



УКРАЇНА

(19) UA (11) 88329 (13) C2

(51) МПК (2009)

C07D 409/04 (2006.01)

C07D 409/14 (2006.01)

A61K 31/551

A61P 35/00

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

(54) ІНГІБІТОРИ ДНК-ПК

1

2

(21) a200704427

(22) 20.09.2005

(24) 12.10.2009

(86) PCT/GB2005/003621, 20.09.2005

(31) 60/611,515

(32) 20.09.2004

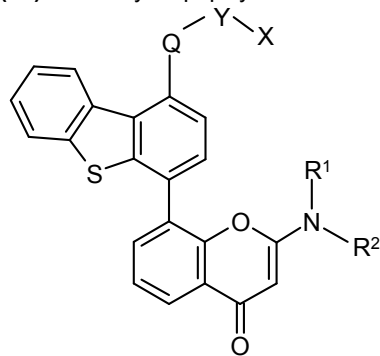
(33) US

(46) 12.10.2009, Бюл.№ 19, 2009 р.

(72) СМІТ ГРЕЙМ КАМЕРОН МАРРІ, GB, МАРТІН
НІЛЛ МОРРИСОН БАПП, GB, МІНЕР КЕЙТ АЛЛАН,
GB, ХАММЕРСОН МАРК ДЖЕФФРІ, GB, РІГОРО
ЛОРАН ЖАН МАРТЕН, FR/GB, ГРІФІН РОДЖЕР
ДЖОН, GB, ГОЛДІНГ БЕРНАРД ТОМАС, GB, Н'Ю-
ЕЛЛ ДЕВІД РІЧАРД, GB, КАЛВЕРТ ХІЛАРІ АЛАН,
GB, КЕРТІН НІКОЛА ДЖЕЙН, GB, ХАРДКАСЛ ІАН
РОБЕРТ, GB, САРАВАНАН КАППУСАМІ, IN/GB(73) КУДОС ФАРМАС'ЮТИКАЛЗ ЛІМІТЕД, GB, КЕ-
НСЕР РІСБОРЧ ТЕКНОЛОДЖІ ЛІМІТЕД, GB

(56) WO 03/024949; 27.03.2003

(57) 1. Сполука формули I:



(I)

і її ізомери, солі, сольвати, хімічно захищені фор-
ми й проліки, яка **відрізняється** тим, що:R¹ і R² незалежно вибрані з водню, можливо, за-
міщеної C₁₋₇алкільної групи, C₃₋₂₀гетероциклічної
групи або C₅₋₂₀арильної групи, або вони спільно
можуть утворювати, разом з атомом азоту, до яко-го вони приєднані, гетероциклічне кільце, можли-
во, заміщене, котре містить від 4 до 8 атомів;

Q являє собою -NH-C(=O)- або -O-;

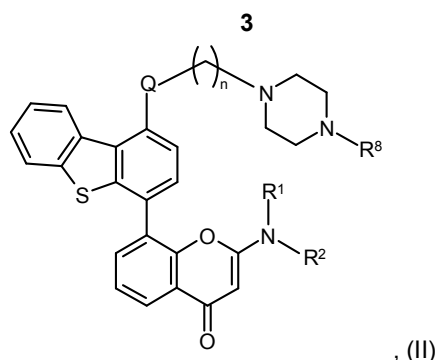
Y являє собою C₁-алкіленову групу, можливо, за-
міщену;X вибраний з SR³ або NR⁴R⁵, причому,
R³ або R⁴ і R⁵ незалежно вибрані з водню, можли-
во, заміщеного C₁₋₇алкілу, C₅₋₂₀арилу або C₃₋₂₀
гетероциклічної групи, або R⁴ і R⁵ можуть утво-
рювати, разом з атомом азоту, до якого вони при-
єднані, гетероциклічне кільце, можливо, заміщене,
котре містить від 4 до 8 атомів;якщо Q являє собою -O-, X додатково вибраний з -
C(=O)-NR⁶R⁷, причому R⁶ і R⁷ незалежно вибрані з
водню, можливо, заміщеного C₁₋₇алкілу, C₅₋₂₀арилу
або C₃₋₂₀гетероциклічної групи, або R⁶ і R⁷ можуть
утворювати, разом з атомом азоту, до якого вони
приєднані, можливо, заміщене гетероциклічне кі-
льце, яке містить від 4 до 8 атомів; і
якщо Q являє собою -NH-C(=O)-, -Y-X можна до-
датково вибирати з C₁₋₇алкілу.2. Сполука за п. 1, яка **відрізняється** тим, що Q
являє собою -NH-C(=O)- або -O-.3. Сполука за п. 2, яка **відрізняється** тим, що X
являє собою NR⁴R⁵.4. Сполука за п. 3, яка **відрізняється** тим, що Y
являє собою, можливо, заміщену C₁₋₃алкіленову
групу.5. Сполука за п. 4, яка **відрізняється** тим, що Y
являє собою C₁₋₂алкіленову групу.6. Сполука за будь-яким з пп. 1-5, яка **відрізня-
ється** тим, що R⁴ і R⁵ або незалежно один від од-
ного вибрані з H і, можливо, заміщеного C₁₋₇алкілу,
або R⁴ і R⁵ утворюють, разом з атомом азоту, до
якого вони приєднані, можливо, заміщене азото-
вмісне гетероциклічне кільце, яке містить від 4 до
8 атомів.

7. Сполука за п. 1 формули II:

(13) C2

(11) 88329

(19) UA



яка **відрізняється** тим, що:

R^1 , R^2 і Q мають ті ж значення, які визначені для формули I;

n дорівнює від 1 до 7; і

R^8 вибраний з водню, можливо, заміщеного C_{1-7} алкілу, можливо, заміщеного C_{5-20} арили й ацилу.

8. Сполука за будь-яким з пп. 1-5 або 7, яка **відрізняється** тим, що R^1 і R^2 утворюють, разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, гетероциклічне кільце, яке містить від 4 до 8 атомів.

9. Сполука за п. 8, яка **відрізняється** тим, що R^1 і R^2 утворюють, разом з атомом азоту, до якого во-

ни приєднані, гетероциклічне кільце, яке містить 6 атомів.

10. Сполука за п. 8, яка **відрізняється** тим, що R^1 і R^2 утворюють, разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, морфолін або тіоморфолін.

11. Фармацевтична композиція, яка містить сполуку за будь-яким з пп. 1-10, фармацевтично прийнятний носій або розріджувач.

12. Сполука за будь-яким з пп. 1-10 для застосування в способі лікування.

13. Застосування сполуки за будь-яким з пп. 1-10 для приготування ліків для лікування захворювання, яке характеризується поліпшенням при інгібуванні ДНК-ПК.

14. Застосування за п. 13, яке **відрізняється** тим, що ліки застосовують як допоміжну речовину при лікуванні раку або для підвищення чутливості пухлинних клітин до впливу іонізуючої радіації або хіміотерапевтичного засобу.

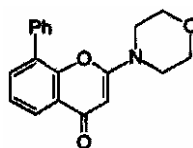
15. Застосування за п. 13, яке **відрізняється** тим, що вказані ліки застосовують для лікування захворювання, яке викликається ретровірусом.

Даний винахід стосується сполук, які діють як інгібітори ДНК-ПК, їх застосування й синтезу.

ДНК-залежна протеїнкіназа (ДНК-ПК) являє собою ядерну серин/треонінову протеїнкіназу, яка активується при зв'язуванні із ДНК. Згідно із біохімічними і генетичними даними ця кіназа складається з великої каталітичної субодиниці, яка називається DNA-PKcs, і регуляторного компонента, який називається Ku. Показано, що ДНК-ПК є ключовим учасником як процесу репарації двониткових розривів (ДР) ДНК, так і апарата рекомбінації V(D)J. Крім того, недавно було показано, що ДНК-ПК залучена в багато інших процесів, включаючи модуляцію структури хроматину й збереження теломер [Smith, G. C. M. and Jackson, S.P., Genes and Dev. 13: 916-934 (1999)].

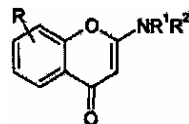
Вважається, що ДР ДНК є найбільш летальними ушкодженнями, з якими може зіткнутися клітина. Щоб боротися із серйозною загрозою, що являють собою ДР ДНК, еукаріотичні клітини виробили декілька механізмів для опосередкування їх репарації. У вищих еукаріот переважним із цих механізмів є негомологічне з'єднання кінців ДНК (NHEJ), також відоме як незаконна рекомбінація. ДНК-ПК відіграє ключову роль у цьому механізмі. Було продемонстровано як *in vitro*, так і *in vivo*, що активність ДНК-ПК підвищена й корелює зі стійкістю пухлинних клітин до іонізуючої радіації (ІР) і біфункціональних алкілувальних агентів [Muller C, et al., Blood, 92, 2213-2219 (1998), Sirzen F., et al., Eur. J. Cancer, 35, 111-116 (1999)]. Таким чином, припускають, що механізм стійкості клітин і пухлин зв'язаний з підвищеною активністю ДНК-ПК. Отже, інгібування ДНК-ПК низькомолекулярним інгібітором може бути ефективним у випадку пухлин, механізмом стійкості яких зв'язаний з підвищеною експресією ДНК-ПК.

Також раніше було знайдено, що інгібітор ФІ-3-кінази (фосфатидилінозитол-3-кінази) LY294002:

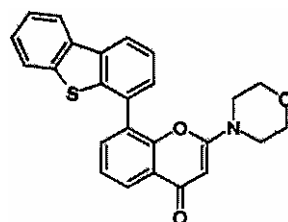


також здатний інгібувати функцію ДНК-ПК *in vitro* [Izzard, R.A., et al., Cancer Res. 59: 2581-2586 (1999)]. Для LY294002 концентрація IC_{50} (концентрація, при якій втрачається 50% активності ферменту) у відношенні ДНК-ПК становить $\sim 1 \mu M$, як і у відношенні ФІ-3-кінази. Далі було показано, що LY294002 також здатен слабо сенсibiliзувати клітини до дії ІР [Rosenzweig, K.E., et al., Clin. Cancer Res. 3: 1149-1156 (1999)].

Патент WO 03/024949 описує ряд класів сполук, застосовних як інгібітори ДНК-ПК, включаючи 2-аміно-хромен-4-они загальної структури:

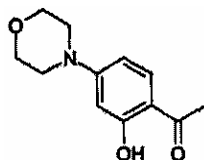


з яких:

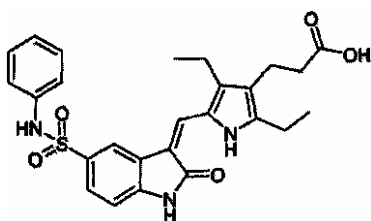


являє собою один із прикладів. Для цієї сполуки визначена IC_{50} , що дорівнює 10-12 нМ, і SER , що дорівнює 1,3 (способи см. нижче).

Інші приклади інгібіторів ДНК-ПК включають 1-(2-гідрокси-4-морфолін-4-іл-феніл)-етанон [Kashishian, A., et al., Mol. Cancer Ther, 2, 1257-1264 (2003)]:



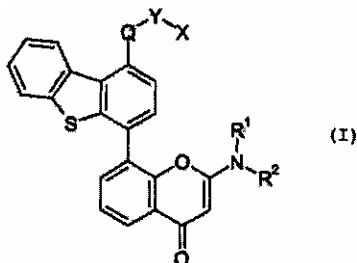
і SU11752 [Ismail, I. H., et al., Oncogene, 23, 873-882 (2004)]



На основі встановленої задіяності ДНК-ПК у процесах репарації ДНК, і того факту, що низькомолекулярні інгібітори, як показано, сенситивізують клітини ссавців у культурі до радіаційного й хімічного впливу, ліки - специфічні інгібітори ДНК-ПК можна застосовувати як агенти, які підвищують ефективність як хіміотерапії, так і радіотерапії рака. Інгібітори ДНК-ПК також можуть виявитися корисні при лікуванні захворювань, які викликаються ретровірусами. Наприклад, було продемонстровано, що втрата активності ДНК-ПК значно припиняє процес інтеграції ретровірусу [Daniel R, et al., Science, 284:644-7 (1999)].

Автори даного винаходу виявили споріднені сполуки, які демонструють подібні або поліпшені рівні інгібування ДНК-ПК, у той же час мають інші корисні властивості для застосування їх як активних лікарських препаратів, зокрема, поліпшену розчинність.

Відповідно, перший аспект винаходу забезпечує сполуку формули I:



і її ізомери, солі, сольвати, хімічно захищені форми й проліки, які відрізняються тим, що:

R^1 і R^2 незалежно вибрані з водню, можливо заміщеної C_{1-7} алкільної групи, C_{3-20} гетероциклічної групи, або C_{5-20} арильної групи, або вони можуть утворювати, разом з атомом азоту, до якого

вони приєднані, можливо заміщене гетероциклічне кільце, яке містить від 4 до 8 атомів у кільці;

Q являє собою -NH-C(=O)- або -O-;

Y являє собою C_{1-5} алкіленову групу, можливо, заміщену;

X вибраний з SR^3 або NR^4R^5 ,

причому R^3 , або R^4 і R^5 незалежно вибрані з водню, можливо заміщеного C_{1-7} алкілу, C_{5-20} арилу, або C_{3-20} гетероциклічної групи, або R^4 і R^5 можуть утворювати, разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, можливо заміщене гетероциклічне кільце, яке містить від 4 до 8 атомів в кільці;

якщо Q являє собою -O-, X додатково вибраний з -C(=O)- NR^6R^7 , де R^6 і R^7 незалежно вибрані з водню, можливо заміщених C_{1-7} алкілу, C_{5-20} арилу, або C_{3-20} гетероциклічної групи, або R^6 і R^7 можуть утворювати, разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, гетероциклічне кільце, можливо, заміщене, що має від 4 до 8 атомів у кільці;

а якщо Q являє собою -NH-C(=O)-, -Y-X можна додатково вибирати з C_{1-7} алкілу.

В другому своєму аспекті, даний винахід забезпечує композицію, яка містить сполуку відповідно до першого аспекту винаходу, і фармацевтично прийнятний носій або розріджувач.

У третьому аспекті даний винахід забезпечує сполуку відповідно до першого аспекту для застосування в способі лікування.

У четвертому своєму аспекті даний винахід стосується застосування сполуки відповідно до вказаного першого аспекту для приготування медикаменту для лікування захворювання, яке характеризується поліпшенням при інгібуванні ДНК-ПК.

Переважно, медикамент відповідно до четвертого аспекту даного винаходу селективно інгібує активність ДНК-ПК у порівнянні з інгібуванням ФІ-3-кінази та/або білком ATM (Ataxia-Telangiectasia Mutated). Селективність є важливою умовою, тому що інгібування інших членів сімейства ФІ-3-кінази може привести до небажаних побічних ефектів, зв'язаних із втратою функції вказаних ферментів.

Зокрема, вказані сполуки можна застосовувати при виготовленні ліків для:

(а) використання як допоміжної речовини при лікуванні раку або для підвищення чутливості пухлинних клітин до обробки іонізуючою радіацією або хіміотерапевтичними засобами; і

(б) лікування захворювань, які викликаються ретровірусами.

Наступний аспект винаходу стосується вказаної активної сполуки, для застосування в способі лікування тіла людини або тварини, переважно у формі фармацевтичної композиції.

Інший аспект даного винаходу стосується способу інгібування ДНК-ПК *in vitro* або *in vivo*, який включає приведення в контакт клітини з ефективною кількістю описаної тут активної сполуки.

Визначення

C_{1-7} алкіл: термін « C_{1-7} алкіл», при використанні в даному описі, стосується одновалентного залишку, отриманого шляхом відриву атома водню від C_{1-7} вуглеводневої сполуки, що містить від 1 до 7 атомів вуглецю, яка може бути аліфатичною або аліциклічною, або їх комбінацією, і яка може бути насиченою, частково ненасиченою або повністю ненасиченою.

Приклади насичених лінійних C_{1-7} алкільних груп без обмеження включають: метил, етил, н-пропіл, н-бутил і н-пентил (аміл).

Приклади насичених розгалужених C_{1-7} алкільних груп без обмеження включають: ізо-пропіл, ізо-бутил, втор-бутил, трет-бутил і нео-пентил.

Приклади насичених аlicиклічних C_{1-7} алкільних груп (які також називаються « C_{3-7} циклоалкільними» групами) без обмеження включають такі групи, як циклопропіл, циклобутил, циклопентил і циклогексил, а також заміщені групи (наприклад, групи, які містять вказані групи), такі як метил циклопропіл, диметилциклопропіл, метил циклобутил, диметилциклобутил, метилциклопентил, диметилциклопентил, метилциклогексил, диметилциклогексил, циклопропіл метил і циклогексил метил.

Приклади ненасичених C_{1-7} алкільних груп, які містять один або більше вуглець-вуглецевих подвійних зв'язків (які також називають « C_{2-7} алкільними» групами) без обмеження включають: етеніл (вініл, $-CH=CH_2$), 2-пропеніл (аліл, $-CH=CH-CH_2$), ізопропеніл ($-C(CH_3)=CH_2$), бутеніл, пентеніл і гексеніл.

Приклади ненасичених C_{1-7} алкільних груп, які містять один або більше вуглець-вуглецевих потрійних зв'язків (які також називають « C_{2-7} алкільними» групами) без обмеження включають: етиніл і 2-пропініл (пропаргил).

Приклади ненасичених аlicиклічних (карбоциклічних) C_{1-7} алкільних груп, які містять один або більше вуглець-вуглецевих подвійних зв'язків (які також називають « C_{3-7} циклоалкенільними» групами) без обмеження включають незаміщені групи, такі як циклопропеніл, циклобутеніл, циклопентеніл і циклогексеніл, а також заміщені групи (наприклад, групи, які містять вказані групи) такі як циклопропенілметил і циклогексенілметил.

C_{3-20} гетероциклічний: термін « C_{3-20} гетероциклічний», при використанні в даному описі, стосується одновалентного залишку, отриманого шляхом видалення атома водню від кільцевого атома C_{3-20} гетероциклічної сполуки, причому вказана сполука містить одне кільце, або два або більше кільця (наприклад, спіросполуки, конденсовані, містчкові), і містить від 3 до 20 атомів у кільці, з яких від 1 до 10 являють собою гетероатоми, які входять до складу кільця, при цьому принаймні одне із вказаних кільць є гетероциклічним кільцем. Переважно, кожне кільце містить від 3 до 7 атомів у кільці, з яких від 1 до 4 становлять гетероатоми, які входять до складу кільця. « C_{3-20} » означає атоми, які входять у кільце, незалежно від того, чи є вони атомами вуглецю або гетероатомами.

Приклади C_{3-20} гетероциклічних груп, які містять один атом азоту, включений у кільце, без обмеження включають: похідні азиридину, азетидину, піролідинів (тетрагідропірол), піроліну (наприклад, 3-піролін, 2,5-дигідропірол), 2Н-піролу або 3Н-піролу (ізопірол, ізоазол), піперидину, дигідропіридину, тетрагідропіридину й азеїну.

Приклади C_{3-20} гетероциклічних груп, які містять один атом кисню, включений у кільце, без обмеження включають: похідні оксирану, оксетану, оксолану (тетрагідрофуран), оксолу (дигідрофуран), океану (тетрагідропіран), дигідропірану, пірану (C_6) і оксепіну. Приклади заміщених C_{3-20} гете-

роциклічних груп включають цукри, у циклічній формі, наприклад, фуранози й піранози, включаючи, наприклад, рибозу, ликсозу, ксилозу, галактозу, сахарозу, фруктозу й арабінозу.

Приклади C_{3-20} гетероциклічних груп, які містять один атом сірки, включений у кільце, без обмеження включають: похідні тірану, тіетану, тіолану (тетрагідротіофену), тіану (тетрагідротіопірану) і тіепану.

Приклади C_{3-20} гетероциклічних груп, які містять два атоми кисню, включених у кільце, без обмеження включають: похідні діоксолану, діоксану й діоксепану.

Приклади C_{3-20} гетероциклічних груп, які містять два атоми азоту, включених у кільце, без обмеження включають: похідні імідазолідину, піразолідину (діазолідин), імідазоліну, піразоліну (дигідропіразол) і піперазину.

Приклади C_{3-20} гетероциклічних груп, які містять один атом азоту, включений у кільце, і один атом кисню, включений у кільце, без обмеження включають: похідні тетрагідрооксазолу, дигідрооксазолу, тетрагідроізооксазолу, дигідроізооксазолу, морфоліну, тетрагідрооксазину, дигідрооксазину й оксазину.

Приклади C_{3-20} гетероциклічних груп, які містять один атом кисню, включений у кільце, і один атом сірки, включений у кільце, без обмеження включають: похідні оксатіолану й оксатіану (тіоксан).

Приклади C_{3-20} гетероциклічних груп, які містять один атом азоту, включений у кільце, і один атом сірки, включений у кільце, без обмеження включають: похідні тіазоліну, тіазолідину й тіоморфоліну.

Інші приклади C_{3-20} гетероциклічних груп, без обмеження включають: оксадіазин і оксатіазин.

Приклади гетероциклічних груп, які додатково містять одну або більше оксо- ($=O$) груп, без обмеження включають: похідні:

C_5 гетероциклів, таких як фуранон, пірон, піролідон (піролідинон), піразолон (піразолінон), імідазолідон, тіазолон і ізотіазолон;

C_6 гетероциклів, таких як піперидинон (піперидон), піперидиндіон, піперазинон, піперазиндіон, піридазинон і піримідинон (наприклад, цитозин, тимін, урацил) і барбітурова кислота;

конденсованих гетероциклів, таких як оксіндол, пуринон (наприклад, гуанін), бензоксазолінон, бензопірон (наприклад, кумарин);

циклічних ангідридів ($-C(=O)-O-C(=O)-$ у кільці), включаючи, але не обмежуючись цим, малеїновий ангідрид, янтарний ангідрид і глутаровий ангідрид;

циклічних карбонатів ($-O-C(=O)-O-$ у кільці), таких як етиленкарбонат і 1,2-пропіленкарбонат;

імідів ($-C(=O)-NR-C(=O)-$ у кільці), включаючи, але не обмежуючись цим, сукцинімід, малеїнімід, фталімід і глутарімід;

лактонів (циклічних складних ефірів, $-O-C(=O)-$ у кільці), включаючи, але не обмежуючись цим, β -пропіолактон, γ -бутиролактон, δ -валеролактон (2-піперидон), і ϵ -капролактон;

лактамів (циклічних амідів, $-NR-C(=O)-$ у кільці), включаючи, але не обмежуючись цим, β -пропіолактамі, γ -бутиролактамі (2-піролідон), δ -валеролактамі і ϵ -капролактамі;

циклічних карбаматів ($-O-C(=O)-NR-$ у кільці), таких як 2-оксазолідон;

циклічних сечовин ($-NR-C(=O)-NR-$ у кільці), таких як 2-імідазолідон і піримідин-2,4-діон (наприклад, тімін, урацил).

C_{5-20} арил: термін « C_{5-20} арил», при використанні в даному описі, стосується одновалентного залишку, отриманого шляхом відриву атома водню від атома ароматичного кільця в C_{5-20} ароматичній сполуці, причому вказана сполука містить одне кільце, або два або більше кільця (наприклад, конденсованих), і містить від 5 до 20 атомів у кільцях, причому принаймні одне із вказаних кілець є ароматичним кільцем. Переважно, кожне кільце містить від 5 до 7 атомів у кільці.

Всі атоми в кільці можуть бути атомами вуглецю, як в «карбоарильних групах», у такому випадку вказану групу легко можна називати « C_{5-20} карбоарильною» групою.

Приклади C_{5-20} арильних груп, які не містять гетероатомів у кільці (тобто C_{5-20} карбоарильних груп) без обмеження включають: похідні бензолу (тобто феніл) (C_6), нафталіну (C_{10}), антрацену (C_{14}), фенантрени (C_{14}), нафтацену (C_{18}), і пірену (C_{16}).

Приклади арильних груп, які містять конденсовані кільця, одне з яких не є ароматичним кільцем, без обмеження включають: похідні індену й флуорену.

Як варіант, атоми кільця можуть включати один або більше гетероатомів, включаючи, але не обмежуючись цим, кисень, азот і сірку, як в «гетероарильних групах». У цьому випадку вказану групу легко можна називати « C_{5-20} гетероарильною» групою, де « C_{5-20} » означає атоми, які входять у кільце, незалежно від того, чи є вони атомами вуглецю або гетероатомами. Переважно, кожне кільце містить від 5 до 7 атомів у кільці, з яких від 0 до 4 є гетероатомами, які входять у кільце.

Приклади C_{5-20} гетероарильних груп без обмеження включають: C_5 гетероарильні групи - похідні фурану (оксол), тіофену (тіол), піролу (азол), імідазолу (1,3-діазол), піразолу (1,2-діазол), триазолу, оксазолу, ізооксазолу, тiazолу, ізотіазолу, оксадіазолу й оксатриазолу; і C_6 гетероарильні групи - похідні ізоксазину, піридину (азин), піридазину (1,2-діазин), піримідину (1,3-діазин, наприклад, цитозин, тімін, урацил), піразину (1,4-діазин), триазину, тетразолу й оксадіазолу (фуразан).

Приклади C_{5-20} гетероциклічних груп (деякі з яких є C_{5-20} гетероарильними групами), які містять конденсовані кільця, без обмеження включають: C_9 гетероциклічні групи - похідні бензофурану, ізобензофурану, індолу, ізоіндолу, пурину (наприклад, аденін, гуанін), бензотіофену, бензімідазолу; C_{10} гетероциклічні групи - похідні хіноліну, ізохіноліну, бензодіазину, піридопіридину, хіноксаліну; C_{13} гетероциклічні групи - похідні карбазолу, дибензотіофену, дибензофурану; C_{14} гетероциклічні групи - похідні акридину, ксантену, феноксантину, феназину, феноксазину, фенотіазину.

Вищеописані C_{1-7} алкільні, C_{3-20} гетероциклічні й C_{5-20} арильні групи, самі по собі або як частина іншого замісника самі можуть, можливо, бути заміщені однією або більше групами, вибраними з

них самих і додаткових замісників, перерахованих нижче.

Галоген: $-F$, $-Cl$, $-Br$, і $-I$.

Гідрокси: $-OH$.

Простий ефір: $-OR$, де R являє собою замісник простого ефіру, наприклад, C_{1-7} алкільну групу (яку також називають C_{1-7} алкоксильною групою, обговорюється нижче), C_{3-20} гетероциклічну групу (яку також називають C_{3-20} гетероциклілокси групою), або C_{5-20} арильну групу (яку також називають C_{5-20} арилокси групою), переважно C_{1-7} алкільну групу.

C_{1-7} алкокси: $-OR$, де R являє собою C_{1-7} алкільну групу. Приклади C_{1-7} алкоксильних груп без обмеження включають: $-OCH_3$ (метокси), $-OCH_2CH_3$ (етокси) і $-OC(CH_3)_3$ (трет-бутокси).

Оксо (кетон, $-on$): $=O$. Приклади циклічних сполук і/або груп, які містять як замісник оксогрупу ($=O$) без обмеження включають: карбоциклічні, такі як циклопентанон і циклогексанон; гетероциклічні, такі як пірон, піролідон, піразолон, піразолінон, піперидон, піперидиндіон, піперазиндіон і імідазолідон; циклічні ангідриди, які включають, але не обмежені цим, малеїновий ангідрид і янтарний ангідрид; циклічні карбонати, такі як пропіленкарбонат; іміди, що включають, але не обмежені цим, сукцинімід і малеїнімід; лактони (циклічні складні ефіри, $-O-C(=O)-$ у кільці), що включають, але не обмежені цим, β -пропіолактон, γ -бутиролактон, δ -валеролактон, і ϵ -капролактон; і лактами (циклічні аміді, $-NH-C(=O)-$ у кільці), що включають, але не обмежені цим, β -пропіолактамі, γ -бутиролактамі (2-піролідон), δ -валеролактамі, і ϵ -капролактамі.

Іміно (іміні): $=NR$, де R являє собою замісник іміну, наприклад, водень, C_{1-7} алкільну групу, C_{3-20} гетероциклічну групу, або C_{5-20} арильну групу, переважно водень або C_{1-7} алкільну групу. Приклади іміногруп без обмеження включають: $=NH$, $=NMe$, $=NEt$, і $=NPh$.

Форміл (карбальдегід, карбоксальдегід): $-C(=O)H$.

Ацил (кетон): $-C(=O)R$, де R являє собою замісник ацилу, наприклад, C_{1-7} алкільну групу (яку також називають C_{1-7} алкілацил або C_{1-7} алканойл), C_{3-20} гетероциклічну групу (яку також називають C_{3-20} гетероциклілацил), або C_{5-20} арильну групу (яку також називають C_{5-20} арилацил), переважно C_{1-7} алкільну групу. Приклади ацильних груп без обмеження включають: $-C(=O)CH_3$ (ацетил), $-C(=O)CH_2CH_3$ (пропіоніл), $-C(=O)C(CH_3)_3$ (бутирил), і $-C(=O)Ph$ (бензоїл, фенол).

Карбокси (карбонова кислота): $-COOH$.

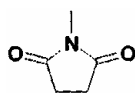
Складний ефір (карбоксилат, ефір карбонової кислоти, оксикарбоніл): $-C(=O)OR$, де R являє собою замісник ефіру, наприклад, C_{1-7} алкільну групу, C_{3-20} гетероциклічну групу, або C_{5-20} арильну групу, переважно C_{1-7} алкільну групу. Приклади складноєфірних груп без обмеження включають: $-C(=O)OCH_3$, $-C(=O)OCH_2CH_3$, $-C(=O)OC(CH_3)_3$, і $-C(=O)OPh$.

Ацилокси (обернений складний ефір): $-OC(=O)R$, де R являє собою ацилоксильний замісник, наприклад, C_{1-7} алкільну групу, C_{3-20} гетероциклічну групу, або C_{5-20} арильну групу, переважно C_{1-7} алкільну групу. Приклади ацилокси груп без обмеження включають: $-OC(=O)CH_3$ (ацетокси), $-$

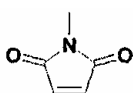
$\text{OC}(=\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{Ph}$, і $-\text{OC}(=\text{O})\text{CH}_2\text{Ph}$.

Амідо (карбамоїл, карбаміл, амінокарбоніл, карбоксамід): $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^1\text{R}^2$, де R^1 і R^2 незалежно один від одного являють собою замісники аміну, як це визначено для аміногруп. Приклади амідогруп без обмеження включають: $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NHCH}_3$, $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NHCH}_2\text{CH}_3$, і $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$, а також амідогрупи, у яких R^1 і R^2 , разом з тим атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють гетероциклічну структуру, наприклад, як у піперидинокарбонілі, морфолінокарбонілі, тіоморфолінокарбонілі й піперазинокарбонілі.

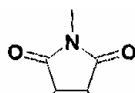
Ациламідо (ациламіно): $-\text{NR}^1\text{C}(=\text{O})\text{R}^2$, де R^1 являє собою замісник аміду, наприклад, водень, C_{1-7} алкілну групу, C_{3-20} гетероциклічну групу, або C_{5-20} арильну групу, переважно водень або C_{1-7} алкілну групу, а R^2 являє собою замісник ацилу, наприклад, C_{1-7} алкілну групу, C_{3-20} гетероциклічну групу, або C_{5-20} арильну групу, переважно водень або C_{1-7} алкілну групу. Приклади ациламідних груп без обмеження включають: $-\text{NHC}(=\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{NHC}(=\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_3$, і $-\text{NHC}(=\text{O})\text{Ph}$. R^1 і R^2 можуть разом утворювати циклічну структуру, наприклад, сукцинімідил, малеїмідил і фталімідил:



сукцинімідил



малеїмідил



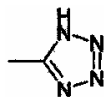
фталімідил

Ацилуреїдо: $-\text{N}(\text{R}^1)\text{C}(\text{O})\text{NR}^2\text{C}(\text{O})\text{R}^3$ де R^1 і R^2 незалежно один від одного являють собою уреїдні замісники, наприклад, водень, C_{1-7} алкілну групу, C_{3-20} гетероциклічну групу, або C_{5-20} арильну групу, переважно водень або C_{1-7} алкілну групу. R^3 являє собою ацилну групу, як це визначено для ацильних груп. Приклади ацилуреїдних груп без обмеження включають: $-\text{NHCONHC}(\text{O})\text{H}$, $-\text{NHCONMe}(\text{O})\text{H}$, $-\text{NHCONEt}(\text{O})\text{H}$, $-\text{NHCONMe}(\text{O})\text{Me}$, $-\text{NHCONEt}(\text{O})\text{Et}$, $-\text{NMeCONHC}(\text{O})\text{Et}$, $-\text{NMeCONHC}(\text{O})\text{Me}$, $-\text{NMeCONHC}(\text{O})\text{Et}$, $-\text{NMeCONMe}(\text{O})\text{Me}$, $-\text{NMeCONEt}(\text{O})\text{Et}$, і $-\text{NMeCONHC}(\text{O})\text{Ph}$.

Карбамат: $-\text{NR}^1\text{C}(\text{O})\text{OR}^2$ де R^1 являє собою замісник аміну, як це визначено для аміногруп, а R^2 являє собою складноефірну групу, як це визначено для складноефірних груп. Приклади карбаматних груп без обмеження включають: $-\text{NH-C}(\text{O})\text{-O-Me}$, $-\text{NMe-C}(\text{O})\text{-O-Me}$, $-\text{NH-C}(\text{O})\text{-O-Et}$, $-\text{NMe-C}(\text{O})\text{-O-t-бутил}$, і $-\text{NH-C}(\text{O})\text{-O-Ph}$.

Тіоамідо (тіокарбаміл): $-\text{C}(=\text{S})\text{NR}^1\text{R}^2$, де R^1 і R^2 незалежно один від одного являють собою замісники аміну, як це визначено для аміногруп. Приклади тіоамідогруп без обмеження включають: $-\text{C}(=\text{S})\text{NH}_2$, $-\text{C}(=\text{S})\text{NHCH}_3$, $-\text{C}(=\text{S})\text{N}(\text{CH}_3)_2$, і $-\text{C}(=\text{S})\text{NHCH}_2\text{CH}_3$.

Тетразоліл: п'ятичленне ароматичне кільце, яке містить чотири атоми азоту й один атом вуглецю:



Аміно: $-\text{NR}^1\text{R}^2$, де R^1 і R^2 незалежно один від одного являють собою замісники аміну, наприклад, водень, C_{1-7} алкілну групу (яку також називають C_{1-7} алкіламіно або ди- C_{1-7} алкіламіно), C_{3-20} гетероциклічну групу, або C_{5-20} арильну групу, переважно водень або C_{1-7} алкілну групу, або у випадку «циклічної» аміногрупи, R^1 та R^2 , разом з тим атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють гетероциклічне кільце, яке містить від 4 до 8 атомів у кільці. Приклади аміногруп без обмеження включають: $-\text{NH}_2$, $-\text{NHCH}_3$, $-\text{NHC}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$, і $-\text{NPh}$. Приклади циклічних аміногруп без обмеження включають: азиридин, азетидин, піролідін, піперидин, піперазин, морфолін і тіоморфолін.

Іміно: $=\text{NR}$, де R являє собою замісник іміну, наприклад, водень, C_{1-7} алкілну групу, C_{3-20} гетероциклічну групу, або C_{5-20} арильну групу, переважно водень або C_{1-7} алкілну групу.

Амідин: $-\text{C}(=\text{NR})\text{NR}_2$, де кожний з R являє собою замісник амідину, наприклад, водень, C_{1-7} алкілну групу, C_{3-20} гетероциклічну групу, або C_{5-20} арильну групу, переважно H або C_{1-7} алкілну групу. Прикладом амідинової групи є $-\text{C}(=\text{NH})\text{NH}_2$.

Карбазол (гідразінокарбоніл): $-\text{C}(\text{O})\text{-NN-R}^1$, де R^1 являє собою замісник аміну, як це визначено для аміногруп. Приклади азіногруп без обмеження включають: $-\text{C}(\text{O})\text{-NN-H}$, $-\text{C}(\text{O})\text{-NN-Me}$, $-\text{C}(\text{O})\text{-NN-Et}$, $-\text{C}(\text{O})\text{-NN-Ph}$, і $-\text{C}(\text{O})\text{-NN-CH}_2\text{-Ph}$.

Нітро: $-\text{NO}_2$.

Нітрозо: $-\text{NO}$.

Азидо: $-\text{N}_3$.

Ціано (нітрил, карбонітрил): $-\text{CN}$.

Ізоціано: $-\text{NC}$.

Ціанато: $-\text{OCN}$.

Ізоціанато: $-\text{NCO}$.

Тіоціано (тіоціанато): $-\text{SCN}$.

Ізотіоціано (ізотіоціанато): $-\text{NCS}$.

Сульфгідрил (тіол, меркапто): $-\text{SH}$.

Тіоефір (сульфід): $-\text{SR}$, де R являє собою замісник тіоефіру, наприклад, C_{1-7} алкілну групу (яку також називають C_{1-7} алкілтіо групою), C_{3-20} гетероциклічну групу, або C_{5-20} арильну групу, переважно C_{1-7} алкілну групу. Приклади C_{1-7} алкілтіогруп без обмеження включають: $-\text{SCH}_3$ і $-\text{SCH}_2\text{CH}_3$.

Дисульфід: $-\text{SS-R}$, де R являє собою замісник дисульфиду, наприклад, C_{1-7} алкілну групу, C_{3-20} гетероциклічну групу, або C_{5-20} арильну групу, переважно C_{1-7} алкілну групу (яку також називають в даному описі C_{1-7} алкілдисульфідом). Приклади C_{1-7} алкілдисульфідних груп без обмеження включають: $-\text{SSCH}_3$ і $-\text{SSCH}_2\text{CH}_3$.

Сульфон (сульфоніл): $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}$, де R являє собою замісник сульфону, наприклад, C_{1-7} алкілну групу, C_{3-20} гетероциклічну групу, або C_{5-20} арильну групу, переважно C_{1-7} алкілну групу. Приклади сульфових груп без обмеження включають: $-\text{S}(=\text{O})_2\text{CH}_3$ (метансульфоніл, мезилат), $-\text{S}(=\text{O})_2\text{CF}_3$ (трифлат), $-\text{S}(=\text{O})_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{C}_4\text{F}_9$ (нонафлат), $-\text{S}(=\text{O})_2\text{CH}_2\text{CF}_3$ (трезилат), $-\text{S}(=\text{O})_2\text{Ph}$ (фенілсульфоніл), 4-метилфенілсульфоніл (тозилат), 4-

бромфенілсульфоніл (брозилат), і 4-нітрофеніл (нозилат).

Сульфін (сульфініл, сульфоксид): $-S(=O)R$, де R являє собою замісник сульфину, наприклад, C_{1-7} алкільну групу, C_{3-20} гетероциклічну групу, або C_{5-20} арильну групу, переважно C_{1-7} алкільну групу. Приклади сульфінних груп без обмеження включають: $-S(=O)CH_3$ і $-S(=O)CH_2CH_3$.

Сульфоніокси: $-OS(=O)_2R$, де R являє собою замісник сульфонілокси, наприклад, C_{1-7} алкільну групу, C_{3-20} гетероциклічну групу, або C_{5-20} арильну групу, переважно C_{1-7} алкільну групу. Приклади сульфоніоксильних груп без обмеження включають: $-OS(=O)_2CH_3$ і $-OS(=O)_2CH_2CH_3$.

Сульфінілокси: $-OS(=O)R$, де R являє собою замісник сульфінілокси, наприклад, C_{1-7} алкільну групу, C_{3-20} гетероциклічну групу, або C_{5-20} арильну групу, переважно C_{1-7} алкільну групу. Приклади сульфінілоксильних груп без обмеження включають: $-OS(=O)CH_3$ і $-OS(=O)CH_2CH_3$.

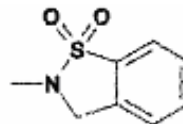
Сульфаміно: $-NR^1S(=O)_2OH$, де R^1 являє собою замісник аміну, як це визначено для аміногруп. Приклади сульфамінових груп без обмеження включають: $-NHS(=O)_2OH$ і $-N(CH_3)S(=O)_2OH$.

Сульфонаміно: $-NR^1S(=O)_2R$, де R^1 являє собою замісник аміну, як це визначено для аміногруп, а R являє собою замісник сульфонаміну, наприклад, C_{1-7} алкільну групу, C_{3-20} гетероциклічну групу, або C_{5-20} арильну групу, переважно C_{1-7} алкільну групу. Приклади сульфонамінових груп без обмеження включають: $-NHS(=O)_2CH_3$ і $-N(CH_3)S(=O)_2C_6H_5$.

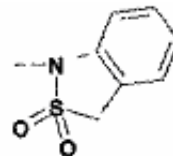
Сульфінаміно: $-NR^1S(=O)R$, де R^1 являє собою замісник аміну, як це визначено для аміногруп, а R являє собою замісник сульфінаміну, наприклад, C_{1-7} алкільну групу, C_{3-20} гетероциклічну групу, або C_{5-20} арильну групу, переважно C_{1-7} алкільну групу. Приклади сульфінамінових груп без обмеження включають: $-NHS(=O)CH_3$ і $-N(CH_3)S(=O)C_6H_5$.

Сульфаміл: $-S(=O)NR^1R^2$, де R^1 і R^2 незалежно один від одного являють собою замісники аміну, як це визначено для аміногруп. Приклади сульфамільних груп без обмеження включають: $-S(=O)NH_2$, $-S(=O)NH(CH_3)$, $-S(=O)N(CH_3)_2$, $-S(=O)NH(CH_2CH_3)$, $-S(=O)N(CH_2CH_3)_2$, і $-S(=O)NPh$.

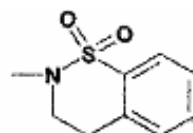
Сульфонаміно: $-NR^1S(=O)_2R$, де R^1 являє собою замісник аміну, як це визначено для аміногруп, а R являє собою замісник сульфонаміну, наприклад, C_{1-7} алкільну групу, C_{3-20} гетероциклічну групу, або C_{5-20} арильну групу, переважно C_{1-7} алкільну групу. Приклади сульфонамінових груп без обмеження включають: $-NHS(=O)_2CH_3$ і $-N(CH_3)S(=O)_2C_6H_5$. Особливим класом сульфонамінових груп є похідні сульфамів - у цих групах один з R^1 і R являє собою C_{5-20} арильну групу, переважно феніл, тоді як інший з R^1 і R являє собою бідентатну групу, зв'язану з C_{5-20} арильною групою, таку як бідентатна група, похідна від C_{1-7} алкільної групи. Приклади таких груп включають, але не обмежені цим:



2,3-дигідро-бензо[d]ізотіазол-1,1-діоксид-2-ил



1,3-дигідро-бензо[c]ізотіазол-2,2-діоксид-1-іл



3,4-дигідро-2H-бензо[e][1,2]тіазин-1,1-діоксид-2-ил

Фосфорамідити: $-OP(OR^1)NR^2_2$, де R^1 і R^2 являють собою замісники фосфорамідиту, наприклад, -H, (можливо, заміщену) C_{1-7} алкільну групу, C_{3-20} гетероциклічну групу, або C_{5-20} арильну групу, переважно -H, C_{1-7} алкільну групу, або C_{5-20} арильну групу. Приклади фосфорамідитних груп без обмеження включають: $-OP(OCH_2CH_3)N(CH_3)_2$, $-OP(OCH_2CH_3)N(i-Pr)_2$, і $-OP(OCH_2CH_2CN)N(i-Pr)_2$.

Фосфорамідати: $-OP(=O)(OR^1)NR^2_2$, де R^1 і R^2 являють собою замісники фосфорамідату, наприклад, -H, (можливо, заміщену) C_{1-7} алкільну групу, C_{3-20} гетероциклічну групу, або C_{5-20} арильну групу, переважно -H, C_{1-7} алкільну групу, або C_{5-20} арильну групу. Приклади фосфорамідатних груп без обмеження включають: $-OP(=O)(OCH_2CH_3)N(CH_3)_2$, $-OP(=O)(OCH_2CH_3)N(i-Pr)_2$, і $-OP(=O)(OCH_2CH_2CN)N(i-Pr)_2$.

У багатьох випадках замісники самі можуть бути заміщеними. Наприклад, C_{1-7} алкоксильна група може бути заміщена, наприклад, C_{1-7} алкілом (яка також називається C_{1-7} алкіл- C_{1-7} алкокси групою), наприклад, циклогексилметокси, C_{3-20} гетероциклічною групою (яка також називається C_{5-20} гетероцикліл- C_{1-7} алкокси групою), наприклад, фталімідоетокси, або C_{5-20} арильною групою (яка також називається C_{5-20} арил- C_{1-7} алкокси групою), наприклад, бензилокси.

C_{1-5} алкілен: Термін « C_{1-5} алкілен», при використанні в даному описі, стосується бідентатного залишку, отриманого шляхом відриву двох атомів водню, або від того самого атома вуглецю, або від двох різних атомів вуглецю, аліфатичної лінійної вуглеводневої сполуки, яка містить від 1 до 5 атомів вуглецю (якщо не визначено інакше), що може бути насиченим, частково ненасиченим або повністю ненасиченим. Таким чином, термін «алкілен» включає підкласи «алкенілен», «алкінілен» і т.д., обговорювані нижче.

Приклади насичених C_{1-5} алкіленових груп без обмеження включають: $-(CH_2)_n-$ де n являє собою ціле число від 1 до 5, наприклад, $-CH_2-$ (метилен), $-CH_2CH_2-$ (етилен), $-CH_2CH_2CH_2-$ (пропілен), і $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$ (бутилен).

Приклади частково ненасичених C_{1-5} алкіленових груп без обмеження включають: $-CH=CH-$ (вінілен), $-CH=CH-CH_2-$, $-CH_2-CH=CH_2-$, $-CH=CH-CH_2-CH_2-$, $-CH=CH-CH_2-CH_2-CH_2-$, $-CH=CH-CH=CH-$ і $-CH=CH-CH=CH-CH_2-$.

Перераховані вище групи-замісники можуть бути замісниками алкіленової групи.

Інші форми

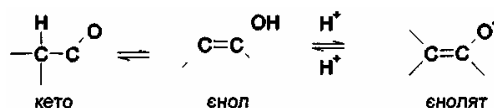
Вищенаведені значення також охоплюють добре відомі іонні, сольові, сольватні й захищені форми вказаних замісників. Наприклад, термін «карбонова кислота» ($-COOH$) також включає аніонну (карбоксилат) форму ($-COO^-$), її сіль або сольват, а також загальновідомі захищені форми. Подібним образом, термін «аміногрупа» охоплює протонвану форму ($-N^+HR^1R^2$), сіль або сольват аміногрупи, наприклад, гідрохлорид, а також загальновідомі захищені форми аміногрупи. Подібним чином, термін «гідроксильна група» також включає аніонну форму ($-O^-$), її сіль або сольват, а також загальновідомі захищені форми гідроксильної групи.

Ізомери, солі, сольвати, захищені форми й проліки

Деякі сполуки можуть існувати в одній або більше конкретних геометричних, оптичних, енантімерних, діастереомерних, епімерних, стереоізомерних, таутомерних, конформаційних або аномерних формах, включаючи, але не обмежуючись цим, цис- і транс-форми; E- і Z-форми; c-, t-, і g-форми; ендо- і екзо-форми; R-, S-, і мезо-форми; D- і L-форми; d- і l-форми; (+) і (-) форми; кето-, енол- і енолят-форми; син- і анти-форми; синклінальні й антиклінальні форми; α - і β -форми; аксіальні й екваторіальні форми; форми «ванни», «крісла», «твіст-», «конверту» і «напівкрісла»; і їх комбінації, які тут і далі спільно називаються «ізомерами» (або «ізомерними формами»).

Помітимо, що крім обговорюваних нижче таутомерних форм, спеціально виключених із застосування в даному описі терміну «ізомери», вони являють собою структурні ізомери (або ізомери положення) (тобто такі ізомери, які відрізняються порядком сполуки атомів, а не розташуванням атомів у просторі). Наприклад, посилання на метоксигрупу $-OCH_3$, не можна розглядати як посилання на її структурний ізомер, гідроксиметильну групу $-CH_2OH$. Подібним чином посилання на орто-хлорфеніл не можна розглядати як посилання на його структурний ізомер, мета-хлорфеніл. Однак, посилання на клас структур цілком можуть включати структурно ізомерні форми, які попадають у вказаний клас (наприклад, C_{1-7} алкіл включає n-пропіл і ізо-пропіл; бутил включає n-, ізо-, втор- і трет-бутил; метоксифеніл включає орто-, мета- і пара-метоксифеніл).

Описане вище виключення не стосується таутомерних форм, наприклад, кето-, енол- і енолят-формам, як наприклад, наступні таутомерні пари: кето/енол (зображені нижче), імін/енамін, амід/іміновий спирт, амідин/амідин, нітроз/оксим, тіокетон/ентіол, N-нітроз/гідроксіязо й нітро/ацинітро.



Помітимо, що спеціально включено в термін «ізомер» сполуки з одним або більше ізотопним заміщенням. Наприклад, H може знаходитися в будь-якій ізотопній формі, включаючи 1H , 2H (D), і 3H (T); C може знаходитися в будь-якій ізотопній формі, включаючи ^{12}C , ^{13}C , і ^{14}C ; O може знаходитися в будь-якій ізотопній формі, включаючи ^{16}O і ^{18}O ; тощо.

Якщо не обговорено інакше, посилання на конкретну сполуку включає всі її ізомерні форми, включаючи (повністю або частково) рацемічні й інші їх суміші. Способи одержання (наприклад, асиметричний синтез) і розділення (наприклад, дрібна кристалізація й хроматографічні засоби) вказаних ізомерних форм або відомі фахівцям, або легко одержувані шляхом пристосування наведених у даному описі способів або відомих способів, відомим чином.

Якщо не обговорено інакше, посилання на конкретну сполуку також включає іонні, сольові, сольватні й захищені її форми, наприклад, обговорювані нижче.

Може бути зручно або переважно одержувати, очищати та/або обробляти відповідну сіль вказаної активної сполуки, наприклад, фармацевтично прийнятну сіль. Приклади фармацевтично прийнятних солей обговорюються в Berge et al., 1977, "Pharmaceutically Acceptable Salts", J. Pharm. Sci., Vol. 66, pp. 1-19.

Наприклад, якщо сполука являє собою аніон або містить функціональну групу, яка може бути аніонною (наприклад, $-COOH$ може являти собою $-COO^-$), то сіль може бути утворена підходящим катіоном. Приклади підходящих неорганічних катіонів без обмеження включають: іони лужних металів, такі як Na^+ і K^+ , лужноземельні катіони, такі як Ca^{2+} і Mg^{2+} , і інші катіони, такі як Al^{3+} . Приклади підходящих органічних катіонів без обмеження включають: іон амонію (тобто, NH_4^+) і заміщені іони амонію (наприклад, NH_3R^+ , $NH_2R_2^+$, NHR_3^+ , NR_4^+). Прикладами деяких підходящих заміщених іонів амонію є похідні: етиламіну, діетиламіну, дициклогексиламіну, триетиламіну, бутиламіну, етилендіаміну, етаноламіну, діетаноламіну, піперазину, бензиламіну, фенілбензиламіну, холіну, меглуміну й трометаміну, а також амінокислот, таких як лізин і аргінін. Прикладом четвертинного амонієвого іона є $N(CH_3)_4^+$.

Якщо сполука є катіонною або містить функціональну групу, яка може являти собою катіон (наприклад, $-NH_2$ може являти собою $-NH_3^+$), то сіль може бути утворена підходящим аніоном. Приклади підходящих неорганічних аніонів без обмеження включають: похідні наступних неорганічних кислот: соляної, бромоводневої, йодоводневої, сірчаної, сірчистої, азотної, азотистої, фосфорної й фосфористої. Приклади підходящих органічних аніонів без обмеження включають: похідні наступних органічних кислот: оцтової, пропіонової, янтарної, гліколевої, стеаринової, пальмітинової, молочної, яблучної, памової, винної, лимонної,

глюконової, аскорбінової, малеїнової, гідроксималеїнової, фенілоцтової, глутамінової, аспарагінової, бензойної, коричної, піровиноградної, саліцилової, сульфанілової, 2-ацетоксibenзойної, фумарової, фенолсульфонової, толуолсульфонової, метансульфонової, етансульфонової, етандисульфанонової, щавлевої, пантотенової, ізетимонінової, валеріанової, лактобіонової і глюконової. Приклади підходящих полімерних аніонів без обмеження включають: похідні наступних полімерних кислот: дубильної кислоти, карбоксиметилцелюлози.

Може бути зручно або переважно одержувати, очищати та/або обробляти відповідний сольват вказаної активної сполуки. Термін «сольват», при використанні в даному описі в загальноприйнятому розумінні, стосується комплексу розчиненої речовини (наприклад, активної сполуки, солі активної сполуки) і розчинника. Якщо розчинник являє собою воду, сольват легко можна називати гідратом, наприклад, моногідрат, дигідрат, тригідрат і т.д.

Може бути зручно або переважно одержувати, очищати та/або обробляти вказану активну сполуку в хімічно захищеній формі. Термін «хімічно захищена форма», при використанні в даному описі, стосується сполуки, у якій одна або більше з реакційноздатних функціональних груп захищені від небажаних хімічних реакцій, тобто, знаходяться у формі захищеної або захисної групи (також відомої як замаскована група або група, що маскує, або заблокована або група, що блокує). Завдяки захисту реакційноздатної функціональної групи можна проводити реакції, які задіюють інші незахищені реакційноздатні функціональні групи, не роблячи впливу на захищену групу; захисні групи можна видаляти, звичайно на наступній стадії, не роблячи істотного впливу на частину молекули, що залишилася. [Див., наприклад, Protective Groups in Organic Synthesis (T. Green and P. Wuts, Wiley, 1999)].

Наприклад, гідроксильна група може бути захищена у вигляді простого ефіру (-OR) або у вигляді складного ефіру (-OC(=O)R), наприклад, т-бутиловий простий ефір; бензиловий, бензгидриловий (дифенілметиловий) або тритиловий (трифенілметиловий) простий ефір; триметилсиліловий або т-бутилдиметилсиліловий простий ефір; або складний ефір оцтової кислоти (-OC(=O)CH₃, -OAc).

Наприклад, альдегідна або кетонна група може бути захищена у вигляді ацеталу або кеталу відповідно, у яких карбонільна група (>C=O) перетворена в дієфір (>C(OR)₂), шляхом реакції, наприклад, з первинним спиртом. Альдегідна або кетонна група легко відновлюється шляхом гідролізу з використанням великого надлишку води в присутності кислоти.

Наприклад, аміногрупа може бути захищена, наприклад, у вигляді амідів або уретану, наприклад, у вигляді: метиламідів (-NHCO-CH₃); бензилосамідів (-NHCO-OCH₂C₆H₅, -NH-Cbz); у вигляді т-бутоксамідів (-NHCO-OC(CH₃)₃, -NH-Boc); 2-біфеніл-2-пропоксамідів (-NHCO-OC(CH₃)₂C₆H₄C₆H₅, -NH-Bpoc), у вигляді 9-флуоренілметоксамідів (-NH-Fmoc), у вигляді 6-

нітровератрилоксамідів (-NH-Nvoc), у вигляді 2-триметилсилітетилосамідів (-NH-Teoc), у вигляді 2,2,2-трихлоретилосамідів (-NH-Troc), у вигляді алілоксамідів (-NH-Alloc), у вигляді 2-(фенілсульфоніл)етилосамідів (-NH-Psec); або, у підходящих випадках, у вигляді N-оксиду (>NO\$).

Наприклад, група карбонової кислоти може бути захищена у вигляді складного ефіру, наприклад: у вигляді C₁₋₇ алкілового складного ефіру (наприклад, метиловий складний ефір, т-бутиловий складний ефір); C₁₋₇ галоалкілового складного ефіру (наприклад, C₁₋₇ тригалоалкіловий складний ефір); триC₁₋₇ алкілсиліл-C₁₋₇ алкілового складного ефіру; або C₅₋₂₀ арил-C₁₋₇ алкілового складного ефіру (наприклад, бензиловий складний ефір, нітробензиловий складний ефір); або у вигляді амідів, наприклад, у вигляді метиламідів.

Наприклад, тіольна група може бути захищена у вигляді тіоефіру (-SR), наприклад, у вигляді: бензилового тіоефіру, ацетамідометилового тіоефіру (-S-CH₂NHC(=O)CH₃).

Може бути легко або переважно одержувати, очищати та/або обробляти активну сполуку у формі проліки. Термін «проліки», який використовується у даному описі, стосується сполуки, яка, піддаючись метаболізму (наприклад, in vivo), дає бажану активну сполуку. Як правило, проліки є неактивними, або міні активними, ніж активна сполука, але можуть забезпечувати поліпшену обробку, введення або метаболічні властивості.

Наприклад, деякі проліки являють собою складні ефіри вказаної активної сполуки (наприклад, фізіологічно прийнятний метаболічно лабільний складний ефір). У процесі метаболізму складноефірна група (-C(=O)OR) розщеплюється, з утворенням активного ліки. Такі складні ефіри можуть бути утворені шляхом етерифікації, наприклад, будь-якої з карбоксильних груп (-C(=O)OH) у вихідній сполуці, при необхідності, з попереднім захистом інших реакційноздатних груп у вихідній сполуці, а потім зняттям захисту, якщо потрібно. Приклади таких метаболічно лабільних складних ефірів включають такі, у яких R являє собою C₁₋₇ алкіл (наприклад, -Me, -Et); C₁₋₇ аміноалкіл (наприклад, аміноетил; 2-(N,N-діетиламіно)етил; 2-(4-морфоліно)етил); і ацилокси-C₁₋₇ алкіл (наприклад, ацилоксиметил, ацилоксіетил; наприклад півалілоксиметил; ацетоксиметил; 1-ацетоксіетил; 1-(1-метокси-1-метил)етил-карбоксилосіетил; 1-(бензоїлокси)етил; ізопропокси-карбонілоксиметил; 1-ізопропокси-карбонілоксіетил; циклогексил-карбонілоксиметил; 1-циклогексил-карбонілоксіетил; циклогексилокси-карбонілоксиметил; 1-циклогексилокси-карбонілоксіетил; (4-тетрагідропіранілокси)-карбонілоксиметил; 1-(4-тетрагідропіранілокси)-карбонілоксіетил; (4-тетрагідропіраніл)-карбонілоксиметил; і 1-(4-тетрагідропіраніл)-карбонілоксіетил).

Також, деякі проліки активуються ферментами, з утворенням активної сполуки, або такої сполуки, яка, піддаючись подальшій хімічній реакції, дає активну сполуку. Наприклад, проліки може являти собою похідне цукру або інший кон'югат глікозиду, або може являти собою похідне складного ефіру амінокислоти.

Селективне інгібування.

'Селективне інгібування' має на увазі інгібування одного ферменту в значно більшому ступені, ніж інгібування одного або більше інших ферментів. Вказану селективність вимірюють шляхом порівняння концентрації сполуки, необхідної для інгібування 50% активності (IC_{50}) одного ферменту з концентрацією тієї ж сполуки, необхідної для інгібування 50% активності (IC_{50}) іншого ферменту (см. нижче). Результат представляють у вигляді коефіцієнта. Якщо коефіцієнт вище 1, то досліджувана сполука проявляє деяку селективність у своїй дії як інгібітора.

Сполуки згідно із даним винаходом переважно проявляють селективність вище, ніж 3, 10, 20 або 50 до ДНК-ПК у порівнянні з активністю у відношенні ФІ-3-кінази.

Сполуки згідно із даним винаходом переважно проявляють селективність вище, ніж 5, 10, 50 або 100 до ДНК-ПК у порівнянні з активністю у відношенні АТМ.

Переважно, щоб значення IC_{50} , застосовувані для визначення селективності, були визначені з використанням способів, описаних у патенті WO 03/024949, зміст якого повністю включено сюди за допомогою посилання.

Подальші переваги

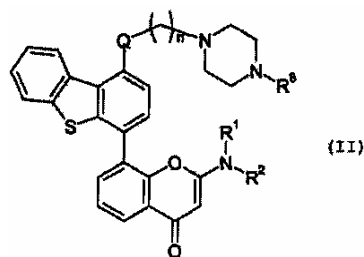
Якщо Q являє собою $-NH-C(=O)-$, X переважно являє собою NR^4R^5 . Далі переважно, щоб Y являв собою можливо заміщену C_{1-3} алкіленову групу, більш переважно, можливо заміщену C_{1-2} алкіленову групу, і найбільш переважно, C_{1-2} алкіленову групу.

Якщо Q являє собою $-O-$ і X являє собою NR^4R^5 , то Y переважно являє собою можливо заміщену C_{1-3} алкіленову групу, більш переважно, можливо заміщену C_{1-2} алкіленову групу, і найбільш переважно, C_{1-2} алкіленову групу.

У деяких варіантах реалізації R^4 і R^5 переважно незалежно один від одного вибрані з H і можливо заміщеного C_{1-7} алкілу, більш переважно з H і можливо заміщеного C_{1-4} алкілу, і найбільш переважно з H і можливо заміщеного C_{1-2} алкілу. Переважні можливі замісники без обмеження включають: гідрокси, метокси, $-NH_2$, можливо заміщений C_6 -арил, і можливо заміщений C_{5-6} гетероцикл.

В інших варіантах реалізації, R^4 і R^5 утворюють, разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, можливо заміщене азотвмісне гетероциклічне кільце, яке містить від 4 до 8 атомів. Переважно, гетероциклічне кільце містить від 5 до 7 атомів у кільці. Приклади переважних груп включають морфолін, піперидин, піперазин, гомопіперазин і тетрагідропірол. Вказані групи можуть бути заміщеними, і особливо переважною групою є піперазинова, можливо, заміщена, причому замісник переважно знаходиться при пара-атомі азоту. Переважні N-замісники включають можливо заміщений C_{1-4} алкіл, можливо заміщений C_6 арил, і ацил (з C_{1-4} алкільною групою як замісник ацилу).

Деякі переважні сполуки згідно із даним винаходом можуть бути представлені формулою II:



у якій:

R^1 , R^2 і Q такі ж, як визначено у формулі I;
n являє собою ціле число від 1 до 7, переважно від 1 до 4 і найбільш переважно 1 або 2;

i

R^6 вибраний з водню, можливо заміщеного C_{1-7} алкілу, (переважно C_{1-4} алкілу, можливо, заміщеного), можливо заміщеного C_{5-20} арилу, (переважно C_6 арилу, можливо, заміщеного), і ацилу (причому замісник ацилу переважно являє собою C_{1-4} алкіл).

Переваги для R^6 і R^7 можуть бути такими ж, як і для R^4 і R^5 , представлених вище.

У формулі I (і у формулі II), якщо R^1 і R^2 утворюють, разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, гетероциклічне кільце, яке містить від 4 до 8 атомів, воно може бути частиною C_{4-20} гетероциклічної групи, визначеної вище (за винятком мінімум 4 атомів у кільці), яка повинна містити не менше одного атома азоту в кільці. Переважно, щоб R^1 і R^2 утворювали, разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, гетероциклічне кільце, яке містить 5, 6 або 7 атомів, більш переважно 6 атомів.

Окремі кільця, які містять один атом азоту включають азетидин, піролідин (тетрагідропірол), піролін (наприклад, 3-піролін, 2,5-дигідропірол), 2H-пірол або 3H-пірол (ізопірол, ізоазол), піперидин, дигідропіридин, тетрагідропіридин, і азепін; два атоми азоту включають імідазолідин, піразолідин (діазолідин), імідазолін, піразолін (дигідропіразол), і піперазин; один атом азоту й один атом кисню включають тетрагідрооксазол, дигідрооксазол, тетрагідроізооксазол, дигідроізооксазол, морфолін, тетрагідрооксазин, дигідрооксазин, і оксазин; один атом азоту й один атом сірки включають тіазолін, тіазолідин і тіоморфолін.

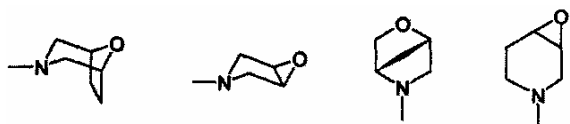
Переважними кільцями є ті, які містять один гетероатом додатково до атома азоту, і особливо переважними гетероатомами є кисень і сірка. Таким чином, переважні групи включають морфолін, тіоморфолін, тіазолін. Переважні групи без інших гетероатомів включають піролідин.

Найбільш переважними групами є морфолін і тіоморфолін.

Як відзначено вище, вказані гетероциклічні групи самі можуть бути заміщеними; переважним класом замісників є C_{1-7} алкільна група. Якщо гетероциклічна група являє собою морфолін, заміщувана група або групи переважно являють собою метил або етил, і більш переважно метил. Окремий метильний замісник найбільш переважно знаходиться в положенні 2.

Також як перераховані вище групи з одним кільцем, розглядають кільця з мітками або місточковими зв'язками. От приклади таких типів кілець, у яких група містить атом азоту й атом кисню:

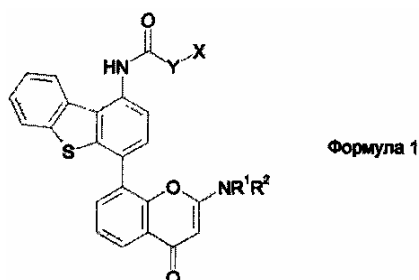
21



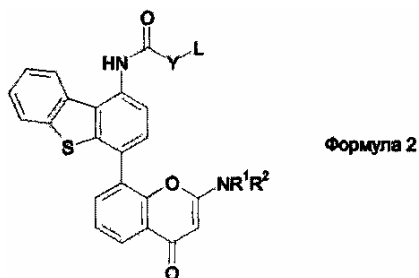
Вони називаються 8-окса-3-аза-біцикло[3.2.1]окт-3-ил, 6-окса-3-аза-біцикло[3.1.0]гекс-3-ил, 2-окса-5-аза-біцикло[2.2.1]гепт-5-ил, і 7-окса-3-аза-біцикло[4.1.0]гепт-3-ил, відповідно.

Загальні способи синтезу

Сполуки формули 1, у яких Q являє собою -NH-C(=O)-, можуть бути представлені формулою 1:

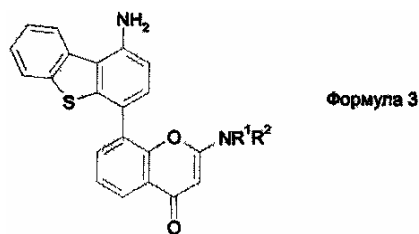


Вказані сполуки, у випадку якщо -Y-X не є C₁₋₇ алкілом, можуть бути отримані зі сполук формули 2:



у якій L являє собою хлор або бром, шляхом взаємодії з відповідним аміном або тіолом. Вказана реакція може проводитися при кімнатній температурі або при нагріванні, якщо необхідно.

Сполуки формули 2 можна синтезувати шляхом взаємодії сполуки формули 3:



зі сполукою формули 4:



у присутності органічної основи, наприклад, триетиламіну.

88329

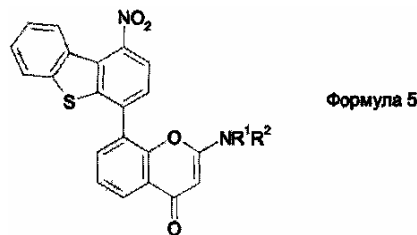
22

Сполуки формули 1, у яких -Y-X являє собою C₁₋₇ алкіл, можна синтезувати шляхом взаємодії сполуки формули 3 зі сполукою формули 4а:



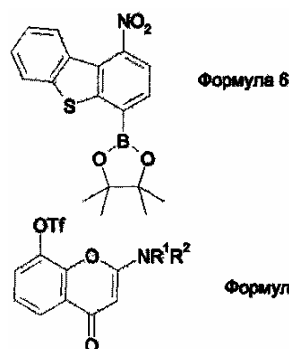
у присутності органічної основи, наприклад, триетиламіну.

Сполуки формули 3 можна синтезувати шляхом відновлення сполуки формули 5:



з використанням підходящого відновлюючого агента, наприклад, цинку в оцтовій кислоті.

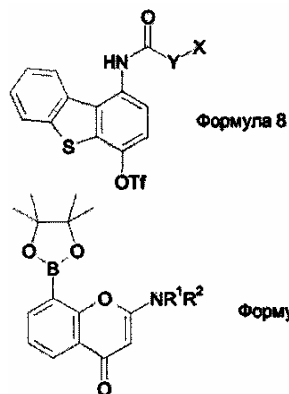
Сполуки формули 5 можна синтезувати шляхом сполучення за Сузукі сполук формули 6 і 7:



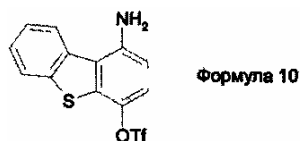
Вказаний спосіб описаний у патенті WO 03/024949 (Методика синтезу 7с) - використаний складний ефір боронової кислоти можна замінити еквівалентними боронозмісними групами.

Методики для сполук формули 7 описані в патенті WO 03/024949 (Методика синтезу 6).

Сполуки формули 1, у яких -Y-X являє собою C₁₋₇ алкіл, також можна синтезувати шляхом сполучення за Сузукі сполук формули 8 і 9:



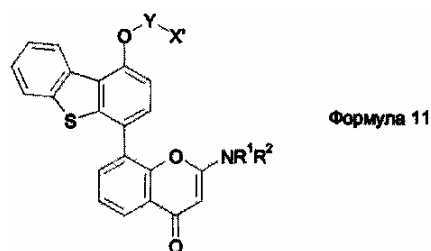
Сполуки формули 8 можна синтезувати зі сполуки формули 10:



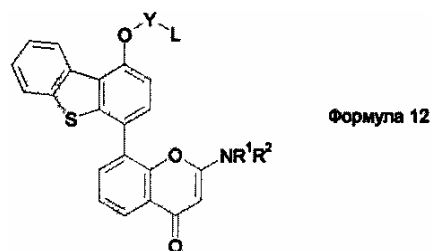
шляхом взаємодії з відповідним ангідридом кислоти, наприклад, у піридині.

Сполуки формули 9 можна синтезувати зі сполук формули 8 шляхом взаємодії з підходящою боровмісним реагентом.

Сполуки формули I, у яких Q являє собою -O- і X вибраний з SR^3 або NR^4R^5 , можуть бути представлені у вигляді формули 11:

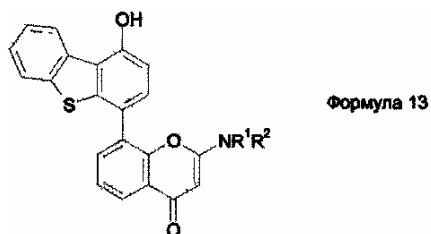


у якій X' представляє SR^3 або NR^4R^5 . Вказані сполуки можна синтезувати зі сполук формули 12:



у якій L являє собою хлор або бром, шляхом взаємодії з відповідним аміном або тіолом. Вказану реакцію можна проводити при кімнатній температурі або при нагріванні, якщо необхідно.

Сполуки формули 12 можна синтезувати шляхом взаємодії сполуки формули 13:



зі сполукою формули 14:

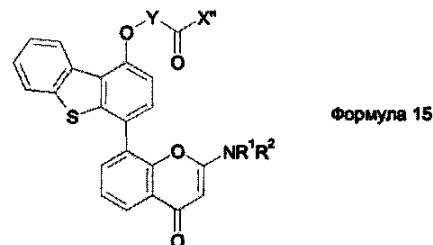


у присутності, наприклад, карбонату калію.

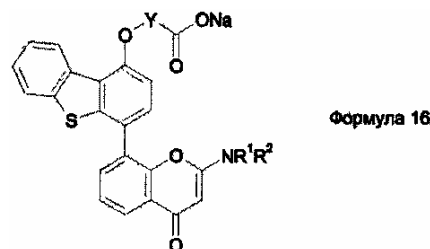
Сполуки формули 13 можна синтезувати зі сполук формули 3 з використанням процедури діазотування-гідролізу. Вказана процедура спочат-

ку перетворює аміногрупу в сіль фтороборат діазонію, наприклад, з використанням BF_4 і бутилнітриту, яку потім гідролізують з використанням, наприклад, водного оксиду міді (I) - нітрату міді (II).

Сполуки формули I, у яких Q являє собою -O- і X являє собою $-C(=O)-NR^6R^7$ можуть бути представлені у вигляді формули 15:

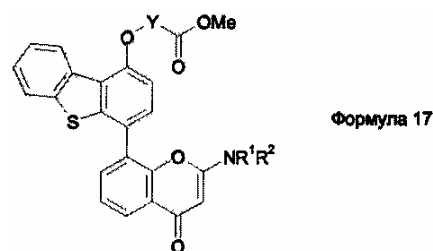


у якій X'' означає NR^6R^7 . Вказані сполуки можна синтезувати зі сполук формули 16:

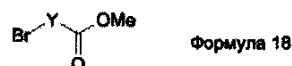


шляхом взаємодії з відповідним аміном у присутності HBTU (O-бензотриазол-1-іл-N,N,N',N'-тетраметилуронійгексафторфосфат) і НОВТ (1-гідроксибензотриазол гідрат).

Сполуки формули 16 можна одержати зі сполук формули 17:



шляхом взаємодії з гідроксидом натрію в метанолі. Сполуки формули 17 можна одержати зі сполук формули 10 шляхом взаємодії зі сполукою формули 18:



у присутності, наприклад, карбонату калію.

Застосування сполук відповідно до винаходу

Даний винахід представляє активні сполуки, а саме, активні 8-[1-заміщені-дибензотіофен-4-іл]-2-морфолін-4-іл-хромен-4-они.

Термін «активні», при використанні в даному описі, стосується таких сполук, які здатні інгібувати активність ДНК-ПК, і зокрема включає як сполуки із власною активністю (ліки), так і проліки вказаних сполук, причому самі вказані проліки можуть про-

являти малу або взагалі не проявляти власної активності.

Один спосіб аналізу, якому можна використувати з метою виміряти інгібування ДНК-ПК, яке здійснюється конкретною сполукою, описаний у прикладах нижче.

Даний винахід далі представляє спосіб інгібування ДНК-ПК у клітині, який включає приведення вказаної клітини в контакт із ефективною кількістю активної сполуки, переважно у формі фармацевтично прийнятної композиції. Вказаний спосіб можна застосовувати *in vitro* або *in vivo*.

Наприклад, зразок клітин (наприклад, з пухлини) можна виростити *in vitro* і привести в контакт із вказаними клітинами активну сполуку разом з агентами, які мають відому лікувальну дію, при цьому буде спостерігатися поліпшення лікувального ефекту вказаної сполуки на вказані клітини.

Даний винахід далі забезпечує активні сполуки, які інгібують активність ДНК-ПК, а також способи інгібування активності ДНК-ПК, який включають приведення клітини в контакт із ефективною кількістю вказаної активної сполуки, як *in vitro*, так і *in vivo*.

Крім цього, даний винахід забезпечує активні сполуки для використання в способі лікування організму тварини або людини. Вказаний спосіб може включати призначення вказаному суб'єктові терапевтично ефективної кількості активної сполуки, переважно у формі фармацевтичної композиції.

Термін «лікування», при використанні в даному описі в контексті лікування станів, стосується, загалом, лікування й терапії, як тварини так і людини (наприклад у ветеринарних застосуваннях), при якій одержують якийсь бажаний терапевтичний ефект, наприклад, уповільнення розвитку стану, зменшення швидкості розвитку захворювання, зупинку швидкості розвитку захворювання, поліпшення стану й виликування захворювання. Також у даний термін включене лікування як міра профілактики (тобто попередження захворювання).

Термін «терапевтично ефективна кількість», при використанні в даному описі, стосується кількості активної сполуки або речовини, композиції або дозування, що містить активну сполуку, яка ефективна для одержання бажаного терапевтичного ефекту, відповідно до розумного співвідношення користі й ризику.

Призначення

Активну сполуку або фармацевтичну композицію, яка містить активну сполуку, можна вводити суб'єктові будь-яким загальновідомим шляхом введення, як системно/периферично, так і в місце бажаної дії, без обмеження включаючи, введення: перорально (наприклад, шляхом проковтування); місцево (включаючи, наприклад, трансдермально, інтраназально, внутрішньоочно, трансбукально й сублінгвально); легенево (наприклад, шляхом інгаляційної або інсуфляційної терапії, з використанням, наприклад, аерозолу, наприклад, через рот або ніс); ректально; вагінально; парентерально, наприклад, шляхом ін'єкції, включаючи підшкірну, внутрішньошкірну, внутрішньом'язову, внутрішньовенну, внутрішньоартеріальну, внутрішньосерцеву, інтратекальну, спінальну, вну-

трішньокапсульну, внутрішньоочноюмкову, внутрішньоочеревинну, внутрішньотрахеальну, підшкірну, внутрішньосуглобову, субарахноїдальну й надчреву; шляхом імплантації депо, наприклад, підшкірно або внутрішньом'язово.

Суб'єкт може являти собою еукаріот, тварину, хребетну тварину, ссавця, гризуна (такого як, наприклад, морська свинка, хом'як, шур, миша), представника сімейства мишачих (наприклад, миша), собачих (наприклад, собака), котячих (наприклад, кішка), кінських (наприклад, кінь), приматів, мавпоподібних (наприклад, мавпа або людиноподібна мавпа), мавп (наприклад, ігунка, павіан), людиноподібних мавп (наприклад, горила, шимпанзе, орангутанг, гібон), або людини.

Композиції

Незважаючи на те, що можливо вводити активну сполуку саму по собі, переважно представити її у вигляді фармацевтичної композиції (наприклад, складу), що містить принаймні одну активну сполуку, як визначено вище, разом з одним або більше фармацевтично прийнятним носієм, допоміжною речовиною, наповнювачем, розріджувачем, буфером, стабілізатором, консервантом, змащувальною речовиною або іншою речовиною, добре відомою фахівцям у даній галузі й, можливо, іншим терапевтичним або профілактичним агентом.

Таким чином, даний винахід далі представляє фармацевтичні композиції, як описано вище, і способи приготування фармацевтичних композицій, які включають змішування принаймні однієї активної сполуки, як визначено вище, з одним або більше з фармацевтично прийнятним носієм, розріджувачем, буфером, допоміжним речовиною, стабілізатором або іншою речовиною, як описано в даній заявці.

Термін "фармацевтично прийнятний", який використовується у даному описі, стосується сполук, матеріалів, композицій і/або дозувальних форм, які з медичної точки зору придатні для використання в контакті із тканинами суб'єкта, (наприклад, людини), без надмірної токсичності, подразнення, алергічної реакції, або інших проблем або ускладнень, відповідно до розумного співвідношення користі й ризику. Усякий носій, наповнювач і т.д. повинен також бути "прийнятним" у тому розумінні, щоб бути сумісним з іншими компонентами композиції.

Підходящі носії, наповнювачі й т.д. можна знайти в стандартних фармацевтичних прописях, наприклад, Remington's Pharmaceutical Sciences. 18th edition, Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1990.

Композиції легко можуть бути представлені у формі одиничного дозування, і можуть бути приготовлені будь-якими способами, добре відомими у фармакології. Вказані способи включають стадію зв'язування активної сполуки з носієм, який складається з одного або більше допоміжних компонентів. У цілому, композиції готують шляхом однорідного й ретельного зв'язування активної сполуки з рідкими носіями або ретельно здрібненими твердими носіями, або з ними обома, і потім при необхідності, додання продукту форми.

Композиції можуть існувати у формі рідин, розчинів, суспензій, емульсій, еліксирів, сиропів,

таблеток, ледяників, гранул, порошків, капсул, облаток, пігулок, ампул, супозиторіїв, песаріїв, мазей, гелів, паст, кремів, спреїв, туманів, димів, лосьйонів, масел, кульок, електуаріїв, або аерозолів.

Композиції, які підходять для перорального введення (наприклад, шляхом проковтування) можуть бути представлені у вигляді окремих одиниць, таких як капсули, облатки або таблетки, кожна з яких містить заздалегідь визначену кількість активної сполуки; у вигляді порошку або гранул; у вигляді розчину або суспензії у водній або неводній рідині; у вигляді рідкої емульсії типу масло-у-воді або рідкій емульсії типу воді-у-маслі; у вигляді кульки; у вигляді електуарію; або у вигляді пасти.

Таблетка може бути виготовлена загальновідомими методами, наприклад, пресуванням або відливанням, можливо, з одним або більше допоміжними компонентами. Пресовані таблетки можуть бути виготовлені шляхом пресування в підходящому апараті активної сполуки в сипкій формі, такий як порошок або гранули, можливо, змішаним з одним або більше сполучних (наприклад, повідон, желатин, гуміарабік, сорбіт, трагакант, гідроксипропілметилцелюлоза) наповнювачів або розріджувачів (наприклад, лактоза, мікрокристалічна целюлоза, кислий фосфат кальцію); зм'яшувальних речовин (наприклад, стеарат магнію, тальк, двоокис кремнію); дезінтегруючих агентів (наприклад, натрієва сіль гліколяту крохмалю, кро-сповідон, кроскарбоксиметилцелюлоза натрію); поверхнево-активних або диспергуючих або змочувальних агентів (наприклад, лаурилсульфат натрію); і консервантів (наприклад, метил-п-гідроксибензоат, пропіл-п-гідроксибензоат, сорбінова кислота). Відлиті таблетки можуть бути виготовлені шляхом відливання на підходящому апараті суміші порошкоподібної сполуки, зволоженої інертним рідким розріджувачем. Таблетки можуть, можливо, бути покриті оболонкою або мати борозенку, і можуть бути розроблені таким чином, щоб забезпечити повільне або контрольоване вивільнення активної сполуки, для чого використовують, наприклад, гідроксипропілметилцелюлозу в різних співвідношеннях, щоб забезпечити бажаний профіль вивільнення. Таблетки за бажанням можна покрити кишковорозчинним покриттям, щоб забезпечити вивільнення не в шлунку, а в інших відділах травного тракту.

Композиції, придатні для місцевого введення, (наприклад, трансдермального, інтраназального, внутрішньочного, трансбукального або сублінгвального) можуть бути виготовлені у вигляді мазі, крему, суспензії, лосьйону, порошку, розчину, пасти, гелю, спрею, аерозолі або масла. Як варіант, композиція може являти собою пластр або перев'язний матеріал, такий як бинт або лейкопластр, просочений активними сполуками й, можливо, одним або більше носіями або розріджувачами.

Композиції, які підходять для місцевого введення через рот, включають ледяники, які містять активну сполуку в ароматизованій основі, звичайно сахарозі й гуміарабіку або трагаканті; пастилки, які містять активну сполуку в інертній основі, такий як желатин або гліцерин, або сахароза й гуміара-

бік; і полоскання, що містять активну сполуку в підходящому рідкому носії.

Композиції, які підходять для місцевого внутрішньочного введення також включають очні краплі, у яких активна речовина розчинена або суспендована в підходящому носії, особливо у водному розчиннику активної сполуки.

Композиції, придатні для назального введення, якщо носій являє собою тверду речовину, включають великий порошок, що має розмір частинок, наприклад, у межах від близько 20 до близько 500 мікронів, який вводять при диханні, тобто, шляхом швидкого вдихання через носовий хід з контейнера з порошком, який утримується близько до носа. Підходящими композиціями, у яких носій являє собою рідину для введення, є, наприклад, назальний спрей, краплі в ніс, або аерозоль для введення за допомогою небулайзера, включаючи водні або масляні розчини активної речовини.

Композиції, придатні для введення за допомогою інгаляцій, включають такі, які представлені у вигляді аерозольного спрею в упаковці під тиском, з використанням підходящого пропеленту, такого як дихлордифторметан, трихлорфторметан, дихлортетрафторетан, діоксид вуглецю, або інші підходящі гази.

Композиції, придатні для місцевого введення через шкіру, включають мазі, креми й емульсії. Якщо композиція являє собою мазь, активну сполуку можна за бажанням застосовувати або з парафіновою основою мазі, або з основою мазі, що змішується з водою, мазі. Як варіант, активна сполука може бути приготівлена у вигляді крему з основою крему типу масло-у-воді. За бажанням, водна фаза крему може включати, наприклад, як мінімум близько 30% за вагою багатоатомного спирту, тобто, спирту, який містить дві або більше гідроксильні групи, такого як пропіленгліколь, бутан-1,3-діол, маніт, сорбіт, гліцерин, поліетиленгліколь і їх суміші. Місцеві композиції можуть за бажанням включати сполуку, яка поліпшує всмоктування або проникнення активної сполуки через шкіру або інші ділянки впливу. Приклади таких речовин, які поліпшують проникнення через шкіру, включають диметилсульфоксид і споріднені до нього аналоги.

У випадку, якщо композиція отримана у вигляді емульсії для місцевого застосування, масляна фаза може, можливо, містити тільки емульгатор (інакше відомий як емульгувальний агент), або може містити суміш принаймні одного емульгатора з жиром або маслом, або з жиром і маслом разом. Переважно, разом з гідрофільним емульгатором до складу входить і ліпофільний емульгатор, який діє як стабілізатор. Також переважно включити до складу, як жир, так і масло. Емульгатор(и) разом або без стабілізатора(ів), утворюють так званий емульгуючий віск, а вказаний віск разом з маслом і/або жиром утворює так звану емульгуючу основу мазі, що створює масляну дисперговану фазу в кремоподібних композиціях.

Підходящі емульгатори й стабілізатори емульсій включають Твін 60, Спан 80, цетостеариловий спирт, міристиловий спирт, гліцерилмоностеарат і лаурилсульфат натрію. Вибір підходящих масел або жирів для композиції заснований на одержанні

бажаних косметичних властивостей, тому що розчинність активної сполуки в більшості масел, що підходять для використання у фармацевтичних емульсійних композиціях може бути дуже низкою. Тому крем повинен бути переважно нежирним, який не забруднює і який легко змивається продуктом підходящої консистенції, щоб уникнути протікання з тюбиків або інших контейнерів. Можна використовувати одно- або двоосновні алкільні складні ефіри, із прямою або розгалуженим ланцюгом, такі як діізоадипінат, ізоцетилстеарат, пропіленгліколевий діефір жирних кислот кокосової олії, ізопропілмиристат, децилолеат, ізопропілпальмітат, бутилстеарат, 2-етилгексилпальмітат або суміш складних ефірів з розгалуженим ланцюгом, відомому як Crodamol CAP, причому три останні складних ефіри є переважними. Їх можна використовувати окремо або в сполученні, залежно від необхідних властивостей.

Як варіант, можна використовувати ліпіди з високою температурою плавлення, такі як білий вазелін і/або вазелінове масло, або інші мінеральні масла.

Композиції, які підходять для ректального введення можуть являти собою супозиторії з підходящою основою, що містить, наприклад, олію какао або саліцилат.

Композиції, які підходять для вагінального введення можуть являти собою песарії, тампони, креми, гелі, пасти, піни або спреї, що містять, крім активної сполуки, такі носії, які відомі в даній галузі як підходящі.

Композиції, які підходять для парентерального введення (наприклад, шляхом ін'єкції, включаючи шкірну, підшкірну, внутрішньом'язову, внутрішньовенну й внутрішньошкірну), включають водні й неводні ізотонічні, апірогенні, стерильні розчини для ін'єкцій, які можуть містити антиоксиданти, буфери, консерванти, стабілізатори, бактеріостатичні речовини, і розчинені речовини, які роблять композицію ізотонічною по відношенню до передбачуваного реципієнта; а також водні й неводні стерильні суспензії, які можуть включати суспендуючі агенти й загущуючі агенти, а також ліпосоми або інші системи мікрочастинок, розроблені для доставки активної сполуки до компонентів крові або до одному або більше органам. Приклади підходящих ізотонічних носіїв для використання в вказаних композиціях включають хлорид натрію для ін'єкцій, розчин Рінгера або лактований розчин Рінгера для ін'єкцій. Як правило, концентрація активної сполуки в розчині становить від приблизно 1нг/мл до приблизно 10μг/мл, наприклад, від приблизно 10нг/мл до приблизно 1μг/мл. Композиції можуть знаходитися в запечатаних контейнерах на одну дозу або багато доз, наприклад, ампулах або флаконах, і можуть зберігатися у висушеному сублімації (ліофілізованому) вигляді, так що безпосередньо перед використанням потрібно тільки додати стерильний рідкий носій, наприклад, воду для ін'єкцій. Ін'єкційні розчини й суспензії, призначені для негайного використання, можна готувати з порошків, гранул і таблеток. Композиції можуть існувати у формі ліпосом або інших мікрочастинкових систем, які розроблені, щоб доставити акти-

вну сполуку до компонентів крові або до одного або більше органів.

Дозування

Слід взяти до уваги, що підходящі дозування активних сполук і композицій, що містять активні сполуки, можуть змінюватися від пацієнта до пацієнта. Визначення оптимального дозування може, загалом, включати зрівноважування рівня терапевтичної користі щодо якого-небудь ризику або небезпечних побічних ефектів лікування згідно із даним винаходом. Вибраний рівень дозування може залежати від багатьох факторів, включаючи, але не обмежуючись цим, активність конкретної сполуки, спосіб введення, час введення, швидкість виведення сполуки, тривалість лікування, інші ліки, сполуки та/або речовини, які використовуються спільно, а також вік, стать, вагу, стан, загальне здоров'я, і попередню історію хвороби пацієнта. Кількість сполуки й шлях введення можуть, в остаточному підсумку, бути залишені на розсуд терапевта, хоча в загальному дозування повинна бути такою, щоб домогтися такої місцевої концентрації в ділянці впливу, що дає бажаний ефект, не викликаючи істотних шкідливих або небезпечних побічних ефектів.

Введення *in vivo* можна здійснювати однією дозою, постійно або періодично (наприклад, окремими дозами через відповідні інтервали) протягом курсу лікування. Способи визначення найбільш ефективних способів і дозування введення добре відомі фахівцям і можуть змінюватися залежно від композиції, яку використовують для лікування, мети лікування, цільових клітин, що підлягають лікуванню й суб'єкта, який підлягає лікуванню. Одиначне або багаторазове введення можна проводити відповідно до рівня дози й схеми, які вибирає лікуючий терапевт.

У цілому, підходяща доза активної сполуки знаходиться в межах від близько 100μг до близько 250мг на кілограм ваги тіла суб'єкта в день. Якщо активною сполукою є сіль, складний ефір, проліки тощо, кількість, яку вводять, обчислюють на основі вихідної сполуки, і таким чином, фактичну вагу, яку слід використовувати, пропорційно збільшують.

Приклади

Наведені далі приклади призначені винятково для того, щоб проілюструвати даний винахід, і не призначені обмежувати сферу охоплення даного винаходу, описану в даній заявці.

Скорочення

Для зручності, багато хімічних залишків представлені з використанням загальновідомих скорочень, включаючи, але не обмежуючись цим, метил (Me), етил (Et), н-пропіл (nPr), ізо-пропіл (iPr), н-бутил (nBu), трет-бутил (tBu), н-гексил (nHex), циклогексил (cHex), феніл (Ph), біфеніл (biPh), бензил (Bn), нафтил (naph), метокси (MeO), етокси (EtO), бензоїл (Bz), і ацетил (Ac).

Для зручності, багато хімічних сполук представлені з використанням загальновідомих скорочень, включаючи, але не обмежуючись цим, метанол (MeOH), етанол (EtOH), ізо-пропанол (i-PrOH), метилетилкетон (MEK), простий ефір або діетиловий ефір (Et₂O), оцтова кислота (AcOH), дихлорметан (метиленхлорид, ДХМ), трифтороцтова кислота

(ТФОК), диметилформамід (ДМФА), тетрагідрофуран (ТГФ), і диметилсульфоксид (ДМСО).

Загальні експериментальні способи

Тонкошарову хроматографію проводили з використанням Merck Kieselgel 60 F254 пластин на скляній основі. Пластини проявляли з використанням УФ лампи (254нм). Для швидкісної хроматографії використовували силікагель 60 (розмір частинок 40-63μ), що постачається Е.М. Merck. ¹H ЯМР спектри знімали на частоті 300МГц на приладі Bruker DPX-300. Хімічні зсуви встановлювали відносно тетраметилсилану.

Очищення й ідентифікація бібліотечних зразків

Зразки очищали на пристроях Gilson LC. Рухома фаза А - 0,1% водний розчин ТФОК, Рухома фаза В - ацетонітрил, швидкість потоку 6мл/хв., градієнт - звичайно починали з 90% А/10% В протягом 1 хвилини, підвищували до 97% В через 15 хвилин, витримували на цьому рівні протягом 2 хвилин, потім поверталися до початкових умов. Колонка: Jones Chromatography Genesis 4μ C18, 10мм×250мм. Виявлення піків ґрунтувалося на УФ-детектуванні на довжині хвилі 254нм.

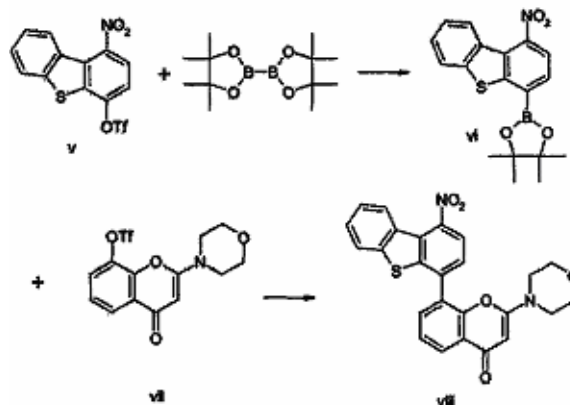
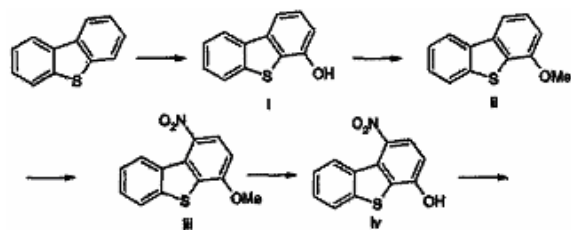
Мас-спектри знімали на приладі Finnegan LCQ у режимі позитивних іонів. Рухома фаза А - 0,1% водний розчин мурашиної кислоти, Рухома фаза В - ацетонітрил, швидкість потоку 2мл/хв., градієнт - починали з 95% А/5% В протягом 1 хвилини, підвищували до 98% В через 5 хвилин, витримували на цьому рівні протягом 3 хвилин, потім поверталися до початкових умов. Колонка: Phenomenex 5μ Luna C18, 4,6мм×50мм. Уф-детектування на довжині хвилі 254нм, PDA (аналіз розподілу імпульсів) детектування - сканування від 210 до 600нм.

Мас-спектри інших сполук

Мас-спектри не бібліотечних сполук і проміжних речовин знімали на приладі Micromass ZQ (з однією квадрупольною лінзою, що діє в режимі іонізації при електророзпиленні), з використанням помпи для BEPX Waters 600 HPLC і автодозатора 2700 Autosampler.

Рухома фаза А - 0,1% мурашина кислота у воді, Рухома фаза В - 0,1% мурашина кислота в ацетонітрилі, швидкість потоку 2,0мл/хв., градієнт: від 5% В до 95% В за 3 хвилини, витримували на цьому рівні протягом 3 хвилин. Колонка: різні, але завжди C18 50мм×4,6мм (Currently Genesis 4μ, Jones Chromatography), PDA детектування: Waters 996, область сканування 210-400нм. Синтез ключових проміжних речовин

(а) морфолін-4-іл-8-(1'-нітродобензотіофен-4'-іл)хромен-4-он (viii)



Дибензотіофен-4-ол (i)

До охолодженого (-78°C) розчину дибензотіофену (20,8г, 113ммоль) у безводному ТГФ (400мл) додають трет-бутиллітій (1,7М у пентані; 100мл, 170ммоль). Реакційну суміш перемішують при -78°C протягом 1 години, потім залишають зігрітися до кімнатної температури й перемішують у такий спосіб протягом 16 годин. Потім суміш охолоджують до 0°C і додають бромід етилмагнію (1М в ТГФ; 170мл, 170ммоль) до янтарної реакційної суміші повільним потоком через порожнисту голку. Реакційну суміш знову залишають зігрітися до кімнатної температури, після чого перемішують у такий спосіб протягом 30 хвилин. Приєднують до реакційної посудини зворотний холодильник перед тим, як барботувати кисень через розчин протягом 40 хвилин. Потім суміш перемішують ще протягом 1 години, після чого обережно вливають у колотий лід і підкисляють до рН 3 концентрованою НСІ. Потім суміш екстрагують із використання етилацетату (3×80мл). Потім органічні екстракти обробляють 3М розчином гідроксиду натрію до досягнення рН 10. Основний водний шар відокремлюють, підкисляють до рН 3 2М НСІ, при цьому випадає в осад масляниста тверда речовина. Її розчиняють у діетиловому ефірі (150мл), висушують над MgSO₄, фільтрують і концентрують у вакуумі, а потім перекристалізують з етанолу:води (1:1) (250мл) щоб одержати забарвлену в темно-жовтий колір тверду речовину, яка відповідає цільовій сполуці (21,6г, 96%) і не потребує подальшого очищення, m/z (PX-MC, ESP), RT=3,64хв, (M+H)=201,1

4-метокси-добензотіофен (ii)

До розчину дибензотіофен-4-олу (i) (14,2г, 71,0ммоль) в ацетоні (500мл) додають порошкоподібний карбонат калію (14,72г, 106,5ммоль) і метилйодид (4,43мл, 71ммоль). Суміш нагрівають зі зворотним холодильником і перемішують у такий спосіб протягом 16 годин. Потім суміш охолоджують і фільтрують через пластину Celite™. Отриманий фільтрат концентрують у вакуумі, щоб одержати маслянистий залишок, що розбавляють дихлорметаном (100мл) і промивають 1М NaOH і насиченим розчином солі. Органічний шар висушують над MgSO₄, фільтрують і концентрують у вакуумі, щоб одержати забарвлену в темно-жовтий колір тверду речовину, яка відповідає цільовій сполуці й використовується без якогось подальшого очищення (15,2г, 100 %) m/z (PX-MC, ESP), RT=4,22хв, (M+H)=215,1

4-метокси-1-нітро-дибензотіофен (iii)

4-метокси-дибензотіофен (ii) (4,3г, 20,0ммоль) розчиняють у льодяній оцтовій кислоті (60мл) і додають до вказаного розчину паруючу азотну кислоту (3,37мл) по краплях, стежачи за тим, щоб температура суміші не піднімалася вище 25°C. Жовту суспензію перемішують ще протягом 45 хвилин, після чого обережно виливають у воду (200мл) і перемішують протягом 15 хвилин. Жовту тверду речовину видаляють фільтруванням і ретельно промивають більшою кількістю води, а потім гексану. Отриманий у такий спосіб залишок потім висушують у вакуумній печі, щоб одержати цільову сполуку у вигляді жовтої твердої речовини, яку використовують без якого-небудь подальшого очищення (5,19г, 97%) m/z (PX-MC, ESP), $RT=4,15$ хв, $(M+H)=260,1$

1-нітро-дибензотіофен-4-ол (iv)

Твердий гідроксид піридину (1кг, 8,7ммоль) додають до 4-метокси-1-нітро-дибензотіофену (iii) (35,44г, 187ммоль) і реакційну суміш добре перемішують перед нагріванням до 165°C при безперервному перемішуванні. Суміш підтримують у вказаному стані протягом 8 годин, охолоджують, розбавляють водою (500мл) і екстрагують дихлорметаном (3×200мл). 3М розчин гідроксиду натрію додають до органічного екстракту доти, поки з розчину не випаде темна тверда речовина. Фільтрат відокремлюють і підкисляють рідиною до рН 1 концентрованої HCl. Отриману яскраво-жовту тверду речовину, яка утворилася при підкисленні, відокремлюють шляхом фільтрування, промивають водою й висушують, щоб одержати цільову сполуку, яка є достатньо чистою, щоб бути використаною без якого-небудь подальшого очищення (35,44г, 77 %) m/z (PX-MC, ESP), $RT=3,69$ хв, $(M+H)=246,2$, $(M-H)=244,1$

1-нітро-дибензотіофен-1-іловий ефір трифторметансульфонової кислоти (v)

До охолодженого (-5°C) суспензії 1-нітро-дибензотіофен-4-олу (iv) (5,37г, 22,0ммоль) у дихлорметані (75мл) додають триетиламін (9,20мл, 66,00ммоль), при цьому суспензія повністю розчиняється. Потім до вказаної суміші додають ангідрид трифторметансульфонової кислоти (5,85мл, 33,00ммоль) по краплях через шприц. Потім суміш перемішують при вказаній температурі протягом 1 години, після чого виливають у колотий лід. Залишають доти, поки лід не розтане, і екстрагують суміш із використанням CH_2Cl_2 (3×20мл). Об'єднані органічні шари висушують ($MgSO_4$) фільтрують і концентрують у вакуумі, щоб одержати м'яке янтарне масло, яке елюють через шар силікагелю (очищений CH_2Cl_2) щоб одержати цільову сполуку в досить чистій формі, щоб використовувати її без якого-небудь подальшого очищення (8,30г, 99 %) m/z (PX-MC, ESP), $RT=4,40$ хв, не іонізується.

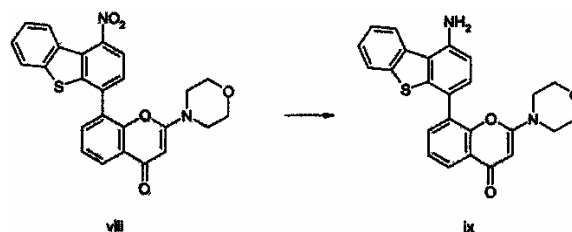
морфолін-4-іл-8-(1'-нітродибензотіофен-4'-іл)хромен-4-он (viii)

У чисту суху посудину поміщають 1-нітродибензотіофен-1-іловий ефір трифторметансульфонової кислоти (v) (250мг, 0,66ммоль), біс-пінаколатодиброн (185мг, 0,73ммоль), ацетат калію (390мг, 3,98ммоль), $PdCl_2(dppf)$ ($dppf=1,1'$ -біс(дифенілфосфіно)фероцен) (27мг, 0,033ммоль), і $dppf$ (19мг, 0,033ммоль) в атмосфері аргону. По-

тім посудину вакууюють і продувають аргонем три рази. Додають діоксан (20мл) і перемішують реакційну суміш при 90°C впродовж 12 годин. Реакційну суміш розбавляють дихлорметаном (100мл) і органічний шар послідовно промивають водою (3×30мл), розчином солі (1×30мл), висушують (Na_2SO_4) і випарюють розчинник у вакуумі, щоб одержати нітроборонатний складний ефір (vi), який використовують без подальшого очищення. Суміш речовини vi (280мг, 0,79ммоль), хроменон-8-трифлату (vii) (298мг, 0,79ммоль), $PdCl_2(dppf)$ (19,3мг, 0,024ммоль), і Cs_2CO_3 (770мг, 2,36ммоль) тричі продувають аргонем і додають ТГФ (20мл). Реакційну суміш перемішують зі зворотним холодильником протягом 12 годин. Видаляють розчинники у вакуумі й розчиняють залишок у дихлорметані (100мл), промивають водою (2×30мл), розчином солі (1×30мл), висушують (Na_2SO_4) і випарюють розчинник у вакуумі, щоб одержати цільовий продукт (viii). Чорновий продукт очищають за допомогою колонкової хроматографії з використанням 2-5% метанолу в ДХМ.

т. пл.=179°C; $R_f=0,28$ (ДХМ/MeOH 95/5); PX-MC ES⁺ 460. ІЧ (плівка): 1681, 1619, 1559, 1404 cm^{-1} ; УФ: $\lambda_{max}=240$ нм. ¹H ЯМР (300МГц, $CDCl_3$): δ 8,27 (дд, J=7,8; 1,6Гц, 1H); 8,09 (д, J=7,5Гц, 1H); 7,83 (д, J=7,9Гц, 1H); 7,78 (д, J=7,1Гц, 1H); 7,66 (дд, J=7,5; 1,6Гц, 1H); 7,42-7,52 (м, 4H); 5,45 (з, 1H); 3,40-3,47 (м, 4H); 3,00-3,03 (м, 4H). ¹³C ЯМР (75МГц, $CDCl_3$): 5176,9; 162,5; 150,8; 151,7; 143,4; 140,5; 135,9; 133,5; 131,6; 129,0; 127,5; 127,4; 127,0; 125,8; 125,6; 125,4; 124,1; 123,1; 120,8; 87,6; 66,0; 44,9.

(б) 8-(1'-амінодибензотіофен-4'-іл)-2-морфолін-4-іл-хромен-4-он (ix)

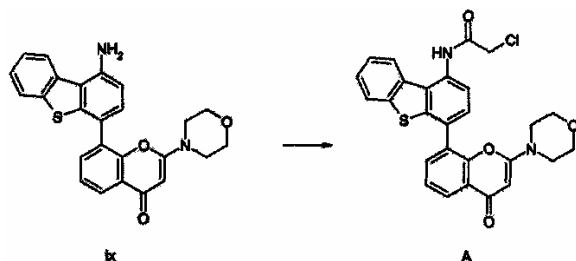


До розчину похідного нітродибензотіофену (viii) (810мг, 1,77ммоль) в оцтовій кислоті (30мл) додають порошок цинку (1,16г, 17,70ммоль) і перемішують реакційну суміш при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш відфільтровують через celite, промивають послідовно метанолом (4×50мл) і ДХМ (2×50мл) і випарюють об'єднані фільтрати при зниженому тиску. Тверду речовину, що залишилася, розмішують у воді (100мл) і додають водний розчин аміаку (25мл). Отриману тверду речовину, яка випала в осад, збирають шляхом фільтрації й очищають за допомогою хроматографії на силікагелі, застосовуючи як елюент 2-5% метанол у ДХМ.

$R_f=0,28$ (ДХМ/MeOH 95/5); ІЧ (плівка): 3326, 3211, 2962, 2902, 2851, 1729, 1615, 1555, ¹H ЯМР (300МГц, $CDCl_3$): 68,14-8,20 (м, 2H); 7,74 (дд, J=7,7; 1,1Гц, 1H); 7,67 (дд, J=7,4; 1,7Гц, 1H); 7,34-7,49 (м, 4H); 7,22 (д, J=7,8Гц, 1H); 6,82 (д, J=7,8Гц, 1H); 5,48 (с, 1H, =CH); 4,55 (уш. с., -NH, 2H); 3,42-3,46 (м, 4H); 3,03-3,06 (м, 4H), ¹³C ЯМР (75МГц,

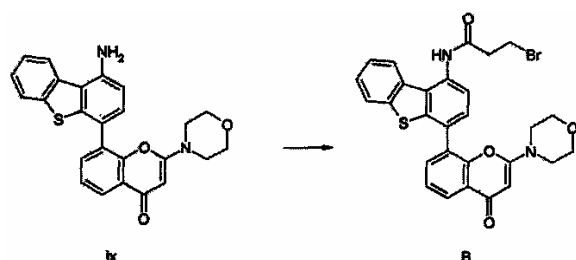
CDCI₃): δ 177,6; 162,5; 151,7; 144,2; 141,6; 138,9; 135,8; 134,1; 132,8; 129,1; 128,9; 126,0; 125,7; 125,3; 125,1; 125,0; 123,8; 123,7; 123,1; 123,0; 122,0; 113,1; 87,18; 66,4; 45,0.

(в) 2-хлор-N-[4-(2-морфолін-4-іл-4-оксо-4Н-хромен-8-іл)-добензотіофен-1-іл]-ацетамід (А)



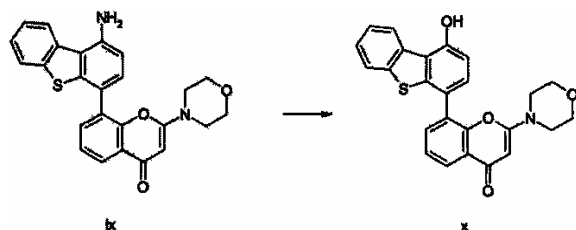
До розчину похідного амінодобензотіофену (ix, 1мл. екв.) у сухому ДМА (12мл) додають триетиламін (2,2мл. екв.) і хлорацетилхлорид (1,1мл. екв.), і перемішують реакційну суміш при кімнатній температурі протягом 4 годин.

(г) 3-бром-N-[4-(2-морфолін-4-іл-4-оксо-4Н-хромен-8-іл)-добензотіофен-1-іл]-пропіонамід (В)



До розчину похідного амінодобензотіофену (ix; 1мл. екв.) у сухому ДМА додають триетиламін (2,2мл. екв.) і 3-бромпропіонілхлорид (1,1мл. екв.), і перемішують реакційну суміш при кімнатній температурі протягом 4 годин.

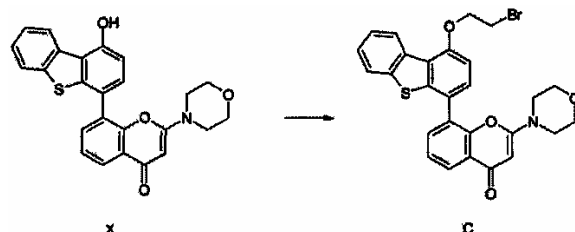
(д) 8-(1-гідрокси-добензотіофен-4-іл)-2-морфолін-4-іл-хромен-4-он (х)



Похідне амінодобензотіофену (ix) (1ммоль) суспендують в етанолі (40мл) і додають HBF₄ (15ммоль) по краплях при кімнатній температурі. Після перемішування протягом 15 хвилин реакційна суміш перетворюється в прозорий розчин, який охолоджують до 0°C і додають m-бутилнітрит (2ммоль). Через 30 хвилин реакційну суміш розбавляють ефіром (80мл). Тверду речовину, яка випала в осад, відфільтровують, промивають ефіром (2×20мл) і висушують. Вказану тверду речовину додають до розчину нітрату міді (300ммоль) в 1л води, що містить закис міді (1ммоль), і перемішують протягом 1 години при кімнатній температурі.

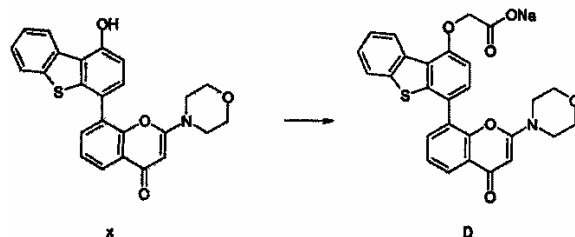
Водний розчин фільтрують, щоб виділити продукт у вигляді коричневої твердої речовини, яку очищають за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі з використанням 2-5% метанолу/ДХМ.

(е) 8-[1-(2-бром-етокси)-добензотіофен-4-іл]-2-морфолін-4-іл-хромен-4-он (С)



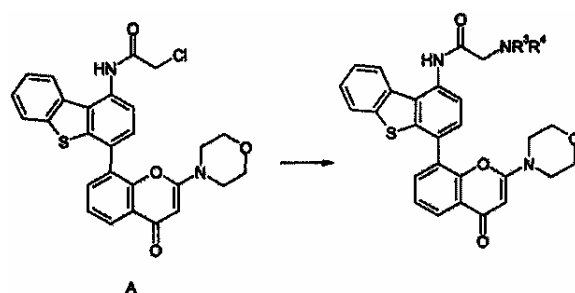
До розчину 1-гідроксидобензотіофену (х; 1мл. екв.) у сухому ДМФ (20мл) додають карбонат калію (1,1мл. екв.) і диброметан (1,1мл. екв.), і перемішують реакційну суміш при кімнатній температурі протягом 12 годин.

(ж) [4-(2-морфолін-4-іл-4-оксо-4Н-хромен-8-іл)-добензотіофен-1-ілокси]-ацетат натрію (D)



Гідроксильну сполуку (х) суспендують у сухому ДМФ, додають карбонат калію, потім метилбромацетат, і перемішують реакційну суміш при 60°C впродовж ночі. Після завершення реакції реакційну суміш виливають у воду й екстрагують етилацетатом. Органічний шар промивають водою, розчином солі, висушують і концентрують, щоб одержати метиловий ефір у вигляді жовтої твердої речовини. За здійсненням реакції спостерігають за допомогою ВЕРХ і РХ-МС. Складний ефір розчиняють у метанолі й додають водний розчин NaOH. Реакційну суміш перемішують при 60°C впродовж 1 години, після чого ВЕРХ і РХ-МС показали відсутність метилового ефіру. Реакційну суміш випарюють досуха у вакуумі, щоб одержати натрієву сіль (D).

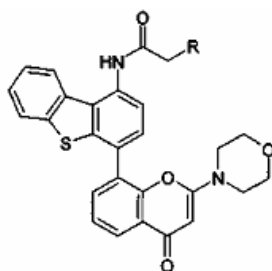
Приклад 1



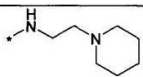
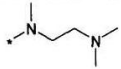

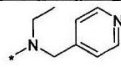
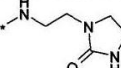
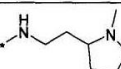
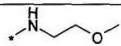
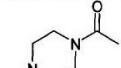
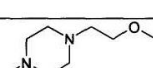
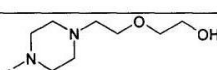
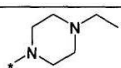
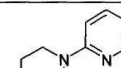
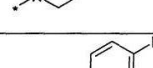
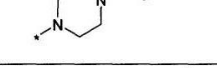
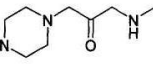
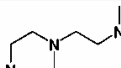
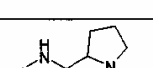
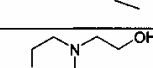
Аліквоти (0,5мл) 2-хлор-N-[4-(2-морфолін-4-іл-4-оксо-4Н-хромен-8-іл)-добензотіофен-1-іл]-ацетаміду (А) додають у кожний із флаконів, що

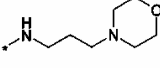


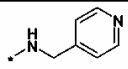
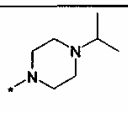

містять різні аміни для синтезу. Потім реакційні суміші перемішують паралельно при кімнатній температурі протягом 12 годин, розбавляють міні-

мальним об'ємом метанолу, а потім очищують отримані сполуки.



Сполука	R	M/z	Rt (хв)	Чистота (%)
1		556,4	3,5	95
2		554,5	3,38	95
3		555,4	3,25	95
4		569,4	3,28	95
5		574,4	3,2	95
6		602,4	3,66	90
7		530,4	3,21	95
8		529,4	2,99	95
9		583,5	3,26	90
10		568,5	3,49	95
11		606,4	3,57	95
12		542,5	3,38	95
13		486,4	3,19	95
14		599,4	3,16	95
15		570,4	3,36	95

16		597,5	3,11	95
17		571,4	3,28	95
18		584,5	3,65	90
19		605,5	3,48	85
20		598,5	3,23	90
21		597,5	3	95
22		544,4	3,32	95
23		597,6	3,39	95
24		613,6	3,34	85
25		643,6	3,25	95
26		583,6	3,29	95
27		632,6	3,44	95
28		649,6	4,06	90
29		654,5	3,39	90
30		626,4	3,02	95
31		597,4	3,23	95
32		599,4	3,24	95
33		613,4	3,22	95

34		613,4	2,98	95
35		569,4	3,18	95
36		514,4	3,28	95
37		577,4	3,22	90
38		597,4	3,36	90
39		570,4	3,68	95

Типові аналітичні дані

Сполука 1: ^1H ЯМР (300МГц, CDCl_3): δ 10,27 (1H, c, -NH), 8,44 (1H, м, Ar), 8,29 (1H, д, $J=7,85\text{Гц}$, Ar), 8,04 (1H, д, $J=8,04\text{Гц}$, Ar), 7,86 (2H, м, Ar), 7,55 (4H, м, Ar), 6,59 (1H, c, =CH-), 4,01 (4H, м, -NCH₂CH₂-), 3,82 (2H, c, -NCH₂), 3,53 (4H, м, -NCH₂CH₂-), 3,26 (4H, м, -NCH₂CH₂-), 3,18 (4H, м, -NCH₂CH₂-), Т.пл.: 165°C.

Сполука 2: ^1H ЯМР (300МГц, CDCl_3): δ 10,80 (1H, c, -NH), 8,26 (1H, м, Ar), 8,19 (1H, дд, $J=1,6\text{Гц}$, Ar), 7,70 (2H, м, Ar), 7,48 (2H, м, Ar), 7,38 (3H, м, Ar), 6,15 (1H, c, =CH-), 4,10 (2H, c, -NCH₂), 3,42 (6H, м, -NCH₂CH₂-), 3,09 (7H, м, -NCH₂CH₂-), 1,95 (5H, м, -CH₂CH₂), Т.пл.: 188°C.

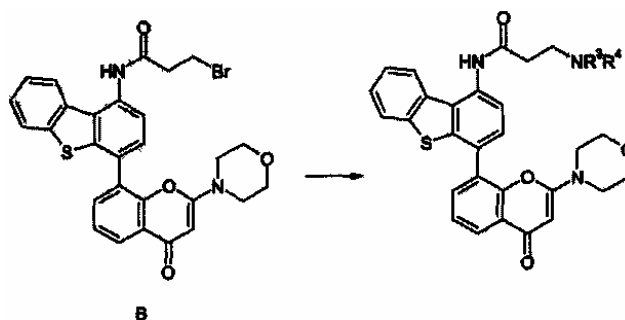
Сполука 17(oil): ^1H ЯМР (300МГц, CDCl_3): δ 10,15 (1H, c, -NH), 8,22 (2H, м, $J=7,93\text{Гц}$, Ar), 7,74 (2H, м, $J=7,64\text{Гц}$, Ar), 7,58 (1H, д, $J=7,95\text{Гц}$, Ar), 7,50 (1H, д, $J=7,67\text{Гц}$, Ar), 7,36 (3H, м, Ar), 6,58 (1H, c, =CH-), 3,53 (2H, c, -NCH₂), 3,45 (4H, м, -NCH₂CH₂-), 3,20 (6H, м, -NCH₂CH₂-), 3,03 (2H, м, -NCH₂), 2,91 (6H, c, -NCH₃), 2,56 (3H, c, -NCH₃).

Сполука 18: ^1H ЯМР (300МГц, CDCl_3): δ 10,26 (1H, c, -NH), 8,32 (1H, д, $J=6,42\text{Гц}$, Ar), 8,20 (1H, д, $J=6,36\text{Гц}$, Ar), 7,90 (1H, м, Ar), 7,74 (2H, м, Ar), 7,47 (4H, м, Ar), 6,40 (1H, c, =CH-), 3,96 (2H, м, -NCH₂), 3,77 (2H, c, -OCH₂), 3,44 (4H, м, -NCH₂CH₂-), 3,27 (2H, д, $J=11,57\text{Гц}$, -NCH₂), 3,15 (4H, c, -NCH₂CH₂-), 2,50 (2H, м, -NCH₂), Т.пл.: 152°C.

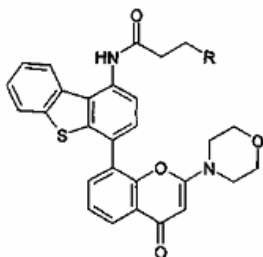
Сполука 27: ^1H ЯМР (300МГц, CDCl_3): δ 9,90 (1H, c, -NH), 8,38 (1H, м, Ar), 8,22 (3H, м, Ar), 7,77 (3H, м, Ar), 7,45 (4H, м, Ar), 6,89 (2H, м, Ar), 6,32

(1H, s, =CH-), 3,89 (2H, bs, -NCH₂), 3,51 (4H, c, -NCH₂CH₂-), 3,46 (4H, м, -NCH₂CH₂-), 3,17 (4H, м, -NCH₂CH₂-), 3,03 (4H, м, -NCH₂CH₂-), Т.пл.: 171°C.


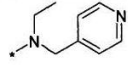
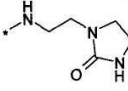
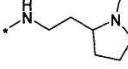
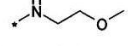
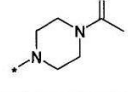
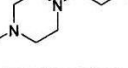
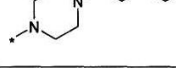
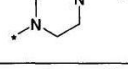
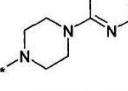
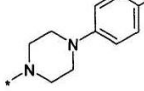
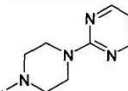
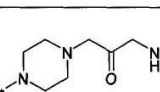
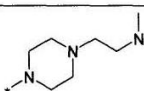
Приклад 2

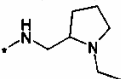
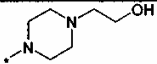
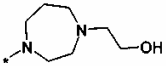
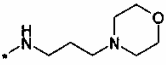
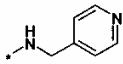
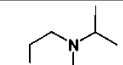



Аліквоти (0,5мл) 3-бром-N-[4-(2-морфолін-4-іл-4-оксо-4H-хромен-8-іл)-добензотіофен-1-іл]-пропіонаміду (В) додають у кожний із флаконів, що містять різні аміни для синтезу. Потім реакційні суміші перемішують паралельно при кімнатній температурі протягом 12 годин, розбавляють мінімальним об'ємом метанолу, а потім очищають отримані сполуки.



Сполука	R	M/z	Rt (хв)	Чистота (%)
40		570,5	3,29	95
41		568,4	3,39	95
42		569,4	3,15	95
43		583,4	3,22	95
44		588,4	3,23	95
45		544,4	3,23	95
46		543,4	2,98	95
47		597,4	3,03	85
48		582,5	3,44	95
49		620,5	3,58	95
50		556,5	3,38	95
51		500,3	3,26	95
52		613,5	3,13	95
53		584,4	3,43	95
54		611,5	3,03	95
55		585,4	3,08	95

56		598,4	3,38	90
57		619,4	3,33	95
58		612,4	3,25	95
59		611,4	3,01	95
60		558,3	3,35	90
61		611,4	3,25	90
62		627,4	3,24	95
63		657,4	3,2	95
64		597,4	3,23	95
65		646,4	3,33	95
66		663,4	3,73	95
67		647,5	3,45	85
68		668,5	3,37	85
69		640,1	3,03	90

70		611,4	3,02	85
71		613,5	3,18	85
72		627,5	2,99	95
73		627,5	3,02	95
74		591,3	3,13	95
75		611,3	3,27	95
76		584,5	3,73	95

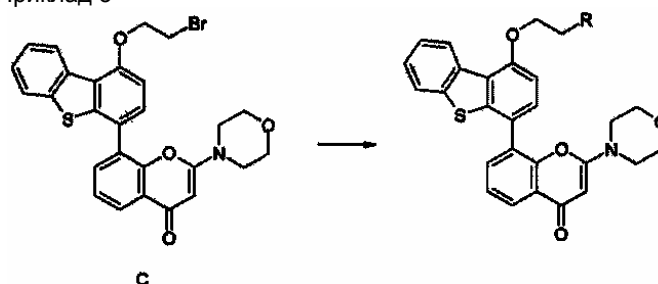
Типові аналітичні дані

Сполука 48: ^1H ЯМР (300МГц, CDCl_3): δ 9,32 (1H, c, -NH), 8,22 (2H, м, Ar), 7,73 (2H, м, Ar), 7,58 (1H, д, J=7,82Гц, Ar), 7,40 (4H, м, Ar), 6,12 (1H, c, =CH-), 3,54 (3H, м), 3,44 (4H, м), 3,29 (2H, м), 3,11 (6H, м), 2,37 (уш. c), 1,76 (м).

Сполука 53: ^1H ЯМР (300МГц, CDCl_3): δ 9.19

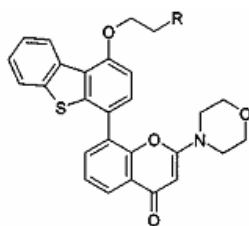
ОСНОВНЫЕ ДАННЫЕ. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3): δ 7,15 (1H, c, -NH), 8,20 (2H, м, Ar), 7,69 (2H, м, Ar), 7,53 (1H, м, Ar), 7,41 (1H, м, Ar), 6,00 (1H, c, =CH-), 4,16 (1H, м), 3,68 (2H, м), 3,42 (8H, м), 3,06 (4H, м), 2,62 (8H, м). Т.пл.: 148°C.

Приклад 3



Аліквоти (0,5мл) 8-[1-(2-бром-етокси)-дибензотіофен-4-іл]-2-морфолін-4-іл-хромен-4-ону (C) додають у кожний із флаконів, що містять різні аміни для синтезу. Потім реакційні суміші

перемішують паралельно при кімнатній температурі протягом 12 годин, розбавляють мінімальним об'ємом метанолу, а потім очищають отримані сполуки.



Сполука	R	M/z	Rt (хв)	Чистота (%)
77		543,6	3,55	90
78		571,4	3,72	95
79		541,4	3,67	95
80		556,4	3,65	95
81		586,4	3,32	90
82		575,4	3,52	95
83		584,5	3,65	95
84		584,5	3,46	95
85		564,4	3,38	90
86		550,4	3,56	95
87		529,4	3,65	95
88		501,4	3,5	95
89		558,3	3,39	95
90		570,4	3,29	95
91		530,4	3,38	90

Типові аналітичні дані

Сполука 78: ^1H ЯМР (300МГц, CDCl_3): δ 8,84 (1H, м, ArO, 8,28 (1H, д, $J=7,85\text{Гц}$, Ar), 7,76 (2H, м, Ar), 7,50 (3H, м, Ar), 7,35 (1H, д, $J=8,22\text{Гц}$, Ar),

7,11 (1H, д, $J=8,45\text{Гц}$, Ar), 5,95 (1H, с, $=\text{CH}$), 5,07 (2H, д, $J=9,50\text{Гц}$, $-\text{OCH}_2$), 4,47 (1H, д, $-\text{OCH}(\text{CH}_3)$), 3,96 (1H, д, $-\text{CH}(\text{CH}_3)$), 3,51 (8H, м, $-\text{NCH}_2$), 3,16

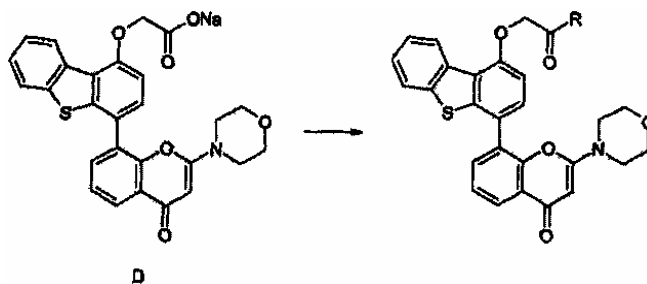
(4H, м, -NCH₂), 1,22 (3H, д, J=6,20Гц, -CH₃), 1,12 (3H, д, J=6,24Гц, -CH₃), Т.пл.: 240°C.

Сполука 80: ¹H ЯМР (300МГц, CDCl₃): δ 8,73 (1H, дд, J=5,12Гц, Ar), 8,01 (1H, дд, J=7,85Гц, Ar), 7,81 (1H, дд, J=7,54Гц, Ar), 7,73 (1H, дд, J=7,42Гц, Ar), 7,51 (1H, д, J=8,23 Гц, Ar), 7,42 (3H, м, Ar), 7,19 (1H, д, J=8,35Гц, Ar), 4,54 (2H, м, -OCH₂), 3,39 (8H, т, J=4,64Гц, N-CH₂), 3,34 (2H, м, -N-CH₂), 3,10 (8H, т, J=4,81Гц, N-CH₂), 2,81 (3H, с, -N-CH₃), Т.пл.: 100°C.

Сполука 81: ¹H ЯМР (300МГц, CDCl₃): δ 8,66 (1H, дд, J=9,39Гц, Ar), 7,99 (1H, дд, J=6,19Гц, Ar), 7,79 (1H, дд, J=5,97Гц, Ar), 7,72 (1H, дд, J=7,44Гц, Ar), 7,51 (1H, д, J=7,46Гц, Ar), 7,38 (3H, м, Ar), 7,22 (1H, д, J=8,31Гц, Ar), 4,76 (2H, т, J=5,58Гц, -OCH₂), 3,79 (10H, м, -NCH₂ & -OCH₂), 3,58 (2H, м, -NCH₂), 3,38 (8H, т, J=5,06Гц, -NCH₂), 3,20 (1H, с, -NH), 3,09 (2H, т, J=4,89Гц, -NCH₂), Т.пл.: 70°C.

Сполука 83: ¹H ЯМР (300МГц, CDCl₃): δ 8,55 (1H, д, J=6,67Гц, Ar), 7,99 (1H, дд, J=6,24Гц, Ar), 7,72 (2H, м, Ar), 7,45 (4H, м, Ar), 6,99 (1H, д, J=8,27Гц, Ar), 6,39 (1H, с, =CH), 4,58 (2H, м, -

Приклад 4



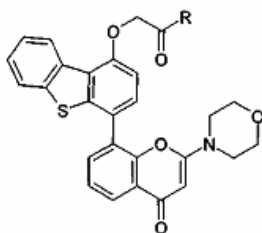
Натрієву сіль [4-(2-морфолін-4-іл-4-оксо-4H-хромен-8-іл)-добензотіофен-1-ілокси]-ацетату (D) розчиняють у ДМФА й розділяють на 15 рівних порцій у реакційні пробірки, які містять відповідні

OCH₂), 3,54 (3H, м, -CH(CH₃)₂ & -NCH₂), 3,45 (12H, м, -NCH₂), 3,17 (4H, м, -NCH₂), 1,32 (6H, д, J=6,67Гц, (CH₃)₂CH-), Т.пл.: 158°C.

Сполука 87: ¹H ЯМР (300МГц, CDCl₃): δ 8,57 (1H, м, Ar), 8,29 (1H, д, J=7,85Гц, Ar), 7,82 (2H, м, Ar), 7,51 (4H, м, Ar), 7,12 (1H, д, J=8,23Гц, Ar), 6,59 (1H, с, =CH), 4,85 (2H, м, -OCH₂), 3,78 (2H, м, -NCH₂), 3,54 (4H, м, -OCH₂), 3,47 (4H, м, -NCH₂), 3,28 (4H, м, -NCH₂), 1,47 (6H, т, J=7,38Гц, -CH₃), Т.пл.: 147°C.

Сполука 88: ¹H ЯМР (300МГц, CDCl₃): δ 8,68 (1H, м, Ar), 8,02 (1H, дд, J=7,83Гц, Ar), 7,82 (1H, м, Ar), 7,76 (1H, дд, J=7,34Гц, Ar), 7,45 (1H, д, J=7,52Гц, Ar), 7,40 (2H, м, Ar), 7,25 (1H, д, J=8,42Гц, Ar), 4,84 (2H, м, -OCH₂), 3,92 (2H, м, -NCH₂), 3,39 (8H, м, -OCH₂), 3,11 (8H, м, -NCH₂), 3,05 (6H, с, (CH₃)₂N-), Т.пл.: 166°C.

аміни. У кожен пробірку додають розчин НВТУ і НОВТ у сухому ДМФА, і перемішують реакційну суміш при кімнатній температурі протягом ночі. Потім отримані продукти очищають.

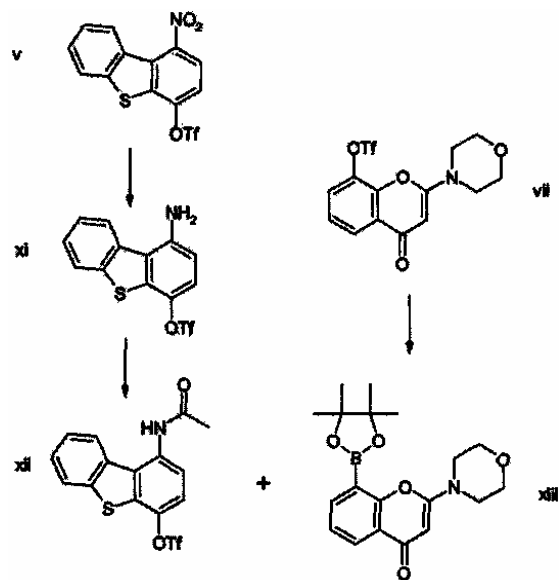


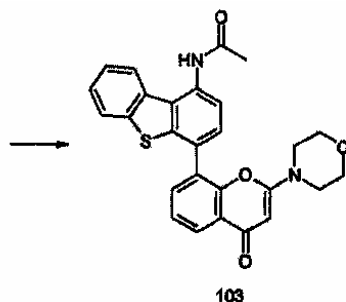
Сполука	R	M/z	Rt (хв)	Чистота (%)
92		585,4	4,67	95

93		555,4	4,78	95
94		570,4	3,49	95
95		589,4	4,04	95
96		598,5	3,6	95
97		598,5	3,99	95
98		578,5	3,6	95
99		572,4	3,54	95
100		584,5	3,53	95
101		544,4	3,75	95
102		488,4	4,26	95

Приклад 5

8-(1'-ацетиламінодобензотіофен-4'-іл)-2-морфолін-4-іл-хромен-4-он (103)





(а) 4-трифторметансульфоніл-дибензотіофен-1-іамін (xi)

Розчин льодяної оцтової кислоти (80мл), що містить порошкоподібний Zn (1,17г, 17,96ммоль) і сполуку 1-нітро-дибензотіофен-4-іловий ефір трифторметансульфонової кислоти (v) (1,13г, 2,99ммоль, 1екв.) перемішують при кімнатній температурі протягом ночі. Після завершення реакції розчин фільтрують через пластину Celite™. Потім осад на Celite™ промивають дихлорметаном і концентрують органічну фазу у вакуумі. Чорновий продукт очищають за допомогою швидкісної хроматографії (Si₂O) (ДХМ/бензин 4/6, потім 6/4), одержуючи бажану сполуку у вигляді білої твердої речовини (0,84г, вихід 80%).

Т. пл.=108°C; R_f=0,34 (ДХМ/бензин 6/4); РХ-МС m/z 348 [M+1]

¹H ЯМР (300МГц, CDCl₃): δ 8,06-8,09 (г, 1H); 7,77-7,81 (г, 1H); 7,36-7,44 (г, 2H); 7,14 (д, J=8,6Гц, 1H); 6,63 (д, J=8,6Гц, 1H); 3,94 (с, NH₂). ¹³C ЯМР (75МГц, CDCl₃): 6143,9; 138,8; 136,9; 135,4; 134,1; 126,6; 125,4; 124,8; 123,6; 123,3; 119,7; 119,4 (к, J=317Гц, CF₃); 113,0.

(б) трифлат 1-ацетиламінодибензотіофену (xii)

До розчину трифлату амінодибензотіофену (200мг, 0,58ммоль) у піридині (4,0мл) по краплях додають оцтовий ангідрид (0,29мл, 2,88ммоль). Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 12 годин, розбавляють водою (20мл) і екстрагують етилацетатом (3×10мл). Об'єднані органічні шари промивають послідовно водою (2×20мл), насиченим водним розчином бікарбонату натрію (1×20мл) і розчином солі (1×20мл), висушують (Na₂SO₄) і випарюють у вакуумі. Тверду речовину, що залишилася, розтирають із бензином, щоб одержати цільову сполуку (xii).

РХ/МС (в MeOH): T_r=3,15хв. ¹H ЯМР (300МГц, CDCl₃): 59,51 (1H, з, NH), 8,48 (1H, д, J=8,1Гц), 8,25 (1H, д, J=7,42Гц), 7,71-7,53 (4H, г), 2,33 (3H, з, -CH₃). ¹³C ЯМР (75МГц, CDCl₃): 5139,81, 135,34, 129,05, 126,56, 124,19, 120,00, 24,09.

(в) 2-морфолін-4-іл-8-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2'-діоксaborолан-4-іл)-4а,8а-дигідро-хромен-4-он (xiii)

Суспензію 2-морфолін-4-іл-8-трифторметансульфоніл-хромен-4-ону (vii) (1,0г, 2,637ммоль), біс(пінаcolato)дйборону (0,803г, 3,165ммоль) і ацетату калію (0,776г, 7,911ммоль), в 1,4-діоксані (30мл) дегазують шляхом барботування азоту через розчин під час обробки ультразвуком протягом 15 хвилин. Потім до реакцій-

ної суміші додають (1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен-дихлор паладій (II), (107мг, 0,132ммоль) і 1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен (73мг, 0,132ммоль). Реакційну суміш нагрівають до 90°C у атмосфері N₂ протягом 16 годин. Після закінчення реакції розчин розбавляють ефіром і промивають органічний шар насиченим розчином NaCl, висушують над MgSO₄ і концентрують у вакуумі, щоб одержати цільову сполуку у вигляді чорної твердої речовини (0,80г, вихід 85%), яку потім використовують без очищення. РХ-МС m/z 358 [M+1]; ¹H ЯМР (300МГц, CDCl₃): δ 8,20 (д, J=6,3Гц, 1H); 7,94 (д, J=7,2Гц, 1H); 7,27 (т, J=7,5Гц, 1H); 5,51 (з, 3H); 3,74-3,78 (г, 4H); 3,61-3,64 (г, 4H); 1,19 (з, 12H); ¹³C ЯМР (75МГц, CDCl₃): δ 178,0; 162,0; 158,1; 140,6; 129,6; 124,7; 86,8; 84,3; 83,5; 66,5; 45,1; 25,4; 24,9.

(г) 8-(1'-ацетиламінодибензотіофен-4'-іл)-2-морфолін-4-іл-хромен-4-он (103)

уміш xii (100мг, 0,26ммоль), xiii (100мг, 0,28ммоль), Pd(PPh₃)₄ (14,5мг, 0,013ммоль) і карбонату калію (106мг, 0,768ммоль) трічі продувають аргоном у вакуумі, і додають діоксан (15мл). Реакційну суміш перемішують при 85°C протягом 12 годин. Суміш розбавляють ДХМ (50мл) і органічний шар промивають послідовно водою (2×20мл), розчином солі (1×20мл), висушують (Na₂SO₄) і випарюють розчинник у вакуумі. Тверду речовину, що залишилася, очищають за допомогою хроматографії на силікагелі, використовуючи 5% метанол у ДХМ у як елюент, щоб одержати цільову сполуку (103). R_t=3,73хв; m/z=471,4; чистота=95%

Біологічні приклади

Інгібування ДНК-ПК

Для дослідження інгібуючої дії сполук згідно із даним винаходом на ДНК-ПК K in vitro, при визначенні значень IC₅₀ використовували наступну експериментальну систему.

ДНК-ПК ссавців (500нг/мл) виділили з ядерного екстракту, отриманого із клітин HeLa [Gell, D. and Jackson S.P., Nucleic Acids Res. 27:3494-3502 (1999)] із застосування хроматографії на Q-сефарозі, S-сефарозі й гепаринізованій агарозі. Активність ДНК-ПК (250нг) вимірювали при 30°C, у кінцевому об'ємі 40μl, у буфері, що містив 25mM Hepes, pH 7,4, 12,5mM MgCl₂, 50mM KCl, 1mM DTT, 10% гліцеролу, 0,1% NP-40 і 1г субстрату GST-p53N66 (66 залишків амінокислот з N-кінця р53 людини дикого типу у вигляді білка злиття із глутатіон S-трансферазою) з використанням 96-лункових поліпропіленових планшетів. До вказаної робочої суміші додавали різні концентрації

інгібітора (з кінцевою концентрацією DMSO 1%). Після інкубування протягом 10хв, для ініціації реакції додавали АТФ до кінцевої концентрації 50μМ і двониткову ДНК довжиною 30 нуклеотидів (кінцева концентрація 0,5нг/мл). Після інкубування протягом 1год із погойдуванням, додавали 150мкл забуференого фосфатом фізіологічного розчину (PBS) і потім переносили 5мкл суміші в лунки 96-лункового білого матового планшета, кожна з яких містила 45мкл PBS і залишали на 1год, щоб субстрат GSTp53N66 міг зв'язатися з лунками. Для детектування фосфорилювання послідовності р53 за залишком серину 15 у ре-

зультаті активності ДНК-ПК застосовували стандартну процедуру ELISA з використанням антитіл проти р53, фосфорилюваного за серином 15 (Cell Signaling Technology). Перед додаванням хемолюмінісуючого реагенту (NEN Renaissance) до планшета ELISA, його обробляли вторинними антитілами проти кролика, кон'югованими з пероксидазою хрому (Pierce). Сигнал хемолюмінісценції вимірювали за допомогою зчитуючого пристрою TopCount NXT (Packard).

Активність ферменту для кожної сполуки обчислювали за допомогою наступного рівняння:

% Інгібування =

$$= 100 - \left(\frac{(\text{число клітин за хв. - сер. число клітин за хв. негативного контролю}) \times 100}{\text{сер. число клітин за хв. позитивного контролю} - \text{сер. число клітин за хв. негативного контролю}} \right)$$

Вказані результати обговорюються нижче як значення IC₅₀ (концентрація, при якій активність ферменту інгібується на 50%). Значення визначили для діапазону різних концентрацій, звичайно від 10мкМ до 0,01мкМ. У порівнянні значень IC₅₀ визначали найбільш ефективні сполуки (інгібітори).

Вплив на виживаність клітин (Survival Enhancement Ratio, SER)

SER являє собою відношення збільшення кількості померлих клітин під дією інгібітора ДНК-ПК після опромінення в дозі 2Гр, у порівнянні з неопроміненими контрольними клітинами. Використовували фіксовану концентрацію інгібіторів ДНК-ПК, рівну 100нМ. Опромінення проводили на пристрої Faxitron 43855D з інтенсивністю 1Гр за хвилину. Значення SER для дози 2Gu розраховували за наступною формулою:

$$\text{SER} = \frac{\text{Вживаність клітин у присутності інгібітора ДНК-ПК}}{\text{Вживаність контрольних клітин}} \times \frac{\text{Вживаність клітин після опромінення}}{\text{Вживаність клітин після опромінення в присутності інгібітора ДНК-ПК}}$$

Рівень смертності клітин відслідковували із застосуванням стандартного аналізу виживаності клонів (clonogenic survival assay). Коротко, на 6-ти лункові планшети висівали клітини HeLa у концентрації, що приводить до появи 100-200 колоній на лунку, планшети поміщали в CO2 інкубатор, щоб дати клітинам прикріпитися. Через чотири години до клітин додавали досліджувану сполуку або розріджувач, як контроль. Потім, клітини інкубували протягом 1год у присутності сполуки перед їх опроміненням дозою 2Гр за допомогою рентгенівської установки Faxitron 43855D. Після опромінення клітини інкубували протягом 16 годин, після чого проводили заміну культуральної рідини на свіже середовище, яке не містило інгібітора ДНК-ПК. Через 8 днів утворені колонії фік-

сували й фарбували барвником Giemsa (Sigma, Poole, UK) після чого підраховували із застосуванням автоматичного лічильника колоній (Oxford Optronics Ltd, Oxford, UK). Дані обробляли, як описано вище.

Всі сполуки інгібували ДНК-ПК зі значеннями IC₅₀ менше ніж приблизно 100нМ.

Сполуки, які особливо ефективно інгібували ДНК-ПК зі значеннями IC₅₀ менше, ніж приблизно 10нМ включали сполуки: 5, 18, 23, 24, 25, 26, 29, 32, 51, 53, 60, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 88, 90, 91, 95.

Всі сполуки демонстрували значення SER рівні 1 або більше. Для наступних сполук значення SER становило 2 або більше: 1,4, 13, 24, 26, 32, 34, 38, 40, 41, 48, 53, 56, 80, 82, 84, 88, 89.