



УКРАЇНА

(19) **UA**(11) **102078**(13) **C2**

(51) МПК

C07D 401/04 (2006.01)**A61K 31/45** (2006.01)**A61K 31/517** (2006.01)ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД**

(21) Номер заявки:	а 2010 04853	(72) Винахідник(и):	Мюллер Джордж В. (US), Ман Хон-Вах (US)
(22) Дата подання заявки:	25.09.2008	(73) Власник(и):	СЕЛДЖИН КОРПОРЕЙШН, 86 Morris Avenue, Summit, NJ 07901, United States of America (US)
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід:	10.06.2013	(74) Представник:	Мошинська Ніна Миколаївна, реєстр. №115
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	60/995,676	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:	US 5 635 517 A; 03.06.1997 US 2003/220227 A1; 27.11.2003 WO 99/47512 A1; 23.09.1999 WO 2008/039489 A2; 03.04.2008 EL-FATTAH B ABD ET AL.: "Synthesis and screening of some quinazolinone derivatives" BULLETIN OF THE FACULTY OF PHARMACY, 1976, XX, XX, pages 273-284. JOENSSON N. A. ET AL.: "CHEMICAL STRUCTURE AND TERATOGENIC PROPERTIES. PART 2: SYNTHESIS AND TERATOGENIC ACTIVITY IN RABBITS OF SOME DERIVATIVES OF PHTHALIMIDE, ISOINDOLINE-1-ONE, 1,2- BENZISOTHIAZOLINE-3-ONE-1,1-DIOXIDE AND 4(3H)-QUINAZOLINONE" ACTA PHARMACEUTICA SUECICA, 1972, XX, vol. 9, pages 431-446
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	26.09.2007		
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку:	US		
(41) Публікація відомостей про заявку:	26.07.2010, Бюл.№ 14		
(46) Публікація відомостей про видачу патенту:	10.06.2013, Бюл.№ 11		
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ	PCT/US2008/011124, 25.09.2008		

(54) 6-, 7- АБО 8-ЗАМІЩЕНІ ПОХІДНІ ХІНАЗОЛІНОНУ І КОМПОЗИЦІЯ, ЯКА ЇХ МІСТИТЬ, І СПОСІБ ЇХ ВИКОРИСТАННЯ**(57) Реферат:**

Винахід стосується хіназолінонових сполук і їх фармацевтично прийнятних солей, сольватів та стереоізомерів, а також способів застосування і фармацевтичних композицій на основі даних сполук.

UA 102078 C2

1. ГАЛУЗЬ ВИНАХОДУ

У даному описі описуються похідні хіназолінону. Описуються також фармацевтичні композиції, що включають дані сполуки, і способи лікування, запобігання або профілактики і регулювання різних розладів.

2. ВІДОМИЙ РІВЕНЬ ТЕХНІКИ

2.1 ПАТОБІОЛОГІЯ РАКУ І ІНШИХ ЗАХВОРЮВАНЬ

Рак характеризується перш за все збільшенням числа аномальних клітин, що походять з якої-небудь певної нормальної тканини, інвазією даних аномальних клітин в сусідні тканини або лімфатичним або кровотворним поширенням злоякісних клітин в регіональні лімфатичні вузли і у віддалені ділянки (метастаз). Клінічні дані і молекулярно-біологічні дослідження вказують на те, що рак є багатостадійним процесом, який починається з незначних переднеопластичних змін, які можуть в певних умовах прогресувати до неоплазії. Неопластичне пошкодження може клонально розвиватися і розвивати збільшувану здатність відносно інвазії, росту, метастазу і гетерогенності, особливо в умовах, в яких неопластичні клітини уникають імунного контролю хазяїна. Roitt, I., Brostoff, J and Kale, D., Immunology, 17.1-17.12 (3rd ed., Mosby, St. Louis, Mo., 1993).

Існує величезна різноманітність ракових захворювань, які описані детально в медичній літературі. Прикладами є рак легенів, товстої кишки, прямої кишки, простати, грудей, головного мозку і кишечника. Сфера поширення раку продовжує зростати у міру того, як старіє загальне населення, розвиваються нові види раку і із зростанням сприйнятливих популяцій (наприклад, люди, інфіковані Снідом або надмірно схильні до дії сонячного світла). Проте можливості вибору лікування раку обмежені. Наприклад, у випадку раку крові (наприклад, множинної мієломи) вибір лікування майже недоступний, особливо коли звична хіміотерапія є неефективною, а трансплантація кісткового мозку є неможливою. Тому існує величезна потреба в нових методах і композиціях, які можуть використовуватися для лікування пацієнтів із захворюваннями раку.

Багато типів раку пов'язано з утворенням нових кровоносних судин, процесом, відомим як ангіогенез. Було пояснено декілька механізмів, залучених в індукований пухлиною ангіогенез. Найпрямішим або безпосереднім з даних механізмів є секреція пухлинними клітинами цитокінів з ангіогенними властивостями. Приклади даних цитокінів включають кислотний і основний фібробластний фактор росту (a, b-FGF), ангіогенін, фактор судинного ендотеліального росту (VEGF) і TNF- α . Альтернативно, пухлинні клітини можуть вивільняти ангіогенні пептиди через продукування протеаз і подальше руйнування позаклітинного матриксу, де зберігаються деякі цитокіни (наприклад, b-FGF). Ангіогенез може також індукуватися безпосередньо через задіявання запальних клітин (особливо макрофагів) і подальше вивільнення ангіогенних цитокінів (наприклад, TNF- α , b-FGF).

Множина інших хвороб і розладів пов'язана також з або характеризується небажаним ангіогенезом. Наприклад, посилений або нерегульований ангіогенез залучений до ряду захворювань і медичних станів, які включають, але не обмежені ними, неоваскулярні захворювання очей, неоваскулярні захворювання, що стосуються судинної оболонки очей, неоваскулярні захворювання сітківки, почервоніння (неоваскуляризація куточків), вірусні захворювання, генетичні захворювання, запальні, алергічні і аутоімунні захворювання. Приклади таких захворювань і станів включають, але не обмежуються ними: діабетичну ретинопатію, ретинопатію стану незрілості або передчасного розвитку недоношеності, відторгнення трансплантата рогівки, неоваскулярну глаукому, ретролентальну фіброплазію, артрит і проліферативну вітреоретинопатію.

Відповідно, сполуки, які можуть регулювати ангіогенез або інгібувати продукування деяких цитокінів, включаючи TNF- α , можуть бути корисні при лікуванні або профілактиці різних захворювань і станів.

2.2 СПОСОБИ ЛІКУВАННЯ РАКУ

Поточна терапія раку може залучати хірургію, хіміотерапію, гормональну терапію і/або радіаційне лікування для ліквідації неопластичних клітин у пацієнтів (див., наприклад, Stockdale, 1998, Medicine, vol. 3, Rubenstein and Federman, eds., Chapter 12, Section IV). Останнім часом терапія раку могла б також залучати біологічну терапію або імунотерапію. Всі ці підходи становлять значні перешкоди або недоліки для пацієнта. Хірургія, наприклад, може бути протипоказана внаслідок стану здоров'я пацієнта або може бути неприйнятною для пацієнта. Крім того, хірургія може не повністю видаляти неопластичні тканини. Радіаційна терапія ефективна тільки тоді, коли неопластична тканина проявляє більш високу сприйнятливості до радіації, ніж нормальна тканина. Радіаційна терапія може також давати часто серйозні побічні ефекти. Гормональна терапія рідко є ефективною як єдиний агент. Хоча гормональна терапія

може бути і ефективною, вона часто використовується для запобігання або відстрочення повторного виникнення раку після того, як за допомогою інших видів лікування видалили більшість ракових клітин. Види біологічної терапії і імунотерапії обмежені по числу і можуть давати побічні ефекти, такі як висипи або припухлості, симптоми епідемічного грипу, включаючи

5 лихоманку, озноб і втомленість, проблеми травного тракту або алергічні реакції.

Що стосується хіміотерапії, є множина хіміотерапевтичних агентів, доступних для лікування раку. Множина хіміотерапевтичних засобів від раку діє шляхом інгібування синтезу ДНК, або безпосередньо, або побічно, шляхом інгібування біосинтезу попередників трифосфату дезоксирибонуклеотиду, для запобігання реплікації ДНК і супутнього ділення клітин. Gilman et al., Goodman and Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics, Tenth Ed. (McGraw Hill, Нью-Йорк).

Незважаючи на доступність множини хіміотерапевтичних агентів, хіміотерапія має багато недоліків. Stockdale, Medicine, vol. 3, Rubenstein and Federman, eds., ch. 12, sect. 10, 1998. Майже всі хіміотерапевтичні агенти є токсичними і хіміотерапія викликає значні і часто небезпечні побічні ефекти, включаючи важку нудоту, депресію кісткового мозку і імуносупресію. Крім того, навіть з введенням комбінацій хіміотерапевтичних агентів, багато пухлинних клітин є стійкими або розвивають стійкість до хіміотерапевтичних агентів. Дійсно, ті клітини, які стійкі до конкретних хіміотерапевтичних агентів, використовуваних згідно з протоколом лікування, часто виявляються стійкими до інших ліків, навіть якщо дані агенти діють по механізму, відмінному від механізмів ліків, використовуваних при якому-небудь конкретному лікуванні. Дане явище називають як плейотропні ліки або множинна лікарська стійкість.

Внаслідок лікарської стійкості багато ракових захворювань виявляються або стають несприйнятливими до стандартних хіміотерапевтичних методів лікування.

Інші захворювання або стани, які пов'язані з або характеризуються не бажаним ангіогенезом, також важко лікувати. Проте, висловлювалося припущення, що деякі сполуки, такі як протамін, гепатин і стероїди, корисні при лікуванні деяких специфічних захворювань. Taylor et al., Nature 297:307 (1982), Folkman et al., Science 221:719 (1983); і патенти США №№ 5001116 і 4994443.

Існує все ще значна потреба в ефективних способах лікування, профілактики і керування раковими і іншими захворюваннями і станами, включаючи захворювання, які є несприйнятливими до стандартних методів лікування, таких як хірургія, радіаційна терапія, хіміотерапія і гормональна терапія, при зниженні або уникненні при цьому токсичності і/або побічних ефектів, пов'язаних із звичайними методами терапії.

3. КОРОТКИЙ ЗМІСТ ВИНАХОДУ

У даному описі пропонуються хіназолінонові сполуки і їх фармацевтично прийнятні солі, сольвати (наприклад, гідрати), проліки, клатрати або стереоізомери.

Пропонуються також способи лікування і виліковування різних захворювань або розладів. Дані способи передбачають введення пацієнту, який потребує такого лікування або виліковування або страждає таким захворюванням або розладом, терапевтично ефективної кількості сполуки, описуваної в даному винаході, або її фармацевтично прийнятної солі, сольвату, проліків, клатрату або стереоізомера.

У даному описі пропонуються також способи профілактики різних захворювань і розладів, які передбачають введення пацієнту, який потребує такої профілактики або ризикує захворіти таким захворюванням або розладом, профілактично ефективної кількості сполуки, описуваної в даному винаході, або її фармацевтично прийнятної солі, сольвату, проліків, клатрату або стереоізомера.

У даному описі пропонуються також фармацевтичні композиції, форми дозованих одиниць, режими дозування і набори, які включають описувану тут сполуку або її фармацевтично прийнятну сіль, сольват, проліки, клатрат або стереоізомер.

4. ДОКЛАДНИЙ ОПИС ВИНАХОДУ

Відповідно до одного втілення пропонуються хіназолінонові сполуки і їх фармацевтично прийнятні солі, сольвати, проліки, клатрати і стереоізомери.

Відповідно до ще одного втілення пропонуються способи лікування, виліковування і профілактики різних захворювань і розладів, які передбачають введення пацієнту терапевтично або профілактично ефективної кількості сполуки, описуваної в даному винаході, або її фармацевтично прийнятної солі, сольвату, проліків, клатрату або стереоізомера. Приклади захворювань і розладів описуються в даному винаході.

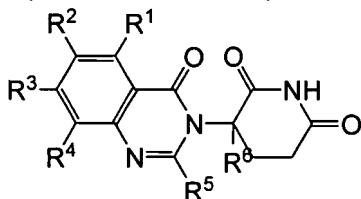
Відповідно до інших втілень сполука, описувана в даному винаході, або її фармацевтично прийнятна сіль, сольват, проліки, клатрат або стереоізомер вводяться в поєднанні з ще одними ліками ("другий активний агент") або методом лікування. Другими активними агентами є

невеликі молекули і великі молекули (наприклад, білки і антитіла), приклади яких надаються в даному описі, також як і стовбурові клітини. Способи або методи терапії, які можуть використовуватися в поєднанні з введенням описуваних в даному винаході сполук, включають, але не обмежуються ними, хірургію, переливання крові, імунотерапію, біологічну терапію, радіаційну терапію і інші не основані на ліках методи терапії, використовувани на даний час для лікування, профілактики або позбавлення від різних розладів, описуваних у винаході.

Пропонуються також фармацевтичні композиції (наприклад, форми дозованих одиниць), які можуть використовуватися в описуваних в даному винаході способах. Згідно з одним втіленням, фармацевтичні композиції включають описувану тут сполуку або її фармацевтично прийнятну сіль, сольват, проліки, клатрат або стереоізомер і необов'язково ще один активний агент.

4.1 СПОЛУКИ

Згідно з одним втіленням, сполуки, пропоновані в даному описі для використання у фармацевтичних композиціях і способах, мають формулу (I):



, (I)

або є їх фармацевтично прийнятними солями, сольватами і стереоізомерами, де:

R¹ є воднем;

кожний з R², R³ і R⁴ являє собою незалежно: водень, галоген, -(CH₂)_nОН, (C₁-C₆)алкіл, необов'язково заміщений одним або більше галогенами, (C₁-C₆)алкокси, необов'язково заміщений одним або більше галогенами, або

-CH₂NHR^a, де R^a являє собою:

водень,

(C₁-C₆)алкіл, необов'язково заміщений одним або більше галогенами,

-(CH₂)_n-(6-10-членний арил),

-C(O)-(CH₂)_n-(6-10-членний арил) або -C(O)-(CH₂)_n-(6-10-членний гетероарил), в яких арил

або гетероарил необов'язково заміщений одним або більше з:

галогену, -SCF₃, (C₁-C₆)алкілу, вказаний алкіл сам необов'язково заміщений одним або більше галогенами, або (C₁-C₆)алкокси, причому сам вказаний алкокси необов'язково заміщений одним або більше галогенами,

-C(O)-(C₁-C₈)алкіл, де алкіл необов'язково заміщений одним або більше галогенами,

-C(O)-(CH₂)_n(C₃-C₁₀-циклоалкіл),

-C(O)-(CH₂)_n-NR^bR^c, де R^b і R^c представляють кожен незалежно:

водень,

(C₁-C₆)алкіл, необов'язково заміщений одним або більше галогенами,

(C₁-C₆)алкокси, необов'язково заміщений одним або більше галогенами, або

6-10-членний арил, необов'язково заміщений одним або більше з:

галогену, (C₁-C₆)алкілу, необов'язково заміщеного одним або більше галогенами, або (C₁-C₆)алкокси, необов'язково заміщеного одним або більше галогенами,

-C(O)-(CH₂)_n-O-(C₁-C₆)алкіл або

-C(O)-(CH₂)_n-O-(CH₂)_n-(6-10-членний арил); або

два з R¹-R⁴ разом можуть утворювати 5- або 6-членне кільце, необов'язково заміщене одним або більше з:

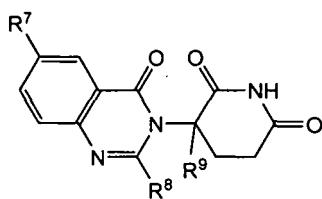
галогену, (C₁-C₆)алкілу, необов'язково заміщеного одним або більше галогенами, і (C₁-C₆)алкокси, необов'язково заміщеного одним або більше галогенами;

R⁵ являє собою водень, -(CH₂)_nОН, феніл, -O-(C₁-C₆)алкіл або (C₁-C₆)алкіл, необов'язково заміщений одним або більше галогенами;

R⁶ представляє водень або (C₁-C₆)алкіл, необов'язково заміщений одним або більше галогенами; і

n представляє 0, 1 або 2.

Згідно з ще одним втіленням в даному описі пропонуються сполуки формули (II):



, (II)

і їх фармацевтично прийнятні солі, сольвати і стереоізомери, де:

R^7 представляє: водень, галоген, $(CH_2)_nOH$, (C_1-C_6) алкіл, необов'язково заміщений одним або більше галогенами, (C_1-C_6) алкокси, необов'язково заміщений одним або більше галогенами, або

$-(CH_2)_nNHR^d$, де R^d представляє:

водень,

(C_1-C_6) алкіл, необов'язково заміщений одним або більше галогенами,

$-(CH_2)_n$ -(6-10-членний арил),

$-C(O)-(CH_2)_n$ -(6-10-членний арил) або $-C(O)-(CH_2)_n$ -(6-10-членний гетероарил), де арил або гетероарил необов'язково заміщений одним або більше з: галогену, $-SCF_3$, (C_1-C_6) алкілу, необов'язково заміщеного одним або більше галогенами, або (C_1-C_6) алкокси, необов'язково заміщеного одним або більше галогенами,

$-C(O)-(C_1-C_8)$ алкіл, в якому алкіл необов'язково заміщений одним або більше галогенами,

$-C(O)-(CH_2)_n$ -(C_3-C_{10} -циклоалкіл),

$-C(O)-(CH_2)_n-NR^eR^f$, де R^e і R^f представляють кожен незалежно:

водень,

(C_1-C_6) алкіл, необов'язково заміщений одним або більше галогенами,

(C_1-C_6) алкокси, необов'язково заміщений одним або більше галогенами, або

6-10-членний арил, необов'язково заміщений одним або більше з: галогену, (C_1-C_6) алкілу, самого необов'язково заміщеного одним або більше галогенами, (C_1-C_6) алкокси, самого необов'язково заміщеного одним або більше галогенами,

$-C(O)-(CH_2)_n-O-(C_1-C_6)$ алкіл або

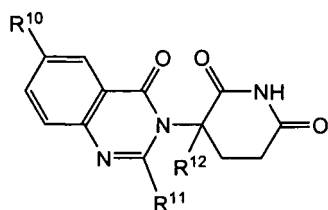
$-C(O)-(CH_2)_n-O-(CH_2)_n$ -(6-10-членний арил);

R^8 являє собою водень, $-(CH_2)_nOH$, феніл, $-O-(C_1-C_6)$ алкіл або (C_1-C_6) алкіл, необов'язково заміщений одним або більше галогенами;

R^9 представляє водень або (C_1-C_6) алкіл, необов'язково заміщений одним або більше галогенами; і

n представляє 0, 1 або 2.

Згідно з ще одним втіленням в даному описі пропонуються сполуки формули (III):



, (III)

і їх фармацевтично прийнятні солі, сольвати і стереоізомери, де:

R^{10} представляє: водень, галоген, $(CH_2)_nOH$, (C_1-C_6) алкіл, необов'язково заміщений одним або більше галогенами, або (C_1-C_6) алкокси, необов'язково заміщений одним або більше галогенами;

R^{11} являє собою водень, $-(CH_2)_nOH$, феніл, $-O-(C_1-C_6)$ алкіл або (C_1-C_6) алкіл, необов'язково заміщений одним або більше галогенами;

R^{12} являє собою водень або (C_1-C_6) алкіл, необов'язково заміщений одним або більше галогенами; і

n представляє 0, 1 або 2.

Згідно з ще одним втіленням R^{10} представляє водень. Згідно з ще одним втіленням R^{10} представляє галоген. Згідно з ще одним втіленням R^{10} представляє (C_1-C_6) алкіл, необов'язково заміщений одним або більше галогенами. Згідно з ще одним втіленням R^{10} представляє $(CH_2)_nOH$ або гідроксил. Згідно з ще одним втіленням R^{10} представляє (C_1-C_6) алкокси, необов'язково заміщений одним або більше галогенами.

Згідно з ще одним втіленням R^{11} представляє водень. Згідно з ще одним втіленням R^{11} представляє $(CH_2)_nOH$ або гідроксил. Згідно з ще одним втіленням R^{11} представляє феніл.

Згідно з ще одним втіленням R^{11} представляє $-O-(C_1-C_6)$ алкіл, необов'язково заміщений одним або більше галогенами. Згідно з ще одним втіленням R^{11} представляє (C_1-C_6) алкіл, необов'язково заміщений одним або більше галогенами.

Згідно з ще одним втіленням R^{12} представляє водень. Згідно з ще одним втіленням R^{12} представляє (C_1-C_6) алкіл, необов'язково заміщений одним або більше галогенами.

Згідно з ще одним втіленням n представляє 0. Згідно з ще одним втіленням n представляє 1. Згідно з ще одним втіленням n представляє 2.

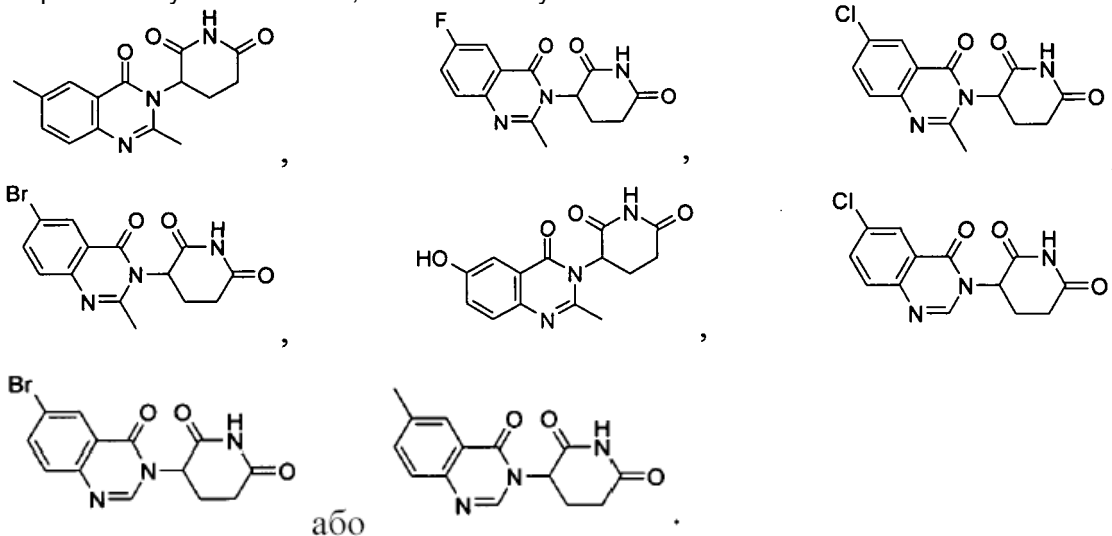
Сполуки, пропоновані в даному описі, охоплюють будь-які з поєднань R^{10} , R^{11} , R^{12} і n , описаних вище.

Згідно з одним конкретним втіленням R^{10} представляє галоген. Згідно з ще одним втіленням R^{10} представляє гідроксил. Згідно з ще одним втіленням R^{10} представляє метил.

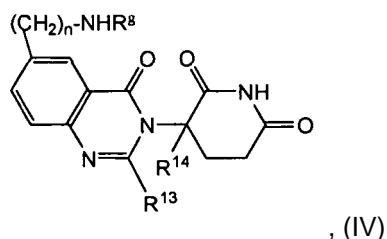
Згідно з одним конкретним втіленням R^{11} представляє водень. Згідно з ще одним втіленням R^{11} представляє метил.

Згідно з одним конкретним втіленням R^{12} представляє водень. Згідно з ще одним втіленням R^{12} представляє метил.

Конкретні сполуки включають, але не обмежуються ними:



Згідно з ще одним втіленням в даному описі пропонуються сполуки формули (IV):



і їх фармацевтично прийнятні солі, сольвати і стереоізомери, де:

R^9 представляє:

водень,

(C_1-C_6) алкіл, необов'язково заміщений одним або більше галогенами,

$-(CH_2)_n$ (6-10-членний арил),

$-C(O)-(CH_2)_n$ -(6-10-членний арил) або $-C(O)-(CH_2)_n$ -(6-10-членний гетероарил), де арил або гетероарил необов'язково заміщений одним або більше з: галогену, $-SCF_3$, (C_1-C_6) алкілу, самого необов'язково заміщеного одним або більше галогенами, або (C_1-C_6) алкокси, самого необов'язково заміщеного одним або більше галогенами,

$-C(O)-(C_1-C_8)$ алкіл, в якому алкіл необов'язково заміщений одним або більше галогенами,

$-C(O)-(CH_2)_n$ (C_3-C_{10} -циклоалкіл),

$-C(O)-(CH_2)_n-NR^hR^i$, де R^h і R^i представляють кожен незалежно:

водень,

(C_1-C_6) алкіл, необов'язково заміщений одним або більше галогенами,

(C_1-C_6) алкокси, необов'язково заміщений одним або більше галогенами, або

6-10-членний арил, необов'язково заміщений одним або більше з: галогену, (C_1-C_6) алкілу, самого необов'язково заміщеного одним або більше галогенами, або (C_1-C_6) алкокси, самого

необов'язково заміщеного одним або більше галогенами,

-C(O)-(CH₂)_n-O-(C₁-C₆)алкіл або

-C(O)-(CH₂)_n-O-(CH₂)_n-(6-10-членний арил);

5 R^{13} являє собою водень, -(CH₂)_nОН, феніл, -O-(C₁-C₆)алкіл або (C₁-C₆)алкіл, необов'язково заміщений одним або більше галогенами;

R^{14} представляє водень або (C₁-C₆)алкіл, необов'язково заміщений одним або більше галогенами; i

n представляє 0, 1 або 2.

10 Згідно з одним втіленням R^8 представляє водень. Згідно з ще одним втіленням R^8 представляє (C₁-C₆)алкіл, необов'язково заміщений одним або більше галогенами. Згідно з ще одним втіленням R^8 представляє -(CH₂)_n-(6-10-членний арил). Згідно з ще одним втіленням R^8 представляє -C(O)-(CH₂)_n-(6-10-членний арил) або -C(O)-(CH₂)_n-(6-10-членний гетероарил), де арил або гетероарил необов'язково заміщений, як описано вище. Згідно з ще одним втіленням R^8 представляє -C(O)-(C₁-C₆)алкіл, в якому алкіл необов'язково заміщений одним або більше галогенами. Згідно з ще одним втіленням R^8 представляє -C(O)-(CH₂)_n(C₃-C₁₀-циклоалкіл). Згідно з ще одним втіленням R^8 представляє -C(O)-(CH₂)_n-NR^hRⁱ, де R^h і Rⁱ мають значення, описані вище. Згідно з ще одним втіленням R^8 представляє -C(O)-(CH₂)_n-O-(C₁-C₆)алкіл. Згідно з ще одним втіленням R^8 представляє -C(O)-(CH₂)_n-O-(CH₂)_n-(6-10-членний арил).

20 Згідно з ще одним втіленням R^{13} представляє водень. Згідно з ще одним втіленням R^{13} представляє -(CH₂)_nОН або гідроксил. Згідно з ще одним втіленням R^{13} представляє феніл. Згідно з ще одним втіленням R^{13} представляє -O-(C₁-C₆)алкіл, необов'язково заміщений одним або більше галогенами. Згідно з ще одним втіленням R^{13} представляє (C₁-C₆)алкіл, необов'язково заміщений одним або більше галогенами.

25 Згідно з одним втіленням R^{14} представляє водень. Згідно з ще одним втіленням R^{14} представляє (C₁-C₆)алкіл, необов'язково заміщений одним або більше галогенами.

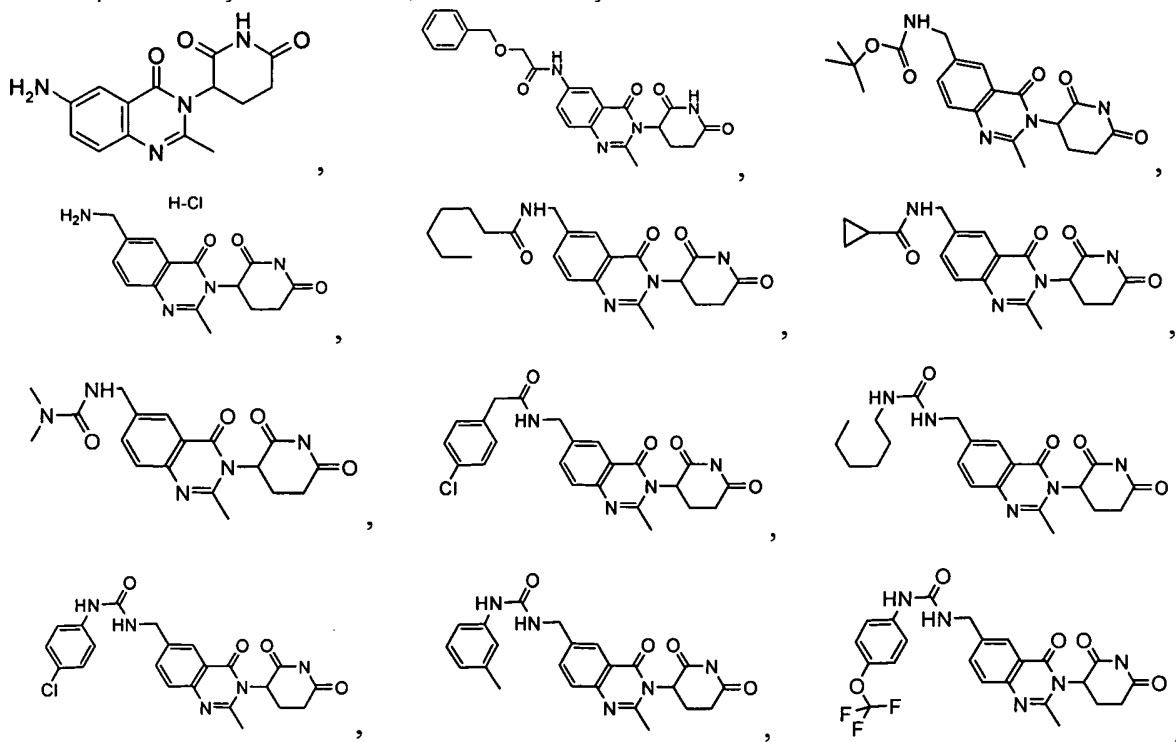
Згідно з одним втіленням n представляє 0. Згідно з ще одним втіленням n представляє 1. Згідно з ще одним втіленням n представляє 2.

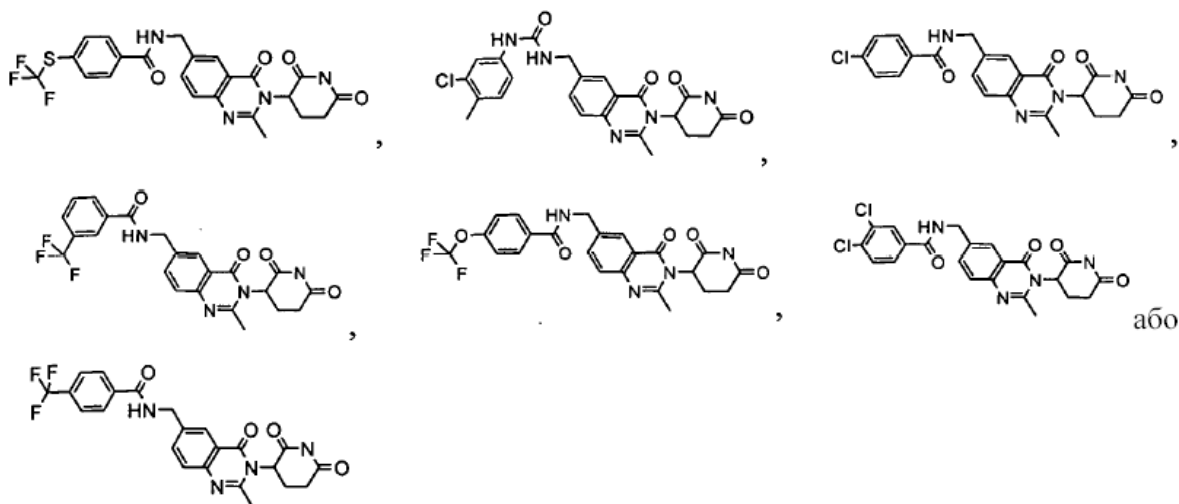
Сполуки, пропоновані в даному описі, охоплюють будь-які з поєднань R^8 , R^{13} , R^{14} і n, описаних вище.

30 Згідно з ще одним втіленням R^8 представляє водень і n представляє 0 або 1. Згідно з ще одним втіленням R^8 представляє -C(O)-(C₁-C₆)алкіл. Згідно з ще одним втіленням R^8 представляє -C(O)-феніл, необов'язково заміщений одним або більше метилами, галогенами і/або (C₁-C₆)алкокси.

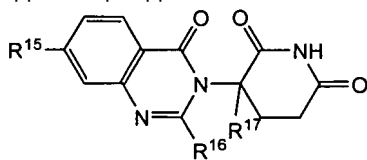
35 Згідно з одним конкретним втіленням R^{13} представляє метил. Згідно з ще одним втіленням R^{14} представляє водень.

Конкретні сполуки включають, але не обмежуються ними:





Згідно з ще одним втіленням в даному описі пропонуються сполуки формули (V):



, (V)

і їх фармацевтично прийнятні солі, сольвати і стереоізомери, де:

R^{15} представляє: водень, галоген, $(CH_2)_nOH$, (C_1-C_6) алкіл, необов'язково заміщений одним або більше галогенами, (C_1-C_6) алкокси, необов'язково заміщений одним або більше галогенами, або

$-CH_2NHR^j$, де R^j являє собою:

водень,

(C_1-C_6) алкіл, необов'язково заміщений одним або більше галогенами,

$-(CH_2)_n$ -(6-10-членний арил),

$-C(O)-(CH_2)_n$ -(6-10-членний арил) або $-C(O)-(CH_2)_n$ -(6-10-членний гетероарил), в яких арил або гетероарил необов'язково заміщений одним або більше:

галогену, $-SCF_3$, (C_1-C_6) алкілу, вказаний алкіл сам необов'язково заміщений одним або більше галогенами, або (C_1-C_6) алкокси, причому сам вказаний алкокси необов'язково заміщений одним або більше галогенами,

$-C(O)-(C_1-C_8)$ алкіл, де алкіл необов'язково заміщений одним або більше галогенами,

$-C(O)-(CH_2)_n$ -(C_3-C_{10} -циклоалкіл),

$-C(O)-(CH_2)_n-NR^kR^l$, де R^k і R^l представляють кожен незалежно:

водень,

(C_1-C_6) алкіл, необов'язково заміщений одним або більше галогенами,

(C_1-C_6) алкокси, необов'язково заміщений одним або більше галогенами, або

6-10-членний арил, необов'язково заміщений одним або більше з: галогену, (C_1-C_6) алкілу, самого необов'язково заміщеного одним або більше галогенами, (C_1-C_6) алкокси, самого необов'язково заміщеного одним або більше галогенами,

$-C(O)-(CH_2)_n-O-(C_1-C_6)$ алкіл або

$-C(O)-(CH_2)_n-O-(CH_2)_n$ -(6-10-членний арил);

R^{16} являє собою водень, $-(CH_2)_nOH$, феніл, $-O-(C_1-C_6)$ алкіл або (C_1-C_6) алкіл, необов'язково заміщений одним або більше галогенами;

R^{17} представляє водень або (C_1-C_6) алкіл, необов'язково заміщений одним або більше галогенами; і

n представляє 0, 1 або 2.

Згідно з одним втіленням R^{15} представляє водень. Згідно з ще одним втіленням R^{15} представляє галоген. Згідно з ще одним втіленням R^{15} представляє (C_1-C_6) алкіл, необов'язково заміщений одним або більше галогенами. Згідно з ще одним втіленням R^{15} представляє $(CH_2)_nOH$ або гідроксил. Згідно з ще одним втіленням R^{15} представляє (C_1-C_6) алкокси, необов'язково заміщений одним або більше галогенами.

Згідно з одним втіленням R^{15} представляє $-(CH_2)_nNHR^j$. Згідно з одним втіленням R^{15} представляє $-(CH_2)_nNHR^l$, де R^j представляє водень. Згідно з ще одним втіленням R^j

представляє (C_1-C_6) алкіл, необов'язково заміщений одним або більше галогенами. Згідно з ще одним втіленням R^j представляє $-(CH_2)_n$ -(6-10-членний арил). Згідно з ще одним втіленням R^j представляє $-C(O)-(CH_2)_n$ -(6-10-членний арил) або $-C(O)-(CH_2)_n$ -(6-10-членний гетероарил), де арил або гетероарил необов'язково заміщений, як описано вище. Згідно з ще одним втіленням R^j представляє $-C(O)-(C_1-C_8)$ алкіл, де алкіл необов'язково заміщений одним або більше галогенами. Згідно з ще одним втіленням R^j представляє $-C(O)-(CH_2)_n$ -(C_3-C_{10} -циклоалкіл). Згідно з ще одним втіленням R^j представляє $-C(O)-(CH_2)_n-NR^kR^l$, де R^k і R^l мають значення, описані вище. Згідно з ще одним втіленням R^j представляє $-C(O)-(CH_2)_n-O-(C_1-C_6)$ алкіл. Згідно з ще одним втіленням R^j представляє $-C(O)-(CH_2)_n-O-(CH_2)_n$ -(6-10-членний арил).

Згідно з одним втіленням R^{16} представляє водень. Згідно з ще одним втіленням R^{16} представляє $-(CH_2)_nOH$ або гідроксил. Згідно з ще одним втіленням R^{16} представляє феніл. Згідно з ще одним втіленням R^{16} представляє $-O-(C_1-C_6)$ алкіл, необов'язково заміщений одним або більше галогенами. Згідно з ще одним втіленням R^{16} представляє (C_1-C_6) алкіл, необов'язково заміщений одним або більше галогенами.

Згідно з одним втіленням R^{17} представляє водень. Згідно з ще одним втіленням R^{17} представляє (C_1-C_6) алкіл, необов'язково заміщений одним або більше галогенами.

Згідно з одним втіленням n представляє 0. Згідно з ще одним втіленням n представляє 1. Згідно з ще одним втіленням n представляє 2.

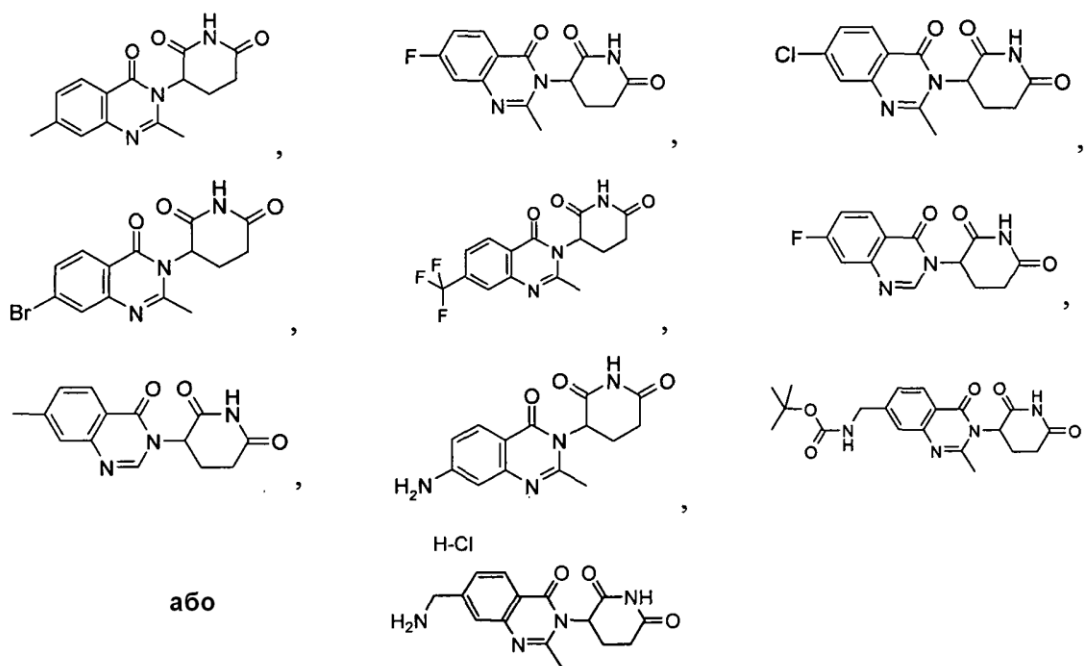
Сполуки, пропоновані в даному описі, охоплюють будь-які з поєднань R^{15} , R^{16} , R^{17} і n , описаних вище.

Згідно з одним конкретним втіленням R^{15} представляє метил. Згідно з ще одним втіленням R^{15} представляє галоген. Згідно з ще одним втіленням R^{15} представляє $-CF_3$. Згідно з ще одним втіленням R^{15} представляє $-(CH_2)_nNHR^j$.

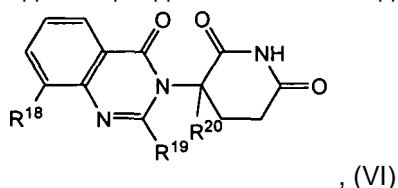
Згідно з одним конкретним втіленням R^{15} представляє $-(CH_2)_nNHR^j$, R^j представляє водень і n представляє 0 або 1. Згідно з ще одним втіленням R^{15} представляє $-(CH_2)_nNHR^j$, де R^j представляє $-C(O)-(O)-(C_1-C_6)$ алкіл.

Згідно з одним конкретним втіленням R^{16} представляє водень. Згідно з ще одним втіленням R^{16} представляє метил. Згідно з ще одним втіленням R^{17} представляє водень або метил.

Конкретні сполуки включають, але не обмежуються ними:



Згідно з ще одним втіленням в даному описі пропонуються сполуки формули (VI):



і їх фармацевтично прийнятні солі, сольвати і стереоізомери, де:

R^{18} представляє: водень, галоген, $(CH_2)_nOH$, (C_1-C_6) алкіл, необов'язково заміщений одним або більше галогенами, (C_1-C_6) алкокси, необов'язково заміщений одним або більше галогенами, або

5 $-(CH_2)_nNHR^m$, де R^m представляє:

водень,

(C_1-C_6) алкіл, необов'язково заміщений одним або більше галогенами,

$-(CH_2)_n$ -(6-10-членний арил),

10 $-C(O)-(CH_2)_n$ -(6-10-членний арил) або $-C(O)-(CH_2)_n$ -(6-10-членний гетероарил), де арил або гетероарил необов'язково заміщений одним або більше з: галогену, $-SCF_3$, (C_1-C_6) алкілу, самого необов'язково заміщеного одним або більше галогенами, або (C_1-C_6) алкокси, самого необов'язково заміщеного одним або більше галогенами,

$-C(O)-(C_1-C_8)$ алкіл, в якому алкіл необов'язково заміщений одним або більше галогенами,

$-C(O)-(CH_2)_n(C_3-C_{10}$ -циклоалкіл),

15 $-C(O)-(CH_2)_n-NR^nR^o$, де R^n і R^o представляють кожен незалежно:

водень,

(C_1-C_6) алкіл, необов'язково заміщений одним або більше галогенами,

(C_1-C_6) алкокси, необов'язково заміщений одним або більше галогенами, або

20 6-10-членний арил, необов'язково заміщений одним або більше з: галогену, (C_1-C_6) алкілу, самого необов'язково заміщеного одним або більше галогенами, (C_1-C_6) алкокси, самого необов'язково заміщеного одним або більше галогенами,

$-C(O)-(CH_2)_n-O-(C_1-C_6)$ алкіл або

$-C(O)-(CH_2)_n-O-(CH_2)_n$ -(6-10-членний арил);

25 R^{19} являє собою водень, $-(CH_2)_nOH$, феніл, $-O-(C_1-C_6)$ алкіл або (C_1-C_6) алкіл, необов'язково заміщений одним або більше галогенами;

R^{20} представляє водень або (C_1-C_6) алкіл, необов'язково заміщений одним або більше галогенами; і

n представляє 0, 1 або 2.

30 Згідно з одним втіленням R^{18} представляє водень. Згідно з ще одним втіленням R^{18} представляє галоген. Згідно з ще одним втіленням R^{18} представляє (C_1-C_6) алкіл, необов'язково заміщений одним або більше галогенами. Згідно з ще одним втіленням R^{18} представляє $(CH_2)_nOH$ або гідроксил. Згідно з ще одним втіленням R^{18} представляє (C_1-C_6) алкокси, необов'язково заміщений одним або більше галогенами.

35 Згідно з ще одним втіленням R^{18} представляє $-(CH_2)_nNHR^m$. Згідно з одним втіленням, в якому R^{18} представляє $-(CH_2)_nNHR^s$, R^s представляє водень. Згідно з ще одним втіленням R^m представляє (C_1-C_6) алкіл, необов'язково заміщений одним або більше галогенами. Згідно з ще одним втіленням R^m представляє $-(CH_2)_n$ -(6-10-членний арил). Згідно з ще одним втіленням R^m представляє $-C(O)-(CH_2)_n$ -(6-10-членний арил) або $-C(O)-(CH_2)_n$ -(6-10-членний гетероарил), де арил або гетероарил необов'язково заміщений, як описано вище. Згідно з ще одним втіленням

40 R^s представляє $-C(O)-(C_1-C_8)$ алкіл, в якому алкіл необов'язково заміщений одним або більше галогенами. Згідно з ще одним втіленням R^m представляє $-C(O)-(CH_2)_n(C_3-C_{10}$ -циклоалкіл). Згідно з ще одним втіленням R^m представляє $-C(O)-(CH_2)_n-NR^nR^o$, де R^n і R^o мають значення, описані вище. Згідно з ще одним втіленням R^m представляє $-C(O)-(CH_2)_n-O-(C_1-C_6)$ алкіл. Згідно з ще одним втіленням R^m представляє $-C(O)-(CH_2)_n-O-(CH_2)_n$ -(6-10-членний арил).

45 Згідно з ще одним втіленням R^{19} є воднем. Згідно з ще одним втіленням R^{19} представляє $-(CH_2)_nOH$ або гідроксил. Згідно з ще одним втіленням R^{19} представляє феніл. Згідно з ще одним втіленням R^{19} представляє $-O-(C_1-C_6)$ алкіл, необов'язково заміщений одним або більше галогенами. Згідно з ще одним втіленням R^{19} представляє (C_1-C_6) алкіл, необов'язково заміщений одним або більше галогенами.

50 Згідно з одним втіленням R^{20} представляє водень. Згідно з ще одним втіленням R^{20} представляє (C_1-C_6) алкіл, необов'язково заміщений одним або більше галогенами.

Згідно з одним втіленням n представляє 0. Згідно з ще одним втіленням n представляє 1.

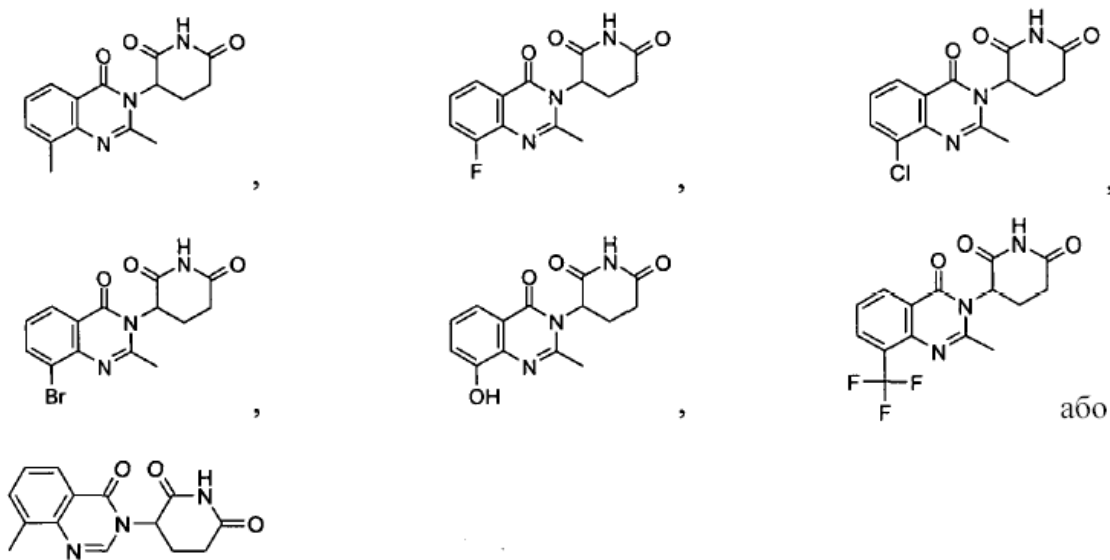
Згідно з ще одним втіленням n представляє 2.

55 Сполуки, пропоновані в даному описі, охоплюють будь-які з поєднань R^{18} , R^{19} , R^{20} і n, описаних вище.

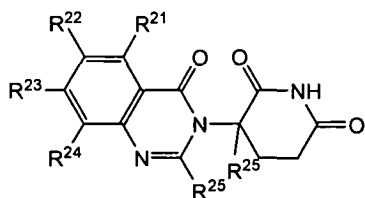
Згідно з одним конкретним втіленням R^{18} представляє метил. Згідно з ще одним втіленням R^{18} представляє галоген. Згідно з ще одним втіленням R^{18} представляє гідроксил. Згідно з ще одним втіленням R^{18} представляє $-CF_3$.

60 Згідно з одним конкретним втіленням R^{19} представляє водень. Згідно з ще одним втіленням R^{19} представляє метил. Згідно з ще одним конкретним втіленням R^{20} представляє водень.

Конкретні сполуки включають, але не обмежуються ними:



5 Згідно з ще одним втіленням в даному описі пропонуються сполуки формули (VII):



, (VII)

і їх фармацевтично прийнятні солі, сольвати і стереоізомери, де:

R^{21} є воднем;

R^{22} , R^{23} і R^{24} кожен являє собою незалежно: галоген, $-(CH_2)_nOH$, (C_1-C_6) алкіл, необов'язково заміщений одним або більше галогенами, (C_1-C_6) алкокси, необов'язково заміщений одним або більше галогенами; або

два з $R^{21}-R^{24}$ разом утворюють 5- або 6-членне кільце, необов'язково заміщене одним або більше з:

галогену, (C_1-C_6) алкілу, необов'язково заміщеного одним або більше галогенами, і (C_1-C_6) алкокси, необов'язково заміщеного одним або більше галогенами;

R^{25} являє собою водень, $-(CH_2)_nOH$, феніл, $-O-(C_1-C_6)$ алкіл або (C_1-C_6) алкіл, необов'язково заміщений одним або більше галогенами;

R^{26} представляє водень або (C_1-C_6) алкіл, необов'язково заміщений одним або більше галогенами; і

n представляє 0, 1 або 2.

Згідно з одним втіленням два з $R^{22}-R^{24}$ представляють галоген. Згідно з ще одним втіленням два з $R^{22}-R^{24}$ представляють (C_1-C_6) алкіл, необов'язково заміщений одним або більше галогенами. Згідно з ще одним втіленням два з $R^{22}-R^{24}$ представляють (C_1-C_6) алкокси, необов'язково заміщений одним або більше галогенами.

Згідно з ще одним втіленням один з $R^{22}-R^{24}$ представляє галоген, а ще один з $R^{22}-R^{24}$ представляє (C_1-C_6) алкіл, необов'язково заміщений одним або більше галогенами. Згідно з ще одним втіленням один з $R^{22}-R^{24}$ представляє галоген, а ще один з $R^{22}-R^{24}$ представляє (C_1-C_6) алкокси, необов'язково заміщений одним або більше галогенами. Згідно з ще одним втіленням один з $R^{22}-R^{24}$ представляє (C_1-C_6) алкокси, необов'язково заміщений одним або більше галогенами, а ще один з $R^{22}-R^{24}$ представляє (C_1-C_6) алкіл, необов'язково заміщений одним або більше галогенами.

Згідно з ще одним втіленням два з $R^{22}-R^{24}$ разом утворюють 5-6-членне кільце. Згідно з одним конкретним втіленням R^{22} і R^{23} разом утворюють 5-6-членне кільце. Згідно з одним конкретним втіленням R^{22} і R^{23} разом утворюють фенільне кільце. Згідно з ще одним втіленням кільце, утворене R^{22} і R^{23} , необов'язково заміщене одним або більше з: галогену, (C_1-C_6) алкілу, необов'язково заміщеного одним або більше галогенами, і (C_1-C_6) алкокси, необов'язково

заміщеного одним або більше галогенами.

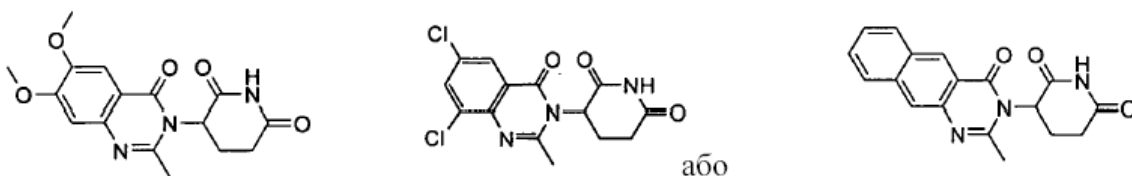
Згідно з одним втіленням R^{25} представляє водень. Згідно з ще одним втіленням R^{25} представляє $-(CH_2)_nOH$ або гідроксил. Згідно з ще одним втіленням R^{25} представляє фенол. Згідно з ще одним втіленням R^{25} представляє $-O-(C_1-C_6)alkil$, необов'язково заміщений одним або більше галогенами. Згідно з ще одним втіленням R^{25} представляє $(C_1-C_6)alkil$, необов'язково заміщений одним або більше галогенами.

Згідно з одним втіленням R^{26} представляє водень. Згідно з ще одним втіленням R^{26} представляє $(C_1-C_6)alkil$, необов'язково заміщений одним або більше галогенами.

Згідно з одним втіленням n представляє 0. Згідно з ще одним втіленням n представляє 1. Згідно з ще одним втіленням n представляє 2.

Сполуки, пропонувані в даному описі, охоплюють будь-які з поєднань R^{21} , R^{22} , R^{23} , R^{24} , R^{25} , R^{26} і n , описаних вище.

Конкретні сполуки включають, але не обмежуються ними:



Якщо не вказане інше, використовуваний в даному описі термін "фармацевтично прийнятна сіль" стосується солей, одержуваних з фармацевтично прийнятних нетоксичних кислот, включаючи неорганічні і органічні кислоти. Придатні нетоксичні кислоти включають неорганічні кислоти і органічні кислоти, такі як, але необмежені ними, оцтова, альгінова, антранілова, бензолсульфонова, бензойна, камфорсульфонова, лимонна, етенсульфонова, мурашина, фумарова, фурова, глюконова, глютамова, глюкуронова, галактуринова, гліцидна, бромистоводнева, соляна, ізетіонова, молочна, малеїнова, яблучна, мигдалева, метансульфонова, слизова, азотна, памова, пантотенова, фенолоцтова, пропіонова, фосфорна, саліцилова, стеаринова, сукцинова, сульфанилова, сірчана, винна, *p*-толуолсульфонова і аналогічні. Згідно з одним втіленням найбільш придатними є соляна, бромистоводнева, фосфорна і сірчана кислоти.

Якщо не вказане інше, використовуваний в даному описі термін "сольват" означає сполуку, яка додатково включає стехіометричну або нестехіометричну кількість розчинника, зв'язаного з допомогою нековалентних міжмолекулярних зв'язків. Коли розчинником є вода, сольватом є гідрат.

Якщо не вказане інше, використовуваний в даному описі термін "проліки" означає похідне сполуки, яке може гідролізуватися, окислюватися або реагувати іншим чином в біологічних умовах (*in vitro* або *in vivo*), даючи цю сполуку. Приклади проліків включають, але не обмежуються ними, сполуки, які включають біогідролізовні фрагменти, такі як біогідролізовні аміді, біогідролізовні складні ефіри, біогідролізовні карбамати, біогідролізовні карбонати, біогідролізовні уреїди і біогідролізовні фосфатні аналоги. Інші приклади проліків включають сполуки, які включають фрагменти $-NO$, $-NO_2$, $-ONO-$, $-ONO_2$. Проліки можуть звичайно одержуватися з використанням добре відомих способів, таких як способи, описані в роботах Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery, 172-178, 949-982 (Manfred E. Wolff ed., 5th ed. 1995), і Design of Prodrugs (H. Bundgaard ed., Elsevier, New York 1985).

Якщо не вказане інше, використовувані в даному описі терміни "біогідролізовний карбамат", "біогідролізовний карбонат", "біогідролізовний уреїд" і "біогідролізовний фосфат" означають карбамат, карбонат, уреїд і фосфат, відповідно, сполуку, яка або: 1) не заважає біологічній активності даної сполуки, але може потім надавати даній сполуці сприятливі властивості *in vivo*, такі як сприйнятливість, тривалість дії або настання дії; або 2) є біологічно неактивною, але перетворюється *in vivo* в біологічно активну сполуку. Приклади біогідролізовних карбаматів включають, але не обмежуються ними, карбамати, які включають нижчий алкіламіновий, заміщений етилендіаміновий, амінокислотний, гідроксіалкіламіновий, гетероциклічний і гетероароматичний аміновий і нижчий поліефіраміновий фрагменти.

Якщо не вказане інше, використовуваний в даному описі термін "стереоізомер" охоплює всі енантімерно/стереомерно чисті і енантімерно/стереомерно збагачені сполуки, пропонувані винаходом.

Якщо не вказане інше, використовуваний в даному описі термін "стереомерно чистий" означає композицію або склад, який включає один стереоізомер і по суті вільний від інших

стереоізомерів даної сполуки. Наприклад, стереомерно чистий склад сполуки, що має один хіральний центр, буде по суті вільним від протилежного енантіомера даної сполуки. Стереомерно чистий склад сполуки, що має два хіральних центри, по суті вільний від інших діастереомерів даної сполуки. Типова стереомерно чиста сполука включає більше ніж
 5 приблизно 80 % по вазі одного стереоізомера даної сполуки і менше ніж приблизно 20 % по вазі інших стереоізомерів даної сполуки, більше ніж приблизно 90 % по вазі одного стереоізомера даної сполуки і менше ніж приблизно 10 % по вазі інших стереоізомерів даної сполуки, більше ніж приблизно 95 % по вазі одного стереоізомера даної сполуки і менше ніж приблизно 5 % по вазі інших стереоізомерів даної сполуки або більше ніж приблизно 97 % по вазі одного
 10 стереоізомера даної сполуки і менше ніж приблизно 3 % по вазі інших стереоізомерів даної сполуки.

Якщо не вказане інше, використовуваний в даному описі термін "стереомерно збагачений" означає склад, який включає більше ніж приблизно 55 % по вазі одного стереоізомера сполуки, більше ніж приблизно 60 % по вазі одного стереоізомера сполуки, більше ніж приблизно 70 %
 15 по вазі одного стереоізомера сполуки або більше ніж приблизно 80 % по вазі одного стереоізомера сполуки.

Якщо не вказане інше, використовуваний в даному описі термін "енантіомерно чистий" означає стереомерно чистий склад сполуки, що має один хіральний центр. Аналогічним чином, термін "енантіомерно збагачений" означає стереомерно збагачений склад сполуки, що має один
 20 хіральний центр.

Якщо не вказане інше, використовуваний в даному описі термін "алкіл" стосується насиченого вуглеводню з прямим або розгалуженим ланцюгом, що має число атомів вуглецю, як вказано в описі. Характерні насичені алкіли з прямим ланцюгом включають -метил, -етил, -н-пропіл, -н-бутил, н-пентил і -н-гексил, тоді як насичені алкіли з розгалуженим ланцюгом
 25 включають -ізопропіл, -втор-бутил, -ізобутил, -трет-бутил, ізопентил, 2-метилбутил, 3-метилбутил, 2-метилпентил, 3-метилпентил, 4-метилпентил, 2-метилгексил, 3-метилгексил, 4-метилгексил, 5-метилгексил, 2,3-діметилбутил і аналогічні. Термін "алкіл" охоплює також циклоалкіл.

Якщо не вказане інше, використовуваний в даному описі термін "циклоалкіл" означає вид алкілу, що містить від 3 до 15 атомів вуглецю, без чергування або резонування подвійних зв'язків між атомами вуглецю. Він може містити від 1 до 4 кілець. Приклади ненасичених
 30 циклоалкілів включають, але не обмежуються ними, циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил і адамантил. Циклоалкіл може бути заміщений одним або більше замісниками.

Використовуваний в даному описі термін "арил" означає карбоциклічне ароматичне кільце, що містить від 5 до 14 кільцевих атомів. Всі кільцеві атоми карбоциклічної арильної групи є атомами вуглецю. Арильні кільцеві структури включають сполуки, що мають одну або більше
 35 кільцевих структур, такі як моно-, бі- або трициклічні сполуки, також як і бензоконденсовані карбоциклічні фрагменти, такі як 5,6,7,8-тетрагідронафтил і аналогічні. Зокрема, арильною групою є моноциклічне або біциклічне кільце. Характерні арильні групи включають феніл, антраценіл, флуореніл, інденіл, азуленіл, фенантренил і нафтил.

Слід зазначити, що, якщо має місце невідповідність між зображуваною структурою і найменуванням, що надається цій структурі, зображувану структуру слід вважати більш вагомою. На доповнення до сказаного, якщо стереохімія структури або частини структури не вказується, наприклад, жирною або поміченою штрихами лінією, дану структуру або частину
 40 структури слід розглядати як таку, що охоплює всі її стереоізомери.

4.2 СПОСОБИ ЛІКУВАННЯ, ПРОФІЛАКТИКИ І ВИЛІКОВУВАННЯ

Даним винаходом пропонуються способи лікування, профілактики і/або виліковування різних захворювань або розладів з використанням сполуки, яка характеризується в описі, або її фармацевтично прийнятної солі, сольвату (наприклад, гідрату), проліків, клатрату або
 50 стереоізомера. Без обмеження якою-небудь конкретною теорією, характеризовані в описі сполуки можуть регулювати (контролювати) ангіогенез або інгібувати продукування деяких цитокінів, що включають, але необмежені ними, TNF- α , IL-1 β , IL-12, IL-18, GM-CSF і/або IL-6. Без обмеження якою-небудь конкретною теорією, характеризовані в описі сполуки можуть стимулювати продукування деяких інших цитокінів, включаючи IL-10, а також діяти як
 55 коstimуляторний сигнал для активації Т-клітин, приводять в результаті до підвищеного продукування цитокінів, таких як, але без обмеження ними, IL-12 і/або IFN- γ . Крім того, пропоновані винаходом сполуки можуть підсилювати дію NK клітин і антитіло-опосередкованої клітинної цитотоксичності (ADCC). Далі, пропоновані винаходом сполуки можуть бути імуномодуляторними і/або цитотоксичними і, таким чином, можуть бути корисними
 60 як хіміотерапевтичні агенти. Отже, без обмеження якою-небудь конкретною теорією, деякі або

всі такі характеристики, які мають характеризовані в описі сполуки, можуть робити їх корисними при лікуванні, виліковуванні і/або профілактиці різних захворювань або розладів.

Приклади захворювань або розладів включають, але не обмежуються ними, рак, розлади, пов'язані з ангіонезом, біль, що включає, але не обмежений ними, комплексний регіональний больовий синдром (CRPS), макулярну дегенерацію (MD) і споріднені синдроми, захворювання шкіри, легеневі розлади, азбестпов'язані розлади, паразитарні захворювання, імунodefіцитні розлади, ЦНС-розлади, ЦНС-пошкодження, атеросклероз і споріднені розлади, дисфункціональний сон і споріднені розлади, гемоглобінопатію і споріднені розлади (наприклад, анемія), TNF α -пов'язані розлади і інші різноманітні захворювання і розлади. Якщо не вказане інше, використовувані в даному описі терміни "лікувати" і "лікування" стосуються знищення або полегшення захворювання або розладу, або одного або більше симптомів, пов'язаних із захворюванням або розладом. Згідно з деякими втіленнями дані терміни стосуються мінімізації поширення або погіршення захворювання або розладу, що є результатом введення суб'єкту з таким захворюванням або розладом одного або більше профілактичних або терапевтичних агентів. Згідно з деякими втіленнями дані терміни стосуються введення описуваної в описі сполуки, з використанням або без використання іншого додаткового активного агента, після настання симптомів конкретної хвороби.

Якщо не вказане інше, використовувані в даному описі термінам "запобігати", "запобігання" і "профілактика" стосуються запобігання початку, рецидиву або поширенню хвороби або розладу, або одного або більше їх симптомів. Згідно з деякими втіленнями дані терміни стосуються лікування за допомогою введення характеризованої в описі сполуки, з використанням або без використання іншої додаткової активної сполуки до початку появи симптомів, зокрема пацієнтам, схильним до ризику описуваних тут захворювань або розладів. Дані терміни охоплюють інгібування або зниження симптомів конкретного захворювання. Згідно з деякими втіленнями кандидатами для режимів превентивного лікування є особливо також пацієнти із спадковою історією захворювання. На доповнення, пацієнти, які мають історію рецидиву симптомів, також є потенційними кандидатами для профілактики. У даному відношенні, термін "профілактика" може використовуватися взаємозамінно з терміном "профілактичне лікування".

Якщо не вказане інше, використовувані в даному описі терміни "виліковувати", "виліковування (або керування хворобою)" стосуються запобігання або уповільнення прогресування, поширення або погіршення захворювання або розладу, або одного або більше їх симптомів. Часто, сприятливі ефекти, які суб'єкт одержує від профілактичного і/або терапевтичного агента, не є результатом лікування захворювання або розладу. У даному відношенні термін "керування або виліковування" охоплює лікування пацієнта, який постраждав від конкретної хвороби в спробі запобігти або мінімізувати рецидив хвороби.

Якщо не вказане інше, використовуваний в даному описі термін "терапевтично ефективна кількість" сполуки означає кількість, достатню для забезпечення терапевтичної користі або вигоди при лікуванні або керуванні хворобою або розладом або для відстрочення або мінімізації одного або більше симптомів, пов'язаних з хворобою або розладом. Терапевтично ефективна кількість сполуки означає кількість терапевтичного агента, одного або в поєднанні з іншими засобами терапії, яка є достатньою для забезпечення терапевтичної користі або вигоди при лікуванні або керуванні хворобою або розладом. Термін "терапевтично ефективна кількість" може охоплювати кількість, яка покращує загальну терапію, знижує або попереджає симптоми або причини захворювання або розладу або підсилює терапевтичну ефективність ще одного терапевтичного агента.

Якщо не вказане в описі інше, використовуваний в даному описі термін "профілактично ефективна кількість" сполуки означає кількість, достатню для запобігання захворюванню або розладу або для запобігання його рецидиву. Профілактично ефективна кількість сполуки означає кількість терапевтичного агента, одного або в поєднанні з іншими агентами, яка забезпечує профілактичну користь або вигоду при профілактиці хвороби. Термін "профілактично ефективна кількість" може охоплювати кількість, яка покращує загальну терапію або підсилює профілактичну ефективність ще одного терапевтичного агента.

Приклади раку і передракових станів включають, але не обмежуються ними, хвороби або стани, описані в патентах США №№ 6281230 і 5635517 авторів Muller et al., в різних патентних публікаціях США в Zeldis, включаючи публікацію № 2004/0220144A1, опубліковану 4 листопада 2004 р. (Лікування мієлодиспластичного синдрому); № 2004/0029832A1, опубліковану 12 лютого 2004 р. (Лікування різних типів раку); і 2004/0087546, опубліковану 6 травня 2004 р. (Лікування мієлопроліферативних захворювань). Приклади включають також хвороби і стани, описані в WO 2004/103274, опублікованій 2 грудня 2004 р. Всі дані джерела повністю включені в опис шляхом

посилання на них.

Конкретні приклади видів раку включають, але не обмежуються ними, рак шкіри, такий як меланома; лімфатичних вузлів; грудей; шийки матки; шлунково-кишкового тракту; легенів; яєчників, простати; товстої кишки; прямої кишки; рота; мозку; голови і шиї; горла; сім'яника (яєчка); підшлункової залози; кістки; селезінки; печінки; сечового міхура; гортані; носових проходів; і СНІД-споріднених видів раку. Сполуки корисні також для лікування раку крові і кісткового мозку, таких як множинна міелома і гостра і хронічна лейкемія, наприклад лімфобластна, мієлогенна, лімоцитарна і мієлоцитарна лейкемія. Сполуки, пропоновані винаходом, можуть використовуватися для лікування, профілактики або виліковування або первинної, або метастатичної пухлин.

Інші конкретні приклади раку включають, але не обмежуються ними, невідкладну злоякісність, амілоїдоз, нейробластому, менінгіому, гемангіоперицитому, множинний метастаз головного мозку, поліморфну гліобластому, гліобластому, гліому стовбура мозку, злоякісну пухлину головного мозку з поганим прогнозом, злоякісну гліому, рецидивну злоякісну гліому, анапластичну астроцитому, анапластичну олігодендрогліому, нейроендокринну пухлину, ректальну аденокарциному, Dukes C&D колоректальний рак, неоперабельну ректальну карциному, метастатичну гепатоклітинну карциному, саркому Капоші, каротипну гостру мієлобластну лейкемію, хронічну лімфоцитарну лейкемію (CLL), лімфому Ходжкіна, неходжкінську лімфому, шкірну лімфому Т-клітин, шкірну лімфому В-клітин, дифузну лімфому великих В-клітин, низькосортну фолікулярну лімфому, метастатичну меланому (локалізована меланома, що включає, але не обмежена нею, окулярна меланома), злоякісну мезотеліому, синдром злоякісної мезотеліоми з плевральним випотом, перитонеальну карциному, папілярну сироваткову карциному, гінекологічну саркому, саркому м'яких тканин, склеродерму, шкірний васкуліт, гістіоцитоз Langerhans клітин, лейоміосаркому, прогресивну осифікуючу фібродисплазію, гормональний рефракторний рак простати, резектовану з високим ризиком саркому м'яких тканин, неоперабельну гепатоклітинну карциному, макроглобулінемію Waldenstrom'a, тліючу мієлому, безболісну мієлому, рак фаллопієвих труб, андрогеннезалежний рак простати, андрогензалежний IV стадії неметастатичний рак простати, гормоннечутливий рак простати, хіміотерапіянечутливий рак простати, папілярну тироїдну карциному, фолікулярну тироїдну карциному, медулярну тироїдну карциному і лейоміому. Згідно з конкретним втіленням рак є метастатичним. Згідно з ще одним втіленням рак є несприйнятливим або стійким до хіміотерапії або опромінювання.

Згідно з одним втіленням, винаходом пропонуються способи лікування, профілактики або пригнічення (виліковування) різних форм лейкемії, таких як хронічна лімфоцитарна лейкемія, хронічна мієлоцитарна лейкемія, гостра лімфобластна лейкемія, гостра мієлогенна лейкемія і гостра мієлобластна лейкемія, включаючи лейкемії, які є рецидивними, несприйнятливими або стійкими, як описані в публікації США № 2006/0030594, опублікованій 9 лютого 2006 р., зміст якої повністю включений в опис шляхом посилання на неї.

Термін "лейкемія" стосується злоякісних неоплазм кровотворних тканин. Лейкемія включає, але не обмежується ними, хронічну лімфоцитарну лейкемію, хронічну мієлоцитарну лейкемію, гостру лімфобластну лейкемію, гостру мієлогенну лейкемію і гостру мієлобластну лейкемію. Лейкемія може бути рецидивною, несприйнятною або стійкою до звичної терапії. Термін "рецидивний або поворотний" стосується ситуації, коли у пацієнтів, у яких вже була ремісія лейкемії, після терапії має місце повернення лейкемічних клітин в кістковий мозок і зниження нормальних кров'яних клітин. Термін "несприйнятливий або стійкий" стосується обставини, при якій пацієнти, навіть після інтенсивного лікування, мають в їх кістковому мозку залишкові лейкемічні клітини.

Згідно з ще одним втіленням даним винаходом пропонуються способи лікування, профілактики або пригнічення різних типів лімфом, включаючи неходжкінську лімфому (NHL). Термін "лімфома" стосується гетерогенної групи неоплазм, які виникають в ретикулоендотеліальній і лімфатичній системах. NHL стосується злоякісної моноклональної проліферації лімфоїдних клітин в ділянках імунної системи, включаючи лімфатичні вузли, кістковий мозок, селезінку, печінку і шлунково-кишковий тракт. Приклади NHL включають, але не обмежуються ними, лімфому клітин мантиї (MCL), лімфоцитарну лімфому проміжної диференціації, проміжну лімфоцитарну лімфому (ILL), дифузну погано диференційовану лімфоцитарну лімфому (PDL), центроцитарну лімфому, дифузну дрібнозорозколювану клітинну лімфому (DSCCL), фолікулярну лімфому і будь-який тип лімфом клітин мантиї, які можуть бути видні під мікроскопом (нодулярна (вузликова), дифузна, бластна і лімфома мантийної зони).

Приклади захворювань і розладів, які пов'язані з або характеризуються небажаним ангиогенезом, включають, але не обмежуються ними, запальні, аутоімунні, вірусні, генетичні,

алергічні, бактеріальні, окулярні неоваскулярні, хороїдальні неоваскулярні захворювання, неоваскулярні захворювання сітківки і почервоніння (реваскуляризація куточків). Конкретні приклади захворювань і розладів, які пов'язані з або характеризуються небажаним ангиогенезом, включають, але не обмежуються ними, артрит, ендометріоз, хворобу Крона, серцеву недостатність, невідкладну серцеву недостатність, ренальне погіршення, ендотоксемію, синдром токсичного шоку, остеоартрит, ретровірусну реплікацію, виснаження, менінгіт, кремнеземіндукований фіброз, азбестіндукований фіброз, ветеринарні розлади, пов'язану із злоякісністю гіперкальцемію, тромбоз або крововилив, циркуляторний шок, періодонтит, гінгівіт, макроцитарну анемію, несприйнятливую анемію і синдром 5q-делеції.

Приклади болю включають, але не обмежуються болями, описаними в патентній публікації США № 2005/0203142, опублікованій 15 вересня 2005 г, зміст якої включений в опис посиланням на неї. Конкретні типи болю включають, але не обмежуються ними, ноцицептивний біль, нейропатичний біль, змішаний біль з ноцицептивного і нейропатичного болю, вісцелярний біль, мігрень, головний біль і постоперативний біль.

Приклади ноцицептивного болю включають, але не обмежуються ними, біль, пов'язаний з хімічними або термічними опіками, порізами шкіри, контузіїми шкіри, остеоартритом, ревматоїдним артритом, тендонітом, і міофасціальний біль.

Приклади нейропатичного болю включають, але не обмежуються ними, CRPS типу I, CRPS типу II, рефлекс симпатичну дистрофію (RSD), рефлекторну нейроваскулярну дистрофію, рефлекторну дистрофію, синдром симпатично утримуваного болю, каузалгію, атрофію кісток Sudek, альгонейродистрофію, синдром плеча і руки, посттравматичну дистрофію, тригемінальну невралгію, постгерпетичну невралгію, біль, пов'язаний з раком, фантомний біль кінцівок, фіброміалгію, синдром хронічної утомленості, біль при пошкодженні спинного мозку, центральний посттромбозний біль, радикулопатію, діабетичну нейропатію, посттромбозний біль, люетичну нейропатію і інші больові нейропатичні стани, такі як стани, індуковані ліками, такими як вінкрістин і велкад.

Використовувані в описі терміни "комплексний регіональний больовий синдром", "CRPS" і "CRPS і споріднені синдроми" означають хронічний больовий розлад, який характеризується одним або більше з наступних: біль, чи є він спонтанним або викликаним, включаючи алодинію (больова реакція у відповідь на стимул, який звичайно не є хворобливим) і гіпералгезію (перебільшена реакція у відповідь на стимул, який звичайно є тільки злегка хворобливим); біль, який є непропорційним провокуючій події (наприклад, роки важкого болю після розтягування гомілковостопного суглоба); регіональний біль, який не обмежується одним периферичним нервовим поширенням; і автономну дисрегуляцію (наприклад, едема, альтерація кров'яного потоку і гіпергідроз), пов'язану з трофічними шкірними змінами (відхилення в рості волосся і нігтів і шкірні виразки).

Приклади MD і споріднених синдромів включають, але не обмежуються ними, синдроми, описані в патентній публікації США № 2004/0091455, опублікованій 13 травня 2004 р., зміст якої включений в опис шляхом посилання на неї. Конкретні приклади включають, але не обмежуються ними, атрофічний (сухий) MD, ексудативний (вологий) MD, вікову макулопатію (ARM), хороїдальну реваскуляризацію (CNVM), відшаровування ретинального пігментного епітелію (PED) і атрофію ретинального пігментного епітелію (RPE).

Приклади шкірних хвороб включають, але не обмежуються ними, хвороби, описані в публікації США № 2005/0214328A1, опублікованій 29 вересня 2005 р., зміст якої включений в опис шляхом посилання на неї. Конкретні приклади включають, але не обмежуються ними, кератози і споріднені симптоми, шкірні захворювання або розлади, які характеризуються розростанням епідермісу, вугрів і зморщок.

Використовуваний в описі термін "кератоз" стосується будь-якого пошкодження на епідермісі, відміченого присутністю обмежених розростань рогового шару, яке включає, але не обмежене ними, актинічний кератоз, себорейний кератоз, кератоакантому, кератоз фолікулярний (хвороба Darier'a), інвертований фолікулярний кератоз, пальмоплантарну кератодерму (РРК, долонний і підошовний кератоз), волосистий кератоз і шугатурний кератоз. Термін "актинічний кератоз" також стосується сенільного або старечого кератозу, сенільного бородавчастого, вісцелярного сенільного, сонячного кератозу, кератодерми або кератоми. Термін "себорейний кератоз" стосується також себорейних бородавок, старечих бородавок або базальноклітинної папіломи. Кератоз характеризується одним або більше з наступних симптомів: виникаюча грубість, лускатість, еритематозні папули, пляшки, спікули або вузлики на відкритих поверхнях (наприклад, обличчі, руках, вухах, шиї, ногах і грудній клітці), нарости або розростання кератину, звані шкірними ріжками, гіперкератоз, телеангіектазія, еластоз, пігментний лентигіноз, акантоз, паракератоз, дискератоз, папіломатоз, гіперпігментація

базальних клітин, клітинна атипія, мітотичні фігури, аномальна адгезія клітина до клітини, щільні запальні інфільтрати і невелика поширеність карцином сквамозних клітин.

Приклади шкірних захворювань або розладів, які характеризуються розростаннями епідермісу, включають, але не обмежуються ними, будь-які стани, захворювання або розлади, що відзначаються присутністю розростань епідермісу, які включають, але не обмежені ними, інфекції, пов'язані з вірусом папіломи, миш'якові кератози, ознаки Leser-Trelat, бородавчату дискератому (WD), трихостаз голчатий (TS), еритрокератодерму варіабельну (EKV), фетальний іхтіоз (арлекіновий іхтіоз), суглобові подушечки, шкірну меланоакантому, порокароз, псоріаз, сквамозну клітинну карциному, зливний і покривний сітчастим узором папіломатоз (CRP), м'які бородавки, шкірний ріг, хворобу Коуден (синдром множинної гамартоми), дерматоз папульозний негроїдний (DPN), синдром епідермального невусу (ENS), іхтіоз звичайний, молюск контагіозний, пруріго нодулярна (вузликова) і акантоз чорніючий (AN).

Приклади легеневих розладів включають, але не обмежуються ними, розлади, описані в публікації США № 2005/0239842A1, опублікованій 27 жовтня 2005 р., зміст якої включений в даний опис шляхом посилання на неї. Специфічні приклади включають легеневу гіпертензію і пов'язані з нею розлади. Приклади легеневої гіпертензії і пов'язаних з нею розладів включають, але не обмежуються ними, первинну легеневу гіпертензію (PPH); вторинну легеневу гіпертензію (SPH); спадкову PPH; спорадичну PPH; передкапілярну легеневу гіпертензію; легеневу артеріальну гіпертензію (PAH); гіпертензію легеневої артерії; ідіопатичну легеневу гіпертензію; тромботичну легеневу артеріопатію (TPA); плексогенну легеневу артеріопатію; легеневу гіпертензію функціональних класів I-IV і легеневу гіпертензію, асоційовану з вказаними, пов'язану з ними або вторинну відносно дисфункції лівого шлуночка, хвороби мітрального клапана, констриктивного (здавлюючого) перікардиту, стенозу аорти, кардіоміопатії, середостінного фіброзу, аномального легеневого венозного дренивання, легеневої венооклюзійної хвороби, колагенової судинної хвороби, вродженої хвороби серця, ВІЛ-інфекції, ліків і токсинів, таких як фенфлураміни, вродженої хвороби серця, легеневої венозної гіпертензії, хронічної обструктивної хвороби легенів, інтерстиціальної хвороби легенів, порушеного дихання під час сну, альвеолярного гіповентиляційного розладу, піддавання дії висоти, легеневої хвороби новонароджених, альвеолярно-капілярної дисплазії, серпоподібноклітинної хвороби, інших коагуляційних розладів, хронічної тромбоемболії, хвороби сполучної тканини, вовчака, що включає системний і шкірний вовчак, шистосоміазу, саркоїдозу або легеневого капілярного гемангіоматозу.

Приклади, пов'язаних з азбестом розладів, включають, але не обмежуються ними, розлади, описані в публікації США № 2005/0100529, опублікованій 12 травня 2005 р., зміст якої включений в даний опис шляхом посилання на неї. Конкретні приклади включають, але не обмежуються ними, мезотеліому, асбестоз, злоякісний плевральний випіт, доброякісний ексудативний випіт, плевральні бляшки, плевральну кальцифікацію, дифузні плевральні потовщення, повний ателектаз (спадання легені), фібротичні маси і рак легенів.

Приклади паразитичних захворювань включають, але не обмежуються ними, захворювання, описані в публікації США № 2006/0154880, опублікованій 13 липня 2006 р., зміст якої включений в даний опис шляхом посилання на неї. Паразитичні захворювання включають хвороби і розлади, що викликаються внутрішньоклітинними паразитами людини, такими як, але не обмеженими ними, *P. falciparum*, *P. ovale*, *P. vivax*, *P. malariae*, *L. donovani*, *L. infantum*, *L. aethiopica*, *L. major*, *L. tropica*, *L. mexicana*, *L. braziliensis*, *T. Gondii*, *B. microti*, *B. divergens*, *B. coli*, *C. parvum*, *C. cayetanensis*, *E. histolytica*, *I. belli*, *S. mansonii*, *S. haematobium*, *Trypanosoma* ssp., *Toxoplasma* ssp. і *O. volvulus*. Винахід охоплює також інші хвороби і розлади, що викликаються внутрішньоклітинними паразитами нелюдини, вони включають такі як, але не обмежені ними, *Babesia bovis*, *Babesia canis*, *Babesia gibsoni*, *Besnoitia darlingi*, *Cytauxzoon felis*, *Eimeria* ssp., *Hammondia* ssp. і *Theileria* ssp. Конкретні приклади включають, але не обмежуються ними, малярію, бабешіоз, трипанозоміаз, лейшманіоз, токсоплазмоз, менінгоенцефаліт, кератит, амебіаз, гірдіоз, криптоспоридіоз, ізоспоріаз, циклоспоріаз, мікроспоридіоз, аскаридоз, трихіуріаз, анкілостомоз, стронгілоїдоз, токсокаріоз, трихіноз, лімфатичний філяріоз, онхоцеркоз, філяріоз, шистосомоз і дерматит, що викликається шистосомами тварин.

Приклади розладів імунodefіциту включають, але не обмежуються ними, розлади, описані в публікації США № 2006/0188475, опублікованій 24 серпня 2006 р. Конкретні приклади включають, але не обмежуються ними, дефіцит аденозиндезамінази, дефіцит антитіл з нормальними або підвищеними показниками Igs, атаксію-тенлангіектазію, синдром оголених лімфоцитів, загальний варіабельний імунodefіцит, дефіцит Ig з гіпер-IgM, делеції Ig важких ланцюгів, дефіцит IgA, імунodefіцит з тимомою, ретикулярний дисгенез, синдром Nezelof, селективний дефіцит IgG підкласу, скороминущу гіпогаммаглобулінемію грудного віку, синдром

Wiscott-Aldrich, X-пов'язану агаммаглобулінемію, X-пов'язаний важкий об'єднаний імунodefіцит.

Приклади розладів ЦНС включають, але не обмежуються ними, розлади, описані в публікації США № 2005/0143344, опублікованій 30 червня 2005 р., зміст якої включений в даний опис шляхом посилання на неї. Конкретні приклади включають, але не обмежуються ними, аміотрофічний бічний склероз, хворобу Альцгеймера, хворобу Паркінсона, хворобу Хантінгтона, розсіяний склероз і інші нейроімунологічні розлади, такі як синдром Tourette, маревний стан (делірій) або порушення свідомості, які відбуваються впродовж короткого періоду часу, і амнестичні розлади, деякі погіршення пам'яті, які відбуваються за відсутності інших погіршень центральної нервової системи.

Приклади порушень ЦНС і пов'язаних з ними синдромів включають, але не обмежуються ними, порушення і синдроми, описані в патентній публікації США № 2006/0122228, опублікованій 8 червня 2006 р., зміст якої включений в даний опис шляхом посилання на неї. Конкретні приклади включають, але не обмежуються ними, пошкодження/порушення і пов'язані з ними синдроми ЦНС, первинні пошкодження головного мозку, вторинні пошкодження головного мозку, травматичні, фокальні або точкові пошкодження головного мозку, дифузне аксональне пошкодження, пошкодження голови, струс, синдром постструсу, церебральну контузію і розтрощення, субдуральну гематому, епідуральну гематому, посттравматичну епілепсію, хронічний вегетативний стан, повний SCI, неповний SCI, гострий SCI, субгострий SCI, хронічний SCI, центральний синдром спинного мозку (або пуповини), синдром Brown-Sequard, передній синдром спинного мозку, синдром медулярного конуса, синдром кінського хвоста, нейрогенний шок, спінальний або спинномозковий шок, змінений рівень свідомості, головний біль, нудоту, блювання, втрату пам'яті, запаморочення, диплопію, розмите бачення, емоційну нестійкість, порушення сну, дратівливість, нездатність концентруватися, нервозність, погіршення поведінки, пізнавальний дефіцит і напад.

Інші хвороби або розлади включають, але не обмежуються ними, вірусні, генетичні, алергічні і аутоімунні хвороби. Конкретні приклади включають, але не обмежуються ними, ВІЛ, гепатит, синдром респіраторного дистресу дорослих, хвороби резорбції кісток, хронічні легеневі запальні захворювання, дерматит, цистичний фіброз, септичний шок, сепсис, ендотоксичний шок, гемодинамічний шок, синдром сепсису, постішемичне реперфузійне пошкодження, менінгіт, псоріаз, фібротичне захворювання, кахексію, хворобу трансплантат проти хазяїна, відторгнення трансплантата, аутоімунне захворювання, ревматоїдний спондиліт, хворобу Крона, виразковий коліт, запальну хворобу кишечника, розсіяний склероз, системний еритематозний вовчак, ENL при лепрі, радіаційне пошкодження, рак, астму або гіпероксичне альвеолярне пошкодження.

Приклади атеросклерозу і споріднених станів включають, але не обмежуються ними, стани, описані в патентній публікації США № 2002/0054899, опублікованій 2 травня 2002 р., зміст якої включений в даний опис шляхом посилання на неї. Конкретні приклади включають, але не обмежуються ними, всі форми станів, що залучають або зачіпають атеросклероз, включаючи рестеноз після втручання, такого як ангіопластика, стентування, атеректомія і трансплантація. У даній заявці розглядаються всі форми судинного втручання, що включають хвороби серцево-судинної і ренальної системи, такі як, але не обмежені ними, ниркову ангіопластику, черезшкірне коронарне втручання (PCI), черезшкірну транслюмінальну коронарну ангіопластику (PTCA), каротидну черезшкірну транслюмінальну ангіопластику (РТА), трансплантацію з коронарним шунтуванням, ангіопластику з імплантацією стента, периферичне черезшкірне транслюмінальне втручання в клубову, стегову або підколінну артерії і хірургічне втручання з використанням просочуваних штучних трансплантатів. Наступна схема або таблиця дає перелік головних системних артерій, які можуть потребувати лікування, всі з яких розглядаються в описі:

Артерія	Область тіла
Пахвова	Плече і пахви
Плечова або передплечова	Верхня частина руки
Плечоголова	Голова, шия і верхня частина між плечем і ліктем
Черевна	Ділиться на ліву шлункову, селезінкову і печінкову артерії
Загальна сонна або каротидна	Шия
Загальна клубова	Ділиться на зовнішню і внутрішню клубову артерії
Коронарна	Серце
Глибока стегова	Стегно
Пальцева	Пальці

Дорсальна стопа	Стопа
Зовнішня сонна	Шийна і зовнішня головна області
Зовнішня клубова	Стегнова артерія
Стегнова	Стегно
Шлункова	Шлунок
Печінкова	Печінка, жовчний міхур, підшлункова залоза і дванадцятипала кишка
Нижня мезентеріальна (брижова)	Низхідна ободова кишка, пряма кишка і стінка таза
Внутрішня сонна	Шийна і внутрішня області голови
Внутрішня клубова	Пряма кишка, сечовий міхур, зовнішні геніталії, м'язи сідниць, матка і піхва
Ліва шлункова	Стравохід і шлунок
Середня крижова	Крижі
Яєчникова	Яєчники
Долонної дуги	Рука
Перонеальна	Литкова область
Підколінна	Коліно
Задня великогомілкова	Литкова область
Легенева	Легені
Радіальна	Передпліччя
Ниркова	Нирка
Селезінкова	Шлунок, підшлункова залоза і селезінка
Підключична	Плече
Верхня мезентеріальна	Підшлункова залоза, тонка кишка, висхідна і поперечна ободова кишка
Тестикулярна	Сім'яник
Ліктьова	Передпліччя

Приклади дисфункціонального сну і пов'язаних з ним синдромів включають, але не обмежуються ними, описані в патентній публікації США № 2005/0222209A1, опублікованій 6 жовтня 2005 р., зміст якої включений в даний опис шляхом посилання на неї. Конкретні приклади включають, але не обмежуються ними, хропіння, асфіксію уві сні, безсоння, нарколепсію, синдром неспокійних ніг, кошмари уві сні, ходіння уві сні, їжа уві сні і дисфункціональний сон, пов'язаний з хронічними неврологічними або запальними станами. Хронічні неврологічні або запальні стани включають, але не обмежуються ними, синдром комплексного регіонального болю, хронічний біль в нижній частині спини, м'язово-скелетний біль, артрит, радикулопатію, біль, пов'язаний з раком, фіброміалгію, синдром хронічної утомленості, вісцелярний біль, біль в сечовому міхурі, хронічний панкреатит, нейропатії (діабетичну, постгерпетичну, травматичну або запальну), і нейродегенеративні розлади, такі як хвороба Паркінсона, хвороба Альцгеймера, аміотрофічний бічний склероз, розсіяний склероз, хвороба Хантінгтона, брадикінез; м'язову ригідність; тремор при паркінсонізмі; хода при паркінсонізмі; рухове заморожування; депресію; дефектну довготривалу пам'ять; синдром Rubinstein-Taybi (RTS); деменцію; постуральну або пов'язану з позою нестабільність; гіпокінетичні розлади; синуклеїнові розлади; множинні системні атрофії; дегенерацію еферентного зв'язку між смугастим тілом і чорною речовиною; оливопонтоцеребелярну атрофію; синдром Shy-Drager; моторно-нейронну хворобу з ознаками паркінсонізму; деменцію Lewy body; паталогічні розлади Tau; прогресивний над'ядерний параліч; кортикобазальну дегенерацію; лобно-скроневе недоумство або деменцію; амілоїднопатологічні розлади; помірне погіршення пізнавальної здатності; хворобу Альцгеймера з паркінсонізмом; хворобу Willson; хворобу Hallervorden-Spatz; хворобу Chediak-Hagashi; SCA-3 спіноцеребелярну атаксію; паркінсонізм з X-пов'язаною дистонією; пріонну інфекцію; гіперкінетичні розлади; хорею; рухи у вигляді різких сіпань або тремтіння; дистонічні тремори; аміотрофічний бічний склероз (ALS); травми ЦНС і міоклонус.

Приклади гемоглобінопатії і пов'язаних з нею розладів включають, але не обмежуються ними, розлади, описані в патентній публікації США № 2005/0143420A1, опублікованій 30 червня 2005 р., зміст якої включений в даний опис шляхом посилання на неї. Конкретні приклади включають, але не обмежуються ними, гемоглобінопатію, серпоподібноклітинну анемію і інші розлади, пов'язані з диференціацією CD34+ клітин.

Приклади $\text{TNF}\alpha$ -пов'язаних розладів включають, але не обмежуються ними, розлади,

описані в WO 98/03502 і WO 98/54170, зміст яких повністю включений в даний опис шляхом посилання на них. Конкретні приклади включають, але не обмежуються ними: ендотаксемію або синдром токсичного шоку; кахексію; синдром респіраторного дистресу дорослих; захворювання резорбції кісток, такі як артрит; гіперкальцемію; реакцію трансплантат проти хазяїна; церебральну малярію; запалення; ріст пухлини; хронічні легеневі запальні захворювання; реперфузійне пошкодження; інфаркт міокарда; крововилив; циркуляторний шок; ревматоїдний артрит; хворобу Крона; інші розлади, такі як ревматоїдний артрит, ревматоїдний спондиліт, остеоартрит, псоріатичний артрит і інші артритні стани, хворобу трансплантат проти хазяїна, виснаження, виразковий коліт, розсіяний склероз, системний червоний вовчак, ENL при лепрі, ВІЛ-інфекцію, СНІД і умовнопатогенні інфекції при Сніді; розлади, такі як септичний шок, сепсис, ендотоксичний шок, гемодинамічний шок і синдром сепсису, постішемичне реперфузійне пошкодження, малярію, мікобактеріальні інфекції, менінгіт, псоріаз, застійну серцеву недостатність, фібротичну хворобу, кахексію, відторгнення трансплантата, онкогенні або ракові стани, астму, аутоімунну хворобу, радіаційні пошкодження і гіпероксичне альвеолярне пошкодження; вірусні інфекції, такі як інфекції, що викликаються вірусами герпесу; вірусний кон'юнктивіт або атопічний дерматит.

Згідно з іншими втіленнями, винаходом охоплюється також використання описуваних в заявці сполук при різних імунологічних застосуваннях, зокрема, як ад'ювантів для вакцин, особливо ад'ювантів протиракових вакцин, описаних в публікації США № 2007/048327, опублікованій 1 березня 2007 р., зміст якої включений в даний опис шляхом посилання на неї. Дані втілення стосуються також застосування описуваних в заявці сполук в поєднанні з вакцинами для лікування або профілактики раку і інфекційних захворювань і інших різних застосувань імуномодуляторних сполук, таких як зниження або десенсибілізація алергічних реакцій.

Дози пропонованої винаходом сполуки або її фармацевтично прийнятної солі, сольвату, клатрату, стереоізомера або проліків варіюють залежно від таких факторів, як: конкретне зазначення хвороби, що піддається лікуванню, профілактиці або лікуванню або пригніченню; вік і стан пацієнта; і кількість ще одного або додаткового активного агента, якщо він використовується. Звичайно пропонована в заявці сполука або її фармацевтично прийнятна сіль, сольват, клатрат, стереоізомер або проліки можна використовувати в кількості від приблизно 0,1 міліграма до близько 500 міліграмів на день і може регулюватися загальноприйнятим чином (наприклад, та ж сама кількість вводиться щодня впродовж періоду лікування, запобігання або пригнічення), циклами (наприклад, тиждень через тиждень) або в кількості, яка впродовж курсу лікування, запобігання або пригнічення збільшується або знижується. Згідно з іншими втіленнями доза може складати від близько 1 міліграма до близько 300 міліграмів, від близько 0,1 міліграма до близько 150 міліграмів, від близько 1 міліграма до близько 200 міліграмів, від близько 10 міліграмів до близько 100 міліграмів, від близько 0,1 міліграма до близько 50 міліграмів, від близько 1 міліграма до близько 50 міліграмів, від близько 10 міліграмів до близько 50 міліграмів, від близько 20 міліграмів до близько 30 міліграмів або від близько 1 міліграма до близько 20 міліграмів.

4.3 ДРУГІ (ДОДАТКОВІ) АКТИВНІ АГЕНТИ

У способах або композиціях, описуваних в заявці, пропонована сполука або її фармацевтично прийнятна сіль, сольват, проліки, клатрат або стереоізомер можуть комбінуватися з іншими фармакологічно активними сполуками ("другими або додатковими активними агентами"). Деякі комбінації або поєднання можуть діяти синергічно при лікуванні конкретних типів захворювань або розладів, станів і симптомів, пов'язаних із захворюваннями або розладами. Описувана в заявці сполука або її фармацевтично прийнятна сіль, сольват, клатрат, стереоізомер або проліки можуть також діяти у напрямі полегшення несприятливих ефектів, пов'язаних з деякими додатковими активними агентами, і навпаки.

У описуваних в заявці способах і композиціях можуть використовуватися один або більше додаткових активних інгредієнтів або агентів. Додаткові активні агенти можуть бути великими молекулами (наприклад, білки) або дрібними молекулами (наприклад, синтетичні неорганічні, металоорганічні або органічні молекули).

Приклади великих молекул активних агентів включають, але не обмежуються ними, гематопоетичні фактори росту, цитокіни і моноклональні і поліклональні антитіла. Конкретними прикладами активних агентів є анти-CD40 моноклональні антитіла (такі як, наприклад, SGN-40); гістондеацетилазні інгібітори (такі як, наприклад, SAHA і LAQ 824); теплошоківі інгібітори протеїну-90 (такі як, наприклад, 17-AAG); інгібітори рецепторної кінази інсуліноподобного фактора-1 росту; інгібітори рецепторної кінази судинно-ендотеліального фактора росту (такі як, наприклад, РТК 787); інгібітори рецептора інсулінового фактора росту; інгібітори

лізофосфатиднокислотної ацилтрансферази; інгібітори ІкВ кінази; інгібітори p38MAPK; EGFR інгібітори (такі як, наприклад, гефітініб і ерлотиніб HCl); HER-2 антитіла (такі як, наприклад, трастузумаб (Herceptin®) і пертузумаб (Omnitarg™); VEGFR антитіла (такі як, наприклад, бевацизумаб (Avastin™)); VEGFR інгібітори (такі як, наприклад, інгібітори flk-1 специфічної кінази, SU5416 і ptk787/zk222584); P13K інгібітори (такі як, наприклад, уортманін); C-Met інгібітори (такі як, наприклад, PHA-665752); моноклональні антитіла (такі як, наприклад, ритуксимаб (Rituxan®), тоситумомаб (Bexxar®), едреколомаб (Panorex®) і G250; і анти-TNF-α антитіла. Приклади невеликих молекул активних агентів включають, але не обмежуються ними, протиракові агенти і антибіотики (наприклад, кларитроміцин).

Конкретні додаткові активні сполуки, які можуть комбінуватися з описуваними в даній заявці сполуками, варіюють залежно від конкретного призначення для лікування, профілактики або пом'якшення (пригнічення, виліковування).

Наприклад, для лікування, профілактики або пом'якшення раку додаткові активні агенти включають, але не обмежуються ними, семаксаніб; циклоспорин; етанерцепт; доксіциклін; бортезоніб; ацивіцин; акларубіцин; акодазолу гідрохлорид; акронін; адоцелезин; альдеслейкін; альтретамін; амбоміцин; аметантрону ацетат; амсакрин; анастрозол; антраміцин; аспарагіназу; асперлін; азацитидин; азетепу; азотоміцин; батимастат; бензодепу; бікалютамід; бізантрону гідрохлорид; біснафіді димезилат; біцелезин; блеоміцину сульфат; бреквінар натрію; брופірімін; бусульфан; кактиноміцин; калустерон; карацемід; карбетимер; карбоплатин; кармустин; карубіцину гідрохлорид; карцелезин; цедефінгол; целекоксиб; хлорамбуцил; циролеміцин; цисплатин; кладрибін; криснотолу мезилат; циклофосфамід; цитарабін; дакарбазин; дактиноміцин; даунорубіцину гідрохлорид; децитабін; дексормаплатин; дезагуанін; дезагуаніну мезилат; діазиквон; доцетаксел; доксорубіцин; доксорубіцину гідрохлорид; дролоксифен; дролоксифену цитрат; дромостанолону пропіонат; дуазоміцин; едатрексат; ефлорнітину гідрохлорид; елзамітруцин; енлоплатин; енпромаст; епіпропідин; епірубіцину гідрохлорид; ербулозол; езорубіцину гідрохлорид; естрамустин; естрамустин натрію фосфат; етанідазол; етопозид; етопозиду фосфат; етоприн; фадразолу гідрохлорид; фазарабін; фенритинід; флоксуридин; флударабін фосфат; фторурацил; фторцитабін; фосквідон; фостриєцин натрію; гемцитабін; гемцитабіну гідрохлорид; гідроксисечовину, ідарубіцину гідрохлорид; іфосфамід; ілмофосин; іпроплатин; іринотекан; іринотекану гідрохлорид; ланреотиду ацетат; летрозол; лейпроліді ацетат; ліарозолу гідрохлорид; лометрексол натрію; ломустин; лозоксантроні гідрохлорид; мазопрокол; мейтансин; мехлоретаміну гідрохлорид; мегестролу ацетат; меленгестролу ацетат; мелфалан; меногарил; меркаптопурин; метотрексат; метотрексат натрію; метоприн; метуредепу; мітиндомід; мітокарцин; мітокромін; мітоглілн; мітомальцин; мітоміцин; мітоспер; мітотан; мітоксантроні гідрохлорид; мікофенолову кислоту; нокодазол; ноґаламіцин; ормаплатин; оксисуран; паклітаксел; пегаспаргазу; пеліоміцин; пентамустин; пепломіцину сульфат; перфосфамід; піоброман; піпосульфат; піроксантроні гідрохлорид; плікаміцин; пломестан; порфімер натрію; порфіроміцин; преднімустин; прокарбазину гідрохлорид; пуроміцин; пуроміцину гідрохлорид; піразофури; рибоприн; сафінгол; сафінголу гідрохлорид; семустин; симтразен; спарфосат натрію; спарзоміцин; спірогерманію гідрохлорид; спіромустин; спіроплатин; стрептонігрин; стрептозоцин; сулофенур; талізоміцин; текогалан натрію; такотер; тегафур; телоксантроні гідрохлорид; темопорфін; теніпозид; тероксирон; тестолактон; тіаміприн; тіогуанін; тіотепу; тіазофури; тирапазамін; тореміфену цитрат; трестолону ацетат; трицирибін фосфат; триметрексат; триметрексат глюкуронат; трипторелін; тубулозолу гідрохлорид; урацилову гірчицю; уредепу; вапреотид; вертепорфін; вінбластину сульфат; вінкристину сульфат; віндезин; віндезину сульфат; вінепідину сульфат; вінгліцинату сульфат; вінлейрозину сульфат; вінорелбін тартрат; вінрозидину сульфат; вінзолідину сульфат; ворозол; ценіплатин; циностатин і зорубіцину гідрохлорид.

Інші додаткові агенти включають, але не обмежуються ними, 20-епі-1,25-дигідроксивітамін D3; 5-етинілурацил; абіратерон; акларубіцин; ацилфульвен; адеципенол; адоцелезин; альдеслейкін; ALL-TK антагоністи; альтретамін; амбамустин; амідокс; аміфостин; амінолевулінову кислоту; амрубіцин; амсакрин; анагрелід; анастрозол; андрографолід; інгібітори ангиогенезу; антагоніст D; антагоніст G; антрелікс; антидорсалізуючий морфогенетичний протеїн-1; антиандроґен, простатичну карциному; антиестроґен; антинеопластон; антисмислові оліґонуклеотиди; афідіколіну гліцинат; модулятори гена апоптозу; регулятори апоптозу; апуринову кислоту; ara-CDP-DL-PTBA; аргініндезаміназу; асулакрин; атаместан; атримустин; аксинастатин 1; аксинастатин 2; аксинастатин 3; азасетрон; азатоксин; азатирозин; похідні бакатину III; баланол; батимастат; BCR/ABL антагоністи; бензохлорини; бензоілстауроспорин; похідні бета-лактаму; бета-алетин; бета-кламіцин B;

бетулінову кислоту; bFGF інгібітор; бікалютамід; бісантрен; бісазиридинілспермін; біснафід;
 бістратен А; біцелезин; брефлат; бропіримін; будотитан; бутіонін сульфоксиміну; кальципотріол;
 кальфостин С; похідні камптотецину; капецитабін; карбоксамідамінотриазол;
 карбоксамідотриазол; CaRest M3; CARN 700; інгібітор хрящового походження; карцелезин;
 5 інгібітори казеїнкінази (ICOS); кастаноспермін; цекропін В; цетрорелікс; хлорини;
 хлорхіноксаліну сульфонамід; цикапрост; цис-порфірин; кладрибін; аналоги кломіфену;
 клотримазол; колісміцин А; колісміцин В; комбретастантин А4; аналоги комбрестатину; конагенін;
 крамбесцидин 816; криснотол; криптофіцин 8; похідні криптофіцину А; курацин А;
 циклопентантрахінони; циклоплатам; ципеміцин; цитарабіну оксфосфат; цитолітичний фактор;
 10 цитостатин; дакліксимаб; децитабін; дегідродидемнін В; деслорелін; дексаметазон;
 дексифосфамід; дексразоксан; дексверапаміл; діазиквон; дидемнін В; дидокс;
 діетилнорспермін; дигідро-5-азациитидин; 9-дигідротаксол; діоксаміцин; дифенілспіромустин;
 доцетаксел; докозанол; доласетрон; доксифлуридин; доксорубіцин; дролоксифен; дронабінол;
 дуокарміцин SA; ебселен; екомустин; едельфосин; едреколомаб; ефлорнітин; елемен;
 15 емітефур; епірубіцин; епристерид; аналоги естрамустіну; агоністи естрогену; антагоністи
 естрогену; етанідазол; етопозиду фосфат; ексеместан; фадрозол; фазарабін; фенретинід;
 філграстим; фінастерид; флавопіридол; флещеластин; флуастерон; флударабін;
 фтордауноруніцину гідрохлорид; форфенімекс; форместан; фостриєцин; фотемустин;
 гадолінійтексафірин; нітрат галію; галоцитабін; ганірелікс; інгібітори желатинази; гемцитабін;
 20 інгібітори глутатіону; гепсульфам; герегулін; гексаметиленбісацетамід; гіперіцин; ібандронову
 кислоту; ідарубіцин; ідоксифен; ідрамантон; ілмофосин; іломастат; іматиніб (Gleevec[®]), іміхімод;
 імуностимулюючі пептиди; інгібітор рецептора інсуліноподобного фактора-1 росту; агоністи
 інтерферону; інтерферони; інтерлейкіни; іобенгуан; йододоксорубіцин; 4-іпомеанол; іроплакт;
 ірсогладин; ізобенгазол; ізогомогалікондрин В; ітасетрон; джасплакінолід; кагалалід F;
 25 ламеларин-N триацетат; ланреотид; лейнаміцин; ленограстим; лентинансульфат;
 лептолстатин; летрозол; фактор інгібування лейкемії; лейкоцит-альфа-інтерферон;
 лейпролід+естроген+прогестерон; лейпрорелін; левамізол; ліарозол, лінійний поліаміновий
 аналог; ліпофільний дисахарид-пептид; ліпофільні сполуки платини; лісоклінамід 7; лобаплатин;
 ломбрицин; лометрексол; лонідамін; лозоксантрон; локсорибін; луртотекан; лютецію
 30 тексафірин; лізофілін; літичні пептиди; майтанзин; маностатин А; маримастат; мазопрокол;
 маспін; інгібітори матрилізіну; інгібітори матриксної металопротеїнази; меногарил; мербарон;
 метерелін; метіоніназу; метоклопрамід; MIF інгібітор; міфепристон; мілтефосин; міримостим;
 мітогуазон; мітолактол; аналоги мітоміцину; мітонафід; мітотоксинфібробластний фактор росту-
 сапорин; мітоксантрон; мофаротен; молграмостин; Ербітукс, хоріальний гонадотрофін людини;
 35 монофосфорил ліпід А+клітинні стінки мікобактерій sk; мопідамол; гірчичний протираковий
 агент; мікапероксид В; екстракт мікобактеріальних клітинних стінок; міріапорон; N-
 ацетилдиналін; N-заміщені бензаміди; нафарелін; нагрестип; налоксон+пентазоцин; напавін;
 нафтерпін; нартограстим; недаплатин; неморубіцин; неридронову кислоту; нілүтамід; нізаміцин;
 модулятори оксиду азоту; нітроксидний антиоксидант; нітрулін; облімерсен (Genasense[®]); O6-
 40 бензилгуанін; октреотид; окіценон; олігонуклеотиди; онапристон; ондасетрон; орацин; оральний
 цитокіновий індуктор; ормаплатин; осатерон; оксаліплатин; оксауноміцин; паклітаксел; аналоги
 паклітакселу; похідні паклітакселу; палауамін; пальмітоїлпризоксин; памідронову кислоту;
 панакситріол; паноміфен; парабактин; пацеліптин; пегаспаргазу, пелдесин; пентозан натрію
 полісульфат; пентостатин; пентрозол; перфлуброн; перфосфамід; периліловий спирт;
 45 феназиноміцин; фенілацетат; інгібітори фосфатази; піцибаніл; пілокарпіну гідрохлорид;
 пірарубіцин; піритрексин, плацетин А; плацетин В; інгібітор активатора плазміногена;
 платиновий комплекс; сполуки платини; платина-триаміновий комплекс; порфімер натрію;
 порфіроміцин; преднізон; пропілбісакридон; простагландин J2; інгібітори протеасоми;
 імуномодулятор на основі протеїну А; інгібітори протеїнкінази С; мікроальгал; інгібітори
 50 протеїнтирозинфосфатази; інгібітори пуриннуклеозидфосфорилази; пурпурини;
 піразолоакридин; піридоксильований гемоглобін-поліоксіетиленовий кон'югат; raf антагоністи;
 ралтитрексед; рамосетрон; інгібітори ras фарнезилпротеїнтрансферази; ras інгібітори; ras-GAP
 інгібітор; ретеліптин деметильований; реній-186 етидронат; ризоксин; рибозими; RII ретинамід;
 рогітукін; ромуртид; роквінімекс; рубігінон B1; рубоксил; сафінгол; саїнтопін; SarCNU;
 55 саркофітол А; сарграмостим; Sdi 1 міметики; семустин; інгібітор 1, одержуваний при
 фізіологічному старінні; смислові олігонуклеотиди; інгібітори сигнальної трансдукції; сизофіран;
 собузоксан; брокапнат натрію; фенілацетат натрію; сольверол; соматомединзв'язуючий білок;
 сонермін; спарфосову кислоту; спікаміцин D; спіромустин; спленопентин; спонгістатин 1;
 скваламін; стипірамід; інгібітори стромелізіну; сульфінозин; антагоніст суперактивного
 60 вазоактивного кишкового пептиду; сурадисту; сурамін; свайнсонін; талімустин; тамоксифену

методид; тауромустин; тазаротен; текогалан натрію; тегафур; телурапірилій; інгібітори теломерази; темпорфін; теніпозид; тетрахлордекаоксид; тетразомін; талібластин; тіокоралін; тромбопоетин; міметик тромбопоетину; тималфазин; агоніст рецептора тимопоетину; тимотринан; тироїдстимулюючий гормон; олово-етилетіопурпурин; тирапазамін; титаноцену біхлорид; топсентин; тореміфен; інгібітори трасляції; третиноїн; триацетилюридин; трицирибін; 5 триметрексам; трипторелін; тропісетрон; туростерид; інгібітори тирозинкінази; тирфостини; UBC інгібітори; убенімекс; інгібуючий фактор росту походження з уrogenітального синуса; антагоністи рецептора урокінази; вапреотид; ваїролін В; веларезол; верамін; вердини; вертепорфін; 10 вінорелбін; вінксалтин; вітаксин, ворозол; занотерон; ценіплатин; циласкорб і циностатиновий стимуламер.

Конкретні додаткові активні агенти включають, але не обмежуються ними, 2-метоксіестрадіол, теломестатин, індуктори апоптозу в розсіяних клітинах мієломи (такі як, наприклад, TRAIL), статини, семаксаніб, циклоспорин, етанерцепт, доксициклін, бортезоміб, облімерсен (Genasense®), ремікад, доцетаксел, целекоксіб, мелфалан, дексаметазон 15 (Decadron®), стероїди, гемцитабін, темозоломід, етопозид, циклофосфамід, темодар, карбоплатин, прокарбазин, гліадел, тамоксифен, топотекан, метотрексат, Arisa®, таксол, таксотер, фторурацил, лейковорин, іринотекан, кселоду, CPT-11, інтерферон альфа, пегільований інтерферон альфа (наприклад, PEG INTRON-A), капецитабін, цисплатин, тіотепу, флударабін, карбоплатин, ліпосомний даунорубіцин, цитарабін, доксетаксол, паклітаксел, 20 вінбластин, IL-2, GM-CSF, дакарбазин, вінорелбін, золедронову кислоту, пальмітронат, біаксин, бусульфам, преднізон, бісфосфонат, триоксид миш'яку, вінкрисдин, доксорубіцин (Doxil®), паклітаксел, ганцикловір, адріаміцин, естрамустин натрію фосфат (Emscyt®), суліндак і етопозид.

Згідно з ще одним втіленням приклади конкретних додаткових агентів для призначення при лікуванні, профілактиці або полегшенні можна знайти в наступних джерелах, зміст яких 25 включений в даний опис шляхом посилання на них: патенти США № 6281230 і 5635517; і публікаціях США №№ 2004/0220144, 2004/0190609, 2004/0087546, 2005/0203142, 2004/0091455, 2005/0100529, 2005/0214328, 2005/0239842, 2006/0154880, 2006/0188475, 2006/0122228 і 2005/0143344.

Приклади додаткових активних агентів, які можуть використовуватися для лікування, 30 профілактики і/або полегшення або виліковування болю, включають, але не обмежуються ними, загальноприйняті терапевтичні засоби, використовувані для лікування або профілактики болю, такі як антидепресанти, протиконвульсивні агенти, антигіпертензивні агенти, анксиолітики, блокатори кальцієвих каналів, м'язові релаксанти, ненаркотичні анальгетики, опіоїдні анальгетики, протизапальні агенти, сох-2 інгібітори, імуномодуючі агенти, агоністи або 35 антагоністи альфа-адренергічних рецепторів, імуносупресивні агенти, кортикостероїди, гіпербаричний кисень, кетамін, інші анестетичні агенти, NMDA антагоністи і інші терапевтичні засоби, які можна знайти, наприклад, в Physician's Desk Reference 2003. Конкретні приклади включають, але не обмежуються ними, ацетат саліцилової кислоти (Aspirin®), целекоксіб (Celebrex®), Enbrel®, кетамін, габапентин (Neurontin®), фенітоїн (Dilantin®), карбамазепін (Targetol®), оксарбазепін (Trileptal®), вальпронову кислоту (Depakem®), сульфат морфіну, гідроморфон, преднізон, гризеофульвін, пентоній, алендронат, дифенгідрамід, гуанетидин, кеторолак (Acular®), тирокальцитонін, диметилсульфоксид (ДМСО), клонідин (Catapres®), бретилій, кетансерин, резерпін, дроперидол, атропін, фентоламін, бупівакаїн, лідокаїн, ацетамінофен, нортриптилін (Pamelor®), амітриптилін (Elavil®), іміпрамін (Tofranil®), докsepін 40 (Sinequan®), кломіпрамін (Anafranil®), флуоксетин (Prozac®), сертралін (Zoloft®), напроксен, нефазодон (Serzone®), венлафаксин (Effexor®), тразодон (Desyrel®), бупропіон (Wellbutrin®), мексилетин, ніфедипін, пропранолол, трамадол, ламотригін, віокс, зиконотид, кетамін, декстрометорфан, бензодіазепіни, баклофен, тізанідин і феноксibenзамін.

Приклади додаткових активних агентів, які можуть використовуватися для лікування, 50 профілактики і/або полегшення макулярної дегенерації і пов'язаних з нею синдромів, включають, але не обмежуються ними, стероїди, світлосенсибілізатори, інтегрини, антиоксиданти, інтерферон, похідні ксантину, гормони росту, нейротрофні фактори, регулятори ревааскуляризації, анти-VEGF антитіла, простагландини, антибіотики, фітоестрогени, протизапальні сполуки або протиангіогенезні сполуки або їх поєднання. Конкретні приклади 55 включають, але не обмежуються ними, вертепорфін, пурлітин, ангіостатичні стероїди, rhuFab, інтерферон-2α, пентоксифілін, олово-етіопурпурин, мотексафін, люцентис (Iucentis), лютецій, 9-фтор-11,21-дигідрокси-16,17-1-метилетиліденбіс(окси)прегна-1,4-дієн-3,20-діон, латанопрост (див. патент США № 6225348), тетрациклін і його похідні, рифаміцин і його похідні, макроліди, метронідазол (патент США №№ 6218369 і 6015803), геністеїн, геністин, 6'-O-Mal геністин, 6'-O-Ac геністин, даїдзеїн, даїдзин, 6'-O-Mal даїдзин, 6'-O-Ac даїдзин, гліцитеїн, гліцитин, 6'-O-Mal

гліцитин, біоканін А, формонетин (патент США № 6001368), триамцинолону ацетомід, дексаметазон (пат. США № 5770589), талідомід, глутатіон (патент США № 5632984), фактор росту основного фібробласта (bFGF), фактор b трансформуючого росту (TGF-b), нейротропний фактор мозкового походження (BDNF), фактор активатора плазміногена типу 2 (PAI-2), EYE101 (Eyetech Pharmaceuticals), LY333531 (Eli Lilly), Міравант і RETISERT імплантат (Bausch&Lomb).
 Всі згадувані в описі джерела включені в даний опис шляхом посилання на них.

Приклади додаткових активних агентів, які можуть використовуватися для лікування, профілактики і/або полегшення захворювань шкіри, включають, але не обмежуються ними: кератолітики, ретиноїди, α -гідроксикислоти, антибіотики, колаген, токсин ботулінічний, інтерферон, стероїди і імуномодуючі агенти. Конкретні приклади включають, але не обмежуються ними, 5-фторурацил, мазопрокол, трихлороцтову кислоту, саліцилову кислоту, молочну кислоту, ацетат амонію, сечовину, третиноїн, ізотретиноїн, антибіотики, колаген, токсин ботулінічний, інтерферон, кортикостероїди, трансретиноеву кислоту і колагени, такі як плацентарний колаген людини, плацентарний колаген тварин, Dermalogen, AlloDerm, Fascia, Cymetra, Autologen, Zyderm, Zyplast, Resoplast і Isolagen.

Приклади додаткових активних агентів, які можуть використовуватися для лікування, профілактики і/або полегшення легеневої гіпертензії і пов'язаних з нею розладів, включають, але не обмежуються ними: антикоагулянти, діуретики, кардіальні глікозиди, блокатори кальцієвих каналів, судинорозширювальні засоби, аналоги простацикліну, антагоністи ендотеліну, інгібітори фосфодіестерази (наприклад, PDE V інгібітори), інгібітори ендопептидази, агенти, що знижують рівень ліпідів, інгібітори тромбосану і інші терапевтичні агенти, про які відомо, що вони знижують тиск в легених артеріях. Конкретні приклади включають, але не обмежуються ними, варфарин (Coumadin[®]), діуретики, кардіальні глікозиди, дигоксин-кисень, дилтіазем, ніфедипін, вазоділятори, такі як простациклін (наприклад, простагландин I2 (PGI2), епопростенол (EPO, Floran[®]), трепростиніл (Remodulin[®]), оксид азоту (NO), босентан (Tracleer[®]), амлодипін, епопростенол (Floran[®]), трептостиніл (Remodulin[®]), простацикліни, тадалафіл (Cialis[®]), симвастатин (Zocor[®]), омапартрилат (Vanlev[®]), ірбесартан (Avarpro[®]), правастатин (Pravachol[®]), дигоксин, L-аргінін, ілопрост, бетапрост і силденафіл (Viagra[®]).

Приклади додаткових активних агентів, які можуть використовуватися для лікування, профілактики і/або полегшення пов'язаних з азбестом розладів, включають, але не обмежуються ними: антрациклін, платину, алкілюючі агенти, облімерсен (Genasense[®]), циклофосфамід, темодар, прокарбазин, гліадел, тамоксифен, топотекан, метотрексат, таксотер, іринотекан, капецитабін, цисплатин, тіотепу, флударабін, карбоплатин, ліпосомний даунорубіцин, цитарабін, доксетаксол, паклітаксел, вінбластин, IL-2, GM-CSF, дакарбазин, вінорелбін, золедронову кислоту, пальмітронат, біаксин, бусульфамід, преднізон, біфосфонат, триоксид миш'яку, вінкрістин, доксорубіцин (Doxil[®]), паклітаксел, ганцикловір, адіаміцин, блеоміцин, гіалуронідазу, мітоміцин C, мепакрин, тіотепу, тетрациклін і гемцитабін.

Приклади додаткових активних агентів, які можуть використовуватися для лікування, профілактики і/або полегшення паразитарних захворювань, включають, але не обмежуються ними: хлорохін, хінін, хінідин, піриметамін, сульфадіазин, доксициклін, кліндаміцин, мефлохін, галофантрин, примахін, гідроксихлорохін, прогуаніл, атовахон, азитроміцин, сурамін, пентамідин, меларсопрол, ніфуртимокс, бензнідазол, амфотерицин В, сполуки п'ятивалентної сурми (наприклад, стибоглюкуронат натрію), інтерферон гамма, ітраконазол, поєднання мертвих промастиготів і BCG, лейковорин, кортикостероїди, сульфонамід, спіраміцин, IgG (серологія), триметоприм і сульфметоксазол.

Приклади додаткових активних агентів, які можуть використовуватися для лікування, профілактики і/або полегшення розладів імунодефіциту, включають, але не обмежуються ними: антибіотики (терапевтичні або профілактичні), такі як, але не обмежені ними, ампіцилін, тетрациклін, пеніцилін, цефалоспорины, стрептоміцин, канаміцин і еритроміцин; антивірусні агенти, такі як, але не обмежені ними, амантадин, римантадин, ацикловір і рибавірин; імуноглобулін; плазму; імунологічні підсилюючі ліки, такі як, але не обмежені ними, левамизол і ізопринозин; біологічні агенти, такі як, але не обмежені ними, гаммаглобулін, фактор перенесення, інтерлейкіни і інтерферони; гормони, такі як, але не обмежені ними, тимусні і інші імунологічні агенти, такі як, але не обмежені ними, стимулятори В-клітин, (наприклад, BAFF/BlyS), цитокіни (наприклад, IL-2, IL-4 і IL-5), фактори росту (наприклад, TGF- α), антитіла (наприклад, анти-CD40 і IgM), неметильовані CpG мотиви і вакцини, що містять олігонуклеотиди (наприклад, вірусні і пухлинні пептидні вакцини).

Приклади додаткових активних агентів, які можуть використовуватися для лікування, профілактики і/або полегшення розладів ЦНС, включають, але не обмежуються ними: опіоїди; агоністи або антагоністи допаміну, такі як, але не обмежені ними, Левадопа, L-DOPA, кокаїн, α -

метилтирозин, резерпін, тетрабеназин, бензотропін, паргілін, фенодолпаму мезилат, каберголін, праміпексолу дигідрохлорид, ропінол, амантадину гідрохлорид, селегіліну гідрохлорид, карбідопа, перголід мезилат, Sinemet CR і Symmetrel; MAO інгібітори, такі як, але не обмежені ними, іпроніазид, клоргілін, фенелзін і ізокарбоксамид; COMT інгібітори, такі як, але не обмежені ними, толкапон і ентакапон; інгібітори холінестерази, такі як, але не обмежені ними, фазостигміну саліцилат, фазостигміну сульфат, фазостигміну бромід, меостигміну бромід, неостигміну метилсульфат, амбеноніму хлорид, едрофоніхлорид, такрин, пралідоксимхлорид, обідоксимхлорид, тримедоксимбромід, діацетилмоноксим, ендروفоніум, піридостигмін і демекаріум; протизапальні агенти, такі як, але не обмежені ними, напроксен натрію, диклофенак натрію, диклофенак калію, целекоксиб, суліндак, оксапрозин, дифлунісал, етодолак, мелоксикам, ібупрофен, кетопрофен, набуметон, рефекоксиб, метотрексат, лефлуномід, сульфасалазин, солі золота, RHo-D імуноглобулін, мікофенілатмофетил, циклоспорин, азатіоприн, такролімус, базиліксимаб, даклізумаб, саліцилову кислоту, ацетилсаліцилову кислоту, метилсаліцилат, дифлунісал, салсалат, олсалазин, сульфасалазин, ацетамінофен, індометацин, суліндак, мефенамову кислоту, меклофенамат натрію, толметин, кеторолак, диклофенак, флурбіпрофен, оксапрозин, піроксикам, мелоксикам, ампіроксикам, дроксикам, півоксикам, теноксикам, фенілбутазон, оксифенбутазон, антипірин, амінопірин, апазон, зилейтон, ауротіоглюкозу, натрійтіомалат золота, ауранофін, метотрексат, колхіцин, алопуринол, пробенецид, сульфінпіразон і бензбромарон або бетаметазон і інші глюкокортикоїди; і протиблювотні агенти, такі як, але не обмежені ними, метоклопрамід, домперидон, прохлорперазин, прометазин, хлорпромазин, триметобензамід, ондансетрон, гранісетрон, гідроксизин, ацетиллейцин моноетаноламіну, алізаприд, азасетрон, бензхінамід, біетанутин, бромоприд, буклізин, клеоприд, циклізин, дименгідринат, дифенідол, доласетрон, меклізин, металатал, метопімазин, набілон, оксипендил, піпамазин, скополамін, сульпірид, тетрагідроканабінол, тіетилперазин, тіопроперазин, тропісетрон і їх суміші.

Приклади додаткових активних агентів, які можуть використовуватися для лікування, профілактики і/або полегшення розладів ЦНС і пов'язаних з ними синдромів, включають, але не обмежуються ними: імуномодуляторні агенти, імуносупресивні агенти, антигіпертензивні, антиконвульсивні засоби, фібринолітичні, антитромбоцитні, антипсихотичні агенти, антидепресанти, бензодіазепіни, буспірон, амантадин і інші відомі або загальноприйняті агенти, використовувані на пацієнтах з пошкодженнями ЦНС і пов'язаними з ними синдромами. Конкретні приклади включають, але не обмежуються ними, стероїди (наприклад, глюкокортикоїди, такі як, але не обмежені ними, метилпреднізолон, дексаметазон і бетаметазон); протизапальні агенти, що включають, але не обмежені ними, напроксен натрію, диклофенак натрію, диклофенак калію, целекоксиб, суліндак, оксапрозин, дифлунісал, етодолак, мелоксикам, ібупрофен, кетопрофен, набуметон, рефекоксиб, метотрексат, лефлуномід, сульфасалазин, солі золота, RHo-D імуноглобулін, мікофенілату мофетил, циклоспорин, азатіоприн, такролімус, базиліксимаб, даклізумаб, саліцилову кислоту, ацетилсаліцилову кислоту, метилсаліцилат, дифлунісал, салсалат, олсалазин, сульфасалазин, ацетамінофен, індометацин, суліндак, мефенамову кислоту, меклофенамат натрію, толметин, кеторолак, диклофенак, флурбінпрофен, оксапрозин, піроксикам, мелоксикам, ампіроксикам, дроксикам, півоксикам, теноксикам, фенілбутазон, оксифенбутазон, антипірин, амінопірин, апазон, зилеутон, ауротіоглюкозу, натрійтіомалат золота, ауранофін, метотрексат, колхіцин, алопуринол, пробенецид, сульфінпіразон і бензобромарон; cAMP аналоги, що включають, але не обмежені ними, db-cAMP; агент, що включає метилфенідат, який включає l-треометилфенідат, d-треометилфенідат, dl-треометилфенідат, l-еритрометилфенідат, d-еритрометилфенідат, dl-еритрометилфенідат і їх суміші; і діуретичні агенти, такі як, але не обмежені ними, маніт, фуросемід, гліцерин і сечовина.

Приклади додаткових активних агентів, які можуть використовуватися для лікування, профілактики і/або полегшення функціональної аномалії сну і пов'язаних з нею синдромів, включають, але не обмежуються ними, трициклічні антидепресантні агенти, інгібітор селективного повторного поглинання серотоніну, антиепілептичні агенти (габапентин, прегабалін, карбамазепін, окскарбазепін, левітриацетам, топірамат), антиаритмічні агенти, агенти, блокуючі натрієві канали, інгібітори селективних запальних медіаторів, опіоїдні агенти, додаткові імуномодуляторні сполуки, комбінаційні агенти і інші відомі або загальноприйняті агенти, використовувані при лікуванні сну. Конкретні приклади включають, але не обмежуються ними, Нейронтин, оксиконтин, морфін, топірамат, амітриптилін, нортриптилін, карбамазепін, Леводопу, L-DOPA, кокаїн, α-метилтирозин, резерпін, тетрабеназин, бензотропін, паргілін, фенодолпаму мезилат, каберголін, праміпексолу дигідрохлорид, ропінол, амантадину гідрохлорид, селегіліну гідрохлорид, карбідопу, перголід мезилат, Синемет CR, Симетрел,

іпроніазид, клоргілін, фенелзин, ізокарбоксазид, толкапон, ентакапон, фазостигміну саліцилат, фазостигміну сульфат, фазостигміну бромід, меостигміну бромід, неостигміну метилсульфат, амбеноніму хлорид, едрофонійхлорид, такрин, пралідоксимхлорид, обідоксимхлорид, тримедоксимбромід, діацетилмоноксим, ендروفоніум, піридопирин, демекаріум, напроксен натрію, диклофенак натрію, диклофенак калію, цефексид, суліндак, оксапрозин, дифлунісал, етодолак, мелоксикам, ібупрофен, кетопрофен, набуметон, рефексид, метотрексат, лефлуномід, сульфасалазин, солі золота, RHo-D імуноглобулін, мікофенілатмофетил, циклоспорин, азатіоприн, такролімус, базиликсимаб, даклізумаб, саліцилову кислоту, ацетилсаліцилову кислоту, метилсаліцилат, дифлунісал, салсалазин, сульфасалазин, ацетамінофен, індометацин, суліндак, мефенамову кислоту, меклофенамат натрію, толметин, кеторолак, диклофенак, флурбіпрофен, оксапрозин, піроксикам, мелоксикам, ампіроксикам, дроксикам, півоксикам, теноксикам, фенілбутазон, оксифенбутазон, антипирин, амінопірин, апазон, зилейтон, ауротіоглюкозу, натрійтіомалат золота, ауранофін, метотрексат, колхіцин, алопуринол, пробенецид, сульфінпіразон, бензбромарон, бетаметазон і інші глюкокортикоїди, метоклопрамід, домперидон, прохлорперазин, прометазин, хлорпромазин, триметобензамід, ондансетрон, гранісетрон, гідроксизин, ацетиллейцин моноетаноламін, алізаприл, азасетрон, бензхінамід, біетанутин, бромоприд, буклізин, клеопрід, циклізин, дименгідринат, дифенідол, доласетрон, меклізин, металатал, метопімазин, набілон, оксипендил, піпамазин, скополамін, сульпірид, тетрагідроканабінол, тіетилперазин, тіопроперазин, тропісетрон і їх суміші.

Приклади додаткових активних агентів, які можуть використовуватися для лікування, профілактики і/або полегшення гемоглобінопатії і пов'язаних з нею розладів, включають, але не обмежуються ними, інтерлейкіни, такі як IL-2 (включаючи рекомбінантний IL-II ("rIL2") і канарипокс IL-2), IL-10, IL-12 і IL-18; інтерферони, такі як альфа-2а, інтерферон альфа-2b, інтерферон альфа-n1, інтерферон альфа-n3, інтерферон бета-1а і інтерферон гамма-1b; і G-CSF; гідроксисечовини, бутирати або похідні бутиратів; оксид тривалентного азоту; гідроксисечовину; HEMOXIN™ (NIPRISAN™; див. патент США № 5800819); антагоністи Gardos каналів, такі як клотримазол і триарилметанові похідні; Дефероксамін; протеїн C; і агенти переливання крові або кровозамінники, такі як Hemospan™ або Hemospan™ PS (Sangart).

Введення описуваної в заявці сполуки або її фармацевтично прийнятної солі, сольову, клатрату, стереоізомера або проліків і додаткових активних агентів пацієнтам може здійснюватися одночасно або послідовно за допомогою одного і того ж або різних способів введення. Придатність конкретного способу введення, застосовуваного для конкретного активного агента, залежатиме від найактивнішого агента (наприклад, чи може він вводитися орально без розкладання перед входженням в потік крові) і захворювання, що піддається лікуванню. Одним із способів введення пропонується винаходом сполук, є оральний. Способи введення додаткових активних агентів або інгредієнтів відомі звичним фахівцям в даній галузі, див., наприклад, Physicians' Desk Reference (60th ed., 2006).

Згідно з одним з втілень, додатковий активний агент вводять внутрішньовенно або підшкірно і один або два рази щоденно в кількості приблизно від 1 до приблизно 1000 міліграмів, приблизно від 5 до приблизно 500 міліграмів, приблизно від 10 до приблизно 350 міліграмів або приблизно від 50 до приблизно 200 міліграмів. Конкретна кількість додаткового активного агента залежить від конкретно використовуваного агента, типу захворювання, що піддається лікуванню або полегшенню, тяжкості і стадії захворювання і кількості (кількостей) описуваних в заявці сполук і необов'язкових додаткових активних агентів, що паралельно вводяться пацієнту.

Як описувалося де-небудь ще в описі, заявка охоплює також спосіб зниження, лікування і/або запобігання несприятливим або небажаним ефектам, пов'язаним із звичною терапією, що включає, але необмежена нею, хірургію, хіміотерапію, радіаційну терапію, гормональну, біологічну терапію і імунотерапію. Пропоновані в заявці сполуки і інші активні інгредієнти можуть вводитися пацієнту до, під час або після виникнення шкідливого ефекту, пов'язаного із загальноприйнятною терапією.

4.4 Циклічна або Періодично повторювана терапія

Відповідно до деяких втілень описувані в заявці профілактичні або терапевтичні агенти вводяться пацієнту з періодичним повторенням. Періодично повторювана терапія передбачає введення активного агента протягом періоду часу, з подальшою перервою (тобто перериванням продовження введення) впродовж деякого періоду часу і повторенням даного послідовного введення. Циклічна терапія може знижувати розвиток стійкості до одного або більше видів терапії, попереджувати або знижувати побічні ефекти однієї з терапій і/або покращувати ефективність лікування.

Тому, відповідно до одного з втілень пропонується винаходу, сполука вводиться щодня у вигляді однієї або роздільних доз впродовж циклу від чотирьох до шести тижнів з періодом

відпочинку близько одного або двох тижнів. Далі, циклічна терапія допускає збільшення частоти, числа і тривалості циклів дозування. Таким чином, ще одне втілення винаходу охоплює введення описуваної в заявці сполуки протягом більшого числа циклів, ніж звичайно, коли вона вводиться в одному циклі. Відповідно до ще одного втілення описувана в заявці сполука

5 вводиться протягом більшої кількості циклів, ніж звичайно викликає обмежуюча дозу токсичність у пацієнта, якому не вводиться також додатковий активний агент.

Згідно з ще одним втіленням описувана в заявці сполука вводиться щодня і безперервно протягом трьох або чотирьох тижнів в дозі приблизно від 0,1 до приблизно 500 міліграмів на день з подальшим відпочинком в один або два тижні. Згідно з ще одним втіленням доза може

10 складати приблизно від 1 до приблизно 300 міліграмів, приблизно від 0,1 до приблизно 150 міліграмів, приблизно від 1 до приблизно 200 міліграмів, приблизно від 10 до приблизно 100 міліграмів, приблизно від 0,1 до приблизно 50 міліграмів, приблизно від 1 до приблизно 50 міліграмів, приблизно від 10 до приблизно 50 міліграмів, приблизно від 20 до приблизно 30 міліграмів, приблизно від 1 до приблизно 20 міліграмів, з подальшим відпочинком.

15 Згідно з одним втіленням описувана в заявці сполука і ще один активний інгредієнт вводяться орально, причому введення описуваної в заявці сполуки здійснюється за 30-60 хвилин до додаткового активного інгредієнта, протягом циклу чотирьох-шести тижнів. Згідно з ще одним втіленням поєднання описуваної в заявці сполуки і ще одного активного інгредієнта вводиться за допомогою внутрішньовенного вливання впродовж кожного циклу близько 90

20 хвилин.

Звичайно число циклів, під час яких пацієнту вводиться комбінаційне лікування, складає приблизно від одного до приблизно 24 циклів, приблизно від двох до приблизно 16 циклів або приблизно від чотирьох до приблизно трьох циклів.

4.5 ФАРМАЦЕВТИЧНІ КОМПОЗИЦІЇ І ФОРМИ ДОЗУВАННЯ

25 Фармацевтичні композиції можуть використовуватися при одержанні індивідуальної однієї з форм дозованих одиниць. Фармацевтичні композиції і форми дозування, описувані в заявці, включають описувану в заявці сполуку або її фармацевтично прийнятну сіль, сольват, стереоізомер, клатрат або проліки. Фармацевтичні композиції і дозовані форми можуть додатково включати один або більше ексципієнтів.

30 Фармацевтичні композиції і дозовані форми, описувані в заявці, можуть також включати один або більше додаткових активних інгредієнтів. Приклади необов'язкового ще одного (другого) або додаткового активного інгредієнта обговорюються в Розділі 4.3 вище.

Окремі форми дозованих одиниць, описуваних в заявці, є придатними для орального, слизового (наприклад, назального, під'язикового, вагінального, щічного або ректального), парентерального (наприклад, підшкірного, внутрішньовенного, болюсної ін'єкції, внутрішньом'язового або внутрішньоартеріального), місцевого (наприклад, очні краплі або інші офтальмічні препарати), трансдермального або черезшкірного введення пацієнту. Приклади дозованих форм, включають, але не обмежуються ними, пігулки; пігулки у формі капсул; капсули, такі як м'які еластичні желатинові капсули; облатки; пастилки; коржики; дисперсії; 35 медичні свічки; порошки; аерозолі (наприклад, спреї для носа або інгалятори); гелі; рідкі дозовані форми, придатні для орального або слизового введення пацієнту, включаючи суспензії (наприклад, водні або неводні рідкі суспензії, емульсії масло-у-воді або рідкі емульсії вода-в-маслі), розчини і еліксири; рідкі дозовані форми, придатні для парентерального введення пацієнту; очні краплі або інші офтальмічні препарати, придатні для місцевого введення; і 45 стерильні тверді речовини (наприклад, кристалічні або аморфні тверді речовини), які можуть відтворюватися для забезпечення рідких дозованих форм, придатних для парентерального введення пацієнту.

Склад, вигляд і тип дозованих форм звичайно буде залежати від їх використання. Наприклад, дозована форма, використовувана при гострому лікуванні хвороби, може містити 50 великі кількості одного або більше активних інгредієнтів, ніж містить дозована форма, використовувана при хронічному лікуванні тієї ж хвороби. Аналогічним чином, парентеральна дозована форма може містити менші кількості одного або більше активних інгредієнтів, ніж містить оральна дозована форма, використовувана при хронічному лікуванні тієї ж хвороби. Дані і інші шляхи, в яких використовуються конкретні дозовані форми, варіюють один від одного і відомі фахівцям в даній галузі. Дивіться, наприклад, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th 55 ed., Mack Publishing, Easton PA (1990).

Згідно з одним втіленням фармацевтичні композиції і дозовані форми включають один або більше ексципієнтів. Придатні ексципієнти добре відомі фахівцям у галузі фармацевтики, а в описі надаються необмежуючі приклади придатних ексципієнтів. Чи є придатним конкретний 60 ексципієнт для включення до складу фармацевтичної композиції або дозованої форми,

залежить від множини факторів, добре відомих в даній галузі, що включають, але не обмежені ними, шлях, яким вводиться пацієнту дозована форма. Наприклад, оральні дозовані форми, такі як пігулки, можуть містити ексципієнти, не придатні для використання в парентеральних дозованих формах. Придатність конкретного ексципієнта може також залежати від конкретних активних інгредієнтів в дозованій формі. Наприклад, деякими ексципієнтами, такими як лактоза, або при піддаванні дії води розкладання деяких активних інгредієнтів може прискорюватися. Активні інгредієнти, які включають первинні або вторинні аміни, особливо чутливі до такого прискореного розкладання. Тому пропонуються фармацевтичні композиції і дозовані форми, які містять дуже мало, якщо і містять, лактози і інших моно- або дисахаридів. Використовуваний в описі термін "вільний від лактози" означає, що кількість присутньої лактози, якщо вона і присутня, є достатньою для суттєвого збільшення швидкості розкладання активного інгредієнта.

Вільні від лактози композиції можуть включати в свій склад ексципієнти, які добре відомі в даній галузі техніки і перераховані, наприклад, в U.S. Pharmacopeia (USP) 25-NF20 (2002). Звичайно вільні від лактози композиції включають в свій склад активні інгредієнти, зв'язуюче/наповнювач і змашувальний агент у фармацевтично сумісних і фармацевтично прийнятних кількостях. Згідно з одним з втілень вільні від лактози дозовані форми включають активні інгредієнти, мікрокристалічну целюлозу, попередньо желатинізований крохмаль і стеарат магнію.

Пропонуються також безводні фармацевтичні композиції і дозовані форми, які включають в склад активні інгредієнти, оскільки вода може полегшувати розкладання деяких сполук. Наприклад, додавання води (наприклад, 5 %) широко признається у фармацевтичних галузях як засіб імітування або відтворення тривалого зберігання для того, щоб визначити такі характеристики, як термін служби або стабільність рецептур протягом часу. Дивіться, наприклад, Jens T. Carstensen, Drug Stability: Principles & Practice, 2d. Ed., Marcel Dekker, NY, NY, 1995, стор. 379-80. Насправді, вода і тепло прискорюють розкладання деяких сполук. Так, дія води на рецептуру може мати велике значення, оскільки з вологою і/або вологістю звичайно стикаються під час виробництва ліків, поводження з ними, упакування, зберігання, відвантаження і використання рецептур.

Безводні фармацевтичні композиції і дозовані форми можуть виготовлятися з використанням безводних інгредієнтів або інгредієнтів, які майже не містять вологи, і в умовах дуже низької вологи або вологості. Фармацевтичні композиції і дозовані форми, які включають в склад лактозу і принаймні один активний інгредієнт, який включає первинний або вторинний амін, є переважно безводними, якщо під час виробництва ліків, упакування і/або зберігання очікується суттєвий контакт з вологою і/або вологістю.

Безводні фармацевтичні композиції слід виготовляти і зберігати так, щоб зберігався їх безводний характер. Відповідно, згідно з одним з втілень, безводні композиції упаковуються з використанням матеріалів, про які відомо, що вони попередять піддавання дії води так, щоб їх можна було включити до складу придатних рецептурних наборів або комплектів. Приклади придатної упаковки включають, але не обмежуються ними, герметично запечатувані види фольги, пластики, контейнери для дозованих одиниць (наприклад, ампул), блістерні упаковки і упаковки у вигляді смужок.

Пропонуються також фармацевтичні композиції і дозовані форми, які включають одну або більше сполук, які знижують швидкість, з якою буде розкладатися активний інгредієнт. Такі сполуки, які називаються в описі "стабілізаторами", включають, але не обмежуються ними, антиоксиданти, такі як аскорбінова кислота, рН буфери або буфери солі.

Як кількості і типи ексципієнтів, так і кількості і конкретні типи активних інгредієнтів в дозованій формі можуть розрізнятися залежно від факторів, таких як, але не обмежених ними, шлях, яким її передбачається вводити пацієнту. Згідно з одним втіленням дозовані форми включають описувану в заявці сполуку в кількості приблизно від 0,10 до приблизно 500 міліграмів. Згідно з іншими втіленнями дозовані форми включають описувану в заявці сполуку в кількості близько 0,1, 1, 2, 5, 7,5, 10, 12,5, 15, 17,5, 20, 25, 50, 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450 або 500 міліграмів.

Згідно з іншими втіленнями дозовані форми містять додатковий активний інгредієнт в кількості приблизно від 1 до приблизно 1000 міліграмів, приблизно від 5 до приблизно 500 міліграмів, приблизно від 10 до приблизно 350 міліграмів або приблизно від 50 до приблизно 200 міліграмів. Звичайно, конкретна кількість додаткового активного агента залежить від конкретно використовуваного агента, захворювань або розладів, що піддаються лікуванню або полегшенню, і від кількості (кількостей) описуваної в заявці сполуки і будь-яких необов'язкових додаткових активних агентів, які вводяться паралельно пацієнту.

4.5.1 ОРАЛЬНІ ДОЗОВАНІ ФОРМИ

Фармацевтичні композиції, які є придатними для орального введення, можуть надаватися у вигляді дискретних дозованих форм, таких як, але не обмежені ними, пігулки (наприклад, жувальні пігулки), пігулки у формі капсул, капсули і рідини (наприклад, ароматизовані сиропи). Такі дозовані форми містять задані кількості активних інгредієнтів і можуть виготовлятися за допомогою фармацевтичних методів, добре відомих фахівцям в даній галузі. Дивіться Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th ed., Mack Publishing, Easton PA (1990).

Описувані в заявці оральні дозовані форми приготавливаються шляхом комбінювання активних інгредієнтів в щільній суміші з принаймні одним ексципієнтом відповідно до загальноприйнятих технологічних прийомів фармацевтичного компаундує. Ексципієнти можуть приймати широку різноманітність форм залежно від форми препарату, бажаної для введення. Наприклад, ексципієнти, придатні для використання в оральних рідких або аерозольних дозованих формах, включають, але не обмежуються ними, воду, гліколи, масла, спирти, смакові або ароматизуючі агенти, консерванти і забарвлюючі агенти. Приклади ексципієнтів, придатних для використання в твердих оральних дозованих формах (наприклад, порошки, пігулки, капсули і пігулки у формі капсул), включають, але не обмежуються ними, крохмалі, цукри, мікрокристалічну целюлозу, розріджувачі, гранулюючі агенти, змащувальні агенти, зв'язуючі і дезінтегруючі агенти.

Згідно з одним втіленням оральними дозованими формами є пігулки або капсули, у випадку яких застосовуються тверді ексципієнти. Згідно з ще одним втіленням на пігулки можуть наноситися покриття за допомогою стандартних водних або безводних прийомів. Такі дозовані форми можуть виготовлятися за допомогою будь-якого методу фармацевтики. Звично фармацевтичні композиції і дозовані форми приготавливаються за допомогою однорідного і щільного змішування активних агентів з рідкими носіями, тонкоподрібненими твердими носіями, або обома, а потім надання бажаної форми продукту, якщо необхідно.

Наприклад, пігулка може готуватися шляхом стиснення. Пресовані пігулки можуть виготовлятися у пристрої, придатному для активних інгредієнтів у вільносіпкому вигляді, такому як порошок або гранули, необов'язково змішаних з ексципієнтом. Формовані пігулки можуть виготовлятися у пристрої, придатному для суміші порошкоподібної сполуки, зволоженої інертним рідким розріджувачем.

Приклади ексципієнтів, які можуть використовуватися в оральних дозованих формах, включають, але не обмежуються ними, зв'язуючі, наповнювачі і змащувальні агенти. Носії, придатні для використання у фармацевтичних композиціях і дозованих формах, включають, але не обмежуються ними, кукурудзяний крохмаль, картопляний крохмаль або інші крохмалі, желатин, природні і синтетичні камеді, такі як камедь акації, альгінат натрію, альгінову кислоту, інші альгірати, порошкоподібний трагакант, гуарову смолу, целюлозу і її похідні (наприклад, етилцелюлозу, ацетат целюлози, кальцієву карбоксиметилцелюлозу, натрієву карбоксиметилцелюлозу), полівінілпіролідон, метилцелюлозу, прежелатинізований крохмаль, гідроксипропілметилцелюлозу (наприклад №№ 2208, 2906, 2910), мікрокристалічну целюлозу і їх суміші.

Придатні форми мікрокристалічної целюлози включають, але не обмежуються ними, матеріали, що продаються під марками AVICEL-PH-101, AVICEL-PH-103, AVICEL-RC-581, AVICEL-PH-105 (доступні від фірми FMC Corporation, American Viscose Division, Avicel Sales, Marcus Hook, PA), і їх суміші. Конкретним зв'язуючим є суміш мікрокристалічної целюлози і натрієвої карбоксиметилцелюлози, що продається під маркою AVICEL RC-581. Придатні безводні або з низьким вмістом води ексципієнти або добавки включають AVICEL-PH-103TM і Starch 1500 LM.

Приклади наповнювачів, придатних для використання у фармацевтичних композиціях і дозованих формах, описуваних в заявці, включають, але не обмежуються ними, тальк, карбонат кальцію (наприклад, гранули або порошок), мікрокристалічну целюлозу, порошкоподібну целюлозу, декстрини, каолін, маніт, кремнієву кислоту, сорбіт, крохмаль, прежелатинізований крохмаль і їх суміші. Зв'язуюче або наповнювач у фармацевтичній композиції, згідно з одним втіленням, присутні в кількості приблизно від 50 до приблизно 99 % по вазі фармацевтичної композиції або дозованої форми.

У композиціях можуть використовуватися дезінтегруючі агенти для одержання пігулок, які дезінтегрують, коли вони піддаються дії водних умов оточуючого середовища. Пігулки, які містять дуже багато дезінтегруючого агента, можуть розпадатися або руйнуватися при зберіганні, тоді як пігулки, які містять дуже мало дезінтегруючого агента, не можуть руйнуватися з бажаною швидкістю і в бажаних умовах. Таким чином, для утворення твердих оральних дозованих форм може використовуватися достатня кількість дезінтегруючих агентів, яка є не дуже великою і не дуже малою для руйнування після вивільнення активних інгредієнтів. Використовувана кількість дезінтегруючого агента варіює на основі типу рецептурної форми і є

відомою середнім фахівцям в даній галузі техніки. Згідно з одним втіленням фармацевтичні композиції включають в свій склад приблизно від 0,5 до приблизно 15 вагових відсотків дезінтегруючого агента або приблизно від 1 до приблизно 5 вагових відсотків вказаного агента.

Дезінтегруючі агенти, які можуть використовуватися у фармацевтичних композиціях і дозованих формах, включають, але не обмежуються ними, агар-агар, альгінову кислоту, карбонат кальцію, мікрокристалічну целюлозу, натрієву кроскармеллозу, кросповідон, калієвий полакрилін, крохмальний гліколят натрію, картопляний крохмаль або крохмаль тапіоки, прежелатинізований крохмаль, інші крохмалі, глини, інші альгіни, інші целюлози, камеді і їх суміші.

Змашувальні агенти, які можуть використовуватися у фармацевтичних композиціях і дозованих формах, включають, але не обмежуються ними, стеарат кальцію, стеарат магнію, мінеральне масло, легке мінеральне масло, гліцерин, сорбіт, маніт, поліетиленгліколь, інші гліколі, стеаринову кислоту, лаурилсульфат натрію, тальк, гідровану рослинну олію (наприклад, олію земляного горіха (арахісова), бавовняного насіння, соняшникової, кунжутної, оливкової, кукурудзяної і соєвої олії), стеарат цинку, етиллаурат, агар і їх суміші. Додаткові змашувальні агенти включають, наприклад, силоїдний силікагель (AEROSIL200, вироблюваний фірмою W.R. Grace Co. з Baltimore, MD), коагульований аерозоль синтетичного двоокису кремнію (що продається фірмою Degussa Co. з Plano, TX), CAB-O-SIL (пірогенний продукт діоксиду кремнію (що продається фірмою Cabot Co. з Boston, MA) і їх суміші. Якщо вони взагалі застосовуються, змашувальні агенти можуть використовуватися в кількості менше ніж приблизно 1 ваговий відсоток від фармацевтичних композицій або дозованих форм, в які вони включаються.

Згідно з одним втіленням тверда оральна дозована форма включає в свій склад описану в заявці сполуку, безводну лактозу, мікрокристалічну целюлозу, полівінілпіролідон, стеаринову кислоту, колоїдний безводний двоокис кремнію і желатин.

4.5.2 ДОЗОВАНІ ФОРМИ РЕГУЛЬОВАНОГО ВИВІЛЬНЯННЯ

Активні інгредієнти, описані в заявці, можуть вводитися за допомогою засобів регульованого вивільнення або пристроїв доставки, які добре відомі середньому фахівцю в даній галузі. Приклади включають, але не обмежуються ними, засоби, описані в патентах США №№ 3845770, 3916899, 3536809, 3598123, 4008719, 5674533, 5059595, 5591767, 5120548, 5073543, 5639476, 5354556 і 5733566, зміст кожного з яких включений в опис шляхом посилання на нього. Такі дозовані форми можуть використовуватися для забезпечення повільного або регульованого вивільнення одного або більше активних інгредієнтів з використанням, наприклад, гідропропілметилцелюлози, інших полімерних матриць, гелів, проникних мембран, осмотичних систем, багатошарових покриттів, мікрокапсул, мікрочастинок, ліпосом, мікросфер або їх поєднання для забезпечення бажаного профілю вивільнення в змінних пропорціях. Для використання з активними агентами, описуваними в заявці, можуть вільно вибиратися придатні рецептурні форми регульованого вивільнення, відомі середньому фахівцю в даній галузі, включаючи описані в заявці форми. Згідно з одним втіленням пропонуються окремі дозовані форми одиниць, придатні для орального введення, такі як, але не обмежені ними, пігулки, капсули, желатинові капсули і пігулки у формі капсул, які пристосовані для регульованого або контрольованого вивільнення.

Згідно з одним втіленням фармацевтичні продукти регульованого вивільнення покращують лікарську терапію в порівнянні з тією, яка досягається за допомогою їх нерегульованих складових компонентів. Згідно з ще одним втіленням використання в медичному лікуванні препаратів регульованого вивільнення характеризується мінімумом лікарської речовини, застосовуваної для лікування або контролю стану за мінімальну кількість часу. Перевагами рецептурних форм регульованого вивільнення є розширена активність ліків, знижена частота дозувань і згода пацієнта. На доповнення до сказаного, рецептури регульованого вивільнення можуть використовуватися для здійснення впливу на час початку дії або інші характеристики, такі як рівні ліків в крові, і можуть таким чином впливати на виникнення побічних (наприклад, шкідливих) ефектів.

Згідно з ще одним втіленням рецептури регульованого вивільнення призначаються для первинного вивільнення кількості ліків (активного інгредієнта), які швидко дають бажаний терапевтичний або профілактичний ефект, і для поступового і безперервного вивільнення інших кількостей ліків для підтримання даного рівня терапевтичного або профілактичного ефекту впродовж розширеного періоду часу. Згідно з одним втіленням для того, щоб підтримувати постійний рівень ліків в організмі, ліки можуть вивільнятися з дозованої форми зі швидкістю, яка буде замінювати кількість ліків, яка засвоюється і яка виводиться з організму. Регульоване вивільнення активного інгредієнта може стимулюватися різними умовами, що включають, але

не обмежені ними, рН, температуру, ферменти, воду або інші фізіологічні умови або сполуки.

4.5.3 ПАРЕНТЕРАЛЬНІ ДОЗОВАНІ ФОРМИ

Парентеральні дозовані форми можуть вводитися пацієнтам різними шляхами, які включають, але не обмежені ними, підшкірний, внутрішньовенний (включаючи болюсні ін'єкції), внутрішньом'язовий і внутрішньоартеріальний. Згідно з деякими втіленнями введення парентеральної дозованої форми захищає природні захисні сили пацієнта від забруднень і, таким чином, згідно з даним втіленням, парентеральні дозовані форми є стерильними або здатними стерилізуватися перед введенням пацієнту. Приклади парентеральної дозованої форми включають, але не обмежуються ними, готові для ін'єкції розчини, сухі продукти, готові розчинятися або суспендуватися у фармацевтично прийнятному носії для ін'єкції, готові для ін'єкції суспензії і емульсії.

Придатні носії, які можуть використовуватися для забезпечення парентеральних дозованих форм, добре відомі фахівцям в даній галузі. Приклади включають, але не обмежуються ними: воду для ін'єкції USP; водні носії, такі як, але не обмежені ними, ін'єкційний хлорид натрію, ін'єкція Рінгера, декстозна ін'єкція, ін'єкція декстрази і хлориду натрію і секретована з молочних залоз ін'єкція Рінгера, змішувані з водою наповнювачі, такі як, але не обмежені ними, етиловий спирт, поліетиленгліколь і поліпропіленгліколь, і неводні носії, такі як, але не обмежені ними, кукурудзяна олія, бавовняна, арахісова, кунжутна олія, етилолеат, ізопропілміристат і бензилбензоат.

Сполуки, які збільшують розчинність одного або більше активних інгредієнтів, описуваних в заявці, також можуть включатися до складу парентеральних дозованих форм. Наприклад, циклодекстрин і його похідні можуть використовуватися для збільшення розчинності пропонованої в заявці сполуки. Дивися, наприклад, патент США № 5134127, зміст якого включений в опис шляхом посилання на нього.

4.5.4 МІСЦЕВІ І СЛИЗОВІ ДОЗОВАНІ ФОРМИ

Описувані в заявці місцеві і слизові дозовані форми включають, але не обмежуються ними, спреї, аерозолі, розчини, емульсії, суспензії, очні краплі або інші офтальмічні препарати, або інші форми, відомі фахівцям в даній галузі. Дивіться, наприклад, Remington's Pharmaceutical Sciences, 16th і 18th eds., Mack Publishing, Easton PA (1980 & 1990); і Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms, 4th ed., Lea & Febiger, Philadelphia (1985). Дозовані форми, придатні для лікування слизових тканин в ротовій порожнині, можуть формуватися у вигляді полоскань для рота або оральних гелів.

Придатні ексципієнти (наприклад, носії і розріджувачі) і інші матеріали, які можуть використовуватися для забезпечення місцевих і слизових дозованих форм, охоплюваних описом, добре відомі фахівцям у галузі фармацевтики і залежать від конкретної тканини, до якої буде застосовуватися дана фармацевтична композиція або дозована форма. Згідно з одним втіленням ексципієнти включають, але не обмежуються ними, воду, ацетон, етанол, етиленгліколь, пропіленгліколь, бутан-1,3-діол, ізопропілміристат, ізопропілпальмітат, мінеральне масло і їх суміші з утворенням розчинів, емульсій або гелів, які є нетоксичними і фармацевтично прийнятними. До фармацевтичних композицій і дозованих форм можуть також додаватися зволожувачі або вологоутримувальні речовини. Приклади додаткових інгредієнтів добре відомі в даній галузі. Дивіться, наприклад, Remington's Pharmaceutical Sciences, 16th and 18th eds., Mack Publishing, Easton PA (1980 & 1990).

Величину рН фармацевтичної композиції або дозованої форми також можна регулювати для поліпшення доставки одного або більше активних інгредієнтів. Для поліпшення доставки може також регулюватися полярність носія-розчинника, його іонна сила або тонічність. Для зміни гідрофільності або ліпофільності одного або більше активних інгредієнтів так, щоб поліпшити доставку, до фармацевтичних композицій і дозованих форм можуть також додаватися такі сполуки, як стеарати. Згідно з іншими втіленнями стеарати можуть служити як носій ліпиду для рецептурної форми, як емульгуючий агент або поверхнево-активна речовина або як підсилюючий доставку або проникнення агент. Згідно з іншими втіленнями для додаткового регулювання властивостей одержуваної в результаті композиції можуть використовуватися солі, сольвати, проліки, клатрати або стереоізомери активних інгредієнтів.

4.6 НАБОРИ

Згідно з одним втіленням описувані в заявці активні інгредієнти не вводяться пацієнту в один і той же час або одним і тим же способом введення. Згідно з ще одним втіленням описуються набори, які можуть спростувати введення відповідних кількостей активних інгредієнтів.

Згідно з одним втіленням набір включає дозовану форму пропонованої в заявці сполуки. Набір може додатково включати додаткові активні інгредієнти, такі як облімерсен (Генасенс®),

мелфалан, G-CSF, GM-CSF, EPO, топотекан, дакарбазин, іринотекан, таксотер, IFN, інгібітор COX-2, пентоксифілін, ципрофлоксацин, дексаметазон, IL2, IL8, IL18, Ага-С, вінорелбін, ізотретиноїн, 13 цис-ретиноеву кислоту, або фармакологічно активний мутант або його похідні, або їх поєднання. Приклади додаткових активних інгредієнтів включають, але не обмежуються ними, розкриті в описі (див. наприклад, розділ 4.3).

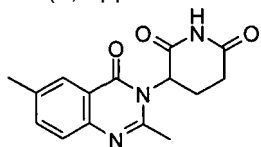
Згідно з іншими втіленнями набори можуть додатково включати пристрої, які використовуються для введення активних інгредієнтів. Приклади таких пристроїв включають, але не обмежуються ними, шприци, крапельниці, пластири і інгалятори.

Набори можуть додатково включати клітини або кров для трансплантації, а також фармацевтично прийнятні носії, які можуть використовуватися для введення одного або більше активних інгредієнтів. Наприклад, якщо активний інгредієнт надається в твердій формі, яка повинна відтворюватися для парентерального введення, набір може включати запечатаний контейнер з придатним носієм, в якому активний агент може розчинятися, утворюючи вільний від частинок стерильний розчин, який є придатним для парентерального введення. Приклади фармацевтично прийнятних носіїв включають, але не обмежуються ними, воду для ін'єкцій USP, водні наповнювачі, такі як, але не обмежені ними, ін'єкційний розчин (ін'єкцію) хлориду натрію, ін'єкційний розчин Рінгера, ін'єкцію декстрази, ін'єкцію декстрази і хлориду натрію і секретовану з молочних залоз ін'єкцію Рінгера, змішувані з водою наповнювачі, такі як, але не обмежені ними, етиловий спирт, поліетиленгліколь і поліпропіленгліколь, і неводні носії, такі як, але не обмежені ними, кукурудзяна олія, бавовняна олія, арахісова олія, кунжутна олія, етилолеат, ізопропілміристат і бензилбензоат.

5. ПРИКЛАДИ

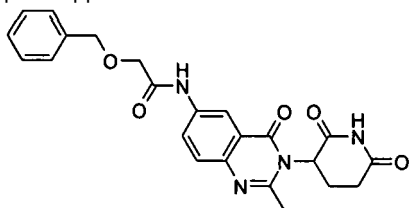
Деякі втілення винаходу ілюструються наступними необмежуваними прикладами.

5.1 3-(2,6-Диметил-4-оксо-4Н-хіназолін-3-іл)піперидин-2,6-діон



До перемішуваної суміші 2-аміно-5-метилбензойної кислоти (4,8 г, 32 ммоль) і імідазолу (2,6 г, 38 ммоль) в ацетонітрилі (100 мл) при кімнатній температурі додавали ацетилхлорид (2,7 мл, 38 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. До суміші додавали гідрохлорид 3-амінопіперидин-2,6-діону (5,2 г, 32 ммоль), імідазол (4,7 г, 70 ммоль) і трифенілфосфіт (9,9 мл, 38 ммоль) і її нагрівали до температури кипіння із зворотним холодильником протягом 22 годин. До суміші додавали воду (100 мл). Суспензію фільтрували і промивали водою (2×100 мл), етилацетатом (2×100 мл), бікарбонатом натрію (насиченим, 100 мл) і водою (100 мл), одержуючи білу тверду речовину, яку перемішували в DMF (40 мл) протягом ночі. Суспензію фільтрували і промивали DMF (5 мл), одержуючи білу тверду речовину. Тверду речовину перемішували у воді (100 мл) при 60°C протягом 2 годин, потім при кімнатній температурі протягом ночі. Суспензію фільтрували і промивали водою (2×50 мл), одержуючи 3-(2,6-диметил-4-оксо-4Н-хіназолін-3-іл)піперидин-2,6-діон у вигляді білої твердої речовини (3,4 г, 38 % вихід): HPLC: Waters Symmetry C₁₈, 5 мкм, 3,9×150 мм, 1 мл/хв., 240 нм, 20/80 CH₃CN/0,1 % H₃PO₄, 5,37 хв. (99,8 %); т. пл.: 270-272°C; ¹H ЯМР (DMCO-d₆) δ 2,10-2,22 (м, 1H, CHN), 2,43 (с, 3H, CH₃), 2,56-2,72 (м, 5H, CH₃, 2CHN), 2,76-2,92 (м, 1H, CHN), 5,24 (дд, J=6, 11 Гц, 1H, NCH), 7,52 (д, J=8 Гц, 1H, Ar), 7,64 (дд, J=2, 8 Гц, 1H, Ar), 7,82 (с, 1H, Ar), 11,02 (с, 1H, NH); ¹³C ЯМР (DMCO-d₆) δ 20,76, 20,95, 23,34, 30,60, 56,47, 120,05, 125,20, 126,39, 135,96, 136,19, 144,87, 153,99, 160,40, 169,53, 172,62; LCMS: MH=286; Аналіз: Обчислено для C₁₅H₁₅N₃O₃+2H₂O: C, 56,07; H, 5,96; N, 13,08. Знайдено: C, 55,73; H, 5,75; N, 13,01.

5.2 2-Бензилокси-N-[3-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-2-метил-4-оксо-3,4-дигідрохіназолін-6-іл]ацетамід

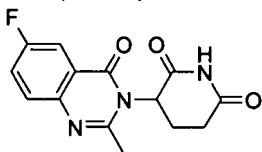


Стадія 1: До перемішуваної суміші 5-аміно-N-карбоксіантранілового ангідриду (1,0 г, 5,6 ммоль) і триетиламіну (0,8 мл, 9,0 ммоль) в ацетонітрилі (15 мл) при кімнатній температурі по краплях додавали бензилоксиацетилхлорид (0,87 мл, 5,6 ммоль). Суміш витримували при

кімнатній температурі протягом ночі. До суміші додавали триетиламін (3,1 мл, 22 ммоль), гідрохлорид 3-амінопіперидин-2,6-діону (0,92 г, 5,6 ммоль) і оцтову кислоту (3,2 мл, 56 ммоль). Суміш нагрівали при 80°C протягом 8 годин. До суміші додавали воду (75 мл). Суспензію фільтрували і промивали водою (75 мл) і етилацетатом (75 мл), одержуючи темну тверду речовину, яку очищали за допомогою колонкової хроматографії (силікагель, метанол/метиленхлорид 0 %-10 % протягом 15 хв.), одержуючи 2-аміно-5-(2-бензилоксіяцетиламіно)-N-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)бензамід у вигляді білої твердої речовини (0,28 г, 12 % вихід): ^1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ 1,92-2,18 (м, 2H, 2CHN), 2,50-2,55 (м, 1H, CHN), 2,72-2,84 (м, 1H, CHN), 4,03 (с, 2H, CH₂), 4,61 (с, 2H, CH₂), 4,68-4,77 (м, 1H, NCH), 6,19 (ушир., 2H, NH₂), 6,68 (д, J=9 Гц, 1H, Ar), 7,30-7,42 (м, 6H, Ar), 7,62 (д, J=2 Гц, 1H, Ar), 8,43 (д, J=8 Гц, 1H, NH), 9,44 (с, 1H, NH), 10,84 (с, 1H, NH); ^{13}C ЯМР (ДМСО- d_6) δ 24,09, 30,96, 49,12, 69,37, 72,35, 114,27, 116,23, 121,11, 125,99, 126,13, 127,64, 127,77, 128,27, 137,68, 146,19, 167,28, 168,36, 172,35, 173,01.

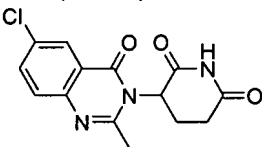
Стадія 2: Розчин 2-аміно-5-(2-бензилоксіяцетиламіно)-N-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)бензаміду (0,26 г, 0,6 ммоль), триметилортоформіату (2 мл) і п-толуолсульфонової кислоти (60 міліграмів) в ацетонітрилі (10 мл) нагрівали до температури кипіння із зворотним холодильником протягом 21 години. До суміші додавали воду (25 мл) і простий ефір (25 мл). Суспензію фільтрували і промивали водою (50 мл) і етилацетатом (50 мл), одержуючи 2-бензилокси-N-[3-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-2-метил-4-оксо-3,4-дигідрохіназолін-6-іл]ацетамід у вигляді білої твердої речовини (180 міліграмів, 72 % вихід): HPLC: Waters Symmetry C₁₈, 5 мкм, 3,9×150 мм, 1 мл/хв., 240 нм, 40/60 CH₃CN/0,1 % H₃PO₄, 2,87 хв. (99,3 %); т. пл.: 248-250°C; ^1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ 2,14-2,16 (м, 1H, CHN), 2,62-2,87 (м, 3H, CH₂, CHN), 4,15 (с, 2H, CH₂), 4,64 (с, 2H, CH₂), 5,49-5,50 (м, 1H, NCH), 7,31-7,41 (м, 5H, Ar), 7,68 (д, J=9 Гц, 1H, Ar), 8,06-8,10 (м, 1H, NH), 8,28 (с, 1H, CH), 8,55 (ушир., 1H, Ar), 10,24 (с, 1H, NH), 11,16 (с, 1H, NH); ^{13}C ЯМР (ДМСО- d_6) δ 23,05, 31,48, 58 (ушир.), 69,87, 72,92, 115,69, 122,15, 127,30, 128,16, 128,28, 128,34, 128,77, 137,98, 138,14, 144,06, 146,48, 160,10, 168,93, 170,43, 172,90; LCMS: MH=421; Аналіз: Обчислено для C₂₂H₂₀N₄O₅: C, 62,85; H, 4,79; N, 13,33. Знайдено: C, 60,60; H, 4,29; N, 12,54.

5.3 3-(6-Фтор-2-метил-4-оксо-4H-хіназолін-3-іл)піперидин-2,6-діон



До перемішуваної суміші 2-аміно-5-фторбензойної кислоти (1,2 г, 7,8 ммоль) і імідазолу (0,63 г, 9,3 ммоль) в ацетонітрилі (15 мл) при кімнатній температурі додавали ацетилхлорид (0,66 мл, 9,3 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. До суміші додавали гідрохлорид 3-амінопіперидин-2,6-діону (1,3 г, 7,7 ммоль), імідазол (1,2 г, 17 ммоль) і трифенілфосфіт (2,2 мл, 8,5 ммоль) і її нагрівали до температури кипіння із зворотним холодильником протягом 22 годин. Суспензію фільтрували і промивали водою (2×50 мл), етилацетатом (2×50 мл) і водою (50 мл), одержуючи 3-(6-фтор-2-метил-4-оксо-4H-хіназолін-3-іл)піперидин-2,6-діон у вигляді білої твердої речовини (1,2 г, 53 % вихід): HPLC: Waters Symmetry C₁₈, 5 мкм, 3,9×150 мм, 1 мл/хв., 240 нм, 20/80 CH₃CN/0,1 % H₃PO₄, 5,99 хв. (99,3 %); т. пл.: 273-275°C; ^1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ 2,13-2,23 (м, 1H, CHN), 2,57-2,71 (м, 5H, CH₃, 2CHN), 2,75-2,95 (м, 1H, CHN), 5,30 (дд, J=6, 11 Гц, 1H, NCH), 7,70-7,73 (м, 3H, Ar), 11,06 (с, 1H, NH); ^{13}C ЯМР (ДМСО- d_6) δ 20,82, 23,31, 30,58, 56,63, 110,54 (д, J_{C-F}=23 Гц), 121,40 (д, J_{C-F}=8 Гц), 123,24 (д, J_{C-F}=24 Гц), 129,47 (д, J_{C-F}=8 Гц), 143,75, 154,45, 159,83 (д, J_{C-F}=245 Гц), 159,86 (д, J_{C-F}=3 Гц), 169,37, 172,58; LCMS: MH=290; Аналіз: Обчислено для C₁₄H₁₂N₃O₃F+1,3H₂O: C, 53,78; H, 4,71; N, 13,44. Знайдено: C, 53,75; H, 4,61; N, 13,50.

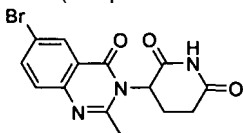
5.4 3-(6-Хлор-2-метил-4-оксо-4H-хіназолін-3-іл)піперидин-2,6-діон



До перемішуваної суміші 2-аміно-5-хлорбензойної кислоти (2,0 г, 12 ммоль) і імідазолу (1,0 г, 14 ммоль) в ацетонітрилі (30 мл) при кімнатній температурі додавали ацетилхлорид (1,0 мл, 14 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. До суміші додавали гідрохлорид 3-амінопіперидин-2,6-діону (1,9 г, 12 ммоль), імідазол (1,8 г, 26 ммоль) і трифенілфосфіт (3,7 мл, 26 ммоль) і її нагрівали до температури кипіння із зворотним

холодильником протягом 22 годин. До суміші додавали воду (60 мл). Суспензію фільтрували і промивали водою (2×50 мл), етилацетатом (2×50 мл) і водою (50 мл), одержуючи 3-(6-хлор-2-метил-4-оксо-4Н-хіназолін-3-іл)піперидин-2,6-діон у вигляді білої твердої речовини (2,9 г, 80 % вихід): HPLC: Waters Symmetry C₁₈, 5 мкм, 3,9×150 мм, 1 мл/хв., 240 нм, 25/75 CH₃CN/0,1 % H₃PO₄, 6,65 хв. (98,5 %); т. пл.: 276-278°C; ¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ 2,15-2,24 (м, 1H, CHN), 2,58-2,71 (м, 5H, CH₃, 2CHN), 2,78-2,92 (м, 1H, CHN), 5,30 (дд, J=6, 11 Гц, 1H, NCH), 7,66 (д, J=9 Гц, 2H, Ar), 7,85 (дд, J=3, 9 Гц, 1H, Ar), 7,98 (д, J=2 Гц, 1H, Ar), 11,06 (с, 1H, NH); ¹³C ЯМР (ДМСО-d₆) δ 20,79, 23,45, 30,57, 56,71, 121,47, 124,89, 128,89, 130,77, 134,87, 145,57, 155,67, 159,53, 169,31, 172,56; LCMS: MH=306, 308; Аналіз: Обчислено для C₁₄H₁₂N₃O₃Cl+2H₂O: C, 49,20; H, 4,72; N, 12,30; Cl, 10,37. Знайдено: C, 49,34; H, 4,57; N, 12,20; Cl, 10,39.

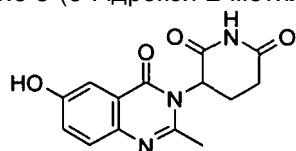
5.5 3-(6-Бром-2-метил-4-оксо-4Н-хіназолін-3-іл)піперидин-2,6-діон



Стадія 1: Перемішувану суміш 5-бром-N-карбоксіантранілового ангідриду (6,0 г, 25 ммоль), гідрохлориду 3-амінопіперидин-2,6-діону (4,1 г, 25 ммоль), триетиламіну (18 мл, 129 ммоль) і оцтової кислоти (15 мл, 262 ммоль) в ацетонітрилі (60 мл) нагрівали при 90°C протягом 18 годин. Суспензію фільтрували і промивали ацетонітрилом (2×80 мл), водою (2×80 мл) і етилацетатом (2×80 мл), одержуючи 2-аміно-N-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-5-бромбензамід у вигляді білої твердої речовини (5,8 г, 72 % вихід): LCMS: MH=326,328. Зразок використовували на наступній стадії без подальшого очищення.

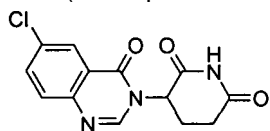
Стадія 2: Розчин 2-аміно-N-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-5-бромбензаміду (1,0 г, 3 ммоль), триметилортоацетату (1,6 мл) і п-толуолсульфонової кислоти (250 міліграмів) в ацетонітрилі (10 мл) нагрівали до температури кипіння із зворотним холодильником протягом 7 днів. Суспензію фільтрували і промивали етилацетатом (10 мл), метанолом (5 мл) і етилацетатом (10 мл), одержуючи 3-(6-бром-2-метил-4-оксо-4Н-хіназолін-3-іл)піперидин-2,6-діон у вигляді не зовсім білої твердої речовини (108 міліграмів, 10 % вихід): HPLC: Waters Symmetry C₁₈, 5 мкм, 3,9×150 мм, 1 мл/хв., 240 нм, 30/70 CH₃CN/0,1 % H₃PO₄, 5,17 хв. (98,7 %); т. пл.: 273-275°C; ¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ 2,14-2,27 (м, 1H, CHN), 2,56-2,69 (м, 2H, 2CHN), 2,64 (с, 3H, CH₃), 2,72-2,90 (м, 1H, CHN), 5,29 (дд, J=6, 11 Гц, 1H, NCH), 7,58 (д, J=9 Гц, 1H, Ar), 7,98 (дд, J=2, 9 Гц, 1H, Ar), 8,12 (д, J=2 Гц, 1H, Ar), 11,06 (с, 1H, NH); ¹³C ЯМР (ДМСО-d₆) δ 20,72, 23,42, 30,50, 56,64, 118,80, 121,77, 127,94, 128,95, 137,51, 145,76, 155,74, 159,32, 167,24, 172,49; LCMS: MH=350, 352; Аналіз: Обчислено для C₁₄H₁₂N₃O₃Br: C, 48,02; H, 3,45; N, 12,00. Знайдено: C, 48,02; H, 3,18; N, 11,76.

5.6 3-(6-Гідрокси-2-метил-4-оксо-4Н-хіназолін-3-іл)піперидин-2,6-діон



До перемішуваної суміші 2-аміно-5-гідроксибензойної кислоти (5,1 г, 33 ммоль) і імідазолу (5,0 г, 73 ммоль) в ацетонітрилі (60 мл) при кімнатній температурі додавали ацетилхлорид (5,2 мл, 73 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. До суміші додавали гідрохлорид 3-амінопіперидин-2,6-діону (6,0 г, 37 ммоль), імідазол (5,0 г, 73 ммоль) і трифенілфосфіт (10,5 мл, 40 ммоль) і її нагрівали до температури кипіння із зворотним холодильником протягом 22 годин. До суміші додавали воду (100 мл) і конц. HCl до значення pH~1. Розчинник видаляли у вакуумі. До залишку додавали воду (50 мл). Водний шар екстрагували етилацетатом (50 мл). До водного шару додавали етилацетат (50 мл) і суміш перемішували при кімнатній температурі, одержуючи суспензію. Суспензію фільтрували, одержуючи тверду речовину, яку перемішували в метанолі (50 мл) протягом ночі. Суспензію фільтрували і промивали метанолом (2×30 мл) і водою, одержуючи 3-(6-гідрокси-2-метил-4-оксо-4Н-хіназолін-3-іл)піперидин-2,6-діон у вигляді не зовсім білої твердої речовини (2,97 г, 31 % вихід): HPLC: Waters Symmetry C₁₈, 5 мкм, 3,9×150 мм, 1 мл/хв., 240 нм, 5/95 град. 95/5 в 5 хв. CH₃CN/0,1 % H₃PO₄, 4,50 хв. (96,8 %); т. пл.: 315-317°C; ¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ 2,13-2,18 (м, 1H, CHN), 2,58 (с, 3H, CH₃), 2,62-2,71 (м, 2H, 2CHN), 2,78-2,91 (м, 1H, CHN), 5,22 (дд, J=6, 11 Гц, 1H, NCH), 7,24-7,32 (м, 2H, Ar), 7,49 (д, J=9 Гц, 1H, Ar), 10,07 (с, 1H, OH), 11,00 (с, 1H, NH); ¹³C ЯМР (ДМСО-d₆) δ 20,97, 23,10, 30,59, 56,36, 108,59, 121,24, 124,13, 128,19, 140,14, 151,39, 155,89, 160,24, 169,58, 172,63; LCMS: MH=288; Аналіз: Обчислено для C₁₄H₁₃N₃O₄+1H₂O: C, 55,08; H, 4,95; N, 13,76. Знайдено: C, 54,82; H, 4,74; N, 13,54.

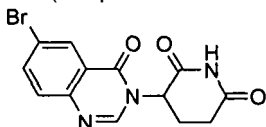
5.7 3-(6-Хлор-4-оксо-4Н-хіназолін-3-іл)піперидин-2,6-діон



Стадія 1: Перемішувану суміш 5-хлор-N-карбоксіантранілового ангідриду (0,51 г, 2,5 ммоль), гідрохлориду 3-амінопіперидин-2,6-діону (0,42 г, 2,5 ммоль), триетиламіну (1,8 мл, 12,7 ммоль) і оцтової кислоти (1,5 мл, 25,3 ммоль) в ацетонітрилі (5 мл) нагрівали при 150°C в мікрохвильовій печі протягом 5 хвилин. Суспензію фільтрували і промивали водою (50 мл) і етилацетатом (20 мл), одержуючи 2-аміно-N-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-5-хлорбензамід у вигляді білої твердої речовини (0,31 г, 42 % вихід): ^1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ 1,91-2,12 (м, 2H, 2CHN), 2,50-2,56 (м, 1H, CHN), 2,72-2,80 (м, 1H, CHN), 4,71-4,76 (м, 1H, NCH), 6,58 (ушир.с, 2H, NH₂), 6,74 (д, J=8 Гц, 1H, Ar), 7,19 (дд, J=2, 9 Гц, 1H, Ar), 7,58 (т, J=2 Гц, 1H, Ar), 8,62 (д, J=8 Гц, 1H, NH), 10,86 (с, 1H, NH); ^{13}C ЯМР (ДМСО- d_6) δ 23,99, 30,89, 49,00, 114,62, 117,60, 118,04, 127,25, 131,63, 148,61, 167,37, 172,20, 172,93; LCMS: MH=282, 284.

Стадія 2: Розчин 2-аміно-N-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-5-хлорбензаміду (0,31 г, 1,1 ммоль), триметилортоформіату (4 мл) і п-толуолсульфонової кислоти (50 міліграмів) нагрівали до 150°C в мікрохвильовій печі протягом 10 хвилин. Суспензію фільтрували і промивали етилацетатом (10 мл), метанолом (5 мл) і етилацетатом (10 мл), одержуючи 3-(6-хлор-4-оксо-4Н-хіназолін-3-іл)піперидин-2,6-діон у вигляді не зовсім білої твердої речовини (230 міліграмів, 74 % вихід): HPLC: Waters Symmetry C₁₈, 5 мкм, 3,9×150 мм, 1 мл/хв., 240 нм, 30/70 CH₃CN/0,1 % H₃PO₄, 4,01 хв. (100 %); т. пл.: 302-305°C; ^1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ 2,13-2,20 (м, 1H, CHN), 2,62-2,93 (м, 3H, CH₂, CHN), 5,52 (ушир., 1H, NCH), 7,76 (д, J=9 Гц, 1H, Ar), 7,91 (дд, J=2, 9 Гц, 1H, Ar), 8,10 (д, J=2 Гц, 1H, Ar), 8,41 (с, 1H, CH), 11,19 (с, 1H, NH); ^{13}C ЯМР (ДМСО- d_6) δ 22,39, 30,87, 56,29 (ушир.), 122,56, 125,05, 129,47, 131,59, 134,82, 146,19, 147,75, 158,73, 169,68, 172,39; LCMS: MH=292, 294; Аналіз: Обчислено для C₁₃H₁₀N₃O₃Cl: C, 53,53; H, 3,46; N, 14,41. Знайдено: C, 53,43; H, 3,21; N, 14,27.

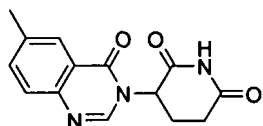
5.8 3-(6-Бром-4-оксо-4Н-хіназолін-3-іл)піперидин-2,6-діон



Стадія 1: Перемішувану суміш 5-бром-N-карбоксіантранілового ангідриду (6,0 г, 25 ммоль), гідрохлориду 3-амінопіперидин-2,6-діону (4,1 г, 25 ммоль), триетиламіну (18 мл, 129 ммоль) і оцтової кислоти (15 мл, 262 ммоль) в ацетонітрилі (60 мл) нагрівали при 90°C протягом 18 годин. Суспензію фільтрували і промивали ацетонітрилом (2×80 мл), водою (2×80 мл) і етилацетатом (2×80 мл), одержуючи 2-аміно-N-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-5-бромбензамід у вигляді білої твердої речовини (5,8 г, 72 % вихід): LCMS: MH=326,328. Зразок використовували на наступній стадії без подальшого очищення.

Стадія 2: Розчин 2-аміно-N-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-5-бромбензаміду (0,51 г, 1,5 ммоль), триметилортоформіату (2 мл) і п-толуолсульфонової кислоти (150 міліграмів) в ацетонітрилі (10 мл) нагрівали до температури кипіння із зворотним холодильником протягом 12 годин. До суміші додавали воду (70 мл) і перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Суспензію фільтрували і промивали етилацетатом (10 мл). Тверду речовину в NMP (3 мл) нагрівали при 80°C. До розчину додавали воду (1,5 мл) і суміші давали охолотитися до кімнатної температури. Суспензію фільтрували і промивали NMP (1 мл) і етилацетатом (10 мл), одержуючи 3-(6-бром-4-оксо-4Н-хіназолін-3-іл)піперидин-2,6-діон у вигляді білої твердої речовини (350 міліграмів, 68 % вихід): HPLC: Waters Symmetry C₁₈, 5 мкм, 3,9×150 мм, 1 мл/хв., 240 нм, 30/70 CH₃CN/0,1 % H₃PO₄, 4,18 хв. (99,9 %); т. пл.: 312-314°C; ^1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ 2,14-2,21 (м, 1H, CHN), 2,60-2,74 (м, 2H, 2CHN), 2,83-2,93 (м, 1H, CHN), 5,51 (ушир.с, 1H, NCH), 7,68 (д, J=9 Гц, 1H, Ar), 8,03 (дд, J=2, 9 Гц, 1H, Ar), 8,24 (д, J=2 Гц, 1H, Ar), 8,42 (с, 1H, CH), 11,19 (с, 1H, NH); ^{13}C ЯМР (ДМСО- d_6) δ 22,45, 30,93, 55,49, 119,83, 122,96, 128,23, 129,65, 137,61, 146,52, 147,94, 158,66, 169,75, 172,46; LCMS: MH=336, 338; Аналіз: Обчислено для C₁₃H₁₀N₃O₃Br+0,3H₂O: C, 45,72; H, 3,13; N, 12,30; Br, 23,39. Знайдено: C, 45,46; H, 2,75; N, 12,15; Br, 22,81.

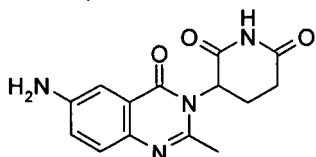
5.9 3-(6-Метил-4-оксо-4Н-хіназолін-3-іл)піперидин-2,6-діон



Стадія 1: Суміш 2-аміно-5-метилбензойної кислоти (1,0 г, 6,6 ммоль) і CDI (1,0 г, 6,1 ммоль) в ацетонітрилі (15 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 1,5 години. До суспензії додавали гідрохлорид 3-амінопіперидин-2,6-діону (1,0 г, 6,1 ммоль) і бікарбонат натрію (0,45 мл, 3,6 ммоль) і суміш нагрівали при 50°C протягом 21 години. Суспензію охолоджувалася до кімнатної температури протягом 1 години. Суспензію фільтрували і промивали ацетонітрилом (20 мл), водою (2×20 мл) і етилацетатом (20 мл), одержуючи 2-аміно-N-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-5-метилбензамід у вигляді блакитної твердої речовини (1,1 г, 63 % вихід): ¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ 1,91-1,98 (м, 1H, CHN), 2,05-2,14 (м, 1H, CHN), 2,17 (с, 3H, CH₃), 2,50-2,56 (м, 1H, CHN), 2,73-2,85 (м, 1H, CHN), 4,69-4,77 (м, 1H, NCH), 6,20 (ушир., 2H, NH₂), 6,63 (д, J=9 Гц, 1H, Ar), 7,00 (дд, J=2, 8 Гц, 1H, Ar), 7,34 (д, J=2 Гц, 1H, Ar), 8,43 (д, J=8 Гц, 1H, NH); 10,84 (с, 1H, NH); ¹³C ЯМР (ДМСО-d₆) δ 19,89, 24,13, 30,92, 48,93, 113,87, 116,48, 122,81, 127,87, 132,72, 147,40, 168,55, 172,40, 172,97.

Стадія 2: Розчин 2-аміно-N-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-5-метилбензаміду (0,45 г, 1,7 ммоль), триметилортоформіату (4 мл) і п-толуолсульфонової кислоти (80 міліграмів) нагрівали до 160°C в мікрохвильовій печі протягом 8 хвилин. До суспензії додавали метанол (20 мл), метиленхлорид (20 мл) і Целіт (5 мл). Розчинник видаляли у вакуумі. Залишок поміщали в SIM і очищали за допомогою колонкової хроматографії (силікагель, метанол/метиленхлорид 0 % градієнт 10 % протягом 15 хв.), одержуючи 3-(6-метил-4-оксо-4H-хіназолін-3-іл)піперидин-2,6-діон у вигляді блакитної твердої речовини (50 міліграмів, 9 % вихід): HPLC: Waters Symmetry C₁₈, 5 мкм, 3,9×150 мм, 1 мл/хв., 240 нм, 30/70 CH₃CN/0,1 % H₃PO₄, 2,78 хв. (96,1 %); т. пл.: 285-287°C; ¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ 2,11-2,18 (м, 1H, CHN), 2,46 (с, 3H, CH₃), 2,56-2,74 (м, 2H, 2CHN), 2,82-2,93 (м, 1H, CHN), 5,48 (ушир., 1H, NCH), 7,61 (д, J=8 Гц, 1H, Ar), 7,70 (дд, J=2, 8 Гц, 1H, Ar), 7,94 (ушир., 1H, Ar), 8,33 (с, 1H, CH), 11,15 (с, 1H, NH); ¹³C ЯМР (ДМСО-d₆) δ 20,72, 22,51, 30,91, 57,00 (ушир.), 121,09, 125,38, 127,00, 135,89, 137,07, 145,46, 146,45, 159,60, 169,88, 172,44; LCMS: MH=272; Аналіз: Обчислено для C₁₄H₁₃N₃O₃: C, 61,99; H, 4,83; N, 15,49. Знайдено: C, 61,78; H, 4,57; N, 15,34.

5.10 3-(6-Аміно-2-метил-4-оксо-4H-хіназолін-3-іл)піперидин-2,6-діон

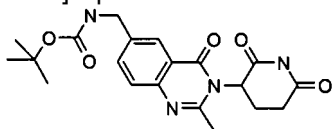


Стадія 1: До перемішуваної суміші 2-аміно-5-нітробензойної кислоти (5,0 г, 28 ммоль) і імідазолу (2,2 г, 33 ммоль) в ацетонітрилі (50 мл) при кімнатній температурі додавали ацетилхлорид (2,3 мл, 33 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. До суміші додавали гідрохлорид 3-амінопіперидин-2,6-діону (4,5 г, 28 ммоль), імідазол (4,1 г, 60 ммоль) і трифенілфосфіт (8,7 мл, 33 ммоль), і суміш нагрівали до температури кипіння із зворотним холодильником протягом 22 годин. До суміші додавали воду (60 мл). Суспензію фільтрували і промивали водою (2×50 мл), етилацетатом (2×50 мл) і водою (50 мл), одержуючи 3-(2-метил-6-нітро-4-оксо-4H-хіназолін-3-іл)піперидин-2,6-діон у вигляді не зовсім білої твердої речовини (5,3 г, 61 % вихід): ¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ 2,19-2,26 (м, 1H, CHN), 2,60-2,69 (м, 2H, 2CHN), 2,72 (с, 3H, CH₃), 2,79-2,87 (м, 1H, CHN), 5,37 (дд, J=5, 11 Гц, 1H, NCH), 7,83 (д, J=9 Гц, 1H, Ar), 8,56 (дд, J=3, 9 Гц, 1H, Ar), 8,74 (дт, J=3 Гц, 1H, Ar), 11,12 (с, 1H, NH); ¹³C ЯМР (ДМСО-d₆) δ 20,69, 23,82, 30,57, 56,98, 119,46, 120,20, 122,21, 128,45, 128,74, 144,90, 150,85, 159,13, 159,78, 169,12, 172,53.

Стадія 2: Суспензію 3-(2-метил-6-нітро-4-оксо-4H-хіназолін-3-іл)піперидин-2,6-діону (4,1 г, 13 ммоль) і 20 % Pd(OH)₂/C (0,9 г) в циклогексені (20 мл) і DMF (60 мл) нагрівали в 125°C масляній бані протягом ночі. Суспензію фільтрували через Целітну подушку і промивали DMF (30 мл). Розчин DMF і Charcoal (4 г) перемішували при кімнатній температурі протягом 5 годин. Суспензію фільтрували через Целітну подушку. Розчинник видаляли у вакуумі. До залишку додавали DMF (20 мл), а потім воду (80 мл), одержуючи суспензію. Суспензію фільтрували і промивали водою (50 мл), етилацетатом (50 мл) і водою (50 мл), одержуючи коричневу тверду речовину, яку очищали за допомогою препаративної HPLC (C₁₈ 5/95 протягом 2 хвилин, потім градієнтом 50/50 протягом 18 хвилин CH₃CN/H₂O), одержуючи 3-(6-аміно-2-метил-4-оксо-4H-хіназолін-3-іл)піперидин-2,6-діон у вигляді білої твердої речовини (1,15 г, 31 % вихід): HPLC:

Waters Xterra C₁₈, 5 мкм, 3,9×150 мм, 1 мл/хв., 240 нм, 10/90 CH₃CN/0,1 % NH₄HCO₂, 5,31 хв. (99,8 %); т. пл.: 314-316°C; ¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ 2,08-2,14 (м, 1H, CHN), 2,54 (с, 3H, CH₃), 2,55-2,67 (м, 2H, 2CHN), 2,75-2,90 (м, 1H, CHN), 5,16 (дд, J=5, 11 Гц, 1H, NCH), 5,59 (ушир.с, 2H, NH₂), 7,04-7,08 (м, 2H, Ar), 7,31-7,34 (м, 1H, Ar), 10,97 (с, 1H, NH); ¹³C ЯМР (ДМСО-d₆) δ 21,06, 22,96, 30,62, 56,22, 105,89, 121,34, 122,61, 127,35, 137,89, 147,63, 149,24, 160,39, 169,68, 172,66; LCMS: MH=287; Аналіз: Обчислено для C₁₄H₁₄N₄O₃+1H₂O: C, 55,26; H, 5,30; N, 18,41. Знайдено: C, 54,99; H, 5,22; N, 18,35.

5.11 Трет-бутиловий ефір [3-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-2-метил-4-оксо-3,4-дигідрохіназолін-6-ілметил]карбамінової кислоти



Стадія 1: Суміш метилового ефіру 5-метил-2-нітробензойної кислоти (93,95 г, 481,35 ммоль), 1,3-дибром-5,5-диметилгідантіону (75,70 г, 264,74 ммоль) в метилацетаті (550 мл) нагрівали при 78°C протягом 40 хвилин при перемішуванні механічною мішалкою. Потім додавали розчин 2,2'-азобісізобутиронітрилу (3,95 г, 24,07 ммоль) в метилацетаті (80 мл) і суміш нагрівали приблизно до 75°C протягом 13 годин. Суміші давали охолотитися до 15°C і перемішували протягом 2 годин, одержуючи осад. Суспензію фільтрували, промивали 10°C метилацетатом (2×50 мл), одержуючи коричневий фільтрат. До фільтрату додавали гептан (500 мл). Органічний шар промивали 2 % сольовим розчином (2×500 мл) і водою (2×500 мл), і концентрували приблизно до 2 об'ємів. До суміші додавали трет-бутилметиловий ефір (або MTBE, 300 мл). Суміш нагрівали приблизно при 70°C протягом 15 хвилин, охолоджували до приблизно 53°C впродовж однієї години, затравлювали продуктом (приблизно 250 міліграмів або просто перекристалізовували) при 45°C, потім при 20~25°C, при продуванні азотом через скляну піпетку протягом ночі. Одержану тверду речовину фільтрували через лійку з середнім розміром пор, промивали попередньо охолодженим 10°C змішаним розчином гептану/MTBE (1/2 об'єм/об'єм) і сушили з відсмоктуванням у витяжному ковпаку протягом ночі, одержуючи метиловий ефір 5-бромметил-2-нітробензойної кислоти у вигляді не зовсім білої твердої речовини (58,3 г, 44 % вихід). Тверду речовину використовували на наступній стадії без подальшого очищення.

Стадія 2: Перемішували суміш метилового ефіру 5-бромметил-2-нітробензойної кислоти (50,5 г, 184 ммоль), ди-трет-бутилімінодикарбоксилату (40,15 г, 185 ммоль), карбонату цезію (123,1 г, 377,7 ммоль) і йодиду літію (1,23 г, 9,21 ммоль) в 2-бутаноні (556 мл) нагрівали до температури кипіння із зворотним холодильником в 100°C масляній бані протягом 12 годин при перемішуванні механічною мішалкою. Суміші давали охолотитися до кімнатної температури. До суміші додавали сольовий розчин (300 мл), воду (300 мл) і етилацетат (750 мл), і суміш перемішували протягом 10 хвилин. Суспензію фільтрували через Целітну подушку. Два шари розділяли і органічний шар випарювали до меншого об'єму. Водний шар екстрагували етилацетатом (2×150 мл). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином (500 мл), сушили над сульфатом магнію, в той же час знебарвлювали активованим вугіллям при кімнатній температурі при перемішуванні протягом 30 хвилин. Чорну суміш фільтрували через Целітну подушку. Фільтрат випарювали, одержуючи метиловий ефір 5-(ди-трет-бутоксикарбоніламінометил)-2-нітробензойної кислоти у вигляді коричневого масла (74,18 г, 98 % вихід). Продукт використовували на наступній стадії без подальшого очищення.

Стадія 3: До перемішаного коричневого розчину метилового ефіру 5-(ди-трет-бутоксикарбоніламінометил)-2-нітробензойної кислоти (74,18 г, 180,7 ммоль) в метиленхлориді (700 мл) додавали трифтороцтову кислоту (26,2 мл, 352,4 ммоль) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. До розчину додавали насичений розчин бікарбонату натрію (400 мл) і суміш перемішували протягом 10 хвилин. Органічний шар відділяли, сушили над сульфатом магнію і випарювали, одержуючи метиловий ефір 5-(трет-бутоксикарбоніламінометил)-2-нітробензойної кислоти у вигляді коричневого масла (52,5 г, 94 % сирий вихід). Продукт використовували на наступній стадії без подальшого очищення.

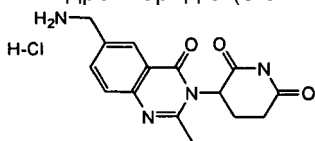
Стадія 4: Суміш метилового ефіру 5-(трет-бутоксикарбоніламінометил)-2-нітробензойної кислоти (52,5 г, 169,3 ммоль), гідроксиду літію (4,86 г, 203,1 ммоль) в метанолі (546 мл) і воді (273 мл) перемішували механічною мішалкою при кімнатній температурі протягом ночі. Метанол випарювали і до водного розчину додавали 1н. HCl (270 мл) з утворенням осаду. Додавали простий ефір (350 мл) і суміш перемішували при 0°C протягом 2 годин. Суміш випарювали. До залишку додавали воду (500 мл). Водний шар екстрагували метиленхлоридом (3×100 мл).

Об'єднані органічні шари розділяли, сушили над сульфатом магнію і концентрували, одержуючи 5-(трет-бутоксикарбоніламінометил)-2-нітробензойну кислоту у вигляді коричневого масла (21,0 г, 41 % вихід). Продукт використовували на наступній стадії без подальшого очищення.

Стадія 5: Суміш 5-(трет-бутоксикарбоніламінометил)-2-нітробензойної кислоти (21,0 г, 70,9 ммоль) в метанолі (210 мл) і паладію на вугіллі (2 г) гідрували за допомогою Рагг-шейкера протягом ночі при 51 псі (3,47 атм.). Чорну суміш фільтрували через Целітну подушку і фільтрат випарювали, одержуючи коричневе масло, яке перемішували в простому ефірі (300 мл) протягом ночі. Ефірну суспензію фільтрували, одержуючи 2-аміно-5-(трет-бутоксикарбоніламінометил)-2-нітробензойну кислоту у вигляді коричневої твердої речовини (9,3 г, 49 % вихід). Продукт використовували на наступній стадії без подальшого очищення.

Стадія 6: До перемішаного розчину 2-аміно-5-(трет-бутоксикарбоніламінометил)-2-нітробензойної кислоти (9,3 г, 34,9 ммоль), імідазолу (2,85 г, 41,9 ммоль) в ацетонітрилі (120 мл) додавали ацетилхлорид (3,0 мл, 41,9 ммоль) і перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Потім до суміші додавали гідрохлорид 3-амінопіперидин-2,6-діону (5,74 г, 34,9 ммоль), імідазол (4,76 г, 69,8 ммоль) і трифенілфосфіт (11,0 мл, 41,9 ммоль) і суміш нагрівали до кипіння із зворотним холодильником протягом 6 годин. Суміші давали охолотитися до кімнатної температури і додавали воду (приблизно 400 мл). Суспензію фільтрували і промивали водою (50 мл), етилацетатом (20 мл), простим ефіром (50 мл) і сушили відсмоктуванням, одержуючи трет-бутиловий ефір [3-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-2-метил-4-оксо-3,4-дигідрохіназолін-6-ілметил]карбаїнової кислоти у вигляді не зовсім білої твердої речовини (9,7 г, 70 % вихід): HPLC: Waters Symmetry C₁₈, 5 мкм, 3,9×150 мм, 1 мл/хв., 240 нм, 10/90 CH₃CN/0,1 % H₃PO₄, з градієнтом до 95/5 протягом 5 хв., витрим. 5 хв., 5,95 хв. (96,7 %); т. пл.: 212,5-214,5°C; ¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ 1,40 (с, 9H, CMe₃), 2,15-2,18 (м, 1H, CHN), 2,57-2,86 (м, 6H, CHCH₂, CH₃), 4,23 (д, J=6 Гц, 2H, CH₂NH), 5,26 (дд, J=6, 11 Гц, 1H, CH), 7,52 (т, J=6 Гц, 1H, CH₂NH), 7,56-7,88 (м, 3H, Ar), 11,03 (с, 1H, NH); ¹³C ЯМР (ДМСО-d₆) δ 20,92, 23,40, 28,20, 30,62, 42,97, 56,52, 77,94, 119,98, 123,50, 126,51, 133,74, 138,76, 145,75, 154,52, 155,79, 160,44, 169,47, 172,61. LCMS MH=401; Аналіз: Обчислено для C₂₀H₂₄N₄O₅: C, 59,99; H, 6,04; N, 13,99. Знайдено: C, 59,83; H, 5,98; N, 13,85.

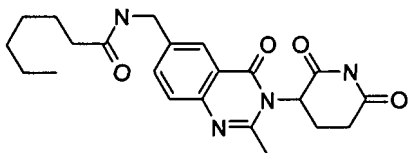
5.12 Гідрохлорид 3-(6-амінометил-2-метил-4-оксо-4H-хіназолін-3-іл)піперидин-2,6-діону



Стадія 1: До перемішаного коричневого розчину трет-бутилового ефіру [3-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-2-метил-4-оксо-3,4-дигідрохіназолін-6-ілметил]карбаїнової кислоти (3,5 г, 8,7 ммоль) в метанолі (36 мл) і метиленхлориді (36 мл) додавали 2М HCl в простому ефірі (102 мл) і суміш перемішували протягом ночі. Розчинник випарювали і залишок перемішували в простому ефірі (100 мл) протягом 2 годин. Суспензію фільтрували, одержуючи гідрохлорид 3-(6-амінометил-2-метил-4-оксо-4H-хіназолін-3-іл)піперидин-2,6-діону у вигляді жовтої твердої речовини (3,2 г, 109 % грубий вихід). Продукт використовували на наступній стадії без подальшого очищення.

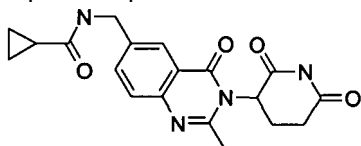
Стадія 2: Гідрохлорид 3-(6-амінометил-2-метил-4-оксо-4H-хіназолін-3-іл)піперидин-2,6-діону (0,95 г) розчиняли у воді (100 мл). Розчин промивали етилацетатом (2×100 мл). Водний шар випарювали, одержуючи гідрохлорид 3-(6-амінометил-2-метил-4-оксо-4H-хіназолін-3-іл)піперидин-2,6-діону у вигляді не зовсім білої твердої речовини (0,79 г, 84 % вихід); HPLC: Waters Xterra RP 18, 5 мкм, 3,9×150 мм, 1 мл/хв., 240 нм, Waters LC Module 1, 05/95 CH₃CN/0,1 % (HCO₂)NH₄ представляє коефіцієнт °C, 4,67 хв. (98,5 %); т. пл.: 299-301°C; ¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ 2,18-2,24 (м, 1H, CHN), 2,59-2,89 (м, 6H, CHCH₂, CH₃), 4,14-4,19 (м, 2H, ArCH₂), 5,34 (дд, J=5, 11 Гц, 1H, CH), 7,71-8,20 (м, 3H, Ar), 8,54 (ушир.с, 3H, ClNH₃), 11,08 (с, 1H, NH); ¹³C ЯМР (ДМСО-d₆) δ 20,86, 22,97, 30,60, 41,61, 56,75, 119,85, 125,75, 126,83, 132,81, 135,80, 145,35, 156,51, 159,96, 169,23, 172,59. LCMS MH=301; Аналіз: Обчислено для C₁₅H₁₇N₄O₃Cl+1,0H₂O і + 0,8HCl: C, 46,92; H, 5,20; N, 14,59; Cl, 16,62. Знайдено: C, 46,72; H, 5,15; N, 14,29; Cl, 16,59.

5.13 [3-(2,6-Діоксопіперидин-3-іл)-2-метил-4-оксо-3,4-дигідрохіназолін-6-ілметил]амід гептанової кислоти



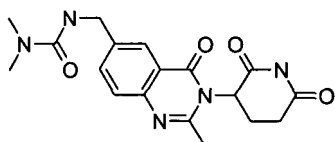
До перемішуваної суспензії гідрохлориду 3-(6-амінометил-2-метил-4-оксо-4Н-хіназолін-3-іл)піперидин-2,6-діону (0,49 г, 1,5 ммоль) в ацетонітрилі (10 мл) додавали гептанойлхлорид (0,34 мл, 2,2 ммоль) і N, N-діізопропілетиламін (0,60 мл, 3,7 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом однієї години. Розчинник випарювали і залишок очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії (силікагель, метанол/метиленхлорид 4 %/96 %), одержуючи [3-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-2-метил-4-оксо-3,4-дигідрохіназолін-6-ілметил]амід гептанової кислоти у вигляді не зовсім білої твердої речовини (349 міліграмів, 58 % вихід): HPLC: Waters Symmetry C₁₈, 5 мкм, 3,9×150 мм, 1 мл/хв., 240 нм, 10/90 CH₃CN/0,1 % H₃PO₄, з градієнтом до 95/5 протягом 5 хв., витрим. 5 хв., 6,12 хв. (96,3 %); т. пл.: 223-225°C; ¹H ЯМР (DMCO-d₆) δ 0,84 (т, J=6 Гц, 3Н, CH₃ довгого ланцюга), 1,24-2,20 (м, 11Н, CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂, CHN), 2,57-2,86 (м, 6Н, CHCH₂, CH₃), 4,36 (д, J=6 Гц, 2Н, CH₂NH), 5,26 (дд, J=6, 11 Гц, 1Н, CH), 7,56-7,88 (м, 3Н, Ar), 8,41 (т, J=6 Гц, 1Н, CH₂NH), 11,03 (с, 1Н, NH); ¹³C ЯМР (DMCO-d₆) δ 13,86, 20,92, 21,95, 23,39, 25,23, 28,31, 30,61, 30,99, 35,33, 41,57, 56,51, 119,99, 123,79, 126,51, 133,96, 138,38, 145,74, 154,53, 160,40, 169,47, 172,25, 172,60. LCMS MH=413; Аналіз: Обчислено для C₂₂H₂₈N₄O₄: С, 64,06; Н, 6,84; N, 13,58. Знайдено: С, 63,76; Н, 6,68; N, 13,42.

5.14 [3-(2,6-Діоксопіперидин-3-іл)-2-метил-4-оксо-3,4-дигідрохіназолін-6-ілметил]амід циклопропанкарбонової кислоти



До перемішуваної суспензії гідрохлориду 3-(6-амінометил-2-метил-4-оксо-4Н-хіназолін-3-іл)піперидин-2,6-діону (0,51 г, 1,5 ммоль) в ацетонітрилі (10 мл) додавали циклопропанкарбонільхлорид (0,21 мл, 2,3 ммоль) і N, N-діізопропілетиламін (0,62 мл, 3,8 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом однієї години. Розчинник випарювали і залишок очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії (силікагель, метанол/метиленхлорид 4 %/96 %), одержуючи [3-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-2-метил-4-оксо-3,4-дигідрохіназолін-6-ілметил]амід циклопропанкарбонової кислоти у вигляді не зовсім білої твердої речовини (233 міліграми, 42 % вихід): HPLC: Waters Symmetry C₁₈, 5 мкм, 3,9×150 мм, 1 мл/хв., 240 нм, 10/90 CH₃CN/0,1 % H₃PO₄, з градієнтом до 95/5 протягом 5 хв., витрим. 5 хв., 5,01 хв. (98,4 %); т. пл.: 281-283°C; ¹H ЯМР (DMCO-d₆) δ 0,64-0,74 (м, 4Н, CH₂CH₂ циклопропанового кільця), 1,57-1,66 (м, 1Н, CH циклопропанового кільця), 2,15-2,21 (м, 1Н, CH), 2,57-2,89 (м, 6Н, CHCH₂, CH₃), 4,39 (д, J=5 Гц, 2Н, CH₂NH), 5,26 (дд, J=6, 11 Гц, 1Н, CH), 7,57-7,89 (м, 3Н, Ar), 8,68 (т, J=6 Гц, 1Н, CH₂NH), 11,03 (с, 1Н, NH); ¹³C ЯМР (DMCO-d₆) δ 6,31, 13,55, 20,93, 23,40, 30,61, 41,77, 56,53, 120,01, 123,78, 126,58, 134,02, 138,34, 145,78, 154,55, 160,44, 169,47, 172,62, 172,70. LCMS MH=413; Аналіз: Обчислено для C₁₉H₂₀N₄O₄: С, 61,95; Н, 5,47; N, 15,21. Знайдено: С, 61,86; Н, 5,49; N, 15,04.

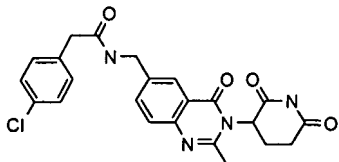
5.15 [3-(2,6-Діоксопіперидин-3-іл)-2-метил-4-оксо-3,4-дигідрохіназолін-6-ілметил]-1,1-диметилсечовина



До перемішуваної суспензії гідрохлориду 3-(6-амінометил-2-метил-4-оксо-4Н-хіназолін-3-іл)піперидин-2,6-діону (0,50 г, 1,5 ммоль) в ацетонітрилі (10 мл) додавали диметилкарбамільхлорид (0,21 мл, 2,2 ммоль) і N, N-діізопропілетиламін (0,62 мл, 3,8 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Розчинник випарювали і залишок очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії (силікагель, метанол/метиленхлорид 4 %/96 %), одержуючи 3-[3-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-2-метил-4-оксо-3,4-дигідрохіназолін-6-ілметил]-1,1-диметилсечовину у вигляді не зовсім білої твердої речовини (290 міліграмів, 52 % вихід): HPLC: Waters Symmetry C₁₈, 5 мкм, 3,9×150 мм, 1 мл/хв., 240 нм, 10/90 CH₃CN/0,1 % H₃PO₄, з градієнтом до 95/5 протягом 5 хв., витрим. 5 хв., 4,66 хв. (98,7 %); т. пл.: 264-268°C; ¹H

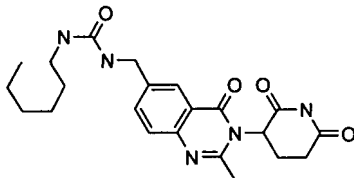
ЯМР (ДМСО- d_6) δ 2,14-2,20 (м, 1H, CH), 2,56-2,86 (м, 12H, $N(CH_3)_2$, $CHCH_2$, CH_3), 4,31 (д, $J=5$ Гц, 2H, CH_2NH), 5,26 (дд, $J=6$, 11 Гц, 1H, CH), 7,00 (т, $J=5$ Гц, 1H, CH_2NH), 7,54-7,89 (м, 3H, Ar), 11,03 (с, 1H, NH); ^{13}C ЯМР (ДМСО- d_6) δ 20,95, 23,38, 30,61, 35,85, 43,20, 56,49, 119,88, 123,54, 126,30, 133,91, 139,98, 145,59, 154,27, 158,09, 160,50, 169,49, 172,62. LCMS MH=372; Аналіз: Обчислено для $C_{18}H_{21}N_5O_4+0,5H_2O$: C, 56,83; H, 5,83; N, 18,41. Знайдено: C, 56,71; H, 5,81; N, 18,18.

5.16 2-(4-Хлорфеніл)-N-[3-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-2-метил-4-оксо-3,4-дигідрохіназолін-6-ілметил]ацетамід



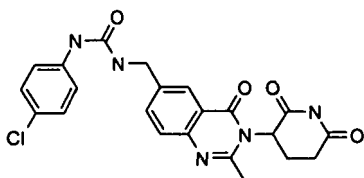
До перемішуваного розчину (4-хлорфеніл)оцтової кислоти (0,30 г, 1,8 ммоль) в DMF (8 мл) в 40°C масляній бані додавали 1,1'-карбонілдіімідазол (0,31 г, 1,9 ммоль) і суміш перемішували протягом однієї години. Потім додавали гідрохлорид 3-(6-амінометил-2-метил-4-оксо-4H-хіназолін-3-іл)піперидин-2,6-діону (0,59 г, 1,7 ммоль) і суміш перемішували протягом 15 хвилин. Розчинник випарювали і залишок очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії (силікагель, метанол/метиленхлорид 4%/96%), одержуючи 2-(4-хлорфеніл)-N-[3-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-2-метил-4-оксо-3,4-дигідрохіназолін-6-ілметил]ацетамід у вигляді білої твердої речовини (550 міліграмів, 70 % вихід): HPLC: Waters Symmetry C_{18} , 5 мкм, 3,9×150 мм, 1 мл/хв., 240 нм, 10/90 $CH_3CN/0,1\%$ H_3PO_4 , з градієнтом до 95/5 протягом 5 хв., витрим. 5 хв., 6,00 хв. (98,7 %); т. пл.: 229,5-231,5°C; 1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ 2,15-2,21 (м, 1H, CHN), 2,57-2,89 (м, 6H, $CHCH_2$, CH_3), 3,50 (с, 2H, $ArCH_2$), 4,37 (д, $J=5$ Гц, 2H, CH_2NH), 5,26 (дд, $J=6$, 11 Гц, 1H, CH), 7,27-7,90 (м, 7H, Ar), 8,67 (т, $J=5$ Гц, 1H, CH_2NH), 11,03 (с, 1H, NH); ^{13}C ЯМР (ДМСО- d_6) δ 20,92, 23,40, 30,63, 41,39, 41,87, 56,53, 120,02, 123,99, 126,57, 128,13, 130,87, 131,09, 134,03, 135,21, 137,97, 145,81, 154,61, 160,38, 169,47, 169,85, 172,61. LCMS MH=453, 455; Аналіз: Обчислено для $C_{23}H_{21}N_4O_4Cl$: C, 61,00; H, 4,67; N, 12,37; Cl, 7,83. Знайдено: C, 60,88; H, 4,60; N, 12,27; Cl, 7,89.

5.17 1-[3-(2,6-Діоксопіперидин-3-іл)-2-метил-4-оксо-3,4-дигідрохіназолін-6-ілметил]-3-гексилсечовина



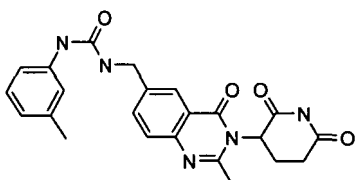
До перемішуваної суспензії гідрохлориду 3-(6-амінометил-2-метил-4-оксо-4H-хіназолін-3-іл)піперидин-2,6-діону (0,50 г, 1,5 ммоль) і триетиламіну (0,29 мл, 2,1 ммоль) в ТГФ (12 мл) при 5-10°C додавали гексилізоціанат (0,25 г, 1,9 ммоль) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Суміш гасили метанолом (~1 мл) і розчинник випарювали. Залишок очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії (силікагель, метанол/метиленхлорид 4%/96%), одержуючи 1-[3-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-2-метил-4-оксо-3,4-дигідрохіназолін-6-ілметил]-3-гексилсечовину у вигляді не зовсім білої твердої речовини (410 міліграмів, 65 % вихід): HPLC: Waters Symmetry C_{18} , 5 мкм, 3,9×150 мм, 1 мл/хв., 240 нм, 10/90 $CH_3CN/0,1\%$ H_3PO_4 , з градієнтом до 95/5 протягом 5 хв., витрим. 5 хв., 6,05 хв. (99,0 %); т. пл.: 220-222°C; 1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ 0,85 (т, $J=6$ Гц, 3H, $CH_3CH_2CH_2$), 1,24-1,38 (м, 8H, $CH_2CH_2CH_2CH_2$), 2,15-2,20 (м, 1H, CHN), 2,56-3,03 (м, 6H, $CHCH_2$, CH_4), 4,30 (д, $J=6$ Гц, 2H, $ArCH_2NH$), 5,26 (дд, $J=6$, 11 Гц, 1H, CH), 5,97 (т, $J=5$ Гц, 1H, CH_2NH), 6,40 (т, $J=6$ Гц, 1H, $ArCH_2NH$), 7,55-7,89 (м, 3H, Ar), 11,02 (с, 1H, NH); ^{13}C ЯМР (ДМСО- d_6) δ 13,88, 20,93, 22,05, 23,38, 26,03, 29,94, 30,63, 31,02, 39,35, 42,44, 56,51, 119,96, 123,46, 126,40, 133,81, 139,87, 145,64, 154,36, 157,99, 160,46, 169,47, 172,60. LCMS MH=428; Аналіз: Обчислено для $C_{22}H_{29}N_5C_4$: C, 61,81; H, 6,84; N, 16,38. Знайдено: C, 61,50; H, 6,82; N, 16,23.

5.18 1-(4-Хлорфеніл)-3-[3-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-2-метил-4-оксо-3,4-дигідрохіназолін-6-ілметил]сечовина



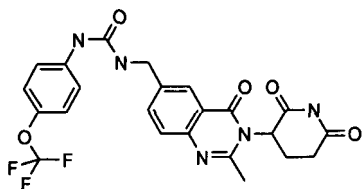
До перемішуваної суспензії гідрохлориду 3-(6-амінометил-2-метил-4-оксо-4H-хіназолін-3-іл)піперидин-2,6-діону (0,47 г, 1,4 ммоль) і триетиламіну (0,27 мл, 2,0 ммоль) в ТГФ (8 мл) при 5~10°C додавали 4-хлорфенілізоціанат (0,28 г, 1,8 ммоль) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Суміш гасили метанолом (~1 мл) і розчинник випарювали. Залишок очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії (силікагель, метанол/метиленхлорид 4 %/96 %), одержуючи 1-(4-хлорфеніл)-3-[3-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-2-метил-4-оксо-3,4-дигідрохіназолін-6-ілметил]сечовину у вигляді не зовсім білої твердої речовини (400 міліграмів, 63 % вихід): HPLC: Waters Symmetry C₁₈, 5 мкм, 3,9×150 мм, 1 мл/хв., 240 нм, 10/90 CH₃CN/0,1 % H₃PO₄, з градієнтом до 95/5 протягом 5 хв., витрим. 5 хв., 6,18 хв. (98,9 %); т. пл.: 225-227°C; ¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ 2,15-2,20 (м, 1H, CHN), 2,56-2,91 (м, 6H, CHCH₂, CH₃), 4,41 (д, J=5 Гц, 2H, CH₂NH), 5,26 (дд, J=6, 11 Гц, 1H, CH), 6,81 (т, J=6 Гц, 1H, CH₂NH), 7,23-7,95 (м, 7H, Ar), 8,80 (с, 1H, NH), 11,02 (с, 1H, NH); ¹³C ЯМР (ДМСО-d₆) δ 20,93, 23,38, 30,61, 42,33, 56,54, 119,23, 120,01, 123,67, 124,57, 126,53, 128,42, 133,95, 139,05, 139,37, 145,74, 154,53, 155,09, 160,46, 169,47, 172,60. LCMS MH=454, 456; Аналіз: Обчислено для C₂₂H₂₀N₅O₄Cl+0,8H₂O: C, 56,43; H, 4,65; N, 14,95; Cl, 7,57. Знайдено: C, 56,45; H, 4,56; N, 14,87; Cl, 7,69.

5.19 1-[3-(2,6-Діоксопіперидин-3-іл)-2-метил-4-оксо-3,4-дигідрохіназолін-6-ілметил]-3-м-толілсечовина



До перемішуваної суспензії гідрохлориду 3-(6-амінометил-2-метил-4-оксо-4H-хіназолін-3-іл)піперидин-2,6-діону (0,50 г, 1,5 ммоль) і триетиламіну (0,29 мл, 2,1 ммоль) в ТГФ (12 мл) при 5~10°C додавали м-толуїлізоціанат (0,25 мл, 1,9 ммоль) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Суміш гасили метанолом (~1 мл) і розчинник випарювали. Залишок очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії (силікагель, метанол/метиленхлорид 4 %/96 %), одержуючи 1-[3-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-2-метил-4-оксо-3,4-дигідрохіназолін-6-ілметил]-3-м-толілсечовину у вигляді не зовсім білої твердої речовини (437 міліграмів, 68 % вихід): HPLC: Waters Symmetry C₁₈, 5 мкм, 3,9×150 мм, 1 мл/хв., 240 нм, 10/90 CH₃CN/0,1 % H₃PO₄, з градієнтом до 95/5 протягом 5 хв., витрим. 5 хв., 5,95 хв. (99,0 %); т. пл.: 200-202°C; ¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ 2,07-2,24 (м, 4H, ArCH₃, CHN), 2,56-2,88 (м, 6H, CHCH₂, CH₃), 4,40 (д, J=5 Гц, 2H, CH₂NH), 5,26 (дд, J=6, 11 Гц, 1H, CH), 6,70-7,95 (м, 8H, Ar і CH₂NH), 8,54 (с, 1H, NH), 11,01 (с, 1H, NH); ¹³C ЯМР (ДМСО-d₆) δ 20,92, 21,19, 23,39, 30,61, 42,30, 56,53, 114,93, 118,27, 120,00, 121,87, 123,63, 126,53, 128,44, 133,94, 137,70, 139,23, 140,26, 145,73, 154,50, 155,22, 160,46, 169,48, 172,61. LCMS MH=434; Аналіз: Обчислено для C₂₃H₂₃N₅O₄+1,4H₂O: C, 60,23; H, 5,67; N, 15,27. Знайдено: C, 60,18; H, 5,44; N, 15,09.

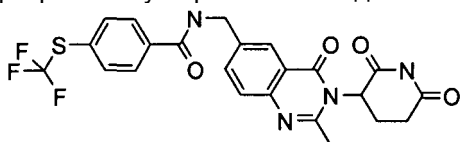
5.20 1-[3-(2,6-Діоксопіперидин-3-іл)-2-метил-4-оксо-3,4-дигідрохіназолін-6-ілметил]-3-(4-трифторметоксифеніл)сечовина



До перемішуваної суспензії гідрохлориду 3-(6-амінометил-2-метил-4-оксо-4H-хіназолін-3-іл)піперидин-2,6-діону (0,49 г, 1,5 ммоль) і триетиламіну (0,28 мл, 2,1 ммоль) в ТГФ (12 мл) при 5~10°C додавали трифторметоксифенілізоціанат (0,29 мл, 1,9 ммоль) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Суміш гасили метанолом (~1 мл) і розчинник випарювали. Залишок очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії (силікагель, метанол/метиленхлорид 4 %/96 %), одержуючи 1-[3-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-2-метил-4-оксо-3,4-дигідрохіназолін-6-ілметил]-3-(4-трифторметоксифеніл)сечовину у вигляді не зовсім білої

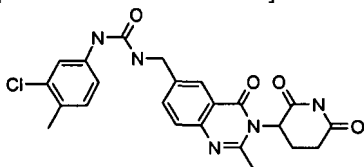
твердої речовини (490 міліграмів, 67 % вихід): HPLC: Waters Symmetry C₁₈, 5 мкм, 3,9×150 мм, 1 мл/хв., 240 нм, 10/90 CH₃CN/0,1 % H₃PO₄, з градієнтом до 95/5 протягом 5 хв., витрим. 5 хв., 6,47 хв. (98,6 %); т. пл.: 201-203°C; ¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ 2,15-2,20 (м, 1H, CHN), 2,56-2,90 (м, 6H, CHCH₂, CH₃), 4,42 (д, J=5 Гц, 2H, CH₂NH), 5,26 (дд, J=6, 11 Гц, 1H, CH), 6,84 (т, J=6 Гц, 1H, CH₂NH), 7,21-7,96 (м, 7H, Ar), 8,88 (с, 1H, NH), 11,02 (с, 1H, NH); ¹³C ЯМР (ДМСО-d₆) δ 20,93, 23,39, 30,61, 42,33, 56,53, 118,81, 120,01, 120,17 (кв, J_{C-F}=255 Гц), 121,54, 123,66, 126,54, 133,93, 139,04, 139,69, 142,08, 145,76, 154,52, 155,12, 160,46, 169,48, 172,60. LCMS MH=504; Аналіз: Обчислено для C₂₃H₂₀N₅O₅F₃+0,2H₂O: C, 54,48; H, 4,06; N, 13,81; F, 11,24. Знайдено: C, 54,25; H, 4,00; N, 13,59; F, 11,24.

5.21 N-[3-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-2-метил-4-оксо-3,4-дигідрохіназолін-6-ілметил]-4-трифторметилсульфанілбензамід



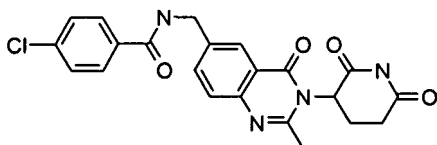
До перемішуваної суспензії гідрохлориду 3-(6-амінометил-2-метил-4-оксо-4H-хіназолін-3-іл)піперидин-2,6-діону (0,47 г, 1,4 ммоль) в ацетонітрилі (10 мл) додавали 4-трифторметилтіобензоїлхлорид (0,35 мл, 2,1 ммоль) і N, N-діізопропілетиламін (0,58 мл, 3,5 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом однієї години. Розчинник випарювали і залишок очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії (силікагель, метанол/метиленхлорид 4 %/96 %), одержуючи N-[3-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-2-метил-4-оксо-3,4-дигідрохіназолін-6-ілметил]-4-трифторметилсульфанілбензамід у вигляді не зовсім білої твердої речовини (470 міліграмів, 66 % вихід): HPLC: Waters Symmetry C₁₈, 5 мкм, 3,9×150 мм, 1 мл/хв., 240 нм, 10/90 CH₃CN/0,1 % H₃PO₄, з градієнтом до 95/5 протягом 5 хв., витрим. 5 хв., 6,63 хв. (96,8 %); т. пл.: 169-171°C; ¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ 2,15-2,20 (м, 1H, CHN), 2,56-2,86 (м, 6H, CHCH₂, CH₃), 4,60 (д, J=5 Гц, 2H, CH₂NH), 5,26 (дд, J=6, 11 Гц, 1H, CH), 7,59-8,03 (м, 7H, Ar), 9,35 (т, J=5 Гц, 1H, CH₂NH), 11,02 (с, 1H, NH); ¹³C ЯМР (ДМСО-d₆) δ 20,89, 23,41, 30,60, 42,38, 56,52, 120,01, 123,90, 126,33, 126,64, 128,64, 129,46 (кв, J_{C-F}=307 Гц), 134,09, 135,91, 136,69, 137,86, 145,85, 154,64, 160,41, 165,28, 169,47, 172,62. LCMS MH=505; Аналіз: Обчислено для C₂₃H₁₉N₄O₄F₃S+0,8H₂O: C, 53,24; H, 4,00; N, 10,80; F, 10,98; S, 6,18. Знайдено: C, 53,17; H, 3,83; N, 10,60; F, 10,74; S, 6,14.

5.22 1-(3-Хлор-4-метилфеніл)-3-[3-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-2-метил-4-оксо-3,4-дигідрохіназолін-6-ілметил]сечовина



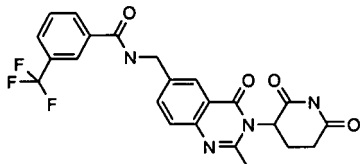
До перемішуваної суспензії гідрохлориду 3-(6-амінометил-2-метил-4-оксо-4H-хіназолін-3-іл)піперидин-2,6-діону (0,46 г, 1,4 ммоль) і триетиламіну (0,27 мл, 1,9 ммоль) в ТГФ (10 мл) при 5-10°C додавали 3-хлор-4-метилфенілізоціанат (0,24 мл, 1,8 ммоль) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Суміш гасили метанолом (~1 мл) і розчинник випарювали. Залишок очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії (силікагель, метанол/метиленхлорид 4 %/96 %), одержуючи 1-(3-хлор-4-метилфеніл)-3-[3-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-2-метил-4-оксо-3,4-дигідрохіназолін-6-ілметил]сечовину у вигляді не зовсім білої твердої речовини (450 міліграмів, 70 % вихід): HPLC: Waters Symmetry C₁₈, 5 мкм, 3,9×150 мм, 1 мл/хв., 240 нм, 10/90 CH₃CN/0,1 % H₃PO₄, з градієнтом до 95/5 протягом 5 хв., витрим. 5 хв., 6,38 хв. (98,4 %); т. пл.: 186-188°C; ¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ 2,15-2,23 (м, 4H, CHN і CH₃Ar), 2,56-2,86 (м, 6H, CHCH₂, CH₃), 4,40 (д, J=6 Гц, 2H, CH₂NH), 5,26 (дд, J=6, 11 Гц, 1H, CH), 6,81 (т, J=5 Гц, 1H, CH₂NH), 7,11-7,95 (м, 6H, Ar), 8,75 (с, 1H, NH), 11,02 (с, 1H, NH); ¹³C ЯМР (ДМСО-d₆) δ 18,71, 20,93, 23,39, 30,61, 42,34, 56,53, 116,45, 117,66, 120,01, 123,67, 126,54, 127,39, 130,99, 132,96, 133,95, 139,05, 139,58, 145,76, 154,51, 155,08, 160,47, 169,47, 172,60. LCMS MH=468, 470; Аналіз: Обчислено для C₂₃H₂₂N₅O₄Cl+0,6H₂O: C, 57,71; H, 4,88; N, 14,63; Cl, 7,41. Знайдено: C, 57,63; H, 4,96; N, 14,50; Cl, 7,64.

5.23 4-Хлор-N-[3-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-2-метил-4-оксо-3,4-дигідрохіназолін-6-ілметил]бензамід



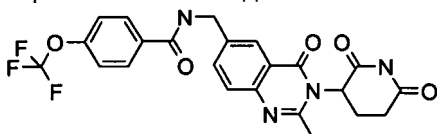
До перемішуваної суспензії гідрохлориду 3-(6-амінометил-2-метил-4-оксо-4H-хіназолін-3-іл)піперидин-2,6-діону (0,54 г, 1,6 ммоль) в ацетонітрилі (10 мл) додавали 4-діхлорбензоїлхлорид (0,31 мл, 2,4 ммоль) і N, N-діізопропілетиламін (0,66 мл, 4,0 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. Розчинник випарювали і залишок очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії (силікагель, метанол/метиленхлорид 4 %/96 %), одержуючи 4-хлор-N-[3-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-2-метил-4-оксо-3,4-дигідрохіназолін-6-ілметил]бензамід у вигляді білої твердої речовини (298 міліграмів, 42 % вихід): HPLC: Waters Symmetry C₁₈, 5 мкм, 3,9×150 мм, 1 мл/хв., 240 нм, 10/90 CH₃CN/0,1 % H₃PO₄, з градієнтом до 95/5 протягом 5 хв., витрим. 5 хв., 6,00 хв. (99,0 %); т. пл.: 267-269°C; ¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ 2,15-2,18 (м, 1H, CHN), 2,57-2,85 (м, 6H, CHCH₂, CH₃), 4,59 (д, J=5 Гц, 2H, CH₂NH), 5,26 (дд, J=6, 11 Гц, 1H, CH), 7,54-7,95 (м, 7H, Ar), 9,24 (т, J=5 Гц, 1H, CH₂NH), 11,02 (с, 1H, NH); ¹³C ЯМР (ДМСО-d₆) δ 20,91, 23,40, 30,60, 42,33, 56,52, 120,01, 123,89, 126,62, 128,44, 129,15, 132,84, 134,09, 136,16, 138,02, 145,83, 154,60, 160,43, 165,23, 169,45, 172,60. LCMS MH=439, 441; Аналіз: Обчислено для C₂₂H₁₉N₄O₄Cl+0,3H₂O: C, 59,48; H, 4,45; N, 12,61; Cl, 7,98. Знайдено: C, 59,32; H, 4,10; N, 12,50; Cl, 7,99.

5.24 N-[3-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-2-метил-4-оксо-3,4-дигідрохіназолін-6-ілметил]-3-трифторметилбензамід



До перемішуваного розчину 3-трифторметилбензойної кислоти (0,30 г, 1,6 ммоль) в DMF (8 мл) в 40°C масляній бані додавали 1,1'-карбонілдіімідазол (0,28 г, 1,7 ммоль), і суміш перемішували протягом однієї години. Потім додавали гідрохлорид 3-(6-амінометил-2-метил-4-оксо-4H-хіназолін-3-іл)піперидин-2,6-діону (0,53 г, 1,6 ммоль) і суміш перемішували протягом 15 хвилин. Розчинник випарювали і залишок очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії (силікагель, метанол/метиленхлорид 4 %/96 %), одержуючи N-[3-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-2-метил-4-оксо-3,4-дигідрохіназолін-6-ілметил]-3-трифторметилбензамід у вигляді не зовсім білої твердої речовини (430 міліграмів, 59 % вихід): HPLC: Waters Symmetry C₁₈, 5 мкм, 3,9×150 мм, 1 мл/хв., 240 нм, 10/90 CH₃CN/0,1 % H₃PO₄, з градієнтом до 95/5 протягом 5 хв., витрим. 5 хв., 6,20 хв. (98,5 %); т. пл.: 220-222°C; ¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ 2,15-2,20 (м, 1H, CHN), 2,56-2,91 (м, 6H, CHCH₂, CH₃), 4,62 (д, J=5 Гц, 2H, CH₂NH), 5,26 (дд, J=6, 11 Гц, 1H, CH), 7,59-8,25 (м, 7H, Ar), 9,42 (т, J=5 Гц, 1H, CH₂NH), 11,02 (с, 1H, NH); ¹³C ЯМР (ДМСО-d₆) δ 20,90, 23,41, 30,60, 42,45, 56,53, 120,02, 123,79 (кв, J_{C-F}=11 Гц), 123,79 (д, J_{C-F}=3 Гц), 123,95 (кв, J_{C-F}=275 Гц), 124,04, 126,67, 127,96 (д, J_{C-F}=3 Гц), 129,19 (д, J_{C-F}=32 Гц), 129,74, 131,38, 134,18, 134,88, 137,81, 145,88, 154,65, 160,43, 164,73, 169,45, 172,59. LCMS MH=473; Аналіз: Обчислено для C₂₃H₁₉N₄O₄F₃+0,3H₂O: C, 57,81; H, 4,13; N, 11,73; F, 11,93. Знайдено: C, 57,77; H, 4,11; N, 11,69; F, 11,97.

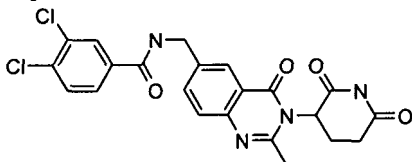
5.25 N-[3-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-2-метил-4-оксо-3,4-дигідрохіназолін-6-ілметил]-4-трифторметоксибензамід



До перемішуваної суспензії гідрохлориду 3-(6-амінометил-2-метил-4-оксо-4H-хіназолін-3-іл)піперидин-2,6-діону (0,49 г, 1,4 ммоль) в ацетонітрилі (10 мл) додавали 4-трифторметоксибензоїлхлорид (0,34 мл, 2,2 ммоль) і N, N-діізопропілетиламін (0,63 мл, 3,6 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом однієї години. Розчинник випарювали і залишок очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії (силікагель, метанол/метиленхлорид 4 %/96 %), одержуючи N-[3-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-2-метил-4-оксо-3,4-дигідрохіназолін-6-ілметил]-4-трифторметоксибензамід у вигляді не зовсім білої твердої речовини (500 міліграмів, 71 % вихід): HPLC: Waters Symmetry C₁₈, 5 мкм, 3,9×150 мм, 1 мл/хв.,

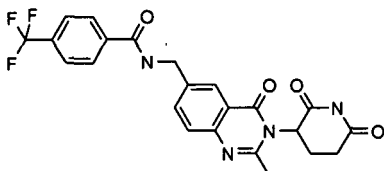
240 нм, 10/90 CH₃CN/0,1 % H₃PO₄, з градієнтом до 95/5 протягом 5 хв., витрим. 5 хв., 6,40 хв. (99,5 %); т. пл.: 165-167°C; ¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ 2,15-2,20 (м, 1H, CHN), 2,56-2,88 (м, 6H, CHCH₂, CH₃), 4,60 (д, J=5 Гц, 2H, CH₂NH), 5,26 (дд, J=6, 11 Гц, 1H, CH), 7,458-8,04 (м, 7H, Ar), 9,28 (т, J=5 Гц, 1H, CH₂NH), 11,02 (с, 1H, NH); ¹³C ЯМР (ДМСО-d₆) δ 20,90, 23,40, 30,60, 42,35, 56,53, 119,93 (кв, J_{C-F}=257 Гц), 120,01, 120,67, 123,87, 126,62, 129,56, 133,19, 134,17, 134,07, 137,97, 145,83, 150,35, 154,61, 160,43, 165,06, 169,45, 172,59. LCMS MH=489; Аналіз: Обчислено для C₂₃H₁₉N₄O₅F₃+1,1H₂O: C, 54,36; H, 4,20; N, 11,02; F, 11,21. Знайдено: C, 54,40; H, 3,89; N, 10,67; F, 11,06.

5.26 3,4-Дихлор-N-[3-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-2-метил-4-оксо-3,4-дигідрохіназолін-6-ілметил]бензамід



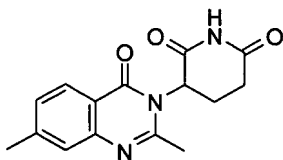
До перемішуваної суспензії гідрохлориду 3-(6-амінометил-2-метил-4-оксо-4H-хіназолін-3-іл)піперидин-2,6-діону (0,45 г, 1,4 ммоль) в ацетонітрилі (10 мл) додавали 3,4-дихлорбензоїлхлорид (0,34 г, 1,6 ммоль) і N, N-діізопропілетиламін (0,54 мл, 3,2 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 15 хвилин. Розчинник випарювали і залишок очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії (силікагель, метанол/метиленхлорид 4 %/96 %), одержуючи 3,4-дихлор-N-[3-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-2-метил-4-оксо-3,4-дигідрохіназолін-6-ілметил]бензамід у вигляді не зовсім білої твердої речовини (290 міліграмів, 46 % вихід): HPLC: Waters Symmetry C₁₈, 5 мкм, 3,9×150 мм, 1 мл/хв., 240 нм, 10/90 CH₃CN/0,1 % H₃PO₄, з градієнтом до 95/5 протягом 5 хв., витрим. 5 хв., 6,45 хв. (99,6 %); т. пл.: 177-179°C; ¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ 2,16-2,18 (м, 1H, CHN), 2,56-2,84 (м, 6H, CHCH₂, CH₃), 4,59 (д, J=5 Гц, 2H, CH₂NH), 5,26 (дд, J=5, 9 Гц, 1H, CH), 7,58-8,14 (м, 6H, Ar), 9,34 (т, J=5 Гц, 1H, CH₂NH), 11,02 (с, 1H, NH); ¹³C ЯМР (ДМСО-d₆) δ 20,91, 23,41, 30,61, 42,47, 56,54, 120,01, 124,04, 126,66, 127,56, 129,20, 130,77, 131,32, 134,17, 134,37, 137,71, 145,88, 154,65, 160,42, 164,00, 169,45, 172,60. LCMS MH=473, 475; Аналіз: Обчислено для C₂₂H₁₈N₄O₄Cl₂+1,0CH₂Cl₂: C, 53,78; H, 4,10; N, 11,40; Cl, 14,43. Знайдено: C, 53,44; H, 4,11; N, 11,27; Cl, 14,80.

5.27 N-[3-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-2-метил-4-оксо-3,4-дигідрохіназолін-6-ілметил]-4-трифторметилбензамід



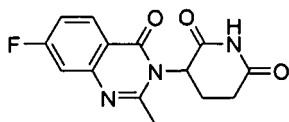
До перемішуваного розчину 4-трифторметилбензойної кислоти (0,30 г, 1,6 ммоль) в ДМФ (8 мл) в 40°C масляній бані додавали 1,1'-карбонілдіімідазол (0,29 г, 1,8 ммоль) і суміш перемішували протягом однієї години. Потім додавали гідрохлорид 3-(6-амінометил-2-метил-4-оксо-4H-хіназолін-3-іл)піперидин-2,6-діону (0,54 г, 1,6 ммоль) і суміш перемішували протягом 15 хвилин. Розчинник випарювали і залишок очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії (силікагель, метанол/метиленхлорид 4 %/96 %), одержуючи N-[3-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-2-метил-4-оксо-3,4-дигідрохіназолін-6-ілметил]-4-трифторметилбензамід у вигляді не зовсім білої твердої речовини (500 міліграмів, 67 % вихід): HPLC: Waters Symmetry C₁₈, 5 мкм, 3,9×150 мм, 1 мл/хв., 240 нм, 10/90 CH₃CN/0,1 % H₃PO₄, з градієнтом до 95/5 протягом 5 хв., витрим. 5 хв., 6,33 хв. (99,1 %); т. пл.: 221-223°C; ¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ 2,14-2,20 (м, 1H, CHN), 2,56-2,88 (м, 6H, CHCH₂, CH₃), 4,62 (д, J=5 Гц, 2H, CH₂NH), 5,26 (дд, J=6, 11 Гц, 1H, CH), 7,59-8,11 (м, 7H, Ar), 9,40 (т, J=5 Гц, 1H, CH₂NH), 11,02 (с, 1H, NH); ¹³C ЯМР (ДМСО-d₆) δ 20,90, 23,41, 30,60, 42,41, 56,53, 120,03, 123,90 (кв, J_{C-F}=253 Гц), 123,95, 125,36 (д, J_{C-F}=3 Гц), 125,45 (д, J_{C-F}=3 Гц), 126,65, 128,14, 131,23(д, J_{C-F}=31 Гц), 134,11, 137,83, 145,87, 154,64, 160,42, 165,12, 169,45, 172,59. LCMS MH=473; Аналіз: Обчислено для C₂₃H₁₉N₄O₄F₃: C, 58,48; H, 4,05; N, 11,86; F, 12,06. Знайдено: C, 58,36; H, 3,96; N, 11,75; F, 11,84.

5.28 3-(2,7-Диметил-4-оксо-4H-хіназолін-3-іл)піперидин-2,6-діон



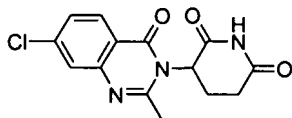
До перемішуваної суміші 2-аміно-4-метилбензойної кислоти (2,0 г, 13 ммоль) і імідазолу (1,1 г, 16 ммоль) в ацетонітрилі (20 мл) при кімнатній температурі додавали ацетилхлорид (1,1 мл, 16 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. До суміші додавали гідрохлорид 3-амінопіперидин-2,6-діону (2,2 г, 13 ммоль), імідазол (2,0 г, 30 ммоль) і трифенілфосфіт (4,2 мл, 16 ммоль), і її нагрівали до температури кипіння із зворотним холодильником протягом 22 годин. До суміші додавали воду (60 мл). Суспензію фільтрували і промивали водою (2×50 мл), етилацетатом (2×50 мл) і водою (50 мл), одержуючи 3-(2,7-диметил-4-оксо-4H-хіназолін-3-іл)піперидин-2,6-діон у вигляді білої твердої речовини (2,52 г, 67 % вихід): HPLC: Waters Symmetry C₁₈, 5 мкм, 3,9×150 мм, 1 мл/хв., 240 нм, 20/80 CH₃CN/0,1 % H₃PO₄, 5,13 хв. (99,9 %); т. пл.: 305°C (розкладання); ¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ 2,08-2,24 (м, 1H, CHN), 2,45 (с, 3H, CH₃), 2,56-2,75 (м, 5H, CH₃, 2CHN), 2,81-2,91 (м, 1H, CHN), 5,24 (дд, J=6, 11 Гц, 1H, NCH), 7,32 (дд, J=1, 8 Гц, 1H, Ar), 7,43 (с, 1H, Ar), 7,91 (д, J=8 Гц, 1H, Ar), 11,00 (с, 1H, NH); ¹³C ЯМР (ДМСО-d₆) δ 21,00, 21,35, 23,45, 30,61, 56,43, 117,94, 125,80, 126,10, 127,97, 145,21, 146,98, 154,96, 160,34, 169,56, 172,62; LCMS: MH=286; Аналіз: Обчислено для C₁₅H₁₂N₃O₃: C, 63,15; H, 5,21; N, 14,73. Знайдено: C, 63,14; H, 5,21; N, 14,76.

5.29 3-(7-Фтор-2-метил-4-оксо-4H-хіназолін-3-іл)піперидин-2,6-діон



До перемішуваної суміші 2-аміно-4-фторбензойної кислоти (2,5 г, 16 ммоль) і імідазолу (1,3 г, 19 ммоль) в ацетонітрилі (25 мл) при кімнатній температурі додавали ацетилхлорид (1,4 мл, 19 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. До суміші додавали гідрохлорид 3-амінопіперидин-2,6-діону (2,7 г, 16 ммоль), імідазол (2,4 г, 36 ммоль) і трифенілфосфіт (5,1 мл, 19 ммоль), і її нагрівали до температури кипіння із зворотним холодильником протягом 22 годин. До суміші додавали воду (60 мл). Суспензію фільтрували і промивали водою (2×50 мл), етилацетатом (2×50 мл) і водою (50 мл), одержуючи 3-(7-фтор-2-метил-4-оксо-4H-хіназолін-3-іл)піперидин-2,6-діон у вигляді білої твердої речовини (2,5 г, 52 % вихід): HPLC: Waters Symmetry C₁₈, 5 мкм, 3,9×150 мм, 1 мл/хв., 240 нм, 25/75 CH₃CN/0,1 % H₃PO₄, 3,83 хв. (100 %); т. пл.: 243-245°C; ¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ 2,15-2,22 (м, 1H, CHN), 2,58-2,71 (м, 5H, CH₃, 2CHN), 2,79-2,86 (м, 1H, CHN), 5,28 (дд, J=5, 11 Гц, 1H, NCH), 7,34-7,44 (м, 2H, Ar), 8,10 (дд, J=6, 9 Гц, 1H, Ar), 11,05 (с, 1H, NH); ¹³C ЯМР (ДМСО-d₆) δ 20,89, 23,50, 30,58, 56,59, 111,62 (д, J_{C-F}=22 Гц), 115,26 (д, J_{C-F}=24 Гц), 117,32, 129,19 (д, J_{C-F}=11 Гц), 148,97 (д, J_{C-F}=13 Гц), 156,65, 159,77, 165,83 (д, J_{C-F}=252 Гц), 169,41, 172,59; LCMS: MH=290; Аналіз: Обчислено для C₁₄H₁₂N₃O₃F: C, 58,13; H, 4,18; N, 14,53; F, 6,57. Знайдено: C, 58,09; H, 4,08; N, 14,42; F, 6,72.

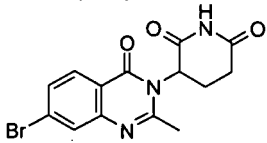
5.30 3-(7-Хлор-2-метил-4-оксо-4H-хіназолін-3-іл)піперидин-2,6-діон



До перемішуваної суміші 2-аміно-4-хлорбензойної кислоти (5,0 г, 29 ммоль) і імідазолу (2,4 г, 35 ммоль) в ацетонітрилі (50 мл) при кімнатній температурі додавали ацетилхлорид (2,5 мл, 35 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. До суміші додавали гідрохлорид 3-амінопіперидин-2,6-діону (4,8 г, 29 ммоль), імідазол (4,4 г, 64 ммоль) і трифенілфосфіт (8,4 мл, 32 ммоль), і її нагрівали до температури кипіння із зворотним холодильником протягом 22 годин. Суспензію фільтрували і промивали ацетонітрилом (50 мл), водою (2×50 мл), одержуючи 3-(7-хлор-2-метил-4-оксо-4H-хіназолін-3-іл)піперидин-2,6-діон у вигляді білої твердої речовини (6,5 г, 73 % вихід): HPLC: Waters Symmetry C₁₈, 5 мкм, 3,9×150 мм, 1 мл/хв., 240 нм, 30/70 CH₃CN/0,1 % H₃PO₄, 4,36 хв. (99,9 %); т. пл.: 291-293°C; ¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ 2,16-2,23 (м, 1H, CHN), 2,59-2,72 (м, 5H, CH₃, 2CHN), 2,79-2,92 (м, 1H, CHN), 5,29 (дд, J=5, 11 Гц, 1H, NCH), 7,53 (дд, J=2, 9 Гц, 1H, Ar), 7,69 (д, J=8 Гц, 1H, Ar), 8,03 (д, J=8 Гц, 1H, Ar), 11,07 (с, 1H, NH); ¹³C ЯМР (ДМСО-d₆) δ 20,84, 23,53, 30,58, 56,65, 19,06, 125,70, 126,91, 128,07, 139,30, 147,89, 156,74, 159,89, 169,35, 172,58; LCMS: MH=306, 308; Аналіз: Обчислено

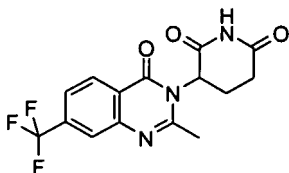
для $C_{14}H_{12}N_3O_3Cl$: C, 55,00; H, 3,96; N, 13,74; Cl, 11,60. Знайдено: C, 55,24; H, 3,78; N, 13,74; Cl, 12,01.

5.31 3-(7-Бром-2-метил-4-оксо-4H-хіназолін-3-іл)піперидин-2,6-діон



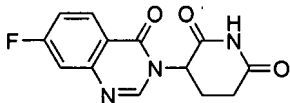
До перемішуваної суміші 2-аміно-4-бромбензойної кислоти (2,0 г, 9,3 ммоль) і імідазолу (0,8 г, 11 ммоль) в ацетонітрилі (20 мл) при кімнатній температурі додавали ацетилхлорид (0,8 мл, 11 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. До суміші додавали гідрохлорид 3-амінопіперидин-2,6-діону (1,5 г, 9,3 ммоль), імідазол (1,4 г, 20 ммоль) і трифенілфосфіт (2,9 мл, 11 ммоль), і її нагрівали до температури кипіння із зворотним холодильником протягом 22 годин. До суміші додавали воду (30 мл). Суспензію фільтрували і промивали водою (2×50 мл), етилацетатом (2×50 мл) і водою (50 мл), одержуючи 3-(7-бром-2-метил-4-оксо-4H-хіназолін-3-іл)піперидин-2,6-діон у вигляді білої твердої речовини (2,4 г, 75 % вихід): HPLC: Waters Symmetry C₁₈, 5 мкм, 3,9×150 мм, 1 мл/хв., 240 нм, 20/80 CH₃CN/0,1 % H₃PO₄, 18,65 хв. (98,9 %); т. пл.: 315-317°C; ¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ 2,08-2,22 (м, 1H, CHN), 2,62-2,79 (м, 5H, CH₃, 2CHN), 2,80-2,91 (м, 1H, CHN), 5,28 (дд, J=6, 11 Гц, 1H, NCH), 7,66 (дд, J=2, 8 Гц, 1H, Ar), 7,84 (д, J=2 Гц, 2H, Ar), 7,95 (д, J=8 Гц, 1H, Ar), 11,05 (с, 1H, NH); ¹³C ЯМР (ДМСО-d₆) δ 20,83, 23,53, 24,02, 30,58, 56,67, 119,36, 128,06, 128,29, 128,80, 129,67, 147,93, 156,69, 160,02, 169,33, 172,57; LCMS: MH=350, 352; Аналіз: Обчислено для C₁₄H₁₂N₃O₃Br: C, 48,02; H, 3,45; N, 12,00; Br, 22,82. Знайдено: C, 47,94; H, 3,17; N, 11,85; Br, 20,65.

5.32 3-(2-Метил-4-оксо-7-трифторметил-4H-хіназолін-3-іл)піперидин-2,6-діон



До перемішуваної суміші 2-аміно-4-(трифторметил)бензойної кислоти (3,0 г, 15 ммоль) і імідазолу (1,2 г, 18 ммоль) в ацетонітрилі (30 мл) при кімнатній температурі додавали ацетилхлорид (1,3 мл, 18 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. До суміші додавали гідрохлорид 3-амінопіперидин-2,6-діону (2,4 г, 15 ммоль), імідазол (2,2 г, 32 ммоль) і трифенілфосфіт (4,6 мл, 18 ммоль), і її нагрівали до температури кипіння із зворотним холодильником протягом 22 годин. До суміші додавали воду (100 мл). Суспензію фільтрували і промивали водою (2×50 мл), етилацетатом (2×50 мл), бікарбонатом натрію (насиченим, 50 мл) і водою (50 мл), одержуючи білу тверду речовину, яку розчиняли в ДМСО (10 мл). До розчину додавали воду (3 мл), одержуючи суспензію. Суспензію фільтрували і промивали ДМСО (2 мл), одержуючи білу тверду речовину. Тверду речовину перемішували у воді (50 мл) при 60°C протягом 2 годин, потім при кімнатній температурі протягом ночі. Суспензію фільтрували і промивали водою (2×50 мл), одержуючи 3-(2-метил-4-оксо-7-трифторметил-4H-хіназолін-3-іл)піперидин-2,6-діон у вигляді білої твердої речовини (1,17 г, 24 % вихід): HPLC: Waters Symmetry C₁₈, 5 мкм, 3,9×150 мм, 1 мл/хв., 240 нм, 30/70 CH₃CN/0,1 % H₃PO₄, 8,14 хв. (99,9 %); т. пл.: 277-279°C; ¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ 2,18-2,25 (м, 1H, CHN), 2,59-2,74 (м, 5H, CH₂, 2CHN), 2,81-2,88 (м, 1H, CHN), 5,34 (дд, J=6, 11 Гц, 1H, NCH), 7,80 (дд, J=2, 8 Гц, 1H, Ar), 7,96 (с, 1H, Ar), 8,24 (д, J=8 Гц, 1H, Ar), 11,09 (с, 1H, NH); ¹³C ЯМР (ДМСО-d₆) δ 20,73, 23,54, 30,57, 56,82, 122,30 (кв, J_{C-F}=3 Гц), 122,99, 123,45 (кв, J_{C-F}=273 Гц), 123,74 (кв, J_{C-F}=4 Гц), 127,85, 134,22 (кв, J_{C-F}=32 Гц), 146,84, 156,98, 159,80, 169,24, 172,56; LCMS: MH=340; Аналіз: Обчислено для C₁₅H₁₂N₃O₃F₃: C, 53,10; H, 3,57; N, 12,39; F, 16,80. Знайдено: C, 52,55; H, 3,42; N, 12,21; F, 17,18.

5.33 3-(7-Фтор-4-оксо-4H-хіназолін-3-іл)піперидин-2,6-діон

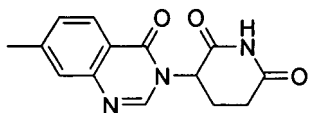


Стадія 1: Суміш 2-аміно-4-фторбензойної кислоти (2,5 г, 16 ммоль) і CDI (2,4 г, 15 ммоль) в ацетонітрилі (30 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 1,5 години. До суспензії додавали гідрохлорид 3-амінопіперидин-2,6-діону (2,4 г, 15 ммоль) і бікарбонат натрію (1,6 г, 19 ммоль) і суміш нагрівали при 50°C протягом 21 години. Суспензія охолоджувалася до кімнатної

температури протягом 1 години. Суспензію фільтрували і промивали ацетонітрилом (5 мл) і водою (2×20 мл). Тверду речовину перемішували в метанолі (15 мл) протягом ночі. Суспензію фільтрували і промивали метанолом (15 мл), одержуючи 2-аміно-N-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-4-фторбензамід у вигляді не зовсім білої твердої речовини (1,9 г, 45 % вихід): ^1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ 1,91-1,96 (м, 1H, CHN), 2,04-2,18 (м, 1H, CHN), 2,50-2,56 (м, 1H, CHN), 2,73-2,85 (м, 1H, CHN), 4,67-4,76 (м, 1H, NCH), 6,35 (дт, J=2, 9 Гц, 1H, Ar), 6,48 (дд, J=2, 12 Гц, 1H, Ar), 6,76 (ушир.с, 2H, NH₂), 7,58 (дд, J=7, 8 Гц, 1H, Ar), 8,50 (д, J=8 Гц, 1H, NH), 10,84 (с, 1H, NH); ^{13}C ЯМР (ДМСО- d_6) δ 24,06, 30,91, 48,98, 101,30 (д, J_{C-F}=23 Гц), 101,60 (д, J_{C-F}=22 Гц), 110,60, 130,66 (д, J_{C-F}=11 Гц), 152,16 (д, J_{C-F}=12 Гц), 164,46 (д, J_{C-F}=246 Гц), 167,80, 172,30, 172,94.

Стадія 2: Розчин 2-аміно-N-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-4-фторбензаміду (0,9 г, 3,4 ммоль), триметилортоформіату (4 мл) і п-толуолсульфонової кислоти (110 міліграмів) нагрівали до 160°C в мікрохвильовій печі протягом 15 хвилин. До суміші додавали метанол (10 мл) і суміш перемішували протягом 10 хвилин. Суспензію фільтрували і промивали метанолом, одержуючи 3-(7-фтор-4-оксо-4H-хіназолін-3-іл)піперидин-2,6-діон у вигляді не зовсім білої твердої речовини (650 міліграмів, 70 % вихід): HPLC: Waters Symmetry C₁₈, 5 мкм, 3,9×150 мм, 1 мл/хв., 240 нм, 30/70 CH₃CN/0,1 % H₃PO₄, 2,45 хв. (96,1 %); т. пл.: 296-298°C; ^1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ 2,13-2,19 (м, 1H, CHN), 2,63-2,73 (м, 2H, 2CHN), 2,82-2,93 (м, 1H, CHN), 5,50 (ушир., 1H, NCH), 7,46 (дт, J=3, 9 Гц, 1H, Ar), 7,53 (дд, J=3, 10 Гц, 1H, Ar), 8,22 (дд, J=6, 9 Гц, 1H, Ar), 8,42 (с, 1H, CH), 11,18 (с, 1H, NH); ^{13}C ЯМР (ДМСО- d_6) δ 22,45, 30,88, 56,43, 112,3 (д, J_{C-F}=22 Гц), 115,91 (д, J_{C-F}=23 Гц), 118,38, 129,32 (д, J_{C-F}=11 Гц), 148,71, 149,65 (д, J_{C-F}=14 Гц), 159,00, 165,70 (д, J_{C-F}=252 Гц), 169,76, 172,41; LCMS: MH=276; Аналіз: Обчислено для C₁₃H₁₀N₃O₃F: C, 56,73; H, 3,66; N, 15,27. Знайдено: C, 56,39; H, 3,60; N, 15,16.

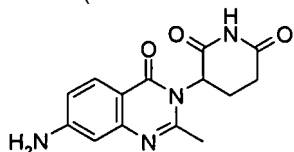
5.34 3-(7-Метил-4-оксо-4H-хіназолін-3-іл)піперидин-2,6-діон



Стадія 1: Суміш 2-аміно-4-метилбензойної кислоти (2,0 г, 13 ммоль) і CDI (2,0 г, 12 ммоль) в ацетонітрилі (20 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 1,5 години. До суспензії додавали гідрохлорид 3-амінопіперидин-2,6-діону (2,0 г, 12 ммоль) і бікарбонат натрію (1,3 г, 16 ммоль) і суміш нагрівали при 50°C протягом 21 години. Суспензія охолоджувалася до кімнатної температури протягом 1 години. Суспензію фільтрували і промивали водою (50 мл) і етилацетатом (20 мл). Тверду речовину сушили у вакуумній печі протягом ночі, одержуючи 2-аміно-N-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-4-метилбензамід у вигляді білої твердої речовини (2,2 г, 69 % вихід): ^1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ 1,90-1,96 (м, 1H, CHN), 2,05-2,14 (м, 1H, CHN), 2,18 (с, 3H, CH₃), 2,49-2,55 (м, 1H, CHN), 2,72-2,84 (м, 1H, CHN), 4,67-4,75 (м, 1H, NCH), 6,36 (дд, J=2, 8 Гц, 1H, Ar), 6,43 (ушир., 2H, NHN, Ar), 6,51 (с, 1H, NHN), 7,43 (д, J=8 Гц, 1H, Ar), 8,38 (д, J=8 Гц, 1H, NH), 10,83 (с, 1H, NH); ^{13}C ЯМР (ДМСО- d_6) δ 21,05, 24,21, 30,99, 48,97, 111,26, 115,74, 116,48, 128,09, 141,71, 149,96, 168,54, 172,50, 173,04; LCMS: MH=262.

Стадія 2: Розчин 2-аміно-N-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-4-метилбензаміду (1,0 г, 3,8 ммоль), триметилортоформіату (10 мл) і п-толуолсульфонової кислоти (250 міліграмів) нагрівали до 160°C в мікрохвильовій печі протягом 30 хвилин. Суспензію фільтрували і промивали метанолом (20 мл), водою (20 мл) і метанолом (20 мл), одержуючи 3-(7-метил-4-оксо-4H-хіназолін-3-іл)піперидин-2,6-діон у вигляді не зовсім білої твердої речовини (880 міліграмів, 85 % вихід): HPLC: Waters Symmetry C₁₈, 5 мкм, 3,9×150 мм, 1 мл/хв., 240 нм, 20/80 CH₃CN/0,1 % H₃PO₄, 5,14 хв. (97,1 %); т. пл.: 313-315°C; ^1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ 2,11-2,18 (м, 1H, CHN), 2,48 (с, 3H, CH₃), 2,61-2,74 (м, 2H, 2CHN), 2,82-2,92 (м, 1H, CHN), 5,46 (ушир., 1H, NCH), 7,41 (дд, J=1, 8 Гц, 1H, Ar), 7,53 (с, 1H, Ar), 8,03 (д, J=8 Гц, 1H, Ar), 8,33 (с, 1H, CH), 11,15 (с, 1H, NH); ^{13}C ЯМР (ДМСО- d_6) δ 21,23, 22,51, 30,91, 56,74, 118,95, 125,93, 126,74, 128,66, 145,27, 147,35, 147,59, 159,54, 169,88, 172,44; LCMS: MH=272; Аналіз: Обчислено для C₁₄H₁₃N₃O₃+0,1H₂O: C, 61,58; H, 4,87; N, 15,39. Знайдено: C, 61,41; H, 4,87; N, 15,15.

5.35 3-(7-Аміно-2-метил-4-оксо-4H-хіназолін-3-іл)піперидин-2,6-діон

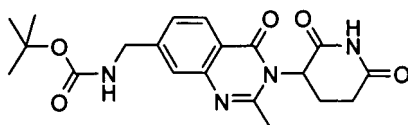


Стадія 1: До перемішуваної суміші 2-аміно-4-нітробензойної кислоти (5,0 г, 28 ммоль) і імідазолу (2,2 г, 33 ммоль) в ацетонітрилі (50 мл) при кімнатній температурі додавали ацетилхлорид (2,3 мл, 33 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом

ночі. До суміші додавали гідрохлорид 3-амінопіперидин-2,6-діону (4,5 г, 28 ммоль), імідазол (4,1 г, 60 ммоль) і трифенілфосфіт (8,7 мл, 33 ммоль), і її нагрівали до температури кипіння із зворотним холодильником протягом 22 годин. До суміші додавали воду (60 мл). Суспензію фільтрували і промивали водою (2×50 мл), етилацетатом (2×50 мл) і водою (50 мл), одержуючи 3-(2-метил-7-нітро-4-оксо-4H-хіназолін-3-іл)піперидин-2,6-діон у вигляді не зовсім білої твердої речовини (4,8 г, 55 % вихід): HPLC: Waters Symmetry C₁₈, 5 мкм, 3,9×150 мм, 1 мл/хв., 240 нм, 10/90 CH₃CN/0,1 % H₃PO₄, 5,69 хв. (95,4 %); ¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ 2,15-2,25 (м, 1H, CHN), 2,59-2,69 (м, 2H, 2CHN), 2,70 (с, 3H, CH₃), 2,79-2,87 (м, 1H, CHN), 5,35 (дд, J=6, 12 Гц, 1H, NCH), 8,20-8,29 (м, 2H, Ar), 8,34 (д, J=2 Гц, 1H, Ar), 11,10 (с, 1H, NH); ¹³C ЯМР (ДМСО-d₆) δ 20,60, 23,53, 30,49, 56,85, 120,26, 121,58, 124,35, 128,30, 147,08, 151,30, 157,61, 159,52, 160,09, 172,48; LCMS: MH=317.

Стадія 2: Суспензію 3-(2-метил-7-нітро-4-оксо-4H-хіназолін-3-іл)піперидин-2,6-діону (4,8 г, 13 ммоль) і 20 % Pd(OH)₂/C (1,0 г) в циклогексані (15 мл) і DMF (60 мл) нагрівали в 125°C масляній бані протягом ночі. Суспензію фільтрували через Целітну подушку і промивали DMF (30 мл). До фільтрату додавали воду (150 мл), одержуючи суспензію. Суспензію фільтрували і промивали водою (50 мл), одержуючи 3-(7-аміно-2-метил-4-оксо-4H-хіназолін-3-іл)піперидин-2,6-діон у вигляді не зовсім білої твердої речовини (3,07 г, 71 % вихід): HPLC: Waters Symmetry C₁₈, 5 мкм, 3,9×150 мм, 1 мл/хв., 240 нм, 5/95 градієнт 95/5 протягом 5 хв. CH₃CN/0,1 % H₃PO₄, 4,08 хв. (97,3 %) [зразок розчинявся в 0,1 % H₃PO₄]; т. пл.: 305-307°C; ¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ 2,05-2,16 (м, 1H, CHN), 2,53 (с, 3H, CH₃), 2,58-2,69 (м, 2H, 2CHN), 2,75-2,86 (м, 1H, CHN), 5,10 (дд, J=6, 11 Гц, 1H, NCH), 6,11 (ушир., 2H, NH₂), 6,54 (д, J=2 Гц, 1H, Ar), 6,68 (дд, J=2, 8 Гц, 1H, Ar), 10,93 (с, 1H, NH); ¹³C ЯМР (ДМСО-d₆) δ 21,36, 23,43, 30,63, 55,97, 106,12, 109,17, 114,70, 127,28, 148,95, 154,42, 154,61, 159,85, 169,87, 172,67; LCMS: MH=287; Аналіз: Обчислено для C₁₄H₁₄N₄O₃: C, 58,74; H, 4,93; N, 19,57. Знайдено: C, 58,60; H, 4,83; N, 19,40.

5.36 Трет-бутиловий ефір [3-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-2-метил-4-оксо-3,4-дигідрохіназолін-7-ілметил]карбамінової кислоти



Стадія 1: До перемішаного розчину метилового ефіру 4-метил-2-нітробензойної кислоти (108,5 г, 555,7 ммоль) в ацетонітрилі (750 мл) додавали NBS (97,9 г, 550,1 ммоль). Суміш нагрівали до слабкої реакції за допомогою освітлення 200 Вт лампою протягом 5,5 години. Розчинник випарювали і залишок розчиняли в етилацетаті (1500 мл). Розчин промивали водою (2×600 мл) і сольовим розчином (300 мл), сушили над сульфатом магнію і концентрували, одержуючи коричневе масло. До масла додавали т-бутилметиловий ефір (300 мл). Суміш нагрівали при 70°C протягом 15 хвилин. Суміші давали охолотитися до приблизно 53°C протягом однієї години, потім до 45°C, а потім при 20~25°C, продуваючи при цьому азотом через скляну піпетку протягом ночі. Суспензію фільтрували через лійку з середнім розміром пор. Тверду речовину промивали попередньо охолодженим 10°C перемішаним розчином гептану/MTBE (1/2 об'єм/об'єм) і сушили відсмоктуванням у витяжному ковпаку протягом ночі, одержуючи метиловий ефір 4-бромметил-2-нітробензойної кислоти у вигляді не зовсім білої твердої речовини (66 г, 43 % вихід). Тверду речовину використовували на наступній стадії без подальшого очищення.

Стадія 2: Суміш метилового ефіру 4-бромметил-2-нітробензойної кислоти (66,3 г, 241,9 ммоль), ди-трет-бутилімінодикарбоксилату (52,72 г, 242,6 ммоль), карбонату цезію (161,58 г, 495,9 ммоль) і йодиду літію (1,62 г, 12 ммоль) в 2-бутаноні (700 мл) нагрівали до температури кипіння в 100°C масляній бані протягом 12 годин при перемішуванні механічною мішалкою. Суміші давали охолотитися до кімнатної температури. До суміші додавали сольовий розчин (300 мл), воду (300 мл) і етилацетат (600 мл) і суміш перемішували протягом 10 хвилин. Суспензію фільтрували через Целітну подушку. Два шари розділялися і органічний шар випарювали до меншого об'єму. Водний шар екстрагували етилацетатом (2×150 мл). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином (1×500 мл), сушили над сульфатом магнію, при цьому в той же самий час знебарвлюючи шарколем при кімнатній температурі з перемішуванням протягом 30 хвилин. Чорну суміш фільтрували через Целітну подушку і фільтрат випарювали, одержуючи метиловий ефір 4-(ди-трет-бутоксикарбоніламінометил)-2-нітробензойної кислоти у вигляді коричневого масла (96,0 г, 96,7 % вихід). Продукт використовували на наступній стадії без подальшого очищення.

Стадія 3: До перемішаного коричневого розчину метилового ефіру 4-(ди-трет-

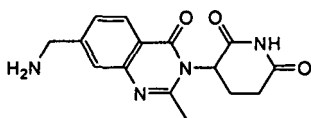
бутоксикарбоніламінометил)-2-нітробензойної кислоти (95,97 г, 233,8 ммоль) в метиленхлориді (800 мл) додавали трифтороцтову кислоту (33,87 мл, 455,9 ммоль) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. До розчину додавали насичений розчин бікарбонату натрію (500 мл) і суміш перемішували протягом 10 хвилин. Органічний шар відділяли, сушили над сульфатом магнію і випарювали, одержуючи метиловий ефір 4-(трет-бутоксикарбоніламінометил)-2-нітробензойної кислоти у вигляді коричневого масла (64,36 г, 88 % сирий вихід). Продукт використовували на наступній стадії без подальшого очищення.

Стадія 4: Суміш метилового ефіру 4-(трет-бутоксикарбоніламінометил)-2-нітробензойної кислоти (64,36 г, 207,4 ммоль), гідроксиду літію (5,96 г, 248,9 ммоль) в метанолі (500 мл) і воді (250 мл) перемішували механічною мішалкою при кімнатній температурі протягом ночі. Метанол випарювали і до водного розчину додавали 1н. HCl (300 мл) з утворенням осаду. Додавали простий ефір (350 мл) і суміш перемішували при 0°C протягом 2 годин. Утворювався небажаний осад. Суміш випарювали. До суміші додавали воду (500 мл). Водний шар екстрагували етилацетатом (5×120 мл). Об'єднані органічні шари розділяли, сушили над сульфатом магнію і концентрували, одержуючи 4-(трет-бутоксикарбоніламінометил)-2-нітробензойну кислоту у вигляді коричневого масла (56,69 г, 92 % вихід). Продукт використовували на наступній стадії без подальшого очищення.

Стадія 5: Суміш 4-(трет-бутоксикарбоніламінометил)-2-нітробензойної кислоти (56,57 г, 190,9 ммоль) в метанолі (250 мл) і паладію на вугіллі (5,66 г, 10 % ваг.) піддавали гідруванню в Parr-шейкері протягом ночі при 51 psi (3,47 атм.). Чорну суміш фільтрували через Целітну подушку і фільтрат випарювали, одержуючи коричневе масло, яке перемішували в простому ефірі (300 мл) протягом ночі. Рідкий ефірний шлам фільтрували, одержуючи 2-аміно-4-(трет-бутоксикарбоніламінометил)бензойну кислоту у вигляді твердої речовини (42,0 г, 84 % вихід). Продукт використовували на наступній стадії без подальшого очищення.

Стадія 6: До перемішаного розчину 2-аміно-4-(трет-бутоксикарбоніламінометил)бензойної кислоти (24,75 г, 92,94 ммоль), імідазолу (7,59 г, 111,53 ммоль) в ацетонітрилі (300 мл) додавали ацетилхлорид (7,96 мл, 111,53 ммоль) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. До суміші додавали гідрохлорид 3-амінопіперидин-2,6-діону (15,30 г, 92,94 ммоль), імідазол (12,66 г, 185,89 ммоль) і трифенілфосфіт (29,23 мл, 111,53 ммоль) і суміш нагрівали до температури кипіння із зворотним холодильником протягом 6 годин. Суміш охолоджували до кімнатної температури і коричневу суміш фільтрували. Фільтрат випарювали і потім очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії (силікагель, метанол/метиленхлорид 4%/96%), одержуючи трет-бутиловий ефір [3-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-2-метил-4-оксо-3,4-дигідрохіназолін-7-ілметил]карбамінової кислоти у вигляді ясно-жовтої твердої речовини (24,57 г, 66 % вихід): HPLC: Waters Symmetry C₁₈, 5 мкм, 3,9×150 мм, 1 мл/хв., 240 нм, 10/90 CH₃CN/0,1% H₃PO₄, з градієнтом до 95/5 протягом 5 хв., витрим. 5 хв., 5,97 хв. (99,7 %); т. пл.: 240-242°C; ¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ 1,29 (ушир.с, 1H, CH для ВОС-групи), 1,40 (с, 8H, 8CH для ВОС-групи), 2,11-2,19 (м, 1H, CHN), 2,56-2,91 (м, 6H, CHCH₂, CH₃), 4,26 (д, J=6 Гц, 2H, CH₂NH), 5,25 (дд, J=5, 11 Гц, 1H, CH), 7,35-7,99 (м, 4H, Ar і NHCH₂), 11,02 (с, 1H, NH); ¹³C ЯМР (DMSO-d₆) δ 20,97, 23,49, 28,19, 30,60, 43,22, 56,48, 78,00, 118,84, 123,99, 125,41, 126,00, 146,93, 147,55, 155,15, 155,81, 160,29, 169,51, 172,61. LCMS MH=401; Аналіз: Обчислено для C₂₀H₂₄N₄O₅: C, 59,99; H, 6,04; N, 13,99. Знайдено: C, 59,78; H, 5,78; N, 13,85.

5.37 Гідрохлорид 3-(7-амінометил-2-метил-4-оксо-4H-хіназолін-3-іл)піперидин-2,6-діону
H-Cl

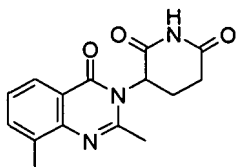


Стадія 1: До перемішаного коричневого розчину трет-бутилового ефіру [3-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-2-метил-4-оксо-3,4-дигідрохіназолін-7-ілметил]карбамінової кислоти (14,7 г, 36,8 ммоль) в метанолі (200 мл) і метиленхлориді (200 мл) додавали 2М HCl в простому ефірі (320 мл) і суміш перемішували протягом ночі. Розчинник випарювали і залишок перемішували в простому ефірі (100 мл) протягом 2 годин. Суспензію фільтрували, одержуючи гідрохлорид 3-(7-амінометил-2-метил-4-оксо-4H-хіназолін-3-іл)піперидин-2,6-діону у вигляді ясно-жовтої твердої речовини (13,2 г, 106 % грубий вихід). Продукт використовували на наступній стадії без подальшого очищення.

Стадія 2: Гідрохлорид 3-(7-амінометил-2-метил-4-оксо-4H-хіназолін-3-іл)піперидин-2,6-діону (1,00 г) розчиняли у воді (100 мл). Розчин промивали етилацетатом (2×100 мл). Водний шар випарювали, одержуючи гідрохлорид 3-(7-амінометил-2-метил-4-оксо-4H-хіназолін-3-іл)піперидин-2,6-діону у вигляді не зовсім білої твердої речовини (0,86 г, 86 % вихід); HPLC:

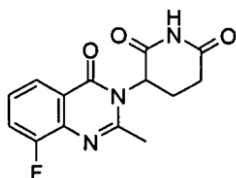
Waters Xterra RP₁₈, 5 мкм, 3,9×150 мм, 1 мл/хв., 240 нм, Waters LC Module 1, 05/95 CH₃CN/0,1 % (HCO₂) NH₄, 6,27 хв. (98,7 %); т. пл.: 313-315°C; ¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ 2,17-2,24 (м, 1H, СНН), 2,58-2,89 (м, 6H, СНСН₂, СН₃), 4,20 (кв, J=5 Гц, 2H, ArСН₂), 5,34 (дд, J=6, 11 Гц, 1H, СН, перекривання водяним піком), 7,64-8,09 (м, 3H, Ar), 8,72 (ушир.с, 3H, СІNH₃), 11,07 (с, 1H, NH); ¹³C ЯМР (ДМСО-d₆) δ 20,88, 22,97, 30,57, 41,69, 56,71, 119,61, 125,38, 126,42, 127,25, 141,34, 145,36, 156,66, 159,83, 169,25, 172,57. LCMS МН=301; Аналіз: Обчислено для C₁₅H₁₇N₄O₃Cl+1,0H₂O+0,9HCl: С, 46,48; Н, 5,17; N, 14,45; Cl, 17,38. Знайдено: С, 46,68; Н, 5,15; N, 14,32; Cl, 17,05.

5.38 3-(2,8-Диметил-4-оксо-4Н-хіназолін-3-іл)піперидин-2,6-діон



До перемішуваної суміші 2-аміно-3-метилбензойної кислоти (3,0 г, 20 ммоль) і імідазолу (1,6 г, 24 ммоль) в ацетонітрилі (30 мл) при кімнатній температурі додавали ацетилхлорид (1,7 мл, 24 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. До суміші додавали гідрохлорид 3-амінопіперидин-2,6-діону (3,3 г, 20 ммоль), імідазол (3,0 г, 68 ммоль) і трифенілфосфіт (6,2 мл, 24 ммоль), і її нагрівали до температури кипіння із зворотним холодильником протягом 22 годин. До суміші додавали воду (60 мл). Суспензію фільтрували і промивали водою (2×100 мл), етилацетатом (2×100 мл), бікарбонатом натрію (насиченим, 100 мл) і водою (100 мл), одержуючи білу тверду речовину, яку перемішували в ДМСО (20 мл) при 65°C. Суміш освітлювали, фільтрували і промивали ДМСО (10 мл). До фільтрату додавали воду (100 мл), одержуючи суспензію. Суспензію фільтрували і промивали водою (2×50 мл), одержуючи 3-(2,8-диметил-4-оксо-4Н-хіназолін-3-іл)піперидин-2,6-діон у вигляді білої твердої речовини (3,2 г, 56 % вихід): HPLC: Waters Symmetry C₁₈, 5 мкм, 3,9×150 мм, 1 мл/хв., 240 нм, 25/75 CH₃CN/0,1 % H₃PO₄, 5,85 хв. (99,6 %); т. пл.: 296-298°C; ¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ 2,12-2,24 (м, 1H, СНН), 2,51 (с, 3H, СН₃), 2,48-2,74 (м, 2H, 2СНН), 2,66 (с, 3H, СН₃), 2,76-2,91 (м, 1H, СНН), 5,27 (дд, J=6, 11 Гц, 1H, NCH), 7,38 (т, J=8 Гц, 1H, Ar), 7,67 (д, J=7 Гц, 1H, Ar), 7,86 (дд, J=0,6, 8 Гц, 1H, Ar), 11,02 (с, 1H, NH); ¹³C ЯМР (ДМСО-d₆) δ 16,91, 20,91, 23,80, 30,60, 56,51, 120,23, 123,59, 126,05, 134,72, 134,94, 145,25, 153,82, 160,71, 169,51, 172,62; LCMS: МН=286; Аналіз: Обчислено для C₁₅H₁₅N₃O₃+0,2H₂O: С, 62,36; Н, 5,37; N, 14,54. Знайдено: С, 62,21; Н, 5,31; N, 14,43.

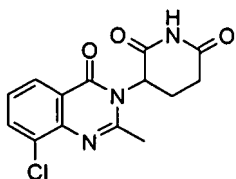
5.39 3-(8-Фтор-2-метил-4-оксо-4Н-хіназолін-3-іл)піперидин-2,6-діон



До перемішуваної суміші 2-аміно-3-фторбензойної кислоти (3,0 г, 19 ммоль) і імідазолу (1,6 г, 23 ммоль) в ацетонітрилі (30 мл) при кімнатній температурі додавали ацетилхлорид (1,7 мл, 23 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. До суміші додавали гідрохлорид 3-амінопіперидин-2,6-діону (3,2 г, 19 ммоль), імідазол (2,9 г, 43 ммоль) і трифенілфосфіт (6,1 мл, 23 ммоль), і її нагрівали до температури кипіння із зворотним холодильником протягом 22 годин. До суміші додавали воду (60 мл). Суспензію фільтрували і промивали водою (2×50 мл), етилацетатом (2×50 мл) і водою (50 мл), одержуючи білу тверду речовину, яку очищали за допомогою препаративної HPLC (C₁₈ 20/80 CH₃CN/H₂O), одержуючи білу тверду речовину. Білу тверду речовину в ДМСО (20 мл) нагрівали при 60°C протягом 30 хвилин. До розчину додавали воду (10 мл). Суспензію охолоджували до кімнатної температури. Суспензію фільтрували і промивали ДМСО (4 мл) і водою (20 мл), одержуючи 3-(8-фтор-2-метил-4-оксо-4Н-хіназолін-3-іл)піперидин-2,6-діон у вигляді білої твердої речовини (3,11 г, 67 % вихід): HPLC: Waters Symmetry C₁₈, 5 мкм, 3,9×150 мм, 1 мл/хв., 240 нм, 20/80 CH₃CN/0,1 % H₃PO₄, 4,7 хв. (99,7 %); т. пл.: 305°C (розкладання); ¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ 2,16-2,23 (м, 1H, СНН), 2,43-2,76 (м, 5H, СН₃, 2СНН), 2,79-2,92 (м, 1H, СНН), 5,32 (дд, J=6, 11 Гц, 1H, NCH), 7,46-7,53 (м, 1H, Ar), 7,67-7,73 (м, 1H, Ar), 7,84-7,94 (м, 1H, Ar), 11,06 (с, 1H, NH); ¹³C ЯМР (ДМСО-d₆) δ 20,80, 23,67, 30,58, 56,71, 120,04 (д, J_{C-F}=19 Гц), 121,71 (д, J_{C-F}=4 Гц), 122,31, 126,91 (д, J_{C-F}=8 Гц), 136,04 (д, J_{C-F}=12 Гц), 155,93 (д, J_{C-F}=254 Гц), 155,93, 159,62 (д, J_{C-F}=3 Гц), 169,32, 172,57; LCMS: МН=290; Аналіз: Обчислено для C₁₄H₁₂N₃O₃F: С, 58,13; Н, 4,18; N, 14,53; F, 6,57. Знайдено: С,

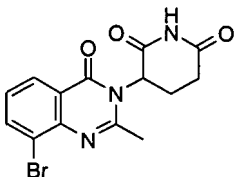
57,87; H, 3,94; N, 14,35; F, 6,91.

5.40 3-(8-Хлор-2-метил-4-оксо-4Н-хіназолін-3-іл)піперидин-2,6-діон



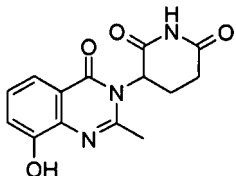
До перемішуваної суміші 2-аміно-3-хлорбензойної кислоти (2,2 г, 13 ммоль) і імідазолу (1,1 г, 16 ммоль) в ацетонітрилі (30 мл) при кімнатній температурі додавали ацетилхлорид (1,1 мл, 16 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. До суміші додавали гідрохлорид 3-амінопіперидин-2,6-діону (2,3 г, 14 ммоль), імідазол (1,9 г, 28 ммоль) і трифенілфосфіт (4,0 мл, 15 ммоль), і її нагрівали до температури кипіння із зворотним холодильником протягом 22 годин. До суміші додавали воду (60 мл). Суспензію фільтрували і промивали водою (2×50 мл), етилацетатом (2×50 мл) і водою (50 мл), одержуючи білу тверду речовину, яку перемішували в метанолі (50 мл) протягом ночі. Суспензію фільтрували і промивали метанолом (30 мл) і водою (30 мл), одержуючи 3-(8-хлор-2-метил-4-оксо-4Н-хіназолін-3-іл)піперидин-2,6-діон у вигляді білої твердої речовини (1,5 г, 38 % вихід): HPLC: Waters Symmetry C₁₈, 5 мкм, 3,9×150 мм, 1 мл/хв., 240 нм, 25/75 CH₃CN/0,1 % H₃PO₄, 6,51 хв. (99,6 %); т. пл.: 290-292°C; ¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ 2,16-2,23 (м, 1H, CHN), 2,59-2,69 (м, 5H, CH₃, 2CHN), 2,79-2,87 (м, 1H, CHN), 5,32 (дд, J=5, 11 Гц, 1H, NCH), 7,48 (т, J=8 Гц, 1H, Ar), 7,96-8,02 (м, 2H, Ar), 11,07 (с, 1H, NH); ¹³C ЯМР (ДМСО-d₆) δ 20,68, 23,75, 30,51, 56,68, 121,87, 125,08, 126,91, 130,03, 134,69, 143,14, 156,14, 159,88, 169,23, 172,51; LCMS: MH=306, 308; Аналіз: Обчислено для C₁₄H₁₂N₃O₃Cl: C, 55,00; H, 3,96; N, 13,74; Cl, 11,60. Знайдено: C, 54,73; H, 3,96; N, 13,58; Cl, 11,03.

5.41 3-(8-Бром-2-метил-4-оксо-4Н-хіназолін-3-іл)піперидин-2,6-діон



До перемішуваної суміші 2-аміно-3-бромбензойної кислоти (1,0 г, 4,6 ммоль) і імідазолу (0,38 г, 5,5 ммоль) в ацетонітрилі (10 мл) при кімнатній температурі додавали ацетилхлорид (0,6 мл, 8,3 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. До суміші додавали гідрохлорид 3-амінопіперидин-2,6-діону (0,76 г, 4,6 ммоль), імідазол (0,7 г, 10 ммоль) і трифенілфосфіт (1,5 мл, 5,6 ммоль), і її нагрівали до температури кипіння із зворотним холодильником протягом 22 годин. До суміші додавали воду (60 мл). Суспензію фільтрували і промивали водою (2×50 мл), етилацетатом (2×50 мл) і водою (50 мл), одержуючи 3-(8-бром-2-метил-4-оксо-4Н-хіназолін-3-іл)піперидин-2,6-діон у вигляді білої твердої речовини (0,34 г, 21 % вихід): HPLC: Waters Symmetry C₁₈, 5 мкм, 3,9×150 мм, 1 мл/хв., 240 нм, 25/75 CH₃CN/0,1 % H₃PO₄, 9,47 хв. (99,6 %); т. пл.: 307-309°C; ¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ 2,16-2,23 (м, 1H, CHN), 2,58-2,67 (м, 2H, 2CHN), 2,68 (с, 3H, CH₃), 2,76-2,92 (м, 1H, CHN), 5,31 (дд, J=5, 11 Гц, 1H, NCH), 7,41 (т, J=8 Гц, 1H, Ar), 8,04 (дд, J=2, 8 Гц, 1H, Ar), 8,15 (дд, J=1, 8 Гц, 1H, Ar), 11,07 (с, 1H, NH); ¹³C ЯМР (ДМСО-d₆) δ 20,73, 23,85, 30,57, 56,76, 121,09, 121,82, 125,86, 127,47, 138,08, 144,23, 156,23, 159,97, 169,29, 172,58; LCMS: MH=350, 352; Аналіз: Обчислено для C₁₄H₁₂N₃O₃Br: C, 48,02; H, 3,45; N, 12,00; Br, 22,82. Знайдено: C, 47,74; H, 3,23; N, 11,85; Br, 22,42.

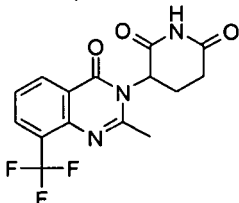
5.42 3-(8-Гідрокси-2-метил-4-оксо-4Н-хіназолін-3-іл)піперидин-2,6-діон



До перемішуваної суміші 2-аміно-3-гідроксибензойної кислоти (2,0 г, 13,1 ммоль) і імідазолу (2,0 г, 29,4 ммоль) в ацетонітрилі (30 мл) при кімнатній температурі додавали ацетилхлорид (2,0 мл, 28,7 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. До суміші додавали гідрохлорид 3-амінопіперидин-2,6-діону (2,2 г, 13,1 ммоль), імідазол (2,0 г, 29,4 ммоль) і трифенілфосфіт (4,11 мл, 15,7 ммоль), і її нагрівали до температури кипіння із зворотним холодильником протягом 22 годин. До суміші додавали воду (60 мл) і конц. HCl до

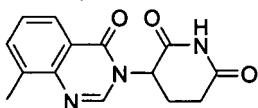
значення pH~1. Розчинник видаляли у вакуумі. До залишку додавали воду (50 мл). Водний шар екстрагували етилацетатом (2×50 мл). До водного шару додавали бікарбонат натрію (1,8 г) до значення pH=7-8, і суміш перемішували при кімнатній температурі, одержуючи суспензію. Суспензію фільтрували, одержуючи 3-(8-гідрокси-2-метил-4-оксо-4Н-хіназолін-3-іл)піперидин-2,6-діон у вигляді не зовсім білої твердої речовини (0,6 г, 16 % вихід): HPLC: Waters Symmetry C₁₈, 5 мкм, 3,9×150 мм, 1 мл/хв., 240 нм, 20/80 CH₃CN/0,1 % H₃PO₄, 3,03 хв. (99,3 %); т. пл.: 266-268°C; ¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ 2,10-2,22 (м, 1H, CHN), 2,57-2,72 (м, 5H, CH₃, 2CHN), 2,78-2,92 (м, 1H, CHN), 5,25 (дд, J=5, 11 Гц, 1H, NCH), 7,19 (дд, J=1, 8 Гц, 1H, Ar), 7,30 (т, J=8 Гц, 1H, Ar), 7,45 (дд, J=1, 8 Гц, 1H, Ar), 9,65 (с, 1H, OH), 11,02 (с, 1H, NH); ¹³C ЯМР (ДМСО-d₆) δ 20,92, 23,37, 30,59, 56,45, 115,62, 118,51, 121,19, 127,05, 135,91, 152,34, 153,09, 160,45, 169,52, 172,62; LCMS: MH=288; Аналіз: Обчислено для C₁₄H₁₃N₃O₄+1H₂O: C, 55,08; H, 4,95; N, 13,76. Знайдено: C, 54,88; H, 4,97; N, 13,77.

5.43 3-(2-Метил-4-оксо-8-трифторметил-4Н-хіназолін-3-іл)піперидин-2,6-діон



До перемішуваної суміші 2-аміно-3-(трифторметил)бензойної кислоти (2,0 г, 9,8 ммоль) і імідазолу (0,8 г, 12 ммоль) в ацетонітрилі (20 мл) при кімнатній температурі додавали ацетилхлорид (0,83 мл, 12 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. До суміші додавали гідрохлорид 3-амінопіперидин-2,6-діону (1,6 г, 9,8 ммоль), імідазол (1,5 г, 22 ммоль) і трифенілфосфіт (3,1 мл, 12 ммоль), і її нагрівали до температури кипіння із зворотним холодильником протягом 22 годин. До суміші додавали воду (60 мл). Суспензію фільтрували і промивали водою (2×50 мл), етилацетатом (2×50 мл), бікарбонатом натрію (насиченим, 50 мл) і водою (50 мл), одержуючи 3-(2-метил-4-оксо-8-трифторметил-4Н-хіназолін-3-іл)піперидин-2,6-діон у вигляді білої твердої речовини (0,32 г, 10 % вихід): HPLC: Waters Symmetry C₁₈, 5 мкм, 3,9×150 мм, 1 мл/хв., 240 нм, 35/65 CH₃CN/0,1 % H₃PO₄, 7,57 хв. (99,8 %); т. пл.: 351-353°C; ¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ 2,19-2,26 (м, 1H, CHN), 2,59-2,70 (м, 5H, CH₃, 2CHN), 2,81-2,93 (м, 1H, CHN), 5,34 (дд, J=5, 11 Гц, 1H, NCH), 7,64 (т, J=8 Гц, 1H, Ar), 8,20 (д, J=8 Гц, 1H, Ar), 8,31 (д, J=8 Гц, 1H, Ar), 11,09 (с, 1H, NH); ¹³C ЯМР (ДМСО-d₆) δ 20,67, 24,05, 30,57, 56,84, 121,48, 123,52 (кв, J_{C-F}=274 Гц), 124,77 (кв, J_{C-F}=30 Гц), 125,98, 130,74, 132,29 (кв, J_{C-F}=5 Гц), 144,20, 156,71, 159,68, 169,28, 172,58; LCMS: MH=340; Аналіз: Обчислено для C₁₅H₁₂N₃O₃F₃+0,3H₂O+0,1CH₃CN: C, 52,34; H, 3,72; N, 12,45; F, 16,34. Знайдено: C, 52,71; H, 3,52; N, 12,31; F, 15,99.

5.44 3-(8-Метил-4-оксо-4Н-хіназолін-3-іл)піперидин-2,6-діон

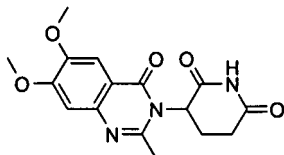


Стадія 1: Суміш 2-аміно-3-метилбензойної кислоти (2,1 г, 14 ммоль) і CDI (1,9 г, 12 ммоль) в ацетонітрилі (25 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 5 годин. До суспензії додавали гідрохлорид 3-амінопіперидин-2,6-діону (2,3 г, 14 ммоль), триетиламін (7,2 мл, 66 ммоль) і оцтову кислоту (8 мл, 132 ммоль) і суміш нагрівали до температури кипіння із зворотним холодильником протягом 16 годин. До суміші додавали воду (75 мл) і перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Суспензію фільтрували і промивали водою (50 мл) і етилацетатом (20 мл), одержуючи 2-аміно-N-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-3-метилбензамід у вигляді білої твердої речовини (1,9 г, 61 % вихід): ¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ 1,92-1,99 (м, 1H, CHN), 2,06 (с, 3H, CH₃), 2,04-2,14 (м, 1H, CHN), 2,51-2,56 (м, 1H, CHN), 2,73-2,85 (м, 1H, CHN), 4,69-4,78 (м, 1H, NCH), 6,22 (ушир.с, 2H, NH₂), 6,50 (т, J=8 Гц, 1H, Ar), 7,10 (д, J=8 Гц, 1H, Ar), 7,40 (д, J=8 Гц, 1H, Ar), 8,47 (д, J=8 Гц, 1H, NH), 10,83 (с, 1H, NH); LCMS: MH=262.

Стадія 2: Перемішуваний розчин 2-аміно-N-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-3-метилбензаміду (0,9 г, 3,4 ммоль), триметилортоформіату (4,5 мл) і п-толуолсульфонової кислоти (250 міліграмів) в ацетонітрилі (20 мл) нагрівали до температури кипіння із зворотним холодильником протягом 17 годин. До суміші додавали воду (75 мл) і перемішували протягом 20 хвилин. Суспензію фільтрували і промивали метанолом (20 мл), водою (20 мл) і етилацетатом (20 мл), одержуючи тверду речовину пурпурного кольору. Тверду речовину в NMP (4 мл) нагрівали при 80°C протягом 30 хвилин. До розчину додавали воду (1 мл) і суміші давали охолотитися до кімнатної

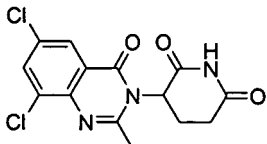
температури. Суспензію фільтрували і промивали водою (30 мл), одержуючи 3-(8-метил-4-оксо-4Н-хіназолін-3-іл)піперидин-2,6-діон у вигляді ясно-пурпурної твердої речовини (660 міліграмів, 72 % вихід): HPLC: Waters Symmetry C₁₈, 5 мкм, 3,9×150 мм, 1 мл/хв., 240 нм, 30/70 CH₃CN/0,1 % H₃PO₄, 3,07 хв. (98,6 %); т. пл.: 290-292°C; ¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ 2,11-2,19 (м, 1H, CHN), 2,56 (с, 3H, CH₃), 2,62-2,93 (м, 3H, CH₂, CHN), 5,48 (ушир., 1H, NCH), 7,46 (т, J=8 Гц, 1H, Ar), 7,73 (д, J=8 Гц, 1H, Ar), 7,99 (д, J=8 Гц, 1H, Ar), 8,38 (с, 1H, CH), 11,16 (с, 1H, NH); ¹³C ЯМР (ДМСО-d₆) δ 17,01, 22,53, 30,97, 56,22, 121,36, 123,79, 126,51, 126,86, 135,03, 135,47, 136,39, 145,96, 146,36, 159,97, 169,92, 172,52; LCMS: МН=272; Аналіз: Обчислено для C₁₄H₁₃N₃O₃: С, 61,99; Н, 4,83; N, 15,49. Знайдено: С, 61,70; Н, 4,68; N, 15,40.

5.45 3-(6,7-Диметокси-2-метил-4-оксо-4Н-хіназолін-3-іл)піперидин-2,6-діон



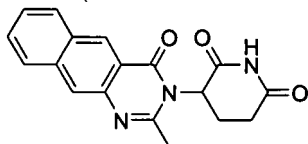
До перемішуваної суміші 2-аміно-4,5-диметоксибензойної кислоти (5,0 г, 25 ммоль) і імідазолу (2,1 г, 30 ммоль) в ацетонітрилі (50 мл) при кімнатній температурі додавали ацетилхлорид (2,2 мл, 30 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. До суміші додавали гідрохлорид 3-амінопіперидин-2,6-діону (4,2 г, 25 ммоль), імідазол (3,8 г, 56 ммоль) і трифенілфосфіт (7,3 мл, 28 ммоль), і її нагрівали до температури кипіння із зворотним холодильником протягом 22 годин. Суспензію фільтрували і промивали ацетонітрилом (50 мл) і водою (2×50 мл), одержуючи тверду речовину. Тверду речовину перемішували в бікарбонаті натрію (насич., 50 мл) і воді (50 мл) протягом 1 години. Суспензію фільтрували і промивали водою (2×50 мл) і етилацетатом (30 мл), одержуючи 3-(6,7-диметокси-2-метил-4-оксо-4Н-хіназолін-3-іл)піперидин-2,6-діон у вигляді білої твердої речовини (5,7 г, 68 % вихід): HPLC: Waters Symmetry C₁₈, 5 мкм, 3,9×150 мм, 1 мл/хв., 240 нм, 20/80 CH₃CN/0,1 % H₃PO₄, 3,26 хв. (99,8 %); т. пл.: 325°C (розкладання); ¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ 2,15-2,19 (м, 1H, CHN), 2,56-2,88 (м, 6H, CH₃, CH₂, CHN), 3,85 (с, 3H, CH₃), 3,90 (с, 3H, CH₃), 5,22 (дд, J=5, 11 Гц, 1H, NCH), 7,09 (с, 1H, Ar), 7,35 (с, 1H, Ar), 10,99 (с, 1H, NH); ¹³C ЯМР (ДМСО-d₆) δ 21,12, 23,21, 30,62, 55,63, 55,97, 56,38, 104,98, 107,31, 113,27, 143,09, 148,40, 153,24, 154,83, 159,76, 169,61, 172,64; LCMS: МН=332; Аналіз: Обчислено для C₁₆H₁₇N₃O₅: С, 58,00; Н, 5,17; N, 12,68. Знайдено: С, 57,88; Н, 5,06; N, 12,77.

5.46 3-(6,8-Дихлор-2-метил-4-оксо-4Н-хіназолін-3-іл)піперидин-2,6-діон



До перемішуваної суміші 2-аміно-3,5-дихлорбензойної кислоти (5,0 г, 24 ммоль) і імідазолу (1,9 г, 28 ммоль) в ацетонітрилі (60 мл) при кімнатній температурі додавали ацетилхлорид (2,0 мл, 28 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. До суміші додавали гідрохлорид 3-амінопіперидин-2,6-діону (3,9 г, 24 ммоль), імідазол (3,5 г, 52 ммоль) і трифенілфосфіт (6,8 мл, 26 ммоль), і її нагрівали до температури кипіння із зворотним холодильником протягом 22 годин. Суспензію фільтрували і промивали ацетонітрилом (30 мл), водою (2×30 мл) і етилацетатом (30 мл), одержуючи 3-(6,8-дихлор-2-метил-4-оксо-4Н-хіназолін-3-іл)піперидин-2,6-діон у вигляді білої твердої речовини (4,65 г, 58 % вихід): HPLC: Waters Symmetry C₁₈, 5 мкм, 3,9×150 мм, 1 мл/хв., 240 нм, 40/60 CH₃CN/0,1 % H₃PO₄, 4,78 хв. (100 %); т. пл.: 238-240°C; ¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ 2,15-2,22 (м, 1H, CHN), 2,55-2,69 (м, 5H, CH₂, 2CHN), 2,78-2,91 (м, 1H, CHN), 5,33 (дд, J=6, 11 Гц, 1H, NCH), 7,96 (д, J=2 Гц, 1H, Ar), 8,15 (д, J=2 Гц, 1H, Ar), 11,09 (с, 1H, NH); ¹³C ЯМР (ДМСО-d₆) δ 20,63, 23,85, 30,54, 56,92, 122,55, 124,24, 130,51, 131,72, 134,38, 142,25, 156,80, 159,07, 169,12, 172,53; LCMS: МН=340, 342; Аналіз: Обчислено для C₁₄H₁₁N₃O₃Cl₂: С, 49,43; Н, 3,26; N, 12,35; Cl, 20,84. Знайдено: С, 49,21; Н, 3,11; N, 12,30; Cl, 19,43.

5.47 3-(2-Метил-4-оксо-4Н-бензо[g]хіназолін-3-іл)піперидин-2,6-діон



До перемішуваної суміші 3-аміно-2-нафтолової кислоти (5,4 г, 29 ммоль) і імідазолу (2 г, 29 ммоль) в ацетонітрилі (60 мл) при кімнатній температурі додавали ацетилхлорид (2,1 мл, 29 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. До суміші додавали гідрохлорид 3-амінопіперидин-2,6-діону (4 г, 25 ммоль), імідазол (3,7 г, 54 ммоль) і трифенілфосфіт (7,1 мл, 27 ммоль), і її нагрівали до температури кипіння із зворотним холодильником протягом 22 годин. Суспензію фільтрували і промивали ацетонітрилом (30 мл), водою (2×30 мл) і етилацетатом (30 мл), одержуючи 3-(2-метил-4-оксо-4Н-бензо[*g*]хіназолін-3-іл)піперидин-2,6-діон у вигляді мутнувато-білої твердої речовини (6,3 г, 79 % вихід): HPLC: Waters Symmetry C₁₈, 5 мкм, 3,9×150 мм, 1 мл/хв., 240 нм, 30/70 CH₃CN/0,1 % H₃PO₄, 4,59 хв. (99,7 %); т. пл.: 307°C (розкладання); ¹H ЯМР (DMCO-d₆) δ 2,17-2,26 (м, 1H, CHN), 2,60-2,94 (м, 6H, CH₃, CH₂, CHN), 5,29 (дд, J=5, 11 Гц, 1H, NCH), 7,55-7,60 (м, 1H, Ar), 7,64-7,69 (м, 1H, Ar), 8,09 (д, J=8 Гц, 1H, Ar), 8,18-8,20 (м, 2H, Ar), 8,75 (с, 1H, Ar), 11,06 (с, 1H, NH); ¹³C ЯМР (DMCO-d₆) δ 21,16, 23,60, 30,71, 56,45, 119,52, 123,86, 126,25, 127,47, 127,77, 128,58, 129,24, 129,53, 136,26, 142,20, 153,87, 160,97, 169,70, 172,68; LCMS: MH=322; Аналіз: Обчислено для C₁₈H₁₅N₃O₃+0,1H₂O: C, 66,91; H, 4,74; N, 13,00. Знайдено: C, 66,78; H, 4,76; N, 12,95.

5.48 АНАЛІЗИ

5.48.1 Аналіз інгібування TNFα в PMBC

Моноядерні клітини периферичної крові (PBMC) від нормальних донорів одержують за допомогою центрифугування густини Ficoll Nupaque (Pharmacia, Piscataway, NJ, USA). Клітини культивують в RPMI 1640 (Life Technologies, Grand Island, NY, USA) з додаванням 10 % АВ+людська сироватка (Gemini Bio-products, Woodland, CA, USA), 2 мМ L-глутаміну, 100 Од/мл пеніциліну і 100 мкг/мл стрептомицину (Life Technologies).

PBMC (2×10⁵ клітин) поміщають в 96-ямкові плоскодонні планшети для культури тканини Costar (Corning, NY, USA) в триразовому повторенні. Клітини стимулюють LPS (з *Salmonella abortus equi*, Sigma cat. No L-1887, St.Louis, MO, USA) при кінцевій концентрації 1 нг/мл за відсутності або у присутності сполук. Пропоновані в заявці сполуки розчиняють в ДМСО (Sigma) і здійснюють додаткові розведення в культуральному середовищі безпосередньо перед використанням. Кінцева концентрація ДМСО у всіх аналізах може складати близько 0,25 %. Сполуки додають до клітин за 1 годину до LPS-стимуляції. Клітини потім інкубують протягом 18-20 годин при 37°C в 5 % CO₂, і супернатанти потім збирають, розбавляють культуральним середовищем і аналізують на рівні TNFα за допомогою ELISA (Endogen, Boston, MA, США). Показники ІК₅₀ обчислюють з використанням нелінійної регресії, сигмоїдальної функції доза-відповідь, з обмеженням верху до 100 % і низу до 0 %, з допуском варіацій нахилу (програма GraphPad Prism v3.02).

5.48.2 IL-2 і MIP-3α продукування Т-клітками

PBMC звільняють від приєднаних моноцитів помещенням 1×10⁸ PBMC в 10 мл повного середовища (RPMI 1640 з додаванням 10 % теплонеактивованої плодової бичачої сироватки, 2 мМ L-глутаміну, 100 Од/мл пеніциліну і 100 мкг/мл стрептомицину) на 10 см кювету для тканинної культури, в 37°C, 5 % CO₂ інкубаторі на 30-60 хвилин. Кювету прополіскують середовищем для видалення всіх неприєднаних PBMC. Т-клітини очищають за допомогою негативного відбору з використанням наступної суміші антитіл (Pharmingen) і Dynabead (Dyna) на кожні 1×10⁸ неприєднаних PBMC: 0,3 мл Sheep (овечих) анти-мишачих IgG бусинок, 15 мкл анти-CD16, 15 мкл анти-CD33, 15 мкл анти-CD56, 0,23 мл анти-CD19 бусинок, 0,23 мл анти-HLA класу II бусинок і 56 мкл анти-CD14 бусинок. Клітини і суміш бусинок/антитіл чергують (обертають) кінець-через-кінець протягом 30-60 хвилин при 4°C. Очищені Т-клітини відділяють від бусинок з використанням Dynal магніту. Звичайний вихід складає приблизно 50 % Т-клітин, 87-95 % CD3⁺ за даними потокової цитометрії.

96-ямкові плоскодонні планшети для культури тканини покривають анти-CD3 антитілами OKT3 при 5 мкг/мл в PBS, 100 мкл на ямку, інкубують при 37°C протягом 3-6 годин, потім промивають чотири рази повним середовищем 100 мкл/ямку безпосередньо перед тим, як додають Т-клітини. Сполуки розбавляють до 20 разів в круглодонній 96-ямковій планшеті для культури тканини. Кінцеві концентрації складають від близько 10 мкМ до близько 0,00064 мкМ. 10 мМ запас описуваних в описі сполук розбавляють загалом 1:50 протягом першого 20× розведення 200 мкМ в 2 % ДМСО і серійно розводять 1:5 в 2 % ДМСО. Сполуку додають в кількості 10 мкл на 200 мкл культури з одержанням кінцевої концентрації ДМСО 0,1 %. Культури інкубують при 37°C, 5 % CO₂ протягом 2-3 днів, і супернатанти аналізують на IL-2 і MIP-3α за допомогою ELISA (R&D Systems). Рівні IL-2 і MIP-3α нормалізують до кількості, продукованої у присутності кількості пропонованої в описі сполуки, і обчислюють показники EC₅₀ з використанням нелінійної регресії, сигмоїдальної функції доза-відповідь, з обмеженням верху до 100 % і низу до 0 %, з допуском варіацій нахилу (програма GraphPad Prism v3.02).

5.48.3 Аналіз клітинної проліферації

Лінії клітин Namalwa, MUTZ-5 і UT-7 одержують у фірми Deutsche Sammlung von Microorganismen und Zellkulturen GmbH (Braunschweig, Німеччина). Лінію клітин KG-1 одержують з Американської колекції типів культур (American Type Culture Collection) (Manassas, VA, USA).

5 Клітинну проліферацію, вказану включенням ³H-тимідину вимірюють у всіх лініях клітин наступним чином.

Клітини поміщають на 96-ямкові планшети в середовищі в кількості 6000 клітин на ямку. Клітини попередньо обробляють сполукою при 100, 10, 1, 0,1, 0,01, 0,001, 0,0001 і 0 мкМ в кінцевій концентрації близько 0,25 % ДМСО триразово і інкубують при 37°C в зволоженому інкубаторі при 5 % CO₂ протягом 72 годин. Потім в кожен ямку додають один мікрокурі ³H-тимідину (Amersham) і клітини інкубують знову при 37°C при 5 % CO₂ протягом 6 годин. Клітини збирають на фільтрувальні планшети UniFilter GF/C (Perkin Elmer) з використанням збирача клітин (Tomtec), і планшети залишають сушити протягом ночі. Додають Microscint 20 (Packard) (25 мкл/ямку), і планшети аналізують в TopCount NXT (Packard). Кожну ямку обраховують протягом однієї хвилини. Процентне інгібування клітинної проліферації обчислюють усереднюванням всіх трьох повторів і нормалізацією до ДМСО контролю (0 % інгібування). Кожну сполуку випробовують на кожній лінії клітин в трьох окремих експериментах. Кінцеві показники IK₅₀ обчислюють з використанням нелінійної регресії, сигмоїдальної функції дози-відповідь, з обмеженням верху до 100 % і низу до 0 %, з допуском варіацій нахилу (програма GraphPad Prism v3.02).

5.48.4 Імуноосадження і Імуноблот

Клітини Namalwa обробляють ДМСО або деякою кількістю пропонованої в описі сполуки протягом 1 години, потім стимулюють 10 Од/мл Еро (R&D Systems) протягом 30 хвилин. Одержують лізати клітин і або імуноосаджують за допомогою Еро рецептора Ab, або зразу ж відділяють за допомогою SDS-PAGE. Досліджують імуноблоти з Akt, фосфо-Akt (Ser473 або Thr308), фосфо-Gab1 (Y627), Gab1, IRS2, актином і IRF-1 Abs і аналізують на Storm 860 Imager (візуалізаторі) з використанням програмного забезпечення ImageQuant (Molecular Dynamics).

5.48.5 Аналіз клітинного циклу

Клітини обробляють ДМСО або деякою кількістю пропонованої в описі сполуки протягом ночі. Проводять забарвлювання йодидом пропідію для клітинного циклу з використанням CycleTEST PLUS (Becton Dickinson) відповідно до інструкції виробника. Після забарвлювання клітини аналізують за допомогою FACSCalibur потокового цитометра з використанням програмного забезпечення ModFit LT (Becton Dickinson).

5.48.6 Аналіз апоптозу

Клітини обробляють ДМСО або деякою кількістю пропонованої в описі сполуки в різні моменти часу, потім промивають анексин-V промивальним буфером (BD Biosciences). Клітини інкубують з анексин-V зв'язувальним білком і йодидом пропідію (BD Biosciences) протягом 10 хвилин. Зразки аналізують за допомогою потокової цитометрії.

5.48.7 Аналіз люциферази

Клітини Namalwa трансфектують 4 мкг AP1-люциферази (Stratagene) на 1×10⁶ клітин і 3 мкл реагенту ліпофектаміну 2000 (Invitrogen) відповідно до інструкції виробника. Через шість годин після трансфекції клітини обробляють ДМСО або деякою кількістю пропонованої в описі сполуки. Активність люциферази аналізують з використанням лізисного буфера люциферази і субстрату (Promega) і вимірюють з використанням люмінометра (Turner Designs).

5.48.8 Аналіз антипроліферації

День 1: Клітини висівають в 96-ямкову планшету 50 мкл/ямку в 10 % FBS RPMI (w/ Glutamine, w/o pen-strip) протягом ночі. Використовують наступні клітини:

клітини колоректального раку: Colo 205 3200 клітин/ямку; позитивний контроль іринотекан;
клітини раку підшлункової залози: BXP-3 1200 клітин/ямку; позитивний контроль
50 гемцитабін;

клітини раку простати: PC3 1200 клітин/ямку; позитивний контроль доцетаксел;

клітини раку грудей: MDA-MB-231 2400 клітин/ямку; позитивний контроль паклітаксел.

День 2: Сполуки серійно розбавляють від 0,00001 мкМ до ~10 мкМ (або 0,000001~1 мкМ) 50 мкл/ямку (2×) і додають в планшети з подвійним повтором з відносним позитивним контролем.

55 Планшети потім інкубують при 37°C протягом 72 годин.

День 5: Результати визначають по методу CellTiter Glo. 100 мкл/ямку реагенту CellTiter Glo додають в планшети і інкубують протягом 10 хвилин при кімнатній температурі, а потім аналізують на зчитувальному пристрої Top Count. Показник IK₅₀ кожної сполуки звичайно ґрунтується на результаті двох або більше окремих експериментів.

5.49 ІНГІБУВАННЯ TNFα

Здатності деяких сполук відносно інгібування TNF α визначали з використанням процедур, схожих по суті з процедурами, описаними в Розділі 5.48.1 вище.

Випробовувані сполуки включали:

3-(7-аміно-2-метил-4-оксо-4Н-хіназолін-3-іл)піперидин-2,6-діон; 3-(2,7-диметил-4-оксо-4Н-хіназолін-3-іл)піперидин-2,6-діон; 3-(2,8-диметил-4-оксо-4Н-хіназолін-3-іл)піперидин-2,6-діон; 3-(6,7-диметокси-2-метил-4-оксо-4Н-хіназолін-3-іл)піперидин-2,6-діон; 3-(7-фтор-2-метил-4-оксо-4Н-хіназолін-3-іл)піперидин-2,6-діон; 3-(7-хлор-2-метил-4-оксо-4Н-хіназолін-3-іл)піперидин-2,6-діон; 3-(7-бром-2-метил-4-оксо-4Н-хіназолін-3-іл)піперидин-2,6-діон; 3-(8-бром-2-метил-4-оксо-4Н-хіназолін-3-іл)піперидин-2,6-діон; 3-(8-гідрокси-2-метил-4-оксо-4Н-хіназолін-3-іл)піперидин-2,6-діон; 3-(2-метил-4-оксо-8-трифторметил-4Н-хіназолін-3-іл)піперидин-2,6-діон; [3-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-2-метил-4-оксо-3,4-дигідрохіназолін-6-ілметил]амід гептанової кислоти; [3-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-2-метил-4-оксо-3,4-дигідрохіназолін-6-ілметил]амід циклопропанкарбонової кислоти; 2-(4-хлорфеніл)-N-[3-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-2-метил-4-оксо-3,4-дигідрохіназолін-6-ілметил]ацетамід; 1-[3-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-2-метил-4-оксо-3,4-дигідрохіназолін-6-ілметил]-3-гексилсечовину; 1-(4-хлорфеніл)-3-[3-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-2-метил-4-оксо-3,4-дигідрохіназолін-6-ілметил]сечовину; 1-[3-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-2-метил-4-оксо-3,4-дигідрохіназолін-6-ілметил]-3-м-толілсечовину; 1-[3-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-2-метил-4-оксо-3,4-дигідрохіназолін-6-ілметил]-3-(4-трифторметоксифеніл)сечовину; N-[3-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-2-метил-4-оксо-3,4-дигідрохіназолін-6-ілметил]-4-трифторметилсульфанілбензамід; 1-(3-хлор-4-метилфеніл)-3-[3-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-2-метил-4-оксо-3,4-дигідрохіназолін-6-ілметил]сечовину; 4-хлор-N-[3-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-2-метил-4-оксо-3,4-дигідрохіназолін-6-ілметил]бензамід; N-[3-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-2-метил-4-оксо-3,4-дигідрохіназолін-6-ілметил]-3-трифторметилбензамід; N-[3-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-2-метил-4-оксо-3,4-дигідрохіназолін-6-ілметил]-4-трифторметоксибензамід; 3,4-дихлор-N-[3-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-2-метил-4-оксо-3,4-дигідрохіназолін-6-ілметил]бензамід і N-[3-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-2-метил-4-оксо-3,4-дигідрохіназолін-6-ілметил]-4-трифторметилбензамід. За даними випробувань визначили, що величини IC_{50} випробовуваних сполук складають в межах 0,01-25 мкМ.

5.50 ПРОДУКУВАННЯ IL-2

Здатності деяких сполук відносно стимулювання продукування IL-2 визначали з використанням процедур, схожих по суті з процедурами, описаними в Розділі 5.48.2 вище.

Випробовувані сполуки включали:

3-(6-аміно-2-метил-4-оксо-4Н-хіназолін-3-іл)піперидин-2,6-діон; 3-(7-аміно-2-метил-4-оксо-4Н-хіназолін-3-іл)піперидин-2,6-діон; 3-(7-фтор-2-метил-4-оксо-4Н-хіназолін-3-іл)піперидин-2,6-діон; 3-(7-хлор-2-метил-4-оксо-4Н-хіназолін-3-іл)піперидин-2,6-діон; 3-(7-бром-2-метил-4-оксо-4Н-хіназолін-3-іл)піперидин-2,6-діон; 3-(6-гідрокси-2-метил-4-оксо-4Н-хіназолін-3-іл)піперидин-2,6-діон; 1-[3-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-2-метил-4-оксо-3,4-дигідрохіназолін-6-ілметил]-3-гексилсечовину і 1-[3-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-2-метил-4-оксо-3,4-дигідрохіназолін-6-ілметил]-3-(4-трифторметоксифеніл)сечовину. За даними випробувань визначили, що величини EC_{50} випробовуваних сполук складають в межах 0,1-3,5 мкМ.

5.51 КЛІТИННА ПРОЛІФЕРАЦІЯ

Здатності деяких сполук відносно інгібування проліферації клітин Namalwa AG4 визначали з використанням процедур, схожих по суті з процедурами, описаними в Розділі 5.48.3 вище.

Випробовувані сполуки включали:

3-(6-аміно-2-метил-4-оксо-4Н-хіназолін-3-іл)піперидин-2,6-діон; 3-(7-аміно-2-метил-4-оксо-4Н-хіназолін-3-іл)піперидин-2,6-діон; 3-(7-фтор-2-метил-4-оксо-4Н-хіназолін-3-іл)піперидин-2,6-діон; 3-(7-хлор-2-метил-4-оксо-4Н-хіназолін-3-іл)піперидин-2,6-діон; 3-(7-бром-2-метил-4-оксо-4Н-хіназолін-3-іл)піперидин-2,6-діон; [3-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-2-метил-4-оксо-3,4-дигідрохіназолін-6-ілметил]амід гептанової кислоти; 2-(4-хлорфеніл)-N-[3-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-2-метил-4-оксо-3,4-дигідрохіназолін-6-ілметил]ацетамід; 1-[3-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-2-метил-4-оксо-3,4-дигідрохіназолін-6-ілметил]-3-гексилсечовину; 1-(4-хлорфеніл)-3-[3-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-2-метил-4-оксо-3,4-дигідрохіназолін-6-ілметил]сечовину; 1-[3-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-2-метил-4-оксо-3,4-дигідрохіназолін-6-ілметил]-3-м-толілсечовину; 1-[3-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-2-метил-4-оксо-3,4-дигідрохіназолін-6-ілметил]-3-(4-трифторметоксифеніл)сечовину; N-[3-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-2-метил-4-оксо-3,4-дигідрохіназолін-6-ілметил]-4-трифторметилсульфанілбензамід; 1-(3-хлор-4-метилфеніл)-3-[3-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-2-метил-4-оксо-3,4-дигідрохіназолін-6-ілметил]сечовину; N-[3-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-2-метил-4-оксо-3,4-дигідрохіназолін-6-ілметил]-3-трифторметилбензамід; N-[3-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-2-метил-4-оксо-3,4-дигідрохіназолін-6-ілметил]-4-трифторметоксибензамід; 3,4-дихлор-N-[3-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-2-метил-4-оксо-3,4-

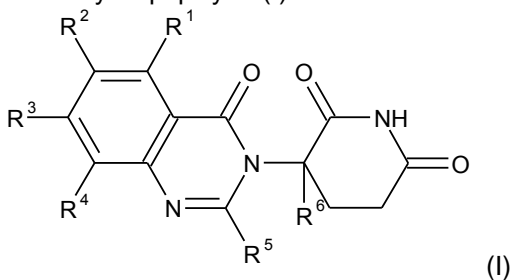
дигідрохіназолін-5-ілметил]бензамід і N-[3-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-2-метил-4-оксо-3,4-дигідрохіназолін-6-ілметил]-4-трифторметилбензамід. За даними випробувань визначили, що величини IK_{50} випробовуваних сполук складають в межах 0,01-5,5 мкМ.

Втілення винаходу, описані вище, представлені лише як приклади і фахівці в даній галузі очевидно усвідомлюють або здатні встановити, з використанням не більше ніж звичного експериментування, численні еквіваленти конкретних сполук, матеріалів і процедур. Вважається, що всі такі еквіваленти знаходяться в обсязі винаходу і охоплюються прикладеними пунктами формули винаходу.

Всі патенти, патентні заявки і публікації, на які даються посилання в описі, повністю включені в опис. Цитування або ідентифікація будь-якого посилання не допускається, щоб таке посилання не було доступним як джерело відоме в даній галузі техніки до даного винаходу. Повний обсяг винаходу краще зрозумілий при зверненні до прикладеної формули винаходу.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

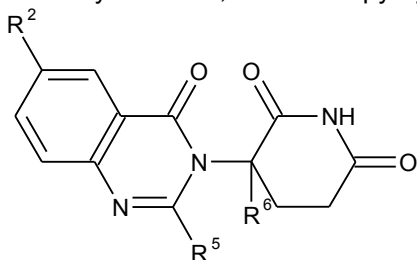
1. Сполука формули (I)



або її фармацевтично прийнятна сіль, сольват або стереоізомер, де

- R^1 являє собою водень;
 кожний з R^2 , R^3 і R^4 являє собою незалежно: водень, галоген, $-(CH_2)_nOH$, (C_1-C_6) алкіл, необов'язково заміщений одним або більше галогенами, (C_1-C_6) алкокси, або $-(CH_2)_nNHR^a$, де R^a являє собою:
 водень,
 $-C(O)-(CH_2)_n-(6-10\text{-членний арил})$, де арил необов'язково заміщений одним або більше з:
 галогену, $-SCF_3$, (C_1-C_6) алкілу, вказаний алкіл сам заміщений одним або більше галогенами, або (C_1-C_6) алкокси, причому сам вказаний алкокси заміщений одним або більше галогенами,
 $-C(O)-(C_1-C_8)$ алкіл,
 $-C(O)-(CH_2)_n(C_3-C_{10}\text{-циклоалкіл})$,
 $-C(O)-(CH_2)_n-NR^bR^c$, де R^b і R^c являють собою кожен незалежно:
 водень,
 (C_1-C_6) алкіл,
 6-10-членний арил, необов'язково заміщений одним або більше з:
 галогену, (C_1-C_6) алкілу, (C_1-C_6) алкокси, заміщеного одним або більше галогенами;
 $-C(O)-(CH_2)_n-O-(C_1-C_6)$ алкіл; або
 $-C(O)-(CH_2)_n-O-(CH_2)_n-(6-10\text{-членний арил})$; або
 R^2 і R^3 разом можуть утворювати 6-членне кільце;
 R^5 являє собою водень або (C_1-C_6) алкіл;
 R^6 являє собою водень;
 n являє собою 0 або 1;
 за умови, що принаймні один з R^2 , R^3 і R^4 не є воднем.

2. Сполука за п. 1, яка має структуру:



або її фармацевтично прийнятна сіль, сольват або стереоізомер, де:

R^2 являє собою галоген, $(CH_2)_nOH$ або (C_1-C_6) алкіл;

R^5 являє собою водень або (C_1-C_6) алкіл;

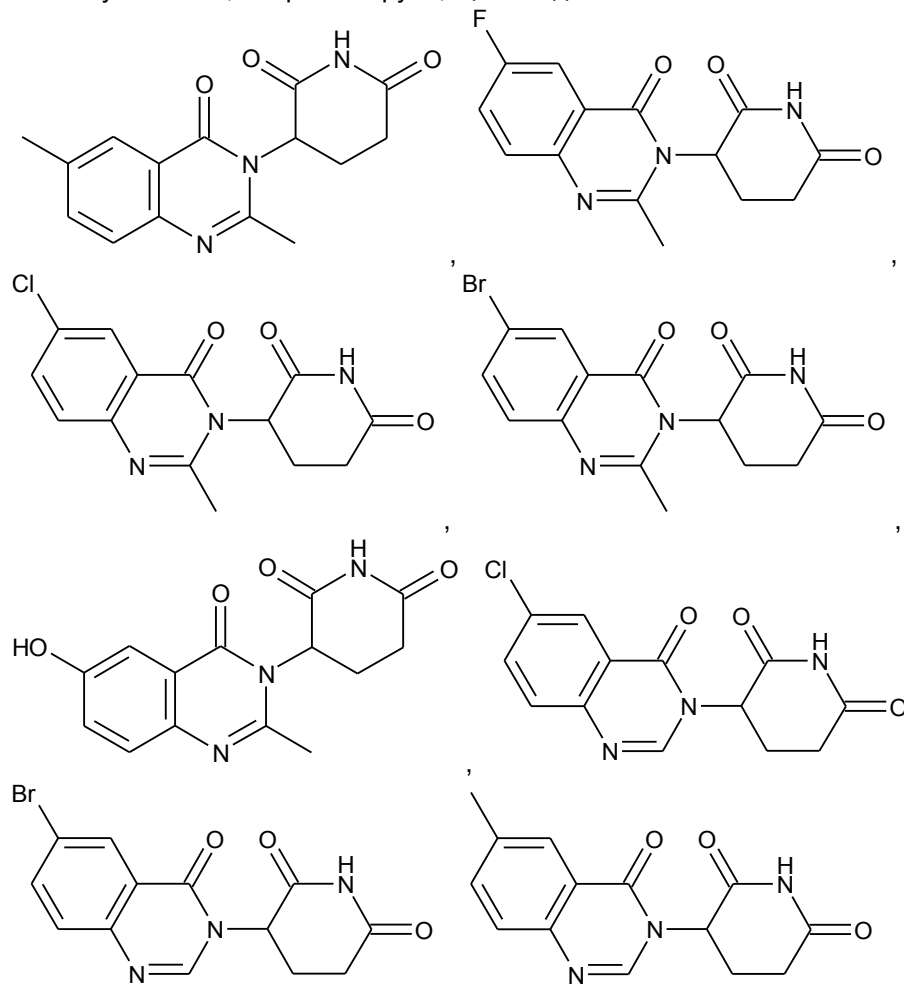
R^6 являє собою водень;

n являє собою 0.

5 3. Сполука за п. 2, в якій R^2 являє собою галоген, метил або гідроксил.

4. Сполука за п. 2, в якій R^5 являє собою водень або метил.

5. Сполука за п. 2, вибрана з групи, що складається з:



або її фармацевтично прийнятна сіль, сольват або стереоізомер.

6. Сполука за п. 1, де R^2 являє собою $-(CH_2)_n-NHR^a$,

або її фармацевтично прийнятна сіль, сольват або стереоізомер.

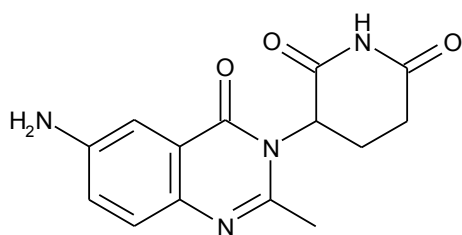
15 7. Сполука за п. 6, в якій R^a являє собою водень.

8. Сполука за п. 6, в якій R^a являє собою $-C(O)-(C_1-C_6)$ алкіл.

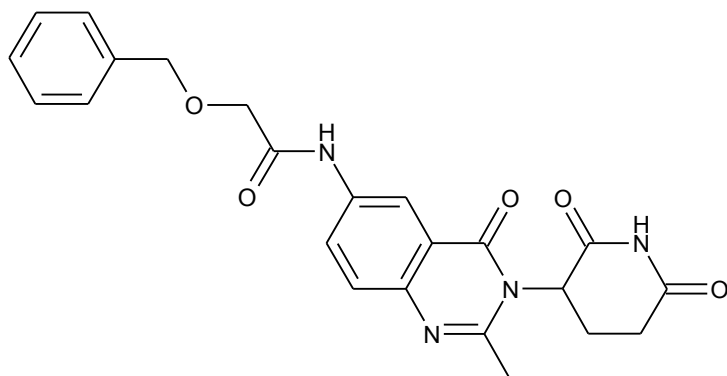
9. Сполука за п. 6, в якій R^a являє собою $-C(O)$ -феніл, необов'язково заміщений одним або більше з метилу, галогену або (C_1-C_6) алкілу.

10. Сполука за п. 6, вибрана з групи, що складається з:

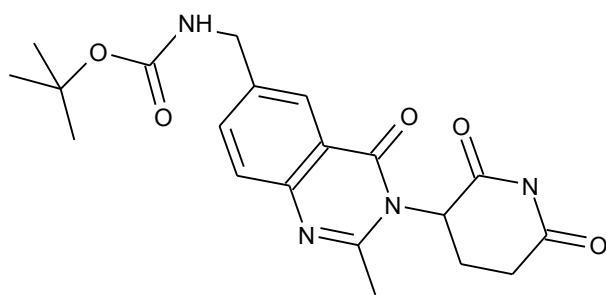
20



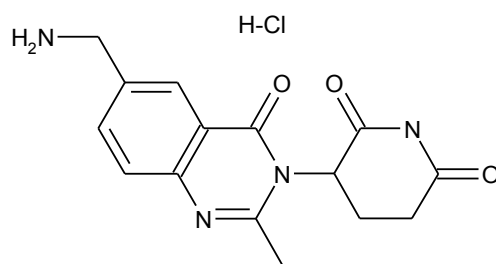
,



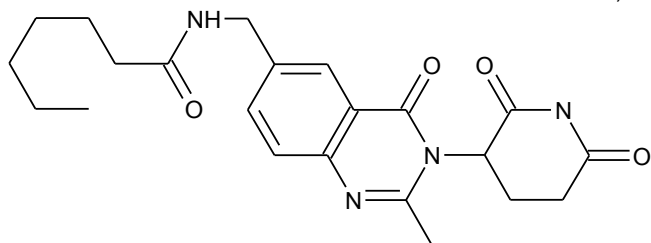
,



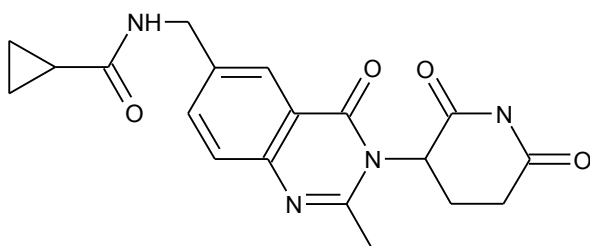
,



,

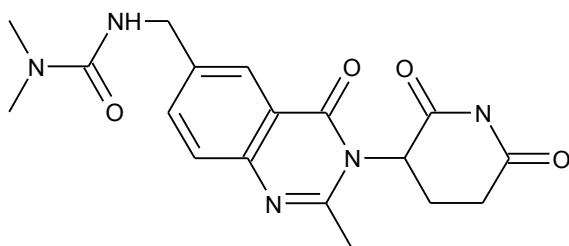


,

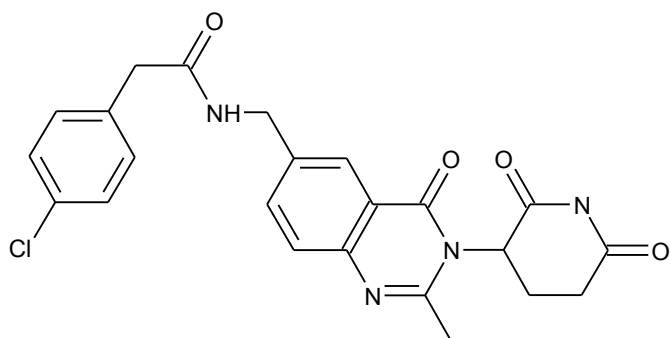


5

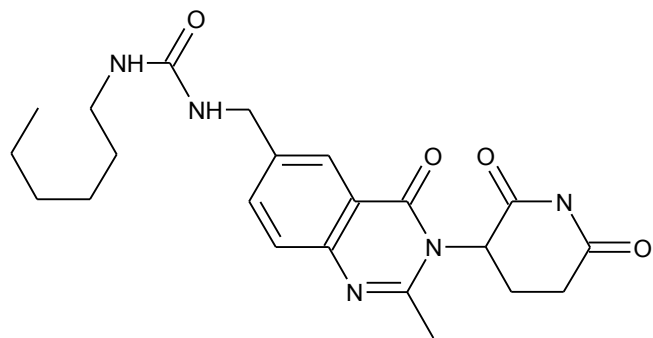
,



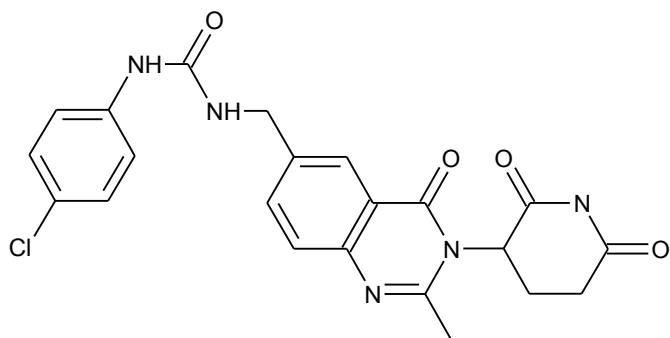
,



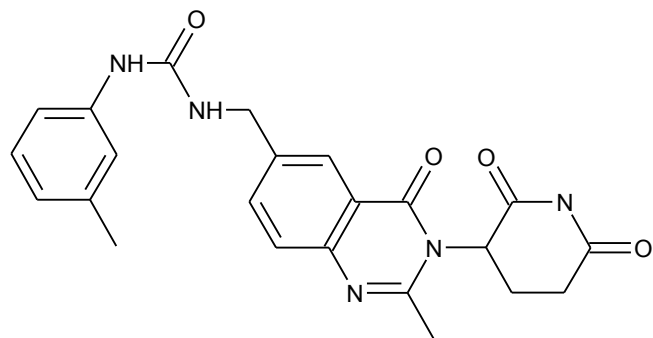
,



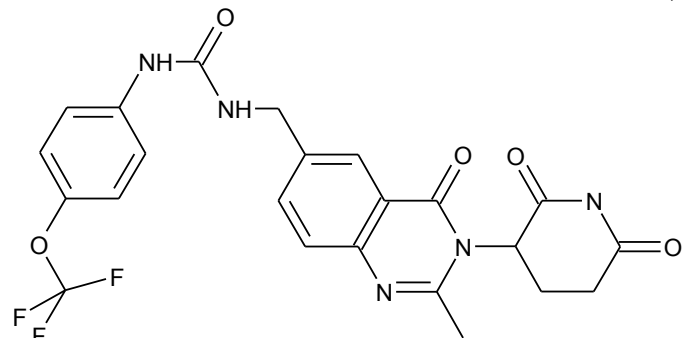
,



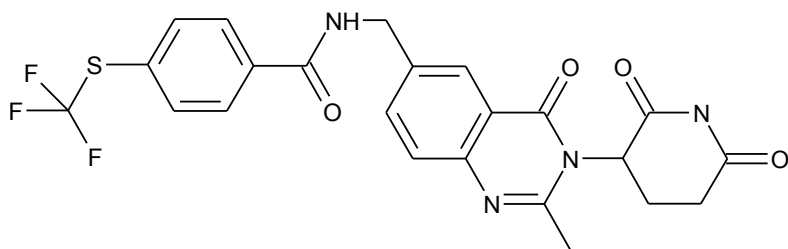
,



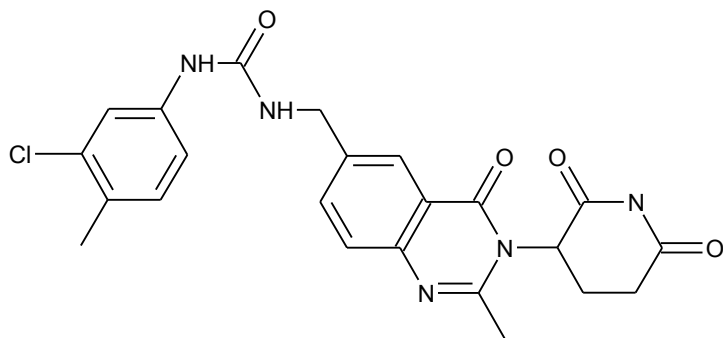
,



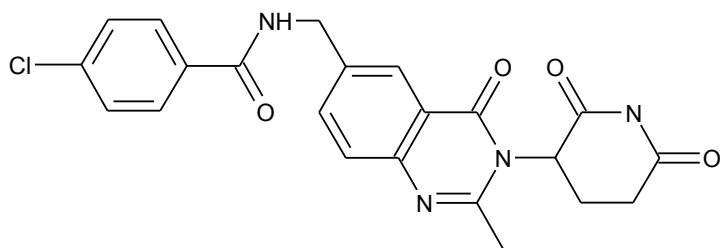
,



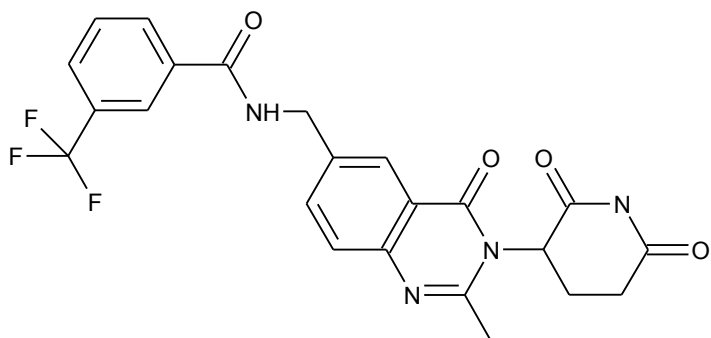
,



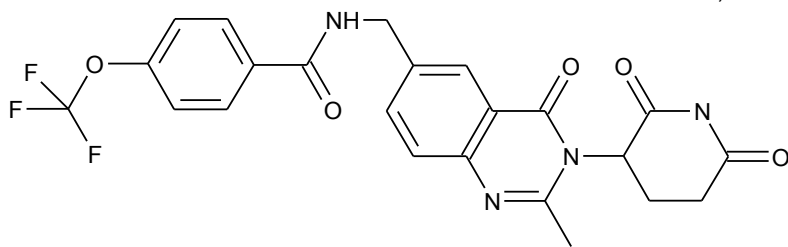
,



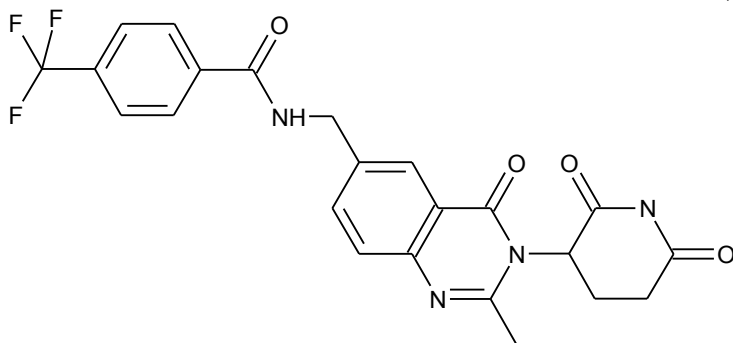
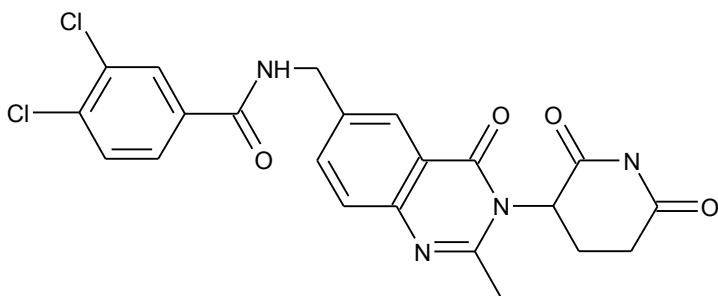
,



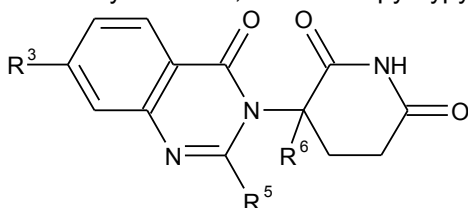
,



,



або її фармацевтично прийнятна сіль, сольват або стереоізомер.
11. Сполука за п. 1, яка має структуру:



5

або її фармацевтично прийнятна сіль, сольват або стереоізомер, де:
 R^3 являє собою: галоген, (C_1-C_6) алкіл, необов'язково заміщений одним або більше галогенами;
або

$-(CH_2)_nNHR^a$, де R^a являє собою водень; або

10

$-C(O)-(CH_2)_n-O-(C_1-C_6)$ алкіл;

R^5 являє собою водень або (C_1-C_6) алкіл;

R^6 являє собою водень;

n являє собою 0 або 1.

12. Сполука за п. 11, в якій R^3 являє собою галоген або метил.

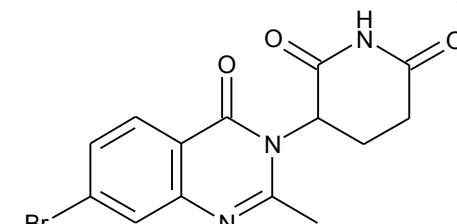
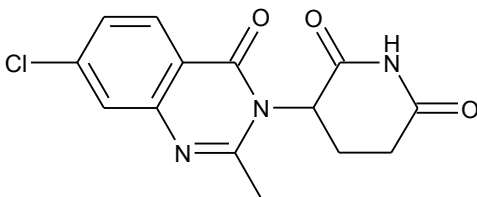
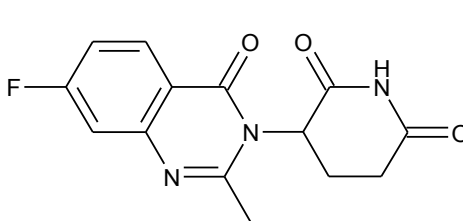
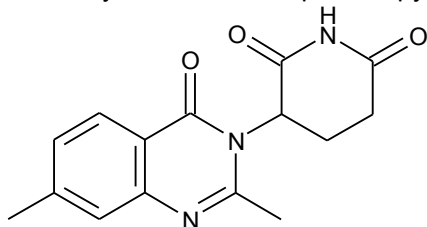
15

13. Сполука за п. 11, в якій R^3 являє собою $-(CH_2)_nNHR^a$.

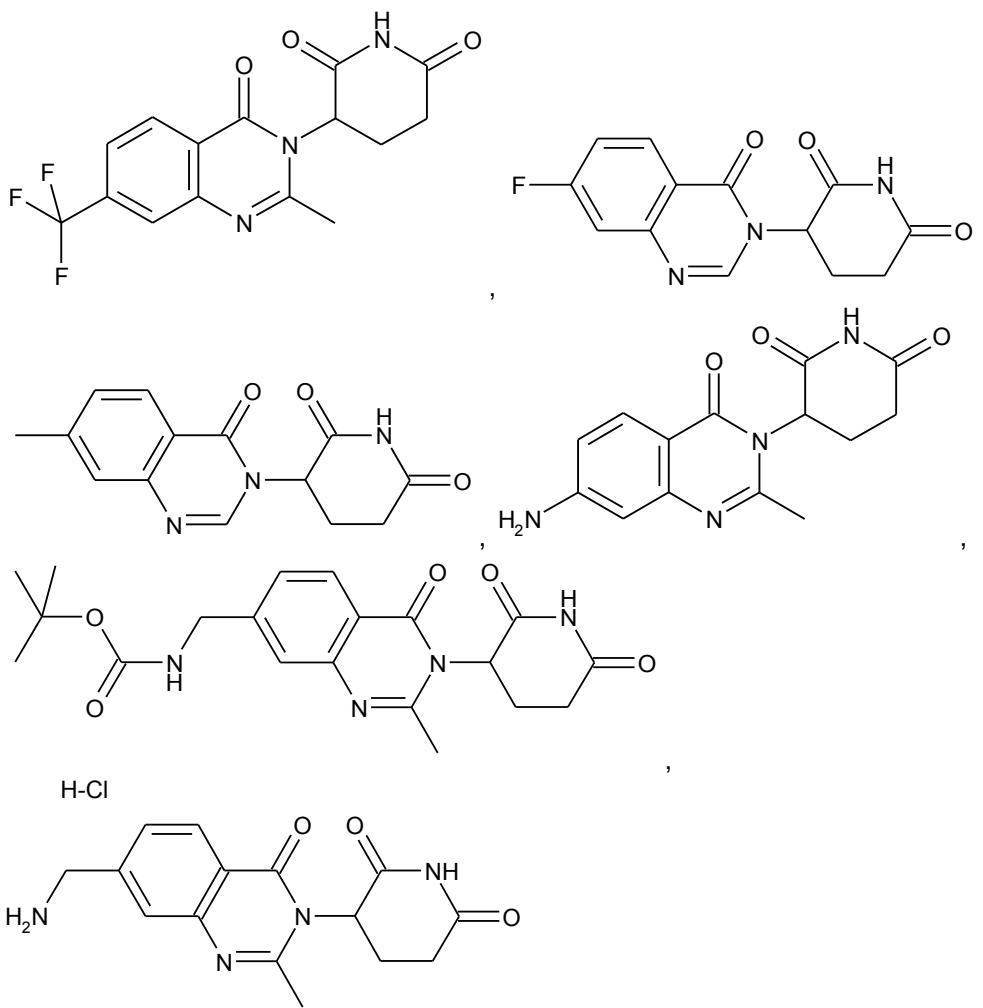
14. Сполука за п. 13, в якій R^a являє собою водень або $-C(O)-O-(C_1-C_6)$ алкіл.

15. Сполука за п. 11, в якій R^5 являє собою водень або метил.

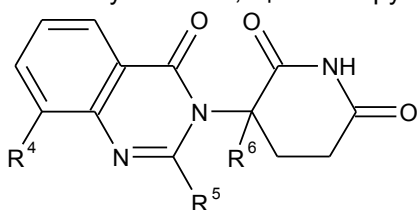
16. Сполука за п. 11, вибрана з групи, що складається з:



20

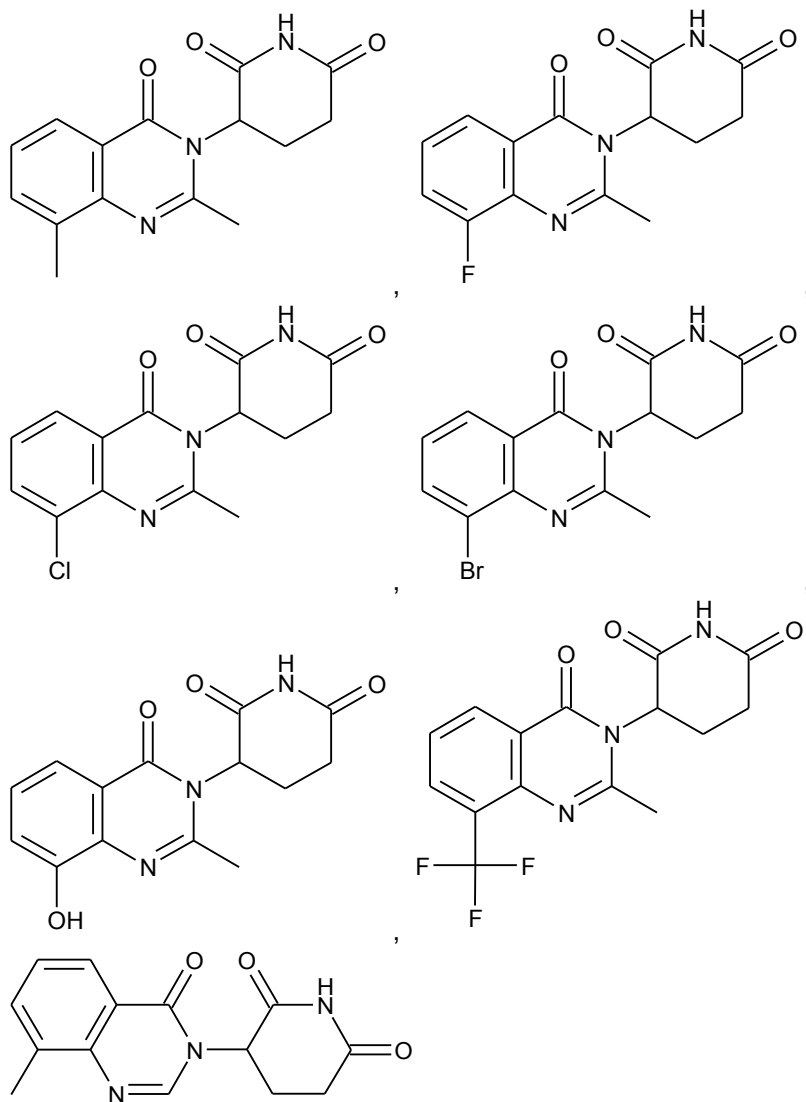


- 5 або її фармацевтично прийнятна сіль, сольват або стереоізомер.
17. Сполука за п. 1, що має структуру:

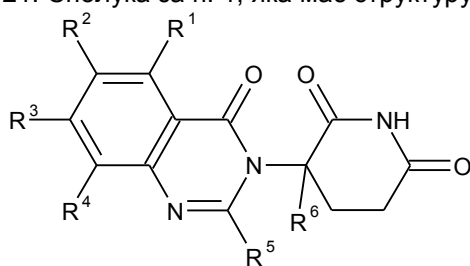


або її фармацевтично прийнятна сіль, сольват або стереоізомер, де:

- 10 R^4 являє собою: галоген, $(\text{CH}_2)_n\text{OH}$, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкіл, необов'язково заміщений одним або більше галогенами;
 R^5 являє собою водень або $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкіл;
 R^6 являє собою водень;
 n являє собою 0 або 1.
- 15 18. Сполука за п. 17, в якій R^4 являє собою галоген, метил, гідроксил або $-\text{CF}_3$.
 19. Сполука за п. 17, в якій R^5 являє собою водень або метил.
 20. Сполука за п. 17, вибрана з групи, що складається з:

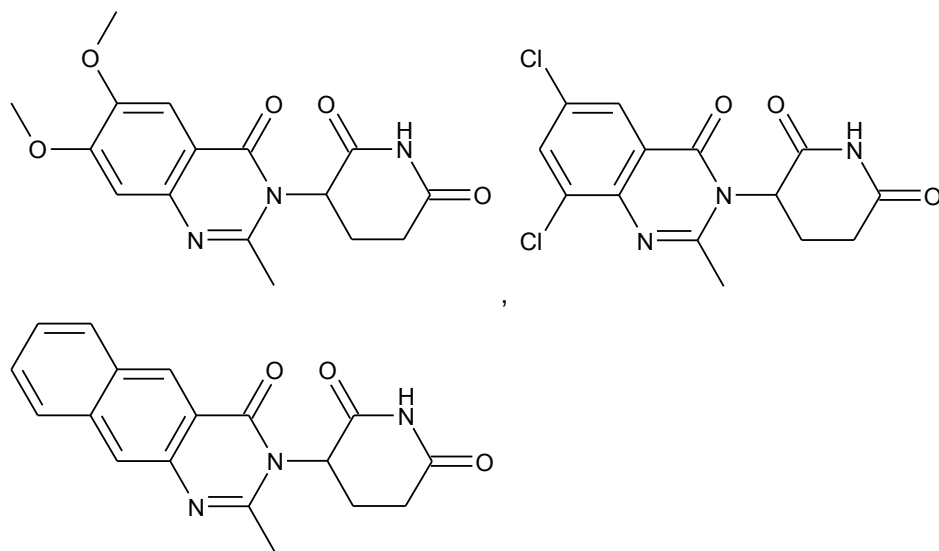


- 5 або її фармацевтично прийнятна сіль, сольват або стереоізомер.
21. Сполука за п. 1, яка має структуру:



або її фармацевтично прийнятна сіль, сольват або стереоізомер, де

- 10 R^1 являє собою водень;
 R^2 , R^3 і R^4 кожен являє собою незалежно: водень; галоген; (C_1-C_6) алкокси; або R^2 і R^3 разом утворюють 6-членне кільце;
 R^5 являє собою (C_1-C_6) алкіл;
 R^6 являє собою водень.
22. Сполука за п. 21, вибрана з групи, що складається з:



або її фармацевтично прийнятна сіль, сольват або стереоізомер.

23. Фармацевтична композиція, яка містить сполуку за будь-яким з пунктів 1, 2, 6, 11, 17 або 21 або її фармацевтично прийнятну сіль, сольват або стереоізомер.

24. Спосіб лікування, полегшення або профілактики захворювання або розладу, за яким пацієнту вводять сполуку за будь-яким з пунктів 1, 2, 6, 11, 17 або 21 або її фармацевтично прийнятну сіль, сольват або стереоізомер, де захворюванням або розладом є рак, розлад, пов'язаний з ангіогенезом, біль, макулярна дегенерація або пов'язаний з нею синдром, шкірне захворювання, легеневий розлад, пов'язаний з азбестом розлад, паразитарна хвороба, розлад імунodefіциту, розлад ЦНС, пошкодження ЦНС, атеросклероз або споріднений розлад, дисфункціональний сон або пов'язаний з ним розлад, гемоглобінопатія або пов'язаний з нею розлад або розлад, пов'язаний з $\text{TNF}\alpha$.

Комп'ютерна верстка М. Мацело

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Урицького, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут промислової власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601