



УКРАЇНА

(19) UA (11) 93888 (13) C2

(51) МПК (2011.01)

A61P 31/06 (2006.01)

A61K 31/424

A61K 31/454 (2006.01)

A61K 31/496

A61K 45/06 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) ПРОТИТУБЕРКУЛЬОЗНА КОМПОЗИЦІЯ, ЯКА МІСТИТЬ СПОЛУКИ ОКСАЗОЛУ

1

(21) a200805407

(22) 04.10.2006

(24) 25.03.2011

(86) PCT/JP2006/320239, 04.10.2006

(31) 2005-292461

(32) 05.10.2005

(33) JP

(46) 25.03.2011, Бюл.№ 6, 2011 р.

(72) МАЦУМОТО МАКОТО, JP, ХАСІЗУМЕ ХІРО-
ЮКІ, JP, ТОМІЦІГЕ ТАЦУО, JP, КАВАСАКІ МАСА-
НОРІ, JP, ШІМОКАВА ЙОСІХІКО, JP

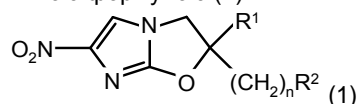
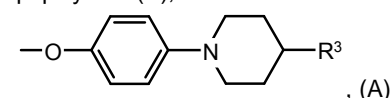
(73) ОЦУКА ФАРМАС'ЮТІКЕЛ КО., ЛТД., JP

(56) EP1555267 A 20.07.2005

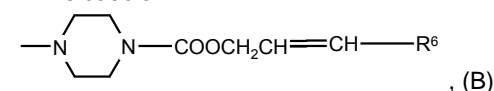
WO2005042542 A 12.05.2005

DAUTZENBERG B ET AL: "Treatment of non
tuberculous mycobacteria" MEDICINE ET MALADIES
INFECTIEUSES 1991 FRANCE, vol. 21, no. 2, 1991,
XP002419495 ISSN: 0399-077X

WO2005092832 A 06.10.2005

(57) 1. Протитуберкульозний лікувальний засіб,
який містить:(I) принаймні одну із сполук 2,3-дигідро-6-
нітроімідазо[2,1-b]оксазолу, представлених загаль-
ною формулою (1):[де R¹ представляє атом водню або С1-балкільну
групу, n представляє ціле число від 0 до 6, а R²
представляє будь-яку групу з наступних загальних
формул (А)-(G), де група, представлена загальною
формулою (А), являє собою:де R³ представляє будь-яку групу з наступних (1)-
(6):(1) феноксигрупу (принаймні одну групу, вибрану
з-поміж групи, що складається з атома галогену,
вибірково галогензаміщеної С1-балкільної групи та
вибірково галогензаміщеної С1-балкоксигрупи, що
може бути заміщена у фенільному кільці);

2

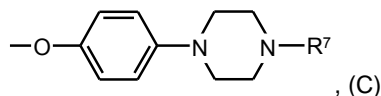
(2) феніл-С1-балкоксигрупу (принаймні одну групу,
вибрану з-поміж групи, що складається з атома
галогену, вибірково галогензаміщеної С1-
балкільної групи та вибірково галогензаміщеної
С1-балкоксигрупи, що може бути заміщена у фені-
льному кільці);(3) -NR⁴R⁵ групу, де R⁴ представляє атом водню
або С1-балкільну групу, а R⁵ представляє феніль-
ну групу (принаймні одну групу, вибрану з-поміж
групи, що складається з атома галогену, вибірково
галогензаміщеної С1-балкільної групи та вибірково
галогензаміщеної С1-балкоксигрупи, що може бути
заміщена у фенільному кільці);(4) феніл-С1-балкільну групу (принаймні одну гру-
пу, вибрану з-поміж групи, що складається з атома
галогену, вибірково галогензаміщеної С1-
балкільної групи та вибірково галогензаміщеної
С1-балкоксигрупи, що може бути заміщена у фені-
льному кільці);(5) феноксі-С1-балкільну групу (принаймні одну
групу, вибрану з-поміж групи, що складається з
атома галогену, вибірково галогензаміщеної С1-
балкільної групи та вибірково галогензаміщеної
С1-балкоксигрупи, що може бути заміщена у фені-
льному кільці);(6) бензофурил-С1-балкільну групу (принаймні одну
групу, вибрану з-поміж групи, що складається з
атома галогену, вибірково галогензаміщеної С1-
балкільної групи та вибірково галогензаміщеної
С1-балкоксигрупи, що може бути заміщена у бен-
зофурановому кільці);група, представлена загальною формулою (В),
являє собою:де R⁶ представляє фенільну групу (принаймні одну
групу, вибрану з-поміж групи, що складається з
атома галогену, вибірково галогензаміщеної С1-
балкільної групи та вибірково галогензаміщеної
С1-балкоксигрупи, що може бути заміщена у фені-
льному кільці);

(13) C2

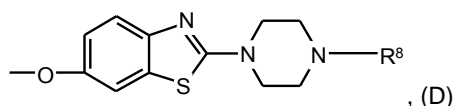
(11) 93888

(19) UA

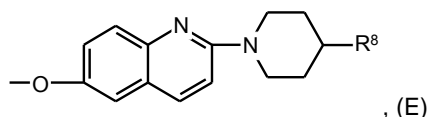
група, представлена загальною формулою (C), являє собою:



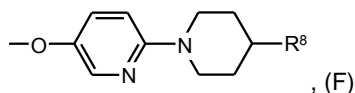
де R⁷ представляє феніл-С2-10алкенільну групу (принаймні одну групу, вибрану з-поміж групи, що складається з атома галогену, вибірково галогензаміщеної С1-балкільної групи та вибірково галогензаміщеної С1-балкоксигрупи, що може бути заміщена у фенільному кільці) або біфеніл-С1-балкільну групу (принаймні одну групу, вибрану з-поміж групи, що складається з атома галогену, вибірково галогензаміщеної С1-балкільної групи та вибірково галогензаміщеної С1-балкоксигрупи, що може бути заміщена у фенільному кільці); група, представлена загальною формулою (D), являє собою:



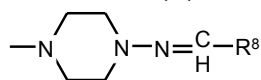
де R⁸ представляє феніл-С1-балкільну групу (принаймні одну групу, вибрану з-поміж групи, що складається з атома галогену, вибірково галогензаміщеної С1-балкільної групи та вибірково галогензаміщеної С1-балкоксигрупи, що може бути заміщена у фенільному кільці); група, представлена загальною формулою (E), являє собою:



(де R⁸ наведений вище); та група, представлена загальною формулою (F), являє собою:



(де R⁸ наведений вище), група, представлена загальною формулою (G), являє собою: (G)



(де R⁶ наведений вище)],

їх оптично активні форми та фармакологічно прийнятні солі, та (II) принаймні одну речовину, вибрану з-поміж групи, що складається з первинних протитуберкульозних засобів, вторинних протитуберкульозних засобів, хінолонових протибактеріальних засобів, макролідних протибактеріальних засобів, сульфепрепаратів та засобів проти ВІЛ.

2. Протитуберкульозний лікарський засіб за п.1, де принаймні одна речовина (II) вибрана з-поміж групи, що складається з первинних протитуберкульозних засобів, вторинних протитуберкульозних засобів та хінолонових протибактеріальних засобів.

3. Протитуберкульозний лікарський засіб за п.2, де принаймні один первинний протитуберкульозний засіб вибраний з-поміж групи, що складається з рифаміцину та супутніх протибактеріальних засобів, ізоніазиду, етамбутолу, стрептоміцину, піра-

наміду, та їх солей, а принаймні один вторинний протитуберкульозний засіб вибраний з-поміж енвіоміцину, канаміцину, капреоміцину, циклосерину, тіоацетазону, клофазимину та їх солей.

4. Протитуберкульозний лікарський засіб за п.2, де принаймні одна речовина (II) вибрана з-поміж первинних протитуберкульозних засобів.

5. Протитуберкульозний лікарський засіб за п.4, де принаймні одна речовина, вибрана з-поміж первинних протитуберкульозних засобів, містить у комбінації (i) принаймні один з препаратів рифаміцину та супутніх протибактеріальних засобів, та (ii) принаймні один препарат, вибраний з-поміж групи, що складається з ізоніазиду, етамбутолу, стрептоміцину, піразинаміду та їх солей.

6. Протитуберкульозний лікарський засіб за п.5, де принаймні одна речовина, вибрана з-поміж первинних протитуберкульозних засобів, містить у комбінації (i) принаймні один з препаратів рифаміцину та супутніх протибактеріальних засобів, та (ii) піразинамід.

7. Протитуберкульозний лікарський засіб за п.4, де принаймні одна речовина, вибрана з-поміж первинних протитуберкульозних засобів, містить у комбінації (i) принаймні один з препаратів рифаміцину та супутніх протибактеріальних засобів, (ii) піразинамід, та (iii) принаймні один з препаратів, вибраних з-поміж групи, що складається з ізоніазиду, етамбутолу та стрептоміцину.

8. Протитуберкульозний лікарський засіб за будь-яким з пп.3-7, де принаймні одна речовина з рифаміцину та супутніх протибактеріальних засобів вибрана з-поміж рифампіцину, рифабутину та рифапентину.

9. Протитуберкульозний лікарський засіб за п.8, де принаймні однією речовиною з рифаміцину та супутніх протибактеріальних засобів є рифампіцин.

10. Протитуберкульозний лікарський засіб за п.1, де принаймні одна речовина (II) вибрана з-поміж хінолонових протибактеріальних засобів.

11. Протитуберкульозний лікарський засіб за п.10, де принаймні один з хінолонових протибактеріальних засобів вибраний з-поміж групи, що складається з гатифлоксацину, моксифлоксацину та їх гідратів.

12. Протитуберкульозний лікарський засіб за п.10, де принаймні один засіб (II) являє собою комбінацію засобів, вибраних з-поміж групи, що складається з гатифлоксацину, моксифлоксацину та їх гідратів, принаймні одного первинного протитуберкульозного засобу.

13. Протитуберкульозний лікарський засіб за п.12, де принаймні один з первинних протитуберкульозних засобів являє собою комбінацію (i) будь-якого з рифаміцину та супутніх протибактеріальних засобів, і (ii) принаймні одного засобу, вибраного з-поміж групи, що складається з ізоніазиду, етамбутолу, стрептоміцину, піразинаміду та їх солей.

14. Протитуберкульозний лікарський засіб за п.13, де принаймні один з первинних протитуберкульозних засобів містить у комбінації (i) принаймні один із рифаміцину та супутніх протибактеріальних засобів, і (ii) піразинамід.

15. Протитуберкульозний лікарський засіб за п.14, де принаймні один з первинних протитуберкульозних засобів містить у комбінації:

(i) принаймні один з рифаміцину та супутніх протибактеріальних засобів, (ii) піразинамід, і (iii) принаймні один з препаратів, вибраних з-поміж групи, що складається з ізоніазиду, етамбутолу та стрептоміцину.

16. Протитуберкульозний лікарський засіб за будь-яким з пп.13-15, де принаймні один з рифаміцину та супутніх протибактеріальних засобів вибраний з-поміж рифампіцину, рифабутину та рифапенти-ну.

17. Протитуберкульозний лікарський засіб за п.16, де принаймні один з рифаміцину та супутніх протибактеріальних засобів являє собою рифампін.

18. Протитуберкульозний лікарський засіб за п.1, де принаймні одна речовина (II) вибрана з-поміж макролідних протибактеріальних засобів.

19. Протитуберкульозний лікарський засіб за п.18, де принаймні один з макролідних протибактеріальних засобів вибраний з-поміж групи, що складається з кларитроміцину, азитроміцину та їх гідратів.

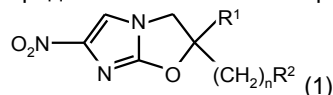
20. Протитуберкульозний лікарський засіб за п.1, де принаймні одна речовина (II) вибрана з-поміж сульфопрепаратів.

21. Протитуберкульозний лікарський засіб за п.20, де принаймні один із сульфопрепаратів вибраний з-поміж групи, що складається з сульфаметизолу, сульфізоксазолу, сульфамонотоксину, сульфадиметоксину, сульфаметизолу, салазосульфамі-ридину, сульфадіазину та їх солей.

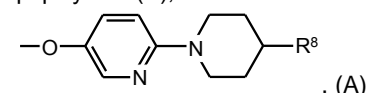
22. Протитуберкульозний лікарський засіб за п.1, де принаймні одна речовина (II) вибрана з-поміж засобів проти ВІЛ.

23. Протитуберкульозний лікарський засіб за п.22, де принаймні один з засобів проти ВІЛ являє собою (а) інгібітор зворотної транскриптази на основі нуклеїнової кислоти, (б) інгібітор зворотної транскриптази на основі ненуклеїнової кислоти або (с) інгібітор протеази.

24. Лікарський засіб для дозування з інтервалами 48 годин або більше, який містить як діючу речовину принаймні одну сполуку, вибрану з-поміж: (I) сполук 2,3-дигідро-6-нітроїмідазо[2,1-b]оксазолу, представлених загальною формулою (1):



[де R^1 представляє атом водню або С1-балкільну групу, n представляє ціле число від 0 до 6, а R^2 представляє будь-яку групу з наступних загальних формул (А)-(G), де група, представлена загальною формулою (А), являє собою:



де R^8 представляє будь-яку групу з наступних (1)-(6):

(1) феноксигрупу (принаймні одну групу, вибрану з-поміж групи, що складається з атома галогену, вибірково галогензаміщеної С1-балкільної групи та вибірково галогензаміщеної С1-балкоксигрупи, що може бути заміщена у фенільному кільці);

(2) феніл-С1-балкоксигрупу (принаймні одну групу, вибрану з-поміж групи, що складається з атома галогену, вибірково галогензаміщеної С1-балкільної групи та вибірково галогензаміщеної С1-балкоксигрупи, що може бути заміщена у фенільному кільці);

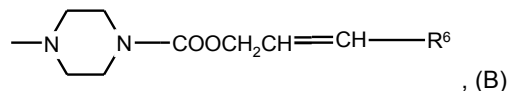
(3) $\text{—NR}^4\text{R}^5$ групу, де R^4 представляє атом водню або С1-балкільну групу, а R^5 представляє фенільну групу (принаймні одну групу, вибрану з-поміж групи, що складається з атома галогену, вибірково галогензаміщеної С1-балкільної групи та вибірково галогензаміщеної С1-балкоксигрупи, що може бути заміщена у фенільному кільці);

(4) феніл-С1-балкільну групу (принаймні одну групу, вибрану з-поміж групи, що складається з атома галогену, вибірково галогензаміщеної С1-балкільної групи та вибірково галогензаміщеної С1-балкоксигрупи, що може бути заміщена у фенільному кільці);

(5) феноксі-С1-балкільну групу (принаймні одну групу, вибрану з-поміж групи, що складається з атома галогену, вибірково галогензаміщеної С1-балкільної групи та вибірково галогензаміщеної С1-балкоксигрупи, що може бути заміщена у фенільному кільці); та

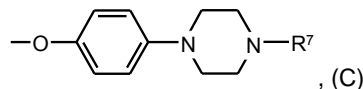
(6) бензофурил-С1-балкільну групу (принаймні одну групу, вибрану з-поміж групи, що складається з атома галогену, вибірково галогензаміщеної С1-балкільної групи та вибірково галогензаміщеної С1-балкоксигрупи, що може бути заміщена у бензофурановому кільці);

група, представлена загальною формулою (В), являє собою:



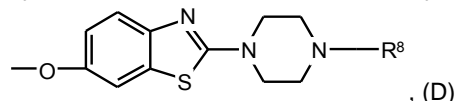
де R^6 представляє фенільну групу (принаймні одну групу, вибрану з-поміж групи, що складається з атома галогену, вибірково галогензаміщеної С1-балкільної групи та вибірково галогензаміщеної С1-балкоксигрупи, що може бути заміщена у фенільному кільці);

група, представлена загальною формулою (С), це:



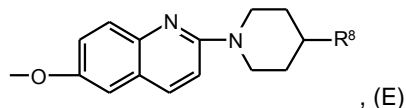
де R^7 представляє феніл-С2-10алкенільну групу (принаймні одну групу, вибрану з-поміж групи, що складається з атома галогену, вибірково галогензаміщеної С1-балкільної групи та вибірково галогензаміщеної С1-балкоксигрупи, що може бути заміщена у фенільному кільці) або біфеніл-С1-балкільну групу (принаймні одну групу, вибрану з-поміж групи, що складається з атома галогену, вибірково галогензаміщеної С1-балкільної групи та вибірково галогензаміщеної С1-балкоксигрупи, що може бути заміщена у фенільному кільці);

група, представлена загальною формулою (D), це:



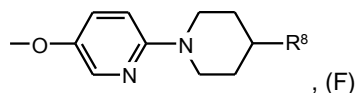
де R^8 представляє феніл-С1-балкільну групу (принаймні одну групу, вибрану з-поміж групи, що складається з атома галогену, вибірково галоген-

заміщеної С1-галкільної групи та вибірково галогензаміщеної С1-галкоксигрупи, що може бути заміщена у фенільному кільці); група, представлена загальною формулою (Е), являє собою:



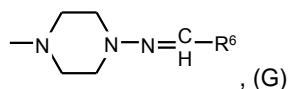
(де R⁸ наведений вище);

а група, представлена загальною формулою (F), являє собою:



(де R⁸ наведений вище),

група, представлена загальною формулою (G), являє собою:



(де R⁶ наведений вище)],

їх оптично активні форми та фармакологічно прийнятні солі.

25. Комплект для лікування туберкульозу, який містить засіб за п.24 та принаймні одну речовину (II), вибрану з-поміж групи, що складається з первинних протитуберкульозних засобів, вторинних протитуберкульозних засобів, хінолінових протибактеріальних засобів, макролідних протибактеріальних засобів, сульфопрепаратів та засобів проти ВІЛ, і який використовується для дозування лікарського засобу та інших ліків з інтервалами 48 годин або більше.

26. Комплект за п.25, у якому принаймні одна речовина (II) вибрана з-поміж групи, що складається з первинних протитуберкульозних засобів, вторинних протитуберкульозних засобів та хінолінових протибактеріальних засобів.

27. Комплект за п.26, у якому принаймні один первинний протитуберкульозний засіб вибраний з-поміж групи, що складається з рифаміцину та супутніх протибактеріальних засобів, ізоніазиду, етамбутолу, стрептоміцину, піразинаміду та їх солей, принаймні один вторинний протитуберкульозний засіб вибраний з-поміж групи, що складається з енвіоміцину, канаміцину, капреоміцину, циклосерину, тіоацетазону, клофазимину та їх солей, а принаймні один з хінолонових протибактеріальних засобів вибраний з-поміж гатифлоксацину, моксифлоксацину та їх гідратів.

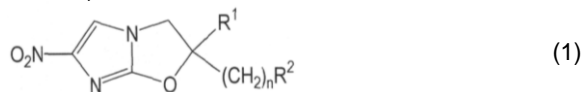
28. Комплект за п.27, у якому принаймні одна речовина (II) вибрана з-поміж групи, що складається з рифаміцину та супутніх протибактеріальних засобів, ізоніазиду, етамбутолу, стрептоміцину, піразинаміду та їх солей.

29. Комплект за п.28, у якому речовина (II) містить у комбінації принаймні один первинний протитуберкульозний засіб, вибраний з-поміж групи, що складається з рифаміцину та супутніх протибактеріальних засобів, ізоніазиду, етамбутолу, стрептоміцину, піразинаміду та їх солей, та принаймні один хіноліновий протибактеріальний засіб, вибраний з-поміж групи, що складається з гатифлоксацину, моксифлоксацину та їх гідратів.

30. Комплект за будь-яким з пп.27-29, у якому принаймні один з рифаміцину та супутніх протибактеріальних засобів вибраний принаймні з-поміж групи, що складається з рифампіцину, рифабутину та рифапентину.

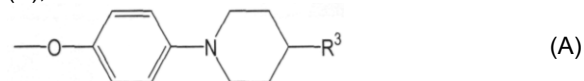
Цей винахід стосується фармацевтичної композиції.

Відомо, що сполуки 2,3-дігідро-6-нітроїмідазо[2,1-b]оксазолу представлені наступною загальною формулою (1), їх оптично активні форми та фармакологічно прийнятні солі (надалі просто сполуки оксазолу (I)) чинять ефективну бактерицидну дію проти кислотостійких бактерій (*Mycobacterium tuberculosis*, стійка до багатьох ліків *Mycobacterium tuberculosis* та атипіві кислотостійкі бактерії) (JP-A-2004-149527 та WO 2005-042542).



де R¹ представляє атом водню або С1-6 алкільну групу, n представляє ціле число 0-6, R² представляє будь-яку групу наступних загальних формул (A)-(G).

Група, представлена загальною формулою (A), являє собою:



де R³ представляє будь-яку групу з наступних (1)-(6).

(1) феноксигрупу (принаймні одну групу, обрану з-поміж групи, що складається з атома галогену, можливо галогензаміщеної С1-6 алкільної групи та можливо галогензаміщеної С1-6 алкоксигрупи, що може бути заміщена у фенільному кільці);

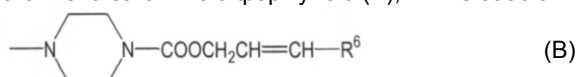
(2) феніл-С1-6 алкоксигрупу (принаймні одну групу, обрану з-поміж групи, що складається з атома галогену, можливо галогензаміщеної С1-6 алкільної групи та можливо галогензаміщеної С1-6 алкоксигрупи, що може бути заміщена у фенільному кільці);

(3) -NR⁴R⁵ групу, де R⁴ представляє атом водню або С1-6 алкільну групу, а R⁵ представляє фенільну групу (принаймні одну групу, обрану з-поміж групи, що складається з атома галогену, можливо галогензаміщеної С1-6 алкільної групи та можливо галогензаміщеної С1-6 алкоксигрупи, що може бути заміщена у фенільному кільці);

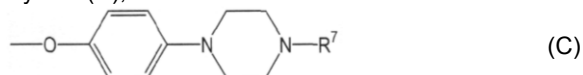
(4) феніл-С1-6 алкільну групу (принаймні одну групу, обрану з-поміж групи, що складається з атома галогену, можливо галогензаміщеної С1-6 алкільної групи та можливо галогензаміщеної С1-6

алкоксигрупи, що може бути заміщена у фенільному кільці);

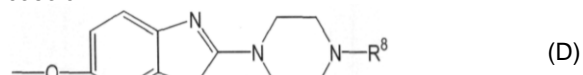
(5) фенокси-С1-6 алкільну групу (принаймні одну групу, обрану з-поміж групи, що складається з атома галогену, можливо галогензаміщеної С1-6 алкільної групи та можливо галогензаміщеної С1-6 алкоксигрупи, що може бути заміщена у фенільному кільці); (6) бензофурил-С1-6 алкільну групу (принаймні одну групу, обрану з-поміж групи, що складається з атома галогену, можливо галогензаміщеної С1-6 алкільної групи та можливо галогензаміщеної С1-6 алкоксигрупи, що може бути заміщена у бензофурановому кільці); група, представлена загальною формулою (В), являє собою:



де R^6 представляє фенільну групу (принаймні одну групу, обрану з-поміж групи, що складається з атома галогену, можливо галогензаміщеної С1-6 алкільної групи та можливо галогензаміщеної С1-6 алкоксигрупи, що може бути заміщена у фенільному кільці). Група, представлена загальною формулою (С), являє собою:

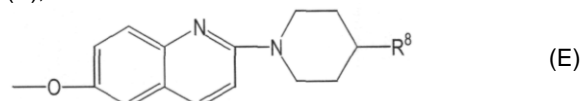


де R^7 представляє феніл-С2-10 алкенільну групу (принаймні одну групу, обрану з-поміж групи, що складається з атома галогену, можливо галогензаміщеної С1-6 алкільної групи та можливо галогензаміщеної С1-6 алкоксигрупи, що може бути заміщена у фенільному кільці) або біфеніл-С1-6 алкільну групу (принаймні одну групу, обрану з-поміж групи, що складається з атома галогену, можливо галогензаміщеної С1-6 алкільної групи та можливо галогензаміщеної С1-6 алкоксигрупи, що може бути заміщена у фенільному кільці). Група, представлена загальною формулою (D), являє собою:



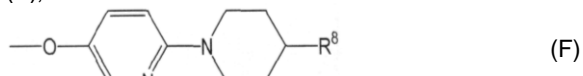
де R^8 представляє феніл-С1-6 алкільну групу (принаймні одну групу, обрану з-поміж групи, що складається з атома галогену, можливо галогензаміщеної С1-6 алкільної групи та можливо галогензаміщеної С1-6 алкоксигрупи, що може бути заміщена у фенільному кільці).

Група, представлена загальною формулою (Е), являє собою:

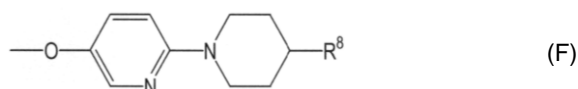


де R^8 наведений вище.

Група, представлена загальною формулою (F), являє собою:



де R^8 наведений вище.



Група, представлена загальною формулою (G), являє собою:



де R^6 наведений вище.

Серед кислотостійких бактерій відома людська *Mycobacterium tuberculosis*. Вважається, що до третини людства інфіковано цією бактерією. Крім людської *Mycobacterium tuberculosis*, відомі також *Mycobacterium africanum*, *Mycobacterium bovis* та *Mycobacterium microti*, які разом з *Mycobacterium tuberculosis* становлять групу туберкульозних бацил. Ці так звані мікобактерії дуже патогенні для людей.

Для лікування туберкульозу застосовуються насамперед три групи ліків: сімейство ріфаміцину (наприклад, ріфампіцин, ріфабутин, ріфапентин тощо), ізоніазид та етамбутол гідрохлорид (або стрептоміцин), так звані ліки першої лінії, або чотири засоби - три зазначені та піразинамід.

Однак для лікування туберкульозу потрібний дуже довгий період прийому ліків, що у багатьох випадках призводить до невдачі. Щоб подолати опір інфекційної *Mycobacterium tuberculosis*, а особливо стійкої до багатьох ліків *Mycobacterium tuberculosis*, застосовують вторинні протитуберкульозні ліки, а саме канаміцин, енвіоміцин, капреоміцин, параамінсаліцилову кислоту, циклосерин, тіоацетазон; хінолонові антибактеріальні препарати, у тому числі офлоксацин, левофлоксацин, моксифлоксацин, гатифлоксацин, спарфлоксацин тощо завдяки їх ефективності *in vitro*; та макролідні антибактеріальні засоби - кларітроміцин, азітроміцин та інші. Однак вони дають значні бічні явища при низькій ефективності.

Більш того, щодо первинних протитуберкульозних засобів були такі повідомлення: ріфампіцин та його аналоги спричинюють гепатопатію, повний синдром, алергію до ліків, а приймати його разом з іншими ліками протипоказано, бо індукується Р450-пов'язаний ензим до ріфампіцину та пов'язаних антибактеріальних ліків; ізоніазид спричинює периферійну невротію, а у сполученні з ріфампіцином стає причиною серйозної гепатопатії; етамбутол гідрохлорид погіршує зір, діючи на зоровий нерв; стрептоміцин погіршує слух шкідливою дією на 8-й черепний нерв, а піразинамід є причиною таких розладів, як гепатопатія, подагра завдяки підвищеним рівням сечової кислоти, блювання і таке інше (A Clinician's Guide To Tuberculosis, Michael D. Iseman 2000 by Lippincott Williams & Wilkins, printed in the USA, ISBN 0-7817-1749-3; Kekaku 2nd edition (1992), by Humiyuki Kuse and Takahide Izumi, Igakushoin; Kekaku Vol.74: 77-82 (1999)).

Є дані, що неможливість звичайної хіміотерапії внаслідок таких бічних явищ була причиною 70% випадків припиненого лікування (біля 23%, 52 випадки з 228 стаціонарних хворих, підданих дослідженню) (Kekaku Vol.74: 77-82 (1999)).

Зокрема, відомо, що з п'яти одночасно застосованих препаратів бічне явище гепатотоксичності найчастіше трапляється з рифаміцином та супроводжуваними протибактеріальними препаратами ізоніазидом та піразинамідом. З іншого боку, *Mycobacterium tuberculosis*, яка виробила стійкість до протитуберкульозних препаратів і стала стійкою до багатьох ліків, зустрічається усе частіше, що додатково утруднює лікування.

За даними дослідження В003, (1996-1999), серед виділених у світі *Mycobacterium tuberculosis* частка бактерій, стійких до будь-яких відомих протитуберкульозних препаратів, сягає 19%, а з них 5.1% є стійкими до багатьох ліків. Вважається, що у світі 60 мільйонів людей інфіковані стійкими до багатьох ліків *Mycobacterium tuberculosis*, і ця кількість має зростати у майбутньому (April 2001, додаток до часопису *Tuberculosis*, "Scientific Blueprint for TB drug development").

Далі, повідомляється, що багато смертей хворих на СНІД спричинені туберкульозом і що кількість інфікованих одночасно туберкульозом та ВІЛ що у 1997 становила 10,7 мільйонів (Global Alliance for TB drug development). Крім того, при такому змішаному інфікуванні ризик розвитку відкритої форми туберкульозу вище принаймні у 30 разів.

До патогенних для людини бактерій належать також *Mycobacterium avium* та *Mycobacterium intracellulare*, які спричиняють МАК-хворобу, що нещодавно стала поширюватися (комплексне захворювання від пташиної та внутрішньоклітинної *Mycobacterium*), та інші атипові кислотостійкі бактерії, як *Mycobacterium kansasii*, *Mycobacterium marinum*, *Mycobacterium simiae*, *Mycobacterium scrofulaceum*, *Mycobacterium szulgai*, *Mycobacterium xenopi*, *Mycobacterium malmoense*, *Mycobacterium haemophilum*, *Mycobacterium ulcerans*, *Mycobacterium shimoidei*, *Mycobacterium fortuitum*, *Mycobacterium chelonae*, *Mycobacterium smegmatis* та *Mycobacterium aurum*.

Зараз відсутні перспективні ліки проти цих захворювань, спричинених атиповими кислотостійкими бактеріями, і лікарі використовують у комбінації первинні протитуберкульозні препарати, як рифаміцин, з відповідними протибактеріальними препаратами (ізоніазид, етамбутол, стрептоміцин та піразинамід) та звичайні протимікробні засоби на зразок хінолонових сполук.

Лікування хвороби, спричиненої кислотостійкими бактеріями, вимагає більшого часу, ніж хвороби звичайного походження, й відомі випадки невиліковності та смерті. Для вирішення цієї проблеми необхідна розробка більш ефективних препаратів.

У результаті глибоких досліджень у цьому напрямку автори встановили, що рішення проблеми може полягати у застосуванні одного або кількох препаратів, обраних з-поміж первинних протитуберкульозних засобів, вторинних протитуберкульозних засобів, хінолонових протибактеріальних засобів, макролідних протибактеріальних засобів, сульфопрепаратів та засобів проти ВІЛ, у комбінації з принаймні одним препаратом, обраним з-поміж вищенаведених сполук оксазолу (I). Далі,

вимірювання протибактеріальної активності сполук оксазолу (I) проти *Mycobacterium tuberculosis* показує могутню протибактеріальну дію за короткий час, і ця дія зберігається протягом тривалого часу. Отже, встановлена можливість клінічної терапії шляхом навіперемінного введення.

Цей винахід розроблено на підставі зазначених міркувань.

Винахід переважно охоплює протитуберкульозні лікарські засоби за пп.1-17 формули, засіб для лікування туберкульозу за п.18 та набори для лікування туберкульозу за пп.24-30.

Пункт 1. Протитуберкульозний лікарський засіб, який містить:

(I) принаймні одну речовину, обрану з-поміж групи, що складається з сполук 2,3-дігідро-6-нітроімідазо[2,1-b]оксазолу, представлених вище наведеною загальною формулою (1), їх оптично активні форми та фармакологічно прийнятні солі, та

(II) принаймні одну речовину, обрану з-поміж групи, що складається з первинних протитуберкульозних засобів, вторинних протитуберкульозних засобів, хінолонових протибактеріальних засобів, макролідних протибактеріальних засобів, сульфопрепаратів та засобів проти ВІЛ.

Пункт 2. Протитуберкульозний лікарський засіб за п.1, де принаймні одна речовина (II) обрана з-поміж групи, що складається з первинних протитуберкульозних засобів, вторинних протитуберкульозних засобів та хінолонових протибактеріальних засобів.

Пункт 3. Протитуберкульозний лікарський засіб за п.2, де принаймні один первинний протитуберкульозний засіб обраний з-поміж групи, що складається з рифаміцину та супутніх протибактеріальних засобів, ізоніазиду, етамбутолу, стрептоміцину, піразинамиду, а принаймні один вторинний протитуберкульозний засіб обраний з-поміж групи, що складається з енвіоміцину, канаміцину, капреоміцину, циклосерину, тіоацетазону, клофазіміну та їх солей.

Пункт 4. Протитуберкульозний лікарський засіб за п.2, де принаймні одна речовина (II) обрана з-поміж первинних протитуберкульозних засобів.

Пункт 5. Протитуберкульозний лікарський засіб за п.4, де принаймні одна речовина (II), обрана з-поміж первинних протитуберкульозних засобів, містить у комбінації (i) принаймні один з препаратів рифаміцину та супутніх протибактеріальних засобів, та (ii) принаймні один препарат, обраний з-поміж ізоніазиду, етамбутолу, стрептоміцину, піразинамиду та їх солей.

Пункт 6. Протитуберкульозний лікарський засіб за п.5, де принаймні одна речовина (II), обрана з-поміж первинних протитуберкульозних засобів, містить у комбінації (i) принаймні один з препаратів рифаміцину та супутніх протибактеріальних засобів, та (ii) піразинамід.

Пункт 7. Протитуберкульозний лікарський засіб за п.4, де принаймні одна речовина, обрана з-поміж первинних протитуберкульозних засобів, містить у комбінації

(i) принаймні один з препаратів рифаміцину та супутніх протибактеріальних засобів, (ii) піразинамід, та

(iii) принаймні один з препаратів, обраних з-поміж ізоніазиду, етамбутолу та стрептоміцину.

Пункт 8. Протитуберкульозний лікарський засіб за будь-яким з пп.3-7, де принаймні одна речовина з рифаміцину та супутніх протибактеріальних засобів є обрана з-поміж рифампіцину, рифабутину та рифапентину.

Пункт 9. Протитуберкульозний лікарський засіб за п.8, де принаймні однією речовиною з рифаміцину та супутніх протибактеріальних засобів є рифампіцин.

Пункт 10. Протитуберкульозний лікарський засіб за п.1, де принаймні одна речовина (II) обрана з-поміж хінолонових протибактеріальних засобів.

Пункт 11. Протитуберкульозний лікарський засіб за п.10, де принаймні один з хінолонових протибактеріальних засобів обраний з-поміж гатіфлоксацину, моксифлоксацину та їх гідратів.

Пункт 12. Протитуберкульозний лікарський засіб за п.10, де принаймні один засіб (II) являє собою комбінацію засобів, обраних з-поміж гатіфлоксацину, моксифлоксацину та їх гідратів, та принаймні одного первинного протитуберкульозного засобу.

Пункт 13. Протитуберкульозний лікарський засіб за п.12, де принаймні один з первинних протитуберкульозних засобів являє собою комбінацію (i) будь-якого з рифаміцину та супутніх протибактеріальних засобів і (ii) принаймні одного засобу, обраного з-поміж ізоніазиду, етамбутолу, стрептоміцину, піразинамиду та їх солей.

Пункт 14. Протитуберкульозний лікарський засіб за п.13, де принаймні один з первинних протитуберкульозних засобів являє собою комбінацію (i) будь-якого з рифаміцину та супутніх протибактеріальних засобів і (ii) піразинамиду.

Пункт 15. Протитуберкульозний лікарський засіб за п.14, де принаймні один з первинних протитуберкульозних засобів містить у комбінації:

(i) принаймні один з рифаміцину та супутніх протибактеріальних засобів,

(ii) піразинамід і

(iii) принаймні один з препаратів, обраних з-поміж ізоніазиду, етамбутолу та стрептоміцину.

Пункт 16. Протитуберкульозний лікарський засіб за будь-яким з пп.13-15, де принаймні один з рифаміцину та супутніх протибактеріальних засобів є обраний з-поміж рифампіцину, рифабутину та рифапентину.

Пункт 17. Протитуберкульозний лікарський засіб за п.16, де принаймні один з рифаміцину та супутніх протибактеріальних засобів являє собою рифампіцин.

Пункт 18. Протитуберкульозний лікарський засіб за п.1, де принаймні одна речовина (II) обрана з-поміж макролідних протибактеріальних засобів.

Пункт 19. Протитуберкульозний лікарський засіб за п.18, де принаймні один з макролідних протибактеріальних засобів обраний з-поміж кларітроміцину, азитроміцину та їх гідратів.

Пункт 20. Протитуберкульозний лікарський засіб за п.1, де принаймні одна речовина (II) обрана з-поміж сульфопрепаратів.

Пункт 21. Протитуберкульозний лікарський засіб за п.20, де принаймні один із сульфопрепаратів обраний з-поміж сульфаметизолу, сульфізоксазолу, сульфамонетоксину, сульфадіметоксину, сульфаметизолу, салазосульфадіпідину, сульфадіазину та їх солей.

Пункт 22. Протитуберкульозний лікарський засіб за п.1, де принаймні одна речовина (II) обрана з-поміж засобів проти ВІЛ.

Пункт 23. Протитуберкульозний лікарський засіб за п.22, де принаймні один засіб проти ВІЛ являє собою (a) інгібітор зворотної транскриптази на основі нуклеїнової кислоти, (b) інгібітор зворотної транскриптази на основі нуклеїнової або (c) інгібітор протеази.

Пункт 24. Лікарський засіб для дозування з інтервалами 48 годин або більше, який містить у якості діючої речовини принаймні одну сполуку, обрану з-поміж сполук 2,3-дігідро-6-нітроїмідазо[2,1-b]оксазолу, представлених загальною формулою (1), їх оптично активних форм та фармакологічно прийнятних солей.

Пункт 25. Комплект для лікування туберкульозу, який містить засіб за п.24 та (II) принаймні одну речовину, обрану з-поміж первинних протитуберкульозних засобів, вторинних протитуберкульозних засобів, хінолонових протибактеріальних засобів, макролідних протибактеріальних засобів, сульфопрепаратів та засобів проти ВІЛ і який використовується для дозування лікарського засобу та інших ліків з інтервалами 48 годин або більше.

Пункт 26. Комплект за п.25, у якому принаймні одна речовина (II) обрана з-поміж первинних протитуберкульозних засобів, вторинних протитуберкульозних засобів та хінолонових протибактеріальних засобів.

Пункт 27. Комплект за п.26, у якому принаймні один первинний протитуберкульозний засіб обраний з-поміж рифаміцину та супутніх протибактеріальних засобів, ізоніазиду, етамбутолу, стрептоміцину, піразинамиду, принаймні один вторинний протитуберкульозний засіб обраний з-поміж енвіоміцину, канаміцину, капреоміцину, циклосерину, тіоацетазону, клофазімину та їх солей, а принаймні один з хінолонових протибактеріальних засобів обраний з-поміж гатіфлоксацину, моксифлоксацину та їх гідратів.

Пункт 28. Комплект за п.27, у якому принаймні одна речовина (II) обрана з-поміж рифаміцину та супутніх протибактеріальних засобів, ізоніазиду, етамбутолу, стрептоміцину, піразинамиду та їх солей.

Пункт 29. Комплект за п.28, у якому речовина (речовини) (II) являють собою у комбінації принаймні один первинний протитуберкульозний засіб, обраний з-поміж рифаміцину та супутніх протибактеріальних засобів, ізоніазиду, етамбутолу, стрептоміцину, піразинамиду та їх солей, та принаймні один хінолоновий протибактеріальний засіб, обраний з-поміж гатіфлоксацину, моксифлоксацину та їх гідратів.

Пункт 30. Комплект за будь-яким з пп.27-29, у якому принаймні один з рифаміцину та супутніх протибактеріальних засобів обраний 3-поміж рифампіцину, рифабутину та рифапентину.

Фіг.1-1 - графік, який надає результати експерименту *in vivo* на спільну дію сполук оксазолу (I) з іншими ліками.

Фіг.1-2 - графік, який надає результати експерименту *in vivo* на спільну дію сполук оксазолу (I) з іншими ліками.

Фіг.2 - графік, який демонструє дію сполук оксазолу (I) на внутрішньоклітинні паразитні мікобактерії туберкульозу.

Сполуки оксазолу (I), що використовуються у протибактеріальному лікарському засобі згідно з цим винаходом, обрані з групи, що охоплює сполуки 2,3-дігідро-6-нітроімідазо[2,1-b]оксазолу, представлені загальною формулою (1), як наведено вище (де R^1 - R^8 та n зазначені вище), їх оптично активні форми та фармакологічно прийнятні солі,

де, C1-6 алкільна група може являти собою) пряму або розгалужену алкільну групу з 1-6 атомами вуглецю, а саме метильну групу, етильну групу, *n*-пропильну групу, ізопропильну групу, *n*-бутильну групу, ізобутильну групу, трет-бутильну групу, сек-бутильну групу, *n*-пентильну групу, неопентильну групу, *n*-гексильну групу, ізогексильну групу, 3-метилпентильну групу.

Атомами галогену можуть бути атоми фтору, хлору, броду та йоду.

Вибірково галогензаміщена C1-6 алкільна група - це пряма або розгалужена визначена вище алкільна група з 1-6 атомами вуглецю або алкільна група, заміщена у позиціях 1-7 атомом галогену, наприклад, як метильна група, етильна група, *n*-пропильна група, ізопропильна група, *n*-бутильна група, ізобутильна група, трет-бутильна група, сек-бутильна група, *n*-пентильна група, неопентильна група, *n*-гексильна група, ізогексильна група, 3-метилпентильна група, фторметильна група, діфторметильна група, трифторметильна група, хлорметильна група, діхлорметильна група, трихлорметильна група, бромметильна група, дібромметильна група, діхлорфторметильна група, 2,2,2-трифторетильна група, пентафторетильна група, 2-хлоретильна група, 3,3,3-трифторпропильна група, гептафторпропильна група, гептафторізопропильна група, 3-хлорпропильна група, 2-хлорпропильна група, 3-бромпропильна група, 4,4,4-трифторбутильна група, 4,4,4,3,3-пентафторбутильна група, 4-хлорбутильна група, 4-бромбутильна група, 2-хлорбутильна група, 5,5,5-трифторпентильна група, 5-хлорпентильна група, 6,6,6-трифторгексильна група та 6-хлоргексильна група.

C1-6 алкоксигрупа - це група, яка містить C1-6 алкільну групу, як визначено вище, та атом кисню, прикладами можуть слугувати: метокси група, стокси група, *n*-пропокси група, ізопропокси група, *n*-бутоксигрупа, ізобутоксигрупа, трет-бутоксигрупа, сек-бутоксигрупа, *n*-пентоксигрупа, неопентоксигрупа, *n*-гексилокси група, ізогексилокси група, 3-метилпентоксигрупа.

Вибірково галогензаміщена C1-6 алкоксигрупа - це C1-6 алкоксигрупа, як визначено вище, або

алкоксигрупа, заміщена у позиціях 1-7 атомом галогену, прикладами можуть слугувати: метокси група, стокси група, *n*-пропокси група, ізопропокси група, *n*-бутоксигрупа, ізобутоксигрупа, трет-бутоксигрупа, сек-бутоксигрупа, *n*-пентоксигрупа, неопентоксигрупа, *n*-гексилокси група, ізогексилокси група, 3-метилпентоксигрупа, фторметоксигрупа, діфторметоксигрупа, трифторметоксигрупа, хлорметоксигрупа, діхлорметоксигрупа, трихлорметоксигрупа, бромметоксигрупа, дібромметоксигрупа, діхлорфторметоксигрупа, 2,2,2-трифторетоксигрупа, пентафторетоксигрупа, 2-хлоретоксигрупа, 3,3,3-трифторпропокси група, гептафторпропокси група, гептафторізопропокси група, 3-хлорпропокси група, 2-хлорпропокси група, 3-бромпропокси група, 4,4,4-трифторбутоксигрупа, 4,4,4,3,3-пентафторбутоксигрупа, 4-хлорбутоксигрупа, 4-бромбутоксигрупа, 2-хлорбутоксигрупа, 5,5,5-трифторпентоксигрупа, 5-хлорпентоксигрупа, 6,6,6-трифторгексилокси група та 6-хлоргексилокси група.

Феноксигрупою (принаймні однією групою, обраною 3-поміж групи, що складається з вибірково галогензаміщеної C1-6 алкільної групи та вибірково галогензаміщеної C1-6 алкоксигрупи, які можуть бути заміщені атомом галогену у фенільному кільці) може бути, наприклад, така група, як: феноксигрупа, 2-хлорфеноксигрупа, 2,3-діхлорфеноксигрупа, 3,4-діхлорфеноксигрупа, 3,5-діхлорфеноксигрупа, 2,6-діхлорфеноксигрупа, 2,4-діхлорфеноксигрупа, 2,5-діхлорфеноксигрупа, 2,4,6-трихлорфеноксигрупа, 2-фторфеноксигрупа, 2,3-діфторфеноксигрупа, 3,4-діфторфеноксигрупа, 3,5-діфторфеноксигрупа, 2,6-діфторфеноксигрупа, 2,4-діфторфеноксигрупа, 2,5-діфторфеноксигрупа, 2,4,6-трифторфеноксигрупа, 2-бромфеноксигрупа, 2,3-дібромфеноксигрупа, 3,4-дібромфеноксигрупа, 3,5-дібромфеноксигрупа, 2,6-дібромфеноксигрупа, 2,4-дібромфеноксигрупа, 2,5-дібромфеноксигрупа, 2,4,6-трибромфеноксигрупа, 2-метилфеноксигрупа, 2,3-діметилфеноксигрупа, 3,4-діметилфеноксигрупа, 3,5-діметилфеноксигрупа, 2,6-діметилфеноксигрупа, 2,4-діметилфеноксигрупа, 2,5-діметилфеноксигрупа, 2,4,6-триметилфеноксигрупа, 3,5-дітрифторметилфеноксигрупа, 2,4,6-трифторметилфеноксигрупа, 2-трифторметилфеноксигрупа, 3-трифторметилфеноксигрупа, 4-трифторметилфеноксигрупа, 2-трифторметоксифеноксигрупа, 3-трифторметоксифеноксигрупа, 4-трифторметоксифеноксигрупа, 3-метоксифеноксигрупа, 2,3-діметоксифеноксигрупа, 3,4-діметоксифеноксигрупа, 3,5-діметоксифеноксигрупа, 2,6-діметоксифеноксигрупа, 2,4-діметоксифеноксигрупа, 2,5-діметоксифеноксигрупа, 2,4,6-триметоксифеноксигрупа, 2,6-дітрифторметоксифеноксигрупа, 2,3,4-трифторметоксифеноксигрупа та 2-трифторметил-3-трифторметоксифеноксигрупа (1-3 групи, обрані з групи, що складається з вибірково галогензаміщеної C1-6 алкільної групи та вибірково галогензаміщеної C1-6 алкоксигрупи, можуть бути заміщені атомом галогену у фенільному кільці).

Феніл-C1-6 алкоксигрупа (принаймні одна група, обрана з групи, що складається з вибірково галогензаміщеної C1-6 алкільної групи та вибірково галогензаміщеної C1-6 алкоксигрупи, які можуть

бути заміщені атомом галогену у фенільному кільці) - це, наприклад, така група, як: бензилокси, 1-фенілетокси, 2-фенілетокси, 3-фенілпропокси, 2-фенілпропокси, 4-фенілбутокси, 5-фенілпентилокси, 4-фенілпентилокси, 6-фенілгексилокси, 2-хлорбензилокси, 2,3-діхлорбензилокси, 3,4-діхлорбензилокси, 3,5-діхлорбензилокси, 2,6-діхлорбензилокси, 2,4-діхлорбензилокси, 2,5-діхлорбензилокси, 2,4,6-трихлорбензилокси, 2-фторбензилокси, 2,3-діфторбензилокси, 3,4-діфторбензилокси, 3,5-діфторбензилокси, 2,6-діфторбензилокси, 2,4-діфторбензилокси, 2,5-діфторбензилокси, 2,4,6-трифторбензилокси, 2-бромбензилокси, 2,3-дібромбензилокси, 3,4-дібромбензилокси, 3,5-дібромбензилокси, 2,6-дібромбензилокси, 2,4-дібромбензилокси, 2,5-дібромбензилокси, 2,4,6-трибромбензилокси, 2-метилбензилокси, 2,3-діметилбензилокси, 3,4-діметилбензилокси, 3,5-діметилбензилокси, 2,6-діметилбензилокси, 2,4-діметилбензилокси, 2,5-діметилбензилокси, 2,4,6-триметилбензилокси, 3,5-дітрифторметилбензилокси, 2,4,6-трифторметилбензилокси, 2-трифторметилбензилокси, 3-трифторметилбензилокси, 4-трифторметилбензилокси, 2-трифторметоксибензилокси, 3-трифторметоксибензилокси, 4-трифторметоксибензилокси, 3-метоксибензилокси, 2,3-діметоксибензилокси, 3,4-діметоксибензилокси, 3,5-діметоксибензилокси, 2,6-діметоксибензилокси, 2,4-діметоксибензилокси, 2,5-діметоксибензилокси, 2,4,6-триметоксибензилокси, 2,6-дітрифторметоксибензилокси, 2,3,4-трифторметоксибензилокси, 1-(2-хлорфеніл)етокси, 1-(3-хлорфеніл)етокси, 1-(4-хлорфеніл)етокси, 2-(2-хлорфеніл)етокси, 2-(3-хлорфеніл)етокси, 2-(4-хлорфеніл)етокси, 1-(2-фторфеніл)етокси, 1-(3-фторфеніл)етокси, 1-(4-фторфеніл)етокси, 2-(2-фторфеніл)етокси, 2-(3-фторфеніл)етокси, 2-(4-фторфеніл)етокси, 1-(2-бромфеніл)етокси, 1-(3-бромфеніл)етокси, 1-(4-бромфеніл)етокси, 2-(2-бромфеніл)етокси, 2-(3-бромфеніл)етокси, 2-(4-бромфеніл)етокси, 1-(2-трифторметилфеніл)етокси, 1-(3-трифторметилфеніл)етокси, 1-(4-трифторметилфеніл)етокси, 1-(2-трифторметоксифеніл)етокси, 1-(3-трифторметоксифеніл)етокси, 1-(4-трифторметоксифеніл)етокси, 2-(2-трифторметилфеніл)етокси, 2-(3-трифторметилфеніл)етокси, 2-(4-трифторметилфеніл)етокси, 2-(2-трифторметоксифеніл)етокси, 2-(3-трифторметоксифеніл)етокси, 2-(4-трифторметоксифеніл)етокси, 3-(2-хлорфеніл)пропокси, 3-(3-хлорфеніл)пропокси, 3-(4-хлорфеніл)пропокси, 3-(2-фторфеніл)пропокси, 3-(3-фторфеніл)пропокси, 3-(4-фторфеніл)пропокси, 3-(2-бромфеніл)пропокси, 3-(3-бромфеніл)пропокси, 3-(4-бромфеніл)пропокси, 3-(2-трифторметилфеніл)пропокси, 3-(3-

трифторметилфеніл)пропокси, 3-(4-трифторметилфеніл)пропокси, 3-(2-трифторметилфеніл)пропокси, 3-(3-трифторметоксифеніл)пропокси, 3-(4-трифторметоксифеніл)пропокси, 4-(3-хлорфеніл)бутокси, 4-(3-фторфеніл)бутокси, 4-(3-бромфеніл)бутокси, 4-(3-трифторметилфеніл)бутокси, 5-(4-хлорфеніл)пентилокси, 4-(4-хлорфеніл)пентилокси, 4-(4-фторфеніл)пентилокси, 5-(4-фторфеніл)пентилокси, 4-(4-бромфеніл)пентилокси, 5-(4-бромфеніл)пентилокси, 4-(4-трифторметилфеніл)пентилокси, 4-(4-трифторметилфеніл)пентилокси, 6-(3-трифторметоксифеніл)пентилокси, 6-(4-хлорфеніл)гексилокси, 6-(4-хлорфеніл)гексилокси, 6-(3-фторфеніл)гексилокси, 6-(3-фторфеніл)гексилокси, 6-(4-бромфеніл)гексилокси, 6-(4-бромфеніл)гексилокси, 6-(3-трифторметилфеніл)гексилокси, 6-(4-трифторметилфеніл)гексилокси, 6-(4-трифторметоксифеніл)гексилокси та 2-трифторметил-3-трифторметоксибензилокси (1-3 групи, обрані з-поміж групи, що складається з вибірково галогензаміщеної C1-6 алкільної групи та вибірково галогензаміщеної C1-6 алкоксигрупи, можуть бути заміщені атомом галогену у фенільному кільці).

Фенільна група ((принаймні одна група, обрана з-поміж групи, що складається з вибірково галогензаміщеної C1-6 алкільної групи та вибірково галогензаміщеної C1-6 алкоксигрупи, які можуть бути заміщені атомом галогену у фенільному кільці) - це, наприклад: фенільна група, 2-хлорфенільна група, 2,3-діхлорфенільна група, 3,4-діхлорфенільна група, 3,5-діхлорфенільна група, 2,6-діхлорфенільна група, 2,4-діхлорфенільна група, 2,5-діхлорфенільна група, 2,4,6-трихлорфенільна група, 2-фторфенільна група, 2,3-діфторфенільна група, 3,4-діфторфенільна група, 3,5-діфторфенільна група, 2,6-діфторфенільна група, 2,4-діфторфенільна група, 2,5-діфторфенільна група, 2,4,6-трифторфенільна група, 2-бромфенільна група, 2,3-дібромфенільна група, 3,4-дібромфенільна група, 3,5-дібромфенільна група, 2,6-дібромфенільна група, 2,4-дібромфенільна група, 2,5-дібромфенільна група, 2,4,6-трибромфенільна група, 2-метилфенільна група, 2,3-діметилфенільна група, 3,4-діметилфенільна група, 3,5-діметилфенільна група, 2,6-діметилфенільна група, 2,4-діметилфенільна група, 2,5-діметилфенільна група, 2,4,6-триметилфенільна група, 3,5-дітрифторметилфенільна група, 2,4,6-трифторметилфенільна група, 2-трифторметилфенільна група, 3-трифторметилфенільна група, 4-трифторметилфенільна група, 2-трифторметоксифенільна група, 3-трифторметоксифенільна група, 4-трифторметоксифенільна група, 3-метоксифенільна група, 2,3-діметоксифенільна

вибірково галогензаміщеної С1-6 алкільної групи та вибірково галогензаміщеної С1-6 алкоксигрупи, які можуть бути заміщені атомом галогену у фенільному кільці) - ця група, що утворена з фенокси-незаміщених або заміщених 1-5, переважно 1-3 груп, обраних з-поміж групи, що складається з вибірково галогензаміщеної С1-6 алкільної групи та вибірково галогензаміщеної С1-6 алкоксигрупи, та галогену, як визначено вище та С1-6 алкільної групи, наприклад: феноксиметильна група, 2-феноксипропілфеноксиметильна група, 3-феноксипропілфеноксиметильна група, 4-феноксипропілфеноксиметильна група, 5-феноксипропілфеноксиметильна група, 6-феноксипропілфеноксиметильна група, 4-фторфеноксиметильна група, 2-фтор-4-бромфеноксиметильна група, 4-хлор-3-фторфеноксиметильна група, 2,3,4-трихлорфеноксиметильна група, 3,4,5-трихлорфеноксиметильна група, 2,4,6-трихлорфеноксиметильна група, 4-ізопропілфеноксиметильна група, 4-н-бутилфеноксиметильна група, 4-метилфеноксиметильна група, 2-метилфеноксиметильна група, 3-метилфеноксиметильна група, 2,4-діметилфеноксиметильна група, 2,3-діметилфеноксиметильна група, 2,6-діметилфеноксиметильна група, 3,5-діметилфеноксиметильна група, 2,5-діметилфеноксиметильна група, 2,4,6-триметилфеноксиметильна група, 3,5-дітрифторметилфеноксиметильна група, 2,3,4,5,6-пентафторфеноксиметильна група, 4-ізопропоксифеноксиметильна група, 4-н-бутоксифеноксиметильна група, 4-метоксифеноксиметильна група, 2-метоксифеноксиметильна група, 3-метоксифеноксиметильна група, 2,4-діметоксифеноксиметильна група, 2,3-діметоксифеноксиметильна група, 2,6-діметоксифеноксиметильна група, 3,5-діметоксифеноксиметильна група, 2,5-діметоксифеноксиметильна група, 2,4,6-триметоксифеноксиметильна група, 3,5-дітрифторметоксифеноксиметильна група, 2-ізопропоксифеноксиметильна група, 3-хлор-4-метоксифеноксиметильна група, 2-хлор-4-трифторметоксифеноксиметильна група, 3-метил-4-фторфеноксиметильна група, 4-бром-3-трифторметилфеноксиметильна група, 2-(4-фторфенокси)етильна група, 3-(4-фторфенокси)пропілфеноксиметильна група, 4-(4-фторфенокси)бутилфеноксиметильна група, 5-(4-фторфенокси)пентилфеноксиметильна група, 6-(4-фторфенокси)гексилфеноксиметильна група, 4-хлорфеноксиметильна група, 2-(4-хлорфенокси)етильна група, 3-(4-хлорфенокси)пропілфеноксиметильна група, 4-(4-хлорфенокси)бутилфеноксиметильна група, 5-(4-хлорфенокси)пентилфеноксиметильна група, 6-(4-хлорфенокси)гексилфеноксиметильна група, 4-метилфеноксиметильна група, 2-(4-метилфенокси)етильна група, 3-(4-метилфенокси)пропілфеноксиметильна група, 4-(4-метилфенокси)бутилфеноксиметильна група, 5-(4-метилфенокси)пентилфеноксиметильна група, 6-(4-

метилфенокси)гексилфеноксиметильна група, 4-трифторметилфеноксиметильна група, 2-(4-трифторметилфенокси)етильна група, 3-(4-трифторметилфенокси)пропілфеноксиметильна група, 4-(4-трифторметилфенокси)бутилфеноксиметильна група, 5-(4-трифторметилфенокси)пентилфеноксиметильна група, 6-(4-трифторметилфенокси)гексилфеноксиметильна група, 4-трифторметоксифеноксиметильна група, 2-(4-трифторметоксифенокси)етильна група, 3-(4-трифторметоксифенокси)пропілфеноксиметильна група, 4-(4-трифторметоксифенокси)бутилфеноксиметильна група, 5-(4-трифторметоксифенокси)пентилфеноксиметильна група, 6-(4-трифторметоксифенокси)гексилфеноксиметильна група, 2-(4-метоксифенокси)етильна група, 3-(4-метоксифенокси)пропілфеноксиметильна група, 4-(4-метоксифенокси)бутилфеноксиметильна група, 5-(4-метоксифенокси)пентилфеноксиметильна група та 6-(4-метоксифенокси)гексилфеноксиметильна група.

Бензофурил-С1-6 алкільна група (принаймні одна група, обрана з групи, що складається з вибірково галогензаміщеної С1-6 алкільної групи та вибірково галогензаміщеної С1-6 алкоксигрупи, які можуть бути заміщені атомом галогену у бензофурановому кільці) може містити, наприклад: а бензофурил-С1-6 алкільну групу (принаймні одну групу, обрану з групи, що складається з вибірково галогензаміщеної С1-6 алкільної групи та вибірково галогензаміщеної С1-6 алкоксигрупи, які можуть бути заміщені атомом галогену у бензофурановому кільці) де алкільну частину становить С1-6 пряма або розгалужена алкільна група, така як: [(2-, 3-, 4-, 5-, 6- або 7-)бензофурил]метильна група, 1-[(2-, 3-, 4-, 5-, 6- або 7-)бензофурил]етильна група, 2-[(2-, 3-, 4-, 5-, 6- або 7-)бензофурил]етильна група, 3-[(2-, 3-, 4-, 5-, 6- або 7-)бензофурил]пропілфеноксиметильна група, 2-[(2-, 3-, 4-, 5-, 6- або 7-)бензофурил]пропілфеноксиметильна група, 4-[(2-, 3-, 4-, 5-, 6- або 7-)бензофурил]бутилфеноксиметильна група, 5-[(2-, 3-, 4-, 5-, 6- або 7-)бензофурил]пентилфеноксиметильна група, 4-[(2-, 3-, 4-, 5-, 6- або 7-)бензофурил]гексилфеноксиметильна група, 2-хлор-3-[(2-, 3-, 4-, 5-, 6- або 7-)бензофурил]пропілфеноксиметильна група, 1,1-діхлор-2-[(2-, 3-, 4-, 5-, 6- або 7-)бензофурил]етильна група, 2-фтор-3-[(2-, 3-, 4-, 5-, 6- або 7-)бензофурил]пропілфеноксиметильна група, 1,1-діфтор-2-[(2-, 3-, 4-, 5-, 6- або 7-)бензофурил]етильна група, 2-бром-3-[(2-, 3-, 4-, 5-, 6- або 7-)бензофурил]пропілфеноксиметильна група, 1, 1-дібром-2-[(2-, 3-, 4-, 5-, 6- або 7-)бензофурил]етильна група, 2-метил-3-[(2-, 3-, 4-, 5-, 6- або 7-)бензофурил]пропілфеноксиметильна група, 1,1-діметил-2-[(2-, 3-, 4-, 5-, 6- або 7-)бензофурил]етильна група, 2-трифторметил-(3-, 4-, 5-, 6-, або 7-)бензофурилметильна група, 5-трифторметил-(2-, 3-, 4-, 6-, або 7-)бензофурилметильна група, 4-метил-(2-, 3-, 5-, 6-, або 7-)бензофурилметильна група, 2,4-діметил-(3-, 5-, 6-, або 7-)бензофурилметильна група, 2,4,6-триметил-(3-, 5-, або 7-)бензофурилметильна група, 4-трифторметил-(2-, 3-, 5-, 6-, або 7-)бензофурилметильна група, 6-трифторметил-(2-, 3-, 4-, 5-, або 7-)бензофурилметильна група, 2-метокси-3-[(2-, 3-, 4-, 5-, 6-, або 7-)бензофурил]пропілфеноксиметильна група, 1,1-діметокси-2-[(2-,

3-, 4-, 5-, 6-, або 7-)бензофурил]етильна група, 2-трифторметокси-(3-, 4-, 5-, 6-, або 7-)бензофурилметильна група, 5-трифторметокси-(2-, 3-, 4-, 6-, або 7-)бензофурилметильна група, 4-метокси-(2-, 3-, 5-, 6-, або 7-)бензофурилметильна група, 2,4-діметокси-(3-, 5-, 6-, або 7-)бензофурилметильна група, 2,4,6-триметокси-(3-, 5-, або 7-)бензофурилметильна група, 4-трифторметокси-(2-, 3-, 5-, 6-, або 7-)бензофурилметильна група та 6-трифторметокси-(2-, 3-, 4-, 5-, або 7-)бензофурилметильна група.

Феніл-C2-10 алкенільна група (принаймні одна група, обрану з групи, що складається з вибірково галогензаміщеної C1-6 алкільної групи та вибірково галогензаміщеної C1-6 алкоксигрупи, які можуть бути заміщені атомом галогену у фенільному кільці) включає як транс-, так і цис-форми та 1-5, переважно 1-3 групи, обрані з групи, що складається з вибірково галогензаміщеної C1-6 алкільної групи та вибірково галогензаміщеної C1-6 алкоксигрупи, які можуть бути заміщені атомом галогену, що складає феніл-C2-10 алкенільну групу. Прикладами такої феніл-C2-10 алкенільної групи, можуть бути, наприклад: 3-феніл-2-пропенільна група (звичайна назва - цинамільна група), 4-феніл-2-бутенільна група, 4-феніл-3-бутенільна група, 5-феніл-4-пентенільна група, 5-феніл-3-пентенільна група, 6-феніл-5-гексенільна група, 6-феніл-4-гексенільна група, 6-феніл-3-гексенільна група, 4-феніл-1,3-бутадієнільна група, 6-феніл-1,3,5-гексатриєнільна група, 2-п-пентил-3-феніл-2-пропенільна група, 9-феніл-2-ноненільна група, 10-феніл-2-деценільна група, 8-феніл-1,3-октадієнільна група, 9-феніл-1,3,5-нонотриєнільна група, 10-феніл-2,4,6-декатриєнільна група, 3-(2-хлорфеніл)-2-пропенільна група, 4-(3-фторфеніл)-2-бутенільна група, 4-(4-бромфеніл)-3-бутенільна група, 5-(3-хлорфеніл)-4-пентенільна група, 5-(4-фторфеніл)-3-пентенільна група, 6-(2-бромфеніл)-5-гексенільна група, 6-(4-хлорфеніл)-4-гексенільна група, 6-(2-фторфеніл)-3-гексенільна група, 4-(2-хлорфеніл)-1,3-бутадієнільна група, 6-(3-фторфеніл)-1,3,5-гексатриєнільна група, 2-п-пентил-3-(3-бромфеніл)-2-пропенільна група, 9-(3-хлорфеніл)-2-ноненільна група, 10-(4-фторфеніл)-2-деценільна група, 8-(4-бромфеніл)-1,3-октадієнільна група, 9-(4-хлорфеніл)-1,3,5-нонотриєнільна група, 10-(2-фторфеніл)-2,4,6-декатриєнільна група, 3-(2-метилфеніл)-2-пропенільна група, 3-(2,3-діметилфеніл)-2-пропенільна група, 3-(3,4-діметилфеніл)-2-пропенільна група, 3-(3,5-діметилфеніл)-2-пропенільна група, 3-(2,6-діметилфеніл)-2-пропенільна група, 3-(2,4-діметилфеніл)-2-пропенільна група, 3-(2,5-діметилфеніл)-2-пропенільна група, 3-(2,4,6-триметилфеніл)-2-пропенільна група, 3-(3,5-дітрифторметилфеніл)-2-пропенільна група, 3-(2,4,6-трифторметилфеніл)-2-пропенільна група, 3-(2-трифторметилфеніл)-2-пропенільна група, 3-(4-трифторметилфеніл)-2-пропенільна група, 3-(4-трифторметоксифеніл)-2-пропенільна група, 3-(3-трифторметоксифеніл)-2-пропенільна група, 3-(4-трифторметоксифеніл)-2-пропенільна група, 3-(3-

метоксифеніл)-2-пропенільна група, 3-(2,3-діметоксифеніл)-2-пропенільна група, 3-(3,4-діметоксифеніл)-2-пропенільна група, 3-(3,5-діметоксифеніл)-2-пропенільна група, 3-(2,6-діметоксифеніл)-2-пропенільна група, 3-(2,4-діметоксифеніл)-2-пропенільна група, 3-(2,5-діметоксифеніл)-2-пропенільна група, 3-(2,4,6-триметоксифеніл)-2-пропенільна група, 3-(2,6-дітрифторметоксифеніл)-2-пропенільна група, 3-(2,3,4-трифторметоксифеніл)-2-пропенільна група, 3-(2-трифторметил-3-трифторметоксифеніл)-2-пропенільна група, 4-(3-трифторметилфеніл)-2-бутенільна група, 4-(4-трифторметилфеніл)-3-бутенільна група, 5-(3-трифторметилфеніл)-4-пентенільна група, 5-(4-трифторметилфеніл)-3-пентенільна група, 6-(2-трифторметилфеніл)-5-гексенільна група, 6-(4-трифторметилфеніл)-4-гексенільна група, 6-(2-трифторметилфеніл)-3-гексенільна група, 4-(2-трифторметилфеніл)-1,3-бутадієнільна група, 6-(3-трифторметилфеніл)-1,3,5-гексатриєнільна група, 2-п-пентил-3-(3-трифторметилфеніл)-2-пропенільна група, 9-(3-трифторметилфеніл)-2-ноненільна група, 10-(4-трифторметилфеніл)-2-деценільна група, 8-(4-трифторметилфеніл)-1,3-октадієнільна група, 9-(4-трифторметилфеніл)-1,3,5-нонотриєнільна група та 10-(2-трифторметилфеніл)-2,4,6-декатриєнільна група. Усі ці сполуки належать до алкенільної групи, де 1-2 фенільні групи заміщені у C2-10 алкенільній групі з 2-10 атомами вуглецю та 1-3 подвійними зв'язками (принаймні одна група, обрана з групи, що складається з вибірково галогензаміщеної C1-6 алкільної групи та вибірково галогензаміщеної C1-6 алкоксигрупи, які можуть бути заміщені атомом галогену у фенільному кільці).

Біфеніл-C1-6 алкільна група (принаймні одна група, обрана з групи, що складається з вибірково галогензаміщеної C1-6 алкільної групи та вибірково галогензаміщеної C1-6 алкоксигрупи, які можуть бути заміщені атомом галогену у фенільному кільці) може включати, наприклад: біфеніл-C1-6 алкільну групу (1-3 групи, обрані з-поміж групи, що складається з вибірково галогензаміщеної C1-6 алкільної групи та вибірково галогензаміщеної C1-6 алкоксигрупи, які можуть бути заміщені атомом галогену у фенільному кільці), як от: 4-біфенілметильна група, 1-(4-біфеніл)етильна група, 2-(4-біфеніл)етильна група, 3-(4-біфеніл)пропильна група, 2-(4-біфеніл)пропильна група, 4-(4-біфеніл)бутильна група, 5-(4-біфеніл)пентильна група, 4-(4-біфеніл)пентильна група, 6-(4-біфеніл)гексильна група, 2'-хлор-4-біфенілметильна група, 2',3'-діхлор-4-біфенілметильна група, 3',4'-діхлор-4-біфенілметильна група, 3',5'-діхлор-4-біфенілметильна група, 2',6'-діхлор-4-біфенілметильна група, 2',4'-діхлор-4-біфенілметильна група, 2',5'-діхлор-4-біфенілметильна група, 2',4',6'-трихлор-4-біфенілметильна група, 2'-фтор-4-біфенілметильна група, 2',3'-діфтор-4-біфенілметильна група, 3',4'-діфтор-4-біфенілметильна група, 3',5'-діфтор-4-біфенілметильна група, 2',6'-діфтор-4-біфенілметильна група, 2',4'-діфтор-4-

(R)-2-(4-[4-[N-(4-хлорфеніл)-N-метил-амін]піперидин-1-іл]феноксиметил)-2-метил-6-

(RS)-2-метил-6-нітро-2-{4-[4-(4-трифторметоксибензилокси)піперидин-1-

(RS)-4-[(2-метил-6-нітро-2,3-дігідроімідазо-[2,1-b]-оксазол-2-іл)метил]-N-(E)-4-

трифторметилбензиліден]піперазин-1-амін (надалі "сполука (X-RS)")

(R)-2-метил-6-нітро-2-(4-{4-[(E)-3-(4-трифторметилфеніл)-2-пропенил]піперазин-1-іл}феноксиметил)-2,3-дігідроімідазо-[2,1-b]-оксазол (надалі "сполука (Y-R)")

(S)-2-метил-6-нітро-2-(4-{4-[(E)-3-(4-трифторметилфеніл)-2-пропенил]піперазин-1-іл}феноксиметил)-2,3-дігідроімідазо-[2,1-b]-оксазол (надалі "сполука (Y-S)")

(RS)-2-метил-6-нітро-2-(4-{4-[(E)-3-(4-трифторметилфеніл)-2-пропенил]піперазин-1-іл}феноксиметил)-2,3-дігідроімідазо-[2,1-b]-оксазол (надалі "сполука (Y-RS)")

У цьому винаході переважно використовується принаймні одна із наведених сполук оксазолу, їх оптично активних форм та фармакологічно прийнятних солей.

Оптично активними формами сполук оксазолу є R та S форми.

До фармакологічно прийнятних солей належать, наприклад, неорганічні солі, як сульфат, нітрат, гідрохлорид, фосфат та гідробромид, солі сульфокислот, як р-толуолсульфонат, метансульфонат і етансульфонат, та солі органічних кислот, як оксалат, малеат, фумарат, тарtrat, цитрат, сукцинат і бензоат.

Найбільш прийнятними сполуками оксазолу (I) є ті, що обрані з-поміж сполук (A-R), сполук (Q-R), їх оптично активних форм та фармакологічно прийнятних солей.

Зазначені сполуки оксазолу, їх оптично активні форми та фармакологічно прийнятні солі (I), спосіб їх одержання, дозування при застосуванні тощо, описані у заявках JP-A-2004-149527 та WO2005-042542, які включені до цього опису як посилальний матеріал.

Засоби (II), які за цим винаходом можуть сполучатися із сполуками оксазолу (I), можуть обиратися, наприклад, з наступного переліку. Один або кілька засобів (II) можуть застосовуватися у комбінації. Переважно застосовуються один або кілька протитуберкульозних засобів з групи (1).

(1) Первинні протитуберкульозні засоби

До первинних протитуберкульозних засобів належать, зокрема, ріфаміцин та супутні протибактеріальні засоби (ріфампіцин, ріфабутин, ріфапентин тощо), ізоніазид, етамбутол, стрептоміцин, піразинамід та інші. Ці первинні протитуберкульозні засоби можуть бути у формі солей, наприклад, метансульфонату натрію та гідрохлориду. Як приклади можна навести ізоніазид метансульфонат натрію, етамбутол гідрохлорид, стрептоміцин сульфат та інші.

(2) Вторинні протитуберкульозні засоби

Серед вторинних протитуберкульозних засобів можна назвати, наприклад, р-амінсаліцилову кислоту, алюміній-р-амінсаліцилову кислоту, етіонамід, протіонамід, енвіоміцин, канаміцин, капреоміцин, циклосерин, тіоацетазон, клофазимін, діафенілсульфон тощо. Ці вторинні протитуберкульозні засоби можуть бути у формі солей, наприклад, солей кальцію, сульфатів та ін., наприклад, кальцій-р-амінсаліцилат, кальцій-алюміній-р-

амінсаліцилат, енвіоміцин сульфат, канаміцин сульфат тощо.

(3) Хінолонові протибактеріальні засоби

До хінолонових протибактеріальних засобів належать, зокрема, гатіфлоксацин, моксифлоксацин, грепафлоксацин, надіфлоксацин, налідіксова кислота, піпемідинова кислота, піромідинова кислота, еноксацин, норфлоксацин, офлоксацин, тозуфлоксацин, ципрофлоксацин, ломефлоксацин, спарфлоксацин, флероксацин, левофлоксацин, пруліфлоксацин, пазуфлоксацин, лінезолід та інші. Ці хінолонові протибактеріальні засоби можуть мати форму солей - тозилатів, гідрохлоридів та мезилатів - або гідратів, наприклад, тозуфлоксацин тозилат, ципрофлоксацин гідрохлорид, ломефлоксацин гідрохлорид, пазуфлоксацин мезилат, гатіфлоксацин гідрат, тригідрат піпемідинової кислоти та інші.

(4) Макролідні протибактеріальні засоби

Макролідні протибактеріальні засоби - це, наприклад, кларітроміцин, азитроміцин, еритроміцин та інші. Вони можуть мати форму гідратів, як от азитроміцин гідрат та інші.

(5) Сульфапрепарати

Як сульфапрепарати можна навести сульфаметизол, сульфізоксазол, сульфамометоксин, сульфадіметоксин, сульфаметизол, салазосульфадіридин, сульфадіазин тощо. Вони можуть мати форму солей, наприклад, срібла, як от сульфадіазин срібла та інші.

(6) Засоби проти ВІЛ

До засобів проти ВІЛ належать, наприклад:

(а) інгібітор зворотної транскриптази на основі нуклеїнової кислоти [зідаудин, діданозин, залцитабін, ламівудин, ставудин, абакавір, адефовір, адефовір діпівоксил, фозівудин тідоксил тощо],

(б) інгібітор зворотної транскриптази на основі ненуклеїнової кислоти [невірапін, делавірдин, ефавіренс, ловірид, імунокал, олтіпраз],

(с) інгібітор протеази [саквінавір, рітонавір, індинавір, нельфінавір, ампренавір, палінавір, лозінавір, лопінавір тощо]. Ці препарати можуть мати форму солей.

Протитуберкульозні лікувальні засоби згідно з винаходом у сполученні із сполуками оксазолу (I) та зазначеними засобами (II) переважно утворюють наступні композиції (1)-(11):

(1) протитуберкульозний лікувальний засіб, який являє собою комбінацію сполук оксазолу (I) з принаймні одним препаратом, обраним з-поміж первинних протитуберкульозних засобів (переважно ріфаміцину та супутніх протибактеріальних засобів (переважно принаймні одного, обраного з-поміж ріфампіцину, ріфабутину та ріфапентину, найкраще ріфампіцину), принаймні одним препаратом, обраним з-поміж ізоніазиду, етамбутолу, стрептоміцину, піразинамідів та їх солей) та вторинних протитуберкульозних засобів (переважно принаймні одного, обраного з-поміж енвіоміцину, канаміцину, капреоміцину, циклосерину, тіоацетазону, клофазиміну та їх солей);

(2) протитуберкульозний лікувальний засіб, який являє собою комбінацію сполук оксазолу (I) з принаймні одним первинним протитуберкульозним засобом, обраним з-поміж ріфаміцину та супутніх

протибактеріальних засобів (переважно принаймні одного, обраного з-поміж ріфампіцину, ріфабутину та ріфапентину, найкраще ріфампіцину), ізоніазиду, ізоніазид метансульфонату натрію, етамбутол гідрохлориду, стрептоміцину та піразинаміду;

(3) протитуберкульозний лікувальний засіб, який являє собою комбінацію сполук оксазолу (I) з (i) ріфаміцином та супутніми протибактеріальними засобами (переважно принаймні одним, обраним з-поміж ріфампіцину, ріфабутину та ріфапентину, найкраще ріфампіцином) з (ii) принаймні одним первинним протитуберкульозним засобом, обраним з-поміж ізоніазиду, етамбутол гідрохлориду, стрептоміцину та піразинаміду;

(4) протитуберкульозний лікувальний засіб, який являє собою комбінацію сполук оксазолу (I) з (i) ріфаміцином та супутніми протибактеріальними засобами (переважно принаймні одним, обраним з-поміж ріфампіцину, ріфабутину та ріфапентину, найкраще ріфампіцином) з (ii) піразинамідом;

(5) протитуберкульозний лікувальний засіб, який являє собою комбінацію сполук оксазолу (I) з принаймні одним первинним протитуберкульозним засобом, обраним з-поміж (i) ріфаміцину та супутніх протибактеріальних засобів (переважно принаймні одним, обраним з-поміж ріфампіцину, ріфабутину та ріфапентину, найкраще ріфампіцином) з (ii) піразинамідом і (iii) ізоніазидом, ізоніазид метансульфонатом натрію, етамбутол гідрохлоридом та стрептоміцином;

(6) протитуберкульозний лікувальний засіб, який являє собою комбінацію сполук оксазолу (I) з принаймні одним хінолоновим протибактеріальним засобом, обраним з-поміж гатіфлоксацин гідрату, моксифлоксацину та грепафлоксацину;

(7) протитуберкульозний лікувальний засіб, який являє собою комбінацію сполук оксазолу (I), (A) принаймні одного хінолонового протибактеріального засобу, обраного з-поміж гатіфлоксацин гідрату та моксифлоксацину та (B) принаймні одного первинного протитуберкульозного засобу, обраного з-поміж ріфаміцину та супутніх протибактеріальних засобів (переважно принаймні одного, обраного з-поміж ріфампіцину, ріфабутину та ріфапентину, найкраще ріфампіцину), ізоніазиду, ізоніазид метансульфонату натрію, етамбутол гідрохлориду, стрептоміцину та піразинаміду.

(8) протитуберкульозний лікувальний засіб, який являє собою комбінацію сполук оксазолу (I), (A) принаймні одного хінолонового протибактеріального засобу, обраного з-поміж гатіфлоксацин гідрату та моксифлоксацину, (B-i) ріфаміцину та супутніх протибактеріальних засобів (переважно принаймні одного, обраного з-поміж ріфампіцину, ріфабутину та ріфапентину, найкраще ріфампіцину), та (B-ii) принаймні одного первинного протитуберкульозного засобу, обраного з-поміж ізоніазиду, ізоніазид метансульфонату натрію, етамбутол гідрохлориду, стрептоміцину та піразинаміду.

(9) протитуберкульозний лікувальний засіб, який являє собою комбінацію сполук оксазолу (I), (A) моксифлоксацину, (B-i) ріфампіцину та (B-ii) піразинаміду.

(10) протитуберкульозний лікувальний засіб, який являє собою комбінацію сполук оксазолу (I) з принаймні одним хінолоновим протибактеріальним засобом, обраним з-поміж гатіфлоксацин гідрату та моксифлоксацину;

(11) протитуберкульозний лікувальний засіб, який являє собою комбінацію сполук оксазолу (I) з принаймні одним макролідним протибактеріальним засобом, обраним з-поміж кларітроміцину та азітроміцин гідрату;

(12) протитуберкульозний лікувальний засіб, який являє собою комбінацію сполук оксазолу (I) з засобом проти ВІЛ, яким є (a) інгібітор зворотної транскриптази на основі нуклеїнової кислоти, (b) інгібітор зворотної транскриптази на основі ненуклеїнової кислоти або (c) інгібітор протеази.

Зазначені сполуки оксазолу (I) та зазначені засоби (II) можна вводити орально або парентерально з використанням лікарського засобу, який являє собою комбінацію сполук оксазолу (I) за винаходом та вищенаведених засобів (II), причому період введення сполук оксазолу (I) за винаходом та вищенаведених засобів (II) не обмежений, отже, сполуки оксазолу (I) за винаходом або їх фармацевтичні композиції та вищенаведені засоби (II) або їх фармацевтичні композиції можна вводити хворому супутньо або з певним розривом у часі. При одночасному введенні сполук оксазолу (I) та засобів (II) можна спершу вводити останні, а потім сполуки оксазолу (I), або ж спершу вводити сполуки оксазолу (I), а потім засоби (II). При різночасному введенні різниця у часі залежить від діючих речовин, складу композицій та шляхів введення. Наприклад, якщо давати раніше засоби (II), то вводити сполуки оксазолу (I) можна від 1 хвилини до 3 діб після того, переважно від 10 хвилин до 1 доби, найкраще від 15 хвилин до 1 години після прийому засобів (II).

Дозування вищенаведених засобів (II) може відповідати клінічно застосованій дозі й обирається відповідно до особи хворого, шляху введення, характеру хвороби, супутніх речовин тощо.

Процедура введення ліків за винаходом, застосованих у комбінації, не має особливих обмежень, за винятком того, що сполуки оксазолу (I) за винаходом приймаються у сполученні з вищенаведеними засобами (II). Наприклад, можна (1) приймати одночасно єдиний препарат у складі сполук оксазолу (I) та вищенаведених засобів (II), (2) приймати одночасно тим самим шляхом два окремі препарати, виготовлені із сполук оксазолу (I) та вищенаведених засобів (II), (3) приймати тим самим шляхом у різний час два окремі препарати, виготовлені із сполук оксазолу (I) та вищенаведених засобів (II) (наприклад, у такому порядку: сполуки оксазолу (I), потім один або кілька вищенаведених засобів (II), або ж навпаки), (4) одночасно приймати різними шляхами два окремі препарати, виготовлені із сполук оксазолу (I) та вищенаведених засобів (II), (5) приймати у різний час різними шляхами два окремі препарати, виготовлені із сполук оксазолу (I) та вищенаведених засобів (II) (наприклад, у такому порядку: сполуки оксазолу (I), потім один або кілька вищенаведених засобів (II), або ж навпаки).

Далі, при застосуванні лікарського засобу з однією сполукою оксазолу (I) або такого, що містить комбінацію сполук оксазолу (I) з іншими супутніми ліками для одночасного застосування, його можна вводити навперемінно з такими інтервалами, щоб послабити або усунути бічну дію супутніх ліків у цій комбінації. При навперемінному прийомі, хоча тривалість інтервалів за винаходом встановлює лікар за власним розсудом у залежності від ситуації, сполуки оксазолу (I) бажано призначати через однакові проміжки часу.

Отже, в одному з варіантів здійснення винаходу сполуки оксазолу (I) вводять з інтервалами 48 годин або більше (переважно біля 72 годин або більше, найкраще 7 діб або більше).

Далі, за одним з варіантів здійснення винаходу сполуки оксазолу (I) вводять не частіше ніж 5 разів, переважно не більше 3 разів, краще не частіше 2 разів, а найкраще за все не більше одного разу на тиждень. При режимі прийому 3 рази на тиждень засіб дозують 3 дні поспіль з наступною перервою на 4 дні. У режимі 2 рази на тиждень засіб дозують 2 дні поспіль з наступною перервою на 5 днів. Далі, можна приймати ліки 5 днів поспіль і потім робити перерву на 2 дні.

Будь-які сполуки оксазолу (I), що є компонентами лікарського засобу за винаходом, засоби (II) та/або лікарські засоби за винаходом, що являють собою комбінацію сполук оксазолу (I) із засобами (II), є низькотоксичні, отже, сполуки оксазолу (I) та/або ліки (II) можна змішувати з фармацевтично прийнятними носіями відомими способами та безпечно застосовувати у фармацевтичних композиціях, наприклад, таблетках (у тому числі з покриттям цукром або плівкою), порошках, гранулах, капсулах (у тому числі м'яких), розчинах, розчинах для ін'єкцій, супозиторіях, ліках уповільненої дії як орально, так і парентерально (топікально, ректально, внутрішньовенно тощо). Ін'єкції можна робити внутрішньовенно, внутрішньом'язово, підшкірно чи внутрішньоорганно, або прямо у вражене місце. Фармакологічно прийнятними носіями, що можуть бути використані у виробництві ліків, які вводяться сумісно згідно з винаходом, є формоутворювачі, дезінтегранти, в'язучі, мастила, покривні речовини, фарбники, суспендувальні засоби, підсолоджувачі або поверхнєво активні речовини, що можуть слугувати для виготовлення звичайних випускних форм фармацевтичних препаратів згідно з винаходом. Такими формами є, наприклад, порошки, таблетки, пілулі, капсули тощо.

До формоутворювачів належать, наприклад, лактоза, безводна лактоза, сахароза, D-манітол, D-сорбітол, ксилітол, еритрітол, декстрин, кристалічна целюлоза, мікрокристалічна целюлоза, кукурудзяний крохмаль, картопляний крохмаль, безводний гідрофосфат кальцію тощо.

Дезінтегранти - це карбоксиметилкрохмаль натрію, кармелоza, кальційкармелоza, натрійкармелоza, натрієвкроскармелоza, кросповідон, низькозаміщена гідроксипропилцелюлоза, частково желатинізований крохмаль та інші.

Із в'язучих можна навести гідроксипропилцелюлозу, гідроксипропилметилцелюлозу, по-

лівінілпірролідон, пептизований крохмаль, сироп, крохмальний сироп та інші.

Сприяють проковзуванню легкий безводний кремнезем, синтетичний алюмосилікат, гідрат двооксиду кремнію, стеарат кальцію, магнійалюмінійметасилікат, тальк та подібні.

Мастилами є, наприклад, стеарат магнію, стеарат кальцію, силікат магнію, оксид кальцію, тальк, гідрогенована олія, ефір жирної кислоти сахарози, фумаратстеарил натрію тощо.

Покривними речовинами можуть бути, наприклад, гідроксипропилметилцелюлоза, полівініловий спирт, полісорбат, макроголь, тальк та подібні.

Серед фарбників можна навести жовтий сесквіоксид заліза, коричневий оксид заліза, оксид титану, харчовий синій №1, харчовий червоний №2, харчовий червоний №3, харчовий жовтий №4 тощо.

Суспендувальні агенти - це, наприклад, полісорбат, поліетиленгліколь, смола акації, гліцерин, желатин та інші.

Підсолоджувачами можуть бути аспартам, сахарин, натрієвий сахарин, крохмальний сироп, фруктоза тощо.

До поверхнєво активних речовин належать, зокрема, лаурат натрію, полісорбат, поліоксиетилен, гідрогенована рицинова олія та подібні.

Капсули бувають тверді (желатинові, гідроксипропилметилцелюлозні, полівінілспиртові) або м'які желатинові, одержані відомими способами. Фармацевтичними матеріалами є звичайні органічні та неорганічні носії - формоутворювачі, мастила, в'язучі та дезінтегранти у твердих препаратах, диспергатори, солюбілізатори, суспендувальні речовини, речовини, що забезпечують ізотонічність, буферні речовини та анальгетики у рідких препаратах. Крім того, можна додавати консерванти, антиоксиданти, фарбники, підсолоджувачі, адсорбенти, змочувачі у потрібній кількості у разі необхідності.

У цьому винаході співвідношення між сполуками оксазолу (I) та вищенаведеними засобами (II) може становити біля 0.01-100 масових частин перших до 1 масової частини других, переважно біля 0.1-60 масових частин, найкраще біля 1-60 масових частин.

Далі, у разі, коли вищенаведені засоби (II) містять у комбінації (i) ріфампіцин та (ii) принаймні один протитуберкульозний засіб, обраний з-поміж ізоніазиду, етамбутол гідрохлориду, стрептоміцину та піразинаміду, співвідношення між (i) ріфампіцином та (ii) протитуберкульозним засобом може становити біля 0.1-10 масових частин першого па 1 масову частину другого, переважно біля 0.3-2.5 масових частин.

У разі, коли вищенаведені засоби (II) містять у комбінації (i) ріфампіцин, (ii) піразинамід та (iii) принаймні один протитуберкульозний засіб, обраний з-поміж ізоніазиду, етамбутолу та стрептоміцину, співвідношення між (i) ріфампіцином та (ii) піразинамідом може становити біля 1-10 масових частин останнього на 1 масову частину першого, переважно біля 1.5-4 масових частин, а співвідношення між (i) ріфампіцином та (iii) протитуберкульозними ліками може становити

біля 0.1-10 масових частин останнього на 1 масову частину першого, переважно біля 0.1-5 масових частин, найкраще біля 0.3-3 масових частин.

Співвідношення між сполуками оксазолу (I) та засобами (II) у протитуберкульозному лікарському засобі за винаходом може обиратися у залежності від конкретного хворого, шляху введення, тяжкості захворювання тощо. Наприклад, хоча загалом співвідношення між сполуками оксазолу (I) та засобами (II) у протитуберкульозному лікарському засобі за винаходом різняться у залежності від форми препарату, зазвичай воно знаходиться в інтервалі біля 0.01-99.99мас.%, переважно біля 0.1-99.9мас.%, найкраще біля 1-30% від повної маси препарату. На останньому етапі додають вищенаведені фармацевтично прийнятні носії.

Якщо сполуки оксазолу (I) та засоби (II) застосовують як окремі препарати, дотримуються подібного співвідношення.

Коли дози протитуберкульозного лікарського засобу за винаходом розрізняються у залежності від типу сполук оксазолу (I), віку, маси тіла, симптомів, дозувальної форми, способу та тривалості прийому тощо, зазвичай, наприклад, біля 0.01 - біля 1000мг/кг, переважно біля 0.01 - біля 100мг/кг, більш переважно біля 0.1 - біля 100мг/кг, зокрема, біля 0.1 - біля 50мг/кг, найкраще біля 1.5 - біля 30мг/кг на добу у розрахунку на дорослого масою біля 60кг сполуки оксазолу (I) та засоби (II) вводять внутрішньовенно один або кілька разів на добу. Звичайно, дози розрізняються у залежності від зазначених умов, і кількість менше наведених може виявитися достатньою або більша кількість - необхідною. Засоби (II) можна дозувати у будь-якій кількості, що не викликає бічних явищ. Хоча добові дози засобів (II) розрізняються залежно від тяжкості симптомів, віку хворого, статі, маси тіла, чутливості, тривалості прийому, інтервалів прийому, властивостей фармацевтичних препаратів, виду тари, типу діючих речовин тощо, зазвичай вони застосовуються, наприклад при оральному прийомі, у межах, хоча й не суворо обов'язкових, біля 0.001-2000мг на кг маси ссавця, переважно біля 0.01-500мг, найкраще біля 0.1-100мг, 1-4 рази на добу.

Отже, предметом винаходу також є комплект для лікування туберкульозу, який являє собою лікарський засіб, що містить вищенаведені сполуки оксазолу (I) в якості діючих речовин та один або кілька засобів (II), обраних з-поміж протитуберкульозних засобів, хінолонових протибактеріальних засобів, макролідних протибактеріальних засобів та засобів проти ВІЛ, призначених для прийому з інтервалами 48 годин або більше.

Дозувальні форми засобу, який містить сполуки оксазолу (I) в якості діючих речовин та засоби (II), використовувати у них носії, співвідношення між окремими компонентами, інтервали прийому встановлюються таким чином, як описано вище.

Переважно засобами (II) є, наприклад, первинні протитуберкульозні засоби, вторинні протитуберкульозні засоби та хінолонові протибактеріальні засоби. Первинні протибактеріальні засоби переважно обирають з-поміж ізоніазиду, натрійметансульфонату ізоніазиду, піразинаміду, рифампі-

цину, стрептоміцину, стрептоміцин сульфату, етамбутолу та етамбутол гідрохлориду, найкраще з-поміж рифампіцину, піразинаміду, ізоніазиду, етамбутолу та стрептоміцину. До вторинних протитуберкульозних засобів переважно належать енвіоміцин, енвіоміцин сульфат, канаміцин, канаміцин сульфат, капреоміцин, циклосерин, тіоацетазон та клофазімін. Переважними хінолоновими протибактеріальними засобами є гатіфлоксацин гідрат та моксифлоксацин.

У цьому винаході комбінація сполук оксазолу (I) із супутньо застосованими протитуберкульозними засобами (II), які мають інший механізм дії, дозволяє досягти такого ефекту у порівнянні з нарізними застосуванням сполук оксазолу (I) або супутніх протитуберкульозних засобів окремо:

(1) Можливе оральне введення та зменшення дози.

(2) Може бути встановлений коротший період застосування, тобто стає можливим скоротити тривалість хіміотерапії.

(3) Зменшуються бічні явища.

(4) Досягається стійка терапевтична дія.

(5) Досягається синергійний ефект.

(6) Можна підбирати супутні протитуберкульозні ліки у комбінації з сполуками оксазолу (I) у залежності від симптоматики хворого (м'який, тяжкий стан або інше).

(7) Засіб є ефективним проти *Mycobacterium tuberculosis*, стійкої до багатьох ліків *Mycobacterium tuberculosis* та атипових кислотоустійких бактерій.

(8) Виліковується латентна інфекція *Mycobacterium tuberculosis*.

Забезпечуються такі видатні результати. Далі, при застосуванні лікарського засобу, який містить сполуки оксазолу (I) у чистому вигляді або комбінацію сполук оксазолу (I) із супутніми ліками стає можливим, наприклад, вводити зазначені супутні ліки напередмірно, встановлюючи інтервал принаймні у 48 годин з метою послаблення або усунення бічних ефектів відомих протитуберкульозних ліків, якщо вони застосовуються у комбінації.

Наступні приклади ілюструють цей винахід з більшою докладністю.

Приклад 1

Випробування *in vitro* комбінованої дії сполуки оксазолу (I) та іншого засобу

Досліджують синергічну дію сполуки оксазолу (I) та відомого протитуберкульозного засобу - рифампіцину (RFP) або етамбутолу (EB) - на клінічний ізолят туберкульозної бацили. Готують агарові пластинки 7H11 з вмістом сполуки (A-R) при кінцевій концентрації 0.1-0.0002мкг/мл (серія з 2-кратним розбавленням), такі самі агарові пластинки з вмістом рифампіцину при кінцевій концентрації 1.56-0.0015мкг/мл, та агарові пластинки з вмістом обох засобів для кожного набору концентрацій. Готують суспензію туберкульозних бацил при біля 10^6 КУО/мл (для клінічних ізолятів бацил туберкульозу, TBT-9 та TBT-14). Проби біля 10мкл кожної висівають на відповідні пластини багатоточковим інкулятором. Пластини інкубують при 37°C протягом 2 тижнів, щоб визначити мінімальні інгібувальні концентрації (MIK) для росту клітин. Аналогічне

випробування проводять з етамбутолом при концентраціях 12.5-0.024мкг/мл та визначають МІК для кожного ряду концентрацій. На підставі цих результатів розраховують показник FIC ((МІК для комбінації сполуки (A-R) плюс RFP або EB)/(МІК однієї сполуки (A-R))+(МІК для комбінації RFP або EB плюс сполука (A-R))/(МІК одного RFP або EB))

для ряду концентрацій з найменшою МІК. Результати наведені у таблиці 1.

При спільному застосуванні сполуки (A-R) з рифампіцином або етамбутолом показник FIC в обох випадках становить 0.375, тобто комбінація обох засобів демонструє чітку синергічну дію.

Таблиця 1

Мінімальна інгібувальна концентрація (МІК) протитуберкульозної бацили

Сполука (A-R) з RFP	Показник FIC	Сполука (A-R)	RFP
	0.375	0.006 (0.024)	0.05 (0.39)
Сполука (A-R) з EF	Показник FIC	Сполука (A-R)	EB
	0.375	0.003 (0.012)	0.2 (1.56)

Одиниця:мкг/мл

Числові величини у таблиці: МІК у комбінації (МІК нарізно)

Показник FIC: Синергічний ефект: <0.5

Приклад 2-1

Випробування in vivo комбінованої дії сполуки оксазолу (I) та іншого засобу

Терапевтичний ефект від застосування множинних засобів Туберкульозну бацилу штаму Kurogo (455 КУО) інокують через трахею мишам лінії ICR і дають розвиватися 4 тижні, щоб створити експериментальну модель мишачого хронічного туберкульозу. До цієї моделі вводять комбінацію 2.5мг/кг сполуки (A-R) (на Фіг.1-1 позначена "O") з 5мг/кг рифампіцину (на Фіг.1-1 "R") та 100мг/кг піразинаміду (на Фіг.1-1 позначений "Z"). Ліки вводять один раз на добу протягом 56 днів та порівнюють результати з даними відомої схеми лікування туберкульозу шляхом введення рифампіцину, ізоніазиду (на Фіг.1-1 позначений "H"), етамбутолу (на Фіг.1-1 позначений "E") та піразинаміду - 5мг/кг, 10мг/кг, 100мг/кг та 100мг/кг відповідно - один раз на добу протягом 56 днів мишам вищенаведеної моделі. Щоб підтвердити зменшення кількості життєздатних клітин легеневої туберкульозної бацили з часом, мишей піддають евтаназії шляхом венесекції нижньої порожнистої вени під анестезією наступного дня після курсів прийому 28 днів (4 тижні) та 56 днів (8 тижнів) і асептично видалюють легені. Видалені легені гомогенно подрібнюють скляним гомогенізатором у 2мл стерилізованої води та поступово розбавляють. Потім роблять мазок по 0,1мл кожної розбавленої проби у середовище агарової пластини 7H11 та інкубують до появи достатньої кількості колоній, щоб визначити кількість життєздатних клітин у легенях після лікування.

Як видно на Фіг.1-1, потрібна терапія із застосуванням сполуки (A-R) (на Фіг.1-1 позначена "ORZ") чинить сильнішу дію, незважаючи на меншу кількість ліків, ніж у відомій чотирьохзасобовій схемі лікування (на Фіг.1-1 позначена "RHEZ"). Далі, оскільки кількість життєздатних клітин зменшується на ранній стадії, можна очікувати на скорочення тривалості лікування у порівнянні з відомими протитуберкульозними засобами.

Приклад 2-2

Випробування in vivo комбінованої дії сполуки оксазолу (I) та іншого засобу

Терапевтичний ефект від застосування множинних засобів (2)

Туберкульозну бацилу штаму H37Rv (2750 КУО) інокують через трахею мишам лінії ICR і дають розвиватися 4 тижні, щоб створити експериментальну модель мишачого хронічного туберкульозу. До цієї моделі вводять три комбінації ліків "ORZ", "OREZ" та "ORZM", обрані з-поміж 2.5мг/кг сполуки (A-R) (на Фіг.1-2 позначена "O"), 10мг/кг рифампіцину (на Фіг.1-2 позначений "R"), 150мг/кг піразинаміду (на Фіг.1-2 позначений "Z"), 100мг/кг етамбутолу (на Фіг.1-2 позначений "E") та 100мг/кг моксифлоксацину (на Фіг.1-2 позначений "M"). Ліки вводять один раз на добу протягом 56 днів та порівнюють результати з даними відомої схеми лікування туберкульозу шляхом введення рифампіцину, ізоніазиду (на Фіг.1-1 позначений "H"), етамбутолу та піразинаміду - 10мг/кг, 25мг/кг, 100мг/кг та 150мг/кг відповідно - один раз на добу протягом 56 днів мишам вищенаведеної моделі. Щоб підтвердити зменшення кількості життєздатних клітин легеневої туберкульозної бацили з часом, мишей піддають евтаназії шляхом венесекції нижньої порожнистої вени під анестезією наступного дня після курсів прийому 28 днів (4 тижні) та 56 днів (8 тижнів) і асептично видалюють легені. Видалені легені гомогенно подрібнюють скляним гомогенізатором у 2мл стерилізованої води та поступово розбавляють. Потім роблять мазок по 0,1мл кожної розбавленої проби у середовище агарової пластини 7H11 та інкубують до появи достатньої кількості колоній, щоб визначити кількість життєздатних клітин у легенях після лікування.

Як видно на Фіг.1-2, усі комбіновані групи з вмістом сполуки (A-R) (на Фіг.1-2 позначені "ORZ", "OREZ" та "ORZM") чинить сильнішу дію, незважаючи на меншу кількість ліків, ніж у відомій чотирьохзасобовій схемі лікування (на Фіг.1-1 позначена "RHEZ"). Далі, оскільки кількість життєздатних клітин зменшується на ранній стадії, можна очіку-

вати на скорочення тривалості лікування у порівнянні з відомими протитуберкульозними засобами.

Приклад 3

Оцінка впливу сполуки оксазолу (I) на внутрішньоклітинну паразитичну туберкульозну бацилу

Оцінку впливу сполуки оксазолу (I) на внутрішньоклітинну паразитичну туберкульозну бацилу виконують наступним чином.

3-1. Зараження туберкульозною бацилою TNP-1

Суспензію клітин TNP-1 з установленою щільністю 10^6 клітин/0.9мл середовища RPMI1640 - 10% FBS (надалі середовище RPMI1640) додають до кожної дучки 24-лучкового планшету з культурою клітин. До дучок з доданими клітинами вводять розчин форбол-12-міристату-13-ацетату (PMA) (0.1мл) до кінцевої концентрації 100нг/мл. Планшет інкубують при 37°C 48 годин в атмосфері 5% CO₂, щоб диференціювати клітини TNP-1 у макрофагоподібні клітини. Диференційовані клітини TNP-1 промивають один раз середовищем RPMI1640, щоб видалити розчин PMA. Після заміни середовища у кожній дучці на свіже RPMI1640 0.9мл, до кожної дучки додають приготовану мікробну суспензію (*M. tuberculosis* H37Rv) 0.1мл. Планшет інкубують при 37°C 4 години в атмосфері 5% CO₂, щоб бактерії інфікували клітини. Кожну дучку двічі промивають RPMI164 0, щоб видалити неінфіковані бактерії, які залишаються у середовищі RPMI1640. Далі додають середовище RPMI1640 з вмістом стрептоміцину (надалі SM) 20мкг/мл та інкубують 20 годин, щоб видалити решту позаклітинних бактерій. Після інкубування кожну дучку планшету двічі промивають середовищем RPMI164 0, щоб видалити SM. Після видалення промивного середовища з кожної дучки туди подають свіже середовище RPMI1640 0.99мл, і з цього моменту відраховують 0 годин. З метою підрахунку кількості життєздатних внутрішньоклітинних бактерій перед доданням дослідної речовини цільову дучку в планшеті тричі промивають буферним фосфатом фізрозчином (PBS). Після видалення решток промивного розчину PBS до кожної дучки подають 0.1% розчин SDS (додецилсульфату натрію) 0.5мл і дають відстоятися 10 хвилин або довше при кімнатній температурі, щоб клітини розпалися. Після нейтралізації SDS доданням при перемішуванні середовища RPMI1640 0.5мл до кожної дучки лізат клітин відбирають до пробірок. Готують серію десятикратних розбавлень відібраних лізатів клітин дистильованою водою, і кожний розбавлений розчин 0.1мл висівають на агарову пластинку 7H11, одержуючи 3 пластинки з лізатом клітин, де бактерії мають різний ступінь розбавлення. Засіяні пластини герметизують вініловою плівкою, щоб не засохли, та інкубують при 37°C 2-3 тижні. Підраховують кількість виявлених колоній, щоб дізнатися про кількість життєздатних внутрішньоклітинних бактерій у прийнятій час 0 годин.

3-2. Додання дослідної речовини

Розбавлений розчин дослідної речовини 0.01мл додають до кожної дучки 24-лучкового планшету з вмістом інфікованих клітин. Планшет з доданою дослідною речовиною інкубують при

37°C в атмосфері 5% CO₂, і після обробки дослідною речовиною протягом 2-4 годин кожну дучку тричі промивають середовищем RPMI164 0 для видалення дослідної речовини. Після видалення дослідної речовини до кожної дучки додають свіже середовище RPMI164 0 1мл та продовжують інкубацію.

3-3. Виділення, розбавлення та засів агарової пластини 7H11 внутрішньоклітинних бактерій

Внутрішньоклітинні бактерії виділяють з планшетів, інкубованих протягом 3 діб (72 годин) після додання дослідної речовини, наступним чином. Кожну дучку в планшеті тричі промивають PBS. Після видалення промивного розчину PBS для кожної дучки додають 0.1% розчин SDS 0.5мл і дають відстоятися 10 хвилин або довше при кімнатній температурі, щоб клітини розпалися. Після нейтралізації SDS доданням середовища RPMI164 0 0.5мл до кожної дучки лізат клітин, усього 1мл, відбирають до пробірок. Готують серію десятикратних розбавлень відібраних лізатів клітин дистильованою водою, і кожний розбавлений розчин 0.1мл висівають на агарову пластинку 7H11, одержуючи 3 пластинки з лізатом клітин, де бактерії мають різний ступінь розбавлення. Засіяні пластини герметизують вініловою плівкою, щоб не засохли, та інкубують при 37°C 2-3 тижні, щоб підрахувати кількість виявлених колоній.

Результати дослідів показують логарифмічне скорочення кількості бактерій у порівнянні з часом 0 годин перед доданням дослідної речовини (Фіг.2). Підтверджено більш ефективне видалення внутрішньоклітинних паразитичних туберкульозних бацил у групі з доданням сполуки (A-R) у порівнянні з групою, що містить інші протитуберкульозні ліки. Хоча серед відомих засобів найбільшу ефективність показує RFP, сполука (A-R) за дією виявляється еквівалентною найвищій концентрації 3мкг/мл RFP навіть при найменшій дослідній дозі сполуки (A-R) 0.1мкг/мл. Крім того, підтверджена ефективна дія навіть за короткий проміжок часу - 2 годин, отже, доведено, що сполука (A-R) чинить потужну постантибіотичну дію (PAE) проти туберкульозних бацил. Отже, сполука (A-R) може виявитися ефективним лікарським засобом навіть при напередбаченому застосуванні у клінічній практиці.

Приклад 4

Оцінка взаємодії між сполукою оксазолу (I) та іншими ліками

Оскільки у багатьох випадках при метаболізмі взаємодія між ліками пов'язана з цитохромним ферментом P450 (CYP), з'ясування того, який саме молекулярний різновид CYP бере участь у метаболізмі протитуберкульозних сполук оксазолу (I), є суттєвим для безпечного застосування даних ліків. Крім того, оскільки існує вірогідність взаємодії з ліками відомого багатокомпонентного набору, треба дослідити інгібувальну активність сполуки оксазолу (I) проти кожного CYP ферменту. У печінковому мікротомному ферменті виявлені різні CYP ферменти, отже, метаболізм ліків з участю печінкового мікросомного ферменту та їх інгібувальну дію на кожний з CYP ферментів можна досліджувати *in vitro*. Таким чином, вивчають метаболізм *in vitro* сполуки оксазолу (I) з участю печінкового мік-

CYP	Ферментативна реакція	Сполука (A-R) або інгібітор	Активність (%) відносно контролю					
			Концентрація (мкМ)					
			1	3	10	30	100	1000
CYP1A1/2	деетилувальна активність етоксирезорфуруну	Сполука (A-R)	99.8	101.4	98.4	102.5	98.6	
		фурафілін					32.3	
		7,8-бензрфлаван					3.8	
CYP2A6	гідроксилювальна активність кумарину	Сполука (A-R) діетилдітіокарбамін	103.3	102.4	103.1	97.8	100.8	38.2
CYP2B6	дебензилювальна активність 7-бензилоксирезорфуруну	Сполука (A-R) орфенадрин	110.6	108.9	118.3	112.8	122.3	118.8
CYP2C8/9	гідроксилювальна активність толбутаміду	Сполука (A-R)	106.8	111.4	107.2	107.8	108.5	
		сульфафеназол					25.5	
		кверцетин					30.6	
CYP2C19	гідроксилювальна активність S-мефенітоїну	Сполука (A-R) транілципромін	115.6	109.0	113.3	106.5	107.6	16.6
CYP2D6	гідроксилювальна активність буфуралолу	Сполука (A-R) хінідин	102.2	102.4	99.1	103.3	97.8	0.0
CYP2E1	гідроксилювальна активність хлорзоксазону	Сполука (A-R) діетилдітіокарбамін	107.8	110.3	110.8	112.4	112.5	55.0

Продовження таблиці 2

CYP3A4	6 β -гідроксильовальна активність тестостерону	Сполука (A-R) кетоконазол	110.8	110.7	117.7	117.7	115.6 0.5
CYP3A4	окислювальна активність ніфедипину	Сполука (A-R) кетоконазол	100.4	102.8	101.3	99.9	100.3 3.4

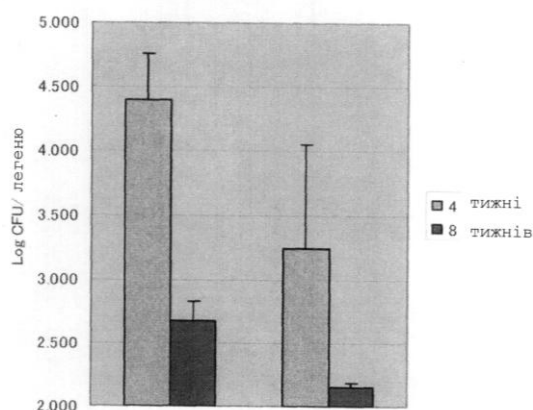
Субстрати та їх концентрації: 7-етоксирезофури (0.5 мкМ), кумарин (2 мкМ), 7-бензилоксирезофури (1.5 мкМ), толбутамід (400 мкМ), S-мефентоїн (100 мкМ), буфуралол (20 мкМ), хлораксазон (100 мкМ), тестостерон (100 мкМ) та ніфедипин (50 мкМ). Специфічність контрольних зразків для CYP1A1/2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8/9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 та CYP3A4 (6 β -гідроксильовальна активність тестостерону) та CYP3A4 (окислювальна активність ніфедипину) становить 9.094, 142.3, 1.595, 32.75, 7.331, 14.43, 81.49, 840.9 та 1127 пмоль/хв/мг. Аналіз реакцій ферментів та метаболітів виконують при n=2. Усі дані виражені середніми величинами.

З урахуванням вищенаведених даних, при спільному застосуванні сполуки оксазолу (I) з іншими ліками, які метаболізуються переважно CYP, при клінічно значущій концентрації оксазолу існує невелика вірогідність інгібування метаболічної активності комбінованих ліків (II) під дією сполуки оксазолу (I) та підвищення рівню в крові комбінованих ліків (II), що спричинює взаємодію ліків. Приклад 5

Дослідження *in vivo* наперемінного введення Мишей для експериментальної моделі туберкульозу готують та лікують однією дозою на добу

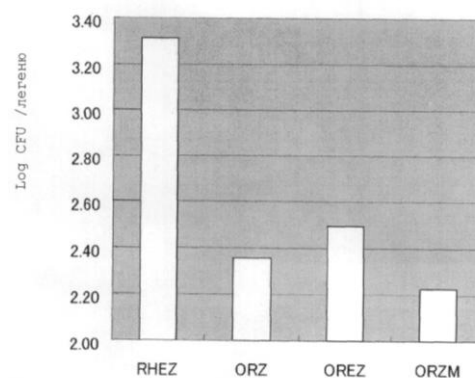
сполуки (A-R) у чистому вигляді або у комбінації з відомими протитуберкульозними засобами. Підтримуючи еквівалентний вищеописаному рівень терапевтичної ефективності, сполуку (A-R) вводять у чистому вигляді або у комбінації з відомими протитуберкульозними засобами, наприклад, тричі на тиждень, два або один раз на тиждень, щоб отримати таку само терапевтичну дію, як описано вище. Підтверджено приблизно однакову ефективність, а сполука (A-R) виявилася придатною для наперемінного введення *in vivo*.

Фіг.1-1



Фіг.1-2

Кількість життєздатних клітин у легенях після 8 тижнів лікування



Фіг.2

Log скорочення

