



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **126821** (13) **C2**
(51) МПК (2023.01)
C07D 213/61 (2006.01)
C07D 213/57 (2006.01)
A61P 35/00
A61K 31/44 (2006.01)

НАЦІОНАЛЬНИЙ ОРГАН
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ
ДЕРЖАВНА ОРГАНІЗАЦІЯ
"УКРАЇНСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ
ОФІС ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ ТА ІННОВАЦІЙ"

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

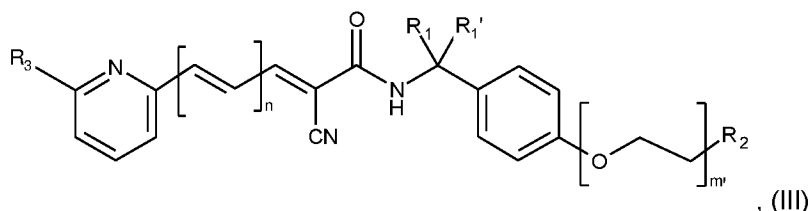
<p>(21) Номер заявки: a 2020 03449</p> <p>(22) Дата подання заявки: 09.11.2018</p> <p>(24) Дата, з якої є чинними права інтелектуальної власності: 09.02.2023</p> <p>(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 62/584,591</p> <p>(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 10.11.2017</p> <p>(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: US</p> <p>(41) Публікація відомостей про заявку: 10.08.2020, Бюл.№ 15</p> <p>(46) Публікація відомостей про державну реєстрацію: 08.02.2023, Бюл.№ 6</p> <p>(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ: PCT/US2018/059975, 09.11.2018</p>	<p>(72) Винахідник(и): Пребе Вальдемар (US), Скора Станіслав (US), Фокт Ізабела (US), Зілінські Рафал (US), Джаякумар Арумуган (US), Венугопал Раджендіране (US)</p> <p>(73) Володілець (володільці): БОРД ОФ РІДЖЕНТС, ДЗЕ ЮНІВЕРСИТІ ОФ ТЕХАС СІСТЕМЗ, 210 West 7th St., Austin, TX 78701, United States of America (US)</p> <p>(74) Представник: Бочаров Максим Анатолійович, реєстр. №367</p> <p>(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою: WO 2015/187427 A1, 10.12.2015 WO 2015/054555 A1, 16.04.2015 WO 2012/040527 A2, 29.03.2012 WO 2005/058829 A1, 30.06.2005 WO 2010/005807 A2, 14.01.2010</p>
---	---

UA 126821 C2

(54) ПОХІДНІ КАВОВОЇ КИСЛОТИ І ЇХ ЗАСТОСУВАННЯ

(57) Реферат:

У одному аспекті, в даному описі представлені похідні кавової кислоти формули:



де змінні такі, як визначені тут. У іншому аспекті в даному описі представлені фармацевтичні композиції і способи застосування сполук, описаних тут, включаючи лікування раку.

У даній заявці заявлений пріоритет до попередньої заявки США № 62/584,591, поданої 10 листопада 2017, повний опис якої включений сюди як посилання.

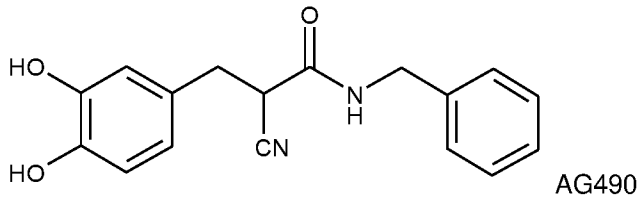
Рівень техніки

1. Галузь техніки

5 Даний винахід стосується в основному лікування проліферативних захворювань клітин, таких як рак. Більш конкретно, він стосується похідних кавової кислоти, що застосовуються для лікування проліферативних захворювань клітин, таких як рак, фармацевтичних композицій, що містять ці сполуки, і способів лікування із застосуванням цих сполук або композицій.

2. Попередній рівень техніки

10 Сполука AG490 є інгібітором кінази, який інгібує сигнальний шлях Янус-кіназа 2/переносник сигналу і активатор транскрипції-3 (Jak2/STAT3). AG490 належить до групи сполук, визначених початковим натуральним продуктом кавовою кислотою і її натуральним похідним бензиловим ефіром кавової кислоти.



Цільове інгібування шляху Jak2/STAT3 аналогами кавової кислоти, такими як AG490, інгібує ріст пухлинної клітини і підвищує чутливість до апоптозних стимулів; таким чином, інгібітори цього шляху можуть застосовуватися як потенційні терапевтичні засоби для протиракової терапії (Catlett-Falcone et al., 1999; Alas and Bonavida, 2003; Burdelya et al., 2002). AG490 страждає від потенційної нестабільності в біологічних матрицях (кров, тканина і т.д.) і відносно низької ефективності (Kondo, et al., 2007; Burdelya et al., 2002; Meydan et al., 1996; Constantin et al., 1998). Заснована на рецепторах або пряма активація шляху Jak2/STAT3 такими стимуляторами, як EGF, scr і IL-6 (множинні інтерлейкіни і цитокіни), сприяючи виживанню проліферації і ангиогенезу людських пухлин (Bharti et al., 2003, Verma et al., 2003, Kerr et al., 2003), потребує інгібіторів більш ефективних і більш стабільних, ніж AG490, щоб бути потенційними протираковими лікарськими засобами.

Сигнальні шляхи Jak2/STAT3 беруть участь в розвитку безлічі злоякісних утворень. STAT3 постійно активований при карциномі підшлункової залози, мультиформній гліобластомі і плоскоклітинній карциномі голови і шиї, серед інших, і було показано, що його активація впливає на експресію VEGF, ангиогенез, ріст пухлини і метастази in vivo. Як такий, STAT3 залишається чудовою цілью для розвитку лікарських засобів (Yuand Jove, 2004).

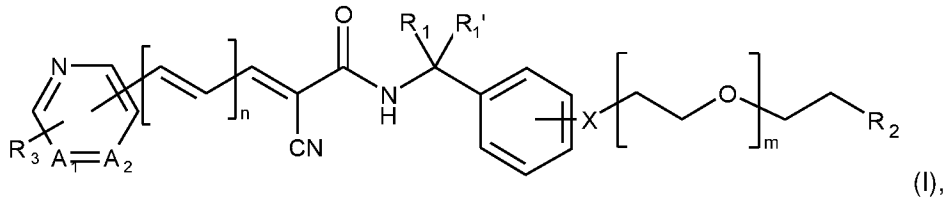
AG490, аналог кавової кислоти, іноді називають описово як тирфостин. У патентах США №№ 6,426,366, 7,745,468, 8,143,412 і 8,779,151 і публікації патенту США № 2003/0013748 описані похідні AG490.

Однак AG490 має обмежену активність в дослідженнях на тваринах і повинен застосовуватися у високих концентраціях (~50-100 мкМ) для досягнення інгібування сигнального шляху Jak2/STAT3 і протипухлинної дії. Така низька ефективність AG490 недостатня для того, щоб слугувати основою для клінічного дослідження цієї сполуки для лікування раку (Burdelya et al., 2002; Meydan et al., 1996; Constantin et al., 1998). І навіть з урахуванням інших похідних AG490, таких як WP1066, які були розроблені в цей час, продовжує існувати потреба в нових терапевтичних засобах, які мають сильну антипроліферативну дію, в низьких терапевтичних концентраціях, і зі сприятливою фармакокінетикою і токсикологічними властивостями.

Суть винаходу

45 У деяких аспектах, в даному описі представлені похідні кавової кислоти, які можуть застосовуватися для лікування або профілактики захворювань або розладів. У деяких варіантах, сполуки додатково визначені формулою:

У деяких аспектах, в даному винаході представлені сполуки формули:



де:

A₁ і A₂ кожний незалежно є -CH= або -N=, за умови, що A₁ і A₂ обидва не є -N=;

m дорівнює 0-6;

n дорівнює 0, 1 або 2;

X є O, S або NR₄;

де R₄ є воднем, алкілом_(C1-6) або заміщеним алкілом_(C1-6);

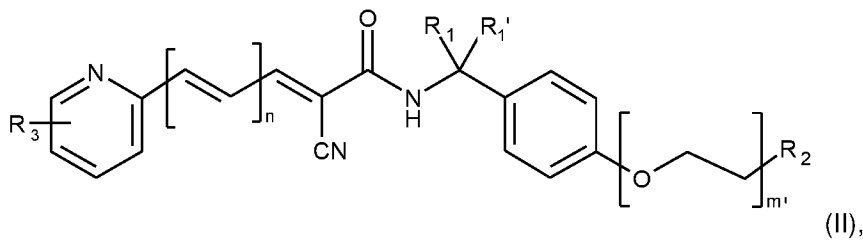
R₁ і R₁' кожний незалежно є алкілом_(C1-8), циклоалкілом_(C3-8), -алкандііл_(C1-C8)-циклоалкілом_(C3-8), алкенілом_(C2-8), алкінілом_(C2-8), арилом_(C6-12), аралкілом_(C7-12) або заміщеним варіантом будь-якої з цих груп, або

R₁ і R₁' , взяті разом, є алкандіілом_(C2-8) або заміщеним алкандіілом_(C2-8);

R₂ є гетероциклоалкілом_(C2-12), діалкіламіно_(C2-8), гетероарилом_(C1-8), алкіламіно_(C1-8), ариламіно_(C6-8), алкокси_(C1-8), арилокси_(C6-12) або заміщеними варіантами будь-якої з цих груп; і

R₃ є галогеном, воднем, гідрокси, аміно, ціано або меркапто; або їх фармацевтично прийнятна сіль.

У деяких варіантах, сполука додатково визначена як:



де:

m' є 1-4;

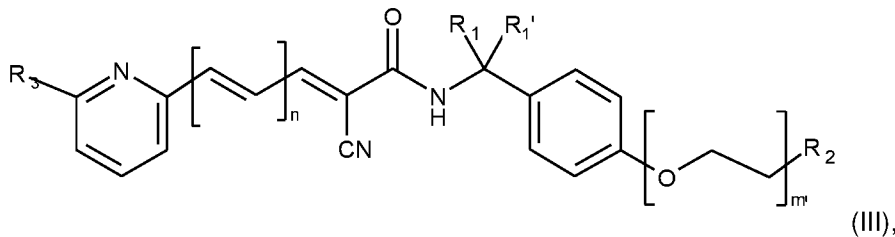
n дорівнює 0 або 1;

R₁ і R₁' кожний незалежно є алкілом_(C1-8), циклоалкілом_(C3-8), -алкандііл_(C1-C8)-циклоалкілом_(C3-8), алкенілом_(C2-8), алкінілом_(C2-8), арилом_(C6-12), аралкілом_(C7-12) або заміщеним варіантом будь-якої з цих груп;

R₂ є гетероциклоалкілом_(C2-12), діалкіламіно_(C2-8), гетероарилом_(C1-8), алкіламіно_(C1-8), ариламіно_(C6-8), алкокси_(C1-8), арилокси_(C6-12) або заміщеними варіантами будь-якої з цих груп; і

R₃ є галогеном, воднем, гідрокси, аміно, ціано або меркапто; або їх фармацевтично прийнятна сіль.

У деяких варіантах, сполуки додатково визначене як:



де:

m' є 1-4;

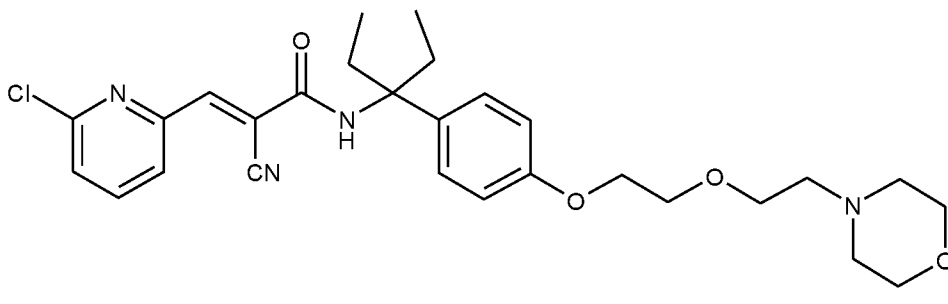
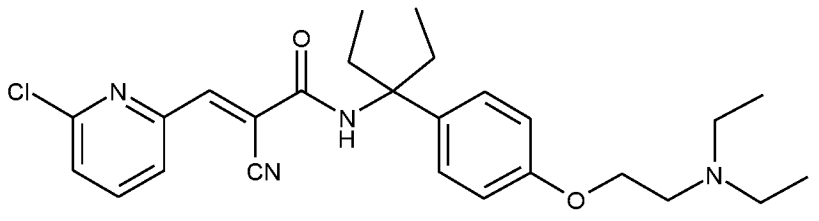
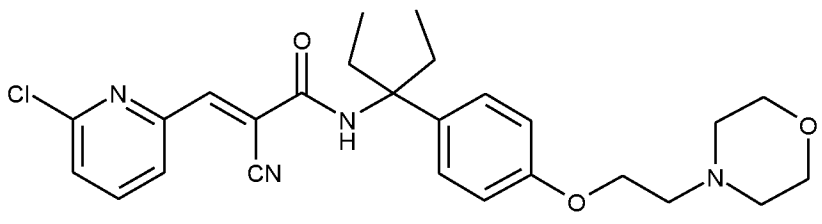
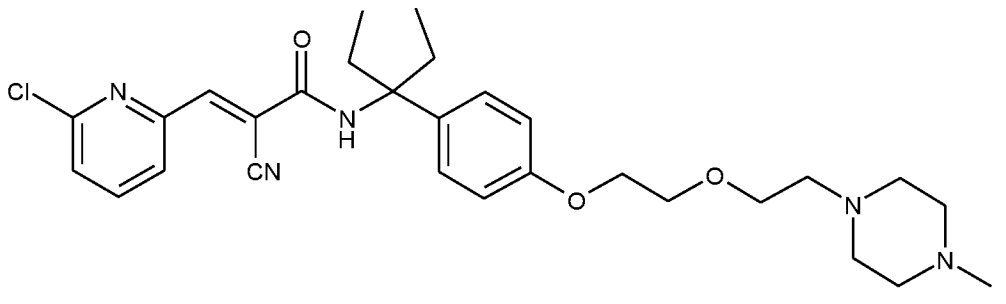
n дорівнює 0 або 1;

R₁ і R₁' кожний незалежно є алкілом_(C1-8), циклоалкілом_(C3-8), -алкандііл_(C1-C8)-циклоалкілом_(C3-8), алкенілом_(C2-8), алкінілом_(C2-8), арилом_(C6-12), аралкілом_(C7-12) або заміщеним варіантом будь-якої з цих груп;

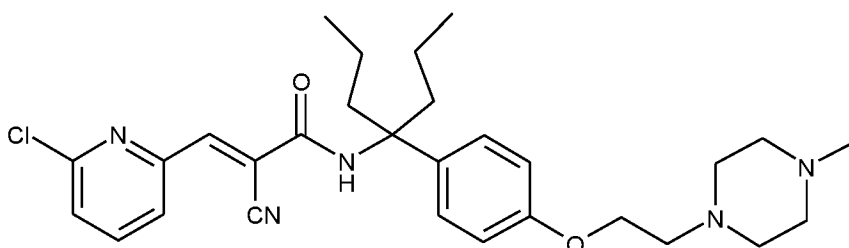
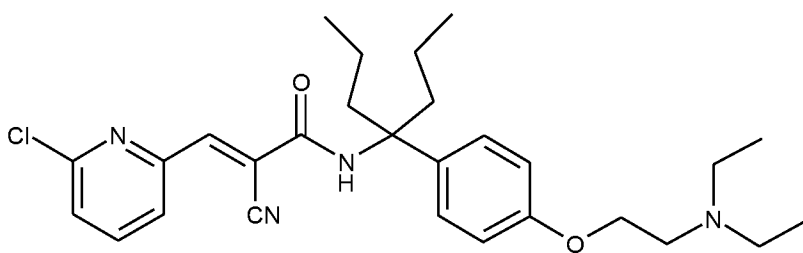
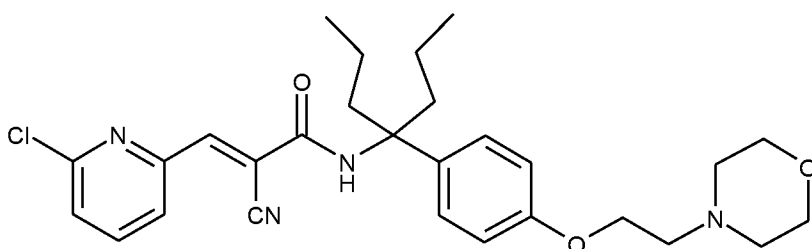
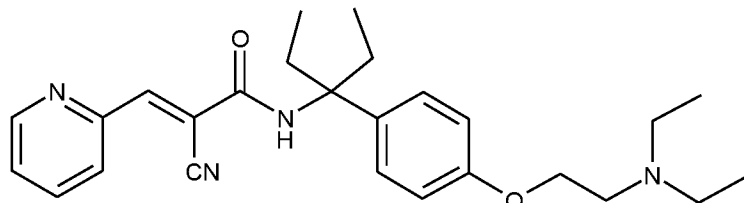
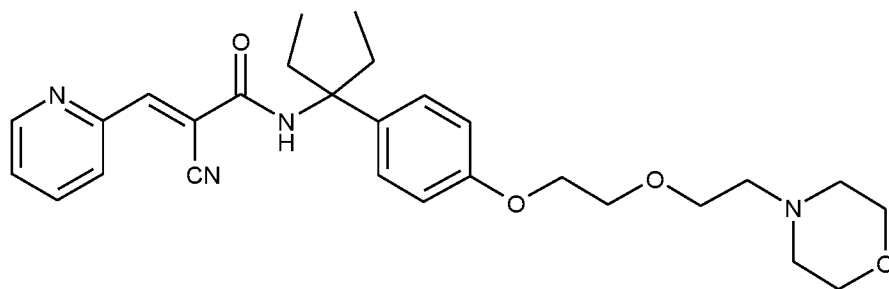
R₂ є гетероциклоалкілом_(C2-12), діалкіламіно_(C2-8), гетероарилом_(C1-8), алкіламіно_(C1-8), ариламіно_(C6-8), алкокси_(C1-8), арилокси_(C6-12) або заміщеними варіантами будь-якої з цих груп; і

R₃ є галогеном, воднем, гідрокси, аміно, ціано або меркапто;
або їх фармацевтично прийнятна сіль.

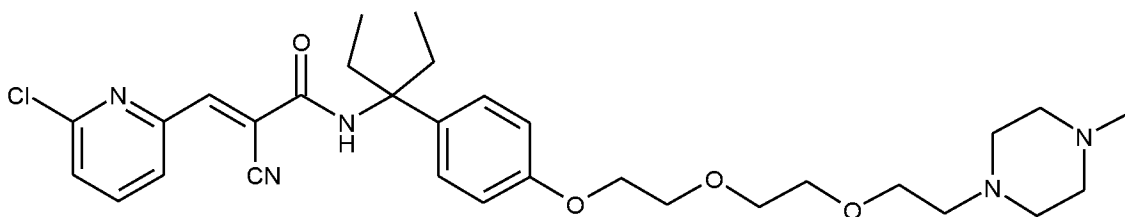
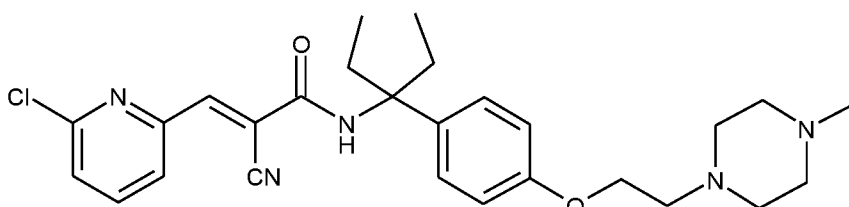
- У деяких варіантах, m дорівнює 0-2. У деяких варіантах, m дорівнює 0 або 1. В деяких
варіантах, m дорівнює 0. В інших варіантах, m дорівнює 1. В ще інших варіантах, m дорівнює 2.
5 В деяких варіантах, m' дорівнює 1-3. У деяких варіантах, m' дорівнює 1 або 2. В деяких
варіантах, m' дорівнює 1. В інших варіантах, m' дорівнює 2. В ще інших варіантах, m' дорівнює
3. В деяких варіантах, n дорівнює 0. В інших варіантах, n дорівнює 1. В деяких варіантах, R₁ є
алкілом_(C1-8), таким як етил або пропіл. У деяких варіантах, R₁' є алкілом_(C1-8), таким як етил або
пропіл. У деяких варіантах, R₂ є гетероциклоалкілом_(C2-12). У деяких варіантах, R₂ є
10 гетероциклоалкілом_(C2-8). У деяких варіантах, R₂ є N-гетероциклоалкілом_(C2-8), таким як
морфолініл або 4-метилпіперазин-1-он. У інших варіантах, R₂ є діалкіламіно_(C2-8), таким як
діетиламіно. У деяких варіантах, R₃ є галогеном, таким як хлор або бром. У інших варіантах, R₃
є воднем. У деяких варіантах, сполука має форму, таку як фармацевтично прийнятна сіль, таку
як сіль HCl або сіль maleїнової кислоти. У інших варіантах, сполука не має форму солі.
15 У деяких варіантах, сполука додатково визначена як:



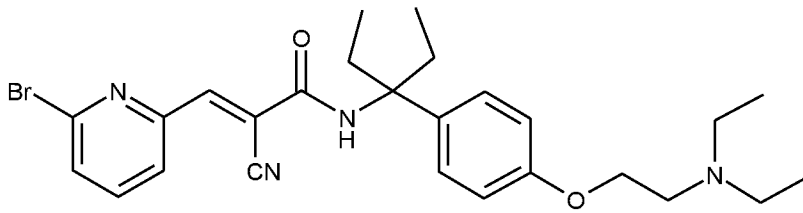
20



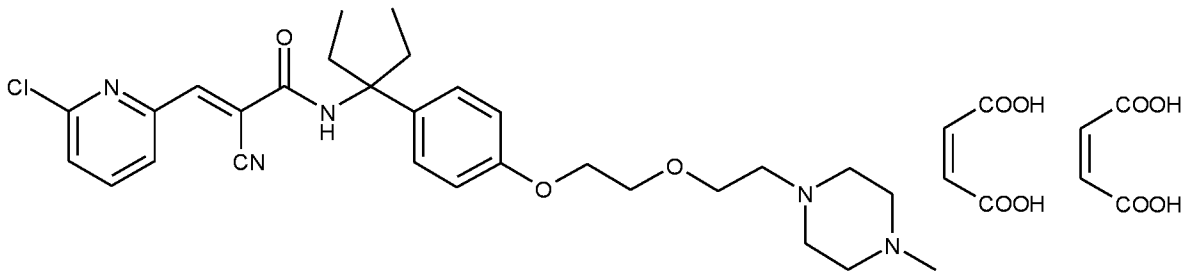
5



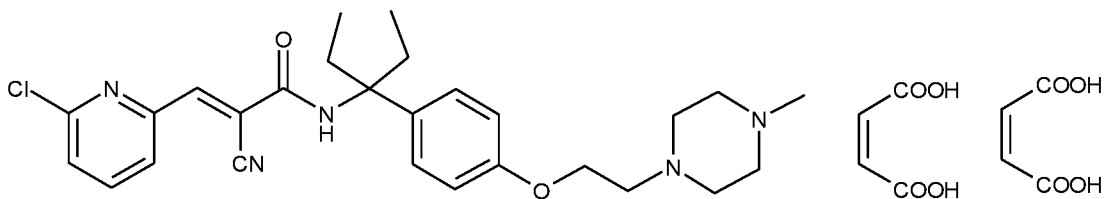
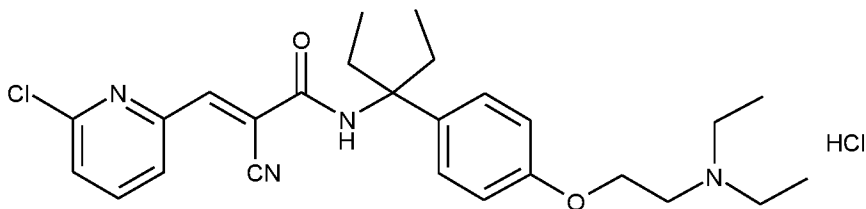
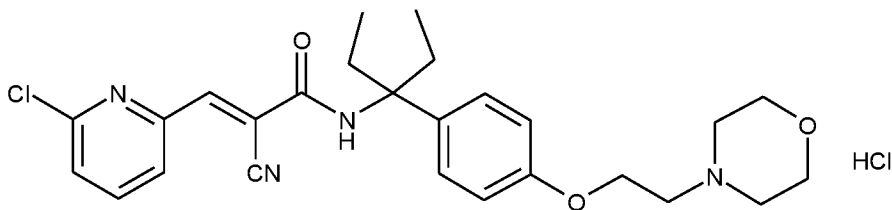
або



- 5 або її фармацевтично прийнятна сіль будь-якої з цих формул. У деяких варіантах, фармацевтично прийнятна сіль містить HCl або малеїнову кислоту.
У деяких варіантах, сполука додатково визначена як:

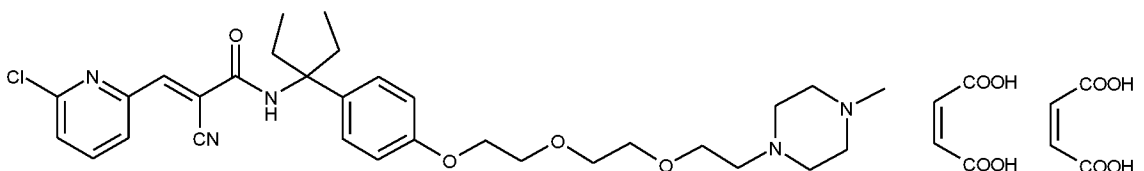


10



або

15



У деяких аспектах, в даному описі представлені фармацевтичні композиції, що містять:

- a) описані тут сполуки; і
- b) ексципієнт.

20

У деяких аспектах, в даному винаході представлені способи лікування і/або профілактики захворювання або розладу у пацієнта що потребує такого, що включають введення пацієнту

сполуки або фармацевтичної композиції, описаних тут, в кількості, достатній для лікування і/або запобігання захворювання або розладу. У деяких варіантах, захворюванням або розладом є гіперпроліферативне захворювання. У деяких варіантах, гіперпроліферативним захворюванням є захворювання шкіри, таке як псоріаз. У інших варіантах, гіперпроліферативним захворюванням є рак. У деяких варіантах, раком є карцинома, саркома, лімфома, лейкоз, меланома, мезотеліома, множинна мієлома або сеїнома. У деяких варіантах, раком є Т-клітинна лімфома шкіри (CTCL). У інших варіантах, раком є рак сечового міхура, крові, кісток, головного мозку, молочної залози, центральної нервової системи, шийки матки, товстої кишки, ендометрія, стравоходу, жовчного міхура, статевих органів, сечостатевого тракту, голови, нирок, гортані, печінки, легені, м'язової тканини, шиї, слизової оболонки порожнини рота або носа, яєчників, підшлункової залози, передміхурової залози, шкіри, селезінки, тонкого кишечника, товстої кишки, шлунка, яєчок або щитовидної залози. У деяких варіантах, сполуку або фармацевтичну композицію вводять перорально, внутрішньоартеріально, внутрішньовенно або місцево. У деяких варіантах, сполуку або фармацевтичну композицію вводять місцево.

Інші об'єкти, характеристики і переваги даного опису будуть очевидні з наступного детального опису. Однак потрібно розуміти, що докладний опис і конкретні приклади, хоч і вказують конкретні варіанти винаходу, представлені тільки як ілюстрація, оскільки різні зміни і модифікації в межах суті і об'єму винаходу стануть очевидними для фахівців в даній галузі техніки з цього детального опису. Зверніть увагу, що лише тому, що конкретна сполука приписується одній конкретній загальній формулі, це не означає, що воно не може також належати іншій загальній формулі.

Опис ілюстративних варіантів

У даному описі представлені похідні кавової кислоти. Також тут представлені їх фармацевтичні композиції і способи застосування цих сполук і їх фармацевтичних композицій.

I. Сполуки і способи синтезу

Сполуки відповідно до даного винаходу (також названі "сполуки відповідно до даного опису") показані, наприклад, вище, в розділі "суть винаходу" і у формулі винаходу нижче. Вони можуть бути отримані способами синтезу, представленими в розділі "Приклади". Ці способи можуть бути далі модифіковані і оптимізовані із застосуванням принципів і методів органічної хімії при застосуванні фахівцями в даній галузі техніки. Такі принципи і методи викладені, наприклад, у Smith, March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure, (2013), яка включена сюди як посилання. Крім того, способи синтезу можуть бути додатково модифіковані і оптимізовані для попереднього, пілотного або великомасштабного виробництва, періодичного або безперервного, із застосуванням принципів і методів хімічної технології, що застосовуються фахівцем в даній галузі техніки. Такі принципи і методи викладені, наприклад, в Anderson, Practical Process Research & Development - A Guide for Organic Chemists(2012), яка включена сюди як посилання.

Всі сполуки відповідно до даного винаходу можуть застосовуватися для профілактики і лікування одного або більше захворювання або розладу, що обговорюються тут або в інших джерелах. У деяких варіантах, одна або більше сполук, охарактеризованих або представлених тут в якості проміжних сполук, метаболіту і/або проліків, проте можуть застосовуватися для запобігання і лікування одного або більше захворювання або розладу. Як такі, якщо прямо не зазначено інше, всі сполуки даного винаходу вважаються "активними сполуками" і "терапевтичними сполуками", які розглядаються для застосування в якості активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ). Фактична придатність для людського або ветеринарного застосування зазвичай визначається з використанням поєднання протоколів клінічних випробувань і регулюючих процедур, таких як ті, що адмініструються Управлінням з контролю за продуктами і ліками (FDA). У Сполучених Штатах FDA відповідає за захист суспільного здоров'я шляхом забезпечення безпеки, ефективності, якості і охорони людських і ветеринарних лікарських засобів, вакцин і інших біологічних продуктів, а також медичних пристроїв.

У деяких варіантах, сполуки відповідно до даного винаходу мають перевагу в тому, що вони можуть бути більш ефективними ніж, менш токсичними ніж, діючими довше ніж, більш сильними ніж, що дають меншу кількість побічних ефектів ніж, які більш легко абсорбуються ніж, і/або які мають кращий фармакокінетичний профіль (наприклад, більш високу пероральну біодоступність і/або менший кліренс) ніж, і/або що мають інші корисні фармакологічні, фізичні або хімічні властивості порівняно із сполуками, відомими в даній галузі техніки, для використання при показанні, вказаному тут, або в інших джерелах.

Сполуки відповідно до даного винаходу можуть містити один або більше асиметрично-заміщених атомів вуглецю або азоту і можуть бути виділені в оптично активній або рацемічній формі. Таким чином, розглядаються всі хіральні, діастереомерні, рацемічні форми, епімерні

форми, і всі геометричні ізомерні форми хімічної формули, якщо спеціально не вказана конкретна стереохімія або ізомерна форма. Сполуки можуть існувати як рацемати і рацемічні суміші, окремі енантіомери, діастереомерні форми і окремі діастереомери. У деяких варіантах, отримують окремих діастереомер. Хіральні центри сполук відповідно до даного винаходу

5 можуть мати S або R конфігурацію.

Хімічні формули, що застосовуються для представлення сполук відповідно до даного винаходу, зазвичай показують тільки один з можливих декількох різних таутомерів. Наприклад, відомо, що багато які типи кетонних груп існують в рівновазі з відповідними енольними групами. Також багато які типи імінових груп існують в рівновазі з енаміновими групами.

10 Незалежно від того, який таутомер зображений для даної сполуки, і незалежно від того, який переважає, розглядаються всі таутомери даної хімічної формули.

Крім того, атоми, що складають сполуки відповідно до даного винаходу, включають всі ізотопні форми таких атомів. Ізотопи в даному описі включають такі атоми, які мають однакове атомне число, але різні масові числа. Як загальний приклад і без обмежень, ізотопи водню включають тритій і дейтерій, і ізотопи вуглецю включають ^{13}C і ^{14}C .

15

Сполуки відповідно до даного винаходу також можуть існувати у формі проліків. Оскільки відомо, що проліки покращують безліч бажаних якостей фармацевтичних засобів (наприклад, розчинність, біодоступність, технологічність і т.д.), сполуки, що застосовуються в деяких способах відповідно до даного винаходу, можуть, за бажання, вводитися у формі проліків.

20 Таким чином, винахід охоплює проліки сполук відповідно до даного винаходу, а також способи введення проліків. Проліки сполук, що застосовуються відповідно до даного винаходу, можуть бути отримані модифікацією функціональних груп, присутніх в сполуці так, щоб модифікації відщеплювались, або при звичайних маніпуляціях, або *in vivo*, від початкової сполуки. Отже, проліки включають, наприклад сполуки, описані тут, в яких гідрокси, аміно або карбоксигрупа зв'язані з будь-якою групою яка, при введенні проліків суб'єкту, відщеплюється з утворенням гідрокси-, аміно- або карбонової кислоти, відповідно.

25

Додаткові приклади фармацевтично прийнятних солей і способи їх отримання і застосування представлені в Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, and Use (2002), яка включена сюди як посилання.

30

Має бути зрозуміло, що багато органічних сполук можуть утворювати комплекси з розчинниками, в яких вони взаємодіють, або з яких їх осаджують або кристалізують. Ці комплекси відомі як "сольвати". Якщо розчинником є вода, комплекс відомий як "гідрат". Також повинно бути зрозуміло, що багато органічних сполук можуть існувати в більше ніж одній твердій формі, включаючи кристалічні і аморфні форми. Всі тверді форми представлених тут сполук, включаючи будь-які їх сольвати, включені в об'єм даного винаходу.

35

II. Фармацевтичні склади і способи введення

Для введення пацієнту, що потребує такого лікування, фармацевтичні склади (також називаються фармацевтичні препарати, фармацевтичні композиції, фармацевтичні продукти, медичні продукти, лікарські препарати, лікарські засоби або медикаменти) містять терапевтично ефективну кількість сполуки відповідно до даного винаходу, що складена з одним або більше ексципієнтами і/або лікарськими носіями, прийнятними для призначеного способу введення. У деяких варіантах, сполуки відповідно до даного винаходу складені так, щоб їх можна було застосовувати для лікування людини і/або ветеринарних пацієнтів. У деяких варіантах, складання включає змішування або об'єднання однієї або більше сполук відповідно до даного винаходу з одним або більше наступних ексципієнтів: лактоза, сахароза, порошок крохмалю, складний ефір целюлози і алканових кислот, складний ефір алкілцелюлози, тальк, стеаринова кислота, стеарат магнію, оксид магнію, натрієві і кальцієві солі фосфорної і сірчаної кислот, желатин, аравійська камедь, альгінат натрію, полівінілпіролідон і/або полівініловий спирт. У деяких варіантах, наприклад, для перорального введення, фармацевтичний склад може бути таблетований або інкапсульований. У деяких варіантах, сполуки можуть бути розчинені або суспендовані у воді, поліетиленгліколі, пропіленгліколі, етанолі, кукурудзяній олії, бавовняній олії, арахісовій олії, конопляній олії, бензиловому спирті, хлориді натрію і/або різних буферах. Фармацевтичні склади можуть бути піддані звичайним фармацевтичним операціям, таким як стерилізація, і/або можуть містити лікарські носії і/або ексципієнти, такі як консерванти, стабілізатори, змочувальні агенти, емульгатори, що інкапсульовальні агенти, такі як жири, дендримери, полімери, білки, такі як альбумін або нуклеїнові кислоти, і буфери і т.д.

40

45

50

55

Фармацевтичні склади можуть вводитися безліччю способів, наприклад, перорально або ін'єкцією (наприклад, підшкірною, внутрішньовенною, внутрішньочеревинною і т.д.). Залежно від способу введення, сполуки відповідно до даного винаходу можуть бути покриті матеріалом для захисту сполуки від дії кислот і інших природних умов, які можуть інактивувати сполуки. Для

60

введення активної сполуки шляхом, відмінним від парентерального, може бути необхідність покрити сполуки або вводити сполуки спільно з матеріалом для запобігання його інактивзації. Наприклад, активна сполука може вводитися пацієнту у прийнятному носії, наприклад, ліпосомах або розріджувачі. Фармацевтично прийнятні розріджувачі включають фізіологічний розчин і водні буферні розчини. Ліпосоми включають вода-в-олії-в-воді CGF емульсії, а також звичайні ліпосоми.

Сполуки відповідно до даного винаходу також можуть вводитися парентерально, внутрішньочеревинно, інтраспинально або інтрацеребрально. Дисперсії можуть бути отримані в гліцерині, рідкі поліетиленгліколі і їх суміші в оліях. У звичайних умовах зберігання і застосування, ці препарати можуть містити консервант для запобігання росту мікроорганізмів.

Фармацевтичні композиції, прийнятні для ін'єкцій, використовують стерильні водні розчини (якщо водорозчинні) або дисперсії і стерильні порошки для екстемпорального отримання стерильних розчинів або дисперсій для ін'єкцій. Носієм може бути розчинник або дисперсійне середовище що містить, наприклад, воду, етанол, багатоатомний спирт (включаючи, але не обмежуючись ними, гліцерин, пропіленгліколь і рідкий поліетиленгліколь), їх прийнятні суміші і рослинні олії. Прийнятна текучість може підтримуватися, наприклад, застосуванням покриття, такого як лецитин, збереженням необхідного розміру частинок у випадку дисперсії і застосуванням поверхово-активних речовин. Профілактика дії мікроорганізмів може бути досягнута різними антибактеріальними і протигрибковими агентами, включаючи, але не обмежуючись ними, парабени, хлорбутанол, фенол, аскорбінову кислоту і тимеросал. У багатьох випадках буде переважно включати ізотонічні агенти, наприклад, цукор, хлорид натрію або багатоатомні спирти, такі як маніт і сорбіт, в композиції. Пролонгована абсорбція композицій для ін'єкцій може бути отримана включенням в композицію агенту, який затримує абсорбцію, наприклад, моностеарат алюмінію або желатин.

Сполуки відповідно до даного винаходу можуть вводитися перорально, наприклад, з інертним розріджувачем або асимільованим їстівним носієм. Сполуки і інші інгредієнти також можуть бути взяті в тверду або м'яку желатинову капсулу, спресовані в таблетки або включені безпосередньо в харчування суб'єкта. Для перорального терапевтичного введення, сполуки відповідно до даного винаходу можуть бути включені з ексципієнтами і використані у формі таблеток, що проковтуються, букальних таблеток, пастилок, капсул, еліксирів, суспензій, сиропів, вафель і подібних пероральних складів. Відсоток терапевтичної сполуки в композиціях і препаратах, зазвичай, може варіюватися. Кількість терапевтичної сполуки в таких фармацевтичних складах така, щоб отримати прийнятну дозу.

У деяких варіантах, терапевтична сполука також може наноситися місцево на шкіру, око або слизову. Альтернативно, якщо бажана місцева доставка в легені, терапевтична сполука може вводитися інгаляцією в сухому порошковому або аерозольному складі.

У деяких варіантах, може бути переважно складати парентеральні композиції в одиничній дозованій формі для простоти введення і однорідності дозування. Одинична дозована форма в даному описі стосується фізично окремої одиниці, прийнятної в якості унітарної дози для пацієнтів, що лікуються; кожна доза містить певну кількість терапевтичної сполуки, розраховану для отримання бажаного терапевтичного ефекту, в поєднанні з необхідним фармацевтичним носієм. У деяких варіантах, специфікація одиничних дозованих форм відповідно до даного винаходу визначається і напряду залежить від (а) унікальних характеристик терапевтичної сполуки і конкретного терапевтичного ефекту, який повинен бути досягнутий, і (б) обмежень, існуючих в галузі приготування такої терапевтичної сполуки для лікування вибраного стану у пацієнта. У деяких варіантах, активні сполуки вводять в терапевтично ефективній дозі, достатній для лікування стану, пов'язаного зі станом у пацієнта. Наприклад, ефективність сполуки може бути оцінена в тваринній моделі, яка може бути прогнозувальною для ефективності в лікуванні захворювання у людини або іншої тварини.

У деяких варіантах, ефективний інтервал дози для терапевтичної сполуки може бути екстрапольований з ефективних доз, визначених в тваринних дослідженнях на безлічі різних тварин. Загалом, еквівалентна людська доза (ЕЛД) в мг/кг може бути розрахована відповідно до наступної формули (див., наприклад, Reagan-Shaw et al., FASEB J., 22(3):(659-661, 2008, яка включена сюди як посилання):

$$\text{ЕЛД (мг/кг)} = \text{доза для тварини (мг/кг)} \times (\text{K}_m \text{ тварини} / \text{K}_m \text{ людини})$$

Застосування коефіцієнтів K_m при перетворенні дає більш точні значення ЕЛД, які засновані на площі поверхні тіла (ППТ), а не на тільки масі тіла. Значення K_m для людини і різних тварин добре відомі. Наприклад, K_m для середньої людини вагою 60 кг (з ППТ 1,6 м²) становить 37, а для дитини вагою 20 кг (ППТ 0,8 м²) буде складати K_m 25. K_m для деяких релевантних тваринних моделей добре відомі, включаючи: K_m миші 3 (враховуючи вагу 0,02 кг і ППТ 0,007); K_m хом'яка 5

(враховуючи вагу 0,08 кг і ППТ 0,02); K_m щура 6 (враховуючи вагу 0,15 кг і ППТ 0,025) і K_m мавпи 12 (враховуючи вагу 3 кг і ППТ 0,24).

Точні кількості терапевтичної композиції залежить від думки лікуючого лікаря і визначаються для кожної конкретної людини. Проте, розрахована ЕЛД доза дає загальний напрямок. Інші фактори, що впливають на дозу, включають фізичний і клінічний стан пацієнта, спосіб введення, мету лікування і ефективність, стабільність і токсичність конкретного терапевтичного складу.

Точна доза сполуки відповідно до даного винаходу або композиції, що містить сполуку відповідно до даного винаходу, що вводиться суб'єкту, може бути визначена фізичними і фізіологічними факторами, такими як тип тварини, що лікується, вік, стать, маса тіла, важкість стану, тип захворювання, що лікується, попередні або поточні терапевтичні втручання, первинне захворювання суб'єкта і спосіб введення. Ці фактори можуть бути визначені фахівцем в даній галузі техніки. Лікуючий лікар, відповідальний за введення, зазвичай визначає концентрацію активного інгредієнта(ів) в композиції і прийнятну дозу(и) для конкретного суб'єкта. Доза може бути скоректована конкретним терапевтом у випадку будь-яких ускладнень.

У деяких варіантах, терапевтично ефективною кількістю зазвичай становить від близько 0,001 мг/кг до близько 1000 мг/кг, від близько 0,01 мг/кг до близько 750 мг/кг, від близько 100 мг/кг до близько 500 мг/кг, від близько 1 мг/кг до близько 250 мг/кг, від близько 10 мг/кг до близько 150 мг/кг однієї або більше доз для добового введення, протягом одного або декількох днів (залежно, зазвичай, від способу введення і описаних вище факторів). Інші прийнятні інтервали доз включають від 1 мг до 10000 мг на добу, від 100 мг до 10000 мг на добу, від 500 мг до 10000 мг на добу, і від 500 мг до 1000 мг на добу. У деяких конкретних варіантах, кількість становить менше ніж 10000 мг на добу з інтервалом від 750 мг до 9000 мг на добу.

У деяких варіантах, кількість активної сполуки в фармацевтичному складі становить від близько 2 до близько 75 масових відсотків. У деяких таких варіантах, кількість становить від близько 25 до близько 60 масових відсотків.

Розглядаються однократні або багаторазові дози агентів. Бажані тимчасові інтервали для введення множини доз можуть бути визначені фахівцем в даній галузі техніки із застосуванням не більше ніж звичайних експериментів. Наприклад, суб'єктам можуть вводити дві дози на добу з приблизно 12-годинними інтервалами. У деяких варіантах, агент вводять один раз на добу.

Агент(и) можуть вводитися за звичайною схемою. У даному описі звичайна схема стосується певного позначеного періоду часу. Звичайна схема може охоплювати періоди часу, які ідентичні або які відрізняються за тривалістю, якщо схема визначена заздалегідь. Наприклад, звичайна схема може включати введення два рази на добу, кожний день, через день, кожні три дні, кожні чотири дні, кожні п'ять днів, кожні шість днів, щотижня, щомісяця або будь-яку встановлену кількість днів або тижнів між ними. Альтернативно, визначена звичайна схема може включати введення два рази на добу протягом першого тижня, потім щодня протягом декількох місяців, і т.д. В інших варіантах, у винаході представлено, що агент(и) можуть прийматися перорально, і що час введення залежить або не залежить від прийняття їжі. Таким чином, наприклад, агент може прийматися кожний ранок і/або кожний вечір незалежний від того, ів суб'єкт або тільки має намір їсти.

III. Лікування раку і інших гіперпроліферативних захворювань

Хоч гіперпроліферативні захворювання можуть бути пов'язані з будь-яким захворюванням, яке спричиняє розмноження клітини, що не контролюється, прототипним прикладом є рак. Псоріаз є іншим прикладом. Одним з ключових елементів раку є те, що нормальний апоптотичний цикл клітини уривається, і, таким чином, агенти, які переривають ріст клітин, важливі як терапевтичні агенти для лікування цих захворювань. У деяких варіантах, похідні кавової кислоти, описані тут, можуть використовуватися для зменшення кількості клітин і, як такі, можуть застосовуватися для лікування різних видів раку або інших злоякісних новоутворень.

У деяких варіантах, рак, ракову тканину або ракові клітини можна лікувати за допомогою сполук, способів і композицій, описаних тут. У деяких варіантах, ракові клітини або тканини, які можна лікувати, включають, але не обмежуються ними, клітини або тканини сечового міхура, крові, кістки, кісткового мозку, мозку, молочної залози, товстої кишки, стравоходу, шлунково-кишкового тракту, ясен, голови, нирки, печінки, легені, носоглотки, шиї, яєчника, простати, шкіри, шлунку, підшлункової залози, яєчка, язика, шийки матки або матки. У деяких варіантах, рак, який можна лікувати, може бути наступних гістологічних типів: новоутворення, злоякісний; карцинома; карцинома, недиференційована; гігантоклітинна і веретенноклітинна карцинома; дрібноклітинна карцинома; папілярна карцинома; плоскоклітинна карцинома; лімфоепітеліальна карцинома; базальноклітинна карцинома; піломатриксна карцинома; перехідно-клітинна карцинома; папілярна перехідно-клітинна карцинома; аденокарцинома; гастринома, злоякісна;

холангіокарцинома; печінково-клітинна карцинома; комбінована печінково-клітинна карцинома і холангікарцинома; трабекулярна аденокарцинома; аденокістозна карцинома; аденокарцинома при аденоматозному поліпі; аденокарцинома, сімейний поліпоз кишечника; солідна карцинома; карциноїдна пухлина, злоякісна; бронхіоло-альвеолярна аденокарцинома; папілярна аденокарцинома; хромофобна карцинома; ацидофильна карцинома; оксифільна аденокарцинома; базофільна карцинома; світлоклітинна аденокарцинома; зернистоклітинна карцинома; фолікулярна аденокарцинома; папілярна і фолікулярна аденокарцинома; неінкапсульована склерозувальна карцинома; рак кори наднирників; ендометріоїдна карцинома; рак з придатків шкіри; апокринна аденокарцинома; сальна аденокарцинома; церумінозна аденокарцинома; мукоепідермоїдний рак; цистаденокарцинома; папілярна цистаденокарцинома; папілярна серозна цистаденокарцинома; муцинозна цистаденокарцинома; муцинозна аденокарцинома; перстневидно-клітинний рак; інфільтративна протокова карцинома; медулярна карцинома; лобулярна карцинома; запальний рак; хвороба Педжета, молочної залози; ацинозно-клітинна карцинома; аденосквамозна карцинома; аденокарцинома з плоскоклітинною метаплазією; тімома, злоякісна; стромальна пухлина яєчника, злоякісна; текома, злоякісна; фолікулома, злоякісна; андробластома, злоякісна; карцинома клітин Сертолі; пухлина з клітин Лейдига, злоякісна; пухлина жирових клітин, злоякісна; парагангліома, злоякісна; позагрудна парагангліома, злоякісна; феохромоцитома; гломангіосаркома; злоякісна меланома; амеланотична меланома; поверхнева меланома, що розповсюджується; злоякісна меланома лентиго; акральні лентигозні меланоми; вузлові меланоми; злоякісна меланома в гігантському пігментованому невусі; меланома епітеліоїдних клітин; синій невус злоякісний; саркома; фібросаркома; фіброзна гістіоцитома, злоякісна; міксосаркома; ліпосаркома; ліпосаркома; лейміосаркома; рабдоміосаркома; ембріональна рабдоміосаркома; альвеолярна рабдоміосаркома; стромальна саркома; змішана пухлина, злоякісна; змішана пухлина Мюллера; нефробластома; гепатобластома; карциносаркома; мезенхімома злоякісна; пухлина Бренера, злоякісна; листоподібна цистосаркома, злоякісна; синовіальна саркома; мезотеліома, злоякісна; дисгермінома; ембріональна карцинома; тератома, злоякісна; струма яєчника, злоякісна; хоріокарцинома; мезонефрома, злоякісна; гемангіосаркома; гемангіоендотеліома, злоякісна; саркома Капоші; гемангіоперицитома, злоякісна; лимфангіосаркома; остеосаркома; юстакортикальна остеосаркома; хондросаркома; хондробластома, злоякісна; мезенхімальна хондросаркома; гігантоклітинна пухлина кістки; саркома Юїнга; одонтогенна пухлина, злоякісна; амелобластна одонтосаркома; амелобластома, злоякісна; амелобластна фібросаркома; пінеалома, злоякісна; хордома; гліома, злоякісна; епендімома; астроцитома; протоплазматична астроцитома; фібрилярна астроцитома; астробластома; гліобластома; олігодендрогліома; олігодендробластома; примітивна нейроектодермальна пухлина; саркома мозочка; гангліонейробластома; нейробластома; ретінобластома; нухова нейрогенна пухлина; менінгіома, злоякісна; нейрофібросаркома; невринома, злоякісна; зернисто-клітинна пухлина, злоякісна; злоякісна лімфома; хвороба Ходжкіна; парагранульома; злоякісна мелкоклітинна лімфоцитарна лімфома; злоякісна крупноклітинна лімфома, дифузна; злоякісна фолікулярна лімфома; грибоподібний мікоз; інші уточнені неходжкінські лімфоми; В-клітинна лімфома; неходжкінська лімфома (НХЛ) низькодиференційована/фолікулярна; дрібноклітинна лімфоцитарна (МЛ) НХЛ; проміжна/фолікулярна НХЛ; проміжна дифузна НХЛ; високодиференційована імунобластна НХЛ; високодиференційована лімфобластна НХЛ; високодиференційована неходжкінська лімфома Беркіта; масивна лімфаденопатія НХЛ; мантийно-клітинна лімфома; лімфома, пов'язана зі СНІД; макроглобулінемія Вальденстрема; злоякісний гістіоцитоз; множинна мієлома; тучноклітинна саркома; імунопроліферативне захворювання тонкого кишечника; лейкоз; лімфолейкоз; плазмоклітинний лейкоз; еритролейкоз; лімфосаркомний клітинний лейкоз; мієлоїдний лейкоз; базофільний лейкоз; еозинофільний лейкоз; моноцитарний лейкоз; тучноклітинний лейкоз; мегакаріобластний лейкоз; мієлоїдна саркома; і лейкоз ворсистих клітин. У певних аспектах пухлина може включати остеосаркому, ангіосаркому, рабдосаркому, лейоміосаркому, саркому Юїнга, гліобластома, нейробластома або лейкоз, включаючи лейкоз ворсистих клітин; хронічний лімфолейкоз (ХЛЛ); гострий лімфобластний лейкоз (ГЛЛ); гострий мієлоїдний лейкоз (ГМЛ); і хронічний мієлобластний лейкоз.

У іншому аспекті, сполуки, композиції і способи, описані тут, можуть застосовуватися для лікування раку або інших гіперпроліферативних захворювань. Хоча гіперпроліферативні захворювання можуть бути пов'язані з будь-яким захворюванням, яке спричиняє розмноження клітини, що не контролюється, прототипним прикладом є рак. Одним з елементів раку є те, що нормальний апоптотичний цикл клітини переривається. Як такі, агенти, які переривають ріст клітин, важливі як терапевтичні агенти для лікування цих захворювань. У цьому описі сполуки

відповідно до даного винаходу можуть застосовуватися для зменшення кількості клітин і, можуть застосовуватися для лікування різних видів раку.

У деяких варіантах ракові клітини, які можна лікувати сполуками або композиціями відповідно до даного винаходу, включають, але не обмежуються ними, клітини сечового міхура, крові, кісток, кісткового мозку, мозку, молочної залози, товстої кишки, стравоходу, шлунково-кишкового тракту, ясен, голови, нирок, печінки, легені, носоглотки, шиї, яєчника, простати, шкіри, шлунку, підшлункової залози, яєчка, язика, шийки матки і матки.

У деяких варіантах, пухлини, для яких застосовні дані способи лікування, включають будь-які типи злоякісних клітин, такі як клітини, виявлені в солідній пухлині або гематологічній пухлині. Типові солідні пухлини можуть включати, але не обмежуються ними, пухлину органу, вибраної з групи, що складається з підшлункової залози, товстої кишки, сліпої кишки, шлунку, мозку, голови, шиї, яєчника, нирки, гортані, саркоми, легені, сечової міхура, меланоми, простати і молочної залози. Типові гематологічні пухлини включають пухлини кісткового мозку, злоякісні пухлини Т- або В-клітин, лейкози, лімфоми, бластоми, мієломи і подібні. Додаткові приклади ракових захворювань, які можна лікувати з використанням способів, представлених тут, включають, але не обмежені ними, рак легені (включаючи дрібноклітинний рак легені, недрібноклітинний рак легені, аденокарциному легені і плоскоклітинний рак легені) рак черевини, рак ШКТ або шлунку (включаючи рак шлунково-кишкового тракту і шлунково-кишковий стромальний рак), рак підшлункової залози, рак шийки матки, рак яєчників, рак печінки, рак сечового міхура, рак молочної залози, рак товстої кишки, колоректальний рак, рак ендометрія або матки, рак слинної залози, рак нирки або нирки, рак простати, рак піхви, рак щитовидної залози, різні типи раку голови і шиї і меланому.

У деяких варіантах, що відносяться до способів лікування раку у пацієнта, які включають введення пацієнту фармацевтично ефективною кількістю сполуки відповідно до даного винаходу, фармацевтично ефективна кількість становить 0,1-1000 мг/кг. У певних варіантах, фармацевтично ефективну кількість вводять однією дозою на добу. У певних варіантах, фармацевтично ефективну кількість вводять двома або більше дозами на добу. Сполука може вводиться через контакт пухлинної клітини під час ex vivo продування, наприклад. Спосіб лікування може включати одне або більш з наступних: а) викликання цитотоксичності в пухлинній клітині; б) знищення пухлинної клітини; с) виклик апоптозу в пухлинній клітині; d) виклик диференціації в пухлинній клітині; або е) інгібування росту в пухлинній клітині. Пухлинною клітиною може бути будь-який тип пухлинної клітини, такий як клітина мозку. Інші типи клітин включають, наприклад, клітину раку сечового міхура, клітину раку молочної залози, клітину раку легені, клітину раку товстої кишки, клітину раку передміхурової залози, клітину раку печінки, клітину раку підшлункової залози, клітину раку шлунку, клітину раку яєчка, клітину раку мозку, клітину раку яєчника, ракову лімфатичну клітина, клітину раку шкіри, клітину раку мозку, клітину раку кістки або клітину раку м'яких тканин.

У деяких варіантах, способи лікування додатково включають відстеження прогресу лікування. У деяких з цих варіантів, способи включають стадію визначення рівня змін в гематологічних параметрах і/або аналіз ракових стовбурових клітин (РСК) з білками клітинної поверхні як діагностичними маркерами, або діагностичне вимірювання (наприклад, скринінг, аналіз) у пацієнта, що страждає або схильний до розладу або його симптомів, пов'язаного з раком, на який пацієнту вводять терапевтичну кількість сполуки або композиції, описаної тут. Рівень маркера, визначений у способі, може порівнюватися з відомими рівнями маркера або у здорових нормальних контрольних учасників, або у інших пацієнтів, що страждають на захворювання, для встановлення стану хвороби пацієнта. У деяких варіантах, другий рівень маркера у пацієнта визначають в момент часу, більш пізній, ніж момент визначення першого рівня, і два рівні порівнюють для відстеження курсу захворювання або ефективності терапії. У деяких варіантах, рівень маркера до лікування у пацієнта визначають до початку лікування згідно зі способами, описаними тут; такий рівень до лікування можна порівнювати з рівнем маркера у пацієнта після початку лікування для визначення ефективності лікування.

У деяких варіантах, пацієнтом є ссавець, наприклад примат, переважно, вищий примат, наприклад, людина (наприклад, пацієнт, який має або який ризикує отримати розлад, описаний тут). У деяких варіантах, пацієнт потребує покращення імунної відповіді пацієнта. У певних варіантах, пацієнт має або ризикує отримати порушену імунну реакцію. Наприклад, в деяких варіантах, пацієнт пройде або пройшов хіміотерапевтичне лікування і/або радіаційну терапію. Альтернативно або в поєднанні, пацієнт має або ризикує отримати порушену імунну реакцію внаслідок зараження.

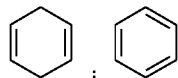
IV. Визначення

При застосуванні в контексті хімічної групи: "водень" означає -H; "гідрокси" означає -OH;


"оксо" означає =O; "карбоніл" означає -C(=O)-; "карбокси" означає -C(=O)OH (також пишеться як -COOH або -CO₂H); "галоген" означає незалежно -F, -Cl, -Br або -I; "аміно" означає -NH₂; "гідроксіаміно" означає -NHOH; "нітро" означає -NO₂; іміно означає =NH; "ціано" означає -CN; "ізоціаніл" означає -N=C=O; "азидо" означає -N₃; в одновалентному контексті "фосфат" означає -OP(O)(OH)₂ або його депротоновану форму; в двовалентному контексті "фосфат" означає -OP(O)(OH)O- або його депротоновану форму; "меркапто" означає -SH; і "тіо" означає =S; "сульфоніл" означає -S(O)₂-; і "сульфініл" означає -S(O)-.

У контексті хімічних формул, символ "-" означає одинарний зв'язок, "=" означає подвійний зв'язок і "≡" означає потрійний зв'язок. Символ "----" означає необов'язковий зв'язок, який, якщо присутній, є або одинарним, або подвійним. Символ "----" означає одинарний зв'язок або

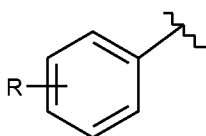
подвійний зв'язок, таким чином, формула  охоплює, наприклад  ,  ,  ,



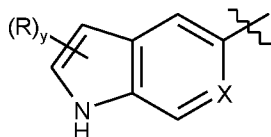
. І зрозуміло, що жоден атом такого кільця не утворить частину більш ніж одного подвійного зв'язку. Більше того: зазначено, що символ ковалентного зв'язку "-" при з'єднанні одного або двох стереогенних атомів, не означає яку-небудь переважну стереохімію. Навпаки, він охоплює всі стереоізомери, а також їх суміші. Символ "~~~~", якщо намальований

перпендикулярно вздовж зв'язку (наприклад,  для метилу) означає місце приєднання групи. Зазначено, що місце приєднання звичайно ідентифікується подібним чином тільки для великих груп для того, щоб допомогти читачеві однозначно ідентифікувати місце приєднання. Символ "—" означає одинарний зв'язок де група, приєднана до товстого кінця клину, знаходиться "поза сторінкою". Символ "-----" означає одинарний зв'язок де група, приєднана до товстого кінця клину, знаходиться "в сторінці". Символ "~~~~" означає одинарний зв'язок, де геометрія навколо подвійного зв'язку (наприклад, E або Z) не визначена. Тому розглядаються обидва опції, а також їх поєднання. Будь-яка невизначена валентність на атомі структури, показаної в цій заявці, потенційно представляє атом водню, зв'язаний з цим атомом. Жирна точка на атомі вуглецю вказує на те, що водень, приєднаний до цього вуглецю, орієнтований поза площиною паперу.

Якщо змінна зображена як "плаваюча група" на кільцевій системі, наприклад, група "R" в формулі:



то змінна може замінювати будь-який атом водню, приєднаний до будь-якого з атомів кільця, включаючи зображений, передбачуваний або чітко визначений водень, доти, доки формується стабільна структура. Якщо змінна зображена як "плаваюча група" на конденсованій кільцевій системі, як, наприклад, група "R" в формулі:



то змінна може замінювати будь-який водень, приєднаний до будь-якого атому кільця будь-якого з конденсованих кілець, якщо не зазначено інакше. Атоми водню, які заміщуються, включають зображені атоми водню (наприклад, водень, приєднаний до азоту у вказаній вище формулі), передбачувані атоми водню (наприклад, водень у вказаній вище формулі, який не показаний, але зрозуміло, що він присутній), точно визначені атоми водню і необов'язкові атоми водню, присутність яких залежить від ідентичності атому кільця (наприклад, водень, приєднаний до групи X, якщо X є -CH-), доти, доки формується стабільна структура. У зображеному прикладі R може знаходитися або в 5-членному, або в 6-членному кільці конденсованої системи кілець. У

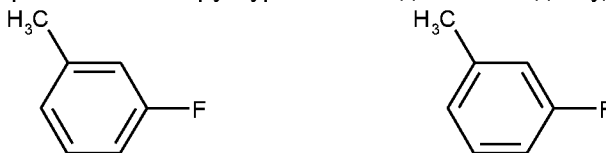
представленій вище формулі нижній індекс "у" після R, взятої в дужки, означає чисельну змінну. Якщо не зазначено інакше, ця змінна може дорівнювати 0, 1, 2 або будь-якому цілому числу більше 2, і обмежена тільки максимальною кількістю атомів водню, що замінюються на кільці або кільцевій системі.

5 Для хімічних груп і класів сполуки, кількість атомів вуглецю в групі або класі позначена таким чином: "Cn" або "C=n" визначає точну кількість (n) атомів вуглецю в групі/класі. "C≤n" визначає максимальну кількість (n) атомів вуглецю, яка може бути в групі або класі, з мінімально можливою кількістю для групи/класу, що розглядається. Наприклад, зрозуміло, що мінімальна кількість атомів вуглецю в групах "алкіл_(C≤8)", "циклоалкандііл_(C≤8)", "гетероарил_(C≤8)" і "ацил_(C≤8)" становить один, мінімальна кількість атомів вуглецю в групах "алкеніл_(C≤8)", "алкініл_(C≤8)" і "гетероциклоалкіл_(C≤8)" становить два, мінімальна кількість атомів вуглецю в групі "циклоалкіл_(C≤8)" становить три і мінімальна кількість атомів вуглецю в групах "арил_(C≤8)" і "арендііл_(C≤8)" становить шість. "Cn-n" визначає і мінімальну (n) і максимальну кількість (n) атомів вуглецю в групі. Таким чином, "алкіл_(C2-10)" означає такі алкільні групи, які мають від 2 до 10 атомів вуглецю. Ці показники кількості атомів вуглецю можуть передувати або слідувати за хімічними групами або класами, які вони модифікують, і можуть братися або не братися в круглі дужки, не викликаючи яких-небудь змін в значенні. Таким чином, терміни "C5 олефін", "C5-олефін", "олефін_(C5)" і "олефин_{C5}" всі є синонімами. За винятком відміченого нижче, кожний атом вуглецю підраховується, щоб визначити, чи попадає група або сполука у вказане число атомів вуглецю. Наприклад, група дигексиламіно є прикладом діалкіламіно_(C=12) групи; однак, вона не є прикладом діалкіламіно_(C=6) групи. Також фенілетил є прикладом аралкільної_(C=8) групи. Якщо будь-яка з хімічних груп або класів сполук, визначених тут, модифікована терміном "заміщена", будь-який атом вуглецю в групі, що замінює атом водню, не враховується. Таким чином, метоксигексил, який має усього сім атомів вуглецю, є прикладом заміщеного алкілу_(C1-6). Якщо не зазначено інше, будь-яка хімічна група або клас сполук, перерахований в формулі винаходу без обмеження атомів вуглецю, має межу атомів вуглецю, що менша або дорівнює дванадцяти.

Термін "насичене" при застосуванні для модифікації сполуки або хімічної групи означає, що сполука або хімічна група не має подвійних і потрійних зв'язків вуглець-вуглець, за винятком відміченого нижче. Якщо термін застосовують для модифікації атома, він означає, що атом не є частиною будь-якого подвійного або потрійного зв'язку. У випадку заміщених варіантів насичених груп, можуть бути присутні одна або більше подвійних зв'язків вуглець-кисень або подвійний зв'язок вуглець-азот. І якщо такий зв'язок присутній, то подвійні зв'язки вуглець-вуглець, які можуть існувати як частина кето-енольного таутомеризму або імін/енамінового таутомеризму, не виключені. Якщо термін "насичений" застосовують для модифікації розчину речовини, він означає, що більша кількість цієї речовини не може бути розчинена в цьому розчині.

Термін "аліфатична" означає, що сполука або хімічна група, модифікована таким чином, є ациклічною або циклічною, але не ароматичною сполукою або групою. У аліфатичних сполуках/групі атоми вуглецю можуть бути об'єднані разом в прямих ланцюгах, розгалужених ланцюгах або не ароматичних кільцях (аліциклічних). Аліфатичні сполуки/групи можуть бути насиченими, тобто об'єднані одинарними зв'язками вуглець-вуглець (алкани/алкіл), або ненасиченими, з одним або більше подвійними зв'язками вуглець-вуглець (алкени/алкеніл) або з одним або більше потрійними зв'язками вуглець-вуглець (алкіни/алкініл).

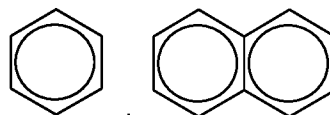
Термін "ароматичне" означає, що сполука або хімічна група, модифікована таким чином, має плоске ненасичене кільце атомів з 4n+2 електронами в кінцевій кон'югованій циклічній π системі. Ароматична сполука або хімічна група можуть бути зображені як одиночна резонансна структура; однак зображення однієї резонансної структури також відноситься до будь-якої іншої



резонансної структури. Наприклад:

також означає

50 Ароматичні сполуки також можуть бути зображені із застосуванням кола для представлення делокалізованої природи електронів в повністю кон'югованій циклічній π системі, два

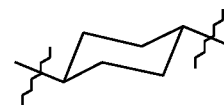


необмежувальних приклади якої показані нижче:

Термін "алкіл" при застосуванні без модифікатора "заміщений" стосується одновалентної

насиченої аліфатичної групи з атомом вуглецю як точка приєднання, лінійної або розгалуженої ациклічної структури і яка не містить ніяких атомів крім вуглецю і водню. Групи $-\text{CH}_3$ (Me), $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ (Et), $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ (n-Pr або пропіл), $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ (и-Pr, iPr або ізопропіл), $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ (n-Bu), $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$ (втор-бутил), $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ (ізобутил), $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ (трет-бутил, т-бутил, т-Bu або tBu) і $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ (нео-пентил) є необмежувальними прикладами алкільних груп. Термін "алкандііл" при застосуванні без модифікатора "заміщений" стосується двовалентної насиченої аліфатичної групи з одним або двома насиченими атомами вуглецю в точках приєднання, лінійної або розгалуженої ациклічної структури, що не містить подвійних або потрійних зв'язків вуглець-вуглець і що не містить ніяких атомів крім вуглецю і водню. Групи $-\text{CH}_2-$ (метилен), $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2-$ і $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ є не обмежувальними прикладами алкандіільних груп. Термін "алкіліден" при застосуванні без модифікатора "заміщений" стосується двовалентної групи $=\text{CRR}'$, в якій R і R' незалежно є воднем або алкілом. Не обмежувальні приклади алкіліденових груп включають: $=\text{CH}_2$, $=\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ і $=\text{C}(\text{CH}_3)_2$. "Алкан" стосується класу сполук, що мають формулу H-R, де R є алкілом, таким як визначено вище. Якщо будь-яку з цих груп застосовують з модифікатором "заміщена", один або більше атомів водню незалежно заміщені -OH, -F, -Cl, -Br, -I, -NH₂, -NO₂, -CO₂H, -CO₂CH₃, -CN, -SH, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -C(O)CH₃, -NHCH₃, -NHCH₂CH₃, -N(CH₃)₂, -C(O)NH₂, -C(O)NHCH₃, -C(O)N(CH₃)₂, -OC(O)CH₃, -NHC(O)CH₃, -S(O)₂OH або -S(O)₂NH₂. Наступні групи є необмежувальними прикладами заміщених алкільних груп: $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{Cl}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{CN}$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ і $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$. Термін "галоалкіл" є підвидом заміщеного алкілу, в якому заміщення атому водню обмежене галогеном (тобто -F, -Cl, -Br або -I) так, що ніякі інші атоми крім вуглецю, водню і галогену не присутні. Група $-\text{CH}_2\text{Cl}$ є не обмежувальним прикладом галоалкілу. Термін "фторалкіл" є підвидом заміщеного алкілу, в якому заміщення атому водню обмежене фтором так, що ніякі інші атоми крім вуглецю, водню і фтору не присутні. Групи $-\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CF}_3$ і $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ є необмежувальними прикладами фторалкільних груп.

Термін "циклоалкіл" при застосуванні без модифікатора "заміщений" стосується одновалентної насиченої аліфатичної групи з атомом вуглецю як точки приєднання, де вказаний атом вуглецю утворює частину однієї або більше не ароматичних кільцевих структур, що не містить подвійних або потрійних зв'язків вуглець-вуглець і що не містить ніяких атомів крім вуглецю і водню. Не обмежувальні приклади включають: $-\text{CH}(\text{CH}_2)_2$ (циклопропіл), циклобутил, циклопентил або циклогексил (Cy). У даному описі термін не виключає присутності однієї або більше алкільних груп (дозволених обмеженням числа атомів вуглецю), приєднану до атома вуглецю не ароматичної кільцевої структури. Термін "циклоалкандііл" при застосуванні без модифікатора "заміщений" стосується двовалентної насиченої аліфатичної групи з двома атомами вуглецю як точки приєднання, що не містить подвійних або потрійних зв'язків вуглець-



вуглець і що не містить ніяких атомів крім вуглецю і водню. Група є не обмежувальним прикладом циклоалкандіільної групи. "Циклоалкан" стосується класу сполук, що мають формулу H-R, де R є циклоалкілом, таким як визначений вище. Якщо будь-який з цих термінів застосовують з модифікатором "заміщений", один або більше атомів водню незалежно заміщені -OH, -F, -Cl, -Br, -I, -NH₂, -NO₂, -CO₂H, -CO₂CH₃, -CN, -SH, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -C(O)CH₃, -NHCH₃, -NHCH₂CH₃, -N(CH₃)₂, -C(O)NH₂, -C(O)NHCH₃, -C(O)N(CH₃)₂, -OC(O)CH₃, -NHC(O)CH₃, -S(O)₂OH або -S(O)₂NH₂.

Термін "алкеніл" при застосуванні без модифікатора "заміщений" стосується одновалентної ненасиченої аліфатичної групи з атомом вуглецю як точки приєднання, лінійної або розгалуженої, ациклічної структури, з, принаймні, одним не ароматичним подвійним зв'язком вуглець-вуглець, без потрійних зв'язків вуглець-вуглець, і що не містить ніяких атомів крім вуглецю і водню. Не обмежувальні приклади включають: $-\text{CH}=\text{CH}_2$ (вініл), $-\text{CH}=\text{CHCH}_3$, $-\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ (аліл), $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_3$ і $-\text{CH}=\text{CHCH}=\text{CH}_2$. Термін "алкендііл" при застосуванні без модифікатора "заміщений" стосується двовалентної ненасиченої аліфатичної групи, з двома атомами вуглецю як точки приєднання, лінійної або розгалуженої, лінійної або розгалуженої ациклічної структури, з, принаймні, одним не ароматичним подвійним зв'язком вуглець-вуглець, без потрійних зв'язків вуглець-вуглець, і що не містить ніяких атомів крім вуглецю і водню. Групи $-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$, $-\text{CH}=\text{CHCH}_2-$ и $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2-$ є не обмежувальними прикладами алкендіільних груп. Зазначено, що хоча алкендіільна група є аліфатичною, при приєднанні на обох кінцях, не виключається, що ця група утворює частину ароматичної структури. Терміни "алкен" і "олефін" є синонімами і стосуються сполук, що мають

формулу H-R, де R є алкенілом, таким, як визначено вище. Також терміни "кінцевий алкен" і "α-олефін" є синонімами і стосуються алкену, що має тільки один подвійний зв'язок вуглець-вуглець, де ця частина є частиною вінільної групи на кінці молекули. Якщо будь-який з цих термінів застосовують з модифікатором "заміщений", один або більше атомів водню незалежно

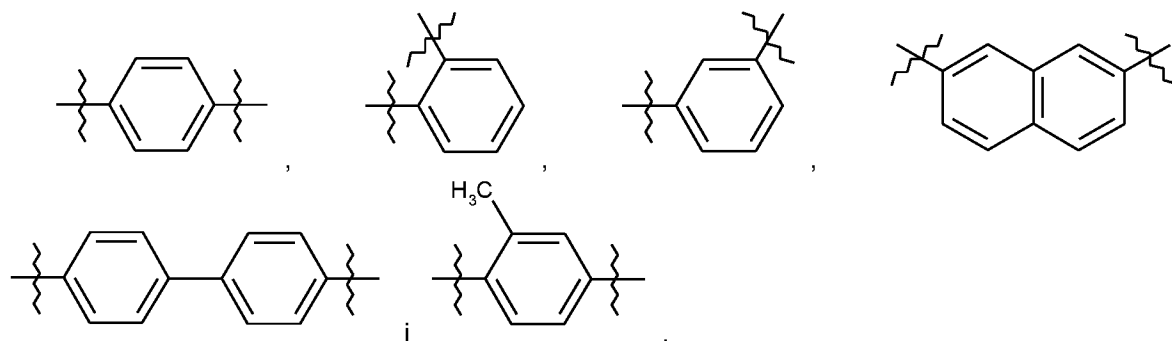
5 заміщені -OH, -F, -Cl, -Br, -I, -NH₂, -NO₂, -CO₂H, -CO₂CH₃, -CN, -SH, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -C(O)CH₃, -NHCH₃, -NHCH₂CH₃, -N(CH₃)₂, -C(O)NH₂, -C(O)NHCH₃, -C(O)N(CH₃)₂, -OC(O)CH₃, -NHC(O)CH₃, -S(O)₂OH або -S(O)₂NH₂. Групи -CH=CHF, -CH=CHCl і -CH=CHBr є необмежувальними прикладами заміщених алкенільних груп.

10 Термін "алкініл" при застосуванні без модифікатора "заміщений" стосується одновалентної ненасиченої аліфатичної групи з атомом вуглецю як точки приєднання, лінійної або розгалуженої ациклічної структури, що містить, принаймні, один потрійний зв'язок вуглець-вуглець, і що не містить ніяких атомів крім вуглецю і водню. У даному описі термін алкініл не виключає присутності однієї або більше не ароматичних подвійних зв'язків вуглець-вуглець.

15 Групи -C≡CH, -C≡CCH₃ і -CH₂C≡CCH₃ є не обмежувальними прикладами алкінільних груп. "Алкін" стосується класу сполук, що мають формулу H-R, де R є алкінілом. Якщо будь-який з цих термінів застосовують з модифікатором "заміщений", один або більше атомів водню незалежно заміщені -OH, -F, -Cl, -Br, -I, -NH₂, -NO₂, -CO₂H, -CO₂CH₃, -CN, -SH, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -C(O)CH₃, -NHCH₃, -NHCH₂CH₃, -N(CH₃)₂, -C(O)NH₂, -C(O)NHCH₃, -C(O)N(CH₃)₂, -OC(O)CH₃, -NHC(O)CH₃, -S(O)₂OH або -S(O)₂NH₂

20 Термін "арил" при застосуванні без модифікатора "заміщений" стосується одновалентної ненасиченої ароматичної групи з ароматичним атомом вуглецю як точки приєднання, де вказаний атом утворить частину однієї або більше ароматичних кільцевих структур, кожна з яких має шість атомів в кільці, які всі є вуглецем, і де група не містить атомів, відмінних від вуглецю і водню. Якщо присутнє більше ніж одне кільце, кільця можуть бути конденсованими або неконденсованими. Неконденсовані кільця сполучені ковалентним зв'язком. У даному описі термін арил не виключає присутності однієї або більше алкільних груп (дозволені обмеженням числа атомів вуглецю), приєднану до першого ароматичного кільця або будь-якого додаткового присутнього ароматичного кільця. Не обмежувальні приклади арильних груп включають феніл (Ph), метилфеніл, (диметил)феніл, -C₆H₄CH₂CH₃ (етилфеніл), нафтил і одновалентну групу, отриману з біфенілу (наприклад, 4-фенілфеніл). Термін "арендііл" при застосуванні без модифікатора "заміщений" стосується двовалентної ароматичної групи з двома ароматичними атомами вуглецю як точки приєднання, де вказаний атом утворить частину одного або більше шестичленних ароматичних кільцевих структур, кожна з яких має шість атомів в кільці, які все є вуглецем, і де двовалентна група не містить атомів, відмінних від вуглецю і водню. У даному описі термін арендііл не виключає присутності однієї або більше алкільних груп (дозволені обмеженням числа атомів вуглецю), приєднану до першого ароматичного кільця або будь-якого додаткового присутнього ароматичного кільця. Якщо присутнє більше ніж одне кільце, кільця можуть бути конденсованими або не конденсованими. Неконденсовані кільця сполучені ковалентним зв'язком. Не обмежувальні приклади арендіільних груп включають:

40



45 "Арен" стосується класу сполук, що мають формулу H-R, де R є арилом, таким як визначений вище. Бензол і толуол є не обмежувальними прикладами аренів. Якщо будь-який з цих термінів застосовують з модифікатором "заміщений", один або більше атомів водню незалежно заміщені -OH, -F, -Cl, -Br, -I, -NH₂, -NO₂, -CO₂H, -CO₂CH₃, -CN, -SH, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -C(O)CH₃, -NHCH₃, -NHCH₂CH₃, -N(CH₃)₂, -C(O)NH₂, -C(O)NHCH₃, -C(O)N(CH₃)₂, -OC(O)CH₃, -NHC(O)CH₃, -S(O)₂OH або -S(O)₂NH₂.

50

Термін "аралкіл" при застосуванні без модифікатора "заміщений" стосується одновалентної

групи -алкандііл-арил, в якій терміни алкандііл і арил кожний використовується відповідно до визначень, представлених вище. Не обмежувальними прикладами є: фенілметил (бензил, Bn) і 2-фенілетил. Якщо термін аралкіл застосовують з модифікатором "заміщений", один або більше атомів водню алкандіільної і/або арильної групи незалежно заміщені -OH, -F, -Cl, -Br, -I, -NH₂, -NO₂, -CO₂H, -CO₂CH₃, -CN, -SH, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -C(O)CH₃, -NHCH₃, -NHCH₂CH₃, -N(CH₃)₂, -C(O)NH₂, -C(O)NHCH₃, -C(O)N(CH₃)₂, -OC(O)CH₃, -NHC(O)CH₃, -S(O)₂OH або -S(O)₂NH₂. Не обмежувальними прикладами заміщених аралкілів є: (3-хлорфеніл)метил і 2-хлор-2-фенілет-1-іл.

Термін "гетероарил" при застосуванні без модифікатора "заміщений" стосується одновалентної ароматичної групи з ароматичним атомом вуглецю або атомом азоту як точки приєднання, де вказаний атом вуглецю або азоту утворює частину однієї або більше ароматичних кільцевих структур, кожна з яких має від трьох до восьми атомів, де, принаймні, один з атомів кільця ароматичної кільцевої структури є азотом, киснем або сіркою, і де гетероарильна група не складається з атомів, відмінних від вуглецю, водню, ароматичного азоту, ароматичного кисню і ароматичної сірки. Якщо присутнє більше ніж одне кільце, кільця конденсовані; однак термін гетероарил не виключає присутності однієї або більше алкільних або арильних груп (дозволені обмеженням числа атомів вуглецю), приєднану до одного або більше атомів кільця. Не обмежувальні приклади гетероарильних груп включають фураніл, імідазоліл, індоліл, індазоліл (Im), ізоксазоліл, метилпіридиніл, оксазоліл, фенілпіридиніл, піридиніл (піридил), піроліл, піримідиніл, піразиніл, хіноліл, хіназоліл, хіноксалініл, тріазиніл, тетразоліл, тiazоліл, тіеніл і тріазоліл. Термін "N-гетероарил" стосується гетероарильної групи з атомом азоту як точки приєднання. "Гетероарен" стосується класу сполук, що мають формулу H-R, де R є гетероарилом. Піридин і хінолін є не обмежувальними прикладами гетероаренів. Якщо ці терміни застосовують з модифікатором "заміщений", один або більше атомів водню незалежно заміщені -OH, -F, -Cl, -Br, -I, -NH₂, -NO₂, -CO₂H, -CO₂CH₃, -CN, -SH, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -C(O)CH₃, -NHCH₃, -NHCH₂CH₃, -N(CH₃)₂, -C(O)NH₂, -C(O)NHCH₃, -C(O)N(CH₃)₂, -OC(O)CH₃, -NHC(O)CH₃, -S(O)₂OH або -S(O)₂NH₂.

Термін "гетероциклоалкіл" при застосуванні без модифікатора "заміщений" стосується одновалентної не ароматичної групи з ароматичним атомом вуглецю або атомом азоту як точки приєднання, де вказаний атом вуглецю або атом азоту утворює частину однієї або більше не ароматичних кільцевих структур, кожна з яких має від трьох до восьми атомів, де, принаймні, один з атомів кільця не ароматичної кільцевої структури є азотом, киснем або сіркою, і де гетероциклоалкільна група не складається з атомів, відмінних від вуглецю, водню, азоту, кисню і сірки. Якщо присутнє більше ніж одне кільце, кільця конденсовані. У даному описі термін не виключає присутності однієї або більше алкільних груп (дозволені обмеженням числа атомів вуглецю), приєднану до одного або більше атомів кільця. Також термін не виключає присутності одного або більше подвійних зв'язків в кільці або кільцевій системі, за умови, що отримана група залишається не ароматичною. Не обмежувальні приклади гетероциклоалкільних груп включають азиридиніл, азетидиніл, піролідиніл, піперидиніл, піперазиніл, морфолініл, тіоморфолініл, тетрагідрофураніл, тетрагідротіофураніл, тетрагідропіраніл, піраніл, оксираніл і оксетаніл. Термін "N-гетероциклоалкіл" стосується гетероциклоалкільної групи з атомом азоту як точки приєднання. N-піролідиніл є прикладом такої групи. Якщо ці терміни застосовують з модифікатором "заміщений", один або більше атомів водню незалежно заміщені -OH, -F, -Cl, -Br, -I, -NH₂, -NO₂, -CO₂H, -CO₂CH₃, -CN, -SH, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -C(O)CH₃, -NHCH₃, -NHCH₂CH₃, -N(CH₃)₂, -C(O)NH₂, -C(O)NHCH₃, -C(O)N(CH₃)₂, -OC(O)CH₃, -NHC(O)CH₃, -S(O)₂OH або -S(O)₂NH₂.

Термін "ацил" при застосуванні без модифікатора "заміщений" стосується групи -C(O)R, в якій R є воднем, алкілом, циклоалкілом або арилом, таким, як визначені вище. Групи -CHO, -C(O)CH₃ (ацетил, Ac), -C(O)CH₂CH₃, -C(O)CH(CH₃)₂, -C(O)CH(CH₂)₂, -C(O)C₆H₅ і -C(O)C₆H₄CH₃ є не обмежувальними прикладами ацильних груп. "Тіоацил" визначений аналогічно, за винятком того, що атом кисню групи -C(O)R замінений атомом сірки, -C(S)R. Термін "альдегід" відповідає алкільній групі, як визначена вище, приєднаній до -CHO групи. Якщо будь-який з цих термінів застосовують з модифікатором "заміщений", один або більше атомів водню (включаючи атом водню, безпосередньо приєднаний до атома вуглецю карбонільної або тіокарбонільної групи, якщо є) незалежно заміщений -OH, -F, -Cl, -Br, -I, -NH₂, -NO₂, -CO₂H, -CO₂CH₃, -CN, -SH, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -C(O)CH₃, -NHCH₃, -NHCH₂CH₃, -N(CH₃)₂, -C(O)NH₂, -C(O)NHCH₃, -C(O)N(CH₃)₂, -OC(O)CH₃, -NHC(O)CH₃, -S(O)₂OH або -S(O)₂NH₂. Групи -C(O)CH₂CF₃, -CO₂H (карбоксил), -CO₂CH₃ (метилкарбоксил), -CO₂CH₂CH₃, -C(O)NH₂ (карбамоіл) і -CON(CH₃)₂ є необмежувальними прикладами заміщених ацильних груп.

Термін "алкокси" при застосуванні без модифікатора "заміщений" стосується групи -OR, в

якій R є алкілом, таким, як визначений вище. Не обмежувальні приклади включають: $-OCH_3$ (метокси), $-OCH_2CH_3$ (етокси), $-OCH_2CH_2CH_3$, $-OCH(CH_3)_2$ (ізопропокси) або $-OC(CH_3)_3$ (трет-бутокси). Терміни "циклоалкокси", "алкенілокси", "алкінілокси", "арилокси", "аралкокси", "гетероарилокси", "гетероциклоалкокси" і "ацилокси" при застосуванні без модифікатора "заміщений" стосуються груп, визначених як $-OR$, в яких R є циклоалкілом, алкенілом, алкінілом, арилом, аралкілом, гетероарилом, гетероциклоалкілом і ацилом, відповідно. Термін "алкілтіо" і "ацилтіо" при застосуванні без модифікатора "заміщений" стосуються групи $-SR$, в якій R є алкілом і ацилом, відповідно. Термін "спирт" відповідає алкану, такому як визначений вище, де, принаймні, один з атомів водню заміщений гідроксигрупою. Термін "простий ефір" відповідає алкану, такому як визначений вище, де, принаймні, один з атомів водню заміщений алкоксигрупою. Якщо будь-який з цих термінів застосовують з модифікатором "заміщений", один або більше атомів водню незалежно заміщені $-OH$, $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-NH_2$, $-NO_2$, $-CO_2H$, $-CO_2CH_3$, $-CN$, $-SH$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-C(O)CH_3$, $-NHCH_3$, $-NHCH_2CH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NHCH_3$, $-C(O)N(CH_3)_2$, $-OC(O)CH_3$, $-NHC(O)CH_3$, $-S(O)_2OH$ або $-S(O)_2NH_2$.

Термін "алкіламіно" при застосуванні без модифікатора "заміщений" стосується групи $-NHR$, в якій R є алкілом, таким як визначений вище. Не обмежувальні приклади включають: $-NHCH_3$ і $-NHCH_2CH_3$. Термін "діалкіламіно" при застосуванні без модифікатора "заміщений" стосується групи $-NRR'$, в якій R і R' можуть бути однаковими або різними алкільними групами. Не обмежувальні приклади діалкіламіногруп включають: $-N(CH_3)_2$ і $-N(CH_3)(CH_2CH_3)$. Терміни "циклоалкіламіно", "алкеніламіно", "алкініламіно", "ариламіно", "аралкіламіно", "гетероариламіно", "гетероциклоалкіламіно" і "алкоксіаміно" при застосуванні без модифікатора "заміщений" стосуються груп, визначених як $-NHR$, в яких R є циклоалкілом, алкенілом, алкінілом, арилом, аралкілом, гетероарилом, гетероциклоалкілом і алкокси, відповідно. Не обмежувальним прикладом ариламіногрупи є $-NHC_6H_5$. Термін "амідо" (ациламіно), при застосуванні без модифікатора "заміщений" стосується групи $-NHR$, в якій R є ацилом, таким, як визначений вище. Не обмежувальним прикладом амідогрупи є $-NHC(O)CH_3$. Якщо будь-який з цих термінів застосовують з модифікатором "заміщений", один або більше атомів водню, приєднаних до атома вуглецю, незалежно заміщені $-OH$, $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-NH_2$, $-NO_2$, $-CO_2H$, $-CO_2CH_3$, $-CN$, $-SH$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-C(O)CH_3$, $-NHCH_3$, $-NHCH_2CH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NHCH_3$, $-C(O)N(CH_3)_2$, $-OC(O)CH_3$, $-NHC(O)CH_3$, $-S(O)_2OH$ або $-S(O)_2NH_2$. Групи $-NHC(O)OCH_3$ і $-NHC(O)NHCH_3$ є необмежувальними прикладами заміщених амідогруп.

Використання слова "а" або "ан" при використанні в поєднанні з терміном "що містить" в формулі винаходу і/або описі може означати "один", але це також узгоджується зі значенням "один або декілька", "принаймні, один" і "один або більше ніж один".

У цій заявці термін "близько" використовується для позначення того, що значення включає в себе внутрішню варіацію помилки для пристрою, причому метод використовується для визначення значення або варіації, яка існує серед суб'єктів дослідження.

"Активний інгредієнт" (AI) (також називається активна сполука, активна речовина, активний агент, фармацевтичний агент, агент, біологічно активна молекула або терапевтична сполука) є інгредієнтом в фармацевтичному лікарському засобі або пестициді, який біологічно активний. Подібні терміни активний фармацевтичний інгредієнт (АФІ) і нерозфасований активний інгредієнт також застосовують в медицині, і термін активна речовина може застосовуватися для пестицидних складів.

Терміни "містити", "мати" і "включати" є відкритими зв'язувальними дієсловами. Будь-які форми або часи одного або декількох з цих дієслів, такі як "містить", "що містить", "має", "що має", "включає" і "що включає", також є відкритими. Наприклад, будь-який спосіб, який "містить", "має" або "включає" один або декілька стадій, не обмежується наявністю тільки цією однією або декількома стадіями, а також охоплює інші, не перераховані, стадії.

Термін "ефективний", що застосовується в описі і/або формулі винаходу, означає достатній для досягнення бажаного, очікуваного або передбачуваного результату. "Ефективна кількість", "терапевтично ефективна кількість" або "фармацевтично ефективна кількість" при використанні в контексті лікування пацієнта або суб'єкта сполукою означає таку кількість сполуки, яка, при введенні суб'єкту або пацієнту, є достатньою для проведення такого лікування або профілактики захворювання, як ці терміни визначені нижче.

"Експіцієнт" є фармацевтично прийнятною речовиною, складеною з активним інгредієнтом(ами) лікарського засобу, фармацевтичною композицією, складу або системи доставки лікарського засобу. Експіцієнти можуть застосовуватися, наприклад, для стабілізації композиції, для збільшення композиції (тому їх часто називають "об'ємоутворювальними агентами", "наповнювачами" або "розріджувачами" при застосуванні для цієї мети) або для терапевтичного покращення активного інгредієнта в кінцевій лікарській формі, такого як

полегшення всмоктування лікарського засобу, зниження в'язкості або підвищення розчинності. Екципієнти включають фармацевтично прийнятні варіанти антиадгезивів, зв'язувальних агентів, покриттів, барвників, розпушувачів, ароматизаторів, глідантів, змащувальних агентів, консервантів, сорбентів, підсолоджувачів і носіїв. Основний екципієнт, який слугує середовищем для передачі активного інгредієнта, зазвичай називають носієм. Екципієнти також можуть застосовуватися в процесі виробництва, наприклад, для полегшення поводження з активною речовиною, наприклад, шляхом поліпшення текучості порошку або антипригарних властивостей, в доповнення до сприяння стабільності *in vitro*, такої як запобігання денатурації або агрегації протягом очікуваного терміну придатності. Придатність екципієнта зазвичай варіюється залежно від способу введення, дозованої форми, активного інгредієнта, а також інших факторів.

Термін "гідрат" при застосуванні в якості модифікатора сполуки, означає, що сполука має менше ніж одну (наприклад, напівгідрат), одну (наприклад, моногідрат) або більше ніж одну (наприклад, дигідрат) молекулу води, зв'язаних з кожною молекулою сполуки так, як в твердих формах сполуки.

У даному описі термін "IC₅₀" стосується інгібувальної дози, яка становить 50 % від максимальної отриманої відповіді. Цей кількісний показник означає наскільки багато конкретного лікарського засобу або іншої речовини (інгібітору) потрібно для інгібування даного біологічного, біохімічного або хімічного процесу (або компонента процесу, наприклад, ферменту, клітини, клітинного рецептора або мікроорганізму) наполовину.

"Ізомер" першої сполуки є окремою сполукою, в якій кожна молекула містить такі ж складові, як в першій сполуці, але де конфігурація цих атомів в трьох вимірюваннях відрізняється.

У даному описі термін "пацієнт" або "суб'єкт" стосуються живого ссавця організму, такого як людина, мавпа, корова, вівця, коза, собака, кішка, миша, щур, морська свинка або їх трансгенні види. У певних варіантах, пацієнтом або суб'єктом є примат. Необмежувальними прикладами пацієнтів-людей є дорослі, підлітки, немовлята і ембріони.

Як зазвичай використовується тут, "фармацевтично прийнятний" стосується тих сполук, матеріалів, композицій і/або дозованих форм, які в рамках здорового медичного висновку підходять для використання в контакт з тканинами, органами і/або рідинами організму людей і тварин без надмірної токсичності, подразнення, алергічної реакції або інших проблем або ускладнень, пропорційно з розумним співвідношенням користь/ризик.

"Фармацевтично прийнятні солі" означають солі сполук відповідно до даного винаходу, які фармацевтично прийнятні, як визначено вище, і мають бажану фармакологічну активність. Не обмежувальні приклади таких солей включають солі, отримані з неорганічними кислотами, такими як хлористоводнева кислота, бромистоводнева кислота, сірчана кислота, азотна кислота і фосфорна кислота; або з органічними кислотами, такими як 1,2-етандисульфонова кислота, 2-гідроксіетансульфонова кислота, 2-нафталінсульфонова кислота, 3-фенілпропіонова кислота, 4,4'-метиленбіс(3-гідрокси-2-ен-1-карбонова кислота), 4-метилбіцикло[2.2.2]окт-2-ен-1-карбонова кислота, оцтова кислота, аліфатичні моно- і дикарбонові кислоти, аліфатичні сірчані кислоти, ароматичні сірчані кислоти, бензолсульфонова кислота, бензойна кислота, камфорсульфонова кислота, карбонова кислота, корична кислота, лимонна кислота, циклопентанпропіонова кислота, етансульфонова кислота, фумарова кислота, глюкогептонова кислота, глюконова кислота, глютамінова кислота, гліколева кислота, гептанова кислота, гексанова кислота, гідроксинафтойна кислота, молочна кислота, лаурилсульфонова кислота, малеїнова кислота, яблучна кислота, маленова кислота, мигдалева кислота, метансульфонова кислота, муконова кислота, о-(4-гідроксибензоїл)бензойна кислота, щавлева кислота, п-хлорбензолсульфонова кислота, фенілзаміщені алканові кислоти, пропіонова кислота, п-толуолсульфонова кислота, піровиноградна кислота, саліцилова кислота, стеаринова кислота, янтарна кислота, винна кислота, третинна бутилоцтова кислота і триметилоцтова кислота. Фармацевтично прийнятні солі також включають основно-адитивні солі, які можуть утворюватися, коли присутні кислотні протони здатні реагувати з неорганічними або органічними основами. Прийнятні неорганічні основи включають гідроксид натрію, карбонат натрію, гідроксид калію, гідроксид алюмінію і гідроксид кальцію. Необмежувальні приклади прийнятних органічних основ включають етаноламін, діетаноламін, тріетаноламін, трометамін і N-метилглюкамін. Має бути зрозуміло, що конкретний аніон або катіон, який створює частину будь-якої солі відповідно до даного винаходу, не є критичним, якщо сіль загалом є фармакологічно прийнятною. Додаткові приклади фармацевтично прийнятних солей і способи їх отримання і застосування представлені в Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, and Use (P. H. Stahl & C. G. Wermuth eds., Verlag Helvetica Chimica Acta, 2002).

"Фармацевтично прийнятний носій", "лікарський носій" або просто "носій" являє собою

фармацевтично прийнятну речовину, складену разом з активним інгредієнтом лікарського засобу, який залучений до перенесення, доставки і/або транспортування хімічного агента. Лікарські носії можна використати для поліпшення доставки і ефективності лікарських засобів, включаючи, наприклад, методику контрольованого вивільнення для модулювання біодоступності лікарського засобу, зниження метаболізму лікарського засобу і/або зниження токсичності лікарського засобу. Деякі лікарські носії можуть підвищити ефективність доставки ліків в конкретні цільові місця. Приклади носіїв включають: ліпосоми, мікросфери (наприклад, виготовлені з полі(молочно-со-гліколевої) кислоти), альбумінові мікросфери, синтетичні полімери, нановолокна, комплекси білків-ДНК, білкові кон'югати, еритроцити, віросоми і дендримери.

"Фармацевтичний препарат" (також називається фармакопрепарат, фармацевтичний агент, фармацевтичний препарат, фармацевтична композиція, фармацевтичний склад, фармацевтичний продукт, медичний продукт, лікарський засіб, лікарський препарат, медикамент або просто ліки) є лікарським засобом, що застосовується для діагностики, терапії, лікування або профілактики захворювання. Активний інгредієнт (AI) (визначений вище) є інгредієнтом в фармацевтичному лікарському засобі або пестициді, який є біологічно активним. Подібні терміни активний фармацевтичний інгредієнт (АФІ) і нерозфасований активний інгредієнт також застосовують в медицині, і термін активна речовина може застосовуватися для пестицидних складів. Деякі медичні препарати і пестицидні продукти можуть містити більше ніж один активний інгредієнт. На відміну від активних інгредієнтів, не активні інгредієнти зазвичай називають ексципієнтами (як визначено вище) в фармацевтичних контекстах.

"Профілактика" або "запобігання" включає: (1) інгібування настання захворювання у суб'єкта або пацієнта, який схильний до ризику і/або схильний до захворювання, але ще не випробовує і не демонструє яку-небудь або всю патологію або симптоматику захворювання, і/або (2) сповільнення настання патології або симптоматики захворювання у суб'єкта або пацієнта, який може бути підданий ризику і/або схильний до захворювання, але ще не випробовує і не демонструє яку-небудь або всю патологію або симптоматику захворювання.

"Проліки" означає сполуку, яка перетворюється *in vivo* метаболічно в інгібітор відповідно до даного винаходу. Саме проліки можуть мати або не мати активності відносно до даного цільового білка. Наприклад, сполука, що містить гідроксигрупу, може вводитися у вигляді складного ефіру, який перетворюється *in vivo* в гідрокси сполуку. Не обмежувальні приклади прийнятних складних ефірів, які можуть бути перетворені *in vivo* в гідрокси сполуки, включають ацетати, цитрати, лактати, фосфати, тартрати, малонати, оксалати, саліцилати, пропіонати, сукцинати, фумарати, малеати, метилен-біс- β -гідроксинафтоат, гентізати, ізетіонати, ді-*p*-толуолтартрати, метансульфонати, етансульфонати, бензолсульфонати, *p*-толуолсульфонати, циклогексилсульфамати, хінати і складний ефір амінокислот. Також сполука, що містить амінну групу, може вводитися у вигляді аміду, який перетворюється гідролізом *in vivo* в сполуку аміну.

"Стереоізомером" або "оптичним ізомером" є ізомер даної сполуки, в якому однакові атоми зв'язані з одними і тими ж іншими атомами, але де конфігурація цих атомів в трьох вимірюваннях відрізняється. "Енантіомерами" є стереоізомери даної сполуки, які є дзеркальними зображеннями один одного, як ліва і права руки. "Діастереомерами" є стереоізомери даної сполуки, які не є енантіомерами. Хіральні молекули містять хіральний центр, що також називається стереоцентр або стереогенний центр, яким є будь-яка точка, хоча не обов'язково атом, в молекулі, несучої групи, так, що взаємозаміна будь-яких двох груп призводить до стереоізомеру. У органічних сполуках, хіральним центром зазвичай є атом вуглецю, фосфору або сірки, хоч також інші атоми можуть бути стереоцентрами в органічних і неорганічних сполуках. Молекула може мати безліч стереоцентрів, даючи безліч стереоізомерів. У сполуках, стереоізомерія яких зумовлена тетраедричними стереогенними центрами (наприклад, тетраедричним вуглецем), загальна кількість гіпотетично можливих стереоізомерів не буде перевищувати 2^n , де n є кількістю тетраедричних стереоцентрів. Молекули з симетрією часто мають меншу, ніж максимальне можливе, кількість стереоізомерів. 50:50 суміш енантіомерів позначається як рацемічна суміш. Альтернативно, суміш енантіомерів може бути енантіомерно збагачена так, що один енантіомер присутній в кількості більшій, ніж 50 %. Зазвичай енантіомери і/або діастереомери можуть бути розділені або розділені із застосуванням методів, відомих в даній галузі техніки. Передбачається, що для будь-якого стереоцентра або осі хіральності, для якої стереохімія не визначена, цей стереоцентр або вісь хіральності може бути присутня в формі *R*, формі *S* або у вигляді суміші форм *R* і *S*, включаючи рацемічні і не рацемічні суміші. У даному описі, фраза "по суті не містить інших стереоізомерів" означає, що композиція містить ≤ 15 %, більше переважно, ≤ 10 %, ще більш переважно, ≤ 5 % або найбільш переважно, ≤ 1 % іншого стереоізомера.

"Лікування" або "лікувати" включає (1) інгібування захворювання у суб'єкта або пацієнта, який випробовує або який виявляє патологію або симптоматику захворювання (наприклад, сповільнення подальшого розвитку патології і/або симптоматики), (2) послаблення захворювання у суб'єкта або пацієнта, який випробовує або демонструє патологію або симптоматику захворювання (наприклад, зміна патології і/або симптоматики), і/або (3) здійснення будь-якого вимірного зменшення захворювання у суб'єкта або пацієнта, який випробовує або виявляє патологію або симптоматику захворювання.

Вищенаведені визначення замінюють будь-яке суперечливе визначення в будь-якому посиланні, яке включене сюди як посилання. Однак той факт, що певні терміни визначені, не треба розглядати як свідчення того, що будь-який невизначений термін є невизначеним. Швидше, вважають, що всі терміни, які використовуються, описують винахід в термінах, що дозволяють фахівцям в даній галузі оцінити об'єм і практичне застосування даного винаходу.

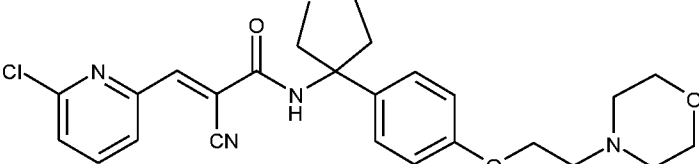
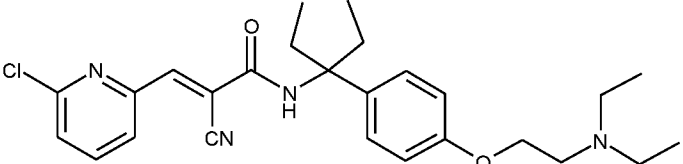
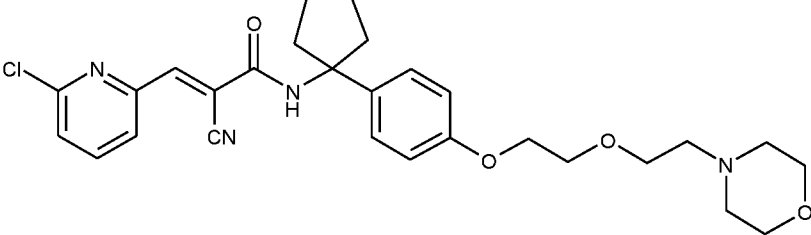
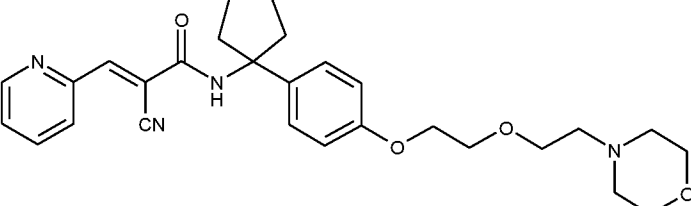
V. Приклади

Наступні приклади включені для демонстрації переважних варіантів опису. Фахівцям в даній галузі техніки повинно бути зрозуміло, що методики, розкриті в наступних прикладах, представляють методики, відкриті винахідником для ефективного функціонування на практиці винаходу, і, таким чином, можуть розглядатися як такі, що складають переважні способи його застосування. Проте, фахівцям в даній галузі техніки, в світлі даного опису, повинно бути зрозуміло, що в конкретних варіантах, які описані, може бути зроблено багато змін, з отриманням подібного або аналогічного результату, не виходячи за рамки суті і об'єму винаходу.

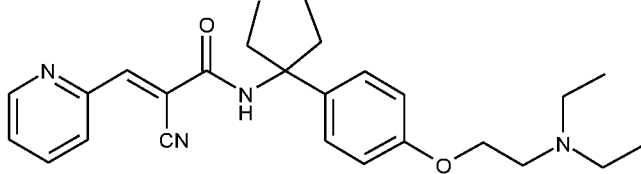
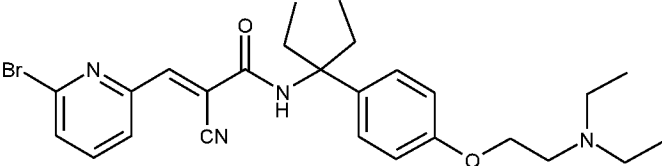
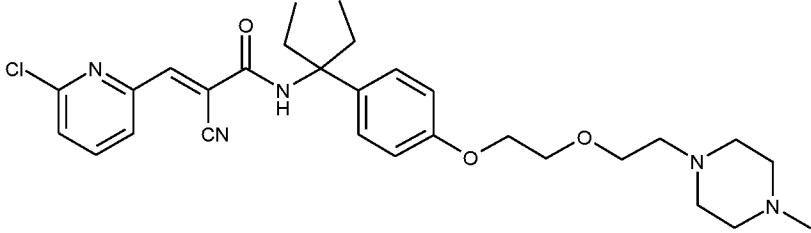
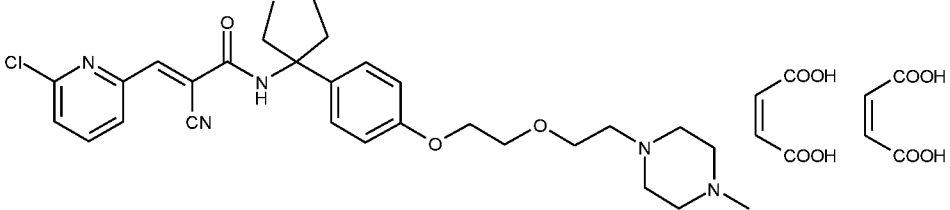
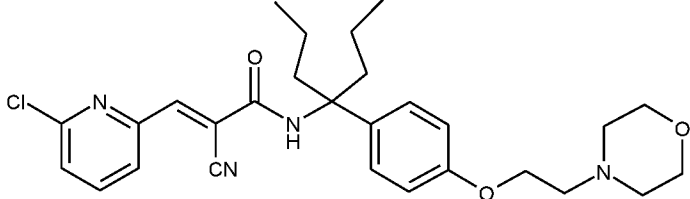
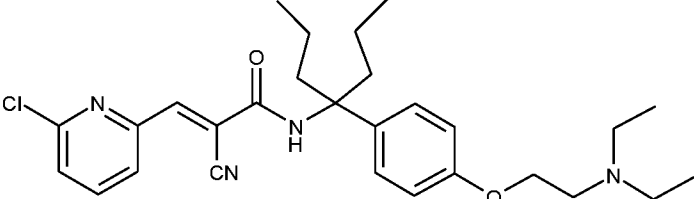
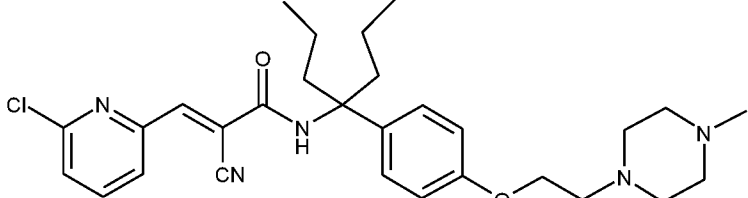
Дизайн і синтез похідних кавової кислоти

Таблиця 1

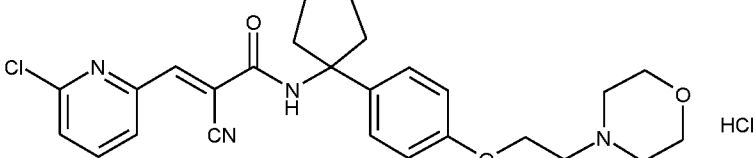
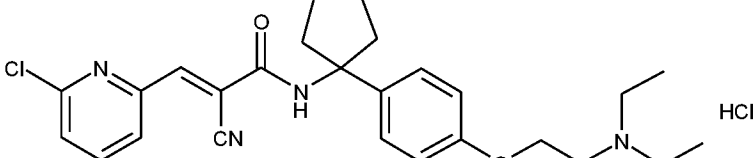
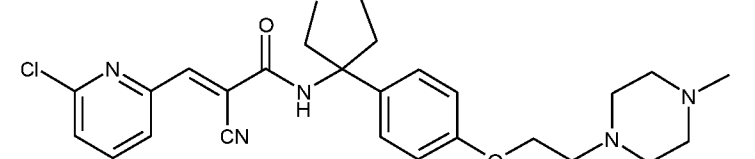
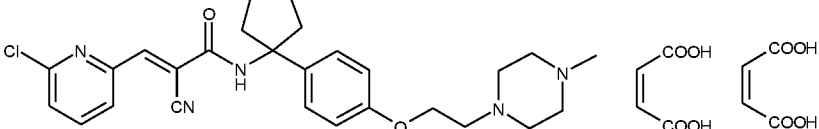
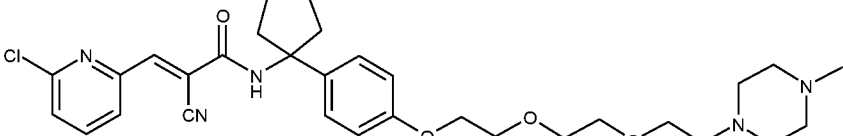
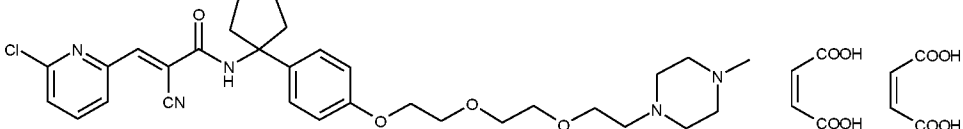
Структури похідних кавової кислоти

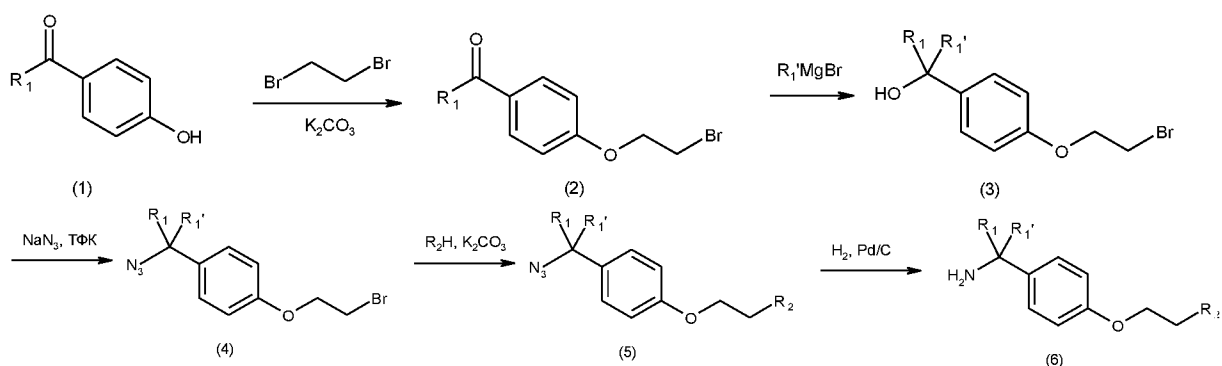
Ідентифікатор сполуки	Хімічна формула
WP1721	
WP1722	
WP1723	
WP1724	

Структури похідних кавової кислоти

Ідентифікатор сполуки	Хімічна формула
WP1727	
WP1730	
WP1731	
WP1732	
WP1733	
WP1734	
WP1735	

Структури похідних кавової кислоти

Ідентифікатор сполуки	Хімічна формула
WP1793	
WP1794	
WP1795	
WP1796	
WP1797	
WP1798	



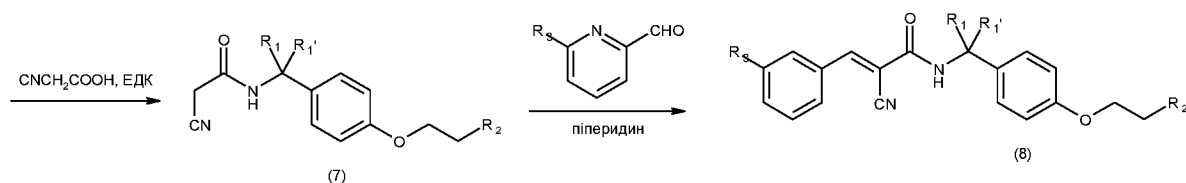


Схема 1. Загальний спiсiб синтезу, що застосовується в синтезi похiдних кавової кислоти типу 8. Сполуки WP1721, WP1722, WP1730, WP1733, WP1734 i WP1735 отримують способом, показаним на схемi 1.

Синтез сполук типу (2)

Прийнятний 4-гiдроксiалкiлофенон (40 ммоль), дiбронметан (200 ммоль), карбонат калiю (15 г) i ацетону (150 мл) змiшують разом, i отриману реакцiйну сумiш кип'яють iз зворотним холодильником до завершення реакцiї по ТШХ. Потiм реакцiйну сумiш охолоджують, неорганiчнi соли видаляють фiльтрацiєю i розчинник випаровують досуха. Неочищений продукт очищують РХ iз застосуванням градиєнта толуол/етилацетат. Фракцiї, що мiстять продукт, об'єднують i випаровують досуха. За даною методикою отримують наступнi сполуки:

1-(4-(2-брометокси)фенiл)пропан-1-он (2a, $R_1=R_1'=Et$):

Вихiд 85 %, 1H ЯМР ($CDCl_3$, 300 МГц, δ) ч./млн., 7,98-7,93 (м, 2H), 6,97-6,92 (м, 2H), 4,35 (дд, 2H, $J=6,1$ Гц, $J=6,3$ Гц), 3,66 (дд, 1H , $J=6,3$ Гц, $J=6,2$ Гц), 2,95 (кв, 2H, $J=7,2$ Гц), 1,22 (т, 3H, $J=7,2$ Гц)

1-(4-(2-брометокси)фенiл)бутан-1-он (2b, $R_1=R_1'=Pr$):

Вихiд 83 %, 1H ЯМР ($CDCl_3$, 300 МГц, δ) ч./млн., 7,98-7,92 (м, 2H), 6,97-6,91 (м, 2H), 4,35 (дд, 2H, $J=6,1$ Гц, $J=6,2$ Гц), 3,66 (дд, 1 H, $J=6,2$ Гц, $J=6,3$ Гц), 1,83-1,69 (м, 2H), 1,0 (т, 3H, $J=7,2$ Гц, $J=7,4$ Гц)

Синтез сполук типу (3)

Прийнятний бромiд алкiлмагнiю (14 ммоль) додають по краплях до розчину, прийнятнoгo 1-(4-(2-брометокси)фенiл)алкiл-1-ону, що енергiйно перемiшується (12 ммоль) в ТГФ (90 мл). Отриману реакцiйну сумiш перемiшують при кiмнатнiй температурi протягом 1 год., i розвиток реакцiї вiдстежують ТШХ. Пiсля завершення реакцiї реакцiйну сумiш виливають в крижаний розчин 1N HCl (60 мл). Через 20 хв перемiшування продукт екстрагують етилацетатом. Органiчний екстракт промивають 10 % розчином бiкарбонату натрiю, потiм насиченим розчином соли, i отриманий розчин сушать над безводним Na_2SO_4 . Осушувач i розчинники видаляють, i продукт очищують РХ iз застосуванням градиєнта толуол/етилацетат для елювання. Фракцiї, що мiстять продукт, об'єднують i випаровують досуха. За даною методикою отримують наступнi сполуки:

3-(4-(2-брометокси)фенiл)пентан-3-ол(3a, $R_1=R_1'=Et$):

Вихiд 72 %, 1H ЯМР ($CDCl_3$, 300 МГц, δ) ч./млн., 7,32-7,27 (м, 2H), 6,91-6,85 (м, 2H), 4,29 (дд, 2H, $J=6,4$ Гц, $J=6,3$ Гц), 3,64 (дд, 2H, $J=6,3$ Гц, $J=6,3$ Гц), 1,90-1,71 (м, 4H), 0,75 (т, 6H, $J=7,4$ Гц)

4-(4-(2-брометокси)фенiл)гептан-4-ол(3b, $R_1=R_1'=Pr$):

Вихiд 65 %, 1H ЯМР ($CDCl_3$, 300 МГц, δ) ч./млн.; 7,33-7,24 (м, 2H), 6,91-6,83 (м, 2H), 4,22 (дд, 2H, $J=6,3$ Гц, $J=6,3$ Гц), 3,63 (дд, 2H, $J=6,3$ Гц, $J=6,3$ Гц), 1,85-1,66 (м, 4H), 1,40-1,18 (м, 2H), 1,153-0,97 (м, 2H), 0,85 (т, 6H, $J=7,2$ Гц)

Синтез сполук типу (4)

Сумiш сполуки (3) (6 ммоль), NaN_3 (24 ммоль) i хлороформу (20 мл) готують i енергiйно перемiшують i охолоджують до 0 °С. Додають трифтороцтову кислоту (40 ммоль) i реакцiйну сумiш перемiшують при 0 °С. Пiсля завершення реакцiї по ТШХ, сумiш розбавляють хлороформом (30 мл) i потiм додають воду (30 мл). Органiчний i водний шари роздiляють. Органiчний шар промивають водою i потiм сушать над безводним сульфатом натрiю. Продукт очищують хроматографiєю на колонцi iз застосуванням градиєнта гексан/етилацетат для елювання. Фракцiї, що мiстять продукт, об'єднують i випаровують досуха. За даною методикою отримують наступнi сполуки:

1-(3-азидопентан-3-iл)-4-(2-брометокси)бензол(4a, $R_1=R_1'=Et$):

Вихiд 85,6 %, 1H ЯМР ($CDCl_3$, 300 МГц, δ) ч./млн., 7,29-7,21 (м, 2H), 6,94-6,85 (м, 2H), 4,29 (дд, 2H, $J=6,3$ Гц, $J=6,3$ Гц), 3,64 (дд, 2H, $J=6,3$ Гц, $J=6,3$ Гц), 2,05-1,82 (м, 4H), 0,78 (т, 6H, $J=7,4$ Гц)

1-(4-азидогептан-4-iл)-4-(2-брометокси)бензол (4b, $R_1=R_1'=Pr$):

Вихiд 84,8 %, 1H ЯМР ($CDCl_3$, 300 МГц, δ) ч./млн.; 7,28-7,21 (м, 2H), 6,91-6,84 (м, 2H), 4,28 (дд, 2H, $J=6,3$ Гц, $J=6,3$ Гц), 3,63 (дд, 2H, $J=6,3$ Гц, $J=6,3$ Гц), 1,96-1,75 (м, 4H), 1,40-1,18 (м, 2H), 1,40-1,16 (м, 2H), 1,16-1,00 (м, 2H), 0,88 (т, 6H, $J=7,2$ Гц)

Синтез сполук типу (5)

Готують суміш прийнятної сполуки (4) (2 ммоль), аміну (2,2 ммоль), карбонату калію (20 ммоль) і ацетонітрилу (10 мл), і суміш кип'ятять із зворотним холодильником при енергійному перемішуванні. Розвиток реакції відстежують ТШХ. Після завершення реакції, суміш охолоджують і потім розбавляють хлороформом. Неорганічні шари видаляють фільтрацією, розчинники випаровують і неочищений продукт очищають РХ із застосуванням градієнта хлороформ/метанол для елюювання. Фракції, що містять продукт, об'єднують і випаровують досуха. За даною методикою отримують наступні сполуки:

4-(2-(4-(3-азидопентан-3-іл)феноксі)етил)морфолін(5a, $R_1=R_1'=Et$, $R_2=морфолініл$):

Вихід 80 %. 1H ЯМР ($CDCl_3$, 300 МГц, δ) ч./млн.: 7,25-7,20 (м, 2H), 6,92-6,85 (м, 2H), 4,11 (дд, 2H, $J=5,7$ Гц, $J=5,7$ Гц), 3,74 (дд, 2H, $J=4,4$ Гц, $J=4,6$ Гц), 2,81 (дд, 2H, $J=5,7$ Гц, $J=5,7$ Гц), 2,58 (дд, 2H, $J=4,7$ Гц, $J=4,6$ Гц), 2,03-1,82 (м, 4H), 0,78 (т, 6H, $J=7,4$ Гц)

2-(4-(3-азидопентан-3-іл)феноксі)-N, N-диетилетан-1-амін (5b, $R_1=R_1'=Et$, $R_2=диетиламін$):

Вихід 95 %. 1H ЯМР ($CDCl_3$, 300 МГц, δ) ч./млн.: 7,25-7,18 (м, 2H), 6,92-6,83 (м, 2H), 4,04 (дд, 2H, $J=6,3$ Гц, $J=6,3$ Гц), 2,89 (дд, 2H, $J=6,3$ Гц, $J=6,3$ Гц), 2,65 (кв, 4H, $J=7,1$ Гц), 2,14-1,80 (м, 4H), 1,80 (т, 6H, $J=7,1$ Гц), 0,78 (т, 6H, $J=7,4$ Гц)

4-(2-(4-(4-азидогептан-4-іл)феноксі)етил)морфолін(5c, $R_1=R_1'=Pr$, $R_2=морфолініл$):

Вихід 95,3 %. 1H ЯМР ($CDCl_3$, 300 МГц, δ) ч./млн.: 7,25-7,20 (м, 2H), 6,92-6,83 (м, 2H), 4,10 (дд, 2H, $J=5,7$ Гц, $J=5,7$ Гц), 3,73 (дд, 2H, $J=4,6$ Гц, $J=4,7$ Гц), 2,80 (дд, 2H, $J=5,7$ Гц, $J=5,7$ Гц), 2,58 (дд, 2H, $J=4,7$ Гц, $J=4,7$ Гц), 1,95-1,74 (м, 4H), 1,38-1,00 (м, 4H), 0,86 (т, 6H, $J=7,3$ Гц)

1-(2-(4-(4-азидогептан-4-іл)феноксі)етил)-4-метилпіперазин(5d, $R_1=R_1'=Pr$, $R_2=4$ -метилпіперазиніл):

Вихід 78,3 %. 1H ЯМР ($CDCl_3$, 300 МГц, δ) ч./млн.: 7,25-7,18 (м, 2H), 6,90-6,83 (м, 2H), 4,10 (дд, 2H, $J=5,9$ Гц, $J=5,9$ Гц), 2,81 (дд, 2H, $J=5,9$ Гц, $J=5,9$ Гц), 2,70-2,36 (м, SH), 2,39 (з, 3H), 1,96-1,75 (м, 4H), 1,38-1,00 (м, 4H), 0,86 (т, 6H, $J=7,3$ Гц)

Синтез сполук типу (6)

Прийнятну сполуку (5) (1 г) розчиняють в суміші ТГФ/EtOH (1:1 об./об.) (15 мл). Додають Pd/C (10 % вологий, тип Degussa, 100 мг), і реакційну суміш оброблюють газоподібним воднем із застосуванням апарату Парра (40 ф/д²) протягом ночі. Після завершення реакції реакційну суміш фільтрують через Целіт, розчинник випаровують, і продукт очищують РХ системою із застосуванням градієнта хлороформ/метанол в якості елюента. Фракції, що містять продукт, об'єднують і випаровують досуха. За даною методикою отримують наступні сполуки:

3-(4-(2-(діетиламіно)етокси)феніл)пентан-3-амін(6a, $R_1=R_1'=Et$, $R_2=диетиламін$):

Вихід ~100 %. 1H ЯМР ($CDCl_3$, 300 МГц, δ) ч./млн.: 7,32-7,25 (м, 2H), 6,89-6,83 (м, 2H), 4,04 (дд, 2H, $J=6,5$ Гц, $J=6,4$ Гц), 2,89 (дд, 2H, $J=6,4$ Гц, $J=6,4$ Гц), 2,65 (кв, 4H, $J=7,1$ Гц), 1,87-1,73 (м, 2H), 1,72-1,55 (м, 2H), 1,07 (т, 6H, $J=7,1$ Гц), 0,72 (т, 6H, $J=7,4$ Гц)

4-(4-(2-морфоліноетокси)феніл)гептан-4-амін(6b, $R_1=R_1'=Pr$, $R_2=морфолініл$):

Вихід 75,4 %. 1H ЯМР ($CDCl_3$, 300 МГц, δ) ч./млн.: 7,32-7,26 (м, 2H), 6,88-6,83 (м, 2H), 4,10 (дд, 2H, $J=5,7$ Гц, $J=5,7$ Гц), 3,73 (дд, 2H, $J=4,5$ Гц, $J=4,8$ Гц), 2,80 (дд, 2H, $J=5,7$ Гц, $J=5,7$ Гц), 2,58 (дд, 2H, $J=4,7$ Гц, $J=4,7$ Гц), 1,85-1,58 (м, 2H), 1,30-1,00 (м, 2H), 0,84 (т, 6H, $J=7,2$ Гц)

4-(4-(2-(діетиламіно)етокси)феніл)гептан-4-амін(6c, $R_1=R_1'=Pr$, $R_2=діетиламіно$):

Вихід 73,8 %. 1H ЯМР ($CDCl_3$, 300 МГц, δ) ч./млн.: 7,32-7,26 (м, 2H), 6,88-6,81 (м, 2H), 4,04 (дд, 2H, $J=6,4$ Гц, $J=6,4$ Гц), 2,87 (дд, 2H, $J=6,4$ Гц, $J=6,4$ Гц), 2,64 (кв, 4H, $J=7,1$ Гц), 1,80-1,54 (м, 8H), 1,30-1,12 (м, 2H), 1,12-0,90 (м, 2H), 1,07 (т, 3H, $J=7,1$ Гц), 0,83 (т, 3H, $J=7,1$ Гц)

4-(4-(2-(4-метилпіперазин-1-он)етокси)феніл)гептан-4-амін(6d, $R_1=R_1'=Pr$, $R_2=4$ -метилпіперазиніл)

Вихід 65,7 %. 1H ЯМР (DMCO-d6, 300 МГц, δ) ч./млн.: 8,52 (шс, 2H), 7,40-7,30 (м, 2H), 7,72-6,95 (м, 2H), 4,20-4,0 (м, 2H), 3,50-3,30 (м, 2H), 3,33 (з, 3H), 3,20-2,55 (м, 8H), 2,00-1,72 (м, 2H), 1,28-1,00 (м, 2H), 1,07 (т, 3H, $J=7,0$ Гц), 0,83 (т, 3H, $J=7,3$ Гц)

Синтез сполук типу (7)

ЕДК (2,0 ммоль), потім ДМАП (0,01 ммоль) додають до розчину прийнятної сполуки (6) (1 ммоль) і ціанооцтової кислоти (2,5 ммоль) в ДХМ (10 мл), і отриману суміш перемішують при кімнатній температурі протягом ночі. Неочищений продукт очищають РХ із застосуванням градієнта хлороформ/метанол в якості елюента. Фракції, що містять продукт, об'єднують і випаровують досуха. За даною методикою отримують наступні сполуки:

2-ціано-N-(3-(4-(2-морфоліноетокси)феніл)пентан-3-іл)ацетамід(7a, $R_1=R_1'=Et$, $R_2=морфоліно$)

Вихід 60 %. 1H ЯМР ($CDCl_3$, 300 МГц, δ) ч./млн.: 7,25-7,17 (м, 2H), 6,92-6,85 (м, 2H), 6,14 (шс, 1H, 4,10 (дд, 2H, $J=5,7$ Гц, $J=5,7$ Гц), 3,73 (дд, 2H, $J=4,6$ Гц, $J=4,8$ Гц), 3,34 (з, 2H), 2,79 (дд, 2H, $J=5,6$ Гц, $J=5,8$ Гц), 2,58 (дд, 2H, $J=4,7$ Гц, $J=4,6$ Гц), 2,22-1,95 (м, 2H), 0,75 (т, 6H, $J=7,4$ Гц)

2-ціано-N-(3-(4-(2-(діетиламіно)етокси)феніл)пентан-3-іл)ацетамід(7b, R₁=R₁'=Et, R₂=діетиламіно)

Вихід 70,4 %. ¹H ЯМР (CDCl₃, 300 МГц, δ) ч./млн.: 7,25-7,17 (м, 2H), 6,92-6,85 (м, 2H), 6,15 (шс, ¹H, 4,03 (дд, 2H, J=6,4 Гц, J=6,4 Гц), 3,37 (з, 2H), 2,87 (дд, 2H, J=6,4 Гц, J=6,4 Гц), 2,65 (кв, 2H, J=7,1 Гц), 2,22-2,00 (м, 2H), 1,07 (т, 6H, J=7,1 Гц), 0,74 (т, 6H, J=7,4 Гц))

2-ціано-N-(4-(4-(2-(діетиламіно)етокси)феніл)гептан-4-іл)ацетамід(7c, R₁=R₁'=Pr, R₂=діетиламіно)

Вихід 60,4 %. ¹H ЯМР (CDCl₃, 300 МГц, δ) ч./млн.: 7,25-7,17 (м, 2H), 6,92-6,85 (м, 2H), 6,18 (шс, ¹H, 4,04 (дд, 2H, J=6,4 Гц, J=6,4 Гц), 3,33 (з, 2H), 2,90 (дд, 2H, J=6,3 Гц, J=6,3 Гц), 2,68 (кв, 2H, J=7,1 Гц), 2,22-1,98 (м, 4H), 1,22-1,08 (м, 4H), 1,08 (т, 6H, J=7,1 Гц), 0,87 (т, 6H, J=7,3 Гц))

2-ціано-N-(4-(4-(2-морфоліноетокси)феніл)гептан-4-іл)ацетамід(7d, R₁=R₁'=Pr, R₂=морфолініл)

Вихід 93,4 %. ¹H ЯМР (CDCl₃, 300 МГц, δ) ч./млн.: 7,25-7,17 (м, 2H), 6,92-6,85 (м, 2H), 6,14 (шс, ¹H, 4,10 (дд, 2H), J=5,7 Гц, J=5,7 Гц), 3,73 (дд, 2H, J=4,7 Гц, J=4,7 Гц), 3,33 (з, 2H), 2,80 (дд, 2H, J=5,7 Гц, J=5,7 Гц), 2,58 (дд, 4H, J=4,7 Гц, J=4,7 Гц), 2,19-1,90 (м, 4H), 1,22-1,03 (м, 4H), 0,88 (т, 6H, J=7,1 Гц)

2-ціано-N-(4-(4-(2-(4-метилпіперазин-1-он)етокси)феніл)гептан-4-іл)ацетамід (7e, R₁=R₁'=Pr, R₂=4-метилпіперазиніл)

Вихід 65,5 %. ¹H ЯМР (CDCl₃, 300 МГц, δ) ч./млн.: 7,25-7,17 (м, 2H), 6,88-6,85 (м, 2H), 6,21 (шс, ¹H), 4,10 (дд, 2H, J=5,7 Гц, J=5,7 Гц), 3,49 (з, 2H), 3,29 (з, 3H), 3,13 (дд, 8H, J=J=5,7 Гц), 2,91 (дд, 2H, J=5,0 Гц, J=5,1 Гц), 2,19-1,90 (м, 4H), 1,22-1,03 (м, 4H), 0,88 (т, 6H, J=7,1 Гц)

Синтез сполук типу (8)

Готують суміш прийнятної сполуки (7) (1 ммоль), прийнятного 6-заміщеного піколінальдегіду (1,2 ммоль), піперидину (0,1 ммоль) і ацетонітрилу (20 мл) і кип'ятять із зворотним холодильником при перемішуванні. Розвиток реакції відстежують ТШХ. Після завершення реакції, реакційну суміш випаровують досуха, і неочищений продукт очищують РХ із застосуванням градієнта хлороформ/метанол в якості елюента. Фракції, що містять продукт, об'єднують і випаровують досуха. За даною методикою отримують наступні сполуки:

(E)-3-(6-хлорпіридин-2-іл)-2-ціано-N-(3-(4-(2-морфоліноетокси)феніл)пентан-3-іл)акриламід (WP1721)

Вихід 86,3 %. ¹H ЯМР (CDCl₃, 300 МГц, δ) ч./млн.: 8,13 (з, ¹H), 7,76 (дд, ¹H, J=J=7,7 Гц), 7,48 (д, ¹H, J=7,1 Гц), 7,42 (дд, ¹H, J=8,0 Гц, J=0,6 Гц), 7,30-7,20 (м, 2H), 6,92-6,85 (м, 2H), 6,71 (шс, ¹H), 4,10 (дд, 2H, J=5,7 Гц, J=5,7 Гц), 3,73 (дд, 2H, J=4,6 Гц, J=4,7 Гц), 2,79 (дд, 2H, J=5,7 Гц, J=5,7 Гц), 2,57 (дд, 4H, J=4,7 Гц, J=4,7 Гц), 2,30-2,23 (м, 4H), 0,78 (т, 6H, J=7,3 Гц)

(E)-3-(6-хлорпіридин-2-іл)-2-ціано-N-(3-(4-(2-(діетиламіно)етокси)феніл)пентан-3-іл)акриламід (WP1722)

Вихід 84,2 %. ¹H ЯМР (CDCl₃, 300 МГц, δ) ч./млн.: 8,14 (з, ¹H), 7,76 (дд, ¹H, J=J=7,7 Гц), 7,49 (д, ¹H, J=7,2 Гц), 7,42 (дд, ¹H, J=8,0 Гц, J=0,8 Гц), 7,30-7,20 (м, 2H), 6,92-6,86 (м, 2H), 6,71 (шс, ¹H), 4,03 (дд, 2H, J=6,4 Гц, J=6,4 Гц), 2,88 (дд, 2H, J=6,4 Гц, J=6,4 Гц), 2,63 (кв, 4H, J=7,1 Гц), 2,29-2,04 (м, 4H), 1,05 (т, 6H, J=7,1 Гц), 0,77 (т, 6H, J=7,3 Гц)

(E)-2-ціано-N-(3-(4-(2-(діетиламіно)етокси)феніл)пентан-3-іл)-3-(піридин-2-іл)акриламід (WP1727)

Вихід 65,3 %. ¹H ЯМР (CDCl₃, 300 МГц, δ) ч./млн.: 8,82 (дд, ¹H, J=4,7 Гц, J=0,8 Гц), 8,21 (з, ¹H), 7,80 (ддд, ¹H, J=J=7,7 Гц, J=1,8 Гц), 7,55 (д, ¹H, J=7,8 Гц), 7,39 (ддд, ¹H, J=7,7 Гц, J=4,7 Гц, J=1,0 Гц), 7,30-7,22 (м, 2H), 6,93-6,85 (м, 2H), 6,72 (шс, ¹H), 4,03 (дд, 2H, J=6,4 Гц, J=6,4 Гц), 2,86 (дд, 2H, J=6,4 Гц, J=6,4 Гц), 2,63 (кв, 4H, J=7,2 Гц), 2,28-2,21 (м, 4H), 1,06 (т, 6H, J=7,2 Гц), 0,78 (т, 6H, J=7,3 Гц)

(E)-3-(6-хлорпіридин-2-іл)-2-ціано-N-(4-(4-(2-морфоліноетокси)феніл)гептан-4-іл)акриламід (WP1733)

Вихід 83,7 %. ¹H ЯМР (CDCl₃, 300 МГц, δ) ч./млн.: 8,13 (з, ¹H), 7,76 (дд, ¹H, J=J=7,8 Гц), 7,49 (д, ¹H, J=7,2 Гц), 7,42 (д, ¹H, J=8,0 Гц), 7,29-7,22 (м, 2H), 6,92-6,86 (м, 2H), 6,73 (шс, ¹H), 4,10 (дд, 2H, J=6,7 Гц, J=6,7 Гц), 3,73 (дд, 2H, J=4,7 Гц, J=4,7 Гц), 2,79 (дд, 2H, J=4,7 Гц, J=4,7 Гц), 2,58 (дд, 4H, J=4,6 Гц, J=4,7 Гц), 2,22-1,97 (м, 4H), 0,89 (т, 6H, J=7,1 Гц)

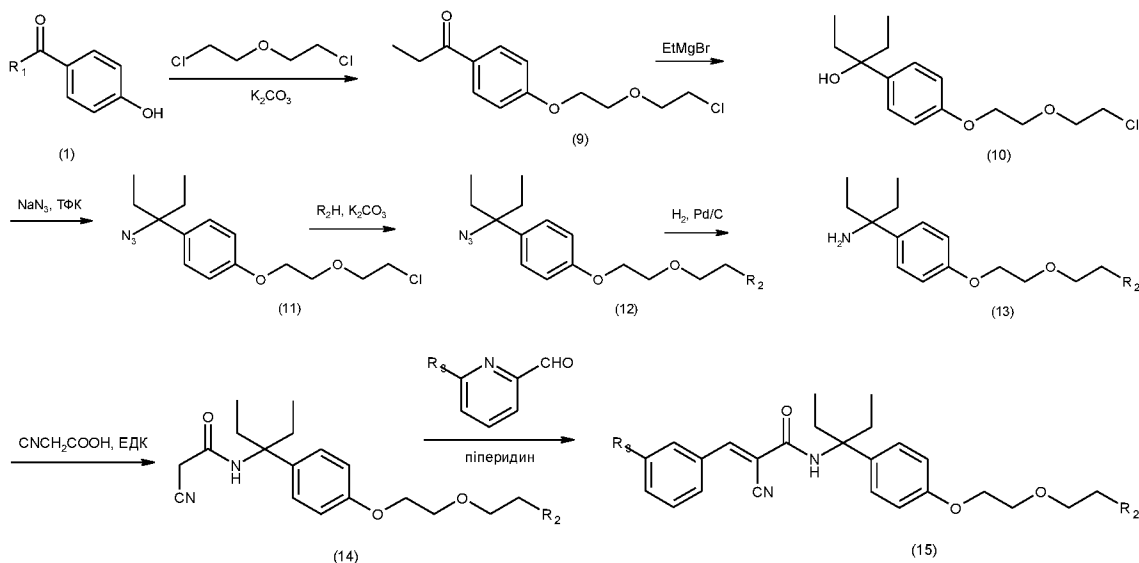
(E)-3-(6-хлорпіридин-2-іл)-2-ціано-N-(4-(4-(2-(діетиламіно)етокси)феніл)гептан-4-іл)акриламід (WP1734)

Вихід 74 %. ¹H ЯМР (CDCl₃, 300 МГц, δ) ч./млн.: 8,14 (з, ¹H), 7,76 (дд, ¹H, J=J=7,7 Гц), 7,49 (д, ¹H, J=7,2 Гц), 7,42 (д, ¹H, J=8,0 Гц), 7,28-7,21 (м, 2H), 6,92-6,86 (м, 2H), 6,73 (шс, ¹H), 4,07 (дд, 2H, J=6,4 Гц, J=6,4 Гц), 2,90 (дд, 2H, J=6,3 Гц, J=6,3 Гц), 2,67 (кв, 4H, J=7,1 Гц), 2,23-1,97 (м, 4H), 1,30-1,07 (м, 4H), 1,08 (т, 6H, J=7,2 Гц), 0,87 (т, 6H, J=7,1 Гц)

(E)-3-(6-хлорпіридин-2-іл)-2-ціано-N-(4-(4-(2-(діетиламіно)етокси)феніл)гептан-4-іл)акриламід

(WP1735)

Вихід 84 %. ^1H ЯМР (CDCl_3 , 300 МГц, δ) ч./млн.: 8,13 (з, ^1H), 7,76 (дд, ^1H , $J=J=7,7$ Гц), 7,49 (д, ^1H , $J=7,4$ Гц), 7,42 (дд, ^1H , $J=8,0$ Гц, $J=0,5$ Гц), 7,28-7,20 (м, 2H), 6,92-6,86 (м, 2H), 6,72 (шс, ^1H), 4,09 (дд, 2H, $J=5,8$ Гц, $J=5,8$ Гц), 2,81 (дд, 2H, $J=5,6$ Гц, $J=5,6$ Гц), 2,75-2,40 (м, 4H), 2,30 (з, 3H), 2,20-1,97 (м, 4H), 1,30-1,07 (м, 4H), 0,87 (т, 6H, $J=7,4$ Гц)



10

Схема 2. Загальний спосіб синтезу, що застосовується в синтезі сполук типу 15, де R_1 в 1 є етилом. Сполуки WP1723, WP1724, WP1730, WP1731 і WP1732 синтезують способом, зображеним на схемі 2.

15 Синтез 1-(4-(2-(2-хлоретокси)етокси)феніл)пропан-1-ону (9)

Проміжну сполуку 9 отримують способом, описаним в літературі (Koning et al., 2011). Коротко, готують суміш 4-гідроксипропіофенону (20 ммоль), карбонату калію (33 ммоль), KI (2,2 ммоль) і 2-хлоретилового ефіру (20 мл) і кип'ятять із зворотним холодильником при енергійному перемішуванні протягом 48 год. Реакційну суміш розбавляють етилацетатом (50 мл), неорганічні солі видаляють фільтрацією, і фільтрат промивають водою, потім сушать над безводним сульфатом натрію. Осушувач і розчинник видаляють, і неочищений продукт очищають РХ. Вихід 83,7 %. ^1H ЯМР (CDCl_3 , 300 МГц, δ) ч./млн.: 7,98-7,89 (м, 2H), 6,98-6,92 (м, 2H), 4,21 (дд, 2H, $J=6,0$ Гц, $J=4,9$ Гц), 3,91 (дд, 2H, $J=4,8$ Гц, $J=4,9$ Гц), 3,83 (дд, 2H, $J=6,0$ Гц, $J=5,4$ Гц), 3,67 (дд, 2H, $J=5,9$ Гц, $J=5,4$ Гц), 2,95 (кв, 2H, $J=7,3$ Гц), 1,21 (т, 3H, $J=7,2$ Гц)

25 Синтез 3-(4-(2-(2-хлоретокси)етокси)феніл)пентан-3-олу (10)

Бромід етилмагнію (33 ммоль) по краплинах додають в розчин, що енергійно перемішується 9 (10 ммоль) в ТГФ (80 мл). Отриману суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 1 год. Після завершення реакції по ТШХ, реакційну суміш виливають в крижаний розчин 1N HCl (100 мл). Через 20 хв перемішування продукт екстрагують етилацетатом. Органічний екстракт промивають 10 % розчином бікарбонату натрію, потім промивають насиченим розчином солі, і органічний екстракт сушать над безводним Na_2SO_4 . Осушувач і розчинники видаляють, і неочищений продукт очищають РХ із застосуванням градієнта толуол/етилацетат для елюювання. Фракції, що містять продукт, об'єднують і випаровують досуха. Вихід 86,1 %. ^1H ЯМР (CDCl_3 , 300 МГц, δ) ч./млн.: 7,32-7,23 (м, 2H), 6,92-6,85 (м, 2H), 4,14 (дд, 2H, $J=6,1$ Гц, $J=4,9$ Гц), 3,94-3,80 (м, 4H), 3,65 (дд, 2H, $J=6,1$ Гц, $J=5,6$ Гц), 1,9-1,7 (м, 4H), 1,60 (д, ^1H , $J=7,1$ Гц), 0,75 (т, 3H, $J=7,4$ Гц)

35 Синтез 1-(3-азидопентан-3-іл)-4-(2-(2-хлоретокси)етокси)бензол (11)

Готують суміш сполуки 3 (8,6 ммоль), NaN_3 (26 ммоль) і хлороформу (20 мл) і енергійно перемішують при охолодженні до 0°C . Додають трифтороцтову кислоту (43 ммоль), і реакційну суміш перемішують при 0°C . Після завершення реакції по ТШХ, суміш розбавляють хлороформом (30 мл) і потім додають воду (30 мл). Органічний і водний шари розділяють, і органічний шар промивають водою і сушать. Неочищений продукт очищують хроматографією на колонці із застосуванням градієнта гексан/етилацетат для елюювання. Фракції, що містять продукт, об'єднують і випаровують досуха. Вихід 96 %. ^1H ЯМР (CDCl_3 , 300 МГц, δ) ч./млн.: 7,27-7,20 (м, 2H), 6,92-6,86 (м, 2H), 4,14 (дд, 2H, $J=6,0$ Гц, $J=4,9$ Гц), 3,92-3,80 (м, 4H), 3,66 (дд, 2H, $J=6,0$ Гц, $J=5,6$ Гц), 2,3-1,9 (м, 4H), 0,78 (т, 3H, $J=7,4$ Гц)

45

Синтез сполук типу (12)

Готують суміш прийнятної сполуки 11 (2 ммоль), прийнятного аміну (4,0 ммоль), карбонату калію (20 ммоль) і ацетонітрилу (15 мл), і суміш кип'ятять із зворотним холодильником при енергійному перемішуванні. Після завершення реакції по ТШХ, реакційну суміш охолоджують і потім розбавляють хлороформом. Неорганічні солі видаляють фільтрацією, розчинники випаровують і неочищений продукт очищають РХ із застосуванням градієнта хлороформ/метанол для елюювання. Фракції, що містять продукт, об'єднують і випаровують досуха. За даною методикою отримують наступні сполуки:

4-(2-(2-(4-(3-азидопентан-3-іл)феноксі)етокси)етил)морфолін(12a, R₁=Et, R₂=морфоліно)

Вихід 96 %. ¹H ЯМР (CDCl₃, 300 МГц, δ) ч./млн.: 7,27-7,19 (м, 2H), 6,92-6,85 (м, 2H), 4,12 (дд, 2H, J=5,0 Гц, J=4,6 Гц), 3,82 (дд, 2H, J=5,9 Гц, J=5,0 Гц), 3,75-3,67 (м, 4H), 2,67 (дд, 2H, J=5,7 Гц, J=5,7 Гц), 2,54 (дд, 2H, J=4,7 Гц, J=4,6 Гц), 2,3-1,8 (м, 4H), 0,78 (т, 3H, J=7,4 Гц)

1-(2-(2-(4-(3-азидопентан-3-іл)феноксі)етокси)етил)-4-метилпіперазин(12b, R₁=Et, R₂=4-метилпіперазиніл)

Вихід 98 %. ¹H ЯМР (CDCl₃, 300 МГц, δ) ч./млн.: 7,25-7,19 (м, 2H), 6,92-6,85 (м, 2H), 4,12 (дд, 2H, J=5,0 Гц, J=4,7 Гц), 3,82 (дд, 2H, J=5,0 Гц, J=5,0 Гц), 3,70 (дд, 2H, J=5,8 Гц, J=5,8 Гц), 2,62 (дд, 2H, J=5,8 Гц, J=5,8 Гц), 2,70-2,33 (м, 8H), 2,27 (з, 3H), 2,3-1,8 (м, 4H), 0,78 (т, 3H, J=7,4 Гц)

Синтез сполук типу (13)

Прийнятну сполуку 12 (1 г) розчиняють в суміші ТГФ/EtOH (1:1 об./об., 15 мл). Додають Pd/C (10 % вологий, тип Degussa, 100 мг) і суміш оброблюють газоподібним воднем із застосуванням апарату Парра (40 ф/д²) протягом ночі. Реакційну суміш фільтрують через Celiteo, розчинники випаровують і неочищений продукт очищають РХ із застосуванням градієнта хлороформ/метанол в якості елюента. Фракції, що містять продукт, об'єднують і випаровують досуха. За даною методикою отримують наступні сполуки:

3-(4-(2-(2-морфоліноетокси)етокси)феніл)пентан-3-амін(13a, R₁=Et, R₂=морфоліно)

Вихід 89 %. ¹H ЯМР (CDCl₃, 300 МГц, δ) ч./млн.: 7,35-7,27 (м, 2H), 6,90-6,83 (м, 2H), 4,16 (дд, 2H, J=5,1 Гц, J=4,6 Гц), 3,82 (дд, 2H, J=5,8 Гц, J=5,0 Гц), 3,75-3,68 (м, 6H), 2,62 (дд, 2H, J=5,8 Гц, J=5,8 Гц), 2,52 (дд, 4H, J=4,7 Гц, J=4,6 Гц), 1,92-1,65 (м, 4H), 0,74 (т, 3H, J=7,4 Гц)

3-(4-(2-(2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси)етокси)феніл)пентан-3-амін(13b, R₁=Et, R₂=4-метилпіперазиніл)

Вихід 86 %. ¹H ЯМР (CDCl₃, 300 МГц, δ) ч./млн.: 7,32-7,26 (м, 2H), 6,90-6,83 (м, 2H), 4,11 (дд, 2H, J=5,1 Гц, J=4,7 Гц), 3,81 (дд, 2H, J=5,9 Гц, J=4,7 Гц), 3,70 (дд, 2H, J=5,9 Гц, J=5,9 Гц), 2,63 (дд, 2H, J=5,8 Гц, J=5,8 Гц), 2,70-2,33 (м, 8H), 2,27 (з, 3H), 1,88-1,56 (м, 4H), 0,71 (т, 3H, J=7,3 Гц)

Синтез сполук типу (14)

ЕДК (1,7 ммоль), потім ДМАП (0,01 ммоль) додають до розчину прийнятної сполуки 13 (1,66 ммоль) і ціанооцтової кислоти (3,33 ммоль) в ДХМ (10 мл), і отриману суміш перемішують при кімнатній температурі протягом ночі. Неочищений продукт очищають РХ із застосуванням градієнта хлороформ/метанол в якості елюента. Фракції, що містять продукт, об'єднують і випаровують досуха. За даною методикою отримують наступні сполуки:

2-ціано-N-(3-(4-(2-(2-морфоліноетокси)етокси)феніл)пентан-3-іл)ацетамід (14a, R₁=Et, R₂=морфоліно)

Вихід 65 %. ¹H ЯМР (CDCl₃, 300 МГц, δ) ч./млн.: 7,26-7,17 (м, 2H), 6,93-6,85 (м, 2H), 6,12 (шс, 1H), 4,11 (дд, 2H, J=5,1 Гц, J=4,6 Гц), 3,82 (дд, 2H, J=4,7 Гц, J=5,0 Гц), 3,75-3,66 (м, 6H), 3,34 (з, 2H), 2,61 (дд, 2H, J=5,8 Гц, J=5,8 Гц), 2,51 (дд, 4H, J=4,7 Гц, J=4,6 Гц), 2,20-1,98 (м, 4H), 0,74 (т, 3H, J=7,4 Гц)

2-ціано-N-(3-(4-(2-(2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси)етокси)феніл)пентан-3-он)ацетамід(14b, R₁=Et, R₂=4-метилпіперазиніл)

Вихід 83 %. ¹H ЯМР (CDCl₃, 300 МГц, δ) ч./млн.: 7,26-7,17 (м, 2H), 6,92-6,84 (м, 2H), 6,33 (шс, 1H), 4,10 (дд, 2H, J=4,9 Гц, J=3,5 Гц), 3,79 (дд, 2H, J=4,8 Гц, J=6,0 Гц), 3,67 (дд, 2H, J=4,6 Гц, J=5,5 Гц), 3,37 (з, 2H), 2,64 (дд, 2H, J=5,6 Гц, J=5,5 Гц), 2,70-2,46 (м, 8H), 2,36 (з, 3H), 2,20-1,94 (м, 4H), 0,74 (т, 3H, J=7,4 Гц)

Синтез сполук типу (15)

Готують суміш прийнятної сполуки 14 (1 ммоль), прийнятного 6-заміщеного піколінальдегіду (1,2 ммоль), піперидину (0,1 ммоль) і ацетонітрилу (20 мл) і кип'ятять із зворотним холодильником при перемішуванні. Після завершення реакції по ТШХ реакційну суміш випаровують досуха, і неочищений продукт очищають РХ із застосуванням градієнта хлороформ/метанол в якості елюента. Фракції, що містять продукт, об'єднують разом і випаровують досуха. За даною методикою отримують наступні сполуки:

(E)-3-(6-хлорпіридин-2-іл)-2-ціано-N-(3-(4-(2-(2-морфоліноетокси)етокси)феніл)пентан-3-іл)акриламід (WP1723)

Вихід 68,4 %. ¹H ЯМР (CDCl₃, 300 МГц, δ) ч./млн.: 8,13 (з, ¹H), 7,76 (дд, ¹H, J=J=7,8 Гц), 7,49 (д, ¹H, J=7,3 Гц), 7,43 (дд, ¹H, J=8,0 Гц, J=0,6 Гц), 7,30-7,20 (м, 2H), 6,93-6,85 (м, 2H), 6,71 (шс, ¹H), 4,11 (дд, 2H, J=5,1 Гц, J=4,6 Гц), 3,81 (дд, 2H, J=4,7 Гц, J=5,0 Гц), 3,74-3,66 (м, 6H), 2,61 (дд, 2H, J=5,7 Гц, J=5,7 Гц), 2,52 (дд, 4H, J=4,7 Гц, J=4,6 Гц), 2,30-2,02 (м, 4H), 0,77 (т, 3H, J=7,3 Гц)

5 (E)-2-ціано-N-(3-(4-(2-(2-морфоліноетокси)етокси)феніл)пентан-3-іл)-3-(піридин-2-іл)акриламід (WP1724)

Вихід 73,5 %. ¹H ЯМР (CDCl₃, 300 МГц, δ) ч./млн.: 8,83 (дд, ¹H, J=4,7 Гц, J=0,9 Гц), 8,21 (з, ¹H), 7,79 (ддд, ¹H, J=J=7,8 Гц, J=1,8 Гц), 7,55 (д, ¹H, J=7,8 Гц), 7,39 (ддд, ¹H, J=11,6 Гц, J=4,7 Гц, J=1,1 Гц), 7,30-7,23 (м, 2H), 6,93-6,85 (м, 2H), 6,72 (шс, ¹H), 4,15 (дд, 2H, J=5,0 Гц, J=4,7 Гц), 3,82 (дд, 2H, J=4,7 Гц, J=5,0 Гц), 3,75-3,65 (м, 6H), 2,61 (дд, 2H, J=5,7 Гц, J=5,7 Гц), 2,52 (дд, 4H, J=4,7 Гц, J=4,6 Гц), 2,30-2,03 (м, 4H), 0,77 (т, 3H, J=7,3 Гц)

10 (E)-3-(6-хлорпіридин-2-іл)-2-ціано-N-(3-(4-(2-(4-метилпіперазин-1-он)етокси)етокси)феніл)пентан-3-іл)акриламід (WP1731)

Вихід 64 %. ¹H ЯМР (CDCl₃, 300 МГц, δ) ч./млн.: 8,13 (з, ¹H), 7,77 (дд, ¹H, J=J=7,8 Гц), 7,49 (д, ¹H, J=7,3 Гц), 7,42 (дд, ¹H, J=8,0 Гц, J=0,6 Гц), 7,28-7,20 (м, 2H), 6,98-6,85 (м, 2H), 6,71 (шс, ¹H), 4,11 (дд, 2H, J=5,1 Гц, J=4,7 Гц), 3,88 (дд, 2H, J=5,1 Гц, J=4,8 Гц), 3,72-3,65 (м, 4H), 2,88 (дд, 2H, J=4,7 Гц, J=4,7 Гц), 2,62 (дд, 2H, J=5,8 Гц, J=5,8 Гц), 2,70-2,33 (м, 8H), 2,28 (з, 3H), 2,26-2,22 (м, 4H), 0,77 (т, 3H, J=7,4 Гц)

Синтез WP1732

20 0,25 М розчин maleїнової кислоти в ацетонітрилі (40 мл) додають до розчину WP1731 (2,58 г, 4,78 ммоль) в ацетонітрилі (5 мл). Додають діетиловий ефір (50 мл), і отриману білувату тверду речовину фільтрують і промивають діетиловим ефіром до рН ~7. Тверду речовину сушать при зниженому тиску з отриманням 2,48 г WP1732. Вихід 67 %. ¹H ЯМР (600 МГц, DMSO, δ) ч./млн.: 8,18 (з, ¹H), 8,07 (дд, ¹H, J=J=7,86 Гц), 8,01 (з, ¹H), 7,86 (д, ¹H, J=7,44 Гц), 7,68 (д, ¹H, J=8,28 Гц), 7,26 (д, 2H, J=8,88 Гц), 6,88 (д, 2H, J=8,8 Гц), 6,15 (з, 4H), 4,09 (дд, 2H, J=4,74 Гц, J=4,38 Гц), 3,74 (дд, 2H, J=J=4,55 Гц), 3,64 (дд, 2H, J=J=5,28 Гц), 3,50-2,80 (м, 8H), 2,74 (шс, 2H), 2,67 (шс, 3H), 2,13 (м, 2H), 1,94 (м, 2H), 0,69 (т, 6H, J=7,32).

Біологічна оцінка синтезованих похідних кавової кислоти.

i. Клітинні культури

30 Колонії клітин гліобластоми U87 і раку підшлункової залози, AsPc-1, Panc-1, Colo357-FG і Colo357-L3,6 витримують в DMEM з 10 % фетальною телячою сироваткою (ФТС), 100 мг/мл стрептоміцином і 100 МЕ/мл пеніциліну в 5 % CO₂ при 37 °C.

Колонії пухлинних клітин витримують в DMEM з 10 % фетальною телячою сироваткою (ФТС), 100 мікрог/мл стрептоміцину і 100 МЕ/мл пеніциліну в 5 % CO₂ при 37 °C.

35 AsPc-1: колонію клітин пухлини підшлункової залози людини, отриманих з асцитів пацієнта з гістологічно підтвердженою аденокарциномою голівки підшлункової залози. ДИВ. Chen et al. (1982).

Panc-1: колонія епітеліоїдних клітин, що виникла з карциноми підшлункової залози людини з протоковим клітинним походженням. Див. Lieber et al. (1975).

40 Colo357 отримують з метастазів аденокарциноми підшлункової залози. ДИВ. Morgan et al. (1980).

45 Colo357-FG і Colo357-L3: Colo357-FG, варіант, який швидко росте, що дає метастази в регіонарний лімфатичний вузол у 58 % голих мишей після підшкірної імплантації і росту. Він також дає метастази в печінку у 64 %, і метастази в легені у 43 % голих мишей після внутрішньоселезінкової імплантації пухлинних клітин. ДИВ. Vezeridis et al. (1990).

Colo357-L3,5 отримують послідовним проходженням колонії клітин раку підшлункової залози людини через печінку голої миші. ДИВ. Vezeridis et al. (1992).

WM793 колонії клітин меланоми людини застосовують з різних стадій розвитку і їх біологічного і молекулярного аналізу. ДИВ. Satyamoorthy et al. (1997).

50 ii. Аналіз цитотоксичності

Для аналізів цитотоксичності 1500 пухлинних клітин вміщують в 96-ямкові плоскодонні планшети для культивування тканин в повному середовищі (див. таблиці 2 і 3). Через 20 годин туди додають свіже середовище, що містить різні концентрації описаних тут сполук. Число клітин підраховують через 72 години із застосуванням МТТ-тесту (Promega CellTiter AQ Non-Radioactive Cell Proliferation Assay kit, Madison, WI, USA) через вимірювання абсорбції при 490 нм ридером 96-ямкового планшету. Дані представлені як значення IC₅₀, отримані з відносного інгібування проліферації плюс SO для восьми вимірювань. Кількість клітин в присутності ДМСО беруть за 100 %.

Таблиця 2

Цитотоксичність сполук WP в колоніях пухлинних клітин

Сполука	Колонії клітин (IC ₅₀ [мкМ])	
	Colo357-FG	MDA-PATC-53
WP 1066	2,1	2,4
WP 1721	1,1	1,1
WP 1722	1,2	1,1
WP 1793	0,8	1,0
WP 1794	0,6	0,9
WP 1723	1,2	1,4
WP 1724	2,8	3,5
WP 1727	2,2	3,0
WP 1731	1,5	1,8
WP 1732	2,6	1,8
WP 1733	0,95	1,1
WP 1734	1,5	1,6
WP 1735	1,2	1,0
WP 1736	1,7	2,9

Таблиця 3

Порівняння цитотоксичності WP1732 і WP1066

Пухлина	Колонії клітин	IC ₅₀ [мкМ]	
		WP1066	WP1732
МГБ	LNZ-428	1,5	2,3
МГБ	D423		1,4
МГБ	D423 енол		2,5
МГБ	LN319		2,8
МГБ	D423		1,4
МГБ	D423 енол		2,5
МГБ	LN319		2,8
МГБ	U87MG	1,7	1,8
Підшл.	Colo357-FG	2,0	2,6
Підшл.	MDA-PATC-53	2,4	1,8
Підшл.	MIA-PaCa-2	1,7	1,6
Підшл.	SU, 86,86	2,5	1,5
Підшл.	MDA-PATC-148		1,9
Підшл.	MDA-PATC-153		2,6
Підшл.	MDA-PATC-108	2,4	1,6
СТСЛ	HH	2,3	3,2
СТСЛ	HuT78	1,9	2,9
Міелома	HD2	1,7	3,8
Меланома	WM35	1,3	2,3
Меланома	A375	1,5	1,1
Меланома	SK-MEL-28	2,0	1,8
Меланома	WM793	2,1	1,8
Епендімома	BT-58	1,8	1,8
Яєчників	Ovcar-5	1,7	1,7
Простати	PC3	2,3	1,4
Грудей	4T1	4,4	4,5
Грудей	231-MB	1,2	1,5
Грудей	231	4,8	2,8
Грудей	BT483	4,2	2,3

Всі сполуки, композиції і/або способи, описані і заявлені тут, можуть бути виготовлені і виконані без надмірних експериментів в світлі даного опису. Хоч сполуки, композиції і способи цього опису були описані в термінах переважних варіантів, фахівцям в даній галузі техніки буде очевидно, що варіації можуть застосовуватися до композицій і/або способів і в стадіях або в послідовності стадій способу, описаного тут, без відступу від концепції, суті і об'єму опису. Більш конкретно, буде очевидно, що визначені агенти, які є як хімічно, так і фізіологічно спорідненими, можуть бути замінами для агентів, описаних тут, з отриманням таких же або аналогічних результатів. Всі подібні аналогічні заміники і модифікації, очевидні для фахівців в даній галузі техніки, вважаються такими, що знаходяться в межах суті, об'єму і концепції опису, як визначено в прикладеній формулі винаходу.

Посилання

Наступні посилання в тій мірі, в якій вони надають зразкові методичні або інші подробиці, які доповнюють викладені тут, спеціально включені сюди як посилання:

Патент США 6,426,366

Патент США 7,745,468

Патент США 8,143,412

Патент США 8,779,151

Публікація заявки на патент США 2003/0013748

Alas and Bonavida, Clin. Cancer Res., 9(1):316-26, 2003.

Bharti et al., J. Immunol., 171(7):3863-3871, 2003.

Burdelya et al., Mol. Cancer Ther., 1(11):893-9, 2002.

Catlett-Falcone et al., Immunity, 10(1):105-15, 1999.

Constantin et al., Eur. J. Immunol., 28(11):3523-9, 1998.

Kerr et al., FEBS Lett., 546(1):1-5, 2003.

Koning et al., Toxicol. Lett., 206(1):54-59, 2011.

Kondo, et al., Oncogene, 26(17):2435-44, 2007.

Meydan et al., Nature, 379(6566):645-8, 1996.

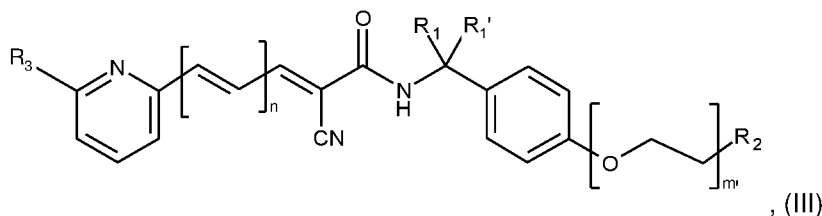
Reagan-Shaw et al., FASEB J., 22(3):659-661, 2008.

Verma et al., Cancer Metastasis Rev., 22(4):423-34, 2003.

Yu and Jove, Nature Rev. Cancer, 4(2):97-105, 2004.

ФОРМУЛА ВІНАХОДУ

1. Сполука формули:



де:

m' дорівнює 1-4;

n дорівнює 0 або 1;

R₁ і R₁' кожний незалежно є алкілом_(C1-8) або циклоалкілом_(C3-8);

R₂ є гетероциклоалкілом_(C2-12), діалкіламіно_(C2-8) або алкокси_(C1-8), де термін "гетероарил" стосується одновалентної неароматичної групи з атомом вуглецю або атомом азоту як точкою приєднання, де вказаний атом вуглецю або атом азоту утворює частину однієї або більше неароматичних кільцевих структур, кожна з яких містить від трьох до восьми атомів, де щонайменше один з атомів кільця неароматичної кільцевої структури є азотом, киснем або сіркою, і де гетероциклоалкілна група не складається з атомів, відмінних від вуглецю, водню, азоту, кисню і сірки; і

R₃ є галогеном або воднем;

або її фармацевтично прийнятна сіль.

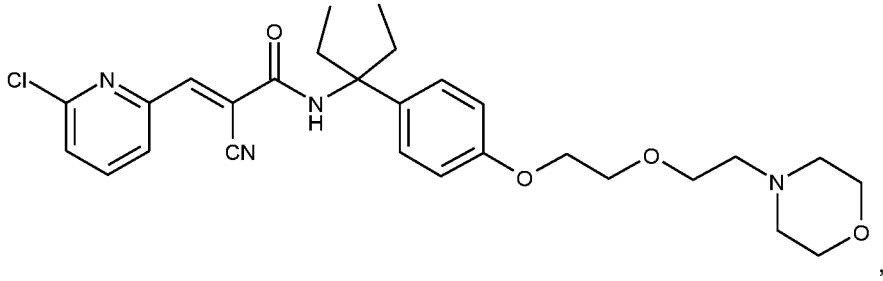
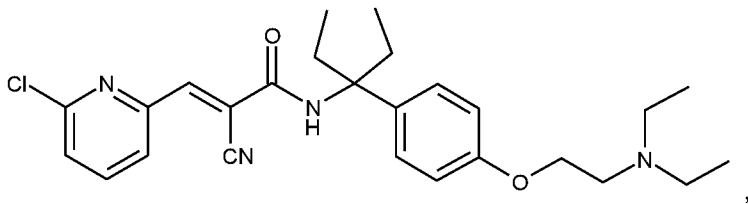
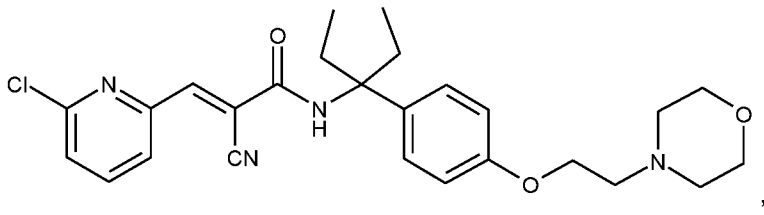
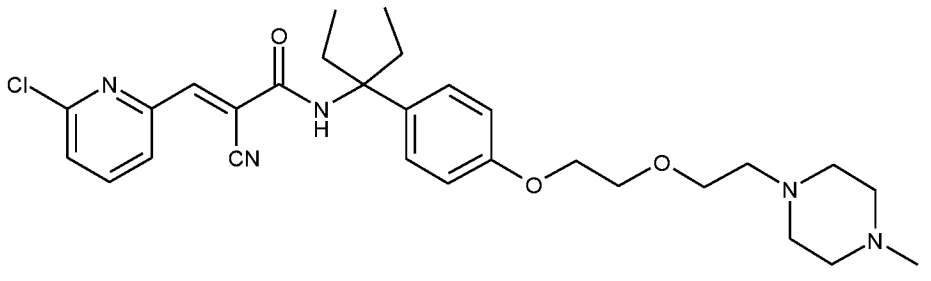
2. Сполука за п. 1, де m' дорівнює 1 або 2.

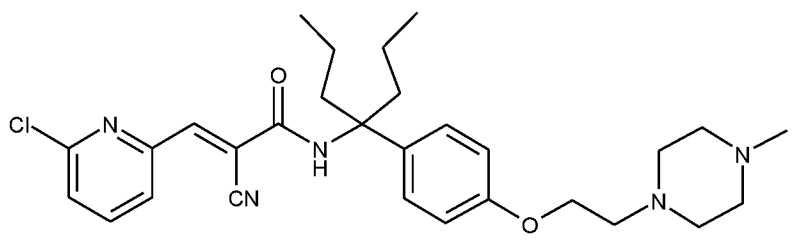
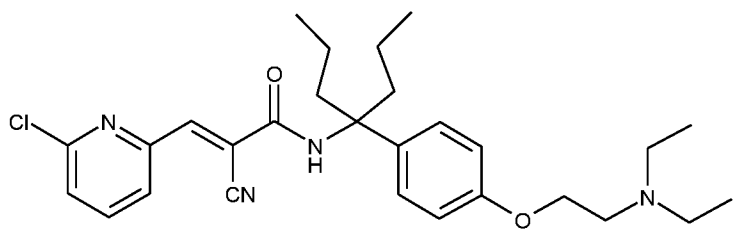
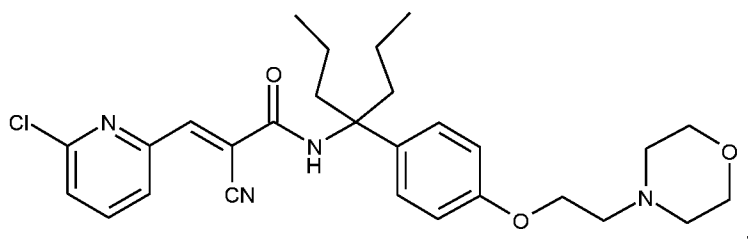
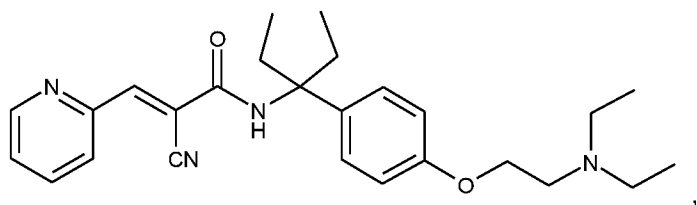
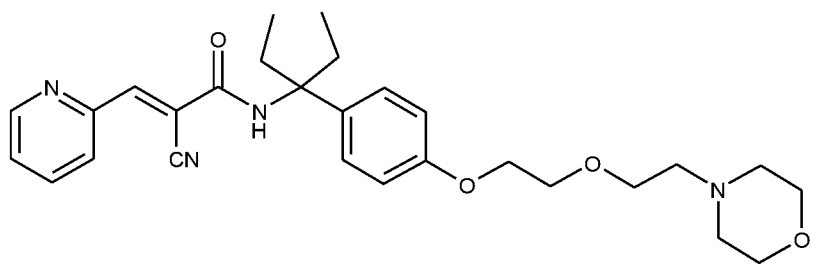
3. Сполука за п. 2, де m' дорівнює 1.

4. Сполука за п. 2, де m' дорівнює 2.

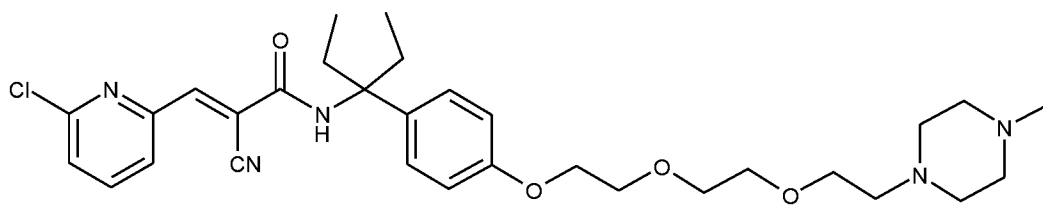
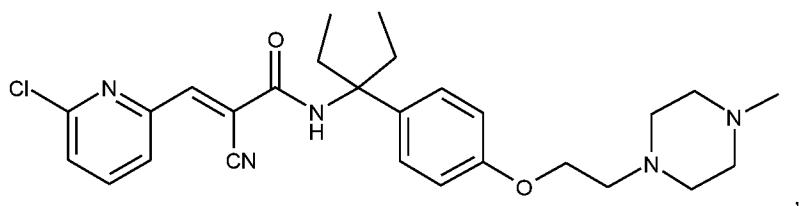
5. Сполука за п. 1, де m' дорівнює 3.

6. Сполука за п. 1, де R₁ є етилом.
 7. Сполука за п. 1, де R₁ є пропілом.
 8. Сполука за п. 1, де R₁' є етилом.
 9. Сполука за п. 1, де R₁' є пропілом.
 5 10. Сполука за будь-яким із пп. 1-9, де R₂ є гетероциклоалкілом_(C2-12).
 11. Сполука за будь-яким із пп. 1-9, де R₂ є гетероциклоалкілом_(C2-8).
 12. Сполука за п. 10, де R₂ є N-гетероциклоалкілом_(C2-8).
 13. Сполука за п. 12, де R₂ є морфолінілом або 4-метилпіперазин-1-ілом.
 14. Сполука за будь-яким із пп. 1-9, де R₂ є діалкіламіно_(C2-8).
 10 15. Сполука за п. 14, де R₂ є діетиламіно.
 16. Сполука за будь-яким із пп. 1-15, де R₃ є галогеном.
 17. Сполука за п. 16, де R₃ є хлором.
 18. Сполука за п. 16, де R₃ є бромом.
 19. Сполука за будь-яким із пп. 1-18, де R₃ є воднем.
 15 20. Сполука за будь-яким із пп. 1-19, де сполука має форму фармацевтично прийнятної солі.
 21. Сполука за п. 20, де фармацевтично прийнятною сіллю є сіль HCl.
 22. Сполука за п. 20, де фармацевтично прийнятною сіллю є сіль maleїнової кислоти.
 23. Сполука за будь-яким із пп. 1-22, де сполука не має форму солі.
 24. Сполука за п. 1, яка додатково визначена як:
- 20

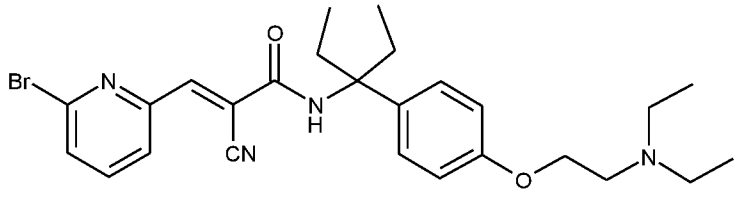




5



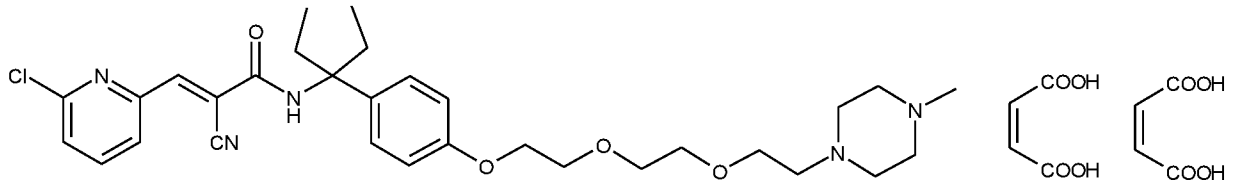
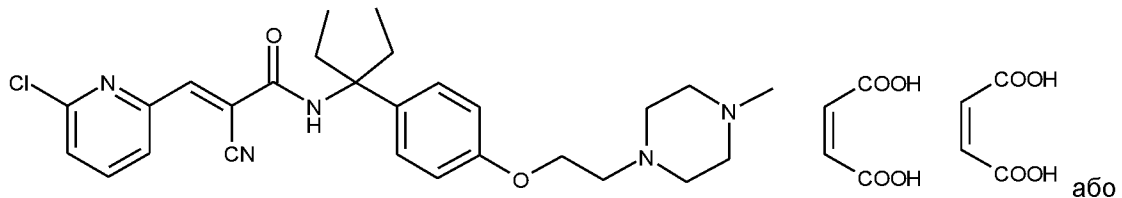
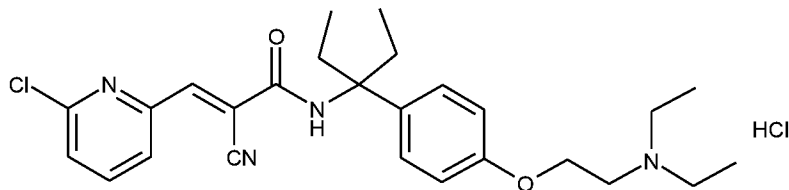
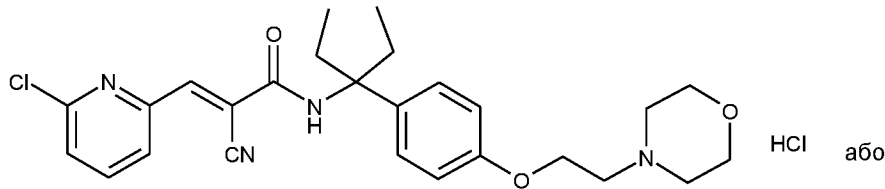
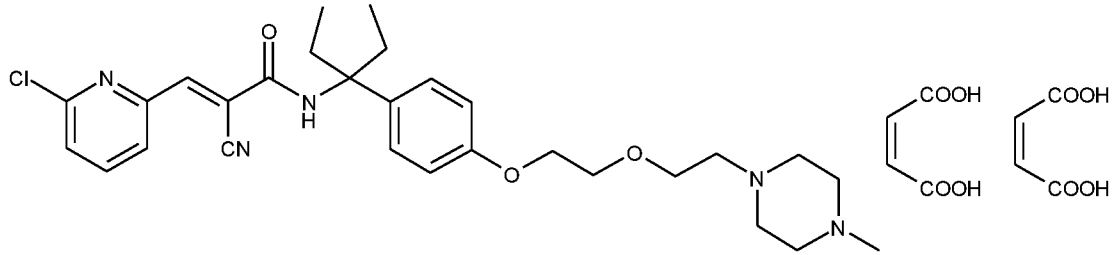
a60



або фармацевтично прийнятна сіль будь-якої з представлених вище формул.

25. Сполука за п. 24, де фармацевтично прийнятна сіль містить сіль HCl або малеїнової кислоти.

26. Сполука за п. 25, яка додатково визначена як:



27. Фармацевтична композиція, яка містить:

а) сполуку за будь-яким із пп. 1-26; і

б) ексципієнт.

28. Спосіб лікування і/або профілактики гіперпроліферативного захворювання у пацієнта, який потребує такого, який включає введення пацієнту сполуки за будь-яким із пп. 1-26 або фармацевтичної композиції за п. 27 в кількості, достатній для лікування і/або профілактики захворювання або розладу.

29. Спосіб за п. 28, де гіперпроліферативним захворюванням є захворювання шкіри.

30. Спосіб за п. 29, де захворюванням шкіри є псоріаз.

31. Спосіб за п. 28, де гіперпроліферативним захворюванням є рак.

32. Спосіб за п. 31, де рак являє собою карциному, саркому, лімфому, лейкоз, меланому, мезотеліому, множинну мієлому або семіному.

33. Спосіб за п. 32, де рак являє собою шкірну Т-клітинну лімфому (CTCL).

5 34. Спосіб за п. 31, де рак являє собою рак сечового міхура, крові, кісток, головного мозку, молочної залози, центральної нервової системи, шийки матки, товстої кишки, ендометрія, стравоходу, жовчного міхура, статевих органів, сечостатевого тракту, голови, нирок, гортані, печінки, легень, м'язової тканини, шиї, слизової оболонки порожнини рота або носа, яєчників, підшлункової залози, передміхурової залози, шкіри, селезінки, тонкого кишечника, товстої

10 кишки, шлунка, яєчок або щитовидної залози.

35. Спосіб за будь-яким із пп. 28-34, де сполуку або фармацевтичну композицію вводять перорально, внутрішньоартеріально, внутрішньовенно або місцево.

36. Спосіб за п. 35, де сполуку або фармацевтичну композицію вводять місцево.

15