



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **97976** (13) **C2**  
(51) МПК

**C07D 403/04** (2006.01)

**C07D 401/14** (2006.01)

**C07D 405/14** (2006.01)

**C07D 409/14** (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИ

**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД**

(21) Номер заявки: **а 2009 10592**

(22) Дата подання заявки: **19.03.2008**

(24) Дата, з якої є чинними  
права на винахід: **10.04.2012**

(31) Номер попередньої  
заявки відповідно до  
Паризької конвенції: **60/919,323**

(32) Дата подання  
попередньої заявки  
відповідно до  
Паризької конвенції: **20.03.2007**

(33) Код держави-учасниці  
Паризької конвенції,  
до якої подано  
попередню заявку: **US**

(41) Публікація відомостей  
про заявку: **25.01.2010, Бюл.№ 2**

(46) Публікація відомостей  
про видачу патенту: **10.04.2012, Бюл.№ 7**

(86) Номер та дата  
подання міжнародної  
заявки, поданої  
відповідно до  
Договору РСТ **PCT/US2008/003602,  
19.03.2008**

(72) Винахідник(и):  
**Рачелмен Александер Л. (US),  
Мюллер Джордж В. (US),  
Ман Хон-Вах (US)**

(73) Власник(и):  
**СЕЛДЖИН КОРПОРЕЙШН,**  
86 Morris Avenue, Summit, NJ 07901, United  
States of America (US)

(74) Представник:  
**Мошинська Ніна Миколаївна, реєстр.  
№115**

(56) Перелік документів, взятих до уваги  
експертизою:  
WO9947512 A 23.09.1999  
WEINZ C ET AL: "Investigation of the in vitro  
biotransformation and simultaneous  
enantioselective separation of thalidomide and  
its neutral metabolites by capillary  
electrophoresis" JOURNAL OF  
CHROMATOGRAPHY B : BIOMEDICAL  
APPLICATIONS, ELSEVIER SCIENCE  
PUBLISHERS, NL, vol. 674, no. 2, 15  
December 1995 (1995-12-15), pages 287-292,  
XP004043474 ISSN: 0378-4347  
SHOJI A. ET AL: "Modified DNA aptamer that  
binds the (R)-Isomer of a Thalidomide  
Derivative with High Enantioselectivity"  
JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL  
SOCIETY, vol. 129, 11 January 2007 (2007-  
01-11), - 7 February 2007 (2007-02-07) pages  
1456-1464, XP002494789  
MARKS M.G. ET AL: "Effects of Putative  
Hydroxylated Thalidomide Metabolites on  
Blood Vessel Density in the Chorioallantoic  
Membrane (CAM) Assay and on Tumor and  
Endothelial Cell Proliferation" BIOLOGICAL &  
PHARMACEUTICAL BULLETIN, vol. 25, no.  
5, May 2002 (2002-05), pages 597-604,  
XP002494790  
WO2005028436 A 31.03.2005

**(54) 4'-О-ЗАМІЩЕНІ ІЗОІНДОЛІНОВІ ПОХІДНІ ТА КОМПОЗИЦІЇ, ЩО МІСТЯТЬ ЇХ, І СПОСОБИ ЇХ  
ЗАСТОСУВАННЯ**

**UA 97976 C2**

---

**(57)** Реферат:

Даний винахід стосується 4'-О-заміщених ізоіндолінових сполук, їх фармацевтично прийнятних солей, сольватів, клатратів, стереоізомерів і проліків.

Даний винахід також стосується способів застосування фармацевтичних композицій даних сполук.

Дана заявка заявляє про пріоритет попередньої заявки США № 60/919323, внесеної до реєстру 20 березня 2007 року, озаглавленої "4'-О-заміщені ізоіндолінові похідні та композиції, що містять їх, і способи їх застосування", Ruchelman et al, яка вводиться у даний винахід повністю за допомогою посилання.

5 1. Галузь техніки, до якої належить даний винахід

Даний винахід стосується 4'-О-заміщених ізоіндолінових похідних. Також даний винахід стосується фармацевтичних композицій, що містять дані сполуки, і способів лікування, запобігання і менеджменту різних розладів, застосовуючи дані сполуки і композиції.

2. Рівень техніки

10 2.1 Патобіологія раку та інших захворювань

Рак характеризується, головним чином, збільшенням числа патологічних клітин, утворених з даної нормальної тканини, проникненням справжніх патологічних клітин у сусідні тканини, або поширенням через лімфу або кров ракових клітин до регіональних лімфовузлів і до видалених ділянок (метастаз). Клінічні дані і молекулярно-біологічні дослідження показують, що рак є багатостадійним процесом, що починається з незначних передракових змін, які можуть за визначених умов розвинути до неоплазії. Пухлинна патологічна зміна може розвиватися клонально і виявляти підвищену здатність до проникнення, росту, метастазу і гетерогенізації, особливо за умов, в яких пухлинні клітини обминають імунологічний нагляд хазяїна. Roitt, I., Brostoff, J and Kale, D., Immunology, 17,1-17,12 (3<sup>rd</sup> ed., Mosby, St. Louis, Mo., 1993).

Існує величезне різноманіття видів раку, які докладно описують у медичній літературі. Приклади включають рак легенів, товстої кишки, прямої кишки, передміхурової залози, молочної залози, мозку і кишечника. Частота випадків виникнення раку продовжує зростати у міру старіння населення в цілому, при виникненні нових видів раку, та у міру зростання чисельності вразливого населення (наприклад, людей, заражених СНІДом, або таких, які піддаються надлишковій дії сонячних променів). Однак, варіанти лікування раку обмежені. Наприклад, у випадку раку крові (наприклад, множинної мієломи) є придатними декілька варіантів лікування, особливо, коли стандартна хіміотерапія є неефективною і не може бути вибрана трансплантація кісткового мозку. Отже, існує величезна необхідність у нових способах і композиціях, які можна застосовувати для лікування пацієнтів з раком.

Багато видів раку пов'язані з утворенням нових кровоносних судин, процесом, відомим як ангіогенез. З'ясовано декілька механізмів, що беруть участь в ангіогенезі, викликаному пухлиною. Головний напрямок даних механізмів полягає у секреції пухлинними клітинами цитокінів з ангіогенними властивостями. Приклади даних цитокінів включають кислотний і основний фактор росту фібробластів (a,b-FGF), ангіогенін, фактор росту ендотелію судин (VEGF) і TNF- $\alpha$ . Альтернативно, пухлинні клітини можуть вивільняти ангіогенні пептиди за допомогою виробництва протеаз і подальшим руйнуванням позаклітинного матриксу, де зберігаються деякі цитокіни (наприклад, b-FGF). Ангіогенез може також бути викликаний опосередковано за допомогою стимуляції запальних клітин (зокрема макрофагів) і їх подальшим вивільненням ангіогенних цитокінів (наприклад, TNF- $\alpha$ , b-FGF).

Ряд інших захворювань і розладів також пов'язаний з, або характеризується, несприятливим ангіогенезом. Наприклад, посилений або неконтрольований ангіогенез бере участь у ряді захворювань і медичних станів включаючи, але не обмежуючись цим, очні неоваскулярні захворювання, хороїдальні неоваскулярні захворювання, неоваскулярні захворювання чутливої оболонки очного яблука, почервоніння (неоваскуляризація куточків), вірусні захворювання, генетичні захворювання, запальні захворювання, алергенні захворювання і аутоімунні захворювання. Приклади даних захворювань і станів включають, але не обмежуються цим, діабетичну ретинопатію; ретинопатію недоношених; рогівкове відторгнення тканини; неоваскулярну глаукому; ретролентальну фіброплазію; артрит; і проліферативну вітреоретинопатію.

Відповідно, сполуки, які можуть контролювати ангіогенез або інгібувати виробництво визначених цитокінів, включаючи TNF- $\alpha$ , можуть бути придатні для лікування і запобігання різним захворюванням і станам.

2.2 Способи лікування раку

Сучасна терапія раку може включати хірургічну операцію, хіміотерапію, гормональну терапію і/або променеву терапію для того, щоб знищити у пацієнта пухлинні клітини (див., наприклад, Stockdale, 1998, Medicine, vol. 3, Rubenstein and Federman, eds., Chapter 12, Section IV). Останнім часом терапія раку може також включати біологічну терапію або імунотерапію. Всі з цих підходів мають ряд недоліків для пацієнта. Хірургічна операція, наприклад, може бути протипоказана через нездоров'я пацієнта або може бути небажана для пацієнта.

Крім того, хірургічна операція може видалити пухлинну тканину не повністю. Променева терапія є ефективною тільки тоді, коли пухлинна тканина має більш високу чутливість до опромінення, ніж нормальна тканина. Променева терапія може також викликати серйозні побічні ефекти. Гормональну терапію рідко застосовують окремо. Хоча гормональна терапія може бути ефективною, її часто застосовують для того, щоб запобігати або перешкоджати рецидиву раку після того, як за допомогою інших видів лікування видалена більшість ракових клітин. Види біологічної терапії та імунотерапії кількісно обмежені і можуть викликати побічні ефекти, такі як висип або набрякання, симптоми, подібні до симптомів при грипі, включаючи підвищення температури, озноб і втому, проблеми з травним трактом або алергійні реакції.

Що стосується хіміотерапії, існує множина хіміотерапевтичних засобів, придатних для лікування раку. Більшість протиракових хіміотерапевтичних засобів діють, інгібуючи синтез ДНК, або прямо, або опосередковано інгібуючи біосинтез попередників дезоксирибонуклеотидтрифосфатів для того, щоб запобігати реплікації ДНК і діленню клітини, що супроводжує її. Gilman et al, Goodman and Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics, Tenth Ed. (McGraw Hill, New York).

Незважаючи на наявність множини хіміотерапевтичних засобів, хіміотерапія має багато недоліків. Stockdale, Medicine, vol. 3, Rubenstein and Federman, eds., ch. 12, sect. 10, 1998. Майже всі хіміотерапевтичні засоби є токсичними і хіміотерапія викликає сильні та дуже небезпечні побічні ефекти, включаючи сильну нудоту, придушення діяльності кісткового мозку і придушення імунної системи. Крім того, навіть при введенні комбінацій хіміотерапевтичних засобів, багато пухлинних клітин є стійкими або розвивають стійкість до хіміотерапевтичних засобів. Дійсно, виявляється, що клітини, стійкі до конкретних хіміотерапевтичних засобів, застосовуваних у лікувальному протоколі, є стійкими до інших ліків, навіть якщо дані засоби діють за механізмом, відмінним від механізму ліків, застосовуваних при індивідуальному лікуванні. Дане явище називають плеотропна лікарська резистентність або мультирезистентність. Через лікарську стійкість багато видів раку виявляються або стають резистентними для стандартних хіміотерапевтичних лікувальних протоколів.

Інші захворювання або стани, пов'язані з або такі, що характеризуються несприятливим ангиогенезом, можуть також бути складними для лікування. Однак, передбачається, що деякі сполуки, такі як протамін, гепатин і стероїди, є придатними для лікування визначених конкретних захворювань. Taylor et al, Nature 297:307 (1982); Folkman et al, Science 221:719 (1983); і патенти США № 5001116 і 4994443.

Проте, існує велика необхідність у безпечних і ефективних способах лікування, запобігання і менеджменту раку та інших захворювань і станів, включаючи захворювання, які є резистентними до стандартних способів лікування, таких як хірургічна операція, променева терапія, хіміотерапія і гормональна терапія, при зниженні або униканні токсичності і/або побічних дій, пов'язаних із загальноприйнятими терапіями.

### 3. Суть винаходу

Даний винахід стосується 4'-О-заміщених ізоіндолінових сполук і їх фармацевтично прийнятних солей, сольватів (наприклад, гідратів), проліків, клатратів або стереоізомерів.

Також даний винахід стосується способів лікування і менеджменту різних захворювань або розладів. Дані способи включають введення пацієнту, який потребує такого лікування, терапевтично ефективної кількості сполуки, що стосується даного винаходу, або її фармацевтично прийнятної солі, сольвату, проліків, клатрату або стереоізомеру.

Крім того, даний винахід стосується способів запобігання різним захворюванням і розладам, які включають введення пацієнту, який потребує такого запобігання, профілактично ефективної кількості сполуки, що стосується даного винаходу, або її фармацевтично прийнятної солі, сольвату, проліків, клатрату або стереоізомеру.

Також даний винахід стосується фармацевтичних композицій, одиничних стандартних лікарських форм, режимів дозування і наборів, які містять сполуку, що стосується даного винаходу, або її фармацевтично прийнятну сіль, сольват, проліки, клатрат або стереоізомер.

### 4. Докладний опис винаходу

В одному варіанті здійснення даний винахід стосується ізоіндолінових сполук і їх фармацевтично прийнятних солей, сольватів, проліків, клатратів і стереоізомерів.

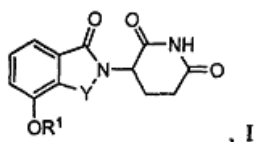
В іншому варіанті здійснення даний винахід стосується способів лікування, менеджменту і запобігання різним захворюванням і розладам, які включають введення пацієнту, який потребує такого лікування або запобігання, терапевтично або профілактично ефективної кількості сполуки, що стосується даного винаходу, або її фармацевтично прийнятної солі, сольвату, проліків, клатрату або стереоізомеру. Приклади захворювань і розладів описані у даному винаході.

В інших варіантах здійснення сполуку, що стосується даного винаходу, або її фармацевтично прийнятну сіль, сольват, проліки, клатрат або стереоізомер вводять у комбінації з іншим лікарським засобом ("другим активним засобом") або лікуванням. Другі активні засоби включають малі молекули і великі молекули (наприклад, білки і антитіла), приклади яких стосуються даного винаходу, також як стовбурові клітини. Способи або терапії, які можна застосовувати у комбінації з введенням сполуки, що стосується даного винаходу, включають, але не обмежуються цим, хірургічну операцію, переливання крові, імунотерапію, біологічну терапію, променеву терапію та інші види терапій на основі нелікарських засобів, у наш час застосовувані для того, щоб лікувати, запобігати або контролювати різні розлади, описані у даному винаході.

Даний винахід також стосується фармацевтичних композицій (наприклад, одиничних стандартних лікарських форм), які можна застосовувати у способах, що стосуються даного винаходу. В одному варіанті здійснення фармацевтичні композиції містять сполуку, що стосується даного винаходу, або її фармацевтично прийнятну сіль, сольват, проліки, клатрат або стереоізомер і, не обов'язково, додатковий активний засіб.

#### 4.1 Сполуки

В одному варіанті здійснення сполуки, що стосуються даного винаходу, для застосування у фармацевтичних композиціях і способах мають формулу I:



а також їх фармацевтично прийнятні солі, сольвати, проліки, клатрати або стереоізомери, де Y являє собою C=O або CH<sub>2</sub>, і R<sup>1</sup> являє собою водень, алкіл, алкеніл, алкініл, арил, аралкіл, циклоалкіл, циклоалкілалкіл, гетероцикліл, гетероциклілалкіл, гетероарил, гетероарилалкіл, ариламінокарбоніл, алкілкарбоніл, алкіламінокарбоніл, діалкіламінокарбоніл, алкоксикарбоніл, циклоалкілкарбоніл, гетероарилкарбоніл або гетероциклілкарбоніл; де R<sup>1</sup> не обов'язково заміщений одним або більше, у визначених варіантах здійснення 1, 2, 3 або 4, замісниками, які являють собою одну, дві або три групи, вибрані з алкокси, галогену, алкілу, карбокси, алкіламінокарбонілу, алкоксикарбонілу, нітро, аміну, нітрилу, галогеноалкілу, гідрокси і алкілсульфонілу.

В одному варіанті здійснення Y являє собою C=O. В іншому варіанті здійснення Y являє собою CH<sub>2</sub>.

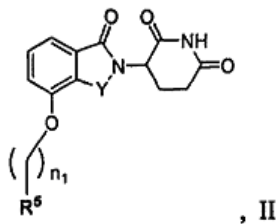
У визначених варіантах здійснення R<sup>1</sup> являє собою алкіл, алкеніл, алкініл, арил, аралкіл, циклоалкіл, циклоалкілалкіл, гетероцикліл, гетероциклілалкіл, гетероарил або гетероарилалкіл, не обов'язково, заміщений однією або більше, в одному варіанті здійснення, однією, двома або трьома, групами, вибраними з алкокси, галогену, алкілу і алкілсульфонілу. В одному варіанті здійснення R<sup>1</sup> являє собою арил, аралкіл або гетероарилалкіл. У визначених варіантах здійснення арильне або гетероарильне кільце у групі R<sup>1</sup> являє собою 5- або 6-членне моноциклічне кільце. У визначених варіантах здійснення гетероарильне кільце у групі R<sup>1</sup> являє собою 5- або 6-членне моноциклічне кільце, що містить 1-3 гетероатоми, вибрані з O, N і S. У визначених варіантах здійснення арильне або гетероарильне кільце у групі R<sup>1</sup> являє собою біциклічне кільце. У визначених варіантах здійснення гетероарильне кільце містить 1-3 гетероатоми, вибрані з O, N і S, і приєднані до алкільної групи через гетероатом у кільці. У визначених варіантах здійснення гетероарильне кільце приєднане до алкільної групи через атом вуглецю у кільці.

В одному варіанті здійснення R<sup>1</sup> являє собою феніл, бензил, нафтилметил, хінолілметил, бензофурилметил, бензотієнілметил, фурилметил або тієнілметил, не обов'язково, заміщений однією або більше, в одному варіанті здійснення, однією, двома або трьома, групами, вибраними з алкокси, галогена, алкілу і алкілсульфонілу. В одному варіанті здійснення R<sup>1</sup> не обов'язково заміщують одним або двома замісниками, вибраними з метокси, хлору, бром, фтору, метилу і метилсульфонілу.

В інших варіантах здійснення R<sup>1</sup> являє собою 2-метоксифеніл, бензил, 3-хлорбензил, 4-хлорбензил, 3,4-дихлорбензил, 3,5-дихлорбензил, 3-фторбензил, 3-бромбензил, 3-метилбензил, 4-метилсульфонілбензил, 3-метоксибензил, нафтилметил, 3-хінолілметил, 2-хінолілметил, 2-бензофурилметил, 2-бензотієнілметил, 3-хлортієн-2-ілметил, 4-фторбензотієн-2-ілметил, 2-фурилметил, 5-хлортієн-2-ілметил або 1-нафт-2-илетил.

В одному варіанті здійснення  $R^1$  являє собою гетероциклі. У визначених варіантах здійснення гетероциклічне кільце у групі  $R^1$  являє собою 5- або 6-членне моноциклічне кільце, що містить 1-3 гетероатоми, вибрані з O, N і S. У визначених варіантах здійснення гетероциклічне кільце у групі  $R^1$  являє собою піперидиніл або тетрагідропіраніл.

У визначених варіантах здійснення сполуки мають формулу II:



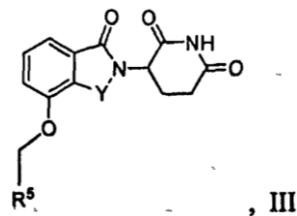
де Y являє собою C=O або CH<sub>2</sub>, і R<sup>5</sup> являє собою арил або гетероарил, не обов'язково заміщений однією, двома або трьома групами, вибраними з алкілу, галогену, алкокси, карбокси, алкіламінокарбонілу, алкоксикарбонілу, нітро, аміну, нітрилу, галогеноалкілу, гідрокси і алкілсульфонілу; n<sub>1</sub> дорівнює 0-5, і інші змінні являють собою групи, як описано в іншому місці даного винаходу.

В одному варіанті здійснення Y являє собою C=O. В іншому варіанті здійснення Y являє собою CH<sub>2</sub>.

В одному варіанті здійснення n<sub>1</sub> дорівнює 0 або 1. У визначених варіантах здійснення R<sup>5</sup> вибирають з фенілу, нафтилу, фурилу, тієнілу, бензофурилу, бензотієнілу і хінолілу, не обов'язково заміщеного однією або двома групами, вибраними з метилу, метокси, хлору, фтору, бромі і метилсульфонілу. В інших варіантах здійснення R<sup>5</sup> являє собою феніл, 3-хлорфеніл, 4-хлорфеніл, 3,4-дихлорфеніл, 3,5-дихлорфеніл, 3-фторфеніл, 3-бромфеніл, 3-метилфеніл, 4-метилсульфонілфеніл, 3-метоксифеніл, нафтил, 3-хіноліл, 2-хіноліл, 2-бензофурил, 2-бензотієніл, 3-хлортієн-2-іл, 4-фторбензотієн-2-іл, 2-фурил, 5-хлортієн-2-іл або 1-нафт-2-ил.

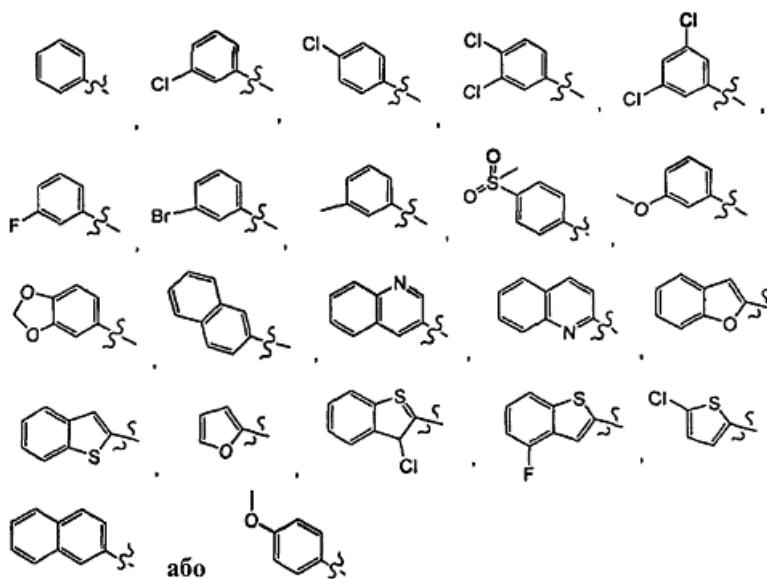
В одному варіанті здійснення n<sub>1</sub> дорівнює 0 або 1. У визначених варіантах здійснення R<sup>5</sup> вибирають з фенілу, бензилу, нафтилу, фурилу, тієнілу, бензофурилу, бензотієнілу і хінолілу, не обов'язково заміщеного однією або двома групами, вибраними з метилу, метокси, хлору, фтору, бромі і метилсульфонілу.

В одному варіанті здійснення сполуки мають формулу III

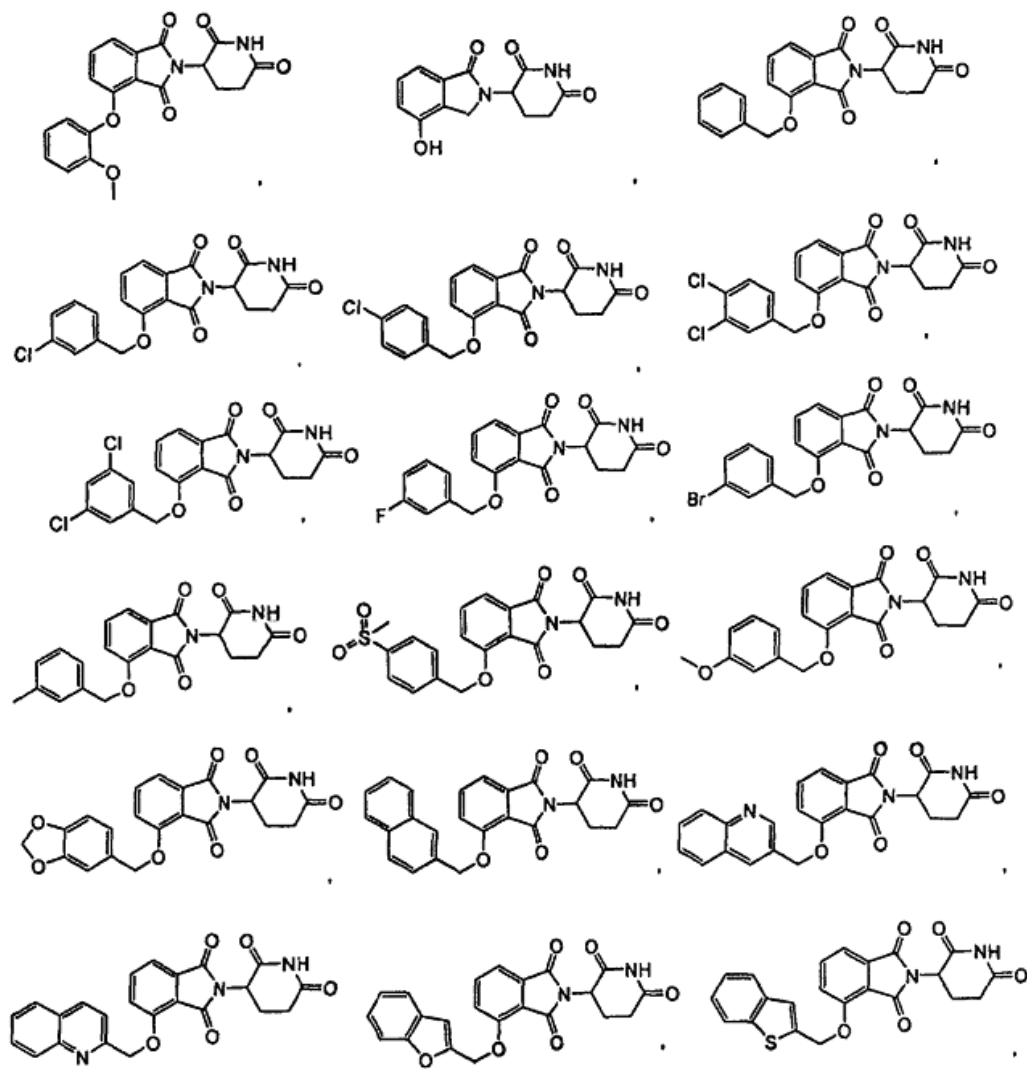


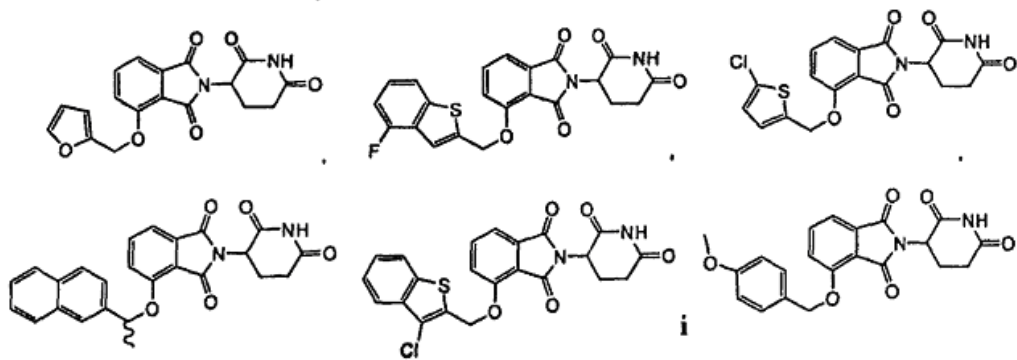
де змінні являють собою групи, як описано в іншому місці даного винаходу. В одному варіанті здійснення Y являє собою C=O. В іншому варіанті здійснення Y являє собою CH<sub>2</sub>.

В одному варіанті здійснення R<sup>5</sup> являє собою:

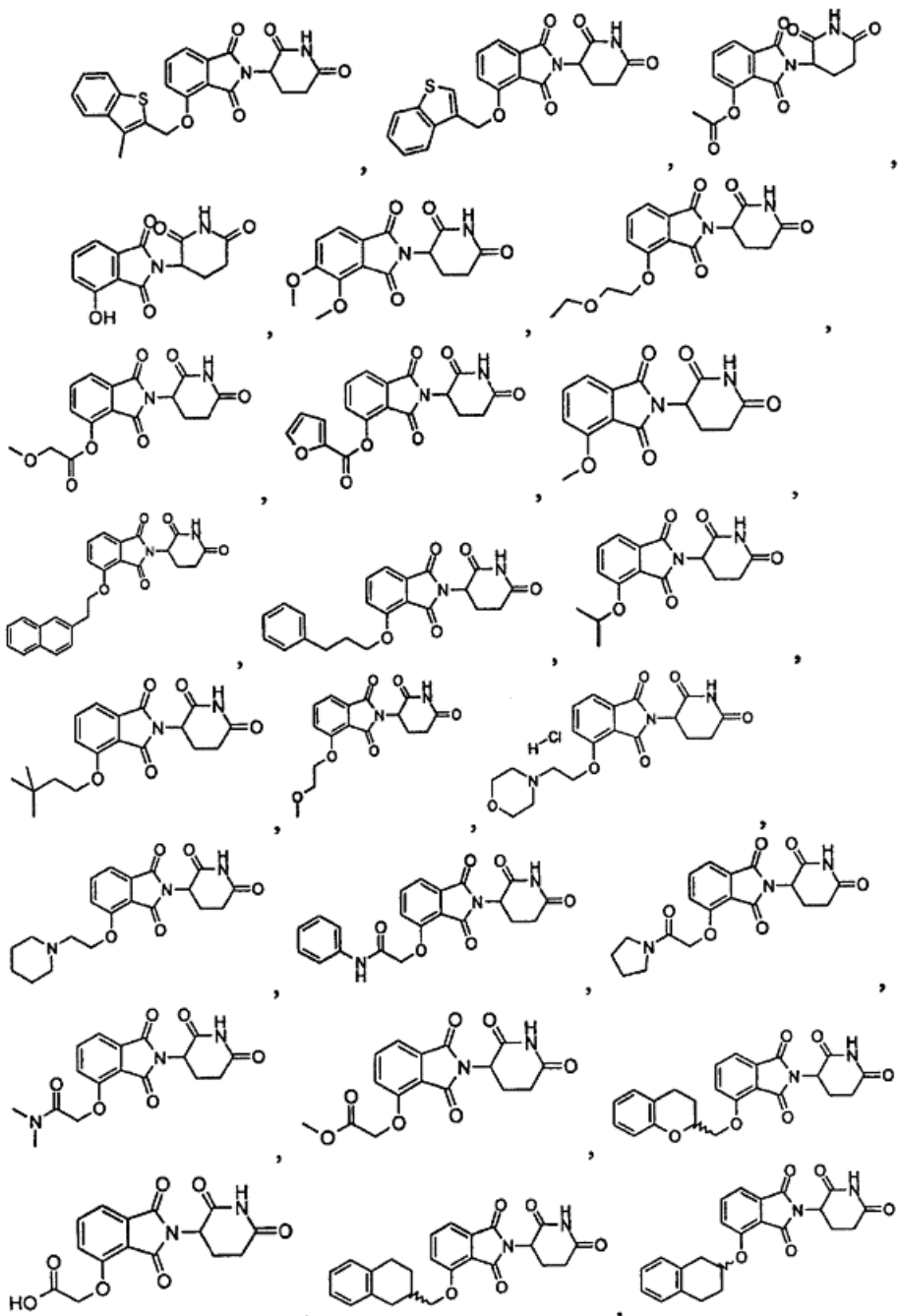


Приклади включають, але не обмежуються цим, групи, перераховані нижче, або їх  
 5 фармацевтично прийнятну сіль, сольват (наприклад, гідрат), проліки, клатрат або стереоізомер:

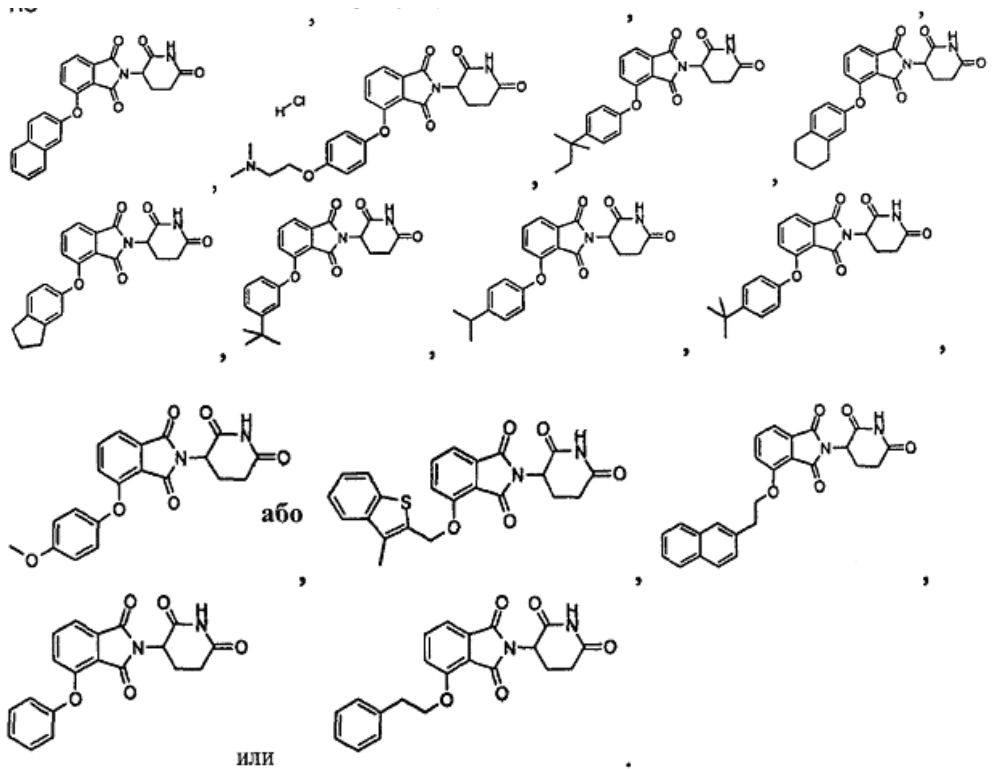




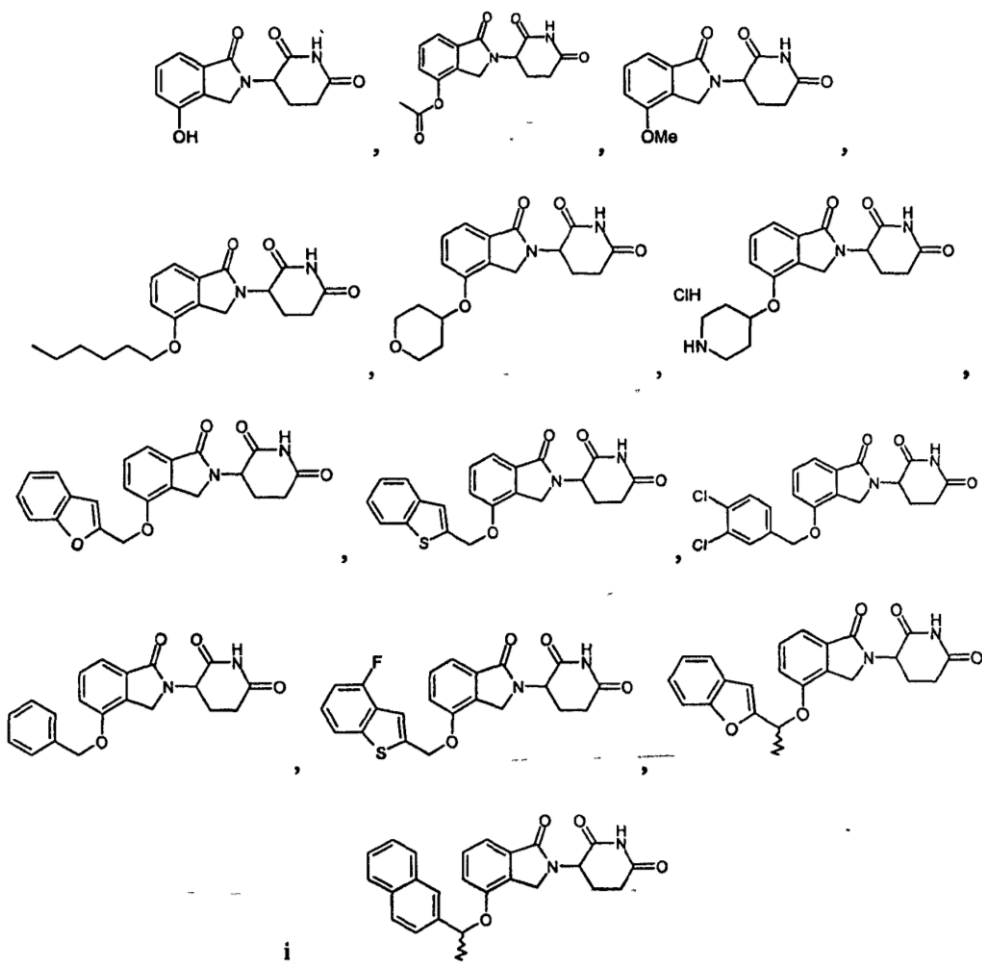
У визначених варіантах здійснення сполука являє собою:







5 В одному варіанті здійснення сполуку вибирають з:



Як застосовують у даному винаході і якщо не зазначено особливо, термін "фармацевтично прийнятна сіль" стосується солі, одержаної з фармацевтично прийнятною нетоксичною кислотою, включаючи неорганічні кислоти і органічні кислоти. Придатні нетоксичні кислоти включають неорганічні і органічні кислоти, такі як, але не обмежуючись цим, оцтова, альгінова, амінобензойна, бензолсульфонова, бензойна, камфорсульфонова, лимонна, етансульфонова, мурашина, фумарова, фуранкарбонова, глюконова, глутамінова, глюкуронова, галактуринона, гліцидна, бромоводнева, хлороводнева, ізетіонова, молочна, малеїнова, яблучна, мигдалева, метансульфонова, слизова, азотна, памова, пантотенова, фенілоцтова, пропіонова, фосфорна, саліцилова, стеаринова, бурштинова, сульфанілова, сірчана, винна кислота, п-толуолсульфокислота і подібні. В одному варіанті здійснення придатними кислотами є хлороводнева, бромоводнева, фосфорна і сірчана кислоти.

Як застосовують у даному винаході і якщо не зазначено особливо, термін "сольват" стосується сполуки, яка, крім того, містить стехіометричну або нестехіометричну кількість розчинника, зв'язаного нековалентними внутрішньо-молекулярними силами. Коли розчинником є вода, сольват являє собою гідрат.

Як застосовують у даному винаході і якщо не зазначено особливо, термін "проліки" стосується похідного сполуки, що може гідролізуватися, окиснюватися або в інших випадках реагувати у біологічних умовах (*in vitro* або *in vivo*) для того, щоб дати сполуку. Приклади проліків включають, але не обмежуються цим, сполуки, які містять біогідролізовані групи, такі як біогідролізовані аміді, біогідролізовані ефіри, біогідролізовані карбамати, біогідролізовані карбонати, біогідролізовані уреїди і біогідролізовані фосфатні аналоги. Інші приклади проліків включають сполуки, які містять -NO, -NO<sub>2</sub>, -ONO, або -ONO<sub>2</sub> групи. Проліки можна звичайно одержати, застосовуючи добре відомі способи, такі як способи, описані у *Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery*, 172-178, 949-982 (Manfred E. Wolff ed., 5<sup>th</sup> ed. 1995), і *Design of Prodrugs* (H. Bundgaard ed., Elsevier, New York 1985).

Як застосовують у даному винаході і якщо не зазначено особливо, терміни "біогідролізований карбамат", "біогідролізований карбонат", "біогідролізований уреїд" і "біогідролізований фосфат" стосуються карбамату, карбонату, уреїду і фосфату, відповідно, сполуки, які або: 1) не перешкоджають біологічній активності сполуки, але можуть надавати корисні властивості при кращих для даної сполуки умовах *in vivo*, такі як абсорбція, тривалість дії або початок дії; або 2) є біологічно неактивними, але перетворюються *in vivo* у біологічно активну сполуку. Приклади біогідролізованих карбаматів включають, але не обмежуються цим, карбамати, які містять нижчу алкіламіно, заміщену етилендіаміно, амінокислотну, гідроксyalкіламіно, гетероциклічну і гетероароматичну аміно і поліефірну аміногрупи.

Як застосовують у даному винаході і якщо не зазначено особливо, термін "стереоізомер" включає всі енантімерно/стереомерно чисті і енантімерно/стереомерно збагачені сполуки, що стосуються даного винаходу.

Як застосовують у даному винаході і якщо не зазначено особливо, термін "стереомерно чиста" стосується композиції, що містить один стереоізомер сполуки і у значній мірі вільна від інших стереоізомерів даної сполуки. Наприклад, стереомерно чиста композиція сполуки, що має один хіральний центр, буде у значній мірі вільна від протилежного енантіомеру сполуки. Стереомерно чиста композиція сполуки, що має два хіральных центри, буде у значній мірі вільна від інших діастереомерів сполуки. Типова стереомерно чиста сполука містить більше, ніж приблизно 80% за вагою одного стереоізомеру сполуки, і менше, ніж приблизно 20% за вагою інших стереоізомерів сполуки, більше, ніж приблизно 90% за вагою одного стереоізомера сполуки, і менше, ніж приблизно 10% за вагою інших стереоізомерів сполуки, більше, ніж приблизно 95% за вагою одного стереоізомера сполуки, і менше, ніж приблизно 5% за вагою інших стереоізомерів сполуки, більше, ніж приблизно 97% за вагою одного стереоізомера сполуки, і менше, ніж приблизно 3% за вагою інших стереоізомерів сполуки, більше, ніж приблизно 98% за вагою одного стереоізомера сполуки, і менше, ніж приблизно 2% за вагою інших стереоізомерів сполуки або більше, ніж приблизно 99% за вагою одного стереоізомера сполуки, і менше, ніж приблизно 1% за вагою інших стереоізомерів сполуки. Як застосовують у даному винаході і якщо не зазначено особливо, термін "стереомерно збагачена" стосується композиції, що містить більше, ніж приблизно 55% за вагою одного стереоізомера сполуки, більше, ніж приблизно 60% за вагою одного стереоізомера сполуки, більше, ніж приблизно 70% за вагою, або більше, ніж приблизно 80% за вагою одного стереоізомера сполуки.

Як застосовують у даному винаході і якщо не зазначено особливо, термін "енантімерно чиста" стосується стереомерно чистої композиції сполуки, що має один хіральний центр. Аналогічно, термін "енантімерно збагачена" стосується стереомерно збагаченої композиції сполуки, що має один хіральний центр.

Як застосовують у даному винаході і якщо не зазначено особливо, термін "алкіл" стосується насиченого вуглеводню з нормальним нерозгалуженим або розгалуженим ланцюгом, що має ряд атомів вуглецю, як зазначено у даному винаході. У деяких варіантах здійснення алкільні групи мають 1-15, 1-10, 1-6 або 1-3 атоми вуглецю. Приклади насичених алкілів з нормальним

нерозгалуженим ланцюгом включають -метил, -етил, -н-пропіл, -н-бутил, -н-пентил і -н-гексил; тоді як насичені алкіли з розгалуженим ланцюгом включають -ізопропіл, -сек-бутил, -ізобутил, -трет-бутил, -ізопентил, 2-метилбутил, 3-метилбутил, 2-метилпентил, 3-метилпентил, 4-метилпентил, 2-метилгексил, 3-метилгексил, 4-метилгексил, 5-метилгексил, 2,3-диметилбутил і подібні. Термін "алкіл" також включає циклоалкіл.

Як застосовують у даному винаході, алкеніл стосується вуглеводню з нормальним нерозгалуженим ланцюгом або розгалуженим ланцюгом, що містить один або більше подвійних зв'язків. Приклади алкенільних вуглецевих ланцюгів містять від 2 до 20 атомів вуглецю і у визначених варіантах здійснення містять 1-8 подвійних зв'язків, і алкенільні вуглецеві ланцюги містять 2-16 атомів вуглецю, у визначених варіантах здійснення містять 1-5 подвійних зв'язків.

Як застосовують у даному винаході, алкініл стосується вуглеводню з нормальним нерозгалуженим ланцюгом або розгалуженим ланцюгом, що містить один або більше потрійних зв'язків. Алкінільні вуглецеві ланцюги містять 2-20 атомів вуглецю, у визначених варіантах здійснення містять 1-8 потрійних зв'язків, і алкінільні вуглецеві ланцюги містять 2-16 атомів вуглецю, у визначених варіантах здійснення містять 1-5 потрійних зв'язків. Приклади алкенільних і алкінільних груп у даному винаході включають, але не обмежуються цим, етен, пропен, бутен, пентен, ацетилен і гексин. Як застосовують у даному винаході, нижчий алкіл, нижчий алкеніл і нижчий алкініл стосуються вуглецевих ланцюгів, що мають від приблизно 1 або приблизно 2 атомів вуглецю до приблизно 6 атомів вуглецю.

Як застосовують у даному винаході і якщо не зазначено особливо, термін "циклоалкіл" стосується виду алкілу, що є циклічним і містить 3-15, 3-9, 3-6 або 3-5 атомів вуглецю, без подвійних зв'язків, що чергуються або резонують, між атомами вуглецю. Він може містити 1-4 кільця. Приклади незаміщених циклоалкілів включають, але не обмежуються цим, циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил і адамантил. Циклоалкіл можна замінити одним або більше замісниками. У деяких варіантах здійснення циклоалкіл може бути циклоалкілом, конденсованим з арильною або гетероарильною групами.

Як застосовують у даному винаході і якщо не зазначено особливо, термін "гетероциклоалкіл" стосується циклоалкілу, в якому один або більше атомів вуглецю заміщують гетероатомами, такими як, але не обмежуючись цим, N, S і O. У деяких варіантах здійснення гетероциклоалкільна група містить 2-14, 2-8, 2-7, 2-5 або 2-4 атоми вуглецю. У деяких варіантах здійснення гетероциклоалкіл може бути гетероциклоалкілом, конденсованим з арильною або гетероарильною групами.

Як застосовують у даному винаході, термін "арил" стосується карбоциклічного ароматичного кільця, що містить 5-14 атомів у кільці. Всі атоми у кільці карбоциклічної арильної групи є атомами вуглецю. Арильні кільцеві структури включають сполуки, що мають одну або більше кільцевих структур, такі як моно-, бі- або трициклічні сполуки, також як бензоконденсовані карбоциклічні частинки, такі як 5,6,7,8-тетрагідронафтил і подібні. Конкретно, арильна група може бути моно-, бі- або трициклічним кільцем. Приклади арильних груп включають феніл, антраценіл, флуореніл, інденіл, азуленіл, фенантренил і нафтил.

Як застосовують у даному винаході, "гетероарил" стосується моноциклічної або мультициклічної ароматичної кільцевої системи, яка, у визначених варіантах здійснення, складається з від приблизно 5 до приблизно 15 членів, де один або більше, в одному варіанті здійснення 1-3, атомів у кільцевій системі являють собою гетероатом, тобто, елемент, відмінний від вуглецю, включаючи, але не обмежуючись цим, азот, кисень або сірку. Гетероарильну групу можна, не обов'язково, конденсувати з бензольним кільцем. Гетероарильні групи включають, але не обмежуються цим, фурил, імідазоліл, індолініл, піролідиніл, піримідиніл, тетразоліл, тієніл, піридил, піроліл, N-метилпіроліл, хінолініл та ізохінолініл.

Як застосовують у даному винаході, "гетероцикліл" стосується моноциклічної або мультициклічної неароматичної кільцевої системи, яка в одному варіанті здійснення складається з 3-10 членів, в іншому варіанті здійснення складається з 4-7 членів, у наступному варіанті здійснення складається з 5-6 членів, де один або більше, у визначених варіантах здійснення 1-3, атомів у кільцевій системі являють собою гетероатом, тобто, елемент, відмінний від вуглецю, включаючи, але не обмежуючись цим, азот, кисень або сірку. У варіантах здійснення, де гетероатом (гетероатоми) являє собою (являють собою) азот, азот, не обов'язково, заміщують алкілом, алкенілом, алкінілом, арилом, гетероарилом, аралкілом, гетероаралкілом, циклоалкілом, гетероциклілом, циклоалкілалкілом, гетероциклілалкілом,

ацилом, гуанідино, або азот можна кватернізувати для того, щоб одержати амонійну групу, де замісники вибирають, як описано вище.

Як застосовують у даному винаході, "аралкіл" стосується алкільної групи, в якій один з атомів водню алкілу заміщують арильною групою.

5 Як застосовують у даному винаході, "гетероаралкіл" стосується алкільної групи, в якій один з атомів водню алкілу заміщують гетероарильною групою.

Як застосовують у даному винаході, "алкіламінокарбоніл" стосується  $C(O)NHR$ , в якій R являє собою алкіл, включаючи нижчий алкіл. Як застосовують у даному винаході, "діалкіламінокарбоніл" стосується  $C(O)NR'R$ , в якій R' і R незалежно являють собою алкіл, включаючи нижчий алкіл; "карбоксамід" стосується груп формули  $-NR'COR$ , в якій R' і R незалежно являють собою алкіл, включаючи нижчий алкіл.

Як застосовують у даному винаході, "ариламінокарбоніл" стосується  $-C(O)NHR$ , в якій R являє собою арил, включаючи нижчий арил, такий як феніл.

Як застосовують у даному винаході, "галогено", "галоген" або "галоїд" стосується F, Cl, Br або I.

Коли число будь-якого даного замісника не зазначене (наприклад, "галогеноалкіл"), може бути присутнім один або більше замісників. Наприклад, "галогеноалкіл" може містити один або більше однакових або різних галогенів.

Слід зазначити, що якщо є різниця між зображеною структурою і назвою, що дана цій структурі, зображена структура є переважною. Крім того, якщо стереохімія структури або частини структури не показана, наприклад, жирними або пунктирними лініями, структуру або частину структури слід розглядати як таку, що включає всі її стереоізомери.

#### 4.2 Способи лікування, запобігання і менеджменту

Такими, що стосуються даного винаходу, є способи лікування, запобігання і/або менеджменту різних захворювань або розладів, застосовуючи сполуку, що стосується даного винаходу, або її фармацевтично прийнятну сіль, сольват (наприклад, гідрат), проліки, клатрат або стереоізомер.

Приклади захворювань або розладів включають, але не обмежуються цим, рак, розлади, пов'язані з ангіогенезом, біль, включаючи, але не обмежуючись цим, комплексний регіональний синдром болю ("CRPS"), дегенерацію жовтої плями ("MD") і пов'язані з ними синдроми, захворювання шкіри, легеневі захворювання, розлади, пов'язані з азбестом, паразитарні захворювання, стани, пов'язані з імунodefіцитом, розлади ЦНС, ушкодження ЦНС, атеросклероз і пов'язані з ним розлади, дисфункціональний сон і пов'язані з ним розлади, гемоглобінопатію і пов'язані з нею розлади (наприклад, анемію), розлади, пов'язані з  $TNF-\alpha$ , та інші різні захворювання і розлади.

Як застосовують у даному винаході і якщо не зазначено особливо, терміни "лікувати" і "лікування" стосуються ліквідації або зменшення інтенсивності захворювання або розладу, або одного, або більше симптомів, пов'язаних із захворюванням або розладом. У визначених варіантах здійснення терміни стосуються зниження до мінімуму поширення або наростання виразності захворювання або розладу, одержаного у результаті введення одного або більше профілактичних або терапевтичних засобів суб'єкту з даним захворюванням або розладом.

Як застосовують у даному винаході, якщо не зазначено особливо, термін "запобігання" стосується лікування, застосовуючи сполуку, або введення сполуки, що стосується даного винаходу, з або без іншої додаткової активної сполуки, перед виникненням симптомів, особливо пацієнтам з підвищеним ризиком виникнення раку і/або інших розладів, описаних у даному винаході. Термін "запобігання" включає інгібування або ослаблення симптому конкретного захворювання. Зокрема, пацієнти з сімейним анамнезом захворювання є кандидатами для профілактичних режимів у визначених варіантах здійснення. Крім того, пацієнти, у яких вже проявлялися симптоми, також є потенційними кандидатами для запобігання. У цьому зв'язку термін "запобігання" можна взаємозамінно застосовувати з терміном "профілактичне лікування".

Як застосовують у даному винаході і якщо не зазначено особливо, термін "менеджмент" стосується запобігання або уповільнення розвитку, поширення або наростання виразності захворювання або розладу, або одного, або більше його симптомів. У визначених випадках позитивна дія, яку суб'єкт одержує від профілактичного або терапевтичного засобу, не приводить у результаті до виліковування захворювання або розладу.

Як застосовують у даному винаході і якщо не зазначено особливо, "терапевтично ефективною кількістю" сполуки є кількість, достатня для того, щоб одержати терапевтичний ефект при лікуванні або менеджменті захворювання або розладу, або сповільнити розвиток, або знизити до мінімуму прояв одного або більше симптомів, пов'язаних із захворюванням або розладом. Терапевтично ефективна кількість сполуки стосується кількості терапевтичного

засобу, окремо або у комбінації з іншими терапіями, що здійснює терапевтичний ефект при лікуванні або менеджменті захворювання або розладу. Термін "терапевтично ефективна кількість" може включати кількість, що поліпшує загальну терапію, ослаблює або допомагає уникнути симптомів або причин захворювання, або розладу, або збільшує терапевтичну ефективність іншого терапевтичного засобу.

Як застосовують у даному винаході і якщо не зазначено особливо, "профілактично ефективною кількістю" сполуки є кількість, достатня для того, щоб придушити або ослабити симптоми захворювання, або для того, щоб запобігти рецидиву захворювання. Профілактично ефективна кількість сполуки стосується кількості терапевтичного засобу, окремо або у комбінації з іншими засобами, що приводить до профілактичного ефекту при придушенні або ослабленні симптомів захворювання або рецидиву захворювання. Термін "профілактично ефективна кількість" може включати кількість, що поліпшує загальну профілактику і збільшує профілактичну ефективність іншого профілактичного засобу.

Приклади раку і передракових станів включають, але не обмежуються цим, приклади, описані у патентах США № 6281230 і 5635517 Muller et al, у різних патентних публікаціях США Zeldis, включаючи публікацію № 2004/0220144A1, внесену до реєстру 4 листопада 2004 року (Treatment of Myelodysplastic Syndrom); 2004/0029832A1, внесену до реєстру 12 лютого 2004 року (Treatment of Various Types of Cancer); і 2004/0087546, внесену до реєстру 6 травня 2004 року (Treatment of Myeloproliferative Diseases). Приклади також включають приклади, описані у WO 2004/103274, внесений до реєстру 2 грудня 2004 року. Всі дані документи вводяться у даний винахід повністю за допомогою посилання.

Конкретні приклади раку включають, але не обмежуються цим, рак шкіри, такий як меланома; лімфовузлів; молочної залози; шийки матки; шлунково-кишкового тракту; легенів; яєчника; передміхурової залози; товстої кишки; прямої кишки; рота; мозку; голови і шиї; глотки; яєчок; нирок; підшлункової залози; кістки; селезінки; печінки; сечового міхура; гортані; носових каналів; і рак, пов'язаний зі СНІДом. Сполуки також є придатними для лікування раку крові і кісткового мозку, такого як множинна міелома і гостра та хронічна лейкемія, наприклад, лімфобластна, мієлогенна, лімфоцитарна і мієлоцитарна лейкемія. Сполуки, що стосуються даного винаходу, можна застосовувати для лікування, запобігання або менеджменту або первинної, або метастатичної пухлини.

Інші конкретні види раку включають, але не обмежуються цим, запущену пухлину, амілоїдоз, нейробластоми, менінгіоми, гемангіоперицитому, множинний метастаз у головному мозку, мультиформи гліобластоми, гліобластоми, гліому стовбура мозку, ракову пухлину мозку з несприятливим прогнозом, злоякісну гліому, повторну злоякісну гліому, анапластичну астроцитому, анапластичну олігодендрогліому, нейроіндокринну пухлину, ректальну аденокарциному, колоректальний рак стадії C і D за Дюком, нерезектабельну колоректальну карциному, метастатичну гепатоцелюлярну карциному, саркому Капоші, каріотипічну гостру мієлоїдну лейкемію, хронічну лімфоцитарну лейкемію (CLL), лімфому Ходжкіна, неходжкінську лімфому, шкірну Т-клітинну лімфому, шкірну В-клітинну лімфому, дифузну В-великоклітинну лімфому, фолікулярну лімфому низького ступеню злоякісності, метастатичну меланому (локалізовану меланому, включаючи, але не обмежуючись цим, очну меланому), злоякісну мезотеліому, синдром мезотеліоми зі злоякісним плевральним випотом, перитонеальну карциному, папілярну серозну карциному, гінекологічну саркому, саркому м'яких тканин, склеродерму, шкірний васкуліт, гістіоцитоз клітин Лангенгарта, лейоміосаркому, прогресуючу осифікувальну фібродисплазію, стійкий до дії гормонів рак передміхурової залози, саркому з високим ризиком виникнення після видалення м'яких тканин, нерезектабельну гепатоцелюлярну карциному, хворобу Вальденстрема, тліючу мієлому, в'ялотекучу мієлому, рак фалопієвої труби, андроген-незалежний рак передміхурової залози, андроген-залежний неметастатичний рак стадії 4 передміхурової залози, нечутливий до гормонів рак передміхурової залози, нечутливий до хіміотерапії рак передміхурової залози, папілярну тироїдну карциному, фолікулярну тироїдну карциному, медулярну тироїдну карциному і лейоміому. У конкретному варіанті здійснення рак є метастатичним. В іншому варіанті здійснення рак є резистентним або несприйнятливим до хіміотерапії або опромінення.

В одному варіанті здійснення такими, що стосуються даного винаходу, є способи лікування, запобігання або менеджменту різних форм лейкемії, такої як хронічна лімфоцитарна лейкемія, хронічна мієлоцитарна лейкемія, гостра лімфобластна лейкемія, гостра мієлогенна лейкемія і гостра мієлобластна лейкемія, включаючи лейкемію, що є рецидивною, резистентною або несприйнятною, як описано у публікації США № 2006/0030594, внесений до реєстру 9 лютого 2006 року, що введена у даний винахід повністю за допомогою посилання.

Термін "лейкемія" стосується злоякісних новоутворень кровотворних тканин. Лейкемія включає, але не обмежується цим, хронічну лімфоцитарну лейкемію, хронічну мієлоцитарну лейкемію, гостру лімфобластну лейкемію, гостру мієлогенну лейкемію і гостру мієлобластну лейкемію. Лейкемія може бути рецидивною, резистентною або несприйнятливою до загальноприйнятого лікування. Термін "рецидивна" стосується ситуації, коли у пацієнтів, у яких була ремісія лейкемії після лікування, з'являються лейкозні клітини у кістковому мозку і зменшується кількість нормальних кров'яних клітин. Термін "резистентна або несприйнятлива" стосується обставин, коли у пацієнтів, навіть після інтенсивного лікування, є залишкові лейкозні клітини у кістковому мозку.

В іншому варіанті здійснення такими, що стосуються даного винаходу, є способи лікування, запобігання або менеджменту різних типів лімфом, включаючи неходжкінську лімфому (NHL). Термін "лімфома" стосується гетерогенної групи новоутворень, що виникають у ретикулоендотеліальній і лімфатичній системах. "NHL" стосується ракової моноклональної проліферації лімфоїдних клітин у ділянках імунної системи, включаючи лімфовузли, кістковий мозок, селезінку, печінку і шлунково-кишковий тракт. Приклади NHL включають, але не обмежуються цим, лімфому кори головного мозку (MCL), лімфоцитарну лімфому проміжної диференціації, проміжну лімфоцитарну лімфому (ILL), дифузійну низькодиференційовану лімфоцитарну лімфому (PDL), центроцитарну лімфому, дифузійну дрібноклітинну лімфому з розщепленими ядрами (DSCCL), фолікулярну лімфому і будь-який тип лімфом кори головного мозку, які можна побачити під мікроскопом (нодулярна, дифузна, бластична лімфома і лімфома з клітин мантиї).

Приклади захворювань і розладів, пов'язаних з, або таких, що характеризуються несприятливим ангіогенезом, включають, але не обмежуються цим, запальні захворювання, аутоімунні захворювання, вірусні захворювання, генетичні захворювання, алергенні захворювання, бактеріальні захворювання, очні неоваскулярні захворювання, хоріоїдальні неоваскулярні захворювання, неоваскулярні захворювання чутливої оболонки очного яблука і почервоніння (неоваскуляризація куточків). Конкретні приклади захворювань і розладів, пов'язаних з, або таких, що характеризуються несприятливим ангіогенезом, включають, але не обмежуються цим, артрит, ендометріоз, хворобу Крона, серцеву недостатність, запущену серцеву недостатність, ниркову недостатність, ендотоксикоз, токсичний шок, остеоартрит, поділ ретровірусів, атрофію, менінгіт, фіброз, викликаний діоксидом кремнію, фіброз, викликаний азбестом, ветеринарний розлад, гіперкальцемію, пов'язану зі злоякісним новоутворенням, удар, шок кровоносної системи, періодонтит, гінгівіт, мікроцитарну анемію, резистентну анемію і синдром 5q-делеції.

Приклади болю включають, але не обмежуються цим, приклади, описані у патентній публікації США № 2005/0203142, внесеної до реєстру 15 вересня 2005 року, що введена у даний винахід за допомогою посилання. Конкретні види болю включають, але не обмежуються цим, ноцицептивний біль, нейропатичний біль, змішаний біль ноцицептивного і нейропатичного болю, вісцеральний біль, мігрень, головний біль і постопераційний біль.

Приклади ноцицептивного болю включають, але не обмежуються цим, біль, пов'язаний з хімічними або термічними опіками, порізи шкіри, закриту травму шкіри, остеоартрит, ревматоїдний артрит, тендоніт і міофасціальний біль.

Приклади нейропатичного болю включають, але не обмежуються цим, CRPS I типу, CRPS II типу, симпатичну рефлекторну дистрофію (RSD), рефлекторну нейроваскулярну дистрофію, рефлекторну дистрофію, симпатично підтримуваний больовий синдром, каузальгію, атрофію Зудека кістки, алгонейродистрофію, плечовий синдром, посттравматичну дистрофію, невралгію трійничкового нерва, постгерпетичну невралгію, біль, пов'язаний з раком, післяампутаційний біль, фіброміалгію, синдром хронічної втоми, біль при ушкодженні спинного мозку, центральний біль після інсульту, радикулопатію, діабетичну нейропатію, біль після інсульту, люетичну нейропатію та інші больові нейропатичні стани, такі як стани, викликані лікарським засобом, таким як вінкристин і велкейд.

Як застосовують у даному винаході, терміни "комплексний регіональний синдром болю", "CRPS" і "CRPS і пов'язані з ним синдроми" стосується хронічного больового розладу, що характеризується одним або більше з наведених нижче симптомів: болем, або спонтанним, або індукованим, включаючи алодинію (больова реакція у відповідь на стимул, що звичайно не є больовим) і гіпералгезію (гіпертрофована реакція у відповідь на стимул, що звичайно є тільки злегка больовим); болем, що не відповідає події, яка викликала його (наприклад, роки гострого болю після розтягнення гомілковостопного суглоба); місцевим болем, що не обмежується поширенням тільки по периферичних нервах; і автономною дисрегуляцією (наприклад, едемом,

змінюю у циркуляції крові і гіпергідрозом), пов'язаною з трофічними шкірними змінами (аномальний ріст волосся і нігтів та шкірна виразка).

Приклади MD і пов'язаних з ним синдромів включають, але не обмежуються цим, MD і пов'язані з ним синдроми, описані у 2004/0091455, внесений до реєстру 13 травня 2004 року, що введена у даний винахід за допомогою посилання. Конкретні приклади включають, але не обмежуються цим, атрофічну (суху форму) MD, ексудативну (вологу форму) MD, вікову макулопатію (ARM), хоріоїдальну неоваскуляризацію (CNVM), відшарування ретинального пігментного епітелію (PED) і атрофію ретинального пігментного епітелію (RPE).

Приклади шкірних захворювань включають, але не обмежуються цим, шкірні захворювання, описані у публікації США № 2005/0214328A1, внесений до реєстру 29 вересня 2005 року, що введена у даний винахід за допомогою посилання. Конкретні приклади включають, але не обмежуються цим, кератоз і пов'язані з ним симптоми, шкірні захворювання або розлади, що характеризуються надмірним ростом епідермісу, вугри і зморшки.

Як застосовують у даному винаході, термін "кератоз" стосується будь-якого ушкодження на епідермісі, що характеризується наявністю обмеженого надмірного росту рогового шару, включаючи, але не обмежуючись цим, старечий кератоз, себорейний кератоз, кератоакантому, фолікулярний кератоз (хвороба Дар'є), інвертований фолікулярний кератоз, долонно-підшовну кератодермію (РКК, долонно-підшовний кератоз), волоссяний лишай і штукатурний кератоз. Термін "старечий кератоз" також стосується сенільного кератозу, кератозу старечого, старечої бородавки, юнацької бородавки, сонячного кератозу, кератодерми або кератоми. Термін "себорейний кератоз" також стосується себорейної бородавки, сенільної бородавки або базально-клітинної папіломи. Кератоз характеризується одним або більше з наведених нижче симптомів: появою шорсткостей, лускоутворенням, еритематозною папулою, плямами висипу, спікулами або потовщеннями на оголеній поверхні (наприклад, обличчі, руках, вухах, шиї, ногах і грудній клітці), наростом кератину, що називають шкірними рогами, гіперкератозом, телеангіектазією, еластозом, пігментованим лентигінозом, акантозом, паракератозом, дискератозом, папіломатозом, надлишковою пігментацією базальних клітин, клітинною атипією, фігурою мітозу, патологічним злипанням клітин, щільними запальними інфільтраціями і невеликим поширенням плоскоклітинних карцином.

Приклади шкірних захворювань або розладів, що характеризуються надмірним ростом епідермісу, включають, але не обмежуються цим, будь-які стани, захворювання або розлади, що характеризуються наявністю надмірного росту епідермісу, включаючи, але не обмежуючись цим, інфекції, пов'язані з вірусом папіломи, арсенкератоз, симптом Лезера-Трела, бородавчасту дискератому (WD), пучкоподібне волосся (TS), еритрокератодермію варіабельну (ЕКВ), десквамативну еритродерму новонароджених (іхтіоз Арлекіно), природжену вузлуватість пальців кисті, шкірну меланоакантому, порокератоз, псоріаз, плоскоклітинну карциному, безіменний пігментний папіломатоз (CRP), м'які бородавки, шкірний ріг, хворобу Коудена (синдром множинних гамартон), папульозний чорний дерматоз (DPN), синдром епідермального невусу (ENS), вулгарний іхтіоз, заразливий (контагіозний) моллюск, вузлуватий свербець і чорний акантоз (AN).

Приклади легеневих розладів включають, але не обмежуються цим, легеневі розлади, описані у публікації США № 2005/0239842 A1, внесений до реєстру 27 жовтня 2005 року, що введена у даний винахід за допомогою посилання. Конкретні приклади включають легеневу гіпертензію і пов'язані з нею розлади. Приклади легеневої гіпертензії і пов'язаних з нею розладів включають, але не обмежуються цим, первинну легеневу гіпертензію (PPH); вторинну легеневу гіпертензію (SPH); сімейну PPH; спорадичну PPH; передкапілярну легеневу гіпертензію; легеневу артеріальну гіпертензію (PAH); гіпертензію легеневої артерії; ідіопатичну легеневу гіпертензію; тромботичну легеневу артеріопатію (TPA); плексогенну легеневу артеріопатію; легеневу гіпертензію функціональних класів I-IV; і легеневу гіпертензію, пов'язану з такою, що стосується, або на фоні дисфункції лівого шлуночка, мітрального пороку серця, констриктивного перикардиту, стенозу устя аорти, кардіоміопатії, середостінного фіброзу, аномального дренажу легеневих вен, легеневої вено-оклюзійної хвороби, колаген-судинної хвороби, природженого пороку серця, інфікування ВІЛ-вірусом, лікарських засобів і токсинів, таких як фенфлураміни, природженого захворювання серця, легеневої венозної гіпертензії, хронічного обструктивного легеневого захворювання, інтерстиціального легеневого процесу, порушення дихання уві сні, альвеолярної гіповентиляції, тривалого впливу великої висоти, неонатальної хвороби легень, альвеолярно-капілярної дисплазії, серпоподібно-клітинної анемії, інших розладів коагулювання, хронічної тромбемболії, хвороби сполучних тканин, вовчака, включаючи системний і шкірний вовчак, шистосомозу, саркоїдозу або легеневого капілярного гемангіоматозу.

Приклади розладів, пов'язаних з азбестом, включають, але не обмежуючись цим, розлади, описані у публікації США № 2005/0100529, внесеної до реєстру 12 травня 2005 року, що введена у даний винахід за допомогою посилання. Конкретні приклади включають, але не обмежуються цим, мезотеліому, азбестовий пневмокніоз, злоякісний плевральний випіт, доброякісний ексудативний випіт, плевральні стовщення, плевральний кальциноз, дифузне плевральне стовщення, дископодібний ателеказ, фіброзні пухлиноподібні утворення і рак легенів.

Приклади паразитарних захворювань включають, але не обмежуються цим, паразитарні захворювання, описані у публікації США № 2006/0154880, внесеної до реєстру 13 липня 2006 року, що введена у даний винахід за допомогою посилання. Паразитарні захворювання включають захворювання і розлади, викликані людськими внутрішньоклітинними паразитами, такими як, але не обмежуючись цим, *P. falciparum*, *P. ovale*, *P. vivax*, *P. malariae*, *L. donovani*, *L. infantum*, *L. aethiopica*, *L. major*, *L. tropica*, *L. mexicana*, *L. braziliensis*, *T. Gondii*, *B. microti*, *B. divergens*, *B. coli*, *C. parvum*, *C. cayetanensis*, *E. histolytica*, *I. belli*, *S. mansonii*, *S. haematobium*, *Trypanosoma* ssp., *Toxoplasma* ssp. і *O. volvulus*. Також включені в обсяг даного винаходу інші захворювання і розлади, викликані нелюдськими внутрішньоклітинними паразитами, такими як, але не обмежуючись цим, *Babesia bovis*, *Babesia canis*, *Babesia gibsoni*, *Besnoitia darlingi*, *Cytauxzoon felis*, *Eimeria* ssp., *Hammondia* ssp. і *Theileria* ssp. Конкретні приклади включають, але не обмежуються цим, малярію, бабезієльоз, трипанозомоз, лейшманіоз, токсоплазмоз, менінгоенцефаліт, кератит, амебіаз, гіардіоз, криптоспоридіоз, ізоспороз, циклоспороз, мікроспоридіоз, аскаридозну інвазію, трихіуріаз, анкілостомоз, стронгілоїдоз, токсокароз, трихінельоз, філяріатоз лімфовузлів, онхоцеркоз, філяріоз, білгарціоз і дерматити, викликані шистосомами тварин.

Приклади імунодефіцитних станів включають, але не обмежуються цим, імунодефіцитні стани, описані у заявці США № 11/289723, внесеної до реєстру 30 листопада 2005 року. Конкретні приклади включають, але не обмежуються цим, аденозиндезаміназну недостатність, дефіцит антитіл з нормальною або підвищеною кількістю імуноглобулінів, атаксіо-телеангіектазію, синдром лисих лімфоцитів, варіабельний некласифікований імунодефіцит, Ig дефіцит з гіпер-IgM, делеції важких ланцюгів імуноглобулінів, IgA дефіцит, імунодефіцит тіомом, дефіцит стовбурових клітин, синдром Незелофа, ізольовану недостатність підкласів IgG-типу, транзиторну гіпогаммаглобулінемію новонароджених, синдром Уїскота-Олдріча, гаммаглобулінемію, зчеплену з X-хромосомою, тяжкий комбінований імунодефіцит, пов'язаний з X-хромосомою.

Приклади розладів ЦНС включають, але не обмежуються цим, розлади ЦНС, описані у публікації США № 2005/0143344, внесеної до реєстру 30 червня 2005 року, що введена у даний винахід за допомогою посилання. Конкретні приклади включають, але не обмежуються цим, аміотрофічний латеральний склероз, хворобу Альцгеймера, хворобу Паркінсона, хворобу Хантінгтона, множинний склероз, інші нейро-імунологічні розлади, такі як синдром Турета, делірій, або втрату свідомості, що триває протягом короткого проміжку часу, і амнестичний розлад, або невеликі порушення пам'яті, які мають місце за відсутності інших порушень центральної нервової системи.

Приклади ушкоджень ЦНС і пов'язаних з ними синдромів включають, але не обмежуються цим, ушкодження ЦНС і пов'язані з ними синдроми, описані у публікації США № 2006/0122228, внесеної до реєстру 8 червня 2006 року, що введена у даний винахід за допомогою посилання. Конкретні приклади включають, але не обмежуються цим, ушкодження/ураження ЦНС і пов'язані з ним синдроми, включаючи, але не обмежуючись цим, первинну травму мозку, вторинну травму мозку, травматичне ушкодження мозку, фокальне ушкодження мозку, дифузійне аксональне ушкодження мозку, травму голови, струс мозку, синдром після струсу мозку, удар і розрив мозку, субдуральну гематому, епідуральну гематому, посттравматичну епілепсію, хронічний вегетативний стан, повне SCI, неповне SCI, гостре SCI, підгостре SCI, хронічне SCI, центромедулярний синдром, синдром Брауна-Секара, передній спінальний синдром, синдром конуса, синдром «кінського хвоста», нейрогенний шок, спінальний шок, змінений стан свідомості, головний біль, нудоту, блювання, втрату пам'яті, запаморочення, диплопію, розфокусування зору, емоційну нестійкість, порушення сну, дратівливість, нездатність сконцентруватися, підвищену збудливість, порушення поведінки, когнітивний розлад і судоми.

Інші захворювання або розлади включають, але не обмежуючись цим, вірусні, генетичні, алергенні і аутоімунні захворювання. Конкретні приклади включають, але не обмежуючись цим, ВІЛ, гепатит, синдром розладу дихання у дорослих, хвороби резорбції кісткової тканини, хронічні легеневі запальні захворювання, дерматит, кістозний фіброз, септичний шок, сепсис,



ендотоксичний шок, гемодинамічний шок, сепсис-синдром, постішемичне реперфузійне ушкодження, менінгіт, псоріаз, фіброз, кахексію, реакцію трансплантата проти хазяїна, відторгнення тканини, аутоімунне захворювання, ревматоїдний спондиліт, хворобу Крона, виразковий коліт, запальне захворювання кишечника, множинний склероз, системний червоний вовчак, еритему вузловату лепрозну, променеву хворобу, рак, астму або гіпероксійне альвеолярне ушкодження.

Приклади атеросклерозу і пов'язаних з ним станів включають, але не обмежуються цим, атеросклероз і пов'язані з ним стани, описані у публікації США № 2002/0054899, внесеної до реєстру 9 травня 2002 року, що введена у даний винахід за допомогою посилання. Конкретні приклади включають, але не обмежуються цим, всі форми станів, включаючи атеросклероз, включаючи рестеноз після васкулярної інтервенції, такий як пластика судин, стентування, атеректомія і трансплантація. Даний винахід стосується всіх видів васкулярної інтервенції, включаючи захворювання серцево-судинної і ниркової системи, такі як, але не обмежуючись цим, ниркову ангіопластику, черезшкірну коронарну ангіопластику (PCI), черезшкірну транслюмінальну коронарну ангіопластику (PTCA), каротидну черезшкірну транслюмінальну ангіопластику (PTA), коронарну ревазуляризацію, ангіопластику зі стентовою імплантацією, периферійну черезшкірну транслюмінальну інтервенцію клубової кістки, стегна або підколінної артерії, і хірургічне втручання, застосовуючи просочені штучні імплантанти. У наведеній нижче таблиці перераховані головні системні артерії, для яких необхідне лікування, всі з яких включені у даний винахід:

Таблиця 1

| Артерія                | Обслуговувана ділянка тіла  |
|------------------------|---|
| пахвова                | лопатки і пахвова ділянка   |
| плечова                | плечі   |
| плечоголовна           | голова, шия і руки  |
| черевна                | розділяється на ліву шлункову, селезінкову і печінкову                            |
| загальна сонна         | шия   |
| загальна клубова       | розділяється на зовнішню і внутрішню клубові артерії                              |
| коронарна              | серце   |
| глибока артерія стегна | стегно  |
| пальцева               | пальці  |
| тильна артерія стопи   | стопи   |
| зовнішня сонна         | шия і зовнішні ділянки голови   |
| зовнішня клубова       | стегова артерія   |
| стегова                | стегно  |
| шлункова               | шлунок  |
| печінкова              | печінка, жовчний міхур, підшлункова залоза і дуоденум                             |
| нижня брижова          | нижні ободова кишка, пряма кишка, стінки таза                                     |
| внутрішня сонна        | шия і внутрішні ділянки голови  |
| внутрішня клубова      | пряма кишка, сечовий міхур, зовнішні статеві органи, м'язи сідниць, матка і піхва |
| ліва шлункова          | стравохід і шлунок  |
| середня крижова        | крижі   |
| артерія яєчника        | яєчник  |
| підключична            | кисті рук   |
| малогомілкова          | малогомілкова кістка  |
| підколінна             | коліна  |
| задня великогомілкова  | малогомілкова кістка  |
| легенева               | легені  |
| променева              | передпліччя   |
| ниркова                | нирки   |
| селезінкова            | шлунок, підшлункова залоза і селезінка  |
| підключична            | лопатки   |
| верхня брижова         | підшлункова залоза, тонка кишка, ободова кишка і поперечна ободова кишка          |
| яєчкова                | яєчка   |
| ліктьова               | передпліччя   |

Приклади дисфункціонального сну і пов'язаних з ним синдромів включають, але не обмежуються цим, дисфункціональний сон і пов'язані з ним синдроми, описані у публікації США № 2005/0222209A1, внесеної до реєстру 6 жовтня 2005 року, що введена у даний винахід за допомогою посилання. Конкретні приклади включають, але не обмежуються цим, храп, апное

під час сну, безсоння, нарколепсія, синдром неспокійних ніг, нічні жахи, лунатизм, прийом їжі уві сні і дисфункціональний сон, пов'язаний з хронічними неврологічними або запальними станами. Хронічні неврологічні або запальні стани, включають, але не обмежуються цим, комплексний регіональний больовий синдром, хронічний біль у попереку, кістково-м'язовий біль, артрит, радикулопатію, біль, пов'язаний з раком, фіброміалгію, синдром хронічної втоми, вісцеральний біль, біль у сечовому міхурі, хронічний панкреатит, невродіабетичну, постгерпетичну, травматичну або запальну), і нейродегенеративні розлади, такі як хвороба Паркінсона, хвороба Альцгеймера, аміотрофічний латеральний склероз, множинний склероз, хвороба Хантінгтона, брадикинезія; м'язову ригідність; тремор при хворобі Паркінсона; порушення ходи при хворобі Паркінсона; «застиглий рух»; депресію; порушення довгострокової пам'яті, синдром Рабінстайна-Таубі (RTS); деменцію; порушення ходьби; гіпокінетичні розлади; розлади, пов'язані з виробленням синуклеїну; множинну системну атрофію; дегенерацію чорної речовини смугастого тіла; оливопонтоцеребелярну атрофію; синдром Ши-Драгера; захворювання рухових нейронів з ознаками хвороби Паркінсона; деменцію з тільцями Леві; тау патологічні розлади; прогресуючий над'ядерний параліч; кортикобазальну дегенерацію; фронтотемпоральну деменцію; амілоїдні патологічні розлади; помірне когнітивне порушення; хворобу Альцгеймера з паркінсонізмом; хворобу Вільсона; хворобу Галервордена-Спатца; хворобу Чедіака-Хагаші; SCA-3 спіноцеребелярну атаксію; X-зчеплений синдром дистонії - паркінсонізму; пріонне захворювання; гіперкінетичні розлади; хорею; балізм; дистонічні тремори; аміотрофічний латеральний склероз (ALS); травму ЦНС і міоклонус.

Приклади гемоглобінопатії і пов'язаних з нею розладів включають, але не обмежуються цим, гемоглобінопатію і пов'язані з нею розлади, описані у публікації США № 2005/0143420A1, внесеної до реєстру 30 червня 2005 року, що введена у даний винахід за допомогою посилання. Конкретні приклади включають, але не обмежуються цим, гемоглобінопатію, серпоподібноклітинну анемію і будь-які інші розлади, пов'язані з диференціацією CD34+ клітин.

Приклади розладів, пов'язаних з TNF- $\alpha$ , включають, але не обмежуються цим, розлади, описані у WO 98/03502 і WO 98/54170, які вводяться у даний винахід повністю за допомогою посилання. Конкретні приклади включають, але не обмежуються цим, ендотоксемию або синдром токсичного шоку; кахексію; респіраторний дистрес-синдром у дорослих; захворювання, пов'язані з резорбцією кістки, такі як артрит; гіперкальцемію; реакцію «імплантат проти хазяїна»; церебральну малярію; запалення; ріст пухлини; хронічні легеневі запальні захворювання; реперфузійне ушкодження; інфаркт міокарда; інсульт; циркуляторний шок; ревматоїдний артрит; хворобу Крона; ВІЛ інфікування і СНІД; інші розлади, такі як ревматоїдний артрит, ревматоїдний спондиліт, остеоартрит, псоріатичний артрит та інші артритні стани, септичний шок, сепсис, ендотоксичний шок, реакція «імплантат проти хазяїна», атрофія, хвороба Крона, виразкові коліти, множинний склероз, системний червоний вовчак, еритема вузлувата лепрозна, ВІЛ, СНІД і опортуністичні інфекції при СНІДі; розлади, такі як септичний шок, сепсис, ендотоксичний шок, гемодинамічний шок і сепсис-синдром, постішемичне реперфузійне ушкодження, малярія, мікобактеріальна інфекція, менінгіт, псоріаз, застійна серцева недостатність, фібротична зміна, кахексія, відторгнення тканини, онкогенні або ракові стани, астма, аутоімунне захворювання, радіаційне ушкодження і гіпероксичне альвеолярне ушкодження; вірусні інфекції, такі як інфекції, викликані вірусами герпесу; вірусний кон'юнктивіт; або атопічний дерматит.

В інших варіантах здійснення описуються застосування сполук, що стосуються даного винаходу, у різних імунологічних застосуваннях, тобто, застосування сполук, що стосуються даного винаходу, у комбінації з вакцинацією, наприклад, у вигляді допоміжної речовини вакцини. Хоча будь-які способи і методи застосування сполук, що стосуються даного винаходу, у комбінації з вакциною, передбачаються у даному винаході, необмежувальним прикладом таких застосувань є застосування сполук, що стосуються даного винаходу, як допоміжних речовин вакцини, відповідно до режимів введення, описаних у попередній заявці США № 60/712823, внесеної до реєстру 1 вересня 2005 року, що вводиться у даний винахід повністю за допомогою посилання. Дані варіанти здійснення також стосуються застосувань сполук, що стосуються даного винаходу, у комбінації з вакцинами, для того, щоб лікувати або запобігати раку або інфекційним захворюванням, та інших різних застосувань сполук, що стосуються даного винаходу, таких як, але не обмежуючись, ослаблення або зниження чутливості алергічних реакцій.

Дози сполуки, що стосується даного винаходу, або її фармацевтично прийнятної солі, сольовату, клатрату, стереоізомеру або проліків, змінюються в залежності від факторів, таких як: конкретний стан, який потрібно лікувати, контролювати або якому потрібно запобігати; вік і стан пацієнта; і кількість застосовуваного другого активного засобу, якщо його взагалі застосовують.

Звичайно, сполуку, що стосується даного винаходу, або її фармацевтично прийнятну сіль, сольват, клатрат, стереоізомер або проліки можна застосовувати у кількості від приблизно 0,1 мг до приблизно 500 мг на день, і можна пристосовувати для загальноприйнятого способу введення (наприклад, така ж кількість, що вводиться щодня у період лікування, запобігання або менеджменту), циклічного способу введення (наприклад, один тиждень вводити, один - ні), або введення у кількості, яку збільшують або зменшують протягом курсу лікування, запобігання або менеджменту. В інших варіантах здійснення доза може складати від приблизно 1 мг до приблизно 300 мг, від приблизно 0,1 мг до приблизно 150 мг, від приблизно 1 мг до приблизно 200 мг, від приблизно 10 мг до приблизно 100 мг, від приблизно 0,1 мг до приблизно 50 мг, від приблизно 1 мг до приблизно 50 мг, від приблизно 10 мг до приблизно 50 мг, від приблизно 20 мг до приблизно 30 мг, або від приблизно 1 мг до приблизно 20 мг.

#### 4.3 Другі активні засоби

Сполуку, що стосується даного винаходу, або її фармацевтично прийнятну сіль, сольват, проліки, клатрат або стереоізомер можна комбінувати з іншими фармакологічно активними сполуками ("другими активними засобами") у способах і композиціях, що стосуються даного винаходу. Визначені комбінації можуть діяти синергічно при лікуванні конкретних типів захворювань або розладів, і станів та симптомів, пов'язаних з даними захворюваннями або розладами. Сполука, що стосується даного винаходу, або її фармацевтично прийнятна сіль, сольват, клатрат, стереоізомер або проліки може також діяти, полегшуючи побічні ефекти, пов'язані з визначеними другими активними засобами і навпаки.

Один або більше других активних інгредієнтів або засобів можна застосовувати у способах і композиціях, що стосуються даного винаходу. Другі активні засоби можуть бути великими молекулами (наприклад, білками) або малими молекулами (наприклад, синтетичними неорганічними, органометалевими або органічними молекулами).

Приклади активних засобів, що є великими молекулами, включають, але не обмежуються цим, гематопоетичні фактори росту, цитокіни і моноклональні та поліклональні антитіла. Конкретними прикладами активних засобів є анти-CD40 моноклональні антитіла (такі як, наприклад, SGN-40); інгібітори деацильовання гістонів (такі як, наприклад, SAHA і LAQ 824); інгібітори білка теплового шоку-90 (такі як, наприклад, 17-AAG); інгібітори кінази рецептора інсуліноподібного фактора росту-1; інгібітори кінази судинного ендотеліального фактора росту (такі як, наприклад, PTK787); інгібітори рецептора інсулінового фактора росту; інгібітори ацилтрансферази лізофосфатидилової кислоти; інгібітори ІкВ кінази; p38MAPK інгібітори; EGFR інгібітори (такі як, наприклад, гефітиніб і ерлотиніб HCL); HER-2 антитіла (такі як, наприклад, трастузумаб (Herceptin<sup>®</sup>) і пертузумаб (Omnitarg<sup>™</sup>)); VEGFR антитіла (такі як, наприклад, бевацизумаб (Avastin<sup>™</sup>)); VEGFR інгібітори (такі як, наприклад, інгібітори flk-1 специфічної кінази, SU5416 і ptk787/zk222584); P13K інгібітори (такі як, наприклад, вортманін); C-Met інгібітори (такі як, наприклад, PHA-665752); моноклональні антитіла (такі як, наприклад, ритуксимаб (Rituxan<sup>®</sup>), тоситумомаб (Bexxar<sup>®</sup>), едреколомаб (Panorex<sup>®</sup>) і G250); і анти-TNF-α антитіла. Приклади активних засобів, що є малими молекулами, включають, але не обмежуються цим, протиракові засоби і антибіотики (наприклад, кларитроміцин).

Конкретні другі активні сполуки, які можна комбінувати зі сполуками, що стосуються даного винаходу, змінюються в залежності від конкретного стану, у відношенні якого здійснюють лікування, запобігання або менеджмент.

Наприклад, для лікування, запобігання або менеджменту раку, другі активні засоби включають, але не обмежуються цим: семаксаніб; циклоспорин; етанерцепт; доксициклін; бортезоміб; лапатиніб (Tykerb<sup>®</sup>); ацивіцин; акларубіцин; гідрохлорид акодозолу; акронін; адозелесин; альдеслейкін; альтретамін; амбоміцин; ацетат аметантрону; амсакрин; анастрозол; антаміцин; аспарагіназу; асперлін; азацитидин; азетепу; азотоміцин; батимастат; бензодепу; бікалутамід; гідрохлорид бісантрону; біснафід димезилат; бізелесин; блеоміцинсульфат; бреквінар натрію; брופіримін; бусульфат; кактиноміцин; калустерон; карацемід; карбетимер; карбоплатин; кармустин; гідрохлорид карубіцину; карзелесин; цедефінгол; целекоксиб; хлорамбуцил; циролеміцин; цисплатин; кладрибін; криснатол мезилат; циклофосфамід; цитарабін; дакарбазин; диктиноміцин; гідрохлорид даунорубіцину; децитабін; дексормаплатин; дезагуанін; дезагуанін мезилат; діазиквон; доцетаксел; доксорубіцин; гідрохлорид доксорубіцину; дролоксифен; дролоксифен цитрат; дромостанолону пропіонат; дуазоміцин; едатрексат; гідрохлорид ефлорнітину; елсамітруцин; енлоплатин; енпромат; епіпропідин; гідрохлорид епірубіцину; ербулозол; гідрохлорид есорубіцину; естрамустин; естрамустин фосфат натрію; етанідазол; етопозид; етопозид фосфат; етоприн; гідрохлорид фадразолу; фазарабін; фенретинід; флоксуридин; флударабін фосфат; фторурацил; фторцитабін; фосквідон; фостриєцин натрію; гемцитабін; гідрохлорид гемцитабіну; гідроксисечовину;

гідрохлорид ідарубіцину; іфосфамід; ілмофосин; іпроплатин; іринотекан; гідрохлорид іринотекану; ланреотид ацетат; летрозол; леупролід ацетат; гідрохлорид ліарозолу; лометрексол натрію; ломустин; гідрохлорид лосоксантрону; масопротексол; майтансин; гідрохлорид мехлоретаміну; мегестрол ацетат; меленгестрол ацетат; мелфалан; меногарил; меркаптопурин; метотрексат; метотрексат натрію; метоприн; метуредепу; мітиндомід; мітокарцин; мітокромін; мітогілін; мітомальцин; мітоміцин; мітоспер; мітотан; гідрохлорид мітоксантрону; мікофенолову кислоту; нокодазол; ноґаламіцин; ормаплатин; оксисуран; паклітаксел; пегаспаргазу; пеліоміцин; пентамустин; пепломіцин сульфат; перфосфамід; піпоброман; піпосульфат; гідрохлорид піроксантрону; плікаміцин; пломестан; порфімер натрію; порфіроміцин; преднімустин; гідрохлорид прокарбазину; піроміцин; гідрохлорид піроміцину; піразофуридин; рибоприн; сафінгол; гідрохлорид сафінголу; семустин; симтразен; спарфозат натрію; спарсоміцин; гідрохлорид спірогерманію; спіромустин; спіроплатин; стрептонігрин; стрептозоцин; сулофенур; талісоміцин; текогалан натрію; таксотер; тегафур; гідрохлорид телоксантрону; темопорфін; теніпозид; тероксирон; тестолактон; тіаміприн; тіогуанін; тіотепу; тіазофуридин; тирапазамін; тореміфен цитрат; трестолон ацетат; трицирибін фосфат; триметрексамін; триметрексамін глюкуронат; трипторелін; гідрохлорид тубулозолу; урацил мустард; уредепу; вапреотид; вертепофрин; вінбластин сульфат; вінкристин сульфат; віндезин; віндезин сульфат; вінепідин сульфат; вінгліцинат сульфат; вінлеурозин сульфат; вінорелбін тартрат; вінросидин сульфат; вінзолідин сульфат; ворозол; зеніплатин; зиностатин; і гідрохлорид зорубіцину.

Інші інші засоби включають, але не обмежуються цим: 20-епі-1,25-дигідроксистероїд D3; 5-етинілурацил; абіратерон; акларубіцин; ацилфульвен; адеципенол; адозелесин; альдеслейкін; ALL-TK антагоністи; алтретамін; амбамустин; амідокс; аміфостин; амінолевулінову кислоту; амрубіцин; амсакрин; анагрелід; анастрозол; андрографолід; інгібітори ангіогенезу; антагоніст D; антагоніст G; антарелікс; анти-дорсалізуючий морфогенетичний білок-1; антиандроґен простатичної карциноми; антиестроґен; антинеопластон; оліґонуклеотиди, застосовувані в антисенс-терапії; афідіколін гліцинат; генні модулятори апоптозу; регулятори апоптозу; апуринову кислоту; ара-CDP-DL-PTBA; аргініндеаміназу; асулакрин; атаместан; атримустин; аксинастатин 1; аксинастатин 2; аксинастатин 3; азасетрон; азатоксин; азатирозин; похідні бакатину III; баланол; батимастат; BCR/ABL антагоністи; бензохлорини; бензоїлстауроспорин; бета-лактаміни похідні; бета-алетин; бетакламіцин B; бетулінову кислоту; bFGF інгібітор; бікалутамід; бісантрен; бісазиридинілспермін; біснафід; бістратен A; бізелесин; брелфат; бреліпримін; будотитан; бутіонін сульфоксимін; кальципотріол; калфостин C; камптотецинови похідні; капецитабін; карбоксамід-амінотріазол; карбоксамідотріазол; CaRest M3; CARN 700; інгібітор, що є похідним картилагу; карзелесин; інгібітори казеїнової кінази (ICOS); кастаноспермін; цекропін B; цетрорелікс; хлорини; хлорхіноксалін сульфонамід; цикапрост; циспорфірин; кладрибін; кломіфенові аналоги; клотримазол; колісміцин A; колісміцин B; комбретастатин A4; комбретастатиновий аналог; конаґенін; крамбесцидин 816; криснатол; криптофіцин 8; похідні криптофіцину A; курацин A; циклопентантрахінони; циклоплатам; ципеміцин; цитарабін оксифосфат; цитолітичний фактор; цитостатин; дакліксимаб; децитабін; дегідродидемнін B; деслорелін; дексаметазон; дексифосфамід; дексразоксан; дексверапаміл; діазиквон; дидемнін B; дидокс; діетилнорспермін; дигідро-5-азацитидин; дигідротаксол-9; діоксаміцин; дифенілспіромустин; доцетаксел; докосанол; доласетрон; доксифлуридин; доксорубіцин; дролоксифен; дронабінол; дуокарміцин SA; ебселен; екомустин; еделфосин; едреклоламаб; ефлорнітин; елемен; емітефур; епірубіцин; епристерид; естрамустиновий аналог; аґоністи естроґену; антаґоністи естроґену; етанідазол; етопозид фосфат; ексеместан; фадрозол; фазарабін; фенретинід; філґрастим; фінастерид; флавопіридол; флезеластин; флуастерон; флударабін; гідрохлорид фтордаунорубіцину; форфенімекс; форместан; фострієцин; фотемустин; тексапирин гадолінію; нітрат галію; галоцитабін; ганірелікс; інгібітори желатинази; гемцитабін; інгібітори глутатіону; хепсульфам; херегулін; гексаметиленацетамід; гіперіцин; ібандронову кислоту; ідарубіцин; ідоксифен; ідрамантон; ілмофозин; іломастат; іматиніб (Gleevec®), іміквімод; імуностимулюючі пептиди; інгібітор рецептора інсуліноподібного фактора росту 1; аґоністи інтерферону; інтерферони; інтерлейкіни; іобенгуан; йоддоксорубіцин; іпомеанол, 4-; іроплакт; ірсоґладин; ізобенґазол; ізоґомохалікордин B; ітазетрон; джасплакінолід; кахалалід F; ламеларин-N триацетат; ланреотид; лейнаміцин; леноґрастим; лентинан сульфат; лептолстатин; летрозол; фактор інгібування лейкемії; лейкоцитарний альфа-інтерферон; леупролід+естроґен+проґестерон; леупрорелін; левамісол; ліарозол; лінійний поліаміновий аналог; ліпофільний дисахаридний пептид; ліпофільні платинові сполуки; лісоклінамід 7; лобаплатин; ломбрицин; лометрексол; лонідамін; лосоксантрон; локсорибін; луртотекан; тексапирин лютецію; лізофілін; літичні пептиди; майтансин; маностатин A;

маримастат; масопротектор; маспін; інгібітори матрилізину; інгібітори матричної  
 металопротеїнази; меногарил; мербарон; метерелін; метіоніназу; метоклопрамід; MIF інгібітор;  
 міфепристон; мілтефосин; міримостим; мітугуазон; мітолактол; мітоміцинові аналоги; мітонафід;  
 фактор росту мітотоксичних фібробластів-сапорин; мітоксантрон; мофаротен; молграмостим;  
 5 Ербітукс (Erbix), хоріонічний гонадотропін людини; монофосфорилований ліпід А + кістяк  
 мікобактеріальної клітинної стінки; мопідамол; мустардовий протираковий засіб; мікапероксид В;  
 екстракт мікобактеріальної клітинної стінки; міріапорон; N-ацетилдиналін; N-заміщені бензаміди;  
 нафарелін; нагрестип; налоксон+пентазоцин; напавін; нафтерпін; нартограстим; недаплатин;  
 неморубіцин; неридронову кислоту; нілутамід; нісаміцин; модулятори оксиду азоту;  
 10 нітросидний антиоксидант; нітрулін; облімесен (Genasense®); 06-бензилгуанін; октреотид;  
 окіценон; олігонуклеотиди; онапристон; ондансетрон; орацин; пероральний індуктор цитокінів;  
 ормаплатин; осатерон; оксаліплатин; оксауноміцин; паклітаксел; аналоги паклітакселу; похідні  
 паклітакселу; палауамін; палмітоїлризоксин; памідронову кислоту; панакситриол; паноміфен;  
 парабактин; пазеліптин; пегаспаргазу; пелдесин; пентозан полісульфат натрію; пентостатин;  
 15 пентрозол; перфлуброн; перфосфамід; периліловий спирт; феназиноміцин; фенілацетат;  
 інгібітори фосфатази; пікібаніл; гідрохлорид пілокарпіну; пірарубіцин; піритрексим; плацетин А;  
 плацетин В; інгібітор активатора плазміногену; платиновий комплекс; платинові сполуки;  
 платина-тріаміновий комплекс; порфімер натрію; порфіроміцин; преднізон; пропіл бісакридон;  
 простагландин J2; інгібітори протеасоми; імунний модулятор на основі білка А; інгібітор  
 20 протеїнази С; інгібітори протеїнази С, мікроалгал; інгібітори протеїн-тирозин-фосфатази;  
 інгібітори фосфарилази пуринових нуклеозидів; пурпури; піразолакридін; кон'югат  
 піридоксильованого гемоглобіну і поліоксіетилену; raf антагоністи; ралтитрексед; рамосетрон;  
 інгібітори ras фарнезил протеїнової трансферази; ras інгібітори; ras-GAP інгібітор;  
 деметильований ретеліптин; етидронат ренію Re 186; ризоксин; рибозими; RII ретинамід;  
 25 рохітукін; ромуртід; роквінімекс; рубігінон В1; рубоксил; сафінгол; саїнтопін; SarCNU;  
 саркофітол А; сарграмостим; Sdi 1 міметики; семустин; інгібітор 1, що викликає старіння;  
 олігонуклеотиди, застосовувані у сенс-терапії; інгібітори сигнальної трансдукції; сизофіран;  
 собузоксан; боркапнат натрію; фенілацетат натрію; солверол; соматомедін-зв'язувальний  
 білок; сонермін; спарфосову кислоту; спікаміцин D; спіромустин; спленопентин; спронгістатин 1;  
 30 скваламін; стипіамід; інгібітори стромелізину; сульфінозин; гіперактивний антагоніст  
 вазоактивного інтестинального пептиду; сурадисту; сурамін; свайнсонін; талімустин; тамоксифен  
 метйодид; таурумустин; тазаротен; текогалан натрію; тегафур; пірілій телуру; інгібітори  
 теломераз; темопорфін; теніпозид; тетрахлордекаоксид; тетразомін; талібластин; тіокоралін;  
 тромбопоетин; тромбопоетинний міметик; тималфазин; агоніст рецептора тимопоетину;  
 35 тимотринан; тиреотропний гормон; етилетиопурпурин олова; тирапазамін; титаноцен біхлорид;  
 топсентин; тореміфен; інгібітори трансляції; третиніон; триацетилюридин; трицирибін;  
 триметрексам; трипторелін; тропісетрон; туростерид; інгібітори тирозинкінази; тирфостини; UBC  
 інгібітори; убенімекс; фактор інгібування росту, одержаний з сечостатевого синуса; антагоністи  
 рецептора урокінази; вапреотид; варіолін В; веларесол; верамін; вердини; вертепорфін;  
 40 вінорелбін; вінкалтин; вітаксин; ворозол; занотерон; зеніплатин; зиласкорб; і зиностатин  
 стимуламер.

Конкретні інші активні засоби включають, але не обмежуються цим, 2-метоксіестрадіол,  
 теломестатин, індуктори апоптозу у множинних мієломних клітинах (такі як, наприклад, TRAIL),  
 статини, семаксаніб, циклоспорин, етанерцепт, доксициклін, бортезоміб, облімерсен  
 45 (Genasense®), ремікад, доцетаксел, целекоксиб, мелфалан, дексаметазон (Decadron®),  
 стероїди, гемцитабін, цисплатин, темозоломід, етопозид, циклофосфамід, темодар,  
 карбоплатин, прокарбазин, гліадел, тамоксифен, топотекан, метотрексат, Arisa®, таксол,  
 такотер, фторурацил, лейковорин, іринотекан, кселоду, CPT-11, інтерферон альфа,  
 пегільований інтерферон альфа (наприклад, PEG INTRON-A), капецитабін, цисплатин, тіотепу,  
 50 флударабін, карбоплатин, ліпосомальний даунорубіцин, цитарабін, доксетаксел, паліцітаксел,  
 вінбластин, IL-2, GM-CSF, дакарбазин, вінорелбін, золедронову кислоту, палмітронат, біаксин,  
 бусульфат, преднізон, біфосфонат, триоксид арсенію, вінкрістин, доксорубіцин (доксир),  
 паклітаксел, ганцикловір, адіаміцин, естрамустин натрію фосфат (Emscyt®), суліндак і етопозид.

В іншому варіанті здійснення приклади конкретних інших засобів, відповідно до станів, у  
 55 відношенні яких проводять лікування, запобігання або менеджмент, можна знайти у наведених  
 нижче документах, всі з яких вводяться у даний винахід повністю за допомогою посилання:  
 патент США № 6281230 і 5635517; публікації США № 2004/0220144, 2004/0190609,  
 2004/0087546, 2005/0203142, 2004/0091455, 2005/0100529, 2005/0214328, 2005/0239842,  
 2006/0154880, 2006/0122228 і 2005/0143344; і попередня заявка США 60/631870.

Приклади других активних засобів, які можна застосовувати для лікування, запобігання і/або менеджменту болю, включають, але не обмежуються цим, загальноприйняті терапевтичні засоби, застосовувані для лікування або запобігання болю, такі як антидепресанти, протисудомні засоби, гіпотензивні засоби, анксиолітики, блокатори кальцієвих каналів, міорелаксанти, ненаркотичні анальгетики, опіоїдні анальгетики, протизапальні засоби, сох-2 інгібітори, імуномодулятори, агоністи або антагоністи альфа-адренергічного рецептора, імунодепресанти, кортикостероїди, кисень під підвищеним тиском, кетамін, інші анестезуючі засоби, NMDA антагоністи та інші терапевтичні засоби, знайдені, наприклад, у Physician's Desk Reference 2003. Конкретні приклади включають, але не обмежуються цим, ацетат саліцилової кислоти (Aspirin®), целекоксиб (Celebrex®), Enbrel®, кетамін, габапентин (Neurontin®), фенітоїн (Dilantin®), карбамазепін (Tegretol®), оксакарбазепін (Trileptal®), вальпроєву кислоту (Depakene®), сульфат морфіну, гідроморфон, преднізон, грисеофульвін, пентоніум, алендронат, дифенгідрамід, гуанетидин, кеторолак (Acular®), тирокальцитонин, диметилсульфоксид (DMSO), клонідин (Catapres®), бретиліум, кетансерин, резерпін, дроперидол, атропін, фентоламін, бупівакаїн, лідокаїн, ацетамінофен, нортриптилін (Pamelor®), амітриптилін (Elavil), іміпрамін (Tofranil), доксерін (Sinequan®), кломіпрамін (Anafranil®), флуоксетин (Prozac®), сертралін (Zoloft®), напроксен, нефазодон (Serzone®), венлафаксин (Effexor®), тразодон (Desyrel®), бупропіон (Wellbutrin®), мексилетин, ніфедипін, пропранолол, трамадол, ламотригін, віокс, зиконотид, кетамін, декстрометорфан, бензодіазепіни, баклофен, тизанідин і феноксibenзамін.

Приклади других активних засобів, які можна застосовувати для лікування, запобігання і/або менеджменту дегенерації жовтої плями і пов'язаних з нею синдромів, включають, але не обмежуються цим, стероїд, сенсibilізатор світла, інтегрин, антиоксидант, інтерферон, ксантинове похідне, гормон росту, нейротрофічний фактор, регулятор неоваскуляризації, анти-VEGF антитіло, простагландин, антибіотик, фітоестроген, протизапальну сполуку або протиангіогенезну сполуку, або їх комбінацію. Конкретні приклади включають, але не обмежуються цим, вертепорфін, пурлітин, ангіостатичний стероїд, rhuFab, інтерферон-2α, пентоксифулін, етіопурпурин олова, мотексафін, луцентис, лутетіум, 9-фтор-11,21-дигідрокси-16,17-1-метилетиліденбіс(окси)прегна-1,4-дієн-3,20-діон, латанопрост (див. патент США № 6225348), тетрациклін і його похідні, рифаміцин і його похідні, мікроліди, метронідазол (патент США № 6218369 і 6015803), геністеїн, геністин, 6'-O-Mal геністин, 6'-O-Ac геністин, даїдзеїн, даїдзин, 6'-O-Mal даїдзин, 6'-O-Ac даїдзин, гліцитеїн, гліцитин, 6'-O-Mal гліцитин, біоканін А, формонетин (патент США № 6001368), триамцинолон ацетомід, дексаметазон (Патент США № 5770589), талідомід, глутатіон (Патент США № 5632984), основний фактор росту фібробластів (bFGF), трансформуючий фактор росту b (TGF-b), мозковий нейротрофічний фактор (BDNF), фактор активації плазміногену типу 2 (PAI-2), EYE101 (Eyetechnic Pharmaceuticals), LY333531 (Eli Lilly), міравант і ретисерт-імплантант (Bausch & Lomb). Всі документи, що цитуються у даному винаході, вводяться повністю за допомогою посилання.

Приклади других активних засобів, які можна застосовувати для лікування, запобігання і/або менеджменту шкірних захворювань, включають, але не обмежуються цим, кератоли, ретиноїди, α-гідроксикислоти, антибіотики, колаген, ботулінічний токсин, інтерферон, стероїди та імуномодулятори. Конкретні приклади включають, але не обмежуються цим, 5-фторурацил, масопротектор, трихлороцтову кислоту, саліцилову кислоту, молочну кислоту, лактат амонію, сечовину, третіноїн, ізотетіноїн, антибіотики, колаген, ботулінічний токсин, інтерферон, кортикостероїд, трансретіноєву кислоту і колагени, такі як людський плацентарний колаген, тваринний плацентарний колаген, Дермалоген, Алодерм, Фаскію, Циметру, Автологен, Зудерм, Зупласт, Резопласт та Ізолаген.

Приклади других активних засобів, які можна застосовувати для лікування, запобігання і/або менеджменту легеневої гіпертензії і пов'язаних з нею розладів, включають, але не обмежуються цим, антикоагулянти, діуретики, серцеві глікозиди, блокатори кальцієвих каналів, судинорозширювальні засоби, аналоги простагліну, антагоністи ендотеліну, інгібітори фосфодіестерази (наприклад, PDE V інгібітори), інгібітори ендонуклеази, гіполіпемічні засоби, інгібітори тромбосану та інші терапевтичні засоби, про які відомо, що вони знижують тиск у легеневій артерії. Конкретні приклади включають, але не обмежуються цим, варфарин (Coumadin®), діуретик, серцевий глікозид, діоксин-кисень, дилтіазем, ніфедипін, судинорозширювальний засіб, такий як простаглілін (наприклад, простагландин 12 (PGI2), епопростенол (EPO, Flolan®), трепростиніл (Remodulin®), оксид азоту (NO), босентан (Tracleer®), амлодіпін, епопростенол (Flolan®), трепростиніл (Remodulin®), простаглілін, тадалафіл (Cialis®), симвастатин (Zocor®), омапатрилат (Vanlev®), ірбесартан (Avapro®), правастатин (Pravachol®), дигоксин, Z-аргінін, ілопрост, бетапрост і силденафіл (Viagra®).

Приклади других активних засобів, які можна застосовувати для лікування, запобігання і/або менеджменту розладів, пов'язаних з азбестом, включають, але не обмежуються цим, антрациклін, платинум, алкілувальний засіб, облімерсен (Genasense®), цисплатинум, циклофосфамід, темодар, карбоплатин, прокарбазин, гліадел, тамоксифен, топотекан, метотрексат, таксотер, іринотекан, капецитабін, цисплатин, тіотепу, флударабін, карбоплатин, ліпосомальний даунорубіцин, цитарабін, доцетаксел, паклітаксел, вінбластин, IL-2, GM-CSF, дакарбазин, вінорелбін, золедронову кислоту, палмітронат, біаксин, бусульфан, преднізон, бісфосфат, триоксид арсенію, вінкрисдин, доксорубіцин (Doxil), паклітаксел, ганцикловір, адриаміцин, блеоміцин, гіалуронідазу, мітоміцин С, мепакрин, тіотепу, тетрациклін і гемцитабін.

Приклади других активних засобів, які можна застосовувати для лікування, запобігання і/або менеджменту паразитарних захворювань, включають, але не обмежуються цим, хлороквін, квінін, квінідин, піриметамін, сульфадіазин, доксициклін, кліндаміцин, мефлоквін, галофантрин, примаквін, гідроксихлороквін, прогуаніл, атоваквон, азитроміцин, сурамін, пентамідин, меларсопрол, ніфуртимокс, бензнідазол, амфотерецин В, сполуки п'ятивалентної сурми (наприклад, стибоглюкуронат натрію), інтерферон гамма, ітраконазол, комбінацію мертвих промастигот і BCG, лейковорин, кортикостероїди, сульфамід, спіраміцин, IgG (serology), триметоприм і сульфаметоксазол. Приклади других активних засобів, які можна застосовувати для лікування, запобігання і/або менеджменту імунodefіцитних станів, включають, але не обмежуються цим, антибіотики (терапевтичні або профілактичні), такі як, але не обмежуючись цим, ампіцилін, тетрациклін, пеніцилін, цефгалоспорины, стрептоміцин, канаміцин і еритроміцин; антивірусні сполуки, такі як, але не обмежуючись цим, амантадин, римантадин, ацикловір і рибавірин; імуноглобулін; плазму; лікарські засоби, що підвищують імунітет, такі як, але не обмежуючись цим, левамисол та ізопрінозин; біопрепарати, такі як, але не обмежуючись цим, гамма-глобулін, фактор перенесення, інтерлейкіни та інтерферони; гормони, такі як, але не обмежуючись цим, тимічний гормон; та інші імунологічні засоби, такі як, але не обмежуючись цим, стимулятори В клітин (наприклад, BAFF/BlyS), цитокіни (наприклад, IL-2, IL-4, і IL-5), фактори росту (наприклад, TGF- $\alpha$ ), антитіла (наприклад, анти-CD40 і IgM), олігонуклеотиди, що містять неметильовані CpG фрагменти, і вакцини (наприклад, вірусні і пухлинні пептидні вакцини).

Приклади других активних засобів, які можна застосовувати для лікування, запобігання і/або менеджменту розладів ЦНС, включають, але не обмежуються цим, опіоїди; агоністи або антагоністи допаміну, такі як, але не обмежуючись цим, Леводопа, L-DOPA, кокаїн,  $\alpha$ -метилтирозин, резерпін, тетрабеназин, бензотропін, паргін, фенодолпам мезилат, каберголін, дигідрохлорид праміпексолу, ропінолор, гідрохлорид амантадину, гідрохлорид селегіліну, карбідопу, перголід мезилат, Синемет CR і Симетрел; інгібітор MAO, такий як, але не обмежуючись цим, іпроніазид, клоргілін, та ізокарбоксамід; COMT інгібітор, такий як, але не обмежуючись цим, толкапон і ентакапон; інгібітор холінестерази, такий як, але не обмежуючись цим, фізостигмін саліцилат, фізостигмін сульфат, фізостигмін бромід, меостигмін бромід, неостигмін метилсульфат, амбенонім хлорид, едрофоніум хлорид, такрин, пралідоксим хлорид, обідоксим хлорид, тримедоксим бромід, діацетилмоноксим, ендронфін, піридостигмін і демекарій; протизапальний засіб, такий як, але не обмежуючись цим, напроксен натрію, диклофенак натрію, диклофенак калію, цефекоксид, суліндак, оксапрозин, дифлунізал, етодолак, мелоксикам, ібупрофен, кетопрофен, набуметон, рефекоксид, метотрексат, лефлуномід, сульфасалазин, солі золота, Rho-D імуноглобулін, мікофенілат мофетил, циклоспорин, азатіоприн, такролімус, базиликсимаб, даклізумаб, саліцилову кислоту, ацетилсаліцилову кислоту, метилсаліцилат, дифлунізал, салсалат, олсалазин, сульфасалазин, ацетамінофен, індометацин, суліндак, меклофенамову кислоту, меклофенамат натрію, толметин, кеторолак, диклофенак, флурбіпрофен, оксапрозин, піроксикам, мелоксикам, ампіроксикам, дроксикам, півоксикам, теноксикам, фенілбутазон, оксифенбутазон, антипін, амінопін, апазон, зилеутон, ауротіоглюкозу, тіомалат золота натрію, ауранофін, метотрексат, колхіцин, алопуринол, пробенецид, сульфінпіразон і бензбромарон або бетаметазон та інші глюкокортикостероїди; і протиблювотний засіб, такий як, але не обмежуючись цим, метоклопромід, домперидон, прохлорперазин, прометазин, хлорпромазин, триметобензамід, ондансетрон, гранісетрон, гідроксизин, ацетиллейцин моноетаноламін, алізаприд, азасетрон, бензквінамід, біетанаутин, бромприд, буклізин, клепоприд, циклізин, дименгидринат, дифенідол, доласетрон, меклізин, металатал, метопімазин, набілон, оксипіридил, піпамазин, скополамін, сулпірид, тетрагідроканабінол, триетилперазин, тіопроперазин, тропізетрон і їх суміші.

Приклади других активних засобів, які можна застосовувати для лікування, запобігання і/або менеджменту ушкоджень ЦНС і пов'язаних з ними синдромів, включають, але не обмежуються цим, імуномодулятори, імунодепресанти, гіпотензивні засоби, протисудомні засоби,

фібринолітичні засоби, антитромбоцитарні засоби, нейролептики, антидепресанти, бензодіазепіни, буспірон, амантадин та інші відомі або загальноприйняті засоби, застосовувані на пацієнтах з ушкодженням/ураженням ЦНС і пов'язаними з ними синдромами. Конкретні приклади включають, але не обмежуються цим: стероїди (наприклад, глюкокортикостероїди, такі як, але не обмежуючись цим, метилпреднізолон, дексаметазон і бетаметазон); протизапальний засіб, включаючи, але не обмежуючись, напроксен натрію, диклофенак натрію, диклофенак калію, целекоксиб, суліндак, оксапрозин, дифлунізал, етодолак, мелоксикам, ібупрофен, кетопрофен, набуметон, рефекоксиб, метотрексат, лефлуномід, сульфасалазин, солі золота, RHo-D імуноглобулін, мікофенілат мофетил, циклоспорин, азатіоприн, такролімус, базиликсимаб, даклізумаб, саліцилову кислоту, ацетилсаліцилову кислоту, метилсаліцилат, дифлунізал, салсалат, олсалазин, сульфасалазин, ацетамінофен, індометацин, суліндак, мефенамову кислоту, меклофенамат натрію, толметин, кеторолак, диклофенак, флурбіпрофен, оксапрозин, піроксикам, мелоксикам, ампіроксикам, дроксикам, півоксикам, теноксикам, фенілбутазон, оксифенбутазон, антипірин, амінопірин, апазон, зилеутон, ауротіоглюкозу, тіомалат золота натрію, ауранофін, метотрексат, колхіцин, алопуринол, пробенецид, сульфінпіразон і бензбромарон; cAMP аналог, включаючи, але не обмежуючись цим, db-cAMP; агент, що містить метилфенідатний лікарський засіб, що містить 1-треометилфенідат, d-треометилфенідат, dl-трео-метилфенідат, еритро-метилфенідат, d-еритро-метилфенідат, dl-еритро-метилфенідат і їх суміші; діуретик, такий як, але не обмежуючись цим, манітол, фуросемід, гліцерин і сечовину.

Приклади других активних засобів, які можна застосовувати для лікування, запобігання і/або менеджменту дисфункціонального сну і пов'язаних з ним синдромів, включають, але не обмежуються цим, трициклічний антидепресант, селективний інгібітор зворотного захоплення серотоніну, протиепілептичний засіб (габапентин, прегабалін, карбамазепін, оксакарбазепін, левітирацетам, топірамат), антиаритмічний засіб, засіб, що блокує натрієві канали, селективний інгібітор медіатора запалення, опіоїдний засіб, додаткову імуномодулюючу сполуку, комбінаційний засіб та інші відомі або загальноприйняті засоби, застосовувані у лікуванні сном. Конкретні приклади включають, але не обмежуються цим, Неуронтин, оксиконтин, морфін, топірамат, амітриптилін, нортриптилін, карбамазепін, Леводопа, L-DOPA, кокаїн,  $\alpha$ -метилтирозин, резерпін, тетрабеназин, бензотропін, паргілін, фенодолпам мезилат, каберголін, дигідрохлорид праміпексолу, ропінолорол, гідрохлорид амантадину, гідрохлорид селегіліну, карбідопу, перголід мезилат, Синемет CR, Симетрел, іпроніазид, клоргілін, фенелзин, ізокарбоксамід, толкапон, ентакапон, фізостигмін саліцилат, фізостигмін сульфат, фізостигмін бромід, меостигмін бромід, неостигмін метилсульфат, амбенонім хлорид, едрофоній хлорид, такрин, пралідоксим хлорид, обідоксим хлорид, тримедоксим бромід, діацетил моноксим, ендрофоній, піридостигмін, демекарій, напроксен натрію, диклофенак натрію, диклофенак калію, целекоксиб, суліндак, оксапрозин, дифлунізал, етодолак, мелоксикам, ібупрофен, кетопрофен, набуметон, рефекоксиб, метотрексат, лефлуномід, сульфасалазин, солі золота, RHo-D імуноглобулін, мікофенілат мофетил, циклоспорин, азатіоприн, такролімус, базиликсимаб, даклізумаб, саліцилову кислоту, ацетилсаліцилову кислоту, метилсаліцилат, дифлунізал, салсалат, олсалазин, сульфасалазин, ацетамінофен, індометацин, суліндак, мефенамову кислоту, меклофенамат натрію, толметин, кеторолак, диклофенак, флурбінпрофен, оксапрозин, піроксикам, мелоксикам, ампіроксикам, дроксикам, півоксикам, теноксикам, фенілбутазон, оксифенбутазон, антипірин, амінопірин, апазон, зилеутон, ауротіоглюкозу, тіомалат золота натрію, ауранофін, метотрексат, колхіцин, алпуринол, пробенецид, сульфінпіразон, бензбромарон, бетаметазон та інші глюкокортикостероїди, метоклопромід, домперидон, прохлорперазин, прометазин, хлорпромазин, триметобензамід, ондансетрон, гранісетрон, гідроксизин, ацетиллейцинмоноетаноламін, алізаприд, азасетрон, бензквінамід, біетанаутин, бромоприд, буклізин, клеоприд, циклізин, дименгідринат, дифенідол, доласетрон, меклізин, металатал, метопімазин, набілон, оксипіридил, піпамазин, скополамін, сулпірид, тетрагідроканабінол, триетилперазин, тіопроперазин, тропізетрон і їх суміші.

Приклади других активних засобів, які можна застосовувати для лікування, запобігання і/або менеджменту гемоглобінопатії і пов'язаних з нею розладів, включають, але не обмежуються цим: інтерлейкіни, такі як IL-2 (включаючи рекомбінантний IL-II ("rIL2") і канарипокс IL-2), IL-10, IL-12 і IL-18; інтерферони, такі як інтерферон альфа-2а, інтерферон альфа-2b, інтерферон альфа-n1, інтерферон альфа-n3, інтерферон бета-1а та інтерферон гамма-1b; і G-CSF; гідроксисечовину; бутирати або бутиратні похідні; оксид азоту; гідроксисечовину; HEMOXIN™ (NIPRISAN™; див. патент США № 5800819); антагоністи каналів Гардоса, такі як клотримазол і



триарилметанові похідні; Дефероксамін; білок C; і переливання крові або замінника крові, такого як Hemospan™ або Hemospan™ PS (Sangart).

Введення сполуки, що стосується даного винаходу, або її фармацевтично прийнятної солі, сольову, клатрату, стереоізомеру або проліків та других активних засобів пацієнту можна здійснювати одночасно або послідовно однаковими або різними шляхами введення. Придатність конкретного шляху введення, застосовуваного для конкретного активного засобу, буде залежати від самого активного засобу (наприклад, чи можна його вводити перорально без розкладання перед попаданням його у кров'яний потік) і захворювання, що лікується. Одним зі способів введення сполук, що стосуються даного винаходу, є пероральний спосіб. Шляхи введення других активних засобів або інгредієнтів є відомими фахівцям у даній галузі техніки. Див., наприклад, Physicians' Desk Reference (60<sup>th</sup> ed., 2006).

В одному варіанті здійснення додатковий активний засіб вводять внутрішньовенно або підшкірно один раз або двічі на день у кількості від приблизно 1 до приблизно 1000 мг, від приблизно 5 до приблизно 500 мг, від приблизно 10 до приблизно 350 мг, або від приблизно 50 до приблизно 200 мг. Конкретна кількість додаткового активного засобу буде залежати від конкретного застосовуваного засобу, типу захворювання, що лікується або контролюється, тяжкості і стадії захворювання, і кількості (кількостей) сполук, що стосуються даного винаходу, і будь-яких необов'язкових других активних засобів, які паралельно вводяться пацієнту.

Як обговорюється в іншому розділі даного опису, даний винахід також включає спосіб ослаблення, лікування і/або запобігання побічним або несприятливим ефектам, пов'язаним із загальноприйнятою терапією, включаючи, але не обмежуючись цим, хірургічну операцію, хіміотерапію, променеву терапію, гормональну терапію, біотерапію та імунотерапію. Сполуки, що стосуються даного винаходу, та інші активні інгредієнти можна вводити пацієнту перед, протягом або після появи побічного ефекту, пов'язаного із загальноприйнятою терапією.

#### 4.4 Циклічна терапія

У визначених варіантах здійснення профілактичні або терапевтичні засоби, що стосуються даного винаходу, вводять пацієнту циклічно. Циклічна терапія включає введення активного засобу протягом деякого періоду часу, з подальшою перервою (тобто, перериванням введення) протягом деякого періоду часу, і повторення циклічного введення. Циклічна терапія може сповільнювати розвиток стійкості до однієї або більше терапій, уникати або ослаблювати побічні ефекти однієї з терапій, і/або збільшувати ефективність лікування.

Отже, в одному варіанті здійснення сполуку, що стосується даного винаходу, вводять щодня у вигляді одиничної або дрібних доз протягом чотирьох- або шестимісячного циклу з періодом перерви протягом, приблизно, тижня або двох тижнів. Крім того, періодична терапія дозволяє збільшити частоту, число і довжину циклів дозування. Таким чином, інший варіант здійснення включає введення сполуки, що стосується даного винаходу, протягом більшої кількості циклів, ніж звичайно, коли її вводять окремо. У ще іншому варіанті здійснення сполуку, що стосується даного винаходу, вводять протягом більшого числа циклів, ніж звичайно б обумовлювалося токсичністю, що обмежує дозу, у пацієнта, якому не вводять додатковий активний інгредієнт.

В одному варіанті здійснення сполуку, що стосується даного винаходу, вводять щодня і безперервно протягом трьох або чотирьох тижнів при дозі від приблизно 0,1 мг до приблизно 500 мг на день, з подальшою перервою протягом одного або двох тижнів. В інших варіантах здійснення доза може складати від приблизно 1 мг до приблизно 300 мг, від приблизно 0,1 мг до приблизно 150 мг, від приблизно 1 мг до приблизно 200 мг, від приблизно 10 мг до приблизно 100 мг, від приблизно 0,1 мг до приблизно 50 мг, від приблизно 1 мг до приблизно 50 мг, від приблизно 10 мг до приблизно 50 мг, від приблизно 20 мг до приблизно 30 мг, або від приблизно 1 мг до приблизно 20 мг, з подальшою перервою.

В одному варіанті здійснення сполуку, що стосується даного винаходу, і другий активний засіб вводять перорально, причому введення сполуки, що стосується даного винаходу, здійснюють за 30-60 хвилин до введення додаткового активного інгредієнта, протягом циклу від чотирьох до шести тижнів. В іншому варіанті здійснення комбінацію сполуки, що стосується даного винаходу, і другого активного засобу вводять внутрішньовенним вливанням протягом, приблизно, 90 хвилин кожний цикл.

Звичайно, число циклів, протягом яких пацієнту вводять комбіновану терапію, буде складати від приблизно одного до приблизно 24 циклів, від приблизно двох до приблизно 16 циклів, або від приблизно чотирьох до приблизно трьох циклів.

#### 4.5 Фармацевтичні композиції і лікарські форми

Фармацевтичні композиції можна застосовувати в одержанні окремих, одиничних стандартних лікарських форм. Фармацевтичні композиції і лікарські форми, що стосуються даного винаходу, містять сполуку, що стосується даного винаходу, або її фармацевтично

прийнятну сіль, сольват, стереоізомер, клатрат або проліки. Крім того, фармацевтичні композиції і лікарські форми можуть містити одну або більше допоміжних речовин.

Фармацевтичні композиції і лікарські форми, що стосуються даного винаходу, можуть також містити один або більше других активних засобів. Приклади необов'язкових других або

5 додаткових активних інгредієнтів описуються у параграфі 4.3 вище.

Одиничні стандартні лікарські форми, що стосуються даного винаходу, є придатними для перорального, мукозального (наприклад, назального, сублінгвального, вагінального, букального або ректального), парентерального (наприклад, підшкірного, внутрішньовенного, болюсної ін'єкції, внутрішньо-м'язового або внутрішньоартеріального), місцевого (наприклад, очні краплі або інші офтальмологічні препарати), трансдермального або черезшкірного введення пацієнту. Приклади лікарських форм включають, але не обмежуються цим, таблетки; каплетки; капсули, такі як м'які еластичні желатинові капсули; крохмальні капсули; коржикки; пастилки; дисперсії; супозиторії; порошки; аерозолі (наприклад, назальні спреї або пульверизатори); гелі; рідкі лікарські форми, придатні для перорального або мукозального введення пацієнту, включаючи суспензії (наприклад, водні або неводні рідкі суспензії, емульсії масла у воді або рідкі емульсії води у маслі), розчини та еліксири; рідкі лікарські форми, придатні для парентерального введення пацієнту; очні краплі або інші офтальмологічні препарати, придатні для місцевого введення; і стерильні тверді речовини (наприклад, кристалічні або аморфні тверді речовини), які можна розчиняти для того, щоб одержати рідкі лікарські форми, придатні для

20 парентерального введення пацієнту.  
Композиція, форма і тип лікарських форм звичайно буде змінюватися в залежності від їх застосування. Наприклад, лікарська форма, застосовувана при невідкладному лікуванні захворювання, може містити більші кількості одного або більше активних інгредієнтів, ніж містить лікарська форма при застосуванні при постійному лікуванні того ж самого захворювання. Аналогічно, парентеральна лікарська форма може містити менші кількості одного або більше активних інгредієнтів, ніж містить оральна лікарська форма при застосуванні її для того, щоб лікувати те ж саме захворювання. Дані та інші способи, в яких застосовують конкретні лікарські форми, будуть відрізнятися один від одного і будуть легко зрозумілі фахівцям у даній галузі техніки. Див., наприклад, Remington's Farmaceutical Sciences, 20<sup>th</sup> ed., Mack Publishing, Easton PA (2000).

В одному варіанті здійснення фармацевтичні композиції і лікарські форми містять одну або більше допоміжних речовин. Придатні допоміжні речовини є відомими фахівцям у галузі фармацевтичної справи, і необмежувальні приклади придатних допоміжних речовин стосуються даного винаходу. Чи є конкретна допоміжна речовина придатною для введення у фармацевтичну композицію або лікарську форму залежить від множини факторів, відомих у даній галузі техніки, включаючи, але не обмежуючись цим, спосіб, яким лікарську форму будуть вводити пацієнту. Наприклад, оральні лікарські форми, такі як таблетки, можуть містити допоміжні речовини, які не підходять для застосування у парентеральних лікарських формах. Придатність конкретної допоміжної речовини може також залежати від конкретних активних інгредієнтів у лікарській формі. Наприклад, розкладання деяких активних інгредієнтів може прискорюватися деякими допоміжними речовинами, такими як лактоза, або під дією води. Активні інгредієнти, які містять первинні або вторинні аміни, особливо піддані такому прискореному розкладанню. Отже, даний винахід стосується фармацевтичних композицій і лікарських форм, які містять невелику кількість, якщо взагалі містять, лактози та інших моно- або дисахаридів. Як застосовують у даному винаході, термін "така, що не містить лактозу" означає те, що кількість присутньої, якщо взагалі присутньої, лактози є недостатньою для того, щоб у значній мірі збільшувати швидкість руйнування активного інгредієнта.

Композиції, що не містять лактозу, можуть містити допоміжні речовини, які відомі у даній галузі техніки, і вони перераховані, наприклад, у Фармакопеї США (USP) 25-NF20 (2002). Звичайно, композиції, що не містять лактозу, містять активні інгредієнти, зв'язуюче/наповнювач і змашувальну речовину у фармацевтично сумісних і фармацевтично прийнятних кількостях. В одному варіанті здійснення лікарські форми, що не містять лактозу, містять активні інгредієнти, мікрокристалічну целюлозу, попередньо клейстеризований крохмаль і стеарат магнію.

Також даний винахід стосується безводних фармацевтичних композицій і лікарських форм, що містять активні інгредієнти, оскільки вода може сприяти руйнуванню деяких сполук. Наприклад, додавання води (наприклад, 5%) є широко поширеним у фармацевтичних галузях техніки як засіб моделювання тривалого зберігання для того, щоб визначити характеристики, такі як тривалість зберігання або стабільність складів з часом. Див., наприклад, Jens T. Carstensen, Drug Stability: Principles & Practice, 2<sup>nd</sup> Ed., Marcel Dekker, NY, 1995, pp. 379-80. У дійсності вода і тепло прискорюють розкладання деяких сполук. Таким чином, дія води на склад

має велике значення, оскільки волога звичайно присутня у процесі одержання, транспортування, фасування, зберігання, відправлення і застосування складів.

Безводні фармацевтичні композиції і лікарські форми можна одержати, застосовуючи безводні інгредієнти або інгредієнти, що містять невелику кількість води, і умови з низькою вологістю або кількістю води. Фармацевтичні композиції і лікарські форми, які містять лактозу і, щонайменше, один активний інгредієнт, що містить первинний або вторинний амін, є безводними, якщо передбачається істотний контакт з вологою у процесі одержання, фасування і/або зберігання.

Безводні фармацевтичні композиції слід одержувати і зберігати так, щоб зберігати їх у безводному стані. Відповідно, в одному варіанті здійснення безводні композиції фасують, застосовуючи відомі матеріали, для того, щоб запобігти впливу води так, що їх можна включати у придатні набори зі складом. Приклади придатних фасувань включають, але не обмежуються цим, герметично запечатану плівку, пластмасу, ємності для одиничних доз (наприклад, пробірки), блістерні упаковки і контурні упаковки.

Також даний винахід стосується фармацевтичних композицій і лікарських форм, які містять одну або більше сполук, що знижують швидкість, з якою буде розкладатися активний інгредієнт. Такі сполуки, які називають у даному винаході "стабілізатори", включають, але не обмежуються цим, антиоксиданти, такі як аскорбінова кислота, рН буфери або сольові буфери.

Подібно до кількостей і типів допоміжних речовин, кількості і конкретні типи активних інгредієнтів у лікарській формі можуть відрізнятися в залежності від факторів, таких як, але не обмежуючись цим, шлях, яким їх вводять пацієнтам. В одному варіанті здійснення лікарської форми містять сполуку, що стосується даного винаходу, у кількості від приблизно 0,10 до приблизно 500 мг. В інших варіантах здійснення лікарські форми містять сполуку, що стосується даного винаходу, у кількості приблизно 0,1, 1, 2, 5, 7,5, 10, 12,5, 15, 17,5, 20, 25, 50, 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450 або 500 мг.

В інших варіантах здійснення лікарські форми містять другий активний засіб у кількості від 1 до приблизно 1000 мг, від приблизно 5 до приблизно 500 мг, від приблизно 10 до приблизно 350 мг, або від приблизно 50 до приблизно 200 мг. Звичайно, конкретна кількість додаткового активного засобу буде залежати від конкретного застосовуваного засобу, захворювань або розладів, які лікують або контролюють, і кількості (кількостей) сполуки, що стосується даного винаходу, і будь-яких необов'язкових других активних засобів, що одночасно вводяться пацієнту.

#### 4.5.1 Оральні лікарські форми

Фармацевтичні композиції, які є придатними для перорального введення, можна готувати у вигляді дискретних лікарських форм, таких як, але не обмежуючись цим, таблетки (наприклад, жувальні таблетки), каплетти, капсули і рідини (наприклад, ароматизовані сиропи). Дані лікарські форми містять попередньо визначені кількості активних інгредієнтів і можуть бути одержані способами фармацевтики, відомими фахівцям у даній галузі техніки. Див. в основному, Remington's Pharmaceutical Sciences, 20<sup>th</sup> ed., Mack Publishing, Easton PA (2000).

Оральні лікарські форми, що стосуються даного винаходу, одержують змішуванням активних інгредієнтів до однорідної суміші, щонайменше, з однією допоміжною речовиною, відповідно до загальноприйнятих фармацевтичних методик приготування. Допоміжні речовини можуть мати велику різноманітність форм в залежності від форми препарату, необхідної для введення. Наприклад, допоміжні речовини, придатні для застосування в оральних рідких або аерозольних лікарських формах, включають, але не обмежуються цим, воду, гліколі, масла, спирти, ароматизуючі засоби, консерванти і забарвлюючі засоби. Приклади допоміжних речовин, придатних для застосування у твердих оральних лікарських формах (наприклад, порошках, таблетках, капсулах і каплеттах) включають, але не обмежуються цим, крохмалі, цукри, мікрокристалічну целюлозу, розріджувачі, гранулюючі засоби, змашувальні речовини, зв'язуючі і розпушувачі.

В одному варіанті здійснення оральними лікарськими формами є таблетки або капсули, у цьому випадку застосовують тверді допоміжні речовини. В іншому варіанті здійснення таблетки можна покрити стандартним водним або неводним способом. Дані лікарські форми можна одержати будь-яким зі способів фармацевтики. Звичайно, фармацевтичні композиції і лікарські форми одержують однорідним і рівномірним змішуванням активних інгредієнтів з рідкими носіями, дрібноподрібненими твердими носіями, або обома і, потім формуванням продукту до необхідної форми випуску, у випадку необхідності.

Наприклад, таблетку можна одержати пресуванням або формуванням. Пресовані таблетки можна приготувати пресуванням у придатній машині активних інгредієнтів у сипкій формі, такій як порошок або гранули, не обов'язково, змішаних з допоміжною речовиною. Формовані

таблетки можна одержати формуванням у придатній машині суміші порошкоподібної сполуки, змоченої інертним рідким розріджувачем.

Приклади допоміжних речовин, які можна застосовувати в оральних лікарських формах, що стосуються даного винаходу, включають, але не обмежуються цим, зв'язуючі, наповнювачі, розпушувачі і змашувальні речовини. Зв'язуючі, придатні для застосування у фармацевтичних композиціях і лікарських формах, включають, але не обмежуються цим, кукурудзяний крохмаль, картопляний крохмаль або інші крохмалі, желатин, природні і синтетичні смоли, такі як камедь, альгінат натрію, альгінову кислоту, інші альгірати, порошкоподібний трагакант, гуарову камедь, целюлозу і її похідні (наприклад, етилцелюлозу, ацетат целюлози, кальцій карбоксиметилцелюлозу, натрій карбоксиметилцелюлозу), полівінілпіролідон, метилцелюлозу, попередньо клейстеризований крохмаль, гідроксипропілметилцелюлозу, (наприклад, № 2208, 2906, 2910), мікрокристалічну целюлозу і їх суміші.

Придатні форми мікрокристалічної целюлози включають, але не обмежуються цим, речовини, які продаються під назвою AVICEL-PH-101, AVICEL-PH-103 AVICEL RC-581, AVICEL-PH-105 (одержані від FMC Corporation, American Viscose Division, Avicel Sales, Marcus Hook, PA) і їх суміші. Конкретним зв'язуючим є суміш мікрокристалічної целюлози і натрій карбоксиметилцелюлози, що продається під назвою AVICEL RC-581. Придатні безводні допоміжні речовини або допоміжні речовини, що містять невелику кількість води, або домішки включають AVICEL-PH-103™ і Крохмаль 1500 LM.

Приклади наповнювачів, придатних для застосування у фармацевтичних композиціях і лікарських формах, що стосуються даного винаходу, включають, але не обмежуються цим, тальк, карбонат кальцію (наприклад, гранули або порошок), мікрокристалічну целюлозу, порошкоподібну целюлозу, декстрати, каолін, маніт, кремнієву кислоту, сорбіт, крохмаль, попередньо клейстеризований крохмаль і їх суміші. В одному варіанті здійснення зв'язуюче або наповнювач присутні у фармацевтичних композиціях у кількості від приблизно 50 до приблизно 99 відсотків за вагою фармацевтичної композиції або лікарської форми.

Розпушувачі можна застосовувати у композиції для того, щоб одержати таблетки, які розпадаються при впливі водного середовища. Таблетки, які містять занадто велику кількість розпушувача, можуть розпадатися при зберіганні, тоді як таблетки, які містять занадто малу кількість розпушувача, можуть не розпадатися з необхідною швидкістю або у необхідних умовах. Таким чином, достатню кількість розпушувача, що не є ні занадто великою, ні занадто малою для того, щоб глибоко вплинути на вивільнення активних інгредієнтів, можна застосовувати для того, щоб одержати тверді оральні лікарські форми. Кількість застосовуваного розпушувача змінюється в залежності від типу складу і є такою, що легко визначається фахівцями у даній галузі техніки. В одному варіанті здійснення фармацевтичні композиції містять від приблизно 0,5 до приблизно 15 відсотків за вагою розпушувача, або від приблизно 1 до приблизно 5 відсотків за вагою розпушувача.

Розпушувачі, які можна застосовувати у фармацевтичних композиціях і лікарських формах, включають, але не обмежуються цим, агар-агар, альгінову кислоту, карбонат кальцію, мікрокристалічну целюлозу, кроскармелозу натрію, кросповідон, полакрилін калію, крохмаль гліколят натрію, картопляний або маніоковий крохмаль, інші крохмалі, попередньо клейстеризований крохмаль, інші крохмалі, глини, інші альгіни, інші целюлози, смоли і їх суміші. Змашувальні речовини, які можна застосовувати у фармацевтичних композиціях і лікарських формах, включають, але не обмежуються цим, стеарат кальцію, стеарат магнію, мінеральне масло, світле мінеральне масло, гліцерин, сорбіт, маніт, поліетиленгліколь, інші гліколі, стеаринову кислоту, лаурилсульфат натрію, тальк, гідрогенізовану рослинну олію (наприклад, кокосову олію, бавовняну олію, соняшникову олію, кунжутну олію, маслинову олію, кукурудзяну олію і соєву олію), стеарат цинку, етил олеат, етиллаурат, агар і їх суміші. Додаткові змашувальні речовини включають, наприклад, силоїдний силікагель (AEROSIL200, одержаний W.R. Grace Co. of Baltimore, MD), коагульований аерозоль синтетичного двоокису кремнію (що продається Degussa Co. of Plano, TX), CAB-O-SIL (пірогенний діоксид кремнію, що продається Cabot Co. of Boston, MA) і їх суміші. Якщо їх взагалі застосовують, змашувальні речовини можна застосовувати у кількості, меншій, ніж приблизно 1 відсоток за вагою фармацевтичних композицій або лікарських форм, в які їх вводять.

В одному варіанті здійснення тверда оральна лікарська форма містить сполуку, що стосується даного винаходу, безводну лактозу, мікрокристалічну целюлозу, полівінілпіролідон, стеаринову кислоту, колоїдний безводний діоксид кремнію і желатин.

#### 4.5.2 Лікарські форми з контрольованим вивільненням

Активні інгредієнти, такі як сполуки, що стосуються даного винаходу, можна вводити способами з контрольованим вивільненням або засобами доставки, які добре відомі фахівцям у

даний галузі техніки. Приклади включають, але не обмежуються цим, способи і засоби, описані у патентах США №№: 3845770; 3916899; 3536809; 3598123; і 4008719; 5674533; 5059595; 5591767; 5120548; 5073543; 5639476; 5354556; 5639480; 5733566; 5739108; 5891474; 5922356; 5972891; 5980945; 5993855; 6045830; 6087324; 6113943; 6197350; 6248363; 6264970; 6267981; 6376461; 6419961; 6589548; 6613358; 6699500, кожний з яких вводять у даний винахід за допомогою посилання. Дані лікарські форми можна застосовувати для того, щоб досягти повільного або контрольованого вивільнення одного або більше активних інгредієнтів, застосовуючи, наприклад, гідропропілметилцелюлозу, інші полімерні матриці, гелі, проникні мембрани, осмотичні системи, мультишарові покриття, мікрочастинки, ліпосоми, мікросферичні частинки або їх комбінації для того, щоб одержати необхідний профіль вивільнення за умов, що змінюються. Придатні склади з контрольованим вивільненням, відомі фахівцям у даній галузі техніки, включаючи склади, описані у даному винаході, можна легко підібрати для застосування з активними інгредієнтами, що стосуються даного винаходу. Таким чином, композиції, що стосуються даного винаходу, включають одиничні стандартні лікарські форми, придатні для перорального введення, такі як, але не обмежуючись цим, таблетки, капсули, гелеві капсули і каплетти, які пристосували для контрольованого вивільнення.

Основна мета всіх фармацевтичних продуктів з контрольованим вивільненням полягає у поліпшенні лікарської терапії у порівнянні з ефектами, досягнутими при застосуванні їх аналогів без контрольованого вивільнення. Теоретично, застосування препарату з оптимально розробленим контрольованим вивільненням при медичному лікуванні характеризується мінімальною кількістю лікарського засобу, застосовуваного для лікування або менеджменту стану за мінімальну кількість часу. Переваги складів з контрольованим вивільненням включають тривалу активність лікарського засобу, знижену частоту дозування і поліпшене дотримання режиму суб'єктом. Крім того, склади з контрольованим вивільненням можна застосовувати для того, щоб впливати на початок дії або інші характеристики, такі як концентрації лікарського засобу у крові, і можуть, таким чином, впливати на появу побічних (наприклад, несприятливих) ефектів.

Більшість складів з контрольованим вивільненням розроблена для початкового вивільнення кількості лікарського засобу (активного інгредієнта), що негайно надає необхідний терапевтичний ефект, і поступового та безперервного вивільнення інших кількостей лікарського засобу для того, щоб підтримувати даний рівень терапевтичного або профілактичного ефекту протягом тривалого періоду часу. Для того, щоб підтримувати постійну концентрацію лікарського засобу у тілі, лікарський засіб повинен вивільнятися з лікарської форми зі швидкістю, при якій лікарський засіб, що вивільнився, буде замінювати кількість лікарського засобу, що зазнала метаболізму і виділилася з тіла. Контрольоване вивільнення активного інгредієнта можна викликати різними умовами, включаючи, але не обмежуючись цим, рН, температуру, ферменти, воду або інші фізіологічні стани або сполуки.

У визначених варіантах здійснення лікарський засіб можна вводити, застосовуючи внутрішньовенне вливання, імплантований осмотичний насос, трансдермальний пластр, ліпосоми або інші режими введення. В одному варіанті здійснення можна застосовувати насос (див., Sefton, CRC Crit. Ref. Biomed. Eng. 14:201 (1987); Buchwald et al, Surgery 88:507 (1980); Saudek et al, N. Engl. J. Med. 321:574 (1989)). В іншому варіанті здійснення можна застосовувати полімерні матеріали. У ще іншому варіанті здійснення систему з контрольованим вивільненням можна вміщувати у суб'єкта у придатному місці, визначеному практикуючим лікарем, тобто, таким чином, потрібна тільки частина загальної дози (див., наприклад, Goodson, Medical Applications of Controlled Release, vol. 2, pp. 115-138 (1984)). Інші системи з контрольованим вивільненням розглядаються у статті Langer (Science 249:1527-1533 (1990)). Активний інгредієнт можна диспергувати у твердому внутрішньому матриксі, наприклад, поліметилметакрилаті, полібутилметакрилаті, пластифікованому або неластифікованому полівінілхлориді, пластифікованому нілоні, пластифікованому поліетилентерефталаті, природному каучуку, поліізопрені, поліізобутилені, полібутадієні, поліетилені, етилен-вінілацетатних співполімерах, силоксанових каучуках, полідиметилсилоксанах, кремній карбонатних співполімерах, гідрофільних полімерах, таких як гідрогелі ефірів акрилової і метакрилової кислоти, колагені, крос-зшитому полівініловому спирті і крос-зшитому частково гідролізованому полівінілацетаті, який оточують зовнішньою полімерною мембраною, наприклад, поліетиленом, поліпропіленом, етилен/пропіленовими співполімерами, етилен/етилакрилатними співполімерами, етилен/вінілацетатними співполімерами, силоксановими каучуками, полідиметилсилоксанами, неопреновою гумою, хлорованим поліетиленом, полівінілхлоридом, вінілхлоридними співполімерами з вінілацетатом, вініліденхлоридом, етиленом і пропіленом, іономерним поліетилентерефталатом, бутилкаучуковими епіхлоргідринними каучуками, етилен/вініловий

спирт співполімером, етилен/вінілацетат/вініловий спирт терполімером і етилен/вінілоксетаноловим співполімером, які є нерозчинними у рідинах організму. Потім активний інгредієнт дифундує через зовнішню полімерну мембрану на стадії з контрольованою швидкістю вивільнення. Відсоток активного інгредієнта у даних парентеральних композиціях

5 сильно залежить від їх особливостей, також як від запитів суб'єкта.

#### 4.5.3 Парентеральні лікарські форми

Парентеральні лікарські форми можна вводити пацієнтам різними шляхами, включаючи, але не обмежуючись цим, підшкірний, внутрішньовенний (включаючи болюсну ін'єкцію), внутрішньом'язовий і внутрішньоартеріальний шляхи введення. У деяких варіантах здійснення

10 введення парентеральної лікарської форми обминає природний захист пацієнтів проти речовин, що заражують, і таким чином, у даних варіантах здійснення, парентеральні лікарські форми є стерильними або їх можна стерилізувати перед введенням пацієнту. Приклади парентеральних лікарських форм включають, але не обмежуються цим, розчини, готові для ін'єкції, сухі

15 препарати, готові для розчинення або суспендування у фармацевтично прийнятному середовищі для ін'єкції, готові для ін'єкції суспензії та емульсії.

Придатні середовища, які можна застосовувати для того, щоб одержати парентеральні лікарські форми, є добре відомими фахівцям у даній галузі техніки. Приклади включають, але не обмежуються цим, воду для ін'єкцій USP; водні середовища, такі як, але не обмежуючись цим, розчин хлориду натрію для ін'єкцій, розчин Рінгера для ін'єкцій, розчин декстрази для

20 ін'єкцій, розчин декстрази і хлориду натрію для ін'єкцій, і лактатний розчин Рінгера; середовища, що змішуються з водою, такі як, але не обмежуючись цим, етиловий спирт, поліетиленгліколь і поліпропіленгліколь; і неводні суміші, такі як, але не обмежуючись цим, кукурудзяна олія, бавовняна олія, кокосова олія, кунжутна олія, етилолеат, ізопропілміристат і бензилбензоат.

Сполуки, які збільшують розчинність одного або більше активних інгредієнтів, описаних у

25 даному винаході, можна також вводити у парентеральні лікарські форми. Наприклад, циклодекстрин і його похідні можна застосовувати для того, щоб збільшити розчинність сполуки, що стосується даного винаходу. Див., наприклад, патент США № 5134127, що введений у даний винахід за допомогою посилання.

#### 4.5.4 Топічні і мукозальні лікарські форми

30 Топічні і мукозальні лікарські форми, що стосуються даного винаходу, включають, але не обмежуються цим, спреї, аерозолі, розчини, емульсії, суспензії, очні краплі або інші офтальмологічні препарати, або інші форми, відомі фахівцям у даній галузі техніки. Див., наприклад, Remington's Pharmaceutical Sciences, 16, 18 і 20<sup>th</sup> eds., Mack Publishing, Easton PA (1980, 1990 і 2000); і Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms, 4<sup>th</sup> ed., Lea & Febiger, Philadelphia (1985). Лікарські форми, придатні для лікування слизових тканин у порожнині рота, можна створювати у вигляді рідин для полоскання рота або у вигляді оральних гелів.

Придатні допоміжні речовини (наприклад, носії і розріджувачі) та інші речовини, які можна застосовувати для того, щоб одержати топічні і мукозальні лікарські форми, включені у даний винахід, є добре відомими фахівцям у галузі фармацевтики, і залежать від конкретної тканини,

40 на якій будуть застосовувати дану фармацевтичну композицію або лікарську форму. В одному варіанті здійснення допоміжні речовини включають, але не обмежуються цим, воду, ацетон, етанол, етиленгліколь, пропіленгліколь, бутан-1,3-діол, ізопропілміристат, ізопропілпальмітат, мінеральне масло і їх суміші для того, щоб утворити розчини, емульсії або гелі, які є нетоксичними і фармацевтично прийнятними. Можна також додавати до фармацевтичних композицій і лікарських форм зволожуючі засоби або змочувальні речовини. Приклади

45 додаткових інгредієнтів є відомими у даній галузі техніки. Див., наприклад, Remington's Pharmaceutical Sciences, 16<sup>th</sup>, 18<sup>th</sup> і 20<sup>th</sup> eds., Mack Publishing, Easton PA (1980, 1990 і 2000).

Можна також регулювати рН фармацевтичної композиції або лікарської форми для того, щоб поліпшити доставку одного або більше активних інгредієнтів. Також можна регулювати

50 полярність розчинника - носія, його йонну силу або тонічність для того, щоб поліпшити доставку. Сполуки, такі як стеарати, можна також додавати до фармацевтичних композицій або лікарських форм для того, щоб змінити гідрофільність або ліпофільність одного або більше активних інгредієнтів так, щоб поліпшити доставку. В інших варіантах здійснення стеарати можуть служити як ліпідне середовище для складу, як емульгатор або поверхнево-активна

55 речовина, або як засіб, що поліпшує доставку або проникнення. В інших варіантах здійснення солі, сольвати, проліки, клатрати або стереоізомери активних інгредієнтів можна застосовувати для додаткового регулювання властивостей одержаної у результаті композиції.

#### 4.6 Набори

В одному варіанті здійснення активні інгредієнти, що стосуються даного винаходу, не

60 вводять пацієнту у той самий час або тим самим шляхом введення. В іншому варіанті

здійснення даний винахід стосується наборів, які можуть спрощувати введення придатних кількостей активних інгредієнтів.

В одному варіанті здійснення набір містить лікарську форму сполуки, що стосується даного винаходу. Крім того, набори можуть містити додаткові активні інгредієнти, такі як облімерсен (Genasense®), мелфалан, G-CSF, GM-CSF, EPO, топотекан, дакарбазин, іринотекан, таксотер, IFN, COX-2 інгібітор, пентоксифулін, ципрофлоксазин, дексаметазон, IL2, IL8, IL18, Ara-C, вінорелбін, ізотретиноїн, 13 цис-ретиноеву кислоту або її фармакологічно активний мутант або похідне, або їх комбінацію. Приклади додаткових активних інгредієнтів включають, але не обмежуються цим, додаткові активні інгредієнти, описані у даному винаході (див., наприклад, параграф 4.3).

В інших варіантах здійснення набори можуть додатково містити пристрої, які застосовують для введення активних інгредієнтів. Приклади даних пристроїв включають, але не обмежуються цим, шприци, пакети з краплинними клізмами, пластири і пульверизатори.

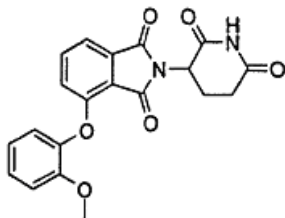
Набори можуть додатково містити клітини або кров для переливання (пересадження), також як фармацевтично прийнятні середовища, які можна застосовувати для введення одного або більше активних інгредієнтів. Наприклад, якщо активний інгредієнт знаходиться у твердій формі, яку можна розчинити для парентерального введення, набір може містити герметичну ємність з придатним середовищем, в якому можна розчинити активний інгредієнт для того, щоб одержати стерильний розчин, що не містить частинок, який є придатним для парентерального введення. Приклади фармацевтично прийнятних середовищ включають, але не обмежуються цим, воду для ін'єкцій USP; водні середовища, такі як, але не обмежуючись цим, розчин хлориду натрію для ін'єкцій, розчин Рінгера для ін'єкцій, розчин декстрази для ін'єкцій, розчин декстрази і хлориду натрію для ін'єкцій, і лактатний розчин Рінгера; середовища, що змішуються з водою, такі як, але не обмежуючись цим, етиловий спирт, поліетиленгліколь і поліпропіленгліколь; і неводні суміші, такі як, але не обмежуючись цим, кукурудзяна олія, бавовняна олія, кокосова олія, кунжутна олія, етилолеат, ізопропілміристат і бензилбензоат.

#### 5. Приклади

Визначені варіанти здійснення заявленого об'єкта винаходу проілюстровані наведеними нижче необмежувальними прикладами.

#### Приклад 1

2-(2,6-Діоксопіперидин-3-іл)-4-(2-метоксифенокси)ізоіндол-1,3-діон



#### Стадія 1:

Метилйодид (30,2 г, 213 ммоль) додавали до перемішуваної суміші 3-нітрофталевої кислоти (15,0 г, 71,0 ммоль) і бікарбонату натрію (23,9 г, 284 ммоль) у DMF (150 мл) при кімнатній температурі і потім суміш гріли у масляній бані, температура якої була встановлена на 60°C, протягом 4 годин. Потім суміш виливали у 700 мл льодяної води. Після того як лід розтанув, суміш екстрагували етилацетатом (3×150 мл) і органічні фази промивали водою (7×500 мл), сушили (MgSO<sub>4</sub>) і упарювали, одержуючи 16,2 г диметилового ефіру 3-нітрофталевої кислоти у вигляді блідо-жовтого твердого залишку, з виходом 95%; <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 3,95 (с, 3H), 4,02 (с, 3H), 7,69 (т, J=8,1 Гц, 1H), 8,36 (м, 2H).

#### Стадія 2:

Суміш 3:1 етанол-конц. HCl (200 мл) охолоджували до 0°C і потім додавали диметильний ефір 3-нітрофталевої кислоти (15,0 г, 62,8 ммоль). Підтримуючи охолодження, додавали порціями хлорид олова (II) (70,8 г, 314 ммоль) протягом 15 хвилин. Після завершення додавання охолоджувальну баню забирали і продовжували перемішування при кімнатній температурі. Через 2 години суміш нейтралізували додаванням твердого бікарбонату натрію і одержану у результаті суміш екстрагували етилацетатом (3×150 мл), і об'єднані екстракти промивали водою (5×250 мл), сушили (MgSO<sub>4</sub>) і упарювали, одержуючи 11,3 г диметилового ефіру 3-амінофталевої кислоти у вигляді жовтого масла з виходом 86%; <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 3,84 (с, 3H), 3,86 (с, 3H), 5,20 (шир, 2H), 6,78 (дд, J=8,5 Гц, J=1,0 Гц, 1H), 6,90 (дд, 1H, J=7,3 Гц, J=1,0 Гц, 1H), 7,24 (т, J=7,8 Гц, 1H).

## Стадія 3:

Розчин диметилового ефіру 3-амінофталевої кислоти (9,5 г, 45,4 ммоль) у суміші 1:1 вода-конц. HCl (300 мл) охолоджували до 0°C; при охолодженні утворювався осад. Потім повільно додавали розчин NaNO<sub>2</sub> (3,5 г, 50,0 ммоль) у 10 мл води, підтримуючи температуру у процесі додавання між 0-5°C. Після завершення додавання суміш перемішували при даній температурі протягом 10 хвилин перед додаванням розчину KI (11,3 г, 68,3 ммоль) у 30 мл суміші 1:1 вода-конц. HCl. Даний розчин додавали однією порцією і потім реакційну колбу відразу переносили у масляну баню, попередньо нагріту до 65°C. Суміш перемішували при нагріванні протягом 10 хвилин і потім охолоджували у бані з льодом. Суміш екстрагували CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3×150 мл) і об'єднані органічні екстракти промивали водою (3×150 мл), сушили (MgSO<sub>4</sub>) і упарювали, і залишок хроматографували, застосовуючи градієнт етилацетату у гексані. Продукт, що елюювався сумішшю 17:3 гексан-етилацетат, був світло-фіолетовим твердим залишком і потім його розтирали з гексаном, фільтрували і сушили для того, щоб одержати 9,7 г (67%) диметилового ефіру 3-йодфталевої кислоти у вигляді безбарвного твердого залишку; <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 3,90 (с, 3H), 3,99 (с, 3H), 7,19 (т, J=7,9 Гц, 1H), 8,02 (д, J=7,9 Гц, 2H).

## Стадія 4:

Суміш гваяколу (0,77 г, 6,2 ммоль), броміду міді (I) (0,89 г, 6,2 ммоль) і гідриду натрію (0,3 г 60% дисперсії, 7,5 ммоль) у 100 мл піридину кип'ятили зі зворотним холодильником і перемішували в атмосфері азоту протягом 15 хвилин. Додавали диметильовий ефір 3-йодфталевої кислоти (2,0 г, 6,2 ммоль) і одержану у результаті суміш перемішували при температурі кипіння протягом 20 годин. Суміш охолоджували до кімнатної температури і реакцію припиняли додаванням насиченого NH<sub>4</sub>Cl (15 мл). Леткі компоненти видаляли при зниженому тиску. Залишок розподіляли між розбавленою водною HCl (100 мл) і етилацетатом (100 мл), і водну фазу екстрагували етилацетатом (100 мл). Об'єднані органічні екстракти промивали розбавленою водною HCl (2×100 мл), насиченим Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2×100 мл), знову розбавленою водною HCl (2×100 мл) і, нарешті, водою (100 мл), і упарювали. Хроматографія у градієнті етилацетату у гексані давала 0,75 г диметилового ефіру 3-(2-метоксифенокси)фталевої кислоти, який елюювався 25-30% етилацетату з виходом 38%; <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 3,79 (с, 3H), 3,91 (с, 3H), 3,95 (с, 3H), 6,86-6,91 (м, 1H), 6,93-7,01 (м, 2H), 7,05 (дд, J=7,9 Гц, J=1,6 Гц, 1H), 7,13-7,20 (м, 1H), 7,30 (т, J=8,0 Гц, 1H), 7,66-7,69 (м, 1H).

## Стадія 5:

Суміш диметилового ефіру 3-(2-метоксифенокси)фталевої кислоти (0,75 г, 2,4 ммоль) і 3N NaOH (50 мл) в етанолі (100 мл) кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 2 годин. Суміш охолоджували і розчинник видаляли у вакуумі. Залишок розчиняли у воді (100 мл) і промивали CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2×100 мл), підкислювали (HCl), і екстрагували етилацетатом (3×75 мл). Об'єднані органічні екстракти промивали водою (3×75 мл), сушили (MgSO<sub>4</sub>) і упарювали, одержуючи 0,53 г 3-(2-метоксифенокси)фталевої кислоти з виходом 78%; <sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3,76 (с, 3H), 6,82 (дд, J=8,4 Гц, J=0,9 Гц, 1H), 6,95-6,98 (м, 2H), 7,16-7,23 (м, 2H), 7,39 (т, J=8,0 Гц, 1H), 7,58 (д, J=8,2 Гц, 1H).

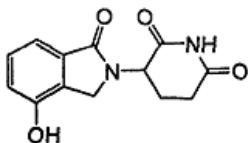
## Стадія 6:

Суміш 3-(2-метоксифенокси)фталевої кислоти (0,51 г, 1,8 ммоль) і гідрохлориду рацемічного α-аміноглутаріміду (0,29 г, 1,8 ммоль) у піридині (10 мл) кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 16 годин. Суміш охолоджували і упарювали у вакуумі. Залишок розчиняли в етилацетаті (100 мл) і промивали розбавленою водною HCl (2×100 мл) і водою (100 мл), і упарювали. Залишок хроматографували, застосовуючи градієнт CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-метанол, зазначена у заголовку сполука елюювалася 95:5 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-метанол, 0,59 г, з виходом 88%; т.пл. 223-225°C; ВЕРХ, Waters Symmetry C-18, 3,9×150 мм, 5 мкм, 1 мл/хв., 240 нм, 40/60 CH<sub>3</sub>CNA/0,1% H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, 6,06 (99,46%); <sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2,06-2,11 (м, 1H), 2,53-2,64 (м, 2H), 2,83-2,90 (м, 1H), 3,75 (с, 1H), 5,15 (дд, J=12,4 Гц, J=5,3 Гц, 1H), 6,85 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,06 (т, J=7,3 Гц, 1H), 7,21-7,37 (м, 3H), 7,54 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,72 (т, J=7,9 Гц, 1H), 11,13 (с, 1H); <sup>13</sup>C ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 21,9, 31,0, 48,9, 55,7, 113,7, 116,5, 116,7, 120,7, 121,5, 122,3, 127,2, 133,3, 137,0, 141,3, 151,2, 154,7, 165,0, 166,6, 170,0, 172,8; Анал. розраховано для C<sub>20</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>: C, 63,16; H, 4,24; N, 7,37. Знайдено: C, 63,00; H, 4,24; N, 7,29.

## Приклад 2

3-(4-гідроксі-1-оксоізоіндолін-2-іл)піперидин-2,6-діон

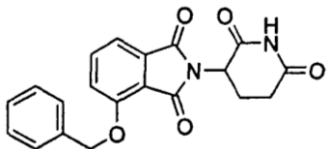




У 250 мл 3N-RBF вміщували 3-(4-аміно-1-оксоізоіндолін-2-іл)піперидин-2,6-діон і H<sub>2</sub>O (10 об'ємів) і охолоджували до 0-5°C. Додавали NaNO<sub>2</sub> (1,1 екв.) і HCl (1,1 екв.), і суміш перемішували протягом 30 хвилин. Потім, суміш гріли при 75-80°C протягом 2 годин. Суміш охолоджували до кімнатної температури, фільтрували і сушили у вакуумі (18 год., 35-40°C). Неочищений продукт очищали препаративною ВЕРХ (умови: C-18 Symmetry Column, 90:10 H<sub>2</sub>O:MeCN ізократичний, швидкість потоку 60 мл/хв., час утримування продукту складає 30 хвилин) для того, щоб одержати брудно-білий твердий залишок (240 мг, 2,4%, 99,5 ВЕРХ АР); т.пл. 296,39°C; ВЕРХ: Hypersil DBS C8 5m колонка, 250×4,6 мм, 35°C; 99:1-85:15 градієнт CH<sub>3</sub>CN/10 мм водн. KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, 1,0 мл/хв. протягом 20 хвилин; 7,60 хв, 99,5% АР при 210/240 нм: <sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>): 10,97 (1H, шир.с), 10,11 (1H, шир.с), 7,34 (1H, т), 7,17 (1H, д), 7,03 (1H, д), 5,09 (1H, дд), 4,25 (2H, дд), 2,97-2,85 (1H, м), 2,62-2,36 (2H, м), 2,03-1,96 (1H, м) м.ч.; <sup>13</sup>C-ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>): 172,85, 171,04, 168,27, 152,55, 133,41, 129,44, 127,94, 117,97, 113,71, 51,59, 45,09, 31,22, 22,42 м.ч.; LC-MS ES<sup>+</sup> (M+1) 261; CHN-Аналіз, розраховано для C<sub>13</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>: C, 60,00%; H, 4,65%; N, 10,76%. Знайдено: C, 59,54%; H, 4,88%; N, 10,48%.

#### Приклад 3

#### 4-Бензилокси-2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)ізоіндол-1,3-діон



#### Стадія 1:

Суміш 3-гідроксифталевого ангідриду (4,96 г, 30,2 ммоль) у метанолі (60 мл) кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 3 годин, охолоджували до кімнатної температури і розчинник упарювали у вакуумі. Залишок і бікарбонат натрію (7,11 г, 84,6 ммоль) суспендували у DMF (40 мл). Додавали йодметан (4,53 мл, 72,5 ммоль) і реакційну суміш гріли при 50°C протягом 2 годин. Розчинник видаляли у вакуумі і залишок розподіляли між етилацетатом (120 мл) і водою (100 мл). Органічну фазу промивали водою (2×100 мл) і упарювали. Залишок хроматографували, застосовуючи градієнт гексан-етилацетат, продукт елюювався сумішшю 6:4 гексан-етилацетат, 4,83 г диметилового ефіру 3-гідроксифталевої кислоти з виходом 76%; <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 3,89 (с, 3H), 3,92 (с, 3H), 6,97 (дд, J=7,9 Гц, J=0,9 Гц, 1H), 7,09 (дд, J=8,6 Гц, J=1,0 Гц, 1H), 7,46 (т, J=8,3 Гц, 1H), 10,58 (с, 1H).

#### Стадія 2:

До перемішаного розчину диметилового ефіру 3-гідроксифталевої кислоти (1,35 г, 6,40 ммоль) у DMF (15 мл) додавали карбонат калію (1,78 г, 12,9 ммоль) і бензилбромід (0,92 мл, 7,7 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі і потім реакцію припиняли додаванням холодної води (60 мл). Водний шар екстрагували етилацетатом (3×40 мл). Об'єднані органічні шари промивали водою (4×50 мл) і соляним розчином (50 мл), сушили (MgSO<sub>4</sub>), і розчинник упарювали у вакуумі. Залишок хроматографували, застосовуючи градієнт гексан-етилацетат, продукт елюювався з сумішшю 7:3 гексан-етилацетат, 1,66 г диметилового ефіру 3-бензилоксифталевої кислоти з виходом 86%; <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 3,89 (с, 3H), 3,95 (с, 3H), 5,16 (с, 2H), 7,15 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,28-7,41 (м, 6H), 7,62 (д, J=7,9 Гц, 1H).

#### Стадія 3:

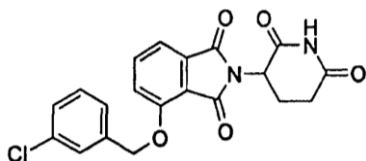
Суміш диметилового ефіру 3-бензилоксифталевої кислоти (1,64 г, 5,50 ммоль) і 3N NaOH (50 мл) в етанолі (100 мл) кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 1 години і охолоджували до кімнатної температури. Розчинник видаляли у вакуумі і залишок розчиняли у воді (100 мл), промивали CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2×100 мл) і підкислювали 6N HCl до pH 1-2. Осад фільтрували і промивали водою (100 мл) для того, щоб одержати 3-бензилоксифталеву кислоту у вигляді білого твердого залишку (1,10 г, вихід 74%); <sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 5,20 (с, 2H), 7,29-7,51 (м, 8H), 13,02 (шир, 2H).

#### Стадія 4:

Суміш 3-бензилоксифталевої кислоти (1,08 г, 4,00 ммоль) і гідрохлориду рацемічного  $\alpha$ -аміноглутаріміду (0,65 г, 4,0 ммоль) у піридині (10 мл) кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 4 годин. Реакційну суміш охолоджували і розчинник упарювали у вакуумі. Залишок суспендували в етилацетаті (200 мл) і промивали розбавленою водною HCl (100 мл). Органічну фазу об'єднували з нерозчинним осадом і упарювали досуха. Одержаний у результаті твердий залишок розтирали з етилацетатом (100 мл), фільтрували, промивали додатковою кількістю етилацетату (50 мл) і сушили для того, щоб одержати зазначену у заголовку сполуку (1,66 г, вихід 86%); т.пл. 238-240°C; ВЕРХ, Waters Symmetry C-18, 3,9×150 мм, 5 мкм, 1 мл/хв., 240 нм, 40/60 CH<sub>3</sub>CN/0,1% H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, 7,23 (96,71%); <sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  1,99-2,08 (м, 1H), 2,45-2,62 (м, 2H), 2,81-2,94 (м, 1H), 5,10 (дд, J=12,6 Гц, J=5,3 Гц, 1H), 5,38 (с, 2H), 7,32-7,53 (м, 6H), 7,60 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,83 (т, J=8,2 Гц, 1H), 11,12 (с, 1H); <sup>13</sup>C ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  22,0, 30,9, 48,8, 70,0, 115,6, 116,6, 120,2, 127,3, 128,0, 128,5, 133,3, 136,2, 137,0, 155,5, 165,3, 166,8, 169,9, 172,8; Анал. розраховано для C<sub>20</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>: С, 65,93; Н, 4,43; N, 7,69. Знайдено: С, 65,54; Н, 4,35; N, 7,63.

#### Приклад 4

#### 4-(3-Хлорбензилокси)-2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)ізоіндол-1,3-діон



#### Стадія 1:

До перемішуваної суспензії диметилового ефіру 3-гідроксифталевої кислоти (1,3 г, 6,3 ммоль) в ацетоні (20 мл) і карбонату калію (2,1 г, 15,2 ммоль) додавали 3-хлорбензилбромід (1,0 мл, 7,6 ммоль) і кип'ятили зі зворотним холодильником протягом ночі. Розчинник упарювали і залишок розподіляли між водою (100 мл) і етилацетатом (150 мл), і промивали водою (2×100 мл). Об'єднані органічні фази сушили, концентрували і очищали флеш колонковою хроматографією (EtOAc/Гексан) для того, щоб одержати диметильовий ефір 3-(3-хлорбензилокси)фталевої кислоти (1,9 г, вихід 92%). Продукт застосовували у наступній стадії без додаткового очищення.

#### Стадія 2:

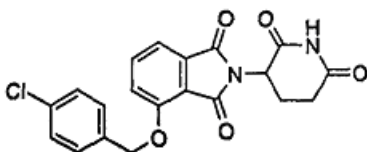
Розчин диметилового ефіру 3-(3-хлорбензилокси)фталевої кислоти (1,9 г, 5,8 ммоль) у спиртовмісному реагенті (100 мл) і 3N гідроксиді натрію (60 мл) кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 2 годин. Розчин упарювали і залишок розчиняли у воді (100 мл), і промивали хлористим метиленом (3×100 мл), потім підкислювали до рН, що дорівнює приблизно 4. Одержану у результаті суміш екстрагували етилацетатом (2×100 мл) і об'єднані органічні шари промивали водою (2×100 мл), сушили і концентрували для того, щоб одержати 3-(3-хлорбензилокси)фталеву кислоту у вигляді брудно-білого твердого залишку (1,6 г, 87% вихід). Продукт застосовували у наступній стадії без додаткового очищення.

#### Стадія 3:

Суміш 3-(3-хлорбензилокси)фталевої кислоти (1,6 г, 5,1 ммоль), гідрохлориду альфа-аміноглутаріміду (0,87 г, 5,3 ммоль) у піридині кип'ятили зі зворотним холодильником протягом ночі. Суміш упарювали і залишок очищали флеш колонковою хроматографією (метанол/хлористий метилен) для того, щоб одержати 4-(3-хлорбензилокси)-2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)ізоіндол-1,3-діон у вигляді білого твердого залишку (0,74 г, 37% вихід); ВЕРХ: Waters Symmetry C-18, 5 мкм, 3,9×150 мм, 1 мл/хв, 240 нм, 50/50 CH<sub>3</sub>CN/0,1% H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, 6,44 хв. (99,8%); т.пл. 249-251°C; <sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  2,02-2,07 (м, 1H, CHN), 2,54-2,62 (м, 2H, CH<sub>2</sub>), 2,83-2,91 (м, 1H, CHN), 5,12 (дд, J=6, 12 Гц, 1H, CH), 5,39 (с, 2H, CH<sub>2</sub>), 7,40-7,87 (м, 7H, Ar), 11,12 (с, 1H, NH); <sup>13</sup>C ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  21,96, 30,92, 48,77, 69,05, 115,72, 116,69, 120,10, 125,65, 126,85, 127,84, 130,42, 133,18, 133,26, 137,07, 138,76, 155,19, 165,32, 166,74, 169,89, 172,75. Анал. розраховано для C<sub>20</sub>H<sub>15</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>Cl + 0,1 H<sub>2</sub>O: С, 59,96; Н, 3,82; N, 6,99; Cl, 8,85. Знайдено: С, 59,93; Н, 3,54; N, 6,91; Cl, 9,00.

#### Приклад 5

#### 4-(4-Хлорбензилокси)-2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)ізоіндол-1,3-діон



## Стадія 1:

До перемішуваної суспензії диметилового ефіру 3-гідроксифталевої кислоти (1,3 г, 6,3 ммоль) в ацетоні (20 мл) і карбонату калію (2,6 г, 19 ммоль) додавали 4-хлорбензилхлорид (1,1 г, 6,6 ммоль) і кип'ятили зі зворотним холодильником протягом ночі. Розчинник упарювали і залишок розподіляли між водою (100 мл) та етилацетатом (150 мл), і промивали водою (2×100 мл). Об'єднані органічні фази сушили, концентрували і очищали флеш колонковою хроматографією (EtOAc/Гексан) для того, щоб одержати диметильовий ефір 3-(4-хлорбензилокси)фталевої кислоти (2,3 г, вихід неочищеного продукту 110%). Продукт застосовували у наступній стадії без додаткового очищення.

## Стадія 2:

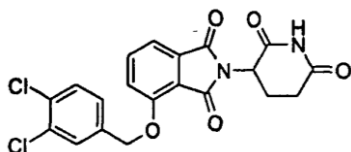
Розчин диметилового ефіру 3-(4-хлорбензилокси)фталевої кислоти (2,2 г, 6,3 ммоль) у спиртовмісному реагенті (100 мл) і 3N гідроксиді натрію (60 мл) кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 2 годин. Розчин упарювали і залишок розчиняли у воді (100 мл), і промивали хлористим метиленом (3×100 мл), потім підкислювали до pH, що приблизно дорівнює 4. Одержану у результаті суміш екстрагували етилацетатом (2×100 мл) і об'єднані органічні шари промивали водою (2×100 мл), сушили і концентрували для того, щоб одержати 3-(4-хлорбензилокси)фталеву кислоту у вигляді брудно-білого твердого залишку (1,9 г, 98% вихід). Продукт застосовували у наступній стадії без додаткового очищення.

## Стадія 3:

Суміш 3-(4-хлорбензилокси)фталевої кислоти (1,9 г, 6,2 ммоль), гідрохлориду альфа-аміноглутаріміду (1,1 г, 6,5 ммоль) у піридині кип'ятили зі зворотним холодильником протягом ночі. Суміш упарювали і залишок очищали флеш колонковою хроматографією (метанол/хлористий метилен) для того, щоб одержати 4-(4-хлорбензилокси)-2-(2,6-діоксопіридин-3-іл)ізоіндол-1,3-діон у вигляді білого твердого залишку (1,2 г, 49% вихід); ВЕРХ: Waters Symmetry C-18, 5 мкм, 3,9×150 мм, 1 мл/хв., 240 нм, 50/50 CH<sub>3</sub>CN/0,1% H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, 6,64 хв. (99,9%); т.пл. 239-241°C; <sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2,00-2,07 (м, 1H, CHN), 2,54-2,62 (м, 2H, CH<sub>2</sub>), 2,83-2,95 (м, 1H, CHN), 5,12 (дд, J=6, 12 Гц, 1H, CH), 5,38 (с, 2H, CH<sub>2</sub>), 7,48-7,86 (м, 7H, Ar), 11,12 (с, 1H, NH); <sup>13</sup>C ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 21,96, 30,91, 48,75, 69,18, 115,66, 116,65, 120,16, 128,50, 129,02, 132,52, 133,25, 135,22, 137,03, 155,27, 165,30, 166,74, 169,89, 172,75. Анал. розраховано для C<sub>20</sub>H<sub>15</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>Cl: C, 60,24; H, 3,79; N, 7,02; Cl, 8,89. Знайдено: C, 60,41; H, 3,63; N, 7,02; Cl, 8,72.

## Приклад 6

4-(3,4-Дихлорбензилокси)-2-(2,6-діоксопіридин-3-іл)ізоіндол-1,3-діон



## Стадія 1:

Триетиламін (2,70 мл, 19,4 ммоль) додавали до суміші 3-гідроксифталевого ангідриду (3,00 г, 18,3 ммоль) і гідрохлориду рацемічного α-аміноглутаріміду (3,01 г, 18,3 ммоль) у DMF (60 мл). Реакційну суміш гріли при 90°C протягом ночі, потім охолоджували до кімнатної температури і розчинник упарювали у вакуумі. Залишок перемішували у CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 мл) протягом 30 хв. і розчинник видаляли у вакуумі. Залишок перемішували у воді (120 мл) протягом 2 годин і одержаний у результаті твердий залишок фільтрували, промивали водою (50 мл) і сушили. Додавали 1,4-діоксан (200 мл) і одержану у результаті суспензію перемішували протягом 16 годин і фільтрували; нерозчинні речовини залишали. Фільтрат обробляли знебарвлювальним вугіллям (2 г) і кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 1 години. Після охолодження до 50°C реакційну суміш фільтрували через целіт і фільтр промивали додатковою кількістю 1,4-діоксану (50 мл). Фільтрат об'єднували з нерозчинним осадом і упарювали досуха. Одержаний у результаті твердий залишок розтирали з етилацетатом (100 мл), фільтрували і сушили для того, щоб одержати 2-(2,6-діоксопіридин-3-іл)-4-гідроксіізоіндол-1,3-діон, 4,18 г з виходом

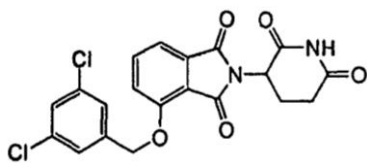
56%;  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  1,99-2,06 (м, 1H), 2,45-2,61 (м, 2H), 2,82-2,96 (м, 1H), 5,08 (дд,  $J=12,6$  Гц,  $J=5,3$  Гц, 1H), 7,23-7,33 (м, 2H), 7,66 (дд,  $J=8,2$  Гц,  $J=7,2$  Гц, 1H), 11,10 (с, 1H), 11,19 (с, 1H).

Стадія 2:

Суміш трифенілфосфіну на полімерній основі (1,46 г, ~4,4 ммоль) і 3,4-дихлорбензилового спирту (0,65 г, 3,6 ммоль) перемішували у THF (10 мл) при 0°C. Підтримуючи температуру реакційної суміші рівною 0°C, додавали порціями розчин діізопропілазодикарбоксилату (0,87 мл, 4,4 ммоль) у THF (2,1 мл). Потім додавали 2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-4-гідроксіізоіндол-1,3-діон (1,00 г, 3,60 ммоль) у вигляді твердого залишку, реакційну суміш перемішували при 0°C протягом 1 години і потім при кімнатній температурі протягом ночі. Розчинник упарювали у вакуумі і залишок хроматографували, застосовуючи градієнт метанол- $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , продукт елюювався з сумішшю 95:5  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -метанол. Дану речовину розчиняли в етилацетаті (150 мл) і додавали воду (100 мл). Потім органічну фазу промивали 10% розбавленим водним карбонатом натрію (2×50 мл) і водою (3×50 мл). Розчинник видаляли у вакуумі і одержаний у результаті твердий залишок розтирали з ефіром, фільтрували і сушили для того, щоб одержати зазначену у заголовку сполуку у вигляді білого твердого залишку (0,41 г, 26% вихід); т.пл. 245-247°C; ВЕРХ, Waters Symmetry C-18, 3,9×150 мм, 5 мкм, 1 мл/хв., 240 нм, 60/40  $\text{CH}_3\text{CN}/0,1\%$   $\text{H}_3\text{PO}_4$ , 3,50 (99,78%);  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  2,02-2,07 (м, 1H), 2,45-2,62 (м, 2H), 2,82-2,96 (м, 1H), 5,12 (дд,  $J=12,6$  Гц,  $J=5,4$  Гц, 1H), 5,38 (с, 2H), 7,49-7,51 (м, 2H), 7,57 (д,  $J=8,5$  Гц, 1H), 7,71 (д,  $J=8,2$  Гц, 1H), 7,81-7,88 (м, 2H), 11,12 (с, 1H);  $^{13}\text{C}$  ЯМР ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  22,0, 30,9, 48,8, 68,5, 115,9, 116,8, 120,1, 127,3, 129,0, 130,5, 130,8, 131,2, 133,3, 137,1, 137,5, 155,1, 165,3, 166,8, 169,9, 172,8; Анал. розраховано для  $\text{C}_{20}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_5\text{Cl}_2 + 0,3 \text{H}_2\text{O}$ : С, 54,76; Н, 3,35; N, 6,39. Знайдено: С, 54,48; Н, 3,07; N, 6,29.

Приклад 7

4-(3,5-Дихлорбензилокси)-2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)ізоіндол-1,3-діон



Стадія 1:

До перемішуваної суспензії диметилового ефіру 3-гідроксифталевої кислоти (0,5 г, 2,4 ммоль), (3,5-дихлорфеніл)метанолу (0,84 г, 4,8 ммоль) і трифенілфосфіну на полімерній основі (1,5 г, 4,8 ммоль) у THF (30 мл) у льодяній бані повільно додавали діізопропілазодикарбоксилат (1,0 мл, 4,8 ммоль) і перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Суміш фільтрували і твердий залишок промивали етилацетатом (10 мл). Фільтрат упарювали і залишок очищали флеш колонковою хроматографією ( $\text{EtOAc}/\text{Гексан}$ ) для того, щоб одержати диметиловий ефір 3-(3,5-дихлорбензилокси)фталевої кислоти (0,42 г, 48% вихід). Продукт застосовували у наступній стадії без додаткового очищення.

Стадія 2:

Розчин диметилового ефіру 3-(3,5-дихлорбензилокси)фталевої кислоти (0,42 г, 1,2 ммоль) у спиртовмісному реагенті (10 мл) і 3N натрію гідроксид (10 мл) кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 2 годин. Розчин упарювали і залишок розчиняли у воді (10 мл), і промивали хлористим метиленом (2×10 мл), потім підкислювали до pH, що приблизно дорівнює 4. Одержану у результаті суміш екстрагували етилацетатом (2×10 мл) і об'єднані органічні шари промивали водою (2×10 мл), сушили і концентрували для того, щоб одержати 3-(3,5-дихлорбензилокси)фталеву кислоту у вигляді брудно-білого твердого залишку (0,34 г, 88% вихід). Продукт застосовували у наступній стадії без додаткового очищення.

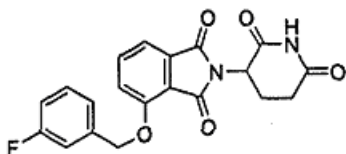
Стадія 3:

Суміш 3-(3,5-дихлорбензилокси)фталевої кислоти (0,3 г, 0,9 ммоль), гідрохлориду альфа-аміноглутараміду (0,15 г, 0,92 ммоль) у піридині (10 мл) кип'ятили зі зворотним холодильником протягом ночі. Суміш упарювали і залишок очищали флеш колонковою хроматографією (метанол/хлористий метилен) для того, щоб одержати 4-(3,5-дихлорбензилокси)-2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)ізоіндол-1,3-діон у вигляді білого твердого залишку (0,30 г, 84% вихід); ВЕРХ: Waters Symmetry C-18, 5 мкм, 3,9×150 мм, 1 мл/хв., 240 нм, 70/30  $\text{CH}_3\text{CN}/0,1\%$   $\text{H}_3\text{PO}_4$ , 3,6 хв. (98,0%); т.пл. 278-280°C;  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  2,01-2,08 (м, 1H, CHN), 2,54-2,63 (м, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 2,84-2,96 (м, 1H, CHN), 5,13 (дд,  $J=6, 12$  Гц, 1H, CH), 5,40 (с, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 7,50-7,89 (м, 6H, Ar), 11,12 (с, 1H, NH);  $^{13}\text{C}$  ЯМР ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  21,95, 30,92, 48,79, 68,37, 115,90, 116,79, 120,02, 125,58,

127,45, 133,25, 134,18, 137,14, 140,61, 154,93, 165,34, 166,73, 169,88, 172,73. Анал. розраховано для  $C_{20}H_{14}N_2O_5Cl_2$ : C, 55,45; H, 3,26; N, 6,47; Cl, 16,37. Знайдено: C, 55,20; H, 3,13; N, 6,38; Cl, 16,63.

#### Приклад 8

#### 5 4-(3-Фторбензилокси)-2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)ізоіндол-1,3-діон



#### Стадія 1:

10 До перемішуваної суспензії диметилового ефіру 3-гідроксифталевої кислоти (1,4 г, 6,7 ммоль) в ацетоні (30 мл) і карбонату калію (2,8 г, 20 ммоль) додавали 3-фторбензилбромід (0,89 мл, 7,0 ммоль) і кип'ятили зі зворотним холодильником протягом ночі. Розчинник упарювали і залишок розподіляли між водою (100 мл) і етилацетатом (150 мл), і промивали водою (2×100 мл). Об'єднані органічні фази сушили, концентрували і очищали флеш колонковою хроматографією (EtOAc/Гексан) для того, щоб одержати диметильний ефір 3-(3-фторбензилокси)фталевої кислоти (2,4 г, 113% вихід неочищеного продукту). Продукт застосовували у наступній стадії без додаткового очищення.

#### Стадія 2:

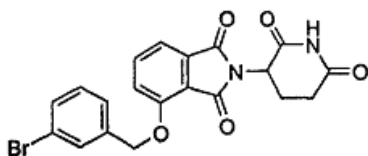
20 Розчин диметилового ефіру 3-(3-фторбензилокси)фталевої кислоти (2,4 г неочищений, 6,7 ммоль) у спиртовмісному реагенті (100 мл) і 3N гідроксиді натрію (60 мл) кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 2 годин. Розчин упарювали і залишок розчиняли у воді (100 мл), і промивали хлористим метиленом (3×100 мл), потім підкислювали до pH, що приблизно дорівнює 4. Одержану у результаті суміш екстрагували етилацетатом (2×100 мл) і об'єднані органічні шари промивали водою (2×100 мл), сушили і концентрували для того, щоб одержати 3-(3-фторбензилокси)фталеву кислоту у вигляді брудно-білого твердого залишку (1,9 г, 101% вихід неочищеного продукту). Продукт застосовували у наступній стадії без додаткового очищення.

#### Стадія 3:

30 Суміш 3-(3-фторбензилокси)фталевої кислоти (1,9 г, 6,7 ммоль), гідрохлориду ольфа-аміноглутаріміду (1,2 г, 7,0 ммоль) у піридині кип'ятили зі зворотним холодильником протягом ночі. Суміш упарювали і залишок очищали флеш колонковою хроматографією (метанол/хлористий метилен) для того, щоб одержати 4-(3-фторбензилокси)-2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)ізоіндол-1,3-діон у вигляді білого твердого залишку (2,3 г, 89% вихід); ВЕРХ: Waters Symmetry C-18, 5 мкм, 3,9×150 мм, 1 мл/хв., 240 нм, 60/40  $CH_3CN/0,1\% H_3PO_4$ , 2,22 хв. (99,9%); т.пл. 241-243°C;  $^1H$  ЯМР ( $DMSO-d_6$ )  $\delta$  2,01-2,08 (м, 1H, CHN), 2,55-2,62 (м, 2H,  $CH_2$ ), 2,83-2,95 (м, 1H, CHN), 5,11 (дд, J=6, 12 Гц, 1H, CH), 5,40 (с, 2H,  $CH_2$ ), 7,15-7,87 (м, 7H, Ar), 11,12 (с, 1H, NH);  $^{13}C$  ЯМР ( $DMSO-d_6$ )  $\delta$  21,96, 30,92, 48,77, 69,11, 113,61, 113,90, 114,52, 114,80, 115,71, 116,70, 120,13, 122,96, 122,99, 130,49, 130,60, 133,25, 137,05, 139,08, 139,18, 155,21, 160,59, 163,81, 165,33, 166,74, 169,89, 172,73. Анал. розраховано для  $C_{20}H_{15}N_2O_5F$ : C, 62,83; H, 3,95; N, 7,33; F 4,97. Знайдено: C, 62,72; H, 3,75; N, 7,27; F, 5,02.

#### Приклад 9

#### 4-(3-Бромбензилокси)-2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)ізоіндол-1,3-діон



#### Стадія 1:

45 До перемішуваної суспензії диметилового ефіру 3-гідроксифталевої кислоти (1,3 г, 6,2 ммоль) в ацетоні (30 мл) і карбонату калію (2,5 г, 18,4 ммоль) додавали 3-бромбензилбромід (1,6 г, 6,4 ммоль) і кип'ятили зі зворотним холодильником протягом ночі. Розчинник упарювали і залишок розподіляли між водою (100 мл) і етилацетатом (150 мл), і промивали водою (2×100 мл). Об'єднані органічні фази сушили, концентрували і очищали флеш колонковою хроматографією (EtOAc/Гексан) для того, щоб одержати диметильний ефір 3-(3-

бромбензилокси)фталевої кислоти (2,5 г, вихід неочищеного продукту 109%). Продукт застосовували у наступній стадії без додаткового очищення.

Стадія 2:

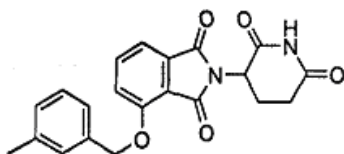
Розчин диметилового ефіру 3-(3-бромбензилокси)фталевої кислоти (1,9 г, 5,8 ммоль) у спиртовмісному реагенті (100 мл) і 3N гідроксиді натрію (60 мл) кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 2 годин. Розчин упарювали і залишок розчиняли у воді (100 мл), і промивали хлористим метиленом (3×100 мл), потім підкислювали до pH, що приблизно дорівнює 4. Одержану у результаті суміш екстрагували етилацетатом (2×100 мл) і об'єднані екстракти промивали водою (2×100 мл), сушили і концентрували для того, щоб одержати 3-(3-бромбензилокси)фталеву кислоту у вигляді брудно-білого твердого залишку (2,5 г, 109% вихід неочищеного продукту). Продукт застосовували у наступній стадії без додаткового очищення.

Стадія 3:

Суміш 3-(3-бромбензилокси)фталевої кислоти (2,4 г, 6,7 ммоль), гідрохлориду аяфа-аміноглутаріміду (1,2 г, 7,1 ммоль) у піридині кип'ятили зі зворотним холодильником протягом ночі. Суміш упарювали і залишок очищали флеш колонковою хроматографією (метанол/хлористий метилен) для того, щоб одержати 4-(3-бромбензилокси)-2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)ізоіндол-1,3-діон у вигляді білого твердого залишку (1,8 г, 62% вихід); ВЕРХ: Waters Symmetry C-18, 5 мкм, 3,9×150 мм, 1 мл/хв., 240 нм, 60/40 CH<sub>3</sub>CN/0,1% H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, 3,55 хв. (99,9%); т.пл. 246-248°C; <sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2,03-2,08 (м, 1H, CHN), 2,54-2,62 (м, 2H, CH<sub>2</sub>), 2,83-2,95 (м, 1H, CHN), 5,12 (дд, J=6, 12 Гц, 1H, CH), 5,39 (с, 2H, CH<sub>2</sub>), 7,37-7,88 (м, 7H, Ar), 11,12 (с, 1H, NH); <sup>13</sup>C ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 21,96, 30,92, 48,77, 69,00, 115,72, 116,69, 120,10, 121,76, 126,05, 129,75, 130,69, 130,74, 133,26, 137,07, 138,99, 155,19, 165,31, 166,74, 169,89, 172,74. Анал. розраховано для C<sub>20</sub>H<sub>15</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>Br: C, 54,19; H, 3,41; N, 6,32; Br 18,03. Знайдено: C, 54,02; H, 3,22; N, 6,27; Br, 17,81.

Приклад 10

2-(2,6-Діоксопіперидин-3-іл)-4-(метил-бензилокси)ізоіндол-1,3-діон



Стадія 1:

До перемішуваної суспензії диметилового ефіру 3-гідроксифталевої кислоти (1,4 г, 6,4 ммоль) в ацетоні (30 мл) і карбонату калію (2,7 г, 19,3 ммоль) додавали 1-бромметил-3-метилбензол (0,91 мл, 6,7 ммоль) і кип'ятили зі зворотним холодильником протягом ночі. Розчинник упарювали і залишок розподіляли між водою (100 мл) і етилацетатом (150 мл), і промивали водою (2×100 мл). Об'єднані органічні фази сушили, концентрували і очищали флеш колонковою хроматографією (EtOAc/Гексан) для того, щоб одержати диметилловий ефір 3-(3-метилбензилокси)фталевої кислоти (2,3 г, вихід неочищеного продукту 115%). Продукт застосовували у наступній стадії без додаткового очищення.

Стадія 2:

Розчин диметилового ефіру 3-(3-метилбензилокси)фталевої кислоти (2,0 г, неочищений, 6,4 ммоль) у спиртовмісному реагенті (100 мл) і 3N гідроксиді натрію (60 мл) кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 2 годин. Розчин упарювали і залишок розчиняли у воді (100 мл), і промивали хлористим метиленом (3×100 мл), потім підкислювали до pH, що приблизно дорівнює 4. Одержану у результаті суміш екстрагували етилацетатом (2×100 мл) і об'єднані органічні шари промивали водою (2×100 мл), сушили і концентрували для того, щоб одержати 3-(3-метилбензилокси)фталеву кислоту у вигляді брудно-білого твердого залишку (3,0 г, вихід неочищеного продукту 130%). Продукт застосовували у наступній стадії без додаткового очищення.

Стадія 3:

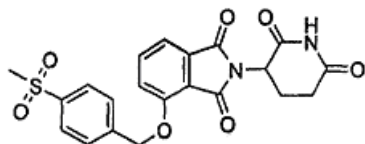
Суміш 3-(3-метилбензилокси)фталевої кислоти (1,8 г, 6,4 ммоль), гідрохлориду альфа-аміноглутаріміду (1,1 г, 6,8 ммоль) у піридині кип'ятили зі зворотним холодильником протягом ночі. Суміш упарювали і залишок очищали флеш колонковою хроматографією (метанол/хлористий метилен) для того, щоб одержати 2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-4-(3-метилбензилокси)ізоіндол-1,3-діон у вигляді білого твердого залишку (1,2 г, 48% вихід); ВЕРХ: Waters Symmetry C-18, 5 мкм, 3,9×150 мм, 1 мл/хв., 240 нм, 60/40 CH<sub>3</sub>CN/0,1% H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, 3,16 хв. (99,9%); т.пл. 195-197°C; <sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2,00-2,07 (м, 1H, CHN), 2,33 (с, 3H, CH<sub>3</sub>), 2,54-2,62



(м, 2H, CH<sub>2</sub>), 2,83-2,95 (м, 1H, CHN), 5,10 (дд, J=6, 12 Гц, 1H, CH), 5,33 (с, 2H, CH<sub>2</sub>), 7,15-7,85 (м, 7H, Ar), 11,12 (с, 1H, NH); <sup>13</sup>C ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 21,00, 21,96, 30,92, 48,74, 70,08, 115,49, 116,58, 120,19, 124,40, 127,85, 128,40, 128,60, 133,26, 136,03, 136,98, 137,64, 155,53, 165,30, 166,77, 169,91, 172,75. Анал. розраховано для C<sub>21</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>: С, 66,66; Н, 4,79; N, 7,40. Знайдено: С, 66,50; Н, 4,79; N, 7,34.

#### Приклад 11

2-(2,6-Діоксопіперидин-3-іл)-4-(4-метансульфонілбензилокси)ізоіндол-1,3-діон



#### Стадія 1:

До перемішуваної суспензії диметилового ефіру 3-гідроксифталевої кислоти (1,3 г, 6,1 ммоль) в ацетоні (25 мл) і карбонату калію (2,5 г, 18 ммоль) додавали 1-бромметил-4-метансульфонілбензол (1,6 г, 6,4 ммоль) і кип'ятили зі зворотним холодильником протягом ночі. Розчинник упарювали і залишок розподіляли між водою (100 мл) і етилацетатом (150 мл), і промивали водою (2×100 мл). Об'єднані органічні фази сушили, концентрували і очищали флеш колонковою хроматографією (EtOAc/Гексан) для того, щоб одержати диметильовий ефір 3-(4-метансульфонілбензилокси)фталевої кислоти (2,4 г, вихід неочищеного продукту 104%). Продукт застосовували у наступній стадії без додаткового очищення.

#### Стадія 2:

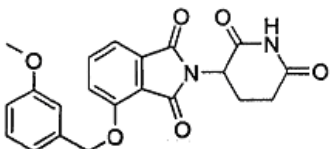
Розчин диметилового ефіру 3-(4-метансульфонілбензилокси)фталевої кислоти (2,3 г, 6,1 ммоль) у спиртовмісному реагенті (140 мл) і 3N гідроксиді натрію (70 мл) кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 2 годин. Розчин упарювали і залишок розчиняли у воді (100 мл), і промивали хлористим метиленом (3×100 мл), потім підкислювали до рН, що приблизно дорівнює 4. Одержану у результаті суміш екстрагували етилацетатом (2×100 мл) і об'єднані органічні шари промивали водою (2×100 мл), сушили і концентрували для того, щоб одержати 3-(4-метансульфонілбензилокси)фталеву кислоту у вигляді брудно-білого твердого залишку (2,15 г, вихід неочищеного продукту 101%). Продукт застосовували у наступній стадії без додаткового очищення.

#### Стадія 3:

Суміш 3-(4-метансульфонілбензилокси)фталевої кислоти (2,1 г, 6,1 ммоль), гідрохлориду альфа-аміноглутаріміду (1,1 г, 6,4 ммоль) у піридині кип'ятили зі зворотним холодильником протягом ночі. Суміш упарювали і залишок очищали флеш колонковою хроматографією (метанол/хлористий метилен) для того, щоб одержати 2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-4-(4-метансульфонілбензилокси)ізоіндол-1,3-діон у вигляді білого твердого залишку (1,3 г, 47% вихід); ВЕРХ: Waters Symmetry C-18, 5 мкм, 3,9×150 мм, 1 мл/хв., 240 нм, 35/65 CH<sub>3</sub>CN/0,1% H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, 2,09 хв. (99,9%); т.пл. 293-295°C; <sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2,03-2,07 (м, 1H, CHN), 2,54-2,63 (м, 2H, CH<sub>2</sub>), 2,85-2,90 (м, 1H, CHN), 3,23 (с, 3H, CH<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>), 5,11 (дд, J=6, 12 Гц, 1H, CH), 5,52 (с, 2H, CH<sub>2</sub>), 7,49-8,00 (м, 7H, Ar), 11,13 (с, 1H, NH); <sup>13</sup>C ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 21,97, 30,91, 43,46, 48,78, 69,09, 115,82, 116,73, 120,11, 127,21, 127,62, 133,28, 137,10, 140,26, 142,17, 155,12, 165,30, 166,73, 169,89, 172,75. Анал. розраховано для C<sub>21</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub>S + 0,2 H<sub>2</sub>O: С, 56,55; Н, 4,16; N, 6,28; S, 7,19. Знайдено: С, 56,32; Н, 3,80; N, 6,16; S, 7,20.

#### Приклад 12

2-(2,6-Діоксопіперидин-3-іл)-4-(3-метоксибензилокси)ізоіндол-1,3-діон



#### Стадія 1:

До перемішуваної суспензії диметилового ефіру 3-гідроксифталевої кислоти (1,1 г, 5,2 ммоль) в ацетоні (45 мл) і карбонату калію (2,2 г, 15,7 ммоль) додавали 1-бромметил-3-метоксибензол (0,77 мл, 5,5 ммоль) і кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 3 годин. Розчинник упарювали і залишок розподіляли між водою (50 мл) і етилацетатом (80 мл), і

промивали водою (2×50 мл). Об'єднані органічні фази сушили, концентрували і очищали флеш колонковою хроматографією (EtOAc/Гексан) для того, щоб одержати диметиловий ефір 3-(3-метоксибензилокси)фталевої кислоти (2,1 г, вихід неочищеного продукту 118%). Продукт застосовували у наступній стадії без додаткового очищення.

5 Стадія 2:

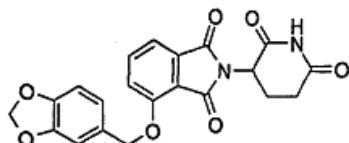
Розчин диметилового ефіру 3-(3-метоксибензилокси)фталевої кислоти (2,0 г, неочищений, 5,5 ммоль) у спиртовмісному реагенті (100 мл) і 3N гідроксиді натрію (35 мл) кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 2 годин. Розчин упарювали і залишок розчиняли у воді (80 мл), і промивали хлористим метилом (3×70 мл), потім підкислювали до pH, що приблизно дорівнює 4. Одержану у результаті суміш екстрагували етилацетатом (2×60 мл) і об'єднані органічні шари промивали водою (2×70 мл), сушили і концентрували для того, щоб одержати 3-(3-метоксибензилокси)фталеву кислоту у вигляді брудно-білого твердого залишку (1,6 г, вихід неочищеного продукту 98%). Продукт застосовували у наступній стадії без додаткового очищення.

15 Стадія 3:

Суміш 3-(3-метоксибензилокси)фталевої кислоти (1,5 г, 5,2 ммоль), гідрохлориду альфа-аміноглутаріміду (0,89 г, 5,4 ммоль) у піридині кип'ятили зі зворотним холодильником протягом ночі. Суміш упарювали і залишок очищали флеш колонковою хроматографією (метанол/хлористий метилен) для того, щоб одержати 2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-4-(3-метоксибензилокси)ізоіндол-1,3-діон у вигляді білого твердого залишку (0,25 г, 12% вихід); ВЕРХ: Waters Symmetry C-18, 5мкм, 3,9×150 мм, 1 мл/хв, 240 нм, 60/40 CH<sub>3</sub>CN/0,1% H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, 2,41 хв. (99,1%); т.пл. 197-201°C; <sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2,02-2,06 (м, 1H, CHN), 2,59-2,62 (м, 2H, CH<sub>2</sub>), 2,83-2,90 (м, 1H, CHN), 3,77 (с, 3H, CH<sub>3</sub>), 5,10 (дд, J=6, 12 Гц, 1H, CH), 5,35 (с, 2H, CH<sub>2</sub>), 6,89-7,85 (м, 7H, Ar), 11,11 (с, 1H, NH); <sup>13</sup>C ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 21,95, 30,92, 48,75, 55,01, 69,80, 112,72, 113,27, 115,55, 116,66, 119,17, 120,21, 129,61, 133,25, 136,98, 137,74, 155,42, 159,35, 165,32, 166,77, 169,90, 172,74. Анал. розраховано для C<sub>21</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub> + 0,1 H<sub>2</sub>O: C, 63,67; H, 4,63; N, 7,07. Знайдено: C, 63,49; H, 4,40; N, 7,00.

Приклад 13

4-(Бензо[1,3]діоксол-5-ілметокси)-2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)ізоіндол-1,3-діон



Стадія 1:

До перемішуваної суспензії диметилового ефіру 3-гідроксифталевої кислоти (1,0 г, 4,8 ммоль), бензо[1,3]діоксол-5-ілметанолу (1,4 г, 9,5 ммоль) і трифенілфосфіну на полімерній основі (3,0 г, 9,5 ммоль) у THF (30 мл) у льодяній бані повільно додавали діізопропілазодикарбоксилат (1,9 мл, 9,5 ммоль), і перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Суміш фільтрували і фільтр промивали етилацетатом (10 мл). Фільтрат упарювали і залишок очищали флеш колонковою хроматографією (EtOAc/Гексан) для того, щоб одержати диметиловий ефір 3-(бензо[1,3]діоксол-5-ілметокси)фталевої кислоти (1,7 г, вихід неочищеного продукту 102%). Продукт застосовували у наступній стадії без додаткового очищення.

Стадія 2:

Розчин диметилового ефіру 3-(бензо[1,3]діоксол-5-ілметокси)фталевої кислоти (1,6 г, неочищений, 4,8 ммоль) у спиртовмісному реагенті (100 мл) і 3N гідроксиді натрію (35 мл) кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 2 годин. Розчин упарювали і залишок розчиняли у воді (80 мл), і промивали хлористим метилом (3×70 мл), потім підкислювали до pH, що приблизно дорівнює 4. Одержану у результаті суміш екстрагували етилацетатом (2×60 мл) і об'єднані органічні шари промивали водою (2×70 мл), сушили і концентрували для того, щоб одержати 3-(бензо[1,3]діоксол-5-ілметокси)фталеву кислоту у вигляді брудно-білого твердого залишку (1,2 г, вихід неочищеного продукту 80%). Продукт застосовували у наступній стадії без додаткового очищення.

Стадія 3:

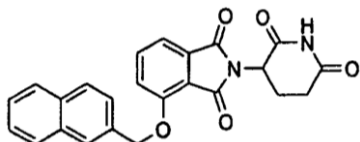
Суміш 3-(бензо[1,3]діоксол-5-ілметокси)фталевої кислоти (1,2 г, 3,8 ммоль), гідрохлориду альфа-аміноглутаріміду (0,66 г, 4,0 ммоль) у піридині кип'ятили зі зворотним холодильником протягом ночі. Суміш упарювали і залишок очищали флеш колонковою хроматографією



(метанол/хлористий метилен) для того, щоб одержати 4-(бензо[1,3]діоксол-5-ілметокси)-2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)ізоіндол-1,3-діон у вигляді білого твердого залишку (0,45 г, 29% вихід); ВЕРХ: Waters Symmetry C-18, 5 мкм, 3,9×150 мм, 1 мл/хв, 240 нм, 50/50 CH<sub>3</sub>CN/0,1% H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, 4,06 хв. (98,6%); т.пл. 229-231°C; <sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2,02-2,05 (м, 1H, CHN), 2,55-2,62 (м, 2H, CH<sub>2</sub>), 2,82-2,94 (м, 1H, CHN), 5,10 (дд, J=6, 12 Гц, 1H, CH), 5,26 (с, 2H, CH<sub>2</sub>), 6,03 (с, 2H, CH<sub>2</sub>), 6,93-7,85 (м, 6H, Ar), 11,11 (с, 1H, NH); <sup>13</sup>C ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 21,95, 30,91, 48,74, 70,00, 101,05, 108,10, 108,18, 115,49, 116,61, 120,28, 121,25, 129,78, 133,24, 136,95, 147,04, 147,38, 155,44, 165,30, 166,76, 169,89, 172,74. Анал. розраховано для C<sub>21</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub>: C, 61,77; H, 3,95; N, 6,86. Знайдено: C, 61,44; H, 3,72; N, 6,79.

#### Приклад 14

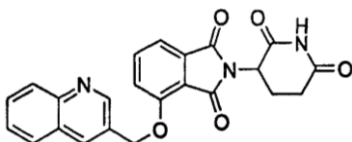
2-(2,6-Діоксопіперидин-3-іл)-4-(нафталін-2-ілметокси)ізоіндол-1,3-діон



Суміш трифенілфосфіну (1,15 г, 4,40 ммоль) і 2-нафталінметанолу (0,58 г, 3,6 ммоль) перемішували у THF (10 мл) при 0°C. Витримуючи реакційну суміш при 0°C, додавали по краплях розчин діізопропілазодикарбоксилату (0,87 мл, 4,4 ммоль) у THF (2,1 мл). Потім додавали 2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-гідроксіізоіндол-1,3-діон (1,00 г, 3,60 ммоль) у вигляді твердого залишку, реакційну суміш перемішували при 0°C протягом 1 години і потім при кімнатній температурі протягом ночі. Осад фільтрували, промивали додатковою кількістю THF (10 мл) і сушили. Одержаний у результаті твердий залишок перемішували у гексані (50 мл) протягом 2 годин, фільтрували і сушили. Одержаний у результаті твердий залишок кип'ятили зі зворотним холодильником у метанолі (50 мл) протягом 1 години, фільтрували і сушили для того, щоб одержати продукт у вигляді білого твердого залишку (0,46 г, 30% вихід); т.пл. >260°C; ВЕРХ, Waters Symmetry C-18, 3,9×150 мм, 5 мкм, 1 мл/хв., 240 нм, 50/50 CH<sub>3</sub>CN/0,1% H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, 6,20 (99,48%); <sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2,02-2,07 (м, 1H), 2,44-2,62 (м, 2H), 2,82-2,97 (м, 1H), 5,12 (дд, J=12,5 Гц, J=5,3 Гц, 1H), 5,54 (с, 2H), 7,46-8,05 (м, 10H), 11,13 (с, 1H); <sup>13</sup>C ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 22,0, 31,0, 48,8, 70,3, 115,6, 116,7, 120,4, 125,3, 126,1, 126,3, 126,4, 127,7, 127,8, 128,2, 132,6, 132,7, 133,3, 133,8, 137,0, 155,6, 165,4, 166,8, 169,9, 172,8; Анал. розраховано для C<sub>24</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>: C, 69,39; H, 4,02; N, 6,61. Знайдено: C, 69,56; H, 4,38; N, 6,76.

#### Приклад 15

2-(2,6-Діоксопіперидин-3-іл)-4-(хінолін-3-ілметокси)ізоіндол-1,3-діон



#### Стадія 1:

3-Хінолінкарбальдегід (2,00 г, 12,7 ммоль) розчиняли у 25 мл метанолу. До даного розчину додавали малими порціями протягом 20 хвилин боргідрид натрію (0,24 г, 6,4 ммоль). Потім додавали 2 мл води і суміш упарювали. Залишок розчиняли в етилацетаті (75 мл) і промивали водою (3×75 мл), сушили (MgSO<sub>4</sub>) і упарювали, одержуючи 1,8 г хінолін-3-ілметанолу з виходом 90%; <sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 4,89 (с, 2H), 7,53 (т, J=7,1 Гц, 1H), 7,64-7,71 (м, 1H), 7,77 (д, J=8,2 Гц, 1H), 8,04-8,12 (м, 2H), 8,83 (д, J=2,0 Гц, 1H).

#### Стадія 2:

Суміш PPh<sub>3</sub> на полімерній основі (3,1 г, ~9,5 ммоль) і хінолін-3-ілметанолу (0,76 г, 4,8 ммоль) у 20 мл THF охолоджували до 0°C в атмосфері N<sub>2</sub>. Додавали по краплях діізопропілазодикарбоксилат (1,9 г, 9,5 ммоль) і потім додавали у вигляді твердого залишку диметилловий ефір 3-гідроксифталевої кислоти (1,0 г, 4,8 ммоль). Суміш перемішували протягом додаткової години при 0°C і потім нагрівали до кімнатної температури. Після перемішування протягом 16 годин суміш фільтрували. Фільтр промивали етилацетатом (25 мл) і об'єднані фільтрати упарювали.

#### Стадія 3:

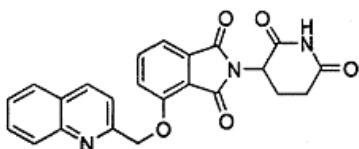
Неочищений продукт зі стадії 2 розчиняли у суміші 3N NaOH (50 мл) і етанолу (100 мл), і одержаний у результаті розчин кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 2 годин. Суміш охолоджували і розчинник видаляли у вакуумі. Залишок розчиняли у воді (100 мл) і промивали  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3×100 мл), підкислювали до pH 2-3 (HCl). Одержаний у результаті осад фільтрували і промивали додатковою кількістю води, і потім етилацетатом, і сушили у вакуумі.

#### Стадія 4:

Неочищений продукт зі стадії 3 і гідрохлорид рацемічного  $\alpha$ -аміноглутаріміду (0,78 г, 4,8 ммоль) у піридині (10 мл) кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 16 годин. Суміш охолоджували і упарювали у вакуумі. Залишок хроматографували застосовуючи градієнт  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -метанол, зазначена у заголовку сполука елюювалася з сумішшю 95:5  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -метанол, 0,37 г, з виходом 20% на 3 стадії; т.пл. 263-265°C; ВЕРХ, Waters Symmetry C-18, 3,9×150 мм, 5 мкм, 1 мл/хв., 240 нм, 40/60  $\text{CH}_3\text{CN}$ /вода, 3,75 (97,84%);  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  2,02-2,06 (м, 1H), 2,55-2,62 (м, 2H), 2,81-2,90 (м, 1H), 5,11 (дд,  $J=12,3$  Гц,  $J=5,3$  Гц, 1H), 5,61 (с, 2H), 7,51 (д,  $J=7,2$  Гц, 1H), 1,62-1,11 (м, 2H), 7,77-7,90 (м, 2H), 8,00-8,08 (м, 2H), 8,48 (с, 1H), 9,04 (д,  $J=1,8$  Гц, 1H), 11,12 (с, 1H);  $^{13}\text{C}$  ЯМР ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  22,0, 30,9, 48,8, 68,3, 115,9, 116,8, 120,4, 127,1, 127,2, 128,1, 128,8, 129,3, 129,8, 133,3, 134,5, 137,1, 147,3, 150,3, 155,3, 165,3, 166,8, 169,9, 172,8; Анал. розраховано для  $\text{C}_{23}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_5 \cdot 0,4 \text{H}_2\text{O}$ : С, 65,37; Н, 4,25; N, 9,94. Знайдено: С, 65,35; Н, 4,06; N, 9,92.

#### Приклад 16

2-(2,6-Діоксопіперидин-3-іл)-4-(хінолін-2-ілметокси)ізоіндол-1,3-діон



#### Стадія 1:

2-Хінолінкарбальдегід (2,00 г, 12,7 ммоль) розчиняли у 25 мл метанолу. До даного розчину додавали боргідрід натрію (0,24 г, 6,4 ммоль) маленькими порціями протягом 20 хвилин. Потім додавали 2 мл води і суміш упарювали. Залишок розчиняли в етилацетаті (75 мл) і промивали водою (3×75 мл), і упарювали. Залишок хроматографували у градієнті  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -метанол, продукт елюювався з сумішшю 97:3  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -метанол, одержуючи 1,7 г хінолін-2-ілметанолу з виходом 85%;  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4,92 (с, 2H), 7,26 (д,  $J=2,1$  Гц, 1H), 7,30-7,57 (м, 1H), 7,68-7,75 (м, 1H), 7,82 (дд,  $J=8,0$  Гц,  $J=0,9$  Гц, 1H), 8,07 (д,  $J=8,4$  Гц, 1H), 8,13 (д,  $J=8,5$  Гц, 1H).

#### Стадія 2:

Суміш  $\text{PPh}_3$  на полімерній основі (3,1 г, ~9,5 ммоль) і хінолін-2-ілметанолу (0,76 г, 4,8 ммоль) у 20 мл THF охолоджували до 0°C в атмосфері  $\text{N}_2$ . Додавали по краплях діізопропілазодикарбоксилат (1,9 г, 9,5 ммоль) і потім додавали у вигляді твердого залишку диметилловий ефір 3-гідроксифталевої кислоти (1,0 г, 4,8 ммоль). Суміш перемішували протягом додаткової години при 0°C і потім нагрівали до кімнатної температури. Після перемішування протягом 16 годин суміш фільтрували. Фільтр промивали етилацетатом (25 мл) і об'єднані фільтрати упарювали.

#### Стадія 3:

Неочищений продукт зі стадії 2 розчиняли у суміші 3N NaOH (50 мл) і етанолу (100 мл), і одержаний у результаті розчин кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 2 години. Суміш охолоджували і розчинник видаляли у вакуумі. Залишок розчиняли у воді (100 мл) і промивали  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3×100 мл), підкислювали до pH 2-3 (HCl). Одержаний у результаті осад фільтрували і промивали додатковою кількістю води і потім етилацетатом, і сушили у вакуумі.

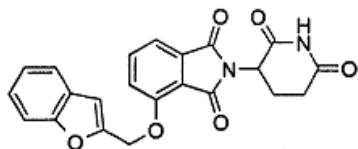
#### Стадія 4:

Продукт зі стадії 3 і гідрохлорид рацемічного  $\alpha$ -аміноглутаріміду (0,78 г, 4,8 ммоль) у піридині (10 мл) кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 16 годин. Суміш охолоджували і упарювали у вакуумі. Залишок хроматографували, застосовуючи градієнт  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -метанол, продукт елюювався з сумішшю 95:5  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -метанол. Дану речовину розтирали з DMF (5 мл), фільтрували і промивали додатковими 2 мл DMF, і сушили у вакуумі. Потім дану речовину очищали препаративною ВЕРХ, застосовуючи рухому фазу 35/65 ацетонітрил-вода, одержуючи 75 мг зазначеної у заголовку сполуки з виходом 4% на 3 стадії; т.пл. 254-256°C; ВЕРХ, Waters Symmetry C-18, 3,9×150 мм, 5 мкм, 1 мл/хв., 240 нм, 30/70  $\text{CH}_3\text{CN}$ /0,1%  $\text{H}_3\text{PO}_4$ , 7,02 (94,00%);  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  2,03-2,08 (м, 1H), 2,57-2,64 (м, 2H), 2,85-2,96 (м, 1H), 5,13 (дд,  $J=12,2$  Гц,  $J=4,9$  Гц, 1H), 5,62 (с, 2H), 7,50 (д,  $J=7,1$  Гц, 1H), 7,62-7,66 (м, 2H), 7,77-7,87 (м, 3H), 8,00-8,03 (м, 2H),

8,48 (д, J=8,5 Гц, 1H), 11,13 (с, 1H);  $^{13}\text{C}$  ЯМР (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  22,0, 31,0, 48,8, 71,4, 115,8, 116,8, 119,1, 120,3, 126,7, 127,2, 128,0, 128,5, 130,0, 133,3, 137,1, 137,2, 146,9, 155,3, 156,7, 165,4, 166,8, 169,9, 172,8; Анал. розраховано для  $\text{C}_{23}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_5 \cdot 1,6 \text{ H}_2\text{O}$ : С, 62,19; Н, 4,58; N, 9,46. Знайдено: С, 62,20; Н, 3,97; N, 9,15.

5 Приклад 17

4-(Бензофуран-2-ілметокси)-2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)ізоіндол-1,3-діон



10 Стадія 1:

2-Бензофуранкарбальдегід (2,2 г, 15 ммоль) розчиняли у 25 мл метанолу. До даного розчину додавали маленькими порціями боргідрид натрію (0,28 г, 7,5 ммоль) протягом 20 хвилин. Потім додавали 2 мл води і суміш упарювали. Залишок розчиняли в етилацетаті (75 мл) і промивали водою (3×75 мл), сушили ( $\text{MgSO}_4$ ) і упарювали, одержуючи 2,1 г бензофуран-2-ілметанолу з виходом 95%;  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2,03 (т, J=6,1 Гц, 1H), 4,77 (д, J=6,1 Гц, 2H), 6,66 (с, 1H), 7,19-7,32 (м, 2H), 7,45-7,50 (м, 1H), 7,53-7,57 (м, 1H).

Стадія 2:

Суміш  $\text{PPh}_3$  на полімерній основі (3,1 г, ~9,5 ммоль) і бензофуран-2-ілметанолу (0,70 г, 4,8 ммоль) у 20 мл THF охолоджували до  $0^\circ\text{C}$  в атмосфері  $\text{N}_2$ . Додавали по краплях діізопропілазодикарбоксилат (1,9 г, 9,5 ммоль) і потім додавали у вигляді твердого залишку диметилловий ефір 3-гідроксифталевої кислоти (1,0 г, 4,8 ммоль). Суміш перемішували протягом додаткової години при  $0^\circ\text{C}$  і потім нагрівали до кімнатної температури. Після перемішування протягом 16 годин суміш фільтрували. Фільтр промивали етилацетатом (25 мл) і об'єднані фільтрати упарювали. Залишок розчиняли у 75 мл етилацетату і промивали  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (2×75 мл) та водою (2×75 мл), сушили ( $\text{MgSO}_4$ ), і упарювали.

Стадія 3:

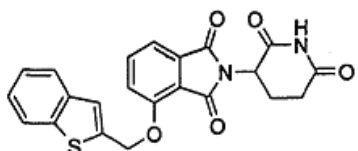
Неочищений продукт зі стадії 2 розчиняли у суміші 3N NaOH (50 мл) і етанолу (100 мл), і одержаний у результаті розчин кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 2 години. Суміш охолоджували і розчинник видаляли у вакуумі. Залишок розчиняли у воді (100 мл) і промивали  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3×100 мл), підкислювали (HCl), і екстрагували етилацетатом (3×75 мл). Об'єднані органічні екстракти промивали водою (3×75 мл), сушили ( $\text{MgSO}_4$ ) і упарювали, одержуючи 0,86 г 3-(бензофуран-2-ілметокси)фталевої кислоти з виходом 57% на 2 стадії;  $^1\text{H}$  ЯМР (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  5,35 (с, 2H), 7,04 (с, 1H), 7,22-7,37 (м, 2H), 7,45-7,67 (м, 5H).

Стадія 4:

Суміш 3-(бензофуран-2-ілметокси)фталевої кислоти (0,55 г, 1,8 ммоль) і гідрохлориду рацемічного  $\alpha$ -аміноглутаріміду (0,30 г, 1,8 ммоль) у піридині (10 мл) кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 16 годин. Суміш охолоджували і упарювали у вакуумі. Залишок розчиняли у  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (100 мл) і промивали розбавленою водною HCl (2×100 мл) та водою (2×100 мл), і упарювали. Залишок хроматографували, застосовуючи градієнт  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -метанол, зазначена у заголовку сполука елюювалася з сумішшю 95:5  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -метанол, 0,46 г з виходом 65%; т.пл.  $234-236^\circ\text{C}$ ; ВЕРХ, Waters Symmetry C-18,  $3,9 \times 150$  мм, 5 мкм, 1 мл/хв., 240 нм, 50/50  $\text{CH}_3\text{CN}/0,1\% \text{ H}_3\text{PO}_4$ , 4,16 (98,58%);  $^1\text{H}$  ЯМР (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1,99-2,04 (м, 1H), 2,43-2,61 (м, 2H), 2,81-2,95 (м, 1H), 5,08 (дд, J=12,7 Гц, J=5,3 Гц, 1H), 5,55 (с, 2H), 7,14 (с, 1H), 7,23-7,37 (м, 2H), 7,50 (д, J=7,0 Гц, 1H), 7,60 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,68 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,74 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,86 (т, J=7,8 Гц, 1H), 11,11 (с, 1H);  $^{13}\text{C}$  ЯМР (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  23,9, 30,9, 48,8, 63,1, 107,4, 111,3, 115,9, 116,7, 120,2, 121,6, 123,1, 125,0, 127,5, 133,3, 137,0, 152,0, 154,6, 155,0, 165,2, 166,7, 169,9, 172,7; Анал. розраховано для  $\text{C}_{22}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_6 \cdot 0,15 \text{ H}_2\text{O}$ : С, 64,91; Н, 4,04; N, 6,88. Знайдено: С, 64,89; Н, 3,99; N, 6,84.

Приклад 18

4-(Бензо[b]тіофен-2-ілметокси)-2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)ізоіндол-1,3-діон



## Стадія 1:

Суміш  $\text{PPh}_3$  на полімерній основі (3,1 г, ~9,5 ммоль) і 1-бензотіофен-2-ілметанолу (1,0 г, 6,1 ммоль) у 20 мл THF охолоджували до  $0^\circ\text{C}$  в атмосфері  $\text{N}_2$ . Додавали по краплях діізопропілазодикарбоксилат (1,9 г, 9,5 ммоль) і потім додавали у вигляді твердого залишку диметилловий ефір 3-гідроксифталевої кислоти (1,0 г, 4,8 ммоль). Суміш перемішували протягом додаткової години при  $0^\circ\text{C}$  і потім нагрівали до кімнатної температури. Після перемішування протягом 16 годин суміш фільтрували. Фільтр промивали етилацетатом (25 мл) і об'єднані фільтрати упарювали.

## Стадія 2:

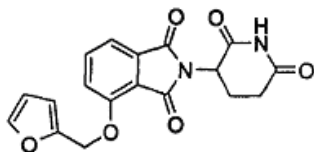
Неочищений продукт зі стадії 1 розчиняли у суміші 3N NaOH (50 мл) і етанолу (100 мл), і одержаний у результаті розчин кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 2 години. Суміш охолоджували і розчинник видаляли у вакуумі. Залишок розчиняли у воді (100 мл) і промивали  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3×100 мл), підкислювали (HCl), і екстрагували етилацетатом (3×75 мл). Об'єднані органічні екстракти промивали водою (3×75 мл), сушили ( $\text{MgSO}_4$ ) і упарювали.

## Стадія 3:

Неочищений продукт зі стадії 2 і гідрохлорид рацемічного  $\alpha$ -аміноглутаріміду (0,40 г, 2,5 ммоль) у піридині (10 мл) кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 16 години. Суміш охолоджували і упарювали у вакуумі. Залишок хроматографували, застосовуючи градієнт  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -метанол, продукт елюювався з сумішшю 95:5  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -метанол, даючи 0,40 г з виходом 30% на 3 стадії; т.пл.  $247-249^\circ\text{C}$ ; ВЕРХ, Waters Symmetry C-18,  $3,9 \times 150$  мм, 5 мкм, 1 мл/хв., 240 нм, 50/50  $\text{CH}_3\text{CN}/0,1\%$   $\text{H}_3\text{PO}_4$ , 5,68 (100,00%);  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  2,01-2,06 (м, 1H), 2,44-2,61 (м, 2H), 2,82-2,96 (м, 1H), 5,10 (дд,  $J=12,6$  Гц,  $J=5,3$  Гц, 1H), 5,71 (с, 2H), 7,32-7,42 (м, 2H), 7,49 (д,  $J=7,1$  Гц, 1H), 7,58 (с, 1H), 7,68 (д,  $J=8,5$  Гц, 1H), 7,80-7,87 (м, 2H), 7,96 (д,  $J=8,2$  Гц, 1H), 11,11 (с, 1H);  $^{13}\text{C}$  ЯМР ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  22,0, 30,9, 48,8, 66,1, 115,9, 116,9, 120,4, 122,6, 123,8, 123,9, 124,5, 124,7, 133,3, 136,9, 138,9, 139,5, 154,9, 165,2, 166,7, 169,9, 172,8; Анал. розраховано для  $\text{C}_{22}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$ : C, 62,85; H, 3,84; N, 6,66. Знайдено: C, 62,88; H, 3,46; N, 6,57.

## Приклад 19

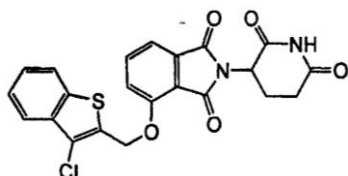
2-(2,6-Діоксопіперидин-3-іл)-4-(фуран-2-ілметокси)ізоіндол-1,3-діон



До розчину трифенілфосфіну (630 мг, 2,4 ммоль) і фуран-2-ілметанолу (0,17 мл, 2,0 ммоль) у THF (10 мл) додавали розчин DEAD (0,38 мл, 2,4 ммоль) у THF (0,6 мл) при  $0^\circ\text{C}$ . Через 5 хв. додавали до суміші 4-гідрокси-2-(2,6-діоксо(3-піперидил))ізоіндолін-1,3-діон (550 мг, 2,0 ммоль). Суміш нагрівали до кімнатної температури і витримували протягом 4 годин. Розчинник видаляли у вакуумі і залишок очищали колонковою хроматографією (силікагель) для того, щоб одержати масло. Масло суспендували у метанолі (10 мл) протягом 3 годин для того, щоб одержати суспензію. Суспензію фільтрували і промивали метанолом (20 мл) для того, щоб одержати 2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-4-(фуран-2-ілметокси)ізоіндол-1,3-діон у вигляді жовтого твердого залишку (310 мг, вихід 44%); т.пл.  $184-186^\circ\text{C}$ ;  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  1,99-2,04 (м, 1H, CHN), 2,42-2,61 (м, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 2,80-2,95 (м, 1H, CHN), 5,07 (дд,  $J=5$ , 13 Гц, 1H, NCH), 5,35 (с, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 6,49 (дд,  $J=2$ , 3 Гц, 1H, Ar), 6,68 (д,  $J=8$  Гц, 1H, Ar), 7,47 (д,  $J=7$  Гц, 1H, Ar), 7,68-7,71 (м, 2H, Ar), 7,83 (т,  $J=8$  Гц, 1H, Ar), 11,10 (с, 1H, NH);  $^{13}\text{C}$  ЯМР ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  21,96, 30,93, 48,77, 62,55, 110,72, 111,38, 115,72, 116,64, 120,35, 133,35, 136,89, 143,99, 149,15, 155,12, 165,21, 166,73, 169,88, 172,76; Анал. розраховано для  $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_6 + 0,1 \text{H}_2\text{O}$ : C, 60,71; H, 4,02; N, 7,87;  $\text{H}_2\text{O}$ , 0,51. Знайдено: C, 60,47; H, 3,97; N, 7,73;  $\text{H}_2\text{O}$ , 0,38.

## Приклад 20

4-(3-Хлорбензо[b]тіофен-2-ілметокси)-2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)ізоіндол-1,3-діон



## Стадія 1:

До розчину 3-хлорбензо[b]тіофен-2-карбонової кислоти (3,5 г, 16,6 ммоль) у THF (40 мл) при 0°C додавали по краплях через краплинну лійку 1М боргідрид у THF (33 мл, 33,2 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Реакцію припиняли додаванням по краплях води (6 мл). Розчинник упарювали у вакуумі і залишок розподіляли між насич. карбонатом натрію і етилацетатом. Водну фазу екстрагували етилацетатом (100 мл), об'єднані органічні фази промивали водою (3×100 мл), сушили і концентрували для того, щоб одержати (3-хлорбензо[b]тіофен-2-іл)метанол у вигляді світло-жовтого твердого залишку (3,4 г, вихід неочищеного продукту 103%); <sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 4,8 (д, J=5,8 Гц, 2H, CH<sub>2</sub>OH), 5,87 (т, J=5,8 Гц, 1H, CH<sub>2</sub>OH), 7,42-8,04 (м, 4H, Ar). Продукт застосовували у наступній стадії без додаткового очищення.

## Стадія 2:

До перемішуваної суспензії диметилового ефіру 3-гідроксифталевої кислоти (1,0 г, 4,8 ммоль), (3-хлорбензо[b]тіофен-2-іл)метанолу (1,9 г, 9,5 ммоль) і трифенілфосфіну на полімерній основі (3,0 г, 9,5 ммоль) у THF (30 мл) у льодяній бані повільно додавали діізопропілазодикарбоксилат (1,9 мл, 9,5 ммоль) і перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Суміш фільтрували і твердий залишок промивали етилацетатом (10 мл). Фільтрат упарювали і залишок очищали флеш колонковою хроматографією (EtOAc/Гексан) для того, щоб одержати диметиловий ефір 3-(3-хлорбензо[b]тіофен-2-ілметокси)фталевої кислоти (2,1 г, вихід неочищеного продукту 109%). Продукт застосовували у наступній стадії без додаткового очищення.

## Стадія 3:

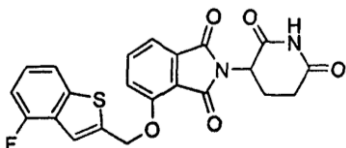
Розчин диметилового ефіру 3-(3-хлорбензо[b]тіофен-2-ілметокси)фталевої кислоти (1,9 г, 4,8 ммоль) у спиртовмісному реагенті (120 мл) і 3N гідроксиді натрію (60 мл) кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 2 годин. Розчин упарювали і залишок розчиняли у воді (100 мл), і промивали хлористим метиленом (3×100 мл), потім підкислювали до pH, що приблизно дорівнює 4. Одержану у результаті суміш екстрагували етилацетатом (2×100 мл) і об'єднані органічні шари промивали водою (2×100 мл), сушили і концентрували для того, щоб одержати 3-(3-хлорбензо[b]тіофен-2-ілметокси)фталеву кислоту у вигляді брудно-білого твердого залишку (1,6 г, вихід 92%). Продукт застосовували у наступній стадії без додаткового очищення.

## Стадія 4:

Суміш 3-(3-хлорбензо[b]тіофен-2-ілметокси)фталевої кислоти (1,6 г, 4,4 ммоль), гідрохлориду альфа-аміноглутаріміду (0,76 г, 4,6 ммоль) у піридині кип'ятили зі зворотним холодильником протягом ночі. Суміш упарювали і залишок очищали флеш колонковою хроматографією (метанол/хлористий метилен) для того, щоб одержати 4-(3-хлорбензо[b]тіофен-2-ілметокси)-2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)ізоіндол-1,3-діон у вигляді білого твердого залишку (0,76 г, вихід 38%); ВЕРХ: Waters Symmetry C-18, 5 мкм, 3,9×150 мм, 1 мл/хв., 240 нм, 60/40 CH<sub>3</sub>CN/0,1% H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, 5,26 хв. (98,7%); т.пл. 240-242°C; <sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2,02-2,06 (м, 1H, CHN), 2,54-2,62 (м, 2H, CH<sub>2</sub>), 2,83-2,95 (м, 1H, CHN), 5,10 (дд, J=6, 12 Гц, 1H, CH), 5,74 (с, 2H, CH<sub>2</sub>), 7,49-8,10 (м, 7H, Ar), 11,12 (с, 1H, NH); <sup>13</sup>C ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 21,94, 30,90, 48,79, 63,99, 116,26, 116,98, 118,36, 120,46, 121,39, 123,36, 125,57, 126,19, 132,93, 133,34, 135,42, 136,91, 137,04, 154,62, 165,05, 166,64, 169,85, 172,73. Анал. розраховано для C<sub>22</sub>H<sub>15</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>SCl + 0,1 H<sub>2</sub>O: C, 58,09; H, 3,32; N, 6,16; S, 7,05; Cl, 7,79. Знайдено: C, 57,77; H, 3,06; N, 6,08; S, 6,87; Cl, 8,05.

## Приклад 21

2-(2,6-Діоксопіперидин-3-іл)-4-(4-фторбензо[b]тіофен-2-ілметокси)ізоіндол-1,3-діон



## Стадія 1:

До перемішуваної суспензії диметилового ефіру 3-гідроксифталевої кислоти (1,1 г, 5,2 ммоль), (4-фторбензо[b]тіофен-2-іл)метанолу (0,96 г, 10,5 ммоль) і трифенілфосфіну на полімерній основі (3,0 г, 10,5 ммоль) у THF (35 мл) у льодяній бані повільно додавали діізопропілазодикарбоксилат (2,1 мл, 10,5 ммоль) і перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Суміш фільтрували і твердий залишок промивали етилацетатом (10 мл).

Фільтрат упарювали і залишок очищали флеш колонковою хроматографією (EtOAc/Гексан) для того, щоб одержати дим етиловий ефір 3-(4-фторбензо[b]тіофен-2-ілметокси)фталевої кислоти (1,5 г, вихід 76%). Продукт застосовували у наступній стадії без додаткового очищення.

Стадія 2:

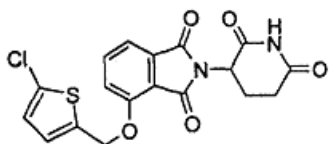
5 Розчин диметилового ефіру 3-(4-фторбензо[b]тіофен-2-ілметокси)фталевої кислоти (1,5 г, 4,0 ммоль) у спиртовмісному реагенті (120 мл) і 3N гідроксиді натрію (60 мл) кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 2 годин. Розчин упарювали і залишок розчиняли у воді (100 мл), і промивали хлористим метиленом (3×100 мл), потім підкислювали до pH, що приблизно дорівнює 4. Одержану у результаті суміш екстрагували етилацетатом (2×100 мл) і об'єднані  
10 органічні шари промивали водою (2×100 мл), сушили і концентрували для того, щоб одержати 3-(4-фторбензо[b]тіофен-2-ілметокси)фталеву кислоту у вигляді брудно-білого твердого залишку (1,2 г, вихід 84%). Продукт застосовували у наступній стадії без додаткового очищення.

Стадія 3:

Суміш 3-(4-фторбензо[b]тіофен-2-ілметокси)фталевої кислоти (1,2 г, 3,4 ммоль),  
15 гідрохлориду альфа-аміноглутаріміду (0,58 г, 3,6 ммоль) у піридині кип'ятили зі зворотним холодильником протягом ночі. Суміш упарювали і залишок очищали флеш колонковою хроматографією (метанол/хлористий метилен) для того, щоб одержати 2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-4-(4-фторбензо[b]тіофен-2-ілметокси)ізоіндол-1,3-діон у вигляді білого твердого залишку (0,66 г, вихід 44%); ВЕРХ: Waters Symmetry C-18, 5 мкм, 3,9×150 мм, 1 мл/хв., 240 нм, 60/40  
20 CH<sub>3</sub>CN/0,1% H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, 3,08 хв. (97,5%); т.пл. 264-266°C; <sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2,01-2,08 (м, 1H, CHN), 2,54-2,95 (м, 2H, CHNCH<sub>2</sub>), 5,11 (дд, J=6, 12 Гц, 1H, CH), 5,73 (с, 2H, CH<sub>2</sub>), 7,18-7,88 (м, 7H, Ar), 11,12 (с, 1H, NH); <sup>13</sup>C ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 21,98, 30,95, 48,82, 65,85, 109,57, 109,81, 116,04, 116,91, 118,02, 119,02, 119,07, 120,37, 125,98, 126,08, 127,39, 127,65, 133,38, 137,02, 140,81, 141,98, 142,06, 154,81, 155,10, 158,41, 165,17, 166,71, 169,91, 172,78. Анал. розраховано для  
25 C<sub>22</sub>H<sub>15</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>SF: C, 60,27; H, 3,45; N, 6,39; S, 7,31; F, 4,33. Знайдено: C, 60,40; H, 3,26; N, 6,29; S, 7,24; F, 4,32.

Приклад 22

4-(5-Хлортіофен-2-ілметокси)-2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)ізоіндол-1,3-діон



Стадія 1:

До перемішуваної суспензії диметилового ефіру 3-гідроксифталевої кислоти (1,4 г, 6,8 ммоль) в ацетоні (70 мл) і карбонату калію (2,8 г, 20 ммоль) додавали 2-хлор-5-хлорметилтіофен (0,83 мл, 7,1 ммоль), і кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 2 годин. Розчинник упарювали і залишок розподіляли між водою (100 мл) і етилацетатом (150 мл), і промивали водою (2×100 мл). Об'єднані органічні фази сушили, концентрували і очищали флеш колонковою хроматографією (EtOAc/Гексан) для того, щоб одержати диметиловий ефір 3-(5-хлортіофен-2-ілметокси)фталевої кислоти (2,3 г, вихід неочищеного продукту 100%).  
40 Продукт застосовували у наступній стадії без додаткового очищення.

Стадія 2:

Розчин диметилового ефіру 3-(5-хлортіофен-2-ілметокси)фталевої кислоти (2,3 г, 6,7 ммоль) у спиртовмісному реагенті (100 мл) і 3N гідроксиді натрію (60 мл) кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 2 годин. Розчин упарювали і залишок розчиняли у воді (100 мл), і промивали хлористим метиленом (3×100 мл), потім підкислювали до pH, що приблизно дорівнює 4. Одержану у результаті суміш екстрагували етилацетатом (2×100 мл) і об'єднані органічні шари промивали водою (2×100 мл), сушили і концентрували для того, щоб одержати 3-(5-хлортіофен-2-ілметокси)фталеву кислоту у вигляді брудно-білого твердого залишку (1,6 г, вихід 76%). Продукт застосовували у наступній стадії без додаткового очищення.

Стадія 3:

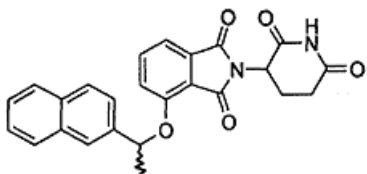
Суміш 3-(5-хлортіофен-2-ілметокси)фталевої кислоти (1,6 г, 5,1 ммоль), гідрохлориду альфа-аміноглутаріміду (0,88 г, 5,4 ммоль) у піридині кип'ятили зі зворотним холодильником протягом ночі. Суміш упарювали і залишок очищали флеш колонковою хроматографією (метанол/хлористий метилен) для того, щоб одержати 4-(5-хлортіофен-2-ілметокси)-2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)ізоіндол-1,3-діон у вигляді білого твердого залишку (0,76 г, вихід 36%); ВЕРХ: Waters Symmetry C-18, 5 мкм, 3,9×150 мм, 1 мл/хв., 240 нм, 60/40 CH<sub>3</sub>CN/0,1% H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>,  
55



2,63 хв. (99,3%); т.пл. 217-219°C;  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  2,01-2,07 (м, 1H, CHN), 2,54-2,57 (м, 2H, CH<sub>2</sub>), 2,62-2,95 (м, 1H, CHN), 5,10 (дд, J=6, 12 Гц, 1H, CH), 5,50 (с, 2H, CH<sub>2</sub>), 7,07-7,87 (м, 5H, Ar), 11,11 (с, 1H, NH);  $^{13}\text{C}$  ЯМР ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  21,93, 30,90, 48,75, 65,38, 115,94, 116,80, 120,44, 126,55, 127,83, 129,09, 133,31, 136,93, 137,54, 154,76, 165,14, 166,68, 169,77, 169,86, 172,73. Анал. розраховано для C<sub>18</sub>H<sub>13</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>SCl: C, 53,41; H, 3,24; N, 6,92; S, 7,92%; Cl, 8,76. Знайдено: C, 53,39; H, 2,95; N, 6,80; S, 7,62%; Cl, 9,01.

#### Приклад 23

2-(2,6-Діоксопіперидин-3-іл)-4-(1-нафталін-2-іл-етокси)ізоіндол-1,3-діон



#### Стадія 1:

Суміш  $\text{PPh}_3$  на полімерній основі (3,1 г, ~9,5 ммоль) і  $\alpha$ -метил-2-нафталінметанолу (0,82 г, 4,8 ммоль) у 20 мл THF охолоджували до 0°C в атмосфері N<sub>2</sub>. Додавали по краплях діізопропілазодикарбоксилат (1,9 г, 9,5 ммоль) і потім додавали у вигляді твердого залишку диметиловий ефір 3-гідроксифталевої кислоти (1,0 г, 4,8 ммоль). Суміш перемішували протягом додаткової години при 0°C і потім нагрівали до кімнатної температури. Після перемішування протягом 16 годин суміш фільтрували. Фільтр промивали етилацетатом (20 мл) і об'єднані фільтрати упарювали. Залишок хроматографували у градієнті етилацетату у гексані, 1,2 г диметилового ефіру 3-(1-нафталін-2-іл-етокси)фталевої кислоти елюювалося 20-30% етилацетату з виходом 66%;  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  1,70 (д, J=6,5 Гц, 3H), 3,88 (с, 3H), 4,03 (с, 3H), 5,49 (кВ, J=6,5 Гц, 1H), 6,96 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,18 (т, J=8,0 Гц, 1H), 7,42-7,53 (м, 4H), 7,76-7,84 (м, 4H).

#### Стадія 2:

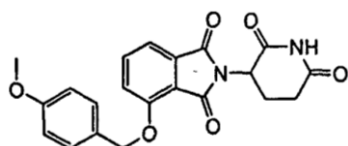
Суміш диметилового ефіру 3-(1-нафталін-2-ілетокси)фталевої кислоти (0,9 г, 2,5 ммоль) і 3N NaOH (50 мл) в етанолі (100 мл) кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 2 години. Суміш охолоджували і розчинник видаляли у вакуумі. Залишок розчиняли у воді (100 мл) і промивали  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3×100 мл), підкислювали (HCl) і екстрагували етилацетатом (3×75 мл). Об'єднані органічні екстракти промивали водою (3×75 мл), сушили ( $\text{MgSO}_4$ ) і упарювали, одержуючи 0,50 г 3-(1-нафталін-2-ілетокси)фталевої кислоти з виходом 60%;  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  1,60 (д, J=6,2 Гц, 3H), 5,79 (кВ, J=6,2 Гц, 1H), 7,21-7,31 (м, 2H), 7,38 (дд, J=7,1 Гц, J=1,3 Гц, 1H), 7,46-7,57 (м, 3H), 7,83-7,93 (м, 4H).

#### Стадія 3:

Суміш 3-(1-нафталін-2-ілетокси)фталевої кислоти (0,36 г, 1,0 ммоль) і гідрохлориду рацемічного  $\alpha$ -аміноглутаріміду (0,16 г, 1,0 ммоль) у піридині (10 мл) кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 16 годин. Суміш охолоджували і упарювали у вакуумі. Залишок розчиняли в етилацетаті (100 мл) і промивали розбавленою водною HCl (2×100 мл) і водою (100 мл), і упарювали. Залишок хроматографували, застосовуючи градієнт  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -метанол, продукт елюювався з сумішшю 95:5  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -метанол, 0,27 г з виходом 64%; т.пл. 174-176°C; ВЕРХ, Waters Symmetry C-18, 3,9×150 мм, 5 мкм, 1 мл/хв., 240 нм, 60/40  $\text{CH}_3\text{CN}/0,1\%$   $\text{H}_3\text{PO}_4$ , 3,69 (99,65%);  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  1,71 (д, J=6,0 Гц, 3H), 1,99-2,09 (м, 1H), 2,51-2,65 (м, 2H), 2,84-2,97 (м, 1H), 5,13 (дд, J=12,5 Гц, J=5,3 Гц, 1H), 6,00 (кВ, J=6,0 Гц, 1H), 7,39 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,44-7,53 (м, 3H), 7,62 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,69 (т, J=7,9 Гц, 1H), 7,87-7,96 (м, 3H), 8,00 (с, 1H), 11,15 (с, 1H);  $^{13}\text{C}$  ЯМР ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  22,0, 23,7, 31,0, 48,8, 76,5, 115,5, 117,2, 121,5, 123,6, 124,5, 126,2, 126,4, 127,6, 127,8, 128,5, 132,5, 132,7, 133,4, 136,7, 139,4, 154,8, 165,3, 166,7, 170,0, 172,8; Анал. розраховано для C<sub>25</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>: C, 70,08; H, 4,71; N, 6,54. Знайдено: C, 69,71; H, 4,51; N, 6,28.

#### Приклад 24

2-(2,6-Діоксопіперидин-3-іл)-4-(4-метоксибензилокси)ізоіндол-1,3-діон



## Стадія 1:

Перемішувану суміш 3-гідроксифталевого ангідриду (20,5 г, 125 ммоль) у метанолі (100 мл) кип'ятили зі зворотним холодильником протягом трьох годин. Розчинник упарювали у вакуумі і залишок суспендували у бікарбонаті натрію (29,4 г, 350 ммоль) у DMF (250 мл) з подальшим додаванням йодметану (19 мл, 300 ммоль) і витримуванням при 55°C протягом чотирьох годин. Суміш охолоджували до кімнатної температури, розчинник упарювали у вакуумі і залишок розподіляли між водою (200 мл) і етилацетатом (200 мл). Органічний шар промивали водою (2×200 мл), сушили, концентрували у вакуумі і потім очищали флеш колонковою хроматографією (Silica Gel, EtOAc/Гексан, градієнт 0%-100%, 30 хв.) для того, щоб одержати диметиловий ефір 3-гідроксифталевої кислоти (20,2 г, вихід 77%). Продукт застосовували у наступній стадії без додаткового очищення.

## Стадія 2:

До перемішуваної суспензії диметилового ефіру 3-гідроксифталевої кислоти (1,1 г, 5,2 ммоль) в ацетоні (45 мл) і карбонату калію (2,2 г, 15,7 ммоль) додавали 1-бромметил-4-метоксибензол (0,79 мл, 5,5 ммоль). Суміш кип'ятили зі зворотним холодильником протягом шести годин. Розчинник упарювали у вакуумі і залишок розподіляли між водою (50 мл) та етилацетатом (80 мл). Органічний шар промивали водою (2×50 мл), сушили, концентрували у вакуумі і очищали флеш колонковою хроматографією (Silica Gel, EtOAc/Гексан, градієнт 0%-100%, 30 хв.) для того, щоб одержати диметиловий ефір 3-(4-метоксибензилокси)фталевої кислоти (2,0 г, вихід неочищеного продукту 115%). Продукт застосовували у наступній стадії без додаткового очищення.

## Стадія 3:

Перемішуваний розчин диметилового ефіру 3-(4-метоксибензилокси)фталевої кислоти (2,0 г, неочищений, 5,5 ммоль) у спиртовмісному реагенті (100 мл) і 3N гідроксиді натрію (35 мл) кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 2 годин. Розчин упарювали у вакуумі і залишок розчиняли у воді (80 мл), і промивали хлористим метиленом (3×70 мл), потім підкислювали HCl до pH, що приблизно дорівнює 4. Одержану у результаті суміш екстрагували етилацетатом (2×60 мл) і об'єднані органічні шари промивали водою (2×70 мл), сушили і концентрували у вакуумі для того, щоб одержати 3-(4-метоксибензилокси)фталеву кислоту у вигляді брудно-білого твердого залишку (1,6 г, вихід неочищеного продукту 100%). Продукт застосовували у наступній стадії без додаткового очищення.

## Стадія 4:

Перемішувану суміш 3-(4-метоксибензилокси)фталевої кислоти (1,5 г, 5,2 ммоль), гідрохлориду альфа-аміноглутаріміду (0,90 г, 5,4 ммоль) у піридині кип'ятили зі зворотним холодильником протягом ночі. Суміш упарювали у вакуумі і залишок очищали флеш колонковою хроматографією (Silica Gel, метанол/хлористий метилен, градієнт 0%-10%, 30 хв.) для того, щоб одержати 2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-4-(4-метоксибензилокси)ізоіндол-1,3-діон у вигляді білого твердого залишку (0,83 г, вихід 40%); ВЕРХ: Waters Symmetry C-18, 5 мкм, 3,9×150 мм, 1 мл/хв., 240 нм, 50/50 CH<sub>3</sub>CN/0,1% H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, RT=4,17 хв. (98,6%); т.пл. 178-180°C; <sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,99-2,06 (м, 1H, CHN), 2,51-2,82 (м, 2H, CHNCH<sub>2</sub>), 3,76 (с, 3H, CH<sub>3</sub>), 5,08 (дд, J=6, 12 Гц, 1H, CH), 5,29 (с, 2H, CH<sub>2</sub>), 6,95-7,84 (м, 7H, Ar), 11,11 (с, 1H, NH); <sup>13</sup>C ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 21,96, 30,91, 48,72, 55,08, 69,92, 113,88, 115,41, 116,55, 120,29, 127,93, 129,21, 133,25, 136,92, 155,57, 159,10, 165,28, 166,77, 169,90, 172,75. Анал. розраховано для C<sub>21</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>: C, 63,96; H, 4,60; N, 7,10. Знайдено: C, 63,86; H, 4,30; N, 6,92.

## 5.1 Аналізи

## 5.1.1 Аналіз на інгібування TNF-α у PMBC

Мононуклеарні клітини периферичної крові (PBMC) від нормальних донорів одержували Ficoll Нураque (Pharmacia, Piscataway, NJ, USA) центрифугуванням у градієнті щільності. Клітини вирощували у RPMI 1640 (Life Technologies, Grand Island, NY, USA), доповненому 10% АВ + людською плазмою (Gemini Bio-products, Woodland, CA, USA), 2 mM L-глутаміном, 100 U/мл пеніциліном і 100 мкг/мл стрептоміцином (Life Technologies).

PBMC (2×10<sup>5</sup> клітин) вміщували у 96-ямкові плоскодонні планшети для тканинних культур фірми Costar (Corning, NY, USA) у трьох екземплярах. Клітини стимулювали ліпополісахаридами (LPS) (з Salmonella abortus equi, Sigma cat.no. L-1887, St.Louis, MO, USA) при кінцевій концентрації 1 нг/мл за відсутності або у присутності сполук. Сполуки, що стосуються даного винаходу, розчиняли у DMSO (Sigma) і здійснювали додаткове розбавлення у культуральному середовищі безпосередньо перед застосуванням. Кінцева DMSO концентрація у всіх аналізах може складати приблизно 0,25%. Сполуки додавали до клітин за 1 годину до LPS стимуляції. Потім клітини витримували протягом 18-20 годин при 37°C у 5% CO<sub>2</sub> і



потім збирали кондиціоноване середовище, розбавляли культуральним середовищем і аналізували на TNF- $\alpha$  концентрації за допомогою ELISA (Endogen, Boston, MA, USA). IC<sub>50</sub> розраховували, застосовуючи нелінійний регресійний, сигмоїдальний дозозалежний ефект, який знаходиться між верхнім значенням, що складає 100%, і нижнім значенням, що складає 0%, допускаючи змінний нахил (GraphPad Prism v3.02).

#### 5.1.2 Продуктування IL-2 і MIP-3 $\alpha$ Т-клітинами

PBMC очищали від прилиплих моноцитів вміщенням  $1 \times 10^8$  PBMC у 10 мл повного середовища (RPMI 1640, доповненого 10% фетальною бичачою сироваткою, інактивованою нагріванням, 2 мМ L-глутаміном, 100 U/мл пеніциліном і 100 мкг/мл стрептомицином) у 10 см чашці Петрі, у 37°C, 5% CO<sub>2</sub> інкубаторі протягом 30-60 хвилин. Чашку промивали середовищем для того, щоб видалити всі неприлипли PBMC. Т-клітини очищали негативним відбором, застосовуючи наведену нижче суміш антитіл (Pharmingen) і Dynabead (Dyna) для кожних  $1 \times 10^8$  неприлиплих PBMC: 0,3 мл овечі антимишачі IgG гранули, 15 мкл анти-CD16, 15 мкл анти-CD33, 15 мкл анти-CD56, 0,23 мл анти-CD19 гранули, 0,23 мл анти-HLA гранули класу II і 56 мкл анти-CD14 гранули. Клітини і суміш гранул/антитіл обертали з дна на кришку протягом 30-60 хвилин при 4°C. Очищені Т-клітини видаляли від гранул, застосовуючи Dynal магніт. Середній вихід складав приблизно 50% Т-клітин, 87-95% CD3<sup>+</sup>, встановлений проточною цитометрією.

96-ямкові плоскодонні планшети для тканинних культур покривали анти-CD3 антитілами ОКТ3 з концентрацією 5 мкг/мл у PBS, 100 мкл на ямку, витримували при 37°C протягом 3-6 годин, потім промивали чотири рази повним середовищем 100 мкл/ямку безпосередньо перед додаванням Т-клітин. Сполуки розбавляли у 20 разів до кінцевої концентрації у 96-ямковому круглодонному планшеті для тканинних культур. Кінцеві концентрації складали приблизно від 10 мкм до приблизно 0,00064 мкм. 10 мМ стоковий розчин сполук, що стосуються даного винаходу, розбавляли 1:50 у повному середовищі для першого 20 $\times$  розбавлення 200 мкм у 2% DMSO і послідовно розбавляли 1:5 у 2% DMSO. Сполуку додавали у кількості 10 мкл на 200 мкл культури для того, щоб одержати кінцеву DMSO концентрацію, що дорівнює 0,1%. Культури витримували при 37°C, 5% CO<sub>2</sub> протягом 2-3 днів, і кондиціоновані середовища аналізували на IL-2 і MIP-3 $\alpha$  за допомогою ELISA (R&D Systems). Концентрації IL-2 і MIP-3 $\alpha$  нормалізували стосовно кількості, продукуючої у присутності визначеної кількості сполуки, що стосується даного винаходу, і EC<sub>50</sub> розраховували, застосовуючи нелінійний регресійний, сигмоїдальний дозозалежний ефект, який знаходиться між верхнім значенням, що складає 100%, і нижнім значенням, що складає 0%, допускаючи змінний нахил (GraphPad Prism v3.02).

#### 5.1.3 Дослідження проліферації клітин

Клітинні лінії Namalwa, MUTZ-5 і UT-7 одержували у Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen GmbH (Braunschweig, Germany). Клітинну лінію KG-I одержували в American Type Culture Collection (Manassas, VA, USA). Клітинну проліферацію, що реєструється введенням <sup>3</sup>H-тимідину, вимірювали у всіх клітинних лініях наступним чином.

Клітини вміщували у 96-ямкові планшети у кількості 6000 клітин на ямку у середовищі. Клітини попередньо обробляли сполуками з концентрацією приблизно 100, 10, 1, 0,1, 0,01, 0,001, 0,0001 і 0 мкм у кінцевій концентрації, приблизно, 0,25% DMSO у трьох екземплярах при 37°C у вологій камері при 5% CO<sub>2</sub> протягом 72 годин. Потім у кожну ямку додавали один мікрокурі <sup>3</sup>H-тимідину (Amersham) і клітини витримували знову при 37°C у вологій камері при 5% CO<sub>2</sub> протягом 6 годин. Клітини збирали на UniFilter GF/C фільтрувальні пластини (Perkin Elmer), застосовуючи збирач клітин (Tomtec), і пластини сушили протягом ночі. Додавали Microscint 20 (Packard) (25 мкл/ямку) і пластини аналізували у TopCount NXT (Packard). Радіоактивність кожної пластини зчитували протягом однієї хвилини. Відсоток інгібування проліферації клітин розраховували усередненням всіх трьох екземплярів і нормалізацією стосовно DMSO контролю (0% інгібування). Кожну сполуку досліджували у кожній клітинній лінії у трьох окремих експериментах. Кінцеву IC<sub>50</sub> розраховували, застосовуючи нелінійний регресійний, сигмоїдальний дозозалежний ефект, який знаходиться між верхнім значенням, що складає 100%, і нижнім значенням, що складає 0%, допускаючи змінний нахил (GraphPad Prism v3.02).

#### 5.1.4 Імунопреципітація та імуноблот

Namalwa клітини обробляли DMSO або визначеною кількістю сполуки, що стосується даного винаходу, протягом 1 години, потім стимулювали 10 U/мл Еро (R&D Systems) протягом 30 хвилин. Одержували клітинні лізати і або імунопреципітували з Еро рецептором Ab, або негайно відділяли SDS-PAGE. Імуноблоти досліджували Akt, фосфо-Akt (Ser473 або Thr308), фосфо-Gab1 (Y627), Gab1, IRS2, актином і IRF-I Abs, і аналізували на Storm 860 Imager, застосовуючи програмне забезпечення ImageQuant (Molecular Dynamics).

#### 5.1.5 Аналіз клітинного циклу

Клітини обробляли DMSO або визначеною кількістю сполуки, що стосується даного винаходу, протягом ночі. Забарвлювання пропідій йодидом для клітинного циклу здійснювали, застосовуючи CycleTEST PLUS (Becton Dickinson) відповідно до протоколу виробника. Після забарвлювання клітини аналізували FACSCalibur проточною цитометрією, застосовуючи програмне забезпечення ModFit LT software (Becton Dickinson).

#### 5.1.6 Дослідження апоптозу

Клітини обробляли DMSO або визначеною кількістю сполуки, що стосується даного винаходу, протягом різних періодів часу, потім промивали анексин-V промивальним буфером (BD Biosciences). Клітини витримували з білком, що зв'язує анексин-V, і пропідій йодидом (BD Biosciences) протягом 10 хвилин. Зразки аналізували, застосовуючи проточну цитометрію.

#### 5.1.7 Люциферазний аналіз

Namalwa клітини трансфікували з 4 мкг API-люциферази (Stratagene) на  $1 \times 10^6$  клітин і 3 мкл Lipofectamin 2000 (Invitrogen) реагентом відповідно до інструкції виробника. Через шість годин після трансфекції клітини обробляли DMSO або визначеною кількістю сполуки, що стосується даного винаходу. Люциферазну активність аналізували, застосовуючи люциферазний лізуючий буфер і субстрат (Promega), і вимірювали, застосовуючи люмінометр (Turner Designs).

#### 5.1.8 Інгібування TNF- $\alpha$ і продукування IL-2

Застосовуючи методики, у значній мірі аналогічні методикам, представленим у параграфі 5.1.1 вище, визначали точні IC<sub>50</sub> величини сполук, що стосуються даного винаходу, для TNF- $\alpha$  інгібування. Визначені IC<sub>50</sub> величини змінювалися від менш ніж 0,2 нМ до приблизно 10-100 мкм. Дані результати показують, що сполуки, що стосуються даного винаходу, є придатними як інгібітори TNF- $\alpha$ .

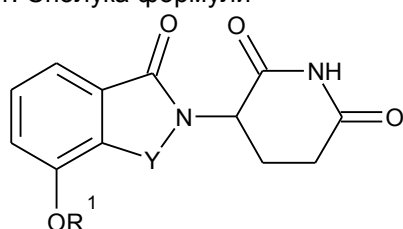
Застосовуючи методики, у значній мірі аналогічні методикам, представленим у параграфі 5.1.2 вище, також визначали точні EC<sub>50</sub> величини сполук, що стосуються даного винаходу, для продукування IL-2. Визначені EC<sub>50</sub> величини змінювалися від більш ніж 1 нМ до менш ніж 1 мкм. Дані результати показують, що сполуки, що стосуються даного винаходу, є придатними як стимулятори продукування IL-2.

Передбачається, що варіанти здійснення, описані вище, служать просто як приклади, і фахівцям у даній галузі техніки буде зрозуміло, або вони будуть здатні визначити, застосовуючи лише стандартні експерименти, численні еквіваленти заданих сполук, матеріалів і методик. Вважають, що всі дані еквіваленти включені в обсяг заявленого винаходу і включені у додану формулу винаходу.

Всі патенти, патентні заявки і публікації, на які посилаються у даному винаході, включені повністю у даний винахід. Цитування або зазначення будь-якого посилання у даній заявці не є визнанням того, що дане посилання є наявним як відомий рівень техніки до заявленого винаходу. Повний обсяг винаходу буде краще зрозумілий на підставі доданої формули винаходу.

### ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

#### 1. Сполука формули



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

Y являє собою C=O або CH<sub>2</sub>; і

R<sup>1</sup> являє собою водень, алкіл, алкеніл, алкініл, арил, аралкіл, циклоалкіл, циклоалкілалкіл, гетероцикліл, гетероциклілалкіл, гетероарил, гетероарилалкіл, ариламінокарбоніл, алкілкарбоніл, алкіламінокарбоніл, діалкіламінокарбоніл, алкоксикарбоніл, циклоалкілкарбоніл, гетероарилкарбоніл або гетероциклілкарбоніл; і де R<sup>1</sup>, необов'язково, заміщений однією або більше групами, вибраними з алкокси, галогену, алкілу, карбокси, алкіламінокарбонілу, алкоксикарбонілу, нітро, аміну, нітрилу, галогеноалкілу, гідрокси і алкілсульфонілу.

2. Сполука за п. 1, в якій Y являє собою C=O.

3. Сполука за п. 1, в якій Y являє собою CH<sub>2</sub>.

4. Сполука за п. 1, в якій R<sup>1</sup> являє собою арил, аралкіл або гетероарилалкіл.

5. Сполука за будь-яким з пп. 1-4, в якій арильна група в  $R^1$  являє собою 5- або 6-членну моноциклічну арильну групу.

6. Сполука за будь-яким з пп. 1-5, в якій арильна група в  $R^1$  являє собою 5- або 6-членну моноциклічну гетероарильну групу, що містить 1-3 гетероатоми, вибрані з O, N і S.

7. Сполука за будь-яким з пп. 1-6, в якій арильна група в  $R^1$  являє собою біциклічну арильну або біциклічну гетероарильну групу.

8. Сполука за будь-яким з пп. 1-7, в якій  $R^1$  заміщений одним або більше замісниками, вибраними з алкокси, галогену, алкілу і алкілсульфонілу.

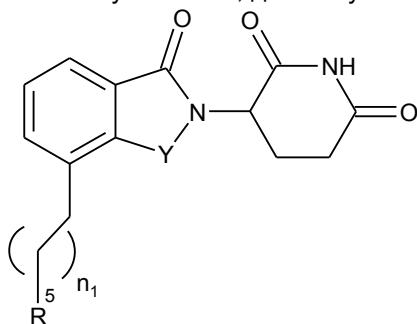
9. Сполука за будь-яким з пп. 1-8, в якій  $R^1$  заміщений одним або двома замісниками, вибраними з метокси, хлору, бром, фтору, метилу і метилсульфонілу.

10. Сполука за будь-яким з пп. 1-7, в якій  $R^1$  заміщений одним або більше замісниками, вибраними з нітро, аміно, галогеноалкілу, нітрилу або гідрокси.

11. Сполука за п. 1, в якій  $R^1$  являє собою феніл, бензил, нафтилметил, хінолілметил, бензофурилметил, бензотієнілметил, фурилметил або тієнілметил.

12. Сполука за п. 1, в якій  $R^1$  являє собою 2-метоксифеніл, бензил, 3-хлорбензил, 4-хлорбензил, 3,4-дихлорбензил, 3,5-дихлорбензил, 3-фторбензил, 3-бромбензил, 3-метилбензил, 4-метилсульфонілбензил, 3-метоксибензил, нафтилметил, 3-хінолілметил, 2-хінолілметил, 2-бензофурилметил, 2-бензотієнілметил, 3-хлортієн-2-ілметил, 4-фторбензотієн-2-ілметил, 2-фурилметил, 5-хлортієн-2-ілметил або 1-нафт-2-илетил.

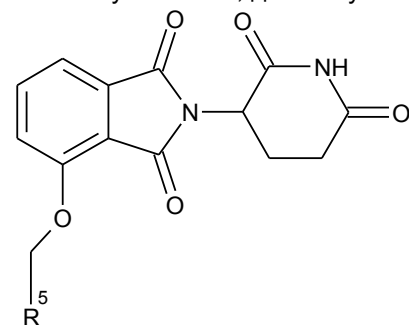
13. Сполука за п. 1, де сполука має формулу:



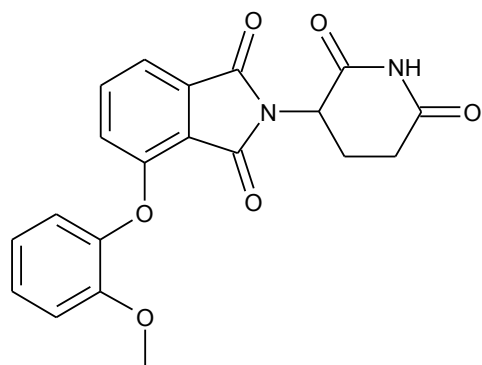
і де  $R^5$  являє собою арил або гетероарил, необов'язково, заміщені однією, двома або трьома групами, вибраними з алкілу, галогену, алкокси, карбокси, алкіламінокарбонілу, алкоксикарбонілу, нітро, аміну, нітрилу, галогеноалкілу, гідрокси і алкілсульфонілу; і  $n_1$  дорівнює 0-5.

14. Сполука за п. 13, в якій  $R^5$  вибирають з фенілу, нафтилу, фурилу, тієнілу, бензофурилу, бензотієнілу і хінолілу, необов'язково, заміщених однією або двома групами, вибраними з метилу, метокси, хлору, фтору, бром і метилсульфонілу.

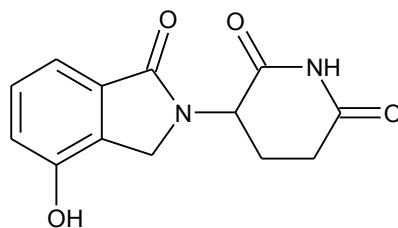
15. Сполука за п. 1, де сполука має формулу



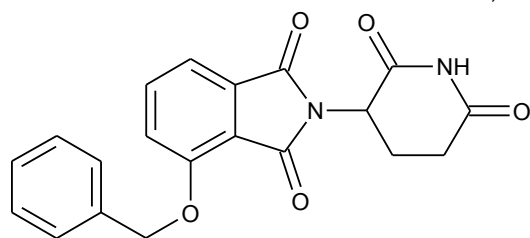
16. Сполука за п. 1, вибрана з:



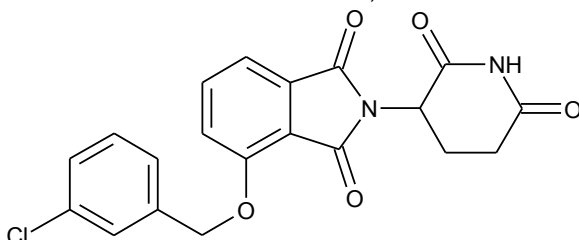
,



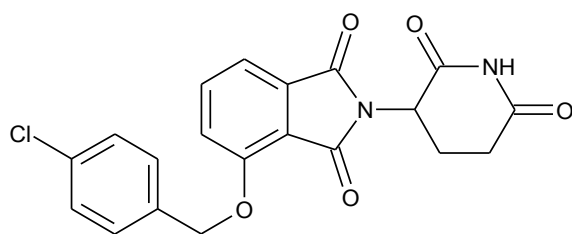
,



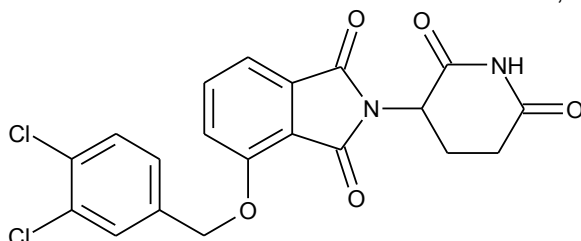
,



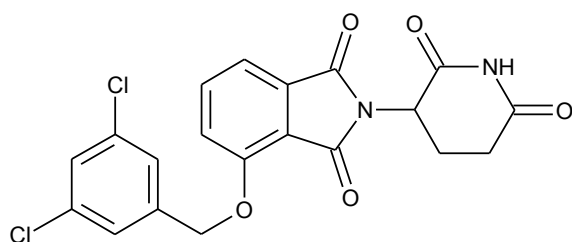
,



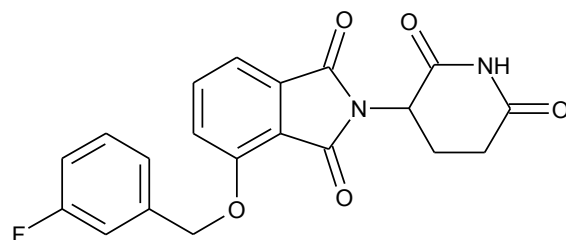
,



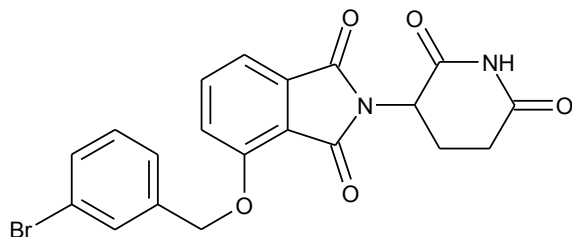
,



,

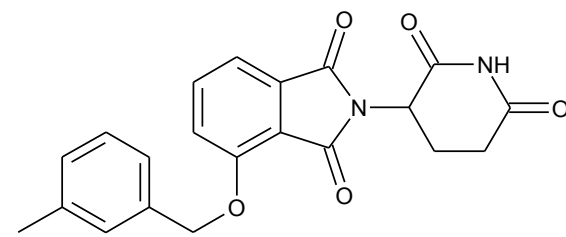


,

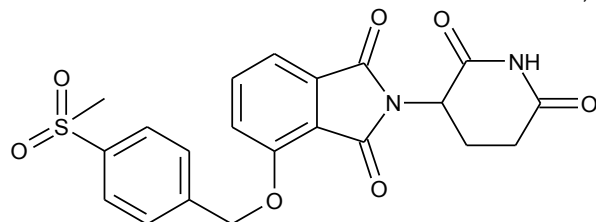


5

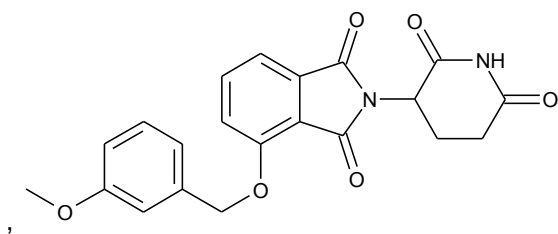
,



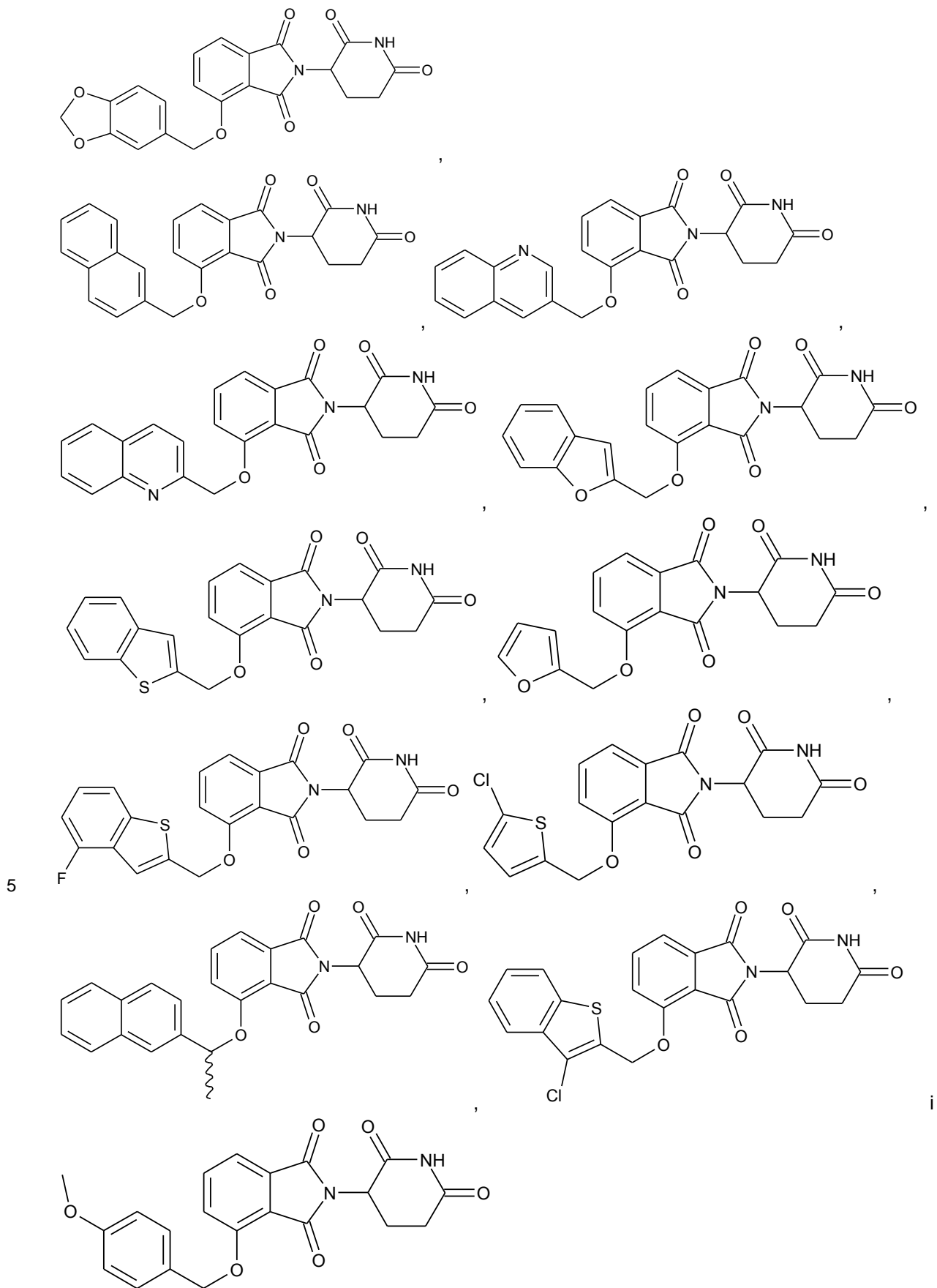
,



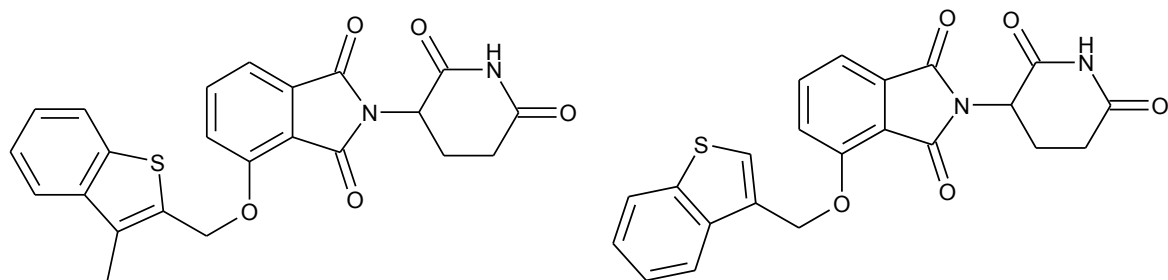
,



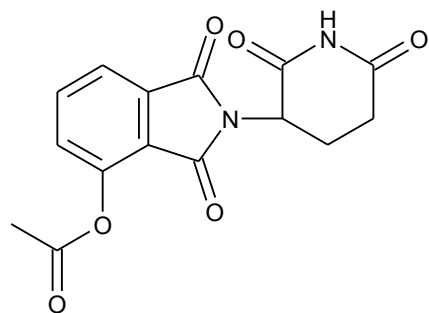
,



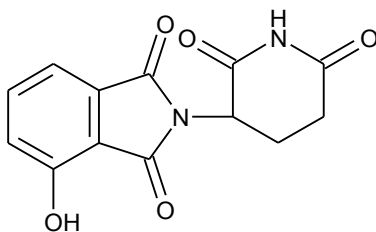
або її фармацевтично прийнятна сіль, сольват або стереоізомер.  
17. Сполука за п. 1, вибрана з:



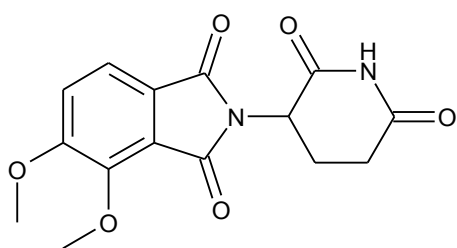
,



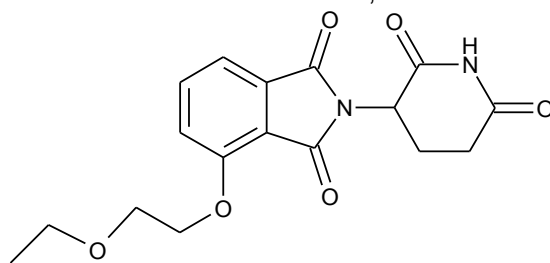
,



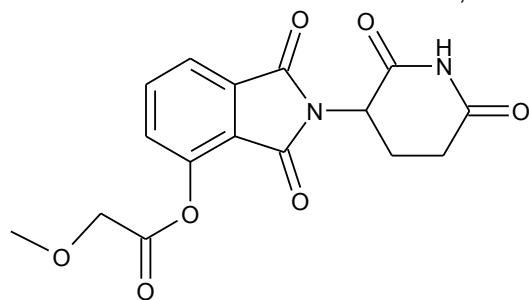
,



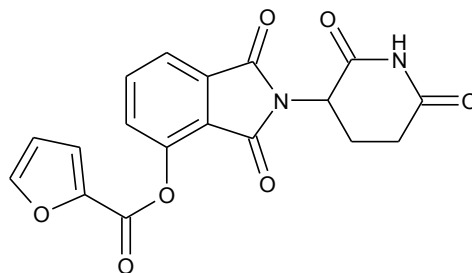
,



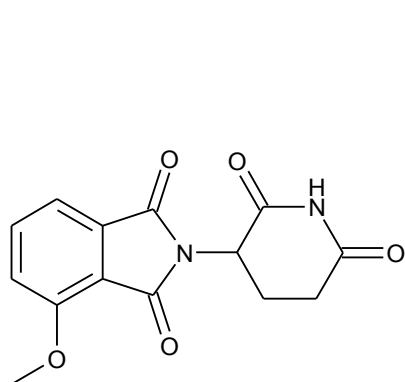
,



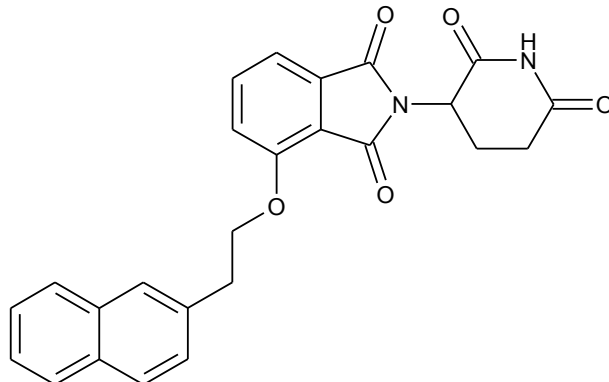
,



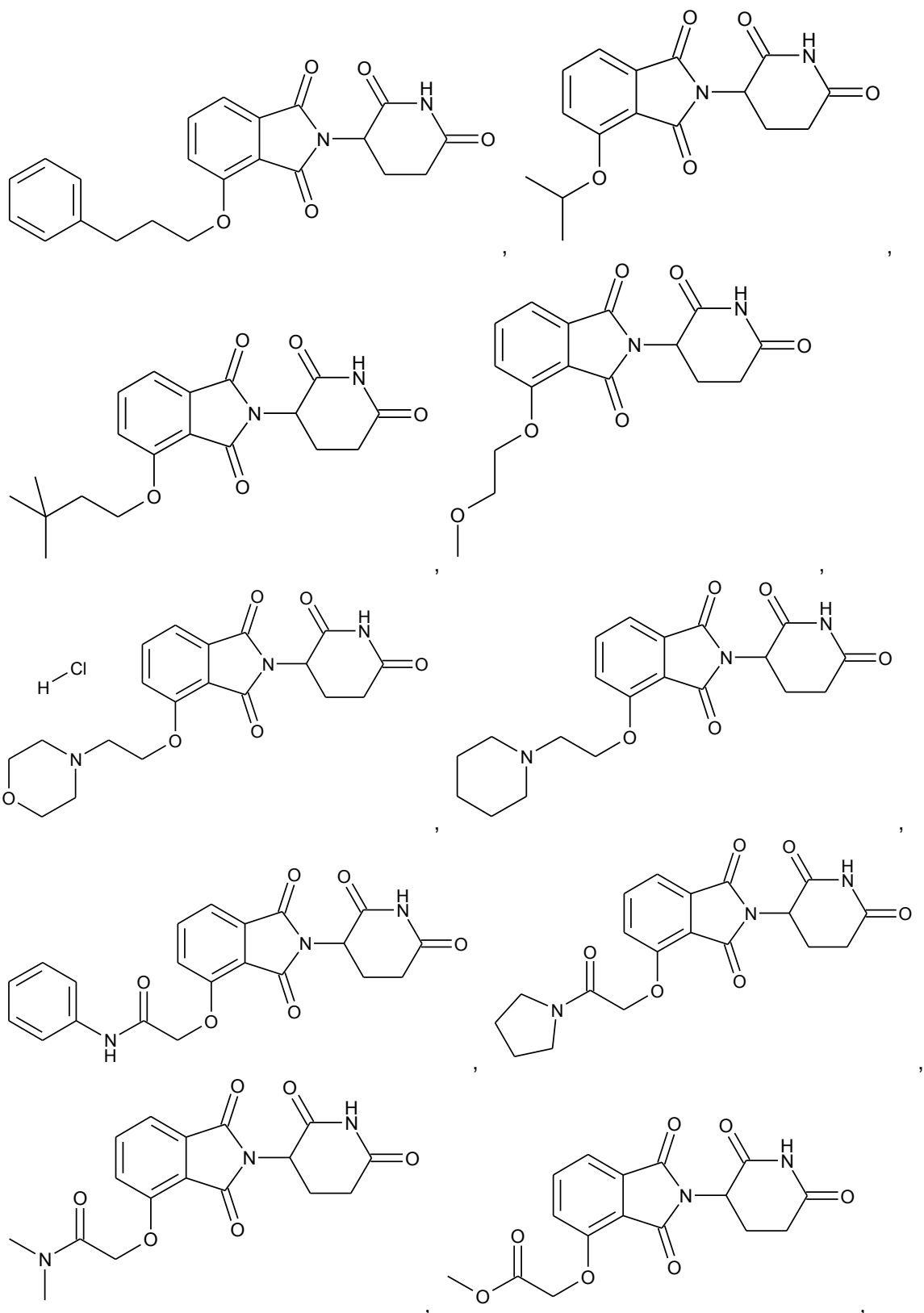
,

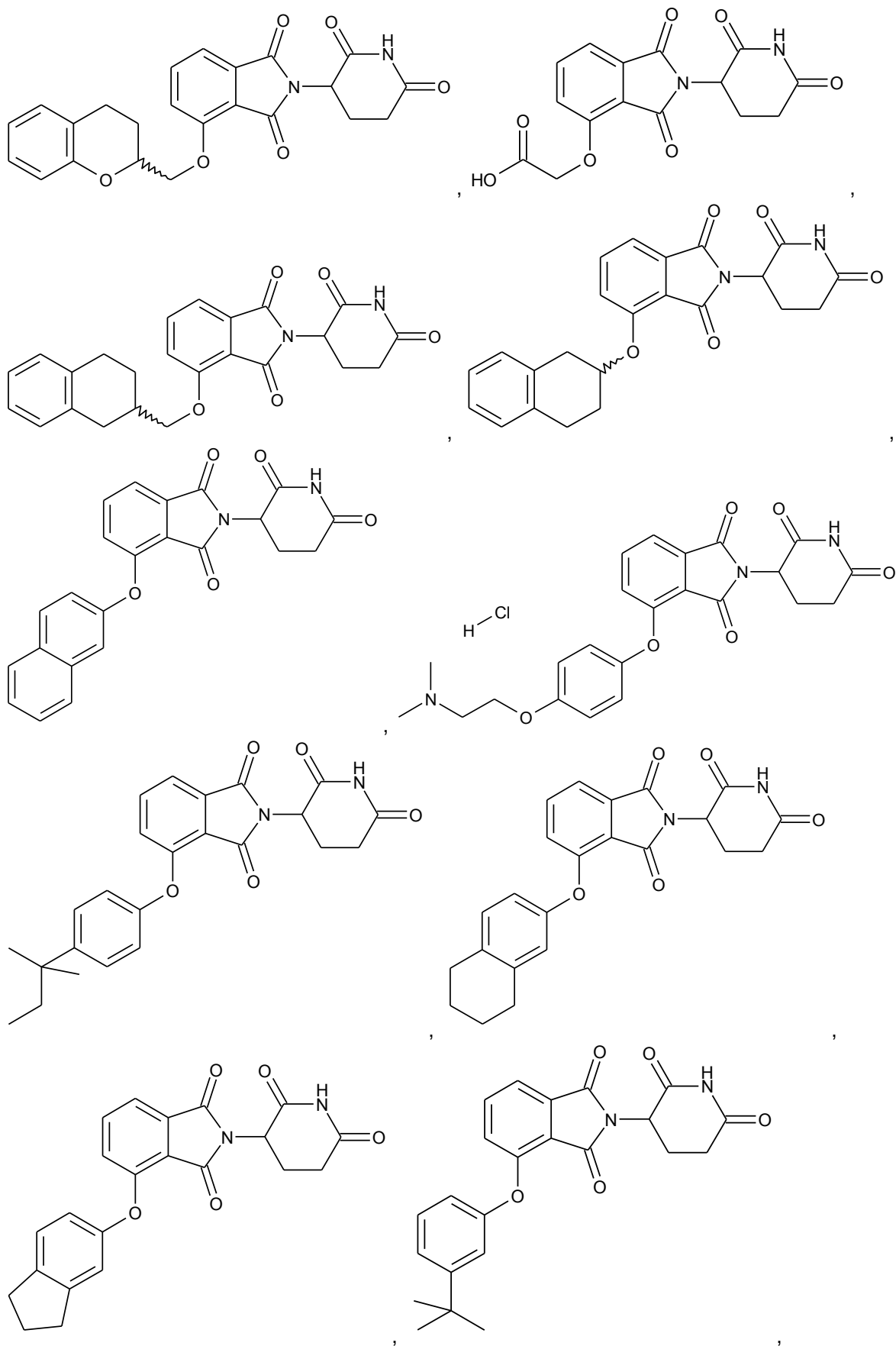


,

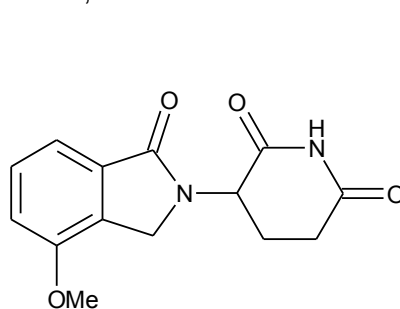
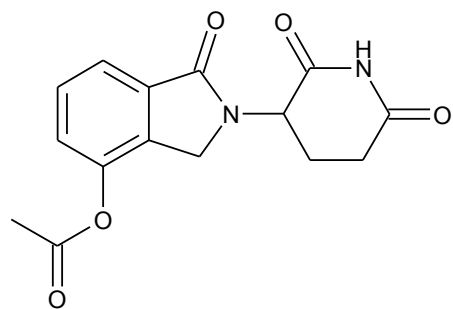
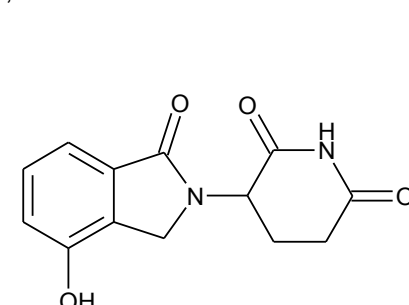
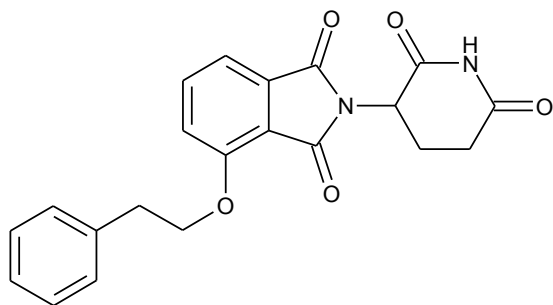
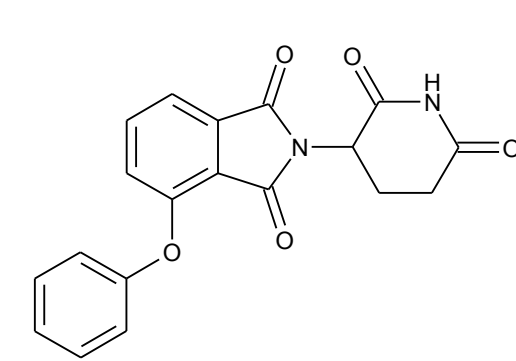
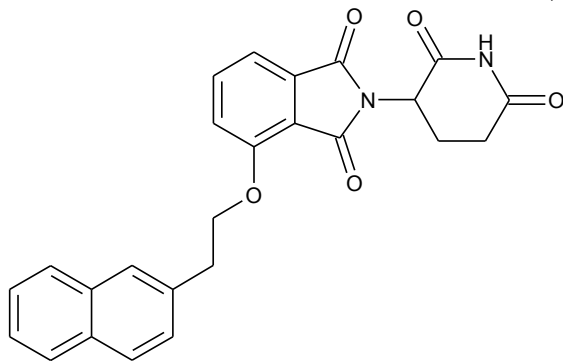
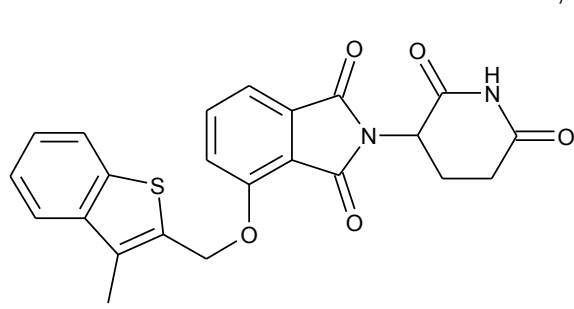
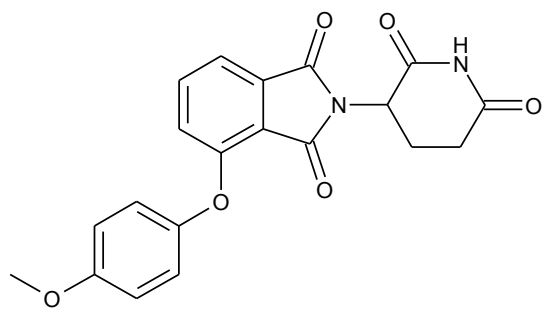
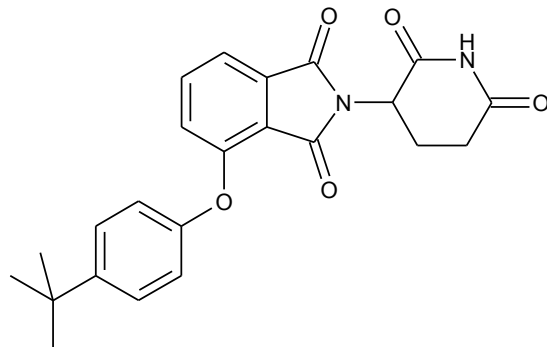
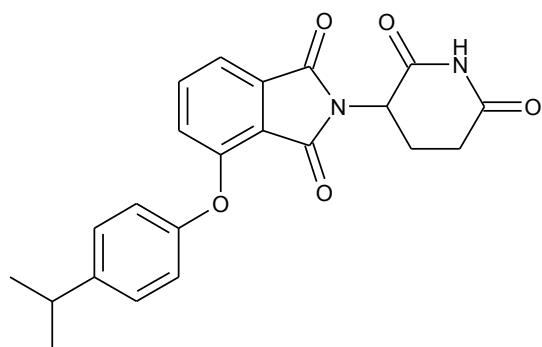


,

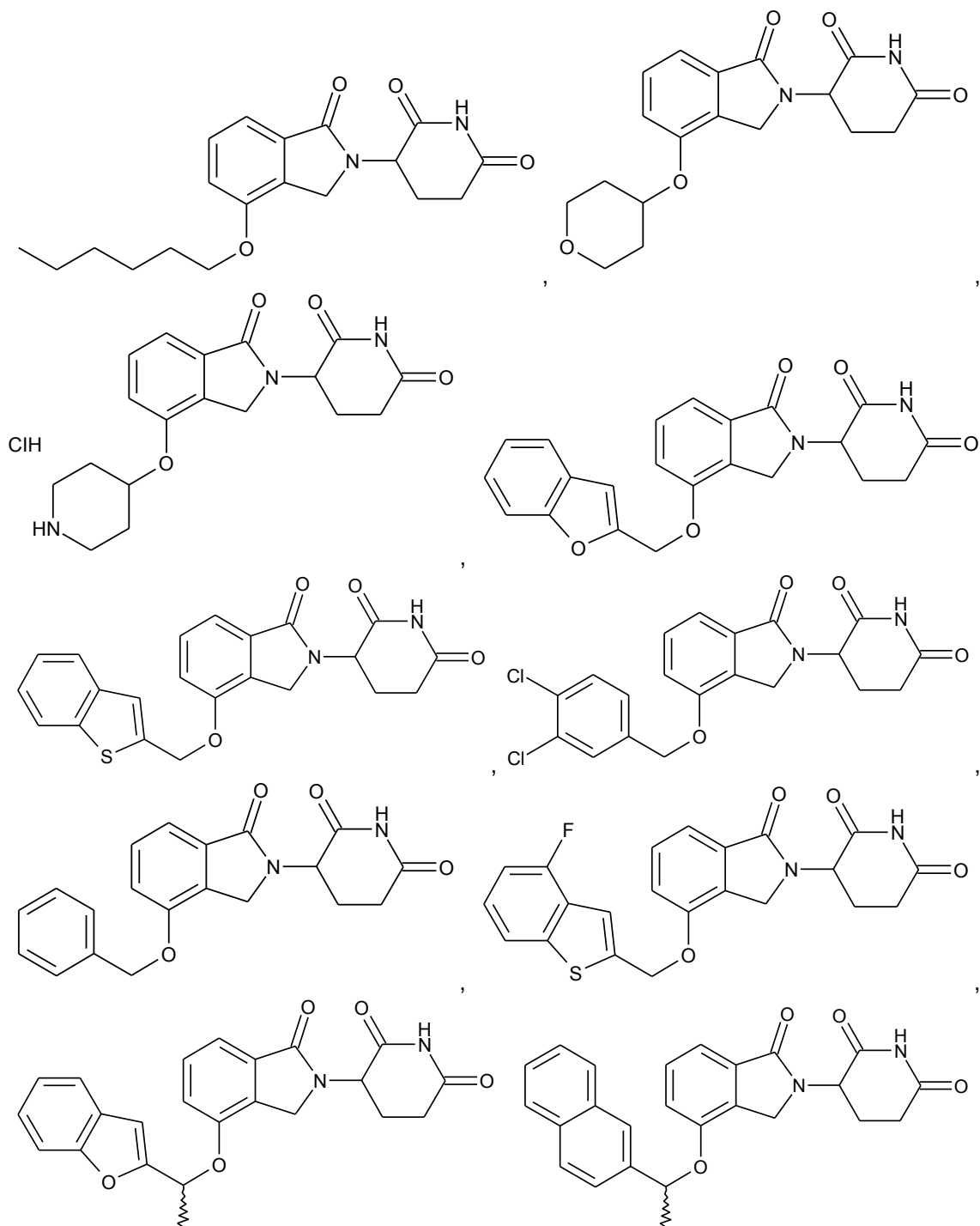








5



5

18. Фармацевтична композиція, яка як активний компонент містить сполуку за будь-яким одним з пп. 1-17 або її фармацевтично прийнятну сіль, сольват або стереоізомер.

19. Спосіб лікування, регулювання або запобігання захворюванню або розладу, що включає введення пацієнту сполуки за будь-яким одним з пп. 1-17 або її фармацевтично прийнятної солі, сольвату або стереоізомера, де захворювання або розлад є раком, розладом, пов'язаним з ангіогенезом, болям, дегенерацією жовтої плями або пов'язаним з нею синдромом, захворюванням шкіри, хворобою легенів, розладом, пов'язаним з азбестом, паразитарним захворюванням, розладом, пов'язаним з імунodefіцитом, розладом ЦНС, ушкодженням ЦНС, атеросклерозом або пов'язаним з ним розладом, дисфункціональним сном або пов'язаним з ним розладом, інфекційним захворюванням, гемоглобінопатією або пов'язаним з нею розладом, або розладом, пов'язаним з TNF- $\alpha$ .

20. Спосіб за п. 19, що додатково включає введення одного або більше других активних засобів.

21. Спосіб за п. 20, в якому захворювання являє собою рак і другим активним засобом є протиракова вакцина.
22. Спосіб за п. 20, в якому захворювання являє собою інфекційне захворювання і другим активним засобом є вакцина проти цього інфекційного захворювання.
- 5 23. Спосіб за п. 19, в якому сполуку або її фармацевтично прийнятну сіль, сольват або стереоізомер вводять перорально або парентерально.
24. Одинична стандартна лікарська форма, що містить сполуку за будь-яким одним з пп. 1-17 або її фармацевтично прийнятну сіль, сольват або стереоізомер.
- 10 25. Одинична стандартна лікарська форма за п. 24, що є придатною для перорального або парентерального введення.
26. Одинична стандартна лікарська форма за п. 25, що є придатною для перорального введення.
27. Одинична стандартна лікарська форма за п. 26, що є таблеткою або капсулою.

---

Комп'ютерна верстка О. Гапоненко

---

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

---

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