингаляции. Примеры многодозовых ингаляторов DPI включают, но не ограничиваются ими, Diskus® компании GSK, Gyrohaler® компании

Vectura и Prohaler® компании Valois. Во время ингаляции поток на вдохе пациента ускоряет удаление порошка из устройства и попадание в полость рта. В случае капсульного ингалятора состав находится в капсуле и хранится за пределами ингалятора. Пациент помещает капсулу в ингалятор, приводит в действие ингалятор (прокалывает капсулу), а затем вдыхает содержимое. Примеры включают Rotohaler™ (GlaxoSmithKline), Spinhaler™ (Novartis), HandiHaler™ (IB), TurboSpin™ (PH&T). В случае одноразовых ингаляторов с однократной дозой пациент приводит в действие ингалятор, чтобы подготовить его для ингаляций, вдыхает, затем ингалятор и упаковка выбрасываются. Примеры включают Twincer™ (U Groningen), OneDose™ (GFE) и Manta Inhaler™ (Manta Devices).

Как правило, в ингаляторах сухого порошка используют турбулентные характеристики потока на пути порошка, чтобы обеспечить диспергирование агрегатов, состоящих из вспомогательного вещества и лекарственного средства; и частицы активного ингредиента отлагаются в легких. Тем не менее, в некоторых ингаляторах сухого порошка используется циклонная распылительная камера для получения частиц желаемого размера для вдыхания. В циклонной распылительной камере лекарственное средство поступает распылительную камеру, имеющую форму монеты, по касательной, таким образом, что поток воздуха и лекарственное средство двигаются вдоль внешней круговой стенки. По мере того, как состав, содержащий лекарственное средство, движется вдоль этой круговой стены, он резко отскакивает и под действием ударных сил агломераты распадаются. Поток воздуха движется по спирали по направлению к центру камеры, выходя вертикально. Частицы, которые имеют достаточно небольшие аэродинамические размеры, могут следовать в потоке воздуха и покинуть камеру. В действительности распылительная камера работает подобно маленькой струйной мельнице. В зависимости от специфики состава, в состав могут быть добавлены большие частицы лактозы, чтобы способствовать диспергированию частиц АФИ при помощи столкновений.

Действие одноразового ингалятора Twincer™ с однократной дозировкой, как представляется, заключается в применении циклонной распылительной камеры в форме монеты, называемой «распределитель воздуха» («air classifier»). См. заявку на патент США № 2006/0237010, заявитель Rijksuniversiteit Groningen. В документах, опубликованных в Университете Гронингена, указано, что доза чистого микронизированного колистина сульфометаната 60 мг может быть эффективно доставлена в виде сухого порошка для ингаляций с использованием этой технологии.

В предпочтительных вариантах реализации настоящего изобретения аэрозольный состав доставляется в виде сухого порошка с использованием ингалятора сухого порошка, где частицы, распыляемые ингалятором, имеют ММАД в диапазоне от примерно 1 мкм до примерно 5 мкм и ГСО примерно менее 2 мкм.

5 Примеры подходящих ингаляторов сухого порошка и устройств для распыления сухого порошка для применения для доставки соединений и композиций согласно настоящему изобретению включают, но не ограничиваются ими, ингаляторы и устройства, предложенные в US7,520,278; US7,322,354; US7,246,617; US7,231,920; US7,219,665; US7,207,330; US6,880,555; US5,522,385; US6,845,772; US6,637,431; 10 US6,329,034; US5,458,135; US4,805,811 и опубликованной заявке на патент США № 2006/0237010.

В одном из вариантов реализации настоящего изобретения фармацевтический состав согласно настоящему изобретению представляет собой сухой порошок для ингаляций, который приготовлен для доставки посредством устройства типа Diskus®. 15 Устройство Diskus® содержит удлиненную полосу, образованную из листа основания, имеющего множество выемок, расположенных по длине, и покрывающего листа, герметично, но с возможностью отделения, закрывающего указанный лист основания, с обеспечением множества контейнеров, где каждый контейнер содержит внутри состав для ингаляций, содержащий заданное количество активного ингредиента 20 отдельно или в смеси с одним или более носителями или наполнителями (например, лактозой) и/или другими терапевтически активными агентами. Предпочтительно, полоска является достаточно гибкой, чтобы быть намотана в рулон. Покрывающий лист и лист основания предпочтительно имеют ведущие концевые части, которые не запечатаны друг с другом, и по меньшей мере один из ведущих концевых частей сконструирован так, чтобы быть присоединенным к средствам для распыления. Кроме 25 того, предпочтительно, чтобы герметичное уплотнение между листом основания и покрывающим листом проходило по всей ширине листов. Для приготовления дозы для ингаляции покрывающий лист предпочтительно можно отделять от листа основания в продольном направлении от первого конца листа основания.

30 В одном из вариантов реализации настоящего изобретения фармацевтический состав согласно настоящему изобретению представляет собой сухой порошок для ингаляций, который приготовлен для применения в одноразовом ингаляторе с однократной дозой, и конкретно в ингаляторе Twincer™. Ингалятор Twincer™ содержит ламинированный блистер из фольги, содержащий одну или более выемок, и

покрывающий лист, герметично, но с возможностью отделения покрывающий его с обеспечением множества контейнеров. Внутри каждого контейнера находится состав для ингаляции, содержащий заданное количество активного ингредиента(ов) либо отдельно, либо в виде смеси с одним или большим количеством носителей или наполнителей (например, лактозой). Покрывающий лист предпочтительно имеет выступающую концевую часть, которая выполнена таким образом, что она выступает из корпуса ингалятора. Пациент будет использовать данное устройство, и с его помощью вводить аэрозольный состав следующим образом: 1) удалить наружную обертку упаковки, 2) потянуть за выступ фольги, чтобы открыть лекарственное средство в блистере, и 3) вдыхать лекарственное средство из блистера.

В другом варианте реализации фармацевтический состав согласно настоящему изобретению представляет собой сухой порошок для ингаляций, где указанный сухой порошок приготовлен в виде микрочастиц, как описано в публикациях РСТ-заявок № WO2009/015286 или WO2007/114881, обе от NexBio. Такие микрочастицы в целом получают посредством добавления противоиона к раствору, содержащему соединение согласно настоящему изобретению в растворителе, добавления антирастворителя к раствору и постепенного охлаждения раствора до температуры ниже примерно 25°C с получением композиции, содержащей микрочастицы, содержащие указанное соединение. Микрочастицы, содержащие указанное соединение, затем можно отделить от раствора с помощью любых подходящих средств, таких как осаждение, фильтрация или лиофилизация. Подходящие противоионы, растворители и антирастворители для получения микрочастиц соединений согласно настоящему изобретению описаны в WO2009/015286.

В другом варианте реализации фармацевтическую композицию согласно настоящему изобретению доставляют в форме сухого порошка с применением дозирующего ингалятора. Примеры дозирующих ингаляторов и устройств включают, но не ограничиваются ими, описанные в US5,261,538; US5,544,647; US5,622,163; US4,955,371; US3,565,070; US3,361,306 и US6,116,234 и US7,108,159. В предпочтительном варианте реализации соединение согласно настоящему изобретению доставляют в форме сухого порошка с применением дозирующего ингалятора, причем выпускаемые частицы имеют масс-медианный аэродинамический диаметр (ММАД), который находится в диапазоне от примерно 1 мкм до примерно 5 мкм, и геометрическое стандартное отклонение (ГСО), которое составляет менее чем примерно 2 мкм.

Жидкие аэрозольные составы для доставки в эндобронхиальное пространство или в легкие посредством ингаляции могут быть приготовлены, например, в форме водных растворов и суспензий или в форме аэрозолей, доставляемых из герметичных упаковок, таких как дозирующие ингаляторы с применением подходящих сжиженных пропеллентов, ингаляторы типа «softmist» или небулайзеры. Такие аэрозольные композиции, подходящие для ингаляции, могут быть как в форме суспензии, так и в форме раствора, и в целом могут содержать активный(е) ингредиент(ы) совместно с фармацевтически приемлемым носителем или разбавителем (например, водой (дистиллированной или стерильной), физиологическим раствором, гипертоническим раствором, или этанолом) и, необязательно, один или более других терапевтически активных агентов.

Аэрозольные композиции для доставки посредством ингаляторов под давлением обычно дополнительно содержат фармацевтически приемлемый пропеллент. Примеры таких пропеллентов включают фторуглерод или водород-содержащий хлорфторуглерод или их смесь, в частности, гидрофторалканы, например, дихлордифторметан, трихлорфторметан, дихлортетрафторэтан, особенно 1,1,1,2-тетрафторэтан, 1,1,1,2,3,3,3-гептафтор-н-пропан или их смесь. Аэрозольная композиция может не содержать наполнителя или может необязательно содержать дополнительные наполнители для составов, хорошо известные в данной области, такие как поверхностно-активные вещества, например, олеиновая кислота или лецитин, и сорастворители, например, этанол. Составы под давлением в целом хранят в баллоне (например, в алюминиевом баллоне), закрытом клапаном (например, дозирующим клапаном) с надетым актуатором, снабженным загубником.

В другом варианте реализации фармацевтическую композицию согласно настоящему изобретению доставляют в форме жидкости с применением дозирующего ингалятора. Примеры дозирующих ингаляторов и устройств включают, но не ограничиваются ими, описанные в Патентах США № 6,253,762, 6,413,497, 7,601,336, 7,481,995, 6,743,413 и 7,105,152. В предпочтительном варианте реализации соединение согласно настоящему изобретению доставляют в форме сухого порошка с применением дозирующего ингалятора, причем выпускаемые частицы имеют масс-медианный аэродинамический диаметр (ММАД), который находится в диапазоне от примерно 1 мкм до примерно 5 мкм, и геометрическое стандартное отклонение (ГСО), которое составляет менее чем примерно 2.

В одном из вариантов реализации настоящего изобретения аэрозольный состав подходит для получения аэрозоля посредством струйного небулайзера или ультразвукового небулайзера, включая статичный или вибрационный мембранные небулайзеры. Жидкие аэрозольные составы для распыления можно получать
5 посредством солубилизации или разведения состава с твердыми частицами, или можно изготовить с помощью водного носителя с добавлением агентов, таких как кислоты или щелочи, буферные соли и агенты, придающие изотоничность. Они могут быть стерилизованы в ходе процесса посредством таких методов, как фильтрация, или посредством терминальных процессов, таких как нагревание в автоклаве или гамма-
10 облучение. Они могут быть также представлены в нестерильной форме.

Пациенты могут быть чувствительными к рН, осмотическому давлению и содержанию ионов распыленного раствора. Таким образом, эти параметры должны быть скорректированы, чтобы быть совместимыми с активным ингредиентом и приемлемыми для пациентов. Наиболее предпочтительный раствор или суспензия
15 активного ингредиента содержит концентрацию хлорида > 30 мМ при рН 4,5-7,4, предпочтительно 5,0-5,5, и осмотическое давление составляет от примерно 800-1600 мОсм/кг. рН раствора можно регулировать посредством титрования или обычными кислотами (соляная кислота или серная кислота, например) или основаниями (гидроксид натрия, например) или посредством применения буферов. Обычно
20 используемые буферы включают цитратные буферы, ацетатные буферы и фосфатные буферы. Буферная сила может находиться в диапазоне от 2 мМ до 50 мМ.

Такие составы можно вводить с применением коммерчески доступных небулайзеров или другого распылителя, который может разделить композицию на частицы или капли, подходящие для осаждения в дыхательных путях. Примеры
25 распылителей, которые могут быть использованы для доставки композиции согласно настоящему изобретению в виде аэрозоля, включают, но не ограничиваются ими, пневматические струйные небулайзеры, вентилируемые или усиливаемые дыханием струйные небулайзеры (vented or breath enhanced jet nebulizers) или ультразвуковые небулайзеры, включая статичный или вибрационный мембранные небулайзеры.

30 Струйный небулайзер создает высокую скорость потока воздуха, проходящего через столб воды, чтобы образовать капли. Частицы, непригодные для ингаляции, попадают на стенки или на аэродинамические перегородки. Вентилируемый или усиливаемый дыханием струйный небулайзер работает по существу таким же образом, как и струйный небулайзер, за исключением того, что вдыхаемый воздух проходит

через основную зону образования капель, чтобы увеличить скорость вывода небулайзера во время выполнения пациентом вдоха.

В ультразвуковом небулайзере вибрации пьезоэлектрического кристалла создают нестабильность поверхности в резервуаре с лекарственным средством, что является причиной образования капель. В мембранных небулайзерах поля давления, образованные звуковой энергией, продавливают жидкость через сетку пор, где она разбивается на капли посредством распада Рэля. Звуковая энергия может подаваться от вибрирующего штыря или пластины посредством пьезоэлектрического кристалла, или посредством сетки, которая вибрирует сама. Примеры распылителей включают, но не ограничиваются ими, любой одинарный или сдвоенный распылитель жидкости или наконечник, который производит капли подходящего размера. Одинарный распылитель жидкости работает, проталкивая жидкость через одно или более отверстий, где струя жидкости распадается на капли. Двойные распылители жидкости работают, проталкивая газ и жидкость вместе через одно или более отверстий, или сталкивая струю жидкости с другой струей другой жидкости или газа.

Выбор небулайзера, который распыляет аэрозольный состав, играет важную роль во введении активного ингредиента(ов). Различные небулайзеры имеют различную эффективность, основанную на их конструкции и принципе работы, и чувствительны к физическим и химическим свойствам композиции. Например, два состава с разными поверхностными натяжениями могут иметь различные распределения частиц по размерам. Кроме того, свойства состава, такие как pH, осмотическое давление и содержание проникающих ионов, могут влиять на переносимость препарата, таким образом, предпочтительные варианты реализации соответствуют определенным диапазонам этих свойств.

В предпочтительном варианте реализации состав для распыления доставляют в эндобронхиальное пространство в форме аэрозоля, имеющего масс-медианный аэродинамический диаметр (ММАД), который находится в диапазоне от примерно 1 мкм до примерно 5 мкм, и геометрическое стандартное отклонение (ГСО), которое составляет менее чем примерно 2, с применением подходящего небулайзера. Чтобы быть оптимально эффективным и избежать системных побочных эффектов и побочных эффектов верхних дыхательных путей, аэрозоль не должен иметь масс-медианный аэродинамический диаметр (ММАД) более чем 5 мкм и не должен иметь геометрическое стандартное отклонение (ГСО) более 2. Если аэрозоль имеет ММАД более чем примерно 5 мкм или GSD более чем примерно 2 мкм, в верхние дыхательные

пути может быть нанесен большой процент дозы, снижая количество препарата, доставляемого в нужное место в нижних дыхательных путях. Если MMAD аэрозоля менее чем примерно 1 мкм, то большой процент частиц может оставаться взвешенным во вдыхаемом воздухе, а затем может быть удален посредством выдоха.

5 Соединения согласно настоящему изобретению могут быть введены также посредством бронхоскопического орошения.

В другом аспекте настоящего изобретения предложен способ стимуляции увлажнения слизистой оболочки или восстановления защитной функции слизистой оболочки у человека, нуждающегося в этом, включающий введение человеку
10 фармацевтической композиции, содержащей соединение согласно настоящему изобретению, где указанное соединение вводят в эффективном количестве. В одном предпочтительном варианте реализации способ включает введение фармацевтической композиции в форме ингаляционной композиции, содержащей количество соединения согласно настоящему изобретению, которое является достаточным для достижения
15 концентрации соединения в растворе на поверхностях дыхательных путей от примерно 10^{-9} , 10^{-8} или 10^{-7} до примерно 10^{-4} , 10^{-3} , 10^{-2} или 10^{-1} молей/литр, более предпочтительно от примерно 10^{-9} до примерно 10^{-4} молей/литр.

В другом аспекте настоящего изобретения предложен способ лечения любого из следующего: заболевания, связанного с обратимой или необратимой обструкцией
20 дыхательных путей, хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), астмы, бронхоэктаза (в том числе бронхоэктаза, вызванного состояниями, отличными от кистозного фиброза), острого бронхита, хронического бронхита, постинфекционного кашля, кистозного фиброза, эмфиземы, пневмонии, панбронхиолита, связанного с трансплантатом бронхиолита, трахеобронхита, связанного с аппаратом для
25 искусственной вентиляции легких, или предотвращения пневмонии, связанной с аппаратом для искусственной вентиляции легких, у нуждающегося в этом человека, включающий введение указанному человеку фармацевтической композиции, содержащей соединение согласно настоящему изобретению, где указанное соединение вводят в эффективном количестве. В одном из предпочтительных вариантов
30 реализации настоящего изобретения указанный способ включает введение фармацевтической композиции в форме композиции для ингаляций, содержащей количество соединения согласно настоящему изобретению, которое является достаточным для достижения концентрации растворенного соединения на

поверхностях дыхательных путей от примерно 10^{-9} , 10^{-8} или 10^{-7} до примерно 10^{-4} , 10^{-3} , 10^{-2} или 10^{-1} молей/литр, более предпочтительно от примерно 10^{-9} до примерно 10^{-4} молей/литр.

5 В другом аспекте настоящего изобретения предложен способ лечения любого из следующих состояний: сухость во рту (ксеростомия), сухость кожи, сухость
влагалища, синусит, риносинусит, обезвоживание носа, в том числе обезвоживание
носа, вызванное введением сухого кислорода, сухость глаз, болезнь Шегрена,
связанная с сухостью глаз, стимуляция гидратации глаз и роговицы, лечения синдрома
10 дистальной непроходимости кишечника, лечения отита среднего уха, первичной
цилиарной дискинезии, синдрома дистальной непроходимости кишечника, эзофагита,
запора или хронического дивертикулита у человека, нуждающегося в этом,
включающий введение человеку фармацевтической композиции, содержащей
соединение согласно настоящему изобретению, причем указанное соединение вводят в
эффективном количестве.

15 Предпочтительные составы с единичной дозой для соединений согласно
настоящему изобретению содержат эффективное количество активного ингредиента
или его подходящую фракцию.

Следует понимать, что в дополнение к ингредиентам, в частности, указанным
выше, составы согласно настоящему изобретению могут включать другие агенты,
20 принятые в данной области, с учетом типа рассматриваемого состава, например,
составы, пригодные для перорального введения, могут включать вкусоароматические
агенты.

Композиции согласно настоящему изобретению могут быть приготовлены с
немедленным, контролируемым или пролонгированным высвобождением, в
25 зависимости от того, что необходимо для конкретного состояния, подлежащего
лечению, и от необходимого пути введения. Например, состав с контролируемым
высвобождением для перорального введения может быть необходим для лечения
запоров, чтобы максимизировать доставку активного агента в толстую кишку. Такие
составы и подходящие наполнители для этого хорошо известны в области фармации.

30 Поскольку свободное соединение, как правило, является менее растворимым в
водных растворах, чем соли, композиции, содержащие свободное соединение формулы
I, могут быть использованы, чтобы обеспечить более длительное высвобождение
активного агента, доставляемого в легкие ингаляцией. Активный агент,
присутствующий в легких в форме частиц, которые не растворены в растворе, не

способен вызвать физиологическую реакцию, но служит в качестве депо биодоступного препарата, который постепенно растворяется в растворе. В качестве другого примера, состав можно использовать как в форме свободного основания, так и в форме соли соединения согласно настоящему изобретению, чтобы обеспечить как
5 немедленное, так и замедленное высвобождение активного ингредиента для растворения в слизистых выделениях, например, слизистых выделениях носа.

Блокаторы эпителиальных Na^+ -каналов, описанные в настоящем изобретении, можно вводить посредством местного введения в глаза пациента, нуждающегося в таком лечении. Блокаторы эпителиальных Na^+ -каналов формулы I вводят на
10 поверхность глаза субъекта в количестве, эффективном для уменьшения симптомов сухости глаз и для улучшения гидратации слезной пленки. Предпочтительно, блокаторы эпителиальных Na^+ каналов вводят в форме жидкой или гелеобразной суспензии в форме капель, спрея или геля. Кроме того, блокаторы эпителиальных Na^+ -каналов можно наносить в глаза в форме липосом. Блокаторы эпителиальных Na^+ -
15 каналов могут также содержаться, переноситься или быть нанесены на контактные линзы, точечные повязки или другие совместимые материалы для контролируемого высвобождения, которые размещены на глазах. Блокаторы эпителиальных Na^+ -каналов могут также содержаться в тампонах или губках, которые можно применять на поверхности глазного яблока. Блокаторы эпителиальных Na^+ -каналов также могут
20 присутствовать в жидком спрее, который можно наносить на глазную поверхность. Другой вариант реализации настоящего изобретения включает инъекции блокаторов эпителиальных Na^+ -каналов непосредственно в слезные ткани или на поверхность глаз.

Раствор для местного применения, содержащий блокаторы эпителиальных Na^+ -каналов, может содержать физиологически совместимый носитель, который могут
25 выбрать специалисты в области офтальмологии, используя традиционные критерии. Офтальмологические носители включают, но не ограничиваются ими, физиологический раствор, водные полиэфиры, такие как полиэтиленгликоль, поливинилы, такие как поливиниловый спирт и повидон, производные целлюлозы, такие как метилцеллюлоза и гидроксипропилметилцеллюлоза, поликарбофил,
30 производные нефти, такие как минеральное масло и вазелин, животные жиры, такие как ланолин, полимеры акриловой кислоты, такие как гель карбоксиполиметилена, растительные жиры, такие как арахисовое масло, и полисахариды, такие как декстраны, и гликозаминогликаны, такие как гиалуронат натрия и соли, такие как хлорид натрия и хлорид калия.

Состав для местного применения необязательно содержит консерванты, такие как бензалкония хлорид и другие неактивные ингредиенты, такие как ЭДТА. рН состава доводят посредством добавления любых физиологически или офтальмологически приемлемых кислот, оснований или буферов для доведения рН, до значения в диапазоне от примерно 4,5 до 7,5, предпочтительно от 5 до 7. Примеры кислот включают уксусную, борную, лимонную, молочную, ортофосфорную, соляную, и им подобные, и примеры оснований включают гидроксид натрия, фосфат натрия, борат натрия, цитрат натрия, ацетат натрия, триметамин, ТГАМ (трис-гидроксиметиламинометан) и им подобные. Соли и буферы включают цитрат/декстрозу, бикарбонат натрия, хлорид аммония и смеси вышеуказанных кислот и оснований.

Осмотическое давление составов блокаторов эпителиальных Na⁺ каналов для местного применения составляет от примерно 200 до примерно 400 миллиосмоль (мОсм), более предпочтительно от 260 до 340 мОсм. Осмотическое давление можно доводить посредством применения подходящего количества физиологически или офтальмологически приемлемых ионных или неионных агентов. Хлорид натрия является предпочтительным ионным агентом, и количество хлорида натрия находится в диапазоне от примерно 0,01% до примерно 1% (масс./об.), и предпочтительно от примерно 0,05% до примерно 0,85% (масс./об.). Эквивалентные количества одной или нескольких солей, состоящих из катионов, таких как калий, аммоний и им подобных, и анионов, таких как хлорид, цитрат, аскорбат, борат, фосфат, бикарбонат, сульфат, тиосульфат, бисульфат, бисульфат натрия, сульфат аммония и им подобные можно применять в дополнение или вместо хлорида натрия для достижения осмотического давления в пределах вышеуказанного диапазона. Кроме того, неионные агенты, такие как маннит, декстроза, сорбит, глюкоза и им подобные также можно применять для регулирования осмотического давления.

Концентрация блокаторов эпителиальных Na⁺ каналов, входящих в составы для местного применения, составляет количество, достаточное для снижения симптомов и/или улучшения гидратации слезной пленки. Этот состав представляет собой предпочтительно водный раствор блокаторов эпителиальных Na⁺ каналов и находится в диапазоне от 0,0001-0,3%, предпочтительно от 0,001% до 0,1%, более предпочтительно 0,003-0,05%, и наиболее предпочтительно примерно 0,03% (масс./об.). “Примерно” в настоящем документе относится к $\pm 15\%$ от указанного значения. Состав необязательно содержит консервант, такой как бензалкония хлорид

(0,003% масс./об.) и неактивные агенты: эдетат натрия, очищенную воду, хлорид натрия, одноосновный фосфат натрия, гидроксид натрия и/или хлористоводородную кислоту для доведения рН до значения примерно 4-8.

5 Дневная доза композиции для местного введения для снижения симптомов сухости глаз и улучшения слезной пленки может быть разделена между одним и несколькими введениями единичных доз. Общая дневная доза блокаторов эпителиальных Na⁺ каналов, например, может варьироваться от одной капли (примерно 50 мкл), от одного до четырех раз в день, в зависимости от возраста и состояния субъекта. Предпочтительный режим для блокаторов эпителиальных Na⁺ 10 каналов представляет собой одну каплю 0,03% (масс./об.) раствора, примерно от одного до двух раз в день.

Жидкие фармацевтические композиции блокаторов эпителиальных Na⁺ каналов для получения глазных капель могут быть приготовлены посредством комбинирования блокаторов эпителиальных Na⁺ каналов с подходящим носителем, таким как 15 стерильная апиrogenная вода или стерильный физиологический раствор, с помощью методов, известных специалистам в данной области.

КОМБИНАЦИИ

Соединения согласно настоящему изобретению могут быть приготовлены и/или 20 применены в комбинации с другими терапевтически активными агентами. Примеры других терапевтически активных агентов, которые можно приготовить или применить в комбинации с соединениями согласно настоящему изобретению, включают, но не ограничиваются ими, осмолиты, противовоспалительные агенты, 25 противохолинергические агенты, β-агонисты (в том числе селективные β₂-агонисты), агонисты рецепторов P2Y₂, дельта агонисты рецептора, активируемого пролифератором пероксисом (PPAR), другие эпителиальные блокаторы натриевых каналов (блокаторы рецепторов ENaC), модуляторы муковисцидозного трансмембранного регулятора проводимости (CFTR), ингибиторы киназы, 30 противоиnфекционные агенты, антигистаминные агенты, противовоспалительные макролиды, не относящиеся к антибиотикам, ингибиторы эластазы и протеазы и модифицирующие слизь и муцин агенты, такие как поверхностно-активные вещества.

Таким образом, согласно другому аспекту настоящего изобретения предложена композиция, содержащая эффективное количество соединения согласно настоящему изобретению и один или более других терапевтически активных агентов, выбранных из

осмолитов, противовоспалительных агентов, противохолинергических агентов, β -агонистов (в том числе селективных β_2 -агонистов), агонистов рецепторов P2Y₂, дельта агонистов PPAR, блокаторов рецепторов ENaC, модуляторов муковисцидозного трансмембранного регулятора проводимости (CFTR), ингибиторов киназы, 5 противобактериальных агентов, антигистаминных агентов, противовоспалительных макролидов, не относящихся к антибиотикам, ингибиторов эластазы и протеазы и модифицирующих слизь и муцин агентов, таких как поверхностно-активные вещества. Применение соединения согласно настоящему изобретению в комбинации с одним или более другими терапевтически активными агентами (в частности, осмолитами) может 10 снизить дозу соединения согласно настоящему изобретению, необходимую для достаточного увлажнения поверхности слизистых оболочек, таким образом уменьшая вероятность нежелательных побочных эффектов, относящихся к системному блокированию натриевых каналов, например, в почках.

«Осмолиты» согласно настоящему изобретению представляют собой молекулы 15 или соединения, которые являются осмотически активными. «Осмотически активные» молекулы и соединения не проникают через мембраны (т.е., по существу, не всасываются) на поверхности дыхательных путей или эпителиальной пульмональной поверхности. Термины «поверхность дыхательных путей» и «пульмональная поверхность» в настоящем документе включают пульмональные поверхности 20 дыхательных путей, такие как бронхи и бронхиолы, альвеолярные поверхности и поверхности носа и носовых пазух. Подходящие осмолиты включают ионные осмолиты (т.е., соли) и неионные осмолиты (т.е., сахара, сахароспирты и органические осмолиты). В целом, осмолиты (как ионные, так и неионные), которые применяют в комбинации с соединениями согласно настоящему изобретению, представляют собой 25 предпочтительно осмолиты, которые не повышают или фактически сдерживают или замедляют рост бактерий. Осмолиты, подходящие для применения в настоящем изобретении, могут быть в рацемической форме или в форме энантиомера, диастереомера, таутомера, в полиморфной или псевдополиморфной форме.

Примеры ионных осмолитов, подходящих для настоящего изобретения, 30 включают любые соли фармацевтически приемлемого аниона и фармацевтически приемлемого катиона. Предпочтительно, либо анион, либо катион (или оба) являются осмотически активными и не подвержены быстрому активному перемещению по отношению к поверхности дыхательных путей, в которые они введены. Такие соединения включают, но не ограничиваются ими, анионы и катионы, которые входят

в состав коммерчески доступных солей, одобренных Управлением по контролю за продуктами и лекарствами (FDA), см., например, *Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Vol. II*, pg. 1457 (19th Ed. 1995), и могут быть применены в любых комбинациях, известных специалистам в данной области.

5 Конкретные примеры фармацевтически приемлемых осмотически активных анионов включают, но не ограничиваются ими, ацетат, бензолсульфонат, бензоат, бикарбонат, битартрат, бромид, эдетат кальция, камзилат (камфорсульфонат), карбонат, хлорид, цитрат, дигидрохлорид, эдетат, эдисилат (1,2-этандисульфонат), эстолат (лаурилсульфат), эсилат (1,2-тандисульфонат), фумарат, глюцептат, глюконат, 10 глутамат, гликолиларсанилат (*n*-гликольамидофениларсонат), гексилрезорцинат, гидрабамин (*N,N'*-ди(дегидроабиэтил)этилендиамин), гидробромид, гидрохлорид, гидроксинафтоат, иодид, изетионат, лактат, лактобионат, малат, малеат, манделат, мезилат, метилбромид, метилнитрат, метилсульфат, мукат, напсилат, нитрат, нитрит, памоат (эмбонат), пантотенат, фосфат или дифосфат, полигалактуронат, салицилат, 15 стеарат, анион основной уксуснокислой соли (subacetate), сукцинат, сульфат, таннат, тартрат, теоклат (8-хлортеофиллинат), триэтийдид, бикарбонат и т.д. Предпочтительные анионы включают хлорид, сульфат, нитрат, глюконат, иодид, бикарбонат, бромид и фосфат.

 Конкретные примеры фармацевтически приемлемых осмотически активных 20 катионов включают, но не ограничиваются ими, органические катионы, такие как бензатин (*N,N'*-дибензилэтилендиамин), хлорпрокаин, холин, диэтанолламин, этилендиамин, меглумин (*N*-метил *D*-глюкамин), прокаин, *D*-лизин, *L*-лизин, *D*-аргинин, *L*-аргинин, триэтиламмоний, *N*-метил *D*-глицерин и им подобные; и катионы металлов, таких как алюминий, кальций, литий, магний, калий, натрий, цинк, железо, 25 катион аммония и им подобные. Предпочтительные органические катионы включают 3-углеродные, 4-углеродные, 5-углеродные и 6-углеродные органические катионы. Предпочтительные катионы включают натрий, калий, холин, литий, меглумин, *D*-лизин, аммоний, магний, и кальций.

 Конкретные примеры ионных осмолитов, которые можно применять в 30 комбинации с соединениями согласно настоящему изобретению, включают, но не ограничиваются ими, хлорид натрия (в частности, гипертонический раствор), хлорид калия, холина хлорид, холина иодид, хлорид лития, меглумаина хлорид, *L*-лизина хлорид, *D*-лизина хлорид, хлорид аммония, сульфат калия, нитрат калия, глюконат калия, йодид калия, хлорид железа (III), хлорид железа (II), бромид калия и

комбинации любых двух или более из вышеуказанных осмолитов. В одном из вариантов реализации согласно настоящему изобретению предложена комбинация соединения согласно изобретению и двух различных осмотически активных солей. Когда применяют разные соли, анион или катион может быть одним и тем же у разных солей. Гипертонический солевой раствор является предпочтительным ионным осмолитом для применения в комбинации с соединениями согласно настоящему изобретению.

Неионные осмолиты включают сахара, сахароспирты и органические осмолиты. Сахара и сахароспирты, подходящие для применения в качестве осмолитов в настоящем изобретении, включают, но не ограничиваются ими, 3-углеродные сахара (например, глицерин, дигидроксиацетон); 4-углеродные сахара (например, как D-, так и L-формы эритрозы, треозы и эритрулозы); 5-углеродные сахара (например, как D-, так и L-формы рибозы, арабинозы, ксилозы, ликозы, психозы, фруктозы, сорбозы и тагатозы); и 6-углеродные сахара (например, как D-, так и L-формы альтозы (altose), аллозы, глюкозы, маннозы, гулозы, идозы, галактозы и талозы, и D- и L-формы алло-гептулозы, алло-гепулозы (allo-hepuloose), глюко-гептулозы, манно-гептулозы, гуло-гептулозы, идо-гептулозы, галакто-гептулозы, тало-гептулозы). Дополнительные сахара, подходящие в практике настоящего изобретения, включают раффинозу, олигосахариды серии раффинозы и стахиозу. Как D-, так и L-формы восстановленной формы каждого сахара/сахароспирта также подходят для настоящего изобретения. Например, глюкоза при восстановлении превращается в сорбит; осмолит, входящий в объем настоящего изобретения. Соответственно, сорбит и другие восстановленные формы сахаров/сахароспиртов (например, маннит, дульцит, арабит) являются подходящими осмолитами для применения в настоящем изобретении. Маннит является предпочтительным неионным осмолитом для применения в комбинации с соединениями согласно настоящему изобретению.

Термин «органические осмолиты» в целом применяют по отношению к молекулам, которые контролируют внутриклеточное осмотическое давление в почках. См., например, J. S. Handler *et al.*, *Comp. Biochem. Physiol.*, **117**, 301-306 (1997); M. Burg, *Am. J. Physiol.* **268**, F983-F996 (1995). Органические осмолиты включают, но не ограничиваются ими, три основных класса соединений: полиолы (многоатомные спирты), метиламины и аминокислоты. Подходящие полиольные органические осмолиты включают, но не ограничиваются ими, инозитол, миоинозитол и сорбит. Подходящие метиламиновые органические осмолиты включают, но не ограничиваются

ими, холин, бетаин, карнитин (L-, D- и DL-формы), фосфорилхолин, лизо-фосфорилхолин, глицерилфосфорилхолин, креатин и креатин фосфат. Подходящие аминокислотные органические осмолиты включают, но не ограничиваются ими, D- и L-формы глицина, аланина, глутамина, глутамата, аспартата, пролина и таурина.

5 Дополнительные органические осмолиты, подходящие для применения в настоящем изобретении, включают тигулозу (tihulose) и саркозин. Органические осмолиты млекопитающих являются предпочтительными, органические осмолиты человека являются наиболее предпочтительными. Однако некоторые органические осмолиты представляют собой осмолиты бактериального, дрожжевого происхождения и
10 осмолиты морских животных, и эти соединения также можно применять в настоящем изобретении.

Предшественники осмолитов можно применять в комбинации с соединениями согласно настоящему изобретению. Термин «предшественник осмолита» в настоящем документе относится к соединению, которое превращается в осмолит на этапе
15 метаболизма, как катаболизма, так и анаболизма. Примеры предшественников осмолитов включают, но не ограничиваются ими, глюкозу, полимеры глюкозы, глицерин, холин, фосфатидилхолин, лизо-фосфатидилхолин и неорганические фосфаты, которые являются предшественниками полиолов и метиламинов. Предшественники аминокислотных осмолитов включают протеины, пептиды, и
20 полиаминокислоты, которые гидролизуются с образованием дрожжевых аминокислотных осмолитов, и метаболические предшественники, которые могут превращаться в осмолитные аминокислоты на этапе метаболизма, таком как трансаминирование. Например, предшественником аминокислоты глутамин является поли-L-глутамин, и предшественников глутамата является поли-L-глутаминовая
25 кислота.

Также можно применять химически модифицированные осмолиты или предшественники осмолитов. Такие химические модификации включают связывание осмолита (или предшественника) с дополнительной химической группой, которая изменяет или усиливает эффект осмолита или предшественника осмолита (например,
30 ингибирует распадаемость молекулы осмолита). Такие химические модификации применялись для лекарственных средств или пролекарств и они известны в данной области. (См., например, патенты США № 4,479,932 и 4,540,564; Shek, E. *et al.*, *J. Med. Chem.* **19**:113-117 (1976); Bodor, N. *et al.*, *J. Pharm. Sci.* **67**:1045-1050 (1978); Bodor, N. *et al.*, *J. Med. Chem.* **26**:313-318 (1983); Bodor, N. *et al.*, *J. Pharm. Sci.* **75**:29-35 (1986).

Предпочтительные осмолиты для применения в комбинации с соединениями согласно настоящему изобретению включают хлорид натрия, в частности, гипертонический солевой раствор, и маннит.

Для состава 7% и >7% гипертонического солевого раствора особенно подходящими могут быть составы, содержащие бикарбонатные анионы, особенно для респираторных нарушений с дисфункцией муковисцидозного трансмембранного регулятора проводимости (CFTR), таких как кистозный фиброз (CF) или ХОБЛ. Недавние исследования показали, что хотя относительное соотношение проводимостей $\text{HCO}_3^-/\text{Cl}^-$ составляет от 0,1 до 0,2 для единичных каналов CFTR, активированных цАМФ и АТФ, соотношение в протоке потовой железы может варьироваться от практически 0 до почти 1,0, в зависимости от условий стимуляции. То есть, комбинируя цАМФ + цГМФ + α -кетоглутарат, можно получить CFTR проводимость HCO_3^- почти равную такой проводимости Cl^- (Quiton et al. Physiology, Vol. 22, No. 3, 212-225, June 2007). Более того, составы 7% и >7% гипертонического солевого раствора, содержащие анионы бикарбоната, могут быть особенно подходящими для улучшения контроля pH жидкостей на поверхностях дыхательных путей. Во-первых, было показано, что ацидификация дыхательных путей возникает при КФ (Tate et al. 2002) и что отсутствие CFTR-зависимой секреции бикарбоната может приводить к нарушению способности реагировать на состояния дыхательных путей, связанные с ацидификацией слоя жидкости на поверхности дыхательных путей (Coakley et al. 2003). Во-вторых, добавление гипертонического солевого раствора без бикарбоната на поверхность легких может далее разбавить концентрации бикарбоната и потенциально снизить pH или способность реагировать на ацидификацию дыхательных путей и слоя жидкости на поверхности дыхательных путей. Таким образом, добавление бикарбонатных анионов к гипертоническому солевому раствору может помочь поддерживать или улучшить pH слоя жидкости на поверхности дыхательных путей у пациентов с КФ.

Исходя из этих данных, включение бикарбонатных анионов в состав 7% или >7% гипертонического солевого раствора, вводимого способом согласно настоящему изобретению, особенно подходит. Составы, содержащие концентрации бикарбонатных анионов от 30 до 200 мМ представляют особый интерес для 7% или >7% гипертонических солевых растворов.

Под гипертоническим солевым раствором понимают раствор, имеющий концентрацию соли более физиологического раствора, то есть более чем 9 г/л или 0,9%

масс./об., и гипотонический солевой раствор имеет концентрацию соли менее физиологического раствора. Гипотонические солевые растворы, подходящие для составов и способов лечения согласно настоящему изобретению, могут иметь концентрацию соли от примерно 1% до примерно 23,4% (масс./об.). В одном из вариантов реализации настоящего изобретения гипертонический солевой раствор имеет концентрацию соли от примерно 60 г/л (6% масс./об.) до примерно 100 г/л (10% масс./об.). В другом варианте реализации настоящего изобретения, солевой раствор имеет концентрацию соли от примерно 70 г/л (7% масс./об.) до примерно 100 г/л (10% масс./об.). В других вариантах реализации настоящего изобретения, солевой раствор имеет концентрации соли а) от примерно 0,5 г/л (0,05% масс./об.) до примерно 70 г/л (7% масс./об.); б) от примерно 1 г/л (0,1% масс./об.) до примерно 60 г/л (6% масс./об.); в) от примерно 1 г/л (0,1% масс./об.) до примерно 50 г/л (5% масс./об.); г) от примерно 1 г/л (0,1% масс./об.) до примерно 40 г/л (4% масс./об.); д) от примерно 1 г/л (0,1% масс./об.) до примерно 30 г/л (3% масс./об.); и е) от примерно 1 г/л (0,1% масс./об.) до примерно 20 г/л (2% масс./об.).

Конкретные концентрации солевых растворов, подходящие для составов и способов лечения согласно настоящему изобретению включают, независимо, растворы, имеющие концентрации соли 1 г/л (0,1% масс./об.), 2 г/л (0,2% масс./об.), 3 г/л (0,3% масс./об.), 4 г/л (0,4% масс./об.), 5 г/л (0,5% масс./об.), 6 г/л (0,6% масс./об.), 7 г/л (0,7% масс./об.), 8 г/л (0,8% масс./об.), 9 г/л (0,9% масс./об.), 10 г/л (1% масс./об.), 20 г/л (2% масс./об.), 30 г/л (3% масс./об.), 40 г/л (4% масс./об.), 50 г/л (5% масс./об.), 60 г/л (6% масс./об.), 70 г/л (7% масс./об.), 80 г/л (8% масс./об.), 90 г/л (9% масс./об.), 100 г/л (10% масс./об.), 110 г/л (11% масс./об.), 120 г/л (12% масс./об.), 130 г/л (13% масс./об.), 140 г/л (14% масс./об.) и 150 г/л (15% масс./об.). Можно применять также концентрации соли между каждым из этих перечисленных концентраций/процентов, такие как раствор соли 1,7 г/л (0,17% масс./об.), 2,8 г/л (2,8% масс./об.), 3,5 г/л (3,5% масс./об.) и 4,5 г/л (4,5% масс./об.). Каждый из диапазонов и конкретных концентраций солевых растворов можно применять с составами, способами лечения, режимами и наборами, описанными в настоящем документе.

Также в настоящем изобретении могут быть использованы химически модифицированные осмолиты или предшественники осмолитов. Такие химические модификации включают связывание осмолита (или предшественника) с дополнительной химической группой, которая изменяет или усиливает эффект осмолита или предшественника осмолита (например, ингибирует распадаемость

молекулы осмолита). Такие химические модификации применяли для лекарственных средств или пролекарств и известны в данной области. (См, например, патенты США № 4,479,932 и 4,540,564; Shek, E. et al., J. Med. Chem. 19:113-117 (1976); Bodor, N. et al., J. Pharm. Sci. 67:1045-1050 (1978); Bodor, N. et al., J. Med. Chem. 26:313-318 (1983);
5 Bodor, N. et al., J. Pharm. Sci. 75:29-35 (1986), содержание которых включено в настоящую заявку посредством ссылки.

Подходящие противовоспалительные агенты для применения в комбинации с соединениями согласно настоящему изобретению включают кортикостероиды и нестероидные противовоспалительные лекарственные средства (НПВП), в частности
10 ингибиторы фосфодиэстеразы (ФДЭ). Примеры кортикостероидов для применения согласно настоящему изобретению включают пероральные или ингаляционные кортикостероиды или их предшественники. Конкретные примеры включают, но не ограничиваются ими, циклесонид, десизобутирил-циклесонид, будесонид, флунизолид, мометазон и их сложные эфиры (например, мометазона фуроат), флутиказона
15 пропионат, флутиказона фуроат, беклометазон, метилпреднизолон, преднизолон, дексаметазон, S-фторметиловый эфир 6 α ,9 α -дифтор-17 α -[(2-фуранилкарбонил)окси]-11 β -гидрокси-16 α -метил-3-оксо-андроста-1,4-диен-17 β -тиокарбоновой кислоты, S-(2-оксотетрагидрофуран-3S-иловый) эфир 6 α ,9 α -дифтор-11 β -гидрокси-16 α -метил-3-оксо-17 α -пропионилокси-андроста-1,4-диен-17 β - тиокарбоновой кислоты, сложные эфиры
20 беклометазона (например, 17-пропионатный сложный эфир или 17,21-дипропионатный сложный эфир, фторметиловый эфир, триамцинолона ацетонид, рофлепонид или любая их комбинация или разновидности. Предпочтительные кортикостероиды для состава или применения в комбинации с соединениями согласно настоящему изобретению выбраны из циклесонида, дезизобутирилциклезонида, будесонида,
25 мометазона, флутиказона пропионата и флутиказона фуроата или любой их комбинации или разновидности.

НПВП для применения в настоящем изобретении включают, но не ограничиваются ими, хромогликат натрия, недокромил натрия, ингибиторы фосфодиэстеразы (ФДЭ) (например, теофиллин, аминофиллин, ингибиторы ФДЭ4,
30 смешанные ингибиторы ФДЭ3/ФДЭ4 или смешанные ингибиторы ФДЭ4/ФДЭ7), антагонисты лейкотриена, ингибиторы синтеза лейкотриена (например, ингибиторы 5 LO и FLAP), ингибиторы синтазы оксида азота (iNOS), ингибиторы протеазы (например, ингибиторы триптазы, ингибиторы нейтрофил-эластазы и ингибиторы

металлопротеазы), антагонисты β 2-интегрина и агонисты или антагонисты рецептора аденозина (например, антагонисты аденозина 2а), антагонисты цитокина (например, антагонисты хемокина) или ингибиторы синтеза цитокина (например, антагонисты рецептора простагландина D2 (CRTh2)). Примеры модификаторов лейкотриена, подходящих для введения способом согласно настоящему изобретению, включают монтелукаст, zileuton и зафирлукаст.

Ингибитор ФДЭ4, смешанный ингибитор ФДЭ3/ФДЭ4 или смешанный ингибитор ФДЭ4/ФДЭ7 могут представлять собой любое известное соединение, которое ингибирует фермент ФДЭ4 или которое действует как ингибитор ФДЭ4, и которые являются селективными ингибиторами ФДЭ4 (то есть, соединениями, которые существенно не ингибируют других членов семейства ФДЭ). Примеры специфических ингибиторов ФДЭ4 для состава и применения в комбинации с соединениями согласно настоящему изобретению включают, но не ограничиваются ими, рофлумиласт, пумафентрин, арофиллин, циломиласт, тофимиласт, оглемиласт, толафентрин, пикламиласт, ибудиласт, апремиласт, 2-[4-[6,7-диэтокси-2,3-бис(гидроксиметил)-1-нафталинил]-2-пиридирил]-4-(3-пиридинил)-1(2H)-фталазинон (T2585), N-(3,5-дихлор-4-пиридирил)-1-[(4-фторфенил)метил]-5-гидрокси- α -оксо-1H-индол-3-ацетамид (AWD-12-281, 4-[(2R)-2-[3-(циклопентилокси)-4-метоксифенил]-2-фенилэтил]-пиридин (CDP-840), 2-[4-[[[2-(1,3-бензодиоксол-5-илокси)-3-пиридинил]карбонил]амино]метил]-3-фторфенокси)-(2R)-пропионовую кислоту (CP-671305), N-(4,6-диметил-2-пиримидинил)-4-[4,5,6,7-тетрагидро-2-(4-метокси-3-метилфенил)-5-(4-метил-1-пиперазинил)-1H-индол-1-ил]-бензолсульфонамид, (2E)-2-бутендиоат (YM-393059), 9-[(2-фторфенил)метил]-N-метил-2-(трифторметил)-9H-пурин-6-амин (NCS-613), N-(2,5-дихлор-3-пиридинил)-8-метокси-5-хинолинкарбоксамид (D-4418), N-[(3R)-9-амино-3,4,6,7-тетрагидро-4-оксо-1-фенилпирроло[3,2,1-][1,4]бензодиазепин-3-ил]-3H-пурин-6-амин (PD-168787), 3-[[3-(циклопентилокси)-4-метоксифенил]метил]-N-этил-8-(1-метилэтил)-3H-пурин-6-амин гидрохлорид (V-11294A), N-(3,5-дихлор-1-оксидо-4-пиридинил)-8-метокси-2-(трифторметил)-5-хинолинкарбоксамид (Sch351591), 5-[3-(циклопентилокси)-4-метоксифенил]-3-[(3-метилфенил)метил]-(3S,5S)-2-пиперидинон (HT-0712), 5-(2-((1R,4R)-4-амино-1-(3-(циклопентилокси)-4-метоксифенил)циклогексил)этинил)-пиримидин-2-амин, цис-[4-циано-4-(3-циклопропилметокси-4-дифторметоксифенил)циклогексан-1-ол] и 4-[6,7-диэтокси-2,3-

бис(гидроксиметил)-1-нафталинил]-1-(2-метоксиэтил)-2(1H)-пиридинон (Т-440) и любую их комбинацию или разновидности.

Антагонисты лейкотриена и ингибиторы синтеза лейкотриена включают зафирлукаст, монтелукаст натрия, zileйтон и пранлукаст.

5 Противохолинергические агенты для состава или применения в комбинации с соединениями согласно настоящему изобретению включают, но не ограничиваются ими, антагонисты мускариновых рецепторов, в частности включая панантагонисты и антагонисты рецепторов M₃. Отдельные соединения включают алкалоиды растения беладонны, такие как атропин, скополамин, гоматропин, гиосциамин и различные
10 формы, включающие их соли (например, безводный атропин, атропина сульфат, атропина оксид или гидрохлорид, метилатропина нитрат, гоматропина гидробромид, гоматропина метилбромид, гиосциамин гидробромид, гиосциамин сульфат, скополамина гидробромид, скополамина метилбромид) или любую их комбинацию или разновидность.

15 Дополнительные противохолинергические агенты для состава или применения в комбинации включают метантелин, пропантелин бромид, анизотропина метилбромид или Валпин 50, аклидиния бромид, гликопирролат (Робинул), изопропамида йодид, мепензолата бромид, тридигексэтилхлорид, гексоциклия метилсульфат, циклопентолата гидрохлорид, тропикамид, тригексифенидил СС1, пирензепин,
20 телензепин и метоктрамин или любую их комбинацию или разновидность.

Предпочтительные противохолинергические агенты для состава или применения в комбинации с соединениями согласно настоящему изобретению включают ипратропий (бромид), окситропий (бромид) и тиотропий (бромид) или любую их комбинацию или разновидность.

25 Примеры β-агонистов для состава или применения в комбинации с соединениями согласно настоящему изобретению включают, но не ограничиваются ими, салметерол, R-салметерол и их ксинафоатные соли, альбутерол или R-альбутерол (свободное основание или сульфат), левальбутерол, сальбутамол, формотерол (фумарат), фенотерол, прокатерол, пирбутерол, метапротеренол (metaprterenol),
30 тербуталин и их соли и любые их комбинации или разновидности.

Агонисты рецептора P₂Y₂ для состава или применения в комбинации с соединениями согласно настоящему изобретению можно применять в количестве, эффективном для стимулирования секреции хлорида и воды поверхностями дыхательных путей, в частности поверхностью носовых путей. Подходящие агонисты

рецептора P2Y₂ известны в данной области и описаны, например, в колонках 9-10 патента США № 6,264,975 и также в патентах США № 5,656,256 и 5,292,498.

Агонисты P2Y₂, которые можно вводить способами согласно настоящему изобретению, включают агонисты рецептора P2Y₂, такие как АТР, УТР, УТР- γ -S, и агонисты динуклеотидных P2Y₂ рецепторов (например, денуфозол или диквафозол) или их фармацевтически приемлемые соли. Агонисты рецептора P2Y₂ обычно включают в количестве, эффективном для стимулирования секреции хлорида и воды поверхностями дыхательных путей, в частности поверхностью носовых путей. Подходящие агонисты рецептора P2Y₂ описаны, но не ограничены ими, в патенте США № 6,264,975, патенте США № 5,656,256, патенте США № 5,292,498, патенте США № 6,348,589, патенте США № 6,818,629, патенте США № 6,977,246, патенте США № 7,223,744, патенте США № 7,531,525 и заявке на патент США № 2009/0306009, содержание которых включено в настоящую заявку посредством ссылки.

Комбинированные терапии и составы согласно настоящему документу могут включать агонисты аденозина 2b (A2b), также включая BAY 60-6583, NECA (N-этилкарбоксамидоаденозин), (S)-PHPNECA, LUF-5835 и LUF-5845. Агонисты A2b, которые можно применять, описаны в Volpini et al., *Journal of Medicinal Chemistry* **45** (15): 3271–9 (2002); Volpini et al., *Current Pharmaceutical Design* **8** (26): 2285–98 (2002); Baraldi et al., *Journal of Medicinal Chemistry* **47** (6): Cacciari et al., 1434–47 (2004); *Mini Reviews in Medicinal Chemistry* **5** (12): 1053–60 (Dec. 2005); Baraldi et al., *Current Medicinal Chemistry* **13** (28): 3467–82 (2006); Beukers et al., *Medicinal Research Reviews* **26** (5): 667–98 (Sept. 2006); Elzein et al., *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **16** (2): 302–6 (Jan. 2006); Carotti, et al., *Journal of Medicinal Chemistry* **49** (1): 282–99 (Jan. 2006); Tabrizi et al., *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **16** (5): 2419–30 (March 2008); и Stefanachi, et al., *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **16** (6): 2852–69 (March 2008).

Примеры других блокаторов рецепторов ENaC для состава или применения в комбинации с соединениями согласно настоящему изобретению включают, но не ограничиваются ими, амилорид и его производные, такие как соединения, описанные в патенте США № 6,858,615 и публикациях заявок на патент № WO2003/070182, WO2004/073629, WO2005/018644, WO2006/022935, WO2007/018640 и WO2007/146869, все от Parion Sciences, Inc.

Малые молекулы блокаторов эпителиальных Na⁺ каналов способны непосредственно предотвращать транспорт натрия через поры ENaC-каналов.

Блокаторы ENaC, которые можно вводить в комбинациях согласно настоящему документу, включают, но не ограничиваются ими, амилорид, бензамил, фенамил и аналоги амилорида, примеры которых приведены в патенте США № 6858614, патенте США № 6,858,615, патенте США № 6,903,105, патенте США № 6,995,160, патенте 5 США № 7,026,325, патенте США № 7,030,117, патенте США № 7,064,129, патенте США № 7,186,833, патенте США № 7,189,719, патенте США № 7,192,958, патенте США № 7,192,959, патенте США № 7,241,766, патенте США № 7,247,636, патенте США № 7,247,637, патенте США № 7,317,013, патенте США № 7,332,496, патенте США № 7,345,044, патенте США № 7,368,447, патенте США № 7,368,450, патенте 10 США № 7,368,451, патенте США № 7,375,107, патенте США № 7,399,766, патенте США № 7,4109,68, патенте США № 7,820,678, патенте США № 7,842,697, патенте США № 7,868,010, патенте США № 7,875,619.

Подробно описано, что протеолиз ENaC увеличивает транспорт натрия через ENaC. Ингибиторы протеаз блокируют активность эндогенных протеаз дыхательных 15 путей, таким образом предотвращая расщепление и активацию ENaC. Протеазы могут расщеплять ENaC, включая фурин, меприн, матриптазу, трипсин, протеазы, связанные с каналом (CAPs) и нейтрофил-эластазы. Ингибиторы протеаз, которые могут ингибировать протеолитическую активность этих протеаз, которые можно вводить в комбинациях согласно настоящему документу, включают, но не ограничиваются ими, 20 ингибиторы камостата, простазина, фурина, апротинина, лейпептина и трипсина.

Комбинации согласно настоящему документу могут включать одну или более подходящих нуклеиновых кислот (или полинуклеиновых кислот), включая, но не ограничиваясь ими, антисмысловой олигонуклеотид, миРНК, микроРНК, имитаторы микроРНК, антагомир, рибозим, аптамер и нуклеиновые кислоты с 25 олигонуклеотидами-ловушками (decoy oligonucleotides). См., например, публикацию заявки на патент США № 20100316628. В целом, такие нуклеиновые кислоты могут иметь длину от 17 или 19 нуклеотидов до 23, 25 или 27 нуклеотидов, или более. Примеры включают, но не ограничиваются ими, описанные в патенте США № 7,517,865 и заявках на патент США № 20100215588; 20100316628; 20110008366 и 30 20110104255. В целом, миРНК имеют длину от 17 или 19 нуклеотидов до 23, 25 или 27 нуклеотидов, или более.

Соединения, модулирующие активность CFTR, которые можно вводить в комбинациях согласно настоящему изобретению, включают, но не ограничиваются ими, соединения, описанные в US 2009/0246137 A1, US 2009/0253736 A1, US

2010/0227888 A1, № патента 7,645,789, US 2009/0246820 A1, US 2009/0221597 A1, US 2010/0184739 A1, US 2010/0130547 A1, US 2010/0168094 A1 и выданном патенте 7,553,855; US 7,772,259 B2, US 7,405,233 B2, US 2009/0203752, US 7,499,570.

5 Модифицирующие слизь и муцин агенты, подходящие для комбинаций и способов согласно настоящему документу включают восстанавливающие агенты, поверхностно-активные вещества и детергенты, отхаркивающие агенты и дезоксирибонуклеазу.

Белки муцина организованы в виде полимеров с высокой молекулярной массой посредством образования ковалентных (дисульфидных) и нековалентных связей. 10 Нарушение ковалентных связей восстанавливающими агентами является хорошо обоснованным способом снижения вязкоупругих свойств слизи *in vitro* и, как полагают, это минимизирует адгезивность слизи и улучшает ее выведение *in vivo*. Хорошо известно, что восстанавливающие агенты уменьшают вязкость слизи *in vitro*, и их широко применяют в качестве средства для обработки образцов мокроты⁸. Примеры 15 восстанавливающих агентов включают молекулы, содержащие сульфиды, или фосфины, способные восстанавливать дисульфидные связи белка, включая, но не ограничиваясь ими, N-ацетилцистеин, N-ацистелин, карбоцистеин, глутатион, дитиотрейтол, белки, содержащие тиоредоксин и трис(2-карбоксииэтилэтил)фосфин.

N-ацетилцистеин (NAC) одобрен для применения в сочетании с физиотерапией 20 грудной клетки для понижения вязкости или загустевшей слизи дыхательных путей ^[12]. В результате клинических исследований по оценке эффекта N-ацетилцистеина, введенного перорально или посредством ингаляции, при КФ и ХОБЛ сообщалось об улучшениях реологических свойств слизи и тенденциях к улучшению функции легких и уменьшению раздражения легких⁹. Тем не менее, большинство клинических данных 25 свидетельствует о том, что NAC является в лучшем случае незначительно эффективным терапевтическим агентом для лечения обструкции дыхательных путей слизью при пероральном введении или введении посредством ингаляции. Согласно недавнему Кокрановскому обзору существующей клинической литературы о применении NAC, не обнаружено доказательств, подтверждающих эффективность 30 NAC для лечения КФ¹⁰. Минимальная клиническая польза от применения NAC отражает следующее:

NAC является относительно неэффективным восстанавливающим агентом, который только частично активен на поверхности дыхательных путей. Очень высокие концентрации NAC (200 мМ или 3,26%) необходимы для полного восстановления

Muc5B, основного гелеобразователя слизи дыхательных путей *in vitro*. Более того, при рН среды на поверхности дыхательных путей (измеренном в диапазоне рН от 6,0 до 7,2 в дыхательных путях при КФ и ХОБЛ)¹¹, НАС существует только частично в его реактивном состоянии в форме отрицательно заряженного тиолата. Таким образом в

5 клинике НАС вводят в очень высоких концентрациях. Однако предполагают, что современные аэрозольные устройства не способны обеспечить терапевтические концентрации даже 20% раствора Мукомист на дистальных поверхностях дыхательных путей в течение относительно коротких временных промежутков (7,5 – 15 минут), которые обычно применяют.

10 В доклинических исследованиях ¹⁴С-меченый НАС, введенный посредством ингаляции, показал быстрое выведение из легких с периодом полувыведения в диапазоне от 6 до 36 минут¹².

НАС вводили в форме высококонцентрированного гипертонического ингаляционного раствора (20% или 1,22 молярный) и сообщили, что он вызывает

15 бронхоконстрикцию и кашель. Во многих случаях рекомендовано вводить НАС с бронхолитическим средством, чтобы улучшить переносимость этого агента.

Таким образом, восстанавливающие агенты, такие как НАС, не очень хорошо подходят для болюсного введения аэрозоля. Однако предполагают, что доставка восстанавливающего агента посредством инфузии ингаляционного аэрозоля увеличит

20 эффективность, в то же время позволяет снизить концентрацию восстанавливающего агента в ингаляционном растворе (предполагают увеличение переносимости).

Поверхностно-активные вещества и детергенты представляют собой распределяющие агенты, снижающие вязкоупругие свойства слизи, улучшающие выведение слизи. Примеры поверхностно-активных веществ включают

25 дипальмитоилолеоилфосфатидилхолин (DPPC), PF, пальмитиновую кислоту, пальмитоилолеоилфосфатидилглицерин, поверхностно-активные белки (например, SP-A, B или C), или могут быть животного происхождения (например, из смывов легких коровы или теленка или экстрагированы из молотого свиного легкого) или их комбинации. См., например, патенты США № 7,897,577; 5,876,970; 5,614,216; 5,100,806

30 и 4,312,860. Примеры продуктов поверхностно-активных веществ включают Экзосурф, Пумактант, KL-4, Вентикут, Альвеофакт, Куросурф, Инфасурф и Сурванта. Примеры детергентов включают, но не ограничиваются ими, Твин-80 и тритон-X 100.

Можно применять любой подходящий экспекторант, включая, но не ограничиваясь им, гвайфенезин (см., например, патент США № 7,345,051). Можно

применять любую подходящую дезоксирибонуклеазу, включая, но не ограничиваясь, Дорназу альфа (см., например, патент США № 7,482,024).

Примеры ингибиторов киназы включают ингибиторы ядерного фактора каппа-би (NFκB), PI3K (фосфатидилинозитол-3-киназы), p38-МАР-киназы и Rho-киназы.

5 Противοинфекционные агенты для состава или применения в комбинации с соединениями согласно настоящему изобретению включают противοвирусные средства и антибиотики. Примеры подходящих антивирусных средств включают Тамифлю® и Реленза®. Примеры подходящих антибиотиков включают, но не ограничиваются ими, азтреонам (аргинин или лизин), фосфомицин и аминогликозиды, 10 такие как тобрамицин, или любую их комбинацию или разновидность. Дополнительные противοинфекционные агенты, которые можно применять согласно настоящему документу, включают аминогликозиды, Даптомицин, Фторхинолоны, Кетолиды, Карбапенемы, Цефалоспорины, Эритромицин, Линезолид, Пенициллины, Азитромицин, Клиндамицин, Оксазолидиноны, Тетрациклины и Ванкомицин.

15 Примеры подходящих антибиотиков группы карбапенемов представляют собой импенем, панипенем, меропенем, биапенем, МК-826, DA-1131, ER-35786, ленапенем, S-4661, CS-834 (пролекарство R-95867), KR-21056 (пролекарство KR-21012), L-084 (пролекарство LJC 11036) и СХА-101.

20 Антигистаминные агенты (то есть, антагонисты рецептора H1) для состава или применения в комбинации с соединениями согласно настоящему изобретению включают, но не ограничиваются ими: этаноламины, такие как дифенгидрамина гидрохлорид, карбиноксамина малеат, доксиламин, клемастина фумарат, дифенгидрамина гидрохлорид и дименгидринат; этилендиамины, такие как пириламины малеат (мепирамин), трипеленнамина гидрохлорид, трипеленнамина 25 цитрат и антазолин; алкиламины, такие как фенирамин, хлорфенирамин, бромфенирамин, дексхлорфенирамин, трипролидин и акривастин; пиридины, такие как метапирилен, пиперазины, такие как гидроксизина гидрохлорид, гидроксизина памоат, циклизина гидрохлорид, циклизина лактат, меклизина гидрохлорид и цетризина гидрохлорид; пиперидины, такие как астемизол, левокабастина гидрохлорид, 30 лоратадин, дескарбэтоксилоратадин, терфенадин и фексофенадина гидрохлорид; три- и тетрациклические, такие как прометазин, хлорпрометазин, тримепразин и азатадин; и азеластина гидрохлорид или любые их комбинации или разновидности.

Примеры других классов терапевтических агентов, подходящих для применения в комбинациях и способах согласно настоящему документу, включают

противовирусные агенты, такие как рибавирин, противогрибковые агенты, такие как амфотерицин, итраконазол и вориконазол, лекарственные средства против отторжения, такие как циклоспорин, такролимус и сиролимус, иммуномодулирующие агенты, включая стероиды, такие как дексаметазон, противовоспалительные агенты, включая, но не ограничиваясь ими, ингибиторы циклооксигеназы, ингибиторы цитокина, ингибиторы JAK и ингибиторы функции Т-клеток, бронхолитики, включая, но не ограничиваясь ими, противохолинергические агенты, такие как атровент, миРНК, генотерапевтические векторы, аптамеры, антагонисты эндотелиновых рецепторов, альфа-1-антитрипсин и простаглицлины.

10 Примеры других классов агентов, подходящих для применения в комбинациях и способах согласно настоящему документу, включают агенты, регулирующие вязкость или удерживающие воду, такие как гиалуроновая кислота или карбоксиметилцеллюлоза, гормоны, включая эстроген или тестостерон и другие агенты, применяемые для лечения заболевания сухости глаз, включая аутологическую сыворотку и заменители слез.

15 В способах лечения и применения, описанных выше, соединение согласно настоящему изобретению можно применять отдельно или в комбинации с одним или более других терапевтически активных агентов. Как правило, любой терапевтически активный агент, который оказывает терапевтический эффект на заболевания или состояния, которые лечат соединением согласно настоящему изобретению, можно 20 применять в сочетании с соединением согласно настоящему изобретению, при условии, что конкретный терапевтически активный агент совместим с терапией, в которой применяют соединение согласно настоящему изобретению. Типичные терапевтически активные агенты, которые подходят для применения в сочетании с соединением согласно настоящему изобретению, включают агенты, описанные выше.

25 В одном предпочтительном варианте реализации соединения согласно настоящему изобретению применяют в комбинации с одним или более осмолитов, в частности гипертоническим солевым раствором или маннитом.

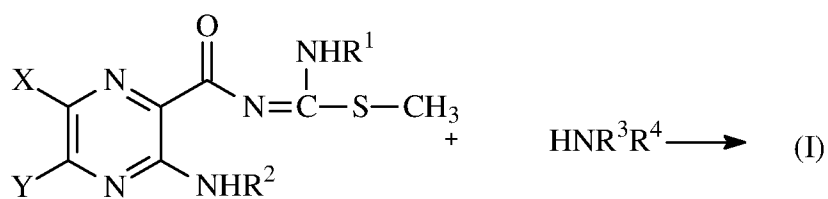
30 В другом аспекте настоящего изобретения предложены способы лечения и применения, описанные выше, которые включают введение эффективного количества соединения согласно настоящему изобретению и по меньшей мере одного другого терапевтически активного агента. Соединение согласно настоящему изобретению и по меньшей мере один дополнительный терапевтически активный агент можно применять в комбинации одновременно или последовательно в любой терапевтически

подходящей комбинации. Введение соединения согласно настоящему изобретению с одним или более другими терапевтически активными агентами можно производить посредством введения одновременно в 1) единой фармацевтической композиции, такой как композиции, описанные выше, или 2) отдельных фармацевтических композициях, каждая из которых включает один или более компонентов активных ингредиентов. Компоненты комбинации можно вводить по отдельности последовательно, причем соединение согласно настоящему изобретению вводят первым, и другой терапевтически активный агент вводят вторым или наоборот.

В вариантах реализации, в которых соединение согласно настоящему изобретению вводят в комбинации с одним или более осмолитами, одновременное введение каждого компонента является предпочтительным и может быть реализовано в единой композиции или отдельных композициях. В одном из вариантов реализации настоящего изобретения, соединение согласно настоящему изобретению и один или более осмолитов вводят одновременно посредством бронхоскопического орошения. В другом варианте реализации соединения согласно настоящему изобретению и один или более осмолитов вводят одновременно посредством ингаляции.

Когда соединение согласно настоящему изобретению применяют в комбинации с другим терапевтически активным агентом, доза каждого соединения может отличаться от той, когда соединение согласно настоящему изобретению применяют отдельно. Соответствующие дозы могут быть легко определены специалистом с обычной квалификацией в данной области. Соответствующую дозу соединения согласно настоящему изобретению, другой терапевтически активный агент(ы) и относительные временные характеристики введения выбирают, чтобы достичь необходимого комбинированного терапевтического эффекта и с учетом практического опыта и по усмотрению лечащего врача, клинициста или ветеринара.

Соединения формул I-III могут быть синтезированы в соответствии с методиками, известными в данной области. Типичная методика синтеза приведена на схеме ниже:



Эта методика описана, например, в E.J. Cragoe, «The Synthesis of Amiloride and Its Analogs» (Глава 3) в *Amiloride and Its Analogs*, pp. 25-36, включенных в настоящую заявку посредством ссылки. Другие способы получения соединений описаны, например, в U.S. 3,313,813, включенных в настоящую заявку посредством ссылки. См., в частности, способы А, В, С, и D, описанные в U.S. 3,313,813. Дополнительные способы получения промежуточных соединений, которые применяют для получения соединений настоящего изобретения, описаны в US 7,064,129, US 6,858,615, US 6,903,105, WO 2004/073629, WO 2007/146869 и WO 2007/018640, каждый из которых включен в настоящую заявку посредством ссылки.

Для характеристики соединений согласно настоящему изобретению могут быть применено несколько видов анализов. Примеры анализов приведены ниже.

Модели заболеваний, связанных с сухостью глаз, на животных

(1) Определение активности блокирования натриевого канала *in vitro*

Данный анализ, который применяют для оценки механизма действия и/или эффективности соединений согласно настоящему изобретению, включает определение ингибирования полостным лекарственным средством эпителиальных потоков натрия, которые измеряют под действием тока короткого замыкания (I_{SC}), используя монослой эпителиальных клеток дыхательных путей, помещенные в камеры Уссинга. Этот анализ подробно описан в Hirsh, A.J., Zhang, J., Zamurs, A., et al. Pharmacological properties of N-(3,5-diamino-6-chloropyrazine-2-carbonyl)-N'-4-[4-(2,3-dihydroxypropoxy)phenyl]butyl-guanidine methanesulfonate (552-02), a novel epithelial sodium channel blocker with potential clinical efficacy for CF lung disease. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2008; 325(1): 77-88.

Клетки, полученные из свежееудаленных дыхательных путей человека, собаки, овцы или грызуна высевают на пористые прослойки 0,4 мкм SnapwellTM Inserts (CoStar), культивируют на границе раздела водной и воздушной сред (ALI) в среде с установленными гормонами, и определяют транспортную активность натрия (I_{SC}) при погружении в бикарбонатный буфер Кребса-Рингера (Krebs Bicarbonate Ringer (KBR)) в камере Уссинга. Ведут записи о всех протестированных добавлениях лекарственных средств в люменальную баню, с использованием схемы добавлений доз, составляющих половину логарифма дозы (от 1×10^{-11} М до 3×10^{-5} М), и кумулятивное изменение I_{SC} (ингибирование). Все лекарственные средства приготавливают с концентрацией 1×10^{-7}

² М в диметилсульфоксиде в качестве раствора для хранения и хранят при –20° С. Обычно проводят восемь проб в параллели; две пробы в серии опытов включают амилорид и/или бензамил в качестве положительного контроля. После введения максимальной концентрации (5×10^{-5} М), в люменальной бане трижды меняют свежий раствор KBR, не содержащий лекарственных средств, и определяют результирующее значение I_{SC} после каждой промывки в течение приблизительно 5 минут. Обратимость определяют как процент возврата по отношению к исходной величине для потока натрия после третьей промывки. Все данные с клемм напряжения получают с помощью компьютерного интерфейса и анализируют в автономном режиме.

10 Взаимосвязи доза-эффект для всех соединений рассматривают и анализируют с помощью программы Prism 3.0. Величины IC_{50} , максимальные эффективные концентрации и обратимость рассчитывают и сравнивают с амилоридом и бензамилом в качестве положительных контролей. Величина активности представленных соединений по блокировке натриевого канала по сравнению с активностью амилорида в свежеполученных клетках дыхательных путей собаки показана в Таблице 1.

Таблица 1: Величина активности соединений формулы I по блокировке натриевого канала

Соединение	Величина активности по блокировке натриевых каналов в клетках собак (IC_{50})
Амилорид	781,0
30	33,1
35	13,8
45	2,1
15	4,6
42	24,6
9	3,2
51	6,6
59	41,3
145	7,3
82	4,6

(2) Фармакологическое действие соединений на объем слез с помощью модели на животных с заболеваниями, связанными с сухостью глаз, *in vivo*.

Влияние соединений на объем слез оценивали с помощью модели на крысах с заболеванием, связанным с сухостью глаз, для чего у крыс линии Спраг-Дули проводили хирургическое иссечение слезных желез (ExLac Model), чтобы снизить нормальный объем слез. Иссечение слезных желез снижает нормальный объем слез на ~50% (Таблица 2).

В ипсилатеральные и контралатеральные глаза вводили по 5 мкл тестируемого раствора. Выделение слез измеряли с помощью хлопковой нити ZoneQuick, пропитанной красителем феноловым красным. Сложенный конец нити удерживали в латеральном-вентральном своде конъюнктивы в течение 10 секунд. Длину области смачивания слезой на нити определяли посредством измерения длины нити, которая изменяет цвет от желтого до красного. Стереомикроскоп применяли, чтобы обеспечить точное измерение (записанное в миллиметрах) смачивания/изменения цвета. Объем слез оценивали перед введением дозы, и через 15, 30, 60, 120 и 360 минут после введения дозы. Изменение увлажнения глаз, производимого представленными соединениями у ExLac крыс по отношению к амилориду, показано в таблице 2 и на фигурах 1-16. Для справки, эффект солевого носителя показан для ExLac крыс и нормальных крыс (без хирургического иссечения слезных желез).

20

Таблица 2: Активность соединений формулы I по увлажнению глаз

Соединение	Модель на крысах	Увлажнение глаз в течение 6 ч (AUC ₀₋₆)
Носитель	ExLac	24,2
Амилорид	ExLac	30,4
51	ExLac	38,0
75	ExLac	38,2
59	ExLac	39,7
46	ExLac	39,9
116	ExLac	40,9
45	ExLac	42,3
102	ExLac	43,2
145	ExLac	44,7
133	ExLac	45,7
90	ExLac	49,0
82	ExLac	49,8

15	ExLac	50,2
9	ExLac	50,2
42	ExLac	52,3
Носитель	Нормальные	58,1

(2) Определение транспорта соединений, родственных амилориду, посредством конфокальной микроскопии

Практически все амилорид-подобные молекулы флуоресцируют в ультрафиолетовом диапазоне. Это свойство данных молекул может быть использовано для непосредственного измерения обновления клеток с помощью конфокальной микроскопии. Клетки роговицы метят с помощью красителя кальцеин АМ посредством инкубации его с клетками роговицы в течение 45 минут при 37°C в минимальной эссенциальной среде Игла, модифицированной по способу Дульбекко (DMEM). Эквимолярные концентрации, составляющие 2 мкл соединения 9 или амилорида, помещают на апикальную (эпителиальную) поверхность роговицы мышей в течение одного часа при 37 °C. Серийные x-y изображения получали через один час после добавления лекарственного средства посредством конфокальной микроскопии. Данные, представленные на фигуре 16, демонстрируют x-z изображение роговицы, составленное из совокупности ряда x-y изображений. На фигуре 16 показано, что амилорид может полностью проникать в роговицу через один час после введения, но Соединение 9 остается связанным с апикальной (эпителиальной) поверхностью.

(4) Метаболизм лекарственных средств *in vitro*

Метаболическую стабильность 9 и 15 оценивают в плазме (крыс, кроликов, собак и человека) и гепатоцитах (крыс и собак). Соединения добавляют непосредственно в плазму или в суспензию гепатоцитов с конечной концентрацией 2,5 или 10 мкМ соответственно, и инкубируют при 37 ° C в течение шести часов. Аликвоты отбирают в различные моменты времени и останавливают реакцию. Количество оставшегося исходного соединения количественно определяют посредством UPLC-флуоресцентного анализа. Количество исходного соединения рассчитывают из общей площади пика в момент отбора пробы, разделенной на общую площадь пика при начале анализа. Результаты, представленные в Таблицах 3 и 4, показывают, что **9** является стабильным по отношению к метаболическому гидролизу как в плазме, так и в гепатоцитах, у оцениваемых видов, в то время как **15** быстро метаболизируется как в

плазме, так и в гепатоцитах. Эти результаты подтверждают, что **15** с амидными связями во встречающейся в природе конфигурации S является восприимчивым к ферментативному гидролизу, в то время как амидные связи в конфигурации R устойчивы к гидролизу.

5

Таблица 3. Стабильность соединений в плазме

Матрица	Соединение 9	Соединение 15
Крыса	87%	10%
Кролик	89%	8,7%
Собака	103%	18%
Человек	101%	7,6%

Таблица 4. Стабильность соединений в гепатоцитах

Матрица	Соединение 9	Соединение 15	Соединение 45
Крыса	100%	14%	83%
Собака	94%	19%	75%

10

(5) Определения метаболизма соединений *in vitro*

Эпителиальные клетки дыхательных путей имеют способность метаболизировать лекарственные средства в процессе трансэпителиальной абсорбции. Кроме того, хотя и менее вероятно, лекарственные средства могут быть метаболизированы на эпителиальных поверхностях дыхательных путей посредством активности специфических эктоферментов. Более вероятно в качестве случая экто-поверхности, соединения могут быть метаболизированы инфицированными выделениями, которые занимают полости дыхательных путей пациентов с болезнью легких, например, кистозным фиброзом. Таким образом, выполняют серию анализов, чтобы охарактеризовать метаболизм соединения в результате взаимодействия исследуемых соединений с эпителием дыхательных путей человека и/или продуктов из эпителиальных полостей дыхательных путей человека.

20

В первой серии анализов взаимодействие исследуемых соединений в буфере KBR в качестве стимуляторов ASL применяют к апикальной поверхности дыхательных

путей эпителиальных клеток человека, выращенных в системе с прослойкой T-Co1. Для большинства соединений, метаболизм (образование новых веществ) тестируют с использованием высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ), чтобы разделить химические вещества и эндогенные флуоресцентные свойства этих соединений, чтобы оценить относительные количества тестируемого соединения и новых метаболитов. Для типичного анализа, тестируемый раствор (25 мкл буфера KBR, содержащего 10 мкМ тестируемого соединения) помещают на эпителиальную люменальную поверхность. Образцы от 5 до 10 мкл получают последовательно из люменальных и серозных ячеек для анализа методом ВЭЖХ: (1) массы тестируемого соединения, проникающего из люменальной в серозную баню и (2) потенциального образования метаболитов из исходного соединения. В случаях, когда флуоресцентные свойства тестируемой молекулы не являются достаточными для таких характеристик, для этих анализов применяют соединения, меченые радиоактивными изотопами. Из данных, полученных методом ВЭЖХ, количественно определяют скорость исчезновения и/или формирования новых соединений метаболитов на люменальной поверхности и появление тестируемого соединения и/или нового метаболита в базолатеральном растворе. Данные, относящиеся к хроматографической подвижности потенциально новых метаболитов по отношению к исходному соединению, также определяют количественно.

Для анализа потенциального метаболизма тестируемых соединений мокротой при КФ собирают «репрезентативную» смесь из откашливаемой мокроты при КФ, полученную от 10 больных КФ (при подтверждении IRB). Мокроту растворяют в 1:5 смеси раствора KBR при интенсивном встряхивании, после чего смесь разделяют на аликвоту «чистой» мокроты и аликвоту, подвергнутую ультрацентрифугированию, таким образом получая аликвоту "супернатанта" (чистый = целлюлярный; супернатант = жидкая фаза). Типичные исследования метаболизма соединения мокротой при КФ включают добавление известных масс тестируемого соединения к "чистой" мокроте при КФ и аликвотам «супернатанта» мокроты при КФ, инкубированным при 37 °С, с последующим последовательным отбором аликвот из каждого типа мокроты для определения характеристик стабильности/метаболизма соединения методом ВЭЖХ, как описано выше. Далее выполняют анализ исчезновения соединения, скорости образования новых метаболитов и подвижности ВЭЖХ новых метаболитов, как описано выше.

(б) Фармакологические эффекты и механизм действия лекарственных средств у животных

Эффекты соединений для увеличения мукоцилиарного клиренса (МСС) можно измерить с применением модели *in vivo*, описанной Sabater et al., Journal of Applied Physiology, 1999, pp. 2191-2196, содержание которой полностью включено в настоящую заявку посредством ссылки.

Способы

Подготовка животного: Взрослых овец (в диапазоне массы от 25 до 35 кг) привязывали в вертикальном положении к специализированному устройству для тела, прикрепленному к модифицированной тележке. Головы животных иммобилизовали и в качестве местной анестезии носовых проходов вводили 2% лидокаина. Затем животных интраназально интубировали эндотрахеальной трубкой (ЭТТ) с внутренним диаметром 7,5 мм. Манжету ЭТТ помещали чуть ниже голосовых связок и ее позицию подтверждали с помощью гибкого бронхоскопа. После интубирования животных уравнивали в течение примерно 20 минут до начала измерений мукоцилиарного клиренса.

Введение радиоактивного аэрозоля: Аэрозоли человеческого сывороточного альбумина ^{99m}Tc (3,1 мг/мл; содержащие приблизительно 20 мКи) получали с применением небулайзера Raindrop, который производит капли со средним аэродинамическим диаметром 3,6 мкм. Небулайзер подключали к дозиметрической системе, состоящей из электромагнитного клапана и источника сжатого воздуха (20 psi). Выход небулайзера подключали к пластиковому T-образному разъему; один конец которого присоединяли к эндотрахеальной трубке, а другой присоединяли к поршневому респиратору. Систему активировали в течение одной секунды в начале цикла вдоха респиратора. На респираторе устанавливали объем вдоха 500 мл, соотношение вдоха к выдоху 1:1, скорость 20 вдохов в минуту, чтобы максимизировать обработку центральных дыхательных путей. Овцы вдыхали радиоактивно меченый аэрозоль в течение 5 минут. Для измерения клиренса человеческого сывороточного альбумина ^{99m}Tc в дыхательных путях применяли гамма-камеру. Камеру располагали над спиной животных, при естественном вертикальном положении овец, удерживаемых в тележке, таким образом, что поле

- изображения было перпендикулярно спинному мозгу животного. На овцах размещали внешние радиоактивно меченые маркеры, чтобы обеспечить правильное расположение относительно гамма-камеры. Все изображения сохраняли на компьютере, подключенном к гамма-камере. Изучаемую область отслеживали на изображении, соответствующем правому легкому овец, и записывали импульсы. Импульсы корректировали для распада и выражали в виде процента радиоактивности, присутствующего в исходном базовом изображении. Левое легкое исключали из анализа, так как его очертания накладываются на желудок и импульсы могли быть проглочены и могли попасть в желудок в виде радиоактивно меченой слизи.
- 10 *Протокол лечения (Оценка активности в нулевой момент времени (при t-zero)):* Исходное изображение обработки получали сразу после введения радиоактивного аэрозоля. В нулевой момент времени, после получения базового изображения, свободно-дышащим животным вводили в виде аэрозоля контрольный носитель (дистиллированную воду), положительный контроль (амилорид) или экспериментальные соединения объемом 4 мл, с применением небулайзера Pari LC JetPlus. Небулайзер работал от сжатого воздуха с потоком 8 литров в минуту. Время доставки раствора составляло от 10 до 12 минут. Животных экстубировали сразу после доставки общей дозы в целях предотвращения ложных импульсов, вызванных аспирацией избыточного количества радиоактивных меток из ЕТТ. Последовательные изображения легких получали с 15-минутными интервалами в течение первых 2 часов после введения дозы и ежечасно в течение следующих 6 часов после введения дозы в течение общего периода наблюдения 8 часов. Период отмывки от предыдущего исследования составлял по меньшей мере 7 дней, разделенный сеансами дозирования разными экспериментальными агентами.
- 25 *Протокол лечения (оценка активности при t-4 часа):* Для оценки длительности ответа после однократного воздействия контрольного носителя (дистиллированной воды), положительного контроля (амилорида) или экспериментальных агентов применяли следующую вариацию стандартного протокола. В нулевой момент времени, свободно-дышащим животным вводили в виде аэрозоля контрольный носитель (дистиллированную воду), положительный контроль (амилорид) или экспериментальные соединения объемом 4 мл с применением небулайзера Pari LC JetPlus. Небулайзер работал от сжатого воздуха с потоком 8 литров в минуту. Время доставки раствора составляло от 10 до 12 минут. Животных привязывали в вертикальном положении к специализированному устройству для тела на период в
- 30

течение 4 часов. По окончании периода 4 часов животные, получали единичную дозу аэрозоля человеческого сывороточного альбумина ^{99m}Tc (3,1 мг/мл; содержащий приблизительно 20 мКи) из небулайзера Raindrop. Животных экстубировали сразу после доставки общей дозы радиоактивной метки. Исходное изображение обработки
5 получали сразу после введения радиоактивного аэрозоля. Последовательные изображения легких получали с 15-минутными интервалами в течение первых 2 часов после введения радиоактивной метки (представленные часы от 4 до 6 после введения лекарственного средства) и ежечасно в течение следующих 2 часов после введения дозы в течение общего периода наблюдения 4 часов. Период отмывки от предыдущего
10 исследования составлял по меньшей мере 7 дней, разделенный сеансами дозирования разными экспериментальными агентами.

Статистика: Данные анализировали с применением SYSTAT для Windows, версия 5. Данные анализировали с применением двухстороннего дисперсионного анализа с повторными измерениями ANOVA (для оценки общих эффектов), а затем посредством
15 парного t-критерия, чтобы определить различия между конкретными парами. Значимость принимали при P была меньше или равном 0,05. Значения наклона (вычисленного из данных, собранных в течение первых 45 минут после дозирования при оценке t-zero) для средних кривых МСС были рассчитаны с помощью линейной регрессии наименьших квадратов для оценки различия начальных скоростей в течение
20 фазы быстрого клиренса.

ПРИМЕРЫ

После общего описания данного изобретения, дополнительное понимание может быть получено со ссылкой на определенные конкретные примеры, которые
25 приведены в данном описании для целей только в качестве иллюстрации и не предназначены для ограничения если не указано иное.

Получение блокаторов натриевых каналов

Материалы и методы. В настоящем изобретении также предложены способы
30 получения соединений согласно настоящему изобретению и синтетические промежуточные соединения, подходящие для применения в таких способах, подробно описанные ниже.

При описании способов синтеза и подробностей экспериментов использованы некоторые сокращения и аббревиатуры. Несмотря на то, что большинство из них

понятно специалисту в данной области, следующая таблица содержит список со многими из этих сокращений и аббревиатур.

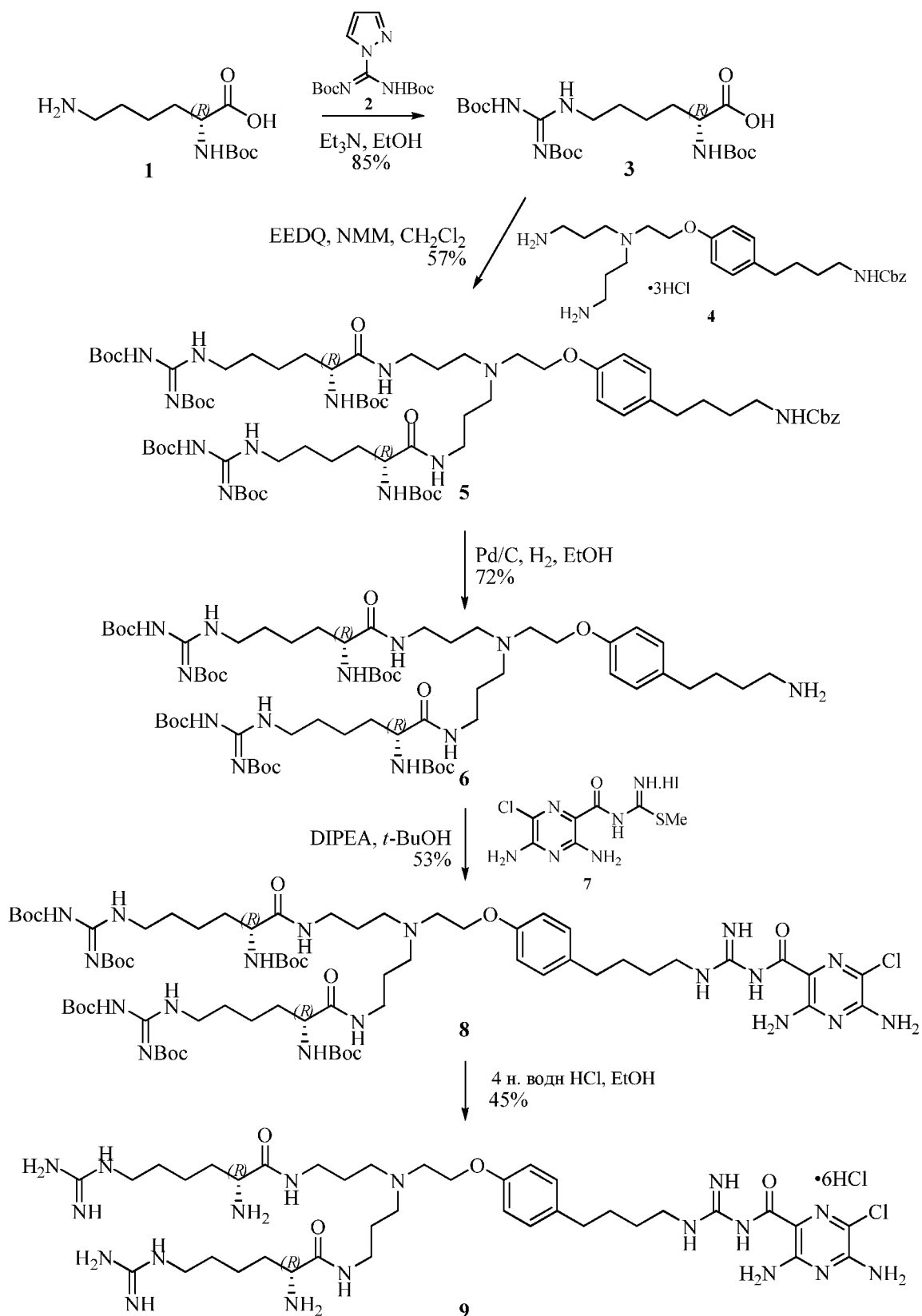
Сокращение	Значение
AcOH	Уксусная кислота
AIBN	Азобисизобутиролнитрил
DIAD	Диизопропилазидокарбонат
DIPEA	N,N-Диизопропилэтиламин
ДХЭ	Дихлорэтан
ДХМ	Дихлорметан
ДМФА	Диметилформамид
Et	Этил
EtOAc	или Этилацетат
EA	
EtOH	Этанол
ИЭР	Ионизация электрораспылением
NATU	2-(1H-7-Азабензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилурония гексафторфосфат
ВЭЖХ	Высокоэффективная жидкостная хроматография
iPrOH	Изопропиловый спирт
i.t. или IT	Внутритрахейный
Me	Метил
MeOH	Метанол
m/z или m/e	Отношение массы к заряду
MH ⁺	Масса плюс 1
MH ⁻	Масса минус 1
MIC	Минимальная подавляющая концентрация
МС или мс	Масс-спектр
кт или к.т.	Комнатная температура
R _f	Коэффициент удерживания
t-Bu	<i>Трет</i> -бутил

Сокращение	Значение
ТГФ	Тетрагидрофуран
TLC или tlc	Тонкослойная хроматография
Δ	Сдвиг вниз относительно тетраметилсилана в частях на миллион
Cbz	Бензилоксикарбонил, то есть -(CO)O-бензил
AUC	Площадь под кривой или пиком
МТБЭ	Метил- <i>трет</i> -бутиловый эфир
t_R	Время удерживания
ГХ-МС	Газовая хроматография-масс-спектрометрия
wt%	Процент по массе
h	Часы
min	Минуты
МГц	Мегагерц
ТФК	Трифторуксусная кислота
УФ	Ультрафиолет
Woc	<i>Трет</i> -бутилоксикарбонил
DIAD	Диизопропилазодикарбоксилат
AcOH	Уксусная кислота
DIPEA	N,N-Диизопропилэтиламин или основание Хюнига
Ph ₃ P	Трифенилфосфин

Соединения формулы I могут быть синтезированы с использованием методик, известных в данной области. Иллюстративная методика синтеза представлена на приведенной ниже Схеме 1.

5

Схема 1. Получение гидрохлоридной соли (2R,2'R)-N,N'-(3,3'-(2-(4-(4-(3-(3,5-диамино-6-хлорпиазин-2-карбонил)гуанидино)бутил)фенокси)этилазандиил)бис(пропан-3,1-диил))бис(2-амино-6-гуанидиногексанамида) (9).



Получение (*R*)-6-(2,3-бис(*трет*-бутоксикарбонил)гуанидино)-2-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)гексановой кислоты (**3**)

К раствору *N*- α -Вос-D-лизина (13,0 г, 52,7 ммоль) в EtOH (290 мл) добавляли *N,N'*-бис-Вос-1-гуанилпиразол (16,3 г, 52,7 ммоль) и триэтиламин (10,6 г, 105 ммоль).

- 5 Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 6 ч. Растворитель удаляли, и остаток очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель, 10:1 CH₂Cl₂/MeOH) с получением соли пиразола (25,0 г) в виде бесцветного масла. Соль растворяли в 1 н. NaOH (300 мл) и нейтрализовали 1 н. HCl (305 мл). Полученный осадок отфильтровывали и сушили с получением соединения **3**
- 10 (22,0 г, 85%) в виде твердого вещества белого цвета: ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) \square 11,48 (ушир. s, 1H), 8,35 (ушир. s, 1H), 5,23 (d, *J* = 7,5 Гц, 1H), 4,23 (ушир. s, 1H), 3,48-3,25 (m, 2H), 1,96-1,50 (m, 6H), 1,51 (s, 9H), 1,49 (s, 9H), 1,43 (s, 9H).

Получение Соединения 5

- 15 К раствору аминокислоты **3** (3,00 г, 6,14 ммоль) в CH₂Cl₂ (100 мл) добавляли EEDQ (3,17 г, 12,8 ммоль) и NMM (4,90 г, 49,1 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин. и затем добавляли бис-амин **4** (1,73 г, 3,07 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 часов. Добавляли аминокислоту **3** (900 мг, 1,84 ммоль), и
- 20 полученную реакционную смесь перемешивали еще в течение 16 ч. Растворитель удаляли, и остаток очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель, 10:1 CH₂Cl₂/ EtOAc, 10:1 CH₂Cl₂/MeOH) с получением амида **5** (2,30 г, 57%) в виде бесцветного твердого вещества: ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) \square 7,38-7,24 (m, 5H), 7,06 (d, *J* = 8,4 Гц, 2H), 6,82 (d, *J* = 8,4 Гц, 2H), 5,05 (s, 2H), 4,09-3,92 (m, 4H), 3,68 (t, *J* = 4,8
- 25 Гц, 4H), 3,58 (t, *J* = 6,3 Гц, 1H), 3,28-3,21 (m, 4H), 3,14-3,07 (m, 2H), 2,89-2,83(m, 2H) 2,64-2,50 (m, 6H), 2,43 (ушир. s, 4H) , 2,27(s, 3H), 1,77-1,65 (m, 6H), 1,64-1,54 (m, 6H), 1,52 (s, 18H), 1,46 (s, 18H), 1,42 (s, 18H).

Получение Соединения 6

- 30 Суспензию соединения **5** (2,30 г, 1,64 ммоль) и 10% Pd/C (1,50 г) в EtOH (10 мл) подвергали действию условий гидрогенизации (1 атм) в течение 4 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь фильтровали через целит и промывали EtOH. Фильтрат концентрировали с получением амина (2,10 г) в виде бесцветного масла. Полученное неочищенное вещество очищали посредством колоночной хроматографии

(силикагель, 8:1 CH₂Cl₂/MeOH) с получением амина **6** (1,50 г, 72%) в виде бесцветного масла: ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) □ 7,08 (d, *J* = 8,5 Гц, 2H), 6,83 (d, *J* = 8,5 Гц, 2H), 4,15-3,88 (m, 4H), 3,28-3,21 (m, 8H), 2,84 (t, *J* = 5,5 Гц, 2H), 2,78 (t, *J* = 7,4 Гц, 2H), 2,58 (t, *J* = 7,2 Гц, 6H), 1,84-1,52 (m, 20H), 1,52 (s, 18H), 1,46 (s, 18H), 1,43 (s, 18H).

5

Получение Соединения 8

К раствору амина **6** (9,00 г, 7,12 ммоль) и гидрохлоридной соли метил-3,5-диамино-6-хлорпиперазин-2-карбонилкарбамимидотиоата (**7**, 4,43 г, 11,3 ммоль) в *t*-BuOH (90 мл) добавляли DIPEA (7,36 г, 56,9 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь нагревали при 70 °С в запаянной трубке в течение 2 ч, а затем охлаждали до комнатной температуры и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель, 10:1 CH₂Cl₂/MeOH, 5:1:0,1 CHCl₃/MeOH/NH₄OH) с получением соединения **8** (5,60 г, 53%) в виде твердого вещества желтого цвета: ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) □ 7,10 (d, *J* = 8,7 Гц, 2H), 6,84 (d, *J* = 8,7 Гц, 1H), 4,06-3,94 (m, 4H), 3,29-3,20 (m, 6H), 2,87-2,80 (m, 2H), 2,64-2,53 (m, 6H), 1,78-1,64 (m, 12H), 1,65-1,51 (m, 12H), 1,52 (s, 18H), 1,47 (s, 18H), 1,41 (s, 18H).

15

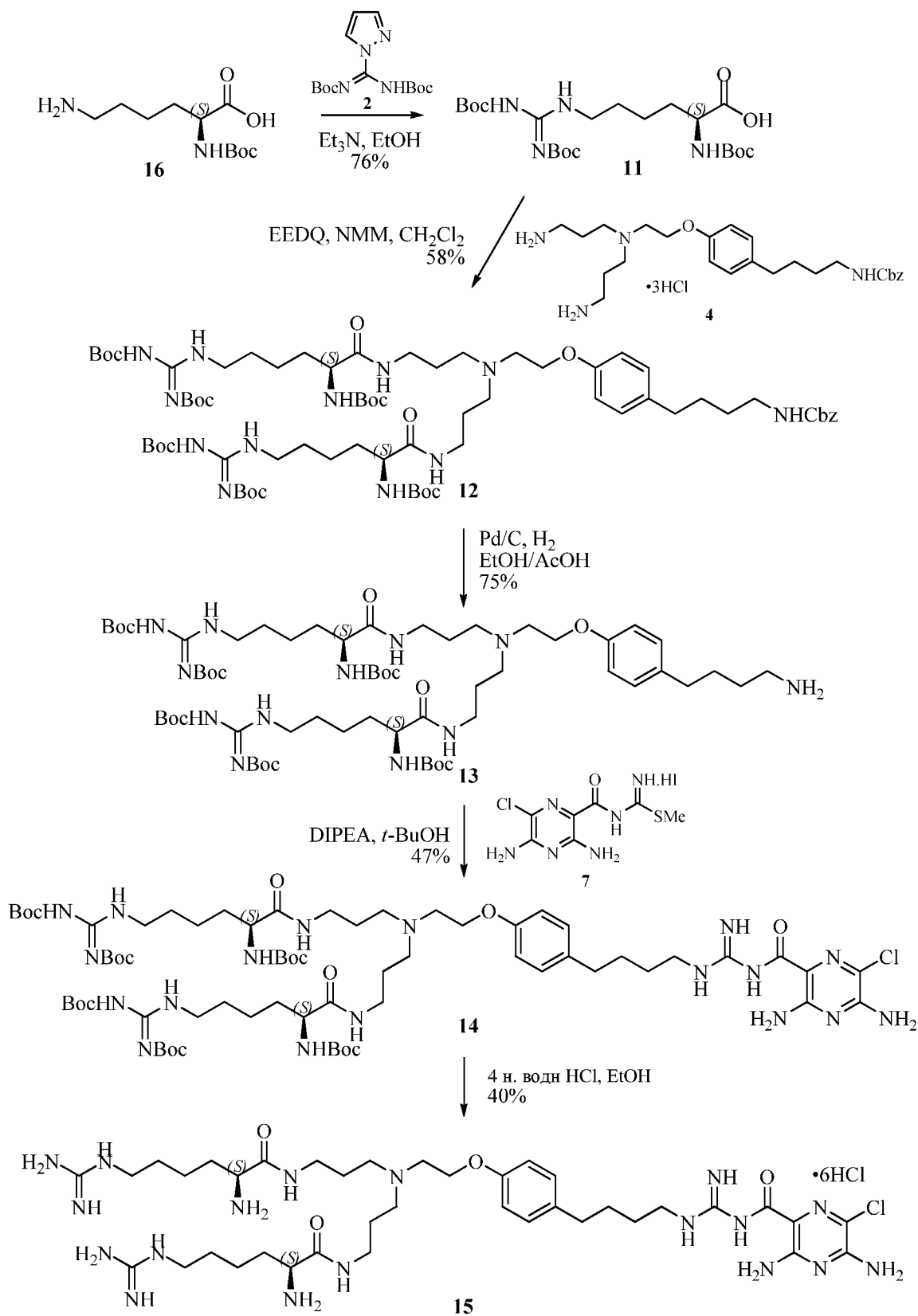
Получение гидрохлоридной соли (2R,2'R)-N,N'-(3,3'-(2-(4-(4-(3-(3,5-диамино-6-хлорпиперазин-2-карбонил)гуанидино)бутил)фенокси)этилазандиил)бис(пропан-3,1-диил))бис(2-амино-6-гуанидиногексанамида) - соединения **9**

20

К раствору соединения **8** (5,60 г, 0,81 ммоль) в EtOH (20 мл) добавляли 4 н. водн. HCl (120 мл) при комнатной температуре, и полученную реакционную смесь перемешивали в течение 4 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом, и остаток очищали посредством обращенно-фазовой колоночной хроматографии и лиофилизировали с получением гидрохлоридной соли **9** (1,5 г, 45%) в виде гигроскопичного твердого вещества желтого цвета: ¹H ЯМР (400 МГц, D₂O) □ 7,22 (d, *J* = 8,2 Гц, 1H), 6,91 (d, *J* = 8,2 Гц, 1H), 4,28 (ушир. s, 2H), 3,89 (t, *J* = 6,8 Гц, 2H), 3,60 (ушир. s, 2H), 3,37-3,23 (m, 10H), 3,08 (t, *J* = 7,2 Гц, 4H), 2,59 (ушир. s, 2H), 2,05-1,93 (m, 4H), 1,86-1,75 (m, 4H), 1,66 (ушир. s, 4H), 1,58-1,47 (m, 4H), 1,39-1,27 (m, 4H).

30

Схема 2. Получение гидрохлоридной соли (2S,2'S)-N,N'-(3,3'-(2-(4-(4-(3-(3,5-диамино-6-хлорпиразин-2-карбонил)гуанидино)бутил)фенокси)этилазандиил)бис(пропан-3,1-диил))бис(2-амино-6-гуанидиногексанамида) (15)



Получение (S)-6-(2,3-бис(*трет*-бутоксикарбонил)гуанидино)-2-((*трет*-бутоксикарбонил) амино) гексановой кислоты (11)

К раствору *N*- α -Вос-L-лизина (1,00 г, 4,06 ммоль) **16** в EtOH (30 мл) добавляли *N,N'*-бис-Вос-1-гуанилпиразол (1,36 г, 4,38 ммоль) **2** и триэтиламин (810 мг, 8,12 ммоль).

- 5 Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 6 ч. Растворитель удаляли, и остаток очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель, 10:1 CH₂Cl₂/MeOH) с получением соли пиразола (1,98 г) в виде бесцветного масла. Полученную соль растворяли в 1 н. NaOH (100 мл) и нейтрализовали 1 н. HCl (105 мл). Полученный осадок отфильтровывали и сушили с
- 10 получением соединения **11** (1,50 г, 76%) в виде твердого вещества белого цвета: ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) \square 11,47 (ушир. s, 1H), 8,37 (ушир. s, 1H), 5,22 (d, *J* = 7,5 Гц, 1H), 4,26 (ушир. s, 1H), 3,49-3,29 (m, 2H), 1,98-1,51 (m, 6H), 1,50 (s, 9H), 1,49 (s, 9H), 1,44 (s, 9H).

15 Получение Соединения 12

К раствору аминокислоты **11** (6,00 г, 12,0 ммоль) в CH₂Cl₂ (150 мл) добавляли EEDQ (5,00 г, 20,2 ммоль) и NMM (10,0 г, 99,0 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин. и затем добавляли бис-амин **4** (3,40 г, 6,00 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной

20 температуре в течение 48 ч. Растворитель удаляли, и остаток очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель, 10:1 CH₂Cl₂/ EtOAc, 10:1 CH₂Cl₂/MeOH) с получением амида **12** (4,98 г, 58%) в виде бесцветного твердого вещества: ¹H ЯМР (300 МГц, CD₃OD) \square 7,33-7,31 (m, 5H), 7,06 (d, *J* = 8,1 Гц, 1H), 6,82 (d, *J* = 8,1 Гц, 1H), 5,05 (s, 2H), 4,10-4,01 (m, 4H), 3,35-3,23 (m, 8H), 3,11 (t, *J* = 6,9 Гц, 2H), 2,85 (t, *J* = 5,4 Гц, 2H), 2,44-2,41 (m, 6H), 1,72-1,51 (m, 20H), 1,51 (s, 18H), 1,46 (s, 18H), 1,43 (s, 18H).

- 25

Получение Соединения 13

Суспензию соединения **12** (4,95 г, 3,54 ммоль) и 10% Pd/C (2,50 г) в EtOH/AcOH (150 мл/5,0 мл) подвергали действию условий гидрогенизации (1 атм) в течение 16 ч при

30 комнатной температуре. Реакционную смесь фильтровали через целит и промывали EtOH. Фильтрат концентрировали с получением кислой соли (4,80 г) в виде бесцветного масла. Полученную соль нейтрализовали насыщенным раствором Na₂CO₃ и очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель, 8:1 CH₂Cl₂/MeOH) с получением свободного основания **13** (3,35 г, 75%) в виде бесцветного масла: ¹H ЯМР

(300 МГц, CD₃OD) □ 7,08 (d, *J* = 8,4 Гц, 1H), 6,82 (d, *J* = 8,4 Гц, 1H), 4,05-4,01 (m, 4H), 3,31-3,23 (m, 8H), 2,84 (t, *J* = 5,4 Гц, 2H), 2,73 (t, *J* = 6,9 Гц, 2H), 2,61-2,55 (m, 6H), 1,72-1,52 (m, 20H), 1,51 (s, 18H), 1,46 (s, 18H), 1,43 (s, 18H).

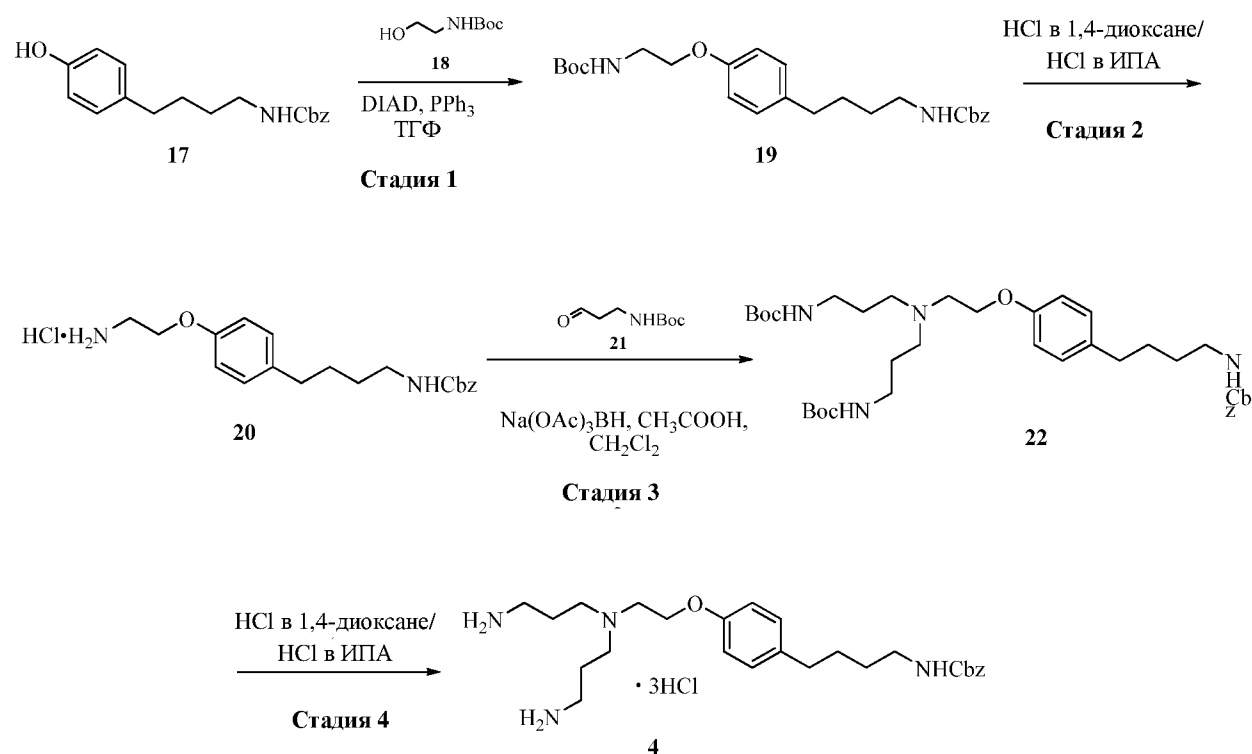
5 Получение Соединения 14

К раствору амина **13** (3,30 г, 2,61 ммоль) и гидройодидной соли метил-3,5-диамино-6-хлорпиразин-2-карбонилкарбамимидотиоата (**7**, 1,62 г, 4,18 ммоль) в *t*-BuOH (80 мл) добавляли DIPEA (2,70 г, 20,8 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь нагревали при 70°C в запаянной трубке в течение 2 ч, затем охлаждали до комнатной температуры и концентрировали под вакуумом. Полученный остаток очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель, 10:1 CH₂Cl₂/MeOH, 5:1:0,1 CHCl₃/MeOH/NH₄OH) с получением соединения **14** (1,78 г, 47%) в виде твердого вещества желтого цвета: ¹H ЯМР (300 МГц, CD₃OD) □ 7,10 (d, *J* = 8,4 Гц, 1H), 6,85 (d, *J* = 8,4 Гц, 1H), 4,05-3,99 (m, 4H), 3,31-3,23 (m, 10H), 2,86 (t, *J* = 5,4 Гц, 2H), 2,62-2,58 (m, 6H), 1,70-1,52 (m, 20H), 1,51 (s, 18H), 1,48 (s, 18H), 1,46 (s, 18H).

Получение Соединения 15

К раствору соединения **14** (1,20 г, 0,813 ммоль) в EtOH (5 мл) добавляли 4 н. водн. HCl (25 мл) при комнатной температуре, и полученную реакционную смесь перемешивали в течение 4 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом, и остаток очищали посредством обращенно-фазовой колоночной хроматографии и лиофилизировали с получением гидрохлоридной соли **15** (356 мг, 40%) в виде гигроскопичного твердого вещества желтого цвета: ¹H ЯМР (300 МГц, D₂O) □ 7,12 (d, *J* = 8,4 Гц, 1H), 6,81 (d, *J* = 8,4 Гц, 1H), 4,18 (ушир. s, 2H), 3,79 (t, *J* = 4,9 Гц, 2H), 3,50 (ушир. s, 2H), 3,24-3,20 (m, 10H), 2,98 (t, *J* = 6,9 Гц, 2H), 2,50 (ушир. s, 2H), 1,92-1,87 (m, 4H), 1,74-1,67 (m, 4H), 1,45 (ушир. s, 4H), 1,28-1,21 (m, 4H).

Схема 3. Получение промежуточного соединения 4



Общее описание получения гидрохлоридной соли бензил-4-(4-(2-(бис(3-аминопропил)амино)этокси)фенил)бутилкарбамата (4)

Все реакции не в водной среде проводили либо в атмосфере азота, либо в атмосфере аргона. Использовали реагенты и растворители, полученные от поставщиков. Для исследований и для приготовления разбавленных растворов использовали деионизованную воду (ДИ воду). Тонкослойную хроматографию (ТСХ) проводили с использованием силикагелевых пластин Merck, визуализацию осуществляли с использованием УФ-света (254 нм) или подходящего красителя. Спектры ^1H ЯМР и ^{13}C ЯМР получали на спектрометре Bruker AVANCE-400 Ultra Shield при 400 МГц для протона и 100 МГц для углерода с использованием CDCl_3 , D_2O и $\text{DMSO}-d_6$ в качестве растворителей. Масс-спектры получали на спектрометре Agilent с использованием ионизации электрораспылением или химической ионизации при атмосферном давлении (ХИАД, АРСИ).

Стадия 1. Получение Соединения 5

В перемешиваемый раствор бензил-[4-(4-гидроксифенил)бутил]карбамата (**17**, 500 г, 1670 ммоль, 1,0 эквив.), *трет*-бутил-(2-гидроксиэтил)карбамата (**18**, 350,0 г, 2170 ммоль, 1,3 эквив.) и PPh_3 (568,0 г, 2170 ммоль, 1,3 эквив., AVRA) в ТГФ (7500 мл, 15

об., партия Finar) по каплям вносили DIAD (438,0 г, 2170 ммоль, 1,3 эквив., AVRA) при 0 °С в течение 30 мин, и проводили перемешивание при комнатной температуре течение 16 ч. Ход реакции контролировали посредством анализа методом ТСХ (7:3 гексан: EtOAc), который подтвердил присутствие ≈10% соединения **17**. Добавляли
5 соединение **18** (81 г, 503 ммоль, 0,3 эквив.), PPh₃ (132 г, 503 ммоль, 0,3 эквив.) и DIAD (102 г, 503 ммоль, 0,3 эквив.) при температуре <10 °С, и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Когда было подтверждено, что соединения **17** полностью израсходовалось, растворитель выпаривали под вакуумом с получением неочищенного соединения **19** (2,50 кг, неочищенное), которое
10 было использовано на следующей стадии в том виде, в котором оно было получено.

Стадия 2. Получение Соединения 20

В перемешиваемый раствор **19** (2500 г) и HCl в диоксане (10000 мл, Durga) перемешивали при комнатной температуре в течение 3-4 ч. Ход реакции
15 контролировали посредством ТСХ (30% EtOAc: гексан). После завершения реакции растворитель упаривали под вакуумом до 1/3 объема. Полученное твердое вещество растирали в порошок в МТБЭ (5000 мл, Savla Chemicals), и осадок отфильтровывали и сушили под вакуумом с получением **20** (370,0 г, 58%) в виде твердого вещества белого цвета.

20

Стадия 3. Получение Соединения 22

Получение свободного основания Соединения 20

Соединение **20** (140,0 г) растворяли в деионизованной воде (1500 мл), и доводили рН
25 до ≈9 с помощью твердого Na₂CO₃ (Finar Reagents). Водный слой экстрагировали CH₂Cl₂ (3 × 500 мл, партия MSN). Объединенные органические слои сушили над безводным Na₂SO₄ и упаривали под вакуумом с получением свободного основания соединения **20** [75 г, 60%].

30 Восстановительное аминирование

В перемешиваемый раствор свободного основания Соединения **20** [75 г, 219 ммоль, 1,0 эквив.] и Соединения **21** (95,0 г, 549 ммоль, 2,5 эквив.) в CH₂Cl₂ (1500 мл, MSN) вносили CH₃COOH (13,0 г, 219 ммоль, 1,0 эквив., S.D. Fine-Chem), и проводили его перемешивание в течение 30 мин. при комнатной температуре, а затем охлаждение до

0-5°C. Добавляли Na(OAc)₃BH (140,0 г, 660 ммоль, партия Aldrich) по частям в течение 30 мин, и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Ход реакции контролировали посредством ТСХ (9,5:0,5 CH₂Cl₂: MeOH, 2 запуска). После завершения реакции реакцию смесь гасили 1 н. водным раствором NaOH с доведением pH до ≈9. Слои разделяли, и водный слой экстрагировали CH₂Cl₂ (2 × 500 мл, MSN). Объединенные органические слои промывали водой (1 × 300 мл), сушили над безводным Na₂SO₄ и упаривали под вакуумом с получением неочищенного Соединения **22** (160,0 г) в виде густой жидкости светло-зеленого цвета. Полученное неочищенное вещество очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель, 10 100-200 меш, 4,9:0,1, CH₂Cl₂:MeOH в качестве элюента, 2 очистки) с получением чистого Соединения **22** [61 г, 42%] в виде жидкости бледно-желтого цвета.

Стадия 4. Получение Соединения 4

Смесь Соединения **22** [130,0 г, 198 ммоль] и HCl в изопропиламинe (ИПА) (≈20%, 15 650 мл, Durga Industries) перемешивали в течение 3 ч. Ход реакции контролировали посредством ТСХ (9,5:0,5, CH₂Cl₂: MeOH). После завершения реакции растворитель упаривали до 1/3 объема и добавляли МТБЭ (650 мл, Savla Chemicals). Осаждалось густое твердое вещество, растворитель декантировали. Заменяли растворитель смеси на толуол (2 × 500 мл) и МТБЭ (2 × 1000 мл, Savla Chemicals) и проводили сушку под 20 вакуумом. Полученное клейкое твердое вещество перемешивали в МТБЭ (1000 мл) в течение 1 ч, растворитель декантировали, и полученный продукт сушили под вакуумом с получением соединения **4** (94,0 г, 84%, AMRI) в виде высокогигроскопичного твердого вещества грязно-белого цвета.

25 Стадия 5. Получение Соединения 18

В перемешиваемый раствор 2-аминоэтанола (200,0 г, 3274,3 ммоль, 1,0 эквив.) и ТЭА (497,0 г, 4911,4 ммоль, 1,5 эквив.) в CH₂Cl₂ (2400 мл, 12 vol, MSN) вносили (Boc)₂O (856,0 г, 3926,1 ммоль, 1,2 эквив., Globe Chemie) при 0–5 °C, и проводили перемешивание при комнатной температуре в течение 2 ч, контролируя ход реакции 30 посредством ТСХ (9:1, CH₂Cl₂:MeOH). После того как 2-аминоэтанол полностью израсходовался, добавляли ДИ воду (2500 мл), и перемешивали полученную смесь в течение 10 мин. Полученные два слоя разделяли, и органический слой промывали 0,2 н. HCl (3000 мл) и ДИ водой (1000 мл), сушили над безводным Na₂SO₄ и выпаривали

под вакуумом с получением **18** (482 г, 91%) с получением жидкости бледно-зеленого цвета.

Стадия 6. Получение Соединения 23

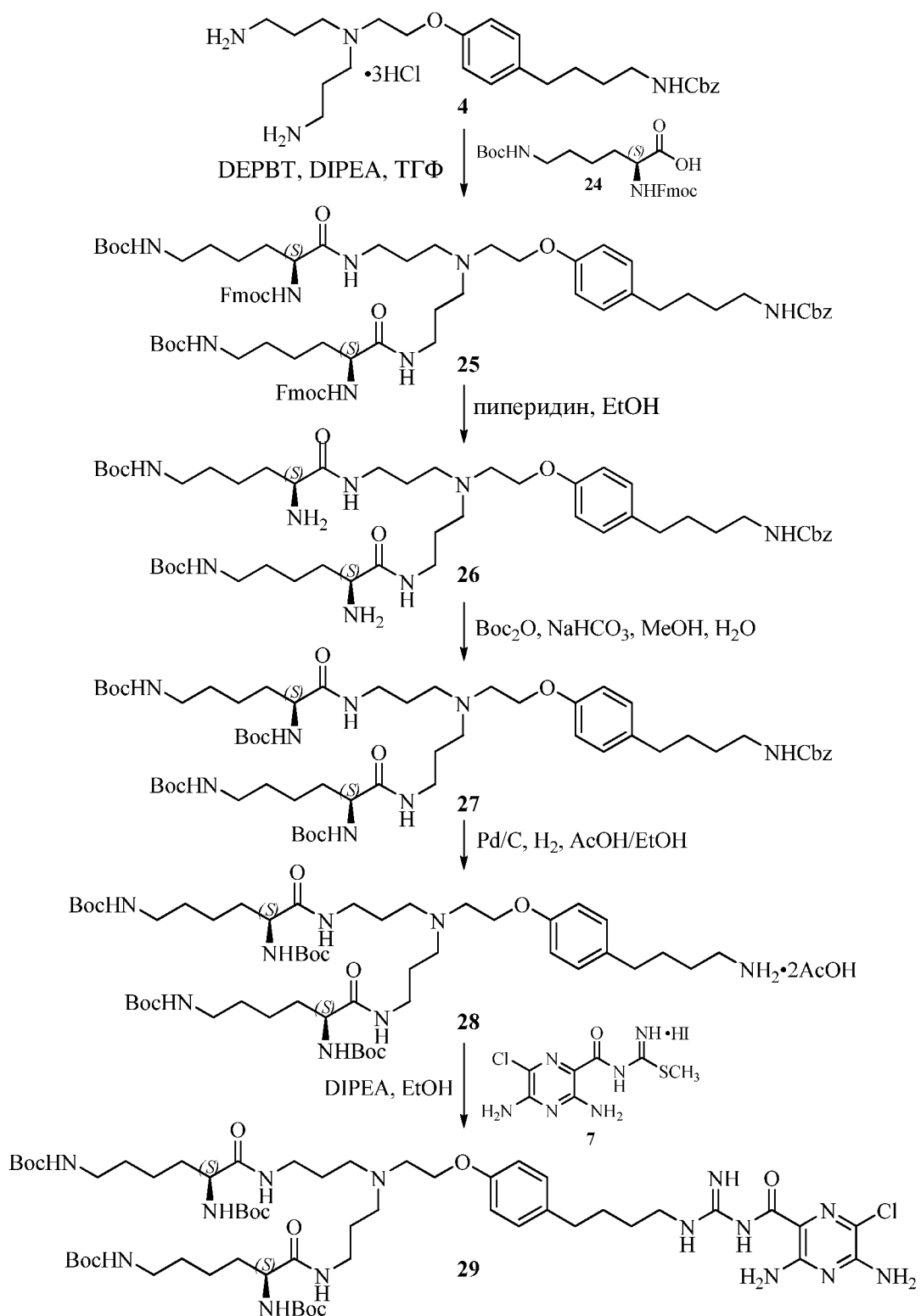
5 В перемешиваемый раствор 3-аминопропанола (250 г, 3334 ммоль, 1,0 эквив., Alfa Aesar) и ТЭА (505 г, 5000 ммоль, 1,5 эквив., AVRA) в CH_2Cl_2 (3000 мл, 12 об., партия MSN) вносили $(\text{Voc})_2\text{O}$ (872 г, 4000 ммоль, 1,2 эквив., партия Globe Chemie) при 0-5 °С, и проводили перемешивание при комнатной температуре в течение 2 ч, контролируя ход реакции посредством ТСХ (9:1, CH_2Cl_2 :MeOH). После завершения реакции
10 добавляли воду (3000 мл), и перемешивали смесь в течение 10 мин. Слои разделяли, и органический слой промывали 0,2 н. HCl (3000 мл) и ДИ водой (1000 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и упаривали под вакуумом с получением Вос-аминопропанола **23** (588 г, 100%,) в виде жидкости бледно-зеленого цвета.

15 Стадия 7. Получение Соединения 21

В перемешиваемый раствор **23** (100,0 г, 571 ммоль, 1,0 эквив.) в ДМСО (600 мл, 6 об., Finar) вносили IBX (243 г, 868 ммоль, 1,5 эквив., Quiver Technologies) по частям в течение 30 мин при комнатной температуре, и проводили перемешивание в течение 5 ч. Ход реакции контролировали посредством ТСХ (9:1 CH_2Cl_2 : MeOH). После
20 завершения реакции смесь разбавляли ДИ водой (4000 мл). Полученное твердое вещество отфильтровывали и промывали ДИ водой (1000 мл). Фильтрат подвергали экстракции этилацетатом (2 × 1000 м, MSN). Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором NaHCO_3 (1 × 1000 мл) и ДИ водой (1000 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и упаривали под вакуумом с получением Соединения
25 **21** (71 г, 70%) в виде жидкости желтого цвета.

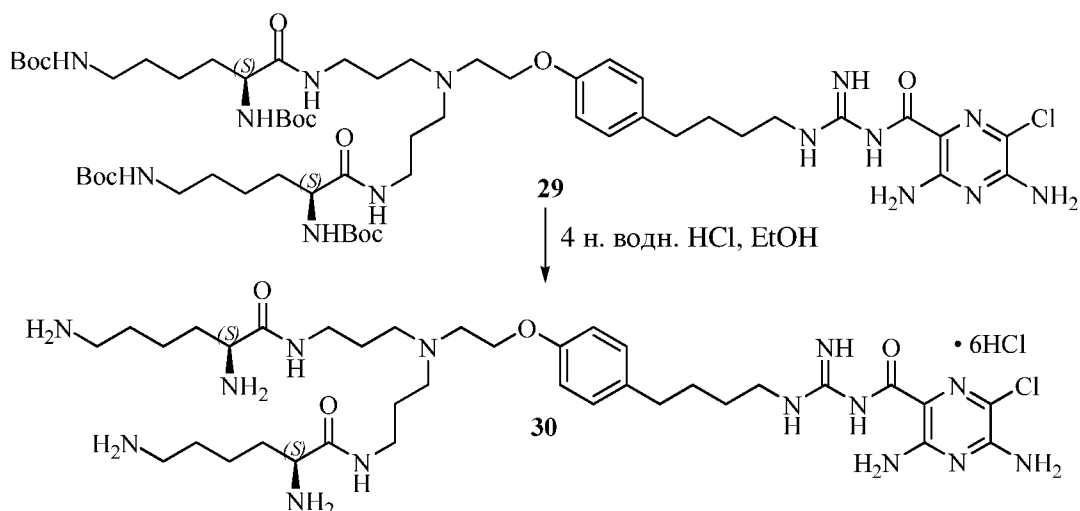
Схема 4

Получение гидрохлоридной соли (2S,2'S)-N,N'-(3,3'-(2-(4-(4-(3-(3,5-диамино-6-хлорпирозин-2-карбонил)гуанидино)бутил)фенокси)этилазандиил)бис(пропан-3,1-
30 диил))бис(2,6-диаминогексанамида) - Соединения 30:



110

Схема 4 (продолжение)



5 Получение Соединения 25

В раствор аминокислоты **24** (1,80 г, 3,94 ммоль) в ТГФ (50 мл) вносили DEPBТ (1,23 г, 4,14 ммоль) и DIPEA (1,27 г, 9,85 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч и добавляли бис-амин **4** (900 мг, 1,97 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч и при 40°C в течение 8 ч. Растворитель удаляли, и остаток очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель, 5:1 CH₂Cl₂/EtOAc) с получением амида **3** (1,63 г, смесь с соединением **25** в виде твердого вещества желтого цвета, которое непосредственно использовали на следующей стадии).

15 Получение Соединения 26

В раствор соединения **25** (100 мг, смесь) в EtOH (3,0 мл) вносили пиперидин (1,0 мл). Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Растворитель удаляли, после чего остаток осаждали из гексана, промывали 1 н. NaOH и подвергали азеотропной перегонке с MeOH с получением соединения **26** (40,0 мг, 36% за 2 стадии) в виде твердого вещества белого цвета: ¹H ЯМР (300 МГц, CD₃OD) \square 7,32–7,27 (m, 5H), 7,06 (d, $J = 8,1$ Гц, 2H), 6,82 (d, $J = 8,1$ Гц, 2H), 5,05 (s, 2H), 4,04 (t, $J = 5,4$ Гц, 2H), 3,34–3,19 (m, 5H), 3,11 (t, $J = 6,9$ Гц, 2H), 3,04–2,98 (m, 5H), 2,85 (t, $J = 5,7$ Гц, 2H), 2,62–2,52 (m, 6H), 1,75–1,28 (m, 20H), 1,42 (s, 18H).

25 Получение Соединения 27

В раствор соединения **26** (300 мг, 0,329 ммоль) в MeOH (10 мл) и воды (5,0 мл) вносили NaHCO₃ (56,0 мг, 0,666 ммоль) и Вос₂O (56,0 мг, 0,394 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали в течение 4 ч при комнатной температуре. Растворитель удаляли, после чего полученный остаток промывали водой и подвергали азеотропной перегонке с MeOH с получением соединения **27** (303 мг, 83%) в виде бесцветного масла: ¹H ЯМР (300 МГц, CD₃OD) □ 7,33–7,29 (m, 5H), 7,06 (d, *J* = 8,4 Гц, 2H), 6,82 (d, *J* = 8,4 Гц, 2H), 5,05 (s, 2H), 4,04 (t, *J* = 5,1 Гц, 2H), 3,94–3,93 (ушир. s, 2H), 3,37–3,22 (m, 4H), 3,14–3,11 (m, 2H), 3,09–2,98 (m, 4H), 2,90–2,86 (m, 2H), 2,61–2,52 (m, 6H), 1,69–1,29 (m, 20H), 1,42 (s, 36H).

10

Получение Соединения 28

Суспензию соединения **27** (300 мг, 0,269 ммоль) и 10% Pd/C (150 мг) в EtOH (4,0 мл) и AcOH (0,5 мл) подвергали действию условий гидрогенизации (1 атм) в течение 4 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь фильтровали через целит и промывали EtOH. Фильтрат концентрировали и промывали МТБЭ с получением соединения **28** (285 мг, 96%) в виде бесцветного масла: ¹H ЯМР (300 МГц, CD₃OD) □ 7,12 (d, *J* = 8,4 Гц, 2H), 6,87 (d, *J* = 8,4 Гц, 2H), 4,12 (ушир. s, 2H), 3,93 (ушир. s, 2H), 3,40–3,30 (m, 4H), 3,07–2,91 (m, 8H), 2,78–2,61 (m, 6H), 1,93 (s, 6H), 1,77–1,42 (m, 20H), 1,42 (s, 36H).

15

20 Получение Соединения 29

В раствор соединения **28** (280 мг, 0,213 ммоль) и гидройодидной соли метил-3,5-диамино-6-хлорпипразин-2-карбонилкарбамимидотиоата (**7**, 132 мг, 0,339 ммоль) в EtOH (5,0 мл) вносили DIPEA (220 мг, 1,70 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь нагревали при 70 °С в течение 2 ч, охлаждали до комнатной температуры и концентрировали под вакуумом. Полученный остаток очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель, 10:1 CH₂Cl₂/MeOH, 5:1:0,1 CHCl₃/MeOH/NH₄OH) с получением соединения **29** (189 мг, 63%) в виде твердого вещества желтого цвета: ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) □ 7,10 (d, *J* = 8,4 Гц, 2H), 6,84 (d, *J* = 8,4 Гц, 2H), 4,03 (t, *J* = 5,6 Гц, 2H), 3,95 (ушир. s, 2H), 3,34–3,29 (m, 6H), 3,00 (t, *J* = 6,8 Гц, 4H), 2,84 (ушир. s, 2H), 2,61–2,56 (m, 6H), 1,70–1,42 (m, 20H), 1,42 (s, 36H).

25

30

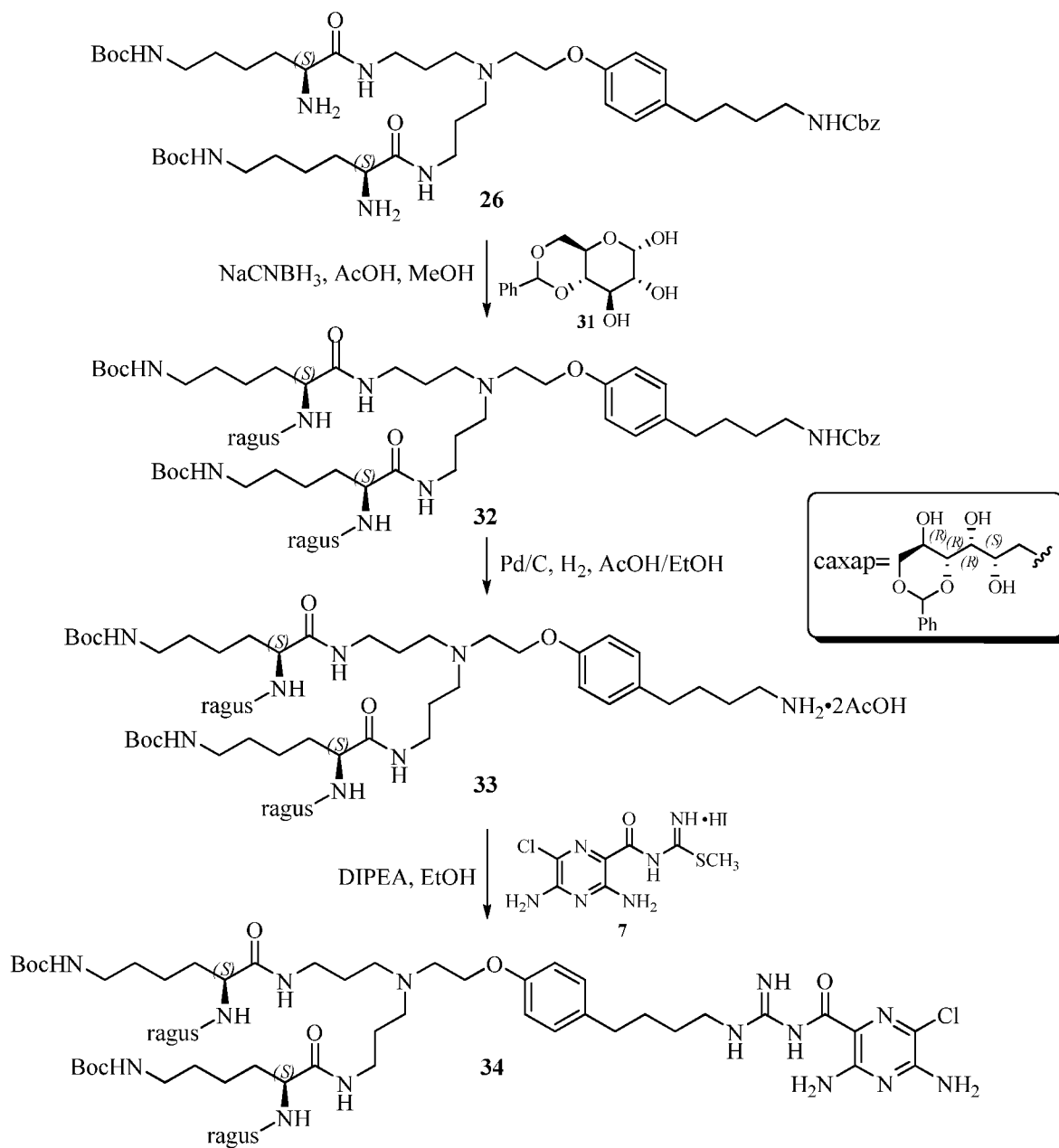
Получение гидрохлоридной соли (2*S*,2'*S*)-*N,N'*-(3,3'-(2-(4-(4-(3-(3,5-диамино-6-хлорпипразин-2-карбонил)гуанидино)бутил)фенокси)этилазандиил)бис(пропан-3,1-диил))бис(2,6-диаминогексанамида) (Соединения 30)

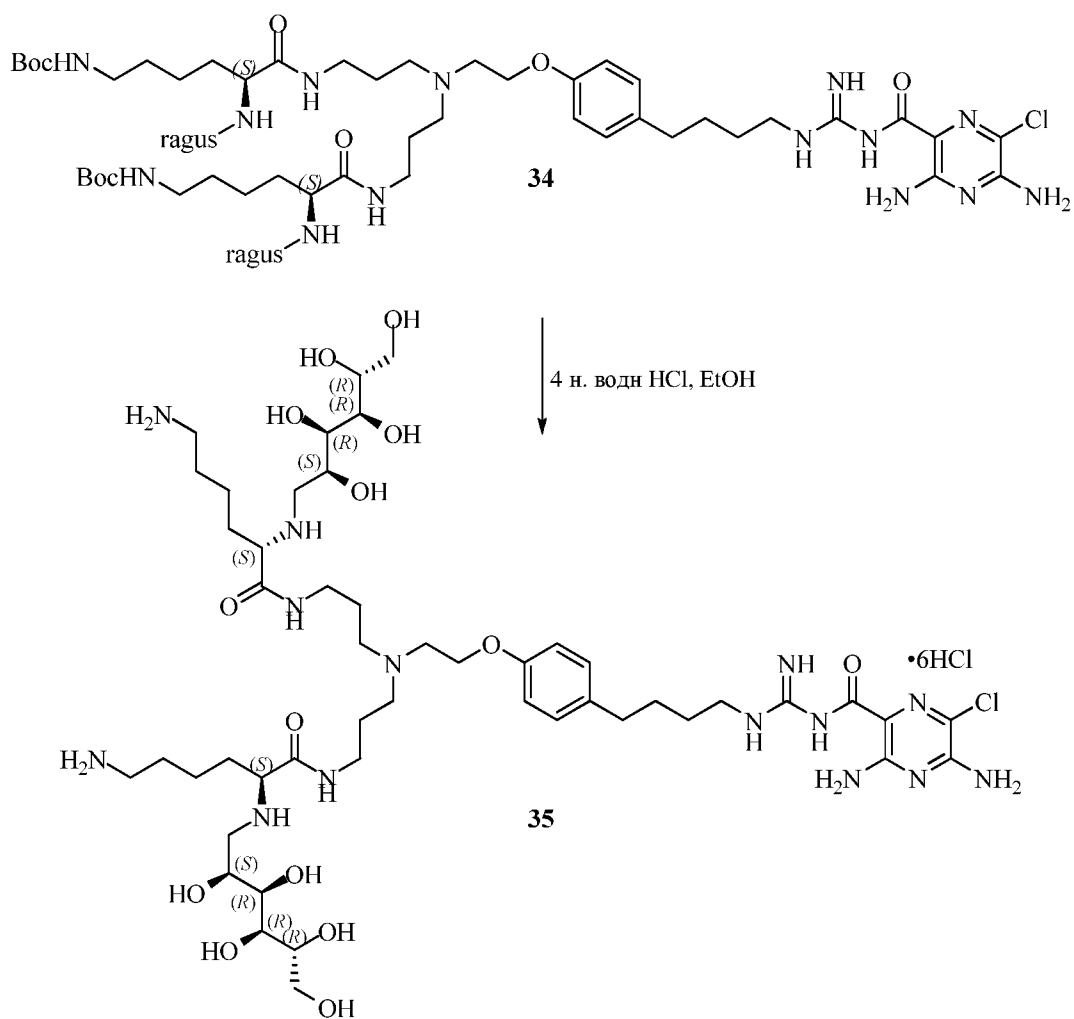
В раствор соединения **29** (188 мг, 0,157 ммоль) в EtOH (2,0 мл) вносили 4 н. водный раствор HCl (6,0 мл) при комнатной температуре, и полученную реакцию смесь перемешивали в течение 4 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом и полученный остаток рекристаллизовывали из EtOH/H₂O и лиофилизировали с получением соли хлороводородной кислоты **30** (140 мг, 87%) в виде гигроскопичного твердого вещества желтого цвета: ¹H ЯМР (400 МГц, D₂O) □ 7,22 (d, *J* = 8,4 Гц, 2H), 6,91 (d, *J* = 8,4 Гц, 2H), 4,28 (ушир. s, 2H), 3,90 (t, *J* = 6,8 Гц, 2H), 3,61 (ушир. s, 2H), 3,36–3,23 (m, 10H), 2,94 (t, *J* = 7,6 Гц, 4H), 2,59 (ушир. s, 2H), 1,98–1,87 (m, 4H), 1,85–1,82 (m, 4H), 1,66–1,62 (m, 8H), 1,40–1,38 (m, 4H).

10

Схема 5. Получение (S,R,R,R,2S,2'S)-N,N'-(3,3'-(2-(4-(4-(3-(3,5-диамино-6-хлорпирозин-2-карбонил)гуанидино)бутил)фенокси)этилазандиил)бис(пропан-3,1-диил))бис(6-амино-2-((2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-пентагидроксигексиламино)гексанамида) –
Соединения 35

15





Получение Соединения 32

В раствор соединения **26** (180 мг, 0,197 ммоль) в MeOH (5,0 мл) вносили соединение **31** (132 мг, 0,493 ммоль) и AcOH (60 мг, 0,985 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 мин и добавляли NaCNBH₃ (57,3 мг, 0,788 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч, после чего растворитель удаляли под вакуумом. Полученный остаток промывали насыщенным раствором Na₂CO₃, подвергали азеотропной перегонке с MeOH и очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель, 10:1 CH₂Cl₂/MeOH, 5:1:0,1 CHCl₃/MeOH/NH₄OH) с получением соединения **32** (183 мг, смесь) в виде бесцветного масла, которое непосредственно использовали на следующей стадии.

15 Получение Соединения 33

Суспензию соединения **32** (180 мг, 0,127 ммоль) и 10% Pd/C (100 мг) в EtOH (5,0 мл) и AcOH (1,0 мл) подвергали действию условий гидрогенизации (1 атм) в течение 36 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь фильтровали через целит и промывали EtOH. Фильтрат концентрировали и промывали МТБЭ с получением соединения **33** (129 мг, 46% за 2 стадии) в виде бесцветного масла: ^1H ЯМР (300 МГц, CD₃OD) \square 7,47–7,45 (m, 4H), 7,33–7,31 (m, 6H), 7,12 (d, $J = 8,4$ Гц, 2H), 6,86 (d, $J = 8,4$ Гц, 2H), 5,53 (s, 2H), 4,24–4,21 (m, 2H), 4,07–3,86 (m, 6H), 3,74–3,53 (m, 4H), 3,34–2,53 (m, 16H), 1,90–1,30 (m, 20H), 1,42 (s, 36H).

10 Получение Соединения 34

В раствор соединения **33** (127 мг, 0,0834 ммоль) и гидройодидной соли метил-3,5-диамино-6-хлорпиперазин-2-карбонилкарбамимидотиоата (**7**, 59 мг, 0,150 ммоль) в EtOH (5,0 мл) вносили DIPEA (108 мг, 0,839 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь нагревали при 70°C в течение 2 ч, охлаждали до комнатной температуры и концентрировали под вакуумом. Полученный остаток очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель, 10:1 CH₂Cl₂/MeOH, 8:2:0,2 CHCl₃/MeOH/NH₄OH) с получением соединения **34** (81 мг, 65%) в виде твердого вещества желтого цвета: ^1H ЯМР (300 МГц, CD₃OD) \square 7,43–7,40 (m, 4H), 7,31–7,30 (m, 6H), 7,10 (d, $J = 8,7$ Гц, 2H), 6,83 (d, $J = 8,7$ Гц, 2H), 5,47 (s, 2H), 4,23–4,20 (m, 2H), 3,99–3,87 (m, 8H), 3,68–3,53 (m, 4H), 3,34–3,15 (m, 4H), 3,05–2,95 (m, 10H), 2,81–2,51 (m, 10H), 1,66–1,32 (m, 20H), 1,42 (s, 36H).

Получение гидрохлоридной соли (S,R,R,R,2S,2'S)-N,N'-(3,3'-(2-(4-(4-(3-(3,5-диамино-6-хлорпиперазин-2-карбонил)гуанидино)бутил)фенокси)этилазандиил)бис(пропан-3,1-диил))бис(6-амино-2-((2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-пентагидроксигексиламино)гексанамида)-(Соединения 35)

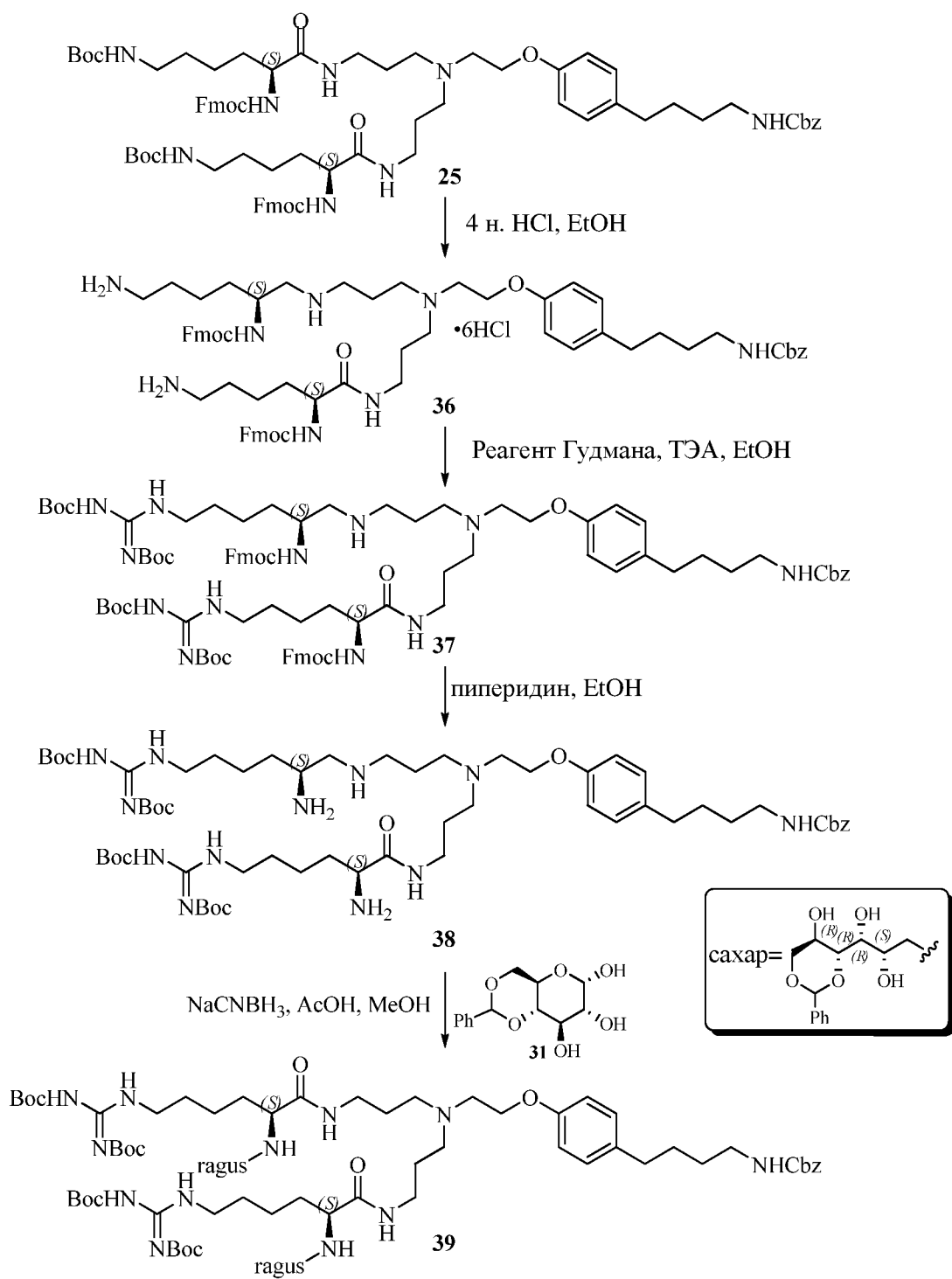
В раствор соединения **34** (80,0 мг, 0,0535 ммоль) в EtOH (1,0 мл) вносили 4 н. водный раствор HCl (3,0 мл) при комнатной температуре, и полученную реакцию смесь перемешивали в течение 4 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом, и остаток очищали посредством обращенно-фазовой колоночной хроматографии и лиофилизировали с получением гидрохлоридной соли **35** (39,0 мг, 55%) в виде гигроскопичного твердого вещества желтого цвета: ^1H ЯМР (400 МГц, D₂O) \square 7,23 (d, $J = 8,4$ Гц, 2H), 6,92 (d, $J = 8,4$ Гц, 2H), 4,29 (ушир. s, 2H), 4,08–4,03 (m, 2H), 3,90 (t, $J = 6,8$ Гц, 2H), 3,76–3,59 (m, 12H), 3,38–3,18 (m, 12H), 3,10–2,93

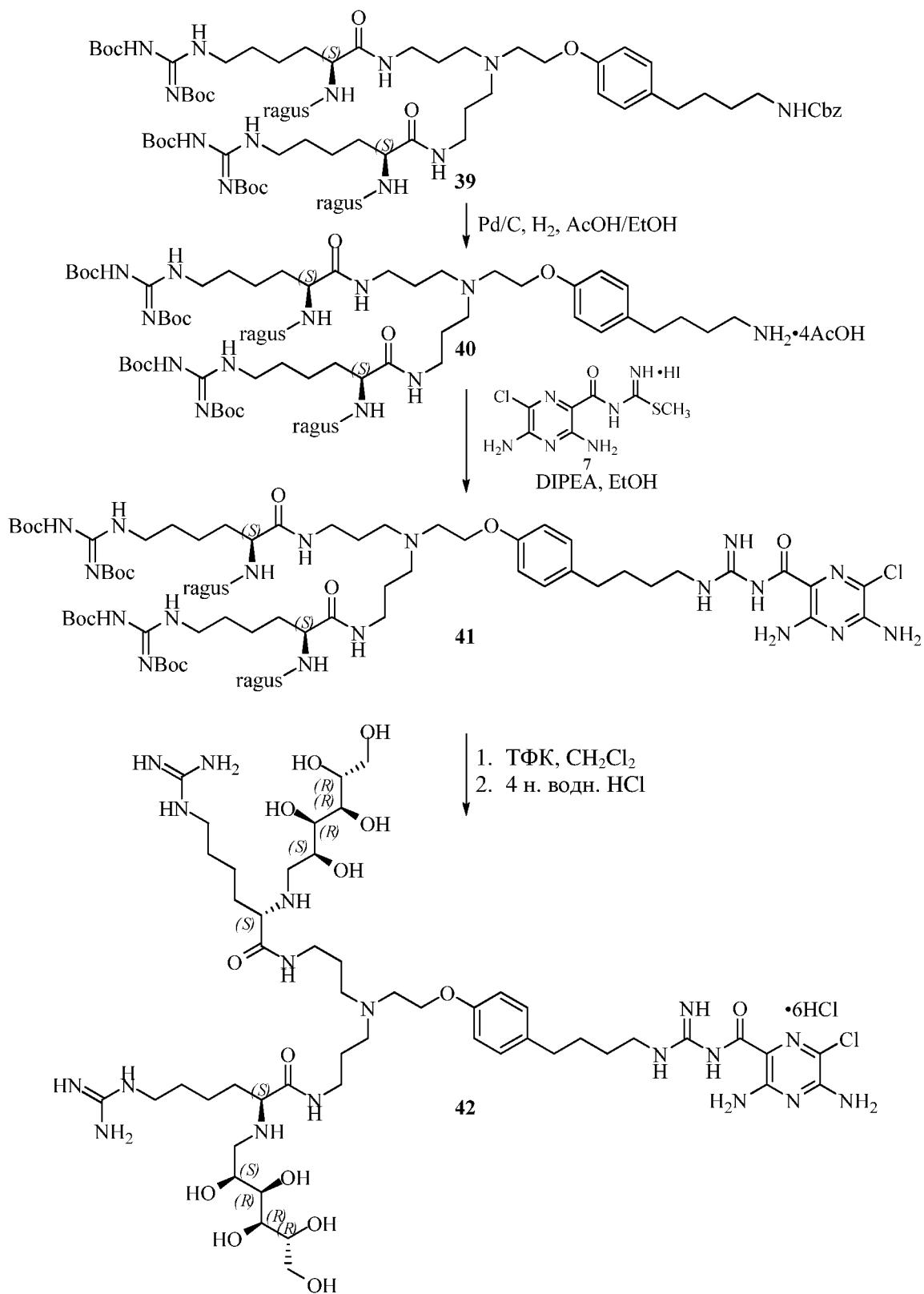
(m, 6H), 2,60 (ушир. s, 2H), 2,10–1,91 (m, 8H), 1,67–1,64 (m, 8H), 1,40–1,36 (m, 4H). МСВР согласно расчету для $C_{48}H_{88}ClN_{14}O_{14}$ $[M + H]^+$, 1119,6287; получено в эксперименте 1119,6316. Элементный анализ: % согласно расчету: С 43,07, Н 7,00, N 14,65; получено в эксперименте С 38,78, Н 7,09, N 13,03.

5

Схема 6. Получение гидрохлоридной соли (S,R,R,R,2S,2'S)-N,N'-(3,3'-(2-(4-(4-(3-(3,5-диамино-6-хлорпиразин-2-карбонил)гуанидино)бутил)фенокси)этилазандиил)бис(пропан-3,1-диил))бис(6-гуанидино-2-((2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-пентагидроксигексиламино)гексанамида) -

10 Соединения 42





Получение Соединения 36

В раствор соединения **25** (2,19 г, 1,61 ммоль) в EtOH (50 мл) вносили 4 н. HCl в диоксане (10 мл), и полученную реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрировали с получением соли хлороводородной кислоты **36** (1,88 г, 92%) в виде масла желтого цвета: ¹H ЯМР (300 МГц, CD₃OD) □ 7,78–7,75 (m, 4H), 7,62–7,60 (m, 4H), 7,39–7,25 (m, 13H), 6,96 (d, *J* = 8,1 Гц, 2H), 6,82 (d, *J* = 8,1 Гц, 2H), 5,04 (s, 2H), 4,37–4,15 (m, 12H), 3,73–3,06 (m, 8H), 2,99–2,81 (m, 6H), 2,50–2,46 (m, 2H), 1,94–1,17 (m, 20H).

Получение Соединения 37

10 В раствор соединения **36** (1,86 г, 1,46 ммоль) в EtOH (80 мл) вносили реагент Гудмана (1,26 г, 3,23 ммоль) и ТЭА (1,18 г, 11,6 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при 0 °С в течение 2 ч и при комнатной температуре в течение 3 ч. Растворитель удаляли, после чего полученный остаток очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель, 20:1 CH₂Cl₂/MeOH) с получением соединения
15 **37** (1,54 г, 64%) в виде полутвердого вещества белого цвета: ¹H ЯМР (300 МГц, CD₃OD) □ 7,78–7,75 (m, 4H), 7,59–7,57 (m, 4H), 7,37–7,23 (m, 13H), 6,97 (d, *J* = 8,1 Гц, 2H), 6,73 (d, *J* = 8,1 Гц, 2H), 5,04 (s, 2H), 4,36–3,95 (m, 12H), 3,30–3,06 (m, 10H), 2,58–2,46 (m, 6H), 1,66–1,28 (m, 20H), 1,43 (s, 36H).

20 Получение Соединения 38

В раствор соединения **37** (1,63 г, 0,99 ммоль) в EtOH (24 мл) вносили пиперидин (8,0 мл). Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Растворитель удаляли, после чего полученный остаток осаждали из МТБЭ/гексана с получением соединения **38** (1,01 г, 85%) в виде твердого вещества
25 бежевого цвета: ¹H ЯМР (300 МГц, CD₃OD) □ 7,33–7,32 (m, 5H), 7,06 (d, *J* = 8,4 Гц, 2H), 6,82 (d, *J* = 8,4 Гц, 2H), 5,05 (s, 2H), 4,02 (ушир. s, 2H), 3,59–2,99 (m, 12H), 2,85 (ушир. s, 2H), 2,62–2,54 (m, 6H), 1,71–1,28 (m, 20H), 1,43 (s, 36H).

Получение Соединения 39

30 В раствор соединения **38** (120 мг, 0,100 ммоль) в MeOH (5,0 мл) вносили соединение **31** (67 мг, 0,250 ммоль), AcOH (30 мг, 0,500 ммоль) и NaCNBH₃ (29 мг, 0,400 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч, после чего растворитель удаляли в вакууме. Полученный остаток очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель, 20:1 CH₂Cl₂/MeOH, 10:1:0,1

CHCl₃/MeOH/NH₄OH) с получением соединения **39** (101 мг, 61%) в виде полутвердого вещества белого цвета: ¹H ЯМР (300 МГц, CD₃OD) □ 7,47–7,44 (m, 4H), 7,32–7,30 (m, 11H), 7,06 (d, *J* = 8,4 Гц, 2H), 6,82 (d, *J* = 8,4 Гц, 2H), 5,48 (s, 2H), 5,05 (s, 2H), 4,23–4,20 (m, 2H), 4,01–3,85 (m, 8H), 3,71–3,58 (m, 6H), 3,29–3,07 (m, 10H), 2,85–2,53 (m, 12H), 1,71–1,50 (m, 20H), 1,47 (s, 18H), 1,47 (s, 18H).

Получение Соединения 40

Суспензию соединения **39** (518 мг, 0,304 ммоль) и 10% Pd/C (250 мг) в EtOH (15 мл) и AcOH (3,0 мл) подвергали действию условий гидрогенизации (1 атм) в течение 36 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь фильтровали через целит и промывали EtOH. Фильтрат концентрировали, нейтрализовали 1 н. Na₂CO₃, и очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель, 10:1 CH₂Cl₂/MeOH, 5:1:0,1 CHCl₃/MeOH/NH₄OH) с получением соединения **40** (283 мг, 54%) в виде бесцветного масла: ¹H ЯМР (300 МГц, CD₃OD) □ 7,47–7,45 (m, 4H), 7,31–7,29 (m, 6H), 7,10 (d, *J* = 8,4 Гц, 2H), 6,85 (d, *J* = 8,4 Гц, 2H), 5,49 (s, 2H), 4,25–4,20 (m, 2H), 4,03–3,89 (m, 8H), 3,71–3,58 (m, 6H), 3,29–3,07 (m, 10H), 2,85–2,53 (m, 12H), 1,95 (s, 12 H), 1,64–1,19 (m, 56H).

Получение Соединения 41

В раствор соединения **40** (283 мг, 0,156 ммоль) и гидройодидной соли метил-3,5-диамино-6-хлорпиразин-2-карбонилкарбамимидотиоата (**7**, 98 мг, 0,250 ммоль) in *t*-BuOH (10 мл) вносили DIPEA (161 мг, 1,25 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь нагревали при 70°C в течение 2 ч, охлаждали до комнатной температуры и концентрировали под вакуумом. Полученный остаток очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель, 10:1 CH₂Cl₂/MeOH, 8:1:0,1 CHCl₃/MeOH/NH₄OH) с получением соединения **41** (130 мг, 41%) в виде твердого вещества желтого цвета: ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) □ 7,45–7,44 (m, 4H), 7,32–7,30 (m, 6H), 7,09 (d, *J* = 8,4 Гц, 2H), 6,83 (d, *J* = 8,4 Гц, 2H), 5,47 (s, 2H), 4,23–4,20 (m, 2H), 4,00–3,85 (m, 8H), 3,68–3,58 (m, 6H), 3,29–3,07 (m, 10H), 2,81–2,53 (m, 12H), 1,69–1,13 (m, 20H), 1,50 (s, 18H), 1,45 (s, 18H).

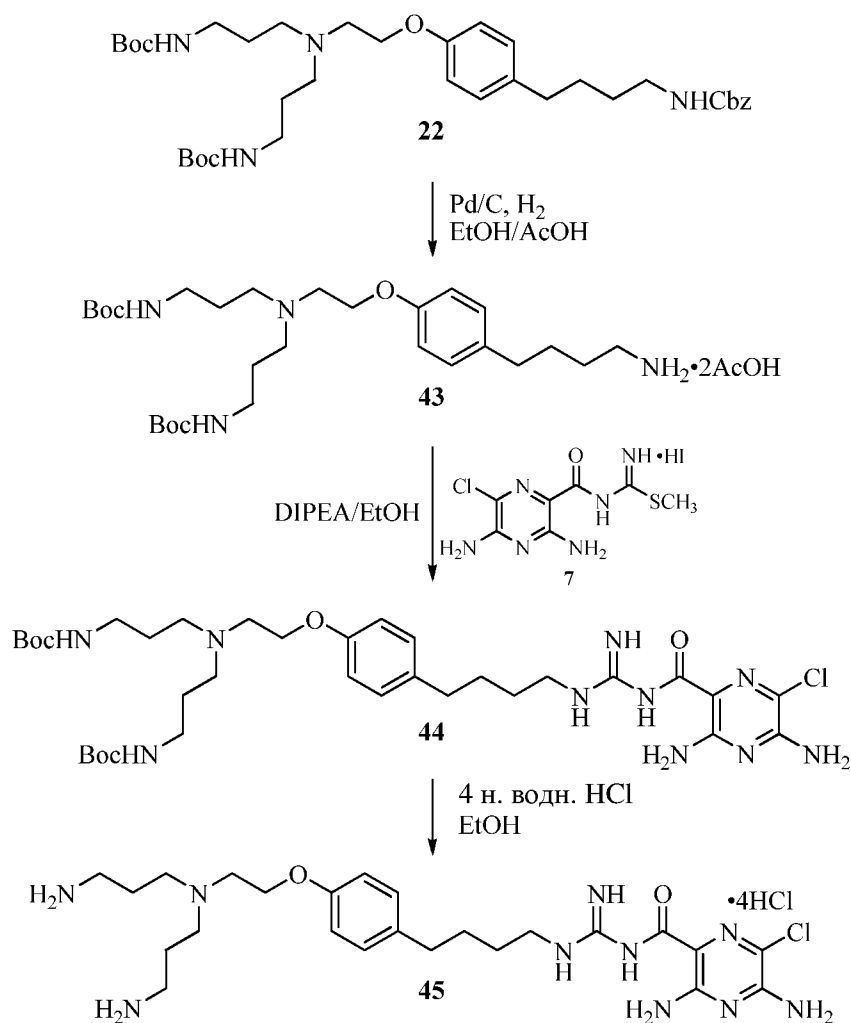
Получение гидрохлоридной соли ((S,R,R,R,2S,2'S)-N,N'-(3,3'-(2-(4-(4-(3-(3,5-диамино-6-хлорпиразин-2-карбонил)гуанидино)бутил)фенокси)этилазандиил)бис(пропан-3,1-

диил))бис(6-гуанидино-2-((2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-
пентагидроксигексиламино)гексанамида) - Соединения 42

В раствор соединения **41** (152 мг, 0,0853 ммоль) в CH_2Cl_2 (6,0 мл) вносили TFA (2,0 мл), и полученную реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной
5 температуре. Растворитель удаляли, после чего к полученному остатку вносили 4 н. HCl (5,0 мл), и полученную реакционную смесь перемешивали в течение 4 ч при комнатной температуре. Растворитель удаляли, после чего полученный остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ и лиофилизировали с получением соли хлороводородной кислоты **42** (39 мг, 38%) в виде гигроскопичного твердого вещества
10 желтого цвета: ^1H ЯМР (400 МГц, D_2O) \square 7,21 (d, $J = 8,4$ Гц, 2H), 6,91 (d, $J = 8,4$ Гц, 2H), 4,28 (ушир. s, 2H), 4,08–4,04 (m, 2H), 3,90 (t, $J = 6,8$ Гц, 2H), 3,77–3,59 (m, 12H), 3,30–3,06 (m, 18H), 2,59 (ушир. s, 2H), 2,03–2,01 (m, 4H), 1,87–1,85 (m, 4H), 1,66 (ушир. s, 4H), 1,54–1,51 (m, 4H), 1,35–1,31 (m, 4H). МСВР согласно расчету для $\text{C}_{50}\text{H}_{92}\text{ClN}_{18}\text{O}_{14}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$, 1203,6723; получено в эксперименте 1203,6818.

15

Схема 7. Получение гидрохлоридной соли 3,5-диамино-N-(N-(4-(4-(2-(бис(3-аминопропил)амино)этокси)фенил)бутил)карбамимидоил)-6-хлорпирозин-2-карбоксамид - Соединения 45



Получение Соединения 43

- 5 Суспензию соединения **22** (7,00 г, 10,7 ммоль) и 10% Pd/C (3,00 г) в EtOH/AcOH (70 мл/2,0 мл) подвергали действию условий гидрогенизации (1 атм) в течение 6 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь фильтровали через целит и промывали EtOH. Фильтрат концентрировали под вакуумом с получением соли уксусной кислоты **43** (7,00 г, неочищенное вещество) в виде твердого вещества бежевого цвета.
- 10 Неочищенный продукт использовали непосредственно на следующей стадии. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) 7,13 (d, $J = 8,4$ Гц, 2H), 6,81 (d, $J = 8,4$ Гц, 2H), 4,09 (t, $J = 5,2$ Гц, 2H), 3,16-3,10 (m, 4H), 3,01 (t, $J = 5,2$ Гц, 2H), 2,89 (t, $J = 6,8$ Гц, 2H), 2,73 (t, $J = 6,8$ Гц, 4H), 2,56 (t, $J = 6,8$ Гц, 2H), 1,75–1,63 (m, 8H), 1,67–1,65 (m, 6H), 1,42 (s, 18H).

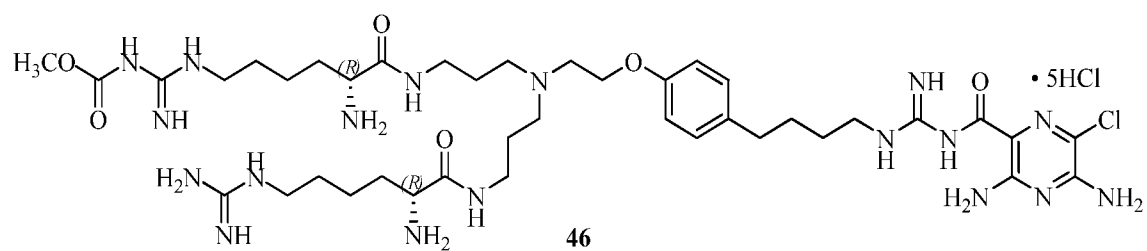
15 Получение Соединения 44

Раствор аминной соли **43** (7,00 г, неочищенный) и гидройодидной соли метил-3,5-диамино-6-хлорпиперазин-2-карбонилкарбамимидотиоата (**7**, 5,41 г, 14,4 ммоль) в EtOH (70 мл) вносили DIPEA (14,0 г, 108 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь нагревали при 70°C в запаянной трубке в течение 2 ч, охлаждали до комнатной температуры и концентрировали под вакуумом. Полученный остаток очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель, 80:18:2 CHCl₃/CH₃OH/NH₄OH) с получением гуанидина **44** (3,00 г, 38% за 2 стадии) в виде твердого вещества желтого цвета: ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) 7,10 (d, *J* = 8,4 Гц, 2H), 6,85 (d, *J* = 8,4 Гц, 2H), 4,02 (t, *J* = 5,6 Гц, 2H), 3,08 (t, *J* = 6,8 Гц, 4H), 2,83 (t, *J* = 5,6 Гц, 2H), 2,61–2,55 (m, 6H), 1,68–1,63 (m, 8H), 1,40 (s, 18H).

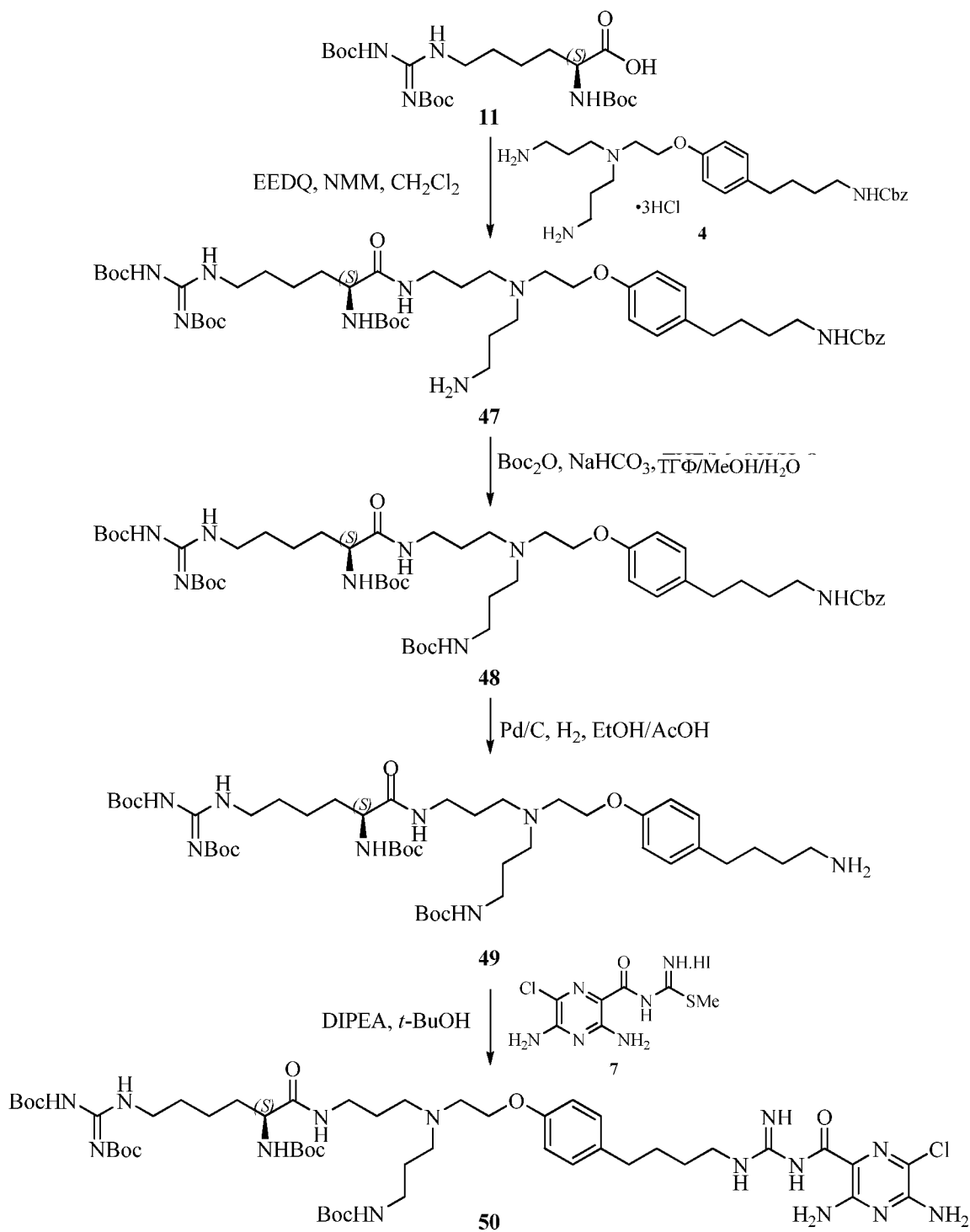
Получение гидрохлоридной соли 3,5-диамино-N-(N-(4-(4-(2-(бис(3-аминопропил)амино)этокси)фенил)бутил)карбамимидоил)-6-хлорпиперазин-2-карбоксамид - Соединения 45

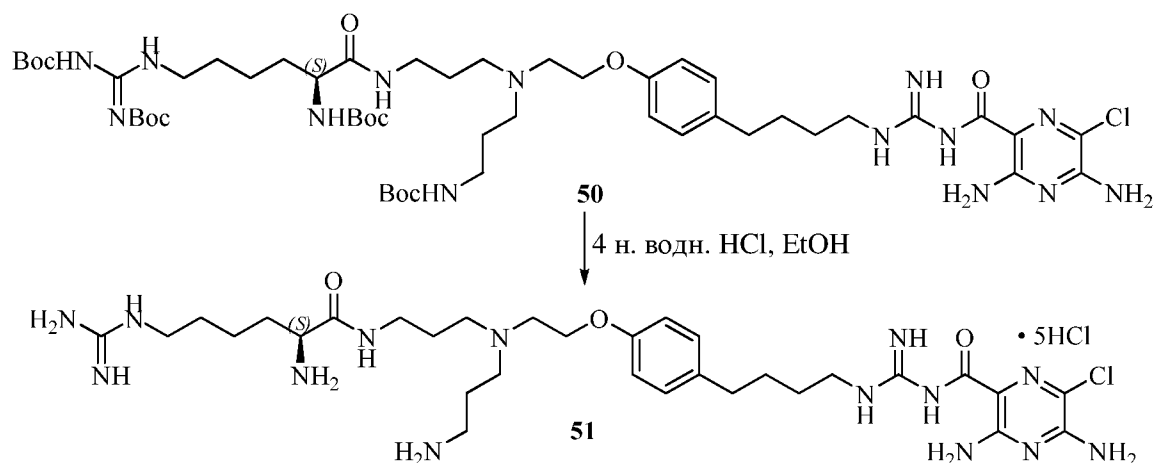
В 4 н. HCl в воде (20,0 мл) и этаноле (10,0 мл) вносили соединение **44** (1,80 г, 2,45 ммоль), и полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч. Растворитель удаляли, и смесь очищали посредством обращенно-фазовой колоночной хроматографии с получением соединения **45** (1,30 г, 78%) в виде твердого вещества желтого цвета: ¹H ЯМР (400 МГц, D₂O) 7,20 (d, *J* = 8,8 Гц, 2H), 6,91 (d, *J* = 8,8 Гц, 2H), 4,30 (t, *J* = 4,4 Гц, 2H), 3,66 (t, *J* = 4,4 Гц, 2H), 3,37 (t, *J* = 8,0 Гц, 4H), 3,25 (t, *J* = 6,4 Гц, 2H), 3,05 (t, *J* = 8,0 Гц, 4H), 2,57 (d, *J* = 6,4 Гц, 2H), 2,19–2,11 (m, 4H), 1,63 (ушир. s, 4H).

Получение 3,5-диамино-N-(N-(4-(4-((R)-11-амино-17-(3-((R)-2-амино-6-гуанидиногексанамидо)пропил)-5-имино-3,12-диоксо-2-окса-4,6,13,17-тетраазанонадекан-19-илокси)фенил)бутил)карбамимидоил)-6-хлорпиперазин-2-карбоксамид – Соединения 46: данное соединение выделяли в качестве побочного продукта получения Соединения 9. ¹H ЯМР (300 МГц, D₂O) □ 7,26 (d, *J* = 8,4 Гц, 2H), 6,91 (d, *J* = 8,4 Гц, 2H), 4,40 (ушир. s, 2H), 3,88–3,85 (m, 2H), 3,79 (ушир. s, 2H), 3,34–3,33 (m, 10H), 3,15 (s, 3H), 3,12 (t, *J* = 6,6 Гц, 4H), 2,63 (ушир. s, 2H), 2,06–2,04 (m, 4H), 1,83–1,78 (m, 4H), 1,69 (ушир. s, 4H), 1,57–1,50 (m, 4H), 1,38–1,33 (m, 4H).



5 Схема 8. Получение гидрохлоридной соли (S)-3,5-диамино-N-(N-(4-(4-(2-((3-(2-амино-6-гуанидиногексанамидо)пропил)(3-аминопропил)амино)этоксифенил)бутил)карбамимидаил)-6-хлорпирозин-2-карбоксамид) - Соединения 51





Получение Соединения 47

- 5 В раствор аминокислоты **11** (750 мг, 1,53 ммоль) в CH_2Cl_2 (30 мл) вносили EEDQ (890 мг, 2,97 ммоль), бис-амин **4** (1,73 г, 3,06 ммоль) и NMM (2,40 г, 23,7 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 6 ч и при комнатной температуре в течение 24 часов. Добавляли дополнительное количество аминокислоты **11** (750 мг, 1,53 ммоль) и EEDQ (890 мг, 2,97 ммоль), и полученную смесь
- 10 перемешивали при комнатной температуре в течение 24 часов. Растворитель удаляли, и остаток очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель, 10:1 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$) с получением соединения **47** (620 мг, смесь с соединением **11**) в виде твердого вещества желтого цвета, которое непосредственно использовали на следующей стадии.

15

Получение Соединения 48

- В раствор соединения **47** (850 мг, смесь с соединением **11**) в ТГФ (6,0 мл), MeOH (6,0 мл) и воде (2,0 мл) вносили NaHCO_3 (462 мг, 5,52 ммоль) и Voc_2O (250 мг, 1,14 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали в течение 6 ч при комнатной
- 20 температуре. Растворитель удаляли, после чего полученный остаток распределяли между CH_2Cl_2 (20 мл) и водой (20 мл). Водный слой отделяли и подвергали экстракции с помощью CH_2Cl_2 (20 мл). Объединенные органические экстракты сушили над Na_2SO_4 , концентрировали и очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель, 10:1 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$) с получением соединения **48** (460 мг, 11% за 2 стадии)
- 25 в виде твердого вещества белого цвета: ^1H ЯМР (300 МГц, CD_3OD) \square 7,33–7,32 (m, 5H), 7,06 (d, $J = 8,4$ Гц, 2H), 6,83 (d, $J = 8,4$ Гц, 2H), 5,05 (s, 2H), 4,06 (t, $J = 5,7$ Гц, 2H),

3,95 (ушир. s, 1H), 3,34–3,23 (m, 4H), 3,14–3,07 (m, 4H), 2,92 (ушир. s, 2H), 2,66–2,52 (m, 6H), 1,86–1,54 (m, 14H), 1,51 (s, 9H), 1,46 (s, 9H), 1,42 (s, 9H), 1,40 (s, 9H).

Получение Соединения 49

- 5 Суспензию соединения **48** (460 мг, 0,448 ммоль) и 10% Pd/C (230 мг) в EtOH (15 мл) подвергали действию условий гидрогенизации (1 атм) в течение 3 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь фильтровали через целит и промывали EtOH. Фильтрат концентрировали и очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель, 10:1 CH₂Cl₂/MeOH) с получением соединения **49** (342 мг, 86%) в виде
- 10 твердого вещества белого цвета: ¹H ЯМР (300 МГц, CD₃OD) □ 7,09 (d, *J* = 8,1 Гц, 2H), 6,85 (d, *J* = 8,1 Гц, 2H), 4,03 (t, *J* = 5,4 Гц, 2H), 3,95 (ушир. s, 1H), 3,34–3,24 (m, 4H), 3,08 (d, *J* = 6,6 Гц, 2H), 2,88–2,84 (m, 4H), 2,59–2,52 (m, 6H), 1,64–1,57 (m, 14H), 1,52 (s, 9H), 1,46 (s, 9H), 1,43 (s, 9H), 1,41 (s, 9H).

15 Получение Соединения 50

- В раствор амина **49** (342 мг, 0,383 ммоль) и гидройодидной соли метил-3,5-диамино-6-хлорпипразин-2-карбонилкарбамимидотиоата (**7**, 238 мг, 0,611 ммоль) в *t*-BuOH (15 мл) вносили DIPEA (392 мг, 3,04 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь нагревали при 70 °С в течение 2 ч, охлаждали до комнатной температуры и
- 20 концентрировали под вакуумом. Полученный остаток очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель, 10:1 CH₂Cl₂/MeOH, 5:1:0,1 CHCl₃/MeOH/NH₄OH) с получением соединения **50** (236 мг, 56%) в виде твердого вещества желтого цвета: ¹H ЯМР (300 МГц, CD₃OD) □ 7,09 (d, *J* = 7,2 Гц, 2H), 6,85 (d, *J* = 7,2 Гц, 2H), 4,03 (d, *J* = 5,1 Гц, 2H), 3,95 (ушир. s, 1H), 3,31–3,25 (m, 6H), 3,08 (t, *J* = 6,3 Гц, 2H), 2,84 (t, *J* = 4,8 Гц, 2H), 2,60–2,56 (m, 6H), 1,67–1,54 (m, 14H), 1,51 (s, 9H), 1,46 (s, 9H), 1,42 (s, 9H), 1,40 (s, 9H).

Получение гидрохлоридной соли (S)-3,5-диамино-N-(N-(4-(4-(2-((3-(2-амино-6-гуанидиногексанамидо)пропил)(3-

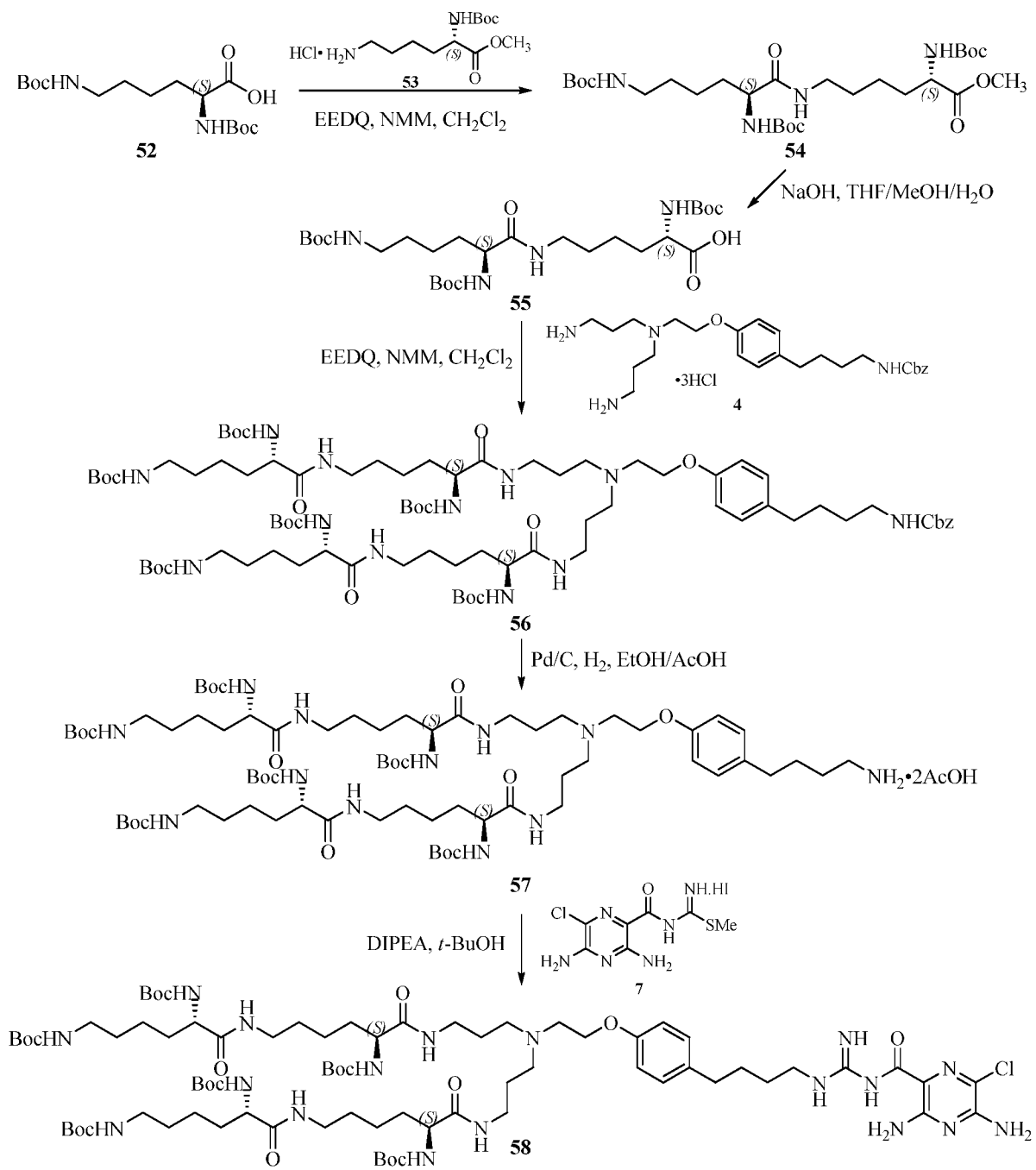
- 30 аминопропил)амино)этокси)фенил)бутил)карбамимидоил)-6-хлорпипразин-2-карбоксамид - Соединения 51:

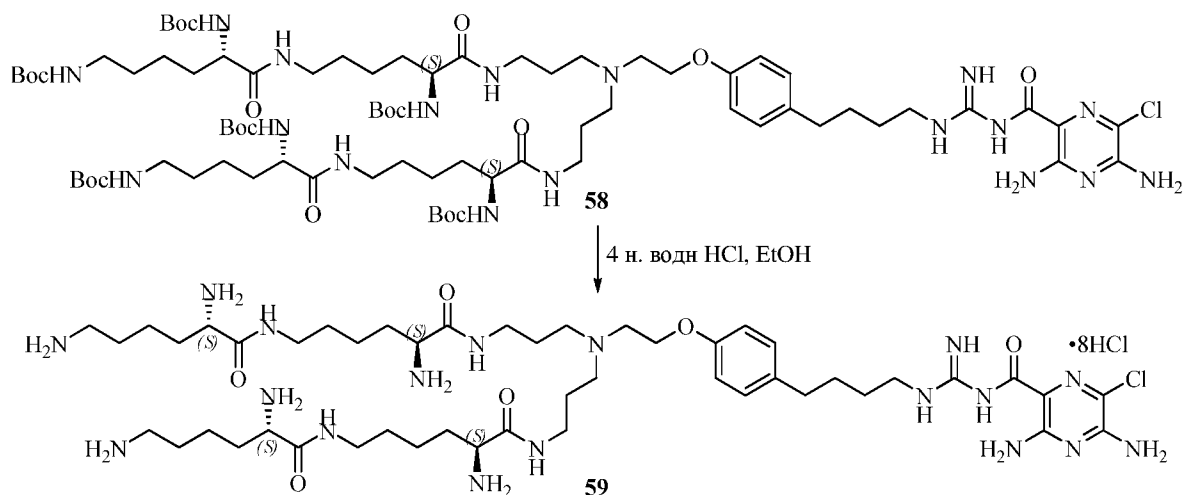
В раствор соединения **50** (235 мг, 0,212 ммоль) в EtOH (1,5 мл) вносили 4 н. водного раствора HCl (5,0 мл) при комнатной температуре, и полученную реакцию смесь перемешивали в течение 4 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь

концентрировали под вакуумом, и остаток очищали посредством обращенно-фазовой колоночной хроматографии и лиофилизировали с получением гидрохлоридной соли **51** (145 мг, 76%) в виде гигроскопичного вещества желтого цвета: ^1H ЯМР (400 МГц, D_2O) \square 7,22 (d, $J = 8,4$ Гц, 2H), 6,91 (d, $J = 8,4$ Гц, 2H), 4,29 (t, $J = 4,8$ Гц, 2H), 3,88 (t, $J = 6,8$ Гц, 2H), 3,63 (t, $J = 4,4$ Гц, 2H), 3,35–3,28 (m, 8H), 3,09–3,03 (m, 2H), 2,59 (ушир. s, 2H), 2,17–2,12 (m, 2H), 2,03–1,97 (m, 2H), 1,83–1,79 (m, 2H), 1,66 (ушир. s, 4H), 1,53–1,49 (m, 2H), 1,34–1,32 (m, 2H). МСВР согласно расчету для $\text{C}_{31}\text{H}_{54}\text{ClN}_{14}\text{O}_3$ $[\text{M} + \text{H}]^+$, 705,4186; получено в эксперименте 705,4216.

- 10 Получение гидрохлоридной соли (S,2S,2'S)-N,N'-(3,3'-(2-(4-(4-(3-(3,5-диамино-6-хлорпиразин-2-карбонил)гуанидино)бутил)фенокси)этилазандиил)бис(пропан-3,1-диил))бис(2-амино-6-((S)-2,6-диаминогексанамидо)гексанамида)

Схема 9





Получение Соединения 54

В раствор аминокислоты **52** (2,00 г, 5,77 ммоль) в CH_2Cl_2 (40 мл) вносили EEDQ (2,07 г, 6,92 ммоль), соединение **53** (1,71 г, 5,77 ммоль) и NMM (1,74 г, 17,3 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Растворитель удаляли, и остаток очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель, 10:1 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$, 10:1 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$) с получением соединения **54** (2,80 г, 82%) в виде бесцветного масла: ^1H ЯМР (300 МГц, CD_3OD) \square 4,08–4,04 (m, 1H), 3,96–3,94 (m, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,21–3,15 (m, 2H), 3,02 (t, $J = 6,6$ Гц, 2H), 1,73–1,47 (m, 12H), 1,46 (s, 27H).

Получение Соединения 55

В раствор соединения **54** (24,8 г, 42,0 ммоль) в ТГФ (200 мл), MeOH (200 мл) и H_2O (60 мл) вносили NaOH (16,8 г, 420 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Растворитель удаляли, и к осадку добавляли воду (300 мл). Доводили pH до 5 с помощью 1 н. HCl, после чего полученное твердое вещество отфильтровывали и сушили с получением соединения **55** (22,5 г, 93%) в виде твердого вещества оранжевого цвета: ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) \square 4,06–4,02 (m, 1H), 3,96–3,94 (m, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,21–3,18 (m, 1H), 3,02 (t, $J = 6,8$ Гц, 2H), 1,80–1,53 (m, 12H), 1,43 (s, 27H).

Получение Соединения 56:

Раствор аминокислоты **55** (2,54 г, 4,41 ммоль) в CH_2Cl_2 (80 мл) вносили EEDQ (1,58 г, 5,28 ммоль), соединение **4** (1,25 г, 2,20 ммоль) и NMM (3,55 г, 35,2 ммоль).

Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Растворитель удаляли, и остаток очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель, 10:1 CH₂Cl₂/EtOAc, 10:1 CH₂Cl₂/MeOH) с получением соединения **56** (2,40 г, 75%) в виде бесцветного масла: ¹H ЯМР (300 МГц, CD₃OD) □ 7,32–7,28 (m, 5H), 7,06 (d, *J* = 8,4 Гц, 2H), 6,82 (d, *J* = 8,4 Гц, 2H), 5,05 (s, 2H), 4,04–3,95 (m, 6H), 3,24–2,99 (m, 14H), 2,87 (ушир. s, 2H), 2,63–2,52 (m, 6H), 1,72–1,42 (m, 32H), 1,47 (s, 54H).

Получение Соединения 57

Суспензию соединения **56** (2,40 г, 1,52 ммоль) и 10% Pd/C (1,20 г) в EtOH (50 мл) и AcOH (2,0 мл) подвергали действию условий гидрогенизации (1 атм) в течение 6 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь фильтровали через целит и промывали EtOH. Фильтрат концентрировали и промывали МТБЭ с получением соединения **57** (2,13 г, 90%) в виде бесцветного масла: ¹H ЯМР (300 МГц, CD₃OD) □ 7,12 (d, *J* = 8,4 Гц, 2H), 6,90 (d, *J* = 8,4 Гц, 2H), 4,19 (ушир. s, 2H), 3,94–3,85 (m, 4H), 3,34–2,92 (m, 20H), 2,62 (t, *J* = 6,6 Гц, 2H), 1,95 (s, 6H), 1,90–1,50 (m, 32H), 1,47 (s, 54H).

Получение Соединения 58

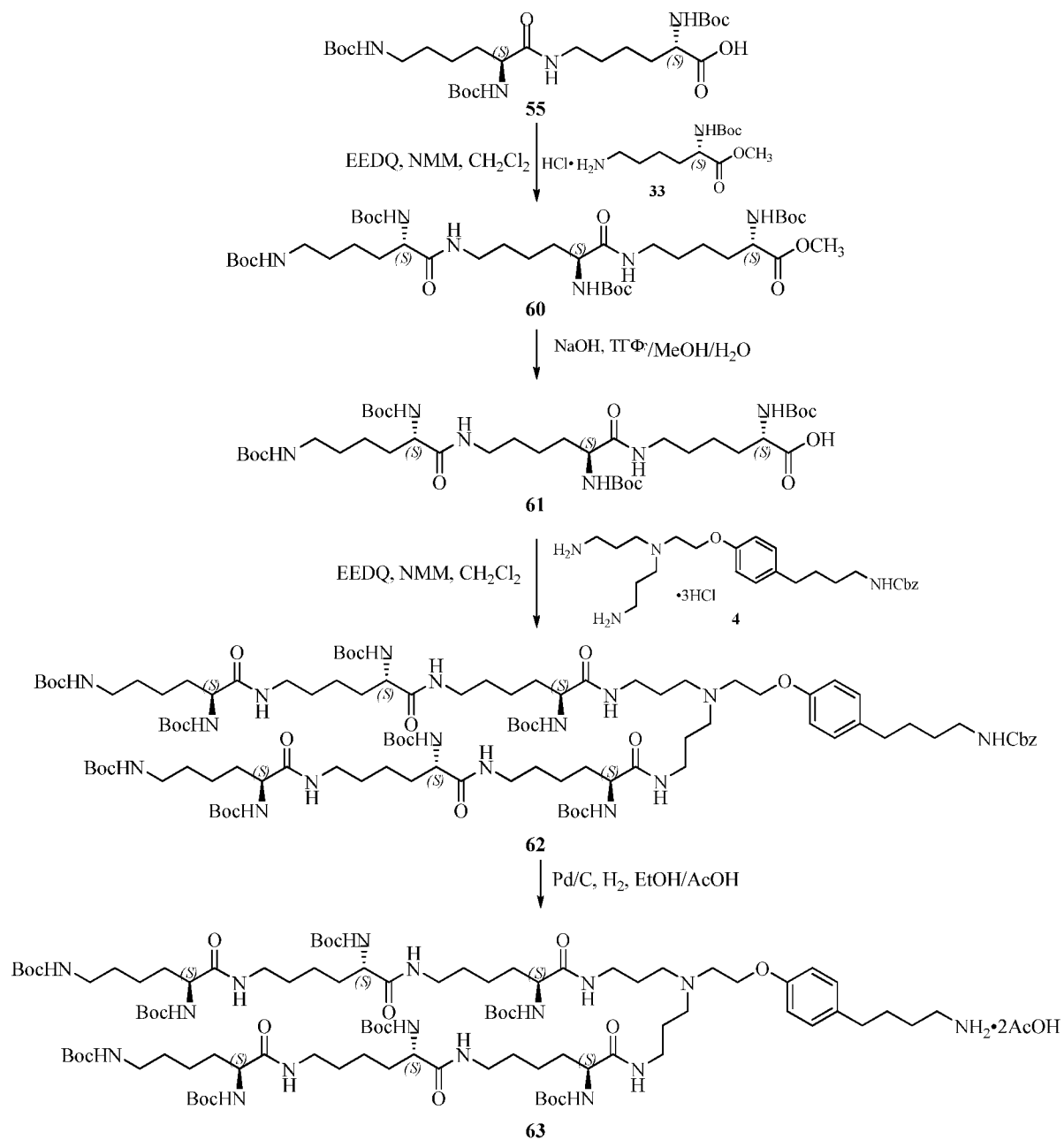
В раствор амина **37** (2,12 г, 1,36 ммоль) и гидройодидной соли метил-3,5-диамино-6-хлорпипразин-2-карбонилкарбамимидотиоата (**7**, 638 мг, 1,63 ммоль) в EtOH (80 мл) вносили DIPEA (1,41 г, 10,8 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь нагревали при 70 °С в течение 2 ч, охлаждали до комнатной температуры и концентрировали под вакуумом. Полученный остаток очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель, 10:1 CH₂Cl₂/MeOH, 5:1:0,1 CHCl₃/MeOH/NH₄OH) с получением соединения **58** (1,21 г, 54%) в виде твердого вещества желтого цвета: ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) □ 7,10 (d, *J* = 8,4 Гц, 2H), 6,85 (d, *J* = 8,4 Гц, 2H), 4,13 (t, *J* = 5,2 Гц, 2H), 3,94–3,85 (m, 4H), 3,34–3,10 (m, 10H), 3,01 (t, *J* = 6,8 Гц, 4H), 2,89 (ушир. s, 2H), 2,62 (t, *J* = 6,4 Гц, 6H), 1,92–1,47 (m, 32H), 1,43 (s, 54H).

30 Получение Соединения 59- Гидрохлоридной соли(S,S,2'S)-N,N'-(3,3'-(2-(4-(4-(3-(3,5-диамино-6-хлорпипразин-2-карбонил)гуанидино)бутил)фенокси)этилазандиил)бис(пропан-3,1-диил)бис(2-амино-6-((S)-2,6-диаминогексанамидо)гексанамидо)

В раствор соединения **58** (360 мг, 0,218 ммоль) в EtOH (2,0 мл) вносили 4 н. водный раствор HCl (6,0 мл) при комнатной температуре, и полученную реакционную смесь перемешивали в течение 6 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом, и остаток очищали посредством обращенно-фазовой колоночной хроматографии и лиофилизировали с получением гидрохлоридной соли **59** (117 мг, 41%) в виде гигроскопичного твердого вещества желтого цвета: ^1H ЯМР (400 МГц, D₂O) \square 7,22 (d, $J = 8,4$ Гц, 2H), 6,91 (d, $J = 8,4$ Гц, 2H), 4,28 (ушир. s, 2H), 3,90–3,86 (m, 4H), 3,60 (ушир. s, 2H), 3,37–3,15 (m, 14H), 2,60 (ушир. s, 2H), 2,00–1,96 (m, 4H), 1,85–1,79 (m, 8H), 1,68–1,64 (m, 8H), 1,49–1,32 (m, 12H). МСВР согласно расчету для C₄₈H₈₈ClN₁₈O₆ [M + H]⁺, 1047,6817; получено в эксперименте 1047,6831.

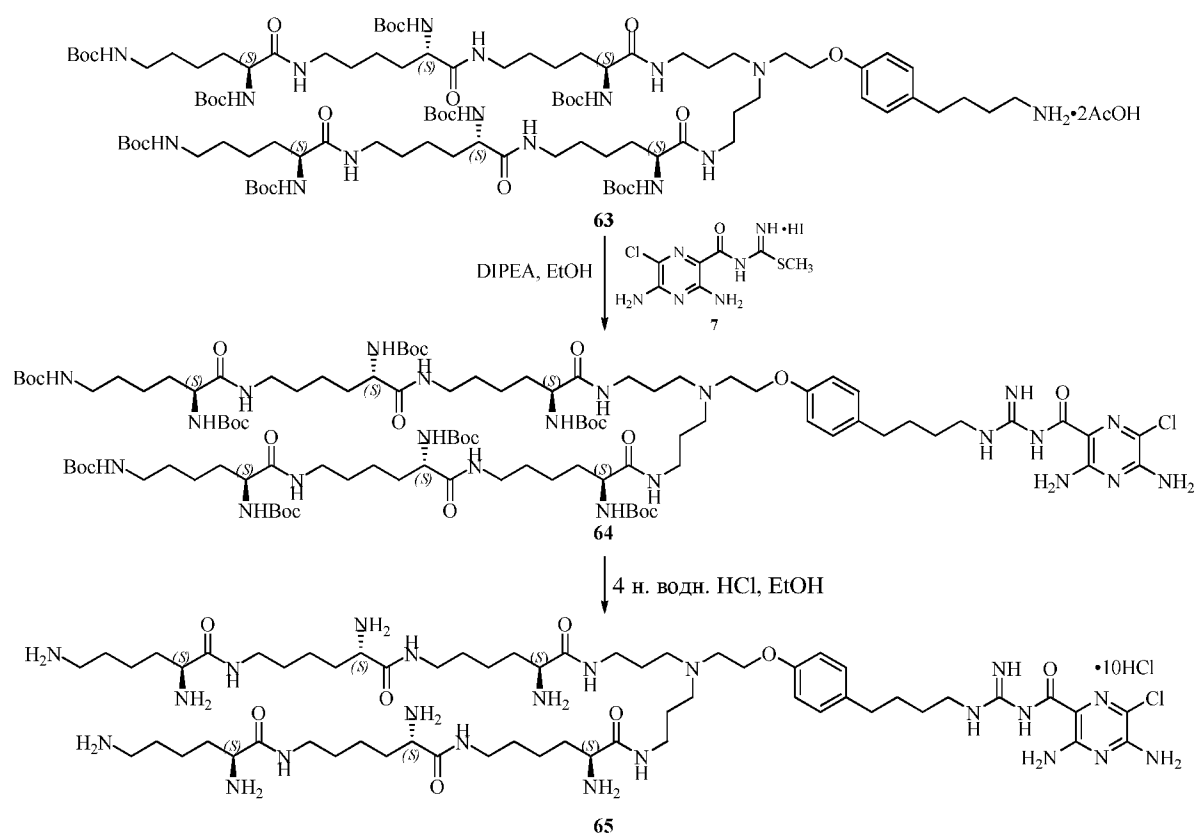
Получение гидрохлоридной соли (S,S,2S,2'S)-N,N'-(3,3'-(2-(4-(4-(3-(3,5-диамино-6-хлорпирозин-2-карбонил)гуанидино)бутил)фенокси)этилазандиил)бис(пропан-3,1-диил))бис(2-амино-6-((S)-2-амино-6-((S)-2,6-диаминогексанамидо)гексанамидо)гексанамида)

Схема 10



5

10



Получение Соединения 60

- 5 Раствор аминокислоты **55** (12,0 г, 20,8 ммоль) в CH_2Cl_2 (300 мл) вносили EEDQ (7,40 г, 25,0 ммоль), Соединение **33** (6,20 г, 20,8 ммоль) и NMM (6,30 г, 62,4 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Растворитель удаляли, и остаток очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель, 10:1 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$, 10:1 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$) с получением
- 10 соединения **40** (13,1 г, 77%) в виде масла желтого цвета: ^1H ЯМР (300 МГц, CD_3OD) \square 4,08 (ушир. s, 1H), 3,94 (ушир. s, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,21–3,15 (m, 4H), 3,02 (t, $J = 6,6$ Гц, 2H), 1,70–1,47 (m, 18H), 1,43 (s, 36H).

Получение Соединения 61

- 15 В раствор соединения **60** (13,0 г, 15,9 ммоль) в ТГФ (100 мл), MeOH (100 мл) и H_2O (35 мл) вносили NaOH (3,20 г, 80,0 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Растворитель удаляли, и к полученному остатку добавляли воду (300 мл). Доводили pH до 5 с помощью 1 н. HCl, полученное твердое вещество отфильтровывали и сушили с получением Соединения

61 (12,1 г, 95%) в виде твердого вещества оранжевого цвета: ^1H ЯМР (300 МГц, CD_3OD) \square 4,03 (ушир. s, 1H), 3,94 (ушир. s, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,29–3,14 (m, 4H), 3,02 (t, $J = 6,6$ Гц, 2H), 1,70–1,47 (m, 18H), 1,43 (s, 36H).

5 Получение Соединения 62

В раствор аминокислоты **61** (500 мг, 0,622 ммоль) в CH_2Cl_2 (15 мл) вносили EEDQ (223 мг, 0,746 ммоль), соединение **4** (176 мг, 0,311 ммоль) и NMM (502 мг, 4,97 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Растворитель удаляли, и остаток очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель, 10:1 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$, 10:1 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$) с получением соединения **62** (290 мг, 46%) в виде бесцветного масла: ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) \square 7,33–7,29 (m, 5H), 7,12 (d, $J = 8,4$ Гц, 2H), 6,91 (d, $J = 8,4$ Гц, 2H), 5,05 (s, 2H), 4,32 (ушир. s, 2H), 3,94–3,84 (m, 6H), 3,57 (ушир. s, 2H), 3,32–3,00 (m, 22H), 2,57 (t, $J = 7,2$ Гц, 2H), 1,70–1,47 (m, 44H), 1,47 (s, 72H).

15

Получение Соединения 63

Суспензию соединения **62** (2,20 г, 1,08 ммоль) и 10% Pd/C (1,10 г) в EtOH (50 мл) подвергали действию условий гидрогенизации (1 атм) в течение 6 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь фильтровали через целит и промывали EtOH. Фильтрат концентрировали с получением соединения **63** (1,87 г, 91%) в виде твердого вещества белого цвета: ^1H ЯМР (300 МГц, CD_3OD) \square 7,16 (d, $J = 8,4$ Гц, 2H), 6,93 (d, $J = 8,4$ Гц, 2H), 4,30 (ушир. s, 2H), 3,91–3,83 (m, 6H), 3,52 (ушир. s, 2H), 3,17–2,94 (m, 22H), 2,62 (s, 2H), 1,98–1,47 (m, 44H), 1,47 (s, 72H).

25 Получение Соединения 64

В раствор амина **43** (1,86 г, 0,980 ммоль) и гидройодидной соли метил-3,5-диамино-6-хлорпирозин-2-карбонилкарбамимидотиоата (**7**, 455 мг, 1,17 ммоль) в EtOH (20 мл) вносили DIPEA (1,01 г, 7,78 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь нагревали при 70 °C в течение 2 ч, охлаждали до комнатной температуры и концентрировали под вакуумом. Полученный остаток очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель, 10:1 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 5:1:0,1 $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$) с получением соединения **64** (1,26 г, 61%) в виде твердого вещества желтого цвета: ^1H ЯМР (300 МГц, CD_3OD) \square 7,11 (d, $J = 8,7$ Гц, 2H), 6,84 (d, J

= 8,7 Гц, 2H), 4,05–3,95 (ушир. s, 8H), 3,34–3,07 (m, 14H), 3,02 (t, $J = 6,6$ Гц, 4H), 2,85 (t, $J = 5,4$ Гц, 2H), 2,62–2,57 (m, 6H), 1,69–1,47 (m, 44H), 1,43 (s, 72H).

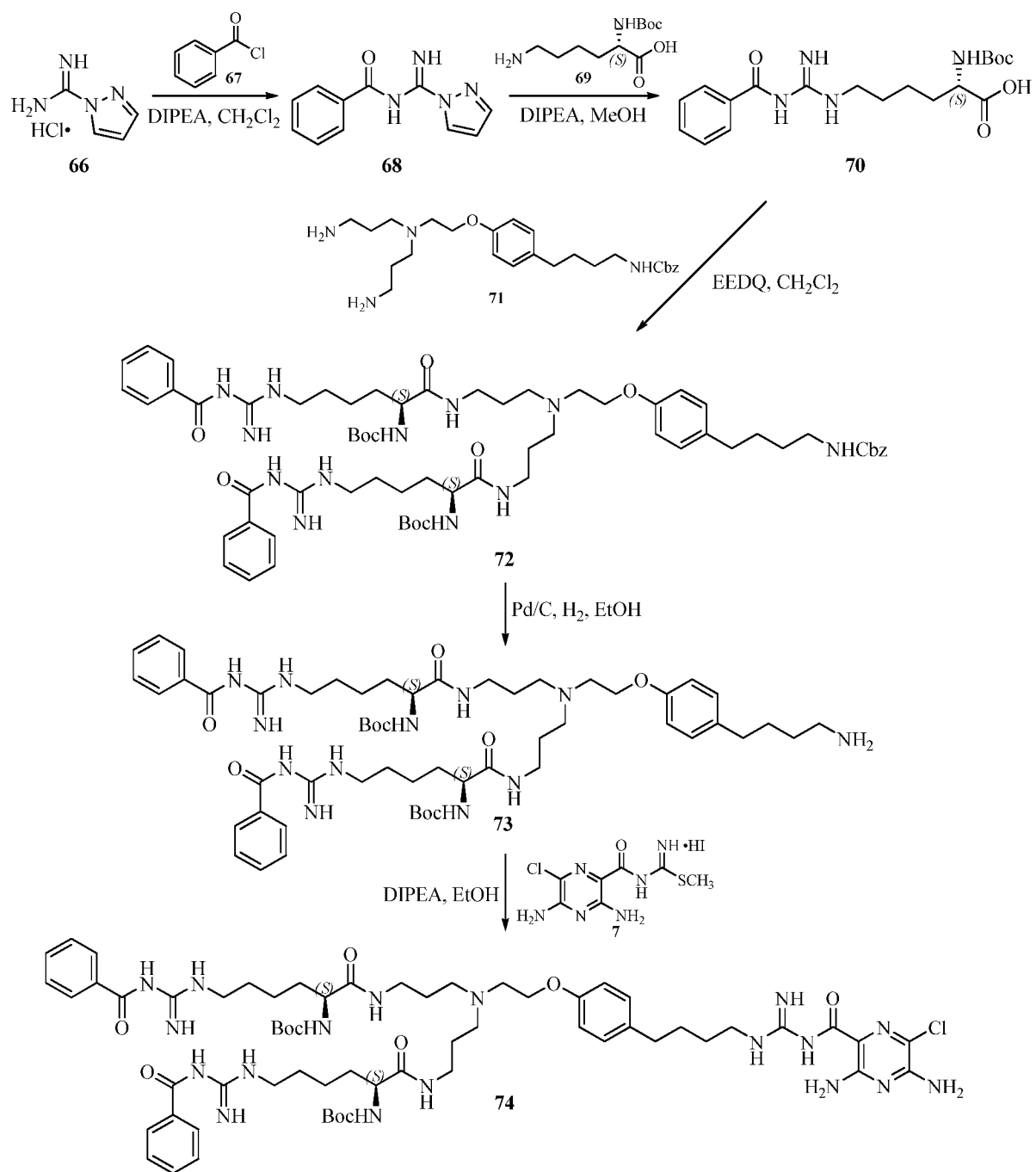
5 Получение гидрохлоридной соли (S,S,2S,2'S)-N,N'-(3,3'-(2-(4-(4-(3-(3,5-диамино-6-хлорпиразин-2-карбонил)гуанидино)бутил)фенокси)этилазандиил)бис(пропан-3,1-диил))бис(2-амино-6-((S)-2-амино-6-((S)-2,6-диаминогексанамидо)гексанамидо)гексанамида) - Соединения 65

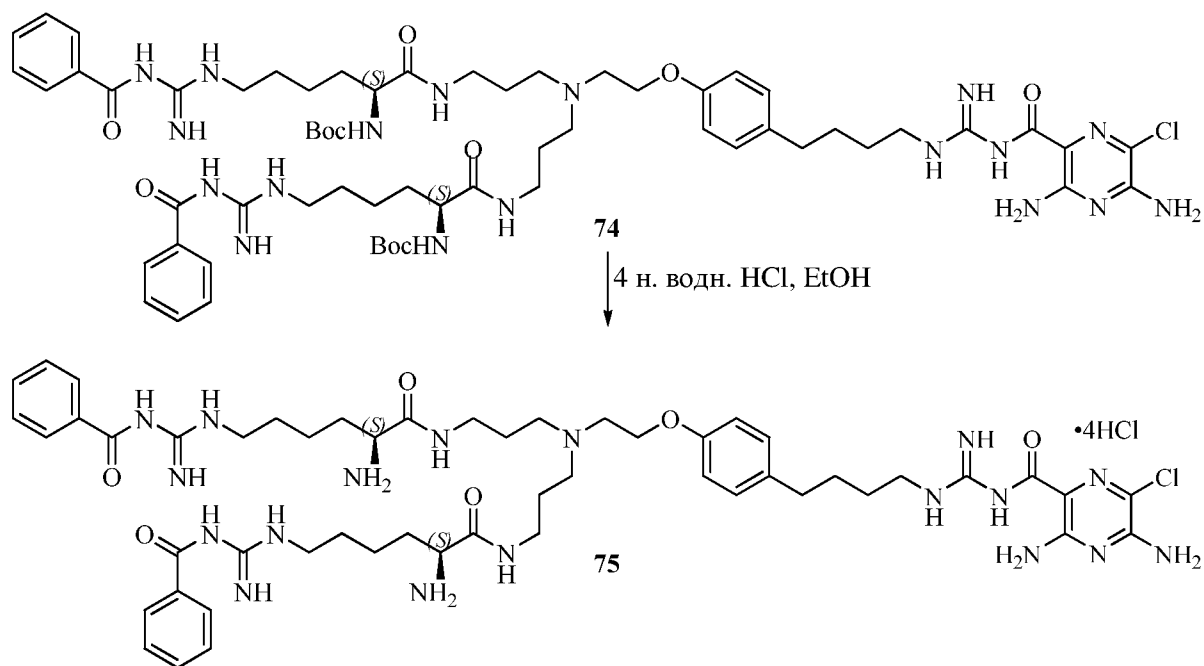
10 В раствор соединения **64** (1,25 г, 0,661 ммоль) в EtOH (5,0 мл) вносили 4 н. водный раствор HCl (15 мл) при комнатной температуре, и полученную реакционную смесь перемешивали в течение 4 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом, и остаток очищали посредством обращенно-фазовой колоночной хроматографии и лиофилизировали с получением гидрохлоридной соли **65** (681 мг, 62%) в виде гигроскопичного твердого вещества желтого цвета: ^1H ЯМР (400 МГц, D₂O) □ 7,22 (d, $J = 8,4$ Гц, 2H), 6,91 (d, $J = 8,4$ Гц, 2H), 4,28 (ушир. s, 2H), 3,91–3,87 (m, 6H), 3,60 (ушир. s, 2H), 3,37–3,17 (m, 18H), 2,97–2,93 (m, 4H), 2,59 (ушир. s, 2H), 2,01–1,96 (m, 4H), 1,84–1,79 (m, 12H), 1,68–1,64 (m, 8H), 1,52–1,32 (m, 20H). МСВР согласно расчету для C₆₀H₁₁₂ClN₂₂O₈ [M + H]⁺, 1303,8717; получено в эксперименте 1303,8708.

20 10. Получение гидрохлоридной соли N,N'-((7S,19S)-7,19-диамино-13-(2-(4-(4-(3-(3,5-диамино-6-хлорпиразин-2-карбонил)гуанидино)бутил)фенокси)этил)-1,25-диимино-8,18-диоксо-2,9,13,17,24-пентаазапентакозан-1,25-диил)добензамид

Схема 11

25





Получение Соединения 68

- 5 В раствор соединения **66** (300 мг, 2,05 ммоль) и DIPEA (2,10 г, 16,4 ммоль) в CH_2Cl_2 (6,0 мл) вносили соединение **67** (316 мг, 2,25 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 часов. Добавляли воду (20 мл), и водный слой экстрагировали CH_2Cl_2 (20 мл). Объединенные органические экстракты сушили над Na_2SO_4 , концентрировали и очищали посредством колоночной
- 10 хроматографии (силикагель, 10:1 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$) с получением соединения **68** (340 мг, 78%) в виде твердого вещества белого цвета: ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 10,0 (ушир. s, 1H), 8,64 (d, $J = 2,7$ Гц, 1H), 8,30 (dd, $J = 0,9, 8,1$ Гц, 2H), 7,74 (d, $J = 0,9$ Гц, 1H), 7,53–7,45 (m, 3H), 6,48 (dd, $J = 1,8, 2,7$ Гц, 1H).

15 Получение Соединения 70

- В раствор соединения **69** (200 мг, 0,813 ммоль) в MeOH (8,0 мл) вносили соединение **68** (174 мг, 0,813 ммоль) и DIPEA (419 мг, 3,25 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Вносили дополнительное количество соединения **68** (35 мг, 0,162 ммоль), и полученную реакционную смесь
- 20 перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч. Растворитель удаляли, после чего полученный остаток очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель, 10:1 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$) с получением соединения **70** (246 мг, 78%) в виде

твёрдого вещества белого цвета: ^1H ЯМР (300 МГц, CD_3OD) \square 8,00–7,98 (m, 2H), 7,65–7,53 (m, 3H), 4,03 (ушир. s, 1H), 3,34–3,29 (m, 2H), 1,85–1,49 (m, 6H), 1,42 (s, 9H).

Получение Соединения 72

- 5 Раствор аминокислоты **70** (200 мг, 0,509 ммоль) в CH_2Cl_2 (5,0 мл) вносили EEDQ (305 мг, 1,02 ммоль) и соединение **71** (116 мг, 0,255 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 ч. Вносили дополнительное количество аминокислоты **70** (40 мг, 0,118 ммоль), и полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 6 ч.
- 10 Растворитель удаляли, и остаток очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель, 10:1 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$) с получением соединения **72** (197 мг, 64%) в виде бесцветного масла: ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) \square 8,04 (ушир. s, 4H), 7,45–7,28 (m, 11H), 7,05 (d, $J = 8,4$ Гц, 2H), 6,82 (d, $J = 8,4$ Гц, 2H), 5,05 (s, 2H), 4,04–3,98 (m, 4H), 3,24–3,23 (m, 8H), 3,09 (t, $J = 6,8$ Гц, 2H), 2,92 (ушир. s, 2H), 2,65 (ушир. s, 4H), 2,52 (t, $J = 7,6$ Гц, 2H), 1,72–1,46 (m, 20H), 1,41 (s, 18H).
- 15

Получение Соединения 73

- Суспензию соединения **72** (195 мг, 0,162 ммоль) и 10% Pd/C (100 мг) в EtOH (5,0 мл) подвергали действию условий гидрогенизации (1 атм) в течение 4 ч при комнатной
- 20 температуре. Реакционную смесь фильтровали через целит, и проводили осаждение из МТБЭ/гексана. Фильтрат концентрировали с получением соединения **73** (149 мг, 86%) в виде твёрдого вещества белого цвета: ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) \square 8,05 (ушир. s, 4H), 7,45–7,34 (m, 6H), 7,08 (d, $J = 8,4$ Гц, 2H), 6,82 (d, $J = 8,4$ Гц, 2H), 4,00–3,98 (m, 4H), 3,34–3,23 (m, 8H), 2,81–2,79 (m, 4H), 2,55 (ушир. s, 6H), 1,64–1,42 (m, 20H), 1,41 (s,
- 25 18H).

Получение Соединения 74

- В раствор амина **73** (145 мг, 0,135 ммоль) и гидройодидной соли метил-3,5-диамино-6-хлорпиазин-2-карбонилкарбамимидотиоата (**7**, 64 мг, 0,162 ммоль) в EtOH (3,0 мл)
- 30 вносили DIPEA (88 мг, 0,675 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь нагревали при 70 °C в течение 2 ч, охлаждали до комнатной температуры и концентрировали под вакуумом. Полученный остаток очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель, 10:1 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 5:1:0,1 $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$) с получением соединения **74** (104 мг, 60%) в виде твёрдого

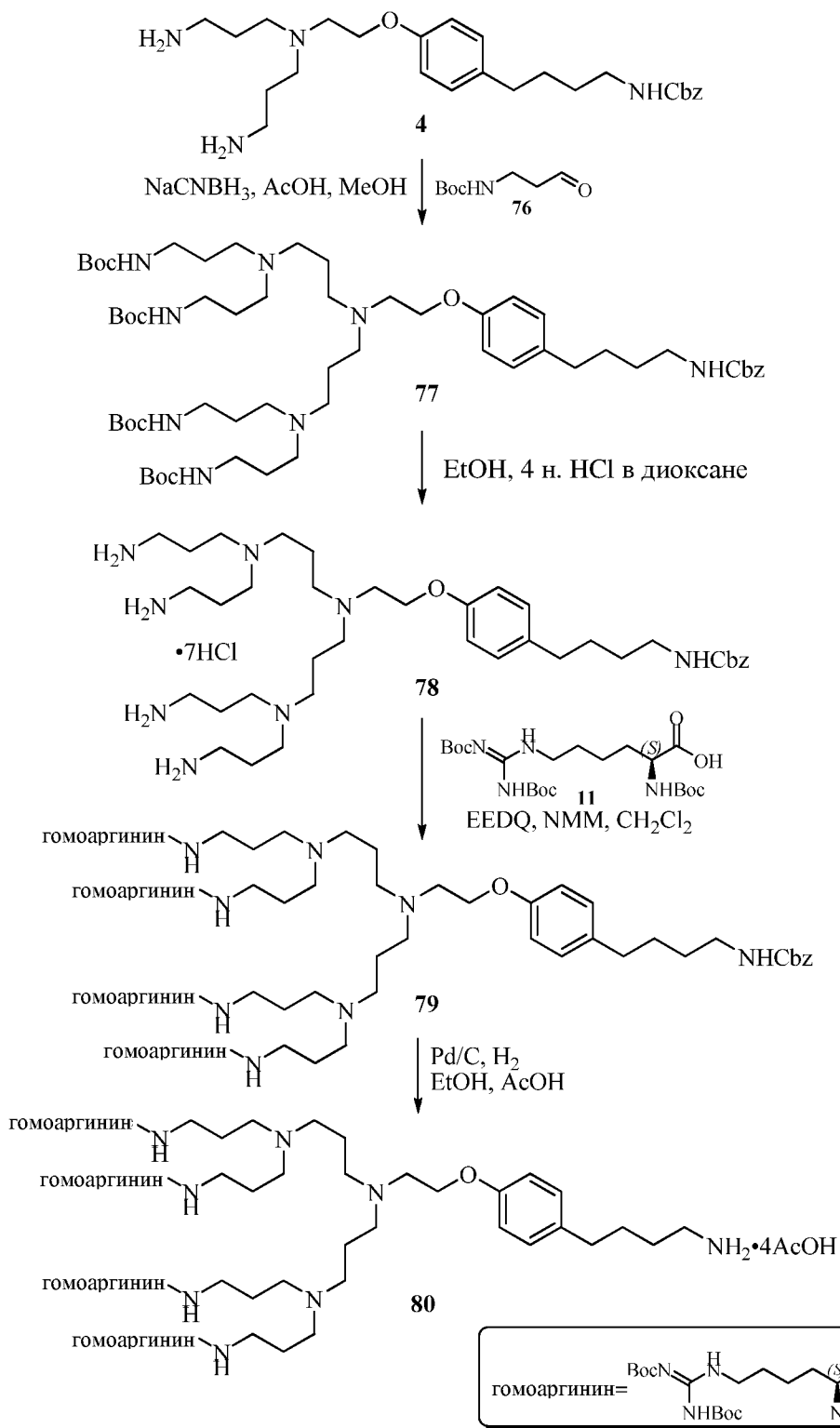
вещества желтого цвета: ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) \square 8,05 (ушир. s, 4H), 7,42–7,33 (m, 6H), 7,08 (d, $J = 8,4$ Гц, 2H), 6,82 (d, $J = 8,4$ Гц, 2H), 4,00–3,98 (m, 4H), 3,34–3,23 (m, 10H), 2,80–2,79 (m, 2H), 2,58–2,53 (m, 6H), 1,68–1,61 (m, 20H), 1,41 (s, 18H).

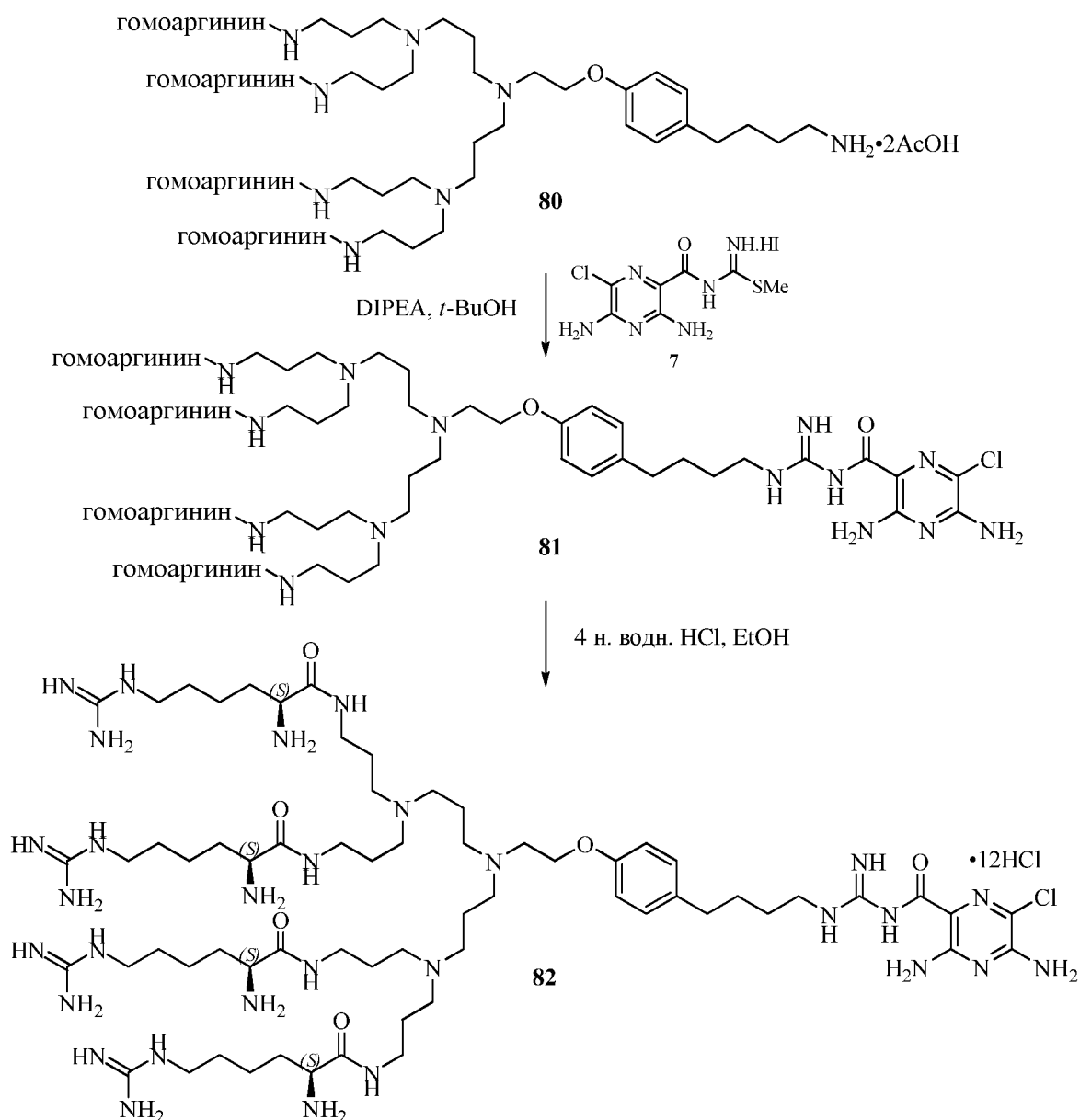
- 5 Получение гидрохлоридной соли $\text{N,N}'\text{-}((7\text{S},19\text{S})\text{-}7,19\text{-дiамино-}13\text{-}(2\text{-}(4\text{-}(4\text{-}(3\text{-}(3,5\text{-дiамино-}6\text{-хлорпипразин-}2\text{-карбонил)гуанидино)бутил)фенокси)этил)-}1,25\text{-дiiмино-}8,18\text{-диоксо-}2,9,13,17,24\text{-пентаазапентакозан-}1,25\text{-дiiл)дибензамид}$ - Соединения 75
- В раствор соединения **74** (1,02 г, 0,794 ммоль) в EtOH (20 мл) вносили 4 н. водный раствор HCl (20 мл) при комнатной температуре, и полученную реакционную смесь перемешивали в течение 4 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом, и остаток очищали посредством обращенно-фазовой колоночной хроматографии и лиофилизировали с получением гидрохлоридной соли **75** (511 мг, 52%) в виде твердого гигроскопичного вещества желтого цвета: ^1H ЯМР (300 МГц, D_2O) \square 7,73 (d, $J = 7,5$ Гц, 2H), 7,55 (t, $J = 7,5$ Гц, 2H), 7,55 (t, $J = 7,5$ Гц, 4H), 7,13 (d, $J = 8,7$ Гц, 2H), 6,82 (d, $J = 8,7$ Гц, 2H), 4,13 (ушир. s, 2H), 3,85 (t, $J = 6,6$ Гц, 2H), 3,47 (ушир. s, 2H), 3,23–3,19 (m, 14H), 2,49 (ушир. s, 2H), 1,91–1,75 (m, 8H), 1,58–1,52 (m, 8H), 1,37–1,32 (m, 4H). МСВР согласно расчету для $\text{C}_{52}\text{H}_{76}\text{ClN}_{18}\text{O}_6$ $[\text{M} + \text{H}]^+$, 1083,5878; получено в эксперименте 1083,5884.
- 10

- 20 Получение гидрохлоридной соли $(2\text{S},2'\text{S},2''\text{S},2'''\text{S})\text{-N,N',N'',N'''}\text{-}(3,3',3'',3'''\text{-}(3,3'\text{-}(2\text{-}(4\text{-}(4\text{-}(3\text{-}(3,5\text{-дiамино-}6\text{-хлорпипразин-}2\text{-карбонил)гуанидино)бутил)фенокси)этилазандиил)бис(пропан-}3,1\text{-дiiл))бис(азанетриил)тетраakis(пропан-}3,1\text{-дiiл))тетраakis(}2\text{-амино-}6\text{-гуанидиногексанамида)}$ - Соединения 82

25

Схема 12





Получение Соединения 77

В раствор соединения **4** (100 мг, 0,219 ммоль) в MeOH (4,0 мл) вносили соединение **76**
 5 (227 мг, 1,37 ммоль), NaCNBH₃ (128 мг, 1,76 ммоль) и AcOH (132 мг, 2,20 ммоль).
 Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение
 16 ч. Добавляли дополнительное количество соединения **76** (151 мг, 0,876 ммоль),
 NaCNBH₃ (79,8 мг, 1,10 ммоль) и AcOH (79 мг, 1,31 ммоль), и полученную смесь
 перемешивали при комнатной температуре в течение 24 часов. Растворитель удаляли,
 10 и остаток очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель, 20:1
 CH₂Cl₂/MeOH) с получением соединения **77** (63 мг, 27%) в виде бесцветного масла: ¹H
 ЯМР (300 МГц, CD₃OD) □ 7,32–7,31 (m, 5H), 7,12 (d, *J* = 8,4 Гц, 2H), 6,86 (d, *J* = 8,4 Гц,

2H), 5,05 (s, 2H), 4,10 (d, $J = 4,5$ Гц, 2H), 3,34–3,11 (m, 22H), 2,95 (ушир. s, 2H), 2,78–2,75 (m, 4H), 2,57 (d, $J = 7,8$ Гц, 2H), 1,98–1,83 (m, 10H), 1,60–1,49 (m, 6H), 1,43 (s, 36H).

Получение Соединения 78

- 5 В раствор соединения **77** (502 мг, 0,463 ммоль) в EtOH (5,0 мл) вносили 4 н. водный раствор HCl (5,0 мл) при комнатной температуре, и полученную реакционную смесь перемешивали в течение 4 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом, и полученный остаток осаждали из МТБЭ с получением соединения **78** (374 мг, 86%) в виде бесцветного масла: ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) \square 7,34–7,29 (m, 5H), 7,13 (d, $J = 7,6$ Гц, 2H), 7,00 (d, $J = 7,6$ Гц, 2H), 5,06 (s, 2H), 4,45 (ушир. s, 2H), 3,81–3,48 (m, 20H), 3,13–3,10 (m, 10H), 2,59–2,43 (m, 5H), 2,26 (ушир. s, 7H), 1,64–1,44 (m, 4H).
- 10

Получение Соединения 79

- 15 Раствор аминокислоты **11** (104 мг, 0,213 ммоль) в CH_2Cl_2 (5,0 мл) вносили EEDQ (127 мг, 0,426 ммоль), соединение **78** (50,0 мг, 0,0530 ммоль) и NMM (108 мг, 1,06 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 дней. Растворитель удаляли, и остаток очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель, 10:1 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 5:1:0,1 $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$) с получением соединения **79** (52 мг, 38%) в виде бесцветного масла: ^1H ЯМР (300 МГц, CD_3OD) \square 7,32–7,29 (m, 5H), 7,11 (d, $J = 7,8$ Гц, 2H), 6,86 (d, $J = 7,8$ Гц, 2H), 5,06 (s, 2H), 4,14–3,96 (m, 6H), 3,30–2,80 (m, 22H), 2,67–2,45 (m, 16H), 1,90–1,20 (m, 148H).
- 20

Получение Соединения 80

- 25 Суспензию соединения **79** (320 мг, 0,124 ммоль) и 10% Pd/C (160 мг) в EtOH (10 мл) и AcOH (1,0 мл) подвергали действию условий гидрогенизации (1 атм) в течение 16 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь фильтровали через целит и промывали EtOH. Фильтрат концентрировали и осаждали из МТБЭ/гексана с получением соединения **80** (285 мг, 87%) в виде бесцветного масла: ^1H ЯМР (300 МГц, CD_3OD) \square 7,14 (d, $J = 8,4$ Гц, 2H), 6,89 (d, $J = 8,4$ Гц, 2H), 4,11–3,79 (m, 6H), 3,35–2,66 (m, 38H), 1,90–1,20 (m, 148H).
- 30

Получение Соединения 81

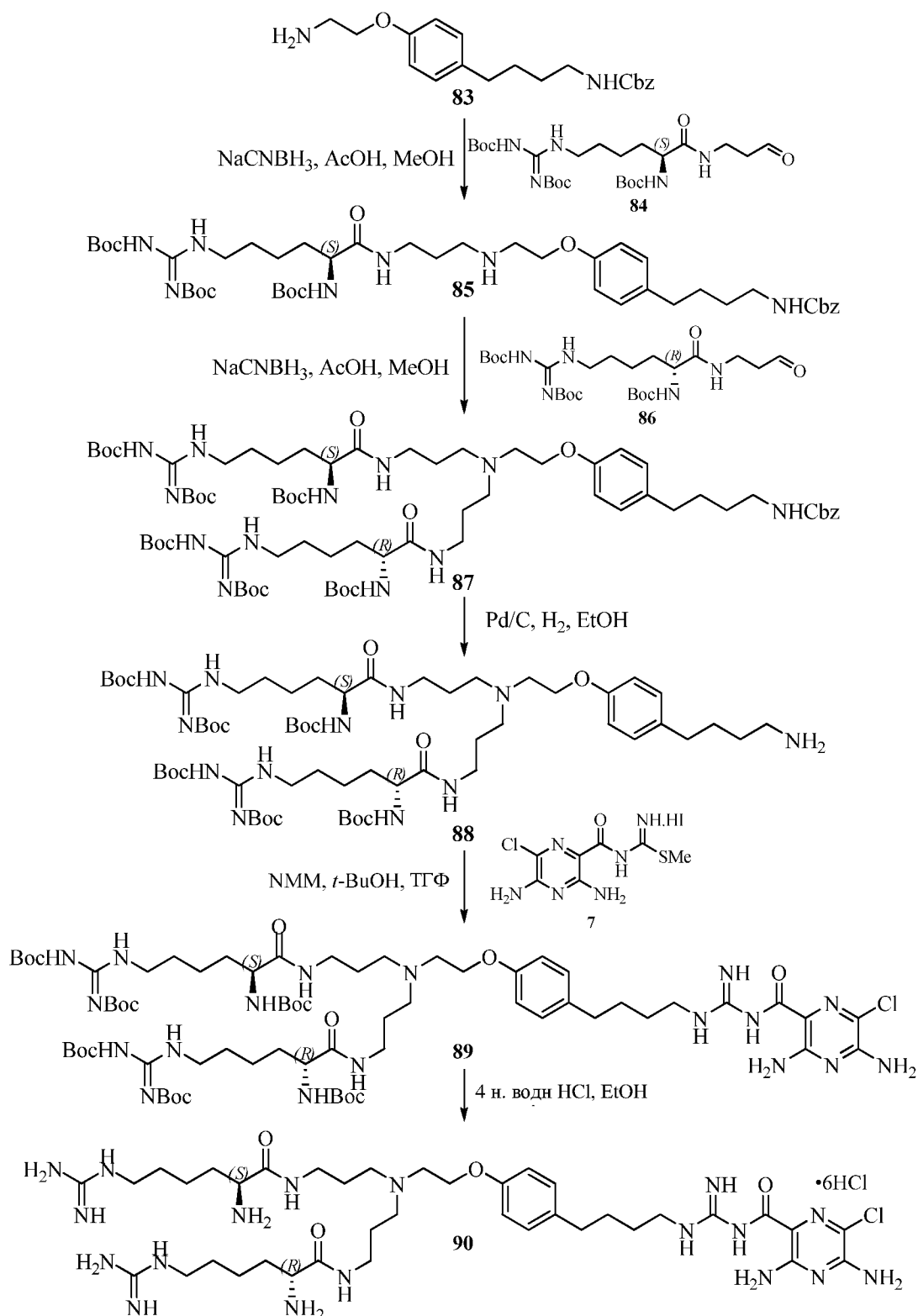
В раствор амина **80** (280 мг, 0,104 ммоль) и гидройодидной соли метил-3,5-диамино-6-хлорпирозин-2-карбонилкарбамимидотиоата (**7**, 49,0 мг, 0,125 ммоль) в *t*-BuOH (10 мл) вносили DIPEA (103 мг, 0,795 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь нагревали при 70 °С в течение 2 ч, охлаждали до комнатной температуры и концентрировали под вакуумом. Полученный остаток очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель, 10:1 CH₂Cl₂/MeOH, 5:1:0,1 CHCl₃/MeOH/NH₄OH) с получением соединения **81** (112 мг, 40%) в виде твердого вещества желтого цвета: ¹H ЯМР (300 МГц, CD₃OD) □ 7,11 (d, *J* = 8,4 Гц, 2H), 6,83 (d, *J* = 8,4 Гц, 2H), 4,03 (ушир. s, 6H), 3,30–3,07 (m, 20H), 2,88 (ушир. s, 2H), 2,60–2,48 (m, 16H), 1,65–1,23 (m, 148H).

Получение гидрохлоридной соли (2*S*,2'*S*,2''*S*,2'''*S*)-*N,N',N'',N'''*-(3,3',3'',3''')-(3,3'-(2-(4-(4-(3-(3,5-диамино-6-хлорпирозин-2-карбонил)гуанидино)бутил)фенокси)этилазандиил)бис(пропан-3,1-диил))бис(азанетриил)тетракис(пропан-3,1-диил)тетракис(2-амино-6-гуанидиногексанамида) - Соединения **82**

В раствор соединения **81** (15,0 мг, 0,00567 ммоль) в EtOH (2,0 мл) вносили 4 н. водный раствор HCl (2,0 мл) при комнатной температуре, и полученную реакционную смесь перемешивали в течение 4 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом, и остаток очищали посредством обращенно-фазовой колоночной хроматографии и лиофилизировали с получением гидрохлоридной соли **82** (3,95 мг, 37%) в виде гигроскопичного твердого вещества желтого цвета: ¹H ЯМР (400 МГц, D₂O) □ 7,24 (d, *J* = 8,4 Гц, 2H), 6,96 (d, *J* = 8,4 Гц, 2H), 4,34 (ушир. s, 2H), 3,93 (d, *J* = 6,8 Гц, 2H), 3,64 (ушир. s, 2H), 3,38–3,11 (m, 34H), 2,60 (ушир. s, 2H), 2,21–2,17 (m, 4H), 2,02–1,79 (m, 16H), 1,66–1,54 (m, 12H), 1,41–1,28 (m, 8H). МСВР согласно расчету для C₆₄H₁₂₄ClN₃₀O₆ [M + H]⁺, 1444,0003; получено в эксперименте 1444,0054.

Получение гидрохлоридной соли 3,5-диамино-*N*-(*N*-(4-(4-(2-((3-((*R*)-2-амино-6-гуанидиногексанамидо)пропил)(3-((*S*)-2-амино-6-гуанидиногексанамидо)пропил)амино)этокси)фенил)бутил)карбамимидоил)-6-хлорпирозин-2-карбоксамид - Соединения **90**

Схема 13



Получение Соединения 85

- 5 В раствор амина **83** (1,19 г, 3,47 ммоль) и соединения **84** (1,90 г, 3,49 ммоль) в MeOH (60 мл) вносили NaCNBH₃ (510 мг, 7,00 ммоль) и AcOH (630 мг, 10,5 ммоль).

Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Растворитель удаляли, после чего полученный остаток промывали 1 н. Na₂CO₃ (100 мл), растворяли в CH₂Cl₂ (200 мл) и промывали водой (100 мл) и соевым раствором (100 мл). Органический слой выпаривали досуха, и полученный остаток
5 очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель, 20:1 CH₂Cl₂/MeOH) с получением соединения **85** (1,58 г, 52%) в виде бесцветного масла: ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) □ 8,27 (ушир. s, 1H), 7,83 (ушир. s, 1H), 7,38–7,26 (m, 5H), 7,06 (d, *J* = 8,4 Гц, 2H), 6,82 (d, *J* = 8,4 Гц, 2H), 6,77 (ушир. s, 1H), 5,76 (ушир. s, 3H), 4,99 (s, 2H), 3,94 (ушир. s, 2H), 3,83 (ушир. s, 1H), 3,27–3,22 (m, 2H), 3,16–2,98 (m, 4H), 2,83 (ушир. s,
10 2H), 1,55–1,48 (m, 5H), 1,46 (s, 11H), 1,38 (s, 10H), 1,36 (s, 10H).

Получение Соединения 87

В раствор соединения **85** (1,18 г, 1,36 ммоль) и соединения **86** (1,10 г, 2,03 ммоль) в MeOH (20 мл) вносили NaCNBH₃ (297 мг, 4,08 ммоль) и AcOH (326 мг, 5,44 ммоль).
15 Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Добавляли дополнительное количество соединения **86** (1,10 г, 2,03 ммоль), NaCNBH₃ (297 мг, 4,08 ммоль) и AcOH (326 мг, 5,44 ммоль). Реакционную смесь продолжали перемешивать при комнатной температуре в течение 16 ч. Растворитель удаляли, после чего полученный остаток промывали 1 н. Na₂CO₃ (100 мл), растворяли в
20 CH₂Cl₂ (200 мл) и промывали водой (100 мл) и соевым раствором (100 мл). Органический слой выпаривали досуха, и полученный остаток очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель, 20:1 CH₂Cl₂/MeOH) с получением соединения **87** (2,12 г, смесь) в виде бесцветного масла, которое непосредственно использовали на следующей стадии.

25

Получение Соединения 88

Суспензию соединения **87** (2,12 г, смесь) и 10% Pd/C (1,00 г) в EtOH (30 мл) подвергали действию условий гидрогенизации (1 атм) в течение 4 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь фильтровали через целит и промывали EtOH.
30 Фильтрат концентрировали и очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель, 20:1 CH₂Cl₂/MeOH, 8:1:0,1 CHCl₃/MeOH/NH₄OH) с получением соединения **88** (732 мг, 43% за 2 стадии) в виде бесцветного масла: ¹H ЯМР (300 МГц, CD₃OD) □ 7,09 (d, *J* = 8,4 Гц, 2H), 6,84 (d, *J* = 8,4 Гц, 2H), 4,05–3,95 (m, 4H), 3,27–3,21

(m, 4H), 2,88–2,83 (m, 4H), 2,62–2,56 (m, 6H), 1,77–1,55 (m, 15H), 1,51 (s, 18H), 1,46 (s, 18H), 1,43 (s, 18H).

Получение Соединения 89

- 5 В раствор амина **88** (710 мг, 0,562 ммоль) и гидройодидной соли метил-3,5-диамино-6-хлорпирозин-2-карбонилкарбамимидотиоата (**7**, 261 мг, 0,675 ммоль) в *t*-BuOH (15 мл) вносили DIPEA (359 мг, 2,81 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь нагревали при 70°C в течение 2 ч, охлаждали до комнатной температуры и концентрировали под вакуумом. Полученный остаток очищали посредством
- 10 колоночной хроматографии (силикагель, 10:1 CH₂Cl₂/MeOH, 10:1:0,1 CHCl₃/MeOH/NH₄OH) с получением соединения **89** (350 мг, 43%) в виде твердого вещества желтого цвета: ¹H ЯМР (300 МГц, CD₃OD) □ 7,10 (d, *J* = 8,6 Гц, 2H), 6,84 (d, *J* = 8,6 Гц, 2H), 4,08–3,98 (m, 4H), 3,76–3,67 (m, 1H), 2,86 (ушир. s, 3H), 2,63–2,58 (m, 6H), 1,73–1,64 (m, 10H), 1,62–1,56 (m, 4H), 1,51 (s, 19H), 1,46 (s, 18H), 1,42 (s, 18H).

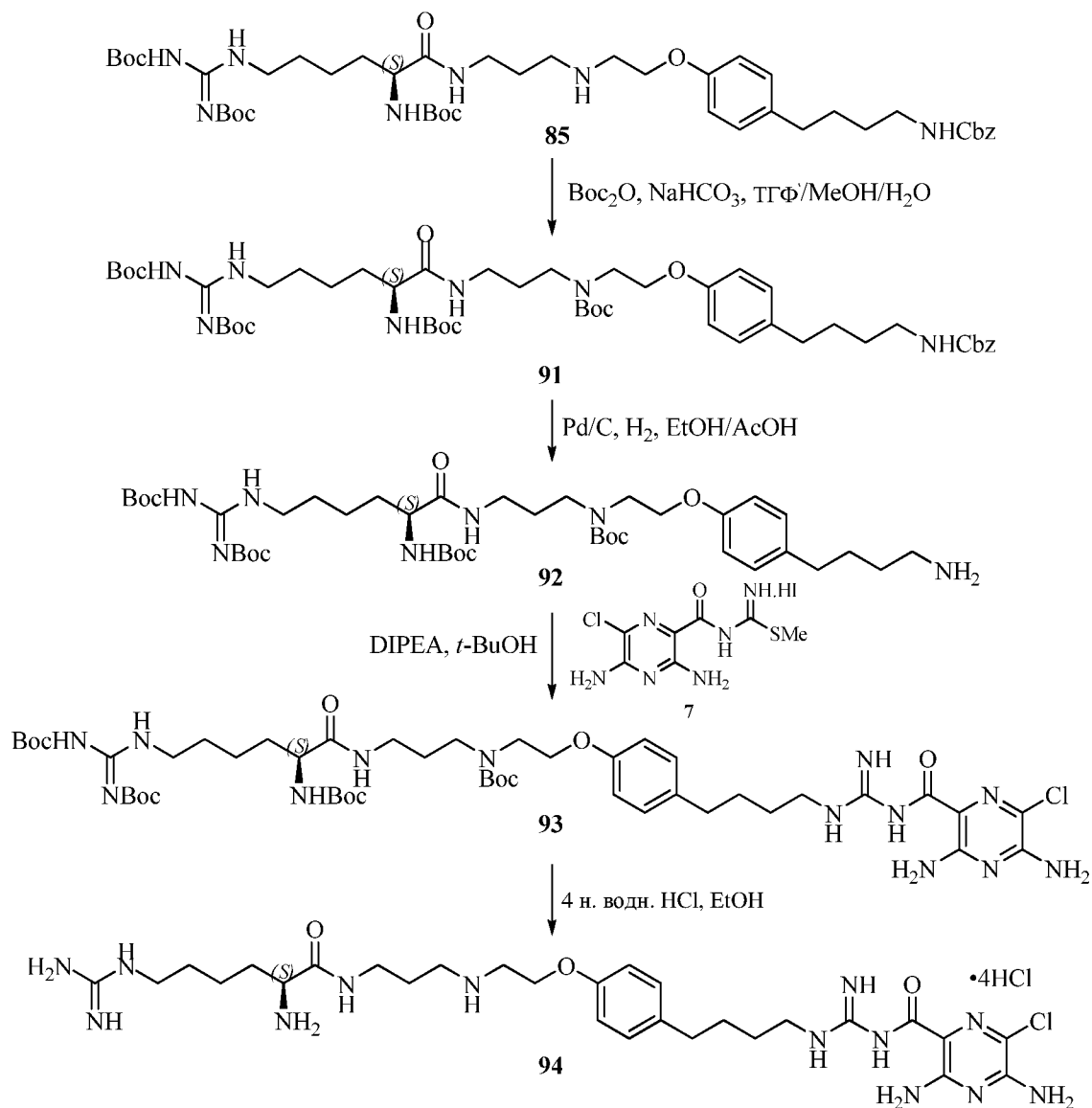
15

Получение гидрохлоридной соли 3,5-диамино-N-(N-(4-(4-(2-((3-((R)-2-амино-6-гуанидиногексанамидо)пропил)(3-((S)-2-амино-6-гуанидиногексанамидо)пропил)амино)этокси)фенил)бутил)карбамимидоил)-6-хлорпирозин-2-карбоксамид - Соединения 90

- 20 В раствор соединения **89** (230 мг, 0,156 ммоль) в EtOH (1,0 мл) вносили 4 н. водный раствор HCl (10 мл) при комнатной температуре, и полученную реакционную смесь перемешивали в течение 4 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом, остаток очищали посредством обращенно-фазовой колоночной хроматографии и лиофилизировали с получением гидрохлоридной соли **90**
- 25 (59 мг, 35%) в виде гигроскопичного твердого вещества желтого цвета: ¹H ЯМР (400 МГц, D₂O) □ 7,21 (d, *J* = 8,4 Гц, 2H), 6,91 (d, *J* = 8,4 Гц, 2H), 4,19 (ушир. s, 2H), 3,77 (t, *J* = 6,4 Гц, 2H), 3,46 (ушир. s, 2H), 3,25–3,21 (m, 8H), 3,13 (ушир. s, 4H), 3,02 (t, *J* = 7,0 Гц, 4H), 2,53 (ушир. s, 2H), 1,93–1,86 (m, 4H), 1,75–1,70 (m, 4H), 1,60 (ушир. s, 4H), 1,49–1,42 (m, 4H), 1,30–1,22 (m, 4H). МСВР согласно расчету для C₃₈H₆₈ClN₁₈O₄ [M + H]⁺,
- 30 875,5354; получено в эксперименте 875,5372. Элементный анализ: % согласно расчету: C 41,71, H 6,72, N 23,04; получено в эксперименте: C 38,03, H 5,80, N 20,40.

Получение гидрохлоридной соли (S)-3,5-диамино-N-(N-(4-(4-(2-(3-(2-амино-6-гуанидиногексанамидо)пропиламино)этокси)фенил)бутил)карбамимидоил)-6-хлорпиразин-2-карбоксамид - Соединения 94

Схема 14



5

Получение Соединения 91

В раствор соединения **85** (400 мг, 0,460 ммоль) в ТГФ (6,0 мл), MeOH (6,0 мл) и воду (2,0 мл) вносили NaHCO_3 (116 мг, 1,38 ммоль) и Boc_2O (120 мг, 0,550 ммоль).

- 10 Полученную реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре. Растворитель удаляли, после чего полученный остаток распределяли между CH_2Cl_2 (20 мл) и водой (10 мл). Водный слой отделяли и подвергали экстракции с помощью CH_2Cl_2 (20 мл). Объединенные органические экстракты сушили над

Na₂SO₄, концентрировали и очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель, 10:1 CH₂Cl₂/MeOH), с получением соединения **91** (379 мг, 85%) в виде твердого вещества белого цвета: ¹H ЯМР (300 МГц, CD₃OD) □ 7,32–7,28 (m, 5H), 7,05 (d, *J* = 8,6 Гц, 2H), 6,80 (d, *J* = 8,6 Гц, 2H), 5,05 (s, 2H), 4,10–4,04 (m, 2H), 3,95 (ушир. s, 1H), 3,57 (t, *J* = 5,6 Гц, 2H), 3,23–3,09 (m, 4H), 2,54 (t, *J* = 7,2 Гц, 2H), 1,77 (ушир. s, 2H), 1,62–1,52 (m, 4H), 1,51 (s, 11H), 1,45–1,42 (m, 28H).

Получение Соединения 92

Суспензию соединения **91** (375 мг, 0,387 ммоль) и 10% Pd/C (200 мг) в EtOH (15 мл) подвергали действию условий гидрогенизации (1 атм) в течение 2 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь фильтровали через целит и промывали EtOH. Фильтрат концентрировали с получением соединения **92** (297 мг, 92%) в виде твердого вещества белого цвета: ¹H ЯМР (300 МГц, CD₃OD) □ 7,09 (d, *J* = 8,4 Гц, 2H), 6,82 (d, *J* = 8,4 Гц, 2H), 4,05 (ушир. s, 2H), 3,99–3,94 (m, 1H), 3,57 (t, *J* = 5,2 Гц, 2H), 3,25–3,19 (m, 2H), 2,71 (t, *J* = 6,8 Гц, 2H), 2,57 (t, *J* = 7,2 Гц, 2H), 1,76 (ушир. s, 3H), 1,65–1,54 (m, 5H), 1,51 (s, 10H), 1,47–1,45 (m, 18H), 1,42 (s, 10H).

Получение Соединения 93

В раствор амина **92** (295 мг, 0,353 ммоль) и гидройодидной соли метил-3,5-диамино-6-хлорпиазин-2-карбонилкарбамимидотиоата (**7**, 165 мг, 0,424 ммоль) в *t*-BuOH (20 мл) вносили DIPEA (227 мг, 1,76 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь нагревали при 70 °С в течение 2 ч, охлаждали до комнатной температуры и концентрировали под вакуумом. Полученный остаток очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель, 10:1 CH₂Cl₂/MeOH, 10:1:0,1 CHCl₃/MeOH/NH₄OH) с получением соединения **93** (244 мг, 66%) в виде твердого вещества желтого цвета: ¹H ЯМР (300 МГц, CD₃OD) □ 7,10 (d, *J* = 8,4 Гц, 2H), 6,82 (d, *J* = 8,4 Гц, 2H), 4,07–4,04 (m, 2H), 3,98–3,93 (m, 1H), 3,57 (t, *J* = 5,6 Гц, 2H), 3,25–3,17 (m, 3H), 2,62 (ушир. s, 2H), 1,77–1,56 (m, 8H), 1,51 (s, 9H), 1,46 (s, 18H), 1,42 (s, 10H).

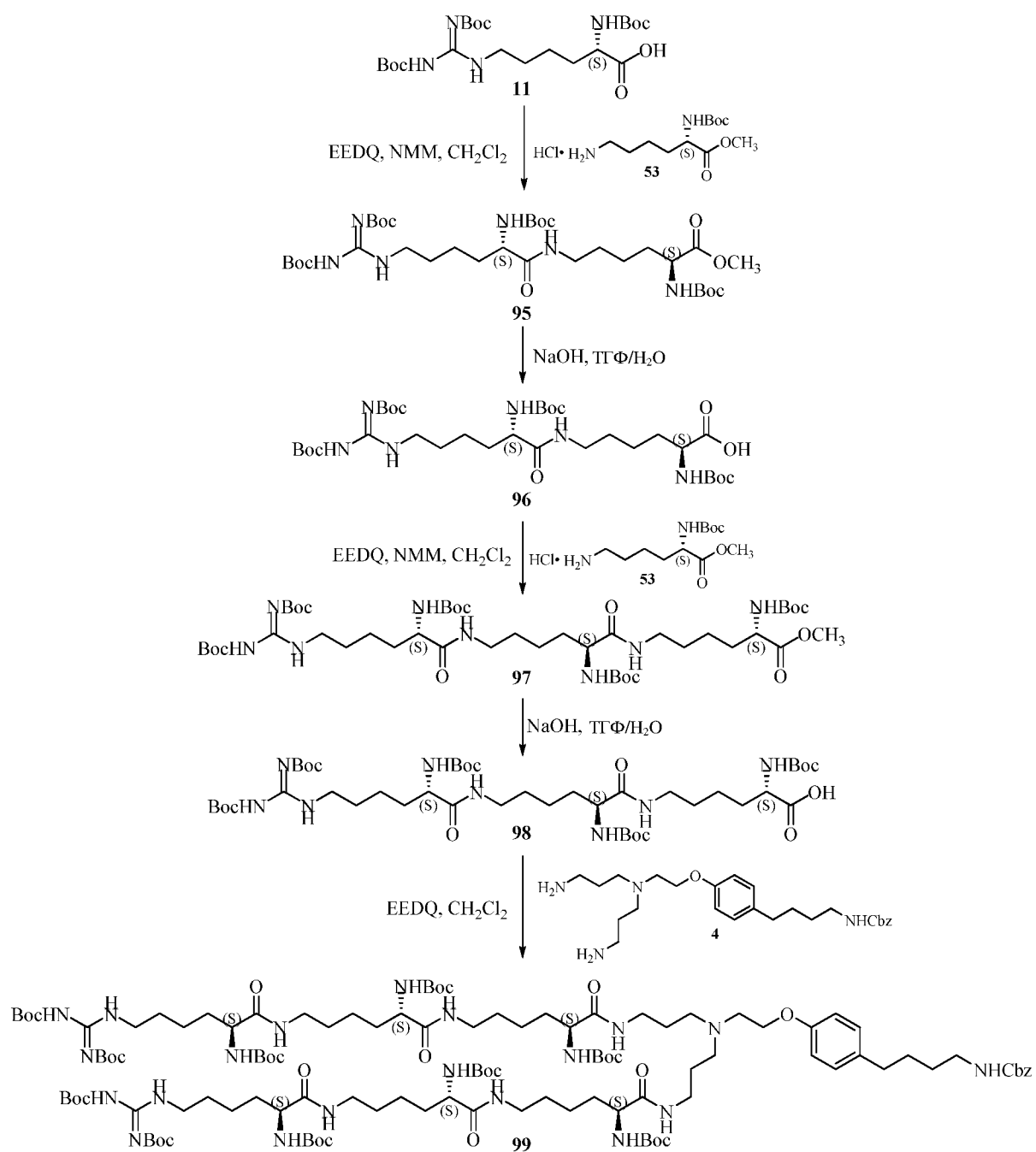
Получение гидрохлоридной соли (S)-3,5-диамино-N-(N-(4-(4-(2-(3-(2-амино-6-гуанидиногексанамидо)пропиламино)этокси)фенил)бутил)карбамимидаил)-6-хлорпиазин-2-карбоксиамида - Соединения 94

В раствор соединения **73** (238 мг, 0,227 ммоль) в EtOH (3,0 мл) вносили 4 н. водный раствор HCl (10 мл) при комнатной температуре, и полученную реакционную смесь

перемешивали в течение 4 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом, и остаток очищали посредством обращенно-фазовой колоночной хроматографии и лиофилизировали с получением гидрохлоридной соли **74** (96 мг, 53%) в виде гигроскопичного твердого вещества желтого цвета: ^1H ЯМР (400 МГц, D_2O) \square 7,20 (d, $J = 8,6$ Гц, 2H), 6,91 (d, $J = 8,6$ Гц, 2H), 4,21 (ушир. s, 2H), 3,82 (ушир. s, 1H), 3,42 (t, $J = 4,8$ Гц, 2H), 3,34–3,28 (m, 4H), 3,13–3,08 (m, 4H), 2,59 (ушир. s, 2H), 1,92 (t, $J = 7,6$ Гц, 2H), 1,78 (ушир. s, 2H), 1,66 (ушир. s, 4H), 1,56–1,50 (m, 2H), 1,37–1,31 (m, 2H). МСВР согласно расчету для $\text{C}_{28}\text{H}_{47}\text{ClN}_{13}\text{O}_3$ $[\text{M} + \text{H}]^+$, 648,3608; получено в эксперименте: 648,3619. Элементный анализ: % согласно расчету: С 42,35, Н 6,35, N 22,32; получено в эксперименте: С 37,84, Н 6,57, N 20,29.

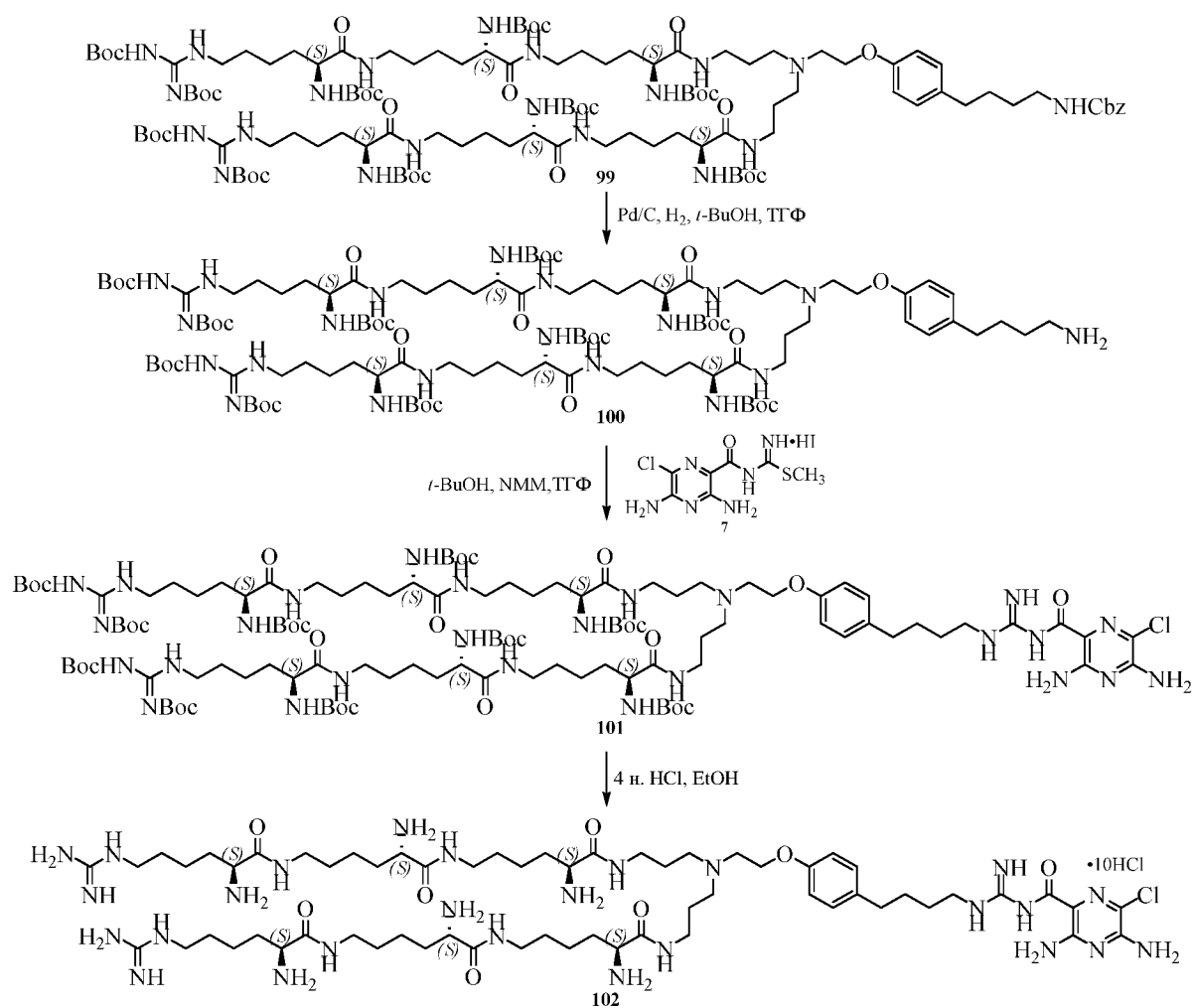
Получение гидрохлоридной соли (S,S,2S,2'S)-N,N'-(3,3'-(2-(4-(4-(3-(3,5-диамино-6-хлорпиразин-2-карбонил)гуанидино)бутил)фенокси)этилазандиил)бис(пропан-3,1-диил))бис(2-амино-6-((S)-2-амино-6-((S)-2-амино-6-гуанидиногексанамидо)гексанамидо)гексанамида)

Схема 15



5

10



5

Получение Соединения 95

В перемешиваемый раствор аминокислоты **11** (4,00 г, 8,19 ммоль) в CH_2Cl_2 (100 мл) вносили EEDQ (2,42 г, 9,83 ммоль) и NMM (2,50 г, 24,5 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин. и добавляли амин **53** (2,12 г, 8,19 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Растворитель удаляли, и остаток очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель, 10:1 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$, 10:1 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$) с получением амида **75** (3,80 г, 74%) в виде твердого вещества белого цвета: ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) \square 11,48 (s, 1H), 8,32 (t, $J = 5,2$ Гц, 1H), 6,36 (ушир. s, 1H), 5,23–5,14 (m, 2H), 4,28–4,19 (m, 1H), 4,06–3,97 (m, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,42–3,15 (m,

15

4H), 1,90–1,69 (m, 6H), 1,67–1,55 (m, 4H), 1,49 (s, 18H), 1,47 (s, 9H), 1,43 (s, 9H), 1,41–1,36 (m, 4H).

Получение Соединения 96

5 В раствор метилового простого эфира **95** (3,80 г, 5,20 ммоль) в ТГФ/Н₂O (50 мл/10 мл) вносили NaOH (416 мг, 10,41 ммоль), и полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. После завершения реакции полученную смесь концентрировали при пониженном давлении и доводили pH до 9 посредством 1 н. NaOH. Полученный водный раствор промывали EtOAc (2 x 150 мл), и доводили pH до 5. Суспензию распределяли между CH₂Cl₂ (200 мл) и водой (200 мл). Водный слой отделяли и подвергали экстракции с помощью CH₂Cl₂ (2 x 200 мл). Объединенные органические экстракты сушили над Na₂SO₄ и концентрировали с получением соединения **96** (неочищенного, 3,30 г, 89%) в виде твердого вещества белого цвета, которое непосредственно использовали на следующей стадии.

15

Получение Соединения 97

В перемешиваемый раствор аминокислоты **96** (неочищенного, 3,30 г, 4,60 ммоль) в CH₂Cl₂ (100 мл) вносили EEDQ (1,36 г, 5,53 ммоль) и NMM (1,40 г, 13,8 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 10 мин. и добавляли амин **53** (1,20 г, 4,60 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Растворитель удаляли, и остаток очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель, 10:1 CH₂Cl₂/ EtOAc, 10:1 CH₂Cl₂/MeOH) с получением соединения **77** (3,51 г, 80%) в виде твердого вещества белого цвета: ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 11,47 (s, 1H), 8,30 (t, *J* = 4,8 Гц, 1H), 6,40 (ушир. s, 2H), 5,41–5,32 (m, 1H), 5,25–5,12 (m, 2H), 4,23 (ушир. s, 1H), 4,11–3,96 (m, 3H), 3,42–3,36 (m, 2H), 3,25–3,15 (m, 4H), 1,87–1,74 (m, 4H), 1,54–1,46 (m, 23H), 1,46–1,40 (m, 30H), 1,39–1,31 (m, 6H).

25

Получение Соединения 98

30 Раствор метилового простого эфира **97** (3,51 г, 3,66 ммоль) в ТГФ/Н₂O (50 мл/10 мл) вносили NaOH (293 мг, 7,32 ммоль), и полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. После завершения реакции полученную смесь концентрировали при пониженном давлении и доводили pH до 9 посредством 1 н. NaOH. Полученный водный раствор промывали EtOAc (2 x 150 мл), и доводили pH

до 5. Суспензию распределяли между CH_2Cl_2 (200 мл) и водой (200 мл). Водный слой отделяли и подвергали экстракции с помощью CH_2Cl_2 (2×200 мл). Объединенные органические экстракты сушили над Na_2SO_4 и концентрировали с получением соединения **98** (3,00 г, 88%) в виде твердого вещества белого цвета: ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,34 (ушир. s, 1H), 6,93 (ушир. s, 1H), 6,61 (ушир. s, 1H), 5,51–5,40 (m, 3H), 4,28 (ушир. s, 1H), 4,14–4,04 (m, 3H), 3,76–3,16 (m, 6H), 1,87–1,75 (m, 7H), 1,65–1,51 (m, 5H), 1,49 (s, 9H), 1,48 (s, 9H), 1,44 (s, 9H), 1,42 (s, 18H), 1,39–1,26 (m, 6H).

Получение Соединения 99

10 В перемешиваемый раствор соединения **4** (свободное основание, 500 мг, 1,09 ммоль) в CH_2Cl_2 (50 мл) вносили EEDQ (1,21 г, 4,93 ммоль) и аминокислоту **98** (2,57 г, 2,72 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Добавляли дополнительное количество аминокислоты **98** (515 мг, 0,545 ммоль) и EEDQ (270 мг, 1,09 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной
15 температуре в течение 6 ч. Растворитель удаляли, и остаток очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель, 10:1 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$, 10:1 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$) с получением амида **99** (1,42 г, 70%) в виде твердого вещества белого цвета: ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,33–7,27 (m, 4H), 7,06 (d, $J = 8,2$ Гц, 2H), 6,82 (d, $J = 8,2$ Гц, 2H), 5,05 (s, 2H), 4,05–3,96 (m, 10H), 3,68 (t, $J = 4,2$ Гц, 1H), 3,34 (t, $J = 7,0$ Гц, 4H), 3,24–3,10
20 (m, 16H), 2,88–2,83 (m, 2H), 2,61–2,52 (m, 6H), 2,43 (ушир. s, 1H), 1,74–1,66 (m, 12H), 1,63–1,54 (m, 14H), 1,51 (s, 25H), 1,46 (s, 25H), 1,44 (s, 20H), 1,43 (s, 20H), 1,42 (s, 20H).

Получение Соединения 100

В перемешиваемый раствор соединения **99** (300 мг, 0,129 ммоль) в *t*-BuOH (10 мл) и
25 ТГФ (2,0 мл) вносили 10% Pd/C (150 мг), и полученную смесь подвергали действию условий гидрогенизации (1 атм) в течение 16 ч при комнатной температуре. После завершения реакции полученную смесь фильтровали через целит и промывали ТГФ. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением соединения **100** (260 мг, 92%) в виде твердого вещества коричневого цвета: ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 7,09 (d, $J = 8,8$ Гц, 2H), 6,84 (d, $J = 8,8$ Гц, 2H), 4,03–3,96 (m, 8H), 3,35–3,12
30 (m, 14H), 2,90–2,83 (m, 4H), 2,60–2,57 (m, 6H), 1,70–1,31 (m, 154H).

Получение Соединения 101

В перемешиваемый раствор соединения **100** (1,43 г, 0,650 ммоль) вносили метил-(3,5-диамино-6-хлорпиразин-2-карбонил)карбамимидотиоата гидройодид **7** (253 мг, 0,650 ммоль) и NMM (332 мг, 3,28 ммоль) в *t*-BuOH (60 мл) и ТГФ (12 мл). Полученную реакционную смесь перемешивали в течение 4 ч при 60 °С и при 70 °С в течение 1 ч.

5 После завершения реакции полученную смесь концентрировали при пониженном давлении и очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель, 10:1 CH₂Cl₂/MeOH, 5:1:0,1 CHCl₃/MeOH/NH₄OH) с получением соединения **101** (1,24 г, 79%) в виде твердого вещества желтого цвета: ¹H ЯМР (300 МГц, CD₃OD): δ 7,14 (d, *J* = 7,8 Гц, 2H), 6,90 (d, *J* = 7,8 Гц, 2H), 4,20 (ушир. s, 2H), 3,98–3,89 (m, 6H), 3,79–3,74 (m, 10 2H), 3,34–3,07 (m, 12H), 2,84–2,77 (m, 4H), 2,66–2,56 (m, 6H), 1,70–1,31 (m, 154H).

Получение гидрохлоридной соли (S,S,2S,2'S)-N,N'-(3,3'-(2-(4-(4-(3-(3,5-диамино-6-хлорпиразин-2-карбонил)гуанидино)бутил)фенокси)этилазандиил)бис(пропан-3,1-диил))бис(2-амино-6-((S)-2-амино-6-((S)-2-амино-6-

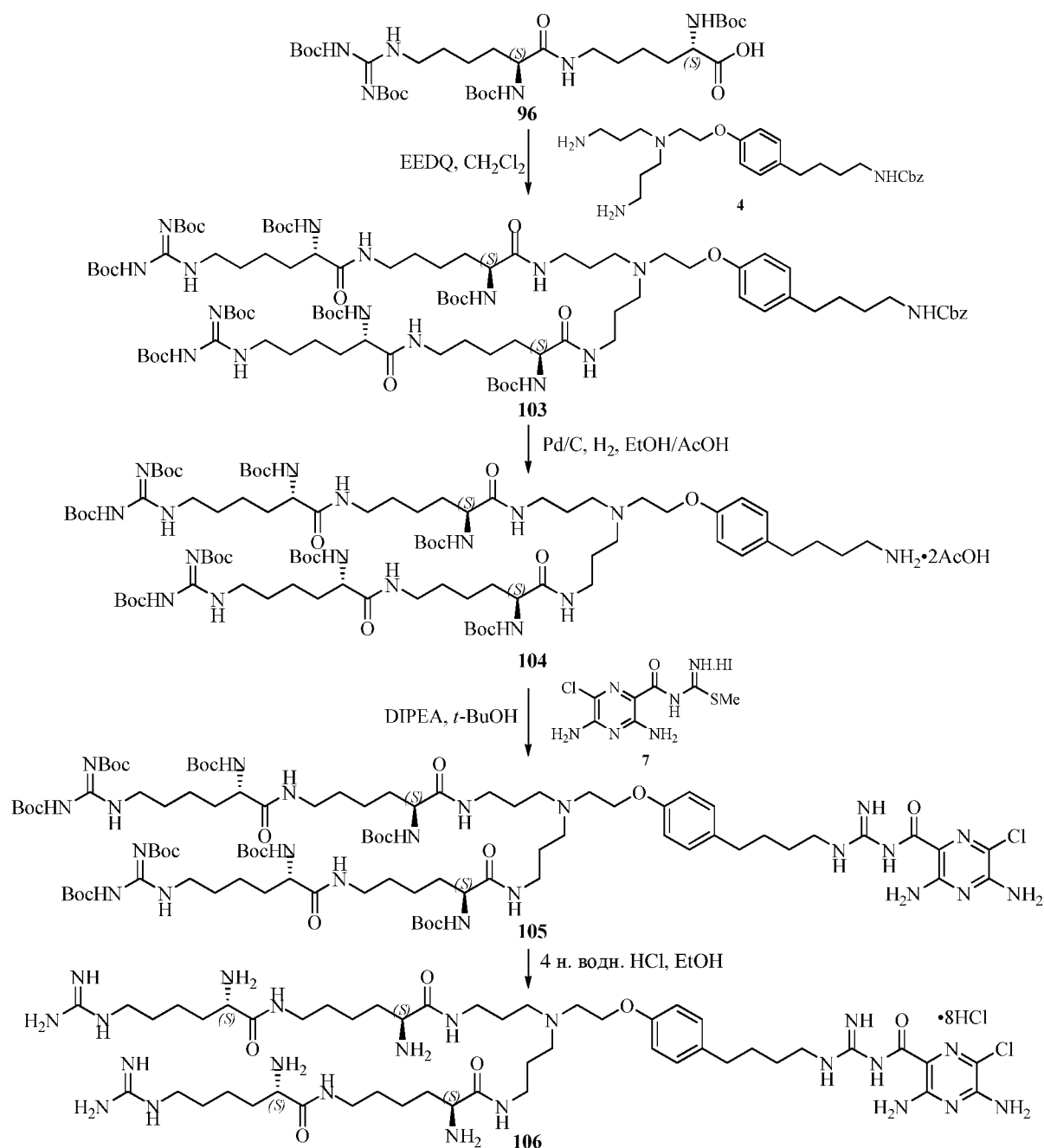
15 гуанидиногексанамидо)гексанамидо)гексанамида) - Соединения 102

В раствор соединения **81** (1,40 г, 0,50 ммоль) в EtOH (30 мл) вносили 4 н. водный раствор HCl (100 мл), и полученную реакционную смесь перемешивали в течение 4 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрировали, и добавляли свежий 4 н. водный раствор HCl. Проводили перемешивание в течение 4 ч при 20 комнатной температуре, после чего реакционную смесь концентрировали под вакуумом, и остаток очищали посредством обращенно-фазовой колоночной хроматографии и лиофилизировали с получением гидрохлоридной соли **82** (450 мг, 62%) в виде гигроскопичного твердого вещества желтого цвета: ¹H ЯМР (400 МГц, D₂O) δ 7,22 (d, *J* = 8,8 Гц, 2H), 6,92 (d, *J* = 8,8 Гц, 2H), 4,29 (ушир. s, 2H), 3,91–3,88 (m, 25 6H), 3,60 (ушир. s, 2H), 3,39–3,11 (m, 23H), 2,60 (ушир. s, 2H), 2,01–1,97 (m, 4H), 1,86–1,78 (m, 13H), 1,67–1,46 (m, 17H), 1,40–1,32 (m, 12H).

Получение гидрохлоридной соли(S,2S,2'S)-N,N'-(3,3'-(2-(4-(4-(3-(3,5-диамино-6-хлорпиразин-2-карбонил)гуанидино)бутил)фенокси)этилазандиил)бис(пропан-3,1-диил))бис(2-амино-6-((S)-2-амино-6-гуанидиногексанамидо)гексанамида) -

30 Соединения 106

Схема 16



Получение Соединения 103

Раствор аминокислоты **96** (100 мг, 0,139 ммоль) в CH_2Cl_2 (5,0 мл) вносили EEDQ (84 мг, 0,280 ммоль) и соединение **4** (свободное основание, 32,0 мг, 0,0701 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Растворитель удаляли, и остаток очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель, 10:1 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$) с получением соединения **103** (78,0 мг, 61%) в виде твердого вещества белого цвета: ^1H ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ 7,33–7,28 (m, 5H), 7,07 (d, $J = 8,4$ Гц, 2H), 6,84 (d, $J = 8,4$ Гц, 2H), 5,05 (s, 2H), 4,08–3,95 (m,

6H), 3,29–3,21 (m, 4H), 3,19–3,06 (m, 7H), 2,95 (ушир. s, 2H), 2,68 (ушир. s, 3H), 2,54 (t, $J = 6,8$ Гц, 2H), 1,77–1,55 (m, 17H), 1,51 (s, 21H), 1,46 (s, 18H), 1,43 (s, 18H), 1,42 (s, 18H).

Получение Соединения 104

- 5 Суспензию соединения **103** (736 мг, 0,397 ммоль) и 10% Pd/C (380 мг) в EtOH (15 мл) подвергали действию условий гидрогенизации (1 атм) в течение 6 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь фильтровали через целит и промывали EtOH. Фильтрат концентрировали и осаждали из смеси МТБЭ/гексан с получением соединения **104** (627 мг, 92%) в виде твердого вещества белого цвета: ^1H ЯМР (300 МГц, CD_3OD) \square 7,09 (d, $J = 8,6$ Гц, 2H), 6,84 (d, $J = 8,6$ Гц, 2H), 4,05–3,93 (m, 6H), 3,27–3,06 (m, 6H), 2,85 (t, $J = 7,6$ Гц, 4H), 2,58 (ушир. s, 6H), 1,73–1,54 (m, 20H), 1,51 (s, 21H), 1,46 (s, 19H), 1,43 (s, 22H), 1,42 (s, 18H).

Получение Соединения 105

- 15 В раствор амина **104** (624 мг, 0,363 ммоль) и гидройодидной соли метил-3,5-диамино-6-хлорпирозин-2-карбонилкарбамимидотиоата (**7**, 169 мг, 0,436 ммоль) в *t*-BuOH (15 мл) вносили DIPEA (235 мг, 1,81 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь нагревали при 70 °С в течение 2 ч, охлаждали до комнатной температуры и концентрировали под вакуумом. Полученный остаток очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель, 20:1 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$) с получением соединения **105** (350 мг, 50%) в виде твердого вещества желтого цвета: ^1H ЯМР (300 МГц, CD_3OD) \square 7,10 (d, $J = 8,6$ Гц, 2H), 6,84 (d, $J = 8,6$ Гц, 2H), 4,02–3,95 (m, 6H), 3,23–3,06 (m, 5H), 2,84 (ушир. s, 2H), 2,58 (ушир. s, 6H), 1,71–1,54 (m, 20H), 1,51 (s, 21H), 1,46 (s, 20H), 1,43 (s, 22H), 1,42 (s, 18H).

25

Получение гидрохлоридной соли(S,2S,2'S)-N,N'-(3,3'-(2-(4-(4-(3-(3,5-диамино-6-хлорпирозин-2-карбонил)гуанидино)бутил)фенокси)этилазандиил)бис(пропан-3,1-диил))бис(2-амино-6-((S)-2-амино-6-гуанидиногексанамидо)гексанамида) -

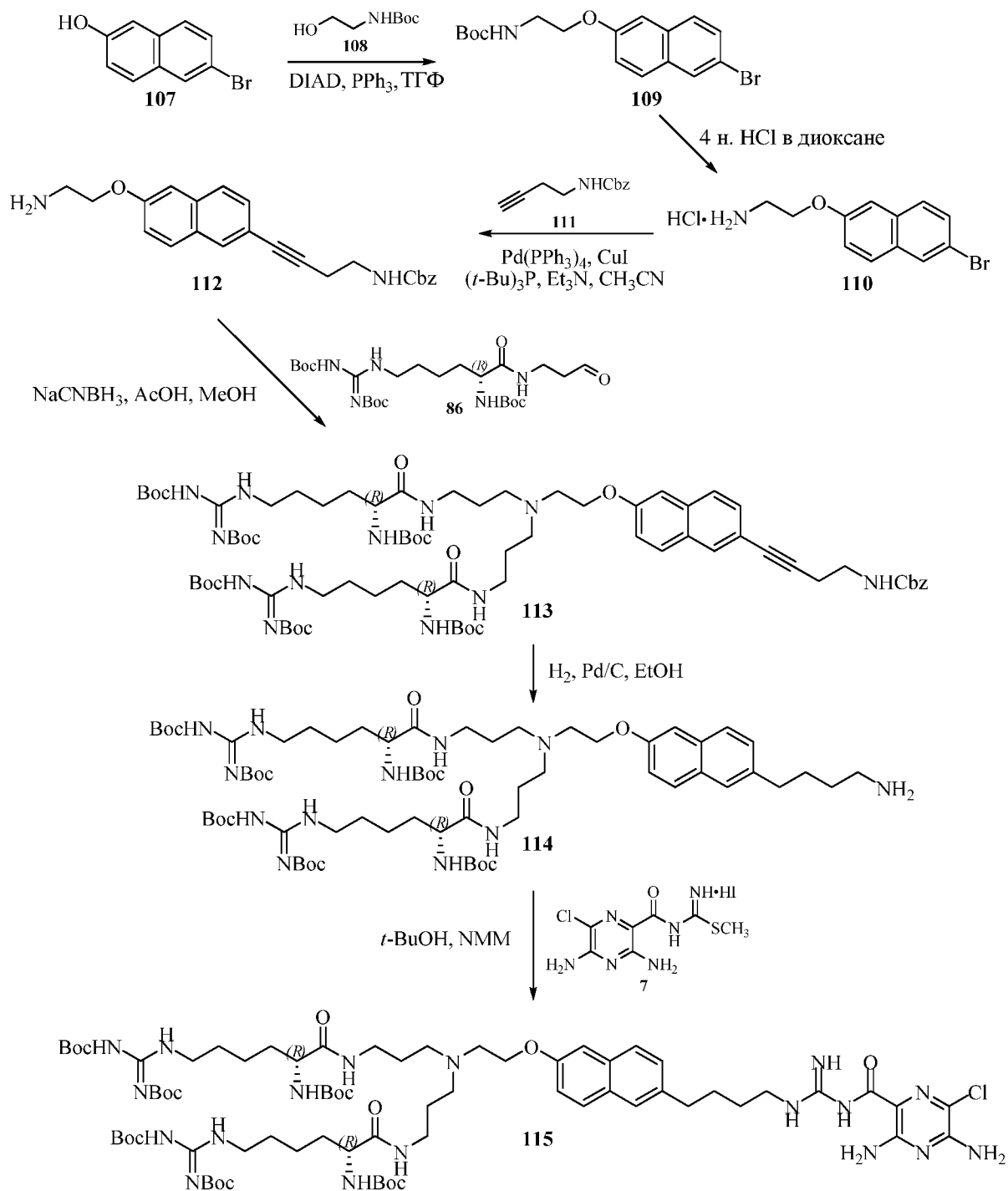
Соединения 106

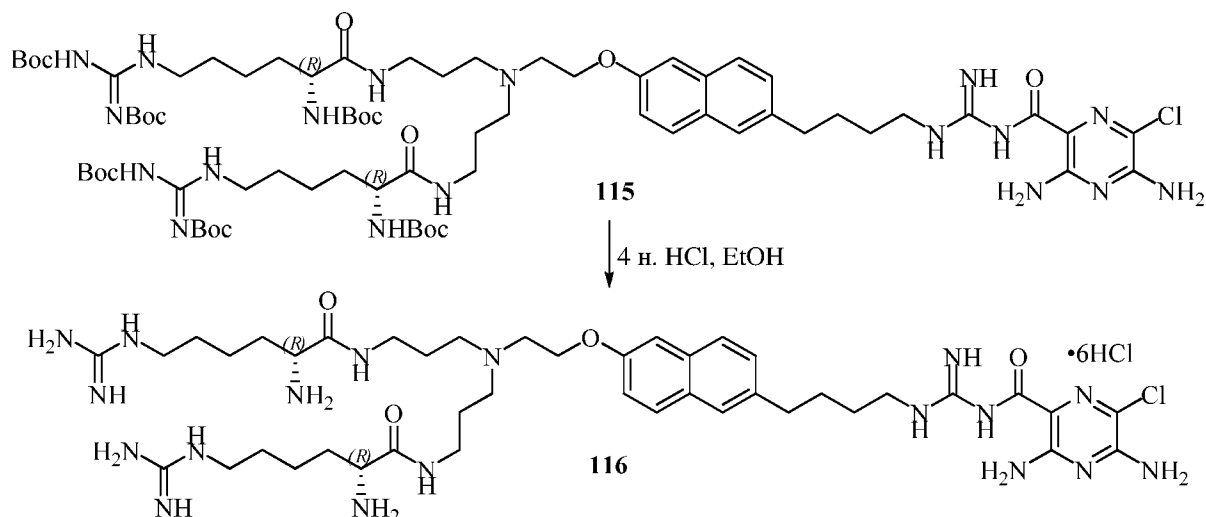
- 30 В раствор соединения **105** (347 мг, 0,179 ммоль) в CH_2Cl_2 (10 мл) вносили ТФК (5,0 мл) при комнатной температуре, и полученную реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом и дважды подвергали азеотропной перегонке с 1 н. водным раствором HCl. Полученный остаток очищали посредством обращенно-фазовой колоночной

хроматографии и лиофилизировали с получением соли хлороводородной кислоты **106** (155 мг, 61%) в виде гигроскопичного твердого вещества желтого цвета: ^1H ЯМР (400 МГц, D_2O) \square 7,22 (d, $J = 8,4$ Гц, 2H), 6,91 (d, $J = 8,4$ Гц, 2H), 4,28 (ушир. s, 2H), 3,90–3,86 (m, 4H), 3,60 (ушир. s, 2H), 3,35–3,11 (m, 18H), 2,60 (ушир. s, 2H), 2,00–1,95 (m, 4H), 1,84–1,79 (m, 8H), 1,67 (ушир. s, 4H), 1,57–1,47 (m, 8H), 1,37–1,32 (m, 8H). МСВР согласно расчету для $\text{C}_{50}\text{H}_{92}\text{ClN}_{22}\text{O}_6$ $[\text{M} + \text{H}]^+$, 1131,7253; получено в эксперименте: 1131,7297.

Получение гидрохлоридной соли (2R,2'R)-N,N'-(3,3'-(2-(6-(4-(3-(3,5-диамино-6-хлорпиразин-2-карбонил)гуанидино)бутил)нафталин-2-илокси)этилазандиил)бис(пропан-3,1-диил))бис(2-амино-6-гуанидиногексанамида) - Соединения 116

Схема 17





Получение Соединения 109

В перемешиваемый раствор соединения **107** (5,00 г, 22,5 ммоль) в сухом CH_2Cl_2 (100 мл) вносили соединение **108** (4,30 г, 27,1 ммоль), Ph_3P (7,10 г, 27,1 ммоль), и DIAD (5,40 г, 27,1 ммоль) при 0 °С. Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 4 ч. После завершения реакции полученную смесь разбавляли CH_2Cl_2 и промывали 1 н. NaHCO_3 , водой и соевым раствором. Органический слой концентрировали при пониженном давлении и очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель, 80:20 гексан/ЕtОAc) с получением соединения **109** (5,50 г, 67%) в виде твердого вещества бежевого цвета: ИЭР-MS m/z 366 [$\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{BrNO}_3 + \text{H}$]⁺.

Получение Соединения 110

Соединение **109** (5,50 г, 15,1 ммоль) растворяли 4 н. HCl в диоксане (50 мл) при комнатной температуре, и полученный раствор перемешивали в течение 3 ч. Проводили концентрирование, после чего полученный остаток суспензировали в МТБЭ (50 мл) и перемешивали в течение 0,5 ч. Полученное твердое вещество отфильтровывали с получением соли хлороводородной кислоты **110** (3,20 г, 82%) в виде твердого вещества белого цвета: ^1H ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ 7,99 (ушир. s, 1H), 7,77–7,70 (m, 2H), 7,55–7,51 (m, 1H), 7,33–7,26 (m, 2H), 4,36 (t, $J = 4,8$ Гц, 2H), 3,43 (t, $J = 4,8$ Гц, 2H).

Получение Соединения 112

В перемешиваемый раствор соединения **110** (3,20 г, 12,1) в безводном CH₃CN (150 мл) вносили ТЭА (4,8 г, 48,3 ммоль), 10% (*t*-Bu)₃P в гексане (0,48 г, 2,42 ммоль), соединение **111** (3,68 г, 18,1 ммоль) и CuI (114 мг, 0,6 ммоль) при комнатной температуре. Полученную смесь дегазировали аргоном в течение 10 мин. и быстро в
5 виде одной порции добавляли Pd(PPh₃)₄ (1,40 г, 1,21 ммоль). Проводили дегазирование аргоном в течение 5 мин, после чего смесь нагревали с обратным холодильником в течение 4 ч. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом, и полученный остаток очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель, 80:20 гексан/EtOAc) с получением соединения **112** (2,80 г, 61%) в виде твердого вещества
10 коричневого цвета: ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 7,80 (ушир. s, 1H), 7,67 (t, *J* = 8,2 Гц, 2H), 7,37–7,16 (m, 8H), 5,09 (s, 2H), 4,14 (t, *J* = 5,2 Гц, 2H), 3,37 (t, *J* = 6,8 Гц, 2H), 3,09 (ушир. s, 2H), 2,60 (t, *J* = 6,8 Гц, 2H).

Получение Соединения 113

15 В перемешиваемый раствор соединения **112** (1,00 г, 2,57 ммоль) в MeOH (80 мл) вносили NaCNBH₃ (480 мг, 7,71 ммоль), уксусную кислоту (0,6 г, 10,28 ммоль), и альдегид **86** (3,50 г, 6,44 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 6 ч. После завершения реакции полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток распределяли
20 между EtOAc (300 мл) и насыщенным раствором NaHCO₃ (200 мл). Водный слой отделяли и подвергали экстракции с помощью EtOAc (2 × 300 мл). Объединенные органические экстракты сушили над Na₂SO₄, концентрировали и очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель, 10:1 CH₂Cl₂/CH₃OH) с получением соединения **113** (2,50 г, 68%) в виде твердого вещества желтого цвета: ¹H ЯМР (400
25 МГц, DMSO-*d*₆) δ 11,49 (s, 2H), 8,31–8,22 (m, 3H), 7,79–7,73 (m, 4H), 7,52 (t, *J* = 5,8 Гц, 1H), 7,38–7,28 (m, 7H), 7,17–7,14 (m, 1H), 6,73 (d, *J* = 8,2 Гц, 2H), 5,04 (s, 2H), 4,11 (t, *J* = 5,8 Гц, 2H), 3,83 (t, *J* = 5,8 Гц, 2H), 3,41–3,36 (m, 1H), 3,27–3,21 (m, 7H), 3,12–3,06 (m, 5H), 2,82 (t, *J* = 5,6 Гц, 2H), 2,58 (t, *J* = 6,8 Гц, 2H), 1,54–1,50 (m, 8H), 1,47–1,43 (m, 30H), 1,39–1,33 (m, 48H), 1,29–1,23 (m, 6H).

30

Получение Соединения 114

В перемешиваемый раствор соединения **113** (2,50 г, 1,73 ммоль) в EtOH (50 мл) вносили 10% Pd/C (250 мг), и полученную смесь подвергали действию условий гидrogenизации (1 атм) в течение 12 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь

фильтровали через целит и промывали EtOH. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель, 10:1 CH₂Cl₂/CH₃OH) с получением соединения **114** (1,20 г, 55%) в виде твердого вещества коричневого цвета: ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 7,69–7,66 (m, 2H), 7,55 (ушир. s, 1H), 7,30–7,26 (m, 1H), 7,21 (ушир. s, 1H), 7,12–7,09 (m, 1H), 4,17 (t, J = 5,6 Гц, 2H), 3,98 (ушир. s, 2H), 3,37–3,32 (m, 2H), 2,93 (t, J = 5,6 Гц, 2H), 2,79–2,71 (m, 4H), 2,62 (t, J = 6,6 Гц, 4H), 1,76–1,65 (m, 9H), 1,63–1,55 (m, 6H), 1,52–1,50 (m, 25H), 1,46–1,45 (m, 23H), 1,43–1,42 (m, 25H).

10 Получение Соединения 115

В перемешиваемый раствор соединения **114** (240 мг, 0,18 ммоль) в *t*-BuOH (5 мл) и ТГФ (1 мл) вносили метил-(3,5-диамино-6-хлорпиазин-2-карбонил)карбамимидотиоата гидройодида **7** (71 мг, 0,18 ммоль) и NMM (0,9 г, 0,9 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали в течение 4 ч при 60 °С.

15 Проводили концентрирование, после чего полученный остаток очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель, 10:1 CH₂Cl₂/MeOH, 5:1:0,1 CHCl₃/MeOH/NH₄OH) с получением соединения **115** (140 мг, 46%) в виде твердого вещества желтого цвета: ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 7,69–7,62 (m, 2H), 7,56 (ушир. s, 1H), 7,36–7,29 (m, 1H), 7,20 (ушир. s, 1H), 7,11–7,08 (m, 1H), 4,17 (t, J = 5,6 Гц, 2H), 3,97 (ушир. s, 2H), 3,69–3,63 (m, 1H), 2,93 (t, J = 5,4 Гц, 2H), 2,81 (t, J = 7,2 Гц, 2H), 2,62 (t, J = 6,8 Гц, 4H), 1,86–1,79 (m, 2H), 1,74–1,69 (m, 8H), 1,60–1,29 (m, 66H).

Получение гидрохлоридной соли (2R,2'R)-N,N'-(3,3'-(2-(6-(4-(3-(3,5-диамино-6-хлорпиазин-2-карбонил)гуанидино)бутил)нафталин-2-

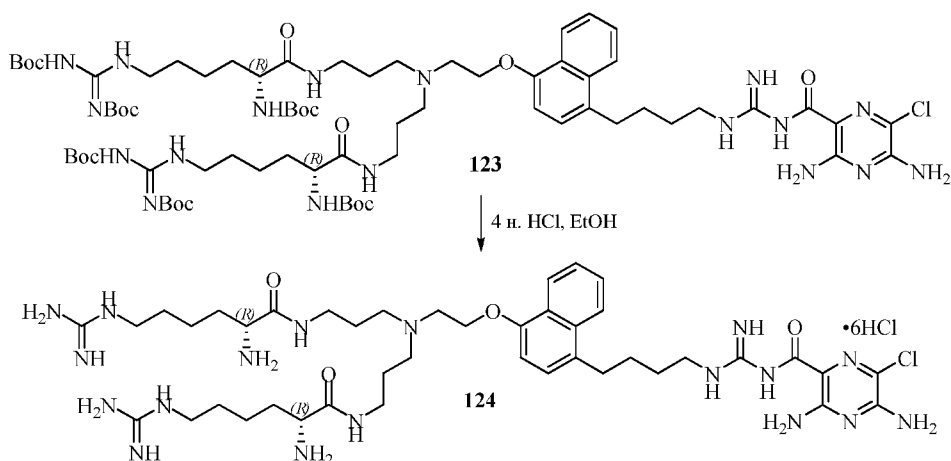
25 илокси)этилазандиил)бис(пропан-3,1-диил))бис(2-амино-6-гуанидиногексанамида) - Соединения 116

В раствор соединения **115** (140 мг, 0,091 ммоль) в EtOH (1,0 мл) вносили 4 н. водный раствор HCl (5,0 мл), и полученную реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре. Проводили концентрирование, после чего полученный 30 остаток очищали посредством обращенно-фазовой колоночной хроматографии и лиофилизировали с получением соли хлороводородной кислоты **116** (40 мг, 47%) в виде гигроскопичного твердого вещества желтого цвета: ¹H ЯМР (400 МГц, D₂O)δ 7,72–7,65 (m, 3H), 7,39 (d, J = 9,2 Гц, 1H), 7,12 (ушир. s, 1H), 6,99–6,96 (m, 1H), 4,31 (ушир. s, 2H), 3,79–3,74 (m, 2H), 3,61–3,57 (m, 2H), 3,33–3,20 (m, 10H), 2,90 (t, J = 7,4

Гц, 4H), 2,74 (t, $J = 5,2$ Гц, 2H), 2,10–1,94 (m, 4H), 1,85–1,65 (m, 9H), 1,38–1,31 (m, 4H), 1,25–1,19 (m, 4H).

5 Получение гидрохлоридной соли (2R,2'R)-N,N'-(3,3'-(2-(4-(4-(3-(3,5-диамино-6-хлорпиразин-2-карбонил)гуанидино)бутил)нафталин-1-илокси)этилазандиил)бис(пропан-3,1-диил))бис(2-амино-6-гуанидиногексанамида) - Соединения 124

Схема 18



Получение Соединения 118

В перемешиваемый раствор соединения **117** (5,00 г, 22,5 ммоль) в сухом CH_2Cl_2 (100 мл) вносили соединение **108** (4,30 г, 27,1 ммоль), Ph_3P (7,10 г, 27,1 ммоль) и DIAD (5,40 г, 27,1 ммоль) при 0 °С. Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 4 ч. После завершения реакции полученную смесь разбавляли CH_2Cl_2 и промывали 1 н. NaHCO_3 , водой и соевым раствором. Органический слой концентрировали при пониженном давлении и очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель, 80:20 гексан/ЕтОАс) с получением соединения **118** (5,40 г, 66%) в виде твердого вещества бежевого цвета: ИЭР-MS m/z 366 $[\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{BrNO}_3 + \text{H}]^+$.

Получение Соединения 119

Соединение **118** (5,40 г, 14,8 ммоль) растворяли в 4 н. HCl в диоксане (50 мл) при комнатной температуре, и полученный раствор перемешивали в течение 3 ч. Проводили концентрирование, после чего полученный остаток суспензировали в МТБЭ (50 мл) и перемешивали в течение 0,5 ч. Полученное твердое вещество отфильтровывали с получением соли хлороводородной кислоты **119** (3,40 г, 87%) в виде твердого вещества белого цвета: ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,46–8,44 (m, 1H), 8,17–8,14 (m, 1H), 7,73–7,56 (m, 3H), 6,91 (d, $J = 8,2$ Гц, 1H), 4,42 (t, $J = 5,2$ Гц, 2H), 3,53 (t, $J = 5,2$ Гц, 2H).

Получение Соединения 120

В перемешиваемый раствор соединения **119** (3,40 г, 12,8) в безводном CH_3CN (150 мл) вносили ТЭА (5,1 г, 51,3 ммоль), 10% (*t*-Bu) $_3\text{P}$ в гексан (0,51 г, 2,56 ммоль), соединение **111** (3,90 г, 19,2 ммоль) и CuI (121 мг, 0,64 ммоль) при комнатной температуре.

Полученную смесь дегазировали аргоном в течение 10 мин и быстро одной порцией добавляли $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (1,48 г, 1,28 ммоль). Проводили дегазирование аргоном в течение 5 мин, после чего полученную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 4 ч. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом, и полученный остаток очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель, 80:20 гексан/ EtOAc) с получением соединения **120** (3,20 г, 65%) в виде твердого вещества коричневого цвета: ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,41–8,39 (m, 1H), 8,26 (d, $J = 7,4$ Гц, 1H), 7,57–7,50 (m, 3H), 7,34–7,24 (m, 5H), 6,92 (d, $J = 7,8$ Гц, 1H), 5,09 (s, 2H), 4,43 (t, $J = 5,2$ Гц, 2H), 3,53 (t, $J = 5,2$ Гц, 2H), 3,43 (t, $J = 6,8$ Гц, 2H), 2,75 (t, $J = 6,8$ Гц, 2H).

10

Получение Соединения 121

В перемешиваемый раствор соединения **120** (500 мг, 1,29 ммоль) в 1,2-ДХЭ вносили $\text{NaBH}(\text{AcO})_3$ (815 мг, 3,86 ммоль) и альдегид **86** (1,40 г, 2,58 ммоль). Полученную реакцию смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Добавляли дополнительное количество $\text{NaBH}(\text{AcO})_3$ (270 мг, 1,29 ммоль) и альдегида **86** (140 мг, 0,258 ммоль), и полученную реакцию смесь перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре. Проводили концентрирование, после чего полученный остаток распределяли между CH_2Cl_2 (300 мл) и насыщенным раствором NaHCO_3 (200 мл). Водный слой отделяли и подвергали экстракции с помощью CH_2Cl_2 (2×100 мл). Объединенные органические экстракты сушили над Na_2SO_4 и концентрировали с получением соединения **121** (неочищенного, 1,20 г) в виде твердого вещества белого цвета, которое непосредственно использовали на следующей стадии.

15

Получение Соединения 122

В перемешиваемый раствор соединения **121** (неочищенного, 1,20 г) в *t*-BuOH (60 мл) и ТГФ (12 мл) вносили 10% Pd/C (600 мг). Суспензию подвергали действию условий гидрогенизации (1 атм) в течение 26 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь фильтровали через целит и промывали ТГФ. К фильтрату добавляли свежий 10% Pd/C (600 мг), и суспензию подвергали действию условий гидрогенизации (1 атм) в течение 24 часов. Реакционную смесь фильтровали через целит и промывали ТГФ. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением соединения **122** (неочищенного, 900 мг) в виде твердого вещества коричневого цвета, которое непосредственно использовали на следующей стадии.

30

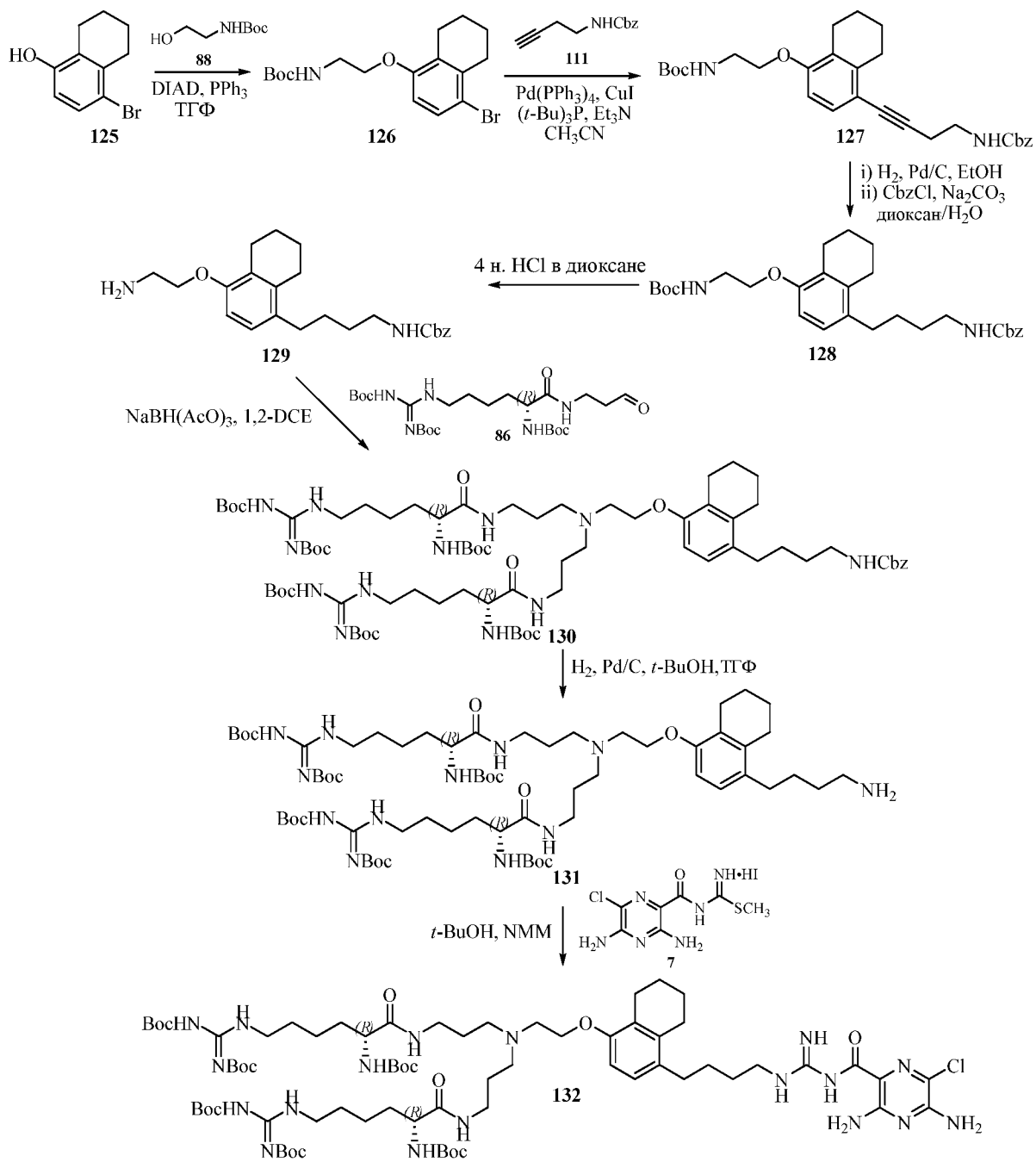
Получение Соединения 123

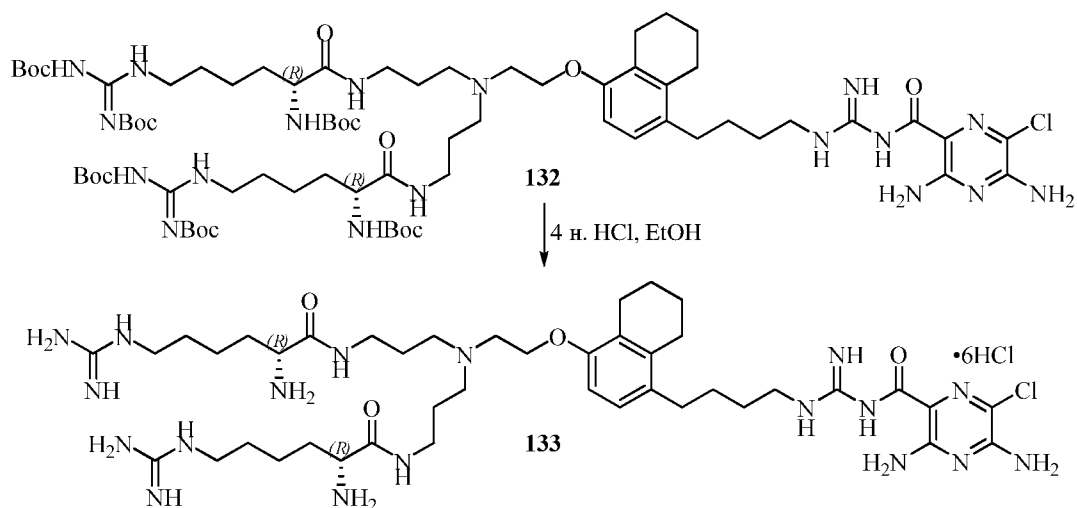
В перемешиваемый раствор соединения **122** (неочищенного, 900 мг) в *t*-BuOH (50 мл) вносили метил-(3,5-диамино-6-хлорпиразин-2-карбонил)карбамимидотиоата гидройодид **7** (316 мг, 0,82 ммоль) и NMM (1,70 г, 3,4 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали в течение 4 ч при 60°C, 2 ч при 65°C и 1 ч при 70 °C. Проводили концентрирование, после чего полученный остаток очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель, 10:1 CH₂Cl₂/MeOH, 5:1:0,1 CHCl₃/MeOH/NH₄OH) с получением соединения **123** (310 мг, 17% за 3 стадии) в виде твердого вещества желтого цвета: ¹H ЯМР (300 МГц, CD₃OD) δ 8,24 (d, *J* = 7,6 Гц, 1H), 7,99 (d, *J* = 8,4 Гц, 1H), 7,53–7,40 (m, 2H), 7,24 (d, *J* = 7,8 Гц, 1H), 6,85 (d, *J* = 7,8 Гц, 1H), 4,23 (t, *J* = 5,4 Гц, 2H), 3,96 (ушир. s, 2H), 3,10–3,01 (m, 4H), 2,67 (t, *J* = 6,4 Гц, 4H), 1,82–1,68 (m, 11H), 1,51 (s, 26H), 1,45 (s, 26H), 1,41 (s, 22H).

Получение гидрохлоридной соли (2R,2'R)-N,N'-(3,3'-(2-(4-(4-(3-(3,5-диамино-6-хлорпиразин-2-карбонил)гуанидино)бутил)нафталин-1-илокси)этилазандиил)бис(пропан-3,1-диил))бис(2-амино-6-гуанидиногексанамида) - Соединения 124

В раствор соединения **103** (310 мг, 0,203 ммоль) в EtOH (2,0 мл) вносили 4 н. водный раствор HCl (15,0 мл), и полученную реакционную смесь перемешивали в течение 5 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом, и остаток очищали посредством обращенно-фазовой колоночной хроматографии и лиофилизировали с получением гидрохлоридной соли **104** (95 мг, 41%) в виде гигроскопичного твердого вещества желтого цвета: ¹H ЯМР (400 МГц, D₂O) δ 8,07 (d, *J* = 8,6 Гц, 1H), 7,97 (d, *J* = 8,2 Гц, 1H), 7,58 (t, *J* = 7,4 Гц, 1H), 7,42 (t, *J* = 7,4 Гц, 1H), 7,33 (d, *J* = 7,8 Гц, 1H), 6,91 (d, *J* = 7,8 Гц, 1H), 4,50 (ушир. s, 2H), 3,79 (t, *J* = 6,6 Гц, 4H), 3,37–3,29 (m, 8H), 3,22 (t, *J* = 5,8 Гц, 2H), 3,03 (t, *J* = 6,2 Гц, 2H), 2,92 (t, *J* = 7,2 Гц, 4H), 2,08–2,01 (m, 4H), 1,88–1,64 (m, 8H), 1,38–1,31 (m, 4H), 1,24–1,18 (m, 4H).

Получение гидрохлоридной соли (2R,2'R)-N,N'-(3,3'-(2-(4-(4-(3-(3,5-диамино-6-хлорпиразин-2-карбонил)гуанидино)бутил)-5,6,7,8-тетрагидронафталин-1-илокси)этилазандиил)бис(пропан-3,1-диил))бис(2-амино-6-гуанидиногексанамида) Соединение 133





Получение Соединения 126

В перемешиваемый раствор соединения **125** (6,00 г, 26,4 ммоль) в сухом CH_2Cl_2 (150 мл) вносили соединение **108** (4,68 г, 29,0 ммоль), Ph_3P (8,30 г, 31,6 ммоль) и DIAD (6,38 г, 31,6 ммоль) при 0 °С. Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 4 ч. После завершения реакции полученную смесь разбавляли CH_2Cl_2 и промывали 1 н. NaHCO_3 , водой и соевым раствором. Органический слой концентрировали при пониженном давлении и очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель, 80:20 гексан/ЕтОАс) с получением соединения **126** (6,10 г, 63%) в виде твердого вещества белого цвета: ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,32 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 6,93 (t, J = 5,4 Гц, 1H), 6,72 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 3,91 (t, J = 5,8 Гц, 2H), 3,30 (t, J = 5,6 Гц, 2H), 2,62–2,56 (m, 4H), 1,72–1,63 (m, 4H), 1,37 (s, 9H).

15 Получение Соединения 127

В перемешиваемый раствор соединения **126** (4,00 г, 10,8) в безводном CH_3CN (150 мл) вносили ТЭА (4,36 г, 43,2 ммоль), 10% (*t*-Bu) $_3\text{P}$ в гексане (0,43 г, 2,16 ммоль), соединение **111** (3,28 г, 16,2 ммоль) и CuI (102 мг, 0,54 ммоль) при комнатной температуре. Полученную смесь дегазировали аргоном в течение 10 мин., и быстро в виде одной порции добавляли $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (1,24 г, 1,08 ммоль). Проводили дегазирование аргоном в течение 5 мин, после чего полученную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом, и полученный остаток очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель, 80:20 гексан/ЕтОАс) с получением соединения **127** (2,90 г, 54%) в виде твердого вещества коричневого цвета: ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7,36–7,30 (m, 6H), 7,23–7,16

(m, 1H), 6,55 (d, $J = 8,4$ Гц, 1H), 5,11 (s, 2H), 3,98 (t, $J = 4,8$ Гц, 2H), 3,56–3,50 (m, 2H), 3,48–3,39 (m, 2H), 2,79 (ушир. s, 2H), 2,67–2,61 (m, 4H), 1,76–1,72 (m, 4H), 1,45 (s, 9H).

Получение Соединения 128

- 5 В перемешиваемый раствор соединения **127** (4,10 г, 8,33 ммоль) в EtOH (200 мл) вносили 10% Pd/C (410 мг), и полученную смесь подвергали действию условий гидрогенизации (1 атм) в течение 24 часов при комнатной температуре. Реакционную смесь фильтровали через целит и промывали EtOH. Проводили концентрирование, после чего полученный остаток растворяли в диоксане (50 мл) и H₂O (50 мл). По каплям
- 10 добавляли CbzCl (2,11 г, 12,4 ммоль) при комнатной температуре, и полученную реакцию смесь перемешивали в течение 4 ч. Проводили концентрирование, после чего полученный остаток растворяли в CH₂Cl₂ и промывали 1 н. NaHCO₃, водой и солевым раствором. Органический слой концентрировали с получением соединения **128** (неочищенного, 2,50 г) в виде твердого вещества коричневого цвета, которое
- 15 непосредственно использовали на следующей стадии.

Получение Соединения 129

- Соединение **128** (неочищенного, 2,50 г) растворяли в 4 н. HCl в диоксане (50 мл) при комнатной температуре, и полученный раствор перемешивали в течение 3 ч.
- 20 Проводили концентрирование, после чего полученный остаток нейтрализовали посредством 1 н. Na₂CO₃ и подвергали экстракции посредством CH₂Cl₂. Органический слой концентрировали и очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель, 10:1 CH₂Cl₂/MeOH) с получением соединения **129** (1,10 г, 34% за 3
- 25 стадии) в виде масла коричневого цвета: ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 7,36–7,26 (m, 5H), 6,89 (d, $J = 8,2$ Гц, 1H), 6,60 (d, $J = 8,2$ Гц, 1H), 5,11 (s, 2H), 3,94 (t, $J = 5,2$ Гц, 2H), 3,28–3,21 (m, 2H), 3,07 (t, $J = 5,2$ Гц, 2H), 2,68–2,64 (m, 4H), 2,54–2,51 (m, 2H), 1,78–1,73 (m, 4H), 1,58–1,54 (m, 4H).

Получение Соединения 130

- 30 В перемешиваемый раствор соединения **129** (1,00 г, 2,52 ммоль) в 1,2-ДХЭ (80 мл) вносили NaBH(AcO)₃ (1,59 г, 7,57 ммоль) и альдегид **86** (2,73 г, 5,04 ммоль). Полученную реакцию смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Добавляли дополнительное количество NaBH(AcO)₃ (530 мг, 2,52 ммоль) и альдегида **86** (820 мг, 1,51 ммоль), и полученную реакцию смесь перемешивали в

течение 3 ч при комнатной температуре. Проводили концентрирование, после чего остаток распределяли между CH_2Cl_2 (300 мл) и насыщенным раствором NaHCO_3 (200 мл). Водный слой отделяли и подвергали экстракции с помощью CH_2Cl_2 (2×100 мл). Объединенные органические экстракты сушили над Na_2SO_4 и концентрировали с
5 получением соединения **130** (неочищенное, 1,90 г), которое непосредственно использовали на следующей стадии.

Получение Соединения 131

В перемешиваемый раствор соединения **130** (неочищенного, 2,10 г) в *t*-BuOH (60 мл) и
10 ТГФ (20 мл) вносили 10% Pd/C (1,10 г). Суспензию подвергали действию условий гидрогенизации (1 атм) в течение 16 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь фильтровали через целит и промывали ТГФ. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением соединения **131** (1,20 г, неочищенное) в виде
15 твердого вещества коричневого цвета, которое непосредственно использовали на следующей стадии.

Получение Соединения 132

В перемешиваемый раствор соединения **131** (400 мг, 0,303 ммоль) в *t*-BuOH (20 мл) и
ТГФ (4,0 мл) вносили метил-(3,5-диамино-6-хлорпиазин-2-
20 карбонил)карбамимидотиоата гидройодид **7** (117 мг, 0,303 ммоль) и NMM (152 мг, 1,51 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали в течение 4 ч при 60°C, 2 ч при 65°C и 1 ч при 70°C. Проводили концентрирование, после чего полученный остаток очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель, 10:1
25 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 5:1:0,1 $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$) с получением соединения **132** (800 мг, 17% за 3 стадии) в виде твердого вещества желтого цвета: ИЭР-MS m/z 765 $[\text{C}_{72}\text{H}_{121}\text{ClN}_{18}\text{O}_{16} + 2\text{H}]^{2+}$.

Получение гидрохлоридной соли (2R,2'R)-N,N'-(3,3'-(2-(4-(4-(3-(3,5-диамино-6-
хлорпиазин-2-карбонил)гуанидино)бутил)-5,6,7,8-тетрагидронафталин-1-
30 илокси)этилазандиил)бис(пропан-3,1-диил))бис(2-амино-6-гуанидиногексанамида)

Соединение 133

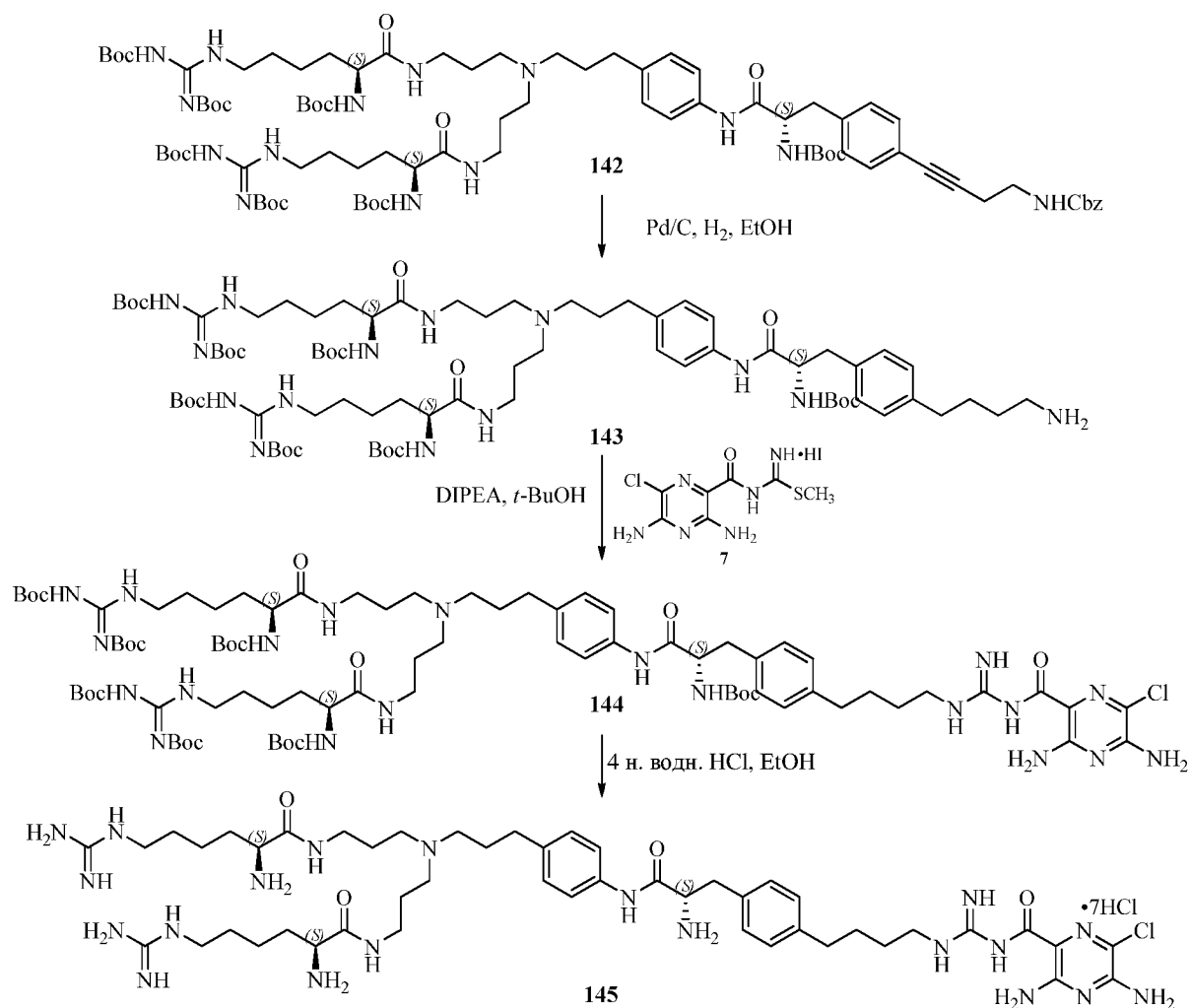
В раствор соединения **132** (800 мг, 0,52 ммоль) в EtOH (1,0 мл) вносили 4 н. HCl (5,0 мл), и полученную реакционную смесь перемешивали в течение 4 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрировали, и полученный остаток повторно

растворяли в свежей 4 н. HCl (5,0 мл). Полученную реакционную смесь перемешивали в течение 4 ч при комнатной температуре. Проводили концентрирование, после чего полученный остаток очищали посредством обращенно-фазовой хроматографии и лиофилизировали с получением соли хлороводородной кислоты **133** (180 мг, 42%) в виде гигроскопичного твердого вещества желтого цвета: ^1H ЯМР (400 МГц, D₂O) δ 7,04 (d, $J = 8,4$ Гц, 1H), 6,74 (d, $J = 8,4$ Гц, 1H), 4,26 (ушир. s, 2H), 3,88 (t, $J = 6,8$ Гц, 2H), 3,63 (ушир. s, 2H), 3,32–3,27 (m, 10H), 3,06 (t, $J = 6,8$ Гц, 4H), 2,65–2,50 (m, 6H), 2,02–1,95 (m, 4H), 1,82–1,59 (m, 10H), 1,54–1,47 (m, 4H), 1,36–1,30 (m, 4H).

- 10 Получение гидрохлоридной соли (2S,2'S)-N,N'-(3,3'-(3-(4-((S)-2-амино-3-(4-(4-(3-(3,5-диамино-6-хлорпирозин-2-карбонил)гуанидино)бутил)фенил)пропанамидо)фенил)пропилазандиил)бис(пропан-3,1-диил))бис(2-амино-6-гуанидиногексанамида) - Соединения 145

Схема 20

15



Получение Соединения 137

- 5 В раствор соединения **135** (2,00 г, 9,26 ммоль) в MeOH (10 мл) вносили NaCNBH₃ (2,00 г, 27,7 ммоль), а после него AcOH (1,60 г, 27,7 ммоль) и соединение **136** (4,79 г, 27,7 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 часов. Добавляли дополнительное количество NaCNBH₃ (2,00 г, 27,7 ммоль), AcOH (1,60 г, 27,7 ммоль) и соединения **136** (3,20 г, 18,5 ммоль). Проводили
- 10 перемешивание при комнатной температуре в течение 16 ч, после чего растворитель удаляли. Полученный остаток промывали 1 н. Na₂CO₃ (30 мл) и очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель, 10:1 CH₂Cl₂/MeOH) с получением соединения **137** (2,00 г, 44%) в виде масла желтого цвета: ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) □ 8,17 (d, *J* = 8,6 Гц, 2H), 7,39 (d, *J* = 8,6 Гц, 2H), 5,10 (ушир. s, 2H), 3,22–3,18 (m, 4H), 2,93 (ушир. s, 5H), 2,81 (t, *J* = 7,4 Гц, 2H), 2,03 (ушир. s, 2H), 1,85 (ушир. s, 5H), 1,42 (s, 18H).
- 15

Получение Соединения 138

Соединение **137** (2,00 г, 4,04 ммоль) растворяли в 4 н. HCl в диоксане (100 мл) при комнатной температуре, и полученную реакцию смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Растворитель удаляли, после чего полученный
5 остаток промывали гексаном с получением соединения **138** (1,20 г, 76%) в виде твердого вещества белого цвета: ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) □ 8,19 (d, *J* = 8,6 Гц, 2H), 7,57 (d, *J* = 8,6 Гц, 2H), 3,69–3,62 (m, 1H), 3,36–3,32 (m, 4H), 3,08 (t, *J* = 7,6 Гц, 4H), 2,90 (t, *J* = 7,6 Гц, 2H), 2,23–2,15 (m, 6H).

10 Получение Соединения 140

В раствор соединения **138** (100 мг, 0,248 ммоль) в ДМФА (5,0 мл) вносили NATU (208 мг, 0,546 ммоль), а после него соединение **139** (242 мг, 0,496 ммоль) и DIPEA (128 мг, 0,992 ммоль) при комнатной температуре. Проводили перемешивание при комнатной температуре в течение 6 ч, растворитель удаляли, и остаток очищали посредством
15 колоночной хроматографии (силикагель, 15:1 CH₂Cl₂/MeOH) с получением соединения **140** (90,0 мг, 29%) в виде твердого вещества белого цвета: ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) □ 8,17 (d, *J* = 8,6 Гц, 2H), 7,49 (d, *J* = 8,6 Гц, 2H), 3,95–3,92 (m, 2H), 3,75–3,69 (m, 1H), 3,35–3,32 (m, 4H), 3,26–3,19 (m, 4H), 2,81 (ушир. s, 4H), 1,98 (ушир. s, 2H), 1,79–1,70 (m, 6H), 1,64–1,54 (m, 8H), 1,51 (ушир. s, 24H), 1,46–1,42 (m, 48 H), 1,38–1,34
20 (m, 11H).

Получение Соединения 141; SG-DVR-A-105

Суспензию соединения **140** (100 мг, 0,081 ммоль) и 10% Pd/C (50 мг) в EtOH (10 мл) подвергали действию условий гидрогенизации (1 атм) в течение 8 ч при комнатной
25 температуре. Реакционную смесь фильтровали через целит и промывали EtOH. Фильтрат концентрировали, и полученный остаток очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель, 10:1 CH₂Cl₂/MeOH) с получением соединения **141** (70 мг, 72%) в виде твердого вещества белого цвета: ¹H ЯМР (300 МГц, CD₃OD) □ 6,97 (d, *J* = 8,2 Гц, 2H), 6,67 (d, *J* = 8,2 Гц, 2H), 3,94–3,90 (m, 2H), 3,74–3,68 (m, 1H), 3,28–3,19 (m, 4H), 3,07 (ушир. s, 6H), 2,58 (t, *J* = 7,4 Гц, 2H), 1,98–1,94 (m, 2H), 1,87–1,78 (m, 4H),
30 1,74–1,56 (m, 8H), 1,52 (s, 24H), 1,46 (s, 22H), 1,44 (s, 24H), 1,38–1,35 (m, 9H).

Получение Соединения 142

В раствор соединения **141** (150 мг, 0,124 ммоль) в ДМФА (4,0 мл) вносили HATU (52 мг, 0,137 ммоль), а после него соединение **16** (58 мг, 0,124 ммоль) и DIPEA (63 мг, 0,496 ммоль) при комнатной температуре. Проводили перемешивание при комнатной температуре в течение 8 ч, после чего растворитель удаляли, и остаток очищали
5 посредством колоночной хроматографии (силикагель, 15:1 CH₂Cl₂/MeOH) с получением соединения **142** (130 мг, 63%) в виде твердого вещества белого цвета: ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) □ 7,40 (d, *J* = 8,6 Гц, 2H), 7,34–7,25 (m, 7H), 7,17 (t, *J* = 8,4 Гц, 4H), 5,08 (s, 2H), 4,39 (ушир. s, 1H), 3,96–3,93 (m, 2H), 3,35–3,31 (m, 8H), 3,24–3,19 (m, 5H), 3,12–3,07 (m, 1H), 2,94–2,89 (m, 1H), 2,80–2,73 (m, 3H), 2,62–2,52 (m, 5H), 1,94–
10 1,86 (m, 2H), 1,73 (ушир. s, 6H), 1,61–1,54 (m, 7H), 1,51 (ушир. s, 21H), 1,45 (ушир. s, 44H), 1,38–1,34 (m, 15H).

Получение Соединения 143

Суспензию соединения **142** (1,18 г, 0,713 ммоль) и 10% Pd/C (120 мг) в EtOH (10 мл)
15 подвергали действию условий гидрогенизации (1 атм) в течение 8 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь фильтровали через целит и промывали EtOH. Фильтрат концентрировали с получением соединения **143** (680 мг, 62%) в виде твердого вещества коричневого цвета: ИЭР MS *m/z* 762 [C₇₇H₁₃₀N₁₄O₁₇ + 2H]²⁺.

20 Получение Соединения 144

В раствор соединения **143** (100 мг, 0,065 ммоль) и гидройодидной соли метил-3,5-
диамино-6-хлорпипразин-2-карбонилкарбамимидотиоата (**7**, 30 мг, 0,078 ммоль) в *t*-
BuOH (10 мл) вносили DIPEA (66 мг, 0,520 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь нагревали при 70 °С в течение 3 ч и 80 °С в течение 2 ч, охлаждали
25 до комнатной температуры и концентрировали под вакуумом. Полученный остаток очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель, 10:1 CH₂Cl₂/MeOH, 4:1:0,1 CHCl₃/MeOH/NH₄OH) с получением соединения **144** (40 мг, 35%) в виде твердого вещества желтого цвета: ¹H ЯМР (300 МГц, CD₃OD) □ 7,38 (d, *J* = 8,2 Гц, 2H), 7,18–7,09 (m, 6H), 4,38 (ушир. s, 1H), 3,99 (ушир. s, 2H), 3,63–3,53 (m, 1H), 3,36 (ушир. s, 3H), 3,22 (ушир. s, 4H), 3,11–3,07 (m, 1H), 2,92–2,85 (m, 1H), 2,74 (t, *J* = 7,2 Гц, 2H), 2,63–2,58 (m, 4H), 2,46 (ушир. s, 6H), 1,79–1,70 (m, 4H), 1,62–1,55 (m, 13H), 1,51 (s, 19H), 1,46 (s, 9H), 1,43 (s, 20H), 1,38 (s, 9H).

Получение гидрохлоридной соли (2S,2'S)-N,N'-(3,3'-(3-(4-((S)-2-амино-3-(4-(4-(3-(3,5-диамино-6-хлорпиразин-2-

карбонил)гуанидино)бутил)фенил)пропанамидо)фенил)пропилазандиил)бис(пропан-3,1-диил))бис(2-амино-6-гуанидиногексанамида) - Соединения 145

- 5 В раствор соединения **144** (250 мг, 0,144 ммоль) в EtOH (3,0 мл) вносили 4 н. aqueous HCl (25 мл), и полученную реакцию смесь перемешивали в течение 6 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом, и остаток очищали посредством обращенно-фазовой колоночной хроматографии и лиофилизировали с получением гидрохлоридной соли **145** (70 мг, 38%) в виде
- 10 гигроскопичного твердого вещества желтого цвета: $^1\text{H ЯМР}$ (400 МГц, D_2O) δ 7,23 (d, $J = 8,4$ Гц, 2H), 7,17 (d, $J = 8,4$ Гц, 4H), 7,11 (d, $J = 8,4$ Гц, 2H), 4,26–4,23 (m, 1H), 3,92 (t, $J = 6,8$ Гц, 2H), 3,35–3,28 (m, 2H), 3,27–3,18 (m, 5H), 3,16–3,09 (m, 11H), 2,65–2,57 (m, 4H), 1,97–1,78 (m, 10H), 1,70–1,63 (m, 2H), 1,60–1,51 (m, 6H), 1,39–1,33 (m, 4H). MS/MS согласно расчету для $\text{C}_{48}\text{H}_{80}\text{ClN}_{20}\text{O}_4$ $[\text{M} + \text{H}]^+$, 1035,6354; получено в эксперименте:
- 15 1035,6375.

Все источники, упомянутые в настоящем документе, включены в него посредством ссылки. В случае конфликта между терминологией вышеизложенного описания и описания в источнике литературы, описание, приведенное в настоящем

20 документе, имеет решающее значение.

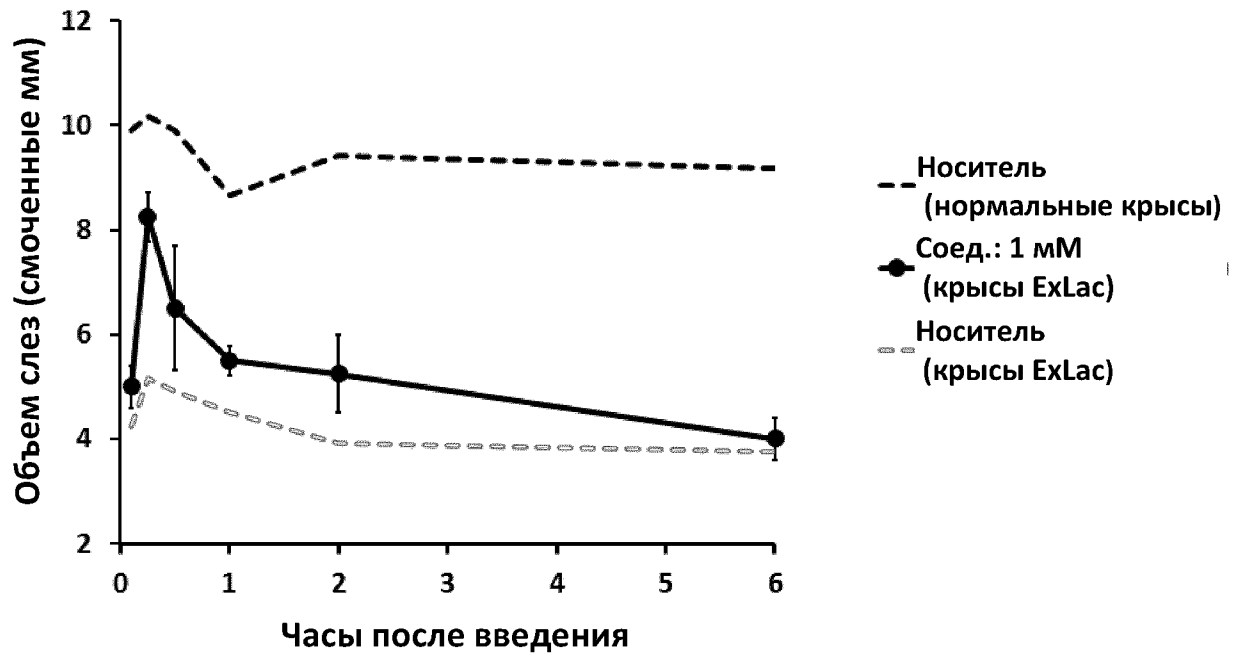
7. Композиция, содержащая (а) соединение по любому из пп. 1-3 и (b) осмотически активное соединение.
8. Соединение по любому из пп. 1-3 или композиция по любому из пп. 4-7 для применения в качестве лекарственного средства.
9. Соединение по любому из пп. 1-3 и или композиция по любому из пп. 4-7 для применения в способе лечения сухости глаз, лечения сухости глаз, связанной с болезнью Шегрена, лечения воспаления глаз, вызванного сухостью глаз, стимулирования увлажнения глаз, стимулирования увлажнения роговицы, лечения хронического бронхита, лечения бронхоэктаза (включая бронхоэктаз, вызванный состояниями, отличными от кистозного фиброза), лечения кистозного фиброза, лечения синусита, лечения сухости влагалища, стимулирования выведения слизи с поверхностей слизистых оболочек, лечения болезни Шегрена, лечения синдрома дистальной кишечной непроходимости, лечения сухости кожи, лечения эзофагита, лечения сухости во рту, лечения обезвоживания носа (включая обезвоживание носа, вызванное введением сухого кислорода субъекту), лечения пневмонии, связанной с аппаратом для искусственной вентиляции легких, лечения астмы, лечения первичной цилиарной дискинезии, лечения отита среднего уха, вызывания мокроты с диагностическими целями, лечения хронической обструктивной болезни легких, лечения эмфиземы, лечения пневмонии, лечения запора, лечения хронического дивертикулита, лечения риносинусита.
10. Соединение для применения по п. 9, где способ представляет собой способ лечения сухости глаз.
11. Соединение для применения по п. 9, где способ представляет собой способ лечения сухости глаз, связанной с болезнью Шегрена.
12. Соединение для применения по п. 9, где способ представляет собой способ лечения воспаления глаз, вызванного сухостью глаз.
13. Соединение по любому из пп. 1-3 или композиция по любому из пп. 4-7 для применения в способе лечения заболевания, облегчаемого путем повышения мукоцилиарного клиренса и увлажнения слизистых оболочек, при этом заболевание представляет собой одно или более состояний, выбранных из группы, состоящей из сухости глаз, хронического бронхита, бронхоэктаза, кистозного фиброза, синусита, сухости влагалища, болезни Шегрена, синдрома дистальной кишечной непроходимости, сухости кожи, эзофагита, сухости во рту (ксеростомии), обезвоживания носа, астмы,

первичной цилиарной дискинезии, отита среднего уха, хронической обструктивной болезни легких, эмфиземы, пневмонии, дивертикулита, риносинусита и инфекций, передаваемых воздушно-капельным путем.

14. Соединение для применения по п. 13, где заболевание представляет собой сухость глаз.

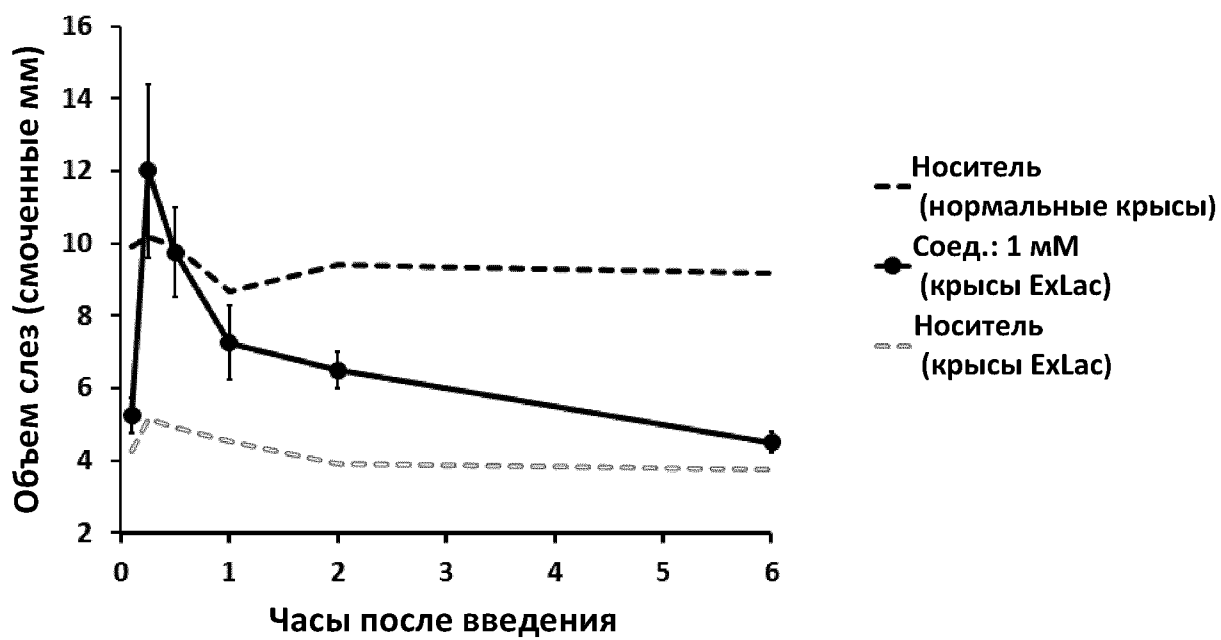
15. Соединение для применения по п. 13, где способ представляет собой способ лечения болезни Шегрена.

АМИЛОРИД



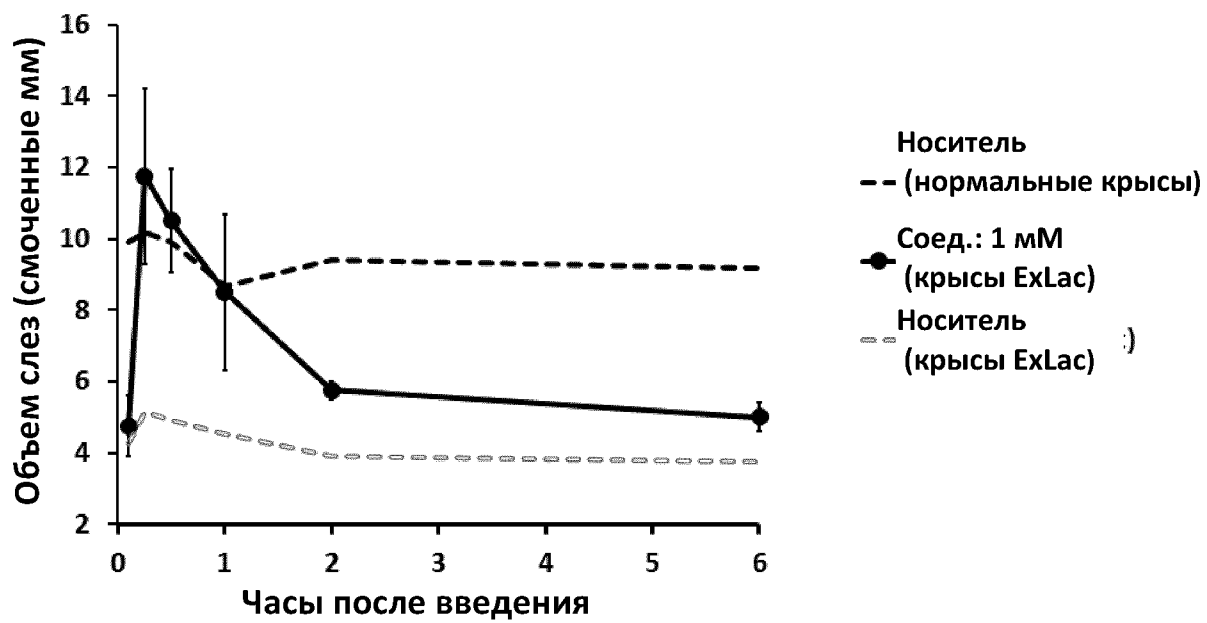
Фигура 1

СОЕДИНЕНИЕ 51



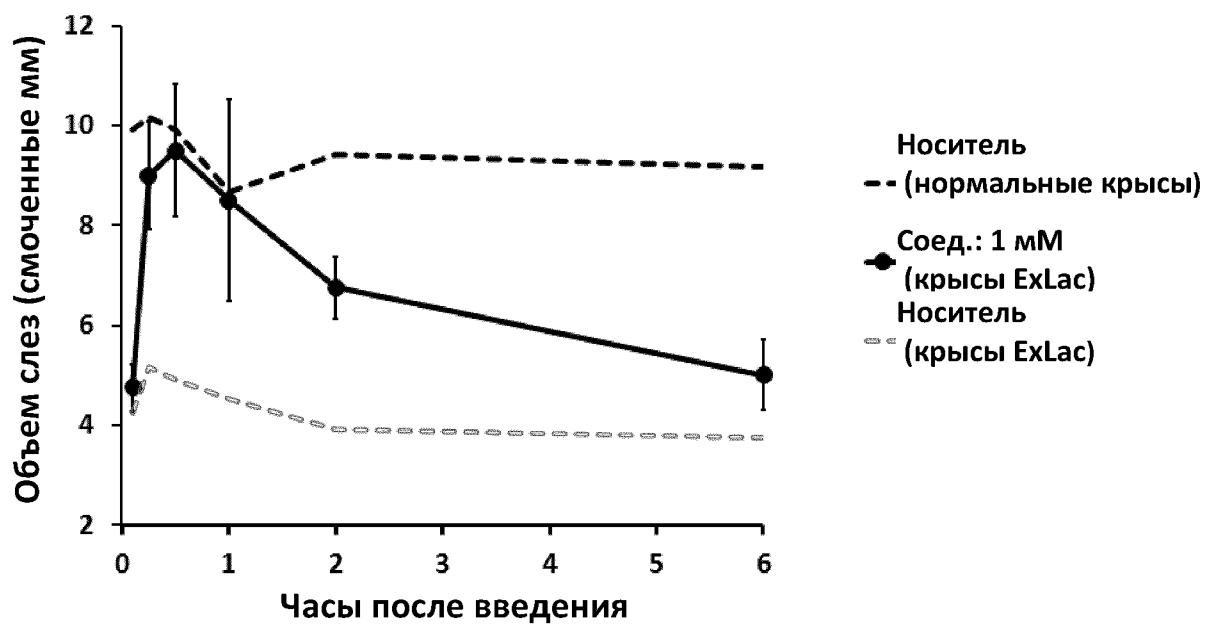
Фигура 2

СОЕДИНЕНИЕ 75



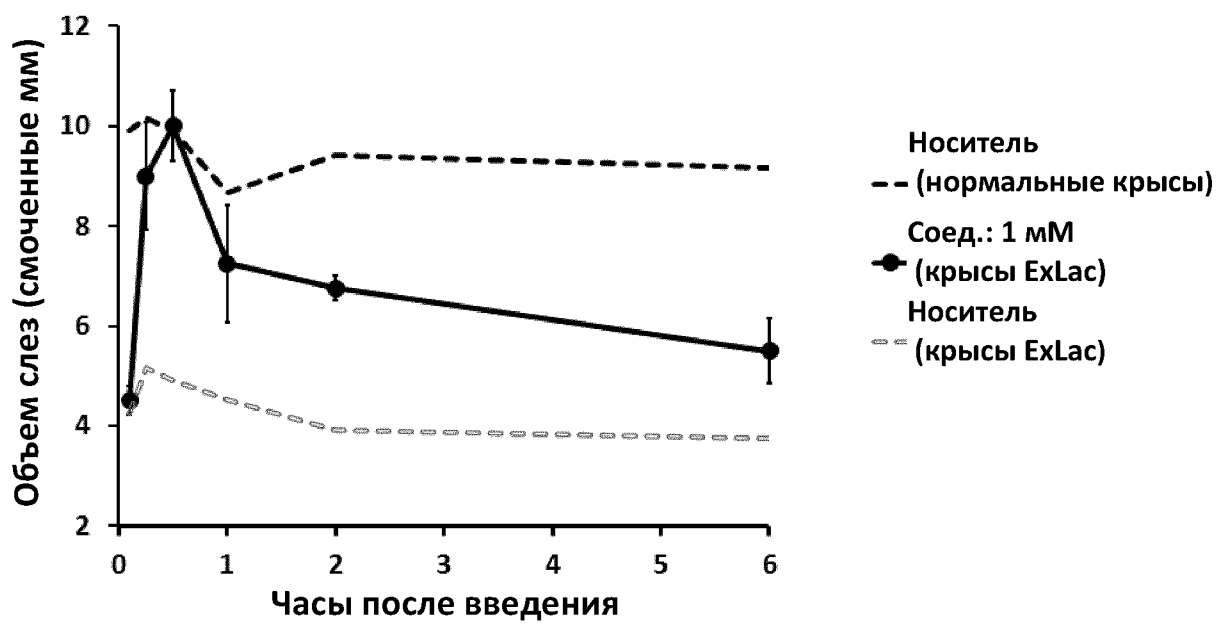
Фигура 3

СОЕДИНЕНИЕ 59



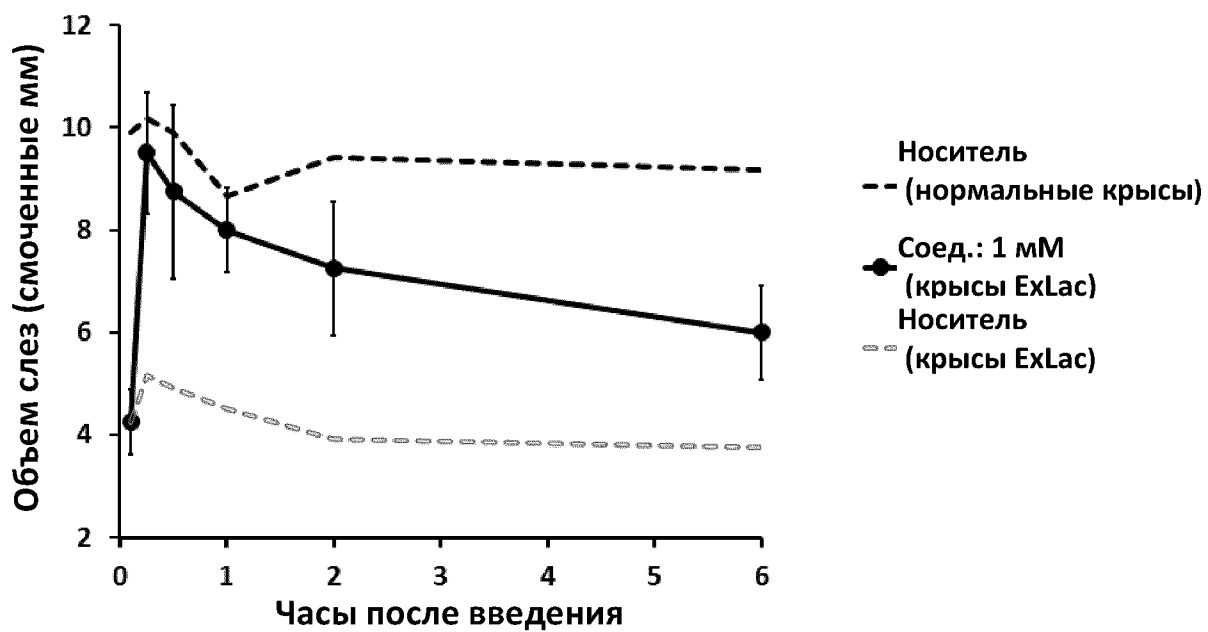
Фигура 4

СОЕДИНЕНИЕ 46



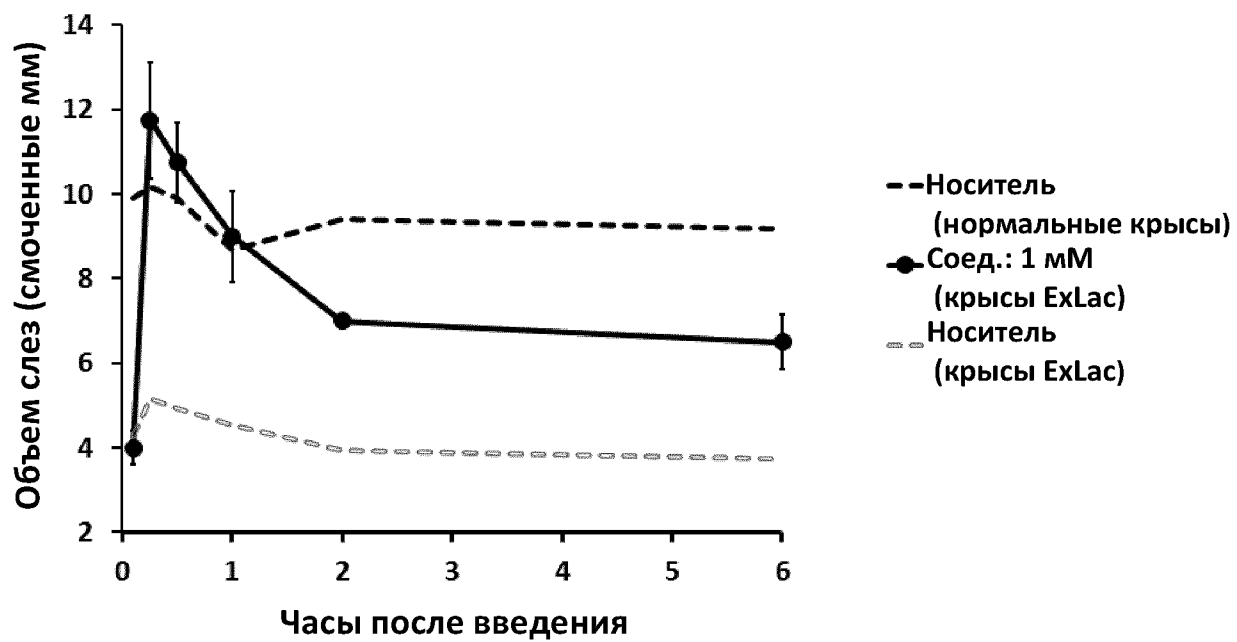
Фигура 5

СОЕДИНЕНИЕ 45



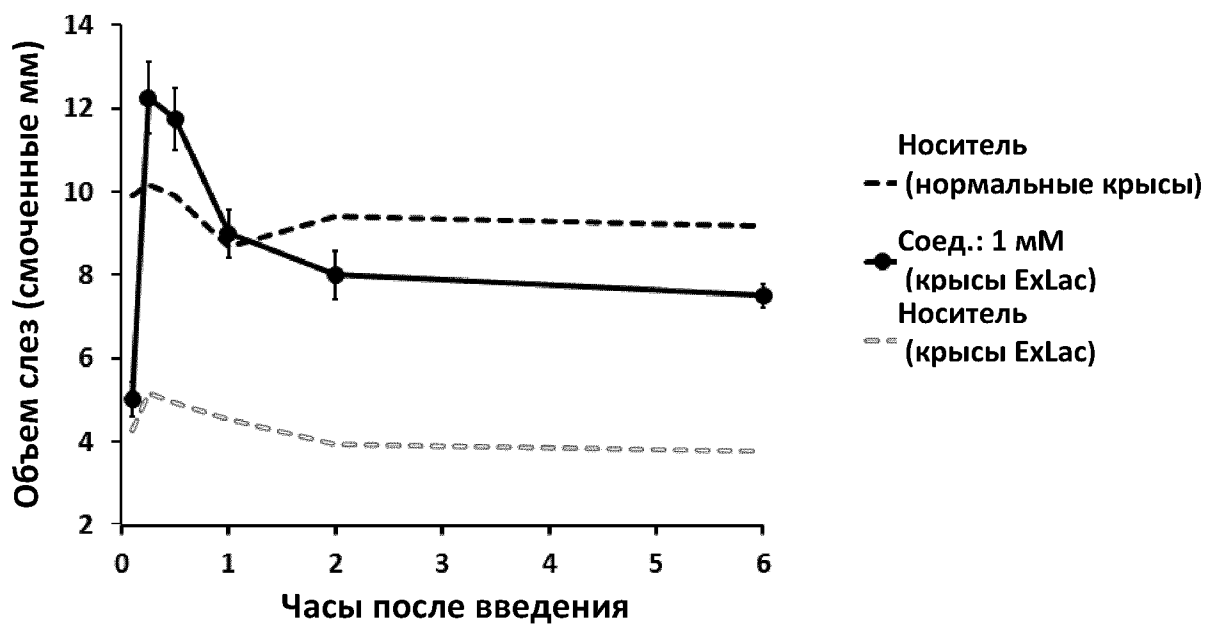
Фигура 6

СОЕДИНЕНИЕ145



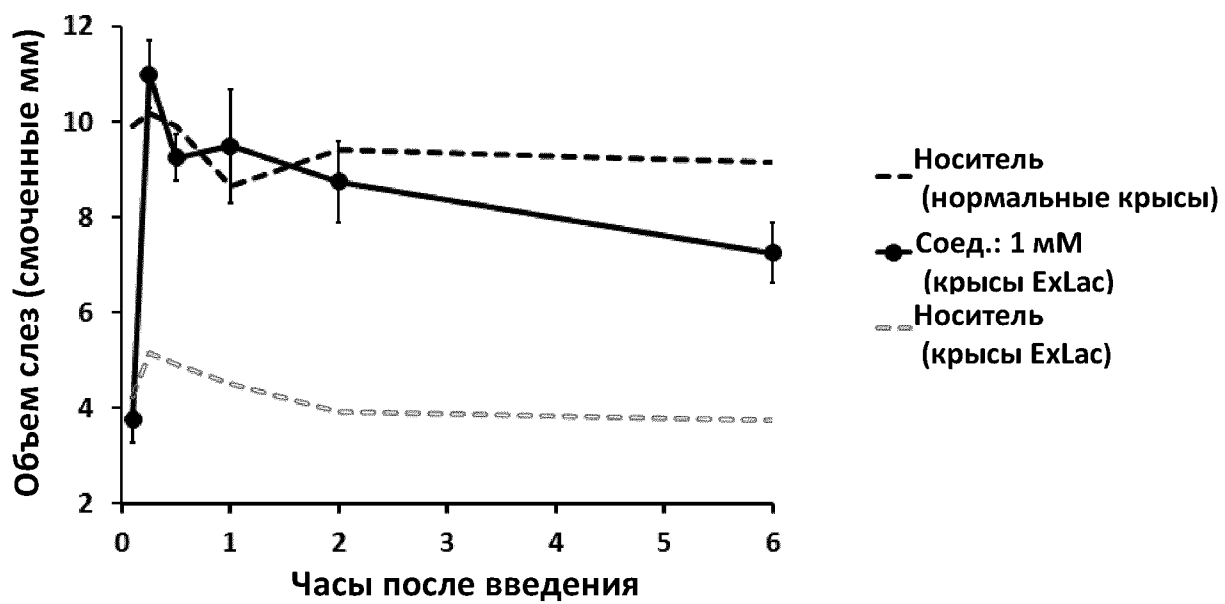
Фигура7

СОЕДИНЕНИЕ 82



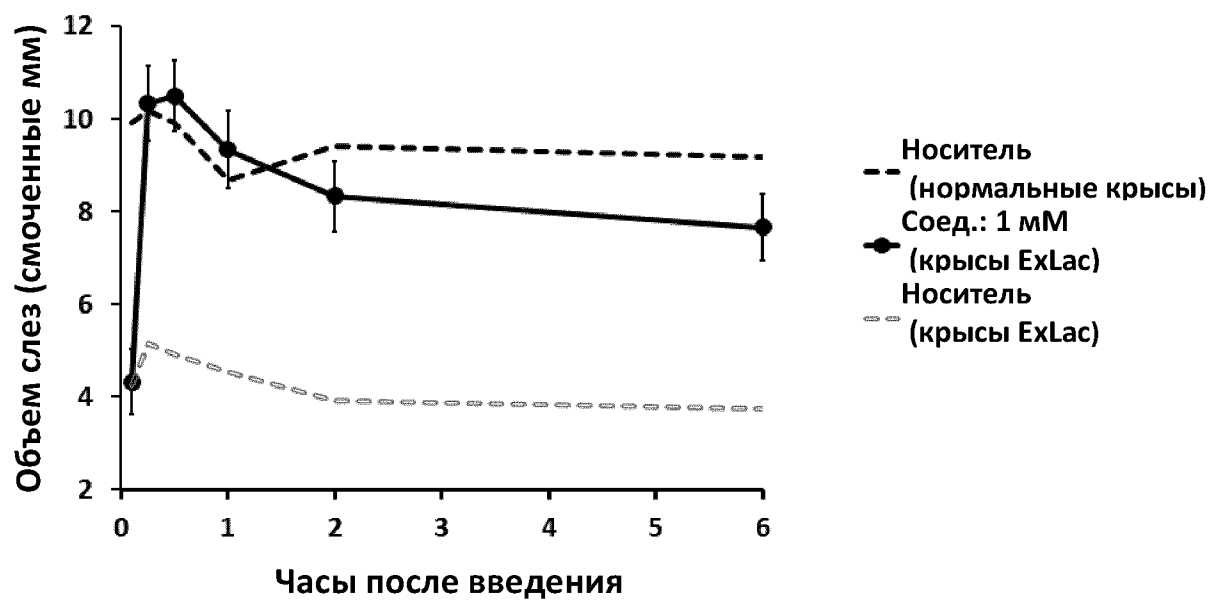
Фигура 8

СОЕДИНЕНИЕ 15



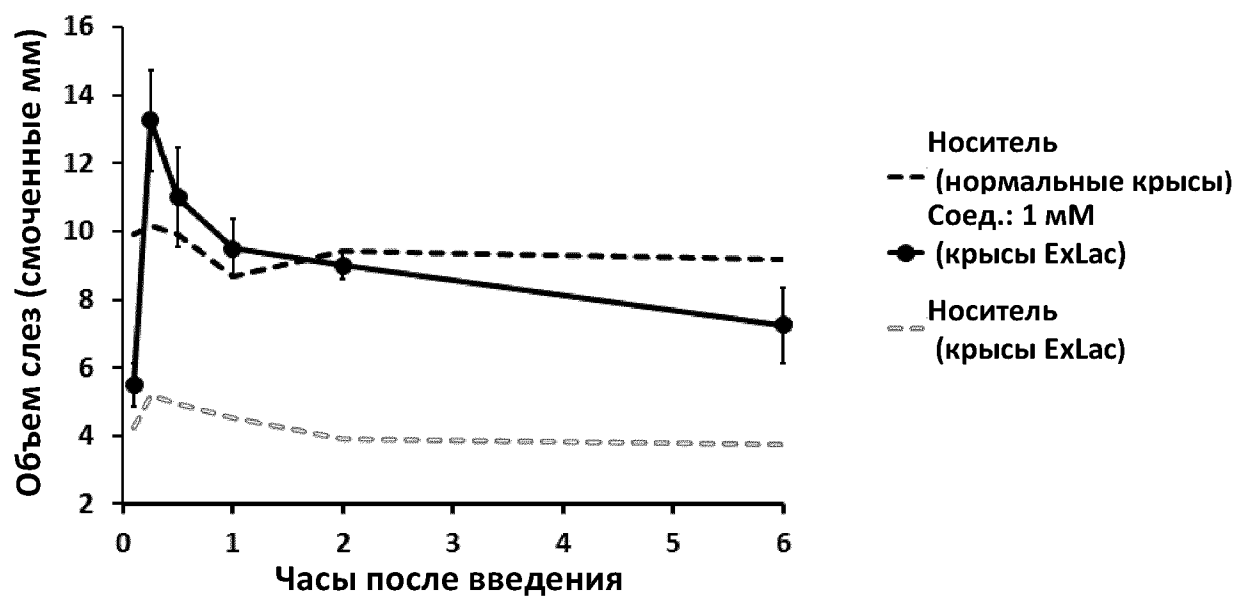
Фигура 9

СОЕДИНЕНИЕ 9



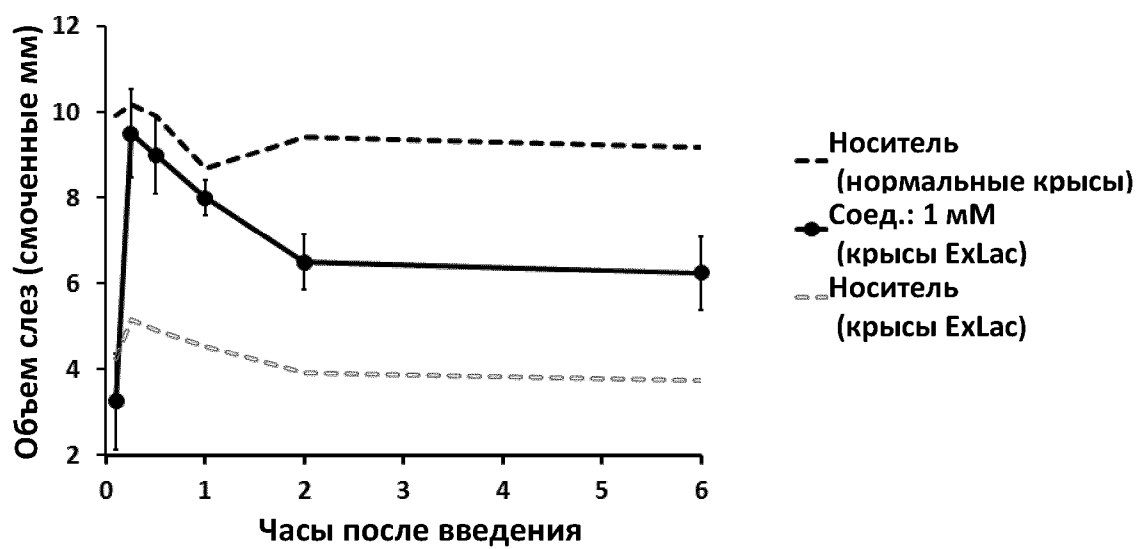
Фигура 10

СОЕДИНЕНИЕ 42



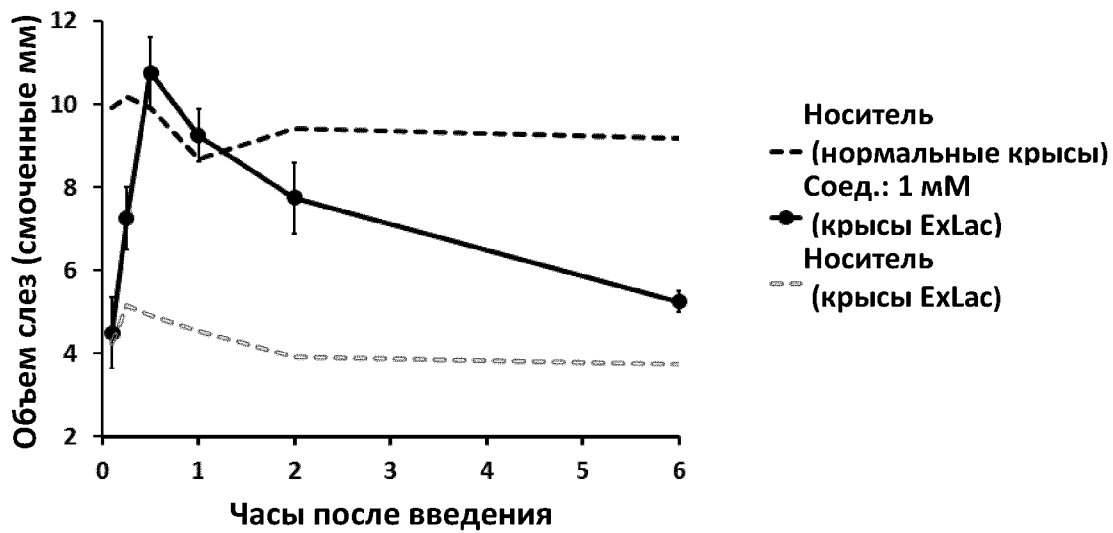
Фигура 11

СОЕДИНЕНИЕ 116



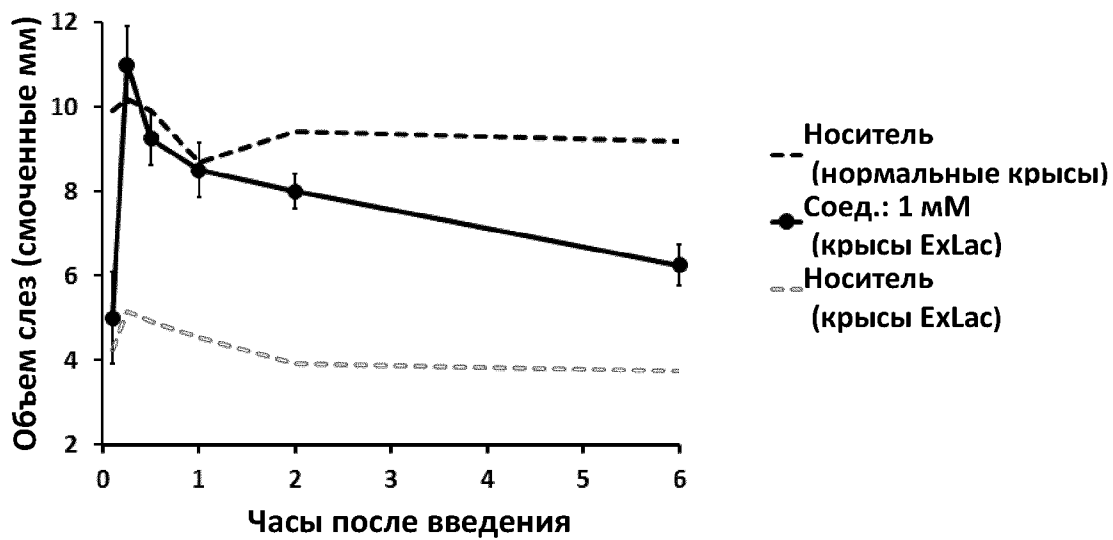
Фигура 12

СОЕДИНЕНИЕ 102



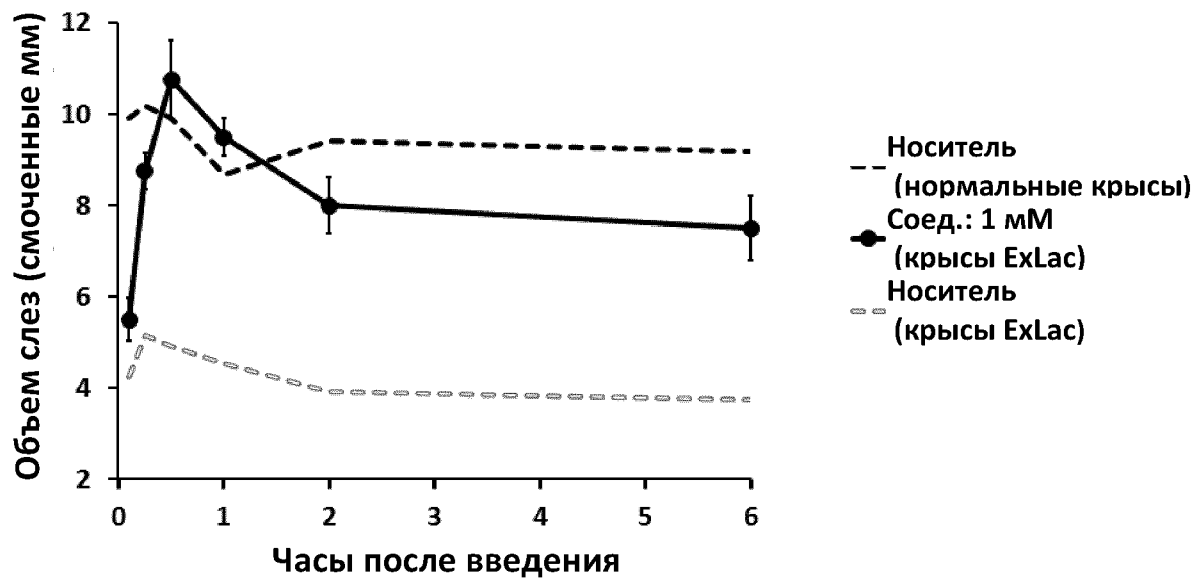
Фигура 13

СОЕДИНЕНИЕ 133



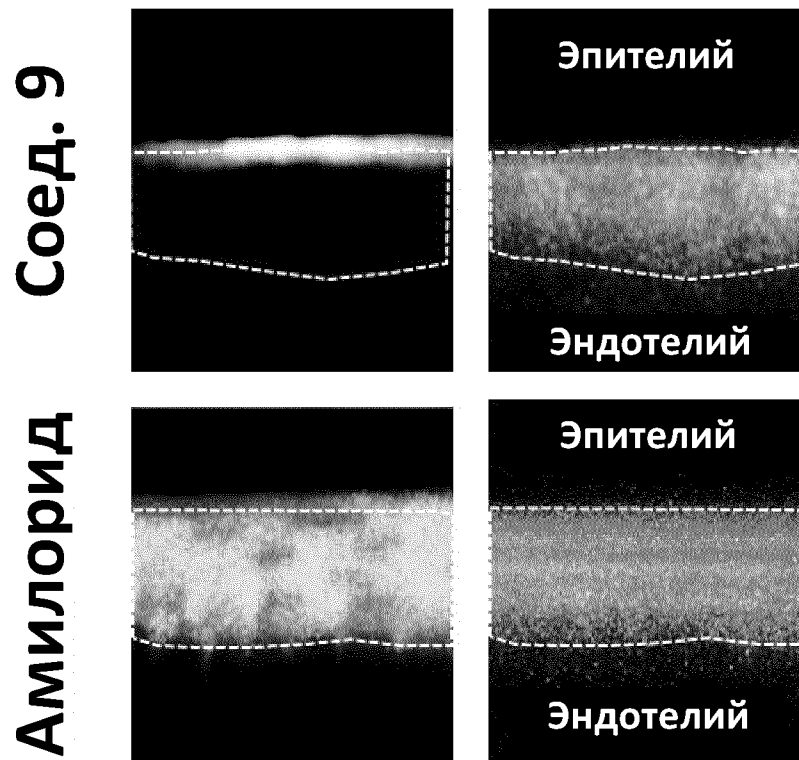
Фигура 14

СОЕДИНЕНИЕ 90



Фигура 15

Лек. средство Ткань



Фигура 16