(19) Евразийское патентное ведомство

(21) 202091164 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2020.08.03

(22) Дата подачи заявки
2018.11.09

(51) Int. Cl. ***C07D 213/61*** (2006.01)
C07D 213/57 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61K 31/44 (2006.01)

(54) ПРОИЗВОДНЫЕ КОФЕЙНОЙ КИСЛОТЫ И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ

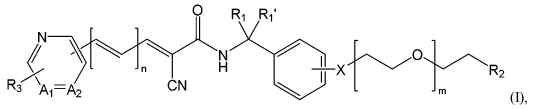
(31) **62/584,591**
(32) **2017.11.10**
(33) **US**
(86) **PCT/US2018/059975**
(87) **WO 2019/094689 2019.05.16**

(71) Заявитель:
БОРД ОФ РИДЖЕНТС, ДЗЕ ЮНИВЕРСИТИ ОФ ТЕХАС СИСТЕМ (US)

(72) Изобретатель:
Пребе Вальдемар, Скора Станислав, Фокт Изабела, Зилински Рафал, Джаякумар Арумуган, Венугопал Раджендиране (US)

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(57) В одном аспекте в данном изобретении представлены производные кофейной кислоты формулы



(I),

где переменные такие, как определены в описании. В другом аспекте в данном изобретении представлены фармацевтические композиции и способы применения соединений, рассмотренных в описании, включая лечение рака.

202091164 A1

202091164 A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-562951EA/011

ПРОИЗВОДНЫЕ КОФЕЙНОЙ КИСЛОТЫ И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ

В данной заявке заявлен приоритет к предварительной заявке США № 62/584,591, поданной 10 ноября 2017, полное описание которой включено сюда в качестве ссылки.

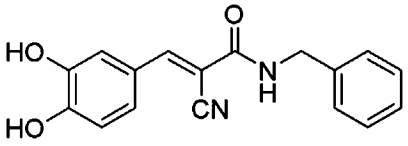
Уровень техники

1. Область техники

Данное изобретение относится в основном к лечению пролиферативных заболеваний клеток, таких как рак. Более конкретно, оно относится к производным кофейной кислоты, применяемым для лечения пролиферативных заболеваний клеток, таких как рак, фармацевтическим композициям, содержащим эти соединения, и способам лечения с применением этих соединений или композиций.

2. Предшествующий уровень техники

Соединение AG490 является ингибитором киназы, который ингибирует сигнальный путь Янус-киназа 2/переносчик сигнала и активатор транскрипции-3 (Jak2/STAT3). AG490 принадлежит к группе соединений, определенных исходным натуральным продуктом кофейной кислотой и ее натуральным производным бензиловым эфиром кофейной кислоты.



AG490

Целевое ингибирование пути Jak2/STAT3 аналогами кофейной кислоты, такими как AG490, ингибирует рост опухолевой клетки и повышает чувствительность к апопотозным стимулам; таким образом, ингибиторы этого пути может применяться как потенциальные терапевтические средства для противораковой терапии (Catlett-Falcone *et al.*, 1999; Alas and Bonavida, 2003; Burdelya *et al.*, 2002). AG490 страдает от потенциальной нестабильности в биологических матрицах (кровь, ткань и т.д.) и относительно низкой эффективности (Kondo, *et al.*, 2007; Burdelya *et al.*, 2002; Meydan *et al.*, 1996; Constantin *et al.*, 1998). Основанная на рецепторах или прямая активация пути Jak2/STAT3 такими стимуляторами, такими как EGF, scr и IL-6 (множественные интерлейкины и цитокины), способствуя выживанию пролиферации и ангиогенеза человеческих опухолей (Bharti *et al.*, 2003, Verma *et al.*, 2003, Kerr *et al.*, 2003), требует ингибиторов более эффективных и более стабильных, чем AG490, чтобы быть потенциальными противораковыми лекарственными средствами.

Сигнальные пути Jak2/STAT3 участвуют в развитии множества злокачественных образований. STAT3 постоянно активирован при карциноме поджелудочной железы, мультиформной глиобластоме и плоскоклеточной карциноме головы и шеи, среди прочих, и было показано, что его активация влияет на экспрессию VEGF, ангиогенез, рост опухоли и метастазы *in vivo*. Как таковой, STAT3 остается превосходной целью для развития лекарственных средств (Yuand Jove, 2004).

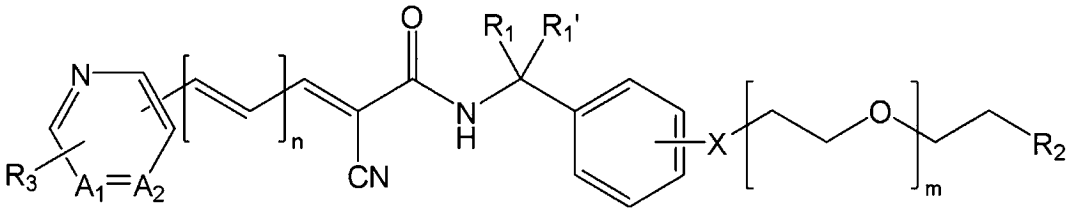
AG490, аналог кофейной кислоты, иногда называют описательно как тирфостин. В патентах США №№ 6,426,366, 7,745,468, 8,143,412 и 8,779,151 и публикации патента США № 2003/0013748 описаны производные AG490.

Однако AG490 имеет ограниченную активность в исследованиях на животных и должен применяться в высоких концентрациях (~50-100 мкМ) для достижения ингибирования сигнального пути Jak2/STAT3 и противоопухолевого действия. Такая низкая эффективность AG490 недостаточна для того, чтобы служить основанием для клинического исследования этого соединения для лечения рака (Burdelya *et al.*, 2002; Meydan *et al.*, 1996; Constantin *et al.*, 1998). И даже с учетом других производных AG490, таких как WP1066, которые были разработаны в это время, продолжает существовать потребность в новых терапевтических средствах, которые обладают сильным антипролиферативным действием, в низких терапевтических концентрациях, и с благоприятной фармакокинетикой и токсикологическими свойствами.

Сущность изобретения

В некоторых аспектах, в данном описании представлены производные кофейной кислоты, которые могут применяться для лечения или профилактики заболеваний или расстройств. В некоторых вариантах, соединения дополнительно определены формулой:

В некоторых аспектах, в данном изобретении представлены соединения формулы:



(I),

где:

A_1 и A_2 каждый независимо является -CH= или -N=, при условии, что A_1 и A_2 оба не являются -N=;

m равно 0-6;

n равно 0, 1 или 2;

X является O, S или NR_4;

где R_4 является водородом, алкилом$_{(C1-6)}$ или замещенным алкилом$_{(C1-6)}$;

R_1 и R_1' каждый независимо является алкилом$_{(C1-8)}$, циклоалкилом$_{(C3-8)}$, -алкандиил$_{(C1-C8)}$-циклоалкилом$_{(C3-8)}$, алкенилом$_{(C2-8)}$, алкинилом$_{(C2-8)}$, арилом$_{(C6-12)}$, аралкилом$_{(C7-12)}$ или замещенным вариантом любой из этих групп, или

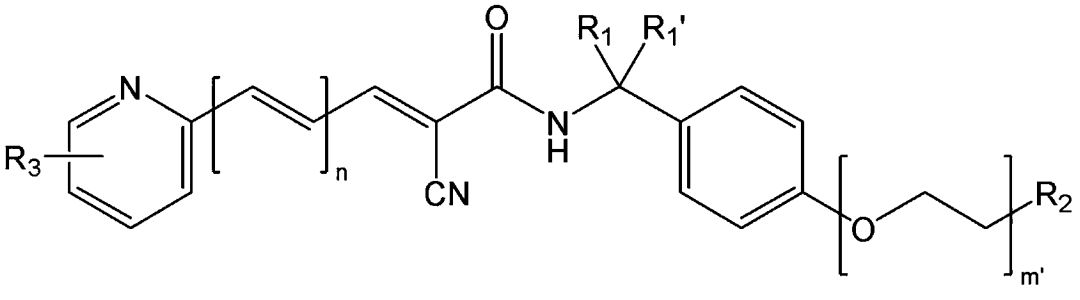
R_1 и R_1', взятые вместе, являются алкандиилом$_{(C2-8)}$ или замещенным алкандиилом$_{(C2-8)}$;

R_2 является гетероциклоалкилом$_{(C2-12)}$, диалкиламино$_{(C2-8)}$, гетероарилом$_{(C1-8)}$, алкиламино$_{(C1-8)}$, ариламино$_{(C6-8)}$, алкокси$_{(C1-8)}$, арилокси$_{(C6-12)}$ или замещенными вариантами любой из этих групп; и

R_3 является галогеном, водородом, гидрокси, амино, циано или меркапто;

или их фармацевтически приемлемая соль.

В некоторых вариантах, соединение дополнительно определено как:



(II),

где:

m′ является 1-4;

n равно 0 или 1;

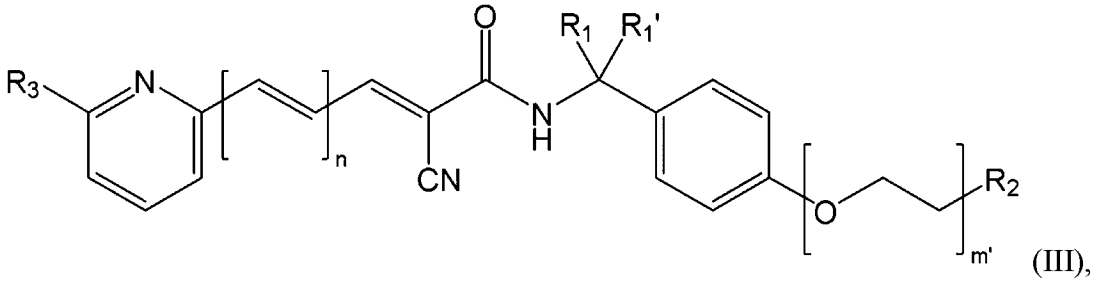
R_1 и R_1' каждый независимо является алкилом$_{(C1-8)}$, циклоалкилом$_{(C3-8)}$, –алкандиил$_{(C1-C8)}$–циклоалкилом$_{(C3-8)}$, алкенилом$_{(C2-8)}$, алкинилом$_{(C2-8)}$, арилом$_{(C6-12)}$, аралкилом$_{(C7-12)}$ или замещенным вариантом любой из этих групп;

R_2 является гетероциклоалкилом$_{(C2-12)}$, диалкиламино$_{(C2-8)}$, гетероарилом$_{(C1-8)}$, алкиламино$_{(C1-8)}$, ариламино$_{(C6-8)}$, алкокси$_{(C1-8)}$, арилокси$_{(C6-12)}$ или замещенными вариантами любой из этих групп; и

R_3 является галогеном, водородом, гидрокси, амино, циано или меркапто;

или их фармацевтически приемлемая соль.

В некоторых вариантах, соединение дополнительно определено как:



(III),

где:

m′ является 1-4;

n равно 0 или 1;

R_1 и R_1' каждый независимо является алкилом$_{(C1-8)}$, циклоалкилом$_{(C3-8)}$, –алкандиил$_{(C1-C8)}$–циклоалкилом$_{(C3-8)}$, алкенилом$_{(C2-8)}$, алкинилом$_{(C2-8)}$, арилом$_{(C6-12)}$, аралкилом$_{(C7-12)}$ или замещенным вариантом любой из этих групп;

R_2 является гетероциклоалкилом$_{(C2-12)}$, диалкиламино$_{(C2-8)}$, гетероарилом$_{(C1-8)}$, алкиламино$_{(C1-8)}$, ариламино$_{(C6-8)}$, алкокси$_{(C1-8)}$, арилокси$_{(C6-12)}$ или замещенными вариантами любой из этих групп; и

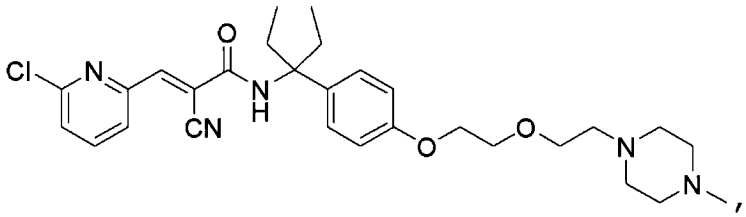
R_3 является галогеном, водородом, гидрокси, амино, циано или меркапто;

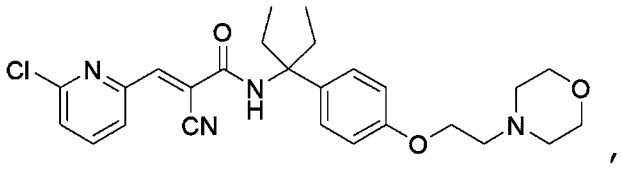
или их фармацевтически приемлемая соль.

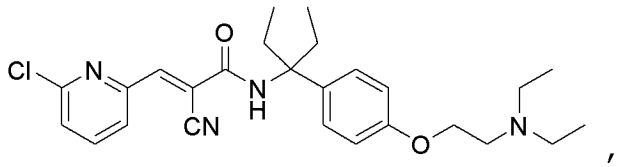
В некоторых вариантах, m равно 0-2. В некоторых вариантах, m равно 0 или 1. В некоторых вариантах, m равно 0. В других вариантах, m равно 1. В еще других вариантах, m равно 2. В некоторых вариантах, m′ равно 1-3. В некоторых вариантах, m′ равно 1 или 2.

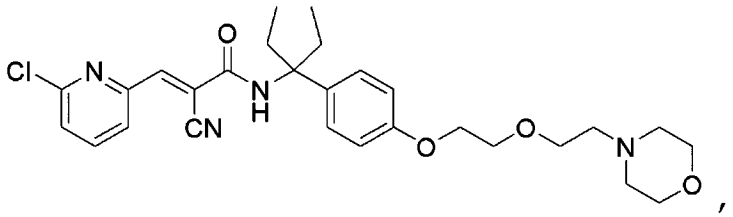
В некоторых вариантах, m′ равно 1. В других вариантах, m′ равно 2. В еще других вариантах, m′ равно 3. В некоторых вариантах, n равно 0. В других вариантах, n равно 1. В некоторых вариантах, R_1 является алкилом$_{(C1-8)}$, таким как этил или пропил. В некоторых вариантах, R_1′ является алкилом$_{(C1-8)}$, таким как этил или пропил. В некоторых вариантах, R_2 является гетероциклоалкилом$_{(C2-12)}$. В некоторых вариантах, R_2 является гетероциклоалкилом$_{(C2-8)}$. В некоторых вариантах, R_2 является *N*-гетероциклоалкилом$_{(C2-8)}$, таким как морфолинил или 4-метилпиперазин-1-ил. В других вариантах, R_2 является диалкиламино$_{(C2-8)}$, таким как диэтиламино. В некоторых вариантах, R_3 является галогеном, таким как хлор или бром. В других вариантах,R_3 является водородом. В некоторых вариантах, соединение имеет форму, такую как фармацевтически приемлемая соль, такая как соль HCl или соль малеиновой кислоты. В других вариантах, соединение не имеет форму соли.

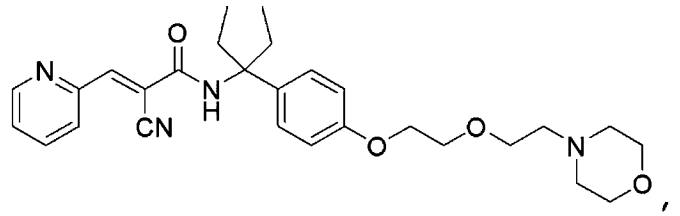
В некоторых вариантах, соединение дополнительно определено как:

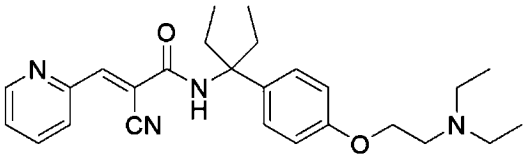


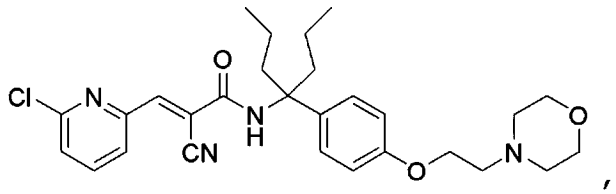


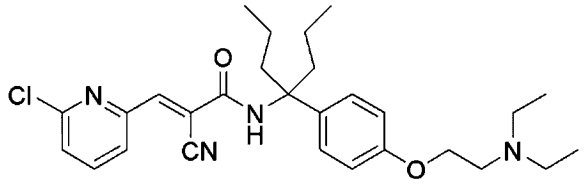


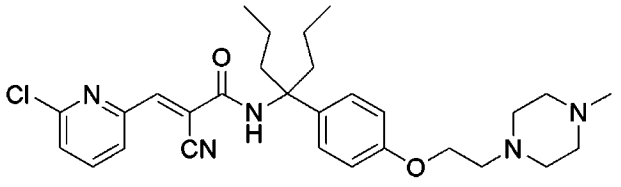


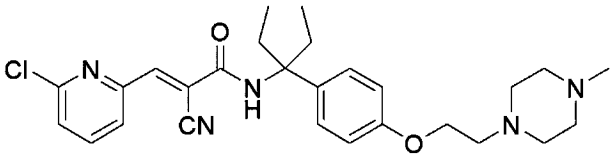


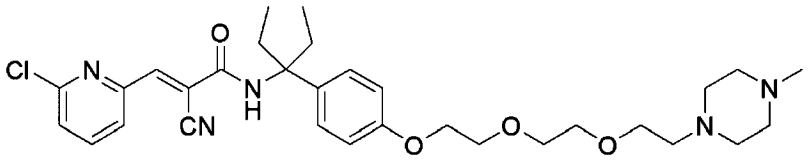




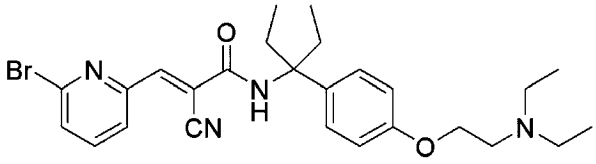






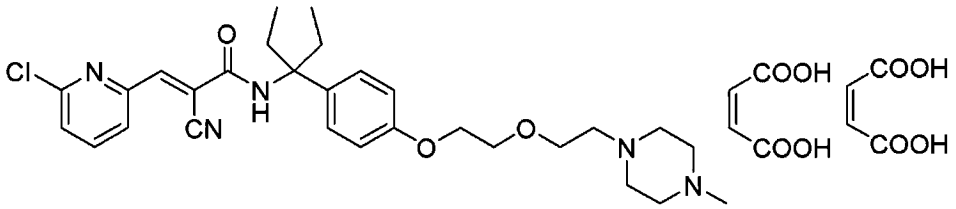


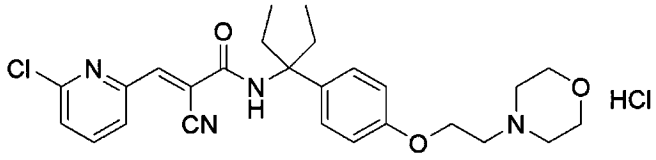
или



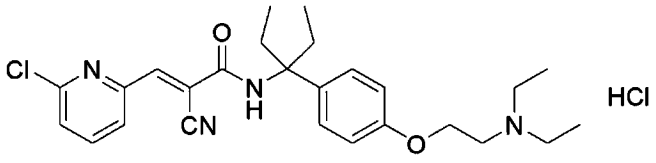
или его фармацевтически приемлемая соль любых этих формул. В некоторых вариантах, фармацевтически приемлемая соль содержит HCl или малеиновую кислоту.

В некоторых вариантах, соединение дополнительно определено как:

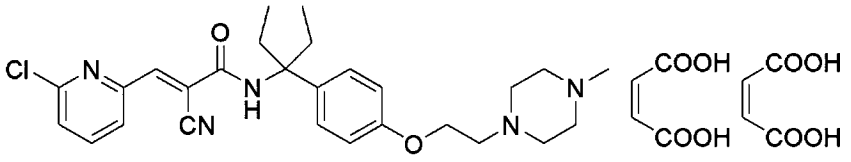




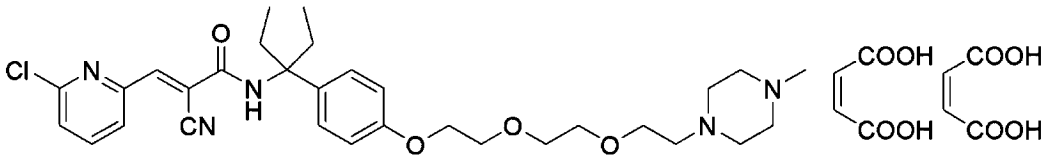
,



,



или



.

В некоторых аспектах, в данном описании представлены фармацевтические композиции, содержащие:

a) описанное здесь соединение; и

b) эксципиент.

В некоторых аспектах, в данном изобретении представлены способы лечения и/или профилактики заболевания или расстройства у пациента, нуждающегося в таковом, включающие введение пациенту соединения или фармацевтической композиции, описанных здесь, в количестве, достаточном для лечения и/или предотвращения заболевания или расстройства. В некоторых вариантах, заболеванием или расстройством является гиперпролиферативное заболевание. В некоторых вариантах, гиперпролиферативным заболеванием является заболевание кожи, такое как псориаз. В других вариантах, гиперпролиферативным заболеванием является рак. В некоторых вариантах, раком является карцинома, саркома, лимфома, лейкоз, меланома, мезотелиома, множественная миелома или семинома. В некоторых вариантах, раком является Т-клеточная лимфома кожи (CTCL). В других вариантах, раком является рак мочевого пузыря, крови, костей, головного мозга, молочной железы, центральной нервной системы, шейки матки, толстой кишки, эндометрия, пищевода, желчного пузыря, половых органов, мочеполового тракта, головы, почек, гортани, печени, легких, мышечной ткани, шеи, слизистой оболочки полости рта или носа, яичников, поджелудочной железы,

предстательной железы, кожи, селезенки, тонкого кишечника, толстой кишки, желудка, яичек или щитовидной железы. В некоторых вариантах, соединение или фармацевтическую композицию вводят перорально, внутриартериально, внутривенно или местно. В некоторых вариантах, соединение или фармацевтическую композицию вводят местно.

Другие объекты, характеристики и преимущества данного описания будут очевидны из следующего подробного описания. Однако следует понимать, что подробное описание и конкретные примеры, хотя и указывают конкретные варианты изобретения, даны только в качестве иллюстрации, поскольку различные изменения и модификации в пределах сути и объема изобретения станут очевидными для специалистов в данной области техники из этого подробного описания. Обратите внимание, что просто потому, что конкретное соединение приписывается одной конкретной общей формуле, это не означает, что оно не может также принадлежать другой общей формуле.

Описание иллюстративных вариантов

В данном описании представлены производные кофейной кислоты. Также здесь представлены их фармацевтические композиции и способы применения этих соединений и их фармацевтических композиций.

I. Соединения и способы синтеза

Соединения в соответствии с данным изобретением (также называемые “соединения в соответствии с данным описанием”) показаны, например, выше, в разделе «сущность изобретения» и в формуле изобретения ниже. Они могут быть получены способами синтеза, представленными в разделе «Примеры». Эти способы могут быть далее модифицированы и оптимизированы с применением принципов и методов органической химии при применении специалистами в данной области техники. Такие принципы и методы изложены, например, у Smith, *March’s Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure,* (2013), которая включена сюда в качестве ссылки. Кроме того, способы синтеза могут быть дополнительно модифицированы и оптимизированы для предварительного, пилотного или крупномасштабного производства, периодического или непрерывного, с применением принципов и методов химической технологии, применяемых специалистом в данной области техники. Такие принципы и методы изложены, например, в Anderson, *Practical Process Research & Development - A Guide for Organic Chemists*(2012), которая включена сюда в качестве ссылки.

Все соединения в соответствии с данным изобретением могут применяться для профилактики и лечения одного или более заболеваний или расстройств, обсуждаемых здесь или в других источниках. В некоторых вариантах, одно или более соединений, охарактеризованных или представленных здесь в качестве промежуточных соединений, метаболита и/или пролекарства, тем не менее могут применяться для предотвращения и лечения одного или более заболеваний или расстройств. Как таковые, если прямо не указано иное, все соединения данного изобретения считаются “активными соединениями” и “терапевтическими соединениями”, которые рассматриваются для применения в качестве активных фармацевтических ингредиентов (АФИ). Фактическая пригодность для

человеческого или ветеринарного применения обычно определяется с использованием сочетания протоколов клинических испытаний и регулирующих процедур, таких как те, которые администрируются Управлением по контролю за продуктами и лекарствами (FDA). В Соединенных Штатах FDA отвечает за защиту общественного здоровья путем обеспечения безопасности, эффективности, качества и охраны человеческих и ветеринарных лекарственных средств, вакцин и других биологических продуктов, а также медицинских устройств.

В некоторых вариантах, соединения в соответствии с данным изобретением обладают преимуществом в том, что они могут быть более эффективными чем, менее токсичными чем, действующими дольше чем, более мощными чем, дающими меньшее количество побочных эффектом чем, более легко абсорбируемыми чем, и/или имеющими лучший фармакокинетический профиль (*например*, более высокую пероральную биодоступность и/или меньший клиренс) чем, и/или имеющими другие полезные фармакологические, физические или химические свойства по сравнению с соединениями, известными в данной области техники, для использования при показаниях, указанных здесь, или в других источниках.

Соединения в соответствии с данным изобретением могут содержать один или более асимметрически-замещенных атомов углерода или азота и могут быть выделены в оптически активной или рацемической форме. Таким образом, рассматриваются все хиральные, диастереомерные, рацемические формы, эпимерные формы, и все геометрические изомерные формы химической формулы, если специально не указана конкретная стереохимия или изомерная форма. Соединения могут существовать как рацематы и рацемические смеси, отдельные энантиомеры, диастереомерные формы и отдельные диастереомеры. В некоторых вариантах, получают отдельный диастереомер. Хиральные центры соединений в соответствии с данным изобретением могут иметь *S* или *R* конфигурацию.

Химические формулы, применяемые для представления соединений в соответствии с данным изобретением, обычно показывают только один из возможных нескольких разных таутомеров. Например, известно, что многие типы кетоновых групп существуют в равновесии с соответствующими енольными группами. Также многие типы иминовых групп существуют в равновесии с енаминовыми группами. Независимо от того, какой таутомер изображен для данного соединения, и независимо от того, какой преобладает, рассматриваются все таутомеры данной химической формулы.

Кроме того, атомы, составляющие соединения в соответствии с данным изобретением, включают все изотопные формы таких атомов. Изотопы в данном описании включают такие атомы, которые имеют одинаковое атомное число, но разные массовые числа. В качестве общего примера и без ограничений, изотопы водорода включают тритий и дейтерий, и изотопы углерода включают ^{13}C и ^{14}C.

Соединения в соответствии с данным изобретением также могут существовать в форме пролекарства. Так как известно, что пролекарства улучшают множество желаемых

качеств фармацевтических средств (*например*, растворимость, биодоступность, технологичность и т.д.), соединения, применяемые в некоторых способах в соответствии с данным изобретением, могут, при желании, вводиться в форме пролекарства. Таким образом, изобретение охватывает пролекарства соединений в соответствии с данным изобретением, а также способы введения пролекарств. Пролекарства соединений, применяемых в соответствии с данным изобретением, могут быть получены модификацией функциональных групп, присутствующих в соединении так, чтобы модификации отщеплялись, либо при обычных манипуляциях, либо *in vivo*, от исходного соединения. Следовательно, пролекарства включают, например соединения, описанные здесь, в которых гидрокси, амино или карбоксигруппа связаны с любой группой которая, при введении пролекарства субъекту, отщепляется с образованием гидрокси-, амино- или карбоновой кислоты, соответственно.

Дополнительные примеры фармацевтически приемлемых солей и способы их получения и применения представлены в *Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, and Use* (2002), которая включена сюда в качестве ссылки.

Должно быть понятно, что многие органические соединения могут образовывать комплексы с растворителями, в которых они взаимодействуют, или из которых их осаждают или кристаллизуют. Эти комплексы известны как “сольваты”. Если растворителем является вода, комплекс известен как “гидрат”. Также должно быть понятно, что многие органические соединения могут существовать в более чем одной твердой форме, включая кристаллические и аморфные формы. Все твердые формы представленных здесь соединений, включая любые их сольваты, включены в объем данного изобретения.

II. Фармацевтические составы и способы введения

Для введения пациенту, нуждающемуся в таковом лечении, фармацевтические составы (также называемые фармацевтические препараты, фармацевтические композиции, фармацевтические продукты, медицинские продукты, лекарственные препараты, лекарственные средства или медикаменты) содержат терапевтические эффективное количество соединения в соответствии с данным изобретением, составленное с одним или более эксципиентами и/или лекарственными носителями, подходящими для назначенного способа введения. В некоторых вариантах, соединения в соответствии с данным изобретением составлены так, чтобы их можно было применять для лечения человека и/или ветеринарных пациентов. В некоторых вариантах, составление включает смешивание или объединение одного или более соединений в соответствии с данным изобретением с одним или более следующих эксципиентов: лактоза, сахароза, порошок крахмала, сложные эфиры целлюлозы и алкановых кислот, сложные эфиры алкилцеллюлозы, тальк, стеариновая кислота, стеарат магния, оксид магния, натриевые и кальциевые соли фосфорной и серной кислот, желатин, аравийская камедь, альгинат натрия, поливинилпирролидон и/или поливиниловый спирт. В некоторых вариантах, *например*, для перорального введения, фармацевтический состав может быть таблетирован или инкапсулирован. В некоторых вариантах, соединения могут быть растворены или суспендированы в воде,

полиэтиленгликоле, пропиленгликоле, этаноле, кукурузном масле, хлопковом масле, арахисовом масле, конопляном масле, бензиловом спирте, хлориде натрия и/или различных буферах. Фармацевтические составы могут быть подвергнуты обычным фармацевтическим операциям, таким как стерилизация, и/или могут содержать лекарственные носители и/или эксципиенты, такие как консерванты, стабилизаторы, смачивающие агенты, эмульгаторы, инкапсулирующие агенты, такие как жиры, дендримеры, полимеры, белки, такие как альбумин или нуклеиновые кислоты, и буферы и т.д.

Фармацевтические составы могут вводиться множеством способов, *например*, перорально или инъекцией (*например,* подкожной, внутривенной, внутрибрюшинной и т.д.). В зависимости от способа введения, соединения в соответствии с данным изобретением могут быть покрыты материалом для защиты соединения от действия кислот и других природных условий, которые могут инактивировать соединение. Для введения активного соединения путем, отличным от парентерального, может быть необходимо покрыть соединение или вводить соединение совместно с материалом для предотвращения его инактивации. Например, активное соединение может вводиться пациенту в подходящем носителе, например, липосомах или разбавителе. Фармацевтически приемлемые разбавители включают физиологический раствор и водные буферные растворы. Липосомы включают вода-в-масле-в-воде CGF эмульсии, а также обычные липосомы.

Соединения в соответствии с данным изобретением также могут вводиться парентерально, внутрибрюшинно, интраспинально или интрацеребрально. Дисперсии могут быть получены в глицерине, жидкие полиэтиленгликоли и их смеси в маслах. В обычных условиях хранения и применения, эти препараты могут содержать консервант для предотвращения роста микроорганизмов.

Фармацевтические композиции, подходящие для инъекций, используют стерильные водные растворы (если водорастворимые) или дисперсии и стерильные порошки для экстемпорального получения стерильных растворов или дисперсий для инъекций. Носителем может быть растворитель или дисперсионная среда содержащая, например, воду, этанол, многоатомный спирт (включая, но не ограничиваясь ими, глицерин, пропиленгликоль и жидкий полиэтиленгликоль), их подходящие смеси и растительные масла. Подходящая текучесть может поддерживаться, например, применением покрытия, такого как лецитин, сохранением требуемого размера частиц в случае дисперсии и применением поверхностно-активных веществ. Профилактика действия микроорганизмов может быть достигнута различными антибактериальными и противогрибковыми агентами, включая, но не ограничиваясь ими, парабены, хлорбутанол, фенол, аскорбиновую кислоту и тимеросал. Во многих случаях будет предпочтительно включать изотонические агенты, например, сахара, хлорид натрия или многоатомные спирты, такие как маннит и сорбит, в композиции. Пролонгированная абсорбция композиций для инъекций может быть получена включением в композицию агента, который задерживает абсорбцию, например, моностеарат алюминия или желатин.

Соединения в соответствии с данным изобретением могут вводиться перорально,

например, с инертным разбавителем или ассимилируемым съедобным носителем. Соединения и другие ингредиенты также могут быть заключены в твердую или мягкую желатиновую капсулу, спрессованы в таблетки или включены непосредственно в питание субъекта. Для перорального терапевтического введения, соединения в соответствии с данным изобретением могут быть включены с эксципиентами и использованы в форме проглатываемых таблеток, буккальных таблеток, пастилок, капсул, эликсиров, суспензий, сиропов, вафель и подобных пероральных составов. Процент терапевтического соединения в композициях и препаратах, конечно, может варьироваться. Количество терапевтического соединения в таких фармацевтических составах таково, чтобы получить подходящую дозу.

В некоторых вариантах, терапевтическое соединение также может наноситься местно на кожу, глаз или слизистую. Альтернативно, если желательна местная доставка в легкие, терапевтическое соединение может вводиться ингаляцией в сухом порошковом или аэрозольном составе.

В некоторых вариантах, может быть предпочтительно составлять парентеральные композиции в единичной дозированной форме для простоты введения и однородности дозировки. Единичная дозированная форма в данном описании относится к физически отдельной единице, подходящей в качестве унитарных доз для лечимых пациентов; каждая доза содержит определенное количество терапевтического соединения, рассчитанное для получения желаемого терапевтического эффекта, в сочетании с требуемым фармацевтическим носителем. В некоторых вариантах, спецификация единичных дозированных форм в соответствии с данным изобретением определяется и напрямую зависит от (а) уникальных характеристик терапевтического соединения и конкретного терапевтического эффекта, который должен быть достигнут, и (б) ограничений, существующих в области приготовления такого терапевтического соединения для лечения выбранного состояния у пациента. В некоторых вариантах, активные соединения вводят в терапевтически эффективной дозе, достаточной для лечения состояния, связанного с состоянием у пациента. Например, эффективность соединения может быть оценена в животной модели, которая может быть прогностической для эффективности в лечении заболевания у человека или другого животного.

В некоторых вариантах, эффективный интервал дозы для терапевтического соединения может быть экстраполирован из эффективных доз, определенных в животных исследованиях на множестве различных животных. В общем, эквивалентная человеческая доза (ЭЧД) в мг/кг может быть рассчитана в соответствии со следующей формулой (см., *например,* Reagan-Shaw *et al., FASEB J.,* 22(3):659-661, 2008, которая включена сюда в качестве ссылки):

ЭЧД (мг/кг) = доза для животного (мг/кг) × (K_m животного/K_m человека)

Применение коэффициентов K_m при превращении дает более точные значения ЭЧД, которые основаны на площади поверхности тела (ППТ), а не на только массе тела. Значения K_m для человека и различных животных хорошо известны. Например, K_m для среднего человека весом 60 кг (с ППТ 1,6 $м^2$) составляет 37, а для ребенка весом 20 кг (ППТ 0,8 $м^2$)

будет составлять K_m 25. K_m для некоторых релевантных животных моделей хорошо известны, включая: K_m мыши 3 (учитывая вес 0,02 кг и ППТ 0,007); K_m хомяка 5 (учитывая вес 0,08 кг и ППТ 0,02); K_m крысы 6 (учитывая вес 0,15 кг и ППТ 0,025) и K_m обезьяны 12 (учитывая вес 3 кг и ППТ 0,24).

Точные количества терапевтической композиции зависит от мнения лечащего врача и определяются для каждого конкретного человека. Тем не менее, рассчитанная ЭЧД доза дает общее направление. Другие факторы, влияющие на дозу, включают физическое и клиническое состояние пациента, способ введения, цель лечения и эффективность, стабильность и токсичность конкретного терапевтического состава.

Точная доза соединения в соответствии с данным изобретением или композиции, содержащей соединение в соответствии с данным изобретением, вводимая субъекту, может быть определена физическими и физиологическими факторами, такими как тип лечимого животного, возраст, пол, масса тела, тяжесть состояния, тип лечимого заболевания, предыдущие или текущие терапевтические вмешательства, первичное заболевание субъекта и способ введения. Эти факторы могут быть определены специалистом в данной области техники. Лечащий врач, ответственный за введение, обычно определяет концентрацию активного ингредиента(ов) в композиции и подходящую дозу(ы) для конкретного субъекта. Доза может быть скорректирована конкретным терапевтом в случае любых осложнений.

В некоторых вариантах, терапевтически эффективное количество обычно составляет от около 0,001 мг/кг до около 1000 мг/кг, от около 0,01 мг/кг до около 750 мг/кг, от около 100 мг/кг до около 500 мг/кг, от около 1 мг/кг до около 250 мг/кг, от около 10 мг/кг до около 150 мг/кг одной или более доз для суточного введения, в течение одного или нескольких дней (в зависимости, конечно, от способа введения и описанных выше факторов). Другие подходящие интервалы доз включают от 1 мг до 10000 мг в сутки, от 100 мг до 10000 мг в сутки, от 500 мг до 10000 мг в сутки, и от 500 мг до 1000 мг в сутки. В некоторых конкретных вариантах, количество составляет менее 10000 мг в сутки с интервалом от 750 мг до 9000 мг в сутки.

В некоторых вариантах, количество активного соединения в фармацевтическом составе составляет от около 2 до около 75 массовых процентов. В некоторых таких вариантах, количество составляет от около 25 до около 60 массовых процентов.

Рассматриваются однократные или многократные дозы агентов. Желаемые временные интервалы для введения множества доз могут быть определены специалистом в данной области техники с применением не более чем обычных экспериментов. Например, субъектам могут вводить две дозы в сутки с приблизительно 12-часовыми интервалами. В некоторых вариантах, агент вводят один раз в сутки.

Агент(ы) могут вводиться по обычной схеме. В данном описании обычная схема относится к определенному обозначенному периоду времени. Обычная схема может охватывать периоды времени, которые идентичны или которые отличаются по длительности, если схема определена заранее. Например, обычная схема может включать

введение два раза в сутки, каждый день, через день, каждые три дня, каждые четыре дня, каждые пять дней, каждые шесть дней, еженедельно, ежемесячно или любое установленное количество дней или недель между ними. Альтернативно, определенная обычная схема может включать введение два раза в сутки в течение первой недели, затем ежедневно в течение нескольких месяцев, и т.д. В других вариантах, в изобретении представлено, что агент(ы) могут приниматься перорально, и что время введения зависит или не зависит от приема пищи. Таким образом, например, агент может приниматься каждое утро и/или каждый вечер независимо от того, ел субъект или только собирается есть.

III. Лечение рака и других гиперпролиферативных заболеваний

Хотя гиперпролиферативные заболевания могут быть связаны с любым заболеванием, которое вызывает неконтролируемое размножение клетки, прототипным примером является рак. Псориаз является другим примером. Одним из ключевых элементов рака является то, что нормальный апоптотический цикл клетки прерывается, и, таким образом, агенты, которые прерывают рост клеток, важны в качестве терапевтических агентов для лечения этих заболеваний. В некоторых вариантах, производные кофейной кислоты, описанные здесь, могут использоваться для уменьшения количества клеток и, как таковые, могут применяться для лечения различных видов рака или других злокачественных новообразований.

В некоторых вариантах, рак, раковую ткань или раковые клетки можно лечить с помощью соединений, способов и композиций, описанных здесь. В некоторых вариантах, раковые клетки или ткани, которые можно лечить, включают, но не ограничиваются ими, клетки или ткани мочевого пузыря, крови, кости, костного мозга, мозга, молочной железы, толстой кишки, пищевода, желудочно-кишечного тракта, десен, головы, почки, печени, легкого, носоглотки, шеи, яичника, простаты, кожи, желудка, поджелудочной железы, яичка, языка, шейки матки или матки. В некоторых вариантах, рак, который можно лечить, может быть следующих гистологических типов: новообразование, злокачественный; карцинома; карцинома, недифференцированная; гигантоклеточная и веретеноклеточная карцинома; мелкоклеточная карцинома; папиллярная карцинома; плоскоклеточная карцинома; лимфоэпителиальная карцинома; базальноклеточная карцинома; пиломатриксная карцинома; переходно-клеточная карцинома; папиллярная переходно-клеточная карцинома; аденокарцинома; гастринома, злокачественная; холангиокарцинома; печеночно-клеточная карцинома; комбинированная печеночно-клеточная карцинома и холангиокарцинома; трабекулярная аденокарцинома; аденокистозная карцинома; аденокарцинома при аденоматозном полипе; аденокарцинома, семейный полипоз кишечника; солидная карцинома; карциноидная опухоль, злокачественная; бранхиоло-альвеолярная аденокарцинома; папиллярная аденокарцинома; хромофобная карцинома; ацидофильная карцинома; оксифильная аденокарцинома; базофильная карцинома; светлоклеточная аденокарцинома; зернистоклеточная карцинома; фолликулярная аденокарцинома; папиллярная и фолликулярная аденокарцинома; неинкапсулированная склерозирующая карцинома; рак коры надпочечников; эндометриоидная карцинома; рак из

придатков кожи; апокринная аденокарцинома; сальная аденокарцинома; церуминозная аденокарцинома; мукоэпидермоидный рак; цистаденокарцинома; папиллярная цистаденокарцинома; папиллярная серозная цистаденокарцинома; муцинозная цистаденокарцинома; муцинозная аденокарцинома; перстневидно-клеточный рак; инфильтративная протоковая карцинома; медуллярная карцинома; лобулярная карцинома; воспалительный рак; болезнь Педжета, молочной железы; ацинозно-клеточная карцинома; аденосквамозная карцинома; аденокарцинома с плоскоклеточной метаплазией; тимома, злокачественная; стромальная опухоль яичника, злокачественная; текома, злокачественная; фолликулома, злокачественная; андробластома, злокачественная; карцинома клеток Сертоли; опухоль из клеток Лейдига, злокачественная; опухоль жировых клеток, злокачественная; параганглиома, злокачественная; внегрудная параганглиома, злокачественная; феохромоцитома; гломангиосаркома; злокачественная меланома; амеланотическая меланома; поверхностная распространяющаяся меланома; злокачественная меланома лентиго; акральные лентигинозные меланомы; узловые меланомы; злокачественная меланома в гигантском пигментированном невусе; меланома эпителиоидных клеток; синий невус злокачественный; саркома; фибросаркома; фиброзная гистиоцитома, злокачественная; миксосаркома; липосаркома; липосаркома; лейомиосаркома; рабдомиосаркома; эмбриональная рабдомиосаркома; альвеолярная рабдомиосаркома; стромальная саркома; смешанная опухоль, злокачественная; смешанная опухоль Мюллера; нефробластома; гепатобластома; карциносаркома; мезенхимома злокачественная; опухоль Бреннера, злокачественная; листовидная цистосаркома, злокачественная; синовиальная саркома; мезотелиома, злокачественная; дисгерминома; эмбриональная карцинома; тератома, злокачественная; струма яичника, злокачественная; хориокарцинома; мезонефрома, злокачественная; гемангиосаркома; гемангиоэндотелиома, злокачественная; саркома Капоши; гемангиоперицитома, злокачественная; лимфангиосаркома; остеосаркома; юкстакортикальная остеосаркома; хондросаркома; хондробластома, злокачественная; мезенхимальная хондросаркома; гигантоклеточная опухоль кости; саркома Юинга; одонтогенная опухоль, злокачественная; амелобластная одонтосаркома; амелобластома, злокачественная; амелобластная фибросаркома; пинеалома, злокачественная; хордома; глиома, злокачественная; эпендимома; астроцитома; протоплазматическая астроцитома; фибриллярная астроцитома; астробластома; глиобластома; олигодендроглиома; олигодендробластома; примитивная нейроэктодермальная опухоль; саркома мозжечка; ганглионейробластома; нейробластома; ретинобластома; обонятельная нейрогенная опухоль; менингиома, злокачественная; нейрофибросаркома; невринома, злокачественная; зернисто-клеточная опухоль, злокачественная; злокачественная лимфома; болезнь Ходжкина; парагранулема; злокачественная мелкоклеточная лимфоцитарная лимфома; злокачественная крупноклеточная лимфома, диффузная; злокачественная фолликулярная лимфома; грибовидный микоз; другие уточненные неходжкинские лимфомы; В-клеточная лимфома; неходжкинская лимфома (НХЛ) низкодифференцированная/фолликулярная;

мелкоклеточная лимфоцитарная (МЛ) НХЛ; промежуточная/фолликулярная НХЛ; промежуточная диффузная НХЛ; высокодифференцированная иммунобластная НХЛ; высокодифференцированная лимфобластная НХЛ; высокодифференцированная нежоджкинская лимфома Беркитта; массивная лимфаденопатия НХЛ; мантийно-клеточная лимфома; лимфома, связанная со СПИД; макроглобулинемия Вальденстрема; злокачественный гистиоцитоз; множественная миелома; тучноклеточная саркома; иммунопролиферативные заболевания тонкого кишечника; лейкоз; лимфолейкоз; плазмоклеточны й лейкоз; эритролейкоз; лимфосаркомный клеточный лейкоз; миелоидный лейкоз; базофильный лейкоз; эозинофильный лейкоз; моноцитарный лейкоз; тучноклеточный лейкоз; мегакариобластный лейкоз; миелоидная саркома; и лейкоз ворсистых клеток. В определенных аспектах опухоль может включать остеосаркому, ангиосаркому, рабдосаркому, лейомиосаркому, саркому Юинга, глиобластому, нейробластому или лейкоз, включая лейкоз ворсистых клеток; хронический лимфолейкоз (ХЛЛ); острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ); острый миелоидный лейкоз (ОМЛ); и хронический миелобластный лейкоз.

В другом аспекте, соединения, композиции и способы, описанные здесь, могут применяться для лечения рака или других гиперпролиферативных заболеваний. Хотя гиперпролиферативные заболевания могут быть связаны с любым заболеванием, которое вызывает неконтролируемое размножение клетки, прототипным примером является рак. Одним из элементов рака является то, что нормальный апоптотический цикл клетки прерывается. Как таковые, агенты, которые прерывают рост клеток, важны в качестве терапевтических агентов для лечения этих заболеваний. В этом описании соединения в соответствии с данным изобретением могут применяться для уменьшения количества клеток и, могут применяться для лечения различных видов рака.

В некоторых вариантах раковые клетки, которые можно лечить соединениями или композициями в соответствии с данным изобретением, включают, но не ограничиваются ими, клетки мочевого пузыря, крови, костей, костного мозга, мозга, молочной железы, толстой кишки, пищевода, желудочно-кишечного тракта, десны, головы, почек, печени, легких, носоглотки, шеи, яичника, простаты, кожи, желудка, поджелудочной железы, яичка, языка, шейки матки и матки.

В некоторых вариантах, опухоли, для которых применимы настоящие способы лечения, включают любые типы злокачественных клеток, такие как клетки, обнаруженные в солидной опухоли или гематологической опухоли. Типовые солидные опухоли могут включать, но не ограничиваются ими, опухоль органа, выбранного из группы, состоящей из поджелудочной железы, толстой кишки, слепой кишки, желудка, мозга, головы, шеи, яичника, почки, гортани, саркомы, легкого, мочевого пузыря, меланомы, простаты и молочной железы. Типовые гематологические опухоли включают опухоли костного мозга, злокачественные опухоли Т- или В-клеток, лейкозы, лимфомы, бластомы, миеломы и подобные. Дополнительные примеры раковых заболеваний, которые можно лечить с использованием способов, представленных здесь, включают, но не ограничены ими, рак

легкого (включая мелкоклеточный рак легкого, немелкоклеточный рак легкого, аденокарциному легкого и плоскоклеточный рак легкого) рак брюшины, рак ЖКТ или желудка (включая рак желудочно-кишечного тракта и желудочно-кишечный стромальный рак), рак поджелудочной железы, рак шейки матки, рак яичников, рак печени, рак мочевого пузыря, рак молочной железы, рак толстой кишки, колоректальный рак, рак эндометрия или матки, рак слюнной железы, рак почки или почки, рак простаты, рак влагалища, рак щитовидной железы, различные типы рака головы и шеи и меланому.

В определенных вариантах, относящихся к способам лечения рака у пациента, включающих введение пациенту фармацевтически эффективного количества соединения в соответствии с данным изобретением, фармацевтически эффективное количество составляет 0,1-1000 мг/кг. В определенных вариантах, фармацевтически эффективное количество вводят одной дозой в сутки. В определенных вариантах, фармацевтически эффективное количество вводят двумя или более дозами в сутки. Соединение может вводиться через контакт опухолевой клетки во время *ex vivo* продувания, например. Способ лечения может включать одно или более из следующих: a) вызов цитотоксичности в опухолевой клетке; b) уничтожение опухолевой клетки; c) вызов апоптоза в опухолевой клетке; d) вызов дифференциации в опухолевой клетке; или e) ингибирование роста в опухолевой клетке. Опухолевой клеткой может быть любой тип опухолевой клетки, такой как клетка мозга. Другие типы клеток включают, например, клетку рака мочевого пузыря, клетку рака молочной железы, клетку рака легкого, клетку рака толстой кишки, клетку рака предстательной железы, клетку рака печени, клетку рака поджелудочной железы, клетку рака желудка, клетку рака яичка, клетку рака мозга, клетку рака яичника, раковая лимфатическая клетка, клетку рака кожи, клетку рака мозга, клетку рака кости или клетку рака мягких тканей.

В некоторых вариантах, способы лечения дополнительно включают отслеживание прогресса лечения. В некоторых из этих вариантов, способы включают стадию определения уровня изменений в гематологических параметрах и/или анализ раковых стволовых клеток (РСК) с белками клеточной поверхности в качестве диагностических маркеров, или диагностическое измерение (*например*, скрининг, анализ) у пациента, страдающего или подверженного расстройству или его симптомам, связанным с раком, на которой пациенту вводят терапевтическое количество соединения или композиции, описанных здесь. Уровень маркера, определенный в способе, может сравниваться с известными уровнями маркера либо у здоровых нормальных контрольных участников, либо у других страдающих заболеванием пациентов для установления состояния болезни пациента. В некоторых вариантах, второй уровень маркера у пациента определяют в момент времени, более поздний, чем момент определения первого уровня, и два уровня сравнивают для отслеживания курса заболевания или эффективности терапии. В некоторых вариантах, уровень маркера до лечения у пациента определяют до начала лечения согласно способам, описанным здесь; такой уровень до лечения можно сравнивать с уровнем маркера у пациента после начала лечения для определения эффективности лечения.

В некоторых вариантах, пациентом является млекопитающее, *например* примат, предпочтительно, высший примат, *например,* человека (*например*, пациент, имеющий или рискующий заиметь расстройство, описанное здесь). В некоторых вариантах, пациент нуждается в улучшении иммунного ответа пациента. В определенных вариантах, пациент имеет или рискует заиметь нарушенную иммунную реакцию. Например, в некоторых вариантах, пациент проходит или прошел химиотерапевтическое лечения и/или радиационную терапию. Альтернативно или в сочетании, пациент имеет или рискует заиметь нарушенную иммунную реакцию в результате заражения.

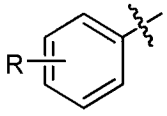
IV. Определения

При применении в контексте химической группы: “водород” означает −H; “гидрокси” означает −OH; “оксо” означает =O; “карбонил” означает −C(=O)−; “карбокси” означает −C(=O)OH (также пишется как −COOH или $-CO_2H$); “галоген” означает независимо −F, −Cl, −Br или −I; “амино” означает $-NH_2$; “гидроксиамино” означает −NHOH; “нитро” означает $-NO_2$; имино означает =NH; “циано” означает −CN; “изоцианил” означает −N=C=O; “азидо” означает $-N_3$; в одновалентном контексте “фосфат” означает $-OP(O)(OH)_2$ или его депротонированную форму; в двухвалентном контексте “фосфат” означает −OP(O)(OH)O− или его депротонированную форму; “меркапто” означает −SH; и “тио” означает =S; “сульфонил” означает $-S(O)_2-$; и “сульфинил” означает −S(O)−.

В контексте химических формул, символ “–” означает одинарную связь, “=” означает двойную связь и “≡” означает тройную связь. Символ “ ---- ” означает необязательную связь, которая, если присутствует, является либо одинарной, либо двойной. Символ “ ---- ” означает одинарную связь или двойную связь, таким образом, формула охватывает, например, , , , и . И понятно, что ни один атом такого кольца не образует часть более чем одной двойной связи. Более того, отмечено, что символ ковалентной связи “–”, при соединении одного или двух стереогенных атомов, не означает какую-либо предпочтительную стереохимию. Наоборот, он охватывает все стереоизомеры, а также их смеси. Символ « ⁓ », если нарисован перпендикулярно вдоль связи (*например*, для метила) означает место присоединения группы. Отмечено, что место присоединения обычно идентифицируется подобным образом только для больших групп для того, чтобы помочь читателю однозначно идентифицировать место присоединения. Символ “ ▬◀ ” означает одинарную связь где группа, присоединенная к толстому концу клина, находится “вне страницы.” Символ “ ▪▪▪▪ ” означает одинарную связь где группа, присоединенная к толстому концу клина, находится “в странице”. Символ “ ⁓ ” означает одинарную связь, где геометрия вокруг двойной связи (*например*, *E* или *Z*) не определена. Поэтому рассматриваются обе опции, а также их сочетания. Любая неопределенная валентность на атоме структуры, показанной в этой заявке, потенциально

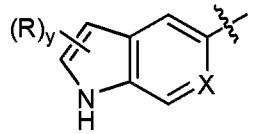
представляет атом водорода, связанный с этим атомом. Жирная точка на атоме углерода указывает на то, что водород, присоединенный к этому углероду, ориентирован вне плоскости бумаги.

Если переменная изображена как “плавающая группа” на кольцевой системе, например, группа “R” в формуле:



,

то переменная может замещать любой атом водорода, присоединенный к любому из атомов кольца, включая изображенный, предполагаемый или четко определенный водород, до тех пор, пока формируется стабильная структура. Если переменная изображена как “плавающая группа” на конденсированной кольцевой системе, как, например, группа “R” в формуле:



,

то переменная может замещать любой водород, присоединенный к любому атому кольца любого из конденсированных колей, если не указано иначе. Замещаемые атомы водорода включают изображенные атомы водорода (*например*, водород, присоединенный к азоту в указанной выше формуле), предполагаемые атомы водорода (*например*, водород в указанной выше формуле, который не показан, но понятно, что он присутствует), точно определенные атомы водорода и необязательные атомы водорода, присутствие которых зависит от идентичности атома кольца (*например,* водород, присоединенный к группе X, если X является −CH−), до тех пор, пока формируется стабильная структура. В изображенном примере R может находиться либо в 5-членном, либо в 6-членном кольце конденсированной системы колец. В представленной выше формуле нижний индекс “y” после R, заключенной в скобки, означает численную переменную. Если не указано иначе, эта переменная может быть равна 0, 1, 2 или любому целому числу больше 2, и ограничена только максимальным количеством замещаемых атомов водорода на кольце или кольцевой системе.

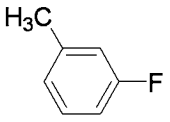
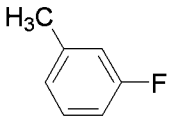
Для химических групп и классов соединения, количество атомов углерода в группе или классе обозначено следующим образом: “Cn” или “C=n” определяет точное количество (n) атомов углерода в группе/классе. “C≤n” определяет максимальное количество (n) атомов углерода, которое может быть в группе или классе, с минимально возможным количеством для рассматриваемой группы/класса. Например, понятно, что минимальное количество атомов углерода в группах “алкил$_{(C\leq8)}$”, “циклоалкандиил$_{(C\leq8)}$”, “гетероарил$_{(C\leq8)}$” и “ацил$_{(C\leq8)}$” составляет один, минимальное количество атомов углерода в группах “алкенил$_{(C\leq8)}$”, “алкинил$_{(C\leq8)}$” и “гетероциклоалкил$_{(C\leq8)}$” составляет два, минимальное количество атомов углерода в группе “циклоалкил$_{(C\leq8)}$” составляет три и минимальное

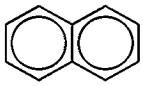
количество атомов углерода в группах “арил$_{(C\leq8)}$” и “арендиил$_{(C\leq8)}$” составляет шесть. “Cn-n′” определяет и минимальное (n) и максимальное количество (n′) атомов углерода в группе. Таким образом, “алкил$_{(C2\text{-}10)}$” обозначает такие алкильные группы, которые имеют от 2 до 10 атомов углерода. Эти показатели количества атомов углерода могут предшествовать или следовать за химическими группами или классами, которые они модифицируют, и могут заключаться или не заключаться в круглые скобки, не вызывая каких-либо изменений в значении. Таким образом, термины “C5 олефин”, “C5-олефин”, “олефин$_{(C5)}$” и “олефин$_{C5}$” все являются синонимами. За исключением отмеченного ниже, каждый атом углерода подсчитывается, чтобы определить, попадает ли группа или соединение в указанное число атомов углерода. Например, группа дигексиламино является примером диалкиламино$_{(C=12)}$ группы; однако, она не является примером диалкиламино$_{(C=6)}$ группы. Также фенилэтил является примером аралкильной$_{(C=8)}$ группы. Если любая из химических групп или классов соединений, определенных здесь, модифицирована термином “замещенная”, любой атом углерода в группе, замещающей атом водорода, не считается. Таким образом, метоксигексил, который имеет всего семь атомов углерода, является примером замещенного алкила$_{(C1\text{-}6)}$. Если не указано иначе, любая химическая группа или класс соединений, перечисленный в формуле изобретения без ограничения атомов углерода, имеет предел атомов углерода меньший или равный двенадцати.

Термин “насыщенное” при применении для модификации соединения или химической группы означает, что соединение или химическая группа не имеет двойных и тройных связей углерод-углерод, за исключением отмеченного ниже. Если термин применяют для модификации атома, он означает, что атом не является частью любой двойной или тройной связи. В случае замещенных вариантов насыщенных групп, могут присутствовать одна или более двойных связей углерод-кислород или двойная связь углерод-азот. И если такая связь присутствует, то двойные связи углерод-углерод, которые могут существовать как часть кето-енольного таутомеризма или имин/енаминового таутомеризма, не исключены. Если термин “насыщенный” применяют для модификации раствора вещества, он означает, что большее количество этого вещества не может быть растворено в этом растворе.

Термин “алифатическое” означает, что соединение или химическая группа, модифицированная таким образом, является ациклическим или циклическим, но не ароматическим соединением или группой. В алифатических соединениях/группах атомы углерода могут быть объединены вместе в прямых цепях, разветвленных цепях или не ароматических кольцах (алициклических). Алифатические соединения/группы могут быть насыщенными, то есть объединены одинарными связями углерод-углерод (алканы/алкил), или ненасыщенными, с одной или более двойными связями углерод-углерод (алкены/алкенил) или с одной или более тройными связями углерод-углерод (алкины/алкинил).

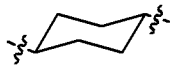
Термин “ароматическое” означает, что соединение или химическая группа, модифицированная таким образом, имеет плоское ненасыщенное кольцо атомов с $4n$+2

электронами в конечной конъюгированной циклической π системе. Ароматическое соединение или химическая группа могут быть изображены как одиночная резонансная структура; однако изображение одной резонансной структуры также относится к любой другой резонансной структуре. Например:  также обозначает  .

Ароматические соединения также могут быть изображены с применением круга для представления делокализированной природы электронов в полностью конъюгированной циклической π системе, два не ограничивающих примера которой показаны ниже: и  .

Термин “алкил” при применении без модификатора “замещенный” относится к одновалентной насыщенной алифатической группе с атомом углерода в качестве точки присоединения, линейной или разветвленной ациклической структуре и не содержащей никаких атомов кроме углерода и водорода. Группы $-CH_3$ (Me), $-CH_2CH_3$ (Et), $-CH_2CH_2CH_3$ (*н*-Pr или пропил), $-CH(CH_3)_2$ (*и*-Pr, ^{i}Pr или изопропил), $-CH_2CH_2CH_2CH_3$ (*н*-Bu), $-CH(CH_3)CH_2CH_3$ (*втор*-бутил), $-CH_2CH(CH_3)_2$ (изобутил), $-C(CH_3)_3$ (*трет*-бутил, *т*-бутил, *т*-Bu или ^{t}Bu) и $-CH_2C(CH_3)_3$ (*нео*-пентил) являются не ограничивающими примерами алкильных групп. Термин “алкандиил” при применении без модификатора “замещенный” относится к двухвалентной насыщенной алифатической группе с одним или двумя насыщенными атомами углерода в точках присоединения, линейной или разветвленной ациклической структуре, не содержащей двойных или тройных связей углерод-углерод и не содержащей никаких атомов кроме углерода и водорода. Группы $-CH_2-$ (метилен), $-CH_2CH_2-$, $-CH_2C(CH_3)_2CH_2-$ и $-CH_2CH_2CH_2-$ являются не ограничивающими примерами алкандиильных групп. Термин “алкилиден” при применении без модификатора “замещенный” относится к двухвалентной группе $=CRR'$, в которой R и R′ независимо являются водородом или алкилом. Не ограничивающие примеры алкилиденовых групп включают: $=CH_2$, $=CH(CH_2CH_3)$ и $=C(CH_3)_2$. “Алкан” относится к классу соединений, имеющих формулу H−R, где R является алкилом, таким как определен выше. Если любую из этих групп применяют с модификатором “замещенная”, один или более атомов водорода независимо замещены $-OH$, $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-NH_2$, $-NO_2$, $-CO_2H$, $-CO_2CH_3$, $-CN$, $-SH$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-C(O)CH_3$, $-NHCH_3$, $-NHCH_2CH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NHCH_3$, $-C(O)N(CH_3)_2$, $-OC(O)CH_3$, $-NHC(O)CH_3$, $-S(O)_2OH$ или $-S(O)_2NH_2$. Следующие группы являются не ограничивающими примерами замещенных алкильных групп: $-CH_2OH$, $-CH_2Cl$, $-CF_3$, $-CH_2CN$, $-CH_2C(O)OH$, $-CH_2C(O)OCH_3$, $-CH_2C(O)NH_2$, $-CH_2C(O)CH_3$, $-CH_2OCH_3$, $-CH_2OC(O)CH_3$, $-CH_2NH_2$, $-CH_2N(CH_3)_2$ и $-CH_2CH_2Cl$. Термин “галоалкил” является подвидом замещенного алкила, в котором замещение атома водорода ограничено галогеном (*т.е.* $-F$, $-Cl$, $-Br$ или $-I$) так, что никакие

другие атомы кроме углерода, водорода и галогена не присутствуют. Группа $-CH_2Cl$ является не ограничивающим примером галоалкила. Термин “фторалкил” является подвидом замещенного алкила, в котором замещение атома водорода ограничено фтором так, что никакие другие атомы кроме углерода, водорода и фтора не присутствуют. Группы $-CH_2F$, $-CF_3$ и $-CH_2CF_3$ являются неограничивающими примерами фторалкильных групп.

Термин “циклоалкил” при применении без модификатора “замещенный” относится к одновалентной насыщенной алифатической группе с атомом углерода в качестве точки присоединения, где указанный атом углерода образует часть одной или более не ароматических кольцевых структур, не содержащей двойных или тройных связей углерод-углерод и не содержащей никаких атомов кроме углерода и водорода. Не ограничивающие примеры включают: $-CH(CH_2)_2$ (циклопропил), циклобутил, циклопентил или циклогексил (Cy). В данном описании термин не исключает присутствие одной или более алкильных групп (разрешенных ограничением числа атомов углерода), присоединенных к атому углерода не ароматической кольцевой структуры. Термин “циклоалкандиил” при применении без модификатора “замещенный” относится к двухвалентной насыщенной алифатической группе с двумя атомами углерода в качестве точек присоединения, не содержащей двойных или тройных связей углерод-углерод и не содержащей никаких атомов кроме углерода и водорода. Группа  является не ограничивающим примером циклоалкандиильной группы. “Циклоалкан” относится к классу соединений, имеющих формулу H–R, где R является циклоалкилом, таким как определен выше. Если любой из этих терминов применяют с модификатором “замещенный”, один или более атомов водорода независимо замещены $-OH$, $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-NH_2$, $-NO_2$, $-CO_2H$, $-CO_2CH_3$, $-CN$, $-SH$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-C(O)CH_3$, $-NHCH_3$, $-NHCH_2CH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NHCH_3$, $-C(O)N(CH_3)_2$, $-OC(O)CH_3$, $-NHC(O)CH_3$, $-S(O)_2OH$ или $-S(O)_2NH_2$.

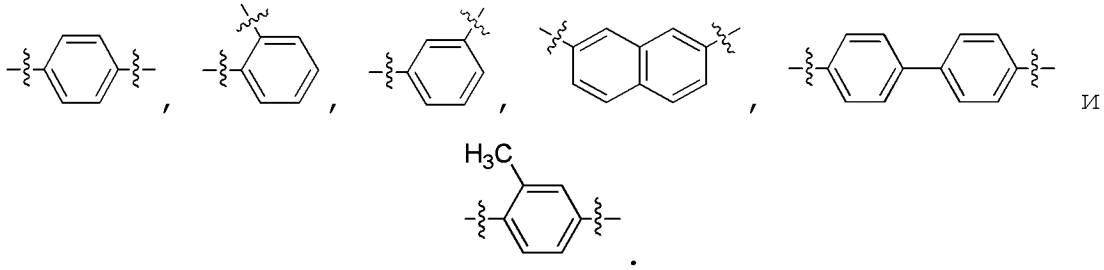
Термин “алкенил” при применении без модификатора “замещенный” относится к одновалентной ненасыщенной алифатической группе с атомом углерода в качестве точки присоединения, линейной или разветвленной, ациклической структуре, с, по крайней мере, одной не ароматической двойной связью углерод-углерод, без тройных связей углерод-углерод, и не содержащей никаких атомов кроме углерода и водорода. Не ограничивающие примеры включают: $-CH=CH_2$ (винил), $-CH=CHCH_3$, $-CH=CHCH_2CH_3$, $-CH_2CH=CH_2$ (аллил), $-CH_2CH=CHCH_3$ и $-CH=CHCH=CH_2$. Термин “алкендиил” при применении без модификатора “замещенный” относится к двухвалентной ненасыщенной алифатической группе, с двумя атомами углерода в качестве точек присоединения, линейной или разветвленной, линейной или разветвленной ациклической структуре, с, по крайней мере, одной не ароматической двойной связью углерод-углерод, без тройных связей углерод-

углерод, и не содержащей никаких атомов кроме углерода и водорода. Группы −CH=CH−, −CH=C(CH_3)CH_2−, −CH=CHCH_2− и −CH_2CH=CHCH_2− являются не ограничивающими примерами алкендиильных групп. Отмечено, что хотя алкендиильная группа является алифатической, при присоединении на обоих концах, не исключается, что эта группа образует часть ароматической структуры. Термины “алкен” и “олефин” являются синонимами и относятся к соединениям, имеющим формулу H−R, где R является алкенилом, таким, как определен выше. Также термины “концевой алкен” и “α-олефин” являются синонимами и относятся к алкену, имеющему только одну двойную связь углерод-углерод, где эта часть является частью винильной группы на конце молекулы. Если любой из этих терминов применяют с модификатором “замещенный”, один или более атомов водорода независимо замещены −OH, −F, −Cl, −Br, −I, −NH_2, −NO_2, −CO_2H, −CO_2CH_3, −CN, −SH, −OCH_3, −OCH_2CH_3, −C(O)CH_3, −NHCH_3, −NHCH_2CH_3, −N(CH_3)$_2$, −C(O)NH_2, −C(O)NHCH_3, −C(O)N(CH_3)$_2$, −OC(O)CH_3, −NHC(O)CH_3, −$S(O)_2OH$ или −$S(O)_2NH_2$. Группы −CH=CHF, −CH=CHCl и −CH=CHBr являются не ограничивающими примерами замещен алкенильных групп.

Термин “алкинил” при применении без модификатора “замещенный” относится к одновалентной ненасыщенной алифатической группе с атомом углерода в качестве точки присоединения, линейной или разветвленной ациклической структуре, содержащей, по крайней мере, одну тройную связь углерод-углерод, и не содержащей никаких атомов кроме углерода и водорода. В данном описании термин алкинил не исключает присутствия одной или более не ароматических двойных связей углерод-углерод. Группы −C≡CH, −C≡CCH_3 и −CH_2C≡CCH_3 являются не ограничивающими примерами алкинильных групп. “Алкин” относится к классу соединений, имеющих формулу H−R, где R является алкинилом. Если любой из этих терминов применяют с модификатором “замещенный”, один или более атомов водорода независимо замещены −OH, −F, −Cl, −Br, −I, −NH_2, −NO_2, −CO_2H, −CO_2CH_3, −CN, −SH, −OCH_3, −OCH_2CH_3, −C(O)CH_3, −NHCH_3, −NHCH_2CH_3, −N(CH_3)$_2$, −C(O)NH_2, −C(O)NHCH_3, −C(O)N(CH_3)$_2$, −OC(O)CH_3, −NHC(O)CH_3, −$S(O)_2OH$ или −$S(O)_2NH_2$.

Термин “арил” при применении без модификатора “замещенный” относится к одновалентной ненасыщенной ароматической группе с ароматическим атомом углерода в качестве точки присоединения, где указанный атом образует часть одной или более ароматических кольцевых структур, каждая из которых имеет шесть атомов в кольце, которые все являются углеродом, и где группа не содержит атомов, отличных углерода и водорода. Если присутствует более одного кольца, кольца могут быть конденсированными или неконденсированными. Неконденсированные кольца соединены ковалентной связью. В данном описании термин арил не исключает присутствие одной или более алкильных групп (разрешенных ограничением числа атомов углерода), присоединенных к первому ароматическому кольцу или любому дополнительному присутствующему ароматическому кольцу. Не ограничивающие примеры арильных групп включают фенил (Ph), метилфенил, (диметил)фенил, −$C_6H_4CH_2CH_3$ (этилфенил), нафтил и одновалентную группу, полученную

из бифенила (*например*, 4-фенилфенил). Термин “арендиил” при применении без модификатора “замещенный” относится к двухвалентной ароматической группе с двумя ароматическими атомами углерода в качестве точек присоединения, где указанный атом образует часть одной или более шестичленных ароматических кольцевых структур, каждая из которых имеет шесть атомов в кольце, которые все являются углеродом, и где двухвалентная группа не содержит атомов, отличных углерода и водорода. В данном описании термин арендиил не исключает присутствия одной или более алкильных групп (разрешенных ограничением числа атомов углерода), присоединенных к первому ароматическому кольцу или любому дополнительному присутствующему ароматическому кольцу. Если присутствует более одного кольца, кольца могут быть конденсированными или не конденсированными. Неконденсированные кольца соединены ковалентной связью. Не ограничивающие примеры арендиильных групп включают:



“Арен” относится к классу соединений, имеющих формулу H–R, где R является арилом, таким как определен выше. Бензол и толуол являются не ограничивающими примерами аренов. Если любой из этих терминов применяют с модификатором “замещенный”, один или более атомов водорода независимо замещены –OH, –F, –Cl, –Br, –I, $-NH_2$, $-NO_2$, $-CO_2H$, $-CO_2CH_3$, –CN, –SH, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-C(O)CH_3$, $-NHCH_3$, $-NHCH_2CH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NHCH_3$, $-C(O)N(CH_3)_2$, $-OC(O)CH_3$, $-NHC(O)CH_3$, $-S(O)_2OH$ или $-S(O)_2NH_2$.

Термин “аралкил” при применении без модификатора “замещенный” относится к одновалентной группе –алкандиил–арил, в которой термины алкандиил и арил каждый используется в соответствии с определениями, представленными выше. Не ограничивающими примерами являются: фенилметил (бензил, Bn) и 2-фенилэтил. Если термин аралкил применяют с модификатором “замещенный”, один или более атомов водорода алкандиильной и/или арильной группы независимо замещены –OH, –F, –Cl, –Br, –I, $-NH_2$, $-NO_2$, $-CO_2H$, $-CO_2CH_3$, –CN, –SH, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-C(O)CH_3$, $-NHCH_3$, $-NHCH_2CH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NHCH_3$, $-C(O)N(CH_3)_2$, $-OC(O)CH_3$, $-NHC(O)CH_3$, $-S(O)_2OH$ или $-S(O)_2NH_2$. Не ограничивающими примерами замещенных аралкилов являются: (3-хлорфенил)метил и 2-хлор-2-фенилет-1-ил.

Термин “гетероарил” при применении без модификатора “замещенный” относится к одновалентной ароматической группе с ароматическим атомом углерода или атомом азота в качестве точки присоединения, где указанный атом углерода или азота образует часть одной или более ароматических кольцевых структур, каждая из которых имеет от трех до восьми атомов, где, по крайней мере, один из атомов кольца ароматической кольцевой

структуры является азотом, кислородом или серой, и где гетероарильная группа не состоит из атомов, отличных от углерода, водорода, ароматического азота, ароматического кислорода и ароматической серы. Если присутствует более одного кольца, кольца конденсированы; однако термин гетероарил не исключает присутствие одной или более алкильных или арильных групп (разрешенных ограничением числа атомов углерода), присоединенных к одному или более атомам кольца. Не ограничивающие примеры гетероарильных групп включают фуранил, имидазолил, индолил, индазолил (Im), изоксазолил, метилпиридинил, оксазолил, фенилпиридинил, пиридинил (пиридил), пирролил, пиримидинил, пиразинил, хинолил, хиназолил, хиноксалинил, триазинил, тетразолил, тиазолил, тиенил и триазолил. Термин "*N*-гетероарил" относится к гетероарильной группе с атомом азота в качестве точки присоединения. "Гетероарен" относится к классу соединений, имеющих формулу H−R, где R является гетероарилом. Пиридин и хинолин являются не ограничивающими примерами гетероаренов. Если эти термины применяют с модификатором "замещенный", один или более атомов водорода независимо замещены −OH, −F, −Cl, −Br, −I, $-NH_2$, $-NO_2$, $-CO_2H$, $-CO_2CH_3$, −CN, −SH, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-C(O)CH_3$, $-NHCH_3$, $-NHCH_2CH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NHCH_3$, $-C(O)N(CH_3)_2$, $-OC(O)CH_3$, $-NHC(O)CH_3$, $-S(O)_2OH$ или $-S(O)_2NH_2$.

Термин "гетероциклоалкил" при применении без модификатора "замещенный" относится к одновалентной не ароматической группе с ароматическим атомом углерода или атомом азота в качестве точки присоединения, где указанный атом углерода или атом азота образует часть одной или более не ароматических кольцевых структур, каждая из которых имеет от трех до восьми атомов, где, по крайней мере, один из атомов кольца не ароматической кольцевой структуры является азотом, кислородом или серой, и где гетероциклоалкильная группа не состоит из атомов, отличных от углерода, водорода, азота, кислорода и серы. Если присутствует более одного кольца, кольца конденсированы. В данном описании термин не исключает присутствие одной или более алкильных групп (разрешенных ограничением числа атомов углерода), присоединенных к одному или более атомам кольца. Также термин не исключает присутствие одной или более двойных связей в кольце или кольцевой системе, при условии, что полученная группа остается не ароматической. Не ограничивающие примеры гетероциклоалкильных групп включают азиридинил, азетидинил, пирролидинил, пиперидинил, пиперазинил, морфолинил, тиоморфолинил, тетрагидрофуранил, тетрагидротиофуранил, тетрагидропиранил, пиранил, оксиранил и оксетанил. Термин "*N*-гетероциклоалкил" относится к гетероциклоалкильной группе с атомом азота в качестве точки присоединения. *N*-пирролидинил является примером такой группы. Если эти термины применяют с модификатором "замещенный", один или более атомов водорода независимо замещены −OH, −F, −Cl, −Br, −I, $-NH_2$, $-NO_2$, $-CO_2H$, $-CO_2CH_3$, −CN, −SH, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-C(O)CH_3$, $-NHCH_3$, $-NHCH_2CH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NHCH_3$, $-C(O)N(CH_3)_2$, $-OC(O)CH_3$, $-NHC(O)CH_3$, $-S(O)_2OH$ или $-S(O)_2NH_2$.

Термин "ацил" при применении без модификатора "замещенный" относится к

группе −C(O)R, в которой R является водородом, алкилом, циклоалкилом или арилом, такими, как определены выше. Группы −CHO, −C(O)CH_3 (ацетил, Ac), −C(O)CH_2CH_3, −C(O)$CH(CH_3)_2$, −C(O)$CH(CH_2)_2$, −C(O)C_6H_5 и −C(O)$C_6H_4CH_3$ являются не ограничивающими примерами ацильных групп. “Тиоацил” определен аналогично, за исключением того, что атом кислорода группы −C(O)R заменен атомом серы, −C(S)R. Термин “альдегид” соответствует алкильной группе, как определена выше, присоединенной к −CHO группе. Если любой из этих терминов применяют с модификатором “замещенный”, один или более атомов водорода (включая атом водорода, непосредственно присоединенный к атому углерода карбонильной или тиокарбонильной группы, если есть) независимо замещен −OH, −F, −Cl, −Br, −I, $-NH_2$, $-NO_2$, $-CO_2H$, $-CO_2CH_3$, −CN, −SH, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-C(O)CH_3$, $-NHCH_3$, $-NHCH_2CH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NHCH_3$, $-C(O)N(CH_3)_2$, $-OC(O)CH_3$, $-NHC(O)CH_3$, $-S(O)_2OH$ или $-S(O)_2NH_2$. Группы $-C(O)CH_2CF_3$, $-CO_2H$ (карбоксил), $-CO_2CH_3$ (метилкарбоксил), $-CO_2CH_2CH_3$, $-C(O)NH_2$ (карбамоил) и $-CON(CH_3)_2$ являются не ограничивающими примерами замещенных ацильных групп.

Термин “алкокси” при применении без модификатора “замещенный” относится к группе −OR, в которой R является алкилом, таким, как определен выше. Не ограничивающие примеры включают: $-OCH_3$ (метокси), $-OCH_2CH_3$ (этокси), $-OCH_2CH_2CH_3$, $-OCH(CH_3)_2$ (изопропокси) или $-OC(CH_3)_3$ (*трет*-бутокси). Термины “циклоалкокси”, “алкенилокси”, “алкинилокси”, “арилокси”, “аралкокси”, “гетероарилокси”, “гетероциклоалкокси” и “ацилокси” при применении без модификатора “замещенный” относится к группам, определенным как −OR, в которых R является циклоалкилом, алкенилом, алкинилом, арилом, аралкилом, гетероарилом, гетероциклоалкилом и ацилом, соответственно. Термин “алкилтио” и “ацилтио” при применении без модификатора “замещенный” относится к группе −SR, в которой R является алкилом и ацилом, соответственно. Термин “спирт” соответствует алкану, такому как определен выше, где, по крайней мере, один из атомов водорода замещен гидроксигруппой. Термин “простой эфир” соответствует алкану, такому как определен выше, где, по крайней мере, один из атомов водорода замещен алкоксигруппой. Если любой из этих терминов применяют с модификатором “замещенный”, один или более атомов водорода независимо замещены −OH, −F, −Cl, −Br, −I, $-NH_2$, $-NO_2$, $-CO_2H$, $-CO_2CH_3$, −CN, −SH, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-C(O)CH_3$, $-NHCH_3$, $-NHCH_2CH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NHCH_3$, $-C(O)N(CH_3)_2$, $-OC(O)CH_3$, $-NHC(O)CH_3$, $-S(O)_2OH$ или $-S(O)_2NH_2$.

Термин “алкиламино” при применении без модификатора “замещенный” относится к группе −NHR, в которой R является алкилом, таким как определен выше. Не ограничивающие примеры включают: $-NHCH_3$ и $-NHCH_2CH_3$. Термин “диалкиламино” при применении без модификатора “замещенный” относится к группе −NRR′, в которой R и R′ могут быть одинаковыми или разными алкильными группами. Не ограничивающие примеры диалкиламиногрупп включают: $-N(CH_3)_2$ и $-N(CH_3)(CH_2CH_3)$. Термины “циклоалкиламино”, “алкениламино”, “алкиниламино”, “ариламино”, “аралкиламино”,

“гетероариламино”, “гетероциклоалкиламино” и “алкоксиамино” при применении без модификатора “замещенный” относятся к группам, определенным как −NHR, в которых R является циклоалкилом, алкенилом, алкинилом, арилом, аралкилом, гетероарилом, гетероциклоалкилом и алкокси, соответственно. Не ограничивающим примером ариламиногруппы является $-NHC_6H_5$. Термин “амидо” (ациламино), при применении без модификатора “замещенный” относится к группе −NHR, в которой R является ацилом, таким, как определен выше. Не ограничивающим примером амидогруппы является $-NHC(O)CH_3$. Если любой из этих терминов применяют с модификатором “замещенный”, один или более атомов водорода, присоединенных к атому углерода, независимо замещены −OH, −F, −Cl, −Br, −I, $-NH_2$, $-NO_2$, $-CO_2H$, $-CO_2CH_3$, −CN, −SH, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-C(O)CH_3$, $-NHCH_3$, $-NHCH_2CH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NHCH_3$, $-C(O)N(CH_3)_2$, $-OC(O)CH_3$, $-NHC(O)CH_3$, $-S(O)_2OH$ или $-S(O)_2NH_2$. Группы $-NHC(O)OCH_3$ и $-NHC(O)NHCH_3$ являются не ограничивающими примерами замещенных амидогрупп.

Использование слова «a» или «an» при использовании в сочетании с термином «содержащий» в формуле изобретения и/или описании может означать «один», но это также согласуется со значением «один или несколько», «по крайней мере, один» и «один или более одного».

В этой заявке термин «около» используется для обозначения того, что значение включает в себя внутреннюю вариацию ошибки для устройства, причем метод используется для определения значения или вариации, которая существует среди субъектов исследования.

“Активный ингредиент” (АИ) (также называемый активное соединение, активное вещество, активный агент, фармацевтический агент, агент, биологически активная молекула или терапевтическое соединение) является ингредиентом в фармацевтическом лекарственном средстве или пестициде, который биологически активен. Подобные термины активный фармацевтический ингредиент (АФИ) и нерасфасованный активный ингредиент также применяют в медицине, и термин активное вещество может применяться для пестицидных составов.

Термины “содержать”, “иметь” и “включать” являются открытыми связывающими глаголами. Любые формы или времена одного или нескольких из этих глаголов, такие как «содержит», «содержащий», «имеет», «имеющий», «включает» и «включающий», также являются открытыми. Например, любой способ, который «содержит», «имеет» или «включает» один или несколько стадий, не ограничивается наличием только этих одной или нескольких стадий, а также охватывает другие, не перечисленные, стадии.

Термин “эффективный” применяемый в описании и/или формуле изобретения, означает достаточный для достижения желаемого, ожидаемого или предполагаемого результата. «Эффективное количество», «терапевтически эффективное количество» или «фармацевтически эффективное количество» при использовании в контексте лечения пациента или субъекта соединением означает такое количество соединения, которое, при введении субъекту или пациенту, достаточно для проведения такого лечения или

профилактики заболевания, как эти термины определены ниже.

“Эксципиент” является фармацевтически приемлемым веществом, составленным с активным ингредиентом(ами) лекарственного средства, фармацевтической композиции, состава или системы доставки лекарственного средства. Эксципиенты могут применяться, например, для стабилизации композиции, для увеличения композиции (поэтому их часто называют “объемообразующими агентами”, “наполнителями” или “разбавителями” при применении для этой цели) или для терапевтического улучшения активного ингредиента в конечной лекарственной форме, такого как облегчение всасывания лекарственного средства, снижение вязкости или повышение растворимости. Эксципиенты включают фармацевтически приемлемые варианты антиадгезивов, связующих агентов, покрытий, красителей, разрыхлителей, ароматизаторов, глидантов, смазывающих агентов, консервантов, сорбентов, подсластителей и носителей. Основной эксципиент, который служит средой для передачи активного ингредиента, обычно называют носителем. Эксципиенты также могут применяться в процессе производства, например, для облегчения обращения с активным веществом, например, путем улучшения текучести порошка или антипригарных свойств, в дополнение к содействию стабильности *in vitro*, такой как предотвращение денатурации или агрегации в течение ожидаемого срока годности. Пригодность эксципиента обычно варьируется в зависимости от способа введения, дозированной формы, активного ингредиента, а также других факторов.

Термин “гидрат” при применении в качестве модификатора соединения, означает, что соединение имеет менее одной (*например*, полугидрат), одну (*например*, моногидрат) или более одной (*например*, дигидрат) молекул воды, связанных с каждой молекулой соединения так, как в твердых формах соединения.

В данном описании термин “IC_{50}” относится к ингибирующей дозе, которая составляет 50% от максимального полученного ответа. Этот количественный показатель означает насколько много конкретного лекарственного средства или другого вещества (ингибитора) требуется для ингибирования данного биологического, биохимического или химического процесса (или компонента процесса, например, фермента, клетки, клеточного рецептора или микроорганизма) наполовину.

“Изомер” первого соединения является отдельным соединением, в котором каждая молекула содержит такие же составляющие, как в первом соединении, но где конфигурация этих атомов в трех измерениях отличается.

В данном описании термин “пациент” или “субъект” относится к живому млекопитающему организму, такому как человек, обезьяна, корова, овца, коза, собака, кошка, мышь, крыса, морская свинка или их трансгенные виды. В определенных вариантах, пациентом или субъектом является примат. Неограничивающими примерами пациентов-людей являются взрослые, подростки, младенцы и эмбрионы.

Как обычно используется здесь, «фармацевтически приемлемый» относится к тем соединениям, материалам, композициям и/или дозированным формам, которые в рамках здравого медицинского заключения подходят для использования в контакте с тканями,

органами и/или жидкостями организма людей и животных без чрезмерной токсичности, раздражения, аллергической реакции или других проблем или осложнений, соразмерно с разумным соотношением польза/риск.

“Фармацевтически приемлемые соли” означают соли соединений в соответствии с данным изобретением, которые фармацевтически приемлемы, как определено выше, и обладают желаемой фармакологической активностью. Не ограничивающие примеры таких солей включают соли, полученные с неорганическими кислотами, такими как хлористоводородная кислота, бромистоводородная кислота, серная кислота, азотная кислота и фосфорная кислота; или с органическими кислотами, такими как 1,2-этандисульфоновая кислота, 2-гидроксиэтансульфоновая кислота, 2-нафталинсульфоновая кислота, 3-фенилпропионовая кислота, 4,4′-метиленбис(3-гидрокси-2-ен-1-карбоновая кислота), 4-метилбицикло[2.2.2]окт-2-ен-1-карбоновая кислота, уксусная кислота, алифатические моно- и дикарбоновые кислоты, алифатические серные кислоты, ароматические серные кислоты, бензолсульфоновая кислота, бензойная кислота, камфорсульфоновая кислота, карбоновая кислота, коричная кислота, лимонная кислота, циклопентанпропионовая кислота, этансульфоновая кислота, фумаровая кислота, глюкогептоновая кислота, глюконовая кислота, глутаминовая кислота, гликолевая кислота, гептановая кислота, гексановая кислота, гидроксинафтойная кислота, молочная кислота, лаурилсульфоновая кислота, малеиновая кислота, яблочная кислота, малоновая кислота, миндальная кислота, метансульфоновая кислота, муконовая кислота, *о*-(4-гидроксибензоил)бензойная кислота, щавелевая кислота, *п*-хлорбензолсульфоновая кислота, фенилзамещенные алкановые кислоты, пропионовая кислота, *п*-толуолсульфоновая кислота, пировиноградная кислота, салициловая кислота, стеариновая кислота, янтарная кислота, винная кислота, третичная бутилуксусная кислота и триметилуксусная кислота. Фармацевтически приемлемые соли также включают основно-аддитивные соли, которые могут образовываться, когда присутствующие кислотные протоны способны реагировать с неорганическими или органическими основаниями. Приемлемые неорганические основания включают гидроксид натрия, карбонат натрия, гидроксид калия, гидроксид алюминия и гидроксид кальция. Не ограничивающие примеры приемлемых органических оснований включают этаноламин, диэтаноламин, триэтаноламин, трометамин и *N*-метилглюкамин. Должно быть понятно, что конкретный анион или катион, образующий часть любой соли в соответствии с данным изобретением, не является критическим, если соль в целом является фармакологически приемлемой. Дополнительные примеры фармацевтически приемлемых солей и способы их получения и применения представлены в *Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, and Use* (P. H. Stahl & C. G. Wermuth eds., Verlag Helvetica Chimica Acta, 2002).

«Фармацевтически приемлемый носитель», «лекарственный носитель» или просто «носитель» представляет собой фармацевтически приемлемое вещество, составленное вместе с активным ингредиентом лекарственного средства, которое вовлечено в перенос, доставку и/или транспортировку химического агента. Лекарственные носители можно

использовать для улучшения доставки и эффективности лекарственных средств, включая, например, методику контролируемого высвобождения для модулирования биодоступности лекарственного средства, снижение метаболизма лекарственного средства и/или снижения токсичности лекарственного средства. Некоторые лекарственные носители могут повысить эффективность доставки лекарств в конкретные целевые места. Примеры носителей включают: липосомы, микросферы (например, изготовленные из поли(молочно-со-гликолевой) кислоты), альбуминовые микросферы, синтетические полимеры, нановолокна, комплексы белок-ДНК, белковые конъюгаты, эритроциты, виросомы и дендримеры.

“Фармацевтический препарат” (также называемый фармакопрепарат, фармацевтический агент, фармацевтический препарат, фармацевтическая композиция, фармацевтический состав, фармацевтический продукт, медицинский продукт, лекарственное средство, лекарственный препарат, медикамент или просто лекарство) является лекарственным средством, применяемым для диагностики, терапии, лечения или профилактики заболевания. Активный ингредиент (АИ) (определенный выше) является ингредиентом в фармацевтическом лекарственном средстве или пестициде, который является биологически активным. Подобные термины активный фармацевтический ингредиент (АФИ) и нерасфасованный активный ингредиент также применяют в медицине, и термин активное вещество может применяться для пестицидных составов. Некоторые медицинские препараты и пестицидные продукты могут содержать более одного активного ингредиента. В отличие от активных ингредиентов, не активные ингредиенты обычно называют эксципиентами (как определены выше) в фармацевтических контекстах.

“Профилактика” или “предотвращение” включает: (1) ингибирование наступления заболевания у субъекта или пациента, который подвержен риску и/или предрасположен заболеванию, но еще не испытывает и не демонстрирует какую-либо или всю патологию или симптоматику заболевания, и/или (2) замедление наступления патологии или симптоматики заболевания у субъекта или пациента, который может быть подвергнут риску и/или предрасположен к заболеванию, но еще не испытывает и не демонстрирует какую-либо или всю патологию или симптоматику заболевания.

“Пролекарство” означает соединение, которое превращается *in vivo* метаболически в ингибитор в соответствии с данным изобретением. Само пролекарство может иметь или не иметь активность по отношению к данному целевому белку. Например, соединение, содержащее гидроксигруппу, может вводиться в виде сложного эфира, который превращается *in vivo* в гидрокси соединение. Не ограничивающие примеры подходящих сложных эфиров, которые могут быть превращены *in vivo* в гидрокси соединения, включают ацетаты, цитраты, лактаты, фосфаты, тартраты, малонаты, оксалаты, салицилаты, пропионаты, сукцинаты, фумараты, малеаты, метилен-бис-β-гидроксинафтоат, гентизаты, изетионаты, ди-*п*-толуоилтартраты, метансульфонаты, этансульфонаты, бензолсульфонаты, *п*-толуолсульфонаты, циклогексилсульфаматы, хинаты и сложные эфиры аминокислот. Также соединение, содержащее аминовую группу, может вводиться в виде амида, который превращается гидролизом *in vivo* в соединение

амина.

“Стереоизомером” или “оптическим изомером” является изомер данного соединения, в котором одинаковые атомы связаны с одними и теми же другими атомами, но где конфигурация этих атомов в трех измерениях отличается. “Энантиомерами” являются стереоизомеры данного соединения, которые являются зеркальными изображениями друг друга, как левая и правая руки. “Диастереомерами” являются стереоизомеры данного соединения, которые не являются энантиомерами. Хиральные молекулы содержат хиральный центр, также называемый стереоцентр или стереогенный центр, которым является любая точка, хотя не обязательно атом, в молекуле, несущей группы, так, что взаимозамена любых двух групп приводит к стереоизомеру. В органических соединениях, хиральным центром обычно является атом углерода, фосфора или серы, хотя также другие атомы могут быть стереоцентрами в органических и неорганических соединениях. Молекула может иметь множество стереоцентров, давая множество стереоизомеров. В соединениях, стереоизомерия которых обусловлена тетраэдрическими стереогенными центрами (например, тетраэдрическим углеродом), общее количество гипотетически возможных стереоизомеров не будет превышать 2^n, где n является количеством тетраэдрических стереоцентров. Молекулы с симметрией часто имеют меньшее, чем максимально возможное, количество стереоизомеров. 50:50 смесь энантиомеров обозначается как рацемическая смесь. Альтернативно, смесь энантиомеров может быть энантиомерно обогащена так, что один энантиомер присутствует в количестве большем, чем 50%. Обычно энантиомеры и/или диастереомеры могут быть разделены или разделены с применением методов, известных в данной области техники. Предполагается, что для любого стереоцентра или оси хиральности, для которых стереохимия не определена, этот стереоцентр или ось хиральности может присутствовать в форме R, форме S или в виде смеси форм R и S, включая рацемические и не рацемические смеси. В данном описании, фраза “по существу не содержит другие стереоизомеры” означает, что композиция содержит ≤15%, более предпочтительно, ≤10%, еще более предпочтительно, ≤5% или наиболее предпочтительно, ≤1% другого стереоизомера.

«Лечение» или «лечить» включает (1) ингибирование заболевания у субъекта или пациента, испытывающего или проявляющего патологию или симптоматику заболевания (например, замедление дальнейшего развития патологии и/или симптоматики), (2) ослабление заболевания у субъекта или пациента, который испытывает или демонстрирует патологию или симптоматику заболевания (например, изменение патологии и/или симптоматики), и/или (3) осуществление любого измеримого уменьшения заболевания у субъекта или пациента, который испытывает или проявляет патологию или симптоматику заболевания.

Вышеприведенные определения заменяют любое противоречивое определение в любой ссылке, которая включена сюда в качестве ссылки. Однако тот факт, что определенные термины определены, не следует рассматривать как свидетельство того, что любой неопределенный термин является неопределенным. Скорее, полагают, что все

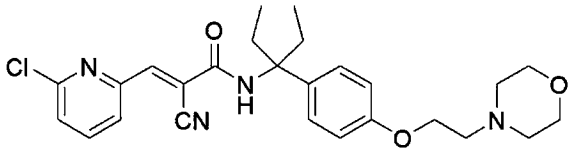
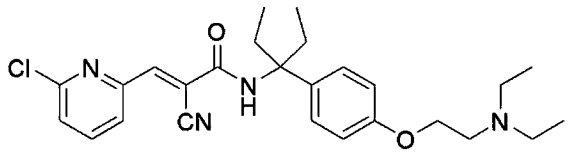
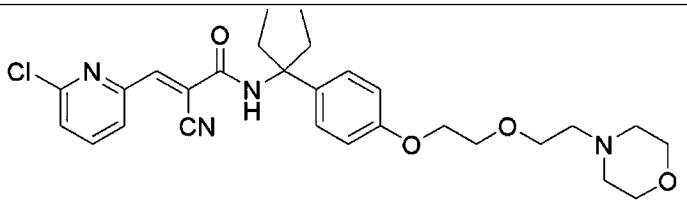
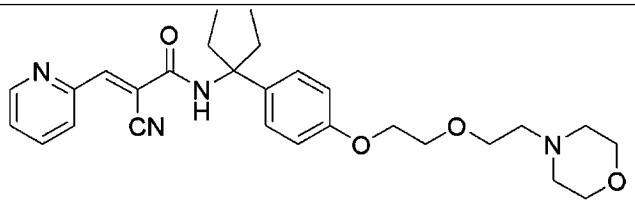
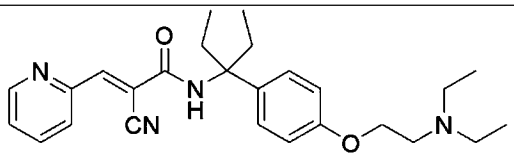
используемые термины описывают изобретение в терминах, позволяющих специалисту в данной области оценить объем и практическое применение настоящего изобретения.

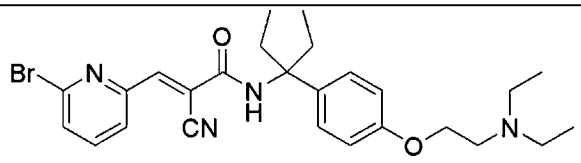
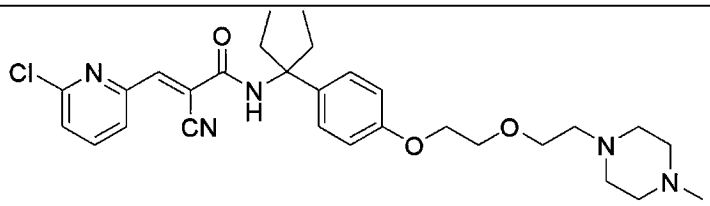
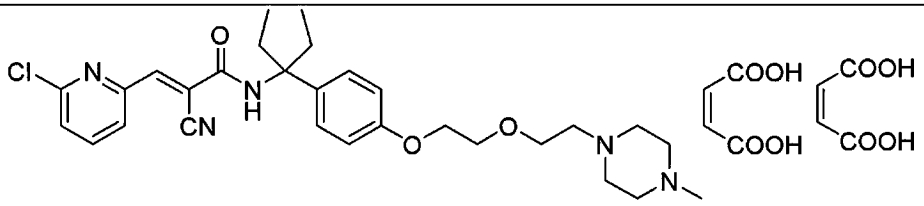
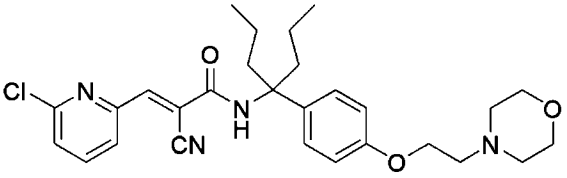
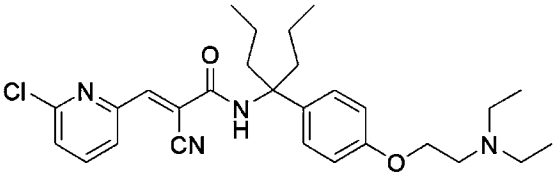
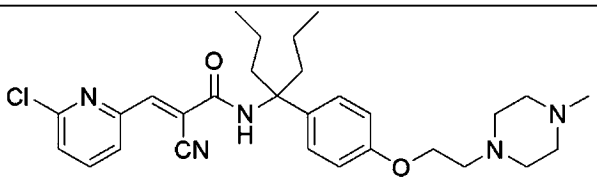
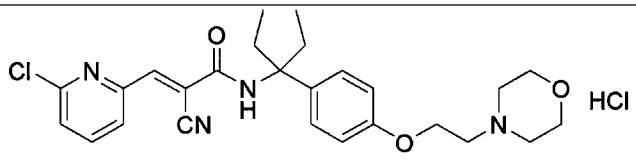
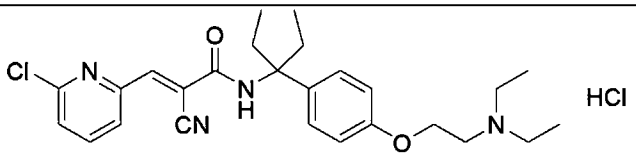
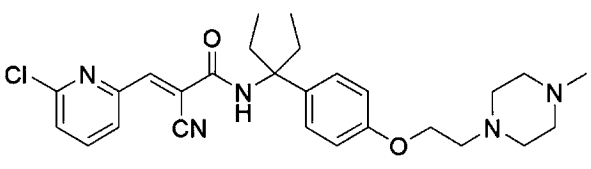
V. Примеры

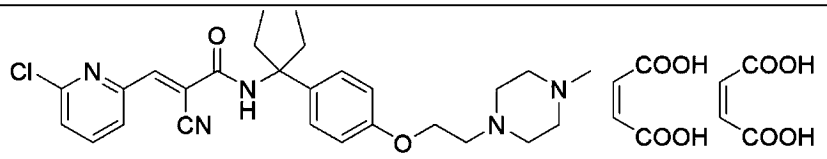
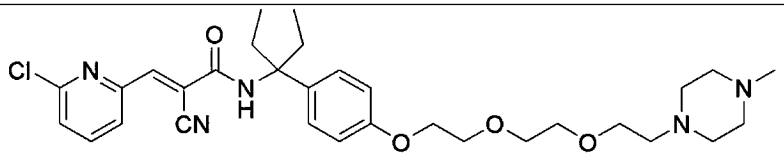
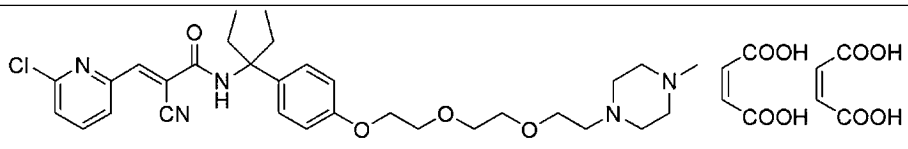
Следующие примеры включены для демонстрации предпочтительных вариантов описания. Специалистам в данной области техники должно быть понятно, что методики, раскрытые в следующих примерах, представляют методики, открытые изобретателем для эффективного функционирования на практике изобретения, и, таким образом, могут рассматриваться как составляющие предпочтительные способы его применения. Тем не менее, специалистам в данной области техники, в свете настоящего описания, должно быть понятно, что в конкретных вариантах, которые описаны, может быть сделано много изменений, с получением подобного или аналогичного результата, не выходя за рамки сути и объема изобретения.

Дизайн и синтез производных кофейной кислоты

Таблица 1. Структуры производных кофейной кислоты.

Идентификатор соединения	Химическая формула
WP1721	
WP1722	
WP1723	
WP1724	
WP1727	

WP1730	
WP1731	
WP1732	
WP1733	
WP1734	
WP1735	
WP1793	
WP1794	
WP1795	

WP1796	
WP1797	
WP1798	

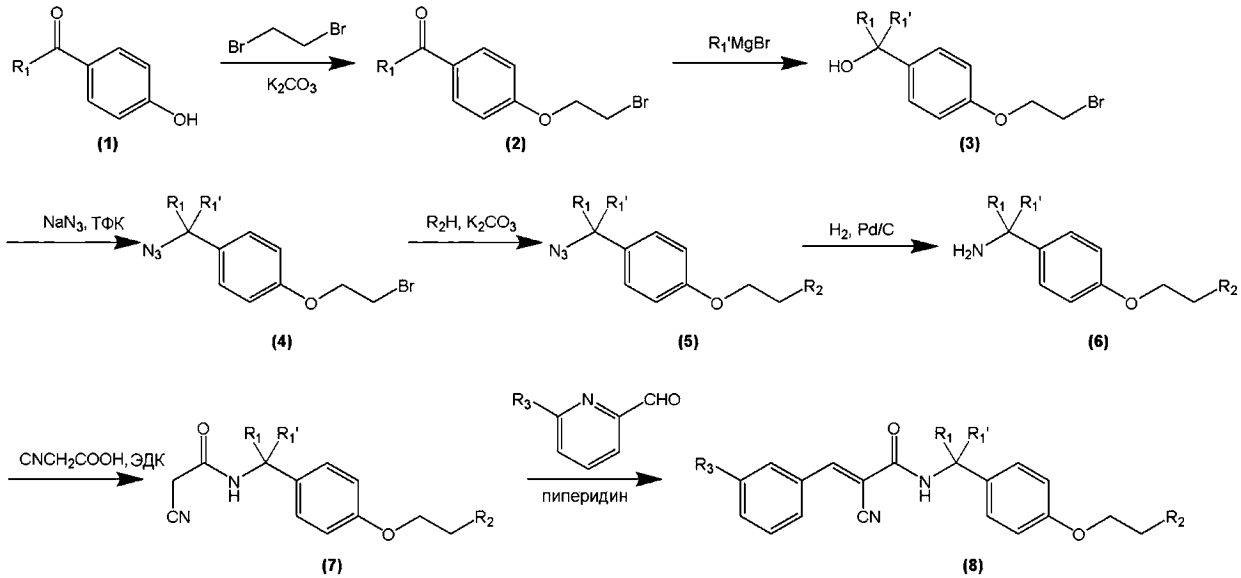


Схема 1. Общий способ синтеза, применяемый в синтезе производных кофейной кислоты типа **8**. Соединения **WP1721**, **WP1722**, **WP1730**, **WP1733**, **WP1734** и **WP1735** получают способом, показанных на схеме 1.

Синтез соединений типа (2)

Подходящий 4-гидроксиалкилофенон (40 ммоль), дибромэтан (200 ммоль), карбонат калия (15 г) и ацетон (150 мл) смешивают вместе, и полученную реакционную смесь кипятят с обратным холодильником до завершения реакции по ТСХ. Затем реакционную смесь охлаждают, неорганические соли удаляют фильтрацией и растворитель выпаривают досуха. Неочищенный продукт очищают ЖХ с применением градиента толуол/этилацетат. Фракции, содержащие продукт, объединяют и выпаривают досуха. По данной методике получают следующие соединения:

1-(4-(2-бромэтокси)фенил)пропан-1-он (2а, $R_1=R_1'=Et$):

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

1-(4-(2-бромэтокси)фенил)бутан-1-он (2b, R_1= R_1'=Pr):

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

Синтез соединений типа (3)

Подходящий бромид алкилмагния (14 ммоль) добавляют по каплям к энергично перемешиваемому раствору подходящего 1-(4-(2-бромэтокси)фенил)алкил-1-она (12 ммоль) в ТГФ (90 мл). Полученную реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1 ч, и развитие реакции отслеживают ТСХ. После завершения реакции реакционную смесь выливают в ледяной раствор 1N HCl (60 мл). Через 20 мин перемешивания продукт экстрагируют этилацетатом. Органический экстракт промывают 10% раствором бикарбоната натрия, затем насыщенным раствором соли, и полученный раствор сушат над безводным Na_2SO_4. Осушитель и растворители удаляют, и продукт очищают ЖХ с применением градиента толуол/этилацетат для элюирования. Фракции, содержащие продукт, объединяют и выпаривают досуха. По данной методике получают следующие соединения:

3-(4-(2-бромэтокси)фенил)пентан-3-ол (3a, R_1=R_1'=Et):

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

4-(4-(2-бромэтокси)фенил)гептан-4-ол (3b, R_1= R_1'=Pr):

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

Синтез соединений типа (4)

Смесь соединения (**3**) (6 ммоль), NaN_3 (24 ммоль) и хлороформа (20 мл) готовят и энергично перемешивают и охлаждают до 0°C. Добавляют трифторуксусную кислоту (40 ммоль) и реакционную смесь перемешивают при 0°C. После завершения реакции по ТСХ, смесь разбавляют хлороформом (30 мл) и затем добавляют воду (30 мл). Органический и водный слои разделяют. Органический слой промывают водой и затем сушат над безводным сульфатом натрия. Продукт очищают хроматографией на колонке с применением градиента гексан/этилацетат для элюирования. Фракции, содержащие продукт, объединяют и выпаривают досуха. По данной методике получают следующие соединения:

1-(3-азидопентан-3-ил)-4-(2-бромэтокси)бензол (4a, R_1= R_1'=Et):

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

1-(4-азидогептан-4-ил)-4-(2-бромэтокси)бензол (4b, R_1= R_1'=Pr):

Выход 84,8%, ^{1}H ЯМР (CDC_3, 300 МГц, δ) ч./млн.; 7,28-7,21 (м, 2H), 6,91-6,84 (м,

2H), 4,28 (дд, 2H, J=6,3 Гц, J=6,3 Гц), 3,63 (дд, 2H, J=6,3 Гц, J=6,3 Гц), 1,96-1,75 (м, 4H), 1,40-1,18 (м, 2H), 1,40-1,16 (м, 2H), 1,16-1,00 (м, 2H), 0,88 (т, 6H, J=7,2 Гц)

Синтез соединений типа (5)

Готовят смесь подходящего соединения (**4**) (2 ммоль), амина (2,2 ммоль), карбоната калия (20 ммоль) и ацетонитрила (10 мл), и смесь кипятят с обратным холодильником при энергичном перемешивании. Развитие реакции отслеживают ТСХ. После завершения реакции, смесь охлаждают и затем разбавляют хлороформом. Неорганические слои удаляют фильтрацией, растворители выпаривают и неочищенный продукт очищают ЖХ с применением градиента хлороформ/метанол для элюирования. Фракции, содержащие продукт, объединяют и выпаривают досуха. По данной методике получают следующие соединения:

4-(2-(4-(3-азидопентан-3-ил)фенокси)этил)морфолин (**5a**, R_1=R_1'=Et, R_2=морфолинил):

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

2-(4-(3-азидопентан-3-ил)фенокси)-*N*, *N*-диэтилэтан-1-амин (**5b**, R_1=R_1'=Et, R_2=диэтиламин):

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

4-(2-(4-(4-азидогептан-4-ил)фенокси)этил)морфолин (**5c**, R_1=R_1'=Pr, R_2=морфолинил):

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

1-(2-(4-(4-азидогептан-4-ил)фенокси)этил)-4-метилпиперазин (**5d**, R_1=R_1'=Pr, R_2=4-метилпиперазинил):

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

Синтез соединений типа (6)

Подходящее соединение (**5**) (1 г) растворяют в смеси ТГФ/EtOH (1:1 об./об.) (15 мл). Добавляют Pd/C (10% влажный, тип Degussa, 100 мг), и реакционную смесь обрабатывают газообразным водородом с применением аппарата Парра (40 ф/д^2) в течение ночи. После завершения реакции реакционную смесь фильтруют через Целит, растворитель выпаривают, и продукт очищают ЖХ системой с применением градиента хлороформ/метанол в качестве элюента. Фракции, содержащие продукт, объединяют и выпаривают досуха. По данной методике получают следующие соединения:

3-(4-(2-(диэтиламино)этокси)фенил)пентан-3-амин (6a, R_1=R_1'=Et, R_2=диэтиламин):

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

4-(4-(2-морфолиноэтокси)фенил)гептан-4-амин (6b, R_1=R_1'=Pr, R_2=морфолинил):

Выход 75,4%. ^{1}H ЯМР (CDC_3, 300 МГц, δ) ч./млн.; 7,32-7,26 (м, 2H), 6,88-6,83 (м, 2H), 4,10 (дд, 2H, J=5,7 Гц, J=5,7 Гц), 3,73 (дд, 2H, J=4,5 Гц, J=4,8 Гц), 2,80 (дд, 2H, J=5,7 Гц, J=5,7 Гц), 2,58 (дд, 2H, J=4,7 Гц, J=4,7 Гц), 1,85-1,58 (м, 2H), 1,30-1,00 (м, 2H), 0,84 (т, 6H, J=7,2 Гц)

4-(4-(2-(диэтиламино)этокси)фенил)гептан-4-амин (6c, R_1=R_1'=Pr, R_2=диэтиламино):

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

4-(4-(2-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси)фенил)гептан-4-амин (6d, R_1=R_1'=Pr, R_2=4-метилпиперазинил)

Выход 65,7%. ^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6, 300 МГц, δ) ч./млн.; 8,52 (шс, 2H), 7,40-7,30 (м, 2H), 7,72-6,95 (м, 2H), 4,20-4,0 (м, 2H), 3,50-3,30 (м, 2H), 3,33 (с, 3H), 3,20-2,55 (м, 8H), 2,00-1,72 (м, 2H), 1,28-1,00 (м, 2H), 1,07 (т, 3H, J=7,0 Гц), 0,83 (т, 3H, J=7,3 Гц)

Синтез соединений типа (7)

ЭДК (2,0 ммоль), затем ДМАП (0,01 ммоль) добавляют к раствору подходящего соединения (**6**) (1 ммоль) и цианоуксусной кислоты (2,5 ммоль) в ДХМ (10 мл), и полученную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение ночи. Неочищенный продукт очищают ЖХ с применением градиента хлороформ/метанол в качестве элюента. Фракции, содержащие продукт, объединяют и выпаривают досуха. По данной методике получают следующие соединения:

2-циано-*N*-(3-(4-(2-морфолиноэтокси)фенил)пентан-3-ил)ацетамид (7a, R_1=R_1'=Et, R_2=морфолино)

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

2-циано-*N*-(3-(4-(2-(диэтиламино)этокси)фенил)пентан-3-ил)ацетамид (7b, R_1=R_1'=Et, R_2=диэтиламино)

Выход 70,4%. ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 300 МГц, δ) ч./млн.; 7,25-7,17 (м, 2H), 6,92-6,85 (м, 2H), 6,15 (шс, 1H, 4,03 (дд, 2H, J=6,4 Гц, J=6,4 Гц), 3,37 (с, 2H), 2,87 (дд, 2H, J=6,4 Гц, J=6,4 Гц), 2,65 (кв, 2H, J=7,1 Гц), 2,22-2,00 (м, 2H), 1,07 (т, 6H, J=7,1 Гц), 0,74 (т, 6H, J=7,4 Гц)

2-циано-*N*-(4-(4-(2-(диэтиламино)этокси)фенил)гептан-4-ил)ацетамид (7c,

R_1=R_1'=Pr, R_2=диэтиламино)

Выход 60,4%. ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 300 МГц, δ) ч./млн.; 7,25-7,17 (м, 2H), 6,92-6,85 (м, 2H), 6,18 (шс, 1H, 4,04 (дд, 2H, J=6,4 Гц, J=6,4 Гц), 3,33 (с, 2H), 2,90 (дд, 2H, J=6,3 Гц, J=6,3 Гц), 2,68 (кв, 2H, J=7,1 Гц), 2,22-1,98 (м, 4H), 1,22-1,08 (м, 4H), 1,08 (т, 6H, J=7,1 Гц), 0,87 (т, 6H, J=7,3 Гц)

2-циано-*N*-(4-(4-(2-морфолиноэтокси)фенил)гептан-4-ил)ацетамид (**7d**, R_1=R_1'=Pr, R_2=морфолинил)

Выход 93,4%. ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 300 МГц, δ) ч./млн.; 7,25-7,17 (м, 2H), 6,92-6,85 (м, 2H), 6,14 (шс, 1H, 4,10 (дд, 2H), J=5,7 Гц, J=5,7 Гц), 3,73 (дд, 2H, J=4,7 Гц, J=4,7 Гц), 3,33 (с, 2H), 2,80 (дд, 2H, J=5,7 Гц, J=5,7 Гц), 2,58 (дд, 4H, J=4,7 Гц, J=4,7 Гц), 2,19-1,90 (м, 4H), 1,22-1,03 (м, 4H), 0,88 (т, 6H, J=7,1 Гц)

2-циано-*N*-(4-(4-(2-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси)фенил)гептан-4-ил)ацетамид (**7e**, R_1=R_1'=Pr, R_2=4-метилпиперазинил)

Выход 65,5%. ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 300 МГц, δ) ч./млн.; 7,25-7,17 (м, 2H), 6,88-6,85 (м, 2H), 6,21 (шс, 1H), 4,10 (дд, 2H, J=5,7 Гц, J=5,7 Гц), 3,49 (с, 2H), 3,29 (с, 3H), 3,13 (дд, 8H, J=J=5,7 Гц), 2,91 (дд, 2H, J=5,0 Гц, J=5,1 Гц), 2,19-1,90 (м, 4H), 1,22-1,03 (м, 4H), 0,88 (т, 6H, J=7,1 Гц)

Синтез соединений типа (8)

Готовят смесь подходящего соединения (**7**) (1 ммоль), подходящего 6-замещенного пиколинальдегида (1,2 ммоль), пиперидина (0,1 ммоль) и ацетонитрила (20 мл) и кипятят с обратным холодильником при перемешивании. Развитие реакции отслеживают ТСХ. После завершения реакции, реакционную смесь выпаривают досуха, и неочищенный продукт очищают ЖХ с применением градиента хлороформ/метанол в качестве элюента. Фракции, содержащие продукт, объединяют и выпаривают досуха. По данной методике получают следующие соединения:

(*E*)-3-(6-хлорпиридин-2-ил)-2-циано-*N*-(3-(4-(2-морфолиноэтокси)фенил)пентан-3-ил)акриламид (WP1721)

Выход 86,3%. ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 300 МГц, δ) ч./млн.; 8,13 (с, 1H), 7,76 (дд, 1H, J=J=7,7 Гц), 7,48 (д, 1H, J=7,1 Гц), 7,42 (дд, 1H, J=8,0 Гц, J=0,6 Гц), 7,30-7,20 (м, 2H), 6,92-6,85 (м, 2H), 6,71 (шс, 1H),4,10 (дд, 2H, J=5,7 Гц, J=5,7 Гц), 3,73 (дд, 2H, J=4,6 Гц, J=4,7 Гц), 2,79 (дд, 2H, J=5,7 Гц, J=5,7 Гц), 2,57 (дд, 4H, J=4,7 Гц, J=4,7 Гц), 2,30-2,23 (м, 4H), 0,78 (т, 6H, J=7,3 Гц)

(*E*)-3-(6-хлорпиридин-2-ил)-2-циано-*N*-(3-(4-(2-(диэтиламино)этокси)фенил)пентан-3-ил)акриламид (WP1722)

Выход 84,2%. ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 300 МГц, δ) ч./млн.; 8,14 (с, 1H), 7,76 (дд, 1H, J=J=7,7 Гц), 7,49 (д, 1H, J=7,2 Гц), 7,42 (дд, 1H, J=8,0 Гц, J=0,8 Гц), 7,30-7,20 (м, 2H), 6,92-6,86 (м, 2H), 6,71 (шс, 1H), 4,03 (дд, 2H, J=6,4 Гц, J=6,4 Гц), 2,88 (дд, 2H, J=6,4 Гц, J=6,4 Гц), 2,63 (кв, 4H, J=7,1 Гц), 2,29-2,04 (м, 4H), 1,05 (т, 6H, J=7,1 Гц), 0,77 (т, 6H, J=7,3 Гц)

(*E*)-2-циано-*N*-(3-(4-(2-(диэтиламино)этокси)фенил)пентан-3-ил)-3-(пиридин-2-ил)акриламид (WP1727)

Выход 65,3%. ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 300 МГц, δ) ч./млн.; 8,82 (дд, 1H, J=4,7 Гц, J=0,8 Гц), 8,21 (с, 1H), 7,80 (ддд, 1H, J=J=7,7 Гц, J=1,8 Гц), 7,55 (д, 1H, J=7,8 Гц), 7,39 (ддд, 1H, J=7,7 Гц, J=4,7 Гц, J=1,0 Гц), 7,30-7,22 (м, 2H), 6,93-6,85 (м, 2H), 6,72 (шс, 1H), 4,03 (дд, 2H, J=6,4 Гц, J=6,4 Гц), 2,86 (дд, 2H, J=6,4 Гц, J=6,4 Гц), 2,63 (кв, 4H, J=7,2 Гц), 2,28-2,21 (м, 4H), 1,06 (т, 6H, J=7,2 Гц), 0,78 (т, 6H, J=7,3 Гц)

(*E*)-3-(6-хлорпиридин-2-ил)-2-циано-*N*-(4-(4-(2-морфолиноэтокси)фенил)гептан-4-ил)акриламид (WP1733)

Выход 83,7%. ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 300 МГц, δ) ч./млн.; 8,13 (с, 1H), 7,76 (дд, 1H, J=J=7,8 Гц), 7,49 (д, 1H, J=7,2 Гц), 7,42 (д, 1H, J=8,0 Гц), 7,29-7,22 (м, 2H), 6,92-6,86 (м, 2H), 6,73 (шс, 1H), 4,10 (дд, 2H, J=6,7 Гц, J=6,7 Гц), 3,73 (дд, 2H, J=4,7 Гц, J=4,7 Гц), 2,79 (дд, 2H, J=4,7 Гц, J=4,7 Гц), 2,58 (дд, 4H, J=4,6 Гц, J=4,7 Гц), 2,22-1,97 (м, 4H), 0,89 (т, 6H, J=7,1 Гц)

(*E*)-3-(6-хлорпиридин-2-ил)-2-циано-*N*-(4-(4-(2-(диэтиламино)этокси)фенил)гептан-4-ил)акриламид (WP1734)

Выход 74%. ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 300 МГц, δ) ч./млн.; 8,14 (с, 1H), 7,76 (дд, 1H, J=J=7,7 Гц), 7,49 (д, 1H, J=7,2 Гц), 7,42 (д, 1H, J=8,0 Гц), 7,28-7,21 (м, 2H), 6,92-6,86 (м, 2H), 6,73 (шс, 1H), 4,07 (дд, 2H, J=6,4 Гц, J=6,4 Гц), 2,90 (дд, 2H, J=6,3 Гц, J=6,3 Гц), 2,67 (кв, 4H, J=7,1 Гц), 2,23-1,97 (м, 4H), 1,30-1,07 (м, 4H), 1,08 (т, 6H, J=7,2 Гц), 0,87 (т, 6H, J=7,1 Гц)

(*E*)-3-(6-хлорпиридин-2-ил)-2-циано-*N*-(4-(4-(2-(диэтиламино)этокси)фенил)гептан-4-ил)акриламид (WP1735)

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

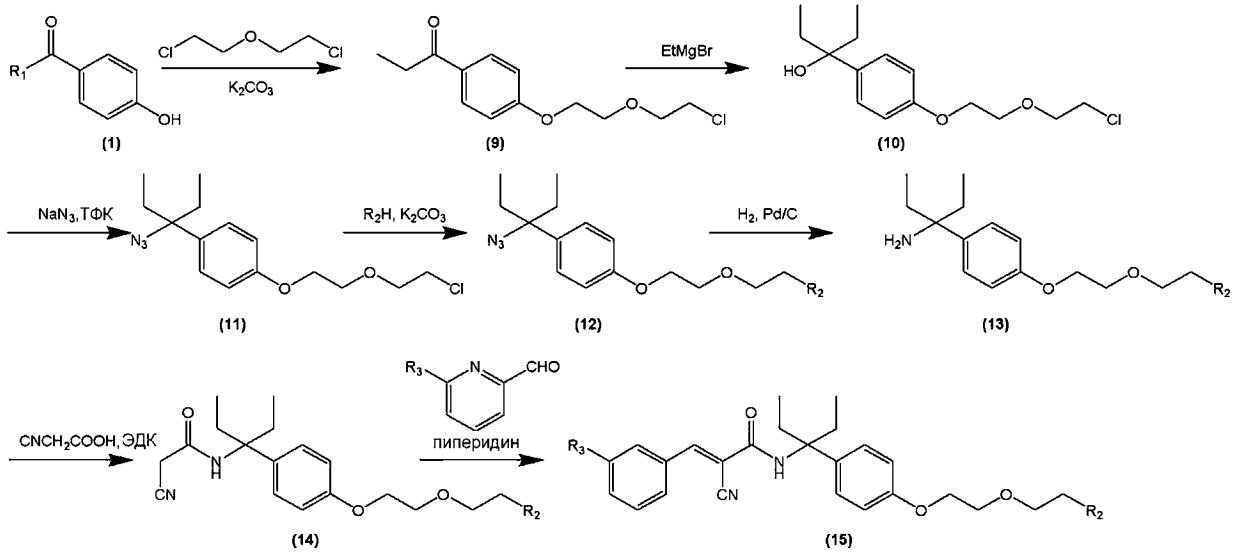


Схема 2. Общий способ синтеза, применяемый в синтезе соединений типа **15**, где R_1 в **1** является этилом. Соединения **WP1723**, **WP1724**, **WP1730**, **WP1731** и **WP1732** синтезируют способом, изображенным на схеме 2.

Синтез 1-(4-(2-(2-хлорэтокси)этокси)фенил)пропан-1-она (9)

Промежуточное соединение **9** получают способом, описанным в литературе (Koning

et al., 2011). Коротко, готовят смесь 4-гидроксипропиофенона (20 ммоль), карбоната калия (33 ммоль), KI (2,2 ммоль) и 2-хлорэтилового эфира (20 мл) и кипятят с обратным холодильником при энергичном перемешивании в течение 48 ч. Реакционную смесь разбавляют этилацетатом (50 мл), неорганические соли удаляют фильтрацией, и фильтрат промывают водой, затем сушат над безводным сульфатом натрия. Осушитель и растворитель удаляют, и неочищенный продукт очищают ЖХ. Выход 83,7%. ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 300 МГц, δ) ч./млн.; 7,98-7,89 (м, 2H), 6,98-6,92 (м, 2H), 4,21 (дд, 2H, J=6,0 Гц, J=4,9 Гц), 3,91 (дд, 2H, J=4,8 Гц, J=4,9 Гц), 3,83 (дд, 2H, J=6,0 Гц, J=5,4 Гц), 3,67 (дд, 2H, J=5,9 Гц, J=5,4 Гц), 2,95 (кв, 2H, J=7,3 Гц), 1,21 (т, 3H, J=7,2 Гц)

Синтез 3-(4-(2-(2-хлорэтокси)этокси)фенил)пентан-3-ола (10)

Бромид этилмагния (33 ммоль) по каплям добавляют в энергично перемешиваемый раствор **9** (10 ммоль) в ТГФ (80 мл). Полученную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1 ч. После завершения реакции по ТСХ, реакционную смесь выливают в ледяной раствор 1N HCl (100 мл). Через 20 мин перемешивания продукт экстрагируют этилацетатом. Органический экстракт промывают 10% раствором бикарбоната натрия, затем промывают насыщенным раствором соли, и органический экстракт сушат над безводным Na_2SO_4. Осушитель и растворители удаляют, и неочищенный продукт очищают ЖХ с применением градиента толуол/этилацетат для элюирования. Фракции, содержащие продукт, объединяют и выпаривают досуха. Выход 86,1%. ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 300 МГц, δ) ч./млн.; 7,32-7,23 (м, 2H), 6,92-6,85 (м, 2H), 4,14 (дд, 2H, J=6,1 Гц, J=4,9 Гц), 3,94-3,80 (м, 4H), 3,65 (дд, 2H, J=6,1 Гц, J=5,6 Гц), 1,9-1,7 (м, 4H), 1,60 (д, 1H, J=7,1 Гц), 0,75 (т, 3H, J=7,4 Гц)

Синтез 1-(3-азидопентан-3-ил)-4-(2-(2-хлорэтокси)этокси)бензол (11)

Готовят смесь соединения **3** (8,6 ммоль), NaN_3 (26 ммоль) и хлороформа (20 мл) и энергично перемешивают при охлаждении до 0°C. Добавляют трифторуксусную кислоту (43 ммоль), и реакционную смесь перемешивают при 0°C. После завершения реакции по ТСХ, смесь разбавляют хлороформом (30 мл) и затем добавляют воду (30 мл). Органический и водный слои разделяют, и органический слой промывают водой и сушат. Неочищенный продукт очищают хроматографией на колонке с применением градиента гексан/этилацетат для элюирования. Фракции, содержащие продукт, объединяют и выпаривают досуха. Выход 96%. ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 300 МГц, δ) ч./млн.; 7,27-7,20 (м, 2H), 6,92-6,86 (м, 2H), 4,14 (дд, 2H, J=6,0 Гц, J=4,9 Гц), 3,92-3,80 (м, 4H), 3,66 (дд, 2H, J=6,0 Гц, J=5,6 Гц), 2,3-1,9 (м, 4H), 0,78 (т, 3H, J=7,4 Гц)

Синтез соединений типа (12)

Готовят смесь подходящего соединения **11** (2 ммоль), подходящего амина (4,0 ммоль), карбоната калия (20 ммоль) и ацетонитрила (15 мл), и смесь кипятят с обратным холодильником при энергичном перемешивании. После завершения реакции по ТСХ, реакционную смесь охлаждают и затем разбавляют хлороформом. Неорганические соли удаляют фильтрацией, растворители выпаривают и неочищенный продукт очищают ЖХ с применением градиента хлороформ/метанол для элюирования. Фракции, содержащие

продукт, объединяют и выпаривают досуха. По данной методике получают следующие соединения:

4-(2-(2-(4-(3-азидопентан-3-ил)фенокси)этокси)этил)морфолин (**12a**, R_1=Et, R_2=морфолино)

Выход 96%. ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 300 МГц, δ) ч./млн.; 7,27-7,19 (м, 2H), 6,92-6,85 (м, 2H), 4,12 (дд, 2H, J=5,0 Гц, J=4,6 Гц), 3,82 (дд, 2H, J=5,9 Гц, J=5,0 Гц), 3,75-3,67 (м, 4H), 2,67 (дд, 2H, J=5,7 Гц, J=5,7 Гц), 2,54 (дд, 2H, J=4,7 Гц, J=4,6 Гц), 2,3-1,8 (м, 4H), 0,78 (т, 3H, J=7,4 Гц)

1-(2-(2-(4-(3-азидопентан-3-ил)фенокси)этокси)этил)-4-метилпиперазин (**12b**, R_1=Et, R_2=4-метилпиперазинил)

Выход 98%. ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 300 МГц, δ) ч./млн.; 7,25-7,19 (м, 2H), 6,92-6,85 (м, 2H), 4,12 (дд, 2H, J=5,0 Гц, J=4,7 Гц), 3,82 (дд, 2H, J=5,0 Гц, J=5,0 Гц), 3,70 (дд, 2H, J=5,8 Гц, J=5,8 Гц), 2,62 (дд, 2H, J=5,8 Гц, J=5,8 Гц), 2,70-2,33 (м, 8H), 2,27 (с, 3H), 2,3-1,8 (м, 4H), 0,78 (т, 3H, J=7,4 Гц)

Синтез соединений типа (13)

Подходящее соединение **12** (1 г) растворяют в смеси ТГФ/EtOH (1:1 об./об., 15 мл). Добавляют Pd/C (10% влажный, тип Degussa, 100 мг) и смесь обрабатывают газообразным водородом с применением аппарата Парра (40 ф/д^2) в течение ночи. Реакционную смесь фильтруют через Celite®, растворители выпаривают и неочищенный продукт очищают ЖХ с применением градиента хлороформ/метанол в качестве элюента. Фракции, содержащие продукт, объединяют и выпаривают досуха. По данной методике получают следующие соединения:

3-(4-(2-(2-морфолиноэтокси)этокси)фенил)пентан-3-амин (**13a**, R_1=Et, R_2=морфолино)

Выход 89%. ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 300 МГц, δ) ч./млн.; 7,35-7,27 (м, 2H), 6,90-6,83 (м, 2H), 4,16 (дд, 2H, J=5,1 Гц, J=4,6 Гц), 3,82 (дд, 2H, J=5,8 Гц, J=5,0 Гц), 3,75-3,68 (м, 6H), 2,62 (дд, 2H, J=5,8 Гц, J=5,8 Гц), 2,52 (дд, 4H, J=4,7 Гц, J=4,6 Гц), 1,92-1,65 (м, 4H), 0,74 (т, 3H, J=7,4 Гц)

3-(4-(2-(2-(-4-метилпиперазин-1-ил)этокси)этокси)фенил)пентан-3-амин (**13b**, R_1=Et, R_2=4-метилпиперазинил)

Выход 86%. ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 300 МГц, δ) ч./млн.; 7,32-7,26 (м, 2H), 6,90-6,83 (м, 2H), 4,11 (дд, 2H, J=5,1 Гц, J=4,7 Гц), 3,81 (дд, 2H, J=5,9 Гц, J=4,7 Гц), 3,70 (дд, 2H, J=5,9 Гц, J=5,9 Гц), 2,63 (дд, 2H, J=5,8 Гц, J=5,8 Гц), 2,70-2,33 (м, 8H), 2,27 (с, 3H), 1,88-1,56 (м, 4H), 0,71 (т, 3H, J=7,3 Гц)

Синтез соединений типа (14)

ЭДК (1,7 ммоль), затем ДМАП (0,01 ммоль) добавляют к раствору подходящего соединения **13** (1,66 ммоль) и цианоуксусной кислоты (3,33 ммоль) в ДХМ (10 мл), и полученную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение ночи. Неочищенный продукт очищают ЖХ с применением градиента хлороформ/метанол в качестве элюента. Фракции, содержащие продукт, объединяют и выпаривают досуха. По

данной методике получают следующие соединения:

2-циано-*N*-(3-(4-(2-(2-морфолиноэтокси)этокси)фенил)пентан-3-ил)ацетамид (14a, R_1=Et, R_2=морфолино)

Выход 65%. ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 300 МГц, δ) ч./млн.; 7,26-7,17 (м, 2H), 6,93-6,85 (м, 2H), 6,12 (шс, 1H), 4,11 (дд, 2H, J=5,1 Гц, J=4,6 Гц), 3,82 (дд, 2H, J=4,7 Гц, J=5,0 Гц), 3,75-3,66 (м, 6H), 3,34 (с, 2H), 2,61 (дд, 2H, J=5,8 Гц, J=5,8 Гц), 2,51 (дд, 4H, J=4,7 Гц, J=4,6 Гц), 2,20-1,98 (м, 4H), 0,74 (т, 3H, J=7,4 Гц)

2-циано-*N*-(3-(4-(2-(2-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси)этокси)фенил)пентан-3-ил)ацетамид (14b, R_1=Et, R_2=4-метилпиперазинил)

Выход 83%. ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 300 МГц, δ) ч./млн.; 7,26-7,17 (м, 2H), 6,92-6,84 (м, 2H), 6,33 (шс, 1H), 4,10 (дд, 2H, J=4,9 Гц, J=3,5 Гц), 3,79 (дд, 2H, J=4,8 Гц, J=6,0 Гц), 3,67 (дд, 2H, J=4,6 Гц, J=5,5 Гц), 3,37 (с, 2H), 2,64 (дд, 2H, J=5,6 Гц, J=5,5 Гц), 2,70-2,46 (м, 8H), 2,36 (с, 3H), 2,20-1,94 (м, 4H), 0,74 (т, 3H, J=7,4 Гц)

Синтез соединений типа (15)

Готовят смесь подходящего соединения **14** (1 ммоль), подходящего 6-замещенного пиколинальдегида (1,2 ммоль), пиперидина (0,1 ммоль) и ацетонитрила (20 мл) и кипятят с обратным холодильником при перемешивании. После завершения реакции по ТСХ реакционную смесь выпаривают досуха, и неочищенный продукт очищают ЖХ с применением градиента хлороформ/метанол в качестве элюента. Фракции, содержащие продукт, объединяют вместе и выпаривают досуха. По данной методике получают следующие соединения:

(*E*)-3-(6-хлорпиридин-2-ил)-2-циано-*N*-(3-(4-(2-(2-морфолиноэтокси)этокси)фенил)пентан-3-ил)акриламид (WP1723)

Выход 68,4%. ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 300 МГц, δ) ч./млн.; 8,13 (с, 1H), 7,76 (дд, 1H, J=J=7,8 Гц), 7,49 (д, 1H, J=7,3 Гц), 7,43 (дд, 1H, J=8,0 Гц, J=0,6 Гц), 7,30-7,20 (м, 2H), 6,93-6,85 (м, 2H), 6,71 (шс, 1H), 4,11 (дд, 2H, J=5,1 Гц, J=4,6 Гц), 3,81 (дд, 2H, J=4,7 Гц, J=5,0 Гц), 3,74-3,66 (м, 6H), 2,61 (дд, 2H, J=5,7 Гц, J=5,7 Гц), 2,52 (дд, 4H, J=4,7 Гц, J=4,6 Гц), 2,30-2,02 (м, 4H), 0,77 (т, 3H, J=7,3 Гц)

(*E*)-2-циано-*N*-(3-(4-(2-(2-морфолиноэтокси)этокси)фенил)пентан-3-ил)-3-(пиридин-2-ил)акриламид (WP1724)

Выход 73,5%. ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 300 МГц, δ) ч./млн.; 8,83 (дд, 1H, J=4,7 Гц, J=0,9 Гц), 8,21 (с, 1H), 7,79 (ддд, 1H, J=J=7,8 Гц, J=1,8 Гц), 7,55 (д, 1H, J=7,8 Гц), 7,39 (ддд, 1H, J=11,6 Гц, J=4,7 Гц, J=1,1 Гц), 7,30-7,23 (м, 2H), 6,93-6,85 (м, 2H), 6,72 (шс, 1H), 4,15 (дд, 2H, J=5,0 Гц, J=4,7 Гц), 3,82 (дд, 2H, J=4,7 Гц, J=5,0 Гц), 3,75-3,65 (м, 6H), 2,61 (дд, 2H, J=5,7 Гц, J=5,7 Гц), 2,52 (дд, 4H, J=4,7 Гц, J=4,6 Гц), 2,30-2,03 (м, 4H), 0,77 (т, 3H, J=7,3 Гц)

(*E*)-3-(6-хлорпиридин-2-ил)-2-циано-*N*-(3-(4-(2-(2-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси)этокси)фенил)пентан-3-ил)акриламид (WP1731)

Выход 64%. ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 300 МГц, δ) ч./млн.; 8,13 (с, 1H), 7,77 (дд, 1H, J=J=7,8 Гц), 7,49 (д, 1H, J=7,3 Гц), 7,42 (дд, 1H, J=8,0 Гц, J=0,6 Гц), 7,28-7,20 (м, 2H), 6,98-6,85 (м, 2H), 6,71 (шс, 1H), 4,11 (дд, 2H, J=5,1 Гц, J=4,7 Гц), 3,88 (дд, 2H, J=5,1 Гц, J=4,8 Гц), 3,72-

3,65 (м, 4H), 2,88 (дд, 2H, J=4,7 Гц, J=4,7 Гц), 2,62 (дд, 2H, J=5,8 Гц, J=5,8 Гц), 2,70-2,33 (м, 8H), 2,28 (с, 3H), 2,26-2,22 (м, 4H), 0,77 (т, 3H, J=7,4 Гц)

Синтез WP1732

0,25 М раствор малеиновой кислоты в ацетонитриле (40 мл) добавляют к раствору **WP1731** (2,58 г, 4,78 ммоль) в ацетонитриле (5 мл). Добавляют диэтиловый эфир (50 мл), и полученное беловатое твердое вещество фильтруют и промывают диэтиловым эфиром до pH ~7. Твердое вещество сушат при пониженном давлении с получением 2,48 г **WP1732**. Выход 67%. ^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО, δ) ч./млн.: 8,18 (с, 1H), 8,07 (дд, 1H, J=J=7,86 Гц), 8,01 (с, 1H), 7,86 (д, 1H, J=7,44 Гц), 7,68 (д, 1H, J=8,28 Гц), 7,26 (д, 2H, J=8,88 Гц), 6,88 (д, 2H, J=8,8 Гц), 6,15 (с, 4H), 4,09 (дд, 2H, J=4,74 Гц, J=4,38 Гц), 3,74 (дд, 2H, J=J=4,55 Гц), 3,64 (дд, 2H, J=J=5,28 Гц), 3,50-2,80 (м, 8H), 2,74 (шс, 2H), 2,67 (шс, 3H), 2,13 (м, 2H), 1,94 (м, 2H), 0,69 (т, 6H, J=7,32).

Биологическая оценка синтезированных производных кофейной кислоты.

i. Клеточные культуры

Колонии клеток глиобластомы U87 и рака поджелудочной железы, AsPc-1, Panc-1, Colo357-FG и Colo357-L3,6 выдерживают в DMEM с 10% фетальной телячьей сывороткой (ФТС), 100 мг/мл стрептомицином и 100 МЕ/мл пенициллина в 5% CO_2 при 37°C.

Колонии опухолевых клеток выдерживают в DMEM с 10% фетальной телячьей сывороткой (ФТС), 100 микрог/мл стрептомицина и 100 МЕ/мл пенициллина в 5% CO_2 при 37°C.

AsPc-1: колонию клеток опухоли поджелудочной железы человека, полученных из асцитов пациента с гистологически подтвержденной аденокарциномой головки поджелудочной железы. См. Chen *et al.* (1982).

Panc-1: колония эпителиоидных клеток, возникшая из карциномы поджелудочной железы человека с протоковым клеточным происхождением. См. Lieber *et al.* (1975).

Colo357 получают из метастазов аденокарциномы поджелудочной железы. См. Morgan *et al.* (1980).

Colo357-FG и Colo357-L3: Colo357-FG, быстрорастущий вариант, дающий метастазы в регионарный лимфатический узел у 58% голых мышей после подкожной имплантации и роста. Он также дает метастазы в печень у 64%, и метастазы в легкие у 43% голых мышей после внутриселезеночной имплантации опухолевых клеток. См. Vezeridis *et al.* (1990).

Colo357-L3,5 получают последовательным прохождением колонии клеток рака поджелудочной железы человека через печень голой мыши. См. Vezeridis *et al.* (1992).

WM793 колонии клеток меланомы человека применяют с различных стадий развития и их биологического и молекулярного анализа. См. Satyamoorthy *et al.* (1997).

ii. Анализ цитотоксичности

Для анализов цитотоксичности 1500 опухолевых клеток помещают в 96-луночные плоскодонные планшеты для культивирования тканей в полной среде (см. таблицы 2 и 3). Через 20 часов туда добавляют свежую среду, содержащую различные концентрации

описанных здесь соединений. Число клеток подсчитывают через 72 часа с применением MTT-теста (Promega CellTiter AQ Non-Radioactive Cell Proliferation Assay kit, Madison, WI, USA) через измерение абсорбции при 490 нм ридером 96-луночного планшета. Данные представлены как значения IC_{50}, полученные из относительного ингибирования пролиферации плюс СО для восьми измерений. Количество клеток в присутствии ДМСО берут за 100%.

Таблица 2. Цитотоксичность соединений WP в колониях опухолевых клеток.

Соединение	Колонии клеток (IC_{50}[мкМ])	
	Colo357-FG	MDA-PATC-53
WP 1066	2,1	2,4
WP 1721	1,1	1,1
WP 1722	1,2	1,1
WP 1793	0,8	1,0
WP 1794	0,6	0,9
WP 1723	1,2	1,4
WP 1724	2,8	3,5
WP 1727	2,2	3,0
WP 1731	1,5	1,8
WP 1732	2,6	1,8
WP 1733	0,95	1,1
WP 1734	1,5	1,6
WP 1735	1,2	1,0
WP 1736	1,7	2,9

Таблица 3. Сравнение цитотоксичности WP1732 и WP1066.

Опухоль	Колонии клеток	IC_{50}[мкМ]	
		WP1066	WP1732
МГБ	LNZ-428	1,5	2,3
МГБ	D423		1,4
МГБ	D423 енол		2,5
МГБ	LN319		2,8
МГБ	D423		1,4
МГБ	D423 енол		2,5
МГБ	LN319		2,8
МГБ	U87MG	1,7	1,8
Подж.	Colo357-FG	2,0	2,6

Опухоль	Колонии клеток	IC_{50}[мкМ]	
		WP1066	WP1732
Подж.	MDA-PATC-53	2,4	1,8
Подж.	MIA-PaCa-2	1,7	1,6
Подж.	SU,86,86	2,5	1,5
Подж.	MDA-PATC-148		1,9
Подж.	MDA-PATC-153		2,6
Подж.	MDA-PATC-108	2,4	1,6
CTCL	HH	2,3	3,2
CTCL	HuT78	1,9	2,9
Миелома	HD2	1,7	3,8
Меланома	WM35	1,3	2,3
Меланома	A375	1,5	1,1
Меланома	SK-MEL-28	2,0	1,8
Меланома	WM793	2,1	1,8
Эпендимома	BT-58	1,8	1,8
Яичников	Ovcar-5	1,7	1,7
Простаты	PC3	2,3	1,4
Груди	4T1	4,4	4,5
Груди	231-MB	1,2	1,5
Груди	231	4,8	2,8
Груди	BT483	4,2	2,3

* * * * * * * * * * * * *

Все соединения, композиции и/или способы, описанные и заявленные здесь, могут быть изготовлены и выполнены без чрезмерных экспериментов в свете настоящего описания. Хотя соединения, композиции и способы этого описания были описаны в терминах предпочтительных вариантов, специалистам в данной области техники будет очевидно, что вариации могут применяться к композициям и/или способам и в стадиях или в последовательности стадий способа, описанного здесь, без отступления от концепции, сущности и объема описания. Более конкретно, будет очевидно, что определенные агенты, которые являются как химически, так и физиологически родственными, могут быть заменами для агентов, описанных здесь, с получением таких же или аналогичных результатов. Все подобные аналогичные заменители и модификации, очевидные для специалистов в данной области техники, считаются находящимися в пределах сущности, объема и концепции описания, как определено в прилагаемой формуле изобретения.

Ссылки

Следующие ссылки в той мере, в которой они предоставляют примерные методические или иные подробности, дополняющие изложенные здесь, специально включены сюда в качестве ссылки:

Патент США 6,426,366

Патент США 7,745,468

Патент США 8,143,412

Патент США 8,779,151

Публикация заявки на патент США 2003/0013748

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

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

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

Catlett-Falcone *et al.*, *Immunity, 1*0(1):105-15, 1999.

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

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

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

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

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

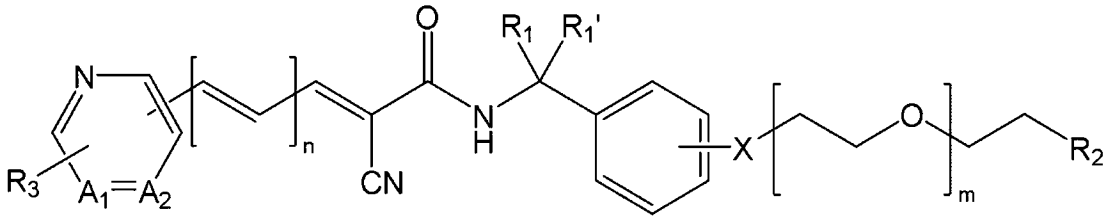
Reagan-Shaw *et al., FASEB J.,* 22(3):659-661, 2008.

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

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

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы:



(I),

где:

A_1 и A_2 каждый независимо является −CH= или −N=, при условии, что A_1 и A_2 оба не являются −N=;

m равно 0-6;

n равно 0, 1 или 2;

X является O, S или NR_4;

где R_4 является водородом, алкилом$_{(C1-6)}$ или замещенным алкилом$_{(C1-6)}$;

R_1 и R_1' каждый независимо является алкилом$_{(C1-8)}$, циклоалкилом$_{(C3-8)}$, −алкандиил$_{(C1-C8)}$−циклоалкилом$_{(C3-8)}$, алкенилом$_{(C2-8)}$, алкинилом$_{(C2-8)}$, арилом$_{(C6-12)}$, аралкилом$_{(C7-12)}$ или замещенным вариантом любой из этих групп, или

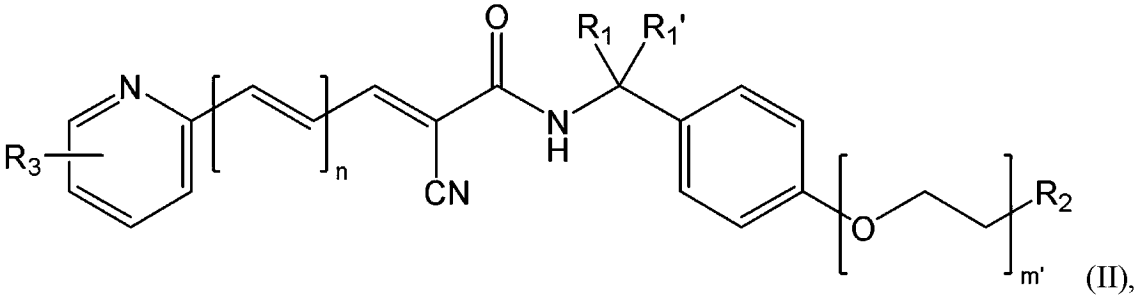
R_1 и R_1', взятые вместе, являются алкандиилом$_{(C2-8)}$ или замещенным алкандиилом$_{(C2-8)}$;

R_2 является гетероциклоалкилом$_{(C2-12)}$, диалкиламино$_{(C2-8)}$, гетероарилом$_{(C1-8)}$, алкиламино$_{(C1-8)}$, ариламино$_{(C6-8)}$, алкокси$_{(C1-8)}$, арилокси$_{(C6-12)}$ или замещенными вариантами любой из этих групп; и

R_3 является галогеном, водородом, гидрокси, амино, циано или меркапто;

или фармацевтически приемлемая соль формулы.

2. Соединение по пункту 1, дополнительно определенное как:



(II),

где:

m′ равно 1-4;

n равно 0 или 1;

R_1 и R_1' каждый независимо является алкилом$_{(C1-8)}$, циклоалкилом$_{(C3-8)}$, −алкандиил$_{(C1-C8)}$−циклоалкилом$_{(C3-8)}$, алкенилом$_{(C2-8)}$, алкинилом$_{(C2-8)}$, арилом$_{(C6-12)}$, аралкилом$_{(C7-12)}$ или замещенным вариантом любой из этих групп;

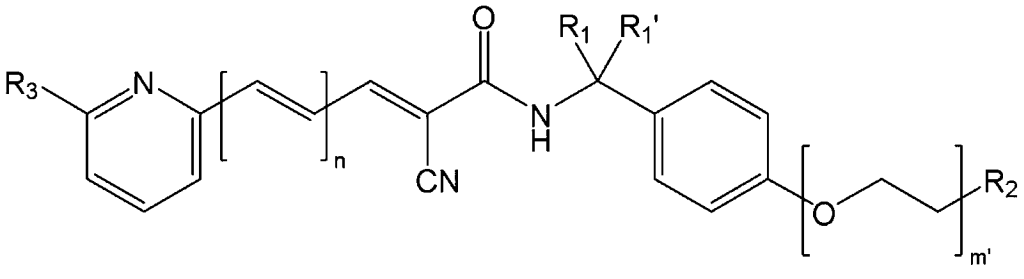
R_2 является гетероциклоалкилом$_{(C2-12)}$, диалкиламино$_{(C2-8)}$, гетероарилом$_{(C1-8)}$, алкиламино$_{(C1-8)}$, ариламино$_{(C6-8)}$, алкокси$_{(C1-8)}$, арилокси$_{(C6-12)}$ или замещенными вариантами

любой из этих групп; и

R_3 является галогеном, водородом, гидрокси, амино, циано или меркапто;

или фармацевтически приемлемая соль формулы.

3. Соединение по пункту 1, дополнительно определенное как:



(III),

где:

m′ равно 1-4;

n равно 0 или 1;

R_1 и R_1' каждый независимо является алкилом$_{(C1-8)}$, циклоалкилом$_{(C3-8)}$, −алкандиил$_{(C1-C8)}$−циклоалкилом$_{(C3-8)}$, алкенилом$_{(C2-8)}$, алкинилом$_{(C2-8)}$, арилом$_{(C6-12)}$, аралкилом$_{(C7-12)}$ или замещенным вариантом любой из этих групп;

R_2 является гетероциклоалкилом$_{(C2-12)}$, диалкиламино$_{(C2-8)}$, гетероарилом$_{(C1-8)}$, алкиламино$_{(C1-8)}$, ариламино$_{(C6-8)}$, алкокси$_{(C1-8)}$, арилокси$_{(C6-12)}$ или замещенными вариантами любой из этих групп; и

R_3 является галогеном, водородом, гидрокси, амино, циано или меркапто;

или фармацевтически приемлемая соль формулы.

4. Соединение по пункту 1, где m равно 0-2.

5. Соединение по пункту 4, где m равно 0 или 1.

6. Соединение по пункту 5, где m равно 0.

7. Соединение по пункту 5, где m равно 1.

8. Соединение по пункту 4, где m равно 2.

9. Соединение по любому из пункта 2 или пункта 3, где m′ равно 1-3.

10. Соединение по пункту 9, где m′ равно 1 или 2.

11. Соединение по пункту 10, где m′ равно 1.

12. Соединение по пункту 10, где m′ равно 2.

13. Соединение по пункту 9, где m′ равно 3.

14. Соединение по любому из пунктов 1-13, где n равно 0.

15. Соединение по любому из пунктов 1-13, где n равно 1.

16. Соединение по любому из пунктов 1-15, где R_1 является алкилом$_{(C1-8)}$.

17. Соединение по пункту 16, где R_1 является этилом.

18. Соединение по пункту 16, где R_1 является пропилом.

19. Соединение по любому из пунктов 1-18, где R_1' является алкилом$_{(C1-8)}$.

20. Соединение по пункту 19, где R_1' является этилом.

21. Соединение по пункту 19, где R_1' является пропилом.

22. Соединение по любому из пунктов 1-21, где R_2 является гетероциклоалкилом$_{(C2-}$

12).

23. Соединение по любому из пунктов 1-21, где R_2 является гетероциклоалкилом$_{(C2-8)}$.

24. Соединение по пункту 22, где R_2 является *N*-гетероциклоалкилом$_{(C2-8)}$.

25. Соединение по пункту 24, где R_2 является морфолинилом или 4-метилпиперазин-1-илом.

26. Соединение по любому из пунктов 1-21, где R_2 является диалкиламино$_{(C2-8)}$.

27. Соединение по пункту 26, где R_2 является диэтиламино.

28. Соединение по любому из пунктов 1-27, где R_3 является галогеном.

29. Соединение по пункту 28, где R_3 является хлором.

30. Соединение по пункту 28, где R_3 является бромом.

31. Соединение по любому из пунктов 1-27, где R_3 является водородом.

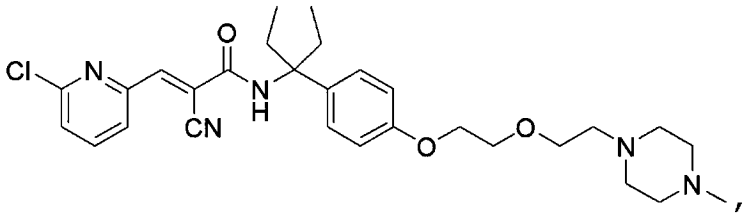
32. Соединение по любому из пунктов 1-31, где соединение имеет форму фармацевтически приемлемой соли.

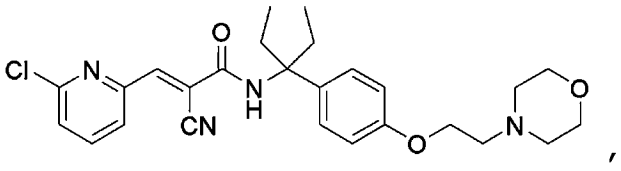
33. Соединение по пункту 32, где фармацевтически приемлемой солью является соль HCl.

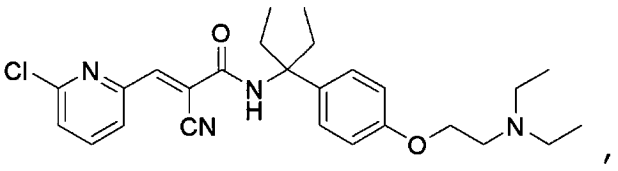
34. Соединение по пункту 32, где фармацевтически приемлемой солью является соль малеиновой кислоты.

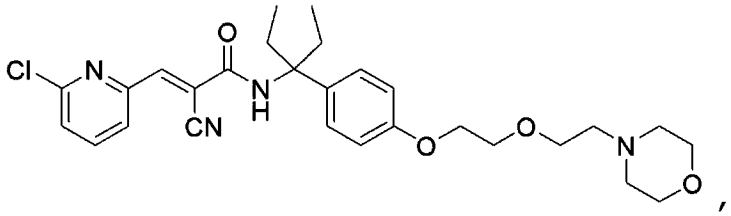
35. Соединение по любому из пунктов 1-31, где соединение не имеет форму соли.

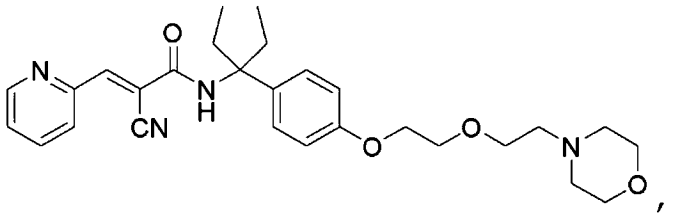
36. Соединение по пункту 1, дополнительно определенное как:

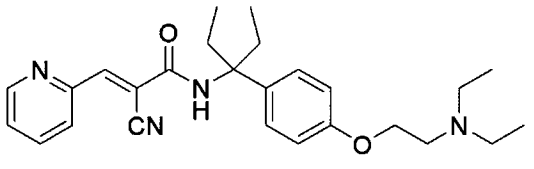


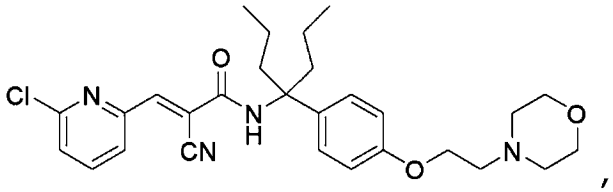


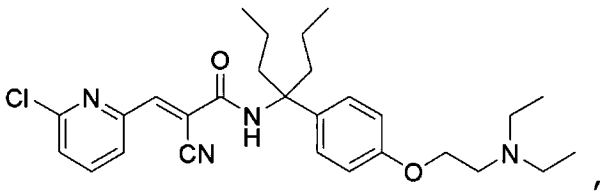


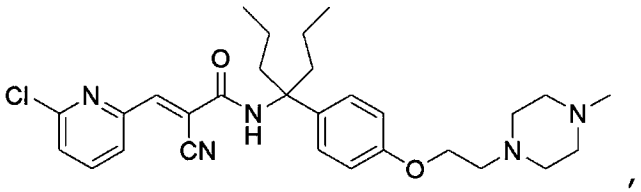


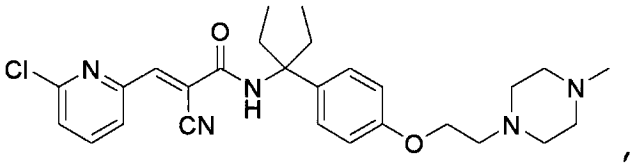


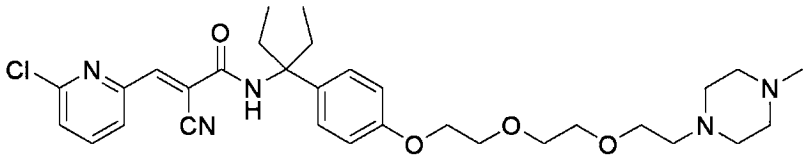




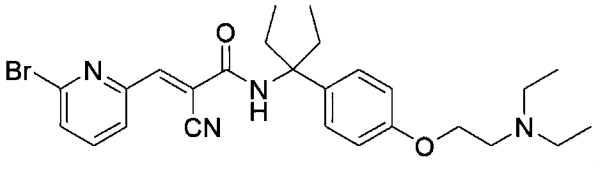








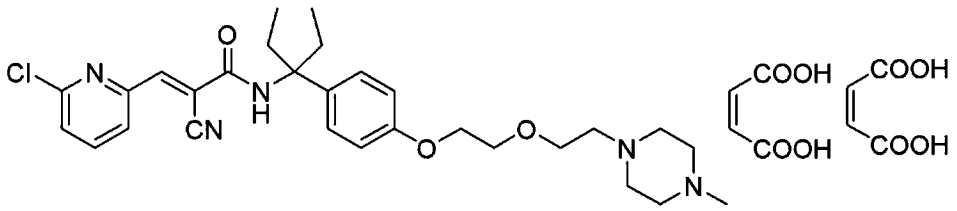
или

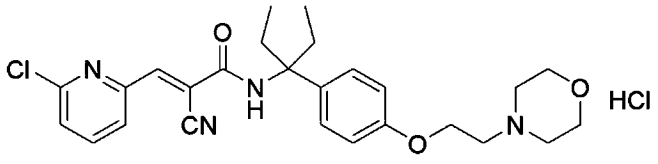


или фармацевтически приемлемая соль любой из представленных выше формул.

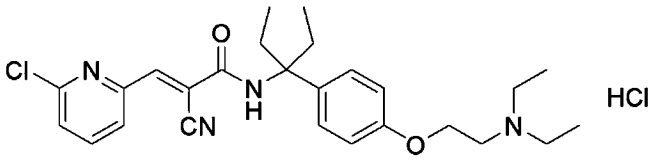
37. Соединение по пункту 36, где фармацевтически приемлемая соль содержит соль HCl или малеиновой кислоты.

38. Соединение по пункту 37, дополнительно определенное как:

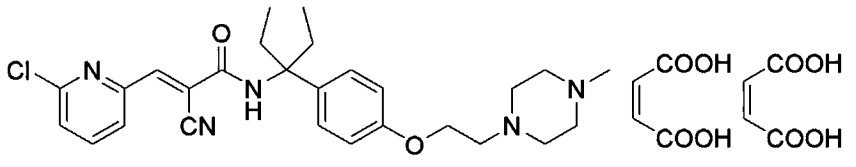




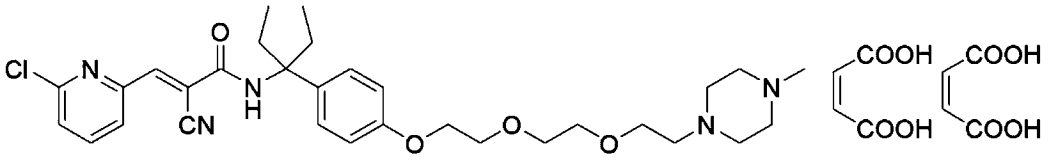
,



,



или



.

39. Фармацевтическая композиция, содержащая:

a. соединение по любому из пунктов 1-38; и

b. эксципиент.

40. Способ лечения и/или профилактики заболевания или расстройства у пациента, нуждающегося в таковом, включающий введение пациенту соединения или фармацевтической композиции по любому из пунктов 1-39 в количестве, достаточном для лечения и/или профилактики заболевания или расстройства.

41. Способ по пункту 40, где заболеванием или расстройством является гиперпролиферативное заболевание.

42. Способ по пункту 41, где гиперпролиферативным заболеванием является заболевание кожи.

43. Способ по пункту 42, где заболеванием или расстройством кожи является псориаз.

44. Способ по пункту 41, где гиперпролиферативным заболеванием является рак.

45. Способ по пункту 44, где рак представляет собой карциному, саркому, лимфому, лейкоз, меланому, мезотелиому, множественную миелому или семиному.

46. Способ по пункту 45, где рак представляет собой кожную Т-клеточную лимфому (CTCL).

47. Способ по пункту 44, где рак представляет собой рак мочевого пузыря, крови, костей, головного мозга, молочной железы, центральной нервной системы, шейки матки, толстой кишки, эндометрия, пищевода, желчного пузыря, половых органов, мочеполового тракта, головы, почек, гортани, печени, легких, мышечной ткани, шеи, слизистой оболочки полости рта или носа, яичников, поджелудочной железы, предстательной железы, кожи, селезенки, тонкого кишечника, толстой кишки, желудка, яичек или щитовидной железы.

48. Способ по любому из пунктов 40-47, где соединение или фармацевтическую композицию вводят перорально, внутриартериально, внутривенно или местно.

49. Способ по пункту 48, где соединение или фармацевтическую композицию вводят местно.