

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202291715** (13) **A1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2022.08.17

(22) Дата подачи заявки
2020.12.18

(51) Int. Cl. *C07D 207/452* (2006.01)
C07D 213/71 (2006.01)
C07D 317/28 (2006.01)
C07D 403/14 (2006.01)
C07D 475/04 (2006.01)
C07D 495/04 (2006.01)
A61Q 17/04 (2006.01)
C07C 317/18 (2006.01)
C07D 211/54 (2006.01)
C07D 401/10 (2006.01)
A61P 17/00 (2006.01)
A61K 31/53 (2006.01)
A61K 31/4015 (2006.01)
A61K 31/454 (2006.01)
A61K 31/445 (2006.01)
A61K 31/4188 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61K 31/335 (2006.01)
A61K 31/4402 (2006.01)

(54) АДГЕЗИВНЫЕ ФОТОЗАЩИТНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ

(31) 19306696.6

(32) 2019.12.19

(33) EP

(86) PCT/EP2020/086955

(87) WO 2021/123116 2021.06.24

(71) Заявитель:

СКИНОСИБ (FR)

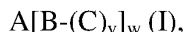
(72) Изобретатель:

**Пулетти Филипп, Карниато Дени,
Роль Изабель (FR)**

(74) Представитель:

Медведев В.Н. (RU)

(57) Изобретение относится к соединению, представленному следующей формулой (I):



где А представляет собой фотозащитный фрагмент, В представляет собой линкер, С представляет собой функциональную группу, v представляет собой целое число от 1 до 2000 и w представляет собой целое число от 1 до 6. Изобретение также относится к композиции, включающей это соединение, и, более конкретно, к косметической или солнцезащитной композиции. Изобретение также относится к применению таких соединений в косметике и терапии. Это изобретение также относится к применению таких соединений для уменьшения фотодеградации и/или фотонестабильности фармацевтических и косметических препаратов. Кроме того, это изобретение относится к материалу, включающему подложку и такое соединение, приклеенное к указанной подложке.

A1

202291715

202291715

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-574487ЕА/030

АДГЕЗИВНЫЕ ФОТОЗАЩИТНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ, К КОТОРОЙ ОТНОСИТСЯ ИЗОБРЕТЕНИЕ

Настоящее изобретение относится к фотозащитным соединениям, обладающим адгезивными свойствами. Изобретение также относится к композиции, включающей эти соединения, и, более конкретно, к косметической или солнцезащитной композиции. Изобретение также относится к применению таких соединений в косметических и терапевтических областях. Изобретение также относится к применению таких соединений для снижения фотодеградаци и/или фотонестабильности фармацевтических препаратов и косметических препаратов. Кроме того, изобретение относится к материалу, включающему подложку и это соединение, приклеенное к указанной подложке.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Приблизительно 5% электромагнитной энергии Солнца испускается в виде УФ-излучения. Это УФ-излучение может быть подразделено на три диапазона: УФ-А (400-315 нм), УФ-В (315-280 нм) и УФ-С (280-100 нм). УФ-излучение, и, более конкретно, УФ-В излучение, может оказывать на организм краткосрочное или долгосрочное вредное воздействие. В результате воздействия УФ-излучения могут возникнуть серьезные повреждения кожи, например, ускоренное старение кожи или рак кожи. В силу этого, актуальной и важной задачей стала разработка новых солнцезащитных средств, обеспечивающих эффективную защиту во всем диапазоне спектра УФ-излучения. В настоящее время промышленностью выпускается много различных солнцезащитных средств. Несмотря на то, что они характеризуются соответствующей эффективностью, тем не менее, было продемонстрировано, что действующие вещества этих солнцезащитных средств могут проникать через кожу в клетки эпидермиса, и они были также обнаружены в моче или грудном молоке. Для солнцезащитных композиций были разработаны небольшие и неадгезивные наночастицы, и в настоящее время они выпускаются промышленностью. Однако было также доказано, что такие материалы проникают через кожу. Были также разработаны биоадгезивные частицы для прилипания к коже и для инкапсулирования действующих веществ, в результате чего ни частицы, ни активные средства не проникают через кожу. Однако такие биоадгезивные частицы изготавливают с использованием сложных и дорогостоящих производственных процессов.

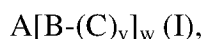
Поэтому, все еще остается необходимость в получении эффективных адгезивных фотозащитных соединений с помощью достаточно несложных методов.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В связи с этим, авторы изобретения разработали фотозащитные соединения, включающие фотозащитный фрагмент и функциональную группу (группы), каждая из которых связана друг с другом через линкер. Функциональная группа (группы) придает фотозащитному соединению адгезивные свойства и, более конкретно, биоадгезивные свойства. Фотозащитное соединение может взаимодействовать через свою

функциональную группу (группы) с любой подложкой, такой как биологическая, органическая и/или неорганическая подложка, что делает его особенно эффективным с точки зрения фотозащиты. В частности, соединение по изобретению может применяться в косметике или в терапии, например, для лечения или предотвращения заболеваний или состояний кожи и слизистых оболочек, или для снижения фотодеградации и/или фотонестабильности фармацевтического активного ингредиента или косметического средства.

Так, например, настоящее изобретение относится к соединению, представленному следующей формулой (I):



где:

A представляет собой фотозащитный фрагмент,

B представляет собой линкер,

C представляет собой функциональную группу,

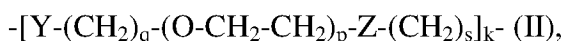
v представляет собой целое число от 1 до 2000, и

w представляет собой целое число от 1 до 6.

В конкретном варианте осуществления, фотозащитный фрагмент A производят из УФ-фильтра и/или усилитель SPF (солнцезащитного фактора). Предпочтительно, когда фотозащитный фрагмент A производят из бемотризинола, диэтиламиногидроксibenзоилгексил-бензоата, бисдисулизола динатрия, мерадимата, терефталидендикамфорсульфоновой кислоты, бизоктризола, оксibenзона, сулисобензона, искотризинола, октиноксата, октисалата, октилтриазона, падимата O, гомосалата, амилноксата, октокрилена, PEG-25 PABA, энсулизола, салицилата троламина, циноксата, бензофенон-9, диоксибензона, авобензона, энзакамена, диэтилгексилнафталата, диэтилгексилсирингилидена, тетраметил-гидроксипиперидинола, бензотриазолилбутилфенолсульфоната натрия, додецилбензотриазола п-крезолсульфоната, полиэфир-8, сополимера акрилатов, бутилоктилсалицилата, бис(цианобутилацетат)-антрацендиилидена, диметилкапрамида или этилгексилметоксикрилена. Более предпочтительно, когда фотозащитный фрагмент A производят из бемотризинола, диэтиламиногидроксibenзоилгексилбензоата, терефталидендикамфорсульфоновой кислоты, сулисобензона, октисалата, октокрилена, энсулизола, авобензона, полиэфир-8, бисдисулизола динатрия, мерадимата, оксibenзон-3, искотризинола, октаноата, октилтриазона, падимата O, циноксата, бензофенон-9 или диоксибензона. Еще более предпочтительно, когда фотозащитный фрагмент A производят из бемотризинола, диэтиламиногидроксibenзоилгексилбензоата, терефталидендикамфорсульфоновой кислоты или октокрилена.

В конкретном варианте осуществления, линкер B представляет собой линейный полимер, разветвленный полимер, а гиперразветвленный полимер, дендример или его остаток. В более конкретном варианте осуществления, линкер B также включает, по меньшей мере, одну группу $-S(O)_2-$.

В другом конкретном варианте осуществления, линкер В представлен следующей формулой (II):



где:

Y выбирают из -O-, -NH- и -C(O)-;

q представляет собой целое число от 0 до 35, предпочтительно, от 0 до 12, более предпочтительно, от 0 до 6;

при условии, что когда Y представляет собой -O-, q отличается от 0;

p представляет собой целое число от 0 до 250, предпочтительно, от 0 до 50, более предпочтительно, от 0 до 12; и

p+q отличается от 0; или

$Y-(CH_2)_q$ может образовывать гетероцикл, выбранный из группы, состоящей из пирролидинила и пиперидинила; и

r представляет собой 0;

Z выбирают из одинарной химической связи, -NH-, -O-, -NH-C(O)-, -S- и -S(O)₂-;

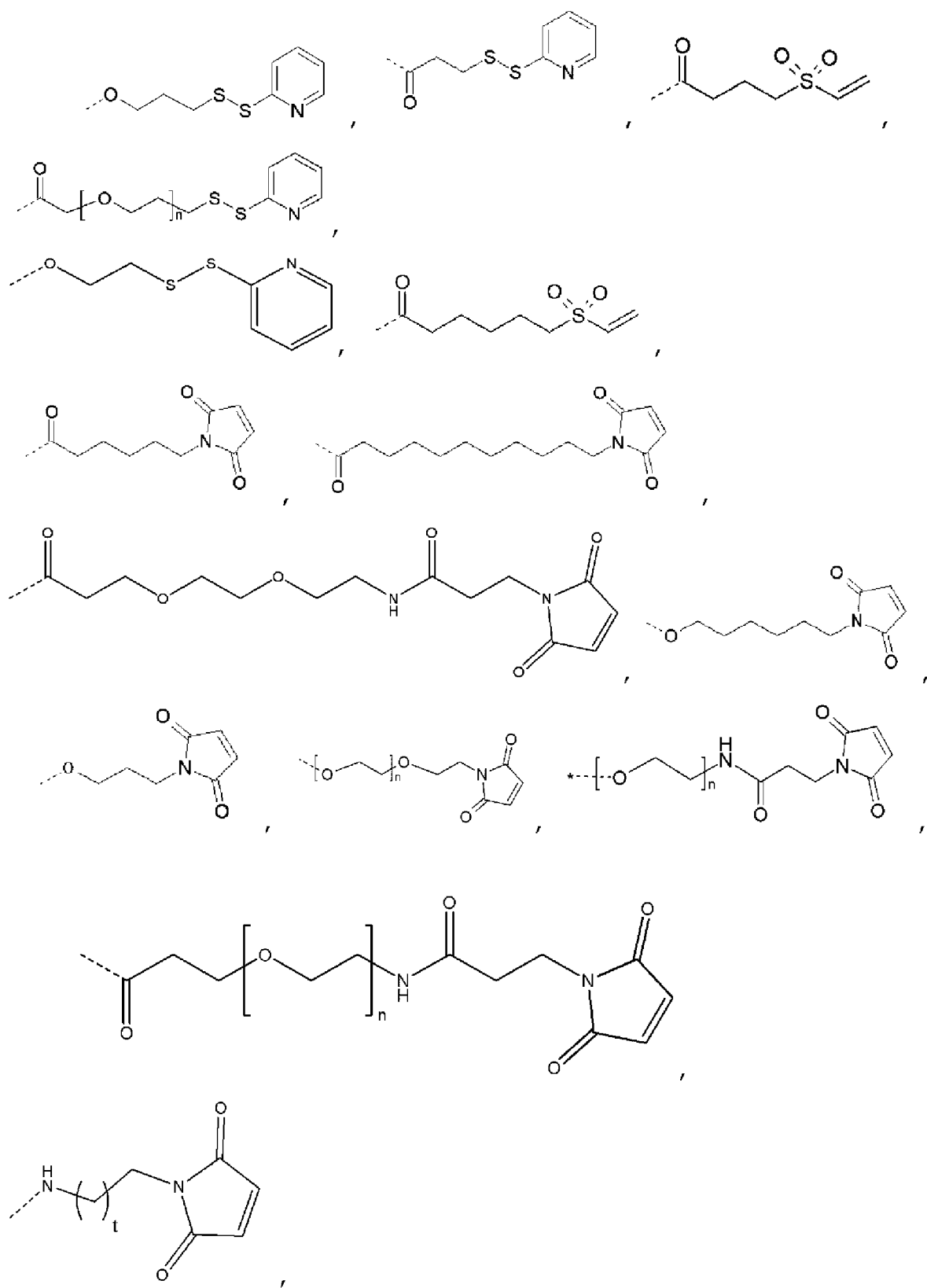
s представляет собой целое число от 0 до 6; и

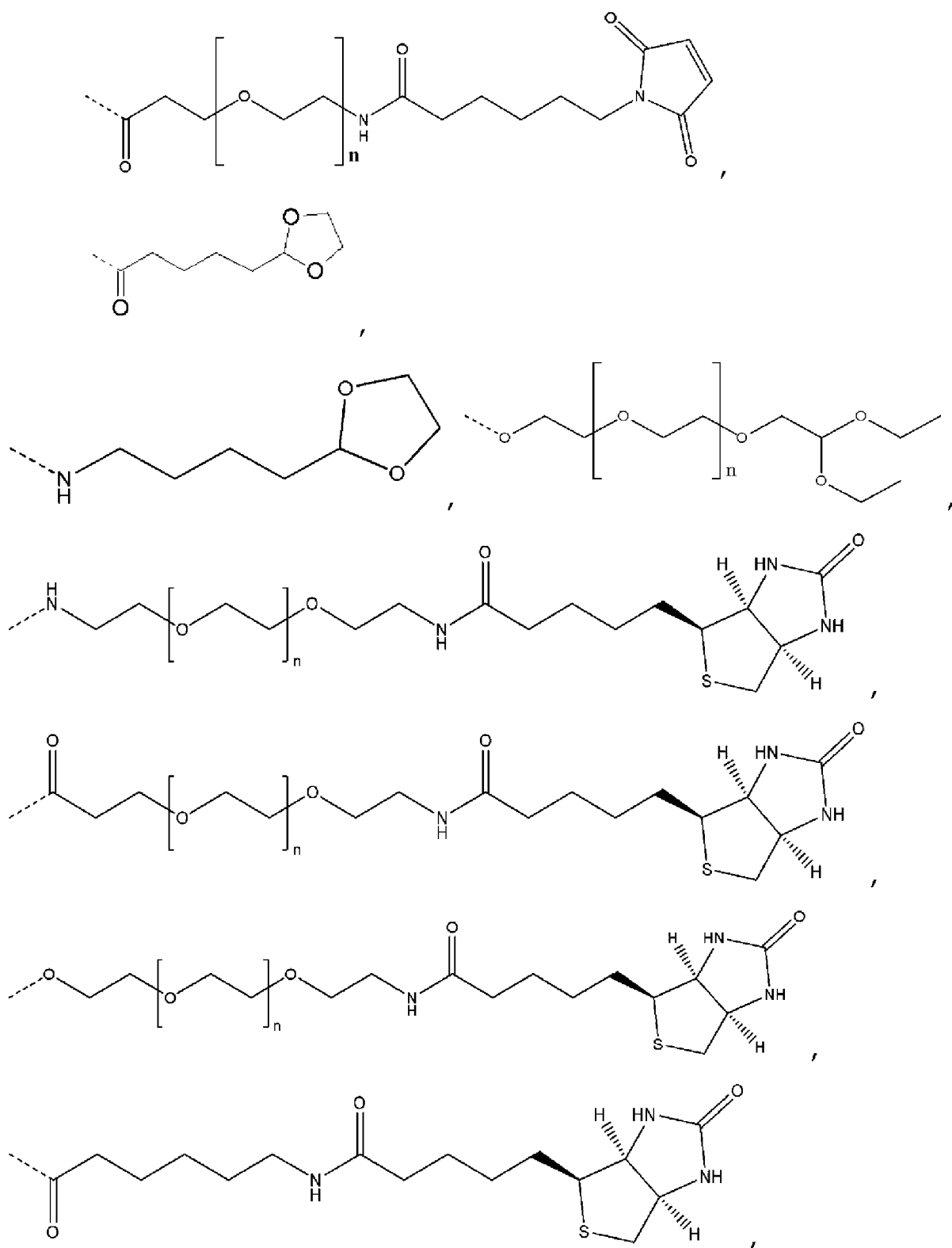
k представляет собой целое число от 1 до 4, предпочтительно, от 1 до 2.

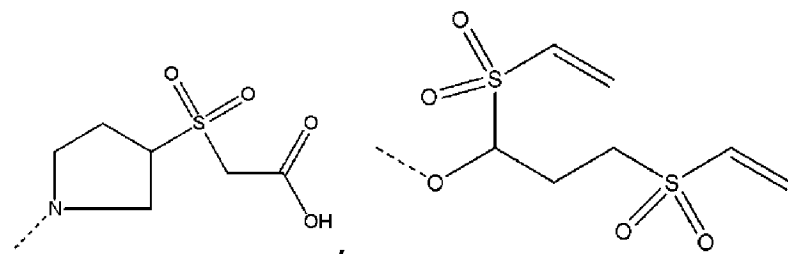
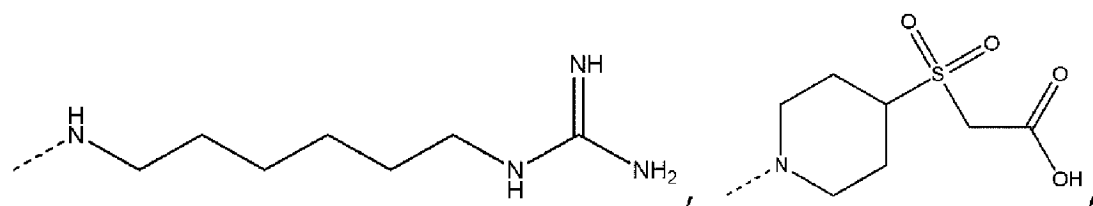
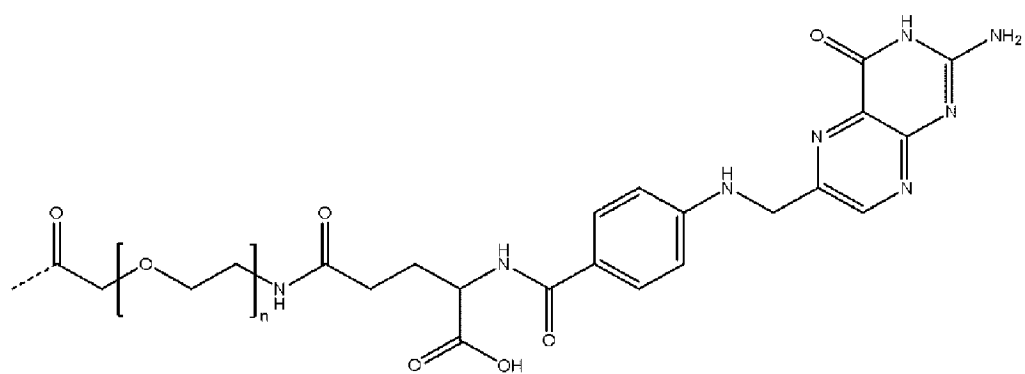
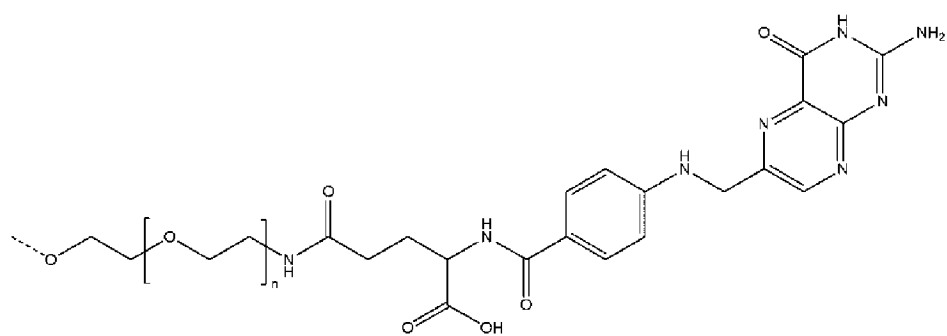
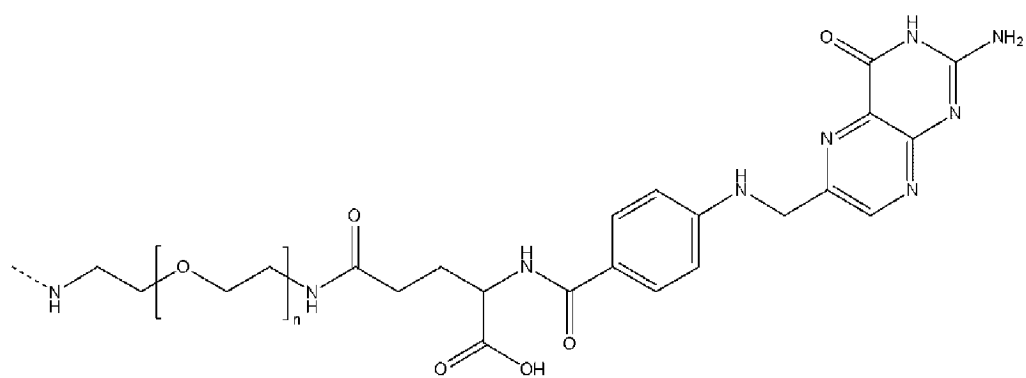
В предпочтительном варианте осуществления, Z выбирают из -NH-, -O-, -NH-C(O)-, -S- и -S(O)₂-. В более предпочтительном варианте осуществления, Z представляет собой -S(O)₂-.

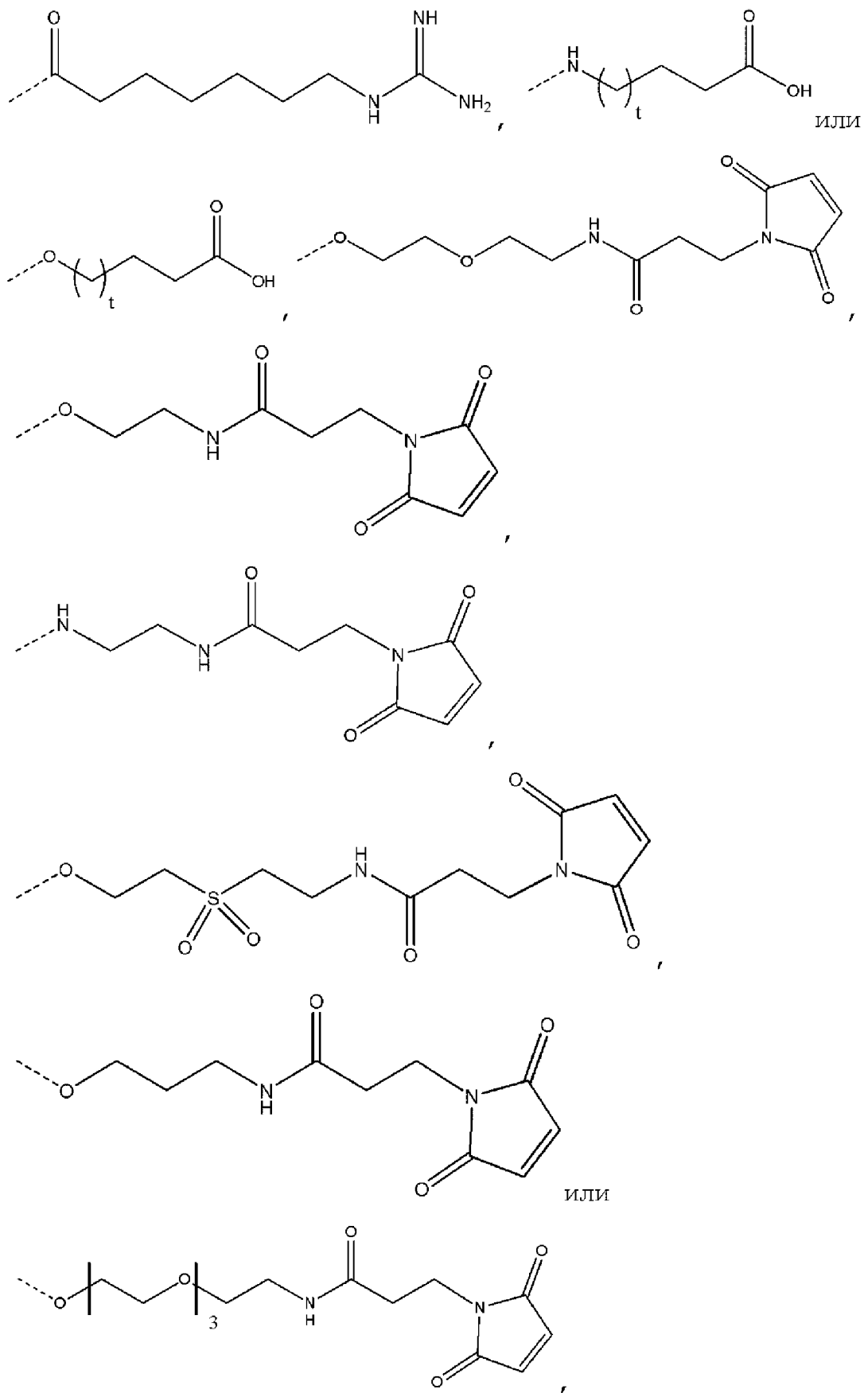
В конкретном варианте осуществления, функциональную группу С выбирают из альдегида, ацеталя, тиоацеталя, тиола, малеимида, акцептора Михаэля, винилсульфона, дисульфанилпиридина, сульфонилазиридина, эпоксида, галогенацетила, изоцианата, изотиоцианата, N-гидроксисукцинимидного эфира, N-гидроксисульфосукцинимидного эфира, гидрокси, амина, аммония, гуанидиния, имидокарбоната, карбоновой кислоты, эфира карбоновой кислоты, ангидрида, сульфоновой кислоты, фолиевой кислоты, биотина, стрептавидина, авидина, антител и одноцепочечных антител или их фрагментов и их производных. Предпочтительно, когда функциональную группу С выбирают из тиола, ацеталя, малеимида, винилсульфона, дисульфанилпиридина, гуанидиния, фолиевой кислоты, биотина и их производных, более предпочтительно, функциональная группа С представляет собой малеимид или его производное.

В конкретном варианте осуществления, фрагмент В-(C)_v представлен одной из следующих формул:









где, в каждой формуле,

n представляет собой независимо от 0 до 250, предпочтительно, от 0 до 50, более предпочтительно, от 0 до 12, и

t представляет собой независимо от 0 до 30, предпочтительно, от 0 до 12.

В конкретном варианте осуществления, соединение по изобретению выбирают из группы, состоящей из следующих соединений:

2,2'-[6-(4-Метоксифенил)-1,3,5-триазин-2,4-диил]бис[5-[(3-пропил-1Н-пиррол-2,5-дион)окси]фенол];

2-[4-(диэтиламино)-2-гидроксibenзоил]бензойной кислоты эфир с 6-малеимидо-1-гексанолам;

2-[4-(диэтиламино)-2-гидроксibenзоил]бензойной кислоты эфир с 2-(2-пиридинилдисульфанил)этанолом;

2-[4-(диэтиламино)-2-гидроксibenзоил]бензойной кислоты N-[5-(-2,5-дигидро-1Н-пиррол-2,5-дион)пентил]амид;

2-[4-(диэтиламино)-2-гидроксibenзоил]бензойной кислоты N-[4-(1,3-диоксолан-2-ил)бутан]амид;

2-[4-(диэтиламино)-2-гидроксibenзоил]бензойной кислоты биотин-PEG2-амид;

N-[4-(-2,5-дигидро-1Н-пиррол-2,5-дион)бутил]салициламид;

2-Циано-3,3-дифенилпропеновой кислоты эфир с 6-малеимидо-1-гексанолам;

2-Циано-3,3-дифенилпропеновой кислоты эфир с фолат-PEG-1k;

2-Циано-3,3-дифенилпропеновой кислоты эфир с 1,3-бис(винил-сульфонил)-1-пропанолам;

2-Фенил-1Н-бензимидазол-5-(биотин-PEG8-N-этил)сульфонамид;

2-Гидроксibenзоил-4-метоксibenзофенон-5-(биотин-PEG8-N-этил)-сульфонамид;

[N-(2-Циано-3,3-дифенилпропеноил)-пиперидин-4-илсульфонил]-уксусная кислота;

N-[(2-гидроксibenзоил)-пиперидин-4-илсульфонил]уксусная кислота;

(3-(2Н-бензо[d][1,2,3]триазол-2-ил)-5(третбутил)-4-гидроксibenзил)пропионовой кислоты N-[(4-пиперидин-4-ил-сульфонил)ацетат]амид;

2-[4-(диэтиламино)-2-гидроксibenзоил]бензойной кислоты 2-[2-[3-(2,5-диоксопиррол-1-ил)пропаноиламино]этокси]этиловый эфир;

2-[4-(диэтиламино)-2-гидроксibenзоил]бензойной кислоты 2-[3-(2,5-диоксопиррол-1-ил)пропаноиламино]этиловый эфир;

2-циано-N-[2-[3-(2,5-диоксопиррол-1-ил)пропаноиламино]этил]-3,3-дифенил-проп-2-енамид;

2-циано-3,3-дифенил-проп-2-еноата 2-[2-[3-(2,5-диоксо-пиррол-1-ил)пропаноиламино]этилсульфонил]этиловый эфир;

3-(2,5-диоксопиррол-1-ил)-N-[2-[(3Z)-3-[[4-[(Z)-[4-[2-[3-(2,5-диоксопиррол-1-ил)пропаноил]амино]этилсульфамоилметил]-7,7-диметил-3-оксо-норборнан-2-илиден]метил]фенил]метил]-7,7-диметил-2-оксо-норборнан-1-ил]метилсульфониламино]этил]-пропенамид;

3-(2,5-диоксопиррол-1-ил)-N-[3-[4-[4-[4-[3-[3-(2,5-диоксо-пиррол-1-ил)пропаноиламино]пропокси]-2-гидрокси-фенил]-6-(4-метоксифенил)-1,3,5-триазин-2-ил]-3-гидроксифенокси]пропил]-пропенамид и

3-(2,5-диоксопиррол-1-ил)-N-[2-[2-[2-[2-[4-[4-[4-[2-[2-[2-[2-[3-(2,5-диоксопиррол-1-ил)пропаноиламино]этокси]этокси]-этокси]этокси]-2-гидрокси-фенил]-6-(4-метоксифенил)-1,3,5-триазин-2-ил]-3-гидрокси-фенокси]этокси]этокси]этокси]этил]-пропанамид.

Изобретение также относится к композиции, включающей, по меньшей мере, одно определяемое в изобретении соединение формулы (I) и, по меньшей мере, одно вспомогательное вещество. В конкретном варианте осуществления, указанная композиция представляет собой солнцезащитную композицию или косметическую композицию. В другом конкретном варианте осуществления, указанная композиция представляет собой фармацевтическую композицию или композицию для ветеринарии.

Еще одним объектом настоящего изобретения является применение определяемой в изобретении композиции в косметике для борьбы и/или для уменьшения проявлений старения кожи, таких как образование морщин и/или мелких и тонких морщинок, обвисшая кожа, потеря упругости, потеря блеска и/или гладкости внешнего вида кожи, и/или для усиления кожного барьера.

Еще одним объектом настоящего изобретения является косметический способ для борьбы и/или для уменьшения проявлений старения кожи, таких как образование морщин и/или мелких и тонких морщинок, обвисшая кожа, потеря упругости, потеря блеска и/или гладкости внешнего вида кожи, и/или для усиления кожного барьера, включающий местное нанесение на кожу определяемой в изобретении композиции.

Еще одним объектом настоящего изобретения является набор, включающий:

- определяемую в изобретении композицию,
- смывающую композицию, предпочтительно, в форме порошка, шампуня, мыла, лосьона, раствора, твердого вещества, скраба, скребка, пенки, пены, синтетического моющего средства, геля, геля для душа, спрея, аэрозоля, воска, полоски материи, ферментной композиции, моющей композиции или тканого или нетканого материала, и,
- необязательно, инструкцию по применению.

Настоящее изобретение также относится к определяемой в изобретении композиции для применения для лечения и/или предотвращения заболевания или состояния кожи, слизистой оболочки, роговицы глаза или дериватов кожи. Предпочтительно, когда указанное заболевание или состояние кожи, слизистой оболочки, роговицы глаза или дериватов кожи выбирают из липодистрофии, келоидных рубцов, угревой сыпи, псориаза, атопического дерматита, актинического кератоза, розовых угрей, меланодермии, меланомы, карциномы из клеток Меркеля, базальноклеточной карциномы, плоскоклеточной карциномы, лечения рубцов, заживления раны, алопеции, витилиго, крапивницы (аллергической сыпи), герпетической лихорадки, импетиго, экземы, сыпи при дерматите, ихтиоза, кожных наростов, буллезных поражений, зуда, гангрены, гематом,

прыщей, бактериальных инфекций кожи, таких как лепра, карбункулы, воспаление подкожной клетчатки, импетиго, грибковых инфекций, таких как стопа атлета (опрелость) и споротрихоз, грибковых инфекций ногтей, вирусной инфекции типа герпеса, солнечных ожогов, педикулеза, чесотки, дезинфекции пролежневой язвы и заживления пролежневой язвы.

В конкретном варианте осуществления, определяемая в изобретении композиция или композиция для определяемого в изобретении применения представляет собой композицию для местного применения. В более конкретном варианте осуществления, определяемая в изобретении композиция или композиция для определяемого в изобретении применения находится в форме суспензии, крема, спрея, аэрозоля, полутвердого масла, помады, геля, мази, лосьона, раствора, твердого вещества, эмульсии, микроэмульсии, жидкого масла, лиофилизата, молочка, порошка, пасты, воска, пенки, пластыря, пленки, мицеллы, к применению, по меньшей мере, одного определяемого в изобретении соединения формулы (I) для снижения фотодеградации и/или фотонестабильности фармацевтического активного ингредиента или косметического средства. При этом конкретном применении, указанное, по меньшей мере, одно соединение находится в форме мицеллы или липосомы.

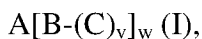
Еще одним объектом настоящего изобретения является материал, включающий подложку и, по меньшей мере, одно определяемое в изобретении соединение формулы (I), где указанное соединение приклеено к указанной подложке. Предпочтительно, когда указанная подложка представляет собой подложку из природного или синтетического полимера, подложку из природного или синтетического волокна, подложку из камня, металла, пластмассы, каучука или стекла.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Фотозащитное соединение

Настоящее изобретение относится к соединению, включающему фотозащитный фрагмент, функционализированный с помощью, по меньшей мере, одной функциональной группы, которая связана с фотозащитным фрагментом через, по меньшей мере, один линкер. Линкер (линкеры) может быть линейным, разветвленным, гиперразветвленным или дендритным, и может быть полимерным или неполимерным. Функциональная группа способна придавать соединению по изобретению адгезивные, предпочтительно, биоадгезивные свойства.

Соединение по изобретению может быть представлено в общем виде следующей формулой (I):



где:

A представляет собой фотозащитный фрагмент,

B представляет собой линкер,

C представляет собой функциональную группу,

v представляет собой целое число от 1 до 2000, и

w представляет собой целое число от 1 до 6.

Из этого следует, что соединение формулы (I) по изобретению включает фотозащитный фрагмент А, связанный, по меньшей мере, с одним линкером В (w), имеющий, по меньшей мере, одну функциональную группу С (v).

Используемый в изобретении индекс w представляет число групп $[B-(C)_v]$, связанных с фотозащитным фрагментом А. В соответствии с изобретением, w представляет собой целое число от 1 до 6. Другими словами, фотозащитный фрагмент А связан с от 1 до 6 линкерами В. Например, когда w представляет собой 3, фотозащитный фрагмент А связан с 3 линкерами В.

В конкретном варианте осуществления, w представляет собой целое число от 1 до 4, предпочтительно, от 1 до 3, и более предпочтительно, когда w представляет собой 1 или 2.

Используемый в изобретении индекс v представляет число функциональных групп С, связанных с каждым линкером В. В соответствии с изобретением, v представляет собой целое число от 1 до 2000. Другими словами, каждый линкер В независимо связан с от 1 до 2000 функциональных групп С. Например, когда v представляет собой 2, линкер В включает 2 функциональных групп С. В конкретном варианте осуществления, v представляет собой целое число от 100 до 1000, предпочтительно, от 150 до 500, и более предпочтительно, от 150 до 250. В другом конкретном варианте осуществления, v представляет собой 1 или 2, предпочтительно, 1.

Фотозащитный фрагмент А и линкер (линкеры) В могут быть связаны (или "соединены") ковалентно и/или нековалентно, например, ионно, друг с другом. Предпочтительно, когда фотозащитный фрагмент А и линкер (линкеры) В связаны ковалентно друг с другом.

Линкер (линкеры) В и функциональная группа (функциональные группы) С могут быть связаны (или "соединены") ковалентно и/или нековалентно, например, ионно, друг с другом. Предпочтительно, когда линкер (линкеры) В и функциональная группа (функциональные группы) С связаны ковалентно друг с другом.

Фотозащитный фрагмент А

В соответствии с изобретением, соединение формулы (I) включает фотозащитный фрагмент А. Используемый в изобретении "фотозащитный фрагмент" относится к фотозащитному средству, лишенному одного или более атомов или атомных групп, где фотозащитное действие фотозащитного фрагмента является практически таким же, что и фотозащитное действие фотозащитного средства, из которого он произведен. Фотозащитное средство обычно представляет собой органическое вещество, которое может блокировать или абсорбировать весь световой поток или его часть, в частности, световой поток, который может нанести повреждения, на подвергаемом защите объекте или материале, такой как ультрафиолетовый ("УФ") свет. Фотозащитное средство обычно представляет собой УФ-фильтр и/или усилитель SPF.

В конкретном варианте осуществления, фотозащитный фрагмент А производят из УФ-фильтра и/или усилителя SPF.

В частности, УФ-фильтр может представлять собой УФА-фильтр (фильтр ультрафиолетовых лучей спектра А), такой как УФА I-фильтр или УФА II-фильтр, УФВ-фильтр или их комбинацию.

Примеры УФА I-фильтров включают, но этим не ограничивая, бемотризинол, диэтиламиногидроксibenзоилгексилбензоат (DHHB), бисдисулизол динатрия, мерадимат или экамсул.

Примеры УФА II-фильтров/УФВ-фильтров включают, но этим не ограничивая, оксibenзон, сулиобензон, искотризинол, октиноксат, октисалат, октилтриазон, падимат О, гомосалат, амиллоксат, октокрилен, PEG-25 PABA, энсулизол, салицилат троламина, цинкоксат, бензофенон-9, диоксибензон или авобензон.

Примеры УФА-фильтров/УФВ-фильтров включают, но этим не ограничивая, энзакамен или бизоктризол.

В частности, усилитель SPF может представлять собой Т-Т гаситель, гаситель возбужденного состояния или их комбинацию.

Примеры Т-Т гасителей включают, но этим не ограничивая, диэтилгексилнафталат или диэтилгексилсирингилиден.

Примеры гасителей возбужденного состояния включают, но этим не ограничивая, тетраметилгидроксипиперидинол, бензотриазолил-бутилфенолсульфонат натрия, додецилбензотриазола п-крезол-сульфонат, полиэфир-8, сополимер акрилатов, бутилоктилсалицилат, бис(цианобутилацетат)антрацендиилиден, диметилкапрамид или этил-гексилметоксикрилен.

В конкретном варианте осуществления, фотозащитный фрагмент А производят из бемотризинола, диэтиламиногидроксibenзоилгексил-бензоата (Uvinul[®] А Plus), бисдисулизола динатрия, мерадимата, терефталидендикамфорсульфоновой кислоты (называемой также экамсулом), бизоктризола, оксibenзона, сулиобензона, искотризинола, октиноксата, октисалата, октилтриазона, падимата О, гомосалата, амиллоксата, октокрилена, PEG-25 PABA, энсулизола, салицилата троламина, цинкоксата, бензофенон-9, диоксибензона, авобензона, энзакамена, диэтилгексилнафталата, диэтилгексил-сирингилидена, тетраметилгидроксипиперидинола, бензотриазолил-бутилфенолсульфоната натрия, додецилбензотриазола п-крезолсульфоната, полиэфир-8, сополимера акрилатов, бутилоктилсалицилата, бис(цианобутилацетат)антрацендиилидена, диметилкапрамида или этилгексилметоксикрилена.

В предпочтительном варианте осуществления, фотозащитный фрагмент А производят из бемотризинола, диэтиламиногидроксibenзоилгексилбензоата, терефталидендикамфор-сульфоновой кислоты, сулиобензона, октисалата, октокрилена, энсулизола, авобензона, полиэфир-8, бисдисулизола динатрия, мерадимата, оксibenзон-3, искотризинола, октаноата, октилтриазона, падимата О, цинкоксата, бензофенон-9 или диоксибензона.

В более предпочтительном варианте осуществления, фотозащитный фрагмент производят из бемотризинола, диэтиламиногидроксibenzoил-гексилбензоата, терефталидендикамфорсульфоновой кислоты или октокрилена.

В еще более предпочтительном варианте осуществления, фотозащитный фрагмент А производят из терефталидендикамфор-сульфоновой кислоты или диэтиламиногидроксibenzoилгексил-бензоата.

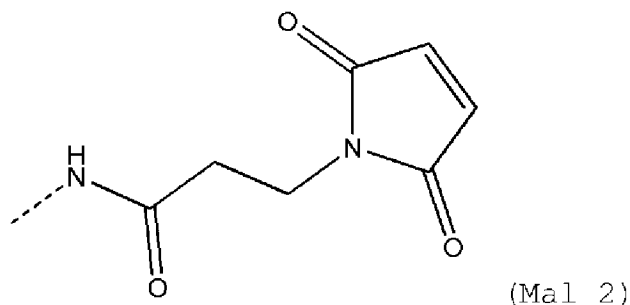
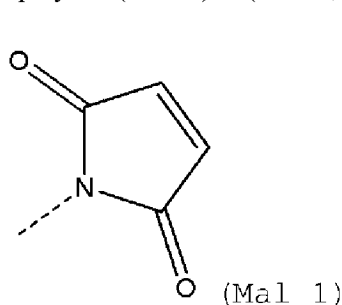
В конкретном варианте осуществления, фотозащитный фрагмент А производят из трис-арилтриазина. Примеры трис-арилтриазина включают, но этим не ограничивая, соединения трис-арилтриазина, описанные в патентном документе US 8106108. В другом конкретном варианте осуществления, фотозащитный фрагмент А производят из гидроксифенилбензотриазола. Примеры гидроксифенилбензотриазола включают, но этим не ограничивая, бизоктризол, бензолпропановую кислоту, ее 3-(2Н-бензотриазол-2-ил)-5-(1,1-диметилэтил)-4-гидрокси- и C₇-C₉-разветвленные или линейные алкиловые эфиры.

Функциональная группа С

В соответствии с настоящим изобретением, С представляет функциональную группу. Используемая в изобретении "функциональная группа" представляет собой группу, которая способна реагировать или образовывать связь с любой подложкой из любого материала, из любых тканей, клеток, внутриклеточных или внеклеточных материалов, делая в результате соединение формулы (I) адгезивным или биоадгезивным.

В конкретном варианте осуществления, функциональную группу С выбирают из альдегида, ацеталя, тиоацеталя, тиола, малеимида, акцептора Михаэля, винилсульфона, дисульфанилпиридина, сульфонилазиридина, эпоксида, галогенацетила, изоцианата, изотиоцианата, N-гидроксисукцинимидного эфира, N-гидроксисульфо-сукцинимидного эфира, гидрокси, amino, аммония, гуанидиния, имидокарбоната, карбоновой кислоты, эфира карбоновой кислоты, ангидрида, сульфоновой кислоты, фолиевой кислоты, биотина, стрептавидина, авидина, антител и одноцепочечных антител или их фрагментов. В более конкретном варианте осуществления, С дополнительно включает любые производные описанных подробно выше функциональных групп.

Например, термин "малеимид" (Mal) относится к малеимидной группе и любой ее производной. В частности, малеимид (Mal) включает две приведенных ниже группы формулы (Mal 1) и (Mal 2):



Используемый в раскрытых в настоящем изобретении формулах символ " - - - - - " представляет химическую связь, с помощью которой фрагмент указанной формулы

присоединен к остальной части молекулы. Например, указанный символ, представленный выше в (Mal 1) или (Mal 2), обозначает химическую связь, с помощью которой фрагмент присоединен к линкеру В.

В предпочтительном варианте осуществления, функциональную группу С выбирают из тиола, ацетала, малеимида, винилсульфона, дисульфанилпиридина, гуанидиния, фолиевой кислоты, биотина и их производного.

В предпочтительном варианте осуществления, С представляет собой раскрытый выше малеимид (обозначаемый также как "Mal") или производное малеимида. Более предпочтительно, когда С представляет собой Mal 1 или Mal 2.

В еще одном конкретном варианте осуществления, С представляет нативную функциональную группу.

Используемая в изобретении "нативная функциональная группа" полимера представляет собой функциональную группу, которая по своей природе присутствует в структуре полимера и, следовательно, не была превращена в другую функциональную группу. Например, гидроксильные группы являются нативными функциональными группами в целлюлозе, а карбоновые кислоты (или карбоксилат) являются нативными функциональными группами в полиметакриловой кислоте.

В еще одном конкретном варианте осуществления, С представляет модифицированную функциональную группу.

Используемая в изобретении "модифицированная функциональная группа" в полимере представляет собой функциональную группу, которая возникает в результате превращения определяемой в изобретении нативной функциональной группы в другую функциональную группу, например, альдегидную группу, в результате окисления гидроксильной группы целлюлозы или биотина, связанного с гидроксильной группой целлюлозы.

Линкер В

В соответствии с изобретением, соединение формулы (I) включает, по меньшей мере, один линкер В (w).

"Линкер" относится к любой органической цепи, имеющей, по меньшей мере, один углерод, который связывает фотозащитный фрагмент, по меньшей мере, с одной функциональной группой. Линкер В может быть линейным, разветвленным, гиперразветвленным или дендритным. В может быть полимерным или неполимерным.

В конкретном варианте осуществления, линкер В является биоразлагаемым.

Термин "биоразлагаемый линкер (или соединение)" относится к линкеру (или соединению), который разлагается или разрушается под воздействием физических, химических и/или биологических условия на более мелкие фрагменты или химические соединения, которые могут быть подвергнуты в организме субъекта метаболизму, ликвидации или выведению. Время и скорость разложения зависят от композиции и/или морфологии. Время разложения может составлять от нескольких часов до нескольких недель.

В конкретном варианте осуществления, линкер В представляет собой линейный полимер, разветвленный полимер, гиперразветвленный полимер, дендример (или "дендритный полимер") или его остаток.

Используемый в изобретении термин "линейный полимер" относится к полимеру, который не имеет никаких ответвлений.

Термин "разветвленный полимер" относится к полимеру, имеющему линейную цепь, замещенную с помощью первичных ветвей, и, необязательно, вторичных ветвей. Термин "гиперразветвленный полимер" относится к полимеру, имеющему расположенные случайным образом первичные и вторичные ветви. Термин "дендример" (также называемый "дендритным полимером" или "дендронизированным полимером") относится к полимеру с повторяющимися разветвлениями, имеющему симметрическую и упорядоченную деревоподобную структуру, в котором ветви берут начало из общего места ветвления. Термин "остаток полимера" относится к полимеру, лишенному одной или более его функциональных групп (таких как -NH_2 , -COOH , -OH) или его атома (атомов) (таких как Н или -OH).

Полимер указанного линейного, разветвленного, гиперразветвленного или дендритного полимера может представлять собой гомополимер или сополимер. Полимер указанного линейного, разветвленного, гиперразветвленного или дендритного полимера может быть природным, частично синтетическим, полусинтетическим или синтетическим.

Термин "гомополимер" обычно относится к полимеру, который состоит из одинаковых мономеров.

Термин "сополимер" обычно относится к полимеру, который состоит из двух или более различных мономеров. Сополимер может быть в любой форме, такой как статистический сополимер, блок-сополимер или привитой сополимер. Сополимеры могут иметь любую концевую группу.

Примеры частично синтетических, полусинтетических или синтетических полимеров включают, но этим не ограничивая, полигидроксикислоты, такие как полимолочная кислота, полигликолевая кислота и сополимер молочной и гликолевой кислот, полилактид, полигликолид, сополимер лактида и гликолида, полиангидриды, полиортоэфиры, полиамиды, поликарбонаты, полиглицерол, полиалкены, такие как полиэтилен и полипропилен, полиалкиленгликоли, такие как полиэтиленгликоль, полиалкиленоксиды, такие как полиэтиленоксид, полиалкилентерефталаты, такие как полиэтилентерефталат, поливиниловые спирты, поливиниловые простые эфиры, поливиниловые сложные эфиры, поливинилгалогениды, такие как поливинилхлорид, поливинилпирролидон, полисилоксаны, поливиниловые спирты, поливинилацетат, полистирол, полиуретаны и их сополимеры, дериватизированные целлюлозы, такие как алкилцеллюлоза, гидроксиалкилцеллюлоза, простые эфиры целлюлозы, сложные эфиры целлюлозы, нитроцеллюлозы, метилцеллюлоза, этилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, гидроксibuтилметилцеллюлоза, ацетат целлюлозы, пропионат целлюлозы, ацетобутират

целлюлозы, ацетофталат целлюлозы, ацетофталат гидроксипропилметилцеллюлозы, карбоксилэтилцеллюлоза, триацетат целлюлозы и натриевая соль сульфата целлюлозы (совокупно называемые в изобретении "синтетическими целлюлозами"), полимеры акриловой кислоты, метакриловой кислоты или их сополимеры и производные, в том числе эфиры, сополимеры акрилатов и метакрилата аммония, полиметилметакрилат, полиэтилметакрилат, полибутилметакрилат, полиизобутилметакрилат, полигексилметакрилат, полиизодецил-метакрилат, полилаурилметакрилат, полифенилметакрилат, полиметилакрилат, полиизопропилакрилат, полиизобутилакрилат и полиоктадецилакрилат (совокупно называемые в изобретении "полиакриловыми кислотами"), полимасляная кислота, поливалериановая кислота и сополимер лактида и капролактона, их сополимеры и смеси.

Примеры природных полимеров включают, но этим не ограничивая, белки, такие как альбумин, коллаген, желатин и проламины (например, зеин), и полисахариды, такие как альгинат, декстран, хитозан, производные целлюлозы и полигидроксикарбоксилаты (например, полигидроксипропионат) и микробиальные анатоксины.

В конкретном варианте осуществления, линкер В дополнительно включает, по меньшей мере, одну группу $-S(O)_2-$. Группа (группы) $-S(O)_2-$ может находиться в любом положении в линкере В. Например, группа (группы) $-S(O)_2-$ может находиться на одном или на двух концах линкер В и/или может прерывать линкер В в любом положении. Группа (группы) $-S(O)_2-$ существенно улучшает фотозащитные свойства соединения по изобретению. В частности, могут быть достигнуты более высокая величина показателя преломления и/или более высокая прозрачность соединения по изобретению.

В соответствии с изобретением, линкер В связан, по меньшей мере, с одной функциональной группой С (v). В одном варианте осуществления, линкер В включает, по меньшей мере, один остаток полимера. В таком варианте осуществления, функциональная группа (группы) С связана (связаны), по меньшей мере, с одним остатком полимера в линкере В. В таком варианте осуществления, С представляет одну или более функциональных групп, по меньшей мере, одного остатка полимера в линкере (В).

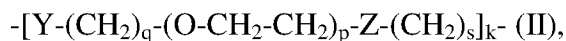
С целью иллюстрации различных вариантов осуществления для фрагмента $[B-(C)_v]$, ниже предлагаются различные представления фрагмента $[B-(C)_v]$ на основе целлюлозы в качестве полимерного линкера В.

- $[B-(C)_v]$ может представлять собой целлюлозу. В этом варианте осуществления, В представляет остаток целлюлозы, С представляет гидроксильные группы (которые являются нативными группами целлюлозы), и v представляет собой число гидроксильных групп;

- $[B-(C)_v]$ может также представлять собой модифицированную альдегидом целлюлозу. В этом варианте осуществления, В представляет остаток целлюлозы, С представляет альдегидные группы (которые являются модифицированными группами целлюлозы), и v представляет собой число альдегидных групп;

- $[B-(C)_v]$ может также представлять собой модифицированную биотином целлюлозу. В этом варианте осуществления, В представляет остаток целлюлозы, С представляет биотиновые группы (которые являются модифицированными группами целлюлозы), и v представляет собой число биотиновых групп.

В другом конкретном варианте осуществления, линкер В представлен следующей формулой (II):



где:

Y выбирают из -O-, -NH- и -C(O)-;

q представляет собой целое число от 0 до 35, предпочтительно, от 0 до 12, более предпочтительно, от 0 до 6;

при условии, что когда Y представляет собой -O-, q отличается от 0;

p представляет собой целое число от 0 до 250, предпочтительно, от 0 до 50, более предпочтительно, от 0 до 12; и

$p+q$ отличается от 0; или

$Y-(CH_2)_q$ может образовывать гетероцикл, выбранный из группы, состоящей из пирролидинила и пиперидинила; и

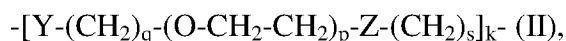
p представляет собой 0;

Z выбирают из одинарной химической связи, -NH-, -O-, -NH-C(O)-, -S- и -S(O)₂-;

s представляет собой целое число от 0 до 6; и

k представляет собой целое число от 1 до 4, предпочтительно, от 1 до 2.

В еще одном конкретном варианте осуществления, линкер В представлен следующей формулой (II):



в которой:

Y выбирают из -O-, -NH- и -C(O)-, предпочтительно, -O-;

q представляет собой целое число от 1 до 35, предпочтительно, от 1 до 12, более предпочтительно, от 1 до 6; и

p представляет собой целое число от 0 до 250, предпочтительно, от 0 до 50, более предпочтительно, от 0 до 12;

или

$Y-(CH_2)_q$ может образовывать гетероцикл, выбранный из группы, состоящей из пирролидинила и пиперидинила; и

p представляет собой 0;

Z выбирают из одинарной химической связи, -NH-, -O-, -NH-C(O)-, -S- и -S(O)₂-;

s представляет собой целое число от 0 до 6; и

k представляет собой целое число от 1 до 4, предпочтительно, от 1 до 2.

В конкретном варианте осуществления, линкер В представлен формулой (II), в которой:

Y выбирают из -O-, -NH- и -C(O)-, предпочтительно, -O- и -NH-;

q представляет собой целое число от 0 до 12, предпочтительно, от 0 до 6;
 при условии, что когда Y представляет собой -O-, q отличается от 0;
 p представляет собой целое число от 0 до 50, предпочтительно, от 0 до 20; более предпочтительно, от 0 до 12; и
 p+q отличается от 0.

В более конкретном варианте осуществления, p представляет собой 0.

В еще одном более конкретном варианте осуществления, p представляет собой целое число от 1 до 50, более предпочтительно, от 1 до 12.

В другом конкретном варианте осуществления, линкер В представлен формулой (II), в которой:

Y-(CH₂)_q образует гетероцикл, выбранный в группе, состоящей из пирролидинила и пиперидинила, и p представляет собой 0.

В конкретном варианте осуществления, Z выбирают из одинарной химической связи, -NH-, -NH-C(O)- и -S(O)₂-. В предпочтительном варианте осуществления, Z представляет собой одинарную химическую связь. В другом предпочтительном варианте осуществления, Z выбирают из -NH-, -O-, -NH-C(O)-, -S- и -S(O)₂-, более предпочтительно, Z представляет собой -S(O)₂-.

В конкретном варианте осуществления, s представляет собой целое число от 0 до 2, и, предпочтительно, когда s представляет собой 0. В другом конкретном варианте осуществления, s представляет собой целое число от 1 до 6.

В конкретном варианте осуществления, k представляет собой 1.

В конкретном варианте осуществления, линкер В представлен формулой (II), в которой:

Y выбирают из -O-, -NH- и -C(O)-, предпочтительно, из -O- и -NH-;

q представляет собой целое число от 0 до 35, предпочтительно, от 0 до 12, более предпочтительно, от 0 до 6;

при условии, что когда Y представляет собой -O-, q отличается от 0;

p представляет собой целое число от 0 до 50, предпочтительно, от 0 до 12, более предпочтительно, когда p представляет собой 0; и

p+q отличается от 0; или

Y-(CH₂)_q может образовывать гетероцикл, выбранный из группы, состоящей из пирролидинила и пиперидинила; и

p представляет собой 0;

Z выбирают из одинарной химической связи, -NH-, -O- и -S(O)₂-;

s представляет собой 0 или 1, предпочтительно, 0; и

k представляет собой 1.

В более конкретном варианте осуществления, линкер В представлен формулой (II), в которой:

Y выбирают из -O- и -NH-;

q представляет собой целое число от 1 до 12, предпочтительно, от 1 до 6;

r представляет собой 0;

Z представляет собой одинарную химическую связь;

s представляет собой 0; и

k представляет собой 1.

В таком варианте осуществления, функциональная группа C предпочтительно представляет собой дисульфанилпиридин, малеимид, винилсульфон, ацеталь или их производное, более предпочтительно, малеимид или его производное.

В еще более конкретном варианте осуществления, линкер B представлен формулой (II), в которой:

$Y-(CH_2)_q$ образует гетероцикл, выбранный в группе, состоящей из пирролидинила и пиперидинила; и

r представляет собой 0;

Z представляет собой $-S(O)_2-$;

s представляет собой целое число от 1 до 6, предпочтительно, от 1 до 3; и

k представляет собой 1.

В таком варианте осуществления, функциональная группа C предпочтительно представляет собой карбоновую кислоту.

В конкретном варианте осуществления, линкер B представлен формулой (II), в которой:

Y выбирают из $-O-$ и $-NH-$;

q представляет собой целое число от 1 до 12, более предпочтительно, от 1 до 6;

r представляет собой целое число от 1 до 50, предпочтительно, от 1 до 12; и

Z выбирают из одинарной химической связи, $-NH-$, $-O-$ и $-S(O)_2-$;

s представляет собой 0; и

k представляет собой 1.

В таком варианте осуществления, функциональная группа C предпочтительно представляет собой биотин или фолиевую кислоту.

В другом конкретном варианте осуществления, линкер B представлен формулой (II), в которой:

Y выбирают из $-O-$, $-NH-$ и $-C(O)-$;

q представляет собой целое число от 1 до 35, предпочтительно, от 2 до 12, более предпочтительно, от 2 до 4;

r представляет собой целое число от 0 до 250, предпочтительно, от 0 до 50, более предпочтительно, от 0 до 12; и

или

Z выбирают из $-NH-$, $-O-$, $-NH-C(O)-$, $-S-$ и $-S(O)_2-$;

s представляет собой целое число от 1 до 6; и

k представляет собой 1 или 2.

В предпочтительном варианте осуществления, линкер B представлен формулой (II), в которой:

Y выбирают из -O- и -NH-;

q представляет собой целое число от 1 до 6, предпочтительно, от 2 до 4;

r представляет собой целое число от 0 до 12, предпочтительно от 0 до 6;

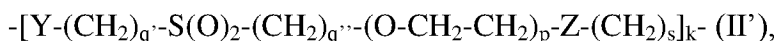
Z выбирают из -NH-C(O)- и -S(O)₂-, предпочтительно, -NH-C(O)-;

s представляет собой целое число от 1 до 6, предпочтительно, когда s представляет собой 2; и

k представляет собой 1.

В таком варианте осуществления, функциональная группа C предпочтительно представляет собой малеимид (называемый также "Mal") или производное раскрытого выше малеимида.

В еще одном конкретном варианте осуществления, линкер В представлен формулой (II) и дополнительно включает группу -S(O)₂-. В таком варианте осуществления, указанная группа -S(O)₂- может находиться в любом положении в группе формулы (II). В соответствии с этим конкретным вариантом осуществления, линкер В может быть представлен следующей формулой (II'):



в которой:

Y выбирают из -O-, -NH- и -C(O)-, предпочтительно, -O-;

q' и q'' каждый является целым числом от 0 до 35, предпочтительно, от 1 до 12, более предпочтительно, от 1 до 6;

q' + q'' составляет величину между 0 и 35;

при условии, что когда Y представляет собой -O-, q' + q'' отличается от 0;

p представляет собой целое число от 0 до 250, предпочтительно, от 0 до 50, более предпочтительно, от 0 до 12; и

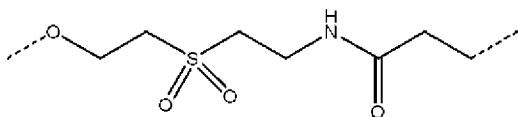
r+q отличается от 0; или

Z выбирают из одинарной химической связи, -NH-, -O-, -NH-C(O)-, -S- и -S(O)₂-, предпочтительно, -NH-C(O)-;

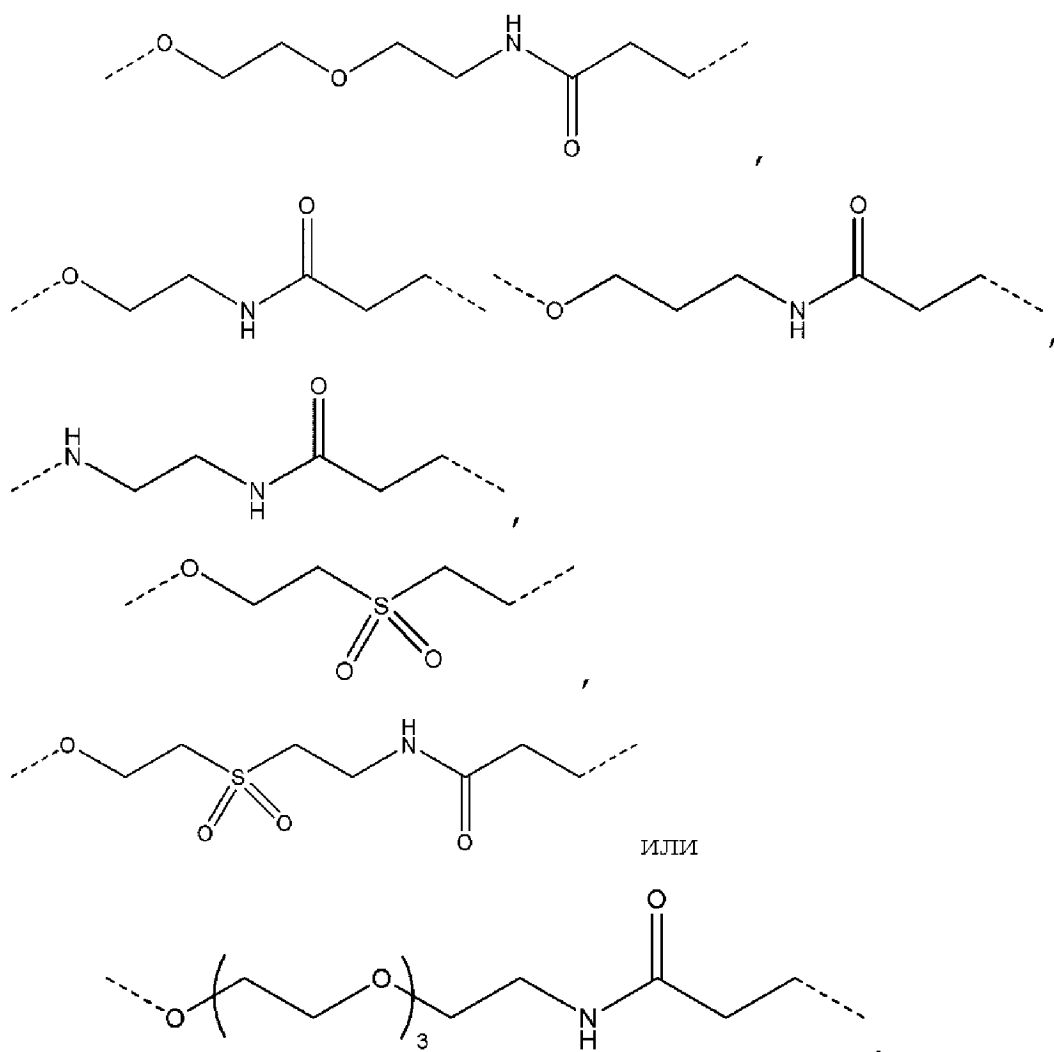
s представляет собой целое число от 0 до 6, предпочтительно, от 1 до 4; и

k представляет собой целое число от 1 до 4, предпочтительно, от 1 до 2, более предпочтительно, 1.

Пример линкера В формулы (II') включает, но этим не ограничивая:

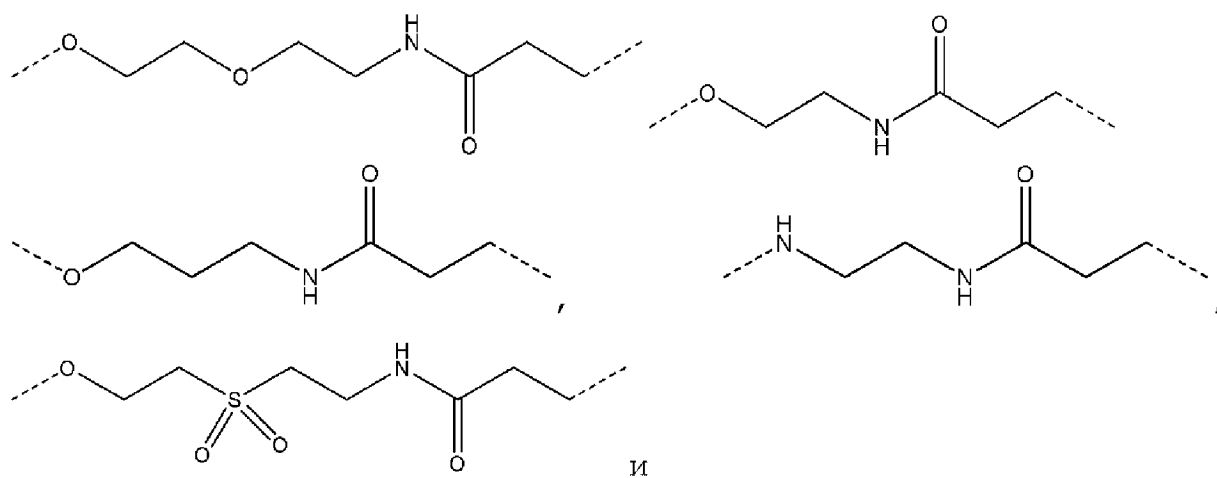


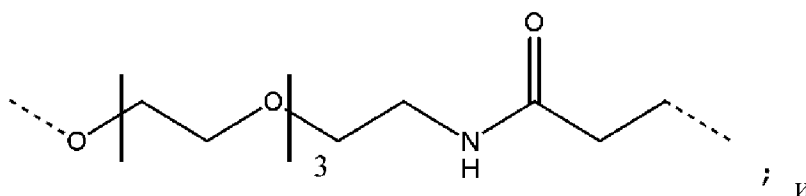
В предпочтительном варианте осуществления, линкер В представлен одной из следующих формул:



В предпочтительном варианте осуществления, фрагмент $[B-(C)_v]$ является таким, что:

- v представляет собой 1,
- В выбирают из следующих формул:



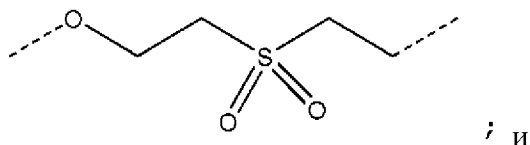


- С представляет собой функциональную группу представленной выше формулы (Mal 1).

В другом предпочтительном варианте осуществления, фрагмент $[B-(C)_v]$ является таким, что:

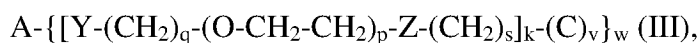
- v представляет собой 1,

- В представлен следующей формулой:



- С представляет собой функциональную группу представленной выше формулы (Mal 2).

Соединение формулы (I) по изобретению может быть представлена следующей формулой (III):

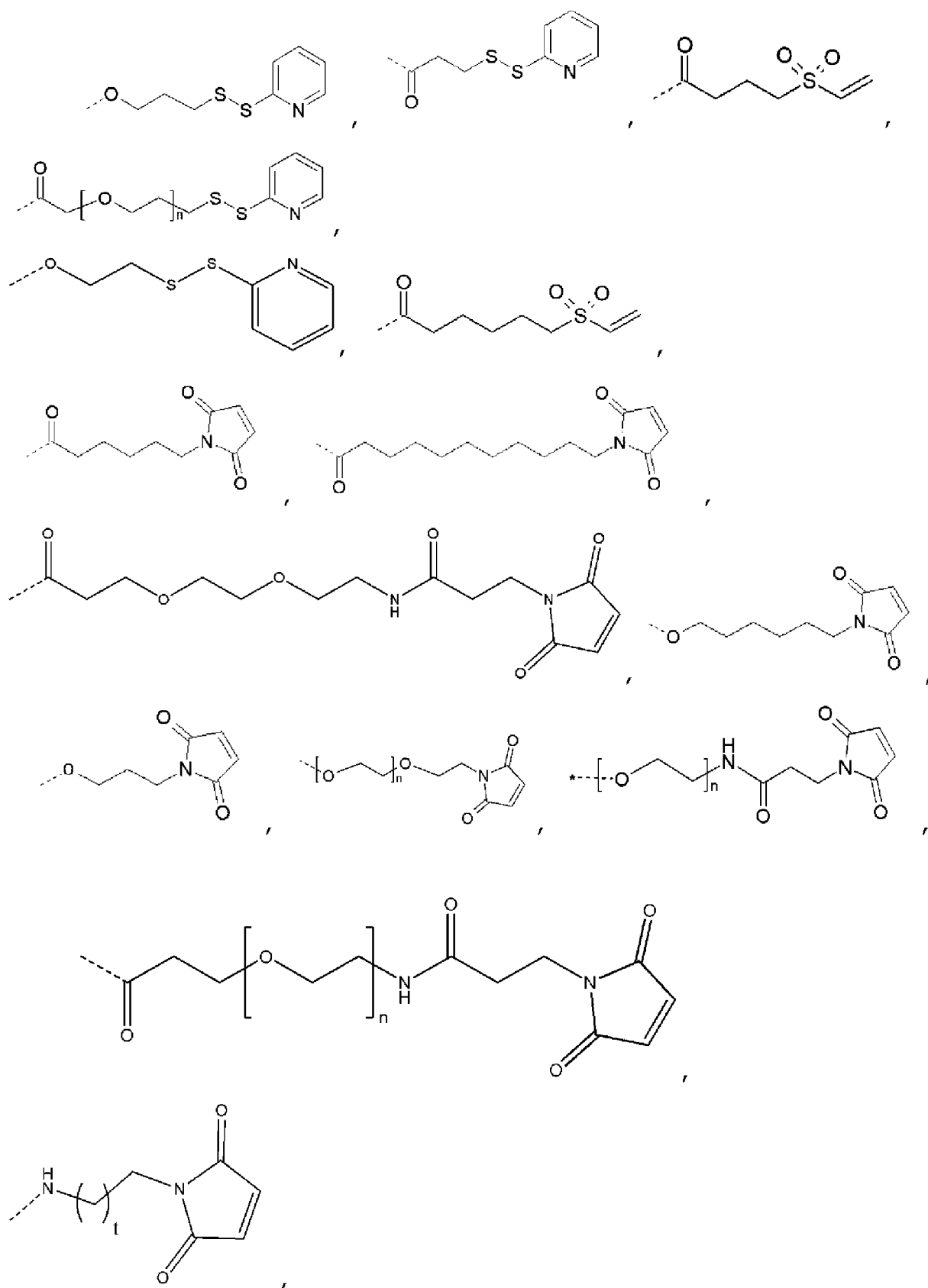


где A, C, v, w, Y, Z, кв, p, s и k определены выше, в том числе все предпочтительные и конкретные варианты осуществления.

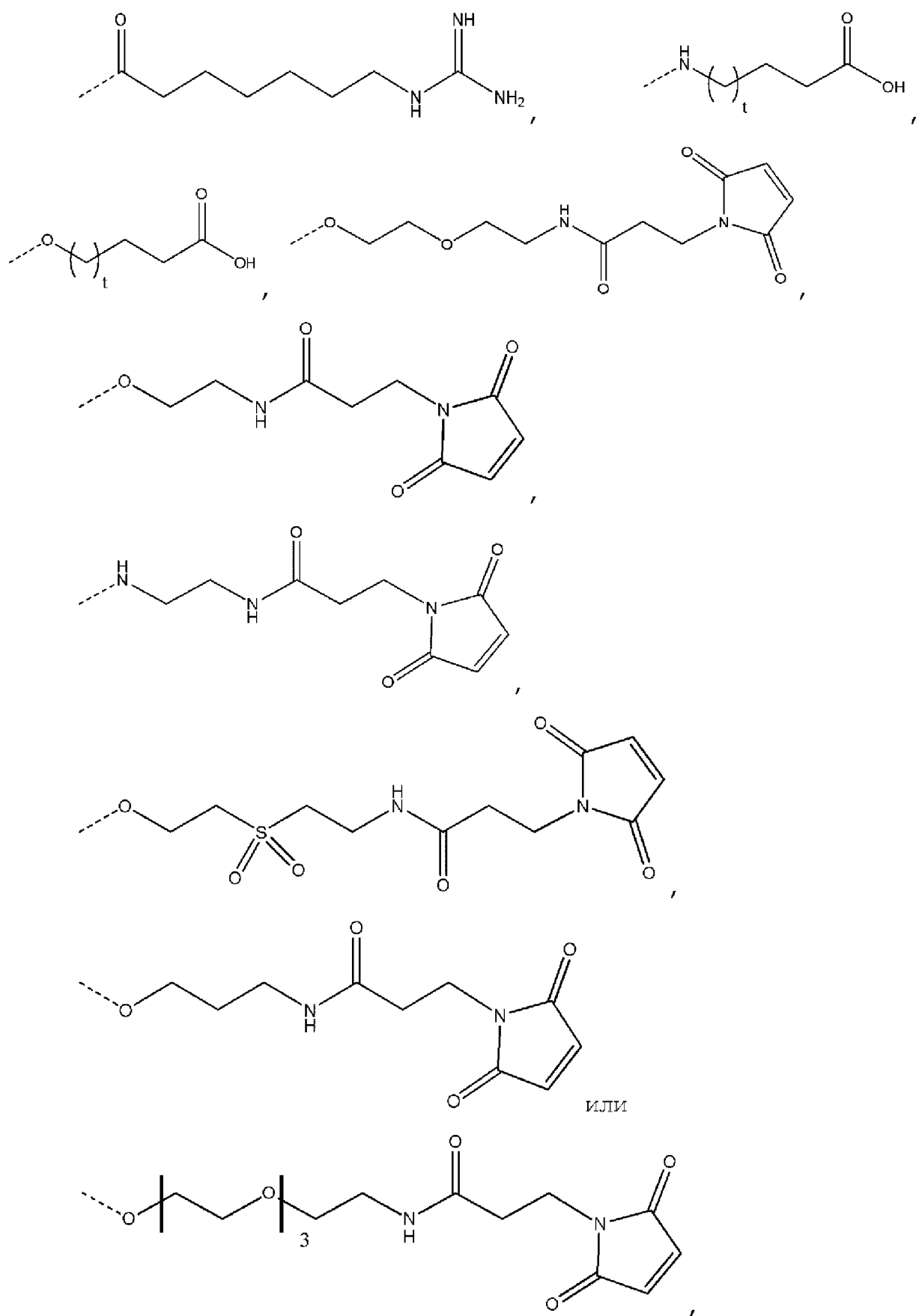
В конкретном варианте осуществления, в котором линкер В представлен формулой (II), v представляет собой целое число от 1 до 15, предпочтительно, от 1 до 6, более предпочтительно, v представляет собой 1 или 2, и еще более предпочтительно, v представляет собой 1. В соответствии с этим более предпочтительным вариантом осуществления, то есть, когда v представляет собой 1, функциональная группа С находится предпочтительно на конце линкера В формулы (II).

В варианте осуществления, в котором v является больше 1, одна функциональная группа С предпочтительно находится на конце линкера В формулы (II), а дополнительные функциональные группы С могут находиться в любом положении в линкере В. Обычно, каждая из указанных дополнительных функциональных групп С может каждая замещать атом водорода в линкере В формулы (II).

В конкретном варианте осуществления, фрагмент $[B-(C)_v]$ представлен одной из следующих формул:



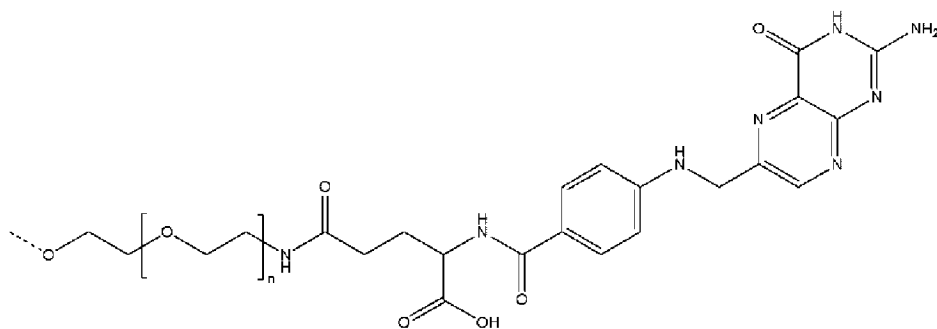
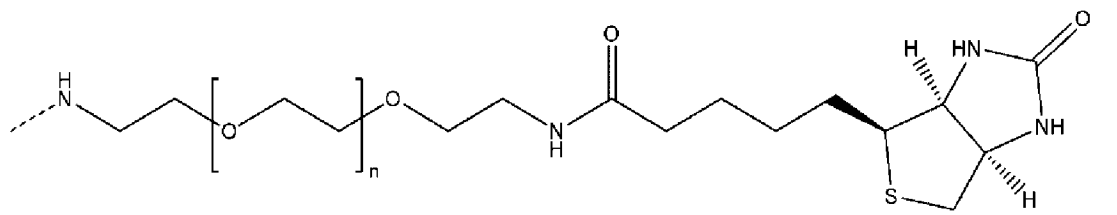
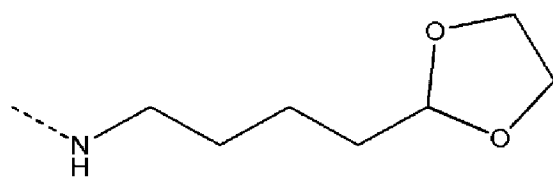
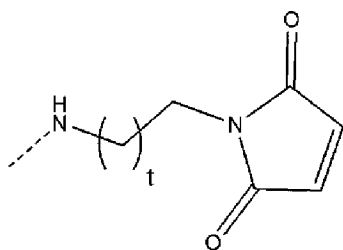
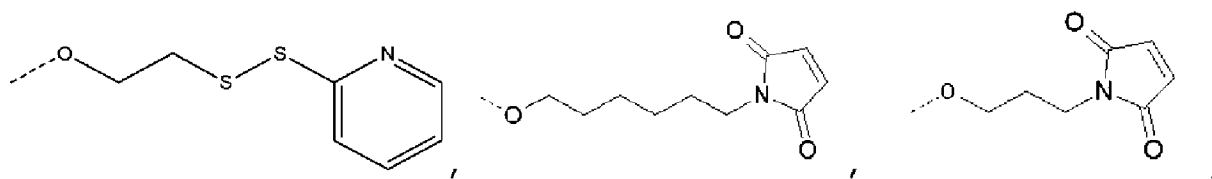




где, в каждой формуле,
 n представляет собой независимо от 0 до 250, предпочтительно от 0 до 50, более предпочтительно, от 0 до 12, и

t представляет собой независимо от 0 до 30, предпочтительно, от 0 до 12.

Предпочтительно, когда фрагмент В-(С)_v представлен одной из следующих формул:



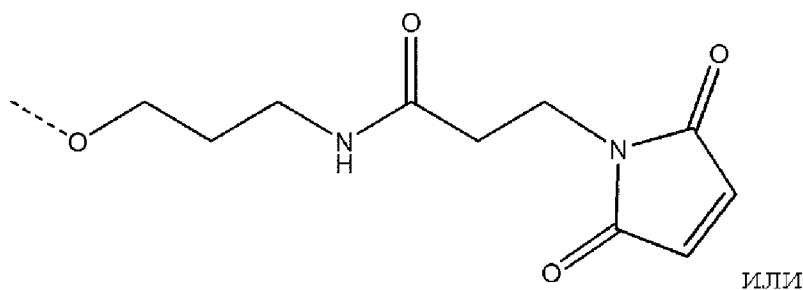
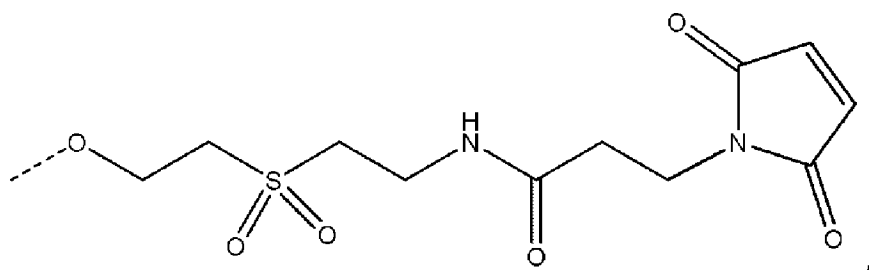
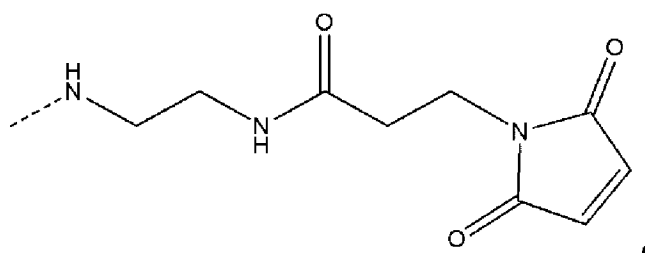
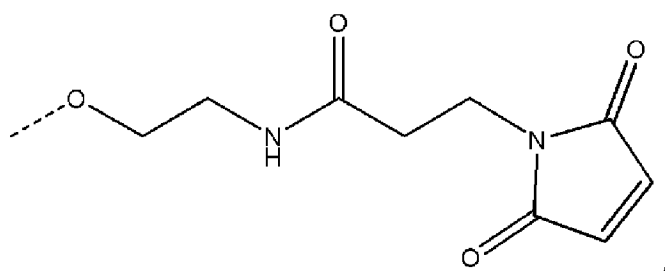
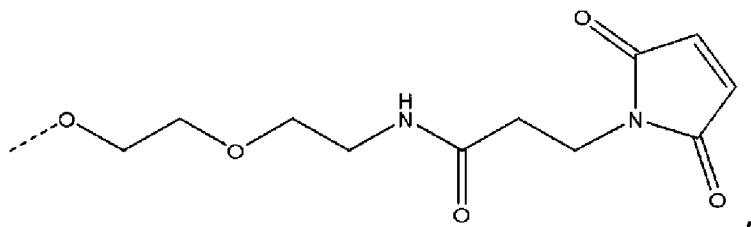


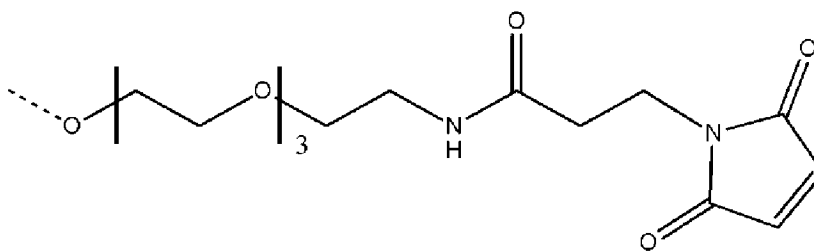
где, в каждой формуле,

n представляет собой независимо от 0 до 250, предпочтительно, от 0 до 50, более предпочтительно, от 0 до 12, и

t представляет собой независимо от 0 до 30, предпочтительно, от 0 до 12.

Более предпочтительно, когда фрагмент В-(C)_v представлен одной из следующих формул:





В конкретном варианте осуществления, соединение по изобретению выбирают из группы, состоящей из следующих соединений:

2,2'-[6-(4-Метоксифенил)-1,3,5-триазин-2,4-диил]бис[5-[(3-пропил-1Н-пиррол-2,5-дион)окси]фенол];

2-[4-(диэтиламино)-2-гидроксibenзоил]бензойной кислоты эфир с 6-малеимидо-1-гексанолам;

2-[4-(диэтиламино)-2-гидроксibenзоил]бензойной кислоты эфир с 2-(2-пиридинилдисульфанил)этанолом;

2-[4-(диэтиламино)-2-гидроксibenзоил]бензойной кислоты N-[5-(2,5-дигидро-1Н-пиррол-2,5-дион)пентил]амид;

2-[4-(диэтиламино)-2-гидроксibenзоил]бензойной кислоты N-[4-(1,3-диоксолан-2-ил)бутан]амид;

2-[4-(диэтиламино)-2-гидроксibenзоил]бензойной кислоты биотин-PEG2-амид;

N-[4-(2,5-дигидро-1Н-пиррол-2,5-дион)бутил]салициламид;

2-Циано-3,3-дифенилпропеновой кислоты эфир с 6-малеимидо-1-гексанолам;

2-Циано-3,3-дифенилпропеновой кислоты эфир с фолат-PEG-1k;

2-Циано-3,3-дифенилпропеновой кислоты эфир с 1,3-бис(винилсульфонил)-1-пропанолом;

2-Фенил-1Н-бензимидазол-5-(биотин-PEG8-N-этил)сульфонамид;

2-Гидроксibenзоил-4-метоксibenзофенон-5-(биотин-PEG8-N-этил)-сульфонамид;

[N-(2-Циано-3,3-дифенилпропеноил)-пиперидин-4-илсульфонил]-уксусная кислота;

N-[(2-гидроксibenзоил)-пиперидин-4-илсульфонил]уксусная кислота;

(3-(2Н-бензой кислоты N-[(4-пиперидин-4-илсульфонил)-ацетат]амид);

2-[4-(диэтиламино)-2-гидроксibenзоил]бензойной кислоты 2-[2-[3-(2,5-диоксопиррол-1-ил) пропаноиламино]этокси]этиловый эфир;

2-[4-(диэтиламино)-2-гидроксibenзоил]бензойной кислоты 2-[3-(2,5-диоксопиррол-1-ил)пропаноиламино]этиловый эфир;

2-циано-N-[2-[3-(2,5-диоксопиррол-1-ил)пропаноиламино]этил]-3,3-дифенил-проп-2-енамид;

2-циано-3,3-дифенил-проп-2-еноата 2-[2-[3-(2,5-диоксо-пиррол-1-ил)пропаноиламино]этилсульфонил]этиловый эфир;

3-(2,5-диоксопиррол-1-ил)-N-[2-[[[(3Z)-3-[[4-[(Z)-[4-[2-[3-(2,5-диоксопиррол-1-ил)пропаноил

илиден]метил]фенил]метилен]-7,7-диметил-2-оксо-норборнан-1-ил]метилсульфониламино]этил]-пропенамид;

3-(2,5-диоксопиррол-1-ил)-N-[3-[4-[4-[4-[3-[3-(2,5-диоксо-пиррол-1-ил)пропаноиламино]пропокси]-2-гидрокси-фенил]-6-(4-метоксифенил)-1,3,5-триазин-2-ил]-3-гидрокси-фенокси]пропил]-пропенамид и

3-(2,5-диоксопиррол-1-ил)-N-[2-[2-[2-[2-[4-[4-[4-[2-[2-[2-[2-[3-(2,5-диоксопиррол-1-ил)пропаноиламино]этокси]этокси]-этокси]этокси]-2-гидрокси-фенил]-6-(4-метоксифенил)-1,3,5-триазин-2-ил]-3-гидрокси-фенокси]этокси]этокси]этокси]этил]-пропанамида.

Предпочтительно, когда соединение по изобретению выбирают из группы, состоящей из следующих соединений:

2-[4-(диэтиламино)-2-гидроксибензоил]-бензойной кислоты 2-[2-[3-(2,5-диоксопиррол-1-ил)пропаноиламино]этокси]этиловый эфир;

2-[4-(диэтиламино)-2-гидрокси-бензоил]бензойной кислоты 2-[3-(2,5-диоксопиррол-1-ил)пропаноиламино]этиловый эфир;

2-циано-N-[2-[3-(2,5-диоксопиррол-1-ил)пропаноиламино]этил]-3,3-дифенил-проп-2-енамид;

2-циано-3,3-дифенил-проп-2-еноата 2-[2-[3-(2,5-диоксопиррол-1-ил)пропаноиламино]этилсульфонил]этиловый эфир;

3-(2,5-диоксопиррол-1-ил)-N-[2-[(3Z)-3-[[4-[(Z)-[4-[2-[3-(2,5-диоксопиррол-1-ил)пропаноиламино]этилсульфамоилметил]-7,7-диметил-3-оксо-норборнан-2-илиден]метил]фенил]метилен]-7,7-диметил-2-оксо-норборнан-1-ил]метилсульфониламино]этил]-пропенамид;

3-(2,5-диоксопиррол-1-ил)-N-[3-[4-[4-[4-[3-[3-(2,5-диоксо-пиррол-1-ил)пропаноиламино]пропокси]-2-гидрокси-фенил]-6-(4-метоксифенил)-1,3,5-триазин-2-ил]-3-гидрокси-фенокси]пропил]-пропанамида и

3-(2,5-диоксопиррол-1-ил)-N-[2-[2-[2-[2-[4-[4-[4-[2-[2-[2-[2-[3-(2,5-диоксопиррол-1-ил)пропаноиламино]этокси]этокси]-этокси]этокси]-2-гидрокси-фенил]-6-(4-метоксифенил)-1,3,5-триазин-2-ил]-3-гидрокси-фенокси]этокси]этокси]этокси]этил]-пропанамида.

Свойства соединения формулы (I)

В соответствии с настоящим изобретением, соединение формулы (I) является адгезивным. Более конкретно, соединение формулы (I) может являться биоадгезивным.

Выражение "адгезивное соединение" обозначает соединение, которое способно прилипать за счет одной или более функциональных групп (например, определяемых в изобретении функциональных групп C), к любой подложке, где указанная подложка является биологической, органической и/или неорганической. Более конкретно, указанное соединение прилипает за счет одной или более функциональных групп (например, определяемых в изобретении функциональных групп C), которые способны реагировать с реакционно-способными группами или структурными единицами указанной подложки.

"Биоадгезивное соединение" относится к определяемому выше адгезивному соединению, где подложка является биологической. Примеры биологических подложке включают, но этим не ограничивая, ткани (например, кожу), клетки (например, хондроциты, остеобласты, фибробласты, клеточные элементы крови, плазмоциты), внутриклеточные или внеклеточные материалы (например, белки, гликопротеины, коллаген, эластин, гликозаминогликаны, протеоглики).

Реакционноспособные группы, которые могут находиться на указанных подложках, и, более конкретно, на указанных биологических подложках, включают, но этим не ограничивая, амин, аммоний, гуанидиний, тиол, карбоновую кислоту и карбоксилат.

Указанные функциональные группы С могут предпочтительно селективно реагировать с конкретной реакционноспособной группой, находящейся на указанной подложке.

Например:

- малеимид, тиол, акцепторы Михаэля, сульфонилазередин, винилсульфон, изоцианат или тиоцианат обычно могут проявлять селективность к тиольным группам;
- карбоновая кислота, альдегид, ацеталь, эфиры, NHS эфиры, сульфо-NHS эфиры или ангидрид обычно могут проявлять селективность к аминогруппам;
- карбоксилат обычно может проявлять селективность к аммонию;
- амин обычно может проявлять селективность к карбоновой кислоте; и
- аммоний и гуанидиний обычно могут проявлять селективность к карбоксилату.

Реакция функциональной группы С соединения формулы (I) с реакционноспособной группой приводит к образованию химической связи, такой как амидная, дисульфидная, тиоэфирная, тиокарбаматная, иминная, или к образованию ионной пары $\text{-NH}_3^+ \text{ } ^-\text{OOC-}$. Связь, образованная между функциональной группой соединения формулы (I) и реакционноспособной группой подложки, может быть ковалентной или ионной. Указанная связь носит преимущественно обратимый характер. Указанная связь может быть разорвана путем применения расщепляющего вещества, выбранного из химических и физических веществ (например, из белка, пептида (например, глутатиона), аминокислоты, фермента (например, катепсина В), тиола (например 2-меркаптоэтанола, N-ацетилцистеина), дитиола (например, дитиотреитола), pH-модификатора, кислоты, основания, растворителя и/или тканой или нетканой ткани. Для специалиста в данной области не представляет большого труда выбрать соответствующее расщепляющее вещество с учетом природы связи и/или композиции.

В конкретном варианте осуществления, соединение формулы (I) является биосовместимым.

Термин "биосовместимое соединение" относится к соединению, которое является, наряду с его любыми метаболитами или продуктами деградации, в целом нетоксичным для реципиента и не вызывает никаких существенных неблагоприятных эффектов у реципиента. В общем случае, биосовместимые материалы или соединения представляют

собой соединения, которые не вызывает существенной ответной воспалительной или иммунной реакции при введении пациенту.

В другом конкретном варианте осуществления, соединение формулы (I) является биоразлагаемым.

Композиция

Еще одним объектом изобретения является композиция, включающая, по меньшей мере, одно определяемое в изобретение соединение формулы (I) и, по меньшей мере, одно вспомогательное вещество.

В конкретном варианте осуществления, композиция включает от 0,01 масс.% до 99 масс.% соединения формулы (I), предпочтительно, от 0,01 масс.% до 90 масс.%, более предпочтительно, от 1 масс.% до 70 масс.%, еще более предпочтительно, от 5 масс.% до 50 масс.%, от суммарной массы композиции.

Композиция по изобретению может, в частности, быть в форме суспензии, крема, спрея, аэрозоля, полутвердого масла, помады, геля, мази, лосьона, раствора, твердого вещества, эмульсии, микроэмульсии, жидкого масла, лиофилизата, молочка, порошка, пасты, воска, пенки, пластыря, пленки, мицеллы, липосомы или пены. Композиция может быть приготовлена методами, известными специалисту в данной области.

Композиция по изобретению может включать растворитель или диспергирующую среду, в том числе, например, воду, этанол, один или более полиолов (например, глицерин, пропиленгликоль и жидкий полиэтиленгликоль), масла, такие как растительные масла (например, арахисовое масло, кукурузное масло, сезамовое масло, и другие подобные масла), и их комбинации.

Примеры вспомогательных веществ включают, но этим не ограничивая, поверхностно-активные вещества, диспергирующие вещества, эмульгаторы, модификаторы pH, буферы, модификаторы вязкости, консерванты, инициатор полимеризации, пигменты, окрашивающие вещества, стабилизаторы, скользящие вещества, разбавители, связующие вещества, водорастворимые полимеры, смазывающие вещества, разрыхлители, вещества, способствующие набуханию, наполнители, стабилизаторы, антиоксиданты, эмульгаторы, смягчающие средства, интенсификаторы впитываемости, газы-вытеснители, газообразное вещество, депигментирующие средства, пленкообразующие вещества, желирующие вещества, увлажняющие вещества, красители, душистые вещества, скрабы, солюбилизаторы, растворители, связующие вещества, объемообразующие вещества, влагоудерживающие вещества, очищающие средства, эластомеры, вяжущие средства, дезодораторы, средства, снимающие статический заряд, защитные средства, денатурирующие средства, абсорбенты, антикомкователи, матирующие вещества, структурирующие вещества, окислители, восстановители, пережиривающие средства, усилитель действия и их комбинации.

Примеры дополнительных средств, которые могут входить в композицию, включают, но этим не ограничивая, отшелушивающие средства, отбеливающие средства, стягивающие средства, успокаивающие средства, средства против раздражения,

себорегулирующие средства, средства для заживления ран, противовоспалительные средства, средства против угревой сыпи, средства против гликирования, средства для похудения, средства для искусственного загара, омолаживающие средства, средства против морщин.

Поверхностно-активные вещества, которые могут быть использованы в композиции, могут быть анионными, катионными, амфотерными или неионными. Примеры анионных поверхностно-активных веществ включают, но этим не ограничивая, поверхностно-активные вещества, содержащие карбоксилатные, сульфонатные и сульфатные ионы, такие как длинноцепочечные алкилсульфонаты и алкиларилсульфонаты натрия, калия, аммония, такие как додецилбензолсульфонат натрия; диалкилсульфонаты натрия, такие как додецилбензолсульфонат натрия; диалкилсульфосукцинаты натрия, такие как бис-(2-этилтиоксил)-сульфосукцинат натрия; сульфатированное касторовое масло, пропиленгликоль, лецитин, каприновые/ каприловые триглицериды, PEG-12 олеат (FANCOL® HS3 US®), и алкилсульфаты, такие как лаурилсульфат натрия. Катионные поверхностно-активные вещества включают, но этим не ограничивая, соединения четвертичного аммония, такие как бензалкония хлорид, бензетония хлорид, цетримония бромид, стеарилдиметилбензиламмония хлорид, полиоксиэтилен и кокосовый амин. Примеры неионных поверхностно-активных веществ включают моностеарат этиленгликоля, миристан пропиленгликоля, глицерилмоностеарат, глицерилстеарат, полиглицерил-4-олеат, сорбитанацилат, ацилат сахарозы, лаурат PEG-150, монолаурат PEG-400, монолаурат полиоксиэтилена, полисорбаты, октилфениловый эфир полиоксиэтилена, цетиловый эфир PEG-1000, тридециловый эфир полиоксиэтилена, бутиловый эфир полипропиленгликоля, POLOXAMER® 401, стеароилмоноизопропаноламид, полиоксиэтиленовое производное амида жирных кислот гидрогенизированного говяжьего жира, а также эмульгированный воск, глицерилмоноолеат, алкиловые эфиры полиоксиэтилена, производные полиоксиэтилена и касторового масла, полисорбат, эфиры сорбитана, бензиловый спирт, бензилбензоат, циклодекстрины, глицеринмоностеарат, полоксамер, повидон, цетилпальмитат. Примеры амфотерных поверхностно-активных веществ включают N-додецил-бета-аланин натрия, N-лаурил-бета-иминодипропионат натрия, миристоамфоацетат, лаурилбетаин и лаурилсульфобетаин.

Примеры консервантов включают, но этим не ограничивая, бензойную кислоту, бутилпарабен, этилпарабен, метилпарабен, пропилпарабен, бензоат натрия, пропионат натрия, бензалкония хлорид, бензетония хлорид, бензиловый спирт, цетилпиридиния хлорид, хлорбутанол, фенол, фенилэтиловый спирт, перилловую кислоту и тимеросал.

Примеры водорастворимых полимеров включают, но этим не ограничивая, поливинилпирролидон, декстран, карбоксиметил-целлюлозу и полиэтиленгликоль.

Подходящие стабилизаторы включают, но этим не ограничивая, бутилированный гидрокситолуол (ВНТ), аскорбиновую кислоту, ее соли и эфиры, витамин Е, токоферол и

его соли, сульфиты, такие как метабисульфит натрия, цистеин и его производные, лимонную кислоту, пропилгаллат и бутилированный гидроксианизол (ВНА).

Примером буфера, который может быть использован в композиции, является триэтаноламин.

Примеры смягчающих средств включают, но этим не ограничивая, миндальное масло, касторовое масло, экстракт рожкового дерева, цетостеариловый спирт, цетиловый спирт, цетиловые эфиры воска, холестерин, хлопковое масло, циклометикон, этиленгликоля пальмитостеарат, глицерин, глицеролмоностеарат, глицерилмоноолеат, изопропилмиристат, изопропилпальмитат, ланолин, лецитин, легкое минеральное масло, среднецепочечные триглицериды, минеральное масло и спирты ланолина, пертолатум, спирты пертолатума и ланолина, соевое масло, крахмал, стеариловый спирт, подсолнечное масло, ксилит и их комбинации.

Примеры эмульгаторов включают, но этим не ограничивая, аравийскую камедь, воск неионный эмульгированный, стеарат кальция, карбомеры, цетостеариловый спирт, цетиловый спирт, холестерин, диэтаноламин, пальмитостеарат этиленгликоля, глицеролмоностеарат, глицерилмоноолеат, гидроксипропилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу, водосодержащий ланолин, спирты ланолина, лецитин, среднецепочечные триглицериды, метилцеллюлозу, спирты минерального масла и ланолина, одноосновной фосфат натрия, моноэтаноламин, воск неионный эмульгированный, олеиновую кислоту, полуксамер, полуксамеры, алкиловые эфиры полиоксиэтилена, полиоксиэтиленовые производные касторового масла, эфиры полиоксиэтиленсорбитана и жирных кислот, стеараты полиоксиэтилена, альгинат пропиленгликоля, самоэмульгирующийся глицерилмоностеарат, дегидратированный цитрат натрия, лаурилсульфат натрия, эфиры сорбитана, стеариновую кислоту, подсолнечное масло, трагакантовую камедь, триэтаноламин, ксантановую камедь, PEG-100 стеарат/глицерилстеарат (Arlacel 165®), децилгликозид (Plantaren 2000®), лаурилгликозид (Plantaren1200®), цетеарилгликозид, цетеариловый спирт (Emulgade PL68/50®) и их комбинации.

Примеры интенсификаторов впитываемости включают, но этим не ограничивая, жирные спирты, эфиры жирных кислот, жирные кислоты, эфиры жирных спиртов, аминокислоты, фосфолипиды, лецитины, холатные соли, ферменты, амины и амиды, комплексообразователи (липосомы, циклодекстрины, модифицированные целлюлозы и диимиды), макроциклические соединения, такие как макроциклические лактоны, кетоны и ангидриды, и циклические мочевины, поверхностно-активные вещества, N-метилпирролидоны и их производные, DMSO и родственные соединения, ионные соединения, лаурокапрам (Azone) и родственные соединения, и растворители, такие как спирты, кетоны, амиды, полиолы (например, гликоли).

Примеры газов-вытеснителей включают, но этим не ограничивая, дихлорфторметан, дифторэтан, изобутан, н-бутан, пропан, дихлорфторметан, азот, диоксид углерода.

Примеры отшелушивающих средств включают, но этим не ограничивая, бета-гидроксикислоты, альфа-гидроксикислоты, мочевины, коричную кислоту, экстракт софоры японской, протеазы типа трипсина.

Примеры отбеливающих средств включают, но этим не ограничивая, витамин С и его производные, феруловую кислоту, резорцин, альфа и бета арбутин.

Примеры средств против гликирования включают, но этим не ограничивая, экстракт черного чая и экстракт черники.

Примеры средств для похудения включают, но этим не ограничивая, кофеин, экстракты чая, экстракты плюща обыкновенного и теобромин.

Примеры успокаивающих средств и средств против раздражения включают, но этим не ограничивая, кофеин, витамины Е, С, В5, В3, глицирретовую кислоту, их соль или производные.

Примеры себорегулирующих средств включают, но этим не ограничивая, соли цинка, такие как глюконат цинка или пидолат цинка, витамин В6, хлорид селена и пероксид бензоила.

Пример средств для заживления ран включает, но этим не ограничивая, аргинин, гидроксипролин, хитозан и производные, экстракты прополиса, фолиевую кислоту и хитозан.

Пример средства для искусственного загара включает, но этим не ограничивая, эритрулозу.

Примеры омолаживающих средств включают, но этим не ограничивая, экстракты плаценты, бета-глюкан, фукоидан, гиалуронат натрия и коллаген.

Примеры средств, снимающих статический заряд, включают, но этим не ограничивая, метилсульфонилметан.

Пример объемообразующего вещества включает, но этим не ограничивая, полипропилен А.

Примеры пленкообразующего вещества включают, но этим не ограничивая, сополимер 1-винил-2-пирролидона и винилацетата, и полидиметилдиаммония хлорид (Polyquaternium-6).

Способы применения

Композиция по изобретению может быть введена перорально, местно, парентерально, подкожно, наочно, интрадермально, трансдермально, внутримышечно, энтерально, интраназально, интратресспираторно, интраваскулярно, в форме офтальмологического препарата, интравагинально, эндоуретрально или путем назальной ингаляции. В конкретном варианте осуществления, композицию по изобретению вводят подкожно, наочно, интрадермально, трансдермально или местно, предпочтительно, местно. Композиция по изобретению может быть введена путем использования микроигл или пластырей.

В частности, композиция может быть нанесена на слизистую оболочку, роговой слой, эпидермис, дерму, эпителий, эндотелий, кожу, дериваты кожи, соединительные

ткани или костные ткани, предпочтительно, на кожу, дериваты кожи или слизистую оболочку.

В варианте осуществления, композицию по изобретению выбирают из солнцезащитной композиции, косметической композиции, дерматологической композиции и терапевтической композиции. В предпочтительном варианте осуществления, композиция представляет собой солнцезащитную композицию или косметическую композицию.

Композиция для местного применения

В конкретном варианте осуществления, композиция по изобретению представляет собой композицию для местного применения. Композиция для местного применения включает, по меньшей мере, одно определяемое в изобретении соединение формулы (I) и, по меньшей мере, одно приемлемое с точки зрения местного применения вспомогательное вещество.

Используемое в изобретение "приемлемое с точки зрения местного применения вспомогательное вещество" обозначает вспомогательное вещество, подходящее для местного нанесения. Такое вспомогательное вещество может быть без особого труда выбрано специалистом в данной области, например, из описанных выше вспомогательных веществ.

Указанная композиция для местного применения может представлять собой дерматологическую композицию, терапевтическую композицию и/или косметическую композицию.

Композиция для местного применения может находиться, в частности, в форме суспензии, крема, спрея, аэрозоля, полутвердого масла, помады, геля, мази, лосьона, раствора, твердого вещества, эмульсии, микроэмульсии, жидкого масла, лиофилизата, молочка, порошка, пасты, воска, пенки, пластыря, пленки, мицеллы, липосомы или пены. Композиция может быть приготовлена методами, известными специалисту в данной области.

Предпочтительно, когда композицию для местного применения выбирают из крема, спрея, геля, мази, лосьона, эмульсии, пены, суспензии и молочка.

Композиция для местного применения может быть нанесена на слизистую оболочку, роговой слой, эпидермис, дерму, эпителий, эндотелий, кожу или дериваты кожи (например, волосы или ногти), предпочтительно, на слизистую оболочку, кожу или дериваты кожи.

Косметическая композиция

В другом конкретном варианте осуществления, композиция по изобретению представляет собой косметическую композицию.

Указанная косметическая композиция включает, по меньшей мере, одно соединение формулы (I) по изобретению, и, по меньшей мере, одно приемлемое с косметической точки зрения вспомогательное вещество.

Используемое в изобретение "приемлемое с косметической точки зрения вспомогательное вещество" обозначает вспомогательное вещество, подходящее для косметического применения. Такое вспомогательное вещество может быть без особого труда выбрано специалистом в данной области, например, из описанных выше вспомогательных веществ.

Косметическая композиция может быть введена перорально, местно, парентерально, подкожно, наочно, интрадермально, трансдермально, внутримышечно, энтерально, интраназально, интратрахеально или путем назальной ингаляции. В предпочтительном варианте осуществления, косметическую композицию вводят местно.

Предпочтительно, когда косметическая композиция представляет собой композицию для местного применения или дерматологическую композицию, более предпочтительно, композицию для местного применения.

Косметическая композиция может быть, в частности, нанесена на слизистую оболочку, роговой слой, эпидермис, дерму, эпителий, эндотелий, кожу или дериваты кожи (например, волосы или ногти), предпочтительно, на слизистую оболочку, кожу или дериваты кожи.

Косметическая композиция может быть, в частности, в форме суспензии, крема, спрея, аэрозоля, полутвердого масла, помады, геля, мази, лосьона, раствора, твердого вещества, эмульсии, микроэмульсии, жидкого масла, лиофилизата, молочка, порошка, пасты, воска, пенки, пластыря, пленки, мицеллы, липосомы или пены. Композиция может быть приготовлена методами, известными специалисту в данной области.

Композиция по изобретению может, в частности, применяться для борьбы и/или для уменьшения проявлений старения кожи, таких как образование морщин и/или мелких и тонких морщинок, обвисшая кожа, потеря упругости, потеря блеска и/или гладкости внешнего вида кожи, и/или для усиления кожного барьера.

Проявления старения кожи могут быть связаны с присущими со старением факторами, а также с внешними факторами, в частности, с воздействием УФ-излучения.

Объект изобретения относится к косметическому применению композиции по изобретению для борьбы и/или для уменьшения проявлений старения кожи, таких как образование морщин и/или мелких и тонких морщинок, обвисшая кожа, потеря упругости, потеря блеска и/или гладкости внешнего вида кожи, и/или для усиления кожного барьера.

Другим объектом изобретения является косметический способ борьбы и/или для уменьшения проявлений старения кожи, таких как образование морщин и/или мелких и тонких морщинок, обвисшая кожа, потеря упругости, потеря блеска и/или гладкости внешнего вида кожи, и/или для усиления кожного барьера, включающий местное нанесение на кожу или на ее дериваты композиции по изобретению.

Солнцезащитное средство

В другом конкретном варианте осуществления, композиция по изобретению представляет собой солнцезащитную композицию.

Солнцезащитную композицию предпочтительно наносят местно (то есть как композицию для местного применения). Солнцезащитная композиция может быть, в частности, в форме суспензии, крема, спрея, аэрозоля, полутвердого масла, помады, геля, мази, лосьона, раствора, твердого вещества, эмульсии, микроэмульсии, жидкого масла, лиофилизата, молочка, порошка, пасты, воска, пенки, пластыря, пленки, мицеллы, липосомы или пены. В конкретном варианте осуществления, солнцезащитная композиция представляет собой солнцезащитный препарат типа полутвердого масла.

Терапевтическая композиция

В конкретном варианте осуществления, композиция по изобретению представляет собой терапевтическую композицию и, более предпочтительно, когда указанная композиция представляет собой фармацевтическую композицию или композицию для ветеринарного применения.

Терапевтическая композиция включает, по меньшей мере, одно соединение формулы (I) по изобретению, и, по меньшей мере, одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

Используемый в изобретении термин "фармацевтически приемлемое" относится к соединениям, материалам, композициям и/или лекарственным формам, которые, на основе результатов тщательной медицинской оценки, считаются пригодными для использования при контакте с тканями людей и животных без проявления чрезмерной токсичности, раздражения, аллергической реакции или других проблем или осложнений, соразмерно с обоснованным соотношением между пользой и риском, в соответствии с руководящими принципами государственных учреждений, таких как Управление по контролю качества продовольствия и медикаментов США. Используемое в изобретении "фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество" относится ко всем компонентам фармацевтической или терапевтической композиции, которые облегчают производство, сохранение и/или доставку композиции *in vivo*. Фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества включают, но этим не ограничивая, разбавители, консерванты, связующие вещества, смазывающие вещества, разрыхлители, вещества, способствующие набуханию, наполнители, стабилизаторы и их комбинации.

Терапевтическая композиция может быть введена перорально, местно, парентерально, подкожно, наочно, интрадермально, трансдермально, внутримышечно, энтерально, интраназально, интратрахеально или путем назальной ингаляции. В предпочтительном варианте осуществления, терапевтическую композицию вводят местно.

В конкретном варианте осуществления, терапевтическую композицию наносят на ткань, выбранную из кожи, дериватов кожи, слизистой оболочки, рогового слоя, эпидермиса, дермы, эпителия, эндотелия, соединительных тканей, костных тканей и их комбинаций, предпочтительно, из кожи, дериватов кожи, слизистой оболочки, рогового слоя, эпидермиса, дермы, эпителия и эндотелия, и более предпочтительно, из кожи, дериватов кожи и слизистой оболочки. В другом варианте осуществления, терапевтическую композицию наносят на циркулирующую среду, такую как кровь или

плазма.

В конкретном варианте осуществления, терапевтическая композиция представляет собой дерматологическую композицию.

Другим объектом изобретения является соединение формулы (I) по изобретению или композиция по изобретению (в частности, терапевтическая композиция) для применения при лечении и/или предотвращении заболевания или состояния кожи, слизистой оболочки, роговицы глаза или дериватов кожи.

Предпочтительно, когда указанное заболевание или состояние кожи, слизистой оболочки, роговицы глаза или дериватов кожи выбирают из липодистрофии, келоидных рубцов, угревой сыпи, псориаза, атопического дерматита, актинического кератоза, розовых угрей, меланодермии, меланомы, карциномы из клеток Меркеля, базальноклеточной карциномы, плоскоклеточной карциномы, лечения рубцов, заживления раны, алопеции, витилиго, крапивницы (аллергической сыпи), герпетической лихорадки, импетиго, экземы, сыпи при дерматите, ихтиоза, кожных наростов, буллезных поражений, зуда, гангрены, гематом, прыщей, подобных лепре бактериальных инфекций кожи, карбункулов, воспаления подкожной клетчатки, импетиго, грибковых инфекций, подобных стопе атлета (опрелости), и споротрихоза, грибковых инфекций ногтей, вирусных инфекций, подобных герпесу, солнечных ожогов, педикулеза, чесотки, дезинфекции пролежневой язвы, заживления пролежневой язвы, вагинита, рака мочевого пузыря, эндометриоза, увеита, заболеваний роговой оболочки глаза, кератита роговицы, герпеса роговицы, кератоконуса, дистрофий роговицы, фарингита, аллергий кожи и слизистой оболочки. Более предпочтительно, когда указанное заболевание или состояние кожи, слизистой оболочки, роговицы глаза или дериватов кожи выбирают из липодистрофии, келоидных рубцов, угревой сыпи, псориаза, атопического дерматита, актинического кератоза, розовых угрей, меланодермии, меланомы, карциномы из клеток Меркеля, базальноклеточной карциномы, плоскоклеточной карциномы, лечения рубцов, заживления раны, алопеции, витилиго, крапивницы (аллергической сыпи), герпетической лихорадки, импетиго, экземы, сыпи при дерматите, ихтиозе, кожных наростов, буллезных поражений, зуда, гангрены, гематом, прыщей, подобных лепре бактериальных инфекций кожи, карбункулов, воспаления подкожной клетчатки, импетиго, грибковых инфекций, подобных стопе атлета (опрелости) и споротрихоза, грибковых инфекций ногтей, вирусной инфекции, подобной герпесу, солнечных ожогов, педикулеза, чесотки, дезинфекции пролежневой язвы и заживления пролежневой язвы.

Используемые в изобретении термины "предотвращать" или "предотвращение" относятся к любому уменьшению, независимо от того, в какой степени, предрасположенности или риска для субъекта развития у него состояния, заболевания, нарушения или их симптомов. Применительно к предотвращению, субъектом является любой субъект, и, предпочтительно, является субъект, который подвергается риску или предрасположен к развитию у него состояния, заболевания, нарушения. Термин "предотвращение" включает как предотвращение возникновения полностью клинически

выраженного состояния, заболевания, нарушения, так и предотвращение возникновения до-клинически выраженного состояния, заболевания, нарушения у индивидуумов с повышенным риском. Предотвращение включает профилактическое лечение субъектов с повышенным риском развития состояния, заболевания, нарушения.

Используемые в изобретении термины "лечить" или "лечение" заболевания, нарушения или состояния включают в себя облегчение, по меньшей мере, их одного симптома, снижение их тяжести или отсрочку или замедление их прогрессирования. Лечение не обязательно означает полное излечение заболевания, нарушения или состояния. Применяемая в изобретении композиция позволяет только снижать тяжесть заболевания, нарушения или состояния, снижать тяжесть ассоциированных с ними симптомов, обеспечивать пациенту или субъекту повышение качества жизни или отсрочку или замедление возникновения заболевания, нарушения или состояния.

Еще одним объектом изобретения является способ доставки, по меньшей мере, одного соединения формулы (I) в ткань субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение эффективного количества композиции по изобретению. В настоящем изобретении также предлагается способ доставки, по меньшей мере, одного соединения формулы (I) в ткань субъекта, включающий: местное введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества любых описанных в изобретении композиций, применяемых при лечении заболевания, нарушения или состояния ткани.

В частности, указанную ткань выбирают из кожи, дериватов кожи, рогового слоя, эпидермиса, дермы, эпителия, эндотелия, соединительных тканей, костных тканей и их комбинаций. Предпочтительно, когда указанная ткань представляет собой кожу, а дериват кожи или слизистую оболочку.

Используемое в изобретении "эффективное количество" или "терапевтически эффективное количество amount" относится к количеству раскрываемого в изобретении лекарственного средства или композиции по изобретению, эффективному для облегчения, отсрочки возникновения или предотвращения одного или более симптомов заболевания или нарушения.

Еще одним объектом изобретения является способ лечения или предотвращения заболевания или состояния кожи, слизистой оболочки, роговицы глаза или деривата кожи, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, композиции по изобретению (в частности, терапевтической композиции), где указанная композиция включает, по меньшей мере, одно определяемое в изобретении соединение формулы (I).

Еще одним объектом изобретения является способ лечения или предотвращения заболевания, нарушения или состояния кожи, слизистой оболочки, роговицы глаза или деривата кожи у субъекта, включающий местное введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества любых описанных в изобретении композиций, применяемых при лечении заболевания, нарушения или состояния кожи, слизистой оболочки или роговицы глаза. В конкретном варианте осуществления, заболевание, нарушение или состояние кожи, слизистой оболочки или роговицы глаза

выбирают из липодистрофии, келоидных рубцов, угревой сыпи, псориаза, атопического дерматита, актинического кератоза, розовых угрей, меланодермии, меланомы, карциномы из клеток Меркеля, базальноклеточной карциномы, плоскоклеточной карциномы, лечений рубцов, заживления раны, алопеции, витилиго, крапивницы (аллергической сыпи), герпетической лихорадки, импетиго, экземы, сыпи при дерматите, ихтиозе, кожных наростов, буллезных поражений, зуда, гангрены, гематом, прыщей, подобных лепре бактериальных инфекций кожи, карбункулов, воспаления подкожной клетчатки, импетиго, грибковых инфекций, подобных стопа атлета (опрелости), и споротрихоза, грибковых инфекций ногтей, вирусных инфекций, подобных герпесу, солнечных ожогов, педикулеза, чесотки, дезинфекций пролежневой язвы и заживления пролежневой язвы, увеита, заболеваний роговой оболочки глаза, кератита роговой оболочки глаза, герпеса роговицы, кератоконуса, дистрофий роговицы, фарингита, аллергий кожи и слизистой оболочки.

Следует специально отметить, что любой элемент или характерный признак любого описанного в изобретении метода или композиции или способа может быть объединен с любым другим элементом или характерным признаком любого другого описанного в изобретении метода или композиции или способа.

Еще одним объектом изобретения является применение соединения формулы (I) по изобретению для приготовления композиции для лечения и/или предотвращения заболевания или состояний кожи, слизистой оболочки, роговицы глаза, деривата кожи.

Еще одним объектом изобретения является соединение формулы (I) по изобретению или композиция по изобретению (в частности, терапевтическая композиция) для применения при лечении и/или предотвращении заболевания или состояния, выбранного из группы, состоящей из липодистрофии, келоидных рубцов, угревой сыпи, псориаза, атопического дерматита, актинического кератоза, розовых угрей, меланодермии, меланомы, карциномы из клеток Меркеля, базальноклеточной карциномы, плоскоклеточной карциномы, лечений рубцов, заживления раны, алопеции, витилиго, крапивницы (аллергической сыпи), герпетической лихорадки, импетиго, экземы, сыпи при дерматите, ихтиозе, кожных наростов, буллезных поражений, зуда, гангрены, гематом, прыщей, подобных лепре бактериальных инфекций кожи, карбункулов, воспаления подкожной клетчатки, импетиго, грибковых инфекций, подобных стопе атлета (опрелости), и споротрихоза, грибковых инфекций ногтей, вирусной инфекции, подобной герпесу, солнечных ожогов, педикулеза, чесотки, дезинфекций пролежневой язвы и заживления пролежневой язвы, вагинита, рака, такого как рак мочевого пузыря, эндометриоза, увеита, заболеваний роговой оболочки глаза, кератита роговой оболочки глаза, герпес роговой оболочки глаза, кератоконуса, дистрофий роговицы, фарингита, аллергий кожи и слизистой оболочки.

Набор

Настоящее изобретение также относится к набору, включающему:

- композицию по изобретению,

- очищающую композицию, и
- необязательно, инструкцию по применению.

В предпочтительном варианте осуществления, композиция по изобретению в наборе представляет собой композицию для местного применения. В более предпочтительном варианте осуществления, композиция по изобретению в наборе представляет собой косметическую или солнцезащитную композицию, предпочтительно, солнцезащитную композицию.

"Очищающая композиция" относится к композиции, которая позволяет удалять часть или полностью все композицию по изобретению, ранее нанесенную на ткань, такую как кожа, дериваты кожи или слизистая оболочка субъекта. Более конкретно, очищающая композиция позволяет удалять адгезивные соединения.

Очищающая композиция может включать, по меньшей мере, одно "очищающее средство" и, необязательно, одно или более вспомогательных веществ. "Очищающее средство" относится к химическому или биологическому средству, которое способно разрывать связь между адгезивными соединениями, прилипшими к ткани, и указанной тканью. Очищающее средство может представлять собой белок, пептид (например, глутатион), аминокислоту, фермент (например, катепсин В), тиол (например, 2-меркаптоэтанол, N-ацетилцистеин), дитиол (например, дитиотреитол), модификатор pH, кислоту, основание, растворитель, физиологический раствор (например, раствор хлорида натрия) или их комбинацию. Указанное очищающее средство может быть осмысленно выбрано специалистом в данной области в зависимости от природы связи между адгезионными соединениями, прилипшими к ткани, и указанной тканью.

В конкретном варианте осуществления, указанная очищающая композиция представляет собой порошок, шампунь, мыло, лосьон, раствор, твердое вещество, скраб, скребок, пенку, пену, синтетическое моющее вещество, гель, гель для душа, спрей, аэрозоль, воск, полоску материи, ферментную композицию, моющую композицию или тканый или нетканый материал.

Другие применения - фотозащита и фотонестабильность

Другим объектом изобретения является применение, по меньшей мере, одного определяемого в изобретении соединения для уменьшения фотодеградаци и/или фотонестабильности фармацевтически активного ингредиента или косметического средства.

Термин "фотодегградация" относится к частичной или полной деградации, индуцированной светом, в частности, УФ-светом.

Термин "фотонестабильность" относится к нестабильности, индуцированной светом, в частности, УФ-светом.

"Фармацевтически активный ингредиент" включает, без ограничения, физически, физиологически или фармакологически активные вещества. Фармацевтически активный ингредиент представляет собой вещество, которое может быть использовано для лечения (например, терапевтическое средство, вакцинный антиген или антигенный материал),

предотвращения (например, профилактическое средство, вакцина), диагностики (например, диагностическое средство), излечения или подавления заболевания или расстройства. Активное средство может также представлять собой вещество, которое воздействует на структуру или функцию организма, или пролекарства, которые становятся биологически активными или более активными после того, как их помещают в заданную окружающую физиологическую среду.

"Косметическим" является вещество, используемое в косметических целях, методах и способах, такое как солнцезащитное средство, краситель, ароматизатор, дезодорант, микробиотический модулятор, модификатор кожи и модулятор кожных липидов.

В конкретном варианте осуществления, по меньшей мере, одно соединение, используемое для уменьшения фотодеградации и/или фотонестабильности фармацевтически активного ингредиента или косметического средства, находится в форме мицеллы или липосомы. Указанный фармацевтически активный ингредиент или косметическое средство может быть, в частности, инкапсулированным вместе, по меньшей мере, с одним соединением по изобретению в форму мицеллы или липосомы.

Еще одним объектом изобретения является материал, включающий подложку и, по меньшей мере, одно определяемое в изобретении соединение, где указанное соединение приклеено к указанной подложке.

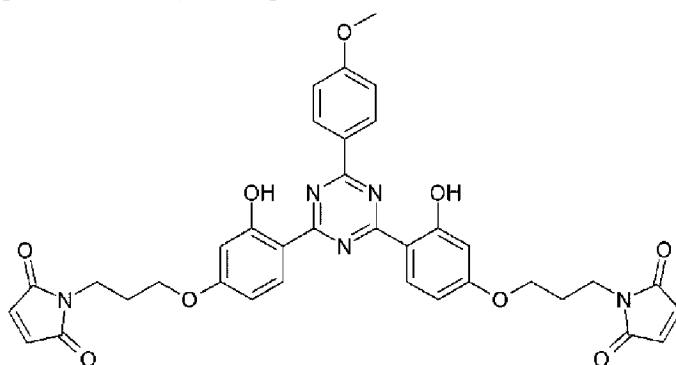
Подложка может быть изготовлена из любого органического и/или неорганического вещества. В конкретном варианте осуществления, подложка представляет собой подложку из природного или синтетического полимера, подложку из природного или синтетического каучука, подложку из природного или синтетического волокна, подложку из камня, металла, пластмассы, резины или стекла.

Далее, изобретение будет также описано более подробно с помощью примеров, которые, как предполагается, не ограничивают объем этого изобретения, определяемый прилагаемыми пунктами формулы изобретения.

ПРИМЕРЫ

Пример 1. Получение соединений формулы (I)

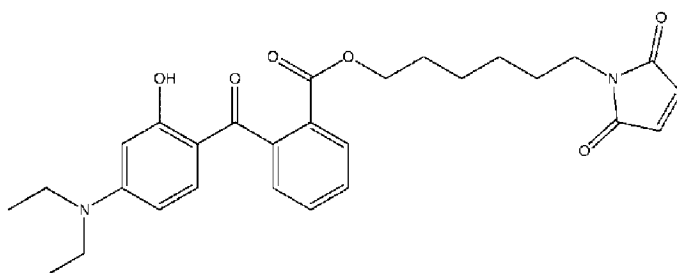
Соединение #1. 2,2'-[6-(4-Метоксифенил)-1,3,5-триазин-2,4-диил]бис[5-[(3-пропил-1Н-пиррол-2,5-дион)окси]фенол]



К суспензии 2,4-бис[2,4-дигидроксифенил]-6-(4-метоксифенил)-1,3,5-триазина (200 мг, 0,49 ммоль) и карбоната цезия (163 мг, 0,5 ммоль) в ацетонитриле (10 мл) добавляли 1-(3-бромпропил)-1Н-пиррол-2,5-дион (128 мг, 0,58 ммоль). Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение ночи, фильтровали и концентрировали досуха. Остаток помещали в этилацетат, органическую фазу промывали водой, сушили над сульфатом магния и концентрировали под вакуумом. Неочищенный остаток растирали с DIPE с получением требуемого продукта в виде белого твердого вещества (250 мг).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3), δ (ppm): 2,02 (4H, т), 3,80 (4H, т, $J=2,7$ Гц), 3,89 (3H, с), 4,36 (4H, т, $J=7,0$ Гц), 6,58 (2H, дд, $J=1,6$ Гц), 7,03 (2H, дд, $J=8,2, 1,6$ Гц), 7,15 (2H, ддд, $J=8,8, 1,4, 0,4$ Гц), 7,45 (4H, д, $J=10,2$ Гц), 7,83 -7,88 (4H).

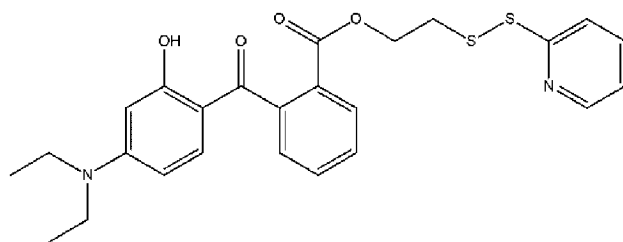
Соединение #2. 2-[4-(диэтиламино)-2-гидроксibenзоил]-бензойной кислоты эфир с 6-малеими́до-1-гексано́лом



Раствор 156 мг (0,5 ммоль) 2-(4-диэтиламино-2-гидроксibenзоил)бензойной кислоты, 78 мг (0,5 ммоль) EDCI, 100 мг (0,5 ммоль) 6-малеими́до-1-гексано́ла и 10 мг DMAP в 30 мл дихлорметана перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре. Реакционную смесь промывали водой, 1N HCl, водным раствором NaHCO_3 и опять водой, сушили над Na_2SO_4 , и растворитель испаряли под вакуумом. Неочищенный продукт фильтровали через короткую колонку с силикагелем (растворитель EtOAc) и получали 75 мг требуемого продукта в виде светло-желтого твердого вещества.

^1H ЯМР (CDCl_3), δ (ppm): 1,10 (6H, т, $J=7,0$ Гц), 1,29-1,44 (4H), 1,64 (2H, тт, $J=7,6, 7,1$ Гц), 1,73 (2H, тт, $J=7,4, 7,1$ Гц), 3,39 (4H, кв, $J=7,0$ Гц), 3,77 (2H, т, $J=7,6$ Гц), 4,19 (2H, т, $J=7,1$ Гц), 6,39 (1H, дд), 7,18 (1H, дд, $J=7,9, 1,3$ Гц), 7,45 (2H, д, $J=10,2$ Гц), 7,63 (1H, ддд, $J=7,8, 7,7, 1,3$ Гц), 7,58-7,71 (3H), 7,82 (1H, дд, $J=7,9, 0,4$ Гц).

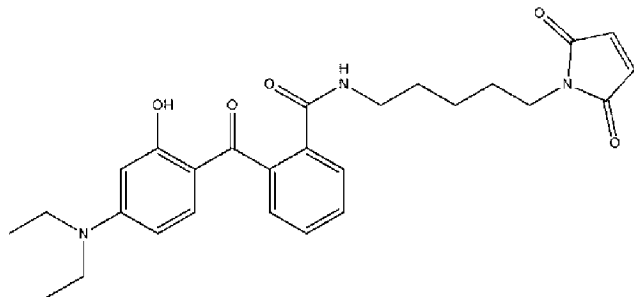
Соединение #3. 2-[4-(диэтиламино)-2-гидроксibenзоил]-бензойной кислоты эфир с 2-(2-пириди́нилдисульфани́л)этаноло́м



Соединение #3 получали по той же самой методике, что и для получения соединения #2, заменяя 6-малеими́до-1-гексано́л на 2-(2-пириди́нилдисульфани́л)этаноло́м. Получали 54 мг требуемого продукта в виде бледно-желтого твердого вещества.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ (ppm): 1,10 (6H, т, $J=7,0$ Гц), 3,39 (4H, кв, $J=7,0$ Гц), 3,50 (2H, т, $J=5,5$ Гц), 4,45 (2H, т, $J=5,5$ Гц), 6,39 (1H, дд, $J=1,3, 0,4$ Гц), 7,16-7,25 (2H, дд), 7,36 (1H, ддд, $J=7,8, 1,7, 0,5$ Гц), 7,58-7,71 (4H), 7,79-7,88 (2H), 8,43 (1H, ддд, $J=5,4, 1,9, 0,5$ Гц).

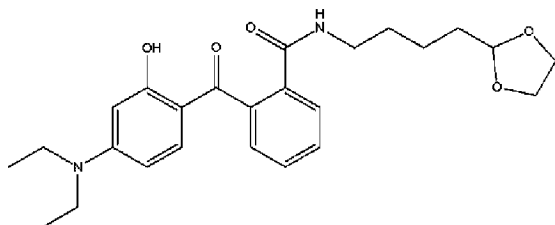
Соединение #4. 2-[4-(диэтиламино)-2-гидроксibenзоил]-бензойной кислоты N-[5-(2,5-дигидро-1H-пиррол-2,5-дион)пентил]-амид



Соединение #4 получали по той же самой методике, что и для получения соединения #2, заменяя 6-малеимино-1-гексанол на 1-(5-аминопентил)-2,5-дигидро-1H-пиррол-2,5-дион. Получали 210 мг требуемого продукта в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ (ppm): 1,10 (6H, т, $J=7,0$ Гц), 1,44 (2H, тт, $J=7,4, 7,1$ Гц), 1,61-1,77 (4H), 3,39 (4H, кв, $J=7,0$ Гц), 3,77 (2H, т, $J=7,5$ Гц), 4,20 (2H, т, $J=7,1$ Гц), 6,39 (1H, дд, $J=1,3, 0,4$ Гц), 7,18 (1H, дд, $J=7,9, 1,3$ Гц), 7,45 (2H, д, $J=10,2$ Гц), 7,58-7,71 (4H), 7,82 (1H, дл, $J=7,9, 0,4$ Гц).

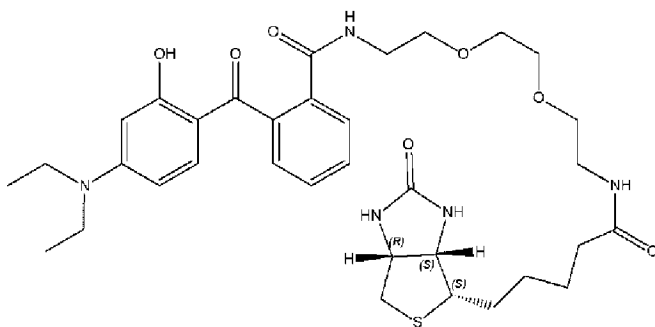
Соединение #5. 2-[4-(диэтиламино)-2-гидроксibenзоил]-бензойной кислоты N-[4-(1,3-диоксолан-2-ил)бутан]амид



Соединение #5 получали по той же самой методике, что и для получения соединения #2, заменяя 6-малеимино-1-гексанол на 4-(1,3-диоксолан-2-ил)бутан-1-амин. Получали 165 мг требуемого продукта в виде бежевого твердого вещества.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ (ppm): 1,10 (6H, т, $J=7,0$ Гц), 1,47-1,62 (6H, дт, $J=7,4, 7,3$ Гц), 3,18 (2H, т, $J=7,1$ Гц), 3,39 (4H, кв, $J=7,0$ Гц), 3,77-3,92 (4H, 3,84 (ддд, $J=10,4, 9,2, 5,7$ Гц), 4,92 (1H, т, $J=5,8$ Гц), 6,39 (1H, дд, $J=1,3, 0,4$ Гц), 7,18 (1H, дд, $J=7,9, 1,3$ Гц), 7,55-7,67 (4H), 7,82 (1H, дл, $J=7,9$ Гц).

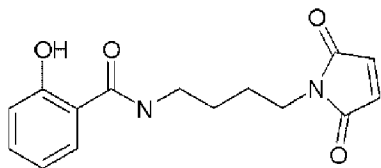
Соединение #6. 2-[4-(диэтиламино)-2-гидроксibenзоил]-бензойной кислоты биотин-PEG2-амид



Соединение #6 получали по той же самой методике, что и для получения соединения #2, заменяя 6-малеимино-1-гексанол на биотин-PEG2-амин. Получали 257 мг требуемого продукта в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР ($\text{DMSO } d_6$) δ (ppm): 1,05-1,24 (8H), 1,41-1,62 (3H), 1,54 (1H, тт, $J=7,7$, 7,4 Гц), 2,13-2,21 (2H, т, $J=7,4$ Гц), 3,05-3,19 (2H, дд), 3,37-3,42 (4H, q), 3,43-3,51 (6H), 3,53-3,60 (2H, т, $J=6,1$ Гц), 3,62-3,67 (4H, т, $J=4,2$ Гц), 3,74 (1H, дт, $J=5,8$, 4,5 Гц), 3,94-4,06 (2H, дл, $J=8,1$, 5,8 Гц), 6,39 (1H, дд, $J=1,3$ Гц), 7,18 (1H, дд, $J=7,9$, 1,3 Гц), 7,55-7,67 (4H, дл, $J=7,8$), 7,82 (1H, дл, $J=7,9$ Гц).

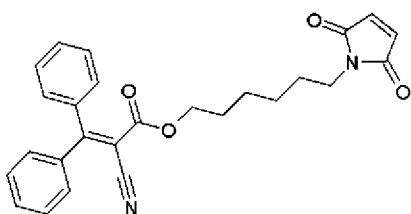
Соединение #7. N-[4-(2,5-дигидро-1H-пиррол-2,5-дион)бутил]-салициламид



Салицилоилхлорид (156 мг, 1 ммоль) растворяли в THF (10 мл) и к полученному раствору добавляли 1-(4-аминобутил)-2,5-дигидро-1H-пиррол-2,5-дион (168 мг, 1 ммоль). Раствор перемешивали в течение 10 минут, затем к смеси медленно добавляли триэтиламин (279 мкл, 2 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 3 часов. Анализ методом TLC показывал, что исходный материал полностью прореагировал. Реакцию затем останавливали с помощью 40 мл 10% раствора хлористоводородной кислоты. Раствор экстрагировали дихлорметаном (2×30 мл). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (2×20 мл), сушили и испаряли под вакуумом. Полученный остаток очищали колоночной флэш-хроматографией (силикагель, градиент с шагом от 9:1 дихлорметан/MeOH до MeOH) с получением 236 мг продукта.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ (ppm): 1,58 (2H, тт, $J=7,9$, 7,2 Гц), 1,70 (2H, тт, $J=7,9$, 7,6 Гц), 3,16 (2H, т, $J=7,2$ Гц), 3,77 (2H, т, $J=7,6$ Гц), 7,02 (1H, дд, $J=8,3$, 1,3 Гц), 7,28 (1H, ддд, $J=8,1$, 7,4, 1,3 Гц), 7,40-7,49 (4H).

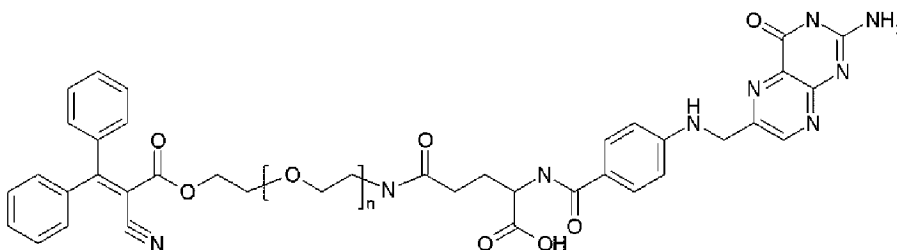
Соединение #8. 2-Циано-3,3-дифенилпропеновой кислоты эфир с 6-малеимино-1-гексанолом



Раствор 125 мг (0,5 ммоль) 2-циано-3,3-дифенилпропеновой кислоты, 78 мг (0,5 ммоль) EDCI, 100 мг (0,5 ммоль) 6-малеимидо-1-гексанола и 10 мг DMAP в 30 мл дихлорметана перемешивали в течение 6 часов при комнатной температуре. Реакционную смесь промывали водой, разбавляли HCl, водным раствором NaHCO₃ и опять водой, сушили над Na₂SO₄, и растворитель испаряли под вакуумом. Неочищенный продукт фильтровали через короткую колонку с силикагелем (растворитель EtOAc) и получали 175 мг требуемого продукта в виде светло-желтого твердого вещества.

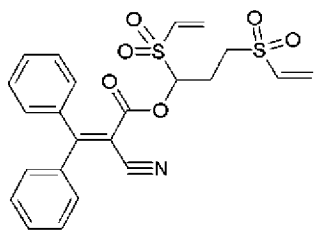
¹H ЯМР (CDCl₃) δ (ppm): 1,29-1,44 (4H, тт, J=7,1, 7,0 Гц), 1,64 (2H, тт, J=7,6, 7,1 Гц), 1,73 (2H, тт, J=7,4, 7,1 Гц), 3,77 (2H, т, J=7,6 Гц), 4,17 (2H, т, J=7,1 Гц), 7,45 (2H, д, J=10,2 Гц), 7,51-7,60 (4H), 7,70-7,79 (6H).

Соединение #9. 2-Циано-3,3-дифенилпропеновой кислоты эфир с фолат-PEG-1k



Соединение #9 получали по той же самой методике, что и для получения соединения #8, заменяя 6-малеимидо-1-гексанол на фолат-PEG-OH 1 кДа (Nanosoft Polymers) и используя DMF в качестве растворителя. В конце реакции, DMF испаряли, остаток осаждали в смеси метанол/ацетон, промывали несколько раз ацетоном и сушили под вакуумом.

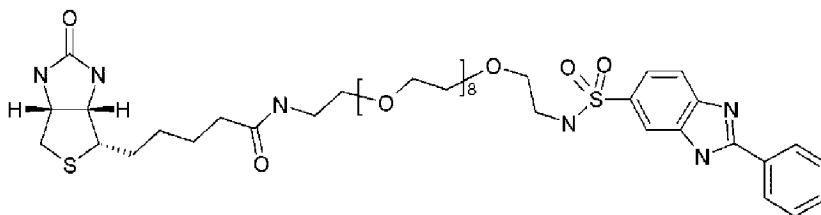
Соединение #10. 2-Циано-3,3-дифенилпропеновой кислоты эфир с 1,3-бис(винилсульфонил)-1-пропанолом



Соединение #10 получали по той же самой методике, что и для получения соединения #8, заменяя 6-малеимидо-1-гексанол на 1,3-бис(винилсульфонил)-1-пропанол. Получали 71 мг требуемого продукта в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ (ppm): 2,17-2,29 (2H, дт, $J=7,5, 7,0$ Гц), 3,61-3,69 (2H, т, $J=7,0$ Гц), 6,11 (1H, т, $J=7,5$ Гц), 6,92-7,01 (2H, дд, $J=10,7, 1,8$ Гц), 7,14-7,37 (3H, дд, $J=16,9, 1,8$ Гц), 7,51-7,80 (11H).

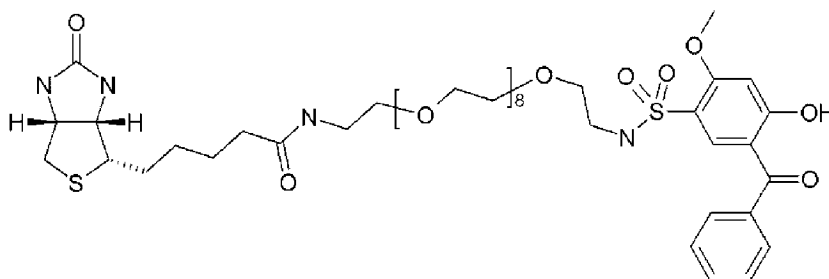
Соединение #11. 2-Фенил-1H-бензимидазол-5-(биотин-PEG8-N-этил)сульфонамид



К раствору O-(2-аминоэтил)-O'-[2-(биотиниламино)этил]окта-этиленгликоля (285 мг, 0,41 ммоль) и триэтиламина (279 мкл, 2 ммоль) в THF (15 мл) добавляли 2-фенил-1H-бензимидазол-5-сульфонилхлорида гидрохлорид (164 мг, 0,5 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 4 часов и затем гасили 40 мл 10% раствора хлористоводородной кислоты. Раствор экстрагировали дихлорметаном (2×30 мл). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (2×20 мл), сушили и испаряли под вакуумом. Полученный остаток очищали колоночной флэш-хроматографией (силикагель, градиент с шагом от 9:1 дихлорметан/MeOH до MeOH) с получением 326 мг продукта.

HRMS ($M+H$) $^+=939$

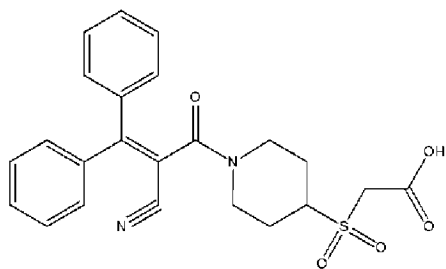
Соединение #12. 2-Гидрокси-4-метоксибензофенон-5-(биотин-PEG8-N-этил)сульфонамид



Соединение #12 получали по той же самой методике, что и для получения соединения #11, заменяя 2-Фенил-1H-бензимидазол-5-сульфонилхлорида гидрохлорид на 2-гидрокси-4-метоксибензофенон-5-сульфонилхлорид. Получали 76 мг требуемого продукта в виде бежевого твердого вещества.

MRMS ($M+H$) $^+=973$

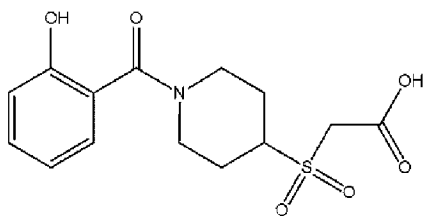
Соединение #13. [N-(2-Циано-3,3-дифенилпропеноил)-пиперидин-4-илсульфонил]уксусная кислота



Раствор 125 мг (0,5 ммоль) 2-циано-3,3-дифенилпропеновой кислоты, 78 мг (0,5 ммоль) EDCI, 110 мг (0,5 ммоль) метил-(пиперидин-4-ил-сульфонил)ацетата и 10 мг DMAP в 30 мл дихлорметана перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь промывали водой, разбавляли HCl, водным раствором NaHCO₃ и опять водой, сушили над Na₂SO₄, и растворитель испаряли под вакуумом. Неочищенный продукт фильтровали через короткую колонку с силикагелем (растворитель DCM/MeOH) и получали 203 мг требуемого эфира в виде желтовато-белого твердого вещества. Затем этот эфир суспендировали в 5 мл THF и добавляли 1 мл 1N раствора NaOH. Реакционную смесь перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре, подкисляли 0,5N раствором HCl, и осадок фильтровали с получением 180 мг требуемого продукта.

¹H ЯМР (DMSO d₆) δ (ppm): 2,14 (2H, дл), 2,60 (2H, дл), 3,23-3,40 (4H, 3,31), 3,50 (1H, тт, J=10,3, 2,7 Гц), 4,36 (2H, с), 7,50-7,59 (4H), 7,68-7,76 (6H).

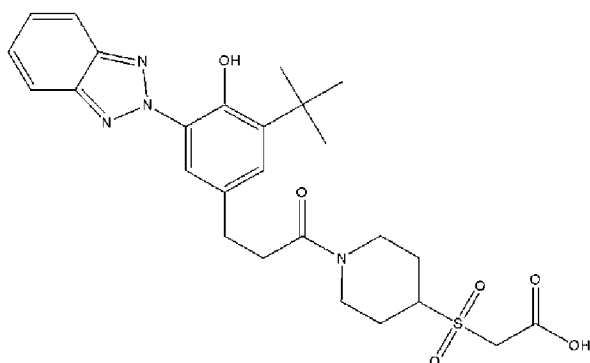
Соединение #14. N-[(2-гидроксibenзоил)-пиперидин-4-ил-сульфонил]уксусная кислота



Раствор 70 мг (0,5 ммоль) 2-гидроксibenзойной кислоты, 78 мг (0,5 ммоль) EDCI, 110 мг (0,5 ммоль) метил-(пиперидин-4-ил-сульфонил)ацетата и 3 мг DMAP в 10 мл дихлорметана перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь промывали водой, разбавляли HCl, водным раствором NaHCO₃ и опять водой, сушили над Na₂SO₄, и растворитель испаряли под вакуумом. Неочищенный продукт фильтровали через короткую колонку с силикагелем (растворитель DCM/MeOH) и получали 147 мг требуемого эфира в виде желтовато-белого твердого вещества. Затем этот эфир суспендировали в 5 мл THF, и добавляли 1 мл 1N раствора NaOH. Реакционную смесь перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре, подкисляли 0,5N раствором HCl, и осадок фильтровали с получением 89 мг требуемого продукта.

¹H ЯМР (DMSO d₆) δ (ppm): 2,15 (2H, дл), 2,59 (2H, дл), 3,27-3,42 (4H), 3,49 (1H, тт, J=10,3, 2,7 Гц), 4,36 (2H, с), 7,02 (1H, дд, J=8,3, 1,3 Гц), 7,29 (1H, ддд, J=8,1, 7,4, 1,3 Гц), 7,45 (1H, ддд, J=8,3, 7,4, 1,4 Гц), 7,74 (1H, дд, J=8,1, 1,4 Гц).

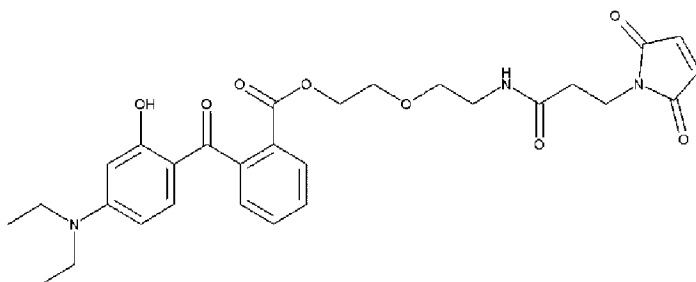
Соединение #15. (3-(2Н-бензо[d][1,2,3]триазол-2-ил)-5-(трет-бутил)-4-гидроксифенил)пропионовой кислоты N-[(4-пиперидин-4-ил-сульфонил)ацетат]амид



Раствор 170 мг (0,5 ммоль) 3-(3-(2Н-бензо[d][1,2,3]триазол-2-ил)-5(третбутил)-4-гидроксифенил)пропионовой кислоты, 78 мг (0,5 ммоль) EDCI, 110 мг (0,5 ммоль) метил(пиперидин-4-илсульфонил)ацетата и 5 мг DMAP в 15 мл дихлорметана перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь промывали водой, разбавляли HCl, водным раствором NaHCO₃ и опять водой, сушили над Na₂SO₄, и растворитель испаряли под вакуумом. Неочищенный продукт фильтровали через короткую колонку с силикагелем (растворитель DCM/MeOH) и получали 98 мг требуемого эфира в виде желтовато-белого твердого вещества. Затем этот эфир суспендировали в 5 мл THF и добавляли 1 мл 1N раствора NaOH. Реакционную смесь перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре, подкисляли 0,5N раствором HCl, и осадок фильтровали с получением 75 мг требуемого продукта.

¹H ЯМР (DMSO d₆) δ (ppm): 1,26 (9H, с), 2,16 (2H, дл), 2,54-2,65 (4H), 2,95 (2H, т, J=7,0 Гц), 3,27-3,42 (4H), 3,49 (1H, тт, J=10,3, 2,7 Гц), 4,36 (2H, с), 6,96 (1H, д, J=1,6 Гц), 7,64 (1H, д, J=1,6 Гц), 7,72 (2H, ддд, J=8,0, 7,3, 1,9 Гц), 8,25 (2H, ддд, J=8,0, 1,9, 0,5 Гц).

Соединение #16. 2-[4-(диэтиламино)-2-гидроксibenзоил]-бензойной кислоты 2-[2-[3-(2,5-диоксопиррол-1-ил)пропаноил-амино]этокси]этиловый эфир



а) 3-(диэтиламино)бензо[с][1]бензоксепин-6,11-дион

В грушевидной колбе объемом 50 мл, снабженной магнитной мешалкой, к суспензии 2-[4-(диэтиламино)-2-гидрокси-бензоил]-бензойной кислоты (4,90 г; 15,64 ммоль) в 20 мл этилацетата добавляли раствор DCC (3,48 г; 16,89 ммоль) в 10 мл этилацетата. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 часов. Затем добавляли 30 мл петролейного эфира. После перемешивания в течение 0,5 часа, твердое вещество фильтровали и промывали смесью AcOEt/петролейный эфир с получением 3,97

г 3-(диэтиламино)-бензо[с][1]бензоксепин-6,11-диона в виде желтого твердого вещества (выход=86%).

LCMS-ESI: $[M+H]^+ = 296$

б) 2-[3-(2,5-диоксопиррол-1-ил)-N-[2-(2-гидроксиэтокси)-этил]пропанамид

В круглодонную колбу объемом 100 мл, снабженную магнитной мешалкой, загружали 2-(2-аминоэтокси)этанол (1,185 г; 11,27 ммоль) в DCM (100 мл). При +5°C медленно добавляли 3-(малеимидо)пропионовой кислоты N-гидроксисукцинимидный эфир (3,00 г; 11,27 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов. DCM испаряли при пониженном давлении с получением 4,25 г 2-[3-(2,5-диоксопиррол-1-ил)-N-[2-(2-гидроксиэтокси)этил]пропанамид в виде бесцветного масла (выход=количественный). Продукт непосредственно использовали на следующей стадии без очистки.

LCMS-ESI: $[M+H]^+ = 257$

с) 2-[4-(диэтиламино)-2-гидроксibenзоил]бензойной кислоты 2-[2-[3-(2,5-диоксопиррол-1-ил)пропаноиламино]этокси]этиловый эфир

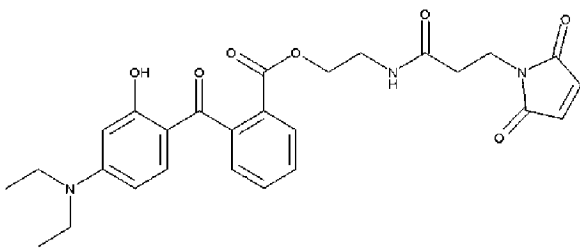
В круглодонную колбу объемом 250 мл, снабженную магнитной мешалкой, загружали 3-(диэтиламино)бензо[с][1]бензоксепин-6,11-дион (3,10 г; 10,50 ммоль) и 2-[3-(2,5-диоксопиррол-1-ил)-N-[2-(2-гидроксиэтокси)этил]пропанамид (3,90 г; 10,50 ммоль) в 50 мл диглима. Добавляли DBU (1,8-дизабицикло[5,4,0]ундец-7-ен) (0,16 г; 1,05 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 дней. Диглим испаряли при пониженном давлении, и неочищенное масло непосредственно очищали на колонке с 40 г SiO₂, элюировали с градиентом циклогексан-ацетон от 95/5 до 50/50 с получением 1,40 г 2-[4-(диэтиламино)-2-гидроксibenзоил]-бензойной кислоты 2-[2-[3-(2,5-диоксопиррол-1-ил)пропаноил-амино]этокси]этилового эфира в виде желтого масла (выход=24%).

LCMS-ESI: $[M+H]^+ = 552$

¹H ЯМР 400 МГц, DMSO d₆, δ (ppm): 1,10 (6H, т, J=7,0 Гц), 2,31 (2H, т, J=7 Гц), 3,10 (2H, т), 3,29-3,31 (2H, м), 3,37 (4H, кв, J=7,0 Гц), 3,41 (2H, сл), 3,58 (2H, т, J=7 Гц), 4,21 (2H, т, J=7,4 Гц), 6,10 (1H, сл), 6,20 (1H, дд, J=8 Гц), 6,82 (1H, д, J=8 Гц), 7,0 (2H, с), 7,45 (1H, д, J=8 Гц), 7,66 (2H, тд), 8,0 (2H, д, J=8 Гц), 12,54 (1H, сл).

Измеряли λ_{max} УФ поглощения диэтиламиногидроксibenзоил-гексилбензоата в смеси этанол/DMSO 9/1 при 357 нм и измеряли λ_{max} УФ поглощения соединение #16 при 357 нм.

Соединение #17. 2-[4-(диэтиламино)-2-гидроксibenзоил]-бензойной кислоты 2-[3-(2,5-диоксопиррол-1-ил)пропаноиламино]-этиловый эфир



а) 3-(2,5-диоксопиррол-1-ил)-N-(2-гидроксиэтил)пропанамид

В круглодонную колбу объемом 250 мл, снабженную магнитной мешалкой, загружали 2-аминоэтанол (0,838 г, 13,72 ммоль) в DCM (100 мл). При +5°C медленно добавляли 3-(малеимида)пропионовой кислоты N-гидроксисукцинимидный эфир (3,32 г; 12,47 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. DCM испаряли при пониженном давлении с получением 4,15 г 3-(2,5-диоксопиррол-1-ил)-N-(2-гидроксиэтил)пропанамид в виде белого твердого вещества. Продукт непосредственно использовали на следующей стадии без очистки.

LCMS-ESI: $[M+H]^+ = 213$

б) 2-[4-(диэтиламино)-2-гидрокси-бензоил]бензойной кислоты 2-[3-(2,5-диоксопиррол-1-ил)пропаноиламино]этиловый эфир

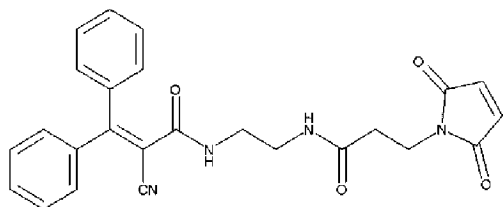
В круглодонную колбу объемом 250 мл, снабженную магнитной мешалкой, загружали 3-(диэтиламино)бензо[с][1]бензоксепин-6,11-дион (3,68 г; 12,47 ммоль) и 3-(2,5-диоксопиррол-1-ил)-N-(2-гидроксиэтил)пропанамид (4,08 г; 12,47 ммоль) в 50 мл диглима. Добавляли DBU (1,8-диазабицикло[5,4,0]ундец-7-ен) (0,16 г; 1,05 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 дней. Диглим испаряли при пониженном давлении, и неочищенное масло непосредственно очищали на колонке с 40 г SiO₂ с градиентом циклогексан-ацетон от 95/5 тдо 50/50 с получением 1,40 г 2-[4-(диэтиламино)-2-гидрокси-бензоил]бензойной кислоты 2-[3-(2,5-диоксопиррол-1-ил)пропаноиламино]этилового эфира в виде желтого твердого вещества (выход=22%).

LCMS-ESI: $[M+H]^+ = 508$

¹H ЯМР 400 МГц, DMSO d₆, δ (ppm): 1,10 (6H, т, J=7,0 Гц), 2,32 (2H, т, J=6,4 Гц), 3,24 (2H, дл), 3,37 (4H, кв, J=7,0 Гц), 3,59 (2H, т, J=6,4 Гц), 4,06 (2H, т, J=7,4 Гц), 6,09 (1H, с), 6,18 (1H, дд, J=8 Гц), 6,80 (1H, д, J=8 Гц), 6,97 (2H, с), 7,43 (1H, д, J=8 Гц), 7,69 (2H, тд), 8,04 (2H, д, J=8 Гц), 12,51 (1H, сл).

Измеряли λ_{max} УФ поглощения диэтиламиногидроксибензоил-гексилбензоата в смеси этанол/DMSO 9/1 и 357 нм и измеряли λ_{max} УФ поглощения соединения #17 при 357 нм.

Соединение #18. 2-циано-N-[2-[3-(2,5-диоксопиррол-1-ил)-пропаноиламино]этил]-3,3-дифенил-проп-2-енамид



а) 2-циано-3,3-дифенил-проп-2-ановая кислота

В круглодонной колбе объемом 250 мл, снабженной магнитной мешалкой, растворяли октокрилен (10,48 г, 28,99 ммоль) в THF (75 мл). Затем добавляли при 5°C 1N раствор гидроксида натрия (31,89 мл, 31,89 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 часов, затем подкисляли 1N раствором HCl (31,89 мл, 31,89 ммоль). THF испаряли при пониженном давлении, неочищенный продукт перемешивали со смесью воды (400 мл) и гептана (150 мл) и фильтровали. Твердое вещество опять промывали водой и гептаном с получением 6,26 г 2-циано-3,3-дифенил-проп-2-ановой кислоты в виде белого твердого вещества (выход=87%).

LCMS-ESI: $[M+H]^+ = 250$

б) третбутил N-[2-[(2-циано-3,3-дифенил-проп-2-еноил)амино]-этил]карбамат

В круглодонную колбу объемом 250 мл, снабженную магнитной мешалкой, загружали 2-циано-3,3-дифенил-проп-2-ановую кислоту (2 г, 8,02 ммоль) в DCM (50 мл) и DMF (каталитическое количество). Медленно добавляли при 5°C оксалилхлорид (1,36 мл, 16,05 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Растворитель и избыток оксалилхлорида испаряли при пониженном давлении с получением хлорангидрида в виде желтого твердого вещества.

В круглодонную колбу объемом 250 мл, снабженную магнитной мешалкой, загружали N-Вос-этилендиамин (2,7 г, 16,85 ммоль) в DCM (50 мл). Затем медленно добавляли раствор полученного выше хлорангидрида в DCM (20 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь промывали водой (3×50 мл), сушили над $MgSO_4$ и концентрировали досуха с получением 3,19 г третбутил N-[2-[(2-циано-3,3-дифенил-проп-2-еноил)амино]этил]карбамата в виде желтовато-белого твердого вещества (выход=количественный).

LCMS-ESI: $[M+H]^+ = 292$

с) N-(2-аминоэтил)-2-циано-3,3-дифенил-проп-2-енамид

В круглодонную колбу объемом 250 мл, снабженную магнитной мешалкой, загружали третбутил N-[2-[(2-циано-3,3-дифенил-проп-2-еноил)амино]этил]карбамат (3,14 г, 8,02 ммоль) в DCM (50 мл). Медленно добавляли при 5°C TFA (40,5 мл, 529 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа (до окончания выделения пузырьков газа). Реакционную смесь концентрировали под вакуумом, добавляли 25 мл DCM, полученный раствор промывали 0,5N раствором NaOH (8 мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали досуха с получением 2,4 г N-(2-аминоэтил)-2-циано-3,3-дифенил-проп-2-енамида в виде бесцветного масла (выход=91%).

LCMS-ESI: $[M+H]^+ = 292$

д) 2-циано-N-[2-[3-(2,5-диоксопиррол-1-ил)пропаноиламино]-этил]-3,3-дифенил-проп-2-енамид

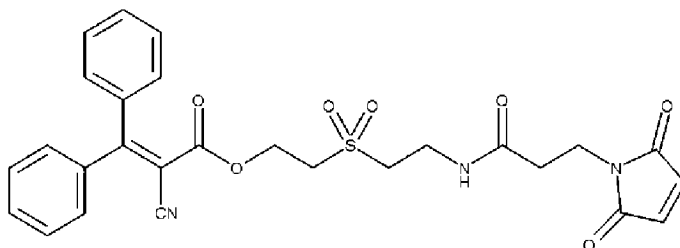
В круглодонную колбу объемом 250 мл, снабженную магнитной мешалкой, загружали N-(2-аминоэтил)-2-циано-3,3-дифенил-проп-2-енамид (2,33 г, 8,01 ммоль) в 60 мл DCM. Медленно добавляли 3-(maleimido)пропионовой кислоты N-гидроксисукцинимидный эфир (2,774 г, 10,42 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 часов, раствор промывали водой (50 мл) и сушили над Na₂SO₄. Неочищенный продукт фильтровали через слой силикагеля, элюировали последовательно с помощью DCM, AcOEt и ацетона. Ацетоновый слой концентрировали под вакуумом с получением желтовато-белого твердого вещества, которое кристаллизовали из смеси ацетонитрил/iPrOH : 1/4 с получением 660 мг требуемого соединения. После концентрирования фильтрата, вторая кристаллизация из смеси ацетонитрил/iPrOH : 1/4 давала 322 мг второй партии продукта. Эти две партии продукта объединяли и перемешивали в 20 мл диизопропилового эфира в течение 1 часа, фильтровали и сушили с получением 945 мг 2-циано-N-[2-[3-(2,5-диоксопиррол-1-ил)пропаноиламино]этил]-3,3-дифенил-проп-2-ен-амида в виде белого твердого вещества (выход=26%).

LCMS-ESI: [M+H]⁺=443

¹H ЯМР 400 МГц, DMSO d₆, δ (ppm): 2,27 (2H, тл), 2,79 (2H, дл), 2,97 (2H, дл), 3,58 (2H, тл), 7,01 (2H, с), 7,16-7,5 (10H, м), 7,84 (1H, сл, NH), 8,54 (1H, сл, NH).

Измеряли λ_{max} УФ поглощения октокрилена в смеси этанол/DMSO 9/1 при 305 нм и измеряли λ_{max} УФ поглощения соединения #18 при 293 нм.

Соединение #19. 2-циано-3,3-дифенил-проп-2-еноата 2-[2-[3-(2,5-диоксопиррол-1-ил)пропаноиламино]этилсульфонил]этиловый эфир



а) третбутил-N-[2-(2-гидроксиэтилсульфанил)этил]карбамат

В грушевидной колбе объемом 250 мл, снабженной магнитной мешалкой, к раствору Wos_2O (2,12 г, 9,69 ммоль) в 20 мл DCM добавляли раствор 2-((2-аминоэтил)тио)этанола (1,17 г, 9,69 ммоль) в 10 мл DCM. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Растворитель испаряли при пониженном давлении с получением 2,21 г третбутил-N-[2-(2-гидроксиэтилсульфанил)-этил]карбамата в виде бесцветного масла (выход=количественный).

LCMS-ESI: $[M+H]^+=122$ (-Boc)

б)	2-циано-3,3-дифенил-проп-2-еноата	2-[2-(третбутоксикарбониламино)этилсульфанил]этиловый спирт
----	-----------------------------------	---

В круглодонную колбу объемом 250 мл, снабженную магнитной мешалкой, загружали 2-циано-3,3-дифенил-проп-2-ановую кислоту (2 г, 8,02 ммоль) в DCM (100 мл) и DMF (каталитическое количество). Медленно добавляли при +5°C оксалилхлорид (1,36 мл, 16,05 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Растворитель и избыток оксалилхлорида испаряли при пониженном давлении с получением хлорангидрида в виде желтого твердого вещества.

В круглодонную колбу объемом 250 мл, снабженную магнитной мешалкой, загружали третбутил-N-[2-(2-гидроксиэтилсульфанил)-этил]карбамат (2,13 г, 9,63 ммоль) в DCM (50 мл), пиридин (973 мкл) и каталитическое количество DMAP. Затем медленно добавляли раствор полученного выше хлорангидрида в DCM (20 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Раствор промывали водой (3×50 мл), сушили над MgSO₄ и концентрировали при пониженном давлении с получением 3,49 г 2-циано-3,3-дифенил-проп-2-еноата 2-[2-(третбутоксикарбониламино)-этилсульфанил]этилового эфира в виде бесцветного масла (выход=96%).

LCMS-ESI: [M+H]⁺=353 (-Boc)

с) 2-циано-3,3-дифенил-проп-2-еноата 2-[2-(третбутоксикарбониламино)этилсульфонил]этиловый эфир

В круглодонную колбу объемом 250 мл, снабженную магнитной мешалкой, загружали 2-циано-3,3-дифенил-проп-2-еноата 2-[2-(третбутоксикарбониламино)этилсульфанил]этиловый эфир (3,49 г, 7,71 ммоль) в 100 мл DCM. Добавляли m-CPBA (3,992 г, 23,13 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Раствор в DCM промывали раствором NaHCO₃, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении с получением 3,9 г 2-циано-3,3-дифенил-проп-2-еноата 2-[2-(третбутоксикарбониламино)-этилсульфонил]этилового эфира в виде бесцветного масла (выход =количественный).

LCMS-ESI: [M+H]⁺=385 (-Boc)

д) 2-[2-(2-циано-3,3-дифенил-проп-2-еноил)оксиэтилсульфонил]-этиламмония 2,2,2-трифторацетат

В круглодонную колбу объемом 250 мл, снабженную магнитной мешалкой, загружали 2-циано-3,3-дифенил-проп-2-еноата 2-[2-(третбутоксикарбониламино)этилсульфонил]этиловый эфир (3,55 г, 9,07 ммоль) в DCM (100 мл). Добавляли медленно при +5°C TFA (6,94 мл, 90,69 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа (до конца выделения пузырьков газа). Реакционную смесь концентрировали под вакуумом. Добавляли 2×25 мл толуола и концентрировали досуха с получением 4,5 г 2-[2-(2-циано-3,3-дифенил-проп-2-еноил)-оксиэтилсульфонил]этиламмония 2,2,2-трифторацетат в виде бледно-желтого масла (выход=99%).

LCMS-ESI: [M+H]⁺=385

е) 2-циано-3,3-дифенил-проп-2-еноата 2-[2-[3-(2,5-диоксо-пиррол-1-ил)пропаноиламино]этилсульфонил]этиловый эфир

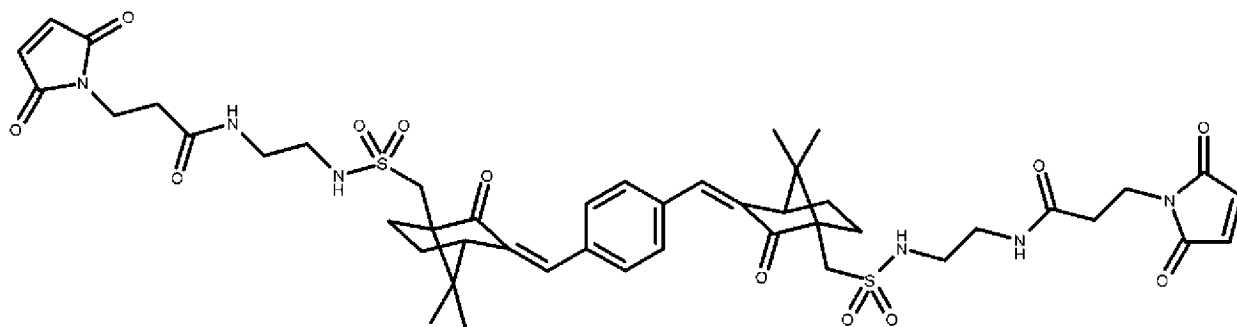
В круглодонную колбу объемом 250 мл, снабженную магнитной мешалкой загружали, 2-[2-(2-циано-3,3-дифенил-проп-2-еноил)окси-этилсульфонил]этиламмония 2,2,2-трифторацетат (4,5 г, 9,03 ммоль) в 50 мл DCM. Медленно добавляли 3-(малеимидо)пропионовой кислоты N-гидроксисукцинимидный эфир (2,884 г, 10,83 ммоль), затем DIPEA (15,72 мл, 9,03 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Раствор промывали водой (50 мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении с получением бесцветного масла (5,8 г). Неочищенное масло очищали на колонке с 80 г SiO_2 , элюировали с градиентом от DCM 100% до AcOEt 100% с получением 2 г 2-циано-3,3-дифенил-проп-2-еноата 2-[2-[3-(2,5-диоксопиррол-1-ил)пропаноиламино]этилсульфонил]-этилового эфира в виде белого твердого вещества (выход=41%).

LCMS-ESI: $[\text{M}+\text{H}]^+=536$

^1H ЯМР 400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$, δ (ppm): 2,32 (2H, т), 3,21 (2H, т), 3,39 (4H, м), 3,59 (2H, т), 4,42 (2H, т), 6,99 (2H, с), 7,20 (2H, д), 7,38-7,52 (8H, м), 8,23 (1H, сл, NH).

Измеряли λ_{max} УФ поглощения октокрилена в смеси этанол/DMSO 9/1 при 305 нм и измеряли λ_{max} УФ поглощения соединение #19 при 308 нм.

Соединение #20. 3-(2,5-диоксопиррол-1-ил)-N-[2-[[[(3Z)-3-[[4-[(Z)-[4-[2-[3-(2,5-диоксопиррол-1-ил)пропаноиламино]этил-сульфамоилметил]-7,7-диметил-3-оксо-норборнан-2-илиден]метил]-фенил]метилен]-7,7-диметил-2-оксо-норборнан-1-ил]метилсульфонил-амино]этил]пропанамид



а) Синтез третбутил N-[2-[[[(3Z)-3-[[4-[(Z)-[4-[2-(трет-бутоксикарбониламино)этилсульфамоилметил]-7,7-диметил-3-оксо-норборнан-2-илиден]метил]фенил]метилен]-7,7-диметил-2-оксо-норборнан-1-ил]метилсульфониламино]этил]карбамата

В круглодонную колбу объемом 250 мл, снабженную магнитной мешалкой и охладителем, загружали N-Вос-этилендиамин (2,24 г, 14,01 ммоль) и TEA (2,7 мл, 20,01 ммоль) в THF (60 мл). Раствор охлаждали до $+5^\circ\text{C}$, и затем медленно добавляли экамсула сульфонила- хлорид (4 г, 6,67 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов и затем разбавляли водой (150 мл). Осадок фильтровали, промывали водой с получением 5,47 г третбутил N-[2-[[[(3Z)-3-[[4-[(Z)-[4-[2-(третбутоксикарбонил-амино)этилсульфамоилметил]-7,7-диметил-3-оксо-норборнан-2-илиден]метил]фенил]метилен]-7,7-диметил-2-оксо-норборнан-1-ил]-

метилсульфониламино]этил]карбамата в виде бледно-желтого твердого вещества (выход =97%).

LCMS-ESI: $[M+H]^+ = 747$ (-Boc)

б) N-(2-аминоэтил)-1-[(3Z)-3-[[4-[(Z)-[4-(2-аминоэтил-сульфамоилметил)-7,7-диметил-3-оксо-норборнан-2-илиден]метил]-фенил]метилен]-7,7-диметил-2-оксо-норборнан-1-ил]метансульфон-амида бис-трифторуксусная соль

В круглодонную колбу объемом 250 мл, снабженную магнитной мешалкой, добавляли полученный выше третбутилкарбамат (5,46 г, 6,45 ммоль) в DCM (20 мл). Добавляли TFA (19,7 мл, 257,82 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа, концентрировали при пониженном давлении с получением 9,5 г бледно-желтого твердого вещества. Твердое вещество растворяли с помощью EtOH (30 мл) и воды (10 мл), концентрировали при пониженном давлении с получением 5,67 г требуемого соединения в виде желтого твердого вещества (выход =100%).

LCMS-ESI: $[M+H]^+ = 647$

с) 3-(2,5-диоксопиррол-1-ил)-N-[2-[[[(3Z)-3-[[4-[(Z)-[4-[2-[3-(2,5-диоксопиррол-1-ил)пропаноиламино]этилсульфамоилметил]-7,7-диметил-3-оксо-норборнан-2-илиден]метил]фенил]метилен]-7,7-диметил-2-оксо-норборнан-1-ил]метилсульфониламино]этил]пропан-амид

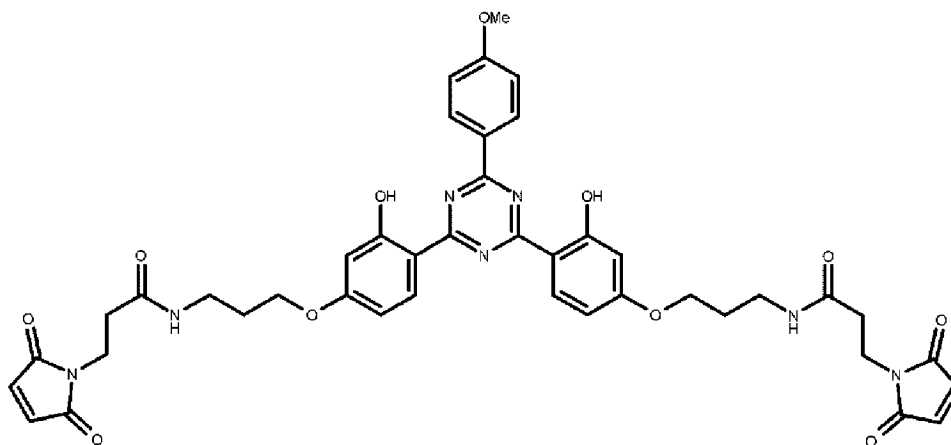
В круглодонную колбу объемом 250 мл, снабженную магнитной мешалкой, добавляли полученную выше TFA соль (3,5 г, 4 ммоль) и 3-(малеимида)пропионовой кислоты N-гидроксисукцинимидный эфир (2,13 г, 8 ммоль) в THF (50 мл). Затем добавляли DIPEA (2,09 мл, 12 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь выливали в воду (150 мл), экстрагировали с помощью DCM. Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали, концентрировали при пониженном давлении с получением желтого твердого вещества (4,2 г). Твердое вещество очищали флэш-хроматографией на колонке с 40 г SiO₂, элюировали с градиентом от DCM 100% до DCM/MeOH 9/1 с получением 1,26 г 3-(2,5-диоксопиррол-1-ил)-N-[2-[[[(3Z)-3-[[4-[(Z)-[4-[2-[3-(2,5-диоксопиррол-1-ил)пропаноиламино]этил-сульфамоилметил]-7,7-диметил-3-оксо-норборнан-2-илиден]-метил]фенил]метилен]-7,7-диметил-2-оксо-норборнан-1-ил]-метилсульфониламино]этил]пропанамида в виде белого твердого вещества (выход=33%).

LCMS-ESI: $[M+H]^+ = 949,8$

¹H ЯМР 400 МГц, DMSO d₆, δ (ppm): 0,76 (с, 6H), 1,08 (с, 6H), 1,59 (дд, 4H), 2,24 (сл, 2H), 2,34 (т, 4H), 3,03-3,13 (м, 12H), 3,41 (д, 2H), 3,61 (т, 4H), 7,01 (с, 4H), 7,14 (сл, 2H), 7,19 (с, 2H), 7,64 (с, 4H), 8,07 (с, 2H).

Измеряли λ_{max} УФ поглощения экамсула в смеси этанол/H₂O/DMSO 5/3/2 при 341 нм и измеряли λ_{max} УФ поглощения соединение #20 при 344 нм.

Соединение #21. 3-(2,5-диоксопиррол-1-ил)-N-[3-[4-[4-[3-[3-(2,5-диоксопиррол-1-ил)пропаноиламино]пропокси]-2-гидрокси-фенил]-6-(4-метоксифенил)-1,3,5-триазин-2-ил]-3-гидрокси-фенокси]пропил]пропанамида



a) N-[3-[3-гидрокси-4-[4-[2-гидрокси-4-[3-третбутоксикарбониламино)пропокси]фенил]-6-(4-метоксифенил)-1,3,5-триазин-2-ил]фенокси]пропил]третбутоксикарбамат

в круглодонную колбу объемом 50 мл, снабженную магнитной мешалкой, загружали 4-[4-(2,4-дигидроксифенил)-6-(4-метокси-фенил)-1,3,5-триазин-2-ил]бензол-1,3-диол (300 мг, 0,74 ммоль), полученный в соответствии с методикой, описанной в патентном документе ES 2730924, и карбонат калия (206 мг, 1,49 ммоль) в N,N-диметилформамиде (3 мл). Добавляли 3-(Вос-амино)пропилбромид (370 мг, 1,56 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 6 часов. Добавляли еще 3-(Вос-амино)пропилбромида (176 мг 0,74 ммоль), и реакцию перемешивали при 80°C в течение 9 часов. После охлаждения, добавляли при перемешивании воду (20 мл); полученное твердое вещество фильтровали, промывали водой и сушили при пониженном давлении с получением 454 мг желтовато-белого твердого вещества. Твердое вещество растворяли в 3 мл горячего DMF, добавляли 3 мл ACN. После охлаждения и перемешивания в течение 30 минут, твердое вещество фильтровали, промывали с помощью ACN с получением 340 мг требуемого соединения compound в виде желтовато-белого твердого вещества (выход=64%).

b) 5-(3-аминопропокси)-2-[4-[4-(3-аминопропокси)-2-гидрокси-фенил]-6-(4-метоксифенил)-1,3,5-триазин-2-ил]фенола бис-гидро-хлорид

В реактор объемом 15 мл, снабженный магнитной мешалкой, загружали N-[3-[3-гидрокси-4-[4-[2-гидрокси-4-[3-(третбутоксикарбониламино)пропокси]фенил]-6-(4-метоксифенил)-1,3,5-триазин-2-ил]фенокси]пропил]карбамат (273 мг, 0,38 ммоль) в диоксане (5 мл). Добавляли 6N раствор HCl (317 мкл, 1,90 ммоль), и реакцию перемешивали при 50°C в течение 1 часа, затем при комнатной температуре в течение 18 часов. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением 200 мг 5-(3-аминопропокси)-2-[4-[4-(3-аминопропокси)-2-гидроксифенил]-6-(4-

метоксифенил)-1,3,5-триазин-2-ил]фенола в виде желтовато-белого твердого вещества (выход количественный).

LCMS-ESI: $[M+H]^+ = 518$

с) 3-(2,5-диоксопиррол-1-ил)-N-[3-[4-[4-[4-[3-[3-(2,5-диоксопиррол-1-ил)пропаноиламино]пропокси]-2-гидроксифенил]-6-(4-метоксифенил)-1,3,5-триазин-2-ил]-3-гидроксифенокси]пропил]-пропанамид

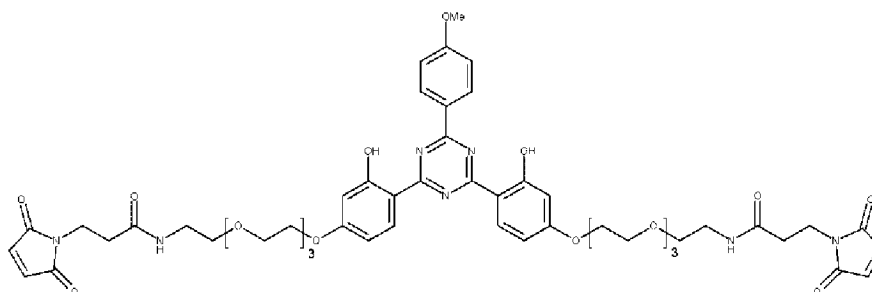
В реактор объемом 15 мл, снабженный магнитной мешалкой, загружали 5-(3-аминопропокси)-2-[4-[4-(3-аминопропокси)-2-гидроксифенил]-6-(4-метоксифенил)-1,3,5-триазин-2-ил]фенол (197 мг, 0,38 ммоль) и диизопропилэтиламин (133 мкл, 0,76 ммоль) в диоксане (3 мл). Добавляли (2,5-диоксопирролидин-1-ил) 3-(2,5-диоксопиррол-1-ил)пропаноат (233 мг, 0,88 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Смесь выливали в воду (20 мл), твердое вещество фильтровали, промывали водой с получением 200 мг желтовато-белого твердого вещества. Твердое вещество кристаллизовали в AcOH (1 мл), фильтровали, промывали последовательно с помощью AcOH и ACN с получением 100 мг 3-(2,5-диоксопиррол-1-ил)-N-[3-[4-[4-[4-[3-[3-(2,5-диоксопиррол-1-ил)пропаноиламино]пропокси]-2-гидроксифенил]-6-(4-метоксифенил)-1,3,5-триазин-2-ил]-3-гидроксифенокси]пропил]пропанамид в виде коричневого твердого вещества (выход=32%).

LCMS-ESI: $[M+H]^+ = 820,3$

1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6 , δ (ppm): 1,91 (4H, сл), 2,34 (4H, сл), 3,18 (4H, сл), 3,62 (4H, сл), 3,90 (3H, с), 4,04 (4H, сл), 6,52 (2H, д), 6,65 (2H, сл), 7,01 (4H, с), 7,21 (2H, сл), 8,08 (2H, д), 8,34 (4H, сл), 13,19 (2H, сл)

Измеряли λ_{max} УФ поглощения бемотризинола в смеси этанол/бензиловый спирт/DMSO/феноксизтанол 63/18/10/9 при 342 нм и измеряли λ_{max} УФ поглощения соединение #21 при 342 нм.

Соединение #22. 3-(2,5-диоксопиррол-1-ил)-N-[2-[2-[2-[2-[4-[4-[4-[2-[2-[2-[3-(2,5-диоксопиррол-1-ил)пропаноиламино]-этоксизэтоксизэтоксизэтоксиз-2-гидроксифенил]-6-(4-метокси-фенил)-1,3,5-триазин-2-ил]-3-гидроксифеноксизэтоксизэтоксиз-этоксизэтил]пропанамид



а) третбутил N-[2-[2-[2-[2-[4-[4-[4-[2-[2-[2-[2-(трет-бутоксикарбониламино)этоксизэтоксизэтоксизэтоксиз-2-гидрокси-фенил]-6-(4-этоксифенил)-1,3,5-триазин-2-ил]-3-гидрокси-феноксизэтоксизэтоксиз-этоксизэтил]карбамат

В круглодонную колбу объемом 50 мл, снабженную магнитной мешалкой, загружали 4-[4-(2,4-дигидроксифенил)-6-(4-метокси-фенил)-1,3,5-триазин-2-ил]бензол-1,3-диол (590 мг, 1,46 ммоль) и K_2CO_3 (404 мг, 2,93 ммоль) в N,N-диметилформамиде (3 мл). Добавляли третбутил (2-(2-(2-(2-бромэтокси)этокси)этокси)этил)-карбамат (998 мг, 2,93 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 18 часов. Добавляли воду (20 мл), органический слой экстрагировали с помощью AcOEt, промывали водой, солевым раствором и сушили над $MgSO_4$. Смесь фильтровали, и растворитель концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное масло очищали колоночной хроматографией на SiO_2 , элюировали с градиентом от DCM 100% до DCM/MeOH (93/7) с получением 1,58 г требуемого продукта в виде желтого масла (выход=количественный).

б) 5-[2-[2-[2-(2-аминоэтокси)этокси]этокси]этокси]-2-[4-[4-[2-[2-[2-(2-аминоэтокси)этокси]этокси]этокси]-2-гидроксифенил]-6-(4-метоксифенил)-1,3,5-триазин-2-ил]фенола бис-гидрохлорид

В круглодонную колбу объемом 100 мл, снабженную магнитной мешалкой, загружали третбутил N-[2-[2-[2-[2-[4-[4-[4-[2-[2-[2-[2-(третбутоксикарбониламино)этокси]этокси]этокси]этокси]-2-гидроксифенил]-6-(4-этоксифенил)-1,3,5-триазин-2-ил]-3-гидрокси-феноксид]этокси]этокси]этокси]этил]карбамат (1,40 г, 1,46 ммоль) в диоксане (5 мл). Добавляли 6N раствор HCl (1,22 мл, 7,31 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 1 часа, затем при комнатной температуре в течение 18 часов. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Полученное твердое вещество растворяли в MeOH, растирали с Na_2SO_4 , бентонитом и древесным углем. После перемешивания в течение 30 минут, раствор фильтровали через слой целита и концентрировали при пониженном давлении с получением 0,80 г 5-[2-[2-[2-(2-аминоэтокси)этокси]-этокси]этокси]-2-[4-[4-[2-[2-[2-(2-аминоэтокси)этокси]этокси]-этокси]-2-гидроксифенил]-6-(4-метоксифенил)-1,3,5-триазин-2-ил]-фенола бис-гидрохлорида в виде желтого твердого вещества (выход=72%).

LCMS-ESI: $[M+H]^+$: 754

с) 3-(2,5-диоксопиррол-1-ил)-N-[2-[2-[2-[2-[4-[4-[4-[2-[2-[2-[2-[3-(2,5-диоксопиррол-1-ил)пропаноиламино]этокси]этокси]этокси]этокси]-2-гидрокси-фенил]-6-(4-метоксифенил)-1,3,5-триазин-2-ил]-3-гидроксифеноксид]этокси]этокси]этокси]этил]-пропанамид

В реактор объемом 15 мл, снабженный магнитной мешалкой, загружали полученное выше соединение (0,80 г, 1,06 ммоль) и DIPEA (0,37 мл, 2,12 ммоль) в диоксане (6 мл). Добавляли (2,5-диоксопирролидин-1-ил) 3-(2,5-диоксопиррол-1-ил)пропаноат (0,65 г, 2,43 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Раствор выливали в воду (100 мл), экстрагировали с помощью AcOEt. Органический слой промывали водой, солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное масло очищали колоночной хроматографией на SiO_2 , элюировали с градиентом от гептан 100%

до ацетон 100% с получением 0,28 г 3-(2,5-диоксопиррол-1-ил)-N-[2-[2-[2-[4-[4-[4-[2-[2-[2-[2-[3-(2,5-диоксопиррол-1-ил)-пропаноиламино]этокси]этокси]этокси]этокси]-2-гидрокси-фенил]-6-(4-метоксифенил)-1,3,5-триазин-2-ил]-3-гидроксифенокси]этокси]-этокси]этокси]этил]пропанамида в виде желтого масла (выход =25%)

LCMS-ESI: $[M+H]^+$: 1056,4

Пример 2. Испытания биоадгезионных свойств соединений формулы (I)

Биоадгезию соединений исследовали в растворе на примере связывания с белком и на примере специфического связывания сульфгидрильных реакционноспособных химических групп цистеина. Соединения смешивали либо с раствором эквимольного количества цистеина (с раствором двух молей цистеина для соединений, содержащих две малеимидных группы), либо с раствором избыточного количества цистеина (с количеством молей цистеина, превышающим от пяти до десяти раз мольную концентрацию соединения), и инкубировали в течение от 1 до 2 минут в растворе этанол-1X PBS, pH 6,8.

Соединение и соединение, связанное с цистеином, идентифицировали методом хроматомасс-спектрометрии (хроматомасс-спектрометр Agilent 1260 Infinity II, оборудованный колонками Uptisphere strategy C18 или SunFire C18) и проводили количественный анализ методом эффективной жидкостной хроматографии (HPLC) с использованием системы Agilent Infinity II Prime UHPLC с УФ-детектором. Разделение осуществляли путем использования градиента фазы воды и ацетонитрила на колонке Agilent Poroshell 120 EC-C18 (3×100 мм, 2,7 мкм).

Результаты по биоадгезивным свойствам соединений #16 - #20, полученные для эквимольного раствора цистеина (для раствора двух молей цистеина для соединений, содержащих две малеимидных группы), представлены в таблице 1 ниже.

Таблица 1. Процент свободного соединения и цистеин-связанного соединения, рассчитанный на основе данных, полученных методом HPLC, в растворе, содержащем эквимольные количества цистеина и соединения.

Соединение	Свободное соединение	Цистеин-связанное-соединение
соединение #16	25%	75%
соединение #17	22%	78%
соединение #18	27%	73%
соединение #19	29%	71%
соединение #20	15%	85%

Приведенные в таблице 1 результаты показывают, что в случае эквимольного раствора цистеина (раствор двух эквивалентов цистеина и двух эквивалентов соединения #16 - #20), от 71% до 85% соединения по изобретению связано с цистеином. Эти результаты показывают, что в случае соединений по изобретению достигается эффективная биоадгезия.

Результаты по биоадгезии соединений #16, #18 и #20, полученные в случае избытка цистеина в растворе, представлены в таблице 2 ниже.

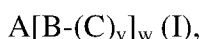
Таблица 2. Процент свободного соединения и цистеин-связанного соединения, рассчитанный на основе данных, полученных методом HPLC, в растворе, содержащем избыток цистеина.

Соединение	Свободное соединение	Цистеин-связанное-соединение
соединение #16	8%	92%
соединение #18	1%	99%
соединение #20	0%	100%

Приведенные в таблице 2 результаты показывают, что в случае избытка цистеина в растворе, от 92% до 100% соединения по изобретению связано с цистеином. Эти результаты показывают, что в случае соединений по изобретению достигается эффективная биоадгезия.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение, представленное следующей формулой (I):



где:

A представляет собой фотозащитный фрагмент,

B представляет собой линкер,

C представляет собой функциональную группу,

v представляет собой целое число от 1 до 2000, и

w представляет собой целое число от 1 до 6.

2. Соединение по п. 1, где фотозащитный фрагмент A производят из бемотризинола, диэтиламиногидроксibenзоилгексил-бензоата, бисдисулизола динатрия, мерадимата, терефталидендикамфорсульфоновой кислоты, бизоктризола, оксibenзона, сулисобензона, искотризинола, октиноксата, октисалата, октилтриазона, падимата O, гомосалата, амиллоксата, октокрилена, PEG-25 PABA, энсулизола, салицилата троламина, циноксата, бензофенон-9, диоксибензона, авобензона, энзакамена, диэтилгексилнафталата, диэтилгексилсирингилидена, тетраметил-гидроксипиперидинола, бензотриазолилбутилфенолсульфоната натрия, додецилбензотриазола п-крезолсульфоната, полиэфир-8, сополимера акрилатов, бутилоктилсалицилата, бис(цианобутилацетат)-антрацендиилидена, диметилкапрамида или этилгексилметоксикрилена, предпочтительно, из бемотризинола, диэтиламиногидроксibenзоилгексилбензоата, терефталидендикамфорсульфоновой кислоты, сулисобензона, октисалата, октокрилена, энсулизола, авобензона, полиэфир-8, бисдисулизола динатрия, мерадимата, оксibenзон-3, искотризинола, октаноата, октилтриазона, падимата O, циноксата, бензофенон-9 или диоксибензона, более предпочтительно, из бемотризинола, диэтиламиногидроксibenзоилгексилбензоата, терефталидендикамфорсульфоновой кислоты или октокрилена.

3. Соединение по п. 1 или 2, где линкер B представляет собой линейный полимер, разветвленный полимер, гиперразветвленный полимер, дендример или их остаток.

4. Соединение по любому одному из пп. 1-3, где линкер B дополнительно включает, по меньшей мере, одну группу $-S(O)_2-$.

5. Соединение по любому одному из пп. 1-4, где линкер B представлен следующей формулой (II):



где:

Y выбирают из -O-, -NH- и -C(O)-;

q представляет собой целое число от 0 до 35, предпочтительно, от 0 до 12, более предпочтительно, от 0 до 6;

при условии, что когда Y представляет собой -O-, q отличается от 0;

p представляет собой целое число от 0 до 250, предпочтительно, от 0 до 50, более предпочтительно, от 0 до 12; и

$p+q$ отличается от 0; или

$Y-(CH_2)_q$ может образовывать гетероцикл, выбранный из группы, состоящей из пирролидинила и пиперидинила; и

p представляет собой 0;

Z выбирают из одинарной химической связи, $-NH-$, $-O-$, $-NH-C(O)-$, $-S-$ и $-S(O)_2-$;

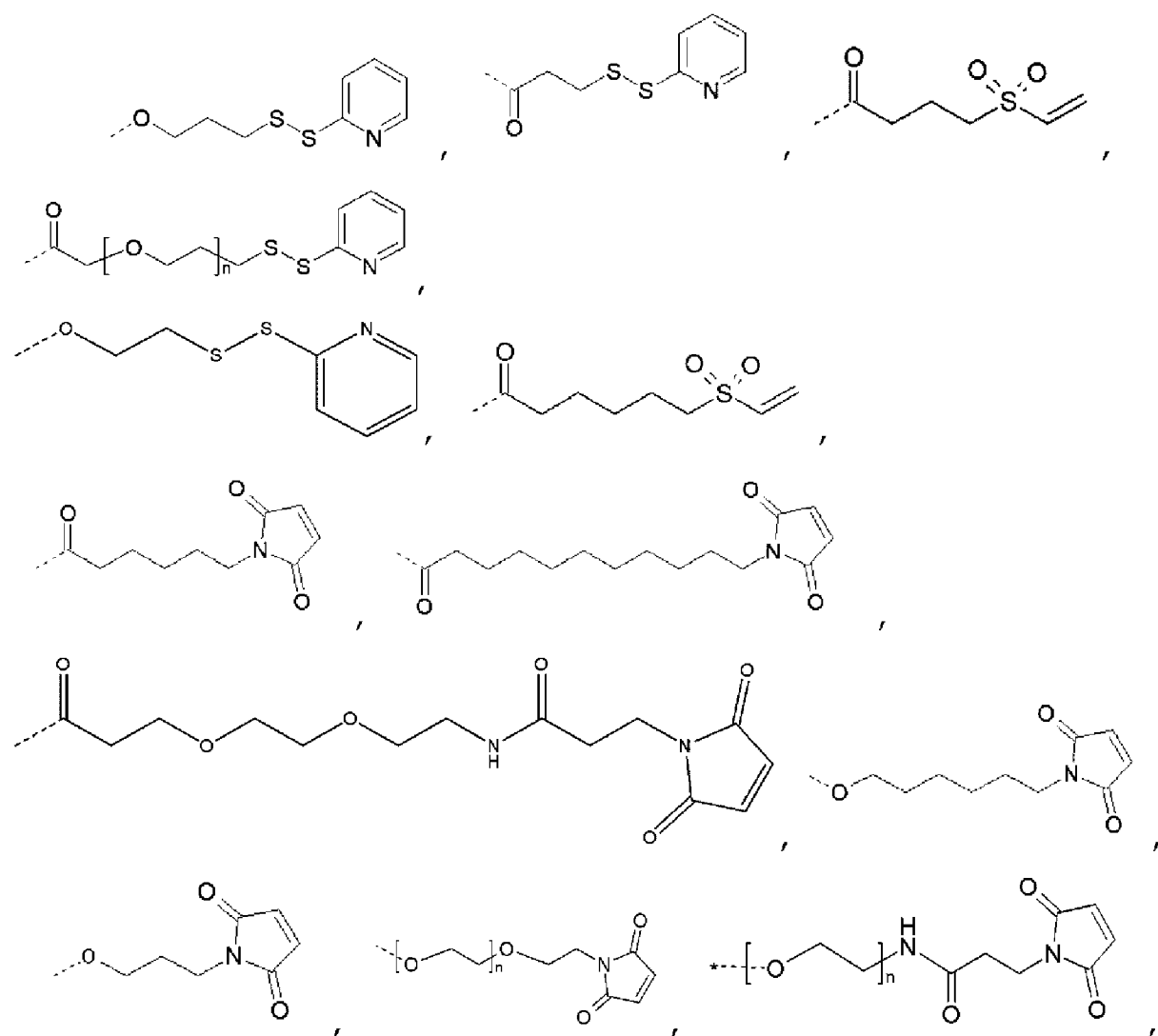
s представляет собой целое число от 0 до 6; и

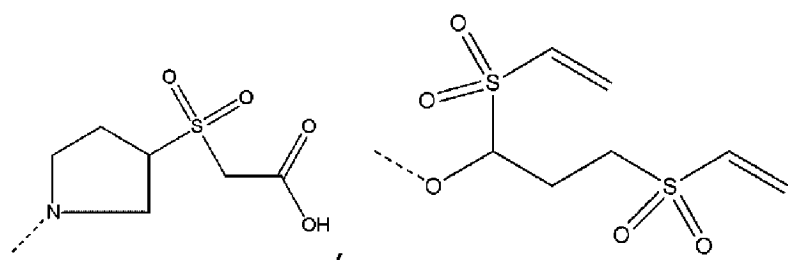
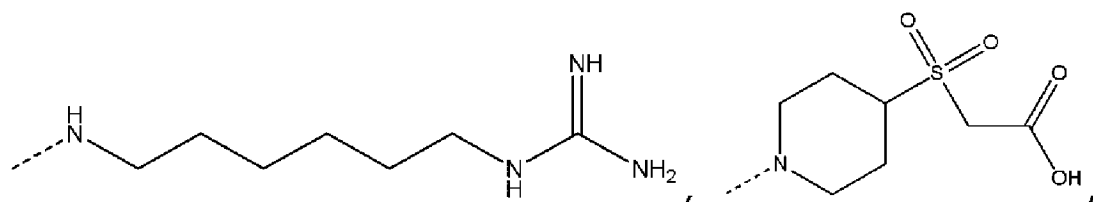
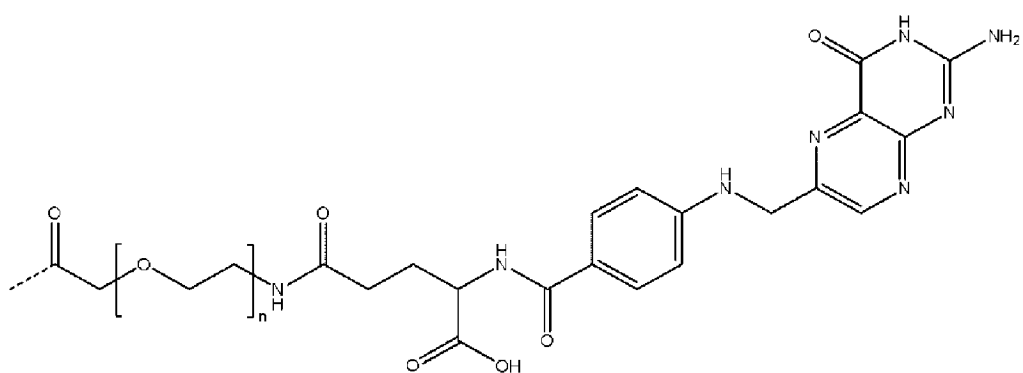
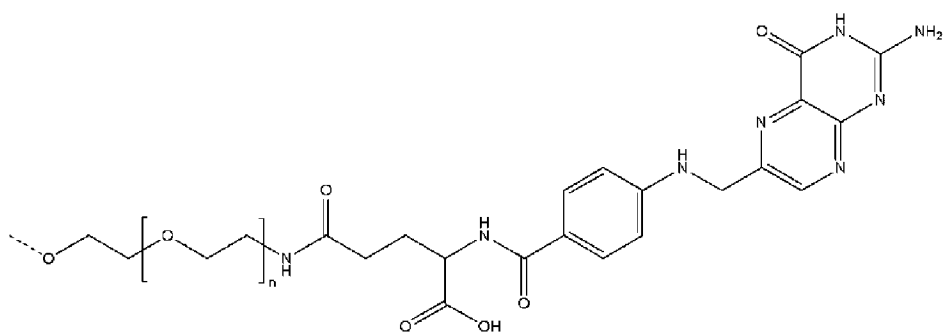
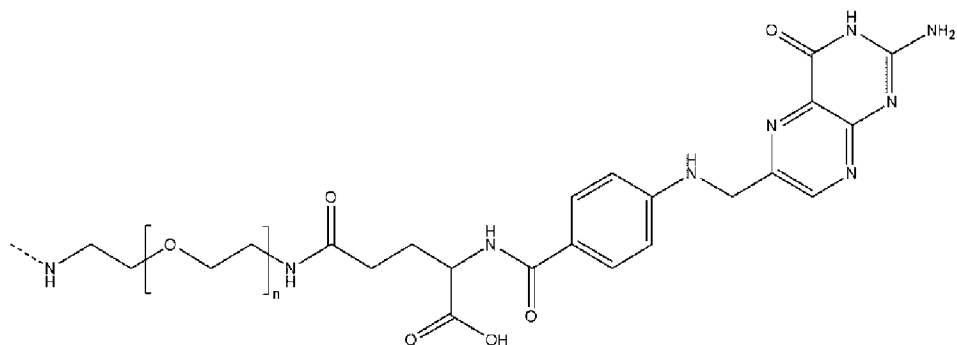
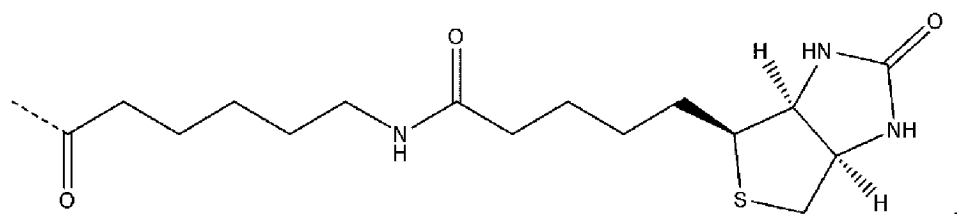
k представляет собой целое число от 1 до 4, предпочтительно, от 1 до 2.

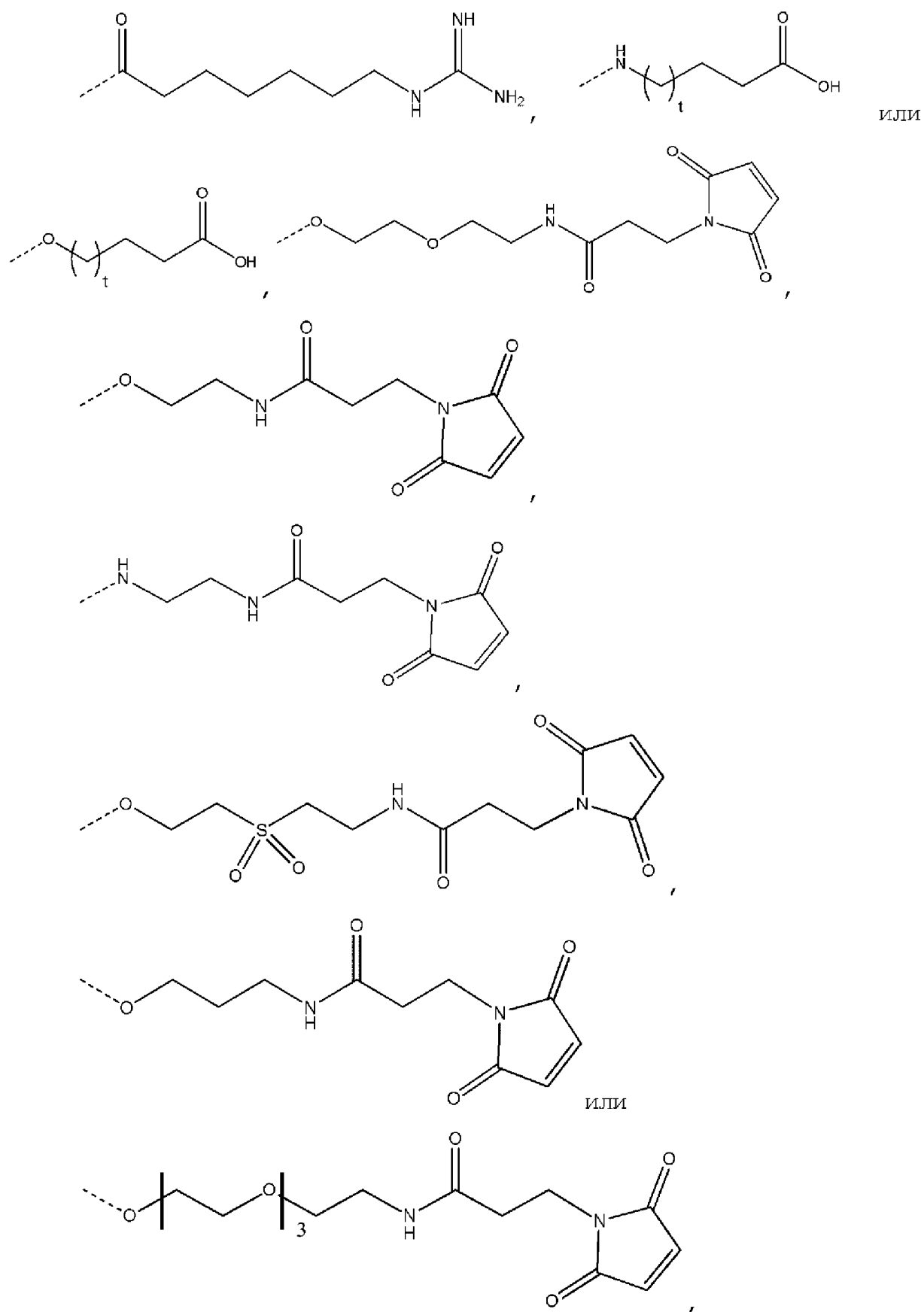
6. Соединение по п. 5, где Z выбирают из $-NH-$, $-O-$, $-NH-C(O)-$, $-S-$ и $-S(O)_2-$.

7. Соединение по любому одному из пп. 1-6, где функциональную группу C выбирают из альдегида, ацеталя, тиоацеталя, тиола, малеимида, акцептора Михаэля, винилсульфона, дисульфанилпиридина, сульфонилазиридина, эпоксида, галогенацетила, изоцианата, изотиоцианата, N -гидрокси-сукцинимидного эфира, N -гидроксисульфосукцинимидного эфира, гидрокси, амина, аммония, гуанидиния, имидокарбоната, карбоновой кислоты, эфира карбоновой кислоты, ангидрида, сульфоновой кислоты, фолиевой кислоты, биотина, стрептавидина, авидина, антител и одноцепочечных антител или их фрагментов, и их производных, предпочтительно, из тиола, ацеталя, малеимида, винилсульфона, дисульфанилпиридина, гуанидиния, фолиевой кислоты, биотина и их производных, более предпочтительно, C представляет собой малеимид или его производное.

8. Соединение по любому одному из пп. 1-5 и 7, где фрагмент $B-(C)_v$ представлен одной из следующих формул:







где, в каждой формуле,

n представляет собой независимо от 0 до 250, предпочтительно, от 0 до 50, более предпочтительно, от 0 до 12, и

t представляет собой независимо от 0 до 30, предпочтительно, от 0 до 12.

9. Соединение по п. 1, где указанное соединение выбирают из группы, состоящей из следующих соединений:

2,2'-[6-(4-Метоксифенил)-1,3,5-триазин-2,4-диил]бис[5-[(3-пропил-1Н-пиррол-2,5-дион)окси]фенол];

2-[4-(диэтиламино)-2-гидроксibenзоил]бензойной кислоты эфир с 6-малеимидо-1-гексанолам;

2-[4-(диэтиламино)-2-гидроксibenзоил]бензойной кислоты эфир с 2-(2-пиридинилдисульфанил)этанолом;

2-[4-(диэтиламино)-2-гидроксibenзоил]бензойной кислоты N-[5-(-2,5-дигидро-1Н-пиррол-2,5-дион)пентил]амид;

2-[4-(диэтиламино)-2-гидроксibenзоил]бензойной кислоты N-[4-(1,3-диоксолан-2-ил)бутан]амид;

2-[4-(диэтиламино)-2-гидроксibenзоил]бензойной кислоты биотин-PEG2-амид;

N-[4-(-2,5-дигидро-1Н-пиррол-2,5-дион)бутил]салициламид;

2-Циано-3,3-дифенилпропеновой кислоты эфир с 6-малеимидо-1-гексанолам;

2-Циано-3,3-дифенилпропеновой кислоты с эфиром фолат-PEG-1k;

2-Циано-3,3-дифенилпропеновой кислоты эфир с 1,3-бис(винилсульфонил)-1-пропанолам;

2-Фенил-1Н-бензимидазол-5-(биотин-PEG8-N-этил)сульфонамид;

2-Гидрокси-4-метоксibenзофенон-5-(биотин-PEG8-N-этил)-сульфонамид;

[N-(2-Циано-3,3-дифенилпропеноил)-пиперидин-4-илсульфонил]-уксусная кислота;

N-[(2-гидроксibenзоил)-пиперидин-4-илсульфонил]уксусная кислота;

(3-(2Н-бензо[d][1,2,3]триазол-2-ил)-5(третбутил)-4-гидроксифенил)пропановой кислоты N-[(4-пиперидин-4-илсульфонил)-ацетат]амид;

2-[4-(диэтиламино)-2-гидроксibenзоил]-бензойной кислоты 2-[2-[3-(2,5-диоксопиррол-1-ил)пропаноиламино]этокси]этиловый эфир;

2-[4-(диэтиламино)-2-гидрокси-бензоил]бензойной кислоты 2-[3-(2,5-диоксопиррол-1-ил)пропаноиламино]этиловый эфир;

2-циано-N-[2-[3-(2,5-диоксопиррол-1-ил)пропаноиламино]этил]-3,3-дифенил-проп-2-енамид;

2-циано-3,3-дифенил-проп-2-еноата 2-[2-[3-(2,5-диоксопиррол-1-ил)пропаноиламино]этилсульфонил]этиловый эфир;

3-(2,5-диоксопиррол-1-ил)-N-[2-[(3Z)-3-[[4-[(Z)-[4-[2-[3-(2,5-диоксопиррол-1-ил)пропаноил]амино]этилсульфамоилметил]-7,7-диметил-3-оксо-норборнан-2-илиден]метил]фенил]метил]-7,7-диметил-2-оксо-норборнан-1-ил]метилсульфониламино]этил]-пропенамид;

3-(2,5-диоксопиррол-1-ил)-N-[3-[4-[4-[4-[3-[3-(2,5-диоксопиррол-1-ил)пропаноиламино]пропокси]-2-гидрокси-фенил]-6-(4-метоксифенил)-1,3,5-триазин-2-ил]-3-гидрокси-фенокси]пропил]-пропанамид; и

3-(2,5-диоксопиррол-1-ил)-N-[2-[2-[2-[2-[4-[4-[4-[2-[2-[2-[2-[3-(2,5-диоксопиррол-1-ил)пропаноиламино]этокси]этокси]-этокси]этокси]-2-гидрокси-фенил]-6-(4-метоксифенил)-1,3,5-триазин-2-ил]-3-гидрокси-фенокси]этокси]этокси]этил]-пропанамид.

10. Композиция, включающая, по меньшей мере, одно соединение формулы (I) по любому одному из пп. 1-9 и, по меньшей мере, одно вспомогательное вещество.

11. Композиция по п. 10, где указанная композиция представляет собой солнцезащитную композицию или косметическую композицию.

12. Косметическое применение композиции по п. 10 для борьбы и/или для уменьшения проявлений старения кожи, таких как образование морщин и/или мелких и тонких морщинок, обвисшая кожа, потеря упругости, потеря блеска и/или гладкости внешнего вида кожи, и/или для усиления кожного барьера.

13. Набор, включающий:

- композицию по п. 10,
- очищающую композицию, предпочтительно, порошок, шампунь, мыло, лосьон, раствор, твердое вещество, скраб, пенку, пену, синтетическое моющее вещество, гель, гель для душа, спрей, аэрозоль, воск, полоску материи, или тканый или нетканый материал, и
- необязательно, инструкцию по применению.

14. Композиция по п. 10, где указанная композиция представляет собой фармацевтическую композицию или композицию для ветеринарного применения.

15. Композиция по п. 14 для применения для лечения и/или предотвращения заболевания или состояния кожи, слизистой оболочки, роговицы глаза или деривата кожи, где, предпочтительно, когда указанное заболевание или состояние кожи, слизистой оболочки, роговицы глаза или деривата кожи выбирают из липодистрофии, келоидных рубцов, угревой сыпи, псориаза, атопического дерматита, актинического кератоза, розовых угрей, меланодермии, меланомы, карциномы из клеток Меркеля, базальноклеточной карциномы, плоскоклеточной карциномы, лечения рубцов, заживления раны, алопеции, витилиго, крапивницы (аллергической сыпи), герпетической лихорадки, импетиго, экземы, сыпи при дерматите, ихтиоза, кожных наростов, буллезных поражений, зуда, гангрены, гематом, прыщей, бактериальных инфекций кожи, подобных лепре, карбункулов, воспаления подкожной клетчатки, импетиго, грибковых инфекций, подобных стопе атлета (опрелости) и споротрихозу, грибковых инфекций ногтей, вирусной инфекции, подобной герпесу, солнечных ожогов, педикулеза, чесотки, дезинфекций пролежневой язвы и заживления пролежневой язвы.

16. Композиция по п. 10, 11 или 12, или композиция для применения по п. 15, где указанная композиция представляет собой композицию для местного применения, где,

предпочтительно, когда указанная композиция находится в форме суспензии, крема, спрея, аэрозоля, полутвердого масла, помады, геля, мази, лосьона, раствора, твердого вещества, эмульсии, микроэмульсии, масла, лиофилизата, молочка, порошка, пасты, воска, пенки, пластыря, пленки, мицеллы, липосомы или пены.

17. Применение, по меньшей мере, одного соединения по любому одному из пп. 1-9 для уменьшения фотодегradации и/или фотонестабильности фармацевтического активного ингредиента или косметического средства.

18. Материал, включающий подложку и, по меньшей мере, одно соединение по любому одному из пп. 1-9, где указанное соединение приклеено к указанной подложке, которая предпочтительно представляет собой подложку из природного или синтетического полимера, подложку из природного или синтетического волокна, подложку из камня, металла, пластмассы, каучука или стекла.

По доверенности