

Цей винахід стосується нових багатозв'язувальних сполук (агентів), які є агоністами та частковими агоністами β_2 -адренергічного рецептора, а також фармацевтичних композицій, які включають такі сполуки. Відповідно, багатозв'язувальні сполуки та фармацевтичні композиції за цим винаходом є корисними при лікуванні та профілактиці респіраторних захворювань, таких як астма, хронічне обструктивне легеневе захворювання та хронічний бронхіт. Вони також корисні при лікуванні пошкоджень нервової системи та передчасних пологів.

Усі з вищенаведених публікацій включені сюди як посилання у своїй повноті до тієї самої міри, якби кожна окрема публікація була конкретно та окремо позначена як включена як посилання у своїй повноті.

Рецептор є біологічною структурою із одним або багатьма зв'язувальними доменами, який зворотно утворює комплекс із одним або більше лігандами, при чому це утворення комплексу має біологічні наслідки. Рецептори можуть існувати повністю назовні клітини (зовнішньоклітинні рецептори), в межах клітинної мембрани (але маючи ділянки рецептора у зовнішньоклітинному середовищі та цитозолі), або повністю всередині клітини (внутрішньоклітинні рецептори). Вони також можуть функціонувати незалежно від клітини (напр., утворення тромбів). Рецептори в межах клітинної мембрани дозволяють клітині спілкуватися з простором за межами її границь (тобто, передача сигналів), а також функціонувати при транспортуванні молекул та іонів всередину та назовні клітини.

Ліганд є партнером зв'язування для конкретного рецептора або родини рецепторів. Ліганд може бути ендогенним лігандом для рецептора, або, в іншому випадку, може бути синтетичним лігандом для рецептора, таким як ліки, потенційні ліки або фармакологічний засіб.

Надродина семи трансмембранних протеїнів (7-TMs), які також називають G-протеїн-зв'язані рецептори (GPCRs), являє собою один з найбільших класів мембранно-зв'язувальних рецепторів, які передають зміни, які мають місце зовні клітинних границь, до її середини, викликаючи, за необхідності, клітинну відповідь. G-протеїни, коли вони активовані, як позитивно, так і негативно впливають на широкий спектр ефекторних систем, які стоять далі за шляхом (напр., іонні канали, протеїнкінази каскади, транскрипція, трансміграція протеїнів злипання, та подібні).

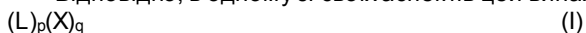
Адренергічні рецептори (AR) є членами G-протеїн зв'язаних рецепторів, які складаються з родини з трьох підтипів рецепторів: $\beta_{1(A,B,D)}$, $\beta_{2(A,B,C)}$ та $\beta_{(1,2,3)}$ [1-5]. Ці рецептори експресуються в тканинах різних систем та органів у ссавців та пропорції α та β рецепторів є тканинно-залежними. Наприклад, тканини бронхіального гладенького м'яза експресують головним чином β_2 -AR, тоді як такі тканини кров'яних судин шкіри містять виключно β -AR субтипи.

Було встановлено, що субтип β_2 -AR втягнутий у респіраторні захворювання, такі як астма [6], хронічний бронхіт, пошкодження нервової системи та передчасні пологи [8]. Зараз для лікування астми використовують декілька ліків, напр., альбутерол, формотерол, ізопренолол або сальметерол, які мають агоністичні впливи щодо β_2 -AR. Однак, ці ліки мають обмежену корисність, так як вони є або неселективними, таким чином викликаючи шкідливі бічні ефекти, такі як тремтіння м'язів, тахікардія, сильне серцебиття та тривогу [6], або мають коротку тривалість дії та/або довгий час перед початком дії [7]. Відповідно, існує потреба в β_2 -селективних агоністах AR, які є швидкодіючими та мають підвищену силу та/або більш тривалий термін дії.

Багатозв'язувальні сполуки за даним винаходом задовольняють цю потребу.

Цей винахід спрямований на нові багатозв'язувальні сполуки (агенти), які є агоністами або частковими агоністами β_2 адренергічного рецептора та таким чином корисні при лікуванні та запобіганні респіраторних захворювань, таких як астма, хронічне обструктивне легеневе захворювання та хронічний бронхіт. Вони також корисні при лікуванні пошкоджень нервової системи та передчасних пологів.

Відповідно, в одному зі своїх аспектів цей винахід описує багатозв'язувальну сполуку Формули (I):



у якій:

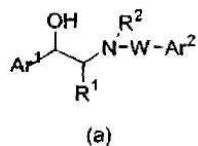
p являє собою коефіцієнт від 2 до 10;

q являє собою коефіцієнт від 1 до 20;

X являє собою лінкер; та

L являє собою ліганд, у якому:

Один з лігандів, L, являє собою сполуку формули (a):



у якій:

Ar^1 та Ar^2 незалежно обирають з групи, яка складається з арилу, гетероарилу, циклоалкілу, заміщеного циклоалкілу, та гетероциклілу, причому кожен зі згаданих Ar^1 та Ar^2 замісників необов'язково зв'язує ліганд із лінкером;

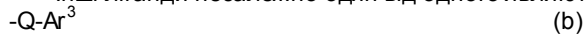
R^1 обирають з групи, яка складається з водню, алкілу та заміщеного алкілу, або R^1 являє собою ковалентний зв'язок, який зв'язує ліганд із лінкером;

R^2 обирають з групи, яка складається з водню, алкілу, аралкілу, ацилу, заміщеного алкілу, циклоалкілу, та заміщеного циклоалкілу або R^2 являє собою ковалентний зв'язок, який зв'язує ліганд із лінкером;

W являє собою ковалентний зв'язок, який зв'язує групу $-NR^2-$ з Ar^2 , алкілен або заміщений алкілен, причому один або більше атомів вуглецю в згаданій алкіленовій або заміщеній алкіленовій групі необов'язково заміщений замісником, який обирають з групи, яка складається з $-NR^a-$ (де R^a являє собою водень, алкіл, ацил, або ковалентний зв'язок, який зв'язує ліганд із лінкером), $-O-$, $-S(O)_n$ (де n являє собою коефіцієнт від 0 до 2), $-CO-$, $-PR^b-$ (де R^b являє собою алкіл), $-P(O)_2-$, та $-O-P(O)O-$ та більш того, причому алкіленова або заміщена алкіленова група необов'язково зв'язує ліганд із лінкером за умови, що

щонайменше один з Ar^1 , Ar^2 , R^1 , R^2 , або W зв'язує ліганд із лінкером; та

Інші ліганди незалежно один від одного являють собою сполуку формули (b):



у якій:

Ar^3 обирають з групи, яка складається з арилу, гетероарилу, циклоалкілу, заміщеного циклоалкілу, та гетероциклілу;

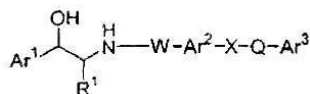
Q , який зв'язує інший ліганд із лінкером, обирають з групи, яка складається з ковалентного зв'язку, алкілену, та заміщеного алкілену, причому один або більше атомів вуглецю в згаданому алкілені та заміщеному алкілені необов'язково заміщені замісником, який обирають з групи, яка складається з $-NR^a$ - (де R^a являє собою водень, алкіл, ацил, або ковалентний зв'язок, який зв'язує ліганд із лінкером), $-O-$, $-S(O)_n$, (де n являє собою коефіцієнт від 0 до 2), $-CO-$, $-PR^b$ - (де R^b являє собою алкіл), $-P(O)_2-$, та $-O-P(O)O-$; та

Окремі ізомери, суміші ізомерів та їхні фармацевтично прийнятні солі, за умови, що: (i) якщо багатозв'язувальна сполука Формули (I) є сполукою формули:



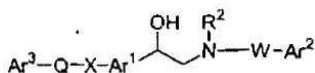
де Ar^1 та Ar^3 являють собою арил, то W та X обидва не являють собою алкілен, та якщо W являє собою алкілен- O -, то X не являє собою $-O$ -алкілен;

(ii) якщо багатозв'язувальна сполука Формули (I) є сполукою формули:



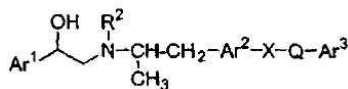
де Ar^1 являє собою 4-гідрокси-2-метилфеніл, Ar^2 являє собою арил, Ar^3 являє собою арил або гетероцикліл, W являє собою етилен, Q являє собою ковалентний зв'язок, R^1 являє собою алкіл, то лінкер X не зв'язаний із групою Ar^2 через атом кисню;

(iii) якщо багатозв'язувальна сполука Формули (I) є сполукою формули:



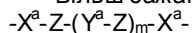
де Ar^1 та Ar^3 являють собою арил, R^2 являє собою водень або бензил, W являє собою алкілен, Ar^2 являє собою арил або циклоалкіл, Q являє собою ковалентний зв'язок, то X не являє собою $-O$ -алкілен; та

(iv) якщо багатозв'язувальна сполука Формули (I) є сполукою формули:



де Ar^1 являє собою 4-бензилокси-3-форміламіно, R^2 являє собою аралкіл, W являє собою $-CH(CH_3)CH_2-$, Ar^2 та Ar^3 являють собою феніл, Q являє собою ковалентний зв'язок, то лінкер X не зв'язаний із групою Ar^2 через атом азоту.

Більш бажано, кожен лінкер, X , у багатозв'язувальній сполуці Формули (I) незалежно має формулу:



у якій

m являє собою коефіцієнт від 0 до 20;

X^a у кожному окремому випадку обирають з групи, яка складається з $-O-$, $-S-$, $-NR-$, $-C(O)-$, $-C(O)O-$, $-OC(O)-$, $-C(O)NR-$, $-NRC(O)-$, $C(S)$, $-C(S)O-$, $-C(S)NR-$, $-NRC(S)-$, або ковалентного зв'язку, де R має значення, зазначене нижче;

Z у кожному окремому випадку обирають з групи, яка складається з алкілену, заміщеного алкілену, циклоалкілену, заміщеного циклоалкілену, алкенілену, заміщеного алкенілену, алкінілену, заміщеного алкінілену, циклоалкенілену, заміщеного циклоалкенілену, арилену, гетероарилу, гетероцикліну, або ковалентного зв'язку;

кожен Y^a у кожному окремому випадку обирають з групи, яка складається з $-O-$, $-C(O)-$, $-OC(O)-$, $-C(O)O-$, $-NR-$, $-S(O)_n$, $-C(O)NR^1$, $-NR^1C(O)-$, $-NR^1C(O)NR^1$, $-NR^1C(S)NR^1$, $-C(=NR^1)-NR^1$, $-NR^1C(=NR^1)-$, $-OC(O)-NR^1$, $-NR^1C(O)-O-$, $-N=C(X^a)-NR^1$, $-NR^1C(X^a)=N-$, $-P(O)(OR^1)-O-$, $-O-P(O)(OR^1)-$, $-S(O)_nCR^1R^1$, $-S(O)_nNR^1$, $-NR^1S(O)_n$, $-S-S-$, та ковалентний зв'язок; де n являє собою 0, 1 або 2; R , R^1 та R^2 у кожному окремому випадку обирають з групи, яка складається з водню, алкілу, заміщеного алкілу, циклоалкілу, заміщеного циклоалкілу, алкенілу, заміщеного алкенілу, циклоалкенілу, заміщеного циклоалкенілу, алкінілу, заміщеного алкінілу, арилу, гетероарилу та гетероциклу, та X^a має значення, зазначене вище.

Бажано, q є меншим ніж r у багатозв'язувальних сполуках за цим винаходом.

Ще в одному з аспектів його складу цей винахід описує фармацевтичну композицію, яка включає фармацевтично прийнятний носій та ефективну кількість багатозв'язувальної сполуки Формули (I):



у якій:

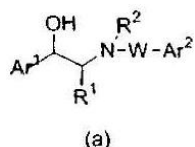
r являє собою коефіцієнт від 2 до 10;

q являє собою коефіцієнт від 1 до 20;

X являє собою лінкер; та

L являє собою ліганд, у якому:

Один з лігандів, L, являє собою сполуку формули (a):



у якій:

Ar¹ та Ar² незалежно обирають з групи, яка складається з арилу, гетероарилу, циклоалкілу, заміщеного циклоалкілу, та гетероциклілу, причому кожен зі згаданих Ar¹ та Ar² замісників необов'язково зв'язує ліганд із лінкером;

R¹ обирають з групи, яка складається з водню, алкілу, та заміщеного алкілу, або R¹ являє собою ковалентний зв'язок, який зв'язує ліганд із лінкером;

R² обирають з групи, яка складається з водню, алкілу, аралкілу, ацилу, заміщеного алкілу, циклоалкілу, та заміщеного циклоалкілу, або R² являє собою ковалентний зв'язок, який зв'язує ліганд із лінкером;

W являє собою ковалентний зв'язок, який зв'язує групу -NR²- з Ar², алкіленом або заміщеним алкіленом, причому один або більше атомів вуглецю в згаданому алкілені та заміщеному алкілені необов'язково заміщений замісником, який обирають з групи, яка складається з -NR^a- (де R^a являє собою водень, алкіл, ацил, або ковалентний зв'язок, який зв'язує ліганд із лінкером), -O-, -S(O)_n (де n являє собою коефіцієнт від 0 до 2), -CO-, -PR^b- (де R^b являє собою алкіл), -P(O)₂-, та -O-P(O)O- та інших, де згадані алкіленова або заміщена алкіленова група необов'язково зв'язує ліганд із лінкером за умови, що щонайменше один з Ar¹, Ar², R¹, R², або W зв'язує ліганд із лінкером; та

Інші ліганди незалежно один від одного являють собою сполуку формули (b):

-Q-Ar³ (b)

де:

Ar³ обирають з групи, яка складається з арилу, гетероарилу, циклоалкілу, заміщеного циклоалкілу, та гетероциклілу;

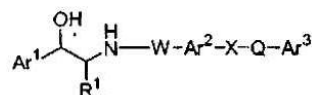
Q, який зв'язує інший ліганд із лінкером, обирають з групи, яка складається з ковалентного зв'язку, алкіленової, або заміщеної алкіленової групи, причому один або більше атомів вуглецю в згаданій алкіленовій або заміщеній алкіленовій групі необов'язково заміщений замісником, який обирають з групи, яка складається з -NR^a- (де R^a являє собою водень, алкіл, ацил, або ковалентний зв'язок, який зв'язує ліганд із лінкером), -O-, -S(O)_n (де n являє собою коефіцієнт від 0 до 2), -CO-, -PR^b- (де R^b являє собою алкіл), -P(O)₂-, та -O-P(O)O-; та

Окремі ізомери, суміші ізомерів та їхні фармацевтично прийнятні солі, за умови, що: (i) якщо багатозв'язувальна сполука Формули (I) є сполукою формули:



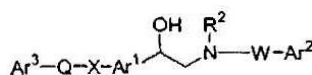
де Ar¹ та Ar³ являють собою арил, та W та X обидва не являють собою алкілен, та якщо W являє собою алкілен-O-, то X не являє собою -O-алкілен;

(ii) якщо багатозв'язувальна сполука Формули (I) є сполукою формули:



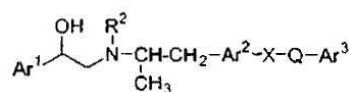
де Ar¹ являє собою 4-гідрокси-2-метилфеніл, Ar² являє собою арил, Ar³ являє собою арил або гетероцикліл, W являє собою етилен, Q являє собою ковалентний зв'язок, R¹ являє собою алкіл, то лінкер X не зв'язаний із групою Ar² через атом кисню;

(iii) якщо багатозв'язувальна сполука Формули (I) є сполукою формули:



де Ar¹ та Ar³ являють собою арил, R² являє собою водень або бензил, W являє собою алкілен, Ar² являє собою арил або циклоалкіл, Q являє собою ковалентний зв'язок, то X не являє собою -алкілен-O-; та

(iv) якщо багатозв'язувальна сполука Формули (I) є сполукою формули:



де Ar¹ являє собою 4-бензилокси-3-форміламіно, R² являє собою аралкіл, W являє собою -CH(CH₃)CH₂-, Ar² та Ar³ являють собою феніл, Q являє собою ковалентний зв'язок, то лінкер X не зв'язаний із групою Ar² через атом кисню.

Більш бажано, кожен лінкер, X, у багатозв'язувальній сполуці Формули (I) незалежно має формулу: -X^a-Z-(Y^a-Z)_mX^a-

у якій

m являє собою коефіцієнт від 0 до 20;

X^a у кожному окремому випадку обирають з групи, яка складається з -O-, -S-, -NR-, -C(O)-, -C(O)O-, -OC(O)-, -C(O)NR-, -NRC(O)-, C(S), -C(S)O-, -C(S)NR-, -NRC(S)-, або ковалентний зв'язок, причому R має значення, зазначене нижче;

Z у кожному окремому випадку обирають з групи, яка складається з алкілену, заміщеного алкілену, циклоалкілену, заміщеного циклоалкілену, алкенілену, заміщеного алкенілену, алкінілену, заміщеного алкінілену, циклоалкенілену, заміщеного циклоалкенілену, арилену, гетероарилу, гетероциклу, або ковалентного зв'язку;

кожен Y^a у кожному окремому випадку обирають з групи, яка складається з -O-, -C(O)-, -OC(O)-, -C(O)O-, -NR-, -S(O)_n-, -C(O)NR'-, -NR'C(O)-, -NR'C(O)NR'-, -NR'C(S)NR'-, -C(=NR')-NR'-, -NR'-C(=NR')-, -OC(O)-NR'-, -NR'-C(O)-O-, -N=C(X^a)-NR'-, -NR'-C(X^a)=N-, -P(O)(OR')-O-, -O-P(O)(OR')-, -S(O)_nCR'R"-, -S(O)_n-NR'-, -NR-S(O)_n-, -S-S-, та ковалентного зв'язку; де n являє собою 0, 1 або 2; R, R' та R" у кожному окремому випадку обирають з групи, яка складається з водню, алкілу, заміщеного алкілу, циклоалкілу, заміщеного циклоалкілу, алкенілу, заміщеного алкенілу, циклоалкенілу, заміщеного циклоалкенілу, алкінілу, заміщеного алкінілу, арилу, гетероарилу та гетероциклу, та X¹ має значення, зазначене вище.

У ще одному аспекті, цей винахід описує спосіб лікування захворювань, які опосередковуються β2 адренергічним рецептором у ссавців, згаданий спосіб включає прийняття згаданим ссавцем терапевтично ефективної кількості фармацевтичної композиції, яка включає фармацевтично прийнятний носій та багатозв'язувальну сполуку Формули (I):

(L)_p(X)_q (I)

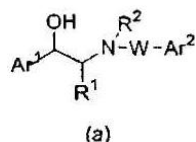
у якій:

p являє собою коефіцієнт від 2 до 10;

q являє собою коефіцієнт від 1 до 20;

X являє собою лінкер; та

L являє собою ліганд, у якому: один з лігандів, L, являє собою сполуку формули (a):



у якій:

Ar¹ та Ar² незалежно обирають з групи, яка складається з арилу, гетероарилу, циклоалкілу, заміщеного циклоалкілу, та гетероциклілу, причому кожен зі згаданих Ar¹ та Ar² замісників необов'язково зв'язує ліганд із лінкером;

R¹ обирають з групи, яка складається з водню, алкілу, та заміщеного алкілу, або R¹ являє собою ковалентний зв'язок, який зв'язує ліганд із лінкером;

R² обирають з групи, яка складається з водню, алкілу, арилу, алкілу, ацилу, заміщеного алкілу, циклоалкілу, та заміщеного циклоалкілу, або R² являє собою ковалентний зв'язок, який зв'язує ліганд із лінкером;

W являє собою ковалентний зв'язок, який зв'язує групу -NR²- з Ar², алкілен або заміщений алкілен, причому один або більше атомів вуглецю в згаданому алкіленовій та заміщеній алкіленовій групі необов'язково заміщений замісником, який обирають з групи, яка складається з -NR^a- (де R^a являє собою водень, алкіл, ацил, або ковалентний зв'язок, який зв'язує ліганд із лінкером), -O-, -S(O)_n (де n являє собою коефіцієнт від 0 до 2), -CO-, -PR^b- (де R^b являє собою алкіл), -P(O)₂-, та -O-P(O)O- та інші, причому згадана алкіленова або заміщена алкіленова група необов'язково зв'язує ліганд із лінкером за умови, що щонайменше один з Ar¹, Ar², R¹, R², або W зв'язує ліганд із лінкером, та

Інші ліганди незалежно один від одного являють собою сполуку формули (b):

-Q-Ar³ (b)

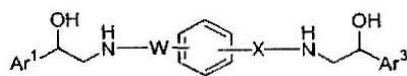
у якій:

Ar³ обирають з групи, яка складається з арилу, гетероарилу, циклоалкілу, заміщеного циклоалкілу, та гетероциклілу;

Q, який зв'язує інший ліганд із лінкером, обирають з групи, яка складається з ковалентного зв'язку, алкілену, та заміщеного алкілену, причому один або більше атомів вуглецю в згаданій алкіленовій та заміщеній алкіленовій групі необов'язково заміщений замісником, який обирають з групи, яка складається з -NR^a- (де R^a являє собою водень, алкіл, ацил, або ковалентний зв'язок, який зв'язує ліганд із лінкером), -O-, -S(O)_n (де n являє собою коефіцієнт від 0 до 2), -CO-, -PR^b- (де R^b являє собою алкіл), -P(O)₂-, та -O-P(O)O-; та

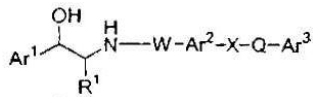
Окремі ізомери, суміші ізомерів та їхні фармацевтично прийнятні солі, за умови, що:

(i) якщо багатозв'язувальна сполука Формули (I) є сполукою формули:



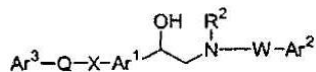
де Ar¹ та Ar³ являють собою арил, то W та X обидва не являють собою алкілен, та якщо W являє собою алкілен-O-, то X не являє собою -O-алкілен;

(ii) якщо багатозв'язувальна сполука Формули (I) є сполукою формули:



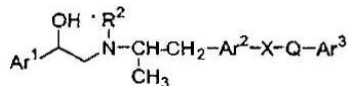
де Ar^1 являє собою 4-гідрокси-2-метилфеніл, Ar^2 являє собою арил, Ar^3 являє собою арил або гетероциклі, W являє собою етилен, Q являє собою ковалентний зв'язок, R¹ являє собою алкіл, то лінкер X не зв'язаний із групою Ar^2 через атом кисню;

(iii) якщо багатозв'язувальна сполука Формули (I) є сполукою формули:



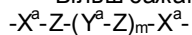
де Ar^1 та Ar^3 являють собою арил, R^2 являє собою водень або бензил, W являє собою алкілен, Ar^2 являє собою арил або циклоалкіл, Q являє собою ковалентний зв'язок, то X не являє собою -алкілен-O-; та

(iv) якщо багатозв'язувальна сполука Формули (I) є сполукою формули:



де Ar^1 являє собою 4-бензилокси-3-форміламіно, R^2 являє собою аралкіл, W являє собою -CH(CH₃)CH₂-, Ar^2 та Ar^3 являють собою феніл, Q являє собою ковалентний зв'язок, то лінкер X не зв'язаний із групою Ar^2 через атом кисню.

Більш бажано, кожен лінкер, X, у багатозв'язувальній сполуці Формули (I) незалежно має формулу:



у якій

m являє собою коефіцієнт від 0 до 20;

X^a у кожному окремому випадку обирають з групи, яка складається з -O-, -S-, -NR-, -C(O)-, -C(O)O-, -OC(O)-, -C(O)NR-, -NRC(O)-, C(S), -C(S)O-, -C(S)NR-, -NRC(S)-, або ковалентний зв'язок, причому R має значення, зазначене нижче;

Z у кожному окремому випадку обирають з групи, яка складається з алкілену, заміщеного алкілену, циклоалкілену, заміщеного циклоалкілену, алкенілену, заміщеного алкенілену, алкінілену, заміщеного алкінілену, циклоалкенілену, заміщеного циклоалкенілену, арилену, гетероарилу, гетероциклу, або ковалентного зв'язку;

кожен Y^a у кожному окремому випадку обирають з групи, яка складається з -O-, -C(O)-, -OC(O)-, -C(O)O-, -NR-, -S(O)_n-, -C(O)NR'-, -NR'C(O)-, -NR'C(O)NR'-, -NR'C(S)NR'-, -C(=NR')-NR'-, -NR'-C(=NR')-, -OC(O)-NR'-, -NR'-C(O)-O-, -N=C(X^a)-NR'-, -NR'-C(X^a)=N-, -P(O)(OR')-O-, -O-P(O)(OR')-, -S(O)_nCR'R''-, -S(O)_n-NR'-, -NR'¹-S(O)_n-, -S-S-, та ковалентний зв'язок; де n являє собою 0, 1 або 2; R, R та R'' у кожному окремому випадку обирають з групи, яка складається з водню, алкілу, заміщеного алкілу, циклоалкілу, заміщеного циклоалкілу, алкенілу, заміщеного алкенілу, циклоалкенілу, заміщеного циклоалкенілу, алкінілу, заміщеного алкінілу, арилу, гетероарилу та гетероциклу, та X¹ має значення, зазначене вище.

Бажано p є меншим ніж q.

Ще в одному аспекті цей винахід спрямовано на загальні способи синтезу для генерування великих бібліотек різноманітних багатозв'язувальних сполук, які є кандидатами на наявність багатозв'язувальних властивостей щодо β2-адренергічного рецептора. Бібліотеки різноманітних багатомірних сполук, описані цим винаходом синтезуються за допомогою комбінування лінкера або лінкерів із лігандом або лігандами, щоби забезпечити бібліотеку багатомірних сполук, у яких лінкер та ліганд кожен мають комплементарні функціональні групи, які дозволяють ковалентне зв'язування. Бібліотеку лінкерів бажано обирають за різними властивостями, такими як валентність, довжина лінкера, геометрія та жорсткість лінкера, гідрофільність або гідрофобність, амфільність, кислотність, основність та поляризація. Бібліотеку лігандів бажано обирають із різними точками приєднання на одному ліганді та подібними.

Цей винахід також спрямований на бібліотеки різноманітних багатозв'язувальних сполук, які є кандидатами на наявність багатозв'язувальних властивостей щодо β2-адренергічного рецептора. Ці бібліотеки одержують за допомогою способів, описаних вище, та дозволяють швидко та ефективно оцінювати того, які молекулярні напруги надають багатозв'язувальні властивості лігандові або класу лігандів, які націлені на рецептор.

Відповідно, за одним із аспектів цього способу, цей винахід спрямований на спосіб визначення багатомірних лігандних сполук, які мають багатозв'язувальні властивості щодо β2 адренергічного рецептора, цей спосіб включає:

(a) визначення ліганду або суміші лігандів, у якій кожен ліганд містить щонайменше одну хімічно активну функцію;

(b) визначення бібліотеки лінкерів, при чому кожен лінкер у згаданій бібліотеці містить щонайменше дві функціональні групи, які мають комплементарну хімічну активність щодо щонайменше однієї з хімічно активних функціональних груп ліганду,

(c) одержання багатомірної лігандної сполуки шляхом об'єднання щонайменше двох стехіометричних еквівалентів ліганду або суміші лігандів, зазначеної в (a) із бібліотекою лінкерів, зазначеною в (b) при умовах, при яких комплементарні функціональні групи реагують з утворенням ковалентного зв'язку між згаданим лінкером та щонайменше двома згаданими лігандами; та

(d) аналіз багатомірних лігандних сполук, одержаних за (c), наведеним вище, з метою ідентифікації багатомірних лігандних сполук, які мають багатозв'язувальні властивості щодо β2-адренергічного рецептора.

В іншому з його методичних аспектів, цей винахід спрямований на спосіб ідентифікації багатомірних лігандних сполук, які мають багатозв'язувальні властивості щодо $\beta 2$ адренергічного рецептора, цей спосіб включає:

(а) визначення ліганду або суміші лігандів, у якій кожен ліганд містить щонайменше одну хімічно активну функцію;

(b) визначення бібліотеки лінкерів, при чому кожен лінкер у згаданій бібліотеці містить щонайменше дві функціональні групи, які мають комплементарну хімічну активність щодо щонайменше однієї з хімічно активних функціональних груп ліганду;

(с) одержання багатомірної лігандної сполуки шляхом об'єднання щонайменше двох стехіометричних еквівалентів ліганду або суміші лігандів, зазначеної в (а) із бібліотекою лінкерів, зазначеною в (b) при умовах, при яких комплементарні функціональні групи реагують з утворенням ковалентного зв'язку між згаданим лінкером та щонайменше двома згаданими лігандами; та

(d) аналіз багатомірних лігандних сполук, одержаних за (с), наведеним вище, з метою ідентифікації багатомірних лігандних сполук, які мають багатозв'язувальні властивості щодо $\beta 2$ -адренергічного рецептора.

Одержання бібліотеки багатомірних лігандів досягається шляхом або послідовного або одночасного об'єднання двох або більше стехіометричних еквівалентів лігандів, зазначених в (а) із лінкерами, зазначеними в (b). Послідовне додавання є бажаним, якщо застосовується суміш різних лігандів, щоби бути впевненим в одержанні гетеродимірних або багатомірних сполук. Одночасне додавання лігандів має місце, якщо щонайменше частина одержуваних багатомірних сполук є гомобатомірними сполуками.

Протоколи аналізу, про які йдеться в (d) можна проводити на бібліотеці багатомірних лігандних сполук, одержаних у (с), наведеному вище, кожен член бібліотеки виділяють за допомогою препаративної рідинної хроматографії мас-спектрометрії (РХМС).

В одному з його складових аспектів, цей винахід спрямований на бібліотеку багатомірних лігандних сполук, які можуть мати багатовалентні властивості щодо $\beta 2$ -адренергічного рецептора, цю бібліотеку одержують за способом, який включає:

(а) визначення ліганду або суміші лігандів, у якій кожен ліганд містить щонайменше одну хімічно активну функцію;

(b) визначення бібліотеки лінкерів, при чому кожен лінкер у згаданій бібліотеці містить щонайменше дві функціональні групи, які мають комплементарну хімічну активність щодо щонайменше однієї з хімічно активних функціональних груп ліганду;

(с) одержання багатомірної лігандної сполуки шляхом об'єднання щонайменше двох стехіометричних еквівалентів ліганду або суміші лігандів, зазначеної в (а) із бібліотекою лінкерів, зазначеною в (b) при умовах, при яких комплементарні функціональні групи реагують з утворенням ковалентного зв'язку між згаданим лінкером та щонайменше двома згаданими лігандами.

В іншому з його складовому аспекті, цей винахід спрямований на бібліотеку багатомірних лігандних сполук, які можуть мати багатовалентні властивості щодо $\beta 2$ -адренергічного рецептора, цю бібліотеку одержують за способом, який включає:

(а) визначення ліганду або суміші лігандів, у якій кожен ліганд містить щонайменше одну хімічно активну функцію;

(b) визначення бібліотеки лінкерів, при чому кожен лінкер у згаданій бібліотеці містить щонайменше дві функціональні групи, які мають комплементарну хімічну активність щодо щонайменше однієї з хімічно активних функціональних груп ліганду;

(с) одержання багатомірної лігандної сполуки шляхом об'єднання щонайменше двох стехіометричних еквівалентів ліганду або суміші лігандів, зазначеної в (а) із бібліотекою лінкерів, зазначеною в (b) при умовах, при яких комплементарні функціональні групи реагують з утворенням ковалентного зв'язку між згаданим лінкером та щонайменше двома згаданими лігандами.

В бажаному втіленні бібліотека лінкерів, які застосовують в будь-якому зі способів або бібліотечних аспектів цього винаходу, обирають з групи, яка містить гнучкі лінкери, жорсткі лінкери, гідрофобні лінкери, гідрофільні лінкери, лінкери різної геометрії, кислотні лінкери, основні лінкери, лінкери з різною поляризацією та амфифільні лінкери. Наприклад, в одному втіленні, кожен з лінкерів в бібліотеці лінкерів може включати лінкери із різною довжиною ланцюга та/або такі, що мають різні комплементарні хімічно активні групи. Такі довжини лінкерів можуть бажано коливатися від приблизно 2 до 100Å.

В іншому бажаному втіленні ліганд або суміш лігандів обирають із наявністю хімічно активної функції на різних сайтах на згаданих лігандах з метою забезпечення спектру орієнтацій згаданого ліганду на згаданих багатомірних лігандних сполуках. Така хімічно активна функція включає, як приклад, карбонові кислоти, галіди карбонових кислот, складні ефіри карбонових кислот, аміни, галіди, ізоціанати, вінілове ненасичення, кетони, альдегіди, тіоли, спирти, ангідриди та їхні попередники. Зрозуміло, звичайно, що хімічно активну функцію на ліганді обирають так, щоби вона була комплементарною до щонайменше однієї з хімічно активних груп на лінкері, таким чином, що між лінкером та лігандом може утворюватися ковалентний зв'язок.

В інших втіленнях багатомірна лігандна сполука є гомомірною (тобто, кожен з цих лігандів є однаковим, хоча він може бути приєднаний у різних точках) або гетеродимірним (тобто, щонайменше один з лігандів відрізняється від інших лігандів).

Додатково до комбінаторних способів, описаних тут, цей винахід описує інтеративні способи для раціонального оцінення того, які молекулярні напруження надають багатозв'язувальні властивості класу багатомірних сполук або лігандів, які націлені на рецептор. Конкретно, цей аспект способу спрямований на спосіб ідентифікації багатомірних лігандних сполук, які мають багатозв'язувальні властивості щодо $\beta 2$ -адренергічного рецептора, цей спосіб включає:

(а) одержання першої колекції або повторення багатомірних сполук, яку одержують за допомогою контакту щонайменше двох стехіометричних еквівалентів ліганду або суміші лігандів, які націлені на рецептор, із лінкером або сумішшю лінкерів, причому згаданий ліганд або суміш лігандів включає

щонайменше одну хімічно активну функцію, та згаданий лінкер або суміш лінкерів включає щонайменше дві функціональних групи, які мають комплементарну хімічну активність щодо щонайменше однієї з хімічно активних функціональних груп ліганду, причому згадане контактування проводять за умов, при яких комплементарні функціональні групи реагують із утворенням ковалентного зв'язку між згаданим лінкером та щонайменше двома зі згаданих лігандів;

(b) аналіз згаданої колекції або повторення багатомірних сполук для перевірення того, чи хоч яка-небудь зі згаданих багатомірних сполук має багатозв'язувальні властивості щодо $\beta 2$ -адренергічного рецептора;

(c) повторення способів (a) або (b), згаданих вище, поки не знайдеться щонайменше одна багатомірна сполука, яка має багатозв'язувальні властивості щодо $\beta 2$ -адренергічного рецептора;

(d) оцінення того, яке молекулярне напруження надавало багатозв'язувальні властивості щодо $\beta 2$ -адренергічного рецептора багатомірній сполуці або сполукам, знайденим у першому повторенні, описаному в (a)-(c) вище;

(e) створення другої колекції або повторення багатомірних сполук, яка є вдосконаленою щодо окремих молекулярних напружень, які надають багатозв'язувальні властивості багатомірній сполуці або сполукам, знайденим у згаданому першому повторенні;

(f) оцінення того, яке молекулярне напруження надавало посилені багатозв'язувальні властивості багатомірній сполуці або сполукам, знайденим у другій колекції або повторенні, описаному в (e) вище;

(g) необов'язкове повторення стадій (e) та (f) для подальшого удосконалення щодо згаданих молекулярних напружень.

Бажано, стадії (e) та (f) повторюють щонайменше двічі, більш бажано від 2 до 50 разів, а навіть ще більш бажано від 3 до 50 разів, а ще більш бажано щонайменше 5-50 разів.

Фіг.1 ілюструє приклади багатозв'язувальних сполук, які включають 2 ліганди, приєднані у різних форматах до лінкера.

Фіг.2 ілюструє приклади багатозв'язувальних сполук, які включають 3 ліганди, приєднані у різних форматах до лінкера.

Фіг.3 ілюструє приклади багатозв'язувальних сполук, які включають 4 ліганди, приєднані у різних форматах до лінкера.

Фіг.4 ілюструє приклади багатозв'язувальних сполук, які включають >4 лігандів, приєднаних у різних форматах до лінкера.

Фігури 5-15 ілюструють синтез сполук Формули (I).

Визначення

Цей винахід спрямований на багатозв'язувальні сполуки, які є агоністами $\beta 2$ -адренергічних рецепторів, фармацевтичні композиції, які містять такі сполуки, та способи лікування захворювань, опосередкованих $\beta 2$ -адренергічним рецептором у ссавців. При обговоренні таких сполук, композицій або способів, наступні терміни мають наступні значення, якщо не зазначене інше. Будь-які незазначені терміни мають значення, визнані в техніці.

Термін "алкіл" позначає монорадикал розгалуженого або нерозгалуженого насиченого вуглеводневого ланцюга, який бажано має від 1 до 40 атомів водню, більш бажано від 1 до 10 атомів вуглецю, та навіть більш бажано від 1 до 6 атомів вуглецю. Цей термін представлений, наприклад, групами, таким як метил, етил, н-пропіл, ізо-пропіл, н-бутил, ізо-бутил, н-гексил, н-децил, тетрадецил, та подібними.

Термін "заміщений алкіл" позначає алкільну групу, як зазначено вище, яка має від 1 до 5 замісників, та бажано від 1 до 3 замісників, які обирають з групи, яка складається з алкокси, заміщеного алкокси, циклоалкілу, заміщеного циклоалкілу, циклоалкенілу, заміщеного циклоалкенілу, ацилу, ациламіно, ацилокси, аміно, аміноацилу, аміноацилокси, оксиаміноацилу, азида, ціано, галогену, гідроксилу, кето, тіокето, карбоксилу, карбоксилалкілу, тіоарилокси, тіогетероарилокси, тіогетероциклоокси, тіолу, тіоалкокси, заміщеного тіоалкокси, арилу, арилокси, гетероарилу, гетероарилокси, гетероарилу, гетероциклоокси, гідроксиаміно, алкоксиаміно, нітро, -SO-алкілу, -SO-арилу, -SO-ретероарилу, -SO₂-алкілу, -SO₂-арилу, -SO₂-гетероарилу. Як приклади цього терміну можна навести групи, такі як гідроксиметил, гідроксиетил, гідроксипропіл, 2-аміноетил, 3-амінопропіл, 2-метиламіноетил, 3-диметиламінопропіл, 2-сульфонамідоетил, 2-карбоксиетил, та подібні.

Термін "алкілен" позначає дирадикал розгалуженого або нерозгалуженого насиченого вуглеводневого ланцюга, який бажано має від 1 до 40 атомів вуглецю, більш бажано від 1 до 10 атомів вуглецю та навіть більш бажано від 1 до 6 атомів вуглецю. Як приклади цього терміну можна привести групи, такі як метилен (-CH₂-), етилен (-CH₂CH₂-), ізомери пропілену (напр., -CH₂CH₂CH₂- та -CH(CH₃)CH₂-) та подібні.

Термін "заміщений алкілен" позначає алкіленову групу, як зазначено вище, яка має від 1 до 5 замісників, та бажано від 1 до 3 замісників, які обирають з групи, яка складається з алкокси, заміщеного алкокси, циклоалкілу, заміщеного циклоалкілу, циклоалкенілу, заміщеного циклоалкенілу, ацилу, ациламіно, ацилокси, аміно, заміщеного аміно, аміноацилу, аміноацилокси, оксиаміноацилу, азида, ціано, галогену, гідроксилу, кето, тіокето, карбоксилу, карбоксилалкілу, тіоарилокси, тіогетероарилокси, тіогетероциклоокси, тіолу, тіоалкокси, заміщеного тіоалкокси, арилу, арилокси, гетероарилу, гетероарилокси, гетероарилу, гетероциклоокси, гідроксиаміно, алкоксиаміно, нітро, -SO-алкілу, -SO-заміщеного алкілу, -SO-арилу, SO-гетероарилу, -SO₂-алкілу, -SO₂-заміщеного алкілу, -SO₂-арилу та -SO₂-гетероарилу. Додатково, такі заміщені алкіленові групи включають такі, де 2 замісники на алкіленовій групі злиті з утворенням однієї або більше циклоалкільної, заміщеної циклоалкільної, циклоалкенільної, заміщеної циклоалкенільної, арильної, гетероциклічної або гетероарильної груп, які злиті з алкіленовою групою. Бажано, такі злиті групи містять від 1 до 3 злитих кільцевих структур.

Термін "алкаріл" або "аралкіл" позначає групи: -алкілен-арил та -заміщений алкілен-арил, де алкілен, заміщений алкілен та арил мають вказані тут значення. Прикладами таких алкарільних груп є бензил, фенетил та подібні.

Термін "гетероаралкіл" позначає групи: -алкілен-гетероарил та -заміщений алкілен-гетероарил, де алкілен, заміщений алкілен та гетероарил мають вказані тут значення. Прикладами таких алкарільних груп

є піридин-3-ілметил, піридин-3-ілметилокси, та подібні.

Термін "алкокси" позначає групи алкіл-О-, алкеніл-О-, циклоалкіл-О-, циклоалкеніл-О-, та алкініл-О-, де алкіл, алкеніл, циклоалкіл, циклоалкеніл, та алкініл мають вказані тут значення. Бажаними алкокси групами є алкіл-О-, та вони включають, як приклади, метокси, етокси, н-пропокси, ізо-пропокси, н-бутокси, терт-бутокси, втор-бутоксн, н-пентокси, н-гексокси, 1,2-диметилбутокси, та подібні.

Термін "заміщений алкокси" позначає групи: заміщений алкіл-О-, заміщений алкеніл-О-, заміщений циклоалкіл-О-, заміщений циклоалкеніл-О-, та заміщений алкініл-О-, причому заміщений алкіл, заміщений алкеніл, заміщений циклоалкіл, заміщений циклоалкеніл та заміщений алкініл мають вказані тут значення.

Термін "алкеніл" позначає монарадикал розгалуженої або нерозгалуженої ненасиченої вуглеводневої групи, яка бажано має від 2 до 40 атомів вуглецю, більш бажано від 2 до 10 атомів вуглецю та навіть більш бажано від 2 до 6 атомів вуглецю та має щонайменше 1, та бажано від 1-6 сайтів вінілової ненасиченості. Бажані алкенільні групи включають етеніл ($-\text{CH}=\text{CH}_2$), н-пропеніл ($-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), ізо-пропеніл ($-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$), та подібні.

Термін "заміщений алкеніл" позначає алкенільну групу, як зазначено вище, яка має від 1 до 5 замісників, та бажано від 1 до 3 замісників, які обирають з групи, яка складається з алкокси, заміщеного алкокси, циклоалкілу, заміщеного циклоалкілу, циклоалкенілу, заміщеного циклоалкенілу, ацилу, ациламіно, ацилокси, аміно, заміщеного аміно, аміноацилу, аміноацилокси, оксиаміноацилу, азидо, ціано, галогену, гідроксилу, кето, тіокето, карбоксилу, карбоксилалкілу, тіоарилокси, тіогетероарилокси, тіогетероциклоокси, тіолу, тіоалкокси, заміщеного тіоалкокси, арилу, арилокси, гетероарилу, гетероарилокси, гетероциклу, гетероциклоокси, гідроксиаміно, алкоксиаміно, нітро, -SO-алкілу, -SO-заміщеного алкілу, -SO-арилу, -SO-гетероарилу, -SO₂-алкілу, -SO₂-заміщеного алкілу, -SO₂-арилу та -SO₂-гетероарилу.

Термін "алкенілен" позначає дирадикал розгалуженої або нерозгалуженої ненасиченої вуглеводневої групи, яка бажано має від 2 до 40 атомів вуглецю, більш бажано від 2 до 10 атомів вуглецю та навіть більш бажано від 2 до 6 атомів вуглецю, та яка має 1, та бажано від 1-6 сайтів вінілового ненасичення. Як приклади цього терміну можна привести групи, такі як етенілен ($-\text{CH}=\text{CH}-$), ізомери пропенілену (напр., $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-$ або $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}-$), та подібні.

Термін "заміщений алкенілен" позначає алкеніленову групу, як зазначено вище, яка має від 1 до 5 замісників, та бажано від 1 до 3 замісників, які обирають з групи, яка складається з алкокси, заміщеного алкокси, циклоалкілу, заміщеного циклоалкілу, циклоалкенілу, заміщеного циклоалкенілу, ацилу, ациламіно, ацилокси, аміно, заміщеного аміно, аміноацилу, аміноацилокси, оксиаміноацилу, азидо, ціано, галогену, гідроксилу, кето, тіокето, карбоксилу, карбоксилалкілу, тіоарилокси, тіогетероарилокси, тіогетероциклоокси, тіолу, тіоалкокси, заміщеного тіоалкокси, арилу, арилокси, гетероарилу, гетероарилокси, гетероциклу, гетероциклоокси, гідроксиаміно, алкоксиаміно, нітро, -SO-алкілу, -SO-заміщеного алкілу, -SO-арилу, -SO-гетероарилу, -SO₂-алкілу, -SO₂-заміщений алкілу, -SO₂-арилу та -SO₂-гетероарилу. Додатково, такі заміщені алкеніленові групи включають такі, де 2 замісники на алкеніленовій групі злиті з утворенням однієї або більше циклоалкільної, заміщеної циклоалкільної, циклоалкенільної, заміщеної циклоалкенільної, арильної, гетероциклічної або гетероарильної груп, злитих з алкеніленовою групою.

Термін "алкініл" позначає монарадикал ненасиченого вуглеводня, який бажано має від 2 до 40 атомів вуглецю, більш бажано від 2 до 20 атомів вуглецю та навіть більш бажано від 2 до 6 атомів вуглецю та який має щонайменше 1 та бажано від 1-6 ацетиленового (потрійний зв'язок) ненасичення. Бажані алкінільні групи включають етиніл ($-\text{C}\equiv\text{CH}$), пропаргіл ($-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$), та подібні.

Термін "заміщений алкініл" позначає алкінільну групу, як зазначено вище, яка має від 1 до 5 замісників, та бажано від 1 до 3 замісників, які обирають з групи, яка складається з алкокси, заміщеного алкокси, циклоалкілу, заміщеного циклоалкілу, циклоалкенілу, заміщеного циклоалкенілу, ацилу, ациламіно, ацилокси, аміно, заміщеного аміно, аміноацилу, аміноацилокси, оксиаміноацилу, азидо, ціано, галогену, гідроксилу, кето, тіокето, карбоксилу, карбоксилалкілу, тіоарилокси, тіогетероарилокси, тіогетероциклоокси, тіолу, тіоалкокси, заміщеного тіоалкокси, арилу, арилокси, гетероарилу, гетероарилокси, гетероциклу, гетероциклоокси, гідроксиаміно, алкоксиаміно, нітро, -SO-алкілу, -SO-заміщеного алкілу, -SO-арилу, -SO-гетероарилу, -SO₂-алкілу, -SO₂-заміщеного алкілу, -SO₂-арилу, та -SO₂-гетероарилу.

Термін "алкінілен" позначає дирадикал ненасиченого вуглеводня, який бажано має від 2 до 40 атомів вуглецю, більш бажано від 2 до 10 атомів вуглецю та навіть більш бажано від 2 до 6 атомів вуглецю та який має щонайменше 1 та бажано від 1-6 ацетиленового (потрійний зв'язок) ненасичення. Бажані алкініленові групи включають етинілен ($-\text{OC}-$), пропаргілен ($-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}-$), та подібні.

Термін "заміщений алкінілен" позначає алкініленову групу, як зазначено вище, яка має від 1 до 5 замісників, та бажано від 1 до 3 замісників, які обирають з групи, яка складається з алкокси, заміщеного алкокси, циклоалкілу, заміщеного циклоалкілу, циклоалкенілу, заміщеного циклоалкенілу, ацилу, ациламіно, ацилокси, аміно, заміщеного аміно, аміноацилу, аміноацилокси, оксиаміноацилу, азидо, ціано, галогену, гідроксилу, кето, тіокето, карбоксилу, карбоксилалкілу, тіоарилокси, тіогетероарилокси, тіогетероциклоокси, тіолу, тіоалкокси, заміщеного тіоалкокси, арилу, арилокси, гетероарилу, гетероарилокси, гетероциклу, гетероциклоокси, гідроксиаміно, алкоксиаміно, нітро, -SO-алкілу, -SO-заміщеного алкілу, -SO-арилу, -SO-гетероарилу, -SO₂-алкілу, -SO₂-заміщеного алкілу, -SO₂-арилу та -SO₂-гетероарилу.

Термін "ацил" позначає групи: $\text{HC}(\text{O})-$, алкіл- $\text{C}(\text{O})-$, заміщений алкіл- $\text{C}(\text{O})-$, циклоалкіл- $\text{C}(\text{O})-$, заміщений циклоалкіл- $\text{C}(\text{O})-$, циклоалкеніл- $\text{C}(\text{O})-$, заміщений циклоалкеніл- $\text{C}(\text{O})-$, арил- $\text{C}(\text{O})-$, гетероарил- $\text{C}(\text{O})-$ та гетероцикл- $\text{C}(\text{O})-$, причому алкіл, заміщений алкіл, циклоалкіл, заміщений циклоалкіл, циклоалкеніл, заміщений циклоалкеніл, арил, гетероарил, та гетероцикл мають вказані тут значення.

Термін "ациламіно" або "амінокарбоніл" позначає групу $-\text{C}(\text{O})\text{NRR}$, у якій кожен R незалежно являє собою водневу, алкільну, заміщену алкільну, арильну, гетероарильну, гетероциклічну або, якщо обидві R групи сполучені із утворенням гетероциклічної групи (напр., морфоліно), причому алкіл, заміщений алкіл, арил, гетероарил, та гетероцикл мають вказані тут значення.

Термін "сульфоніламіно" позначає групу $-\text{NRSO}_2\text{R}^a$, де R являє собою водень, алкіл, заміщений алкіл, аралкіл, або гетероаралкіл, та R^a являє собою алкіл, заміщений алкіл, аміно, або заміщений аміно, причому алкіл, заміщений алкіл, аралкіл, гетероаралкіл та заміщений аміно мають вказані тут значення.

Термін "аміноацил" позначає групу $-NRC(O)R$, у якій кожен R незалежно являє собою водень, алкіл, заміщений алкіл, арил, гетероарил, або гетероцикл, причому алкіл, заміщений алкіл, арил, гетероарил, та гетероцикл мають вказані тут значення.

Термін "аміноацилокси" або "алкоксикарбоніламіно" позначає групу: $-NRC(O)OR$, у якій кожен R незалежно являє собою водень, алкіл, заміщений алкіл, арил, гетероарил, або гетероцикл, причому алкіл, заміщений алкіл, арил, гетероарил, та гетероцикл мають вказані тут значення.

Термін "ацилокси" позначає групи: алкіл- $C(O)O-$, заміщений алкіл- $C(O)O-$, циклоалкіл- $C(O)O-$, заміщений циклоалкіл- $C(O)O$, арил- $C(O)O-$, гетероарил- $C(O)O-$, та гетероцикл- $C(O)O-$, причому алкіл, заміщений алкіл, циклоалкіл, заміщений циклоалкіл, арил, гетероарил, та гетероцикл мають вказані тут значення.

Термін "арил" позначає ненасичену ароматичну карбоциклічну групу, яка має від 6 до 20 атомів вуглецю, яка має одне кільце (напр., феніл) або багато конденсованих (злитих) кілець (напр., нафтил або антрил). Арильна група може необов'язково бути злиною із гетероциклічною або циклоалкільною групою. Бажані арили включають феніл, нафтил та подібні. Якщо інше не обмежено визначенням арильного замісника, такі арильні групи можуть необов'язково бути заміщені від 1 до 5 замісниками, бажано від 1 до 3 замісниками, які обирають з групи, яка складається з ацилокси, гідрокси, тіолу, ацилу, алкілу, алкокси, алкенілу, алкінілу, циклоалкілу, циклоалкенілу, заміщеного алкілу, заміщеного алкокси, заміщеного алкенілу, заміщеного алкінілу, заміщеного циклоалкілу, заміщеного циклоалкенілу, аміно, заміщеного аміно, аміноацилу, ациламіно, алкарилу, арилу, арилокси, азидо, карбоксилу, карбоксилалкілу, ціано, гало, нітро, гетероарилу, гетероарилокси, гетероциклу, гетероциклоокси, аміноацилокси, оксиациламіно, тіоалкокси, заміщеного тіоалкокси, тіоарилокси, тіогетероарилокси, $-SO$ -алкілу, $-SO$ -заміщеного алкілу, $-SO$ -арилу, $-SO$ -гетероарилу, $-SO_2$ -алкілу, $-SO_2$ -заміщеного алкілу, $-SO_2$ -арилу, $-SO_2$ -гетероарилу та тригалометилу. Бажані арильні замісники включають алкіл, алкокси, гало, ціано, нітро, тригалометил, та тіоалкокси.

Термін "арилокси" позначає групу арил- $O-$, причому арильна група має значення, зазначене вище, включаючи необов'язково заміщені арильні групи, які також вказані вище.

Термін "арилен" позначає дирадикал, який походить з арилу (включаючи заміщений арил), як зазначено вище, та представлений прикладами: 1,2-фенілен, 1,3-фенілен, 1,4-фенілен, 1,2-нафтилен та подібні.

Термін "аміно" позначає групу $-NH_2$.

Термін "заміщений аміно" позначає групу $-NRR$, у якій кожен R обирають незалежно з групи, яка складається з водню, алкілу, заміщеного алкілу, циклоалкілу, заміщеного циклоалкілу, алкенілу, заміщеного алкенілу, циклоалкенілу, заміщеного циклоалкенілу, алкінілу, заміщеного алкінілу, арилу, гетероарилу, та гетероциклу, беручи до уваги, що обидва R' не являють собою водень.

Термін "карбоксиалкіл" або "алкоксикарбоніл" позначає групи: $-C(O)O$ -алкіл", $-C(O)O$ -заміщений алкіл", $-C(O)O$ -циклоалкіл", $-C(O)O$ -заміщений циклоалкіл", $-C(O)O$ -алкеніл", $-C(O)O$ -заміщений алкеніл", $-C(O)O$ -алкініл" та $-C(O)O$ -заміщений алкініл", причому алкіл, заміщений алкіл, циклоалкіл, заміщений циклоалкіл, алкеніл, заміщений алкеніл, алкініл та заміщений алкініл мають вказані тут значення.

Термін "циклоалкіл" позначає циклічні алкільні групи з від 3 до 20 атомів вуглецю, які мають одичинне циклічне кільце або багато конденсованих кілець, згадана циклоалкільна група може необов'язково бути злиною з арильною або гетероарильною групою. Такі циклоалкільні групи включають, як приклад, однокільцеві структури, такі як циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклооктил, та подібні, або багато кільцеві структури, такі як адамантаніл, та подібні.

Термін "заміщений циклоалкіл" позначає циклоалкільні групи, які мають від 1 до 5 замісників, та бажано від 1 до 3 замісників, які обирають з групи, яка складається з алкокси, заміщеного алкокси, циклоалкілу, заміщеного циклоалкілу, циклоалкенілу, заміщеного циклоалкенілу, ацилу, ациламіно, ацилокси, аміно, заміщеного аміно, аміноацилу, аміноацилокси, оксиаміноацилу, азидо, ціано, галогену, гідроксилу, кето, тіокето, карбоксилу, карбоксилалкілу, тіоарилокси, тіогетероарилокси, тіогетероциклоокси, тіолу, тіоалкокси, заміщеного тіоалкокси, арилу, арилокси, гетероарилу, гетероарилокси, гетероциклу, гетероциклоокси, гідроксиаміно, алкоксиаміно, нітро, $-SO$ -алкілу, $-SO$ -заміщеного алкілу, $-SO$ -арилу, $-SO$ -гетероарилу, $-SO_2$ -алкілу, $-SO_2$ -заміщеного алкілу, $-SO_2$ -арилу та $-SO_2$ -гетероарилу.

Термін "циклоалкеніл" позначає циклічні алкенільні групи з від 4 до 20 атомів вуглецю, які мають одичинне циклічне кільце та щонайменше одну точку внутрішньої ненасиченості. Приклади придатних циклоалкенільних груп включають, наприклад, циклобут-2-еніл, циклопент-3-еніл, циклоокт-3-еніл, та подібні.

Термін "заміщений циклоалкеніл" позначає циклоалкенільні групи які мають від 1 до 5 замісників, та бажано від 1 до 3 замісників, які обирають з групи, яка складається з алкокси, заміщеного алкокси, циклоалкілу, заміщеного циклоалкілу, циклоалкенілу, заміщеного циклоалкенілу, ацилу, ациламіно, ацилокси, аміно, заміщеного аміно, аміноацилу, аміноацилокси, оксиаміноацилу, азидо, ціано, галогену, гідроксилу, кето, тіокето, карбоксилу, карбоксилалкілу, тіоарилокси, тіогетероарилокси, тіогетероциклоокси, тіолу, тіоалкокси, заміщеного тіоалкокси, арилу, арилокси, гетероарилу, гетероарилокси, гетероциклу, гетероциклоокси, гідроксиаміно, алкоксиаміно, нітро, $-SO$ -алкілу, $-SO$ -заміщеного алкілу, $-SO$ -арилу, $-SO$ -гетероарилу, $-SO_2$ -алкілу, $-SO_2$ -заміщеного алкілу, $-SO_2$ -арилу та $-SO_2$ -гетероарилу.

Термін "гало" або "галоген" позначає фторо, хлоро, бром та йодо.

Термін "гетероарил" позначає ароматичну групу з від 1 до 15 атомів вуглецю та від 1 до 4 гетероатомами, які обирають з кисню, азоту та сірки в межах щонайменше одного кільця (якщо є більше одного кільця). Гетероарильне кільце може необов'язково бути злитим з циклоалкільним або гетероциклільним кільцем. Якщо інше не обмежено визначенням для гетероарильного замісника, такі гетероарильні групи можуть бути необов'язково заміщені від 1 до 5 замісниками, бажано від 1 до 3 замісниками, які обирають з групи, яка складається з ацилокси, гідрокси, тіолу, ацилу, алкілу, алкокси, алкенілу, алкінілу, циклоалкілу, циклоалкенілу, заміщеного алкілу, заміщеного алкокси, заміщеного алкенілу, заміщеного алкінілу, заміщеного циклоалкілу, заміщеного циклоалкенілу, аміно, заміщеного аміно, аміноацилу, ациламіно, алкарилу, арилу, арилокси, азидо, карбоксилу, карбоксилалкілу, ціано, гало, нітро, гетероарилу, гетероарилокси, гетероциклу, гетероциклоокси, аміноацилокси, оксиациламіно, тіоалкокси,

заміщеного тіоалкокси, тіоарилокси, тіогетероарилокси, -SO-алкілу, -SO-заміщеного алкілу, -SO-арилу, -SO-гетероарилу, -SO₂-алкілу, -SO₂-заміщеного алкілу, -SO₂-арилу, -SO₂-гетероарилу та тригалометилу. Бажані арильні замісники включають алкіл, алкокси, гало, ціано, нітро, тригалометил, та тіоалкокси. Такі гетероарильні групи можуть мати одне кільце (напр., піридил або фурил) або багато конденсованих кілець (напр., індолізініл або бензотієніл). Бажані гетероарили включають піридил, піроліл та фурил.

Термін "гетероарилокси" позначає групу гетероарил-О-.

Термін " гетероарилен " позначає дирадикальну групу, яка є похідним гетероарилу (включаючи заміщений гетероарил), як зазначено вище, та представлена, наприклад, групами 2,6-піридилен, 2,4-піридилен, 1,2-квінолінілен, 1,8-квінолінілен, 1,4-бензофуранілен, 2,5-піридинілен, 2,5-індоленіл, та подібними.

Термін "циклоалкілен" позначає дирадикальну групу, яка є похідним циклоалкілу, як зазначено вище, та представлена, наприклад, групами 1,6-циклогексилен, 1,3-циклопентилен, та подібними.

Термін "заміщений циклоалкілен" позначає дирадикальну групу, яка є похідним заміщеного циклоалкілу, як зазначено вище.

Термін "циклоалкенілен" позначає дирадикальну групу, яка є похідним циклоалкілу, як зазначено вище.

Термін "заміщений циклоалкенілен" позначає дирадикальну групу, яка є похідним заміщеного циклоалкенілу, як зазначено вище.

Термін "гетероцикл" або "гетероцикліл" або позначає монорадикальну насичену або ненасичену групу, яка має одне кільце або багато конденсованих кілець, від 1 до 40 атомів вуглецю та від 1 до 10 гетероатомів, бажано від 1 до 4 гетероатомів, які обирають з азоту, сірки фосфору та/або кисню в межах кільця, та більше того, в ній один, два або три кільцевих атомів вуглецю можуть необов'язково бути заміщені карбонільною групою (тобто, кетогрупою). Якщо інше не обмежено визначенням та гетероциклічного замісника, такі гетероциклічні групи можуть бути необов'язково заміщені від 1 до 5, та бажано від 1 до 3 замісниками, які обирають з групи, яка складається з алкокси, заміщеного алкокси, циклоалкілу, заміщеного циклоалкілу, циклоалкенілу, заміщеного циклоалкенілу, ацилу, ациламіно, ацилокси, аміно, заміщеного аміно, аміноацилу, аміноацилокси, оксиаміноацилу, азидо, ціано, галоген, гідроксилу, кето, тіокето, карбоксилу, карбоксилалкілу, тіоарилокси, тіогетероарилокси, тіогетероциклоокси, тіолу, тіоалкокси, заміщеного тіоалкокси, арилу, арилокси, гетероарилу, гетероарилокси, гетероциклу, гетероциклоокси, гідроксиаміно, алкоксиаміно, нітро, -SO-алкілу, -SO-заміщеного алкілу, -SO-арилу, -SO-гетероарилу, -SO₂-алкілу, -SO₂-заміщеного алкілу, -SO₂-арилу та -SO₂-гетероарилу. Такі гетероциклічні групи можуть мати одне кільце або багато конденсованих кілець. Бажані гетероцикли включають морфоліно, пілеридиніл, та подібні.

Приклади гетероарилів та гетероциклів включають, але не обмежуються ними, пірол, тіофен, фуран, імідазол, піразол, піридин, піразин, піримідин, піридазин, індолізін, ізоіндол, індол, індазол, пурин, квінолізін, ізоквінолін, квінолін, фталазін, нафтилпіридин, квіноксалін, квіназолін, цінолін, птеридин, карбазол, карболін, фенантридин, акридин, фенантролін, ізотіазол, феназін, ізоксазол, феноксазін, фенотіазін, імідазолідін, імідазолін, піролідін, піперидин, піперазін, індолін, морфолін, тетрагідрофураніл, тетрагідротіофен, та подібні, а також N-алкокси-азотвмісні гетероцикли.

Термін "гетероциклоокси" позначає групу гетероцикл-О-.

Термін "тіогетероциклоокси" позначає групу гетероцикл-S-.

Термін "гетероциклен" позначає дирадикальну групу, утворену з гетероциклу, як зазначено тут, та представлена прикладами 2,6-морфоліно, 2,5-морфоліно та подібними.

Термін "оксиациламіно" або "амінокарбонілокси" позначає групу -OC(O)NRR, де кожен R незалежно являє собою водень, алкіл, заміщений алкіл, арил, гетероарил, або гетероцикл, причому алкіл, заміщений алкіл, арил, гетероарил та гетероцикл мають вказані тут значення.

Термін "спіро-приєднана циклоалкільна група" позначає циклоалкільну групу, яка приєднана до іншого кільця через один вуглецевий атом, спільний для обох кілець.

Термін "тіол" позначає групу -SH.

Термін "тіоалкокси" або "алкілтіо" позначає групу -S-алкіл.

Термін "заміщений тіоалкокси" позначає групу -S-заміщений алкіл.

Термін "тіоарилокси" позначає групу арил-S-, причому арильна група має значення, як зазначено вище, включаючи необов'язково заміщені арильні групи, також зазначені вище.

Термін "тіогетероарилокси" позначає групу гетероарил-S-, причому гетероарильна група має значення, як зазначено вище, включаючи необов'язково заміщені арильні групи, також зазначені вище.

Щодо будь-якої з вищенаведених груп, які містять один або більше замісників, зрозуміло, звичайно, що такі групи не містять жодного заміщення або малюнків заміщення, які стерично неможливі та/або синтетично нездійсненні. Додатково, сполуки за цим винаходом включають усі стереохімічні ізомери, які постають зі заміщення цих сполук.

Термін "фармацевтично прийнятна сіль" позначає солі, які зберігають біологічну ефективність і властивості багатозв'язувальних сполук за цим винаходом, та які не є біологічно або іншим чином небажаними. У багатьох випадках сполуки за даним винаходом здатні утворювати кислотні та/або основні солі в силу присутності аміно та/або карбоксильних груп та груп, які до них подібні.

Фармацевтично прийнятні основно-адитивні солі можна одержувати з неорганічних та органічних основ. Солі, які походять з неорганічних основ, включають, лише як приклад, солі натрію, калію, літію, аміаку, кальцію та магнію. Солі, які походять з органічних основ, включають, але не обмежуються ними, солі первинних, вторинних або третинних амінів, такі як алкіл аміни, діалкіл аміни, триалкіл аміни, заміщені алкіл аміни, ди(заміщений алкіл)аміни, три(заміщений алкіл) аміни, алкеніл аміни, діалкеніл аміни, триалкеніл аміни, заміщені алкеніламіни, ди(заміщений алкеніл) аміни, три(заміщений алкеніл) аміни, циклоалкіл аміни, ди(циклоалкіл) аміни, три(циклоалкіл) аміни, заміщені циклоалкіл аміни, дизаміщені циклоалкіл аміни, тризаміщені циклоалкіл аміни, циклоалкеніл аміни, ди(циклоалкеніл) аміни, три(циклоалкеніл) аміни, заміщені циклоалкеніл аміни, дизаміщені циклоалкеніл аміни, тризаміщені циклоалкеніл аміни, арил аміни, диарил аміни, триарил аміни, гетероарил аміни, дигетероарил аміни, тригетероарил аміни, гетероциклічні аміни, дигетероциклічні аміни, тригетероциклічні аміни, змішані ди- та три-аміни, причому щонайменше два

зі замісників на аміні є різними та обираються з групи, яка складається з алкілу, заміщеного алкілу, алкенілу, заміщеного алкенілу, циклоалкілу, заміщеного циклоалкілу, циклоалкенілу, заміщеного циклоалкенілу, арилу, гетероарилу, гетероциклу, та подібних. Також включені аміни, у яких два або три замісники, разом із азотом аміногрупи, утворюють гетероциклічну або гетероарильну групу. Приклади придатних амінів включають, лише як приклад, ізопропіламін, триметил амін, діетил амін, три(ізо-пропіл)амін, три(н-пропіл) амін, етаноламін, 2-диметиламіноетанол, трометамін, лізин, аргінін, гістидин, кофеїн, прокаїн, гідрабамін, холін, бетаїн, етилендіамін, глюкозамін, N-алкілглюкоаміни, теобромін, пурини, піперазин, піперидин, морфолін, N-етилпіперидин, та подібні. Також слід розуміти, що інші похідні карбонових кислот могли би бути корисними у практиці за цим винаходом, наприклад, аміді карбонових кислот, включаючи карбоксаміді, карбоксаміді нижчих алкілів, карбоксаміді діалкілів, та подібні.

Фармацевтично прийнятні кислотно-адитивні солі можна одержувати з органічних та неорганічних кислот. Солі, які походять з неорганічних кислот, включають соляну кислоту, бромисто-водневу кислоту, сірчану кислоту, азотну кислоту, фосфорну кислоту та подібні. Солі, які походять з органічних кислот, включають оцтову кислоту, пропіонову кислоту, гліколеву кислоту, пуринову кислоту, оксалілову кислоту, яблуневу кислоту, малонову кислоту, сукцинову кислоту, малеїнову кислоту, фумарову кислоту, винну кислоту, лимонну кислоту, бензойну кислоту, цинамінову кислоту, манделову кислоту, метансульфонову кислоту, етансульфонову кислоту, n-толуолсульфонову кислоту, саліцилову кислоту, нафтоїну кислоту, 2-гідроксинафтоїну кислоту та подібні.

Термін "фармацевтично-прийнятний катіон" стосується катіону фармацевтично прийнятної солі.

Термін "бібліотека" стосується щонайменше 3, бажано від 10^2 до 10^9 , та більш бажано від 10^2 до 10^4 багатомірних сполук. Бажано, ці сполуки одержують як множину сполук в одному розчині або реакційній суміші, якій дозволяє легкий синтез цих сполук. В одному втіленні бібліотека багатомірних сполук може бути безпосередньо проаналізована на багатозв'язувальні властивості. В іншому втіленні кожен член бібліотеки багатомірних сполук спочатку виділяють та, необов'язково визначають. Цей член потім аналізують на наявність багатозв'язувальних властивостей.

Термін "колекція" стосується набору багатомірних сполук, які одержують або послідовно, або одночасно (напр., комбінаторно). Колекція включає щонайменше 2 члени; бажано від 2 до 10^9 членів, та ще більш бажано від 10 до 10^4 членів.

Термін "багатомірна сполука" стосується сполук, які включають від 2 до 10 лігандів, ковалентно приєднаних через щонайменше один лінкер, ці сполуки можуть мати або не мати багатозв'язувальні властивості (як визначено тут).

Термін "псевдогалід" стосується функціональних груп, які реагують в реакціях заміщення у спосіб, подібний до галогену. Такі функціональні групи включають, як приклад, мезильну, тозилъну, азидо та ціано групи.

Термін "захисна група" або "блокувальна група" позначає будь-яку групу, яка, при приєднанні до однієї або більше гідроксильних, тіольних, аміно або карбоксильних груп сполук (включаючи їхні проміжні продукти) запобігає реакціям, які відбуваються на цих групах, та ці захисні групи можна видалити за допомогою звичайних хімічних або ензиматичних стадій для відтворення гідроксильної, тіольної, аміно або карбоксильної груп [Див., T.W. Greene та P.G.H. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", 2^{те} Вид.]. Конкретна блокувальна група, яка видаляється, не є критичною та бажані гідроксилблокувальні групи, які видаляються, включають традиційні замісники, такі як аліл, бензил, ацетил, хлороацетил, тіобензил, бензилідин, фенацил, t-бутил-дифенілсиліл та будь-яку іншу групу, яку можна хімічно інтродукувати на гідроксильну функцію та пізніше селективно видалити або хімічними, або ензиматичними способами у м'яких умовах, які є сумісними із природою продукту. Бажані тіолблокувальні групи, які видаляють, включають дисульфідні групи, ацильні групи, бензильні групи та подібні.

Бажані аміноблокувальні групи, які видаляють, включають традиційні замісники, такі як t-бутилоксикарбоніл (t-BOC), бензилоксикарбоніл (CBZ), фторенілметоксикарбоніл (FMOC), алілоксикарбоніл (ALOC), та подібні, які можна видалити у звичайних умовах, сумісних із природою продукту.

Бажані карбоксилзахисні групи включають складні ефіри, такі як метил, етил, пропіл, m-бутил, інші, які можна видалити при м'яких умовах, сумісних із природою продукту.

Термін "необов'язковий" або необов'язково означає, що описана далі подія, обставина або замісник може мати місце або може не мати місце, та що опис включає приклади, де згадана подія або обставина має місце, та приклади, де вона не має місця.

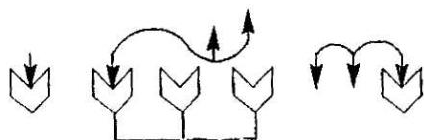
Термін "ліганд" або "ліганди" у значенні, використаному тут, позначає сполуку, яка є партнером зв'язування для β 2-адренергічного рецептора та приєднується до нього комплементарно. Бажаними лігандами є такі, які або є агоністами β 2-адренергічного рецептора, або його частковими агоністами, або антагоністами. Конкретна ділянка або ділянки ліганду, яка(які) розпізнається(ються) рецептором позначена як "домен ліганда". Ліганд може також бути здатним зв'язуватися із рецептором сам по собі, або може вимагати присутності одного або більше не-лігандних компонентів для зв'язування (напр., Ca^{+} , Mg^{+2} або молекула води потрібні для зв'язування ліганду із різними ліганд-зв'язувальними сайтами). Приклади лігандів, які застосовують в цьому винаході, описані тут. Фахівець оцінить, що ділянки структури ліганду, які не є важливими для молекулярно розпізнавальної та зв'язувальної активності можна істотно варіювати, замінити або заміщувати неспорідненими структурами (наприклад, допоміжними групами, як визначено нижче) та, у деяких випадках, повністю упускати, на спричиняючи вплив на зв'язувальну взаємодію. Основною вимогою для ліганду є те, що він має домен ліганду, як зазначено вище. Зрозуміло, що термін ліганд не обмежується сполуками, про які відомо, що вони використовуються для зв'язування β 2-адренергічного рецептора (напр., відомі ліки). Фахівці розуміють, що термін ліганд можна рівним чином застосовувати до молекули, яка звичайно не пов'язана зі зв'язувальними властивостями щодо β 2-адренергічного рецептора. Додатково, слід зазначити, що ліганди, які проявляють маргінальну активність або не мають корисної активності у вигляді мономерів, можуть бути високоефективними як багатовалентні сполуки завдяки вигодам, властивим багатовалентності.

Термін "ліганд" або "ліганди" у використуваному тут значенні передбачає включення до нього

рацемічних форм лігандів, а також окремих енантіомерів та діастереомерів та їхніх нерацемічних сумішей.

Термін "багатозв'язувальна сполука або агент" стосується сполуки, якій властива багатовалентність. Як це визначено нижче, та яка має 2-10 лігандів, ковалентно зв'язаних із одним або більше лінкерами. В усіх випадках, кожен ліганд та лінкер у багатозв'язувальній сполуці обирають незалежно, таким чином, що багатозв'язувальна сполука включає як симетричні сполуки (тобто, де кожен ліганд, а також лінкер є однаковими), так і асиметричні сполуки (тобто, до щонайменше один з лігандів відрізняється від іншого(их) ліганду(ів) та /або щонайменше один лінкер відрізняється від іншого(их) лінкера(ів)). Багатозв'язувальні сполуки забезпечують біологічний та/або терапевтичний ефект, більший ніж у сукупності незв'язаних лігандів, еквівалентних до них, які зроблені придатними для зв'язування. Слід сказати, що біологічний та/або терапевтичний ефект лігандів, приєднаних до багатозв'язувальної сполуки є більшим, ніж такий, який досягається тією ж самою кількістю незв'язаних лігандів, які зроблені придатними для зв'язування з ліганд-зв'язувальними сайтами (рецепторами). Фраза "підвищений біологічний або терапевтичний ефект" включає, наприклад: підвищену афінність, підвищену селективність щодо мішені, підвищену специфічність щодо мішені, підвищену силу, підвищену ефективність, знижену токсичність, покращену тривалість активності або дії, підвищену здатність вбивати клітини, такі як грибові патогени, клітини раку, інші, зменшені бічні ефекти, підвищений терапевтичний коефіцієнт, підвищену біодоступність, покращену фармакокінетику, покращений спектр активності, та подібні. Багатозв'язувальні сполуки за цим винаходом будуть проявляти щонайменше один, а бажано більше одного з вищезгаданих ефектів.

Термін "одновалентність" у значенні, застосованому тут, стосується однієї зв'язувальної взаємодії між одним лігандом, як зазначено тут, та одним ліганд-зв'язувальним сайтом, як зазначено тут. Необхідно відмітити, що сполука, яка має багато копій ліганду (або лігандів) проявляє одновалентність тоді, коли лише один ліганд взаємодіє із ліганд-зв'язувальним сайтом. Приклади одновалентних взаємодій зображені нижче.



Термін "багатовалентність" у значенні, використаному тут, стосується конкурентного зв'язування від 2 до 10 зв'язаних лігандів (які можуть бути однаковими або різними) та двох або більше відповідних рецепторів (ліганд-зв'язувальні сайти), які можуть бути однаковими або різними.

Наприклад, два ліганди, зв'язані через лінкер, які конкурентно зв'язуються із двома ліганд-зв'язувальними сайтами, будуть вважатися як бівалентність; три ліганди, зв'язані таким чином, будуть прикладом тривалентності. Приклад тривалентного зв'язування, який ілюструє порівняння багатозв'язувальної сполуки, яка несе три ліганди, та моновалентну зв'язувальну взаємодію, показаний нижче:



одновалентна взаємодія



тривалентна взаємодія

Слід розуміти, що не всі сполуки, які містять багато копій ліганду, приєднаного до лінкера або до лінкерів, обов'язково проявляє явище багатовалентності, тобто, що біологічний та/або терапевтичний ефект багатозв'язувального агента є більшим ніж сума сукупності незв'язаних лігандів, які зроблені доступними для зв'язування із ліганд-зв'язувальним сайтом (рецептором). Для того, щоби багатовалентність мала місце, ліганди, які з'єднані лінкером або лінкерами, мають бути представленими на їхніх ліганд-зв'язувальних сайтах лінкером(ами) конкретним чином, щоби привести до бажаного результату орієнтування лігандів, і таким чином привести до події багатозв'язування.

Більше того, багатозв'язувальна сполука за даним винаходом може складатися з лігандів, які усі є агоністами β_2 -адренергічного рецептора, його частковими агоністами, або може складатися з лігандів, які обирають з агоністів та антагоністів β_2 -адренергічного рецептора, за умови, що багатозв'язувальна сполука проявляє загальну агоністичну або частково агоністичну активність щодо β_2 -адренергічного рецептора. Багатозв'язувальна сполука, яка проявляє частково агоністичну активність на адреноцеторах може мати переваги над сполукою, яка проявляє повний агонізм. Частковий агонізм може приводити до зниження швидкості десенситизації рецептора, рецикла рецептора, або експресії рецептора в тканинах ссавців. Це може приводити до підвищених терапевтичних переваг від використання такого агоніста порівняно до сполуки, яка веде себе як повний агоніст, при хронічному лікуванні патологічних станів або захворювань. Багатозв'язуюча сполука може додатково, або окремо, діяти як тканинно-селективний частковий агоніст. Наприклад, багатозв'язувальна сполука із активністю агоніста щодо β_2 -адренорецептора може проявляти

повну максимальну відповідь у розслабленні клітин гладеньких м'язів у бронхіальній тканині, але проявляти часткову максимальну відповідь на агонізм адреноцептора в серцевій тканині. Таким чином, багатозв'язувальна сполука, яка є тканинно-селективним частковим агоністом, може забезпечувати менше випадків небажаних бічних ефектів, таких як позитивний хронотропізм та підвищення у хвилинному серцевому викиді.

Термін "сила" стосується мінімальної концентрації, при якій ліганд здатний досягати бажаного біологічного або терапевтичного ефекта. Сила ліганду зазвичай пропорційна до його афінності до його ліганд-зв'язувального сайту. У деяких випадках, сила може бути нелінійно пов'язана із афінністю. При порівнянні сили двох ліків, напр., багатозв'язувального агента та сукупності його незв'язаних лігандів, крива доза-відповідь кожного з них визначається при однакових експериментальних умовах (напр., при аналізі *in vitro* або *in vivo*, на відповідній тваринній моделі, такий як пацієнт-людина). Відкриття, що багатозв'язувальний агент дає еквівалентний біологічний або терапевтичний ефект при більш низькій концентрації, ніж сукупний незв'язаний ліганд, є показником підвищеної сили.

Термін "селективність" або "специфічність" є мірою вподобань зв'язування ліганду із різними ліганд-зв'язувальними сайтами (рецепторами). Селективність ліганду щодо його цільового ліганд-зв'язувального сайту відносно іншого ліганд-зв'язувального сайту надана у вигляді співвідношення відповідних значень K_d (тобто, констант дисоціації для кожного комплексу ліганд-рецептор) або, у випадках, якщо біологічний ефект спостерігається нижче K_d , співвідношення відповідних EC_{50} (тобто, концентрацій, які дають 50% максимальної відповіді для взаємодії ліганду із двома різними ліганд-зв'язувальними сайтами (рецепторами)).

Термін "ліганд-зв'язувальний сайт" позначає сайт в-адренергічного рецептора, який розпізнає домен ліганду та забезпечує партнера зв'язування для ліганду. Ліганд-зв'язувальний сайт може бути визначений мономірними або багатомірними структурами. Ця взаємодія може бути здатна створювати унікальний біологічний ефект, наприклад, агонізм, антагонізм та модуляторні ефекти, або може підтримувати біологічну подію, яка вже відбувається, та подібне.

Необхідно визнати, що ліганд-зв'язувальні сайти рецептора, які беруть участь у біологічних взаємодіях багатовалентного зв'язування, обмежені до різних ступенів їхніми внутрішньо- та між-молекулярними об'єднаннями. Наприклад, ліганд-зв'язувальні сайти можуть бути ковалентно приєднані до однієї структури, нековалентно поєднані в багатомірній структурі, вставлені до мембранної або полімірної матриці, і так далі, і таким чином мати меншу трансляційну або обертову свободу, ніж якби такі саме структури були присутні у вигляді мономерів у розчині.

Терміни "агонізм", "частковий агонізм" та антагонізм" добре відомі в техніці. Термін "модуляторний ефект" стосується здатності ліганду змінювати активність агоніста або антагоніста за допомогою зв'язування із ліганд-зв'язувальним сайтом.

Термін "інертний органічний розчинник" або "інертний розчинник" позначає розчинник, який є інертним за умов реакції, яка описана у зв'язку із ним, включаючи, лише як приклад, бензол, толуол, ацетонітрил, тетрагідрофуран, диметилформамід, хлороформ, метиленхлорид, діетиловий ефір, етилацетат, ацетон, метилетилкетон, метанол, етанол, пропанол, ізопропанол, *m*-бутанол, діоксан, піридин та подібні. Якщо не вказане протилежне, розчинники, які використовуються у реакціях, описаних тут, є інертними розчинниками.

Термін "лікування" стосується будь-якого лікування патологічного стану у ссавця, зокрема у людини, та включає:

(i) запобігання випадкам патологічного стану у об'єкта, який може бути схильним до стану, але йому ще не поставлений діагноз про цей стан, та, відповідно, лікування полягає у профілактичному лікуванні хворобливого стану;

(ii) інгібування патологічного стану, тобто, зупинення його розвитку;

(iii) зняття патологічного стану, тобто, викликання регресії патологічного стану; або

(iv) зняття станів, які опосередковуються патологічним станом.

Термін "патологічний стан, який регулюється обробленням лігандом" покриває усі хворобливі стани (тобто патологічні стани), які загально признані в галузі техніки як такі, що ефективно лікуються лігандом для β_2 -адренергічного рецептора взагалі, та таких хворобливих станів, які були знайдені як такі, що ефективно лікуються конкретно багатозв'язувальною сполукою за нашим винаходом. Такі хворобливі стани включають, лише як приклад, лікування ссавця, ураженого астмою, хронічним бронхітом, хронічним обструктивним легенеvim захворюванням та подібними.

Термін "терапевтично ефективна кількість" позначає кількість сполуки, якої достатньо для впливу на лікування, як зазначено вище, при прийнятті ссавцем у випадку потреби у такому лікуванні. Терапевтично ефективна кількість буде варіюватися, залежно від об'єкта та хворобливих станів, які лікуються, ваги та віку об'єкта, складності хворобливого стану, способу прийому та подібного, що швидко може визначити особа, яка є звичайною мірою досвідченою в даній галузі техніки.

Термін "лінкер", який позначається, де необхідно, символом "X", стосується групи або груп, яка ковалентно приєднує від 2 до 10 лігандів (як зазначено вище) у спосіб, який забезпечує сполуку, здатну до багатовалентності. Серед інших рис, лінкер є ліганд-орієнтовною сукупністю, яка дозволяє приєднання до нього щонайменше двох копій ліганду (які можуть бути однаковими або різними). Додатково, лінкер може бути або хіральною або ахіральною молекулою. У деяких випадках лінкер може бути ковалентним зв'язком, який приєднує ліганд таким чином, який дає змогу існуванню сполуки, здатної до багатовалентності. Додатково, у деяких випадках, лінкер може бути біологічно активним. Термін "лінкер" не розповсюджується, однак, на тверді інертні основи, такі як кульки, часточки скла, волокна та подібні. Але зрозуміло, що сполуки за цим винаходом можуть бути приєднані до твердої основи, якщо є таке бажання. Наприклад, таке приєднання до твердих основ можна здійснювати для використання при процесах розділення та очищення та при подібних застосуваннях.

Міра, до якої реалізується багатовалентне зв'язування, залежить від ефективності, із якою лінкер або лінкери, які приєднують ліганди, представляє ці ліганди на впорядкування доступних ліганд-зв'язувальних сайтів. За межами представлення цих лігандів для багатовалентних взаємодій із ліганд-зв'язувальними сайтами, лінкер або лінкери просторово змушують здійснення цих взаємодій в межах вимірів, визначених

лінкером або лінкерами. Таким чином, структурні характеристики лінкера (валентність, геометрія, орієнтація, розмір, рухомість, хімічний склад, інші) є характеристиками багатозв'язувальних агентів, які відіграють важливу роль у визначенні їхніх активностей.

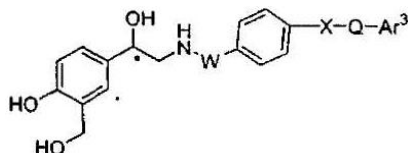
Лінкери, використовувані в цьому винаході, обирають таким чином, щоби дозволити багатовалентне зв'язування лігандів із ліганд-зв'язувальними сайтами β 2адренергічного рецептора, причому такі сайти розташовані всередині, як всередині, так і на периферії структури рецептора, або на її проміжній позиції.

Репрезентативні сполуки Формули (I):

I. Репрезентативні багатозв'язувальні сполуки Формули (I)

у яких р являє собою 2, q являє собою 1, Ar^1 являє собою 4-гідрокси-3-гідроксиметилфеніл, Ar^2 являє собою 1,4-фенілен, R^1 та R^2 являють собою водень, X, W, Q, та Ar^3 мають значення, зазначені у Таблиці А, наведеній нижче, являють собою:

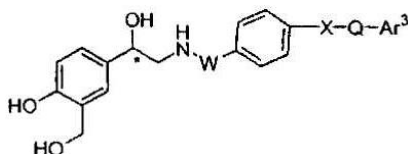
Таблиця А



№ Спол.	Стереохім. при *С	W	X	-Q- Ar^3 (**=стереохім.)
1A	(RS)	-(CH ₂) ₂ -	зв'язок	-NH-CH ₂ -** CH(OH)феніл** = (S)
2A	(RS)	-(CH ₂) ₂ -	зв'язок	-NH-CH ₂ -** CH(OH)феніл ** = (R)
3A	(RS)	-(CH ₂) ₂ -	зв'язок	-NH-CH ₂ -** CH(OH)феніл** = (RS)
4A	(US)	-(CH ₂) ₂ -	зв'язок	-NH-CH ₂ -** CH(OH)-(4-гідрокси-3-гідроксиметил)феніл** = (RS)
5A	(RS)	-(CH ₂) ₆ O-	зв'язок	-(CH ₂) ₃ -O-(CH ₂) ₆ -NH-CH ₂ -** CH(OH)-(4-гідрокси-3-гідроксиметил)феніл** = (RS)
6A	(RS)	-CH ₂ -	зв'язок	-NH-CH ₂ -** CH(OH)-(4-гідрокси-3-гідроксиметил)феніл** = (RS)
7A	(R)	-(CH ₂) ₂ -	зв'язок	-NH-CH ₂ -** CH(OH)феніл** = (S)
8A	(R)	-(CH ₂) ₂ -	зв'язок	-NH-CH ₂ -** CH(OH)феніл** = (R)
9A	(RS)	-(CH ₂) ₆ -O-(CH ₂) ₃	зв'язок	-O-(CH ₂) ₆ -O-[4-(3-гідроксипропіл)]-феніл
10A	(RS)	-CH ₂ *CH(OH)-CH ₂ -O*=(RS)	зв'язок	-O-(CH ₂) ₂ -** CH(OH)-(CH ₂) ₂ -NH-CH ₂ -** CH(OH)>(4-гідрокси-3-гідроксиметил)феніл ** = (RS)
11A	(RS)	-(CH ₂) ₂ -	зв'язок	-NH-CH ₂ -** CH(OH)-О-нафт-1-іл** = (RS)

II. Репрезентативні багатозв'язувальні сполуки Формули (I), у яких р являє собою 2, q являє собою 1, Ar^1 являє собою 4-гідрокси-3-гідроксиметилфеніл, Ar^2 являє собою 1,4-фенілен, R^1 та R^2 являють собою водень, X, W, Q, та Ar^3 , мають значення, зазначені в Таблиці В, наведеній нижче, являють собою:

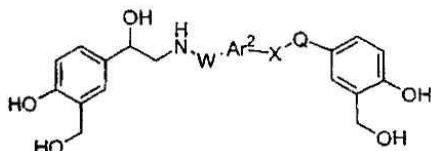
Таблиця В



№ Спол.	Стереохім. при *С	W	X	Q	- Ar^3
1B	(RS)	зв'язок	-O-(p-C ₆ H ₄)-NH-CH ₂ -** CH(OH)-** = (RS)	зв'язок	4-гідрокси-3-гідроксиметилфеніл
2B	(RS)	зв'язок	-O-	зв'язок	4-амінофеніл
3B	(RS)	-(CH ₂) ₆ -O-(CH ₂) ₃ -	-O-(CH ₂) ₁₀ -O-(p-C ₆ H ₄)-(CH ₂) ₃ -O-(CH ₂) ₆ -NH-CH ₂ -** CH(OH)-** = (RS) стереохім.	зв'язок	4-гідрокси-3-гідроксиметилфеніл
4B	(RS)	-(CH ₂) ₆ -O-(CH ₂) ₃ -	-O-(CH ₂) ₆ -O-(p-C ₆ H ₄)-(CH ₂) ₃ -O-(CH ₂) ₅ -NH-CH ₂ -** CH(OH)-** = (RS) стереохім.	зв'язок	4-гідрокси-3-гідроксиметилфеніл
SB	(RS)	-(CH ₂) ₂ -	-O-(CH ₂) ₄ -	зв'язок	феніл

III. Репрезентативні багатозв'язувальні сполуки Формули (I), у якій р являє собою 2, q являє собою 1, Ar^1 являє собою 4-гідрокси-3-гідроксиметилфеніл, R^1 та R^2 являють собою водень, Ar^3 являє собою (4-гідрокси-3-гідроксиметил)феніл, X, W, Q, та Ar^7 мають значення, зазначені в Таблиці С, наведеній нижче, являють собою:

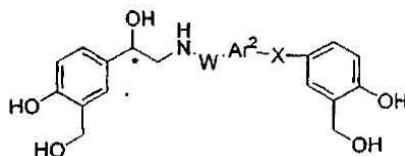
Таблиця С



№ Спол.	Стереохім. при *C	W	X	Ar ²	Q
1C	(RS)	зв'язок	зв'язок	транс-1,4-циклогексан	-NH-CH ₂ -** CH(OH)-** - (RS)
2C	(RS)	-CH ₂ -	зв'язок	1,3-циклогексан	-CH ₂ -NH-CH ₂ -** CH(OH)-** = (RS)
3C	(RS)	-(CH ₂) ₃ -	зв'язок	1,4-піперазин	-(CH ₂) ₃ -NH-CH ₂ -** CH(OH)-** = (RS)
4C	(RS)	зв'язок	зв'язок	p-метан	-NH-CH ₂ -** CH(OH)-** = (RS)
5C	(RS)	зв'язок	зв'язок	1,2-фенілен	-CH ₂ -NH-CH ₂ -** CH(OH)-** = (RS)

IV. Репрезентативні сполуки Формули (I), у якій р являє собою 2, q являє собою 1, Ar¹ та Ar³ являють собою 4-гідрокси-3-гідроксиметилфеніл, R¹ та R² являють собою водень, Q являє собою зв'язок, та W, Ar², та X мають значення, зазначені в Таблиці D, наведеній нижче, являють собою:

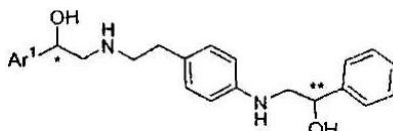
Таблиця D



№ Спол.	Стереохім. при *C	W	Ar ²	X
1D	(RS)	зв'язок	1,4-циклогексан	-(CH ₂)-(p-C ₆ H ₁₀)-NH-CH ₂ -** CH(OH)-** = (RS) стереохім.

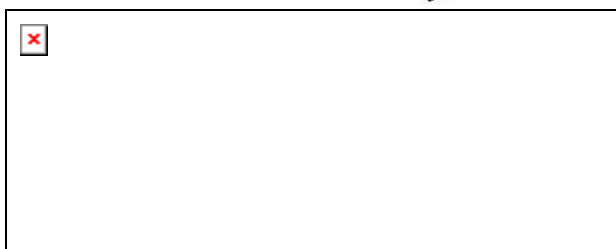
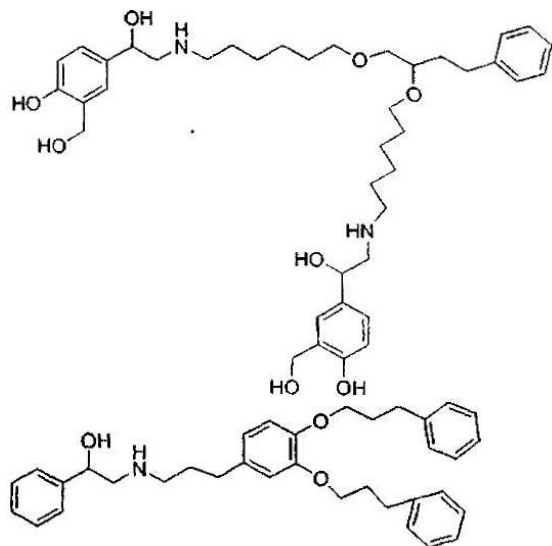
V. Репрезентативні сполуки Формули (I), у якій р являє собою 2, q являє собою 1, R¹ та R² являють собою водень, W являє собою -(CH₂)₂-, Ar² являє собою 1,4-фенілен, -Q-Ar³, являє собою [2-гідрокси-2-феніл]етиламіно, X являє собою зв'язок та Ar¹ має значення, зазначене нижче, показані у Таблиці E, наведеній нижче:

Таблиця E



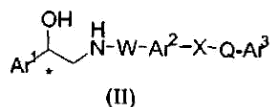
№ Спол.	Ar ¹	Стереохім. при *C	Стереохім. при **C
1E	феніл	(RS)	(RS)
2E	феніл	(R)	(S)
3E	феніл	(R)	(R)
4E	4-аміно-3,5-дихлорофеніл	(RS)	(RS)
5E	4-аміно-3,5-дихлорофеніл	(R)	(R)
6E	4-аміно-3,5-дихлорофеніл	(S)	(S)
7E	4-аміно-3,5-дихлорофеніл	(R)	(S)
8E	4-аміно-3,5-дихлорофеніл	(S)	(R)
9E	3-форміл-аміно-4-гідроксифеніл	(RS)	(RS)
10E	3-форміл-аміно-4-гідроксифеніл	(R)	(R)
11E	3-форміл-аміно-4-гідроксифеніл	(S)	(S)
12E	3-форміл-аміно-4-гідроксифеніл	(R)	(S)
13E	3-форміл-аміно-4-гідроксифеніл	(S)	(R)

VI. Різні сполуки:



Хоча у Короткому описі винаходу встановлене найширше визначення цього винаходу, деякі конкретні сполуки Формули (1) є бажаними.

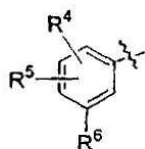
(A) Бажана група являє собою багатозв'язувальну сполуку Формули (II):



де *C має RS, R, або S стереохімію;

В межах групи (A) більш бажаною групою сполук є така, у якій:

(i) Ar^1 являє собою арил, більш бажано Ar^1 являє собою фенільне кільце формули (c):



(c)

у якій:

R^4 являє собою водень, алкіл, гало, або алкокси, бажано, водень, метил, фторо, хлоро, або метокси;

R^5 являє собою водень, гідрокси, гало, аміно, або $-\text{NHSO}_2\text{R}^a$, де R^a являє собою алкіл, бажано, водень, гідрокси, фторо, хлоро, аміно, або $-\text{NHSO}_2\text{CH}_3$; та

R^6 являє собою водень, гало, гідрокси, алкокси, заміщений алкіл, сульфоніламіно, аміноацил, або ациламіно; бажано, водень, хлоро, фторо, гідрокси, метокси, гідроксиметил, $-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{CH}_3$, $-\text{NHSO}_2\text{CH}_3$, $-\text{NHCHO}$, $-\text{CONH}_2$, або $-\text{NHCONH}_2$;

(ii) Ar^1 являє собою гетероарил, більш бажано Ar^1 являє собою 2,8-дигідроксиквінолін-5-іл або 3-бромізоксазол-5-іл; або

(iii) Ar^1 являє собою гетероцикліл, більш бажано Ar^1 являє собою гетероцикліл, злитий із арильним кільцем, найбільш бажано 6-фторохроман-2-іл;

W являє собою зв'язок, який зв'язує групу $-\text{NR}^2$ із Ar^2 , алкіленову, або заміщену алкіленову групу, у якій один або більше атомів вуглецю в алкіленовій та заміщеній алкіленовій групі необов'язково замінені $-\text{O}-$, бажано ковалентний зв'язок, метилен, етилен, пропілен, $-(\text{CH}_2)_6\text{O}-(\text{CH}_2)_3-$, $-(\text{CH}_2)_6\text{O}-$, або $\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{O}-$; та

Ar^2 являє собою феніл, у якому групи W та X приєднані у положеннях 1,2-, 1,3-, та 1,4-фенільного кільця; циклогексил, необов'язково заміщений метилом та у якому групи W та X приєднані у положеннях 1,3- та 1,4-циклогексильного кільця; або піперазин, у якому групи W та X приєднані у положеннях 1,4-піперазинового кільця, бажано 1,4-фенілен.

В межах вищенаведених більш бажаних груп, ще більш бажані групи сполук є такими, у яких:

(a) X являє собою $-\text{O}-$, $-\text{O}-$ алкілен, $-\text{O}-$ (арилден)-NH-(заміщений алкілен)-, $-\text{O}-$ (алкілен)-O-(арилден)-

(алкілен)-O-(алкілен)-NH-(заміщений алкілен)-, -O-(алкілен)-O-(арил)-, або -(алкілен)-(циклоалкілен)-NH-(заміщений алкілен)-, бажано -O-(CH₂)₄-; -CH₂-(1,4-циклогексил)-NH-CH₂-CH(OH)-; -O-(1,4-фенілен)-NH-CH₂-CH(OH)-; -O-(CH₂)₁₀-O-(1,4-фенілен)-(CH₂)₃-O-(CH₂)₆-NH-CH₂-CH(OH)-; -O-(CH₂)₆-O-(1,4-фенілен)-(CH₂)₃-O-(CH₂)₆-NH-CH₂-CH(OH)-; або -O-(CH₂)₆-O-(1,4-фенілен)-, та Q являє собою ковалентний зв'язок; або

(b) X являє собою зв'язок; та

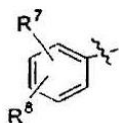
Q являє собою заміщену алкіленову групу, причому один або більше атомів вуглецю в згаданій заміщеній алкіленовій групі необов'язково замінені гетероатомом, який обирають з групи, яка складається з -NR⁵- (де R⁵ являє собою водень, алкіл, або ацил) та -O-, бажано -NH-CH₂-**CH(OH)-; -NH-CH₂-**CH(OH)-CH₂-O-; -NH-**CH(CH₂OH)-; -CH₂-NH-CH₂-**CH(OH)-; -C(CH₃)₂-NH-CH₂-**CH(OH)-; -(CH₂)₃-NH-CH₂-**CH(OH)-; -(CH₂)₃-O-(CH₂)₆-NH-CH₂-**CH(OH)-; -(CH₂)₂-NH-CH₂-**CH(OH)-; -O-(CH₂)-**CH(OH)-CH₂-NH-CH₂-**CH(OH)-; або -NH-CH₂-**CH(OH)-CH₂-O-; більш бажано -NH-CH₂-**CH(OH)-; -NH-**CH(CH₂OH)-; -(CH₂)₃-O-(CH₂)₆-NH-CH₂-**CH(OH)-; або -NH-CH₂-**CH(OH)-CH₂-O- (де ** являє собою RS, R або S стереохімію), найбільш бажано бажано -NH-**CH(CH₂OH)-, де ** являє собою RS, R або S стереохімію.

В межах вищенаведених бажаних, більш бажаних груп сполук, особливо бажаною групою сполук є така, у якій:

(i) Ar³ є таким саме, як і Ar¹, як зазначено в бажаних втіленнях (A)(i)-(iii), наведених вище.

Інша особливо бажана група сполук є такою, у якій:

(ii) Ar³ являє собою фенільне кільце формули (d):



(d)

у якій:

R⁷ являє собою водень, алкіл, алкеніл, заміщений алкіл, гало, алкокси, заміщений алкокси, гідрокси, аміноацил, або гетероарил, бажано водень, метил, пропен-2-іл, фторо, хлоро, метокси, -OCH₂CO₂Me, -OSOM(CH₃)₂, гідрокси, -CH₂CONH₂, -NHCOCH₃, -NHCHO, імідазол-1-іл, або 1-метил-4-трифторометилімідазол-2-іл; та

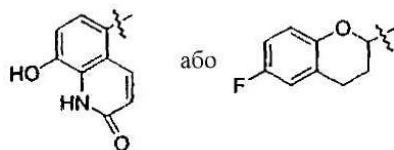
R⁸ являє собою водень, гало, алкокси, заміщений алкокси, або ациламіно, бажано водень, фторо, хлоро, метокси, -OCH₂CO₂Me, -OSOM(CH₃)₂, -NHCHO, або -CONH₂.

(iii) Ще одна особливо бажана група сполук є такою, у якій:

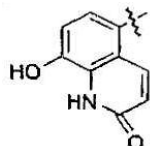
Ar³ являє собою нафтил, піридил, бензімідазол-1-іл, індоліл, 2-ціаноіндоліл, карбазоліл, 4-метилінданіл, 5-(CH₃CO₂CH₂O)-1,2,3,4-тетрагідронафтил, 1H-2-оксоіндол, 2,3,4-тригідротіанафтален, 4-гідрокси-2-бензотіазоліон, або 4-оксо-2,3-дигідротіанафтален.

В межах вищезазначених бажаних, більш бажаних та особливо бажаних груп, ще більш бажаною групою є така, у якій:

Ar¹ являє собою феніл, 4-гідроксифеніл, 3,4-дигідроксифеніл, 3,4-дихлорофеніл, 3,5-дигідроксифеніл, 2-хлоро-3,4-дигідроксифеніл, 2-фторо-3,4-дигідроксифеніл, 2-хлоро-3,5-дигідроксифеніл, 2-фторо-3,5-дигідроксифеніл, 4-гідрокси-3-метоксифеніл, 4-гідрокси-3-гідроксиметилфеніл, 4-гідрокси-3-(HCONH-)феніл, 4-гідрокси-3-(NH₂CO-)феніл, 3-хлорофеніл, 2,5-диметоксифеніл, 4-(CH₃SO₂NH-)феніл, 4-гідрокси-3-(CH₃SO₂CH₂-)феніл, 4-гідрокси-3-(CH₃SO₂NH-)феніл, 4-гідрокси-3-(NH₂CONH-)феніл, 3,5-дихлоро-4-амінофеніл,

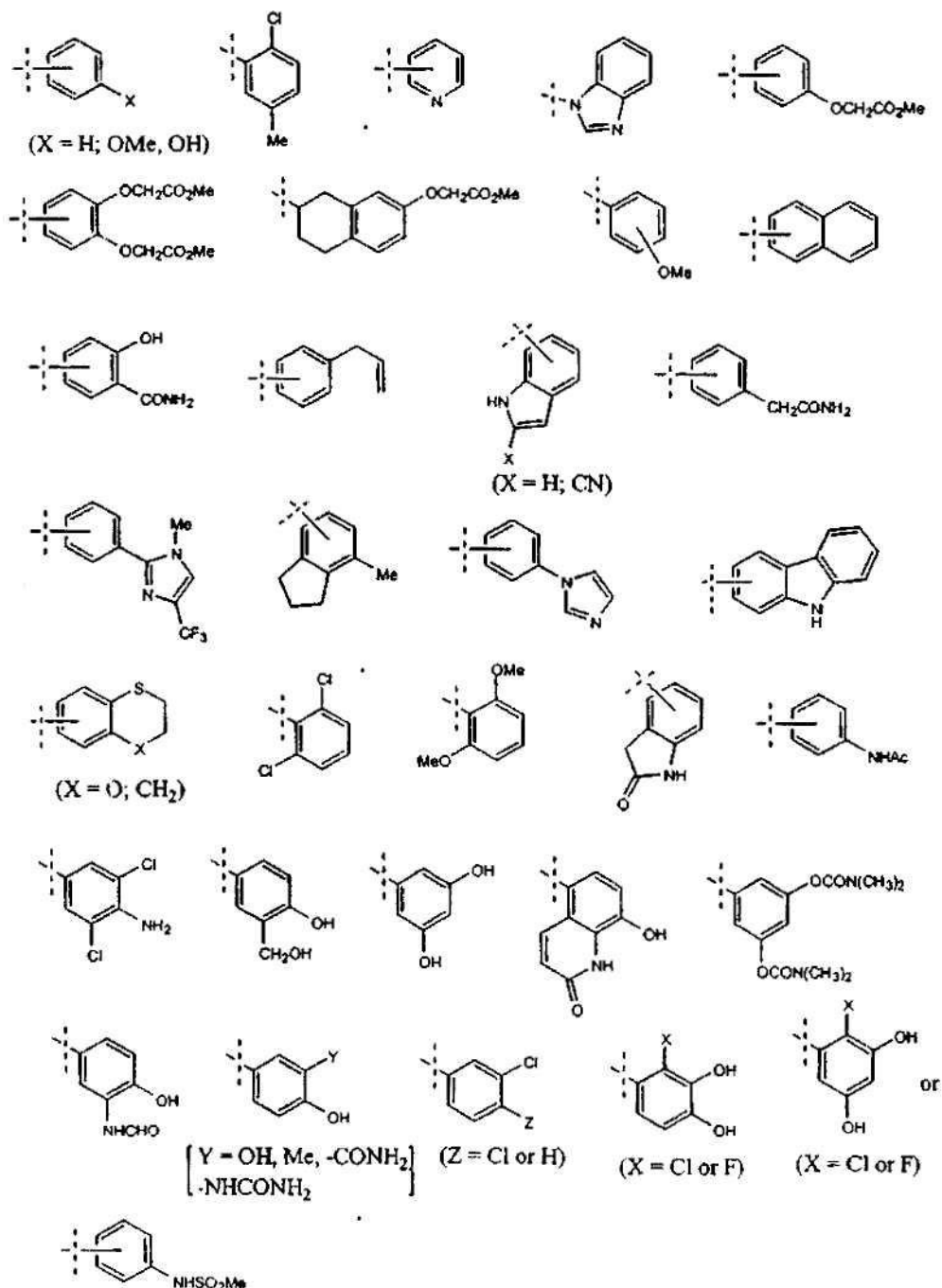


бажано 4-гідрокси-3-гідроксиметилфеніл, 4-гідрокси-3-(HCONH-)феніл, 3,5-дихлоро-4-амінофеніл, або



найбільш бажано 4-гідрокси-3-(HCONH-)феніл або 3,5-дихлоро-4-амінофеніл; та

Ar³ являє собою:



бажано, феніл або 4-гідрокси-3-гідроксиметилфеніл, більш бажано феніл.

Ще однією бажаною групою сполук Формули (I) є:

1. Сполука формули:



у якій:

Ar¹ обирають з групи, яка складається з 4-аміно-3,5-дихлорофенілу та 3-форміламіно-4-гідроксифенілу; та стереохімія на *C та **C являє собою (RS) та (RS); (R) та (R); (S) та (S); (R) та (S); або (S) та (R);

а також їхні фармацевтично прийнятні солі.

В межах цієї групи більш бажана сполука є такою, у якій Ar¹ являє собою 4-аміно-3,5-дихлорофеніл, та стереохімія на *C являє собою (RS) та стереохімія на **C являє собою (RS), або стереохімія на *C являє собою (R) та стереохімія на **C являє собою (R), або стереохімія на *C являє собою (S) та стереохімія на **C являє собою (S) або стереохімія на *C являє собою (R) та стереохімія на **C являє собою (S) або стереохімія на *C являє собою (S) та стереохімія на **C являє собою (R).

В межах цієї групи ще однією більш бажаною сполукою є така, у якій Ar¹ являє собою 3-форміламіно-4-гідроксифеніл, та стереохімія на *C являє собою (RS) та стереохімія на **C являє собою (RS) або

стереохімія на *C являє собою (R) та стереохімія на **C являє собою (R) або стереохімія на *C являє собою (S) та стереохімія на **C являє собою (S) або стереохімія на *C являє собою (R) та стереохімія на **C являє собою (S) або стереохімія на *C являє собою (S) та стереохімія на **C являє собою (R).

Загальна схема синтеза

Сполуки за цим винаходом можна одержати за способами, описаними у схемах реакцій, показаних нижче.

Вихідні матеріали та реактиви, які використовують при одержанні цих сполук, доступні від комерційних постачальників, таких як Aldrich Chemical Co., (Мілвокі, Вісконсин, США), Bachem (Torrance, Каліфорнія, США), Emka-Chemie, або Sigma (Сент-Луїс, Міссурі, США) або одержують за способами, відомими фахівцям, за техніками, описаними у посиланнях, таких як Eieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis, Томи 1-15 (John Wiley and Sons, 1991); Rodd's Chemistry of Carbon Compounds Томи 1-5 та додатковий (Elsevier Science Publishers, 1989), Organic Reactions, Томи 1-40 (John Wiley and Sons, 1991), March's Advanced Organic Chemistry, (John Wiley and Sons, 4-те видання), та Larock's Comprehensive Organic Transformations (VCH Publishers Inc., 1989).

Вихідні матеріали та проміжні продукти реакції можна виділяти та очищувати при бажанні, використовуючи традиційні методики, включаючи, але не обмежуючись ними, фільтрацію, дистиляцію, кристалізацію, хроматографію та подібні. Такі матеріали можна охарактеризувати, використовуючи традиційні засоби, включаючи фізичні контакти та спектральні дані.

Більше того, буде оцінено, що та, де задають типові або бажані умови оброблення (напр., реакційні температури, часи, мольні співвідношення реагентів, розчинники, тиски, т.п.), інші умови оброблення також можна використовувати, якщо не вказане інше. Оптимальні умови реакції можуть варіюватися при використанні конкретних реагентів або розчинника, але такі умови можуть бути визначені фахівцем за допомогою звичайних способів оптимізації.

Додатково, як це буде очевидно фахівцеві, можуть бути необхідними традиційні захисні групи, щоби запобігати небажаній реакції деяких функціональних груп. Вибір придатної захисної групи для конкретної функціональної групи, а також придатних умов для захисту та депротекції, добре відомий у галузі техніки. Наприклад, численні захисні групи та їхнє введення та видалення описані у T. W. Greene та G. M. Wuts, Protecting Groups in Organic Synthesis, Друге видання, Wiley, New York, 1991, та у перелічених там посиланнях.

Ці схеми є лише ілюстративними для деяких способів, якими можна синтезувати сполуки за винаходом, та можна запропонувати фахівцеві здійснювати, опираючись на цей опис, різноманітні модифікації до цих схем.

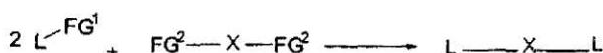
Одержання сполуки формули (I)

Загалом, багатозв'язувальну сполуку Формули (I), де р являє собою 2 та q являє собою 1, можна одержувати, як показано та описано на Схемах A-D, наведених нижче.

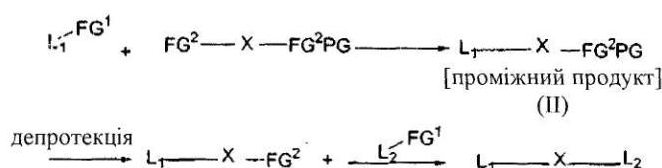
Багатозв'язувальну сполуку Формули (I), де р являє собою 2 та q являє собою 1, можна одержувати, приєднуючи ковалентно ліганди, L, причому щонайменше один з лігандів обирають зі сполуки формули (a), як описано в Короткому описі винаходу, до лінкера, X, як показано на схемі A, наведеній нижче.

Схема A

Спосіб (a)



Спосіб (b)



За способом (a) багатозв'язувальну сполуку Формули (I), де р являє собою 2 та q являє собою 1, одержують за одну стадію, приєднуючи ковалентно ліганди, L, до

лінкера, X, причому FG^1 та FG^2 являють собою функціональну групу, таку як гало, аміно, гідрокси, тіо, альдегід, кетон, карбокси, карбоксипохідні, такі як галід кислоти, складний ефір, амід та подібні. Цей спосіб є бажаний для одержання сполук Формули (I), у яких ліганди однакові.

За способом (b) сполуки Формули (I), де р являє собою 2 та q являє собою 1, одержують поетапно, приєднуючи ковалентно ліганд, L, до лінкера, X, причому FG^1 та FG^2 являють собою функціональну групу, як зазначено вище, та FG^2PG являє собою захищену функціональну групу, із одержання проміжного продукту формули (II). Депротекція другої функціональної групи на ліганді, за якою слідє реакція із лігандом L_2 , який може бути однаковим, або відрізнятися від ліганду L_1 , потім дає сполуку Формули (I). Цей спосіб придатний для одержання сполук Формули (I), у яких ліганди не однакові.

Ліганди ковалентно приєднують до лінкера, використовуючи традиційні хімічні методики, одержуючи ковалентний зв'язок ліганду з лінкером. Реакційні хімії, які ведуть до такого зв'язування, добре відомі в техніці та включають використання комплементарних функціональних груп на лінкері та ліганді, як показано в Таблиці I, наведеній нижче.

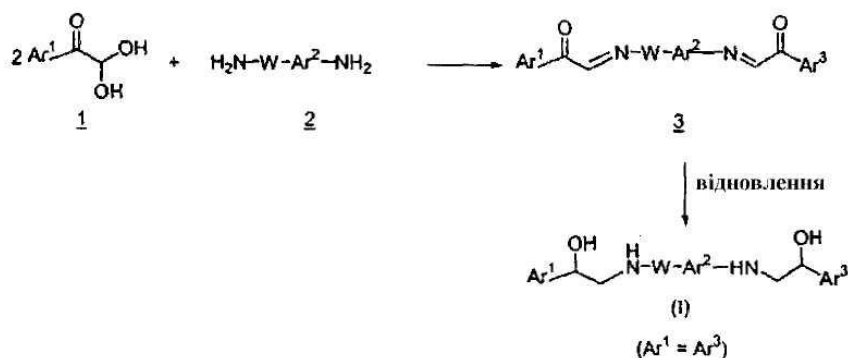
Таблиця I

Перша реактивна група	Друга реактивна група	Зв'язування
карбоксил	амін	амід
сульфонілгалід	амін	сульфонамід
гідроксил	алкіл/арилгалід	простий ефір
гідроксил	ізоціанат	уретан
амін	епоксид	β-гідроксіамін
амін	алкіл/арилгалід	алкіламін
амін	ізоціанат	сечовина
гідроксил	карбоксил	складний ефір
амін	альдегід	амін

Реакція між карбоною кислотою або лінкера, або ліганду та первинного або вторинного аміну ліганду або лінкера в присутності придатних добре відомих активаторних агентів, таких як дициклогексилкарбодіімід, веде до утворення амідного зв'язку, який ковалентно зв'язує ліганд із лінкером; реакція між аміногрупою або лінкера або ліганду та сульфоніл галідом ліганду або лінкера в присутності основи, такої як триетиламін., піридин та подібні, веде до утворення сульфонамідного зв'язку, який ковалентно зв'язує ліганд із лінкером; та реакція між спиртовою або фенольною групою або лінкера або ліганду та алкілом або арилгалідом ліганду або лінкера в присутності основи, такої як триетиламін, піридин та подібні, веде до утворення складноефірного зв'язку, який ковалентно зв'язує ліганд із лінкером.

Багатозв'язувальну сполуку Формули (I), де р являє собою 2 q являє собою 1, другий ліганд Ar^3 є таким саме, як і Ar^1 , X являє собою зв'язок, та Q являє собою 2-гідроксиетиламіно групу, та ліганди зв'язані через групу Ar^2 , можна одержувати з похідного арил гліоксалу формули 1, як показано на схемі, наведеній нижче.

Схема В

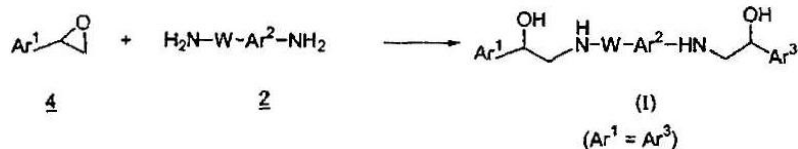


Конденсація похідного ацетофенону формули 1 із діаміном формули 2 в ефірному розчині, такому як тетрагідрофуран, дає імін формули 3. Відновлення іміну придатним відновником, таким як диборан, дає сполуку Формули (I). Придатними розчинниками для реакції є тетрагідрофуран та подібні. Сполуку 1, де Ar^1 являє собою феніл одержують, нагріваючи ацетофенон у 48% бромоводневій кислоті в диметилсульфоксиді.

Сполуки формули 1 можна одержати за способами, добре відомими в техніці. Наприклад, α,α-дигідрокси-4-гідрокси-3-метоксикарбонілацетофенон можна одержати, нагріваючи метиловий ефір 5-ацетилсаліцилової кислоти у 48% бромоводневій кислоті.

В альтернативному варіанті, багатозв'язувальну сполуку Формули (I), де р являє собою 2, q являє собою 1, другий ліганд Ar^3 є таким саме, як і Ar^1 , X являє собою зв'язок, та Q являє собою 2-гідроксиетиламіно групу, та ліганди зв'язані через групу Ar^2 , можна одержувати з арилепоксиду формули 4, як показано на Схемі С, наведеній нижче.

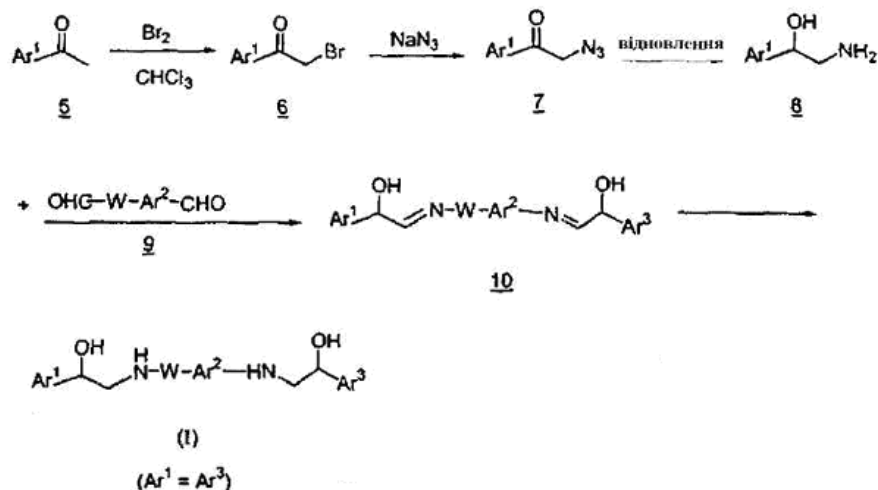
Схема С



Сполуку Формули (I) можна одержувати реакцією епоксиду формули 4 з діаміном формули 2. Епоксиди 4 є або комерційно доступними, або їх можна одержувати за способами, описаними у Kierstead, R.W. та ін. J. Med. Chem. 26, 1561-1569, (1983) або Hett, R. та ін. Tet. Lett. 35, 9345-9348 (1994).

Інший спосіб одержання багатозв'язувальної сполуки Формули (I), де р являє собою 2, q являє собою 1, другий ліганд Ar^3 є таким саме, як і Ar^1 , X являє собою зв'язок, та Q являє собою 2-гідроксиетиламіно групу, та ліганди зв'язані через групу Ar^2 , також можна одержувати з похідного ацетофенону формули 5, як показано на Схемі D, наведеній нижче.

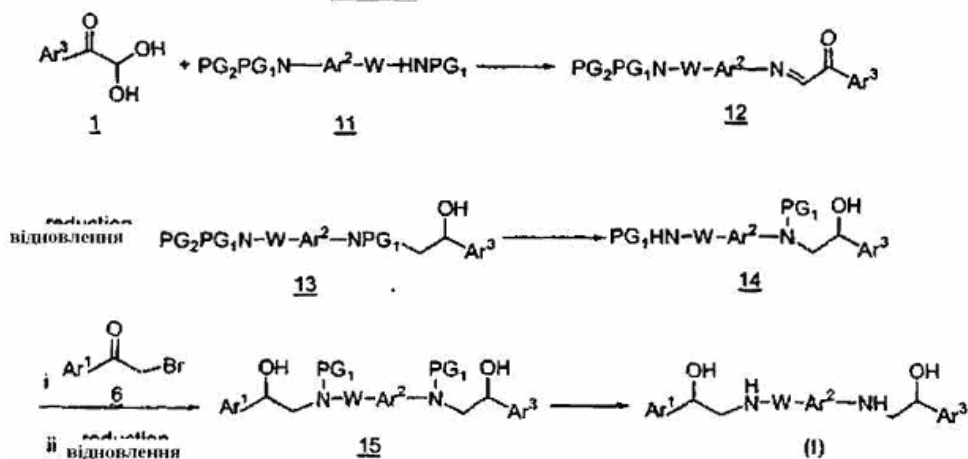
Схема D



Бромовання похідного ацетонітрилу формули 5 бромом у галогенованому органічному розчиннику, такому як хлороформ, дає похідне α -бромоацетофенону формули 6. Оброблення 6 азидом натрію, за яким слідує відновлення одержаного азиду 7 придатним відновним агентом, таким, як алюмінієвий гідрид літію, дає похідне етаноламіну формули 8. Конденсація двох еквівалентів 8 із діальдегідною сполукою формули 9 дає амін формули 10, який переводять у сполуку Формули (I), як описано на Схемі А, наведеній вище.

Інший спосіб одержання багатозв'язувальної сполуки Формули (I), де р являє собою 2, q являє собою 1, Ar¹ та Ar³ є різними, X являє собою зв'язок, та Q являє собою 2-гідроксиетиламіно групу, та ліганди зв'язані через групу Ar², можна одержувати, як показано на Схемі Е, наведеній нижче.

Схема E



Конденсація діаміну формули 11 (де PG₁ та PG₂ є придатними амінозахисними групами, які можна селективно видаляти) із глікосалом формули 2, за якою слідує відновлення утвореного іміну формули 12 із придатним відновником, таким, як диборан, у придатних реакційних розчинниках, таких, як тетрагідрофуран, дає сполуку формули 13. Сполуки формули 11 можна одержувати за способами, описаними на фігурі 14.

Реакція сполуки 15 із сполукою альфа бромоацетофенону формули 6, за якою слідує відновлення кетогрупи, дає сполуку формули 16. Реакцію проводять за умов, добре відомих в техніці. Депротекція амінозахисної групи потім дає сполуку Формули (I). Умови реакції депротекції залежать від природи захисної групи. Наприклад, якщо захисна група являє собою бензил, її видаляють при реакційних умовах каталітичної гідрогенації.

Як ліганд за цим винаходом можна використовувати будь-яку сполуку, яка є агоністом β 2-адренергічного рецептора. Зазвичай, сполука обрана для використання як ліганд, буде мати щонайменше одну функціональну групу, таку як аміно, гідроксилна, тіольна або карбоксильна група та подібні, яка дозволяє сполучі швидко приєднуватися до лінкера. Сполуки, які мають таку функцію або відомі в техніці, або їх можна одержувати звичайною модифікацією відомих сполук, використовуючи звичайні реагенти та способи.

Лінкери можна приєднувати у різних положеннях на молекулі ліганду для досягнення різних орієнтацій доменів лігандів, та таким чином забезпечувати багатовалентність. Тоді як декілька положень на β -адренергічно-модулювальних лігандах є синтетично практичними для зв'язування, бажано зберігати ці лігандні субструктури, які є найбільш важливими для зв'язування ліганд-рецептор. Тут арильна група та азот бічного ланцюга є бажаними точками приєднання.

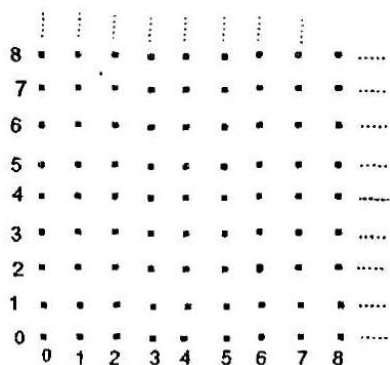
Фахівцеві буде очевидно, що вищенаведені хімії не обмежуються одержанням двовалентних багатозв'язувальних сполук Формули (I) та їх можна використовувати для одержання три-, тетра-, інш., багатозв'язувальних сполук Формули (I).

Лінкер приєднаний до ліганду у положенні, яке зберігає взаємодію домен ліганду- сайт зв'язування

Лінкер, якщо він ковалентно приєднаний до багатьох комій лігандів, дає біосумісну, головним чином неімунотенну багатозв'язувальну сполуку. Біологічна активність багатозв'язувальної сполуки, а також присутність або відсутність аніонного або катіонного заряду, відносна гідрофобність/гідрофільність лінкера та подібні на лінкері. Відповідно, лінкер бажано обирають з метою максимізації біологічної активності багатозв'язувальної сполуки. Лінкер можна обирати з метою посилення біологічної активності молекули. Загалом, лінкер можна обирати з будь-якої органічної молекулярної конструкції, яка орієнтує два або більше лігандів на їхні ліганд-зв'язувальні сайти, щоби дозволити багатовалентність. У зв'язку з цим, лінкер можна вважати "каркасом", на якому ліганди організовані таким чином, щоби привести до бажаного ліганд-орієнтуючого результату, і, таким чином, дати багатозв'язувальну сполуку.

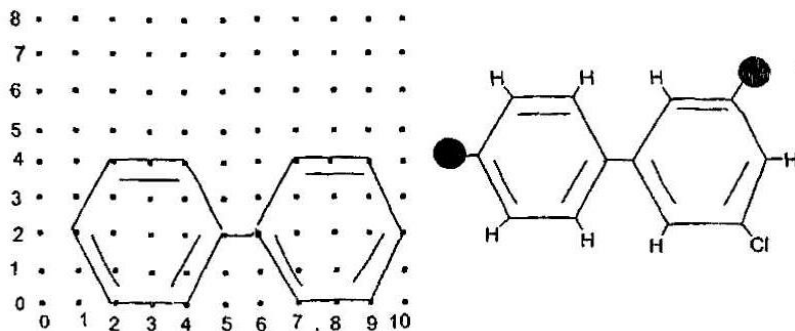
Досвічений фахівець може легко контролювати різні гідрофобні/гідрофільні характеристики лінкера, а також присутність або відсутність заряджених сукупностей. Наприклад, гідрофобну природу лінкера, який походить з гексаметилендіаміну ($\text{H}_2\text{N}(\text{CH}_2)_6\text{NH}_2$) або споріднених поліамінів, можна модифікувати до істотно більш гідрофільної, замінюючи алкіленову групу полі(оксиалкілен) групою, такою, як знаходиться в комерційно доступних "Джеффамінах".

Різноманітні каркаси можна розробляти, щоби забезпечити різні орієнтації лігандів. Такі каркаси можуть бути представлені, використовуючи впорядковану послідовність крапок (як показано нижче), у якій кожна крапка потенційно може бути атомом, таким, як C, O, N, S, P, H, F, Cl, Br, та F або крапка, в альтернативному варіанті, може показувати відсутність атома в цьому положенні. Щоби допомогти розумінню каркасної структури, каркас показаний у вигляді двохвимірної впорядкованої сукупності на наступній діаграмі, хоча в чистому вигляді на практиці каркас є тривимірною впорядкованою структурою:



Атоми можуть бути приєднані один до одного через зв'язки (одиночні, подвійні або потрійні зв'язки із прийнятним резонансом та таутомірними формами) відносно звичайних напружень хімічного зв'язування. Ліганди можуть бути приєднані до каркасу через одиночні, подвійні або потрійні зв'язки (із хімічно прийнятними таутомірними та резонансними формами). Багатолігандні групи (від 2 до 10) можуть бути приєднані до каркасу таким чином, що мінімальна, найкоротша відстань між сусідніми лігандними групами на перевищує 100 атомів. Бажано, лінкерні зв'язки із лігандом обирають таким чином, що максимальна просторова відстань між двома сусідніми лігандами не є більшою за 100Å.

Приклад лінкера, який представлений решіткою, показаний нижче для біфенільної конструкції.

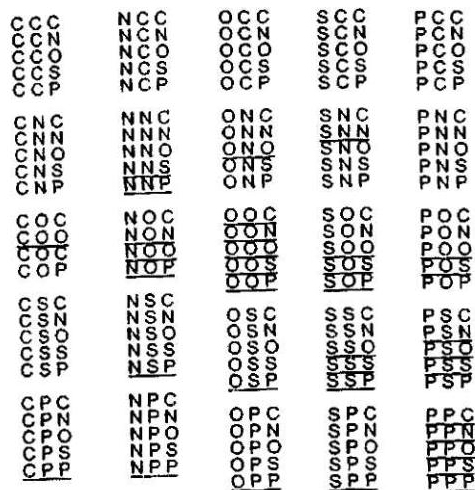


Вузли (1,2), (2,0), (4,4), (5,2), (4,0), (6,2), (7,4), (9,4), (10,2), (9,0), (7,0) усі являють собою атоми вуглецю. Вузол (10,0) являє собою атом хлору. Усі інші вузли (або крапки) є точками в просторі (тобто, являють собою відсутність атомів).

Вузли (1,2) та (9,4) є точками приєднання. Атоми водню прикріплені до вузлів (2,4), (4,4), (4,0), (2,0), (7,4), (10,2) та (7,0). Вузли (5,2) та (6,2) зв'язані одиничним зв'язком.

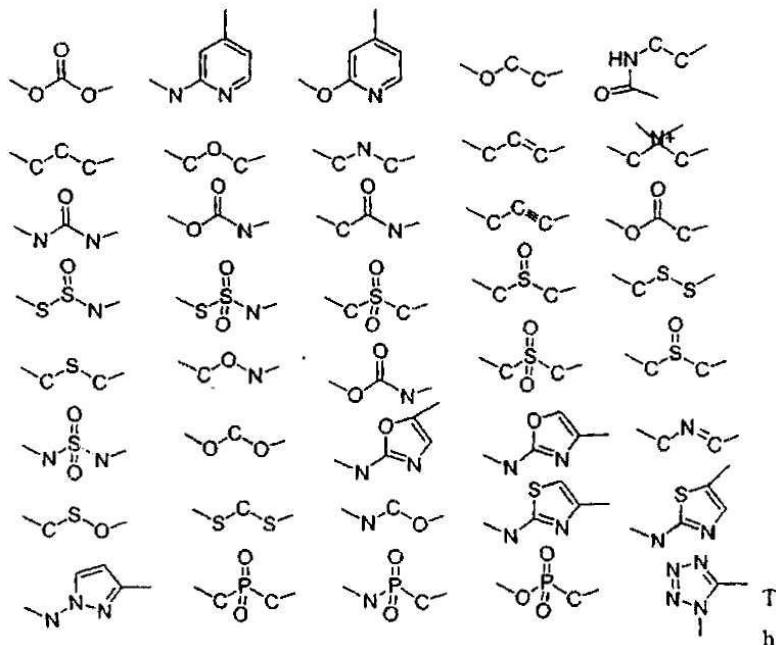
Присутні атоми вуглецю зв'язані або одиничними або подвійними зв'язками, беручи до уваги принцип резонансу та/або таутомеризму.

Точки перетину каркасу (лінкера) або лігандної групи, та, безсумнівно, самого каркасу (лінкера) можуть мати багато різних узорів зв'язків. Прикладами прийнятих узорів трьох суміжних впорядкованостей атомів показані на наступній діаграмі:



Досвідчений фахівець буде здатний визначити узори зв'язків, які дадуть багатовалентні сполуки. Способи одержання цих структур зв'язків описані в [March, "Advanced Organic Chemistry", 4-те Видання, Wiley-Interscience, New York, New York (1992)]. Ці структури описані решітною крапок, показаною на схемі, наведеній вище. Показані всі можливі структури для п'яти найбільш бажаних атомів. Кожен атом має різноманіття прийнятих станів окиснення. Підкреслені структури зв'язків є менш прийнятними та не є бажаними.

Приклади молекулярних структур, у яких можна було б застосувати як компоненти лінкера вищенаведені узори зв'язків, показані нижче.



Визначення відповідної геометрії та розміра каркасу для представлення домена ліганду є важливими стадіями в створенні багатозв'язувальної сполуки із підвищеною активністю. Систематичні стратегії просторового пошуку можна використовувати, щоби допомогти визначенню бажаних каркасів за допомогою повторюваного способу. Фігура 3 ілюструє корисну стратегію для визначення оптимальної показаної орієнтації каркасу для доменів лігандів. Фахівцям в молекулярному дизайні відомі різноманітні інші стратегії та їх можна використовувати для одержання сполук за цим винаходом.

Як показано на Фігурі 1, показані вектори навколо подібних центральних структур ядра можуть варіюватися, так само, як і відстань домену ліганду від структури ядра (тобто, довжина приєднувальної частки). Необхідно відмітити, що структури ядра, відмінні від тих, що показані тут, можна використовувати для визначення оптимального показаного каркасу орієнтації лігандів. Спосіб може вимагати використання багатьох копій тієї ж самої центральної структури ядра або комбінацій різних типів показаних ядер.

Описані вище способи можна розширити на тримери (Фігура 2) та сполуку більш високої валентності (Фігури 3 та 4).

Аналізи кожної з окремих сполук з колекції, створеної, як описано вище, приведуть до підмножини сполук із бажаними підсиленними активностями (напр., силою, селективністю, інш.). Аналіз цієї підмножини із виукористанням методики, такої, як Загальна молекулярна динаміка, дадуть орієнтацію каркаса, яка сприяє бажаним властивостям. Широке різноманіття лінкерів є комерційно доступним (див., напр., Двідник доступних хімічних сполук (Available Chemical Directory) (ACD)). Багато лінкерів, придатних для використання за цим винаходом, підпадають під цю категорію. Інші можна легко синтезувати за способами, добре відомим в техніці та/або описаними нижче.

Обравши бажану геометрію кракаса, фізичні властивості лінкера можна оптимізувати шляхом варіювання їхнього хімічного складу. Склад лінкера може варіюватися різними шляхами з метою досягнення бажаних фізичних властивостей для багатозв'язувальної сполуки.

Таким чином, можна побачити, що є багато можливостей для створення лінкера. Приклади лінкерів включають аліфатичні залишки, ароматичні залишки, стероїдальні залишки, пептиди та подібні. Конкретними прикладами є пептиди або поліаміди, вуглеводні, ароматичні групи, ефіри, ліпіди, катіонні або аніонні групи, або їхня комбінація.

Приклади наведені нижче, але необхідно розуміти, що можна здійснювати різноманітні зміни та можна замішувати еквіваленти, не відриваючи їх від вірного духу та обсяга винаходу. Наприклад, властивості лінкера можна модифікувати за допомогою додання або інсерції допоміжних груп до або на лінкер, наприклад, для змінення розчинності багатозв'язувальної сполуки (у воді, жирах, ліпідах, біологічних рідинах, тощо), гідрофобності, гідрофільності, гнучкості лінкера, антигенності, стабільності та подібних. Наприклад, введення однієї або більше полі(етиленгліколь) (PEG) груп до або на лінкер підсилює гідрофільність та водорозчинність багатозв'язувальної сполуки, підвищує як молекулярну вагу, так і молекулярний розмір та, залежно від природи неPEGізованого лінкера, може підвищувати час зберігання *in vivo*. Більше того, PEG може знижувати антигенність та сильно підвищує загальну жорсткість лінкера.

Допоміжні групи, які посилюють водорозчинність/гідрофільність лінкера та, відповідно, одержані багатозв'язувальні сполуки використовуються у втіленні цього винаходу. Таким чином, в межах обсягу даного винаходу лежить використання допоміжних груп, таких, як, наприклад, невеликі повторювані одиниці етиленгліколів, спиртів, поліолів (напр., гліцерин, гліцерол пропоксилат, сахариди, включаючи моно-, олігосахариди, тощо), карбоксилати (напр., невеликі повторювані одиниці глутамінової кислоти, акрилової кислоти, тощо), аміни (напр., тетраетилпентамін), та подібні) для підсилення водорозчинності та/або гідрофільності багатозв'язувальних сполук за цим винаходом. В бажаних втіленнях допоміжна група, яку використовують для покращення водорозчинності/гідрофільності, буде являти собою поліефір.

Включення ліофільних допоміжних груп до структури лінкера для посилення ліофільності та/або гідрофобності багатозв'язувальних сполук, описаних тут, також підпадає під обсяг винаходу. Ліофільні групи, які використовують як лінкери за цим винаходом включають, лише як приклад, арильні та гетероарильні групи, які, як описано вище, можуть бути або заміщеними, або незаміщеними іншими

групами, але є щонайменше заміщеними групою, яка дозволяє їхнє ковалентне зв'язування із лінкером. Інші ліофільні групи, які використовують із лінкерами за цим винаходом, включають похідні жирних кислот, які не утворюють подвійні шари у водному середовищі до досягнення більш високих концентрацій.

Також в межах обсягу даного винаходу лежить використання допоміжних груп, які дають багатозв'язувальну сполуку, яка включена або прикріплена на вакуолях або інших мембранних структурах, таких як липосома або міцела. Термін "ліпід" стосується будь-якого похідного жирної кислоти, яке здатне утворювати подвійний шар або міцелу, таким чином, що гідрофобна ділянка ліпідного матеріалу орієнтується в бік подвійного шару, тоді як гідрофобна ділянка орієнтується в бік водної фази. Гідрофільні характеристики мають походження від присутності фосфато, карбоксильної, сульфато, аміно, сульфідрильної, нітро та інших подібних груп, добре відомих в техніці. Гідрофобність може надаватися включенням груп, які включають, але не обмежуються ними, довголанцюгові насичені та ненасичені аліфатичні вуглеводневі групи з до 20 атомів вуглецю, та такі групи, заміщені однією або більше арильною, гетероарильною, циклоалкільною та/або гетероциклічною групою(ами). Бажаними ліпідами є фосфогліцеріди та сфінголіпіди, репрезентативні приклади яких включають фосфатидилхолін, фосфатидилетаноламін, фосфатидилсерин, фосфатидилінозитол, фосфатидову кислоту, пальмітоїлеїл фосфатидилхолін, лізофосфатидилхолін, лізофосфатидилетаноламін, дипальмітолфосфатидилхолін, діолеїлфосфатидилхолін, дистеароїл-фосфатидилхолін або дилінолеїлфосфатидилхолін. Інші сполуки, які не містять фосфору, такі як родини сфінголіпідів та глікосфінголіпідів також знаходяться в межах групи, позначеної як ліпід. Додатково, амфіфатичні ліпіди, описані вище можуть бути змішаними з іншими ліпідами, включаючи тригліцериди та стероли.

Гнучністю лінкера можна маніпулювати, включаючи допоміжні групи, які є великими та/або жорсткими. Присутність великих або жорстких груп може перешкоджати вільному обертанню навколо зв'язків у лінкері або зв'язків між лінкером та допоміжною(ими) групою(ами), або зв'язків між лінкером та функціональними групами. Жорсткі групи можуть включати, наприклад, такі групи, чия конформаційна лабільність обмежена присутністю кілець та/або множинних зв'язків в межах групи, наприклад, арильну, гетероарильну, циклоалкільну, циклоалкенільну та гетероциклічну групи. Інші групи, які можуть надавати жорсткості, включають поліпептидні групи, такі як оліго- або поліпролінові ланцюги.

Жорсткість також може бути надана електростатично. Таким чином, якщо допоміжні групи є або позитивно, або негативно зарядженими, подібно заряджені допоміжні групи змусять наявний лінкер до конфігурації, яка дозволяє максимальну відстань між кожним з подібних зарядів. Енергетична вартість зведення подібно-заряджених груп ближче одна до одної буде схилитися до того, щоби втримувати лінкер у конфігурації, яка підтримує відстань між подібно-зарядженими допоміжними групами. Інші допоміжні групи, які несуть протилежні заряди, будуть схильні до того, щоби приєднуватися до їхніх протилежно заряджених відповідників, та потенційно можуть вступати до як між-, так і внутрішньомолекулярних йонних зв'язків. Цей нековалентний механізм буде намагатися утримати лінкер в конформації, яка дозволяє зв'язування між протилежно зарядженими групами. Додавання допоміжних груп, які є зарядженими, або, в альтернативному варіанті, несуть латентний заряд при депротекції, за якою слідує додавання лінкера, включають депротонування карбоксильної, гідроксильної, тільної або аміногрупи за допомогою змінення рН, окиснення, відновлення або інших механізмів, відомих фахівцям, які приводять до видалення захисної групи, лежить в межах даного винаходу.

Жорсткість також може бути наданою зовнішнім водневим зв'язком або гідрофобним згортанням.

Великі групи можуть включати, наприклад, великі атоми, йони (напр., йод, сірку, йони металів, тощо) або групи, які містять великі атоми, поліциклічні групи, включаючи ароматичні групи, неароматичні групи та структури, які включають один або більше множинних зв'язків вуглець-вуглець (тобто алкени та алкіни). Великі групи можуть також включати олігомери та полімери, які є розгалужено- або прямоланцюговими видами. Види, які є розгалуженими мають підвищувати жорсткість структури із більшим виграшем на одиницю молекулярної ваги, ніж прямоланцюгові види.

В бажаних втіленнях жорсткість надається присутністю циклічних груп (напр., арилу, гетероарилу, циклоалкілу, гетероциклу, тощо). В інших бажаних втіленнях лінкер включає одне або більше шестичленних кілець. Ще в більш бажаних втіленнях, кільце являє собою арильну групу, таку як, наприклад, феніл або нафтил.

В світі вищевикладеного, очевидно, що відповідне обрання лінкерної групи, яка надає придатну орієнтацію, обмежене/необмежене обертання, бажану ступінь гідрофобності/гідрофільності, тощо, добре відоме в галузі техніки. Запобігання, або зниження антигенності багатозв'язувальних сполук, описаних тут, також підпадає під обсяг винаходу. У деяких випадках, антигенності багатозв'язувальної сполуки можна запобігти або зменшити її завдяки використанню груп, таких як, наприклад, полі(етиленгліколь).

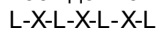
Як пояснено вище, багатозв'язувальні сполуки, описані тут, включають 2-10 лігандів, приєднаних до лінкера, які приєднує ліганди таким чином, що вони представлені ензиму для багатовалентних взаємодій із ліганд-зв'язувальними сайтами на/в ньому.

Сполуки за цим винаходом бажано представлені емпіричною Формулою $(L)_p(X)_q$, де L, X, p та q мають значення, зазначені вище. Є намір включити декілька шляхів, у яких ліганди можуть бути зв'язані разом з метою досягнення цілі багатовалентності, та більш детально пояснення описане нижче.

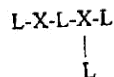
Як було зазначено раніше, лінкер може вважатися каркасом, до якого приєднані ліганди. Таким чином, слід визнати, що ліганди можуть бути приєднані до будь-якого придатного положення на цьому каркасі, наприклад, на кінці лінійного ланцюга або у будь-якому проміжному положенні.

Найпростіша та найбільш бажана багатозв'язувальна сполука є двовалентною сполукою, яку можна представити як L-X-L, де кожен L незалежно являє собою ліганд, який може бути однаковим або різним, та кожен X незалежно являє собою лінкер. Приклади таких двовалентних сполук надані на Фіг.1, причому кожне коло із тінню являє собою ліганд. Тривалентну сполуку також можна представити лінійним чином, тобто, як послідовність повторюваних одиниць L-X-L-X-L, у якій L являє собою ліганд та є однаковими або різним у кожному випадку, так само як і X. Однак, тример також може бути радіальною багатозв'язувальною сполукою, яка включає три ліганди, приєднані до центрального ядра, та таким чином представлена як $(L)_3X$, де лінкер X може включати, наприклад, арильну або циклоалкільну групу. Ілюстрації тривалентних та

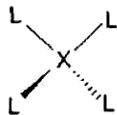
чотиривалентних сполук за цим винаходом можна знайти на Фігурах 2 та 3 відповідно, причому, знову ж таки кола із тінями являють собою ліганди. Чотиривалентні сполуки можуть бути представлені лінійною послідовністю, напр.,



розгалуженою послідовністю, напр.,



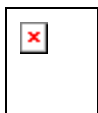
(розгалужена конструкція, аналогічна до ізомерів бутану - н-бутилу, ізо-бутилу, втор-бутилу та т-бутилу) або тетраїдною послідовністю, напр.,



де X та L мають значення, зазначені тут. В альтернативному варіанті, вона може бути представлена як похідне алкіла, арила або циклоалкіла, як описано вище, із чотирма (4) лігандами, приєднаними до центрального лінкера.

Такі ж міркування застосовуються до вищемолекулярних багатозв'язувальних сполук за цим винаходом, які містять 5-10 лігандів, як показано на Фіг.4, де, як і раніше, кола із тінями являють собою ліганди. Однак, для багатозв'язувальних агентів, приєднаних до центрального лінкера, таких, як арил або циклоалкіл, існує самоочевидна необхідність того, що на лінкері мають бути присутні сайти приєднання, щоби зібрати присутню кількість лігандів, наприклад, бензольне кільце не може безпосередньо накопичувати більше 6 лігандів, тоді як багатокільцевий лінкер (напр., біфеніл) може накопичувати більшу кількість лігандів.

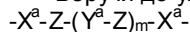
Описані вище сполуки можуть в альтернативному варіанті бути представлені як циклічні ланцюги вигляду:



та як їхні віріанти.

Усі вищенаведені варіації підпадають під обсяг винаходу, визначений Формулою $(L)_p(X)_q$.

Беручи до уваги вищезгадане, бажаний лінкер можна представити наступною формулою:



у якій

m являє собою коефіцієнт від 0 до 20;

X^a у кожному окремому випадку обирають з групи, яка складається з -O-, -S-, -NR-, -C(O)-, -C(O)O-, -OC(O)-, -C(O)NR-, -NRC(O)-, C(S), -C(S)O-, -C(S)NR-, -NRC(S)-, або ковалентного зв'язка, причому R має значення, зазначене нижче;

Z у кожному окремому випадку обирають з групи, яка складається з алкілену, заміщеного алкілену, циклоалкілену, заміщеного циклоалкілену, алкенілену, заміщеного алкенілену, алкінілену, заміщеного алкінілену, циклоалкенілену, заміщеного циклоалкенілену, арилену, гетероарилу, гетероциклу, або ковалентного зв'язка;

кожен Y^a у кожному окремому випадку обирають з групи, яка складається з -O-, -C(O)-, -OC(O)-, -C(O)O-, -NR-, -S(O)n-, -C(O)NR-, -NR'C(O)-, -NR'C(O)NR-, -NR'C(S)NR-, -C(=NR')-NR-, -NR'-C(=NR')-, -OC(O)-NR-, -NR'-C(O)-O-, -N=C(X^a)-NR-, -NR'-C(X^a)=N-, -P(O)(OR')-O-, -O-P(O)(OR')-, -S(O)_nCR' R"-, -S(O)_nNR-, -NR-S(O)_n-, -S-S-, та ковалентного зв'язка; причому n являє собою 0, 1 або 2; та R, R' та R" у кожному окремому випадку обирають з групи, яка складається з водню, алкілу, заміщеного алкілу, циклоалкілу, заміщеного циклоалкілу, алкенілу, заміщеного алкенілу, циклоалкенілу, заміщеного циклоалкенілу, алкінілу, заміщеного алкінілу, арилу, гетероарилу та гетероциклу.

Додатково, лінкерний залишок може бути необов'язково заміщений на будь-якому атомі у ньому однією або більше алкільною, заміщеною алкільною, циклоалкільною, заміщеною циклоалкільною, алкенільною, заміщеною алкенільною, циклоалкенільною, заміщеною циклоалкенільною, алкінільною, заміщеною алкінільною, арильною, гетероарильною та гетероциклічною групою.

У світі вищенаведеного опису лінкера, зрозуміло, що термін "лінкер" при використанні у зв'язку із терміном "багатозв'язувальна сполука" включає як ковалентно суміжний одиничний лінкер (напр., L-X-L), так і багато ковалентно несуміжних лінкерів (L-X-L-X-L) в межах багатозв'язувальної сполуки.

Комбінаторні бібліотеки

Способи, описані вище належать до комбінаторних підходів для визначення багатомірних сполук, які мають багатозв'язувальні властивості.

Конкретно, чинники, такі як відповідне розміщення поряд окремих лігандів багатозв'язувальної сполуки у зв'язку із відповідною структурою сайтів зв'язування на мішені або мішенях, є важливими для оптимізації взаємодії багатозв'язувальної сполуки із її мішенню(нями) та для максимізації біологічної переваги через багатовалентність. Один підхід служить для ідентифікації бібліотеки передбачених багатозв'язувальних сполук із властивостями, які стягують багатозв'язувальні параметри, які є відповідними конкретній цілі. Ці параметри включають: (1) ідентичність ліганду(ів), (2) орієнтацію лігандів, (3) валентність конструкції, (4) довжину лінкера. (5) геометрію лінкера, (6) фізичні властивості лінкера та (7) хімічні функціональні групи

лінкера.

Одержують бібліотеки багатомірних сполук, які потенційно мають багатозв'язувальні властивості (тобто, передбачених багатозв'язувальних сполук) та включають множину таких змінних, та потім оцінюють за допомогою звичайних аналізів, які відповідають обраному лігандові та бажаним багатозв'язувальним параметрам. Рішення, відповідні кожній з цих змінних описані нижче:

Обрання ліганду(ів):

Окремий ліганд або набір лігандів обирають для включення до бібліотек передбачених багатозв'язувальних сполук, ця бібліотека спрямована проти конкретної біологічної мішені або мішеней, напр., β_2 -адренергічного рецептора. Єдиною вимогою для обраних лігандів є те, що вони здатні взаємодіяти із обраною мішенню(нями). Таким чином, ліганди можуть бути відомими ліками, модифікованими формами відомих ліків, під структурами відомих ліків або субстратами модифікованих форм відомих ліків (які здатні взаємодіяти із мішенню), або іншими сполуками. Ліганди бажано можна обирати, опираючись на відомих сприятливих властивостях, які можна запланувати для проведення або посилення в багатозв'язувальних формах. Сприятливі властивості включають показану безпеку та ефективність у пацієнтів-людей, відповідні PK/ADME профілі, синтетичну доступність та бажані фізичні властивості, такі як розчинність, $\log P$, тощо. Однак, важливо відмітити, що ліганди з попереднього переліку, які проявляють несприятливу властивість, можуть набути більш сприятливої властивості завдяки процесу утворення багатозв'язувальної сполуки; тобто, ліганди необов'язково слід виключати на такій основі. Наприклад, ліганд, який є недостатньо сильним на конкретній мішені, на якій йому необхідно бути ефективним у пацієнті-людині, може стати дуже сильним та ефективним при наявності у багатозв'язувальній формі. Ліганд, який є сильним та ефективним, але не використовується завдяки немеханізм-спорідненому токсичному бічному ефекту, може мати підвищений терапевтичний індекс (підвищену силу відносно токсичності) у вигляді багатозв'язувальної сполуки. Сполуки, які мають короткий період напіврозпаду *in vivo*, можуть мати більш тривалі періоди напіврозпаду як багатозв'язувальні сполуки. Фізичні властивості лігандів, які обмежують їхню корисність (напр., низька біодоступність завдяки низькій розчинності, гідрофобності, гідрофільності) можуть бути розумно змодельовані у багатозв'язувальних формах, даючи сполуки із фізичними властивостями, які узгоджуються із бажаним застосуванням.

Орієнтація: обрання точок приєднання лігандів та зв'язувальної хімії:

Обирають декілька точок на кожному ліганді, за якими ліганд буде приєднаний до лінкера. Обрані точки на ліганді/лінкері для приєднання функціоналізують, щоби вони мали комплексно-хімічно активні функціональні групи. Це дозволяє зондування ефектів представлення лігандів до їхнього(их) рецептора(ів) у багатьох відносних орієнтаціях, що є важливим багатозв'язувальним параметром. Єдиною вимогою для обрання точок приєднання є те, що приєднання до щонайменше однієї з цих точок не анулює активність ліганду. Такі точки для приєднання можна визначити за допомогою інформації про структуру, якщо вона доступна. Наприклад, перевірення співкристалічної структури інгібітора протеази, зв'язаного із його мішенню, дозволяє визначити один або більше сайтів, де приєднання лінкера на виключить ензим-інгібіторний взаємодії. В альтернативному варіанті, оцінення зв'язування ліганд/мішень за допомогою ядерно-магнітного резонансу дозволить визначення сайтів, які не є важливими для зв'язування ліганд/мішень. [Див., наприклад, Fesik, та ін., Патент США №5,891,643]. Якщо така структурна інформація не є доступною, використання структурно-активних взаємодій (SAR) для лігандів може запропонувати положення, у яких істотні зміни структури дозволяються та не дозволяються. За відсутності як структурної, так і SAR інформації, бібліотеку просто обирають із багатьма точками приєднання, щоби дозволити наявність ліганду в багатьох різних орієнтаціях. Наступне оцінення цієї бібліотеки покаже, які положення є придатними для приєднання.

Важливо зазначити, що положення приєднання, які анулюють активність мономірного ліганду також можуть бути включені до передбачених багатозв'язувальних сполук у бібліотеці, за умови, що такі сполуки несуть щонайменше один ліганд, приєднаний чином, який не анулює наявну активність. Цей вибір походить з, наприклад, гетеродивалентних взаємодій в межах контексту одичної молекули-мішені. Наприклад, візьмемо ліганд антагоніста рецептора, зв'язаний із своїм рецептором-мішенню, а потім розглянемо модифікування цього ліганду шляхом приєднання другої копії того самого ліганду до лінкера, який дозволяє другому лігандові взаємодіяти із тією самою молекулою рецептора на сайтах, проксимальних до сайту антагоністичного зв'язування, що включає елементи рецептора, які не є частиною формального сайту антагоністичного зв'язування та/або елементів матриксу, який оточує рецептор, такого, як мембрана. Тут, найбільш сприятлива орієнтація для взаємодії другої молекули ліганду із рецептором/матриком може досягатися завдяки приєднанню його до лінкера в положенні, яке анулює активність ліганду на формальному антагоніст-зв'язувальному сайті. Іншим способом вирішення цього є те, що SAR або окремі ліганди в межах контексту багатозв'язувальної структури часто відрізняються від SAR таких саме лігандів в мономірній формі.

Наступне обговорення сфокусувалося на дивалентних взаємодіях дивісних сполук, які несуть дві копії одного й того ж ліганду, приєднаного до одного лінкера через різні точки приєднання, один з яких може анулювати зв'язування/активність мономірного ліганду. Також слід зрозуміти, що перевагу дивалентності також можна досягати завдяки гетеродивісним конструкціям, які несуть два різні ліганди, які мають зв'язуватися із спільною або різними мішенями. Наприклад, антагоніст рецептора 5HT₄ та міхурово-селективний антагоніст мускаринового рецептора M₃ може бути приєднаний до лінкера через точки приєднання, які не анулюють зв'язувальну афінність мономісних лігандів щодо їхніх відповідних сайтів рецепторів. Дивісна сполука може досягати посиленої афінності щодо обох рецепторів завдяки сприятливим взаємодіям між лігандом 5HT₄ та елементами рецептора M₃, проксимальними до формального сайту зв'язування антагоніста M₃, та між лігандом M₃ та елементами рецептора 5HT₄, проксимальними до формального сайту зв'язування антагоніста 5HT₄. Таким чином, дивісна сполука може бути більш сильним та селективним антагоністом надактивного сечового міхура та відмінною терапією для нетримання сечі.

Коли точки приєднання ліганду обрані, визначають типи хімічних зв'язків, які є можливими на цих точках. Найбільш бажані типи хімічних зв'язків є такі, які сумісні із загальною структурою ліганду (або захищених форм ліганду), швидко та загальним чином утворюються, стабільні та по суті незмінні при

типових хімічних та фізіологічних умовах та сумісні із великою кількістю доступних лінкерів. Амідні зв'язки, складні ефіри, аміни, карбамати, сечовини та сульфонаміди є лише декількома прикладами бажаних зв'язків.

Лінкери: відбір відповідних багатозв'язувальних параметрів за допомогою обрання валентності, довжини лінкера, геометрії лінкера, жорсткості, фізичних властивостей та хімічних функціональних груп

В бібліотеці лінкерів, які застосовують для створення бібліотеки передбачених багатозв'язувальних сполук, при відборі лінкерів, які застосовують у цій бібліотеці лікерів, беруть до уваги такі чинники:

Валентність:

В більшості прикладів бібліотеку лінкерів починають із двовалентних лінкерів. Вибір лігандів та відповідного безпосереднього сусідства двох лігандів відносно їхніх сайтів зв'язування дозволяє таким молекулам проявляти афінності щодо цільового зв'язування та особливості, які є більш ніж достатніми для надання біологічної переваги. Більше того, двовалентні лінкери або конструкції також типово мають скромний розмір, так, що вони зберігають бажані властивості біорозповсюдження, властиві малим молекулам.

Довжина лінкера:

Лінкери обирають у діапазоні довжин, щоби дозволити створення діапазону між-лігандних відстаней, які охоплюють відстань, бажану для даної двовалентної взаємодії. У деяких прикладах бажану відстань можна оцінити достатньо точно зі структурної інформації про мішені із високим розрішенням, мішені типово являють собою ензими та мішені розчинних рецепторів. В інших прикладах, там де структурна інформація із високим розрішенням недосяжна (так, як із 7TM G-протеїн зв'язаними рецепторами), можна виористовувати прості моделі для оцінення максимальної відстані між сайтами зв'язування або на суміжних рецепторах, або у різних положеннях на одному рецепторі. В ситуаціях, де два сайти зв'язування присутні на одній мішені (або на субодиниці мішені для багатосубодиничних мішеней), бажані лінкерні відстані складають 2-20Å, із більш бажаними лінкерними відстанями в 3-12Å. В ситуаціях, коли два сайти зв'язування знаходяться на окермих (напр., протеїн) сайтах мішеней, біжіні лінкерні відстані складають 20-100Å, а більш бажані відстані складають 30-70Å.

Геометрія та жорсткість лінкера

Комбінація сайту приєднання ліганду, довжини лінкера, геометрії лінкера та жорсткості лінкера визначає можливі шляхи, якими ліганди передбачуваних багатозв'язувальних сполук можуть бути розташовані в трьох вимірах та таким чином бути присутніми на їхніх сайтах зв'язування. Геометрія та жорсткість лінкера номінально визначаються хімічним складом та узором зв'язків, які можуть бути контрольовані та синтетично варіюються як ще одна суміжна функція у багатозв'язувальній послідовності. Наприклад, геометрію лінкера змінюють за допомогою приєднання двох лігандів до орто, мета та пара положень бензольного кільця, або у цис- або транс- структурах на положеннях 1,1-vs. 1,2-vs. 1,3-vs.1,4 навколо циклогексанового ядра або у цис- або транс- структурах на точці етиленової ненасиченості. Жорсткість лінкера змінюється за допомогою контролювання кількості та відносних енергій різних конформаційних станів, можливих для лінкера. Наприклад, двовалентна сполука, яка несе два ліганди, приєднаних за допомогою 1,8-октильного лінкера має набагато більше ступенів свободи, та таким чином є менш жорсткою, ніж сполука, у якій два ліганди приєднані до положень 4,4' біфенільного лінкера.

Фізичні властивості лінкера:

Фізичні властивості лінкерів номінально визначають за допомогою хімічної будови та узорів зв'язків лінкера, та фізичні властивості лінкера впливають на загальні фізичні властивості передбачуваних багатозв'язувальних сполук, до яких вони включені. Спектр лінкерних сполук типово обирають, щоби забезпечити спектр фізичних властивостей (гідрофобність, гідрофільність, амфільність, поляризацію, кислотність та основність) у передюацуваних багатозв'язувальних сполуках. Конкретний вибір фізичних властивостей лінкера здійснюють в межах контекста фізичних властивостей лігандів, які вони приєднують, та бажано метою і створення молекул із сприятливими PK/ADNE властивостями. Наприклад, лінкери можна обирати, щоби уникати таких, які є надто гідрофільними або надто гідрофобними для того, щоби швидко абсорбуватися та/або розповсюджуватися in vivo.

Хімічні функціональні групи лінкерів:

Хімічні функціональні групи лінкерів обирають таким чином, щоби вони були сумісними із хімією, обраною для зв'язування лінкерів із лігандами, та для надання спектра фізичних властивостей, достатнього для того, щоби уникнути начального вивчення цього параметра.

Комбінаторний синтез

Обравши n лігандів (n визначають за сумою кількості різних точок приєднання для кожного обраного ліганду) та m лінкерів за способом, висвітленим вище, одержують бібліотеку з $(n!)^m$ передбачуваних двовалентних багатозв'язувальних сполук, яка охоплює відповідні багатозв'язувальні параметри створення для конкретної мішені. Наприклад, сукупність, створена з двох лігандів, один з яких має дві точки приєднання (A1, A2) та один з яких має три точки приєднання (B1, B2, B3), з'єднаних у всіх можливих комбінаціях дає щонайменше 15 можливих комбінацій багатозв'язувальних сполук:

A1-A1	A1-A2	A1-B1	A1-B2	A1-B3	A2-A2	A2-B1	A2-B2
A2-B3	B1-B1	B1-B2	B1-B3	B2-B2	B2-B3	B3-B3	

Якщо кожен з цих сполук приєднують за допомогою 10 різних лінкерів, утворюється бібліотека з 150 передбачуваних багатозв'язувальних сполук.

За умови комбінаторної природи бібліотеки, для з'єднання хімічно активних функцій на лігандах із комплементарними реактивними функціями на лінкерах бажано застосовується звичайна хімія. Бібліотека таким чином веде до ефективних способів паралельного синтезу. Комбінаторна бібліотека може застосовувати твердофазні реакції, добре відомі фахівцям, причому ліганд або лінкер приєднується до твердої основи. В альтернативному та бажаному варіанті, комбінаторну бібліотеку одержують в розчиненій фазі. Після синтезу, передбачувані багатозв'язувальні сполуки необов'язково очищують перед тим, як аналізувати на активність за допомогою, наприклад, хроматографічних способів (напр., PXPB).

Аналіз сукупності за допомогою біохімічних, аналітичних, фармакологічних та комп'ютерних способів:

Для визначення властивостей та активностей передбачуваних багатозв'язувальних сполук у бібліотеці використовують різноманітні способи для визначення того, які сполуки мають багатозв'язувальні властивості. Можна визначити фізичні константи, такі як розчинність при різноманітних умовах розчинення, та значення $\log D/\log c$. Комбінацію ЯМР спектроскопії та комп'ютерних способів використовують для визначення низько-енергетичних конформацій передбачуваних багатозв'язувальних сполук в рідкому середовищі. Здатність членів бібліотеки зв'язуватися із бажаною мішенню визначають за допомогою різноманітних стандартних способів, які включають аналіз на зміщення радіоліганду для рецепторів та іонно-канальних мішеней, та аналізи на кінетичне інгібування для багатьох ензимних мішеней. Ефективність *in vitro*, таку як активність агоністів та антагоністів рецепторів, блокувальників іонних каналів та антимікробна, також можна визначити. Фармакологічні дані, включаючи оральну абсорбцію, проникнення через внутрішню стінку кишки, інші фармакокінетичні параметри, та дані про ефективність можна визначити на відповідних моделях. Таким чином, одержують ключові структурно-активні взаємовідносини для параметрів багатозв'язувального дизайну, які потім використовують для того, щоби спрямувати наступну роботу.

Членів бібліотеки, які проявляють багатозв'язувальні властивості, як описано тут, легко можна визначити за допомогою традиційних способів. По-перше, цих членів, які проявляють багатозв'язувальні властивості визначають за допомогою традиційних способів, як описано тут, включаючи традиційні аналізи (як *in vitro*, так *in vivo*).

По-друге, з'ясування структури таких сполук, які проявляють багатозв'язувальні властивості, можна проводити за допомогою визнаних в техніці способів. Наприклад, кожен член бібліотеки можна зашифрувати або помітити відповідною інформацією, яка дозволяє визначення структури відповідних членів в більш пізній час. [Див., наприклад, Dower, та ін., Міжнародна заявка на патент № WO 93/06121; Brenner, та ін., Proc. Natl. Acad. Sci., USA, 89:5181 (1992); Gallop, та ін., Патент США №5,846,839] кожен з яких включений сюди як посилання в усій своїй повноті. В альтернативному варіанті, структуру відповідних багатозв'язувальних сполук можна також визначити з розчинних та не помічених бібліотек передбачуваних багатовалентних сполук за способами, відомими в техніці, такими, як ті, що описані у [Hindsgaul, та ін., Канадська заявка на патент №2,240,325, опублікована 11 липня 1998р.]. Такі способи об'єднують фронтальну афінну хроматографію із мас-спектроскопією для визначення як структури, так і відносних афінностей зв'язування передбачуваних багатозв'язувальних сполук із рецепторами.

Способи, описані вище для димірних передбачуваних багатозв'язувальних сполук можуть, звичайно, бути поширені на тримірні передбачувані багатозв'язувальні сполуки та їхні вищі аналоги.

Послідовний синтез та аналіз додаткової(их) сукупності(ей):

На основі інформації, одержаної завдяки аналізу первинної бібліотеки, необов'язковою складовою цього способу є визначення однієї або більше перспективних багатозв'язувальних "провідних" сполук, визначених за допомогою особливих орієнтацій лігандів, довжин лінкерів, геометрій лінкерів, тощо. Тоді можна створювати додаткові бібліотеки навколо цих провідних сполук, щоби одержати подальшу інформацію, беручи до уваги взаємовідносини структури із активністю. Ці сукупності зазвичай несуть більш сфокусовані варіації в структурі лінкера з метою надалі оптимізувати афінність до мішені та/або активність на мішені (антагонізм, частковий антагонізм, тощо), та/або змінити фізичні властивості. За допомогою повторюваних повторного дизайну/аналізу із використанням нових принципів багатозв'язувального дизайну, разом із класичною хімією ліків, біохімією та фармакологічними підходами, можливо одержати та визначити оптимальні багатозв'язувальні сполуки, які проявляють біологічну перевагу щодо їхніх мішеней та як терапевтичні агенти.

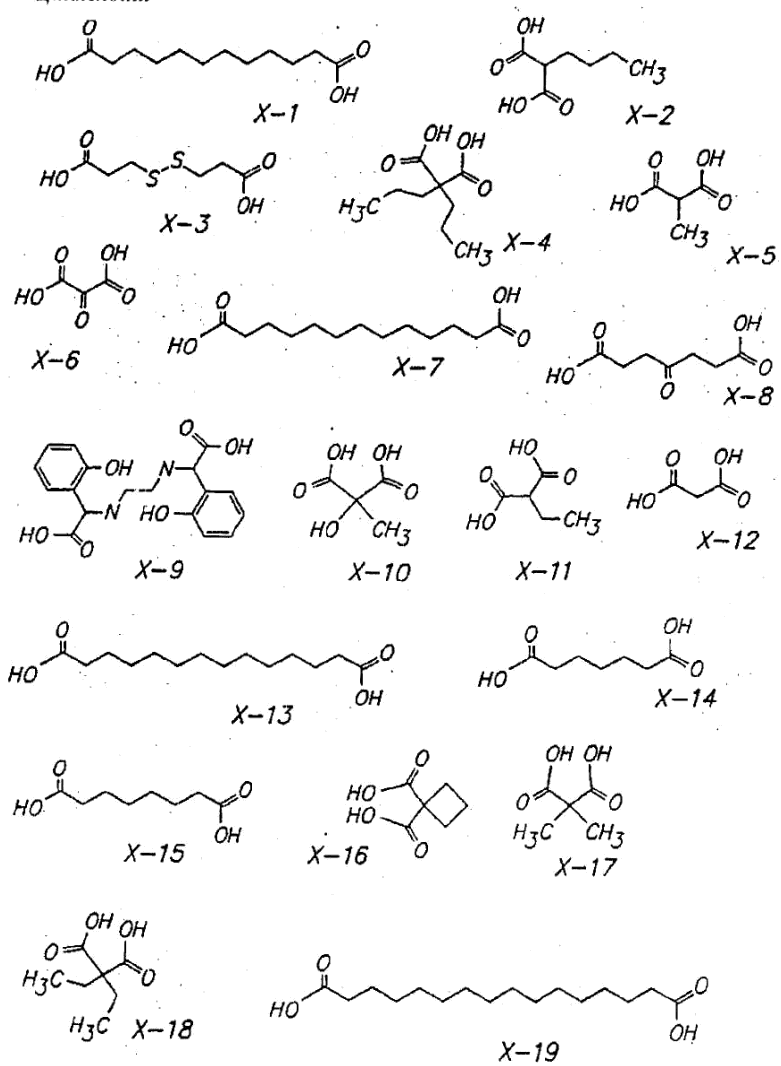
Для подальшого вдосконалення за цим способом придатні двовалентні лінкери включають, лише як приклад, такі, що походять з дикарбонових кислот, дисульфонілгалідів, діальдегідів, дикетонів, дигалідів, діізоціанатів, діамінів, діолів, сумішів карбонових кислот, сульфонілгалідів, альдегідів, кетонів, галідів, ізоціанатів, амінів та діолів. У кожному випадку, карбоновокислотна, сульфонілгалідна, альдегідна, кетонна, галідна, ізоціанатна, амінна та діолова функціональна група піддається реакції із комплементарною функцією на ліганді із утворенням ковалентного зв'язку. Така комплементарна функція добре відома в техніці, як показано в наступній таблиці:

Хімії комплементарного зв'язування

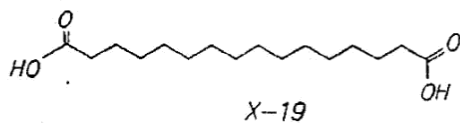
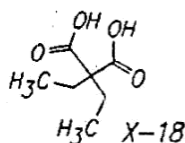
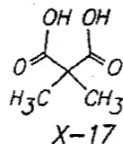
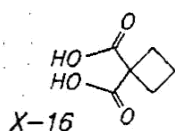
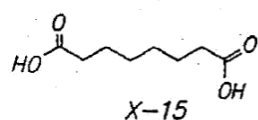
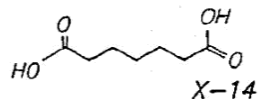
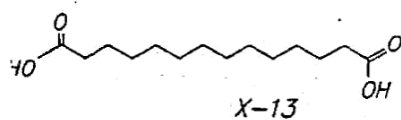
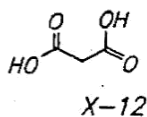
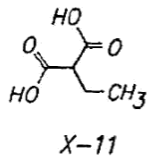
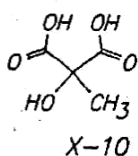
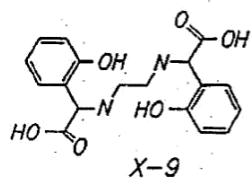
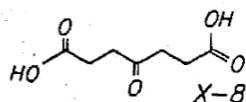
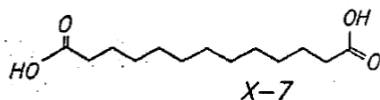
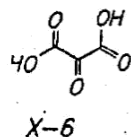
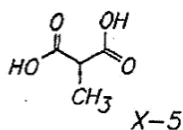
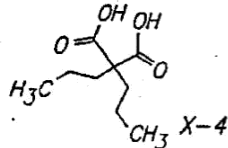
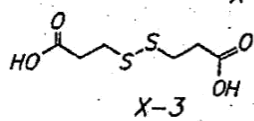
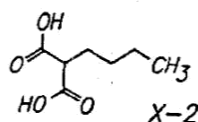
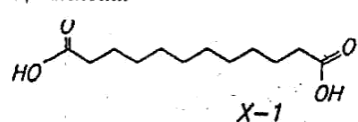
Перша реактивна група	Друга реактивна група	Зв'язування
гідроксил	ізоціанат	уретан
амін	епоксид	β-гідроксіамін
гідроксіамін	сульфонілгалід	сульфонамід
карбонова кислота	амін	амід
гідроксил	алкіл/арилгалід	ефір
альдегід	амін/ NaCNBH_3	амін
кетон	амін/ NaCNBH_3	амін
амін	ізоціанат	сечовина

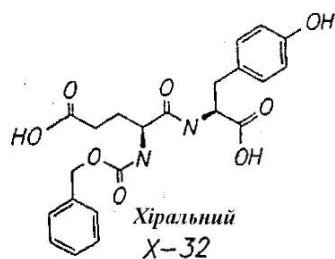
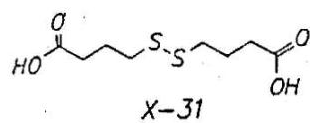
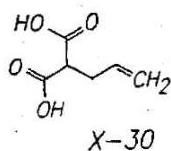
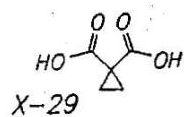
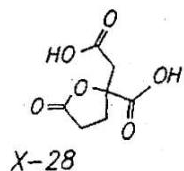
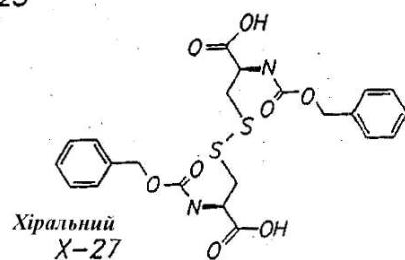
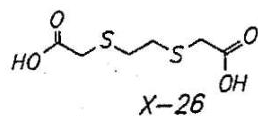
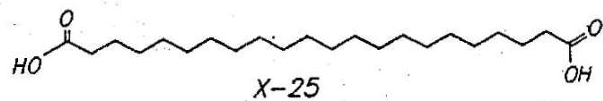
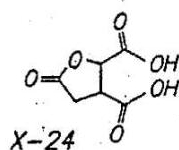
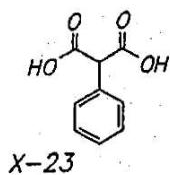
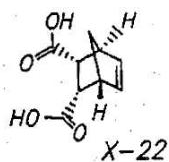
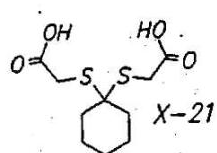
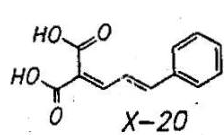
Наступна таблиця показує, як приклад, вихідні матеріали (позначені як X-1 до X-148), які можна використовувати для одержання лінкерів, включених до багатозв'язувальних сполук за цим винаходом із використанням хімії, описаної вище. Наприклад, 1,10-декандікарбонову кислоту, XI, можна піддавати реакції із 2 еквівалентами ліганду, який несе аміногрупу в присутності зв'язувального хімічного агента, такого, як DCC, щоби одержати двовалентну багатозв'язувальну сполуку Формули (I), у якій ліганди зв'язані через 1,10-декандіамідо-зв'язувальну групу.

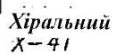
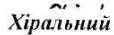
Дикислоты

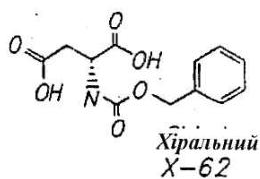
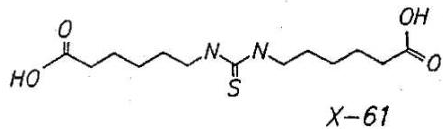
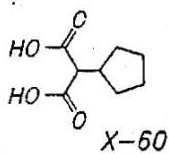
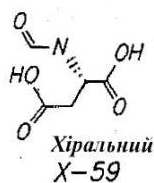
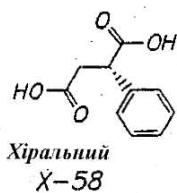
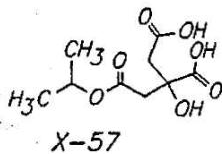
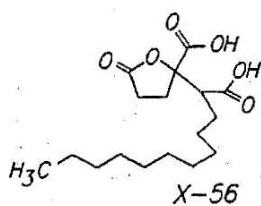
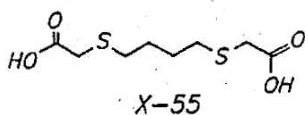
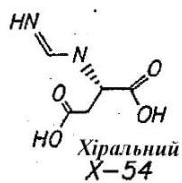
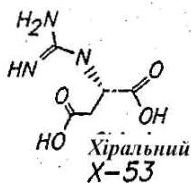
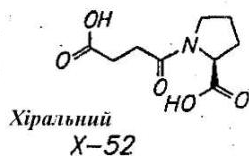
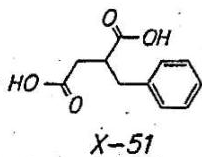
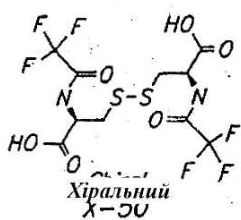
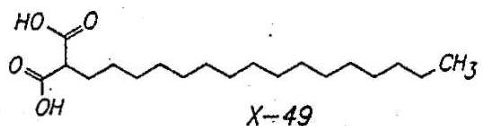


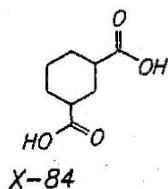
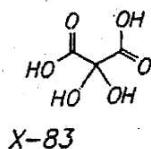
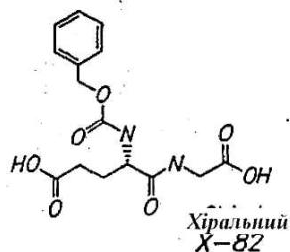
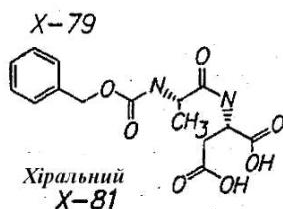
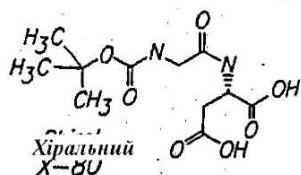
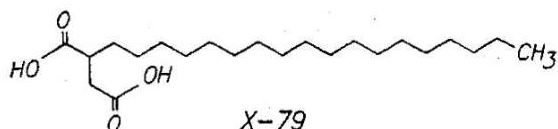
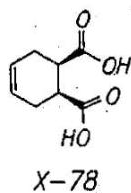
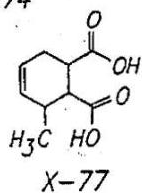
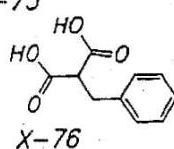
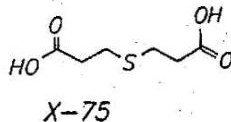
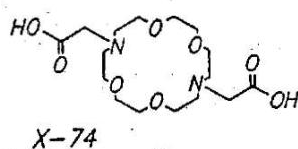
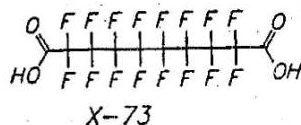
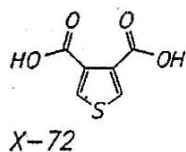
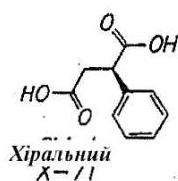
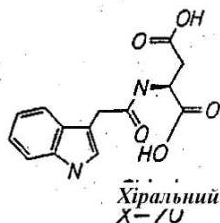
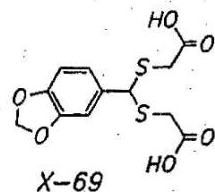
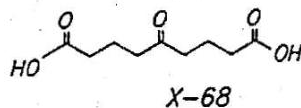
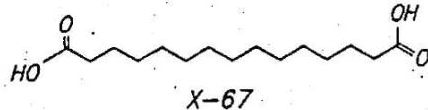
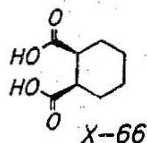
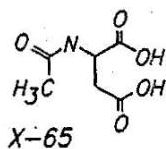
Дикислоты

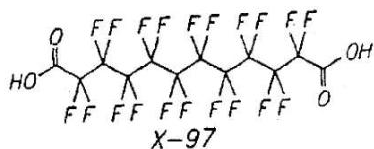
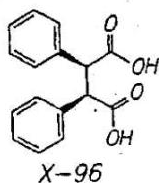
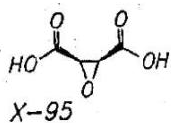
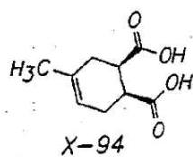
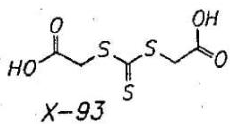
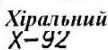
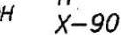
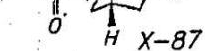
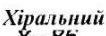


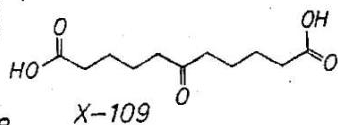
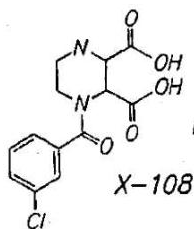
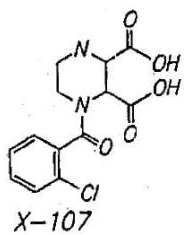
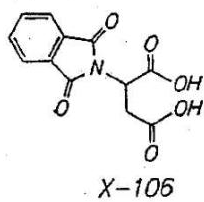
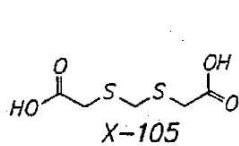
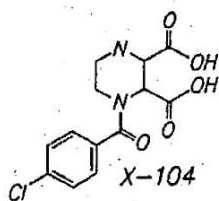
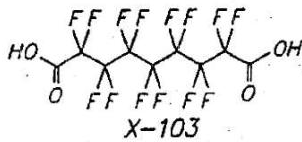
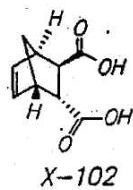
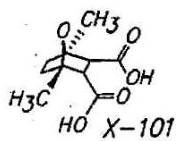
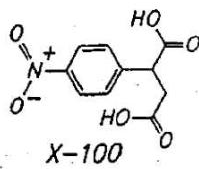
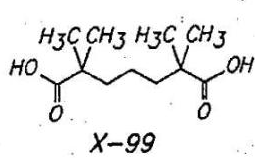
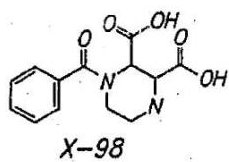


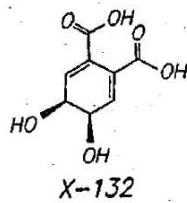
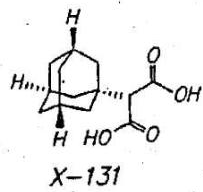
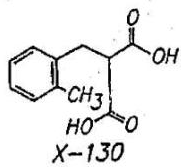
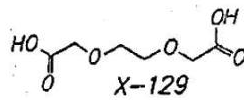
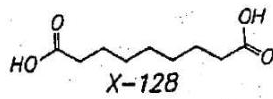
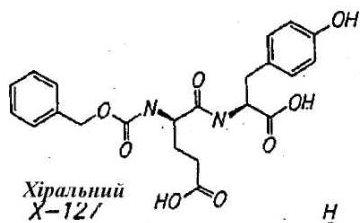




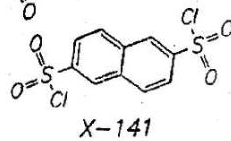
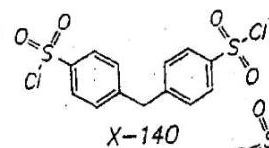
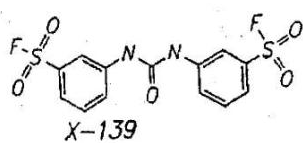
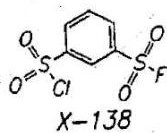
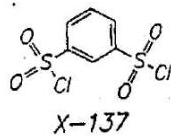
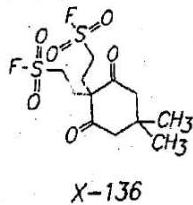
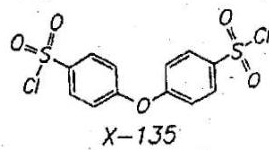
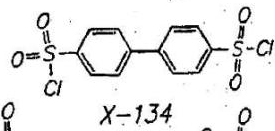
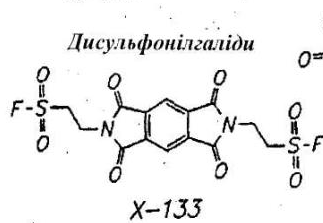


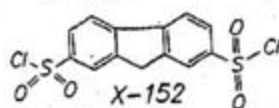
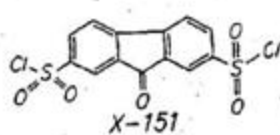
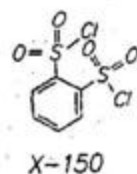
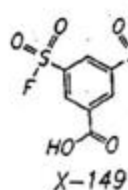
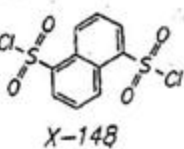
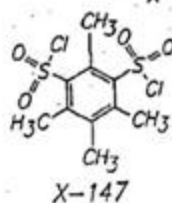
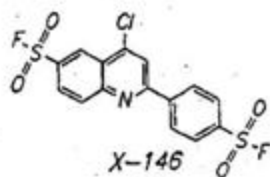
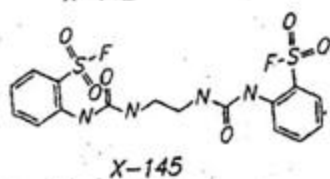
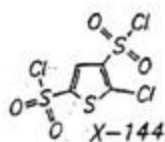
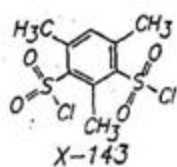
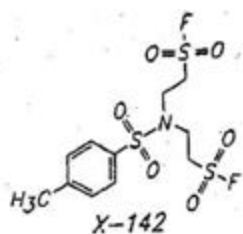




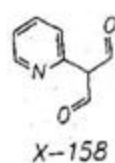
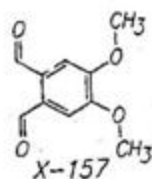
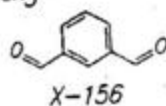
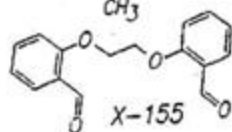
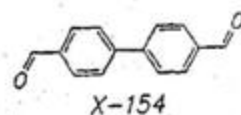
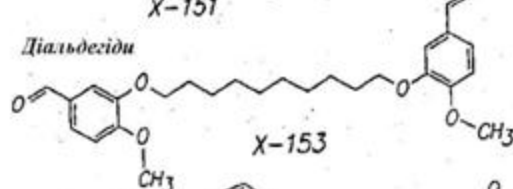


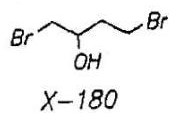
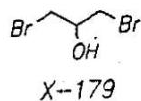
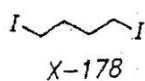
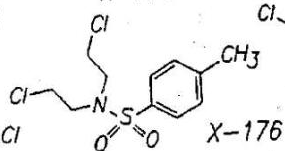
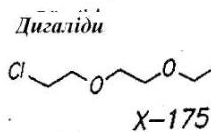
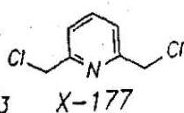
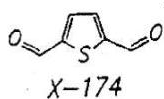
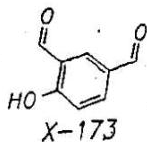
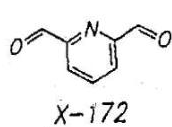
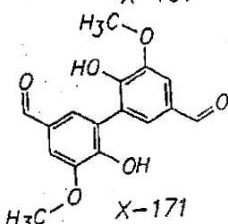
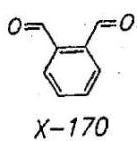
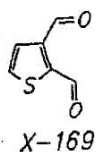
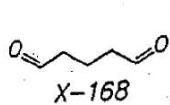
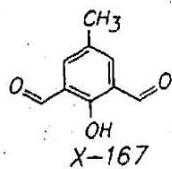
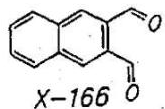
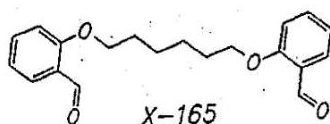
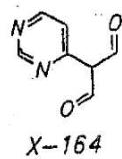
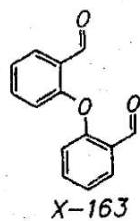
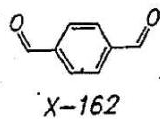
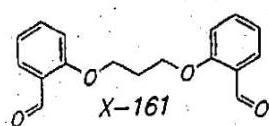
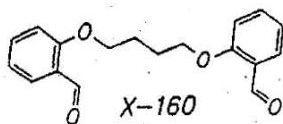
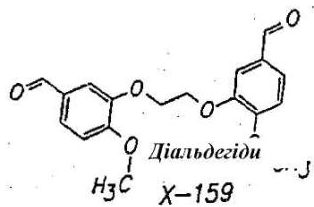
Дисульфонілгаліди

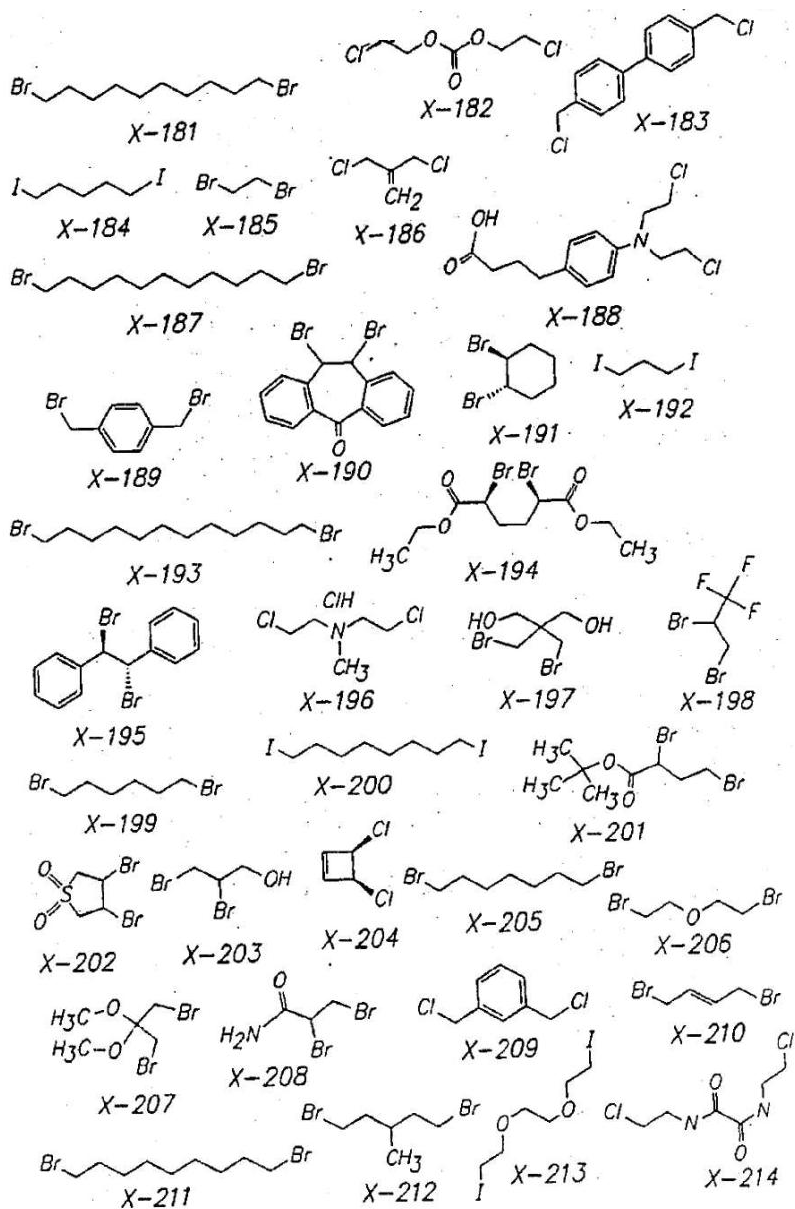




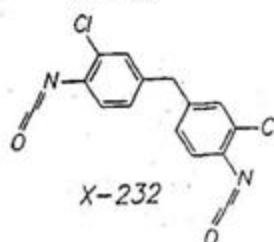
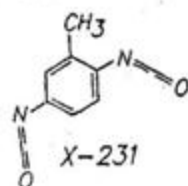
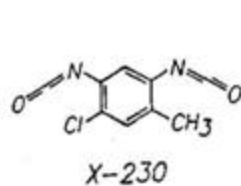
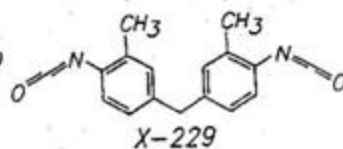
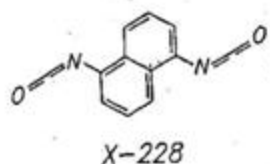
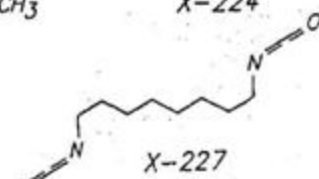
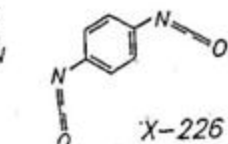
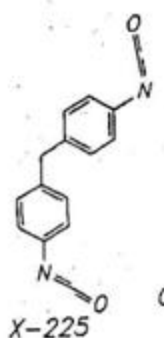
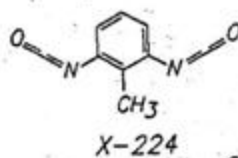
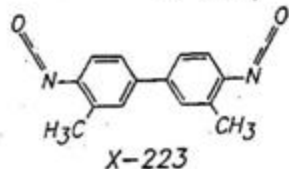
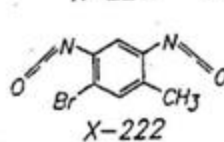
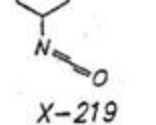
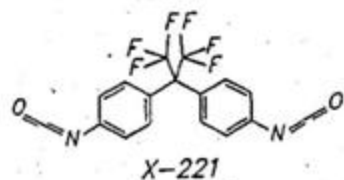
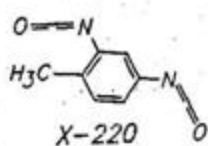
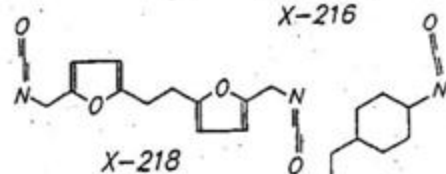
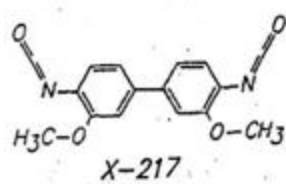
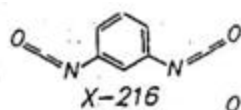
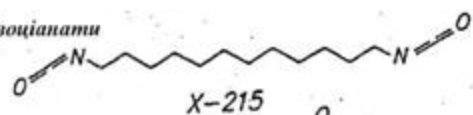
Діальдегіди

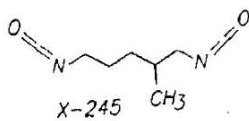
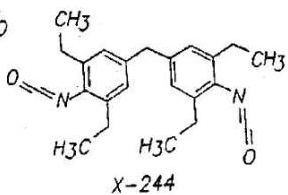
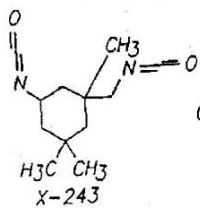
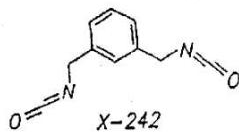
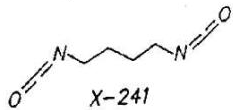
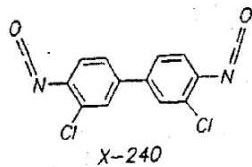
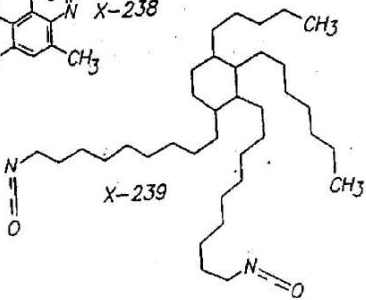
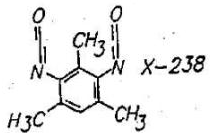
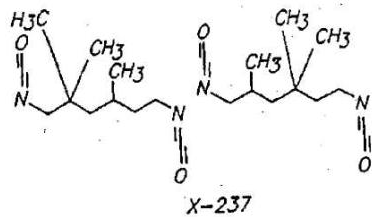
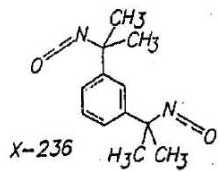
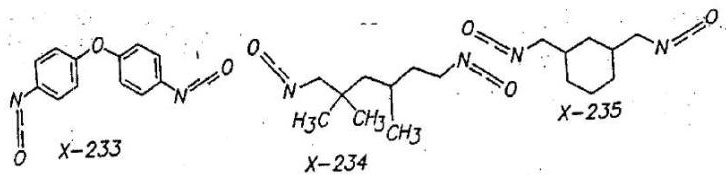




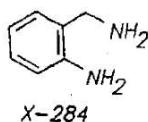
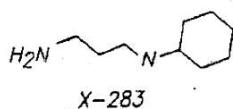
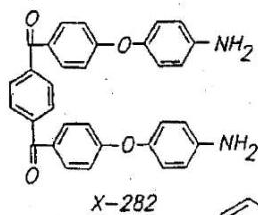
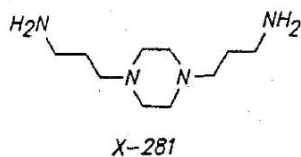
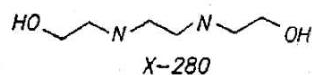
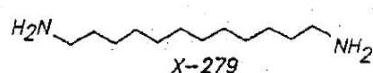
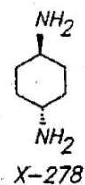
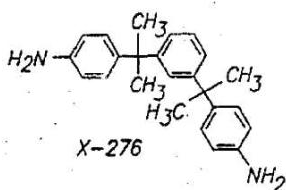
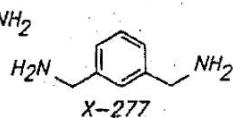
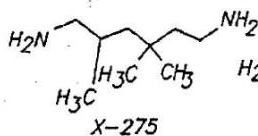
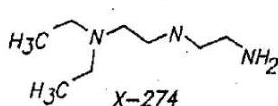
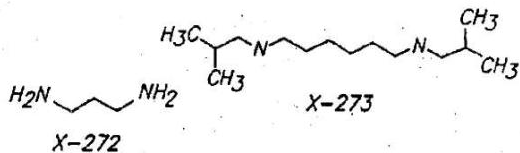
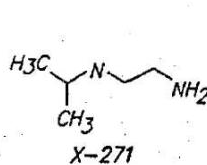
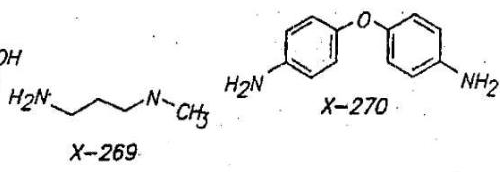
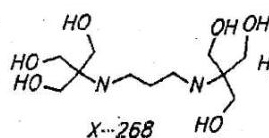
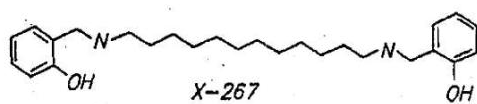
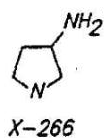


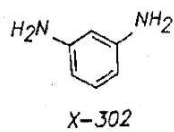
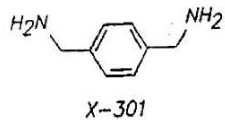
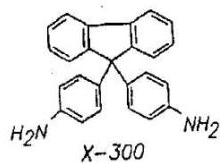
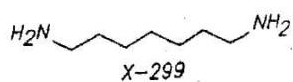
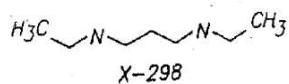
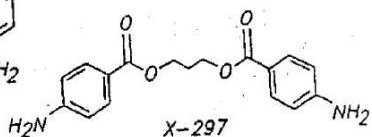
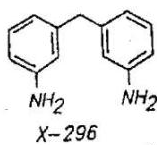
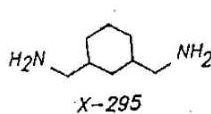
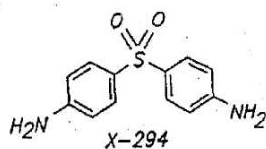
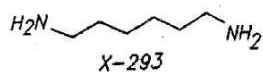
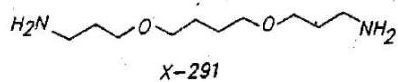
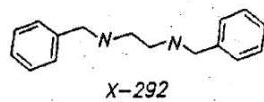
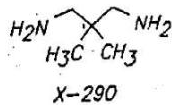
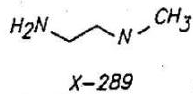
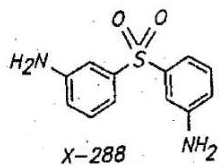
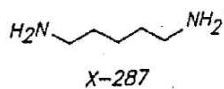
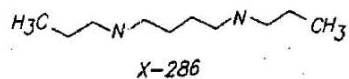
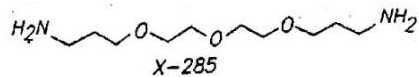
Діізоціанати

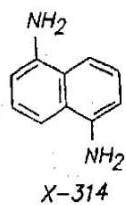
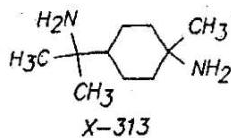
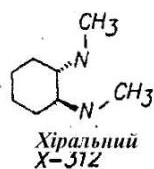
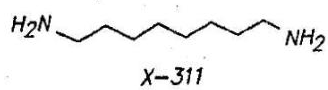
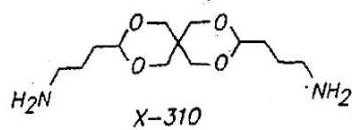
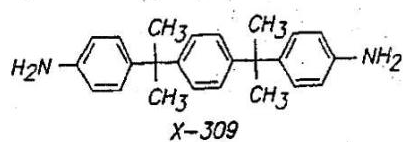
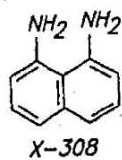
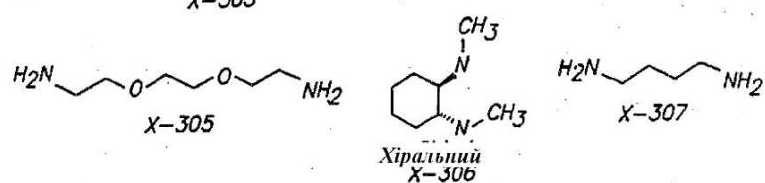
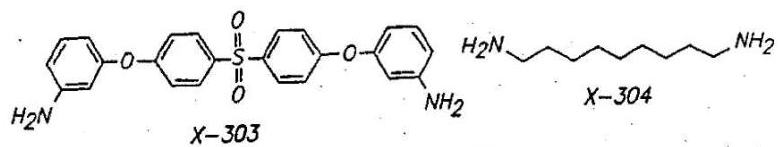


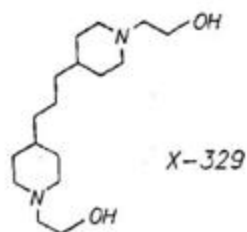
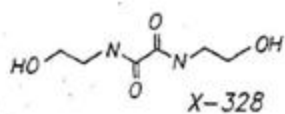
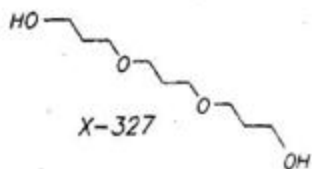
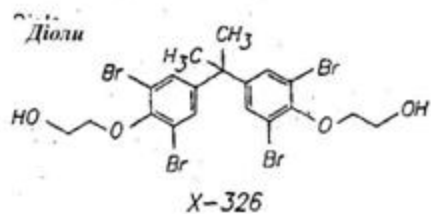
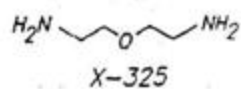
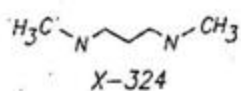
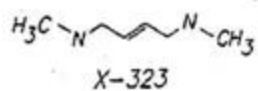
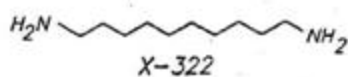
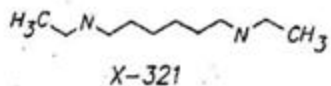
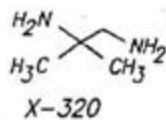
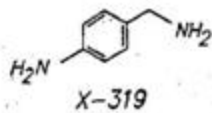
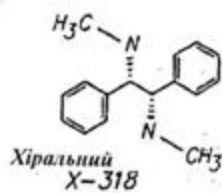
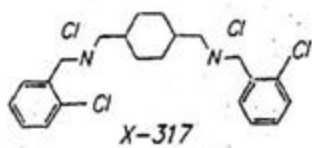
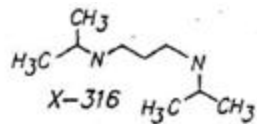
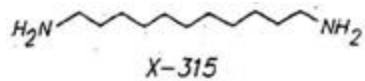


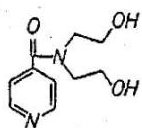








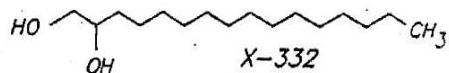




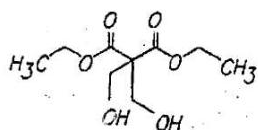
X-330



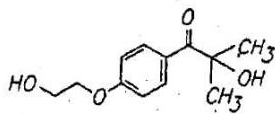
X-331



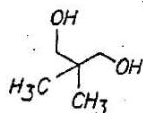
X-332



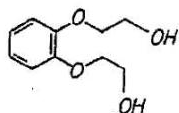
X-333



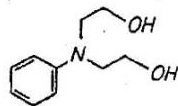
X-334



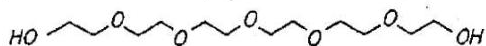
X-335



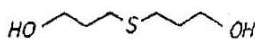
X-336



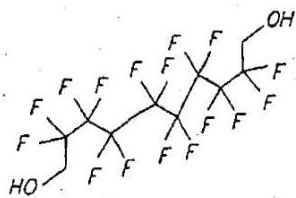
X-337



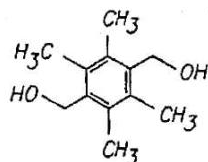
X-338



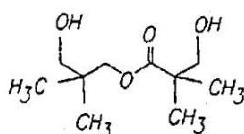
X-339



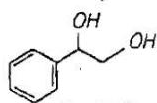
X-340



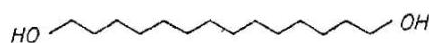
X-341



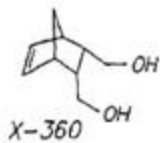
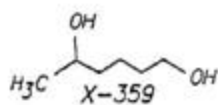
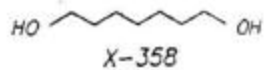
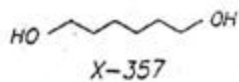
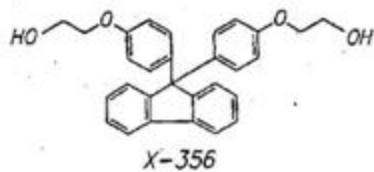
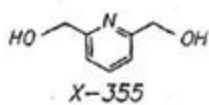
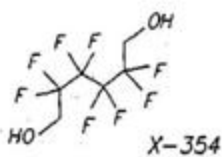
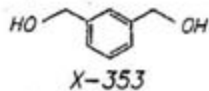
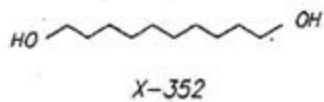
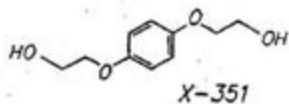
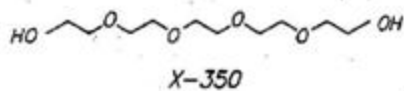
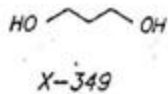
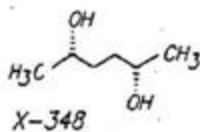
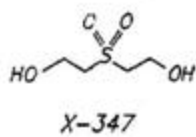
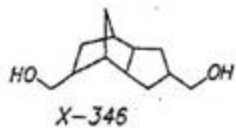
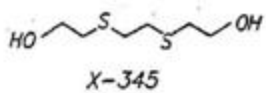
X-342

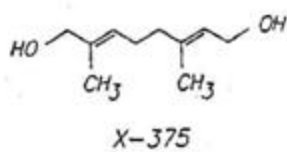
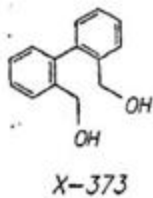
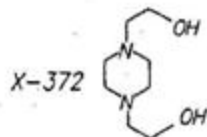
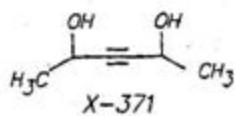
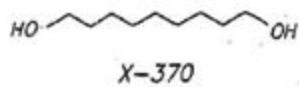
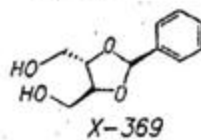
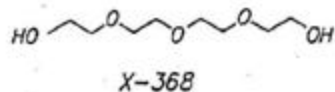
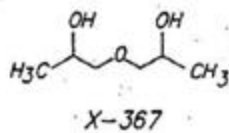
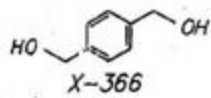
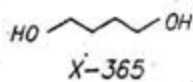
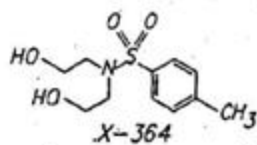
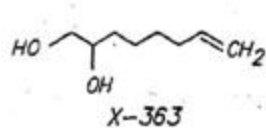
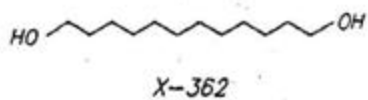
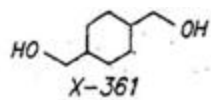


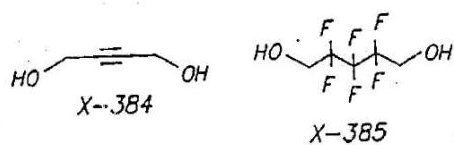
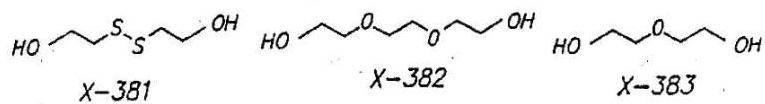
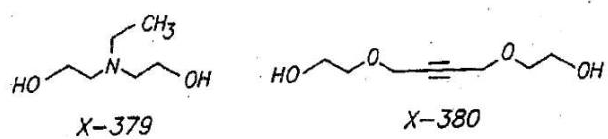
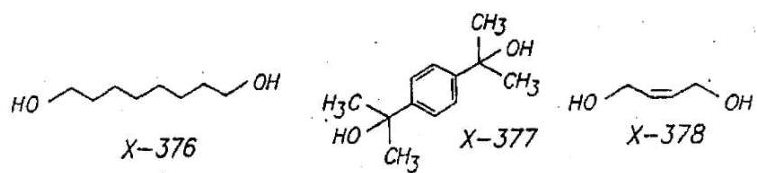
X-343



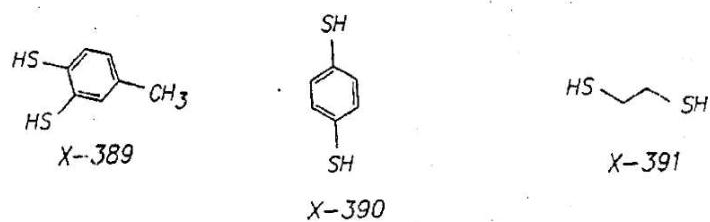
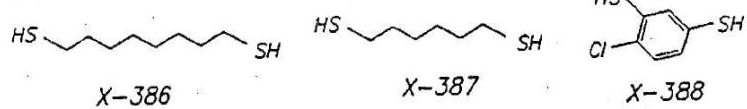
X-344

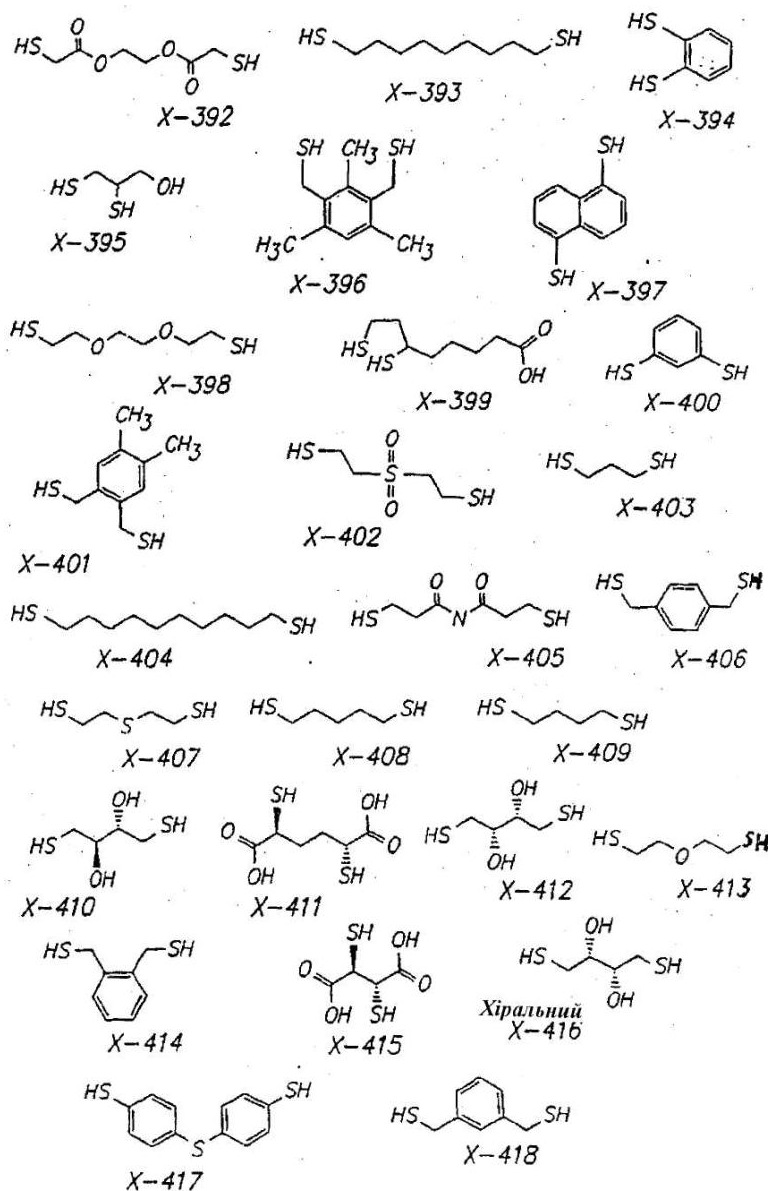






Дитіолу





Репрезентативні ліганди для використання у цьому винаході включають, як приклад, L-1 та L-2, як зазначено вище, причому L-1 обирають зі сполуки формули (а), а L-2 обирають зі сполуки формули (б).

Комбінації лігандів (L) та лінкерів (X) за цим винаходом включають, лише як приклад, гомо- та гетеродимери, у яких перший ліганд обирають з L-1, а другий ліганд та лінкер обирають з наступного:

L-2/X-1-	L-2/X-2-	L-2/X-3-	L-2/X-4-	L-2/X-5-	L-2/X-6-
L-2/X-7-	L-2/X-8-	L-2/X-9-	L-2/X-10-	L-2/X-11-	L-2/X-12-
L-2/X-13-	L-2/X-14-	L-2/X-15-	L-2/X-16-	L-2/X-17-	L-2/X-18-
L-2/X-19-	L-2/X-20-	L-2/X-21-	L-2/X-22-	L-2/X-23-	L-2/X-24-
L-2/X-25-	L-2/X-26-	L-2/X-27-	L-2/X-28-	L-2/X-29-	L-2/X-30-
L-2/X-31-	L-2/X-32-	L-2/X-33-	L-2/X-34-	L-2/X-35-	L-2/X-36-
L-2/X-37-	L-2/X-38-	L-2/X-39-	L-2/X-40-	L-2/X-41-	L-2/X-42-
L-2/X-43-	L-2/X-44-	L-2/X-45-	L-2/X-46-	L-2/X-47-	L-2/X-48-
L-2/X-49-	L-2/X-50-	L-2/X-51-	L-2/X-52-	L-2/X-53-	L-2/X-54-
L-2/X-55-	L-2/X-56-	L-2/X-57-	L-2/X-58-	L-2/X-59-	L-2/X-60-
L-2/X-61-	L-2/X-62-	L-2/X-63-	L-2/X-64-	L-2/X-65-	L-2/X-66-
L-2/X-67-	L-2/X-68-	L-2/X-69-	L-2/X-70-	L-2/X-71-	L-2/X-72-
L-2/X-73-	L-2/X-74-	L-2/X-75-	L-2/X-76-	L-2/X-77-	L-2/X-78-
L-2/X-79-	L-2/X-80-	L-2/X-81-	L-2/X-82-	L-2/X-83-	L-2/X-84-
L-2/X-85-	L-2/X-86-	L-2/X-87-	L-2/X-88-	L-2/X-89-	L-2/X-90-
L-2/X-91-	L-2/X-92-	L-2/X-93-	L-2/X-94-	L-2/X-95-	L-2/X-96-
L-2/X-97-	L-2/X-98-	L-2/X-99-	L-2/X-100-	L-2/X-101-	L-2/X-102-
L-2/X-103-	L-2/X-104-	L-2/X-105-	L-2/X-106-	L-2/X-107-	L-2/X-108-
L-2/X-109-	L-2/X-110-	L-2/X-111-	L-2/X-112-	L-2/X-113-	L-2/X-114-
L-2/X-115-	L-2/X-116-	L-2/X-117-	L-2/X-118-	L-2/X-119-	L-2/X-120-
L-2/X-121-	L-2/X-122-	L-2/X-123-	L-2/X-124-	L-2/X-125-	L-2/X-126-
L-2/X-127-	L-2/X-128-	L-2/X-129-	L-2/X-130-	L-2/X-131-	L-2/X-132-
L-2/X-133-	L-2/X-134-	L-2/X-135-	L-2/X-136-	L-2/X-137-	L-2/X-138-
L-2/X-139-	L-2/X-140-	L-2/X-141-	L-2/X-142-	L-2/X-143-	L-2/X-144-
L-2/X-145-	L-2/X-146-	L-2/X-147-	L-2/X-148-	L-2/X-149-	L-2/X-150-
L-2/X-151-	L-2/X-152-	L-2/X-153-	L-2/X-154-	L-2/X-155-	L-2/X-156-
L-2/X-157-	L-2/X-158-	L-2/X-159-	L-2/X-160-	L-2/X-161-	L-2/X-162-
L-2/X-163-	L-2/X-164-	L-2/X-165-	L-2/X-166-	L-2/X-167-	L-2/X-168-
L-2/X-169-	L-2/X-170-	L-2/X-171-	L-2/X-172-		
L-2/X-173-	L-2/X-174-	L-2/X-175-	L-2/X-176-	L-2/X-177-	L-2/X-178-

L-2/X-179-	L-2/X-180-	L-2/X-181-	L-2/X-182-	L-2/X-183-	L-2/X-184-
L-2/X-185-	L-2/X-186-	L-2/X-187-	L-2/X-188-	L-2/X-189-	L-2/X-190-
L-2/X-191-	L-2/X-192-	L-2/X-193-	L-2/X-194-	L-2/X-195-	L-2/X-196-
L-2/X-197-	L-2/X-198-	L-2/X-199-	L-2/X-200-	L-2/X-201-	L-2/X-202-
L-2/X-203-	L-2/X-204-	L-2/X-205-	L-2/X-206-	L-2/X-207-	L-2/X-208-
L-2/X-209-	L-2/X-210-	L-2/X-211-	L-2/X-212-	L-2/X-213-	L-2/X-214-
L-2/X-215-	L-2/X-216-	L-2/X-217-	L-2/X-218-	L-2/X-219-	L-2/X-220-
L-2/X-221-	L-2/X-222-	L-2/X-223-	L-2/X-224-	L-2/X-225-	L-2/X-226-
L-2/X-227-	L-2/X-228-	L-2/X-229-	L-2/X-230-	L-2/X-231-	L-2/X-232-
L-2/X-233-	L-2/X-234-	L-2/X-235-	L-2/X-236-	L-2/X-237-	L-2/X-238-
L-2/X-239-	L-2/X-240-	L-2/X-241-	L-2/X-242-	L-2/X-243-	L-2/X-244-
L-2/X-245-	L-2/X-246-	L-2/X-247-	L-2/X-248-	L-2/X-249-	L-2/X-250-
L-2/X-251-	L-2/X-252-	L-2/X-253-	L-2/X-254-	L-2/X-255-	L-2/X-256-
L-2/X-257-	L-2/X-258-	L-2/X-259-	L-2/X-260-	L-2/X-261-	L-2/X-262-
L-2/X-263-	L-2/X-264-	L-2/X-265-	L-2/X-266-	L-2/X-267-	L-2/X-268-
L-2/X-269-	L-2/X-270-	L-2/X-271-	L-2/X-272-	L-2/X-273-	L-2/X-274-
L-2/X-275-	L-2/X-276-	L-2/X-277-	L-2/X-278-	L-2/X-279-	L-2/X-280-
L-2/X-281-	L-2/X-282-	L-2/X-283-	L-2/X-284-	L-2/X-285-	L-2/X-286-
L-2/X-287-	L-2/X-288-	L-2/X-289-	L-2/X-290-	L-2/X-291-	L-2/X-292-
L-2/X-293-	L-2/X-294-	L-2/X-295-	L-2/X-296-	L-2/X-297-	L-2/X-298-
L-2/X-299-	L-2/X-300-	L-2/X-301-	L-2/X-302-	L-2/X-303-	L-2/X-304-
L-2/X-305-	L-2/X-306-	L-2/X-307-	L-2/X-308-	L-2/X-309-	L-2/X-310-
L-2/X-311-	L-2/X-312-	L-2/X-313-	L-2/X-314-	L-2/X-315-	L-2/X-316-
L-2/X-317-	L-2/X-318-	L-2/X-319-	L-2/X-320-	L-2/X-321-	L-2/X-322-
L-2/X-323-	L-2/X-324-	L-2/X-325-	L-2/X-326-	L-2/X-327-	L-2/X-328-
L-2/X-329-	L-2/X-330-	L-2/X-331-	L-2/X-332-	L-2/X-333-	L-2/X-334-
L-2/X-335-	L-2/X-336-	L-2/X-337-	L-2/X-338-	L-2/X-339-	L-2/X-340-
L-2/X-341-	L-2/X-342-	L-2/X-343-	L-2/X-344-	L-2/X-345-	L-2/X-346-
L-2/X-347-	L-2/X-348-	L-2/X-349-	L-2/X-350-	L-2/X-351-	L-2/X-352-
L-2/X-353-	L-2/X-354-	L-2/X-355-	L-2/X-356-	L-2/X-357-	L-2/X-358-
L-2/X-359-	L-2/X-360-	L-2/X-361-	L-2/X-362-	L-2/X-363-	L-2/X-364-
L-2/X-365-	L-2/X-366-	L-2/X-367-	L-2/X-368-	L-2/X-369-	L-2/X-370-
L-2/X-371-	L-2/X-372-	L-2/X-373-	L-2/X-374-	L-2/X-375-	L-2/X-376-
L-2/X-377-	L-2/X-378-	L-2/X-379-	L-2/X-380-	L-2/X-381-	L-2/X-382-
L-2/X-383-	L-2/X-384-	L-2/X-385-	L-2/X-386-	L-2/X-387-	L-2/X-388-
L-2/X-389-	L-2/X-390-	L-2/X-391-	L-2/X-392-	L-2/X-393-	L-2/X-394-
L-2/X-395-	L-2/X-396-	L-2/X-397-	L-2/X-398-	L-2/X-399-	L-2/X-400-
L-2/X-401-	L-2/X-402-	L-2/X-403-	L-2/X-404-	L-2/X-405-	L-2/X-406-
L-2/X-407-	L-2/X-408-	L-2/X-409-	L-2/X-410-	L-2/X-411-	L-2/X-412-
L-2/X-413-	L-2/X-414-	L-2/X-415-	L-2/X-416-	L-2/X-417-	L-2/X-418-

і так далі.

Використання, Тестування, та Призначення

Використання

Багато зв'язувальні сполуки за винаходом є агоністами або частковими агоністами β_2 -адренергічного рецептора. Відповідно, багато зв'язувальні сполуки та фармацевтичні композиції за цим винаходом використовують при лікуванні та профілактиці захворювань, які опосередковуються β_2 -адренергічним рецептором, таких, як астма, хронічне обструктивне легеневе захворювання, бронхіт та подібні. Вони також використовуються при лікуванні пошкоджень нервової системи та передчасних пологів. Також розглядається, що сполуки за цим винаходом є корисними для лікування метаболічних розладів, таких, як ожиріння, діабет та подібні.

Тестування

Активність сполук Формули (I) як агоністів щодо β_2 -адренергічного рецептора можна продемонструвати різноманітними аналізами *in vitro*, відомими фахівцям звичайного рівня, такими, як аналіз, описаний у Біологічних прикладах 1 та 2. Також її можна проаналізувати за допомогою аналізів *ex vivo*, описаних у [Ball, D. I. та ін., "Salmeterol a Novel, Long-acting beta 2-Adrenergic Agonist: Characterization of Pharmacological Activity in Vitro and in Vivo" Br. J. Pharmacol, 104, 665-671 (1991); Linden, A. та ін., "Salmeterol, Formoterol, and Salbutamol in the Isolated Guinea-Pig Trachea: Differences in Maximum Relaxant Effect and Potency but not in

Functional Atagonism. Thorax, 48, 547-553, (1993); та Rials, A. T. та ін., Investigations into Factors Determining the Duration of Action of the Beta 2-Adrenoceptor Agonist, Salmeterol. Br. J. Pharmacol, 108, 505-515 (1993)); або in vivo аналізами, такими, які писані у [Ball, D. I. та ін., "Salmeterol a Novel, Long-acting beta 2-Adrenergic Agonist: Characterization of Pharmacological Activity in Vitro and in Vivo" Br. J. Pharmacol, 104, 665-671 (1991); Kikkawa, H. та ін., "TA-2005, a Novel, Long-acting, and Selective Beta 2-Adrenoceptor Agonist: Characterization of its in vivo Bronchodilating Action in Guinea Pigs and Cats in Comparison with other Beta 2-Agonists". Biol. Pharm. Bull, 17, 1047-1052, (1994); та Anderson, G. P., "Formoterol: Pharmacology, Molecular basis of Agonism and Mechanism of Long Duration of a Highly Potent and Selective Beta 2-Adrenoceptor Agonist Bronchodilator, Life Sciences, 52, 2145-2160, (1993)].

Фармацевтичні препарати

При застосуванні в якості фармацевтиків сполуки за винаходом звичайно призначають у вигляді фармацевтичних композицій. Ці сполуки можна приймати різними шляхами, включаючи оральний, ректальний, крізьшкірний, підшкірний, внутрішньовенний, внутрішньом'язовий та інгаляцію (напр., внутрішньоназальна або оральна інгаляція). Ці сполуки є ефективними в ін'єкційній, інгаляційній та оральній композиціях. Такі композиції одержують чином, добре відомим в фармацевтичній галузі та включають щонайменше одну активну сполуку. Бажаним способом прийому сполук за цим винаходом є інгаляція. Вона є ефективним засобом доставки терапевтичного агента безпосередньо до дихального шляху для лікування захворювань, таких, як астма та інші подібні або споріднені порушення дихального шляху, [див. Патент США №5,607,915].

Винахід також включає фармацевтичні композиції, які містять як активний інгредієнт одну або більше сполук, описаних тут, разом із фармацевтично прийнятними носіями. При створенні композицій за цим винаходом активний інгредієнт звичайно змішують із ексципієнтом, розводять ексципієнтом або вміщують в такий носій, який може бути у вигляді капсулі, пакетика, паперового або іншого контейнера. Якщо ексципієнт служить як ділуєт, він може бути твердим, напівтвердим або рідким матеріалом, який діє як засіб переносу, носій або агент для активного інгредієнта. Таким чином, композиції можуть знаходитися у формі таблеток, пілюль, порошків, пастилок, пакетиків, капсул, еліксирів, суспензій, емульсій, розчинів, сиропів, аерозолів (як тверда речовина або у рідкому агенті), мазів, які містять, наприклад, до 10 вагових % активної сполуки, твердих та м'яких желатинових капсул, супозиторіїв, стерильних розчинів для ін'єкцій та стерильно запакованих порошків.

При одержанні препарату може бути необхідним перемелювати активну сполуку для забезпечення відповідного розміру часток перед тим, як комбінувати її з іншими інгредієнтами. Якщо активна сполука є головним чином нерозчинною, її звичайно перемелюють до розміру часток, меншого за сітку 200. Якщо активна сполука є головним чином водорозчинною, розмір часток звичайно пристосовують за допомогою подрібнення, щоби забезпечити головним чином однорідне розподілення у формулі, напр., сітка біля 40.

Деякі приклади придатних ексципієнтів включають лактозу, декстрозу, сахарозу, сорбітол, маннітол, крохмалі, гуміарабік, фосфат кальцію, альгінати, трагакант, желатин, сілкат кальцію, мікрокристалічну целюлозу, полівінілпіролідон, целюлозу, стерильну воду, сироп та метилцелюлозу. Препарати можуть додатково містити: зм'ягчувальні агенти, такі як тальк, стеарат магнію та мінеральна олія; зволожувальні агенти; емульгатори та суспендуєчі агенти; консерваційні агенти, такі як метил- та пропілгідрокси-бензоати; підсолоджувачі; та ароматизатори. Композиції за винаходом можна складати так, щоби забезпечити швидке, тривале вивільнення активного інгредієнта, або вивільнення зі затримкою після прийняття його пацієнтом, застосовуючи способи, відомі в техніці.

Композиції бажано створюють у вигляді одиниці дозування, де кожна доза містить від біля 0,001 до біля 1г, звичайно від біля 0,1 до біля 500мг, більш звичайно від біля 1 до біля 50мг активного інгредієнта. Термін "у вигляді одиниці дозування" позначає фізично дискретні одиниці, придатні як одноразові дозування для людських об'єктів та інших ссавців, кожна одиниця містить попередньо визначену кількість активного матеріалу, які обчислюють для здійснення бажаного терапевтичного ефекту, разом із придатним фармацевтичним ексципієнтом. Бажано, сполуку Формули (I), наведеної вище, застосовують у кількості, небільшій за 20 вагових відсотків від фармацевтичної композиції, більш бажано, не більшій, ніж 15 вагових відсотків, збалансовуючи фармацевтично інертним носієм(ями).

Активна сполука є ефективною у широкому спектрі доз, та її звичайно призначають у фармацевтично ефективній кількості. Наприклад, якщо ліки приймають за допомогою інгаляції, кожна одиниця дозування містить від 1μг до біля 1000μг, бажано від біля 2μг до біля 500μг, більш бажано від біля 5μг до біля 100μг, навіть більш бажано від біля 5μг до біля 60μг активного інгредієнта. Буде зрозуміло, однак, що кількість сполуки, яку реально призначають, буде визначатися терапевтом, у світлі відповідних обставин, включаючи стан, якій підлягає лікуванню, обраний графік прийому, реальну сполуку, яку призначають та її відносну активність, вік, вагу та відповідь окремого пацієнта, складність синдромів у пацієнта та подібне. Більше того, сполуку за цим винаходом можна призначати профілактично, наприклад, фармацевтичну композицію, яка містить сполуку за цим винаходом можна призначати до того, як бронхоспазм перейде в напад астми, щоби запобігти його виникненню або для зниження його сили.

Для приготування твердих композицій, таких як таблетки, головний активний інгредієнт змішують із фармацевтичними ексципієнтами для утворення твердої композиції за формулою, яка містить гомогенну суміш сполуки за даним винаходом. Коли ці композиції за формулою називають гомогенними, мається на увазі, що активний інгредієнт розповсюджений рівномірно по всій композиції, таким чином, що композицію можна швидко розділити на рівною мірою ефективні одиниці дозування, таких видів, як таблетки, пілюлі та капсули. Цю тверду композицію-попередника потім ділять на одиниці дозування типу, описаного вище, які містять активний інгредієнт за даним винаходом.

Таблетки або пілюлі за даним винаходом можуть бути в із покриттям, або іншим чином скомпоновані, щоби забезпечити форму дозування, яка надає перевагу пролонгованій дії. Наприклад, таблетка або пілюля може включати компонент внутрішнього дозування та зовнішнього дозування, останній має форму конверта навколо першого. Два компоненти можуть бути розділені внутрішнім шаром, який служить для опору розкладенню у шлунку та дозволяє внутрішньому компоненту проходити нетронутим до

дванадцятипершої кишки або затримуватися при вивільненні. Для таких внутрішніх шарів покриття можна використовувати різноманітні матеріали, такі матеріали включають деякі полімерні кислоти та суміші полімерних кислот із матеріалами, такими як шелак, цетиловий спирт та ацетат целюлози.

Рідкі форми, у яких нові композиції за даним винаходом можуть бути для орального прийому або для ін'єкцій, включають водні розчини, сиропи із придатним ароматом, водні та масляні суспензії та ароматизовані емульсії з їстівними оліями, такими як кукурудзяна олія, бавовняна олія, олія з сезамо, кокосове масло або арахисове масло, а також еліксири та подібні фармацевтичні носії.

Композиції для інгаляції або вприскування включають розчини та суспензії у фармацевтично прийнятних, водних або органічних розчинниках, або їхніх сумішах, та порошки [див. Патент США №5,983,956]. Рідкі або тверді композиції можуть містити придатні фармацевтично прийнятні ексципієнти, як описано раніше. Бажано, сполуки приймають через ротовий або носовий дихальний шлях для одержання місцевого або системного ефекту. Композиції у бажано фармацевтично прийнятних розчинниках можна розпилювати, використовуючи інертні гази. Розпилені розчини можна інгалювати безпосередньо з приладу для розприскування або прилад для розприскування може бути приєднаним до лицьової маски, або до дихального апарату із переміжним позитивним тиском. Композиції у вигляді розчину, суспензії або порошка можна приймати, бажано орально або назально, з приладів, які подають препарат відповідним чином, [див. Патенти США №№ 5,919,827 та 5,972,919].

Більше того, фармацевтичні композиції, які містять одну або більше сполук за цим винаходом при лікуванні респіраторних порушень можна призначати у комбінації її будь-якими придатними ліками, наприклад, із придатними стероїдальними протизапальними ліками, напр., будезонідом, флукатізоном, бекламетозоном. Якщо застосовується терапія в комбінації, фармацевтичну композицію, яка містить сполуку(и) за цим винаходом та стероїдальні протизапальні ліки, можна призначати одночасно, послідовно або роздільно. Кожен компонент, який використовують в комбінованій терапії, застосовують у кількості, достатній для його призначення. Наприклад, стероїдальні протизапальні ліки застосовують у достатніх кількостях, щоби вплинути на зменшення запалення *in vivo*. Сполуки-агоністи/часткові агоністи β 2-адренергічного рецептора за цим винаходом застосовують у кількості, достатній, щоб викликати релаксацію тканини гладеньких м'язів, наприклад, у бронхіальній системі.

Бажано, діапазон доз сполук за цим винаходом складає від приблизно 1 μ г до приблизно 1000 μ г на дозу, більш бажано від приблизно 2 μ г до приблизно 500 μ г, ще більш бажано від приблизно 5 μ г до приблизно 100 μ г, на навіть ще більш бажано від приблизно 5 μ г до приблизно 60 μ г. Бажаний діапазон доз для збуджувальних протизапальних ліків складає від біля 50 до 4800 μ г, а більш бажано від приблизно 100 μ г до приблизно 1600 μ г. Знову ж таки, конкретна доза, яку використовують, буде залежати від пацієнта (вік, вага, тощо) та складності захворювання (легка, помірна, важка). Нарешті, також можна одержувати фармацевтичну композицію, яка містить два активні інгредієнти, для того, щоби вводити ліки одночасно.

Приклади

Наведені далі препарати та приклади надані для надання можливості фахівцеві більш чітко зрозуміти та втілити даний винахід. Вони не мають розцінюватися як обмежувальні щодо винаходу, а лише як ілюстративні та презентативні щодо нього.

У прикладах, наведених нижче, наступні скорочення мають наступні значення. Якщо не зазначено інше, температури вимірюються в градусах Цельсія. Якщо скорочення не розкриті, то воно має загальноприйняте значення.

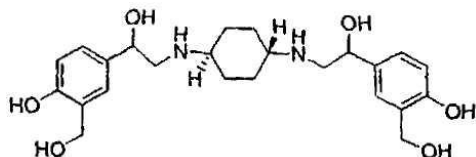
Å	= Ангстрєми
см	= сантиметр
DCC	= дициклогексилкарбодіімід
DMF	= N,N-диметилформамід
DMSO	= диметилсульфоксид
г	= грам
PXBP	= рідинна хроматографія високого розділення
MEM	= мінімальний необхідний субстрат
мг	= міліграм
MIC	= мінімальна інгібіторна концентрація
хв	= хвилина
мл	= мілілітр
мм	= міліметр
ммоль	= мілімоль
N	= нормальний
THF	= тетрагідрофуран
μ л	= мікролітри
μ м	= мікрони
кТ	= кімнатна температура
R _f	= фракція затримання
ЯМР	= ядерно-магнітний резонанс
ЕРМС	= електророзпилювальний мас-спектр

част./млн = часток на мільйон

Приклади синтезу

Приклад 1

Синтез транс-1,4-біс{N-[2-(4-гідрокси-3-гідроксиметилфеніл)-2-гідроксиетил]аміно}циклогексану (за фігурою 5)



Стадія 1

До розчину метилового ефіру 5-ацетилсаліцилової кислоти 11 (5,0г, 25,7ммоль) в диметилсульфоксиді (44мл) додавали 48% бромоводневу кислоту. Отриману суміш перемішували при 55°C протягом 24год, та виливали на суспензію крижаної води (200мл), осаджуючи блідо-жовтий осад. Тверду речовину відфільтровували, промивали водою (200мл), та сушили із одержанням α,α -дигідрокси-4-гідрокси-3-метоксикарбоніл-ацетофенону 12. Продукт ресуспендували в етиловому ефірі (200мл), фільтрували та сушили із одержанням (3,41г, 59%) чистого продукту. $R_f=0,8$ (10% MeOH/CH₂Cl₂).

¹H-ЯМР (4/1 CDCl₃/CD₃OD, 299,96МГц): δ (част/млн) 8,73-8,72 (d, 1H), 8,28-8,24 (dd, 1H), 7,08-7,05 (d, 1H), 5,82 (s, 1H), 4,01 (s, 3H).

Стадія 2

До суспензії α,α -дигідрокси-4-гідрокси-3-метоксикарбоніл-ацетофенону 12 (0,3г, 1,33ммоль) в THF (10мл) додавали розчин транс-1,4-діаміноциклогексану (76мг, 0,66ммоль) в THF (5мл). Утворену суспензію перемішували протягом 3год при температурі навколишнього середовища в атмосфері азоту, після чого утворення іміну було завершено, за результатами аналізу TLC. Після охолодження утвореного розчину на крижаній лазні, до попереднього розчину додавали надлишкову кількість 2М BH₃-Me₂S в гексані (4мл, 8ммоль). Утворену суміш повільно нагрівали до кт та нагрівали зі зворотним холодильником протягом 4год в потоці N₂. Після охолодження реакційної суміші, додавали MeOH (5мл) щоб загасити надлишкову кількість 2М BH₃-Me₂S. Після перемішування протягом 30хв., кінцевий розчин (або димчастий розчин) випарювали in vacuo, одержуючи блідо-коричневу тверду речовину. Тверду речовину промивали EtOAc/гексаном (1/2; 20мл), та сушили. Сирий продукт розчиняли в 50%.MeCN/H₂O, який містив 0,5% TFA, та очищували за допомогою препаративної високо роздільної рідинної хроматографії (PXBP), використовуючи лінійний градієнт (від 5% до 50% MeCN/H₂O протягом 50хв, 20мл/хв; визначення при 254нм). Фракції з УФ абсорбцією аналізували за допомогою LC-MS щоби виділити транс-1,4-біс{N-[2-(4-гідрокси-3-гідроксиметилфеніл)-2-гідроксиетил]аміно} циклогексан 13.

¹H-ЯМР (CD₃OD, 299,96МГц): δ (част/млн) 7,35 (d, 2H), 7,18 (dd, 2H), 6,80-6,78 (d, 2H), 4,88-4,86 (m, 2H), 4,65 (s, 4H), 3,15 (br s, 4H), 2,89 (m, 2H), 1,68-1,55 (br m, 4H); ESMS (C₂₄H₃₄N₂O₆): вир., 446,5, спост., 447,5 [M+H]⁺.

Сполука 14:

Діючи, як описано вище, але замінюючи транс-1,4-діаміно-циклогексан на 4,4'-метиленбіс(циклогексиламін), одержували біс{4,4'-[N-[2-(4-гідрокси-3-гідроксиметилфеніл)-2-гідроксиетил]аміно]циклогексан}метан. EPMC (C₃₁H₄₆N₂O₆): вир., 542,7, спост., 543,6 [M+H]⁺.

Сполука 15:

Діючи, як описано вище, але замінюючи транс-1,4-діаміно-циклогексан на 1,3-циклогексанбіс(метиламін), одержували 1,3-біс{N-[2-(4-гідрокси-3-гідроксиметилфеніл)-2-гідроксиетил]амінометил}циклогексан. EPMC (C₂₇H₃₈N₂O₆): вир., 474,6, спост., 475,3 [M+H]⁺.

Сполука 16:

Діючи, як описано вище, але замінюючи транс-1,4-діаміно-циклогексан на 1,8-діаміно-п-метан, одержували 1,8-біс{N-[2-(4-гідрокси-3-гідроксиметилфеніл)-2-гідроксиетил]аміно}-п-метан. EPMC (C₂₈H₄₂N₂O₆): вир., 502,6, спост., 503,3 [M+H]⁺.

Сполука 17:

Діючи, як описано вище, але замінюючи транс-1,4-діаміно-циклогексан на 1,4-біс(3-амінопропіл)піперазин, одержували 1,4-біс{3-[N-[2-(4-гідрокси-3-гідроксиметилфеніл)-2-гідроксиетил]аміно]пропіл}піперазин. EPMC (C₂₈H₄₄N₄O₆): вир., 532,6, спост., 533,3 [M+H]⁺, 555,0 [M+Na]⁺.

Сполука 18:

Діючи, як описано вище, але замінюючи транс-1,4-діаміно-циклогексан на п-кілілендіамін, одержали 1,4-біс{N-[2-(4-гідрокси-3-гідрокси-метилфеніл)-2-гідроксиетил]амінометил}бензол. EPMC (C₂₆H₃₂N₂O₆): вир., 468,5, спост., 469,3 [M+H]⁺, 492,0 [M+Na]⁺.

Сполука 19:

Діючи, як описано вище, але замінюючи транс-1,4-діаміно-циклогексан на м-кілілендіамін, одержували 1,3-біс{N-[2-(4-гідрокси-3-гідрокси-метилфеніл)-2-гідроксиетил]амінометил}бензол. EPMC (C₂₆H₃₂N₂O₆): вир., 468,5, спост., 469,3 [M+H]⁺, 492,0 [M+Na]⁺.

Сполука 20:

Діючи, як описано вище, але замінюючи транс-1,4-діаміно-циклогексан на 2-амінобензиламін, одержували 1-{N-[2-(4-гідрокси-3-гідрокси-метилфеніл)-2-гідроксиетил]амінометил}-2-{N-[2-(4-гідрокси-3-гідроксиметилфеніл)-2-гідроксиетил]аміно}бензол. EPMC (C₂₅H₃₀N₂O₆): вир., 454,5, спост., 455,3 [M+H]⁺.

Сполука 21:

Діючи, як описано вище, але замінюючи транс-1,4-діаміно-циклогексан на 2-(4-амінофеніл)етиламін, одержували 1-{2-[N-[2-(4-гідрокси-3-гідроксиметилфеніл)-2-гідроксиетил]аміно]етил}-2-{N-[2-(4-гідрокси-3-гідроксиметилфеніл)-2-гідроксиетил]аміно}бензол. EPMC (C₂₆H₃₂N₂O₆): вир., 468,5, спост., 469,3 [M+H]⁺.

Сполука 22:

Діючи, як описано вище, але замінюючи транс-1,4-діаміно-циклогексан на 4,4'-оксиданілін, одержували 4,4'-біс{N-[2-(4-гідрокси-3-гідрокси-метилфеніл)-2-гідроксиетил]аміно}феніловий ефір. EPMC (C₃₀H₃₂N₂O₇): вир., 532,6, спост., 533,3 [M+H]⁺, 556,1 [M+Na]⁺.

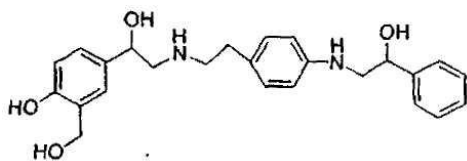
Сполука 23:

Діючи, як описано вище, але замінюючи транс-1,4-діаміно-циклогексан на 2-амінобензиламін,

одержували 1-[N-[2-(4-гідрокси-3-гідрокси-метилфеніл)-2-гідроксиетил]амінометил]-4-{N-[2-(4-гідрокси-3-гідрокси-метилфеніл)-2-гідроксиетил]аміно}бензол. ЕРМС ($C_{25}H_{30}N_2O_6$): вир., 454,5, спост., 455,5 $[M+H]^+$, 477,3 $[M+Na]^+$.

Приклад 2

Синтез 1-{2-[N-2-[(4-гідрокси-3-гідроксиметилфеніл)-2-гідроксиетил]аміно]етил}-4-{N-[2-феніл-2-гідроксиетил]аміно}бензол (за фігурою 6)



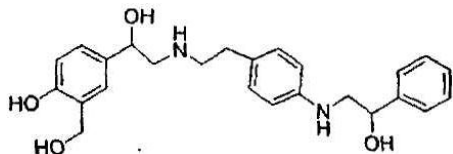
До суспензії α, α -дигідрокси-4-гідрокси-3-метоксикарбоніл-ацетофенону 12, одержаного за Прикладом 1, Стадією 1, описаною вище, (0,3г, 1,33ммоль) у THF (10мл) додавали розчин 2-(4-амінофеніл)етиламіну 25 (0,181г, 1,33ммоль) у THF (5мл). Утворену суспензію перемішували протягом 3год при температурі навколишнього середовища в атмосфері азоту, після чого слідувало додання α, α -дигідрокси-ацетофенону 24 (0,2г, 1,32ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 3год при кт, після чого утворення іміну було завершено згідно аналізу TLC. Реакційну суміш охолоджували на крижаній лазні та додавали надлишкову кількість 2M $BH_3 \cdot Me_2S$ у гексані (9мл; 18ммоль). Утворену суміш повільно нагрівали до кт, та нагрівали зі зворотним холодильником протягом 4год у потоці N_2 . Після охолодження додавали MeOH (10мл), щоб погасити надлишкову кількість $BH_3 \cdot Me_2S$. Після перемішування протягом 30хв, при кт, кінцевий розчин (або каламуть суспензії) випарювали in vacuo, із одержанням блідо-коричневої твердої речовини. Тверду речовину промивали EtOAc/гексаном (1/2; 20мл), та сушили. Сирий продукт розчиняли в 50% MeCN/ H_2O , що містив 0,5% TFA, та очищували за допомогою препаративної рідинної хроматографії високого розділення (PXBP), використовуючи лінійний градієнт (від 5% до 50% MeCN/ H_2O протягом 50хв, 20мл/хв; визначення при 254нм). Фракції з УФ абсорбцією аналізували за допомогою LC-МС, щоб знайти 1-{2-[N-2-[(4-гідрокси-3-гідроксиметилфеніл)-2-гідроксиетил]аміно]-етил}-4-{N-[2-феніл-2-гідроксиетил]аміно}бензол 26. ЕРМС ($C_{25}H_{30}N_2O_4$): вир., 422,5, спост., 423,3 $[M+H]^+$.

Сполука 27:

Згідно способу, описаного вище, ала замінюючи α, α -дигідрокси-4-гідрокси-3-метоксикарбонілацетофенон на α, α -дигідроксиацетофенон одержували 1-{2-[N-[2-феніл-2-гідроксиетил]аміноетил]-4-[N-(2-феніл-2-гідроксиетил)аміно]-бензол. ЕРМС ($C_{24}H_{28}N_2O_8$): вир., 376,5, спост., 377,0 $[M+H]^+$.

Приклад 3

Синтез 1-{2-[N-2-(4-гідрокси-3-гідроксиметилфеніл)-2-гідроксиетил]-аміно]етил}-4-[N-(2-феніл-2-гідроксиетил)аміно]бензол (згідно фігурі 7)



Стадія 1

До розчину 4-(2-аміноетил)аніліну 25 (20г, 147ммоль) у метанолі (250мл) додавали $(Boc)_2O$ (32,4г, 148ммоль) у метанолі (50мл) при кт. Після перемішування протягом 24год, реакційну суміш концентрували до сухого стану із одержанням блідо-жовтого залишку. Маслянистий матеріал повільно твердів; тому його розчиняли в 5% MeOH/ CH_2Cl_2 , та потім піддавали миттєвій хроматографії на кремнеземній колонні (від 3 до 10% MeOH/ CH_2Cl_2). Після очищення одержували 4-(N-Boc-2-аміноетил)анілін 28 у вигляді блідо-жовтої твердої речовини (32,95г, 95%): $R_f=0,6$ у 10% MeOH/ CH_2Cl_2 . 1H -ЯМР (CD_3OD , 299,96МГц): δ (част./млн) 6,96-6,93 (d, 2H), 6,69-6,65 (d, 2H), 3,20-3,13 (q, 2H), 2,63-2,58 (t, 2H), 1,41 (s, 9H).

Стадія 2

4-(N-Boc-2-аміноетил)анілін 28 (1,25г, 5,29ммоль) розчиняли в метанолі (30мл), після чого слідувало додавання фенілглюксалу 24 (0,708г, 5,28ммоль) Реакційну суміш перемішували протягом 1год при кт, перед додаванням $NaCNBH_3$ (0,665г, 10,6ммоль). Кінцеву суміш перемішували протягом 12год при кт, концентрували, та очищували за допомогою миттєвої хроматографії на кремнеземній колонні (від 2 до 5% MeOH/ CH_2Cl_2) з одержанням N-(2-феніл-2-гідроксиетил)-4-(N-Boc-2-аміноетил)-аніліну у вигляді блідо-жовтої олії (1,71г, 91%): $R_f=0,18$ у 5% MeOH/ CH_2Cl_2 . 1H -ЯМР (CD_3OD , 299,96МГц): δ (част./млн) 7,4-7,25 (m, 5H), 7,0-6,95 (d, 2H), 6,63-6,60 (d, 2H), 4,85-4,79 (dd, 1H), 3,3-3,21 (t, 2H), 3,2-3,15 (m, 2H), 2,64-2,5 (t, 2H), 1,42 (s, 9H).

Стадія 3

Розчин N-(2-феніл-2-гідроксиетил)-4-(N-Boc-2-аміноетил)аніліну (1,7г, 4,77ммоль) у метиленхлориді (10мл) охолоджували на крижаній лазні, та повільно додавали TFA (10мл) в потоці газу азоту. Реакційну суміш перемішували протягом 1год, та концентрували з одержанням блідо-жовтої олії. Неочищений матеріал очищували за допомогою PXBP із оберненою фазою (від 10% до 40% MeCN/ H_2O протягом 50хв; 20мл/хв) з одержанням N-(2-феніл-2-гідроксиетил)-4-(2-аміноетил)аніліну 29 у вигляді солі TFA (1,1г). 1H -ЯМР (CD_3OD , 299,96МГц): δ (част./млн) 7,42-7,3 (m, 5H), 7,29-7,25 (d, 2H), 7,12-7,0 (d, 2H), 4,85-4,82 (m, 1H), 3,45-3,35 (m, 2H), 3,18-3,1 (t, 2H), 2,98-2,94 (t, 2H); ЕРМС ($C_{16}H_{20}N_2O_1$): вир., 256,4, спост., 257,1 $[M+H]^+$, 278,8

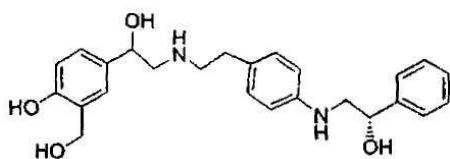
$[M+Na]^+$, 513,4 $[2M+H]^+$.

Стадія 4

До розчину трифторацетаної солі N-(2-феніл-2-гідроксиетил)-4-(2-аміноетил)аніліну 29 (1,1г, 2,3ммоль) у метанолі (10мл) додавали 5М розчин NaOH (0,93мл). Після перемішування протягом 10хв., розчин концентрували досуха. Залишок розчиняли в THF (25мл), та додавали α,α -дигідрокси-4-гідрокси-3-метокси-карбонілацетофенон 12 (0,514г, 2,27ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 12год при кт, охолоджували до 0°C, та додавали BH_3/Me_2S (1,14мл, 10М) в атмосфері азоту. Реакційну суміш поступово нагрівали до кт, перемішували протягом 2год при кт, та нагрівали зі зворотним холодильником протягом 4год. Реакційну суміш охолоджували та повільно додавали метанол (10мл). Після перемішування протягом 30хв, при кт, реакційну суміш концентрували із одержанням твердого залишку, який розчиняли в MeOH (20мл) із вмістом 10% TFA. Випаровування органіки давало блідо-жовту олію, яку очищували за допомогою РХВР із оберненою фазою: від 10% до 30% MeCN/H₂O протягом 50хв; 20мл/хв з одержанням 1-{2-[N-2-(4-гідрокси-3-гідрокси-метилфеніл)-2-гідроксиетил]-аміно]етил}-4-[N-(2-феніл-2-гідроксиетил)-аміно]бензолу 30 у вигляді солі TFA (0,65г). ¹H-ЯМР (CD₃OD, 299,96МГц): δ (част./млн) 7,42-7,3 (m, 6H), 7,28-7,24 (d, 2H), 7,18-7,14 (dd, 1H), 7,1-7,07 (d, 2H), 6,80-6,77 (d, 1H), 4,86-4,82 (m, 2H), 4,65 (s, 2H), 3,44-3,34 (m, 2H), 3,28-3,22 (m, 2H), 3,20-3,14 (m, 2H), 3,04-2,96 (m, 2H); ЕРМС (C₂₅H₃₀N₂O₄): вир., 422,5, спост., 423,1 $[M+H]^+$, 404,7 $[M-1H_2O]^+$, 387,1 $[M-2H_2O]^+$.

Приклад 4

Синтез 1-{2-[N-2-(4-гідрокси-3-гідроксиметилфеніл)-2-гідроксиетил]-аміноетил}-4-[N-(2-феніл-2-(S)-гідроксиетил)аміно]бензолу (згідно фігури 8)



Стадія 1

Розчин 4-(N-Вос-2-аміноетил)аніліну 28 (7,0г, 29,6ммоль) в етанолі (100мл) та (R)-стиролоксиду (3,56г, 29,6ммоль) нагрівали зі зворотним холодильником протягом 24год. Органіку видаляли з одержанням твердої блідо-жовтої речовини. N-(2-феніл-2-(S)-гідроксиетил)-4-(N-Вос-2-аміноетил)анілін розділяли за допомогою миттєвої хроматографії на кремнеземній колонні: від 1/2 EtOAc/гексану до 3/1 EtOAc/гексану до 3% MeOH у 3/1 EtOAc/гексані: R_f=0,39 в 3% MeOH/CH₂Cl₂.

Стадія 2

Розчин N-(2-феніл-2-(S)-гідроксиетил)-4-(N-Вос-2-аміноетил)аніліну (2,5г, 7,0ммоль) у CH₂Cl₂ (15мл) охолоджували на крижаній лазні в потоці азоту та повільно додавали TFA (15мл). Реакційну суміш перемішували протягом 2год при 0°C та потім концентрували in vacuo. Неочищений продукт розчиняли в 20% MeCN/H₂O та очищували за допомогою препаративної-реверс-фазної РХВР (від 5 до 2% MeCN/H₂O протягом 50хв; 254нм; 20мл/хв), з одержанням трифторацетатної солі N-(2-феніл-2-(S)-гідроксиетил)-4-(2-аміноетил)аніліну 31 у вигляді безбарвної олії. ¹H-ЯМР (CD₃OD, 299,96МГц): δ (част./млн); 7,45-7,25 (m, 9H), 4,9 (dd, 1H), 3,55-3,45 (m, 2H), 3,21-3,15 (t, 2H), 3,05-2,95 (t, 2H) ЕРМС (C₁₆H₂₀N₂O₁): вир., 256,4, спост., 257,1 $[M+H]^+$, 280,2 $[M+Na]^+$.

Стадія 3

До розчину трифторацетату N-(2-феніл-2-(S)-гідроксиетил)-4-(2-аміноетил)аніліну 31 (0,144г, 0,3ммоль) у метанолі (10мл) додавали водн.розчин NaOH (1,0М, 0,625мл). Розчин концентрували до сухого стану та залишок розчиняли в безводному THF (5мл). Додавали α,α -дигідрокси-4-гідрокси-3-метоксикарбонілацетофенон 12 (0,067г, 0,3ммоль) та реакційну суміш перемішували протягом 12год при кт. Додавали $BH_3 \cdot Me_2S$ (0,2мл, 2М) при 0°C та реакційну суміш нагрівали до 75°C протягом 6год. Після охолодження реакційної суміші на крижаній лазні, до неї повільно додавали MeOH (5мл) для припинення реакції, та реакційну суміш перемішували протягом 30хв., при кт. Органіку видаляли та залишок розчиняли в TFA/MeOH (1/9; 20мл), та концентрували. Сирий продукт розчиняли в 20% MeCN/H₂O, та очищували за допомогою препаративної РХВР: від 5 до 20% MeCN/H₂O; 20мл/хв; 254нм) з одержанням 1-{2-[N-2-(4-гідрокси-3-гідрокси-метилфеніл)-2-гідроксиетил]аміно]етил}-4-[N-(2-феніл-2-(S)-гідроксиетил)-аміно]бензолу 33.

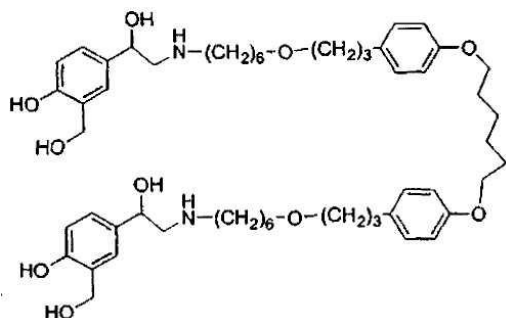
¹H-ЯМР (CD₃OD, 299,96МГц): δ (част./млн) 7,42-7,29 (m, 8H), 7,22-7,18 (d, 2H), 7,17-7,14 (dd, 1H), 6,80-6,77 (d, 1H), 4,9-4,85 (m, 2H), 4,65 (s, 2H), 3,5-3,34 (m, 2H), 3,28-3,25 (m, 2H), 3,19-3,14 (m, 2H), 3,04-2,98 (m, 2H); ЕРМС (C₂₅H₃₀N₂O₄): вир., 422,5, спост., 423,1 $[M+H]^+$, 446,1 $[M+Na]^+$.

Згідно способу, описаному в Прикладі 4, описаному вище, але замінюючи (R)-стиролоксид на (S)-стиролоксид, одержували 1-{2-[N-2-(4-гідрокси-3-гідроксиметилфеніл)-2-гідроксиетил]аміно]етил}-4-[N-(2-феніл-2-(R)-гідроксиетил)аміно]бензол 34.

¹H-ЯМР (CD₃OD, 299,96МГц): δ (част./млн) 7,42-7,28 (m, 8H), 7,20-7,1 (m, 3H), 6,80-6,77 (d, 1H), 4,9-4,85 (m, 2H), 4,65 (s, 2H), 3,45-3,34 (m, 2H), 3,28-3,25 (m, 2H), 3,19-3,15 (m, 2H), 3,04-2,98 (m, 2H); ЕРМС (C₂₅H₃₀N₂O₄): вир., 422,5, спост., 423,1 $[M+H]^+$, 446,1 $[M+Na]^+$.

Приклад 5

Синтез 1,6-біс{4-(N-[2-(4-гідрокси-3-гідроксиметилфеніл)-2-гідроксиетил]аміногексилоксипропіл]фенокси}гексану (згідно фігури 9)



Стадія 1

Розчин 3-(4-гідроксифеніл)-1-пропанолу 35 (3,3г, 21,7ммоль) та 1,6-ди-йодогексану (3,5г, 8,88ммоль) в диметилсульфоксиді (40мл) дегазували та насичували газом N_2 та додавали карбонат натрію (4,5г, 32,56ммоль). Реакційну суміш перемішували при 80°C протягом 18год в атмосфері азоту та потім гасили розсолем (150мл). Продукт екстрагували за допомогою EtOAc (200мл) та органічні екстракти промивали 0,1M NaOH та розсолем, та сушили за допомогою $MgSO_4$. Органіку видаляли in vacuo з одержанням блідо-коричневої твердої речовини. Тверду речовину очищували за допомогою миттєвої хроматографії на кремнеземній колонні: від 4/1 гексан/EtOAc до 5% MeOH у 1/1 гексан/EtOAc з одержанням 1,6-біс[4-(3-гідроксипропіл)фенокси]гексану 36 ($R_f=0,17$ в 1/1 гексан/EtOAc) із 65% виходом (2,23г). 1H -ЯМР (CD_3OD , 299,96МГц): δ (част./млн) 7,08-7,05 (d, 4H), 6,80-6,77 (сі, 4M), 3,93-3,89 (t, 4H), 3,56-3,52 (t, 4H), 2,64-2,56 (t, 4H), 1,81-1,69 (m, 8H), 1,44-1,21 (m, 4H).

Стадія 2

Розчин 1,6-біс[4-(3-гідроксипропіл)фенокси]гексану 36 (2,2г, 5,69ммоль) у DMF (10мл) додавали до розчину DMF (40мл) із вмістом NaN (0,57г; 60% дисперсія в мінеральній олії) при 0°C в атмосфері азоту та реакційну суміш нагрівали до 50°C. Через 1год додавали 6-бромогексаннітрилу (2,26мл, 17ммоль) та реакційну суміш нагрівали до 80°C протягом 24год. Реакційну суміш гасили соляним розчином (100мл) та екстрагували EtOAc (250мл). Органічну фазу промивали розсолем, сушили за допомогою $MgSO_4$, та випаровували in vacuo, з одержанням блідо-жовтої олії. Очищення шляхом миттєвої хроматографії на кремнеземній колонні: від 4/1 до 1/1 гексан/EtOAc дало 1,6-біс[4-(5-ціанопентилоксипропіл)]фенокси]гексану 37 ($R_f=0,6$ у 1/1 EtOAc/гексані). 1H -ЯМР ($CDCl_3$, 299,96МГц): δ (част./млн) 7,09-7,06 (d, 4H), 6,82-6,79 (d, 4H), 3,94-3,90 (t, 4H), 3,42-3,37 (m, 8H), 2,64-2,58 (t, 4H), 2,40-2,32 (m, 8H), 1,90-1,26 (m, 24H).

Стадія 3

1,6-біс[4-(5-ціанопентилоксипропіл)]фенокси]гексан 37 (0,278г, 0,48ммоль) одержаний на Стадії 2, наведеній вище, додавали до сімеші конц. HCl (10мл) та AcOH (2мл) та реакційну суміш нагрівали до 90°C. Через 15год, реакційну суміш розводили розсолем (50мл), екстрагували EtOAc (100мл), та сушили за допомогою $MgSO_4$. Випаровування органічної фази давало 1,6-біс[4-(5-карбоксипентилоксипропіл)]фенокси]гексан 38 у вигляді блідо-жовтого маслянистого залишка, який використовували на наступних стадіях без подальшого очищення. 1H -ЯМР ($CDCl_3$, 299,96МГц): δ (част./млн) 7,09-7,07 (d, 4H), 6,82-6,79 (d, 4H), 3,96-3,92 (t, 4H), 3,42-3,56 (m, 8H), 2,64-2,59 (t, 4H), 2,39-2,32 (m, 4H), 1,91-1,40 (m, 24H).

Стадія 4

До розчину 2-гідрокси-2-(4-бензилокси-3-гідроксиметилфеніл)-етиламіну 39 (0,263г, 0,96ммоль) у DMF (8мл) додавали 1,6-біс[4-(5-карбоксипентилоксипропіл)фенокси]гексан (~0,48ммоль), одержаний на Стадії 3, описаній вище, HOBt (0,13г, 0,96ммоль), DIPEA (0,21мл, 1,20ммоль), та PyBOP (0,502г, 0,96ммоль). Після перемішування протягом 24год при кт, реакційну суміш розводили розсолем (20мл) та екстрагували EtOAc (50мл). Органічний шар промивали 0,1M NaOH, 0,1M HCl, та brine, та сушили над $MgSO_4$. Органічні розчинники видаляли in vacuo з одержанням 1,6-біс[4-(5-амідопентилоксипропіл)-фенокси]гексан у вигляді блідо-жовтого маслянистого залишка (0,45г).

Стадія 5

Розчин of 1,6-біс[4-(5-амідопентилоксипропіл)-фенокси]гексану (0,45г, 0,4ммоль), одержаний на Стадії 4, наведеній вище, в безводному THF (10мл) додавали до розчину $LiAlH_4$ (0,16г, 4,22ммоль) в безводному THF (40мл) при 0°C. Реакційну суміш перемішували протягом 4год при 80°C в атмосфері азоту та потім гасили за допомогою 10% NaOH (1мл) при 0°C. Через 30хв., реакційну суміш фільтрували та осад промивали 10% MeOH у THF (50мл). Фільтрати об'єднували та випарювали in vacuo з одержанням блідо-жовтого маслянистого залишка.

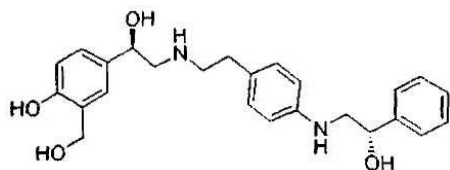
Очищенням за допомогою миттєвої хроматографії на кремнеземній колонні: від 5% MeOH/ CH_2Cl_2 до 3% i-PrNH₂ у 10% MeOH/ CH_2Cl_2 одержували 1,6-біс[4-(6-аміногексилоксипропіл)-фенокси]гексан. 1H -ЯМР ($CDCl_3$, 299,96МГц): δ (част./млн) 7,40-7,25 (m, 12H), 7,22-7,18 (d, 2H), 7,09-7,02 (d, 4H), 6,91-6,88 (d, 2H), 6,81-6,75 (d, 4H), 5,01 (s, 4H), 4,8-4,75 (m, 2H), 4,70 (s, 4H), 3,96-3,83 (q, 4H), 3,42-3,34 (m, 8H), 2,84-2,64 (m, 8H), 2,62-2,56 (t, 4H), 1,84-1,75 (m, 8H), 1,57-1,50 (m, 10H), 1,34-1,23 (m, 10H).

Стадія 6

Розчин 1,6-біс[4-(6-аміногексилоксипропіл)-фенокси]гексану (0,16г, 0,15ммоль), одержаний на Стадії 5, наведеній вище, у EtOH (40мл) гідрогенізували в атмосфері H_2 (1атм) із 10% Pd/C каталізатором (100мг) при кт протягом 24год. Каталізатор відфільтровували та фільтрат концентрували із одержанням неочищеного продукту у вигляді блідо-жовтої олії. Очищення за допомогою реверс-фазної РХВР: від 10 до 50% MeCN/ H_2O протягом 40хв; 20мл/хв; 254нМ дає 1,6-біс[4-(A'-[2-(4-гідрокси-3-гідроксиметил-феніл)-2-гідроксиметил]аміногексилоксипропіл)-фенокси]гексан 40. 1H -ЯМР (CD_3OD , 299,96МГц): δ (част./млн) 7,35 (d, 2H), 7,18-7,15 (dd, 2H), 7,08-7,05 (d, 4H), 6,82-6,77 (m, 6H), 4,65 (s, 4H), 3,96-3,92 (t, 4H), 3,45-3,34 (m, 8H), 3,12-3,01 (m, 6H), 2,94-2,89 (t, 2H), 2,62-2,57 (t, 4H), 1,86-1,43 (m, 28H); EPMC ($C_{54}H_{80}N_2O_{10}$): вир., 917,1, спот., 917,5 $[M]^+$, 940,8 $[M+Na]^+$.

Приклад 6

Синтез 1-{2-[N-2-(4-гідрокси-3-гідроксиметилфеніл)-2-(R)-гідрокси-етил]аміноетил}-4-[N-(2-феніл-2-(5)-гідроксиетил)аміно]фенілу
(згідно фігури 10)



Стадія 1

Суміш 4-(N-Вос-2-аміноетил)аніліну 28 (10г, 42,34ммоль), бензальдегіду (4,52мл, 44,47ммоль), та молекулярного сита 4А (10г) в толуолі (100мл) нагрівали зі зворотним холодильником при 95°C протягом 15год. Реакційну суміш фільтрували та фільтрат концентрували in vacuo з одержанням безбарвної олії. Олію розчиняли в MeOH (150мл) та додавали AcOH (0,5мл) та NaCNBH₃ (2,79г, 44,4ммоль). Реакційну суміш перемішували при 0°C протягом 1год та при кт протягом 2год та потім концентрували in vacuo з одержанням блідо-жовтого маслянистого залишка. Очищенням за допомогою миттєвої хроматографії на кремнеземній колонні: 1/1 гексан/EtOAc одержували N-бензил-4-(N-Вос-2-аміноетил)анілін 41 у вигляді безбарвної речовини (11,5г, 83%). R_f=0,75 у 1/1 гексан/EtOAc. Н¹-ЯМР (CD₃OD, 299,96МГц): δ (част./млн) 7,38-7,2 (m, 5H), 6,87-6,84 (d, 2H), 6,58-6,55 (d, 2H), 4,27 (s, 2H), 3,2-3,15 (m, 2H), 2,6-2,56 (t, 2H), 1,41 (s, 9H); EPMC (C₂₀H₂₆N₂O₂): вир., 326,4, спост., 328 [M+H]⁺.

Стадія 2

Суміш N-бензил-4-(N-Вос-2-аміноетил)аніліну 41 (10г, 30,7ммоль) та (R)-стиролоксиду (3,51мл, 30,7ммоль) у EtOH (100мл) нагрівали зі зворотним холодильником протягом 48год. Для рідинно-хроматографічного аналізу відбирали невелику аліквоту реакційної суміші, аналіз показав, що бажаний аддукт 2-[(N-бензил-4-[2-N-Вос-аміноетил)аніліно]-1-фенілетанолу утворювався як незначний продукт разом із ще одним регіо-ізомером 2-[(N-бензил-4-[2-N-Вос-аміноетил)аніліно]-2-фенілетанолу у співвідношенні 1/2. Випаровування в розчині давало щільну, блідо-жовту олію, яку очищували за допомогою миттєвої хроматографії на кремнеземній колонні: від 4/1 до 2/1 гексан/EtOAc. Після повторення хроматографії, одержували 2-[(N-бензил-4-[2-N-Вос-аміноетил)аніліно]-1-фенілетанолу у вигляді безбарвної олії (4,01г, 29%) (R_f=0,76 в 2/1 гексан/EtOAc). Н¹-ЯМР (CD₃OD, 299,96МГц): δ (част./млн) 7,4-7,1 (m, 10H), 7,1-7,06 (d, 2H), 6,68-6,65 (d, 2H), 5,0 (t, 1H), 4,52-4,46 (d, 1H), 4,26-4,22 (d, 1H), 3,76-3,68 (dd, 1H), 3,56-3,48 (dd, 1H), 3,22-3,12 (m, 2H), 2,68-2,56 (m, 2H), 1,41 (s, 9H); EPMC (C₂₈H₃₄N₂O₃): вир., 446,6, спост., 447,1 [M+H]⁺, 893,4 [2M+H]⁺.

Стадія 3

До розчину 2-[(N-бензил-4-[2-N-Вос-аміноетил)аніліно]-1-фенілетанолу (4,01г, 8,99ммоль) у CH₂Cl₂ (15мл), який утримували на крижаній лазні, додавали TFA (15мл) в потоці азотної атмосфери. Після перемішування при 0°C на протязі 30хв., реакційну суміш концентрували in vacuo, одержуючи блідо-жовту олію. Очищенням за допомогою миттєвої хроматографії на кремнеземній колонні: (1/2 гексан/EtOAc до 5% i-PrNH₂ в 1/2 гексан/EtOAc) одержували 2-[(N-бензил-4-[2-аміноетил)аніліно]-1-фенілетанолу 42 у вигляді блідо-жовтої олії з таких фракцій з R_f=0,2 (5% i-PrNH₂ in 1/2 гексан/EtOAc) із виходом 74% (2,29г). Н¹-ЯМР (CD₃OD, 299,96МГц): δ (част./млн) 7,38-7,06 (m, 10H), 7,01-6,98 (d, 2H), 6,71-6,68 (d, 2H), 5,02-4,96 (dd, 1H), 4,54-4,48 (d, 1H), 4,29-4,23 (d, 1H), 3,76-3,67 (dd, 1H), 3,58-3,50 (dd, 1H), 2,82-2,74 (t, 2H), 2,64-2,59 (t, 2H); EPMC (C₂₃H₂₆N₂O₁): вир., 346,5, спост., 346,3 [M]⁺.

Стадія 4

Суміш 2-[(N-бензил-4-[2-аміноетил)аніліно]-1-фенілетанолу 42 (2,28г, 6,59ммоль), бензальдегіду (0,74мл, 7,28ммоль), та молекулярного сита 4А (4г) в толуолі (40мл) нагрівали при 90°C протягом 14год. Реакційну суміш охолоджували та фільтрували, та сито промивали толуолом. Об'єднані фільтрати концентрували з одержанням ап маслянистого залишка, який промивали гексаном та сушили. Залишок розчиняли в MeOH (40мл) із вмістом AcOH (0,4мл) та реакційну суміш охолоджували на крижаній лазні. NaCNBH₃ (0,62г, 9,87ммоль) додавали та реакційну суміш перемішували протягом 2год при кт, та потім концентрували. Маслянистий залишок розчиняли в 60% MeCN/H₂O, та очищували за допомогою реверс-фазної препаративної рідинної хроматографії (від 40 до 80% MeCN/H₂O протягом 30хв; 30мл/хв) з одержанням 2-[(N-бензил-4-[2-N-бензиламіноетил)аніліно]-1-фенілетанолу у вигляді солі TFA. Продукт обробляли лужним розчином розсолу, та екстрагували ефіром (200мл). Органічний шар сушили за допомогою NaSO₄, та концентрували, з одержанням 2-[(N-бензил-4-[2-N-бензиламіноетил)аніліно]-1-фенілетанолу 43 у вигляді безбарвної олії (1,36г). Н¹-ЯМР (CD₃OD, 299,96МГц): δ (част./млн) 7,36-7,06 (m, 15H), 6,98-6,95 (d, 2H), 6,69-6,60 (d, 2H), 5,01-4,96 (t, 1H), 4,54-4,47 (d, 1H), 4,29-4,24 (d, 1H), 3,73 (s, 2H), 3,72-3,68 (dd, 1H), 3,59-3,54 (dd, 1H), 2,80-2,74 (m, 2H), 2,70-2,64 (m, 2H); EPMC (C₃₀H₃₂N₂O₁): вир., 436,6, спост., 437,2 [M+H]⁺.

Стадія 5

Концентрований розчин 2-[(N-бензил-4-[2-N-бензиламіноетил)аміно]-1-фенілетанолу (1,36г, 3,12ммоль) та сполуки (S)-4-бензилокси-3-метоксикарбонілстиролоксиду 44 (0,887г, 3,12ммоль; ~95% ee) [одержаної, як описано в R Hett, R. Stare, P. Helquist, Tet. Lett., 35,9375-9378, (1994)] в толуолі (1мл) нагрівали при 105°C протягом 72год в атмосфері азоту. Реакційну суміш очищували за допомогою миттєвої хроматографії на кремнеземній колонні (від 2/1 гексан/EtOAc до 3% MeOH у 1/1 гексан/EtOAc) з одержанням 1-{2-[N-бензил-N-2-(4-бензилокси-3-метоксикарбонілфеніл)-2-(R)-гідрокси]етиламіноетил}-4-[N-(2-феніл-2-(S)-гідрокси)етиламіно]бензолу 45. (R_f=0,62 у 3% MeOH у 1/1 гексан/EtOAc) одержували у вигляді блідо-жовтої олії (2,0г, 89%).

Н¹-ЯМР (CD₃OD, 299,96МГц): δ (част./млн) 7,67-7,66 (d, 1H), 7,49-7,42 (m, 2H), 7,38-7,0 (m, 20H), 6,88-6,85 (d, 2H), 6,65-6,62 (d, 2H), 5,15 (s, 2H), 5,05-4,98 (t, 1H), 4,6-4,54 (t, 1H), 4,53-4,46 (d, 1H), 4,28-4,22 (d,

1H), 3,84 (s, 3H), 3,72-3,64 (m, 3H), 3,56-3,46 (dd, 1H), 2,74-2,56 (m, 6H); EPMC (C₄₇H₄₈N₂O₅): вир., 720,9, спост., 721,4 [M+H]⁺, 743,3 [M+Na]⁺.

Стадія 6

До суспензії LiAlH₄ (0,211г, 5,56ммоль) у THF (40мл), охолодженої на крижаній лазні, додавали 1-{2-[N-бензил-N-2-(4-бензилокси-3-метоксикарбонілфеніл)-2-(R)-гідроксиетил]аміноетил}-4-[N-(2-феніл-2-(5)-гідроксиетил)аміно]бензол 45 (2,0г, 2,78ммоль) у THF (10мл) в атмосфері азоту. Реакційну суміш повільно нагрівали до кт та перемішування продовжували протягом 5год. Реакцію охолоджували до 0°C, та повільно додавали 10% NaOH (0,5мл). Через 30хв. утворювався щільний гель. Гель розводили THF (300мл), фільтрували, та тверду масу промивали THF (50мл). Фільтрати об'єднували, та концентрували in vacua, одержуючи ап маслянистий залишок. Залишок очищували за допомогою миттєвої хроматографії на кремнеземній колонні (від 2/1 гексан/EtOAc до 3% MeOH у 1/1 гексан/EtOAc) з одержанням 1-{2-[N-бензил-N-2-(4-бензилокси-3-гідроксиметилфеніл)-2-(R)-гідроксиетил]аміноетил}-4-[N-(2-феніл-2-(S)-гідроксиетил)аміно]бензолу у вигляді безбарвної олії (1,28г, 67%). ¹H-ЯМР (CD₃OD, 299,96МГц): δ (част./млн) 7,4-7,0 (m, 22H), 6,85-6,82 (m, 3H), 6,63-6,60 (d, 2H), 5,02-4,94 (m, 3H), 4,66 (s, 2H), 4,59-4,54 (dd, 1H), 4,48-4,4 (d, 1H), 4,24-4,16 (d, 1H), 3,76-3,7 (d, 1H), 3,69-3,62 (dd, 1H), 3,58-3,52 (d, 1H), 3,50-3,44 (dd, 1H), 2,76-2,54 (m, 6H); EPMC (C₄₆H₄₈N₂O₄): вир., 692,90, спост., 693,5 [M+H]⁺.

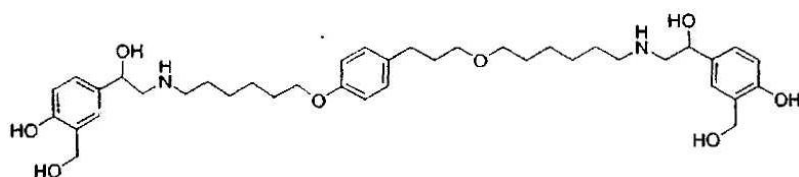
Стадія 7

Розчин 1-{2-[N-бензил-N-2-(4-бензилокси-3-гідроксиметилфеніл)-2-(R)-гідроксиетил]аміноетил}-4-[N-(2-феніл-2-(5)-гідроксиетил)аміно]бензолу (1,28г, 1,85ммоль) в EtOH (80мл) гідрогенізували в H₂ (1атм) з 10% Pd/C (0,6г) протягом 36год. Після фільтрації та промивання каталізатора EtOH (50мл), фільтрати об'єднували, та випарювали in vacua, одержуючи біло-жовту піну, яку розчиняли в 10% MeCN/H₂O, та очищували за допомогою реверс-фазної препаративної рідинної хроматографії (від 10 до 30% MeCN/H₂O (із вмістом 0,3% TFA) протягом 50хв; 30мл/хв; 254нМ) з одержанням 1-{2-[N-2-(4-гідрокси-3-гідроксиметилфеніл)-2-(R)-гідроксиетил]аміноетил}-4-[N-(2-феніл-2-(S)-гідроксиетил)аміно]бензолу у вигляді солі TFA (0,6г, 50%). Оптичну чистоту 1-{2-[N-2-(4-гідрокси-3-гідроксиметилфеніл)-2-(R)-гідроксиетил]аміноетил}-4-[N-(2-феніл-2-(S)-гідроксиетил)аміно]бензоле 46 аналізували за допомогою капілярного електрофорезу із використанням хірального середовища, вона дорівнює ~93%.

¹H-ЯМР (CD₃OD, 299,96МГц): δ (част./млн) 7,42-7,28 (m, 8H), 7,26-7,22 (d, 2H), 7,18-7,14 (dd, 1H), 6,80-6,77 (d, 1H), 4,88-4,82 (m, 2H), 4,65 (s, 2H), 3,5-3,43 (m, 2H), 3,29-3,26 (m, 2H), 3,19-4,14 (m, 2H), 3,06-3,0 (m, 2H); EPMC (C₂₅H₃₀N₂O₄): вир., 422,5, спост., 423,1 [M+H]⁺, 445,4 [M+Na]⁺.

Приклад 7

Синтез 1-{6-[N-2-(4-гідрокси-3-гідроксиметилфеніл)-2-[гідроксиетил]-аміно]гексилокси}-4-{6-[N-2-(4-гідрокси-3-гідрокси-метилфеніл)-2-гідроксиетил]аміно]гексилоксипропіл}бензолу (згідно фігури 11)



Стадія 1

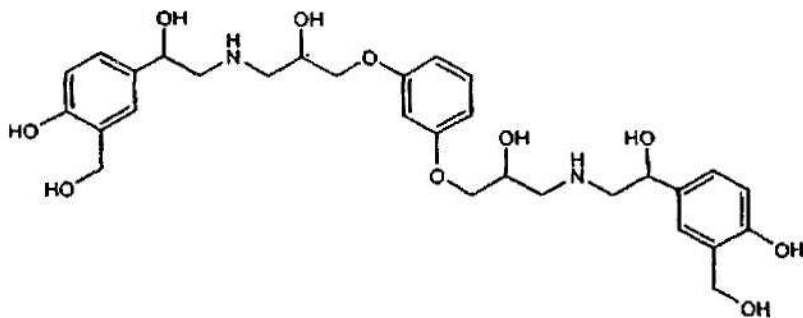
Розчин 3-(4-гідроксифеніл)-1-пропанолу (2,0г, 13,1ммоль) у DMF (5мл) додавали до розчину DMF (35мл), який містив NaH (1,31г, 60% у мінеральній олії), при 0°C в атмосфері азоту. Реакційну суміш повільно нагрівали до 80°C. Після перемішування протягом 1год при 80°C, реакційну суміш охолоджували до 0°C, та додавали 6-бромогексаннітрил (5,78г, 32,83ммоль). Кінцеву суміш знову нагрівали до 80°C, та перемішували протягом 24год. Реакційну суміш гасили концентрованим розчином NaCl (200мл), та продукт екстрагували за допомогою EtOAc (300мл). Органічний шар промивали розчином розсолу, сушили за допомогою Na₂SO₄, та випарювали до сухого стану, одержуючи біло-жовту тверду речовину. Очищення сирого продукту за допомогою миттєвої хроматографії на кремнеземній колонні: від 4/1 до 1/1 гексан/EtOAc давало 6-{3-[4-(5-ціанопентилокси)феніл]пропокси}гексаннітрил із виходом 30% (1,33г). R_f=0,63 у 1/1 EtOAc/гексан. ¹H-ЯМР (CDCl₃, 299,96МГц): δ (част./млн) 7,09-7,07 (d, 2H), 6,81-6,78 (d, 2H), 3,96-3,92 (t, 2H), 3,42-3,37 (m, 4H), 2,64-2,58 (t, 2H), 2,39-2,32 (m, 4H), 1,87-1,52 (m, 14H).

Стадія 2

Розчин 6-{3-[4-(5-пентилокси)феніл]пропокси}гексаннітрилу (1,33г, 3,88ммоль) у THF (10мл) додавали до розчину LiAlH₄ (0,442г, 11,65ммоль) у THF (50мл) при 0°C в атмосфері азоту. Реакційну суміш повільно нагрівали до температури флегми, та перемішували протягом 2год. Реакційну суміш охолоджували до 0°C, та повільно додавали розчин 10% NaOH (5мл). Через 30хв реакційну суміш фільтрували, та зібрані шари промивали THF (100мл). Фільтрат концентрували з одержанням біло-жовтої олії, яку очищували за допомогою миттєвої хроматографії на кремнеземній колонні: від 5% MeOH/CH₂Cl₂ до 3% i-PrNH₂/20% MeOH/CH₂Cl₂ з одержанням 6-{3-[4-(6-аміногексилокси)-феніл]пропокси}-гексиламіну у вигляді безбарвної олії (0,5г, 37%), який переводили в бажану сполучу згідно способу, описаному в Прикладі 1, стадії 2, наведеній вище. Сирий продукт очищували за допомогою препаративної реверс-фазної РХВР: від 10 до 40% MeCN/H₂O протягом 40хв; 20мл/хв; 254нМ. EPMC (C₃₉H₅₈N₂O₈): вир., 682,8, спост., 683,6 [M+H]⁺, 797,5 [M+CF₃CO₂H]⁺.

Приклад 8

Синтез біс{2-[2-(4-гідрокси-3-гідроксиметилфеніл)-2-гідроксиетил]аміно}-2-гідроксиетоксибензолу (згідно фігури 12)



Стадія 1

До N_2 -насиченого розчину ацетонітрилу (300мл), який містив метил 5-ацетилсаліцилат 50 (20г, 0,1моль) та бензилбромід (13,5мл, 0,11моль) додавали K_2CO_3 (28,5г, 0,21моль). Реакційну суміш перемішували при $90^\circ C$ протягом 5год. Після охолодження реакційну суміш фільтрували, та фільтрат концентрували, in vacuo, одержуючи а білу тверду речовину, яку суспендували в гексані (300мл), та збирали на воронці Бучнера (Buchner) з одержанням метил О-бензил-5-ацетилсаліцилату 51 у вигляді безбарвних до білого кристалів (28,1г, 96%). $R_f=0,69$ у 1/1 EtOAc/гексан. 1H -ЯМР ($CDCl_3$, 299,96МГц): δ (част./млн) 7,8,43-8,42 (d, 1H), 8,1-8,04 (dd, 1H), 7,5-7,28 (m, 5H), 7,08-7,04 (d, 1H), 5,27 (s, 2H), 3,93 (s, 3H), 2,58 (s, 3H).

Стадія 2

До розчину метил О-бензил-5-ацетилсаліцилату 51 (14,15г, 0,05моль) у $CHCl_3$ (750мл) додавали бром (2,70мл, 0,052моль). Реакційну суміш перемішували при кт. Підчас перемішування реакційна суміш поступово перетворилася з червоно-коричневої на безбарвну. Суміш перемішували протягом 2год при кт, та гасили доданням розчину розсолу (300мл). Після стріхування суміші в сепараторній воронці органічний шар збирали, промивали розсолу та сушили під Na_2SO_4 . Органічний розчин концентрували in vacuo, одержуючи білу тверду речовину. Її промивали ефіром (200мл). Після сушки на повітрі одержували 15г (83%) метил О-бензил-5-(бромоацетил)-саліцилату 52. $R_f=0,76$ у 1/1 EtOAc/гексан. 1H -ЯМР ($CDCl_3$, 299,96МГц): δ (част./млн) 8,48-8,46 (d, 1H), 8,14-8,08 (dd, 1H), 7,51-7,3 (m, 5H), 7,12-7,09 (d, 1H), 5,29 (s, 2H), 4,42 (s, 2H), 3,94 (s, 3H).

Стадія 3

До розчину DMF (60мл), який містив метил О-бензил-5-(бромоацетил)-саліцилат 52 (7,08г, 0,019моль) додавали NaN_3 (1,9г, 0,029моль). Після перемішування при кт протягом 24год в темряві суміш розводили EtOAc (200мл), та промивали розчином розсолу (3×200 мл) в сепараторній воронці. Органічну фазу сушили під $MgSO_4$, та концентрували з одержанням блідо-червоної твердої речовини. Її очищували за допомогою миттєвої хроматографії на кремнеземній колонні: від 10 до 50% EtOAc у гексані. Бажаний продукт метил О-бензил-5-(азидоацетил)саліцилат 53 одержували у вигляді білих кристалів (4,7г, 74%). $R_f=0,68$ у 1/1 EtOAc/гексан. 1H -ЯМР ($CDCl_3$, 299,96МГц): δ (част./млн) 8,38-8,36 (d, 1H), 8,08-8,04 (dd, 1H), 7,5-7,3 (m, 5H), 7,12-7,09 (d, 1H), 5,29 (s, 2H), 4,53 (s, 2H), 3,94 (s, 3H).

Стадія 4

До сірої суспензії $LiAlH_4$ (2,74г, 0,072моль) у THF (400мл), охолодженої на крижаній лазні, додавали метил О-бензил-5-(азидоацетил)саліцилат 53 (4,7г, 0,014моль) в атмосфері азоту. Реакційну суміш перемішували при $0^\circ C$ протягом 1год, та поступово нагрівали до кт. Після перемішування протягом 16год при кт, суміш нагрівали при $75^\circ C$ протягом 3год. реакційну суміш охолоджували на крижаній лазні, та гасили повільним доданням 10% NaOH (10мл). Після перемішування протягом 1год, осаді відфільтровували та промивали 5% MeOH у THF (200мл). Фільтрати об'єднували, та концентрували in vacuo, одержуючи блідо-жовтий маслянистий залишок. Неочищений продукт очищували за допомогою миттєвої хроматографії на кремнеземній колонні: від 10% MeOH/ CH_2Cl_2 до 5% i-PrNH₂ у 30% MeOH/ CH_2Cl_2 з одержанням 2-(4-бензилокси-3-гідроксиметилфеніл)-2-гідроксиетиламіну 39 у вигляді блідо-жовтої твердої речовини (2,6г, 66%). $R_f=0,63$ у 5% i-PrNH₂ у 30% MeOH/ CH_2Cl_2 . 1H -ЯМР (CD_3OD , 299,96МГц): δ (част./млн) 7,46-7,28 (m, 6H), 7,24-7,20 (dd, 1H), 7,0-6,96 (d, 1H), 5,11 (s, 2H), 4,70 (s, 2H), 4,65-4,60 (t, 1H), 2,83-2,81 (d, 2H); EPMС ($C_{16}H_{19}N_1O_3$): вир., 273,3, спост., 274,7 [M+H]⁺ 547,3 [2M+H]⁺.

Стадія 5

До розчину EtOH (15мл), який містив сполуку 2-(4-бензилокси-3-гідроксиметилфеніл)-2-гідроксиетиламін 39 (0,3г, 1,1ммоль), додавали резорніколдигліцидиловий ефір (0,122г, 0,55ммоль), розчинений в EtOH (5мл). Реакційну суміш нагрівали зі зворотним холодильником протягом 20год. Після охолодження до кт реакційну суміш дегазували азотом та гідрогенізували із 10% Pd/C (0,3г, 10%) в атмосфері H_2 (1атм) протягом 24год. Після відфільтровування каталізатора фільтрат концентрували до сухого стану, одержуючи безбарвний маслянистий залишок, який очищували за допомогою препаративної реверс-фазної РХВР (від 10 до 50% MeCN/ H_2O протягом 40хв; 20мл/хв; 254нм) з одержанням біс{2-[2-(4-гідрокси-3-гідроксиметилфеніл)-2-гідрокси-етіламіно]-2-гідроксиетокси}бензолу 54. EPMС ($C_{30}H_{40}N_2O_{10}$): вир., 588,6, спост., 589,4 [M+H]⁺, 610,7 [M+Na]⁺.

Приклад 9

Синтез 1-[2-[N-2-(4-гідрокси-3-гідроксиметилфеніл)-2-гідрокси-етил]-аміно]етил]-4-[N-(2-нафт-1-ілоксиметил-2-гідроксиетил)аміно]бензолу (згідно фігури 13)



Стадія 2

Приклад 10

Приклад 11

Стадія 1

Розчин 2-(4-амінофеніл)етиламіну 25 (4,70мл, 36,7ммоль), бензальдегіду (7,46мл, 73,4ммоль) та 4А молекулярного сита (18г) в толуолі (180мл) нагрівали зі зворотним холодильником протягом 3год. Реакційну

суміш охолоджували та фільтрували. Фільтрат концентрували зі зниженим тиском, одержуючи сполуку 58 (95% вихід).

Стадія 2

До охолодженого розчину 58 (2,00г, 6,40ммоль) в етанолі (150мл) на крижаній лазні повільно додавали борогідрид натрію (361мг, 9,50ммоль) в атмосфері азоту. Реакційну суміш залишили перемішуватися при 0°C протягом 1,5год, та потім повільно нагріли до кімнатної температури. Реакційну суміш гасили, повільно додаючи 50% метанол/TFA (5мл) та потім суміш концентрували зі зниженим тиском. Утворений залишок розчиняли в EtOAc, та промивали 0,1M NaOH. Після сушки над Na₂SO₄, органічну фазу концентрували in vacua, та залишок очищували за допомогою миттєвої хроматографії на силікагелі із етил ацетатом/гексаном як елюантом з одержанням сполуки 59 (80% вихід).

Стадія 3

До розчину 59 (1,00г, 3,20ммоль) у метанолі, охолодженого на крижаній лазні, повільно додавали дикарбонат ди-тарт-бутилу (0,69г, 3,2ммоль) у холодному метанолі (5мл). Реакційній суміші дозволили перемішуватися при 0°C протягом 0,5год, та потім поступово нагріли до кімнатної температури. Після перемішування протягом 1год, реакційну суміш концентрували зі зниженим тиском, та сушили у високому вакуумі протягом ночі. Маслянистий залишок очищували за допомогою хроматографії на силікагелі, використовуючи етил ацетат/гексан (2:1), щоби одержати сполуку 60 (80% вихід).

Стадія 4

До розчину 60 (2,09г, 5,00ммоль) у метанолі (45мл) додавали фенілглюксал (2,01г, 15,0ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1год, та потім слідувало повільне додавання ціаноборогідриду натрію (1,25г, 20ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш концентрували при зниженому тиску, та залишок розчиняли в метанолі. Після фільтрації фільтрат концентрували зі зниженим тиском. Залишок очищували за допомогою хроматографії на силікагелі, використовуючи гексан/ етилацетат (9:1), щоби одержати сполуку 61 (26% вихід).

Стадія 5

До охолодженого розчину 61 (3,19г, 5,90ммоль) у метиленхлориді (12мл) на крижаній лазні повільно додавали трифторооцтову кислоту (12мл) в потоці азоту. Після перемішування реакційної суміші протягом 1год при тій же температурі, суміш концентрували зі зниженим тиском, одержуючи сполуку 62 у вигляді маслянистого залишку. Продукт сушили in vacua протягом ночі, та використовували на наступній стадії без подальшого очищення (90% вихід).

Стадія 6

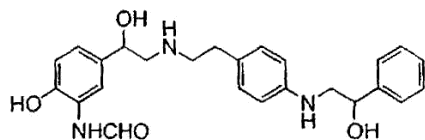
До суміші 62 (1,87г, 3,4ммоль) та 2,6-дихлоро-4-(бромоацетил)-аніліну 63 (1,07г, 3,8ммоль) у DMF (50мл) додавали карбонат калію (0,96г, 6,90ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 0,5год та потім при 35°C протягом 1год. реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, та повільно додавали борогідрид натрію (0,16г, 4,10ммоль) в етанолі (50мл). Реакцію продовжували протягом ночі при кімнатній температурі, а потім гасили водним NH₄Cl (конц.). Після концентрування реакційної суміші зі зниженим тиском, залишок розчиняли в ефірі, та промивали розсолем. Після сушки над MgSO₄, органічний шар концентрували, та залишок очищували за допомогою хроматографії на силікагелі, вимиваючи за допомогою гексану/етилацетату (4:1). Продукт 64 одержували із 50% виходом.

Стадія 7

Суспензію 64 (107мг, 0,17ммоль) та гідроксид паладію (25мг) в етанолі (2,5мл) перемішували протягом ночі в атмосфері водню (1атм) при кімнатній температурі. Суміш фільтрували, а фільтрат концентрували із одержанням неочищеного продукту, який очищували із використанням хроматографії на силікагелі із 6% метанол/дихлорометан (10% вихід) з одержанням сполуки 65. EPMC (C₂₄H₂₇Cl₂N₃O₂): вир., 460,4; спост., 460 [M+H]⁺, 442 [M-H₂O]⁺, 921 [2M+H]⁺.

Приклад 12

Синтез 1-{2-[N-2-(4-гідрокси-3-форміламінофеніл)-2-(RS)-гідроксиетил]аміноетил}-4-[N-(2-феніл-2-(RS)-гідроксиетил)аміно]фенілу (згідно фігури 15)



Стадія 1

1-Бензилокси-4-бромоацетил-2-нітробензол 66 (3,76г, 10,8ммоль) [одержаний як описано у Chem. Bull., 25, 1368-1377, (1977)], додавали до розчину сполуки 59 (3,4г, 10,8ммоль) у диметилформаміді (150мл) при кімнатній температурі. Через 28год реакційну суміш розводили ефіром та промивали розведеним розчином водного хлориду натрію. Органічний шар виділяли та сушили над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували з одержанням неочищеної олії. Очищення за допомогою колонкової хроматографії із використанням гексану:етилацетату як елюенту дало сполуку 67 (95% вихід).

Стадія 2

До розчину 67 (4,0г, 6,80ммоль) в етанолі (500мл) повільно додавали борогідрид натрію (1г, 26,50ммоль) порціями протягом 30хв, в атмосфері азоту. Через 6год, реакційну суміш гасили, повільно додаючи концентрований розчин водного хлориду амонію. Розчин розводили 1N гідроксидом натрію та етилацетатом та гексанами. Органічний шар відокремлювали, сушили над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували з одержанням сполуки 68 у вигляді олії, яку використовують на наступній стадії без подальшого очищення.

Стадія 3

До суміші 68 (3,6г, 6,1ммоль) та карбонату калію (3,0г, 9,2ммоль) у диметилформаміді (100мл) порціями додавали альфа-бромоацетофенон (1,28г, 6,4ммоль). Реакційну суміш нагрівали протягом ночі при 65°C. Додавали додаткову порцію альфа-бромоацетофенону (0,25г, 1,25ммоль) та нагрівання продовжували. Через 18год реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури та додавали етанол (50мл). Додавали борогідрид натрію (1,0г, 26,5ммоль) та перемішування продовжували протягом 2,5год реакційну суміш концентрували та потім додавали метанол (25мл) та надлишок гідриду гасили додаванням концентрованого розчину хлориду амонію. Реакційну суміш розводили етилацетатом та ефіром. Органічний шар відокремлювали, сушили над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували. Неочищену олію очищували за допомогою колонкової хроматографії, вимиваючи сумішшю етилацетат/гексани, із одержанням сполуки 69.

Стадія 4

До розчину 69 (0,73г, 1,0ммоль) в суміші метанолу (20мл), 6N соляної кислоти (1мл) та води (2мл) додавали йонний порошок (0,56г, 10,0ммоль). Реакційну суміш нагрівали до 90°C протягом 1,5год реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури та давали вистоятися протягом ночі. Додавали метанол та відфільтровували коричневі осадки та непрореагований йон. Фільтрат концентрували зі зниженим тиском, з одержанням 70 у вигляді коричневої твердої речовини, яку використовували на наступній стадії без подальшого очищення.

Стадія 5

Сполуку 70 розчиняли в попередньо змішаному розчині оцтового ангідриду (5мл) та мурашиної кислоти (3мл) при кімнатній температурі. Через 3год, реакційну суміш розводили етилацетатом та випарювали до сухого стану. Додавали метаноловий розчин 0,5M гідроксиду натрію та реакційну суміш перемішували протягом 6год при кімнатній температурі. Реакційну суміш обробляли метаноловим розчином 1N соляної кислоти, а потім концентрували до сухого стану. Залишок знову розчиняли в метанолі та фільтрували. Фільтрат концентрували з одержанням сполуки 71 у вигляді коричневого залишку, який використовували на наступній стадії без подальшого очищення.

Стадія 6

Паладій на вуглеці (10%, 0,5г) додавали до суспензії 71 у метанолі (120мл) та диметилформаміді (80мл). Реакційну суміш продували азотом та перемішували протягом ночі у водневій атмосфері (1атм) при кімнатній температурі. Суміш фільтрували, фільтрат концентрували із одержанням неочищеного продукту, який очищували за допомогою PXBP (градієнт ацетонітрил/вода/1% TFA) з одержанням неочищеного продукту, який очищували за допомогою колонкової хроматографії із використанням метанол/метиленхлорид/1% ізопропіламін як елюенту з одержанням бажаної сполуки 1-{2-[N-2-(4-гідрокси-3-форміламінофеніл)-2-(RS)-гідроксиетил]-аміноетил}-4-[N-(2-феніл-2-(K8)-гідроксиетил)аміно]фенілу 72.

Приклади препаратів

Приклад 1

Тверді желатинові капсули, які містять наступні інгредієнти одержують:

Інгредієнт	Кількість (мг/капсула)
Активний інгредієнт	30,0
Крохмаль	305,0
Стеарат магнію	5,0

Вищенаведені інгредієнти змішують та фільтрують до твердих желатинових капсул у кількості по 340мг.

Приклад 2

Препарат у вигляді таблетки одержують, використовуючи інгредієнти, вказані нижче:

Інгредієнт	Кількість (мг/таблетку)
Активний інгредієнт	25,0
Целюлоза, мікрористалічна	200,0
Колоїдальний діоксид кремнію	10,0
Стеаринова кислота	5,0

Компоненти змішують та пресують із утворенням таблеток, кожна з яких важить 240мг.

Приклад 3

Препарат для інгаляції сухим порошком одержують із вмістом наступних компонентів:

Інгредієнт	Вагових відсотків %
Активний інгредієнт	5
Лактоза	95

Активний інгредієнт замішують із лактозою та суміш поміщують до приладу для інгаляції сухим порошком.

Приклад 4

Таблетки, кожна з яких містить 30мг активного інгредієнта, одержують, як описано нижче:

Інгредієнт	Кількість (мг/таблетку)
Активний інгредієнт	30,0мг
Крохмаль	45,0мг
Мікрористалічна целюлоза	35,0мг
Полівінілпіролідон (у вигляді 10% розчину в стерильній воді)	4,0мг
Карбоксиметил натрію крохмаль	4,5мг
Стеарат магнію	0,5мг
Тальк	1,0мг
Загалом	120мг

Активний інгредієнт, крохмаль та целюлозу пропускають через сито із сіткою №20 U.S. та ретельно перемішують. Розчин полівінілпіролідону змішують із одержаними порошками, що потім пропускають через сито із сіткою №16 U.S. Гранули, одержані таким чином сушать при від 50° до 60°C та пропускають через

сито із сіткою №16 U.S. Потім до гранул додають карбоксиметил натрію крохмаль, стеарат магнію та тальк, які попередньо пропустили через сито із сіткою №30 U.S., все це, після перемішування, пресують на таблеточній установці з одрежанням таблеток, вагою 120мг кожна.

Приклад 5

Капсули, кожна з яких містить 40мг лікарського засобу одрежують, як описано нижче:

Інгредієнт	Кількість (мг/капсула)
Активний інгредієнт	40,0мг
Крохмаль	109,0мг
Стеарат магнію	1,0мг
Загалом	150,0мг

Активний інгредієнт, крохмаль та стеарат магнію змішують, пропускають через сито із сіткою №20 U.S. та фільтрують до твердих желатинових капсул у кількості по 150мг.

Приклад 6

Суппозиторії, кожен з яких містить 25мг активного інгредієнта одержують як описано нижче:

Інгредієнт	Кількість
Активний інгредієнт	25мг
Гліцериди насичених жирних кислот до	2000мг

Активний інгредієнт пропускають через сито із сіткою №16 U.S. та суспендують в гліцериди насичених жирних кислот, які попередньо розплавляють, використовуючи мінімальний необхідний нагрів. Суміш потім вилили до форм для суппозиторіїв номінальним вмістом 2,0г та дали охолонути.

Приклад 7

Суспензії, кожна з яких містить 50мг лікарського засобу на 5,0мл дозу, одержували, як описано нижче:

Інгредієнт	Кількість
Активний інгредієнт	50,0мг
Ксантанова смола	4,0мг
Карбоксиметил натрію целюлоза (11%)	
Мікрокристалічна целюлоза (89%)	50,0мг
Сахароза	1,75г
Бензоат натрію	10,0мг
Барвник та ароматизатор	баж. к-ть
Очищена вода до	5,0мл

Активний інгредієнт, сахарозу та ксантанову смолу змішують, пропускають через сито із сіткою №10 U.S., та потім змішують із попередньо приготованим розчином мікрокристалічної целюлози та карбоксиметил натрію целюлози у воді. Бензоат натрію, ароматизатор та барвник розводять невеликою кількістю води та додають при перемішуванні. Потім додають достатньо води для одержання необхідного об'єму.

Приклад 8

Препарат можна одержати як описано нижче:

Інгредієнт	Кількість (мг/капсула)
Активний інгредієнт	15,0мг
Крохмаль	407,0мг
Стеарат магнію	3,0мг
Загалом	425,0мг

Активний інгредієнт, крохмаль та стеарат магнію змішують, пропускають через сито із сіткою №20 U.S. та фільтрують до твердих желатинових капсул у кількості по 425,0мг.

Приклад 9

Препарат можна приготувати як описано нижче:

Інгредієнт	Кількість
Активний інгредієнт	5,0мг
Кукурудзяна олія	1,0мл

Приклад 10

Топікальний препарат можна одержувати, як описано нижче

Інгредієнт	Кількість
Активний інгредієнт	1-10г
Емільгуючий віск	30г
Рідкий парафін	20г
Білий м'який парафін	до 100г

Білий м'який парафін нагрівають до розм'якшення. Рідкий парафін та емільгуючий віск вводять та перемішують до розчинення. Додають активний інгредієнт та перемішування продовжують до утворення дисперсії. Суміш потім охолоджують до затвердіння.

Інший бажаний препарат, який застосовується у способах за даним винаходом, застосовує кризьшкірні засоби перенесення ("пластирі"). Такі кризьшкірні пластирі можна застосовувати для забезпечення безперервної або із переривами інфузії сполук за даним винаходом у контрольованих кількостях. Створення та використання кризьшкірних пластирів для перенесення фармацевтичних агентів добре відомі в техніці. [Див. напр., Патент США 5,023,252, виданий 11 червня 1991р.], який в усій його повноті включений сюди як посилання. Такі пластирі можна створювати для безперервного, пульсаційного перенесення фармацевтичних агентів або для перенесення за потребою.

Інші придатні для використання в даному винаході препарати можна знайти у [Rexegton's Pharmaceutical Sciences, виданий E. W. Martin (Mack Publishing Company, 18t-те вид., 1990)].

Біологічні приклади

Приклад 1

In Vitro функціональний аналіз β 2-адренергічного рецептора
Функціональну активність сполук за винаходом щодо β 2-адренергічного рецептора тестували як описано нижче.

Насадження та вирощування клітин:

Первинні клітини бронхіального гладенького м'яза 21-річного чоловіка (Clonetics, San Diego, CA) відбирали при 50000клітин/пору на 24-порних пластинах для культивування тканин. Як субстрат використовували Clonetics SmBM-2, доповнений hEGF, Інсуліном, hFGF, ембріональною бичачою сироваткою. Клітини вирощували протягом 2 днів при 37°C, 5% CO₂, поки не стали видимими безперервні моношари.

Агоністична стимуляція клітин

Субстрат відсмоктували з кожної пори та заміняли на 250мл свіжого субстрату, який містив 1mM IBMX, інгібітор фосфодіестерази (Sigma, St Louis, MO). Клітини інкубували протягом додаткових 10 хвилин. Субстрат відсмоктували та до клітин додавали 500мл холодного 70% EtOH а потім видаляли до порожньої 96-порної глибокопорної пластини через приблизно 5 хвилин. Цю стадію потім повторювали. Глибокопорну пластину потім обертали у швидкісній центрифугі до висушування EtOH, поки не залишилися сухі згустки. Підраховували cAMP (пмоль/пору) із використанням набору cAMP ELISA від Stratagene (La Jolla, CA). Виводили криві EC₅₀, використовуючи 4-параметрове рівняння:

$$y = (a-d)/(1+(x/c)^b) + d,$$

де,

y=кліт/хв а=загальне зв'язування c=IC₅₀

x=[сполука] d=NS зв'язування b=схил

Фіксували NS зв'язування та давали іншим параметрам флотувати.

Приклад 2

Аналіз In Vitro радіолігандного зв'язування β 2-адренергічного рецептора

Зв'язувальну активність сполук за винаходом щодо β 2-адренергічного рецептора можна тестувати як наведено нижче. Клітинні мембрани SF9, які містили або β 1 або β 2-адренергічний рецептор (NEN, Boston, MA) інкубували із 0,07нМ ¹²⁵I-іогіоціанопіндололом (NEN, Boston, MA) у зв'язувальному буфері, який містив 75мМ Трис-HCl (pH 7,4), 12,5мМ MgCl₂ та 2мМ EDTA та різними концентраціями тестованих сполук або лише буфера (контроль) на 96-порних пластинах. Пластини інкубували при кімнатній температурі із струшуванням протягом 1 години. Зв'язаний на рецепторі радіоліганд збирали за допомогою фільтрації через 96-порні фільтрувальні пластини GF/B (Packard, Meriden, CT), попередньо блоковані за опомогою 0,3% поліетиленіміну. та двічі промивали 200μл PBS, використовуючи збиральник клітин. Фільтри промивали тричі 200μл PBS, використовуючи збиральник клітин та потім ресуспендували у 40μл сцинтиляційного коктейлю. Зв'язану на фільтрі радіоактивність вимірювали за допомогою сцинтиляційного лічильника та виводили криві IC₅₀, використовуючи стандартне 4-параметрове рівняння, описане вище.

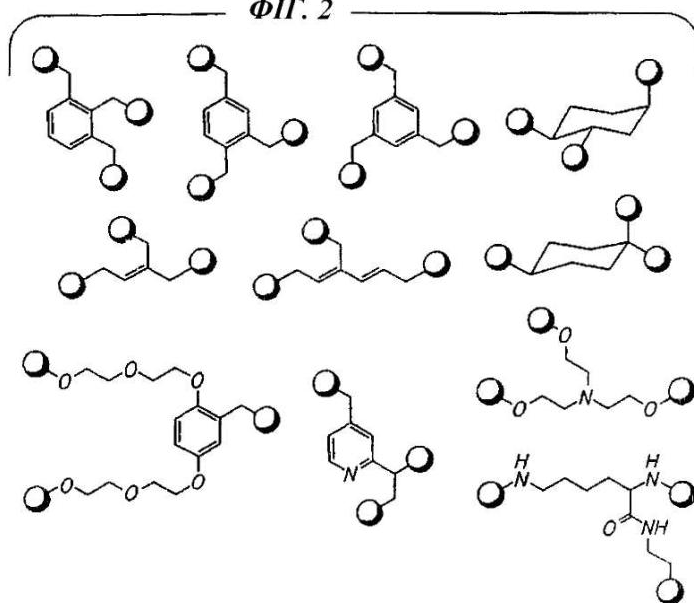
Наведений вище винахід був описаний дещо детально для ілюстрації та прикладу, з метою прояснення та розуміння. Фахівцevi в даній галузі техніки буде очевидно, що можна проводити зміни та модифікації в межах доданої формули винаходу. Таким чином, слід розуміти, що вищенаведений опис має за мету бути ілюстративним, а не обмежувальним. Обсяг винаходу таким чином слід визначати не у зв'язку із вищенаведеним описом, а напроти, його слід визначати за наведеною нижче доданою формулою винаходу, разом із повним спектром еквівалентів, на які ця формула винаходу дає право.

Джерела інформації:

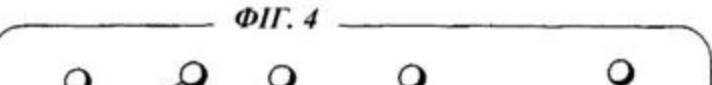
1. Hardman, J. G., та ін. "The Pharmacological Basis of Therapeutics", McGraw-Hill, New York, (1996).
2. Strosberg, A. D. "Structure, Function, and Regulation of Adrenergic Receptors" Protein Sci. 2, 1198-1209 (1993).
3. Beck-Sickinger, A. G. "Structure Characterization and Binding Sites of G-Protein-coupled Receptors" DDT, 1, 502-513, (1996).
4. Hein, L. & Kobilka, B. K. "Adrenergic Receptor Signal Transduction and Regulation" Neuropharmacol, 34, 357-366, (1995).
5. Strosberg, A. D. & Pietri-Rouxel, F. "Function, and Regulation of β 3-Adrenoceptor" TIPS, 17, 373-381, (1996).
6. Barnes, P. J. "Current Therapies for Asthma" CHEST, 111:17S-26S, (1997).
7. Jack, D. A. "A way of Looking at Agonism and Antagonism: Lessons from Salbutamol, Salmeterol and other β -Adrenoceptor Agonists" Br. J. Clin. Pharmac. 31, 501-514, (1991).
8. Kissei Pharmaceutical Co. Ltd. "2-Amino-1-(4-hydroxy-2-methyl-phenyl)propanol derivatives" JP-10152460 (Дата публікації: 9 червня, 1998).

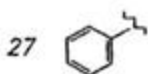
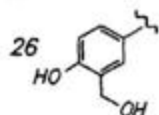
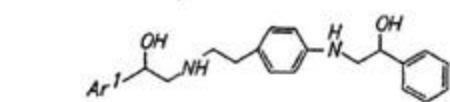
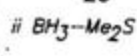
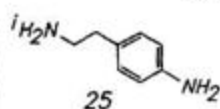
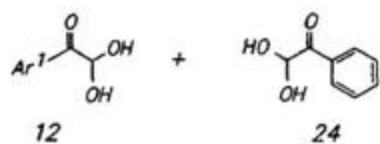
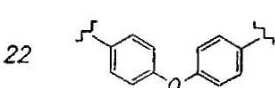
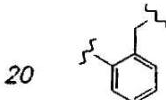
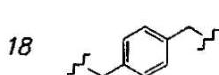
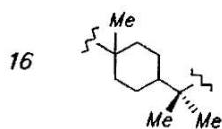
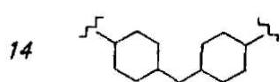


Фиг. 2



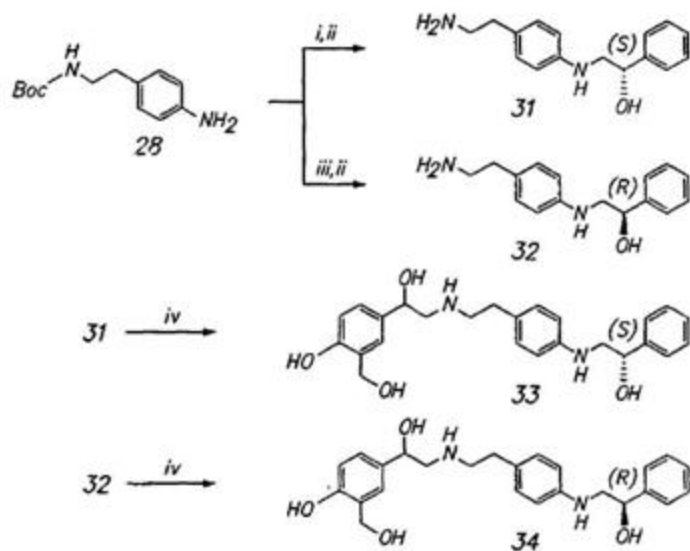
ФИГ. 3

[illegible]



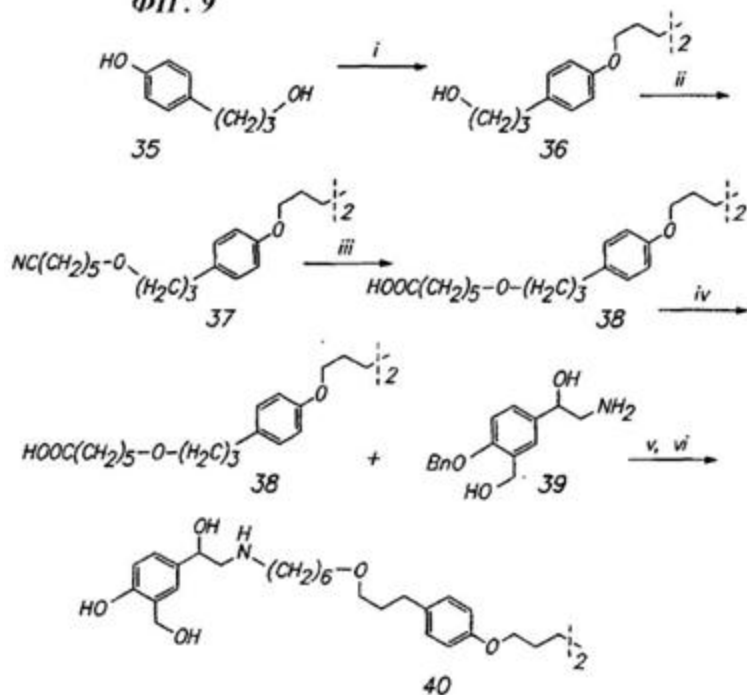


ФІГ. 8



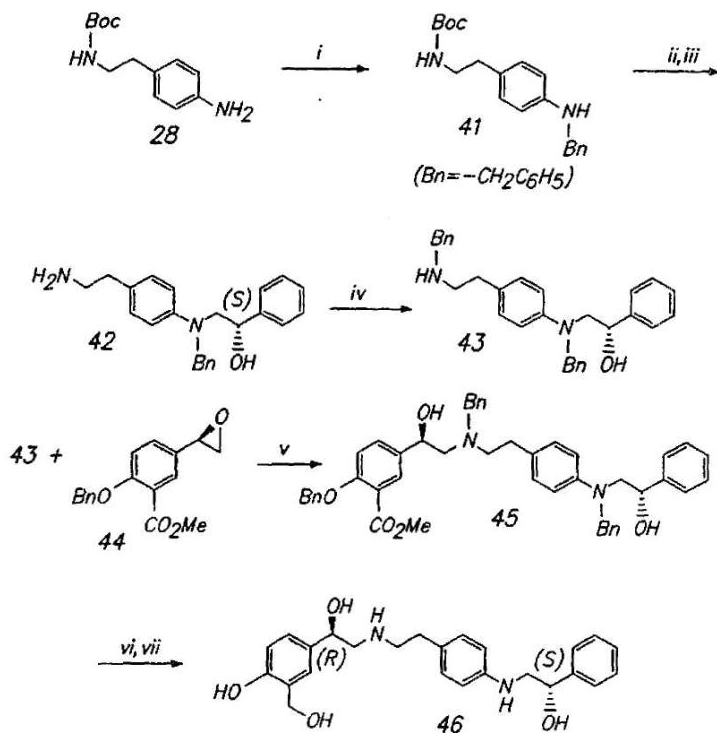
реагенти та умови: i) (R)-стиролоксид, EtOH, звор. холодильник, 24 год; ii) $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}/\text{CH}_2\text{Cl}_2(1/1)$, 0°C до кт, 2 год; iii) (S)-стиролоксид, EtOH, звор. холодильник, 24 год; iv) сполука 12, THF, 12 год; потім 2M $\text{BH}_3\text{-Me}_2\text{S}$, THF, 0°C до 75°C , 6 год.

ФІГ. 9



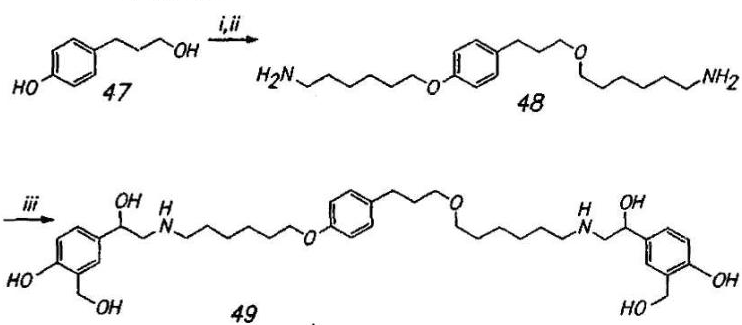
реагенти та умови: i) 1,6-дигідроксигексан, K_2CO_3 , DMSO, 80 °C, 18 год; ii) 6-бромогексанітрил, NaH, DMF, 80 °C, 24 год; iii) конц. HCl, AcOH, 90 °C, 15 год; iv) сполука 39, PyBop, HOBt, DIPEA, DMF, кт, 24 год; v) $LiAlH_4$, THF, 0 °C до 80 °C, 4 год; vi) H_2 (1 атм), 10% Pd/C, EtOH, кт, 24 год.

ФІГ. 10



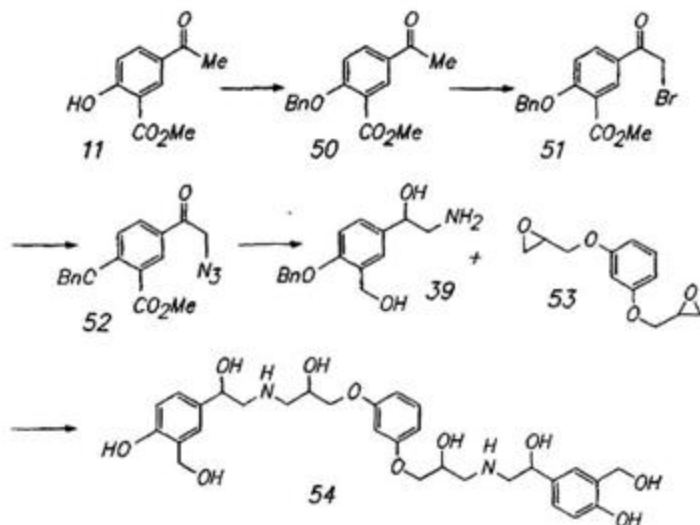
реагенти та умови: i) бензальдегід, толуол, мол.сито 4А, 95 °C, 15 год; потім $NaCNBH_3$, MeOH, кт, 3 год; ii) (R)-стиролоксид, EtOH, звор.холодильник, 48 год; iii) TFA/ CH_2Cl_2 (1/1), 0 °C, 1 год; iv) бензальдегід, толуол, мол.сито 4А, 90 °C, 5 год; потім, $NaCNBH_3$, MeOH, AcOH, кт, 2 год; v) толуол, 105 °C, 72 год; vi) $LiAlH_4$, THF, 0 °C до кт, 5 год; vii) H_2 (1 атм), 10% Pd/C, EtOH, кт, 36 год.

ФІГ. 11



реагенти та умови: i) 6-бромгексанітрил, NaH, DMF, 24 год; ii) LiAlH_4 , THF, 0 °C до кт, 14 год; iii) сполука 12, THF, 3 год; потім 2M $\text{BH}_3\text{-Me}_2\text{S}$, THF, 0 °C до 80 °C, 4 год.

ФІГ. 12



ФІГ. 13

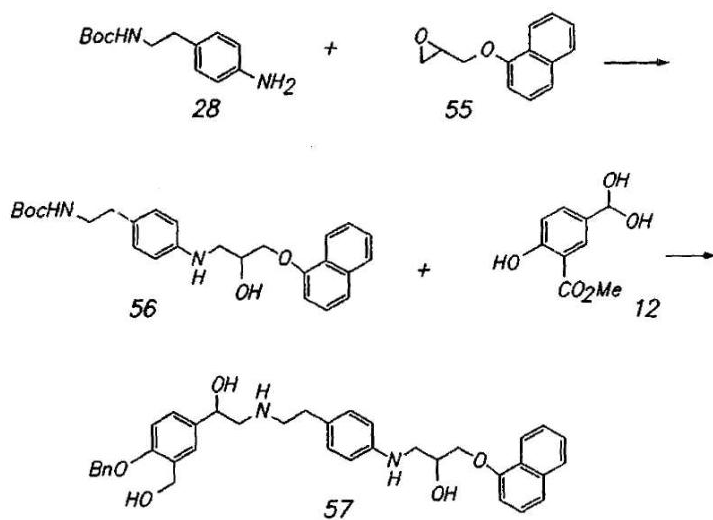


FIG. 14

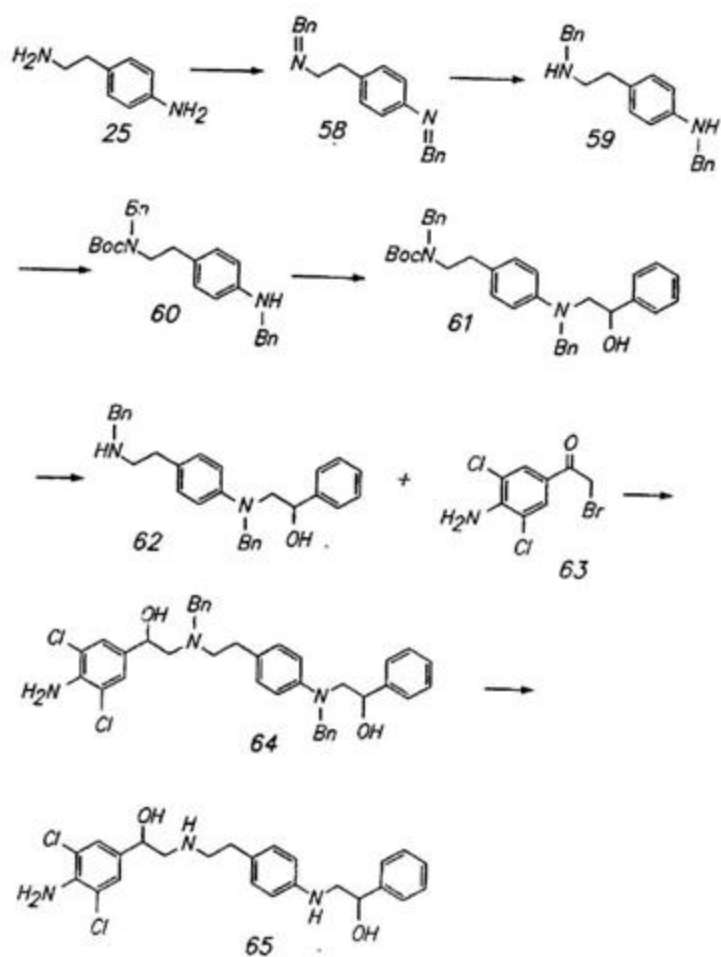


FIG. 15

