



(51) МПК  
*C07F 5/02* (2006.01)  
*A61K 31/69* (2006.01)  
*A61P 29/00* (2006.01)

**ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
 ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ**

**(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ**

(21)(22) Заявка: **2009113830/04, 10.10.2007**

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:  
**10.10.2007**

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:  
**10.10.2006 US 60/850,520**

(43) Дата публикации заявки: **20.11.2010** Бюл. № 32

(45) Опубликовано: **10.09.2013** Бюл. № 25

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: **WO 02/057273 A, 25.07.2002. WO 03/105860 A, 24.12.2003. MILLER III M.C., THE HYPOLIPIDEMIC AND ANTI-INFLAMMATORY ACTIVITY OF BORONATED AROMATIC AMINO ACIDS IN CF<sub>1</sub> MALE MICE, METALBASED DRUGS, 1999, т.6, №6, с.337-344. RU 2004139087, 10.07.2005.**

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на национальной фазе: **12.05.2009**

(86) Заявка РСТ:  
**US 2007/021626 (10.10.2007)**

(87) Публикация заявки РСТ:  
**WO 2008/063300 (29.05.2008)**

Адрес для переписки:  
**190000, Санкт-Петербург, ВОХ-сервис 1125,  
 ООО "ПАТЕНТИКА"**

(72) Автор(ы):

**АДАМС Джулиан (US),  
 БЕНК Марк Л. (US),  
 КАСТРО Альфредо С. (US),  
 ЭВАНС Кэтрин А. (US),  
 ГРЕНИЕР Льюис (US),  
 ГРОГАН Майкл Дж. (US),  
 ЛЬЮ Тао (US),  
 ШНАЙДЕР Даниэль А. (US),  
 ТИБИТС Томас Т. (US)**

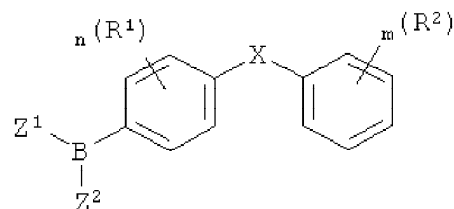
(73) Патентообладатель(и):

**ИНФИНТИ ФАРМАСЬЮТИКАЛС,  
 ИНК. (US)**

**(54) ИНГИБИТОРЫ ГИДРОЛАЗ АМИДОВ ЖИРНЫХ КИСЛОТ**

(57) Реферат:

Изобретение относится к фармацевтической композиции для лечения заболевания, расстройства или патологического состояния, опосредованных гидролазой амидов жирных кислот (ГАЗК). Композиция содержит терапевтически эффективное количество соединения следующей формулы:



или фармацевтически приемлемую форму указанного соединения и фармацевтически приемлемый наполнитель, где  $Z^1$  и  $Z^2$  в каждом случае независимо представляют собой гидроксигруппы;  $n$  представляет собой 1, 2, 3 или 4;  $m$

представляет собой 1 или 2; X представляет собой связь, O, S, NR<sup>3</sup>, CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, OCR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>O, SCR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>S, NR<sup>3</sup>CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup> или CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>NR<sup>3</sup>; R<sup>1</sup> в каждом случае независимо представляет собой галоген, алкил, пергаллоалкил, алкокси или тригаллоалкокси; R<sup>2</sup> в каждом случае независимо представляет собой галоген, алкил, пергаллоалкил, нитро, алкокси, тригаллоалкокси, арилокси, карбокси, амидо, сложноэфирную группу или -NR<sup>4</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>; или два R<sup>2</sup> при соседних атомах углерода совместно образуют 5-7-членное возможно замещенное кольцо,

содержащее от 0 до 3 гетероатомов, выбранных из группы, включающей O; и каждый из R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> и R<sup>5</sup> в каждом случае независимо представляет собой H, алкил, сложноэфирную группу или амидо. Также предложены соединения, способ лечения, применение фармацевтической композиции, применение соединений и способ получения соединения. Изобретение позволяет получить фармацевтические композиции, представляющие собой эффективные ингибиторы гидролаз амидов жирных кислот (ГАЖК). 6 н. и 31 з.п. ф-лы, 4 табл., 176 пр.

R U 2 4 9 2 1 7 4 C 2

R U 2 4 9 2 1 7 4 C 2



FEDERAL SERVICE  
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.  
**C07F 5/02** (2006.01)  
**A61K 31/69** (2006.01)  
**A61P 29/00** (2006.01)

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**(21)(22) Application: **2009113830/04, 10.10.2007**(24) Effective date for property rights:  
**10.10.2007**

Priority:

(30) Convention priority:  
**10.10.2006 US 60/850,520**(43) Application published: **20.11.2010 Bull. 32**(45) Date of publication: **10.09.2013 Bull. 25**(85) Commencement of national phase: **12.05.2009**(86) PCT application:  
**US 2007/021626 (10.10.2007)**(87) PCT publication:  
**WO 2008/063300 (29.05.2008)**Mail address:  
**190000, Sankt-Peterburg, VOKh-servis 1125, OOO  
"PATENTIKA"**

(72) Inventor(s):

**ADAMS Dzhulian (US),  
BENK Mark L. (US),  
KASTRO Al'fredo S. (US),  
EhVANS Kehtrin A. (US),  
GRENIER L'juis (US),  
GROGAN Majkl Dzh. (US),  
L'Ju Tao (US),  
SNAJDER Daniehl' A. (US),  
TIBITS Tomas T. (US)**

(73) Proprietor(s):

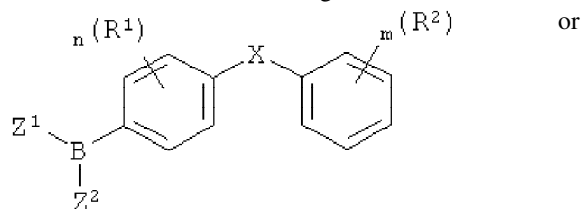
**INFINITI FARMAS'JuTIKALS, INK. (US)**

(54) **INHIBITORS OF FATTY ACID AMIDE HYDROLASE**

(57) Abstract:

FIELD: medicine, pharmaceuticals.

SUBSTANCE: invention relates to pharmaceutical composition for treatment of disease, disorder or pathological state, mediated by fatty acid amide hydrolase (FAAH). Composition contains therapeutically efficient quantity of compound which has the following formula:



pharmaceutically acceptable form of said compound and pharmaceutically acceptable filling agent, where:  $Z^1$  and  $Z^2$  in each case independently represent hydroxy;  $n$  represents 1, 2, 3 or 4;  $m$  represents 1 or 2;  $X$  represents bond, O, S,  $NR^3$ ,  $CR^4R^5$ ,  $OCR^4R^5$ ,

$CR^4R^5O$ ,  $SCR^4R^5$ ,  $CR^4R^5S$ ,  $NR^3CR^4R^5$  or  $CR^4R^5NR^3$ ;  $R^1$  in each case independently represents halogen, alkyl, perhaloalkyl, alkoxy or trihaloalkoxy;  $R^2$  in each case independently represents halogen, alkyl, perhaloalkyl, nitro, alkoxy, trihaloalkoxy, aryloxy, carboxy, amido, ester group or  $-NR^4CO_2R^5$ ; or two  $R^2$  at adjacent carbon atoms together form 5-7-membered possibly substituted ring, which contains from 0 to 3 heteroatoms, selected from group, which includes O; and each of  $R^3$ ,  $R^4$  and  $R^5$  in each case independently represents H, alkyl, ester group or amido. Also claimed are compounds, method of treatment, application of pharmaceutical composition, application of compounds and method of obtaining compound.

EFFECT: invention makes it possible to obtain pharmaceutical compositions, which represent efficient inhibitors of fatty acid amide hydrolases (FAAH).

37 cl, 4 tbl, 176 ex

Текст описания приведен в факсимильном виде.

### ИНФОРМАЦИЯ О БОЛЕЕ РАННИХ ЗАЯВКАХ

5 [0001] Настоящая заявка испрашивает приоритет в соответствии со статьей 35 § 119(e) Свода законов США согласно предварительной заявке на патент США, серийный номер 60/850,520, поданной 10 октября 2006 г., которая полностью включена в данную заявку посредством ссылки.

10

### УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

15 [0002] Гидролаза амидов жирных кислот (ГАЖК), также называемая гидролазой олеамидов и амидогидролазой анандамидов, представляет собой интегральный мембранный белок, который разрушает жирные кислоты, преимущественно амиды и этаноламиды, включая олеамид и анандамид. ГАЖК разрушает нейромодулирующие амиды жирных кислот в активных сайтах и непосредственно участвует в их регуляции.

20

[0003] Было показано, что ГАЖК вовлечена в ряд биологических процессов и было показано, что ее ингибирование эффективно при лечении ряда патологических состояний. Например, было показано, что ингибирование ГАЖК пригодно для лечения хронической боли, острой боли, невропатической боли, тревоги, депрессии, нарушения пищевого поведения, нарушения движений, глаукомы, нарушения нейрозащиты и сердечнососудистого заболевания.

25

30 [0004] Тем не менее, у современных ингибиторов ГАЖК отсутствует избирательность мишени, биологическая активность и/или биодоступность, необходимые для *in vivo* исследований и терапевтического применения. Таким образом, на сегодняшний день терапевтический потенциал ГАЖК ингибиторов остается по существу неисследованным.

35

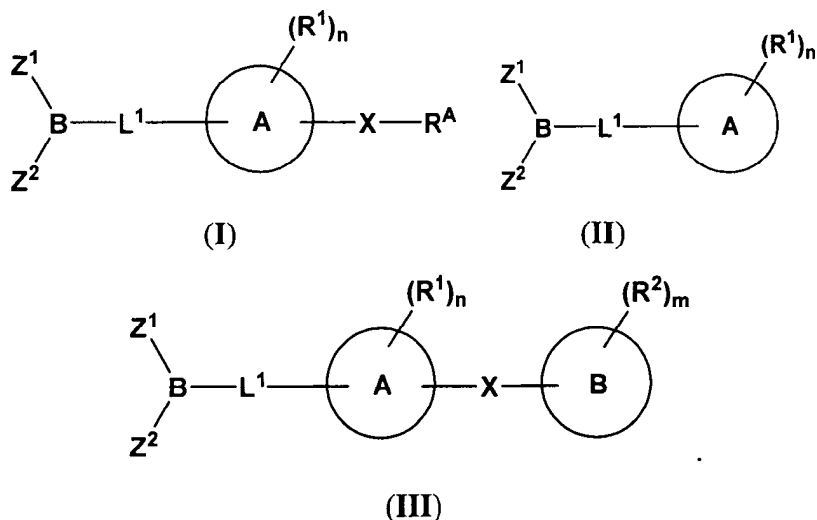
### КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

40 [0005] Соединения согласно настоящему изобретению, и фармацевтические композиции, содержащие эти соединения, представляют собой эффективные ингибиторы гидролаз амидов жирных кислот (ГАЖК). Такие соединения, приведенные в данной заявке, охвачены любой из формул (I), (II) или (III):

45

50





или их фармацевтически приемлемыми их формами, при этом  $Z^1$ ,  $Z^2$ ,  $L^1$ , X, Кольцо A, Кольцо B,  $R^1$ ,  $R^2$ , n и m имеют значения, определенные в данной заявке.

[0006] В настоящем изобретении также предусмотрены способы лечения патологических состояний, связанных с избыточной активностью ГАЖК, путем введения терапевтически эффективного количества предусмотренного соединения формулы (I), (II) или (III), или фармацевтической композиции, содержащей указанное соединение, нуждающемуся в этом пациенту.

[0007] Дополнительно, в настоящем изобретении предусмотрены способы ингибирования ГАЖК у пациента путем введения терапевтически эффективного количества соединения формулы (I), (II) или (III), или фармацевтической композиции, содержащей указанное соединение, нуждающемуся в этом пациенту.

[0008] Детали дополнительных или альтернативных вариантов реализации настоящего изобретения изложены в *Подробном описании некоторых вариантов реализации* и *Примерах*, как описано ниже. Другие характерные признаки, задачи и преимущества настоящего изобретения будут очевидны из данного описания и из формулы изобретения.

### ИДЕНТИФИКАЦИОННЫЕ НОМЕРА ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЕЙ

[0009] SEQ ID NO. 1: последовательность аминокислот ГАЖК *Homo sapiens*

MVQYELWAALPGASGVALACCFVAAAVLRWSGRRTARGAVVRARQRQRAGLEN  
 MDRAAQRFRLLQNPDLSEALLALPLPQLVQKLHSRELAPEAVLFTYVVGKAWEVNKG  
 TNCVTSYLADCETQLSQAPRQGLLYGVPVSLKECFTYKGQDSTLGLSLNEGVPACD  
 SVVVHVLKLGAVPFVHTNVPQSMFSYDCSNPLFGQTVNPWKSSKSPGGSSGGEGA  
 LIGSGGSPLGLGTDIGGSIRFPSSFCGICGLKPTGNRLSKSGLKGCVYGQEAVRLSVGP

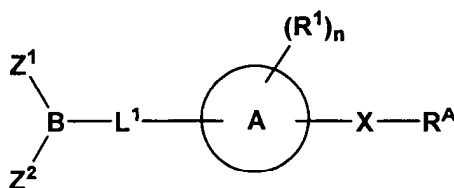
MARDVESLALCLRALLCEDMFRLDPTVPPLPFREEVYTSSQPLRVGYETDNYTMPS  
 PAMRRAVLETKQSLEAAGHTLVPFPLSNIPHALETSTGGLFSDGGHTFLQNFKGDFV  
 DPCLGDLVSILKLPQWLKGLLAFLVKPLLPRLSAFLSNMKSRSAGKLWELQHEIEVYR  
 5 KT VIAQWRALDL DVVLTPMLAPALDLNAPGRATGAVSYTMLYNCLDFPAGVVPVTT  
 VTAEDEAQMEHYRGYFGDIWDKMLQKGMKKS VGLPVAVQCVALPWQEELCLRFM  
 REVERLMTPEKQSS

10  
**ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ НЕКОТОРЫХ ВАРИАНТОВ РЕАЛИЗАЦИИ  
 НАСТОЯЩЕГО ИЗОБРЕТЕНИЯ**

15 **1. Общее описание соединений согласно настоящему изобретению:**

[0010] Настоящее изобретение основано на обнаружении того, что ингибиторы  
 ГАЖК, которые содержат по меньшей мере одну борсодержащую концевую группу,  
 проявляющую свойства кислоты Льюиса, такую как, например, концевая группа  
 20 бороновой кислоты, эфира бороновой кислоты, бороновой кислоты или эфира  
 бороновой кислоты, являются высокоактивными антагонистами функции ГАЖК.

[0011] Таким образом, согласно одному аспекту, в настоящем изобретении  
 25 предложены соединения формулы (I):



и фармацевтически приемлемые формы указанных соединений;

при этом:

(i)  $Z^1$  представляет собой  $-OR$  и  $Z^2$  представляет собой  $-OR$ , возможно  
 содержащую заместители  $C_{1-6}$  алифатическую,  $C_{1-6}$  гетероалифатическую,  $C_{6-12}$   
 40 арильную или  $C_{6-12}$  гетероарильную группу;

(ii)  $Z^1$  и  $Z^2$  вместе образуют 5- – 8-членное кольцо, содержащее по меньшей мере  
 один атом O, непосредственно присоединенный к B, при этом указанное кольцо  
 45 состоит из атомов углерода и возможно одного или более дополнительных  
 гетероатомов, независимо выбранных из группы, состоящей из N, S, и O; или

(iii)  $Z^1$  представляет собой  $-OR$ , и  $Z^2$  и Кольцо A вместе образуют возможно  
 содержащее заместители 5- – 7-членное кольцо, при этом указанное кольцо состоит из  
 50

атомов углерода и возможно одного или более дополнительных гетероатомов, независимо выбранных из группы, состоящей из N, S, и O;

каждый R представляет собой водород или возможно содержащую заместители  $C_{1-6}$  алифатическую,  $C_{1-6}$  гетероалифатическую,  $C_{6-12}$  арильную или  $C_{6-12}$  гетероарильную группу;

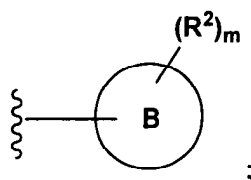
$L^1$  представляет собой ковалентную связь или возможно содержащую заместители молекулу прямого или разветвленного  $C_{1-6}$  алкилена или  $C_{2-6}$  алкенилена;

Кольцо A представляет собой возможно содержащую заместители насыщенную, частично ненасыщенную или ароматическую  $C_{5-8}$  моноциклическую,  $C_{6-10}$  бициклическую или  $C_{10-16}$  трициклическую систему, возможно содержащую один или более гетероатомов, независимо выбранных из группы, состоящей из N, S и O;

X представляет собой ковалентную связь или двухвалентную  $C_{1-6}$  углеводородную цепь, в которой одно, два или три метиленовых звена в составе X могут быть независимо замещены на один или более  $-O-$ ,  $-N=N-$ ,  $-NR'-$ ,  $-(C=NR')-$ ,  $-S-$ ,  $-C(=O)-$ ,  $-S(=O)-$ ,  $-S(=O)_2-$  или возможно содержащий заместители фениленовый фрагмент;

каждый  $R'$  представляет собой водород,  $-C(O)R$ , подходящую амидо-защитную группу или возможно содержащую заместители  $C_{1-6}$  алифатическую,  $C_{1-6}$  гетероалифатическую,  $C_{6-12}$  арильную или  $C_{6-12}$  гетероарильную группу;

$R^A$  представляет собой (i) водород, галоген,  $-OR$ ,  $-CF_3$ ,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-NC$ ,  $-SO_2R$ ,  $-SOR$ ,  $-C(O)R$ ,  $-CO_2R$ ,  $-C(O)N(R')_2$ ,  $-CHO$ ,  $-N_3$ ,  $-N_2R$ , или  $-N(R')_2$ ; или (ii) Кольцо B формулы:



при этом Кольцо B представляет собой возможно содержащую заместители насыщенную, частично ненасыщенную или ароматическую  $C_{5-8}$  моноциклическую,  $C_{6-10}$  бициклическую или  $C_{10-16}$  трициклическую систему, возможно содержащую один или более гетероатомов, независимо выбранных из группы, состоящей из N, S и O;

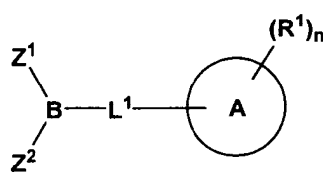
$R^1$  в каждом случае представляет собой независимо галоген,  $-OR$ ,  $-CF_3$ ,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-NC$ ,  $-SO_2R$ ,  $-SOR$ ,  $-C(O)R$ ,  $-CO_2R$ ,  $-C(O)N(R')_2$ ,  $-CHO$ ,  $-N_3$ ,  $-N_2R$ ,  $-N(R')_2$ ,  $-B(OH_2)$ , или возможно содержащую заместители  $C_{1-8}$  алифатическую группу;

$R^2$  в каждом случае представляет собой независимо галоген,  $-OR$ ,  $-CF_3$ ,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-NC$ ,  $-SO_2R$ ,  $-SOR$ ,  $-C(O)R$ ,  $-CO_2R$ ,  $-C(O)N(R')_2$ ,  $-N_3$ ,  $-N_2R$ ,  $-N(R')_2$ , возможно содержащую заместители  $C_{1-8}$  алифатическую или  $C_{6-12}$  арильную группу; и

$n$  и  $m$  в каждом случае представляет собой независимо целое число от 0 до 10 включительно.

[0012] В некоторых вариантах реализации, в настоящем изобретении предложено соединение формулы I, отличающееся тем, что указанное соединение не представляет собой ни одно из соединений из Таблицы 1, приведенной далее.

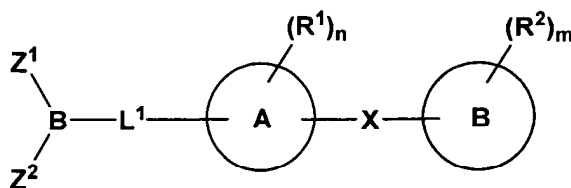
[0013] В некоторых вариантах реализации, когда  $X$  представляет собой ковалентную связь и  $R^A$  представляет собой водород, в настоящем изобретении предложены соединения формулы (II):



и фармацевтически приемлемые формы указанных соединений; при этом  $Z^1$ ,  $Z^2$ ,  $L^1$ , Кольцо A,  $R^1$  и  $n$  имеют значения, определенные выше и далее в настоящем описании.

[0014] В некоторых вариантах реализации, в настоящем изобретении предложено соединение формулы II, при этом указанное соединение не представляет собой ни одно из соединений из Таблицы 1, приведенной далее.

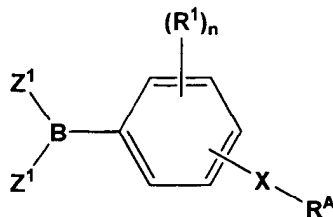
[0015] Дополнительно, в других вариантах реализации, когда  $R^A$  представляет собой Кольцо B, в настоящем изобретении предложены соединения формулы (III):



и фармацевтически приемлемые формы указанных соединений; при этом  $Z^1$ ,  $Z^2$ ,  $L^1$ ,  $X$ , Кольцо A, Кольцо B,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $n$  и  $m$  имеют значения, определенные выше и далее в настоящем описании.

[0016] В некоторых вариантах реализации, в настоящем изобретении предложено соединение формулы III, при этом указанное соединение не представляет собой ни одно из соединений из Таблицы 1, приведенной далее.

[0017] Например, согласно некоторым вариантам реализации, в настоящем изобретении предложены соединения формулы (III-a):

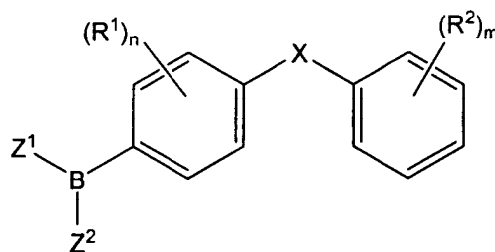


(III-a)

и фармацевтически приемлемые формы указанных соединений; при этом  $Z^1$ ,  $Z^2$ ,  $L^1$ ,  $X$ , и  $R^A$  имеют значения, определенные выше и далее в настоящем описании; и  $n$  представляет собой целое число между 0 и 4, включительно.

[0018] В некоторых вариантах реализации, в настоящем изобретении предложено соединение формулы III-a, при этом указанное соединение не представляет собой ни одно из соединений из Таблицы 1, приведенной далее.

[0019] В некоторых вариантах реализации, в настоящем изобретении предложены соединения формулы (III-b):



(III-b)

и фармацевтически приемлемые формы указанных соединений; при этом  $Z^1$ ,  $Z^2$ ,  $L^1$ ,  $X$ ,  $R^1$  и  $R^2$  имеют значения, определенные выше и далее в настоящем описании;  $n$  представляет собой целое число от 0 до 4 включительно; и  $m$  представляет собой целое число от 0 до 5 включительно.

[0020] В некоторых вариантах реализации, в настоящем изобретении предложено соединение формулы III-b, при этом указанное соединение не представляет собой ни одно из соединений из Таблицы 1, приведенной далее.

## 2. Соединения и определения:

[0021] Определения конкретных функциональных групп и химические термины описаны более детально ниже. Для целей настоящего изобретения, указанные химические элементы определены в соответствии с Периодической таблицей элементов, CAS-версия, Handbook of Chemistry and Physics, 75<sup>0e</sup> изд., внутренняя

50

обложка, и конкретные функциональные группы, как правило, определены, как описано там. Дополнительно, общие принципы органической химии, так же, как и конкретные функциональные молекулы и реакционная способность, описаны в *Organic Chemistry*, Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito, 1999; Smith и March *March's Advanced Organic Chemistry*, 5<sup>0e</sup> издание, John Wiley & Sons, Inc., New York, 2001; Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, VCH Publishers, Inc., New York, 1989; Carruthers, *Some Modern Methods of Organic Synthesis*, 3<sup>ee</sup> издание, Cambridge University Press, Cambridge, 1987; полное содержание каждой из которых включено в данную заявку посредством ссылки.

**[0022]** Некоторые соединения согласно настоящему изобретению могут включать один или более центров асимметрии, и, таким образом, могут существовать в различных изомерных формах, например, таких как стереоизомеры и/или диастереомеры. Таким образом, соединения согласно изобретению и фармацевтические композиции с ними могут находиться в форме отдельного энантиомера, диастереомера или геометрического изомера, или могут находиться в форме смеси стереоизомеров. В некоторых вариантах реализации, соединения согласно настоящему изобретению представляют собой энантимерно чистые соединения. В некоторых других вариантах реализации, предусмотрены смеси стереоизомеров или диастереомеров.

**[0023]** Более того, некоторые соединения, как описано в данной заявке, могут содержать одну или более двойных связей, и могут существовать в виде либо Z, либо E изомера, если не указано иное. Настоящее изобретение также включает указанные соединения в виде отдельных изомеров, по существу свободных от других изомеров, и, в качестве альтернативы, в виде смесей различных изомеров, например, рацемических смесей стереоизомеров. Вдобавок к вышеупомянутым соединениям как таковым, настоящее изобретение также включает фармацевтически приемлемые производные этих соединений и композиции, включающие одно или более соединений.

**[0024]** Когда определенный энантиомер является предпочтительным, он может быть, в некоторых вариантах реализации, предусмотрен по существу свободным от соответствующего энантиомера, и может также называться "оптически обогащенным". Термин "Оптически обогащенный" в настоящей заявке означает, что указанное соединение состоит из значительно большей части одного энантиомера. В некоторых вариантах реализации, указанное соединение состоит из по меньшей мере приблизительно 90% по весу предпочтительного энантиомера. В других вариантах

реализации, указанное соединение состоит из по меньшей мере приблизительно 95%, 98% или 99% по весу предпочтительного энантиомера. Предпочтительные энантиомеры могут быть выделены из рацемических смесей любым из способов, известных специалистам в данной области, включая хиральную высокоэффективную жидкостную хроматографию (ВЭЖХ) и формирование и кристаллизацию хиральных солей, или получены с помощью асимметричного синтеза. См., например, Jacques, и др., *Enantiomers, Racemates and Resolutions* (Wiley Interscience, New York, 1981); Wilen, S.H., и др., *Tetrahedron* 33:2725 (1977); Eliel, E.L. *Stereochemistry of Carbon Compounds* (McGraw-Hill, NY, 1962); Wilen, S.H. *Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions* стр. 268 (E.L. Eliel, изд., Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN 1972).

**[0025]** В настоящей заявке, “непосредственная связь” или “ковалентная связь” относится к одинарной связи.

**[0026]** В настоящей заявке, термин “бороновая кислота” относится к любому химическому соединению, содержащему фрагмент  $-B(OH)_2$ . Соединения арилбороновой кислоты легко образуют олигомерные ангидриды путем дегидрирования фрагмента бороновой кислоты (см., например, Snyder и др., *J. Am. Chem. Soc.* (1958) 80: 3611). Таким образом, если из контекста не очевидно иное, термин “бороновая кислота” включает свободные бороновые кислоты, олигомерные ангидриды, включая, но не ограничиваясь перечисленными, димеры, тримеры и тетрамеры, и их смеси. Более того, термин “сложный эфир бороновой кислоты” относится к любому химическому соединению, содержащему фрагмент  $-B(OR)_2$ . Термин “бороновая кислота” относится к любому химическому соединению, содержащему фрагмент  $-B(R)OH$ . Термин “сложный эфир бороновой кислоты” относится к любому химическому соединению, содержащему фрагмент  $-B(R)OR$ .

**[0027]** Термины “галогено” и “галоген” в настоящей заявке относятся к атому, выбранному из фтора (фторо,  $-F$ ), хлора (хлоро,  $-Cl$ ), брома (бромо,  $-Br$ ) и йода (йодо,  $-I$ ).

**[0028]** Термин “алифатический” или “алифатическая группа” в настоящей заявке означает углеводородный фрагмент, который может быть линейным (т.е., неразветвленным), разветвленным или циклическим (включая конденсированную, мостиковую и спирановую полициклическую структуры), и может быть полностью насыщенным или содержать одну или более ненасыщенных связей, но который не является ароматическим. Если не указано иное, алифатические группы содержат 1–6

атомов углерода. В некоторых вариантах реализации, алифатические группы содержат 1–4 атома углерода, и, в еще других вариантах реализации, алифатические группы содержат 1–3 атома углерода. Подходящие алифатические группы включают, но не ограничены перечисленными, линейные или разветвленные, алкильную, алкенильную и алкинильную группы, и их гибриды, такие как (циклоалкил)алкил, (циклоалкенил)алкил или (циклоалкил)алкенил.

**[0029]** Термин "ненасыщенный" в настоящей заявке означает, что молекула содержит одну или более двойных или тройных связей.

**[0030]** Термины "циклоалифатический", "углеродный цикл" или "карбоциклический", используемые отдельно или для описания части более большой молекулы, относятся к насыщенным или частично ненасыщенным циклическим алифатическим моноциклическим или бициклическим кольцевым системам, описанным в данной заявке, содержащим от 3 до 10 членов, при этом указанная алифатическая кольцевая система возможно имеет заместители, определенные выше и описанные в данной заявке. Циклоалифатические группы включают, без ограничения, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклопентенил, циклогексил, циклогексенил, циклогептил, циклогептенил, циклооктил, циклооктенил и циклооктадиенил. В некоторых вариантах реализации, указанный циклоалкил имеет 3–6 атомов углерода. Термины "циклоалифатический", "углеродный цикл" или "карбоциклический" также включают алифатические кольца, которые слиты с одним или более ароматическими или неароматическими кольцами, такими как декагидронафтил или тетрагидронафтил, при этом радикал или место присоединения находятся в алифатическом кольце.

**[0031]** Термин "алкил" в настоящей заявке относится к насыщенным углеводородным радикалам с прямой или разветвленной цепью, полученным из алифатического фрагмента, содержащего от одного до шести атомов углерода, путем удаления одного атома водорода. В некоторых вариантах реализации, алкильная группа согласно настоящему изобретению содержит 1–5 атомов углерода. В другом варианте реализации, указанная используемая алкильная группа содержит 1–4 атома углерода. В другом варианте реализации, указанная алкильная группа содержит 1–3 атома углерода. В других вариантах реализации, указанная алкильная группа содержит 1–2 атома углерода. Примеры алкильных радикалов включают, но не ограничены перечисленными, метил, этил, n-пропил, изопропил, n-бутил, изобутил, втор-бутил,



втор-пентил, изопентил, трет-бутил, н-пентил, неопентил, н-гексил, втор-гексил, н-гептил, н-октил, н-децил, н-ундецил, додецил и др.

**[0032]** Термин “алкенил” в настоящей заявке означает одновалентную группу, полученную из алифатической молекулы с прямой или разветвленной цепью, содержащей по меньшей мере одну углерод-углеродную двойную связь, путем удаления одного атома водорода. В некоторых вариантах реализации, указанная алкенильная группа, используемая в настоящем изобретении, содержит 2–6 атомов углерода. В некоторых вариантах реализации, указанная алкенильная группа, используемая в настоящем изобретении, содержит 2–5 атомов углерода. В некоторых вариантах реализации, указанная алкенильная группа, используемая в настоящем изобретении, содержит 2–4 атома углерода. В другом варианте реализации, указанная используемая алкенильная группа содержит 2–3 атома углерода. Алкенильные группы включают, например, этенил, пропенил, бутенил, 1-метил-2-бутен-1-ил, и тому подобные.

**[0033]** Термин “алкинил” в настоящей заявке относится к одновалентной группе, полученной из алифатического фрагмента с прямой или разветвленной цепью, содержащего по меньшей мере одну углерод-углеродную тройную связь, путем удаления одного атома водорода. В некоторых вариантах реализации, указанная алкинильная группа, используемая в настоящем изобретении, содержит 2–6 атомов углерода. В некоторых вариантах реализации, указанная алкинильная группа, используемая в настоящем изобретении, содержит 2–5 атомов углерода. В некоторых вариантах реализации, указанная алкинильная группа, используемая в настоящем изобретении, содержит 2–4 атома углерода. В другом варианте реализации, указанная используемая алкинильная группа содержит 2–3 атома углерода. Типичные алкинильные группы включают, но не ограничены перечисленными, этинил, 2-пропинил (пропаргил), 1-пропинил и др.

**[0034]** Термин “арил”, используемый отдельно или для части большей молекулы, такой как “аралкил”, “аралкокси” или “арилоксиалкил”, относится к моноциклическим и бициклическим системам, содержащим всего от пяти до 10 атомов в кольце, при этом по меньшей мере одно кольцо в системе является ароматическим, и каждое кольцо в системе содержит от трех до семи атомов в кольце. Термин “арил” может применяться взаимозаменяемо с термином “арильное кольцо”. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения, “арил” относится к ароматической

кольцевой системе, которая включает, но не ограничивается перечисленными, фенил, бифенил, нафтил, антрацил и тому подобные, которые могут нести один или более заместителей. Также включена в объем термина “арил” в настоящей заявке группа, в которой ароматическое кольцо слито с одним или более неароматическими кольцами, такими как инданил, фталимидил, нафтимидил, фенантридинил или тетрагидронафтил, и тому подобные.

**[0035]** Термины “гетероарил” и “гетероар–”, используемые отдельно или для части большей молекулы, например, “гетероаралкил” или “гетероаралкокси”, относятся к группам, содержащим от 5 до 10 атомов в кольце, предпочтительно, 5, 6 или 9 атомов в кольце; содержащих 6, 10 или 14 общих  $\pi$ -электронов; и содержащих помимо атомов углерода от одного до пяти гетероатомов. Термин “гетероатом” относится к атому азота, кислорода или серы, и включает любую окисленную форму азота или серы, и любую четвертичную форму азотистого основания. Гетероарильные группы включают, без ограничения, тиенил, фуранил, пирролил, имидазолил, пиразолил, триазолил, тетразолил, оксазолил, изоксазолил, оксадиазолил, тиазолил, изотиазолил, тиадиазолил, пиридил, пиридазинил, пиримидинил, пиразинил, индолизинил, пуринил, нафтиридинил и птеридинил. Термины “гетероарил” и “гетероар–” в настоящей заявке также включают группы, в которых гетероароматическое кольцо слито с одним или более арильным, циклоалифатическим или гетероциклическими кольцами, при этом указанный радикал или место его присоединения находится в гетероароматическом кольце. Неограничивающие примеры включают индолил, изоиндолил, бензотиенил, бензофуранил, дибензофуранил, индазолил, бензимидазолил, бензтиазолил, хинолил, изохинолил, циннолинил, фталазинил, хиназолинил, хиноксалинил, 4*H*-хинолизинил, карбазолил, акридинил, феназинил, фенотиазинил, феноксазинил, тетрагидрохинолинил, тетрагидроизохинолинил и пиридо[2,3-*b*]-1,4-оксазин-3(4*H*)-он. Гетероарильная группа может быть моно- или бициклической. Термин “гетероарил” может применяться взаимозаменяемо с терминами “гетероарильное кольцо”, “гетероарильная группа” или “гетероароматический”, любой из этих терминов включает кольца, которые возможно имеют заместители. Термин “гетероаралкил” относится к алкильной группе, имеющей в качестве заместителя гетероарил, при этом алкильная и гетероарильная части независимо возможно имеют заместители.

**[0036]** В настоящей заявке термины “гетероцикл”, “гетероциклил”, “гетероциклический радикал” и “гетероциклическое кольцо” применяются

взаимозаменяемо и относится к стабильной от 5– до 7–членной моноциклической или 7–10–членной бициклической гетероциклической молекуле, которая является либо насыщенной, либо частично ненасыщенной, и содержащей, помимо атомов углерода, один или более, предпочтительно от одного до четырех, гетероатомов, определенных выше. В отношении кольцевого атома гетероцикла, термин "азот" включает замещенный азот. В качестве примера, в насыщенном или частично ненасыщенном кольце, содержащем 0–3 гетероатома, выбранного из кислорода, серы или азота, азотом может быть N (как в 3,4–дигидро–2*H*–пирролиле), NH (как в пирролидиниле), или <sup>+</sup>NR (как в *n*–замещенном пирролидиниле).

**[0037]** Гетероциклическое кольцо может быть присоединено к своей боковой группе по любому из гетероатомов или атомов углерода, обеспечивающему образование стабильной структуры, и любой из кольцевых атомов может быть замещенным. Примеры таких насыщенных или частично ненасыщенных гетероциклических радикалов включают, без ограничения, тетрагидрофуранил, тетрагидротиенил, пирролидинил, пирролидонил, пиперидинил, пирролинил, тетрагидрохинолинил, тетрагидроизохинолинил, декагидрохинолинил, оксазолидинил, пиперазинил, диоксанил, диоксоланил, diaзепинил, оксазепинил, тиазепинил, морфолинил и хинуклидинил. Термины "гетероцикл", "гетероциклил", "гетероциклильное кольцо", "гетероциклическая группа", "гетероциклическая молекула" и "гетероциклический радикал", применяются взаимозаменяемо в данной заявке, и также включают группы, в которых гетероциклильное кольцо слито с одним или более арильным, гетероарильным или циклоалифатическим кольцами, такими как индолинил, 3*H*–индолил, хроманил, фенантридинил или тетрагидрохинолинил, при этом радикал или место его присоединения находится в гетероциклильном кольце. Гетероциклильная группа может быть моно– или бициклической. Термин "гетероциклилалкил" относится к алкильной группе, имеющей в качестве заместителя гетероциклил, при этом алкильная и гетероциклильная части независимо могут содержать заместители.

**[0038]** В настоящей заявке термин "частично ненасыщенный" относится к циклическому фрагменту, содержащему по меньшей мере одну двойную или тройную связь. Термин "частично ненасыщенный" включает циклы, содержащие несколько ненасыщенных связей, но не включает арильные или гетероарильные фрагменты, определенные в данной заявке.

**[0039]** Термин “алкилен” относится к двухвалентной алкильной группе. “Алкиленовая цепь” представляет собой полиметиленовую группу, т.е.,  $-(CH_2)_n-$ , в которой n представляет собой целое положительное число, предпочтительно от 1 до 6, от 1 до 4, от 1 до 3, от 1 до 2 или от 2 до 3. Замещенная алкиленовая цепь представляет собой полиметиленовую группу, в которой один или более атомов водорода метилена заменены на заместитель. Подходящие заместители включают такие, которые описаны ниже для замещенной алифатической группы.

**[0040]** Термин “алкенилен” относится к двухвалентной алкенильной группе. Замещенная цепь алкенилена представляет собой полиметиленовую группу, содержащую по меньшей мере одну двойную связь, в которой один или более атомов водорода заменены на заместитель. Подходящие заместители включают такие, которые описаны ниже для замещенной алифатической группы.

**[0041]** Как описано в данной заявке, соединения согласно настоящему изобретению могут содержать “возможно замещенные” фрагменты. Обычно, термин “содержащий заместители”, либо с предшествующим термином “возможно”, либо без него, означает, что один или более атомов водорода в указанном фрагменте заменены на подходящий заместитель. Если не указано иначе, “возможно содержащая заместители” группа может содержать подходящий заместитель в каждом замещаемом положении указанной группы, и в случае, когда более чем одно положение в любой данной структуре может быть замещено на более чем один заместитель, выбранный из указанной группы, указанный заместитель может быть либо таким же, либо отличным по любому положению. Комбинации заместителей, предусмотренных настоящим изобретением, предпочтительно представляют собой комбинации, приводящие к образованию стабильных или химически допустимых соединений. Термин “стабильный” в настоящей заявке относится к соединениям, которые по существу не изменяются в условиях, обеспечивающих их получение, обнаружение и, в некоторых вариантах реализации, их выделение, очистку и применение для одной или более целей, описанных в данной заявке.

**[0042]** Подходящие одновалентные заместители у замещаемого атома углерода “возможно содержащей заместители” группы представляют собой независимо галоген;  $-(CH_2)_{0-4}R^\circ$ ;  $-(CH_2)_{0-4}OR^\circ$ ;  $-O-(CH_2)_{0-4}C(O)OR^\circ$ ;  $-(CH_2)_{0-4}CH(OR^\circ)_2$ ;  $-(CH_2)_{0-4}SR^\circ$ ;  $-(CH_2)_{0-4}Ph$ , который может иметь заместитель  $R^\circ$ ;  $-(CH_2)_{0-4}O(CH_2)_{0-1}Ph$  который может иметь заместитель  $R^\circ$ ;  $-CH=CHPh$ , который может иметь заместитель  $R^\circ$ ;  $-NO_2$ ;  $-CN$ ;  $-$

$N_3$ ;  $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)_2$ ;  $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)C(O)R^\circ$ ;  $-N(R^\circ)C(S)R^\circ$ ;  $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)C(O)NR^\circ_2$ ;  $-N(R^\circ)C(S)NR^\circ_2$ ;  $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)C(O)OR^\circ$ ;  $-N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)R^\circ$ ;  $-N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)NR^\circ_2$ ;  $-N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)OR^\circ$ ;  $-(CH_2)_{0-4}C(O)R^\circ$ ;  $-C(S)R^\circ$ ;  $-(CH_2)_{0-4}C(O)OR^\circ$ ;  $-(CH_2)_{0-4}C(O)SR^\circ$ ;  $-(CH_2)_{0-4}C(O)OSiR^\circ_3$ ;  $-(CH_2)_{0-4}OC(O)R^\circ$ ;  $-OC(O)(CH_2)_{0-4}SR-$ ,  $SC(S)SR^\circ$ ;  $-(CH_2)_{0-4}SC(O)R^\circ$ ;  $-(CH_2)_{0-4}C(O)NR^\circ_2$ ;  $-C(S)NR^\circ_2$ ;  $-C(S)SR^\circ$ ;  $-SC(S)SR^\circ$ ;  $-(CH_2)_{0-4}OC(O)NR^\circ_2$ ;  $-C(O)N(OR^\circ)R^\circ$ ;  $-C(O)C(O)R^\circ$ ;  $-C(O)CH_2C(O)R^\circ$ ;  $-C(NOR^\circ)R^\circ$ ;  $-(CH_2)_{0-4}SSR^\circ$ ;  $-(CH_2)_{0-4}S(O)_2R^\circ$ ;  $-(CH_2)_{0-4}S(O)_2OR^\circ$ ;  $-(CH_2)_{0-4}OS(O)_2R^\circ$ ;  $-S(O)_2NR^\circ_2$ ;  $-(CH_2)_{0-4}S(O)R^\circ$ ;  $-N(R^\circ)S(O)_2NR^\circ_2$ ;  $-N(R^\circ)S(O)_2R^\circ$ ;  $-N(OR^\circ)R^\circ$ ;  $-C(NH)NR^\circ_2$ ;  $-P(O)_2R^\circ$ ;  $-P(O)R^\circ_2$ ;  $-OP(O)R^\circ_2$ ;  $-OP(O)(OR^\circ)_2$ ;  $SiR^\circ_3$ ;  $-(C_{1-4}$  прямой или разветвленный алкилен) $O-N(R^\circ)_2$ ; или  $-(C_{1-4}$  прямой или разветвленный алкилен) $C(O)O-N(R^\circ)_2$ , при этом каждый  $R^\circ$  может быть замещен, как определено ниже, и представляет собой независимо водород,  $C_{1-6}$  алифатическое,  $-CH_2Ph$ ,  $-O(CH_2)_{0-1}Ph$ , или 5–6–членное насыщенное, частично ненасыщенное или арильное кольцо, содержащее 0–4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, или, несмотря на определение выше, два независимо встретившихся  $R^\circ$ , вместе с промежуточным атомом(ами), образуют 3–12–членное насыщенное, частично ненасыщенное или арильное моно– или бициклическое кольцо, содержащее 0–4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, которые могут иметь заместители, определенные ниже.

**[0043]** Подходящие одновалентные заместители у  $R^\circ$  (или кольца, образованном независимо двумя  $R^\circ$  вместе с промежуточными атомами между ними), представляют собой независимо галоген,  $-(CH_2)_{0-2}R^\bullet$ ,  $-(\text{галогено}R^\bullet)$ ,  $-(CH_2)_{0-2}OH$ ,  $-(CH_2)_{0-2}OR^\bullet$ ,  $-(CH_2)_{0-2}CH(OR^\bullet)_2$ ;  $-O(\text{галогено}R^\bullet)$ ,  $-CN$ ,  $-N_3$ ,  $-(CH_2)_{0-2}C(O)R^\bullet$ ,  $-(CH_2)_{0-2}C(O)OH$ ,  $-(CH_2)_{0-2}C(O)OR^\bullet$ ,  $-(CH_2)_{0-2}SR^\bullet$ ,  $-(CH_2)_{0-2}SH$ ,  $-(CH_2)_{0-2}NH_2$ ,  $-(CH_2)_{0-2}NHR^\bullet$ ,  $-(CH_2)_{0-2}NR^\bullet_2$ ,  $-NO_2$ ,  $-SiR^\bullet_3$ ,  $-OSiR^\bullet_3$ ,  $-C(O)SR^\bullet$ ,  $-(C_{1-4}$  прямой или разветвленный алкилен) $C(O)OR^\bullet$ , или  $-SSR^\bullet$ , при этом каждый  $R^\bullet$  не имеет заместителей или, если употребляется с предшествующим “галогено”, имеет в качестве заместителя только один или более атомов галогена, и независимо выбран из  $C_{1-4}$  алифатического,  $-CH_2Ph$ ,  $-O(CH_2)_{0-1}Ph$  или 5–6–членного насыщенного, частично ненасыщенного или арильного кольца, содержащего 0–4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы. Подходящие двухвалентные заместители у насыщенного атома углерода  $R^\circ$  включают  $=O$  и  $=S$ .

**[0044]** Подходящие двухвалентные заместители у насыщенного атома углерода “возможно содержащей заместители” группы включают следующие:  $=O$ ,  $=S$ ,  $=NNR^\bullet_2$ ,

$=\text{NNHC}(\text{O})\text{R}^*$ ,  $=\text{NNHC}(\text{O})\text{OR}^*$ ,  $=\text{NNHS}(\text{O})_2\text{R}^*$ ,  $=\text{NR}^*$ ,  $=\text{NOR}^*$ ,  $-\text{O}(\text{C}(\text{R}^*_2))_{2-3}\text{O}-$  или  $-\text{S}(\text{C}(\text{R}^*_2))_{2-3}\text{S}-$ , при этом каждый  $\text{R}^*$  независимо выбран из водорода,  $\text{C}_{1-6}$  алифатического фрагмента, который может содержать заместители, определенные ниже, или не содержать заместителей, 5–6–членного насыщенного, частично ненасыщенного или арильного кольца, содержащего 0–4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы. Подходящие двухвалентные заместители, которые связаны с соседними замещаемыми атомами углерода “возможно содержащей заместители” группы, включают:  $-\text{O}(\text{CR}^*_2)_{2-3}\text{O}-$ , при этом каждый  $\text{R}^*$  независимо выбран из водорода,  $\text{C}_{1-6}$  алифатического, которое может иметь заместители, определенные ниже, или не содержать заместителей 5–6–членного насыщенного, частично ненасыщенного или арильного кольца, содержащего 0–4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы.

**[0045]** Подходящие заместители по алифатической группе  $\text{R}^*$  включают галоген,  $-\text{R}^\bullet$ ,  $-(\text{галогено}\text{R}^\bullet)$ ,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{OR}^\bullet$ ,  $-\text{O}(\text{галогено}\text{R}^\bullet)$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^\bullet$ ,  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{NHR}^\bullet$ ,  $-\text{NR}^\bullet_2$ , или  $-\text{NO}_2$ , при этом каждый  $\text{R}^\bullet$  не имеет заместителей или, если употребляется с предшествующим “галогено”, имеет в качестве заместителя только один или более атомов галогена, и является независимо  $\text{C}_{1-4}$  алифатическим,  $-\text{CH}_2\text{Ph}$ ,  $-\text{O}(\text{CH}_2)_{0-1}\text{Ph}$ , или 5–6–членным насыщенным, частично ненасыщенным, или арильным кольцом, содержащим 0–4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы.

**[0046]** Подходящие заместители у атома азота, входящего в состав “возможно содержащей заместители” группы, включают  $-\text{R}^\dagger$ ,  $-\text{NR}^\dagger_2$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^\dagger$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^\dagger$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{R}^\dagger$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{R}^\dagger$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^\dagger$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^\dagger_2$ ,  $-\text{C}(\text{S})\text{NR}^\dagger_2$ ,  $-\text{C}(\text{NH})\text{NR}^\dagger_2$ , или  $-\text{N}(\text{R}^\dagger)\text{S}(\text{O})_2\text{R}^\dagger$ ; при этом каждый  $\text{R}^\dagger$  представляет собой независимо водород,  $\text{C}_{1-6}$  алифатический фрагмент, который может содержать, определенные ниже, не содержащий заместителей  $-\text{OPh}$  или незамещенное 5–6–членное насыщенное, частично ненасыщенное или арильное кольцо, содержащее 0–4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы; или, независимо от данного выше определения, два  $\text{R}^\dagger$  вместе с промежуточным атомом(ами) образуют не содержащее заместителей 3–12–членное насыщенное, частично ненасыщенное или арильное моно- или бициклическое кольцо, содержащее 0–4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы.

[0047] Подходящие заместители по алифатической группе R<sup>†</sup> представляют собой независимо галоген, -R<sup>•</sup>, -(галогеноR<sup>•</sup>), -OH, -OR<sup>•</sup>, -O(галогеноR<sup>•</sup>), -CN, -C(O)OH, -C(O)OR<sup>•</sup>, -NH<sub>2</sub>, -NHR<sup>•</sup>, -NR<sup>•</sup><sub>2</sub>, или -NO<sub>2</sub>, при этом каждый R<sup>•</sup> не имеет заместителей или, если употребляется с предшествующим “галогено”, имеет в качестве заместителя только один или более атомов галогена, и является независимо C<sub>1-4</sub> алифатическим, -CH<sub>2</sub>Ph, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>0-1</sub>Ph, или 5–6–членным насыщенным, частично ненасыщенным или арильным кольцом, содержащим 0–4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы.

[0048] “Подходящая аминозащитная группа” согласно настоящему описанию, хорошо известна в данной области техники и включает группы, которые описаны детально в работе *Protecting Groups in Organic Synthesis*, T. W. Greene и P. G. M. Wuts, 3<sup>e</sup> издание, John Wiley & Sons, 1999, содержание которой полностью включено в настоящее описание посредством ссылки. Подходящие аминозащитные группы включают метилкарбамат, этилкарбамат, 9–флуоренилметилкарбамат (Fmoc), 9–(2–сульфо)флуоренилметилкарбамат, 9–(2,7–дибром)флуоренилметилкарбамат, 2,7–дитрет–бутил–[9–(10,10–диоксо–10,10,10,10–тетрагидротиоксантил)]метилкарбамат (DBD–Tmoc), 4–метоксифенацилкарбамат (Phenoc), 2,2,2–трихлорэтилкарбамат (Troc), 2–триметилсилилэтилкарбамат (Teoc), 2–фенилэтилкарбамат (hZ), 1–(1–адамантил)–1–метилэтилкарбамат (Adroc), 1,1–диметил–2–галогенэтилкарбамат, 1,1–диметил–2,2–дибромэтилкарбамат (DB–t–BOC), 1,1–диметил–2,2,2–трихлорэтилкарбамат (TCBOC), 1–метил–1–(4–бифенилил)этилкарбамат (Broc), 1–(3,5–ди–трет–бутилфенил)–1–метилэтилкарбамат (t–Bumeoc), 2–(2’– и 4’–пиридил)этилкарбамат (Pyoc), 2–(N,N–дициклогексилкарбоксамидо)этилкарбамат, трет–бутилкарбамат (BOC), 1–адамантилкарбамат (Adoc), винилкарбамат (Voc), аллилкарбамат (Alloc), 1–изопропилаллилкарбамат (Iraoc), циннамилкарбамат (Coc), 4–нитроциннамилкарбамат (Noc), 8–хинолилкарбамат, N–гидроксипиперидинилкарбамат, алкилдитиокарбамат, бензилкарбамат (Cbz), p–метоксибензилкарбамат (Moz), p–нитробензилкарбамат, p–бромбензилкарбамат, p–хлорбензилкарбамат, 2,4–дихлорбензилкарбамат, 4–метилсульфинилбензилкарбамат (MsZ), 9–антрилметилкарбамат, дифенилметилкарбамат, 2–метилтиоэтилкарбамат, 2–метилсульфонилэтилкарбамат, 2–(p–толуолсульфонил)этилкарбамат, [2–(1,3–дитианил)]метилкарбамат (Dmoc), 4–метилтиофенилкарбамат (Mtrc), 2,4–диметилтиофенилкарбамат (Bmtrc), 2–фосфониоэтилкарбамат (Peoc), 2–трифенилфосфониоизопропилкарбамат (Pproc), 1,1–

диметил-2-цианоэтилкарбамат, м-хлор-п-ацилоксибензилкарбамат, п-  
 (дигидроксиборил)бензилкарбамат, 5-бензизоксазолилметилкарбамат, 2-  
 (трифторметил)-6-хромонилметилкарбамат (Тсгос), м-нитрофенилкарбамат, 3,5-  
 5 диметоксибензилкарбамат, о-нитробензилкарбамат, 3,4-диметокси-6-  
 нитробензилкарбамат, фенил(о-нитрофенил)метилкарбамат, производное  
 фенотиазинил-(10)-карбонила, производное N'-п-толуолсульфониламинокарбонила,  
 10 производное N'-фениламинотиокарбонила, трет-амилкарбамат, S-бензилтиокарбамат,  
 п-цианобензилкарбамат, циклобутилкарбамат, циклогексилкарбамат,  
 циклопентилкарбамат, циклопропилметилкарбамат, п-децилоксибензилкарбамат, 2,2-  
 15 диметоксикарбонилвинилкарбамат, о-(N,N-диметилкарбоксамидо)бензилкарбамат,  
 1,1-диметил-3-(N,N-диметилкарбоксамидо)пропилкарбамат, 1,1-  
 диметилпропинилкарбамат, ди(2-пиридил)метилкарбамат, 2-фуранилметилкарбамат,  
 2-йодэтилкарбамат, изоборнилкарбамат, изобутилкарбамат, изоникотинилкарбамат, п-  
 20 (n'-метоксифенилазо)бензилкарбамат, 1-метилциклобутилкарбамат, 1-  
 метилциклогексилкарбамат, 1-метил-1-циклопропилметилкарбамат, 1-метил-1-(3,5-  
 диметоксифенил)этилкарбамат, 1-метил-1-(п-фенилазофенил)этилкарбамат, 1-метил-  
 25 1-фенилэтилкарбамат, 1-метил-1-(4-пиридил)этилкарбамат, фенилкарбамат, п-  
 (фенилазо)бензилкарбамат, 2,4,6-три-трет-бутилфенилкарбамат, 4-  
 (триметиламмоний)бензилкарбамат, 2,4,6-триметилбензилкарбамат, формамид,  
 30 ацетамид, хлорацетамид, трихлорацетамид, трифторацетамид, фенилацетамид, 3-  
 фенилпропанамид, пиколинамид, 3-пиридилкарбоксамид, производное N-  
 бензоилфенилаланила, бензамид, п-фенилбензамид, о-нитрофенилацетамид, о-  
 нитрофеноксиацетамид, ацетоацетамид, (N'-  
 35 дитиобензилоксикарбониламино)ацетамид, 3-(п-гидроксифенил)пропанамид, 3-(о-  
 нитрофенил)пропанамид, 2-метил-2-(о-нитрофенокси)пропанамид, 2-метил-2-(о-  
 фенилазофенокси)пропанамид, 4-хлорбутанамид, 3-метил-3-нитробутанамид, о-  
 40 нитроциннамид, производное N-ацетилметионина, о-нитробензамид, о-  
 (бензоилоксиметил)бензамид, 4,5-дифенил-3-оксазолин-2-он, N-фталимид, N-  
 дитиасукцинимид (Dts), N-2,3-дифенилмалеимид, N-2,5-диметилпиррол, аддукт N-  
 45 1,1,4,4-тетраметилдисирилазацклопентана (STABASE), 5-замещенный 1,3-диметил-  
 1,3,5-триазацклогексан-2-он, 5-замещенный 1,3-добензил-1,3,5-триазацклогексан-  
 2-он, 1-замещенный 3,5-динитро-4-пиридон, N-метиламин, N-аллиламин, N-[2-  
 (триметилсилил)этокси]метиламин (SEM), N-3-ацетоксипропиламин, N-(1-  
 50



изопропил-4-нитро-2-оксо-3-пиролин-3-ил)амин, четвертичные соли аммония, N-бензиламин, N-ди(4-метоксифенил)метиламин, N-5-добензосубериламин, N-трифенилметиламин (Tr), N-[(4-метоксифенил)дифенилметил]амин (MMTr), N-9-фенилфлуорениламин (PhF), N-2,7-дихлор-9-флуоренилметиленамин, N-ферроценилметиламино (Fcm), N-2-пиколиламино N'-оксид, N-1,1-диметилтиометиленамин, N-бензилиденамин, N-п-метоксибензилиденамин, N-дифенилметиленамин, N-[(2-пиридил)мезитил]метиленамин, N-(N',N'-диметиламинометиленамин), N,N'-изопропилидендиамин, N-п-нитробензилиденамин, N-салицилиденамин, N-5-хлорсалицилиденамин, N-(5-хлор-2-гидроксифенил)фенилметиленамин, N-циклогексилиденамин, N-(5,5-диметил-3-оксо-1-циклогексенил)амин, производное N-борана, производное N-дифенилбориновой кислоты, N-[фенил(пентакарбонилхром- или вольфрам)карбонил]амин, хелат N-меди, хелат N-цинка, N-нитроамин, N-нитрозоамин, N-оксид амина, дифенилфосфинамид (Dpp), диметилтиофосфинамид (Mpt), дифенилтиофосфинамид (Ppt), диалкилфосфорамидаты, дибензилфосфорамидат, дифенилфосфорамидат, бензолсульфенамид, о-нитробензолсульфенамид (Nps), 2,4-динитробензолсульфенамид, пентахлорбензолсульфенамид, 2-нитро-4-метоксибензолсульфенамид, трифенилметилсульфенамид, 3-нитропиридинсульфенамид (Npys), п-толуолсульфонамид (Ts), бензолсульфонамид, 2,3,6-триметил-4-метоксибензолсульфонамид (Mtr), 2,4,6-триметоксибензолсульфонамид (Mtb), 2,6-диметил-4-метоксибензолсульфонамид (Pme), 2,3,5,6-тетраметил-4-метоксибензолсульфонамид (Mte), 4-метоксибензолсульфонамид (Mbs), 2,4,6-триметилбензолсульфонамид (Mts), 2,6-диметокси-4-метилбензолсульфонамид (iMds), 2,2,5,7,8-пентаметилхроман-6-сульфонамид (Pmc), метансульфонамид (Ms), β-триметилсилилэтансульфонамид (SES), 9-антраценсульфонамид, 4-(4',8'-диметоксинафтилметил)бензолсульфонамид (DNMBS), бензилсульфонамид, трифторметилсульфонамид и фенацилсульфонамид.

**[0049]** “Подходящая защитная группа для гидроксильной группы” согласно настоящему описанию хорошо известна в данной области техники и включает защитные группы, которые подробно описаны в *Protecting Groups in Organic Synthesis*, T. W. Greene и P. G. M. Wuts, 3<sup>е</sup> издание, John Wiley & Sons, 1999, содержание которой полностью включено в настоящее описание посредством ссылки. Подходящие защитные группы для гидроксильной группы включают метил, метоксилметил (MOM),

метилтиометил (МТМ), трет-бутилтиометил, (фенилдиметилсилил)метоксиметил (SMOM), бензилоксиметил (BOM), п-метоксибензилоксиметил (PMBM), (4-метоксифеноксид)метил (п-AOM), гваяколметил (GUM), трет-бутоксиметил, 4-пентенилоксиметил (POM), силоксиметил, 2-метоксиэтоксиметил (MEM), 2,2,2-трихлорэтоксиметил, бис(2-хлорэтоксид)метил, 2-(триметилсилил)этоксиметил (SEMOR), тетрагидропиранил (THP), 3-бромтетрагидропиранил, тетрагидротиопиранил, 1-метоксициклогексил, 4-метокситетрагидропиранил (МТНР), 4-метокситетрагидротиопиранил, S,S-диоксид 4-метокситетрагидротиопиранила, 1-[(2-хлор-4-метил)фенил]-4-метоксипиперидин-4-ил (СТМР), 1,4-диоксан-2-ил, тетрагидрофуранил, тетрагидротиофуранил, 2,3,3а,4,5,6,7,7а-октагидро-7,8,8-триметил-4,7-метанобензофуран-2-ил, 1-этоксидэтил, 1-(2-хлорэтоксид)этил, 1-метил-1-метоксиэтил, 1-метил-1-бензилоксиэтил, 1-метил-1-бензилокси-2-фторэтил, 2,2,2-трихлорэтил, 2-триметилсилилэтил, 2-(фенилселенил)этил, трет-бутил, аллил, п-хлорфенил, п-метоксифенил, 2,4-динитрофенил, бензил, п-метоксибензил, 3,4-диметоксибензил, о-нитробензил, п-нитробензил, п-галогенбензил, 2,6-дихлорбензил, п-цианобензил, п-фенилбензил, 2-пиколил, 4-пиколил, N-оксид 3-метил-2-пиколила, дифенилметил, п,п'-динитробензгидрил, 5-дибензосуберил, трифенилметил, α-нафтилдифенилметил, п-метоксифенилдифенилметил, ди(п-метоксифенил)фенилметил, три(п-метоксифенил)метил, 4-(4'-бромфенацилоксифенил)дифенилметил, 4,4',4''-трис(4,5-дихлорфталимидофенил)метил, 4,4',4''-трис(левулиноилоксифенил)метил, 4,4',4''-трис(бензоилоксифенил)метил, 3-(имидазол-1-ил)бис(4',4''-диметоксифенил)метил, 1,1-бис(4-метоксифенил)-1'-пиренилметил, 9-антрил, 9-(9-фенил)ксантенил, 9-(9-фенил-10-оксо)антрил, 1,3-бензодитиолан-2-ил, бензизотиазолил-S,S-диоксидо, триметилсилил (TMS), триэтилсилил (TES), триизопропилсилил (TIPS), диметилизопропилсилил (IPDMS), диэтилизопропилсилил (DEIPS), диметилтексилсилил, трет-бутилдиметилсилил (TBDMS), трет-бутилдифенилсилил (TBDPS), трибензилсилил, три-п-ксилсилил, трифенилсилил, дифенилметилсилил (DPMS), трет-бутилметоксифенилсилил (TBMPS), формат, бензоилформат, ацетат, хлорацетат, дихлорацетат, трихлорацетат, трифторацетат, метоксиацетат, трифенилметоксиацетат, феноксидацетат, п-хлорфеноксидацетат, 3-фенилпропионат, 4-оксопентаноат (левулинат), 4,4-(этилендитио)пентаноат (левулиноилдитиоацеталь), пивалоат, адамантоат, кротонат, 4-метоксикротонат, бензоат, п-фенилбензоат, 2,4,6-

5 триметилбензоат (мезитоат), алкилметилкарбонат, 9-флуоренилметилкарбонат (Fmoc),  
 алкилэтилкарбонат, алкил-2,2,2-трихлорэтилкарбонат (Troc), 2-  
 (триметилсилил)этилкарбонат (TMSEC), 2-(фенилсульфонил)этилкарбонат (Psec), 2-  
 10 (трифенилфосфонио)этилкарбонат (Pecoc), алкилизобутилкарбонат, алкилвинил  
 карбонат, алкилаллилкарбонат, алкил-*p*-нитрофенилкарбонат, алкилбензилкарбонат,  
 алкил-*p*-метоксибензилкарбонат, алкил-3,4-диметоксибензилкарбонат, алкил-*o*-  
 15 нитробензилкарбонат, алкил-*p*-нитробензилкарбонат, алкил-*S*-бензилтиокарбонат, 4-  
 этокси-1-нафтилкарбонат, метилдитиокарбонат, 2-йодбензоат, 4-азидобутират, 4-  
 нитро-4-метилпентаноат, *o*-(дибромметил)бензоат, 2-формилбензолсульфонат, 2-  
 (метилтиометокси)этил, 4-(метилтиометокси)бутират, 2-  
 (метилтиометоксиметил)бензоат, 2,6-дихлор-4-метилфеноксиацетат, 2,6-дихлор-4-  
 (1,1,3,3-тетраметилбутил)феноксиацетат, 2,4-бис(1,1-диметилпропил)феноксиацетат,  
 20 хлордифенилацетат, изобутират, моносукциноат, (*E*)-2-метил-2-бутеноат, *o*-  
 (метоксикарбонил)бензоат,  $\alpha$ -нафтоат, нитрат, алкил-*N,N,N',N'*-  
 тетраметилфосфородиамидат, алкил-*N*-фенилкарбамат, борат, диметилфосфинотиоил,  
 алкил-2,4-динитрофенилсульфенат, сульфат, метансульфонат (мезилат),  
 25 бензилсульфонат и тозилат (Ts). Для защиты 1,2- или 1,3-диолюв, защитные группы  
 включают метиленацеталь, этилиденацеталь, 1-трет-бутилэтилиденкеталь, 1-  
 фенилэтилиденкеталь, (4-метоксифенил)этилиденацеталь, 2,2,2-  
 30 трихлорэтилиденацеталь, ацетонид, циклопентилиденкеталь, циклогексилиденкеталь,  
 циклогептилиденкеталь, бензилиденацеталь, *p*-метоксибензилиденацеталь, 2,4-  
 диметоксибензилиденкеталь, 3,4-диметоксибензилиденацеталь, 2-  
 нитробензилиденацеталь, метоксиметиленацеталь, этоксиметиленацеталь,  
 35 диметоксиметиленовый ортоэфир, 1-метоксиэтилиденовый ортоэфир, 1-  
 этоксиэтилидиновый ортоэфир, 1,2-диметоксиэтилиденовый ортоэфир,  $\alpha$ -  
 метоксибензилиденовый ортоэфир, 1-(*N,N*-диметиламино)этилиденовое производное,  
 40  $\alpha$ -(*N,N'*-диметиламино)бензилиденовое производное, 2-оксациклопентилиденовый  
 ортоэфир, ди-трет-бутилсилиленовую группу (DTBS), 1,3-(1,1,3,3-  
 тетраизопропилдисилоксанилиден)-производное (TIPDS), тетра-трет-  
 45 бутоксидисилоксан-1,3-дилиденовое производное (TBDS), циклические карбонаты,  
 циклические боронаты, этилборонат и фенилборонат.

**[0050]** В настоящей заявке термин “фармацевтически приемлемая форма”  
 50 включает любые фармацевтически приемлемый соли, пролекарства, таутомеры,

изомеры и/или полиморфы соединения согласно настоящему изобретению, определенные ниже и далее в настоящем описании.

[0051] В настоящей заявке термин "фармацевтически приемлемая соль" относится к солям, которые с медицинской точки зрения являются подходящими для применения в контакте с тканями людей и животных, не вызывая токсичности, раздражения, аллергической реакции и тому подобного сверх нормы, и соответствуют приемлемому соотношению польза/риск. Фармацевтически приемлемые соли хорошо известны в данной области техники. Например, S. M. Berge и др., подробно описывают фармацевтически приемлемые соли в работе J. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66, 1–19, содержание которой включено в настоящее описание посредством ссылки. Фармацевтически приемлемые соли соединений согласно настоящему изобретению включают соли, которые получены из подходящих неорганических и органических кислот и оснований. Примеры фармацевтически приемлемых нетоксичных солей присоединения кислот включают соли, образованные за счет аминогруппы с неорганическими кислотами, такими как соляная кислота, бромистоводородная кислота, фосфорная кислота, серная кислота и перхлорная кислота, или с органическими кислотами, такими как уксусная кислота, щавелевая кислота, малеиновая кислота, винная кислота, лимонная кислота, янтарная кислота или малоновая кислота, или полученные путем применения способов, используемых в данной области, таких как ионообменная сорбция. Другие фармацевтически приемлемые соли включают адипат, альгинат, аскорбат, аспартат, бензолсульфонат, бензоат, бисульфат, борат, бутират, камфорат, камфорсульфонат, цитрат, циклопентанпропионат, диглюконат, додецилсульфат, этансульфонат, формат, фумарат, глюкогептонат, глицерофосфат, глюконат, гемисульфат, гептаноат, гексаноат, гидроиодид, 2-гидроксиэтансульфонат, лактобионат, лактат, лаурат, лаурилсульфат, малат, малеат, малонат, метансульфонат, 2-нафталинсульфонат, никотинат, нитрат, олеат, оксалат, пальмитат, памоат, пектинат, персульфат, 3-фенилпропионат, фосфат, пикрат, пивалат, пропионат, стеарат, сукцинат, сульфат, тартрат, тиоцианат, п-толуолсульфонат, ундеканоат, валерат и тому подобные. Соли, полученные из подходящих оснований включают соли щелочных металлов, щелочно-земельных металлов, аммония и  $N^+(C_{1-4} \text{ алкила})_4$ . Типичные соли щелочных или щелочно-земельных металлов включают соли натрия, лития, калия, кальция, магния и тому подобные. Дополнительно фармацевтически приемлемые соли включают, когда это

уместно, катионы нетоксичного аммония, четвертичного аммония и аминов, полученные с помощью противоионов, таких как галид, гидроксид, карбоксилат, сульфат, фосфат, нитрат, сульфонат низшего алкила и арилсульфонат.

5 **[0052]** В настоящей заявке термин “пролекарство” относится к производному  
исходного соединения, которое подвергается превращению внутри организма с  
высвобождением исходного соединения. В некоторых случаях пролекарство имеет  
10 улучшенные физические свойства и/или улучшенные свойства для доставки, по  
сравнению с исходным соединением. Пролекарства обычно предназначены для  
улучшения свойств фармацевтического и/или фармакокинетического характера,  
15 присущих исходному соединению. Преимущество пролекарства может состоять в его  
физических свойствах, таких как повышенная растворимость в воде для  
парентерального введения при физиологическом рН по сравнению с исходным  
соединением, или в том, что оно улучшает всасывание из пищеварительного тракта или  
20 может повышать стабильность лекарства при длительном хранении. Соединения  
согласно настоящему изобретению легко подвергаются дегидрированию с  
образованием олигомерных ангидридов путем дегидрирования молекулы бороновой  
25 кислоты с образованием димеров, тримеров и тетрамеров, и их смесей. Эти  
олигомерные соединения гидролизуются в условиях, соответствующих условиям в  
организме, вновь образуя бороновую кислоту. По этой причине указанные  
олигомерные ангидриды рассматриваются как “пролекарства” соединений согласно  
30 настоящему изобретению и могут применяться для лечения расстройства и/или  
патологических состояний, при которых ингибирование ГАЖК обеспечивает  
терапевтический эффект.

35 **[0053]** Пролекарства, включающие бороновые кислоты, могут находиться в виде  
“съедобной” формы, когда бор находится в тетраэдрической форме. Примерами таких  
пролекарств являются трифторбораты, которые легко гидролизуются с образованием  
40 бороновой кислоты. Солевые формы (например,  $\text{Na}^+$ ,  $\text{Li}^+$ ,  $\text{Mg}^{2+}$ ,  $\text{Ca}^{2+}$  и тому подобные)  
бороновой кислоты также могут рассматриваться как существующие в “съедобном”  
виде. Также для получения “съедобных” пролекарств, изображенных выше, можно  
45 применять 1,2- и 1,3-гидрокси сахара, такие как, например, глицерин, эритрит, треит,  
рибит, арабинит, ксилит, аллит, алтрит, галактит, сорбит, маннит и идит. Другие сахара,  
которые пригодны для получения пролекарств, включают, но не ограничены  
перечисленными, мальтит, лактит и изомальт; другие моносахариды, которые  
50

включают гексозы (например, аллозу, альтрозу, глюкозу, маннозу, гулозу, идозу, галактозу, талозу) и пентозы (например, рибозу, арабинозу, ксилозу, ликсозу); пентаэритриты и их структурные производные, такие как метилированные, этилированные, ацетатные, этоксилатные и пропоксилатные производные; и фенольные полиолы, такие как 1,2,4-бензолтриол, 5-метилбензол-1,2,3-триол, 2,3,4-тригидроксибензальдегид и 3,4,5-тригидроксибензамид. Пролекарства также включают производные N'-(2-нафтилметил)иминодиуксусной кислоты (NMIDA), что приведено в *Примерах* (как, например, в синтезе соединения (165), Пример 113).

**[0054]** В настоящей заявке термин “таутомер” включает два или более взаимопревращаемых соединений, образующихся в результате по меньшей мере одной миграции атома водорода и по меньшей мере одного изменения валентности (например, переход одинарной связи в двойную связь, переход тройной связи в одинарную связь, или наоборот). Точное соотношение таутомеров зависит от нескольких факторов, включая температуру, растворитель и pH. Таутомеризации (т.е., реакция, дающая таутомерную пару) могут катализироваться кислотой или основанием. Типичные таутомеризации включают кето-енольную; амид-имидную; лактам-лактимную; енамин-иминную таутомеризации; и таутомеризацию одного енамина в другой енамин.

**[0055]** В настоящей заявке термин “изомеры” включает любой и все геометрические изомеры и стереоизомеры. Например, “изомеры” включают цис- и транс-изомеры, E- и Z- изомеры, R- и S-энантиомеры, диастереомеры, (D)-изомеры, (L)-изомеры, их рацемические смеси и другие их смеси, что включено в объем настоящего изобретения. Например, изомер/энантиомер в некоторых вариантах реализации может быть предусмотрен по существу свободным от соответствующего энантиомера и может также называться “оптически обогащенным”. Термин “Оптически обогащенный” в настоящей заявке означает, что указанное соединение состоит из значительно большей части одного энантиомера. В некоторых вариантах реализации соединение согласно настоящему изобретению содержит по меньшей мере примерно 90% по весу предпочтительного энантиомера. В других вариантах реализации указанное соединение содержит из по меньшей мере примерно 95%, 98%, или 99% по весу предпочтительного энантиомера. Предпочтительные энантиомеры можно выделить из рацемических смесей любым способом, известным специалистам в данной области, включая хиральную высокоэффективную жидкостную хроматографию

(ВЭЖХ) и образование и кристаллизацию хиральных солей, или получить с помощью асимметричного синтеза. См., например, Jacques и др., *Enantiomers, Racemates and Resolutions* (Wiley Interscience, New York, 1981); Wilen, S.H. и др., *Tetrahedron* 33:2725 (1977); Eliel, E.L. *Stereochemistry of Carbon Compounds* (McGraw–Hill, NY, 1962); Wilen, S.H. *Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions* p. 268 (E.L. Eliel, изд., Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN 1972).

5  
10 [0056] В настоящей заявке термин “полиморф” относится к кристаллическому соединению согласно изобретению, существующему в виде более чем одной кристаллической формы/структуры. Когда полиморфизм проявляется как следствие  
15 разницы упаковки в кристаллах, он называется полиморфизм упаковки. Полиморфизм также может проявляться в виде существования различных конформеров для одной и той же молекулы при конформационном полиморфизме. При псевдополиморфизме различные типы кристаллов образуются в результате гидратации или сольватации.  
20

25

30

35

40

45

50

### 3. Описание типичных соединений:

#### (i) $Z^1$ и $Z^2$

5 [0057] Как в целом определено выше,  $Z^1$  может представлять собой  $-OR$  и  $Z^2$  может представлять собой  $-OR$ , возможно содержащую заместители  $C_{1-6}$  алифатическую,  $C_{1-6}$  гетероалифатическую,  $C_{6-12}$  арильную или  $C_{6-12}$  гетероарильную группу, при этом  $R$  представляет собой независимо водород или возможно  
10 содержащую заместители  $C_{1-6}$  алифатическую,  $C_{1-6}$  гетероалифатическую,  $C_{6-12}$  арильную или  $C_{6-12}$  гетероарильную группу.

[0058] В некоторых вариантах реализации,  $Z^1$  представляет собой  $-OH$  и  $Z^2$  представляет собой  $-OH$ .

[0059] В некоторых вариантах реализации,  $Z^1$  представляет собой  $-OH$  и  $Z^2$  представляет собой  $-OR$ .

[0060] В других вариантах реализации,  $Z^1$  представляет собой  $-OR$  и  $Z^2$  представляет собой  $-OR$ .

[0061] В других вариантах реализации,  $Z^1$  представляет собой  $-OH$  или  $-OR$  и  $Z^2$  представляет собой возможно содержащую заместители  $C_{1-6}$  алифатическую группу.

25 [0062] В следующих вариантах реализации,  $Z^1$  представляет собой  $-OH$  или  $-OR$  и  $Z^2$  представляет собой возможно содержащую заместители  $C_{1-6}$  гетероалифатическую группу.

30 [0063] В других вариантах реализации,  $Z^1$  представляет собой  $-OH$  или  $-OR$  и  $Z^2$  представляет собой  $C_{6-12}$  арил.

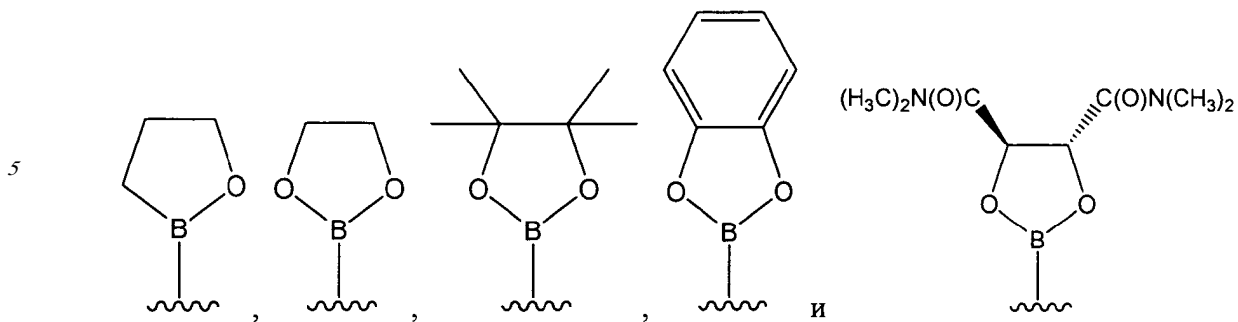
[0064] В других вариантах реализации,  $Z^1$  представляет собой  $-OH$  или  $-OR$  и  $Z^2$  представляет собой  $C_{6-12}$  гетероарил.

35 [0065] В качестве альтернативы, что в целом определено выше,  $Z^1$  и  $Z^2$  могут вместе образовать 5- – 8-членное кольцо, содержащее по меньшей мере один атом  $O$ , непосредственно присоединенный к  $B$ , при этом указанное кольцо состоит из атомов  
40 углерода и возможно одного или более дополнительных гетероатомов, независимо выбранных из группы, состоящей из  $N$ ,  $S$  и  $O$ .

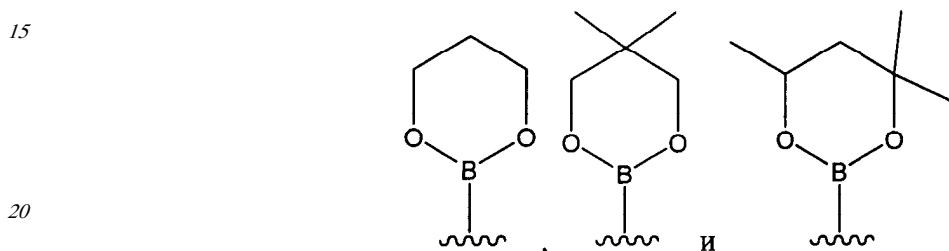
[0066] В некоторых вариантах реализации,  $Z^1$  и  $Z^2$  образуют 5-членное кольцо. Типичные структуры, содержащие указанное 5-членное кольцо, включают, но не  
45 ограничены перечисленными:

50

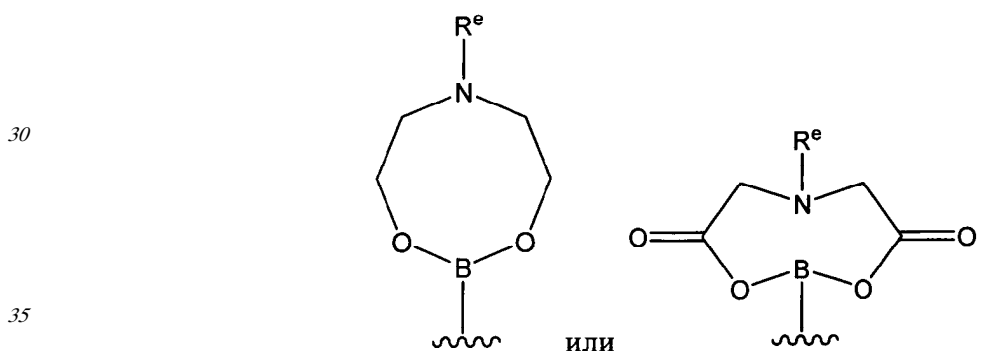




[0067] В других вариантах реализации,  $Z^1$  и  $Z^2$  образуют 6-членное кольцо. Типичные структуры содержащие указанное 6-членное кольцо, включают, но не ограничены перечисленными:



[0068] В еще других вариантах реализации,  $Z^1$  и  $Z^2$  образуют 8-членное кольцо. Типичные структуры содержащие указанное 8-членное кольцо, включают, но не ограничены перечисленными:



при этом  $R^e$  представляет собой водород, подходящую аминозащитную группу или возможно содержащую заместители  $C_{1-6}$  алифатическую,  $C_{1-6}$  гетероалифатическую,  $C_{6-12}$  арильную или  $C_{6-12}$  гетероарильную группу.

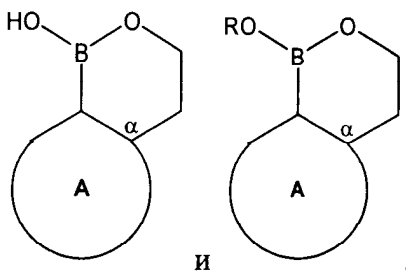
[0069] Более того, что в целом определено выше,  $Z^1$  может представлять собой  $-OR$ , при этом  $R$  представляет собой водород или  $C_{1-6}$  алифатическую,  $C_{1-6}$  гетероалифатическую,  $C_{6-12}$  арильную или  $C_{6-12}$  гетероарильную группу и  $Z^2$  и Кольцо А вместе образуют возможно содержащее заместители 5- – 7-членное кольцо, при этом указанное кольцо состоит из атомов углерода и возможно одного или более дополнительных гетероатомов, независимо выбранных из группы, состоящей из N, S и O.

40

45

50

[0070] Например, в некоторых вариантах реализации  $Z^1$  представляет собой  $-OR$  и  $Z^2$  и Кольцо А вместе образуют возможно содержащее заместители 6-членное кольцо. Типичные кольцевые структуры включают, но не ограничены перечисленными:



при этом Кольцо А имеет вид, определенный выше и в данной заявке.

(ii)  $L^1$

[0071] Как в целом определено выше,  $L^1$  может представлять собой ковалентную связь или возможно содержащую заместители линейный или разветвленный  $C_{1-6}$  алкиленовый или  $C_{2-6}$  алкениленовый фрагмент.

[0072] В некоторых вариантах реализации,  $L^1$  представляет собой ковалентную связь.

[0073] В некоторых вариантах реализации,  $L^1$  представляет собой возможно содержащую заместители молекулу  $C_{1-6}$  алкилена. В некоторых вариантах реализации,  $L^1$  представляет собой возможно содержащую заместители молекулу  $C_{1-3}$  алкилена. В других вариантах реализации,  $L^1$  представляет собой возможно содержащую заместители молекулу  $C_{1-2}$  алкилена.

[0074] В еще других вариантах реализации,  $L^1$  представляет собой  $-CH(R^o)-$  группу, при этом  $R^o$  имеет значения, определенные в данной заявке. В некоторых вариантах реализации,  $L^1$  представляет собой  $-CH_2-$  группу.

[0075] В других вариантах реализации,  $L^1$  представляет собой  $-CH_2CH(R^o)-$  группу, при этом  $R^o$  имеет значения, определенные в данной заявке. В еще других вариантах реализации,  $L^1$  представляет собой  $-CH_2CH_2-$  группу.

[0076] В некоторых вариантах реализации,  $L^1$  представляет собой возможно содержащую заместители молекулу  $C_{2-6}$  алкенилена. В других вариантах реализации,  $L^1$  представляет собой возможно содержащий заместители  $C_{2-4}$  алкениленовый фрагмент. В других вариантах реализации,  $L^1$  представляет собой  $-CH=CH-$  группу.

(iii) Кольцо А

5 [0001] Как в целом определено выше, Кольцо А представляет собой возможно содержащую заместители насыщенную, частично ненасыщенную или ароматическую  $C_{5-8}$  моноциклическую,  $C_{6-10}$  бициклическую или  $C_{10-16}$  трициклическую кольцевую систему, возможно содержащую один или более гетероатомов, независимо выбранных из группы, состоящей из N, S и O.

10 [0002] В некоторых вариантах реализации, Кольцо А представляет собой содержащую заместители насыщенную, частично ненасыщенную или ароматическую  $C_{5-8}$  моноциклическую,  $C_{6-10}$  бициклическую или  $C_{10-16}$  трициклическую кольцевую систему, возможно содержащую один или более гетероатомов, независимо выбранных из группы, состоящей из N, S и O, при этом Кольцо А содержит по меньшей мере один фтор в качестве заместителя (например, который определяет  $R^1$ ). В некоторых вариантах реализации, Кольцо А содержит по меньшей мере два фтора в качестве заместителей. В некоторых вариантах реализации, Кольцо А содержит по меньшей мере три атома фтора в качестве заместителей.

15 20 [0003] В некоторых вариантах реализации, Кольцо А представляет собой ароматическую кольцевую систему. В некоторых вариантах реализации, как Кольцо А, так и Кольцо В представляют собой ароматические системы. Тем не менее, в некоторых вариантах реализации Кольцо А представляет собой насыщенную или частично ненасыщенную циклическую систему.

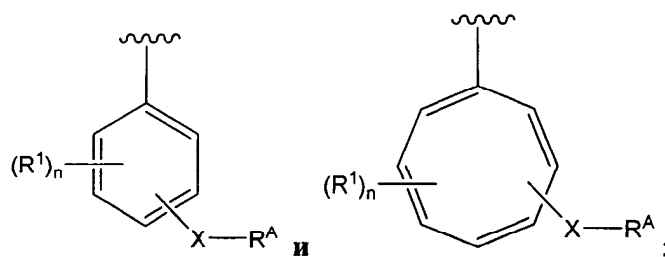
30 *(a) Моноциклические группы Кольца А*

35 [0077] В некоторых вариантах реализации, Кольцо А представляет собой возможно содержащую заместители насыщенную, частично ненасыщенную или ароматическую  $C_{5-8}$  моноциклическую систему, возможно содержащую один или более гетероатомов, независимо выбранных из группы, состоящей из N, S и O.

40 [0078] В некоторых вариантах реализации, Кольцо А представляет собой возможно содержащую заместители насыщенную, частично ненасыщенную или ароматическую  $C_{5-8}$  моноциклическую карбоциклическую систему.

45 [0004] Например, в некоторых вариантах реализации, Кольцо А представляет собой возможно содержащую заместители ароматическую  $C_6$  или  $C_8$  моноциклическую карбоциклическую систему. Такие моноциклические карбоциклические системы включают, но не ограничены перечисленными:

5

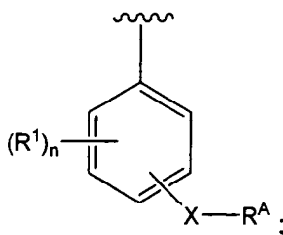


при этом X, R<sup>A</sup>, R<sup>1</sup> и n имеют значения, определенные выше и в данной заявке.

10

[0079] В некоторых вариантах реализации, Кольцо А представляет собой возможно содержащую заместители фенильную систему формулы:

15



20

при этом X, R<sup>A</sup>, R<sup>1</sup> имеют значения, определенные выше и в данной заявке; и n представляет собой целое число между 0 и 5, включительно.

[0080] В некоторых вариантах реализации, Кольцо А представляет собой фенил.

25

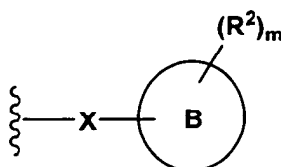
В некоторых вариантах реализации, Кольцо А представляет собой фенил и по меньшей мере одна R<sup>1</sup> группа представляет собой фтор в орто-положении по отношению к атому бора.

[0081] В некоторых вариантах реализации, Кольцо А представляет собой фенил,

30

R<sup>A</sup> представляет собой Кольцо В и Кольцо В также представляет собой фенил. В других вариантах реализации, Кольцо А представляет собой фенил и следующая группа:

35



40

присоединена к Кольцу А в пара-положении по отношению к атому бора (В).

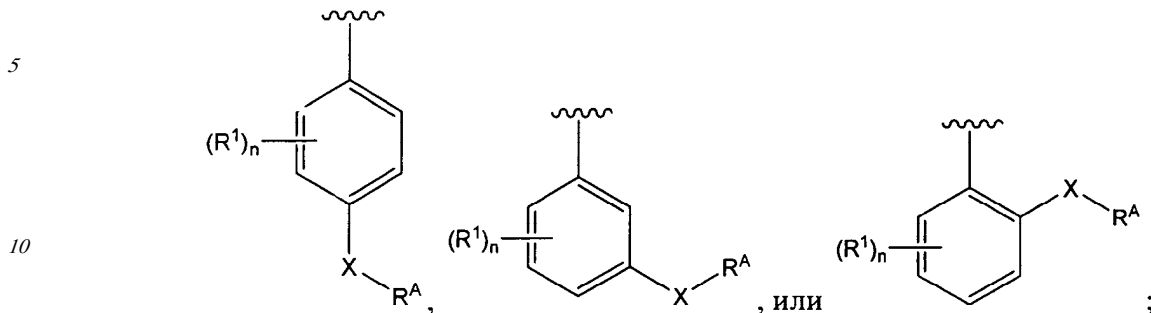
[0082] В некоторых вариантах реализации, n представляет собой целое число

45

между 0 и 3. В некоторых вариантах реализации, n представляет собой целое число между 0 и 2. В других вариантах реализации, n представляет собой 1 или 2. В еще других вариантах реализации, n представляет собой 1. В еще других вариантах реализации, n представляет собой 2. В еще других вариантах реализации, n представляет собой 0.

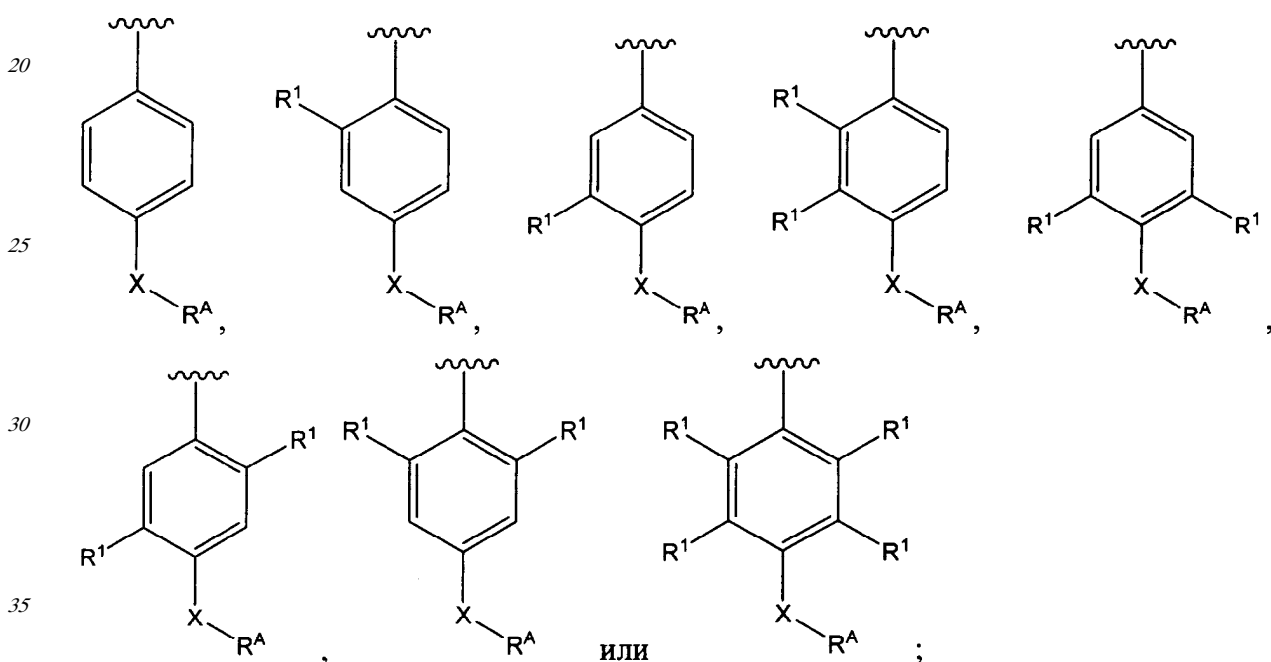
50

[0083] В некоторых вариантах реализации, Кольцо А представляет собой возможно содержащую заместители фенильную систему любой из формул:



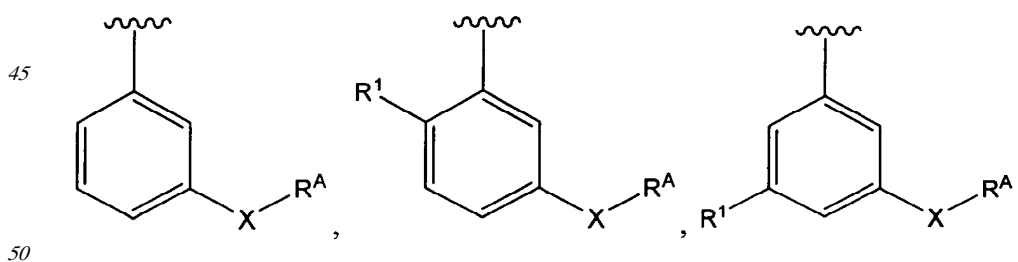
при этом X, R<sup>A</sup>, R<sup>1</sup> и n имеют значения, определенные выше и в данной заявке.

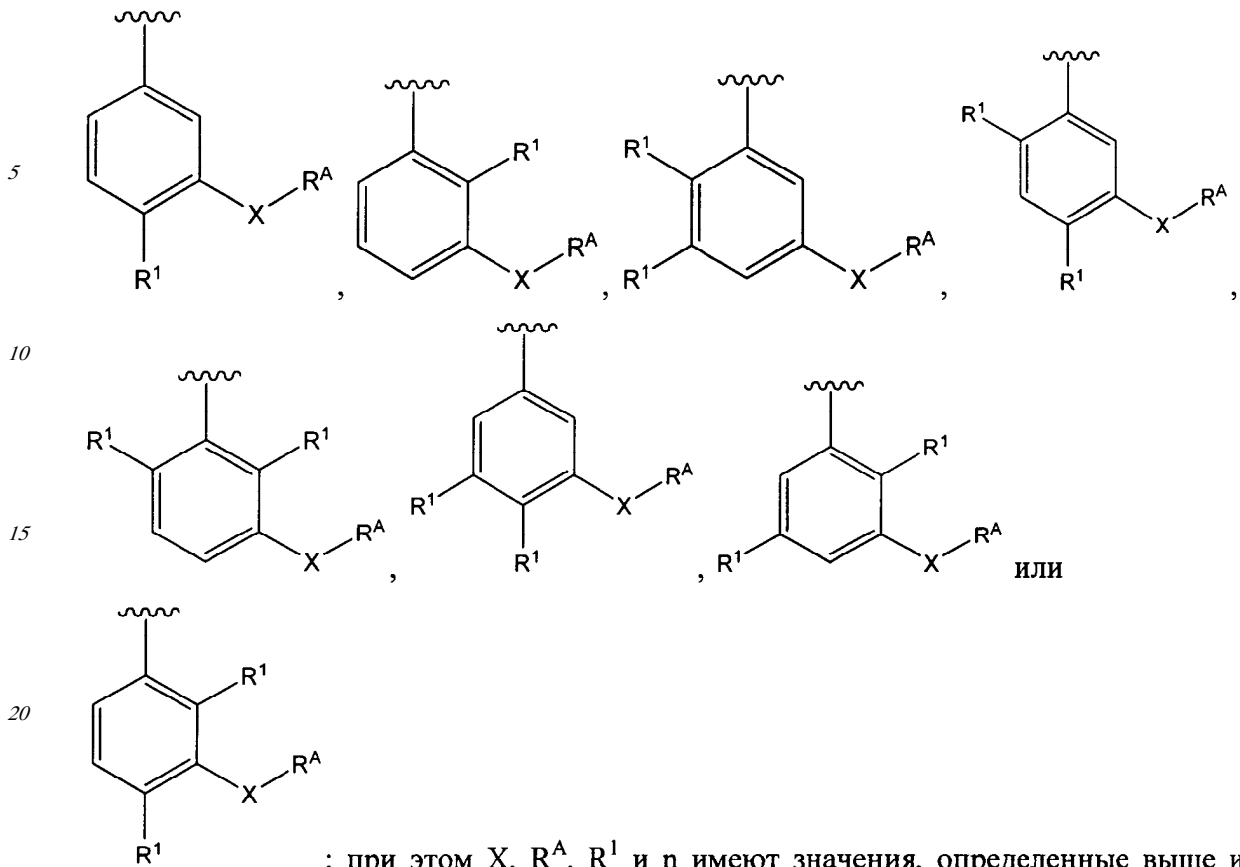
15 [0084] В других вариантах реализации, Кольцо А представляет собой возможно содержащую заместители фенильную систему, содержащую -XR<sup>A</sup> группу в пара-положении по отношению к атому бора, любой из следующих формул:



при этом X, R<sup>A</sup>, R<sup>1</sup> и n имеют значения, определенные выше и в данной заявке.

40 [0085] В других вариантах реализации, Кольцо А представляет собой возможно содержащую заместители фенильную систему, содержащую -XR<sup>A</sup> группу в мета-положении по отношению к атому бора, любой из следующих формул:

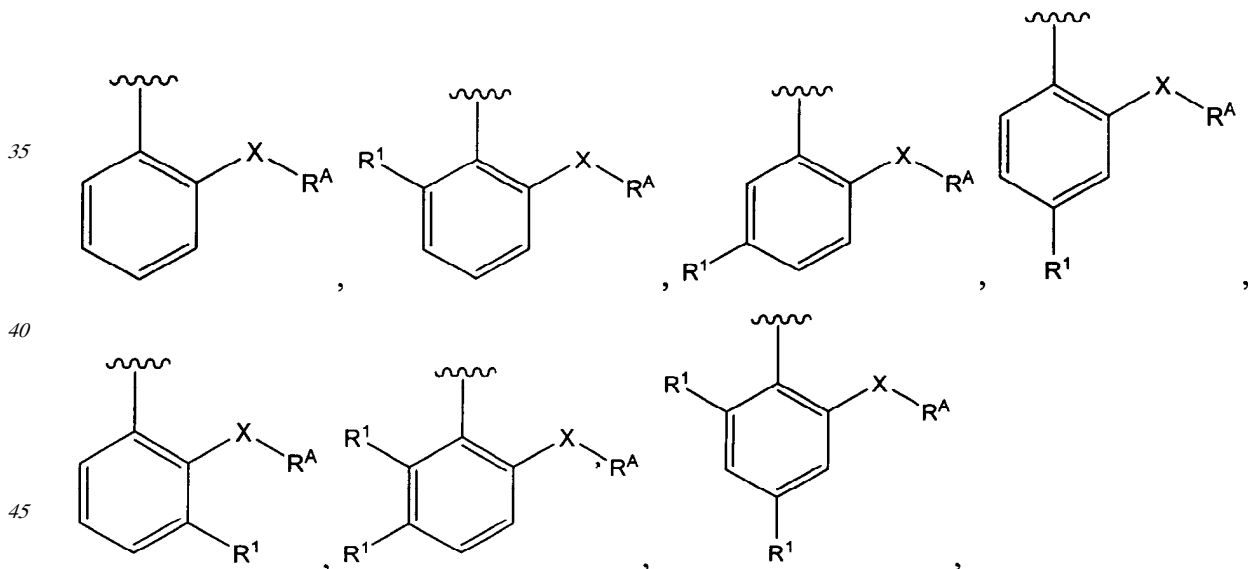




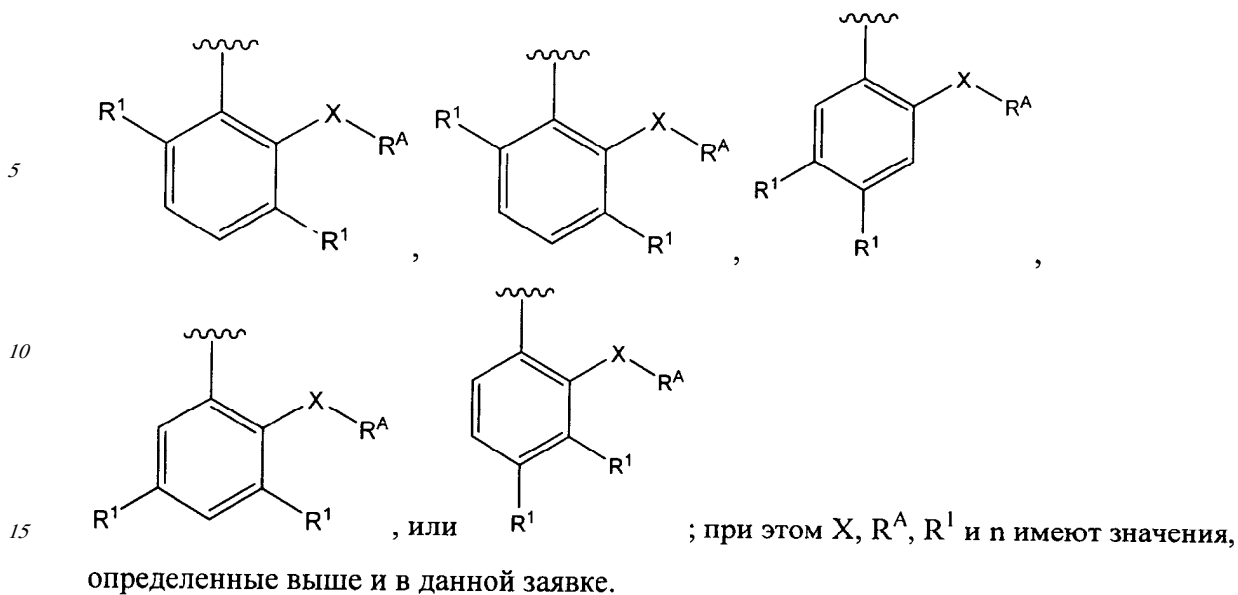
или

25 ; при этом X, R<sup>A</sup>, R<sup>1</sup> и n имеют значения, определенные выше и в данной заявке.

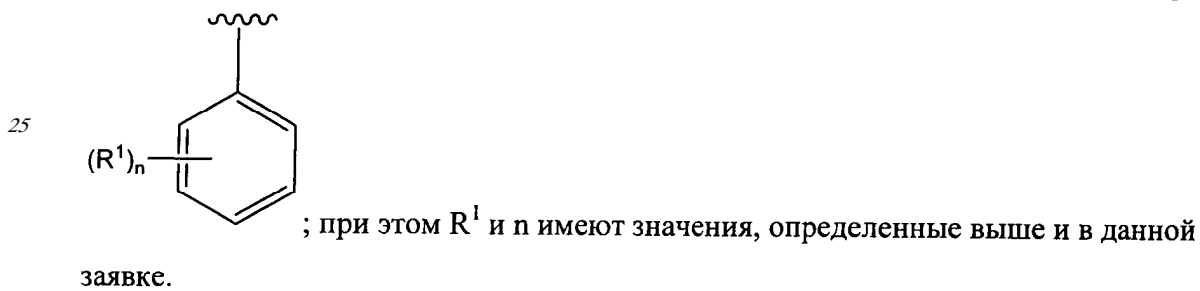
[0086] В еще других вариантах реализации, Кольцо А представляет собой возможно содержащую заместители фенильную систему, содержащую -XR<sup>A</sup> группу в орто-положении по отношению к атому бора любой из формул:



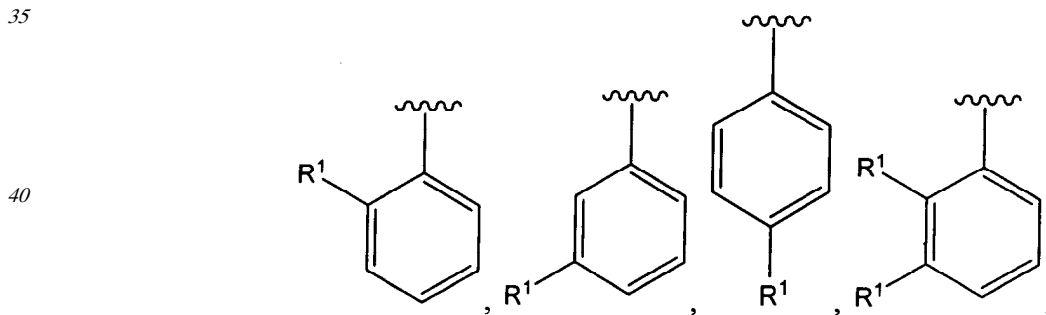
50



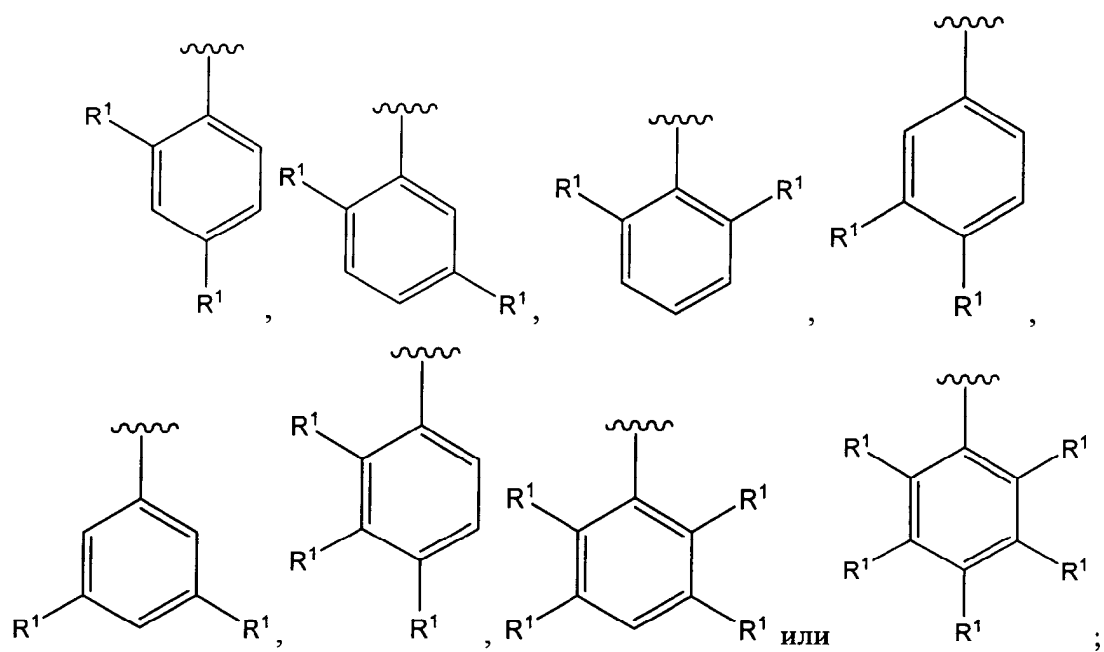
[0087] Тем не менее, также в некоторых вариантах реализации, в которых X представляет собой ковалентную связь и R<sup>A</sup> представляет собой водород, Кольцо А представляет собой возможно содержащую заместители фенильную систему формулы:



[0088] Например, в некоторых вариантах реализации, в которых X представляет собой ковалентную связь и R<sup>A</sup> представляет собой водород, Кольцо А представляет собой возможно содержащую заместители фенильную систему любой из формул:

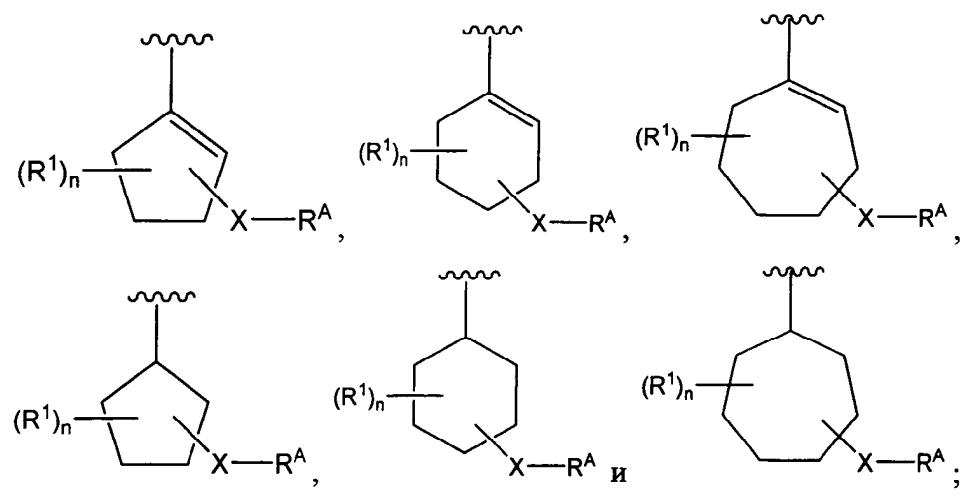


5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50



при этом R<sup>1</sup> и n имеют значения, определенные выше и в данной заявке.

[0089] В других вариантах реализации, Кольцо А представляет собой возможно содержащую заместители насыщенную или частично ненасыщенную C<sub>5-8</sub> моноциклическую карбоциклическую систему. Такие моноциклические карбоциклические системы включают, но не ограничены перечисленными:



при этом X, R<sup>A</sup>, R<sup>1</sup> и n имеют значения, определенные выше и в данной заявке.

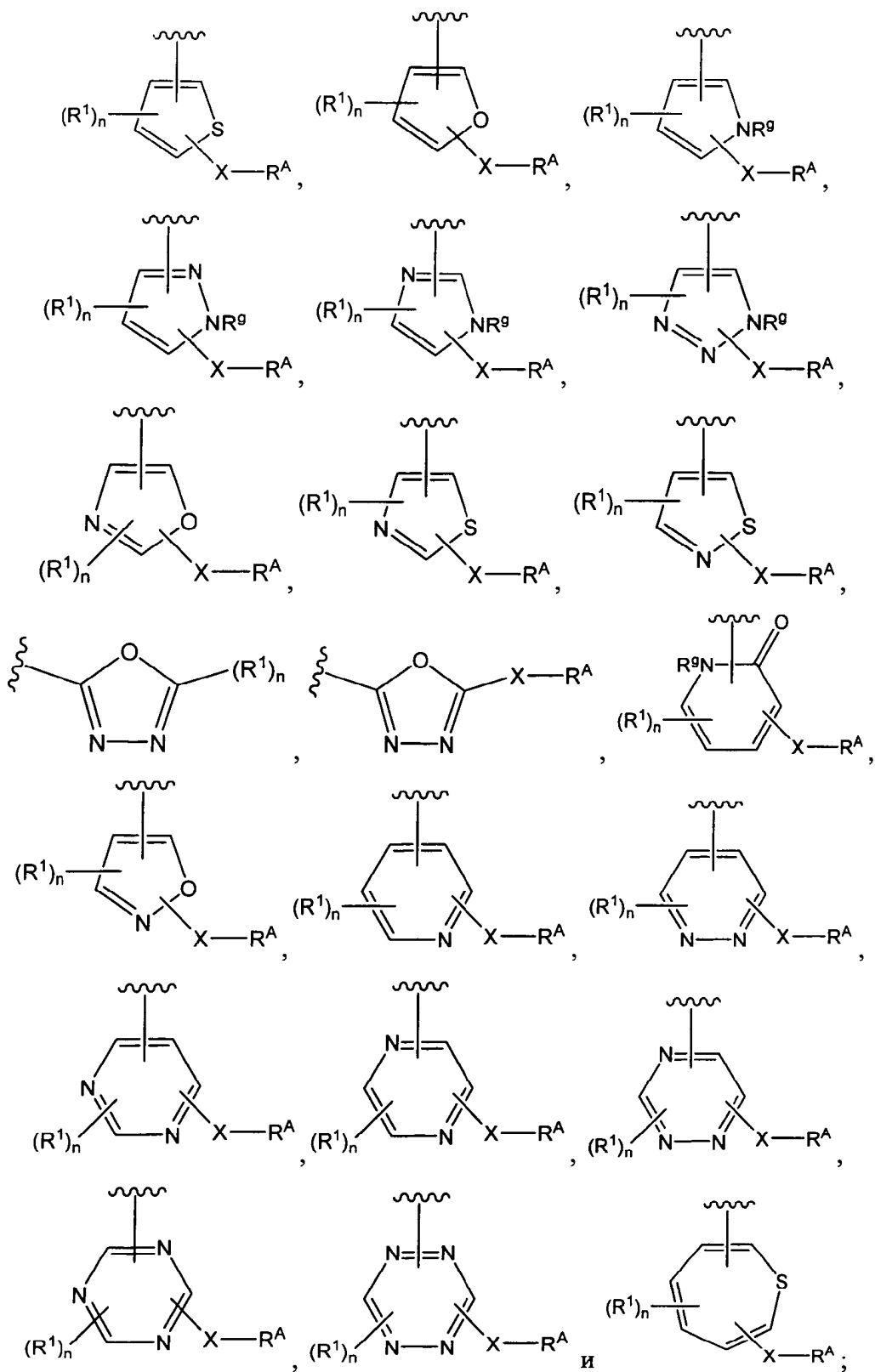
[0090] В других вариантах реализации, Кольцо А представляет собой возможно содержащую заместители насыщенную, частично ненасыщенную или ароматическую C<sub>5-8</sub> моноциклическую систему, содержащую один или более гетероатомов, независимо выбранных из группы, состоящей из N, S и O.

[0091] Например, в некоторых вариантах реализации, Кольцо А представляет собой возможно содержащую заместители ароматическую C<sub>5-8</sub> моноциклическую



систему, содержащую один или более гетероатомов, независимо выбранных из группы, состоящей из N, S и O. Такие ароматические моноциклические системы включают, но не ограничены перечисленными:

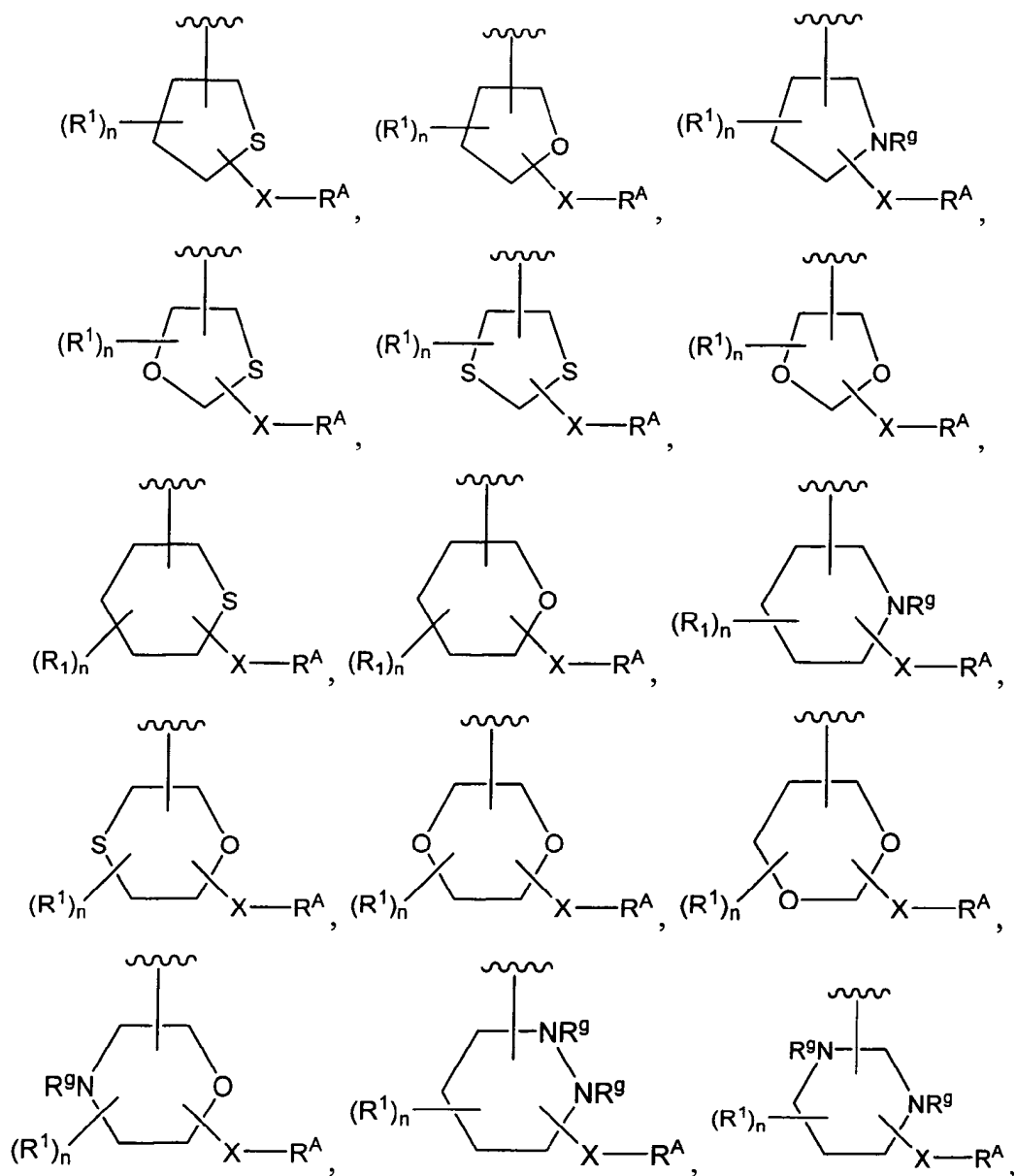
5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50

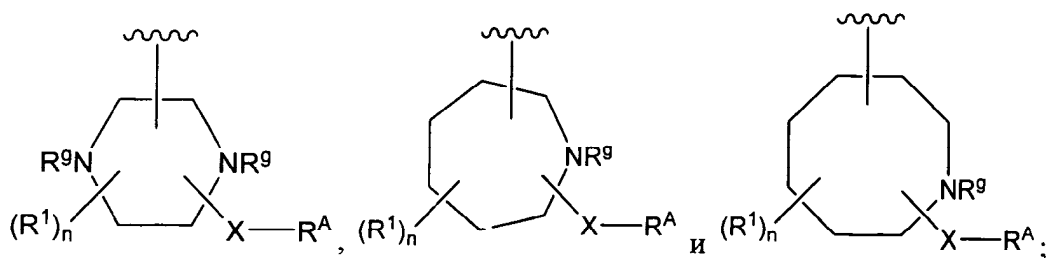


при этом X, R<sup>A</sup>, R<sup>1</sup> и n имеют значения, определенные выше и в данной заявке, и

$R^8$  представляет собой водород, подходящую аминозащитную группу или возможно содержащую заместители  $C_{1-6}$  алифатическую,  $C_{1-6}$  гетероалифатическую,  $C_{6-12}$  арильную или  $C_{6-12}$  гетероарильную группу.

[0092] В других вариантах реализации, Кольцо А представляет собой возможно содержащую заместители насыщенную или частично ненасыщенную  $C_{5-8}$  моноциклическую систему, содержащую один или более гетероатомов, независимо выбранных из группы, состоящей из N, S и O. Такие насыщенные или частично ненасыщенные моноциклические системы включают, но не ограничены перечисленными:





10 при этом  $X$ ,  $R^A$ ,  $R^1$ ,  $R^g$  и  $n$  имеют значения, определенные выше и далее в описании настоящей заявки.

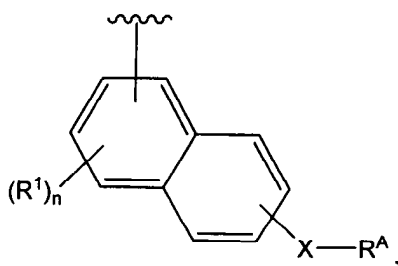
(b) Бициклические группы Кольца А

15 [0093] В некоторых вариантах реализации, Кольцо А представляет собой возможно содержащую заместители насыщенную, частично ненасыщенную или ароматическую  $C_{6-10}$  бициклическую систему, возможно содержащую один или более гетероатомов, независимо выбранных из группы, состоящей из N, S и O.

20 [0094] В некоторых вариантах реализации, Кольцо А представляет собой возможно содержащую заместители насыщенную, частично ненасыщенную или ароматическую  $C_{6-10}$  бициклическую карбоциклическую систему.

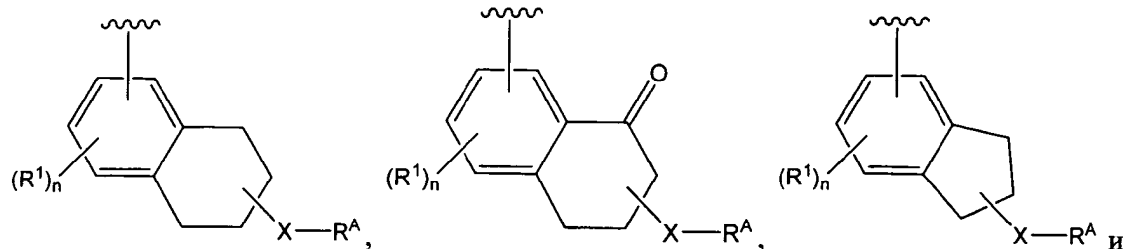
25 [0095] В некоторых вариантах реализации, Кольцо А представляет собой возможно содержащую заместители ароматическую  $C_{6-10}$  бициклическую карбоциклическую систему. Ароматические  $C_{6-10}$  бициклические системы этого типа могут быть либо полностью ароматическими (т.е., в которых оба кольца являются ароматическими), либо частично ароматическими (т.е., в которых одно кольцо является ароматическим и одно кольцо не является ароматическим).

35 [0096] Например, в некоторых вариантах реализации, Кольцо А представляет собой возможно содержащую заместители полностью ароматическую  $C_{6-10}$  бициклическую карбоциклическую систему. Такие бициклические карбоциклические системы включают, но не ограничены перечисленными:



при этом  $X$ ,  $R^A$ ,  $R^1$  и  $n$  имеют значения, определенные выше и в данной заявке.

[0097] В других вариантах реализации, Кольцо А представляет собой возможно содержащую заместители частично ароматическую  $C_{6-10}$  бициклическую карбоциклическую систему. Такие бициклические карбоциклические системы



15

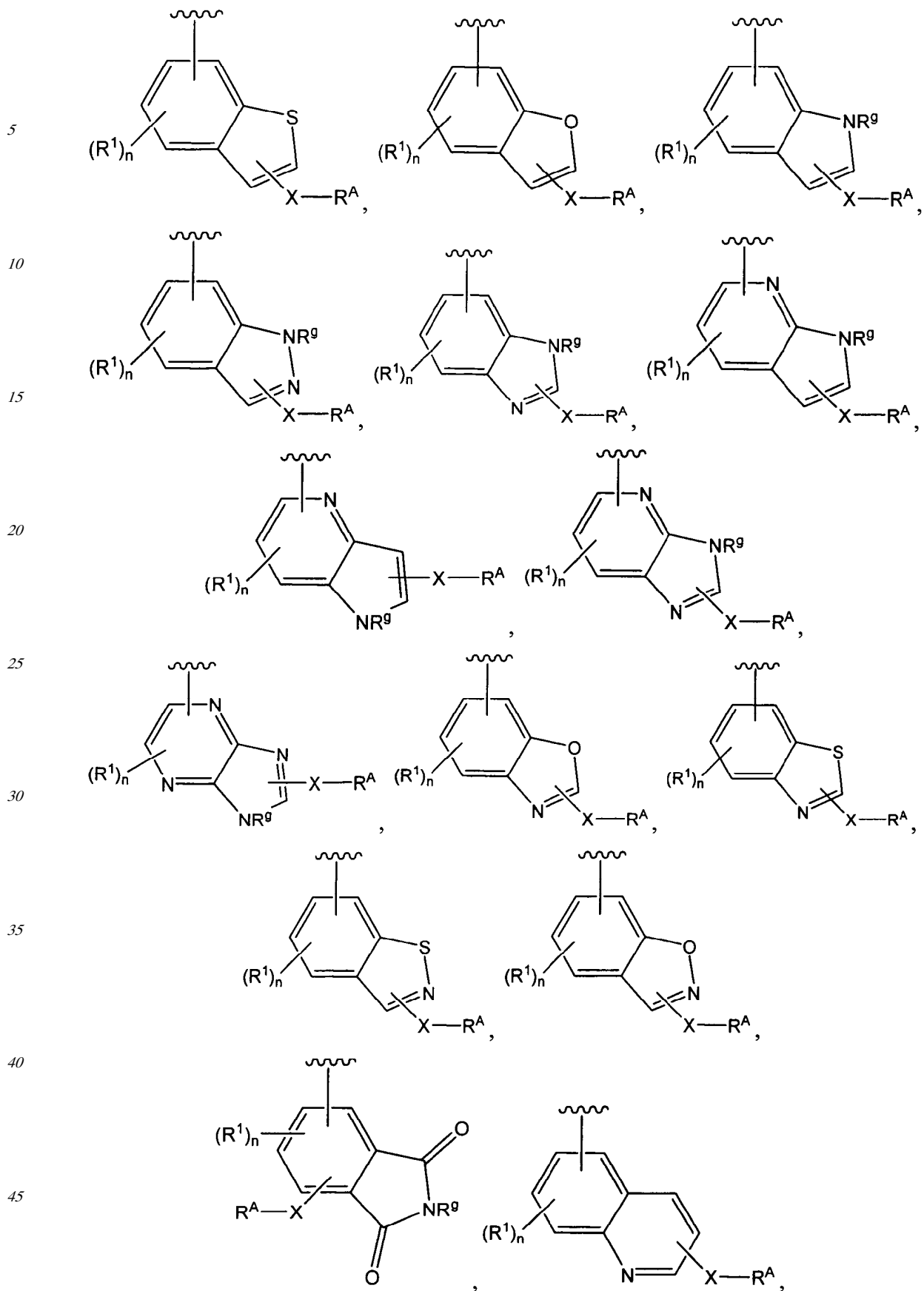
20

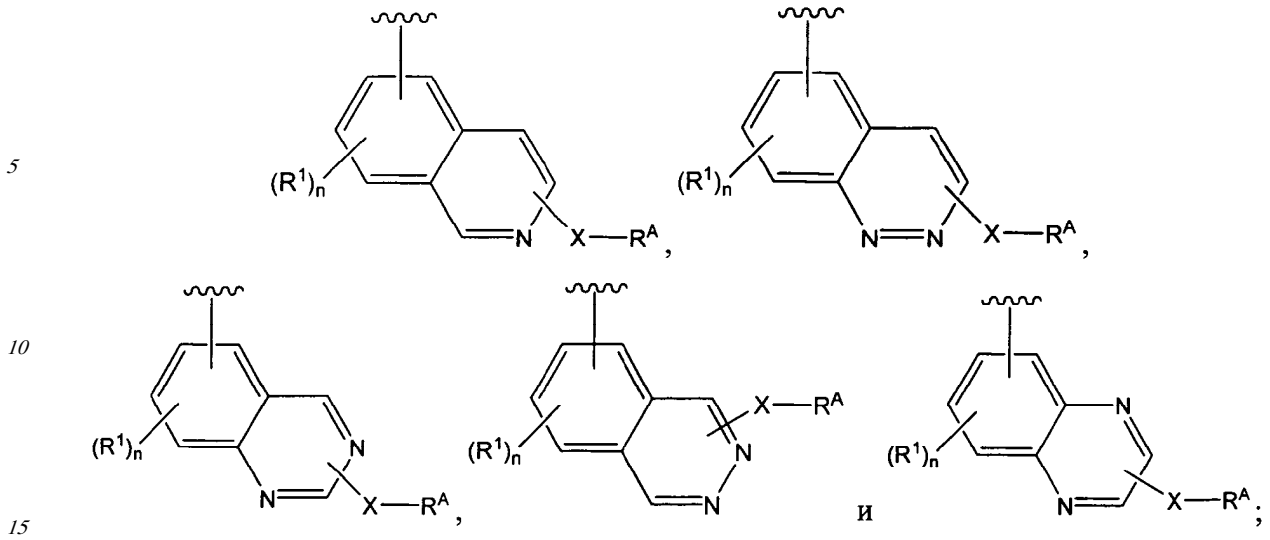
при этом  $X$ ,  $R^A$ ,  $R^1$  и  $n$  имеют значения, определенные выше и в данной заявке.

[0098] В еще других вариантах реализации, Кольцо А представляет собой возможно содержащую заместители насыщенную или частично ненасыщенную  $C_{6-10}$  бициклическую карбоциклическую систему.

[0099] В некоторых вариантах реализации, Кольцо А представляет собой возможно содержащую заместители ароматическую  $C_{6-10}$  бициклическую систему, содержащую один или более гетероатомов, независимо выбранных из группы, состоящей из N, S и O. Ароматические  $C_{6-10}$  бициклические системы этого типа могут быть либо полностью ароматическими (т.е., в которых оба кольца являются ароматическими), либо частично ароматическими (т.е., в которых одно кольцо является ароматическим и одно кольцо не является ароматическим).

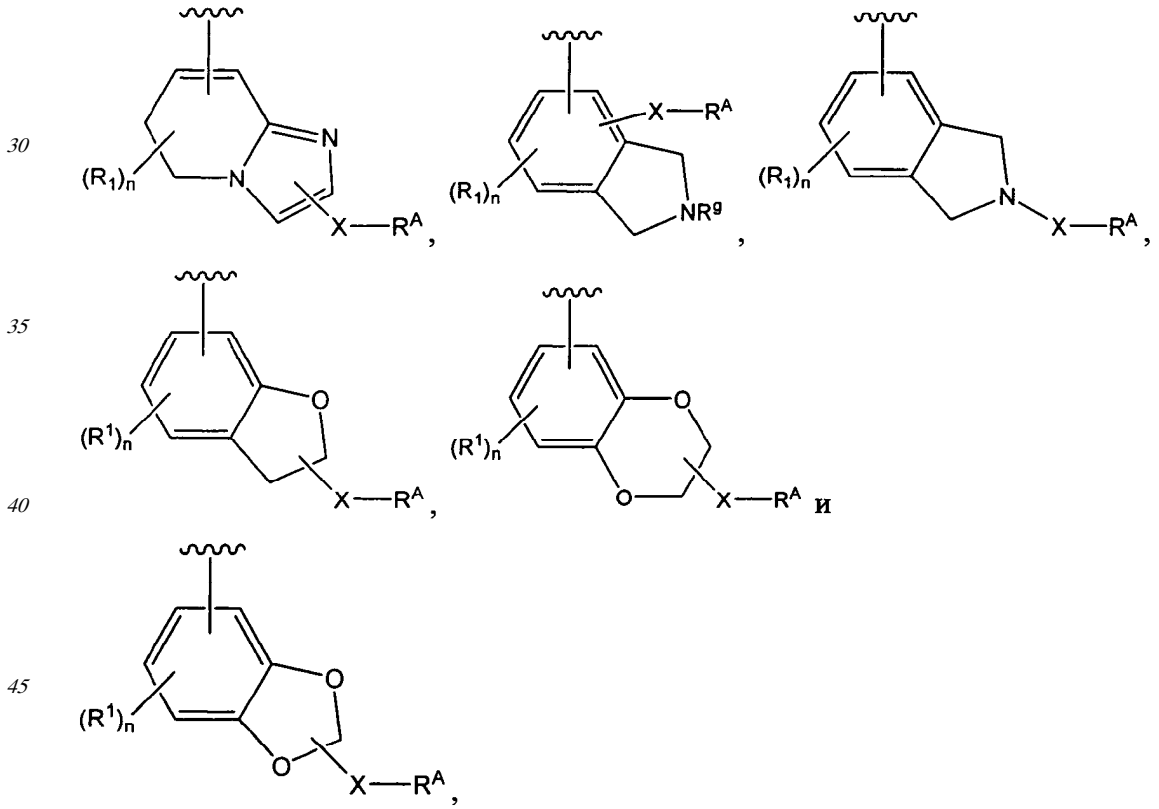
[00100] Например, в некоторых вариантах реализации, Кольцо А представляет собой возможно содержащую заместители полностью ароматическую  $C_{6-10}$  бициклическую систему, содержащую один или более гетероатомов, независимо выбранных из группы, состоящей из N, S и O. Такие ароматические бициклические системы включают, но не ограничены перечисленными:





при этом X, R<sup>A</sup>, R<sup>1</sup>, R<sup>g</sup> и n имеют значения, определенные выше и в данной заявке.

[00101] В других вариантах реализации, Кольцо А представляет собой возможно содержащую заместители частично ароматическую C<sub>6-10</sub> бициклическую систему, содержащую один или более гетероатомов, независимо выбранных из группы, состоящей из N, S и O. Такие бициклические системы включают, но не ограничены перечисленными:



50

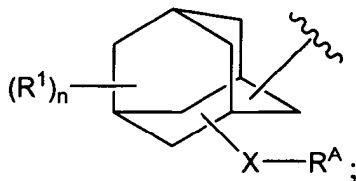
при этом  $X$ ,  $R^A$ ,  $R^1$ ,  $R^g$  и  $n$  имеют значения, определенные выше и в данной заявке.

[00102] В еще других вариантах реализации, Кольцо А представляет собой возможно содержащую заместители насыщенную или частично ненасыщенную  $C_{6-10}$  бициклическую систему, содержащую один или более гетероатомов, независимо выбранных из группы, состоящей из N, S и O.

(с) Трициклические группы Кольца А

[00103] В некоторых вариантах реализации, Кольцо А представляет собой возможно содержащую заместители насыщенную, частично ненасыщенную или ароматическую  $C_{10-16}$  трициклическую систему, возможно содержащую один или более гетероатомов, независимо выбранных из группы, состоящей из N, S и O.

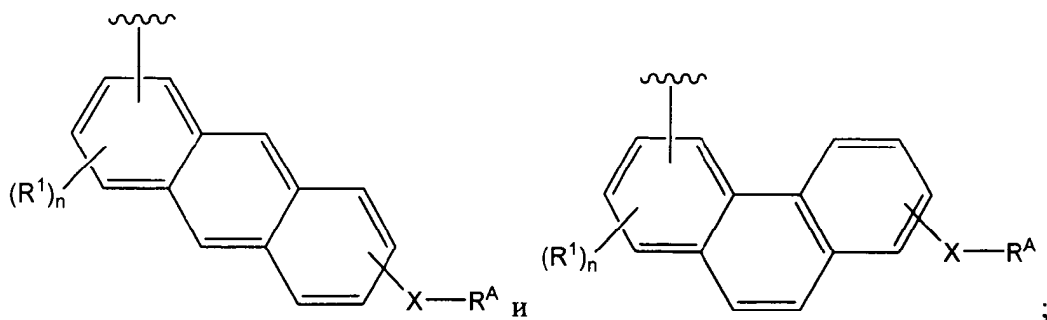
[00104] В некоторых вариантах реализации, Кольцо А представляет собой возможно содержащую заместители насыщенную, частично ненасыщенную или ароматическую  $C_{10-16}$  трициклическую, карбоциклическую систему. Такие трициклические карбоциклические системы включают, но не ограничены следующей:



при этом  $X$ ,  $R^A$ ,  $R^1$  и  $n$  имеют значения, определенные выше и в данной заявке.

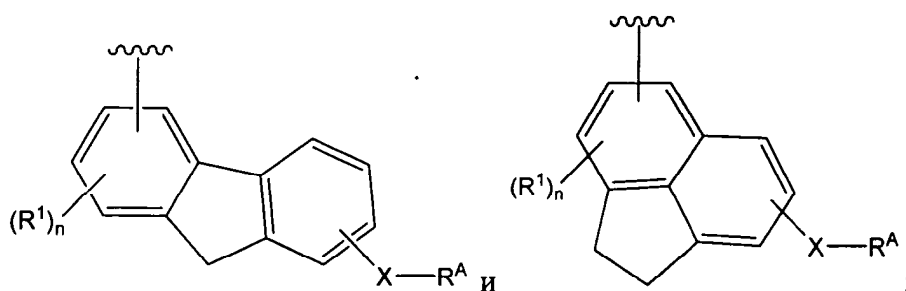
[00105] В некоторых вариантах реализации, Кольцо А представляет собой возможно содержащую заместители ароматическую  $C_{10-16}$  трициклическую, карбоциклическую систему. Ароматические  $C_{6-14}$  трициклические кольцевые системы этого типа могут быть либо полностью ароматическими (т.е., в которых все три кольца являются ароматическими), либо частично ароматическими (т.е., в которых по меньшей мере одно кольцо является ароматическим и по меньшей мере одно кольцо не является ароматическим).

[00106] Например, в некоторых вариантах реализации Кольцо А представляет собой возможно содержащую заместители полностью ароматическую  $C_{10-16}$  трициклическую, карбоциклическую систему. Такие трициклические карбоциклические системы включают, но не ограничены перечисленными:



при этом  $X$ ,  $R^A$ ,  $R^1$  и  $n$  имеют значения, определенные выше и в данной заявке.

[00107] В других вариантах реализации, Кольцо А представляет собой возможно содержащую заместители частично ароматическую  $C_{10-16}$  трициклическую, карбоциклическую систему. Такие трициклические карбоциклические системы включают, но не ограничены перечисленными:



при этом  $X$ ,  $R^A$ ,  $R^1$  и  $n$  имеют значения, определенные выше и в данной заявке.

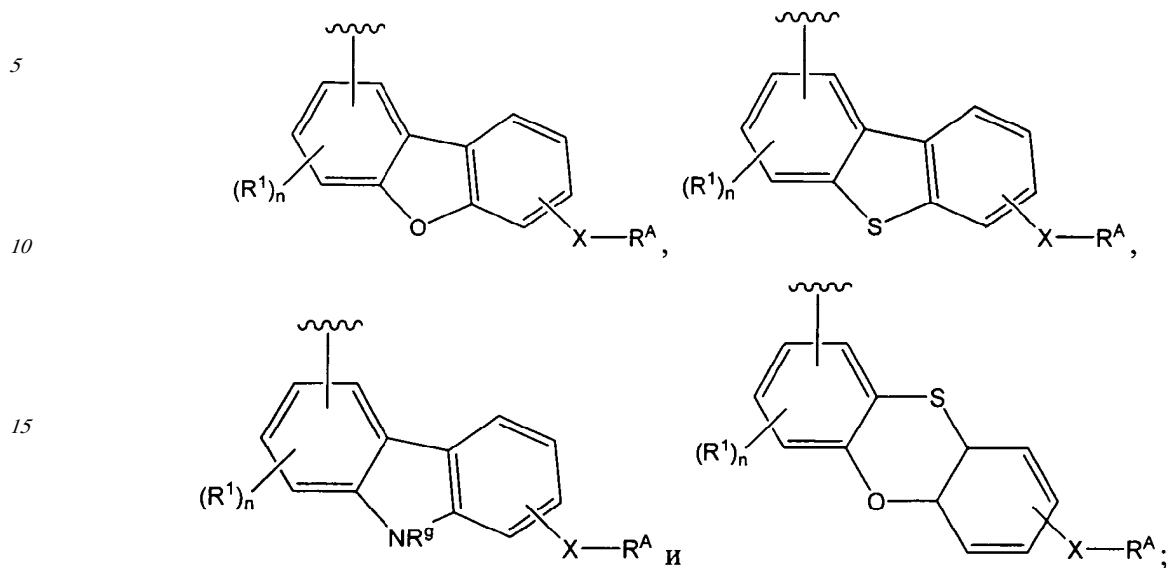
[00108] В некоторых вариантах реализации, Кольцо А представляет собой возможно содержащую заместители насыщенную, частично ненасыщенную или ароматическую  $C_{10-16}$  трициклическую систему, содержащую один или более гетероатомов, независимо выбранных из группы, состоящей из N, S и O.

[00109] Например, в некоторых вариантах реализации, Кольцо А представляет собой возможно содержащую заместители ароматическую  $C_{10-16}$  трициклическую систему, содержащую один или более гетероатомов, независимо выбранных из группы, состоящей из N, S и O. Ароматические  $C_{6-14}$  трициклические системы этого типа могут быть либо полностью ароматическими (т.е., в которых все три кольца являются ароматическими), либо частично ароматическими (т.е., в которых по меньшей мере одно кольцо является ароматическим и по меньшей мере одно кольцо не является ароматическим).

[00110] Например, в некоторых вариантах реализации, Кольцо А представляет собой возможно содержащую заместители полностью ароматическую  $C_{10-16}$  трициклическую систему, содержащую один или более гетероатомов, независимо



выбранных из группы, состоящей из N, S и O. Такие трициклические системы включают, но не ограничены перечисленными:



при этом X, R<sup>A</sup>, R<sup>1</sup>, R<sup>g</sup> и n имеют значения, определенные выше и в данной заявке.

[00111] В других вариантах реализации, Кольцо А представляет собой возможно содержащую заместители частично ароматическую C<sub>10-16</sub> трициклическую систему, содержащую один или более гетероатомов, независимо выбранных из группы, состоящей из N, S и O.

[00112] В еще других вариантах реализации, Кольцо А представляет собой возможно содержащую заместители насыщенную или частично ненасыщенную C<sub>10-16</sub> трициклическую систему, содержащую один или более гетероатомов, независимо выбранных из группы, состоящей из N, S и O.

#### (iv) X

[00113] Что также в целом определено выше, X представляет собой ковалентную связь или бивалентную C<sub>1-6</sub> углеводородную цепь, при этом одна, две или три метиленовые единицы X возможно и независимо имеют в качестве заместителей один или более -O-, -N=N-, -CH=CH-, -NR'-, -S-, -C(=O)-, -C(=NR')-, -S(=O)-, -S(=O)<sub>2</sub>- или на возможно содержащую заместители молекулу фенилена.

[00114] В данной заявке, когда одна, две или три метиленовые единицы X возможно и независимо имеют в качестве заместителей один или более -O-, -N=N-, -CH=CH-, -NR'-, -S-, -C(=O)-, -C(=NR')-, -S(=O)-, -S(=O)<sub>2</sub>- или на возможно содержащую заместители молекулу фенилена, подразумевается, что одна, две или три

метиленовые единицы могут быть замещены на любую из групп  $-O-$ ,  $-N=N-$ ,  $-CH=CH-$ ,  $-NR'-$ ,  $-S-$ ,  $-C(=O)-$ ,  $-C(=NR')-$ ,  $-S(=O)-$ ,  $-S(=O)_2-$  и/или любую их комбинацию (например,  $-C(=O)O-$ ,  $-C(=O)S-$ ,  $-C(=O)NR'-$ ,  $-O-$ фенилен- и тому подобные).

**[00115]** В некоторых вариантах реализации, X представляет собой ковалентную связь.

**[00116]** В некоторых вариантах реализации, X представляет собой бивалентную  $C_{1-6}$  углеводородную цепь. В других вариантах реализации, X представляет собой бивалентную  $C_{1-4}$  углеводородную цепь. В еще других вариантах реализации, X представляет собой бивалентную  $C_{1-2}$  углеводородную цепь. В еще других вариантах реализации, X представляет собой  $-CH_2-$ .

**[00117]** В некоторых вариантах реализации, X представляет собой бивалентную  $C_{1-6}$  углеводородную цепь, при этом одна, две или три метиленовые единицы X возможно и независимо содержит в качестве заместителей один или более  $-O-$ ,  $-N=N-$ ,  $-CH=CH-$ ,  $-NR'-$ ,  $-S-$ ,  $-C(=O)-$ ,  $-C(=NR')-$ ,  $-S(=O)-$ ,  $-S(=O)_2-$  или возможно содержащую заместители молекулу фенилена.

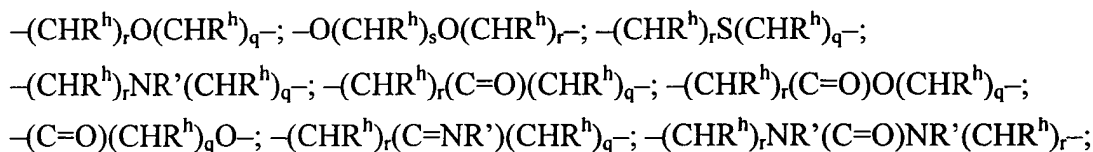
**[00118]** В некоторых вариантах реализации, X представляет собой бивалентную  $C_{1-6}$  углеводородную цепь, при этом одна метиленовая единица X возможно и независимо содержит в качестве заместителей один или более  $-O-$ ,  $-N=N-$ ,  $-CH=CH-$ ,  $-NR'-$ ,  $-S-$ ,  $-C(=O)-$ ,  $-C(=NR')-$ ,  $-S(=O)-$ ,  $-S(=O)_2-$  или возможно содержащую заместители молекулу фенилена.

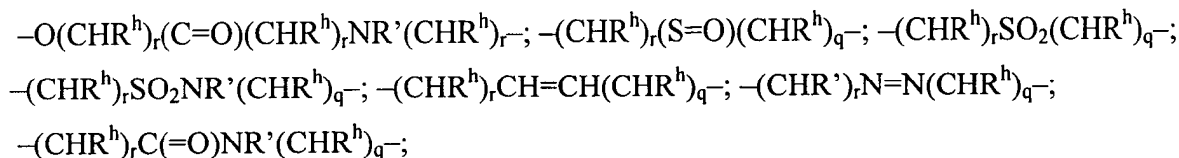
**[00119]** В некоторых вариантах реализации, X представляет собой бивалентную  $C_{1-6}$  углеводородную цепь, при этом одна метиленовая единица X замещена на  $-O-$ .

**[00120]** В некоторых вариантах реализации, X представляет собой бивалентную  $C_{1-6}$  углеводородную цепь, при этом одна метиленовая единица X замещена на  $-NR'-$ .

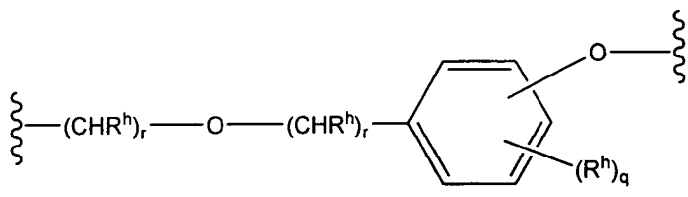
**[00121]** В некоторых вариантах реализации, X представляет собой бивалентную  $C_{1-6}$  углеводородную цепь, при этом одна метиленовая единица X содержит в качестве заместителя возможно содержащую заместители молекулу фенилена.

**[00122]** Типичные бивалентные  $C_{1-6}$  углеводородные цепи X включают, но не ограничены перечисленными:

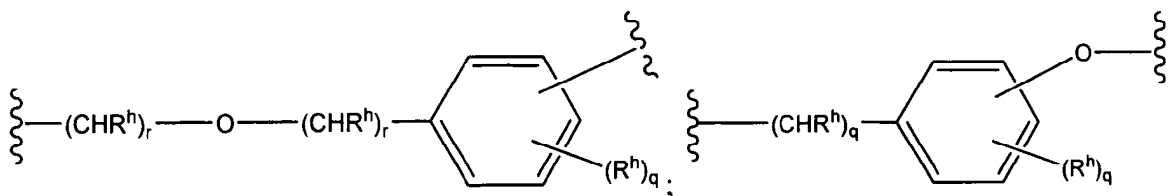




5

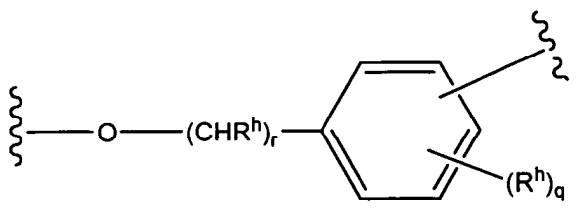


10



15

или



20

при этом  $R'$  имеет значения, определенные выше и в данной заявке;

$R^h$  представляет собой водород, галоген,  $-\text{OR}^i$ ,  $-\text{NR}^k_2$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^m$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^i$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^k)_2$ , или возможно содержащую заместители  $\text{C}_{1-6}$  алифатическую,  $\text{C}_{1-6}$  гетероалифатическую,  $\text{C}_{6-12}$  арильную или  $\text{C}_{6-12}$  гетероарильную группу; при этом  $R^i$  представляет собой водород, подходящую защитную группу для гидроксильной группы или возможно содержащую заместители  $\text{C}_{1-6}$  алифатическую,  $\text{C}_{1-6}$  гетероалифатическую,  $\text{C}_{6-12}$  арильную или  $\text{C}_{6-12}$  гетероарильную группу, каждый встречающийся  $R^k$  представляет собой, независимо, водород, подходящую аминозащитную группу, возможно содержащую заместители  $\text{C}_{1-6}$  алифатическую,  $\text{C}_{1-6}$  гетероалифатическую,  $\text{C}_{6-12}$  арильную или  $\text{C}_{6-12}$  гетероарильную группу, или два  $R^k$  объединены с образованием 5- - 6-членного кольца; и  $R^m$  представляет собой водород, или возможно содержащую заместители  $\text{C}_{1-6}$  алифатическую,  $\text{C}_{1-6}$  гетероалифатическую,  $\text{C}_{6-12}$  арильную или  $\text{C}_{6-12}$  гетероарильную группу;

45

$q$  представляет собой цифру от 0 до 4;

$r$  представляет собой цифру от 0 до 1; и

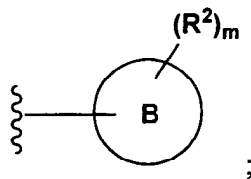
$s$  представляет собой цифру от 1 до 3.

50

[00123] В некоторых вариантах реализации, когда X представляет собой  $-(CHR^h)_rNR'(CHR^h)_q-$ , по меньшей мере один заместитель фтор в Кольце А находится в орто-положении по отношению к атому бора (В). В других вариантах реализации, когда X представляет собой  $-(CH_2)_rNR'(CH_2)_q-$ , по меньшей мере один заместитель фтор в Кольце А находится в орто-положении по отношению к атому бора (В). В еще других вариантах реализации, когда X представляет собой  $-NHCH_2-$ , по меньшей мере один заместитель фтор в Кольце А находится в орто-положении по отношению к атому бора (В). В еще других вариантах реализации, когда X представляет собой  $-NHCH_2-$ , один заместитель фтор в Кольце А находится в орто-положении по отношению к атому бора (В).

(v)  $R^A$

[00124] Как в целом определено выше,  $R^A$  представляет собой (i) водород, галоген,  $-OH$ ,  $-OR$ ,  $-CF_3$ ,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-NC$ ,  $-SO_2R$ ,  $-SOR$ ,  $-C(O)R$ ,  $-CO_2R$ ,  $-C(O)N(R')_2$ ,  $-N_3$ ,  $-N_2R$ , или  $-N(R')_2$ , при этом R и R' такие, как описано в данной заявке; или (ii) Кольцо В формулы:



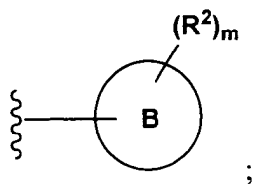
при этом Кольцо В представляет собой возможно содержащую заместители насыщенную, частично ненасыщенную или ароматическую  $C_{5-8}$  моноциклическую,  $C_{6-10}$  бициклическую или  $C_{10-16}$  трициклическую систему, возможно содержащую один или более гетероатомов, независимо выбранных из группы, состоящей из N, S и O.

[00125] В некоторых вариантах реализации,  $R^A$  представляет собой водород, галоген,  $-OH$ ,  $-OR$ ,  $-CF_3$ ,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-NC$ ,  $-SO_2R$ ,  $-SOR$ ,  $-C(O)R$ ,  $-CO_2R$ ,  $-C(O)N(R')_2$ ,  $-N_3$ ,  $-N_2R$ , или  $-N(R')_2$ , при этом R и R' имеют значения, определенные выше и в данной заявке.

[00126] В некоторых вариантах реализации, X представляет собой ковалентную связь и  $R^A$  представляет собой водород, галоген,  $-OH$ ,  $-OR$ ,  $-CF_3$ ,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-NC$ ,  $-SO_2R$ ,  $-SOR$ ,  $-C(O)R$ ,  $-CO_2R$ ,  $-C(O)N(R')_2$ ,  $-C(O)NH_2$ ,  $-CHO$ ,  $-N_3$ ,  $-N_2R$ , или  $-N(R')_2$ , при этом R и R' имеют значения, определенные выше и в данной заявке.

(vi) Кольцо В

[00127] Как в целом определено выше,  $R^A$  представляет собой, в некоторых вариантах реализации, Кольцо В формулы:



10 при этом Кольцо В представляет собой возможно содержащую заместители насыщенную, частично ненасыщенную или ароматическую  $C_{5-8}$  моноциклическую,  $C_{6-10}$  бициклическую или  $C_{10-16}$  трициклическую систему, возможно содержащую один или более гетероатомов, независимо выбранных из группы, состоящей из N, S и O.

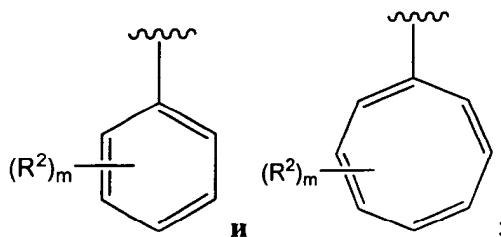
15 [00128] В некоторых вариантах реализации, Кольцо В представляет собой ароматическую систему. В некоторых вариантах реализации, как Кольцо В, так и Кольцо А представляют собой ароматические системы. Тем не менее, в некоторых вариантах реализации, Кольцо В представляет собой насыщенную или частично ненасыщенную систему.

25 (a) *Моноциклические системы*

[00129] В некоторых вариантах реализации, Кольцо В представляет собой возможно содержащую заместители насыщенную, частично ненасыщенную или ароматическую  $C_{5-8}$  моноциклическую систему, возможно содержащую один или более гетероатомов, независимо выбранных из группы, состоящей из N, S и O.

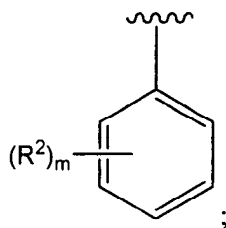
30 [00130] В некоторых вариантах реализации, Кольцо В представляет собой возможно содержащую заместители насыщенную, частично ненасыщенную или ароматическую  $C_{5-8}$  моноциклическую карбоциклическую систему.

35 [0005] Например, в некоторых вариантах реализации, Кольцо В представляет собой возможно содержащую заместители ароматическую  $C_6$  или  $C_8$  моноциклическую карбоциклическую систему. Такие моноциклические карбоциклические системы включают, но не ограничены перечисленными:



50 при этом  $R^2$  и  $m$  имеют значения, определенные выше и в данной заявке.

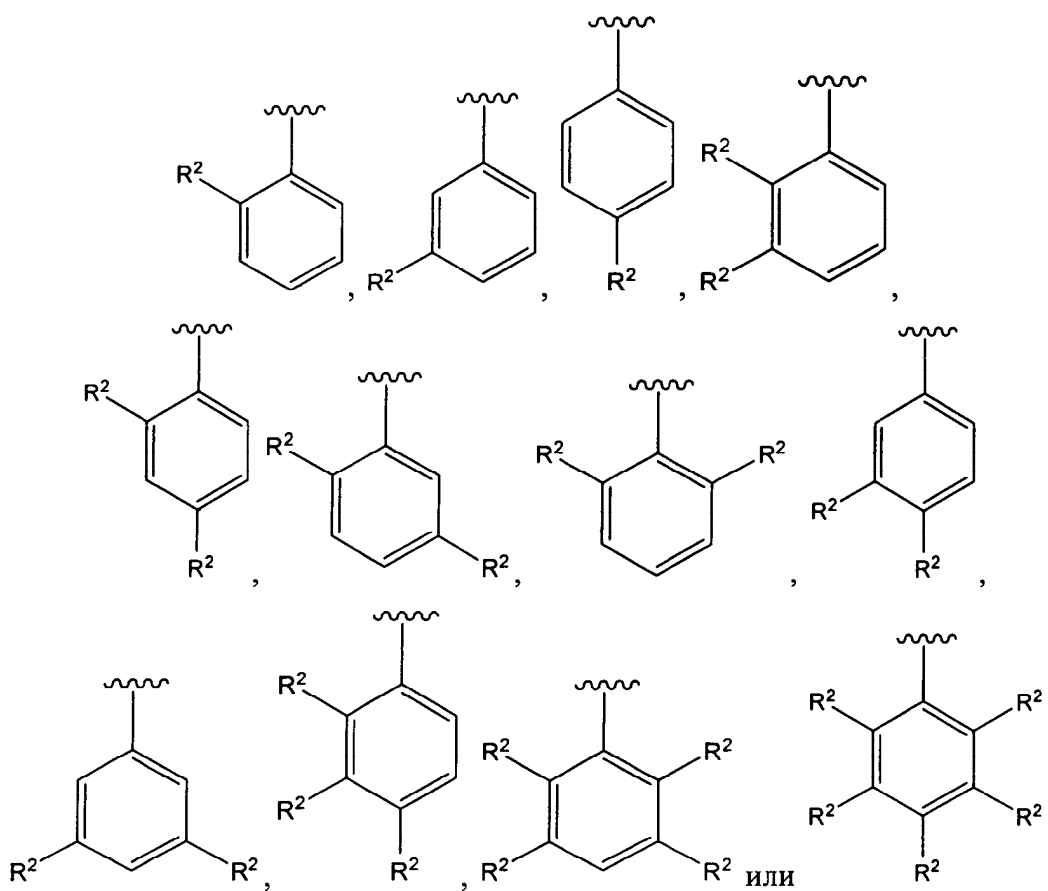
[00131] В некоторых вариантах реализации, Кольцо В представляет собой возможно содержащую заместители фенильную систему формулы:



при этом  $R^2$  и  $m$  имеют значения, определенные выше и в данной заявке; и  $m$  представляет собой целое число между 0 и 5, включительно.

[00132] В некоторых вариантах реализации,  $m$  представляет собой целое число между 0 и 3. В некоторых вариантах реализации,  $m$  представляет собой целое число между 0 и 2. В других вариантах реализации,  $m$  представляет собой 1 или 2. В еще других вариантах реализации,  $m$  представляет собой 1. В еще других вариантах реализации,  $m$  представляет собой 2. В еще других вариантах реализации,  $m$  представляет собой 0.

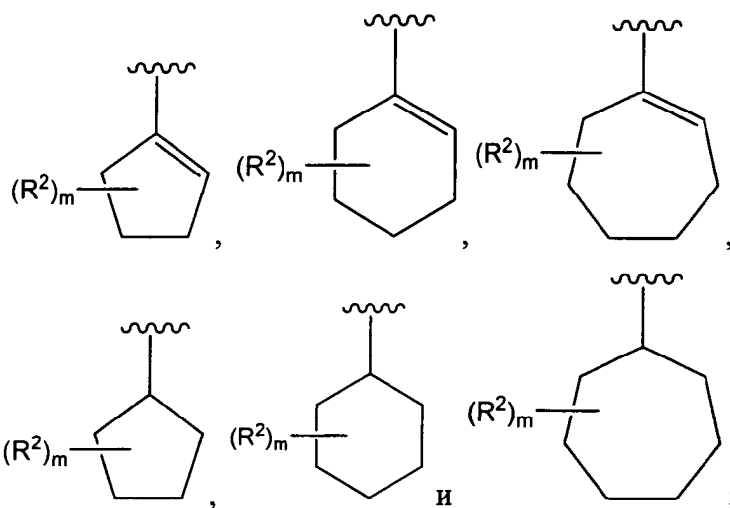
[00133] В некоторых вариантах реализации, Кольцо В представляет собой возможно содержащую заместители фенильную систему любой из формул:



при этом  $R^2$  имеет значения, определенные выше и в данной заявке.

[00134] В некоторых вариантах реализации, Кольцо В представляет собой фенил. В некоторых вариантах реализации как Кольцо В, так и Кольцо А представляют собой фенил.

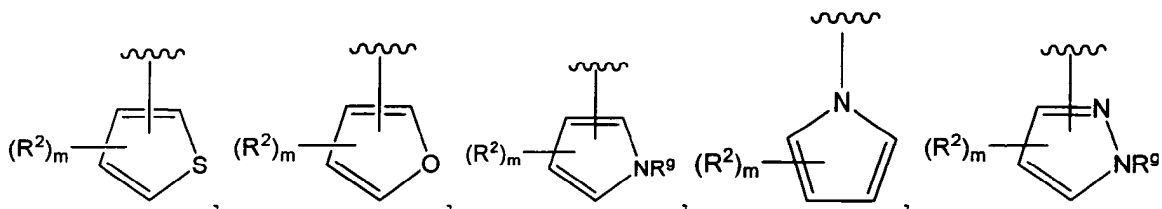
[00135] В других вариантах реализации, Кольцо В представляет собой возможно содержащую заместители насыщенную или частично ненасыщенную  $C_{5-8}$  моноциклическую карбоциклическую систему. Такие моноциклические карбоциклические системы включают, но не ограничены перечисленными:

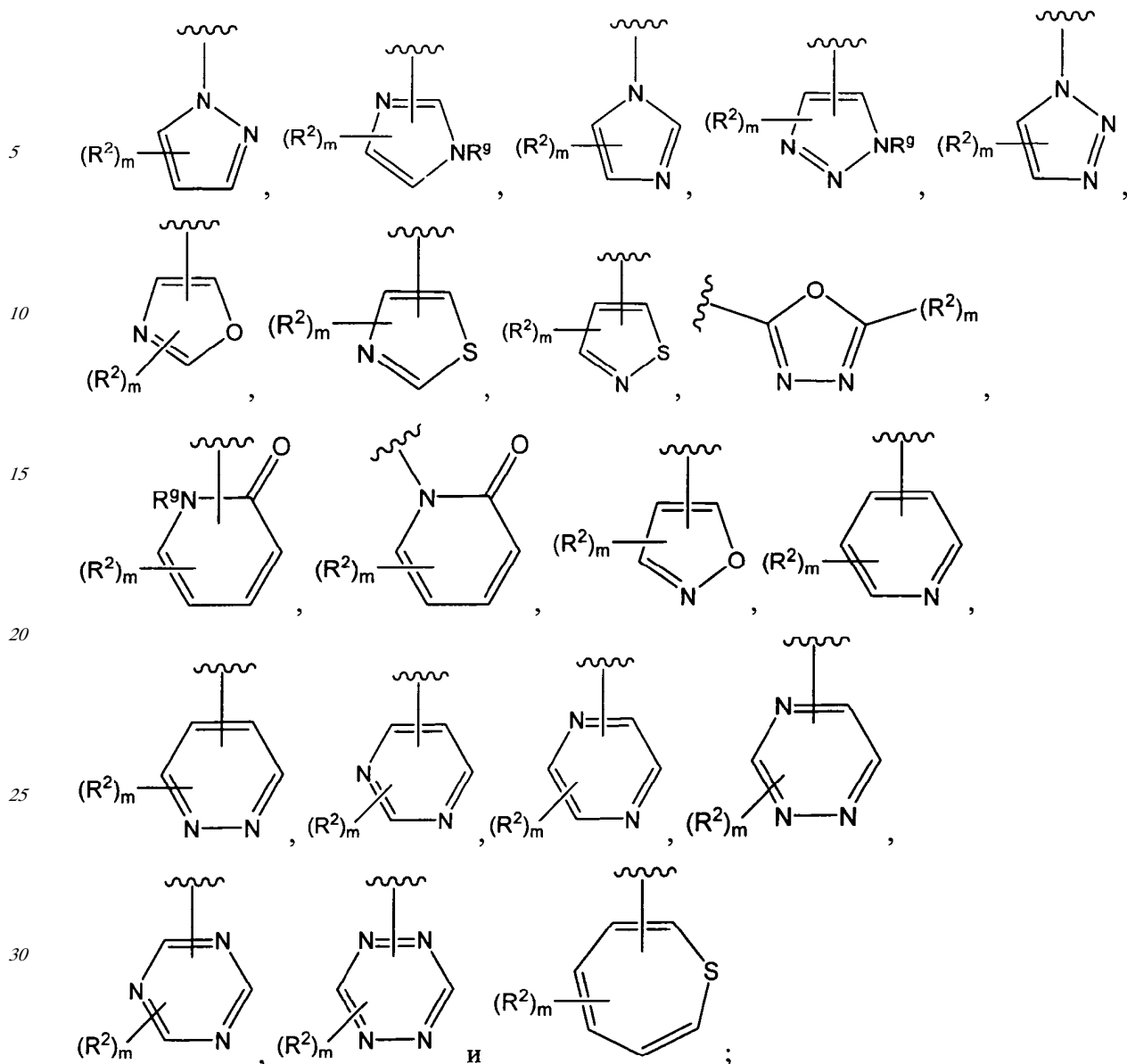


при этом  $R^2$  и  $m$  имеют значения, определенные выше и в данной заявке.

[00136] В других вариантах реализации, Кольцо В представляет собой возможно содержащую заместители насыщенную, частично ненасыщенную или ароматическую  $C_{5-8}$  моноциклическую систему, содержащую один или более гетероатомов, независимо выбранных из группы, состоящей из N, S и O.

[00137] Например, в некоторых вариантах реализации, Кольцо В представляет собой возможно содержащую заместители ароматическую  $C_{5-8}$  моноциклическую систему, содержащую один или более гетероатомов, независимо выбранных из группы, состоящей из N, S и O. Такие ароматические моноциклические системы включают, но не ограничены перечисленными:





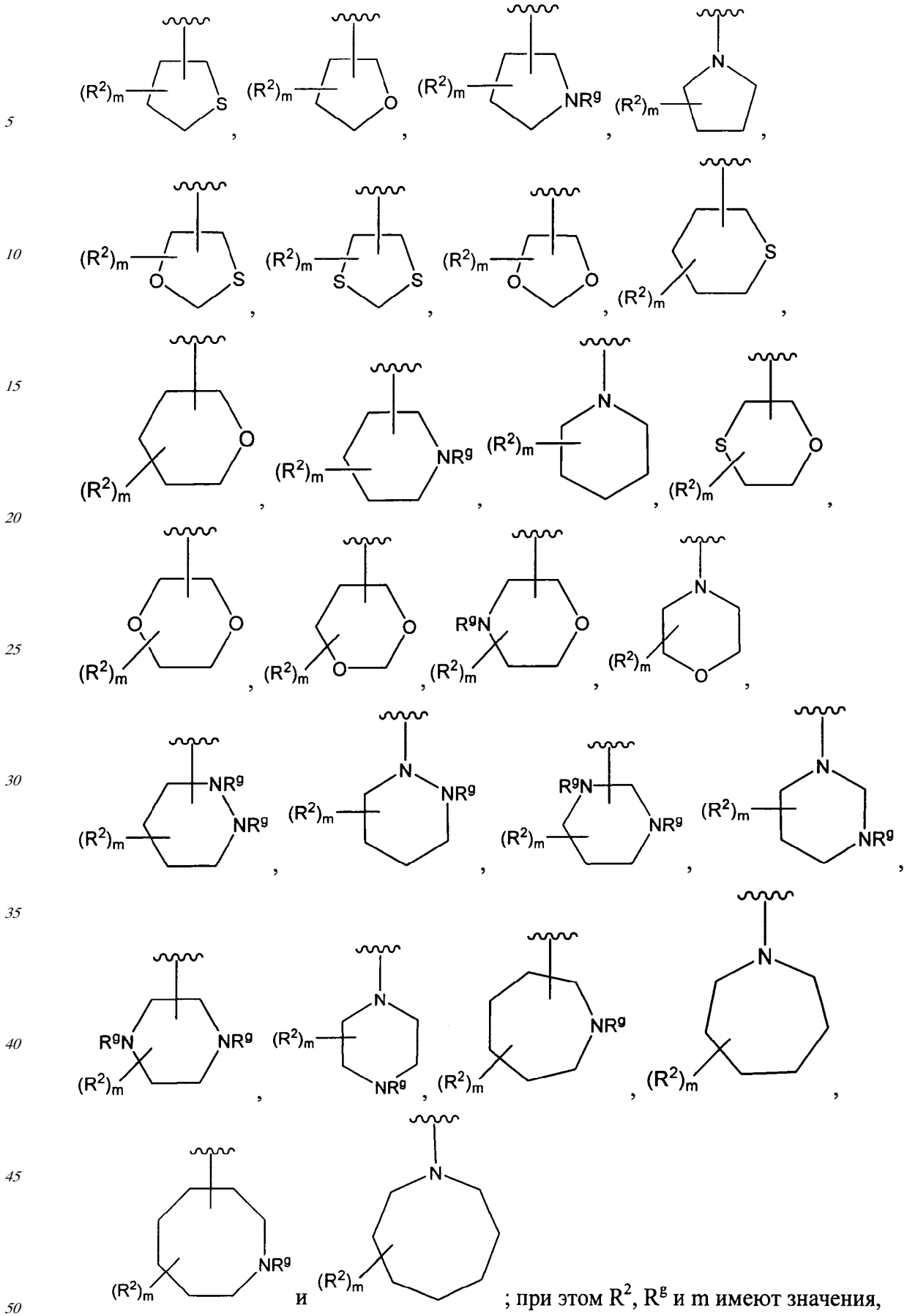
при этом  $R^2$  и  $m$  имеют значения, определенные выше и в данной заявке, и

$R^8$  представляет собой водород, подходящую аминозащитную группу, или возможно содержащую заместители  $C_{1-6}$  алифатическую,  $C_{1-6}$  гетероалифатическую,  $C_{6-12}$  арильную или  $C_{6-12}$  гетероарильную группу.

**[00138]** В других вариантах реализации, Кольцо В представляет собой возможно содержащую заместители насыщенную или частично ненасыщенную  $C_{5-8}$  моноциклическую систему, содержащую один или более гетероатомов, независимо выбранных из группы, состоящей из N, S и O. Такие насыщенные или частично ненасыщенные моноциклические системы включают, но не ограничены перечисленными:

50





определенные выше и в данной заявке.

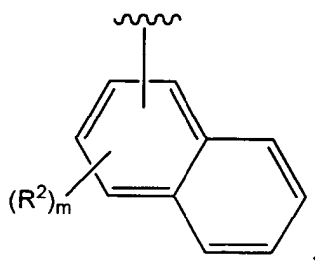
*(b) Бициклические группы Кольца В*

[00139] В некоторых вариантах реализации, Кольцо В представляет собой  
 5 возможно содержащую заместители насыщенную, частично ненасыщенную или  
 ароматическую  $C_{6-10}$  бициклическую систему, возможно содержащую один или более  
 гетероатомов, независимо выбранных из группы, состоящей из N, S и O.

[00140] В некоторых вариантах реализации, Кольцо В представляет собой  
 10 возможно содержащую заместители насыщенную, частично ненасыщенную или  
 ароматическую  $C_{6-10}$  бициклическую карбоциклическую систему.

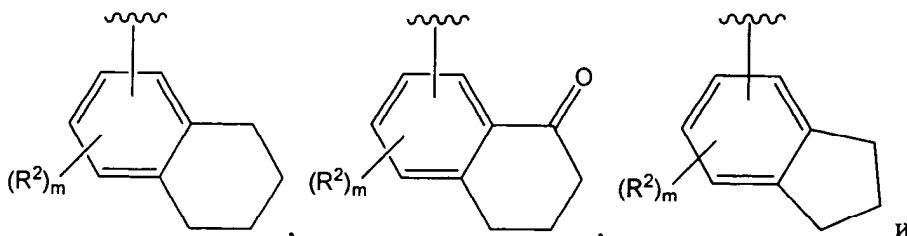
[00141] В некоторых вариантах реализации, Кольцо В представляет собой  
 15 возможно содержащую заместители ароматическую  $C_{6-10}$  бициклическую  
 карбоциклическую систему. Ароматические  $C_{6-10}$  бициклические системы этого типа  
 могут быть либо полностью ароматическими (т.е., в которых оба кольца являются  
 ароматическими), либо частично ароматическими (т.е., в которых одно кольцо является  
 20 ароматическим и одно кольцо не является ароматическим).

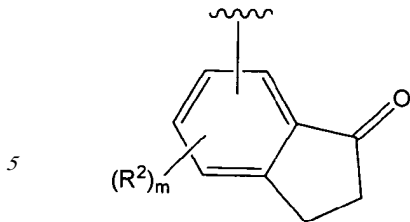
[00142] Например, в некоторых вариантах реализации, Кольцо В представляет  
 25 собой возможно содержащую заместители полностью ароматическую  $C_{6-10}$   
 бициклическую карбоциклическую систему. Такие бициклические карбоциклические  
 системы включают, но не ограничены следующей:



при этом  $R^2$  и  $m$  имеют значения, определенные выше и в данной заявке.

[00143] В других вариантах реализации, Кольцо А представляет собой возможно  
 40 содержащую заместители частично ароматическую  $C_{6-10}$  бициклическую  
 карбоциклическую систему. Такие бициклические карбоциклические системы  
 включают, но не ограничены перечисленными:



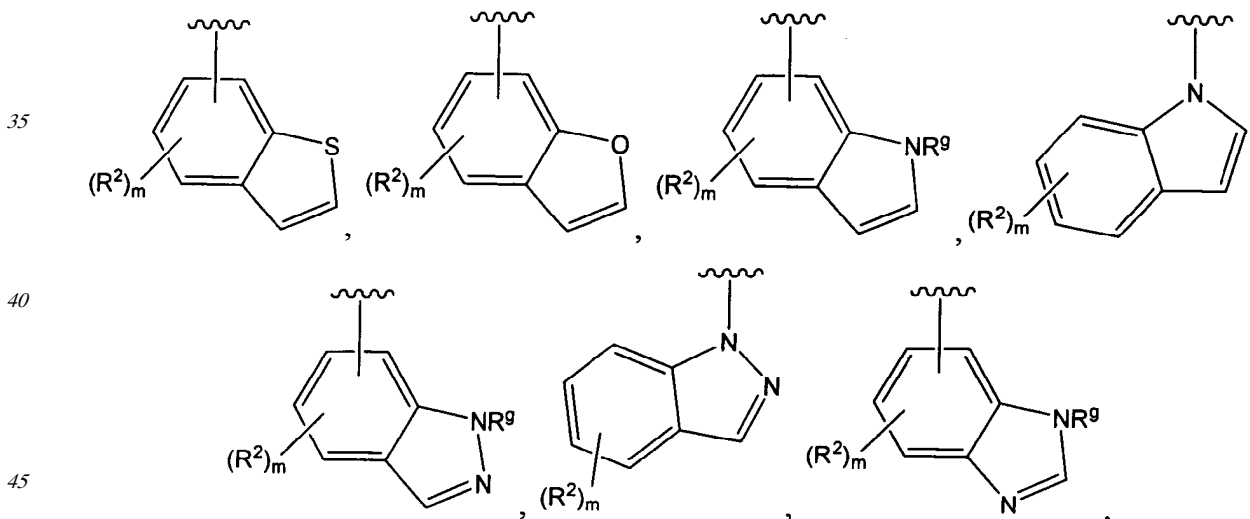


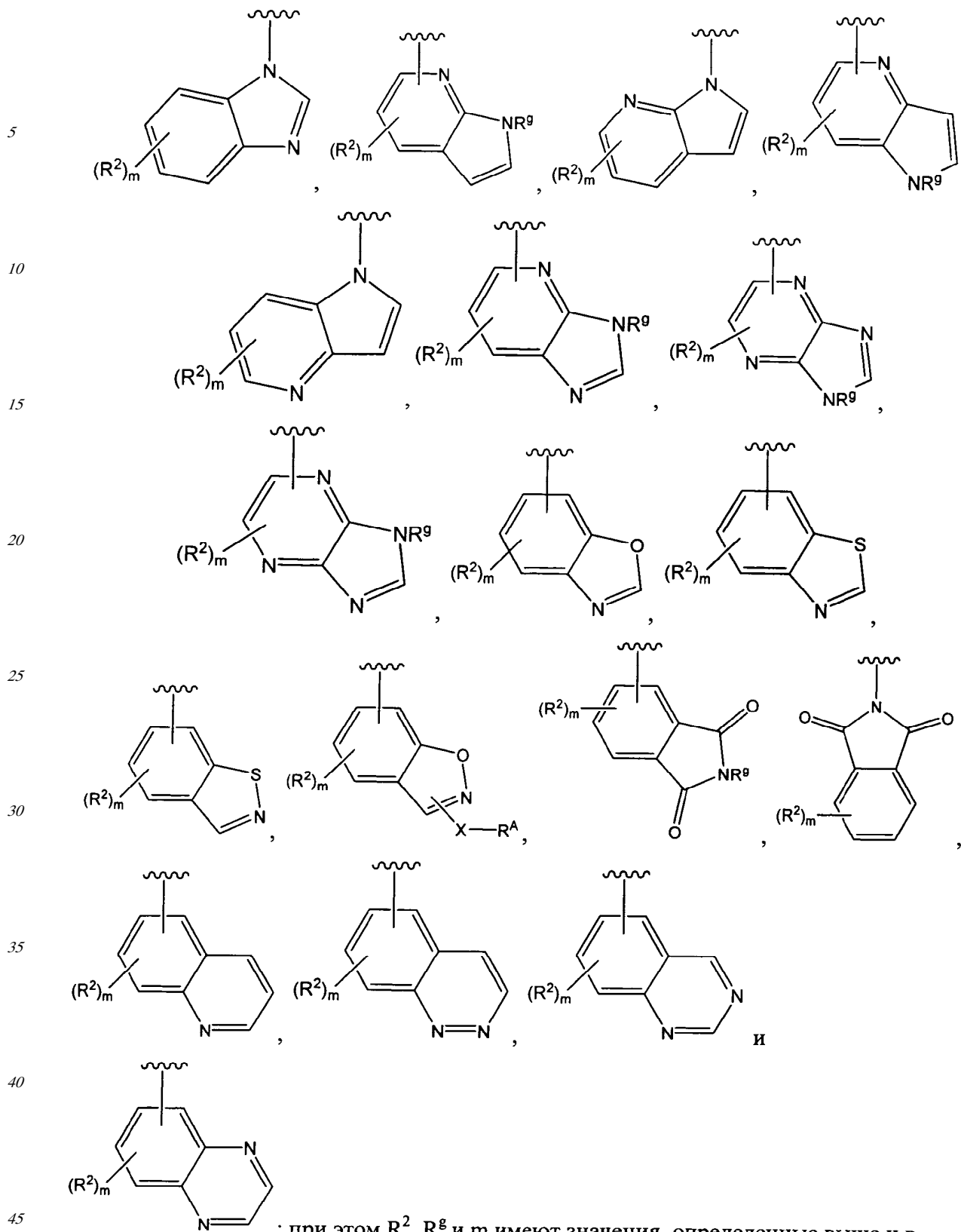
; при этом  $R^2$  и  $m$  имеют значения, определенные выше и в данной заявке.

10 [00144] В еще других вариантах реализации, Кольцо В представляет собой возможно содержащую заместители насыщенную или частично ненасыщенную  $C_{6-10}$  бициклическую карбоциклическую систему.

15 [00145] В некоторых вариантах реализации, Кольцо В представляет собой возможно содержащую заместители ароматическую  $C_{6-10}$  бициклическую систему, содержащую один или более гетероатомов, независимо выбранных из группы, состоящей из N, S и O. Ароматические  $C_{6-10}$  бициклические системы этого типа могут  
20 быть либо полностью ароматическими (т.е., в которых оба кольца являются ароматическими), либо частично ароматическими (т.е., в которых одно кольцо является ароматическим и одно кольцо не является ароматическим).

25 [00146] Например, в некоторых вариантах реализации, Кольцо В представляет собой возможно содержащую заместители полностью ароматическую  $C_{6-10}$  бициклическую систему, содержащую один или более гетероатомов, независимо выбранных из группы, состоящей из N, S и O. Такие ароматические бициклические  
30 системы включают, но не ограничены перечисленными:



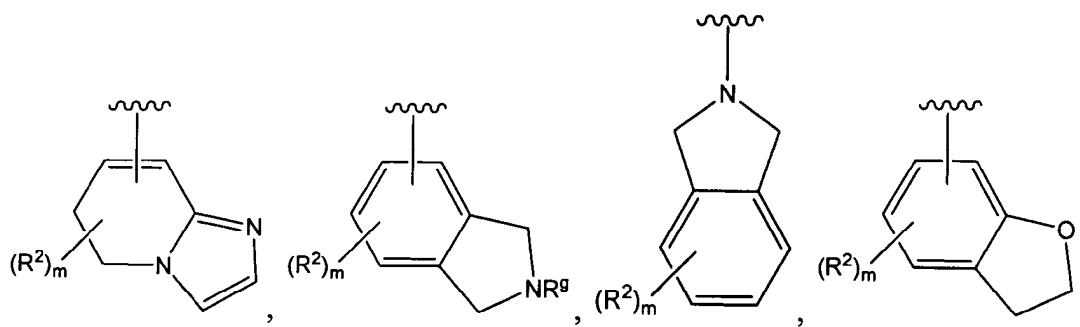


[00147] В других вариантах реализации, Кольцо В представляет собой возможно содержащую заместители частично ароматическую  $C_{6-10}$  бициклическую систему,

содержащую один или более гетероатомов, независимо выбранных из группы, состоящей из N, S и O. Такие бициклические системы включают, но не ограничены перечисленными:

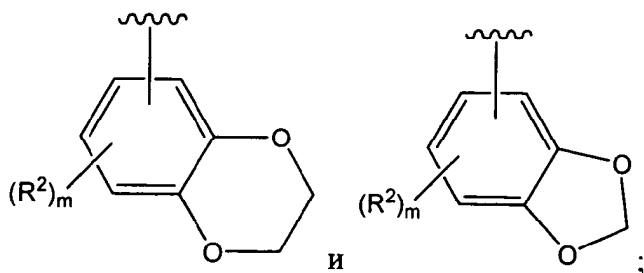
5

10



15

20



при этом  $R^2$ ,  $R^g$  и  $m$  имеют значения, определенные выше и в данной заявке.

25

[00148] В еще других вариантах реализации, Кольцо В представляет собой возможно содержащую заместители насыщенную или частично ненасыщенную  $C_{6-10}$  бициклическую систему, содержащую один или более гетероатомов, независимо выбранных из группы, состоящей из N, S и O.

30

### (с) Трициклические группы Кольца В

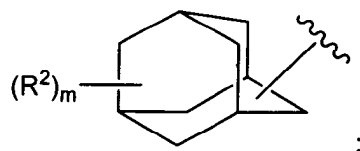
35

[00149] В некоторых вариантах реализации, Кольцо В представляет собой возможно содержащую заместители насыщенную, частично ненасыщенную или ароматическую  $C_{10-16}$  трициклическую систему, возможно содержащую один или более гетероатомов, независимо выбранных из группы, состоящей из N, S и O.

40

[00150] В некоторых вариантах реализации, Кольцо В представляет собой возможно содержащую заместители насыщенную, частично ненасыщенную или ароматическую  $C_{10-16}$  трициклическую, карбоциклическую систему. Такие трициклические карбоциклические системы включают, но не ограничены следующей:

45

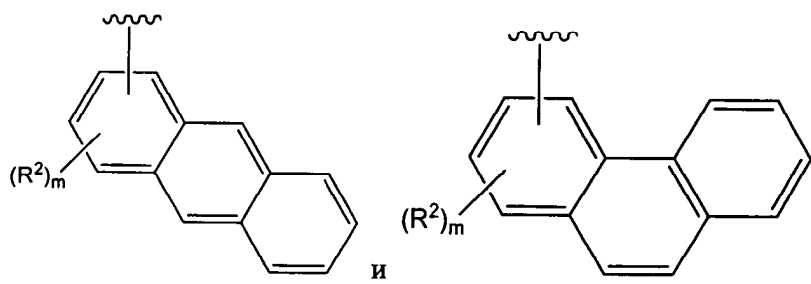


50

при этом  $R^2$  и  $m$  имеют значения, определенные выше и в данной заявке.

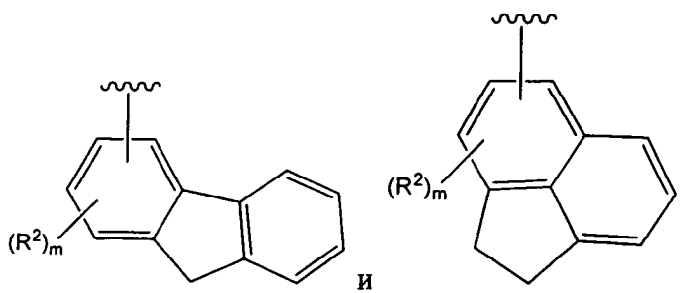
[00151] В некоторых вариантах реализации, Кольцо В представляет собой возможно содержащую заместители ароматическую  $C_{10-16}$  трициклическую, карбоциклическую систему. Ароматические  $C_{6-14}$  трициклические системы этого типа могут быть либо полностью ароматическими (т.е., в которых все три кольца являются ароматическими), либо частично ароматическими (т.е., в которых по меньшей мере одно кольцо является ароматическим и по меньшей мере одно кольцо не является ароматическим).

[00152] Например, в некоторых вариантах реализации, Кольцо В представляет собой возможно содержащую заместители полностью ароматическую  $C_{10-16}$  трициклическую, карбоциклическую систему. Такие трициклические карбоциклические системы включают, но не ограничены перечисленными:



при этом  $R^2$  и  $m$  имеют значения, определенные выше и в данной заявке.

[00153] В других вариантах реализации, Кольцо В представляет собой возможно содержащую заместители частично ароматическую  $C_{10-16}$  трициклическую, карбоциклическую систему. Такие трициклические карбоциклические системы включают, но не ограничены перечисленными:



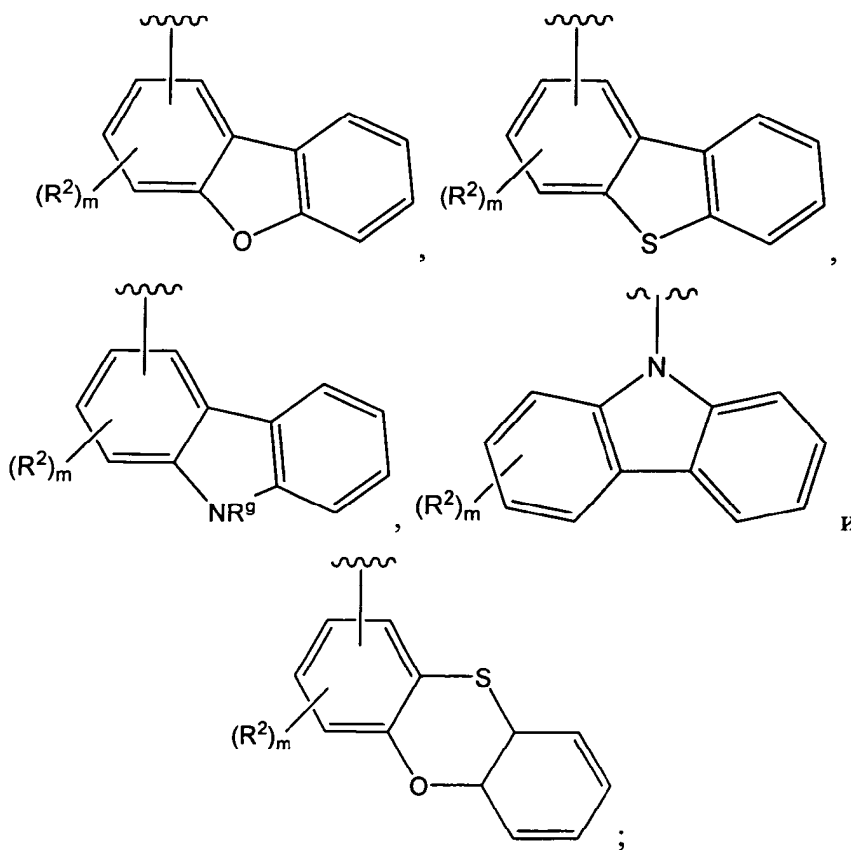
при этом  $R^2$  и  $m$  имеют значения, определенные выше и в данной заявке.

[00154] В некоторых вариантах реализации, Кольцо В представляет собой возможно содержащую заместители насыщенную, частично ненасыщенную или ароматическую  $C_{10-16}$  трициклическую систему, содержащую один или более гетероатомов, независимо выбранных из группы, состоящей из N, S и O.

[00155] Например, в некоторых вариантах реализации, Кольцо В представляет собой возможно содержащую заместители ароматическую  $C_{10-16}$  трициклическую

систему, содержащую один или более гетероатомов, независимо выбранных из группы, состоящей из N, S и O. Ароматические C<sub>6-14</sub> трициклические системы этого типа могут быть либо полностью ароматическими (т.е., в которых все три кольца являются ароматическими), либо частично ароматическими (т.е., в которых по меньшей мере одно кольцо является ароматическим и по меньшей мере одно кольцо не является ароматическим).

[00156] Например, в некоторых вариантах реализации, Кольцо В представляет собой возможно содержащую заместители полностью ароматическую C<sub>10-16</sub> трициклическую систему, содержащую один или более гетероатомов, независимо выбранных из группы, состоящей из N, S и O. Такие трициклические системы включают, но не ограничены перечисленными:



при этом  $R^2$ ,  $R^g$  и  $m$  имеют значения, определенные выше и в данной заявке.

[00157] В других вариантах реализации, Кольцо В представляет собой возможно содержащую заместители частично ароматическую C<sub>10-16</sub> трициклическую систему, содержащую один или более гетероатомов, независимо выбранных из группы, состоящей из N, S и O.

[00158] В еще других вариантах реализации, Кольцо В представляет собой возможно содержащую заместители насыщенную или частично ненасыщенную C<sub>10-16</sub>

трициклическую систему, содержащую один или более гетероатомов, независимо выбранных из группы, состоящей из N, S и O.

5 (vii)  $R^1$

[00159] Что также в целом определено выше, каждый встречающийся  $R^1$  представляет собой, независимо, галоген,  $-OR$ ,  $-CF_3$ ,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-NC$ ,  $-SO_2R$ ,  $-SOR$ ,  $-C(O)R$ ,  $-CO_2R$ ,  $-C(O)N(R')_2$ ,  $-N_3$ ,  $-N_2R$ ,  $-N(R')_2$ ,  $-B(OH_2)$  или возможно содержащую заместители  $C_{1-8}$  алифатическую группу, при этом каждый встречающийся R и R' имеет значения, описанные в данной заявке; или две  $R^1$ -группы вместе образуют 5- - 6-членное гетероциклическое кольцо.

[00160] В некоторых вариантах реализации, каждый встречающийся  $R^1$  представляет собой, независимо, галоген,  $-OR$ ,  $-CF_3$ ,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-NC$ ,  $-SO_2R$ ,  $-SOR$ ,  $-C(O)R$ ,  $-CO_2R$ ,  $-C(O)N(R')_2$ ,  $-N_3$ ,  $-N_2R$ , или  $-N(R')_2$ .

[00161] В некоторых вариантах реализации, каждый встречающийся  $R^1$  представляет собой, независимо, галоген, или  $-OR$ . В некоторых вариантах реализации,  $R^1$  представляет собой галоген. В других вариантах реализации,  $R^1$  представляет собой  $-F$  или  $-Cl$ . В еще других вариантах реализации,  $R^1$  представляет собой  $-F$ .

[00162] В некоторых вариантах реализации, по меньшей мере один  $R^1$  находится в орто-положении по отношению к атому бора. В других вариантах реализации, по меньшей мере один  $R^1$  находится в мета-положении по отношению к атому бора. В еще других вариантах реализации, по меньшей мере один  $R^1$  находится в пара-положении по отношению к атому бора.

[00163] В еще других вариантах реализации, n представляет собой 1 и  $R^1$  находится в орто-положении по отношению к атому бора. В других вариантах реализации, n представляет собой 1 и  $R^1$  находится в мета-положении по отношению к атому бора. В еще других вариантах реализации, n представляет собой 1 и  $R^1$  находится в пара-положении по отношению к атому бора.

(viii)  $R^2$

[00164] Что также в целом определено выше, каждый встречающийся  $R^2$  представляет собой, независимо, галоген,  $-OR$ ,  $-CF_3$ ,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-NC$ ,  $-SO_2R$ ,  $-SOR$ ,  $-C(O)R$ ,  $-CO_2R$ ,  $-C(O)N(R')_2$ ,  $-N_3$ ,  $-N_2R$ ,  $-N(R')_2$ , или возможно содержащую



заместители  $C_{1-8}$  алифатическую группу, при этом каждый встречающийся R и R' имеет значения, описанные в данной заявке.

5 [00165] В некоторых вариантах реализации, каждый встречающийся  $R^2$  представляет собой, независимо, галоген,  $-OR$ ,  $-CF_3$ ,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-NC$ ,  $-SO_2R$ ,  $-SOR$ ,  $-C(O)R$ ,  $-CO_2R$ ,  $-C(O)N(R')$ ,  $-N_3$ ,  $-N_2R$ ,  $-N(R')$  или возможно содержащую заместители  $C_{1-6}$  алифатическую группу.

10 [00166] В некоторых вариантах реализации, каждый встречающийся  $R^2$  представляет собой, независимо, галоген или  $-OR$ . В некоторых вариантах реализации,  $R^2$  представляет собой галоген. В других вариантах реализации,  $R^2$  представляет собой  $-F$  или  $-Cl$ . В еще других вариантах реализации,  $R^2$  представляет собой  $-F$ .

15 [00167] В некоторых вариантах реализации, по меньшей мере один  $R^2$  находится в орто-положении по отношению к линкерной группе X. В других вариантах реализации, по меньшей мере один  $R^2$  находится в мета-положении по отношению к линкерной группе X. В еще других вариантах реализации, по меньшей мере один  $R^2$  находится в пара-положении по отношению к линкерной группе X.

20 [00168] В еще других вариантах реализации, m представляет собой 1 и  $R^2$  находится в орто-положении по отношению к линкерной группе X. В других вариантах реализации, m представляет собой 1 и  $R^2$  находится в мета-положении по отношению к линкерной группе X. В еще других вариантах реализации, m представляет собой 1 и  $R^2$  находится в пара-положении по отношению к линкерной группе X.

#### (ix) Типичные соединения

35 [00169] Типичные соединения согласно настоящему изобретению описаны в *Примерах* и в Таблицах 1 и 2, приведенных ниже. Соединения согласно настоящему изобретению испытывали в качестве ингибиторов ГАЖК человека или крысы, применяя способ, описанный подробно в Примере 172. Активность типичных соединений приведена в Таблицах 1 и 2 ниже, при этом активность, обозначенная как

40 "A", относится к соединениям имеющим  $K_i$ , меньшую чем или равную 0.01 микроМ, "B" относится к соединениям, имеющим  $K_i$  в интервале между 0.01 микроМ и 0.1 микроМ, "C" относится к соединениям, имеющим  $K_i$  в интервале между 0.01 микроМ и 1 микроМ, и "D" относится к соединениям, имеющим  $K_i$  равную более чем 1 микроМ.

50

ТАБЛИЦА 1

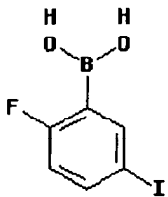
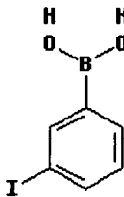
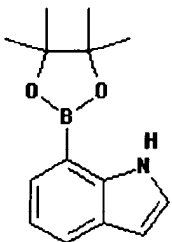
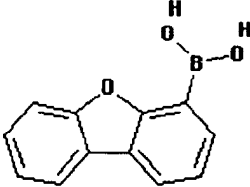
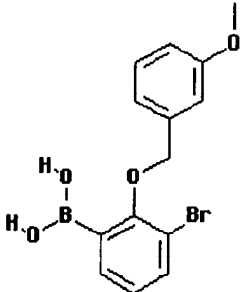
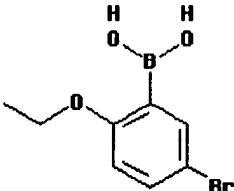
Соединение	Активность	Соединение	Активность
<p>5</p> <p>10</p> 	C		B
I-1		I-2	
<p>20</p> <p>25</p> 	D		C
I-3		I-4	
<p>30</p> <p>35</p> <p>40</p> 	D		D
I-5		I-6	

ТАБЛИЦА 1

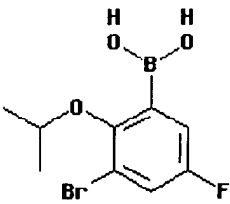
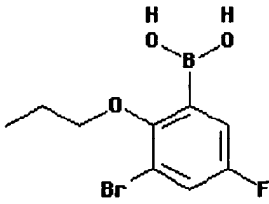
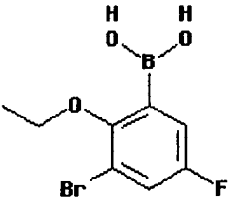
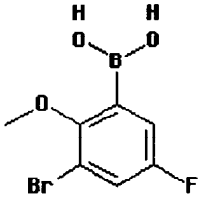
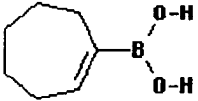
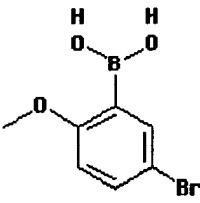
Соединение	Активность	Соединение	Активность
<p>5</p> <p>10</p> 	D		D
I-7		I-8	
<p>20</p> <p>25</p> 	C		B
I-9		I-10	
<p>30</p> <p>35</p> <p>40</p> 	D		D
I-11		I-12	

ТАБЛИЦА 1

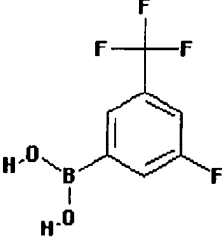
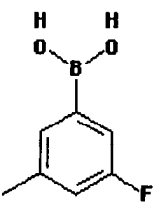
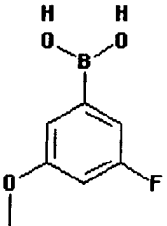
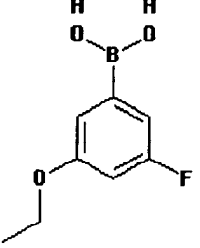
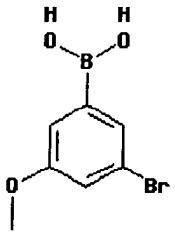
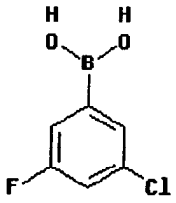
Соединение	Активность	Соединение	Активность
<p>5</p> <p>10</p> 	В		С
I-13		I-14	
<p>20</p> <p>25</p> 	С		С
I-15		I-16	
<p>30</p> <p>35</p> <p>40</p> 	D		В
I-17		I-18	

ТАБЛИЦА 1

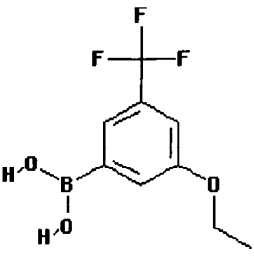
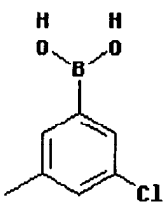
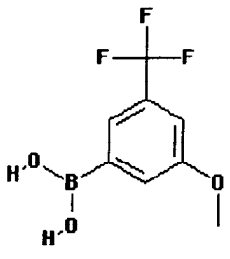
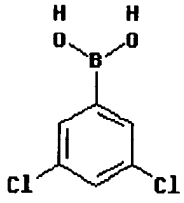
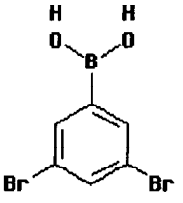
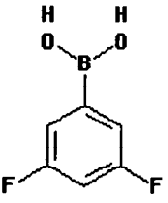
Соединение	Активность	Соединение	Активность
<p>5</p>  <p>10</p>	D		C
<b>I-19</b>		<b>I-20</b>	
<p>20</p>  <p>25</p>	D		C
<b>I-21</b>		<b>I-22</b>	
<p>30</p>  <p>35</p>	C		C
<b>I-23</b>		<b>I-24</b>	

ТАБЛИЦА 1

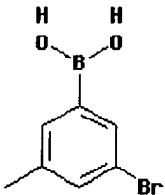
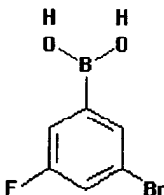
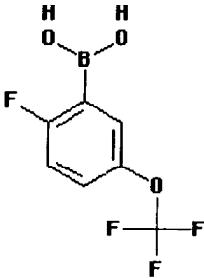
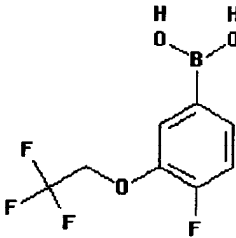
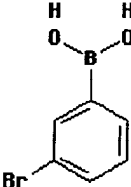
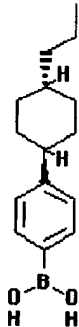
Соединение	Активность	Соединение	Активность
<p>5</p> <p>10</p> 	C		B
I-25		I-26	
<p>20</p> <p>25</p> 	B		C
I-27		I-28	
<p>30</p> <p>35</p> <p>40</p> 	B		A
I-29		I-30	

ТАБЛИЦА 1

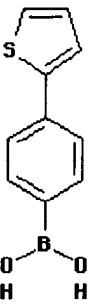
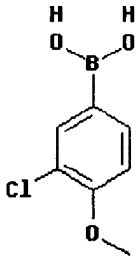
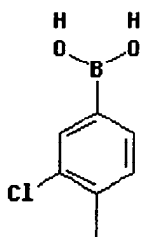
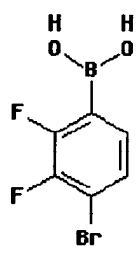
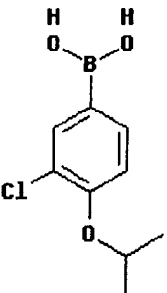
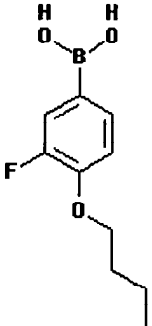
Соединение	Активность	Соединение	Активность
<p>5</p>  <p>10</p>	В	 <p>15</p>	С
<b>I-31</b>		<b>I-32</b>	
 <p>20</p> <p>25</p>	С	 <p>30</p>	В
<b>I-33</b>		<b>I-34</b>	
 <p>35</p> <p>40</p>	В	 <p>45</p>	А
<b>I-35</b>		<b>I-36</b>	

ТАБЛИЦА 1

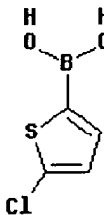
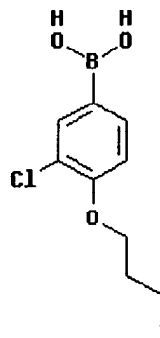
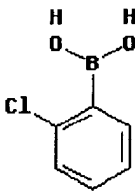
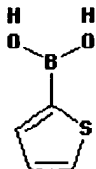
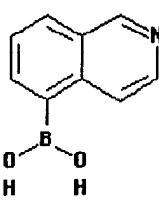
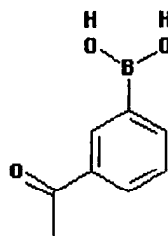
Соединение	Активность	Соединение	Активность
<p>5</p> <p>10</p>  <p>I-37</p>	C	<p>5</p> <p>10</p>  <p>I-38</p>	A
I-37		I-38	
<p>20</p> <p>25</p>  <p>I-39</p>	C	<p>20</p> <p>25</p>  <p>I-40</p>	D
I-39		I-40	
<p>30</p> <p>35</p> <p>40</p>  <p>I-41</p>	D	<p>30</p> <p>35</p> <p>40</p>  <p>I-42</p>	C
I-41		I-42	



ТАБЛИЦА 1

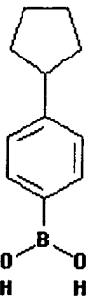
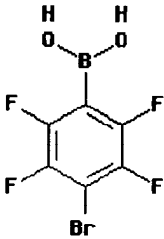
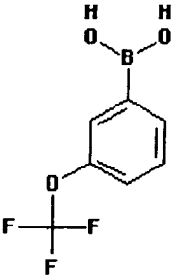
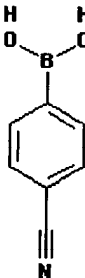
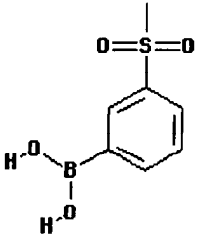
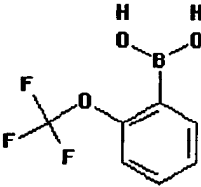
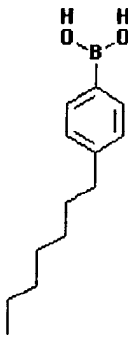
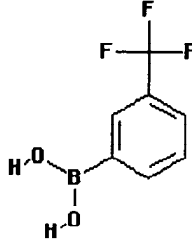
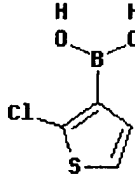
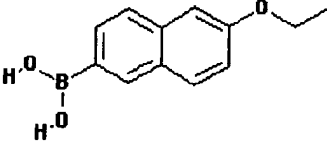
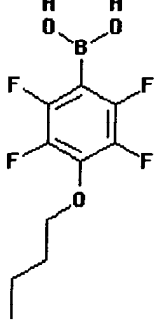
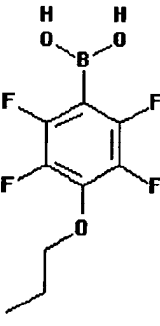
Соединение	Активность	Соединение	Активность
<p>5</p>  <p>10</p>	A	 <p>15</p>	D
<b>I-43</b>		<b>I-44</b>	
<p>20</p>  <p>25</p>	C	 <p>30</p>	C
<b>I-45</b>		<b>I-46</b>	
<p>35</p>  <p>40</p>	D	 <p>45</p>	C
<b>I-47</b>		<b>I-48</b>	

ТАБЛИЦА 1

Соединение	Активность	Соединение	Активность
<p>5</p>  <p>10</p>	A	 <p>15</p>	B
<b>I-49</b>		<b>I-50</b>	
<p>20</p>  <p>25</p>	C	 <p>30</p>	A
<b>I-51</b>		<b>I-52</b>	
<p>35</p>  <p>40</p>	D	 <p>45</p>	D
<b>I-53</b>		<b>I-54</b>	

45

50

ТАБЛИЦА 1

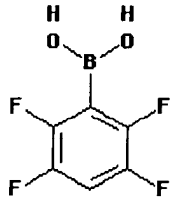
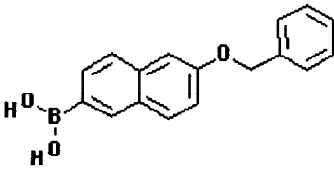
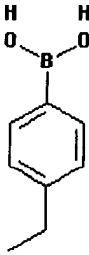
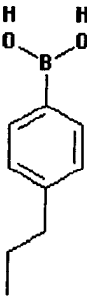
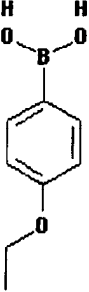
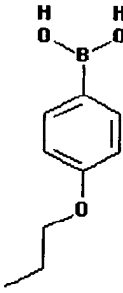
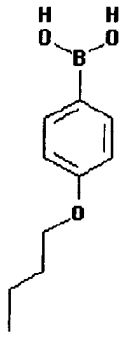
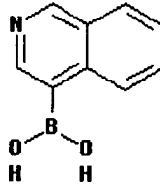
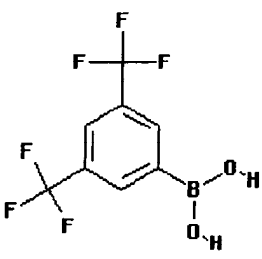
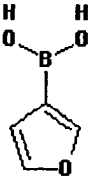
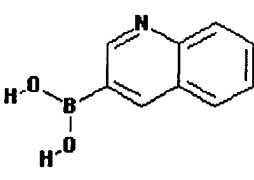
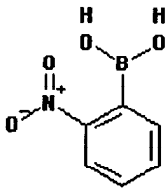
Соединение	Активность	Соединение	Активность
<p>5</p> <p>10</p> 	D		A
I-55		I-56	
<p>20</p> <p>25</p> 	C		B
I-57		I-58	
<p>30</p> <p>35</p> <p>40</p> 	C		B
I-59		I-60	

ТАБЛИЦА 1

Соединение	Активность	Соединение	Активность
<p>5</p>  <p>10</p>	B		D
<b>I-61</b>		<b>I-62</b>	
<p>20</p>  <p>25</p>	D		D
<b>I-63</b>		<b>I-64</b>	
<p>30</p>  <p>35</p>	D		D
<b>I-65</b>		<b>I-66</b>	

45

50

ТАБЛИЦА 1

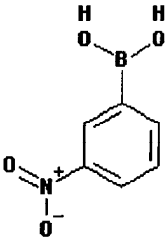
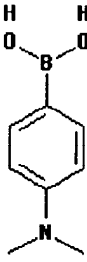
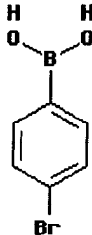
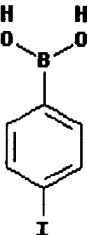
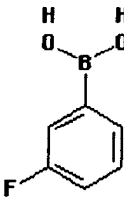
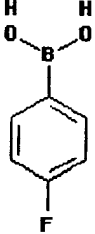
Соединение	Активность	Соединение	Активность
<p>5</p>  <p>10</p>	C	 <p>15</p>	D
<b>I-67</b>		<b>I-68</b>	
<p>20</p>  <p>25</p>	C	 <p>30</p>	B
<b>I-69</b>		<b>I-70</b>	
<p>35</p>  <p>40</p>	D	 <p>45</p>	D
<b>I-71</b>		<b>I-72</b>	

ТАБЛИЦА 1

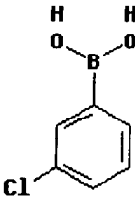
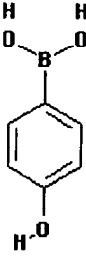
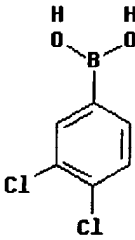
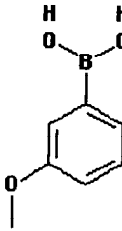
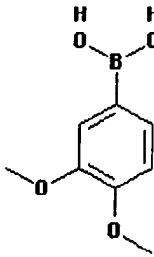
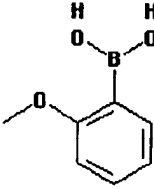
Соединение	Активность	Соединение	Активность
<p>5</p>  <p>10</p>	C	 <p>15</p>	D
I-73		I-74	
 <p>20</p> <p>25</p>	B	 <p>30</p>	D
I-75		I-76	
 <p>35</p> <p>40</p>	D	 <p>45</p>	D
I-77		I-78	

ТАБЛИЦА 1

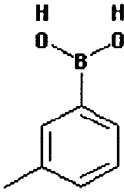
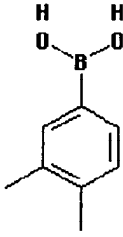
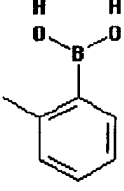
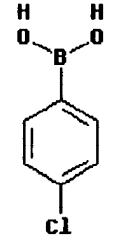
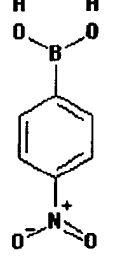
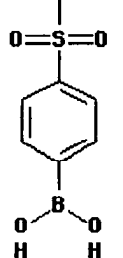
Соединение	Активность	Соединение	Активность
<p>5</p>  <p>10</p>	D	 <p>15</p>	C
<b>I-79</b>		<b>I-80</b>	
 <p>20</p> <p>25</p>	D	 <p>30</p>	C
<b>I-81</b>		<b>I-82</b>	
 <p>35</p> <p>40</p>	C	 <p>45</p>	C
<b>I-83</b>		<b>I-84</b>	

ТАБЛИЦА 1

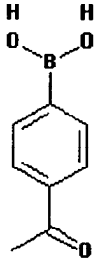
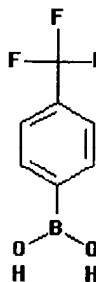
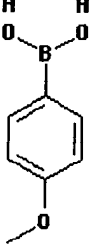
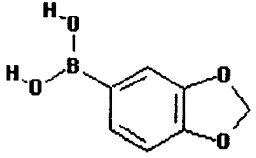
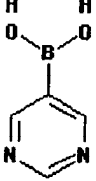
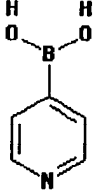
Соединение	Активность	Соединение	Активность
<p>5</p>  <p>10</p>	C	 <p>15</p>	B
<b>I-85</b>		<b>I-86</b>	
 <p>20</p> <p>25</p>	D	 <p>30</p>	D
<b>I-87</b>		<b>I-88</b>	
 <p>35</p> <p>40</p>	D	 <p>45</p>	D
<b>I-89</b>		<b>I-90</b>	



ТАБЛИЦА 1

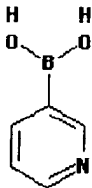
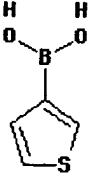
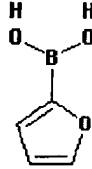
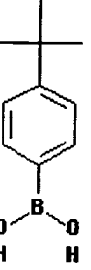
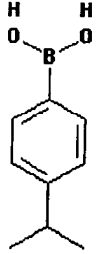
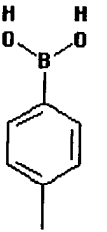
Соединение	Активность	Соединение	Активность
<p>5</p> 	D		D
I-91		I-92	
<p>20</p> 	D		B
I-93		I-94	
<p>35</p> 	B		D
I-95		I-96	

ТАБЛИЦА 1

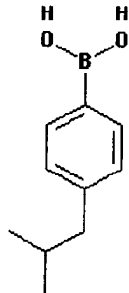
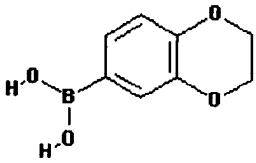
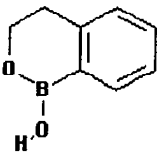
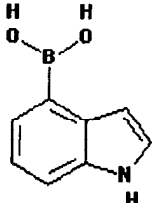
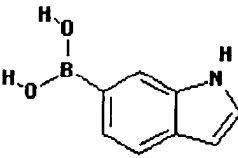
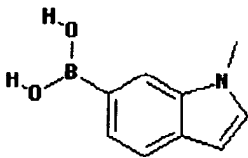
Соединение	Активность	Соединение	Активность
<p>5</p> 			
<b>I-97</b>	<b>B</b>	<b>I-98</b>	<b>C</b>
<p>20</p> 		<p>25</p> 	
<b>I-99</b>	<b>D</b>	<b>I-100</b>	<b>D</b>
<p>35</p> 		<p>40</p> 	
<b>I-101</b>	<b>D</b>	<b>I-102</b>	<b>D</b>

ТАБЛИЦА 1

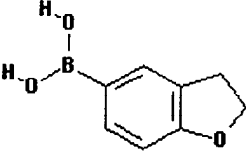
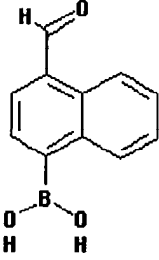
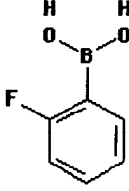
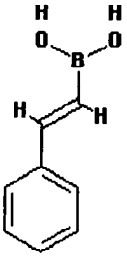
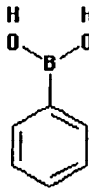
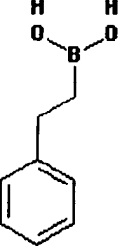
Соединение	Активность	Соединение	Активность
<p>5</p> <p>10</p> 	D		C
<b>I-103</b>		<b>I-104</b>	
<p>20</p> <p>25</p> 	C		D
<b>I-105</b>		<b>I-106</b>	
<p>30</p> <p>35</p> <p>40</p> 	D		D
<b>I-107</b>		<b>I-108</b>	

ТАБЛИЦА 1

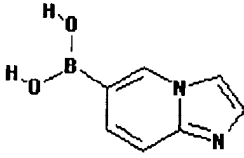
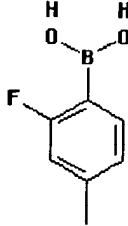
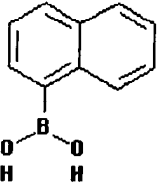
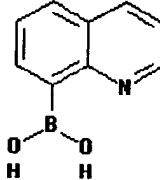
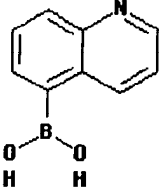
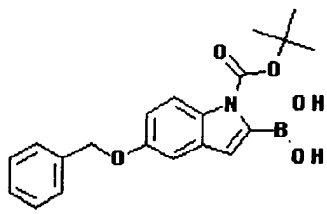
Соединение	Активность	Соединение	Активность
<p>5</p>  <p>10</p>	D	 <p>15</p>	C
<b>I-109</b>		<b>I-110</b>	
<p>20</p>  <p>25</p>	C	 <p>30</p>	D
<b>I-111</b>		<b>I-112</b>	
<p>35</p>  <p>40</p>	C		D
<b>I-113</b>		<b>I-114</b>	

ТАБЛИЦА 1

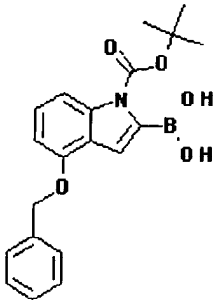
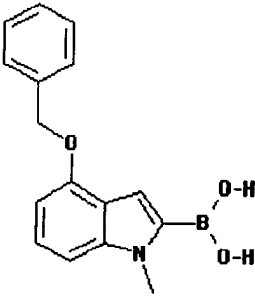
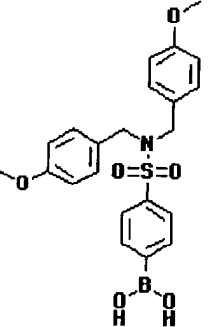
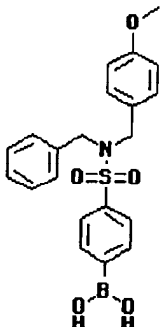
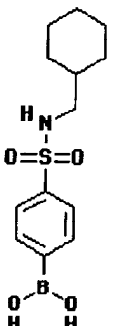
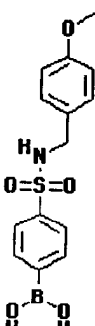
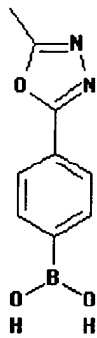
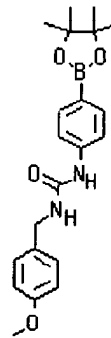
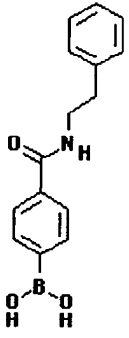
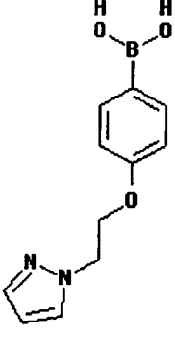
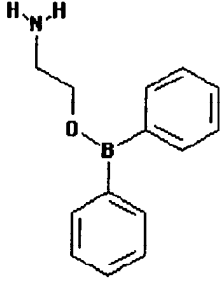
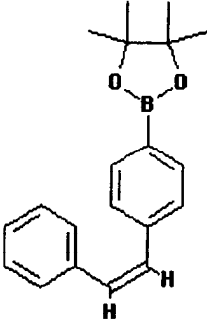
Соединение	Активность	Соединение	Активность
<p>5</p>  <p>10</p>	D	 <p>15</p>	D
<b>I-115</b>		<b>I-116</b>	
<p>20</p>  <p>25</p>	D	 <p>30</p>	C
<b>I-117</b>		<b>I-118</b>	
<p>35</p>  <p>40</p>	C	 <p>45</p>	B
<b>I-119</b>		<b>I-120</b>	

ТАБЛИЦА 1

Соединение	Активность	Соединение	Активность
<p>5</p> <p>10</p>  <p>15</p> <p>I-121</p>	B	 <p>I-122</p>	C
<p>20</p>  <p>25</p> <p>I-123</p>	A	 <p>I-124</p>	B
<p>30</p>  <p>35</p> <p>I-125</p>	D	 <p>I-126</p>	D

45

50

ТАБЛИЦА 1

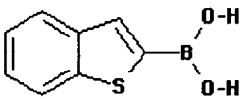
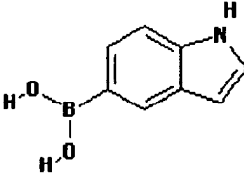
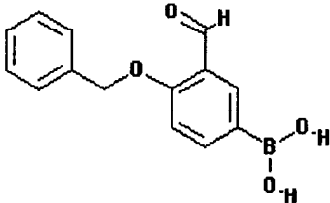
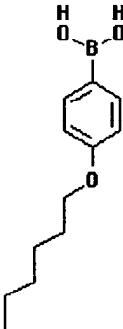
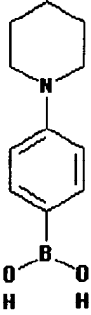
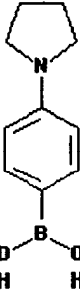
Соединение	Активность	Соединение	Активность
<p>5</p> <p>10</p> 	C*		D
I-127		I-128	
<p>20</p> <p>25</p> 	—		C*
I-129		I-130	
<p>30</p> <p>35</p> <p>40</p> 	D		—
I-131		I-130	

ТАБЛИЦА 1

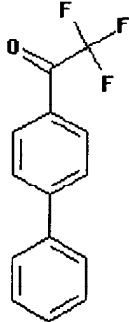
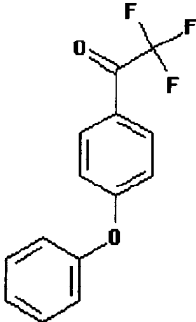
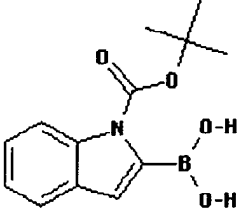
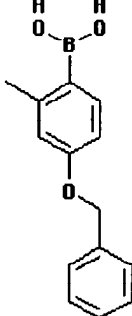
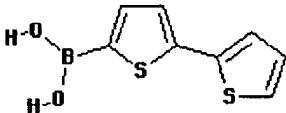
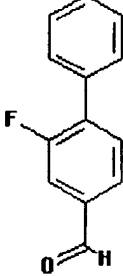
Соединение	Активность	Соединение	Активность
<p>5</p>  <p>10</p>	D	 <p>15</p>	D
<b>I-131</b>		<b>I-132</b>	
<p>20</p>  <p>25</p>	D	 <p>30</p>	B
<b>I-133</b>		<b>I-134</b>	
<p>35</p>  <p>40</p>	C	 <p>45</p>	D
<b>I-135</b>		<b>I-136</b>	



ТАБЛИЦА 1

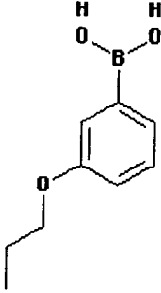
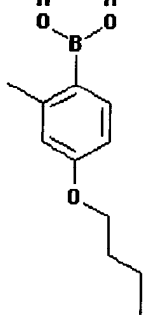
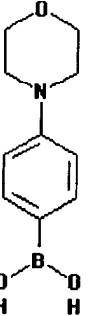
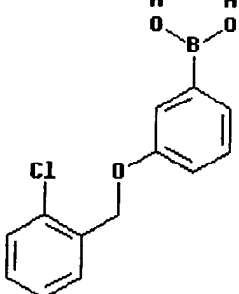
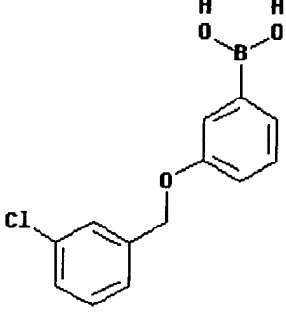
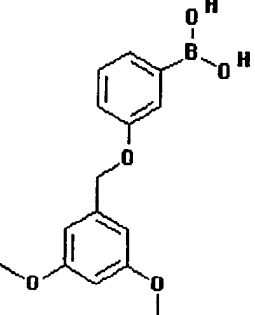
Соединение	Активность	Соединение	Активность
<p>5</p> <p>10</p> 	—		C
I-137		I-138	
<p>20</p> <p>25</p> 	C		B
I-139		I-140	
<p>30</p> <p>35</p> <p>40</p> 	B		—
I-141		I-142	

ТАБЛИЦА 1

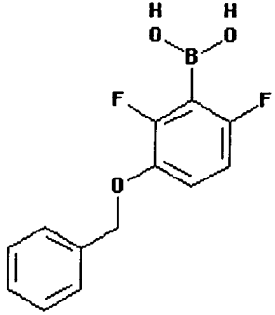
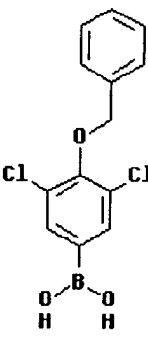
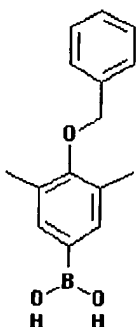
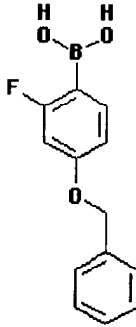
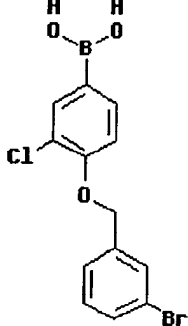
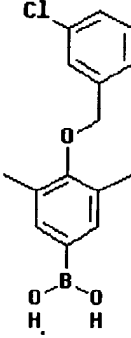
Соединение	Активность	Соединение	Активность
<p>5</p> <p>10</p> 	D		—
<b>I-143</b>		<b>I-144</b>	
<p>20</p> <p>25</p> 	—		A
<b>I-145</b>		<b>I-146</b>	
<p>30</p> <p>35</p> <p>40</p> 	A		A
<b>I-147</b>		<b>I-148</b>	

ТАБЛИЦА 1

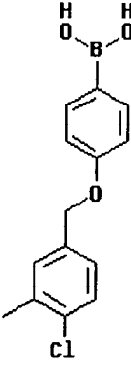
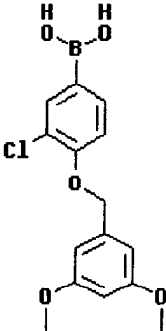
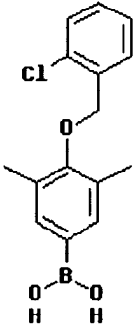
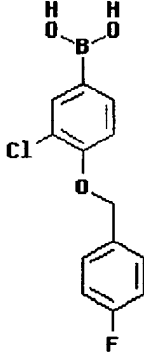
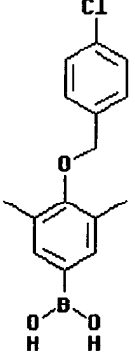
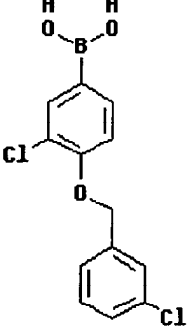
Соединение	Активность	Соединение	Активность
<p>5</p>  <p>10</p>	—	 <p>15</p>	—
<b>I-149</b>		<b>I-150</b>	
<p>20</p>  <p>25</p>	—	 <p>30</p>	A
<b>I-151</b>		<b>I-152</b>	
<p>35</p>  <p>40</p>	—	 <p>45</p>	A
<b>I-153</b>		<b>I-154</b>	

ТАБЛИЦА 1

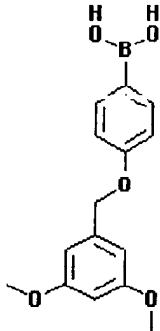
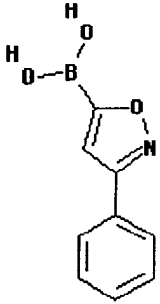
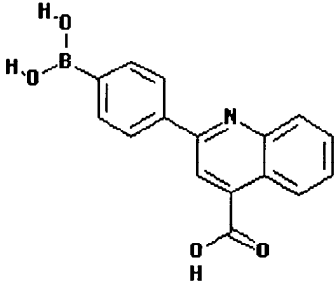
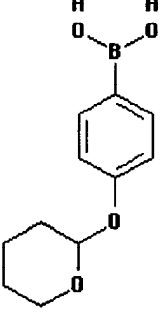
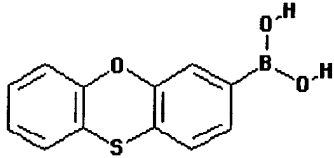
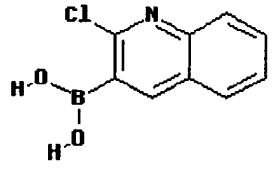

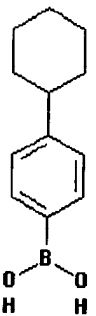
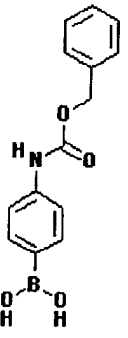
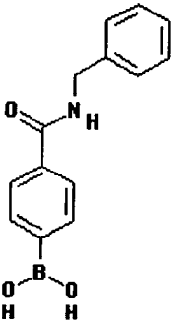
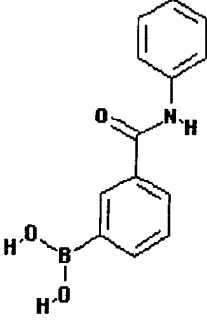
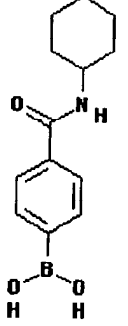
Соединение	Активность	Соединение	Активность
	—		—
<b>I-155</b>		<b>I-156</b>	
	—		B
<b>I-157</b>		<b>I-158</b>	
	D		D
<b>I-159</b>		<b>I-160</b>	

ТАБЛИЦА 1

Соединение	Активность	Соединение	Активность
<p>5</p>  <p>10</p>	A		A
I-161		I-162	
<p>20</p>  <p>25</p>	B		A
I-163		I-164	
<p>30</p>  <p>35</p>	D		—
I-165		I-166	

45

50

ТАБЛИЦА 1

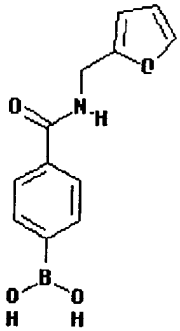
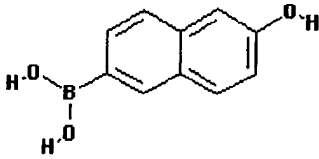
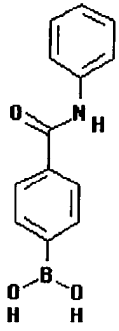
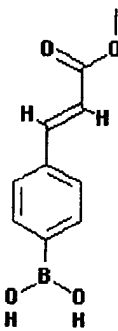
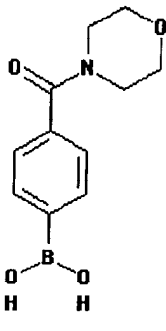
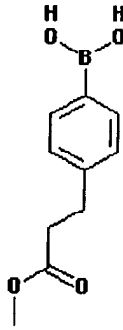
Соединение	Активность	Соединение	Активность
<p>5</p> <p>10</p> 	В		В
<b>I-167</b>		<b>I-168</b>	
<p>20</p> <p>25</p> 	В		—
<b>I-169</b>		<b>I-170</b>	
<p>30</p> <p>35</p> <p>40</p> 	С		—
<b>I-171</b>		<b>I-172</b>	

ТАБЛИЦА 1

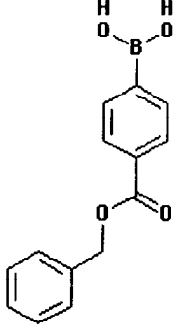
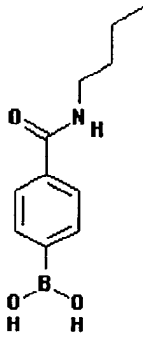
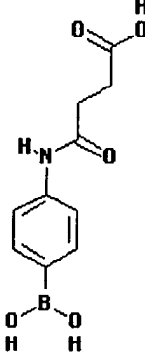
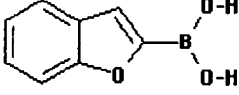
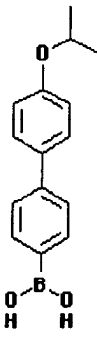
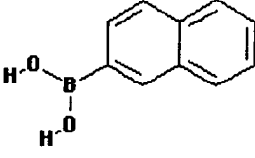
Соединение	Активность	Соединение	Активность
<p>5</p> <p>10</p> 	A		—
I-173		I-174	
<p>20</p> <p>25</p> 	—		D
I-175		I-176	
<p>30</p> <p>35</p> <p>40</p> 	—		B
I-177		I-178	

ТАБЛИЦА 1

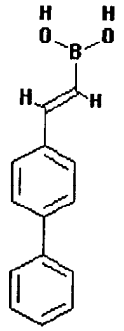
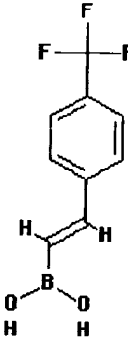
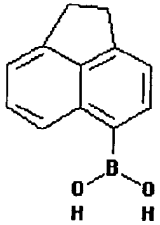
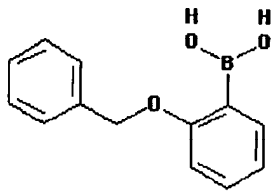
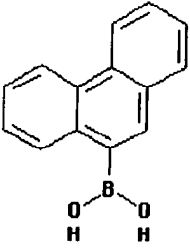
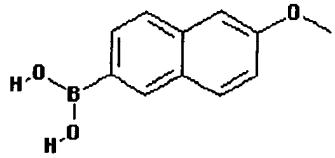
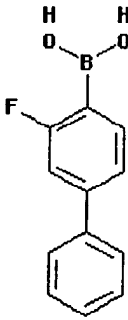
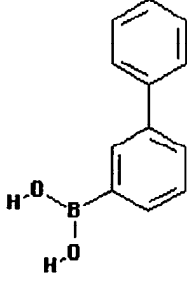
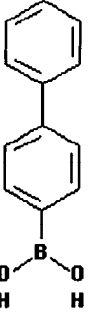
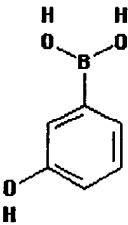
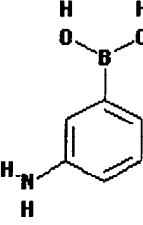
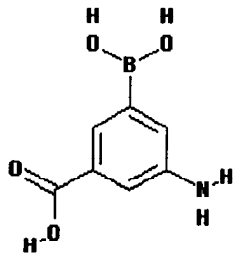
Соединение	Активность	Соединение	Активность
	—		—
I-179		I-180	
	C		D
I-181		I-182	
	D		B
I-183		I-184	



ТАБЛИЦА 1

Соединение	Активность	Соединение	Активность
<p>5</p>  <p>10</p>	A		C
<b>I-185</b>		<b>I-186</b>	
<p>20</p>  <p>25</p>	B		—
<b>I-187</b>		<b>I-188</b>	
<p>30</p>  <p>35</p> <p>40</p>	—		—
<b>I-189</b>		<b>I-190</b>	

45

50

ТАБЛИЦА 1

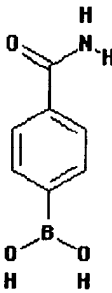
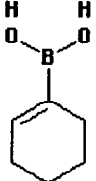
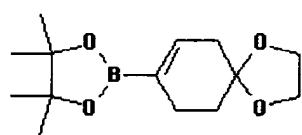
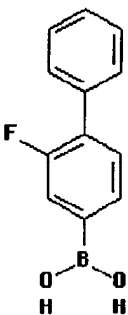
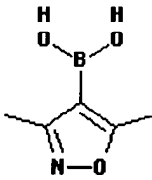
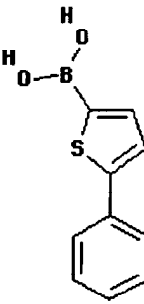
Соединение	Активность	Соединение	Активность
<p>5</p> 	<p>—</p>		<p>—</p>
<b>I-191</b>		<b>I-192</b>	
<p>20</p> 	<p>—</p>		<p>A</p>
<b>I-193</b>		<b>I-194</b>	
<p>35</p> 	<p>—</p>		<p>B</p>
<b>I-195</b>		<b>I-196</b>	

ТАБЛИЦА 1

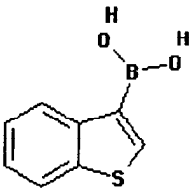
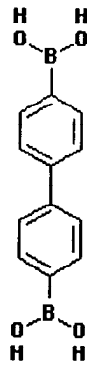
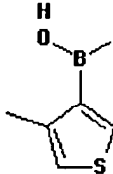
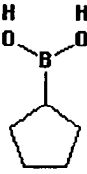
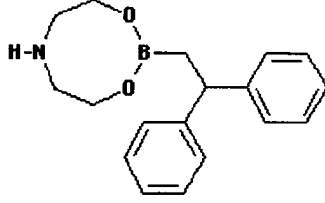
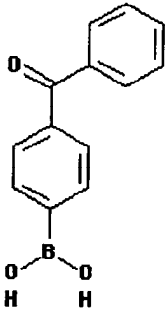
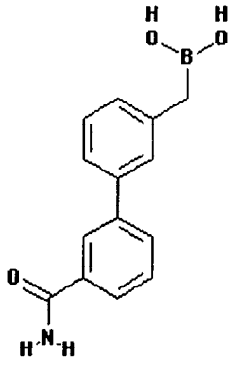
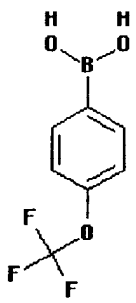
Соединение	Активность	Соединение	Активность
	В		В
I-197		I-198	
	—		—
I-199		I-200	
	—		А
I-201		I-202	

ТАБЛИЦА 1

Соединение	Активность	Соединение	Активность
	—		В
I-203		I-204	

(\*) активность по отношению к ГАЖК крысы

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

ТАБЛИЦА 2

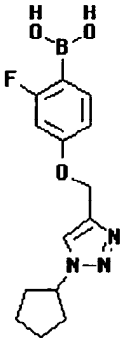
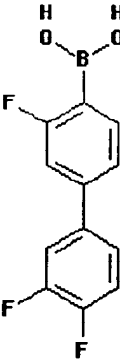
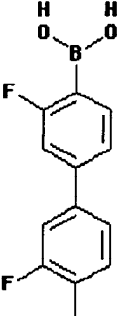
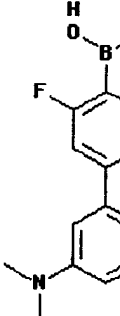
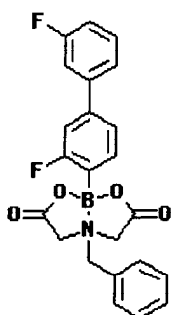
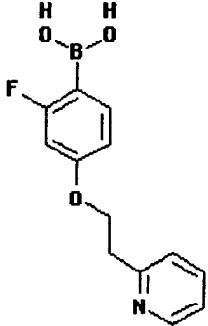
Соединение	Активность	Соединение	Активность
<p>5</p> 	В		А
II-1		II-2	
<p>20</p> 	А	<p>25</p> 	А
II-3		II-4	
<p>35</p> 	А	<p>40</p> 	А
II-5		II-6	

ТАБЛИЦА 2

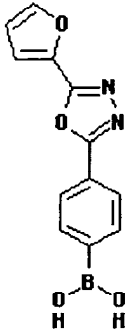
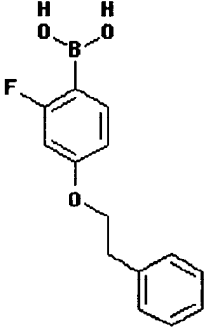
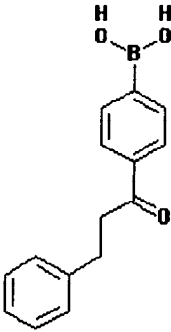
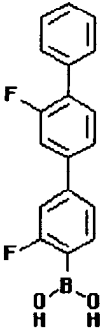
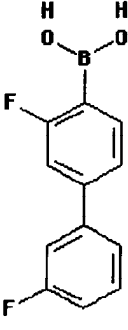
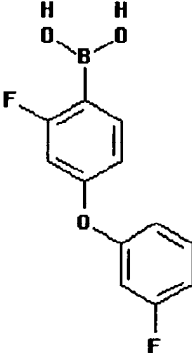
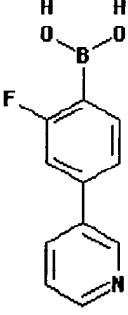
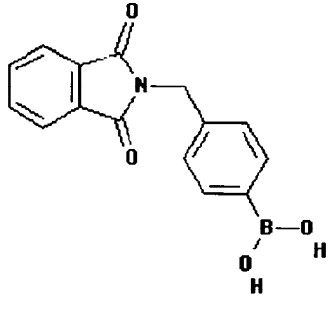
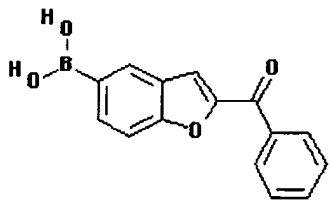
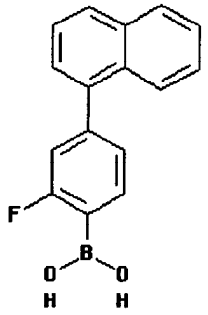
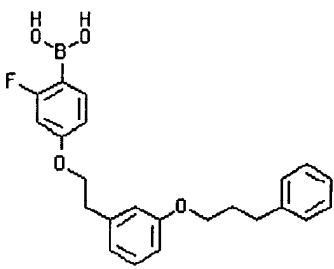
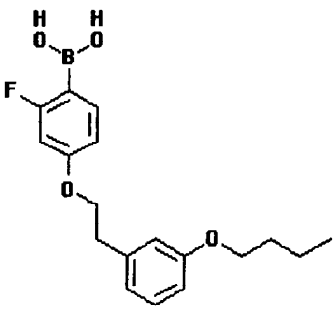
Соединение	Активность	Соединение	Активность
	A		A
<b>II-7</b>		<b>II-8</b>	
	A		A
<b>II-9</b>		<b>II-10</b>	
	A		A
<b>II-11</b>		<b>II-12</b>	

ТАБЛИЦА 2

Соединение	Активность	Соединение	Активность
<p>5</p> 	В	<p>10</p> 	В
<b>II-13</b>		<b>II-14</b>	
<p>20</p> 	В	<p>25</p> 	В
<b>II-15</b>		<b>II-16</b>	
<p>30</p> 	А	<p>35</p> 	А
<b>II-17</b>		<b>II-18</b>	

45

50

ТАБЛИЦА 2

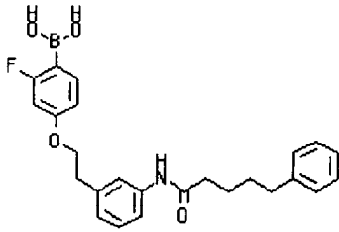
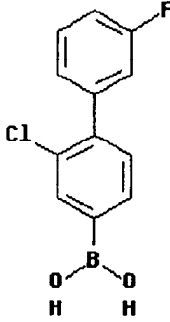
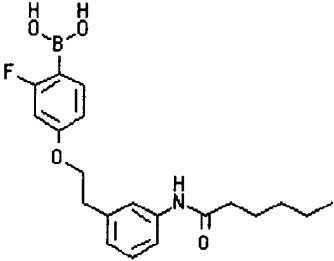
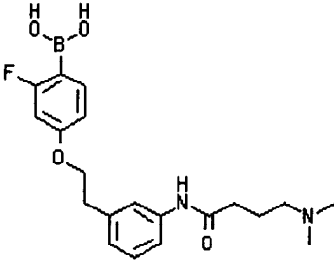
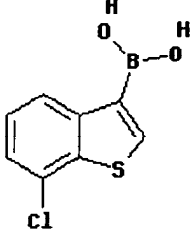
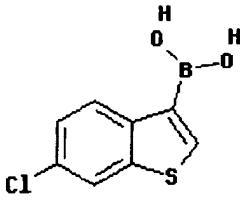
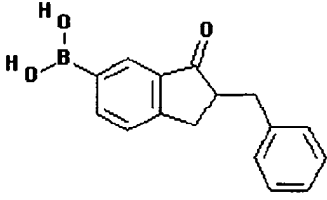
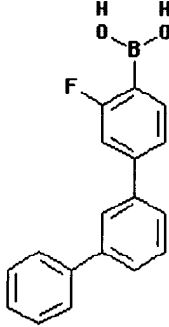
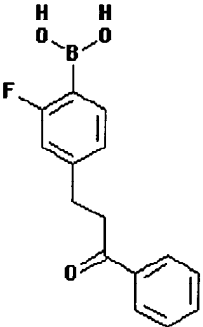
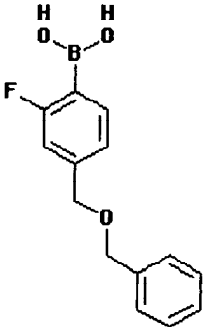
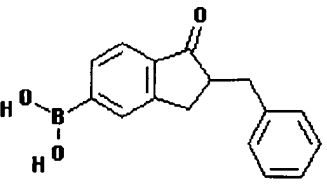
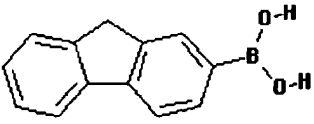
Соединение	Активность	Соединение	Активность
<p>5</p> <p>10</p> 	A		B
<b>II-19</b>		<b>II-20</b>	
<p>20</p> <p>25</p> 	A		C
<b>II-21</b>		<b>II-22</b>	
<p>35</p> <p>40</p> 	B		B
<b>II-23</b>		<b>II-24</b>	



ТАБЛИЦА 2

Соединение	Активность	Соединение	Активность
<p>5</p> <p>10</p> 	A		A
<b>II-25</b>		<b>II-26</b>	
<p>20</p> <p>25</p> 	A		A
<b>II-27</b>		<b>II-28</b>	
<p>30</p> <p>35</p> <p>40</p> 	A		B
<b>II-29</b>		<b>II-30</b>	

45

50

ТАБЛИЦА 2

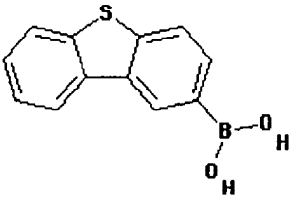
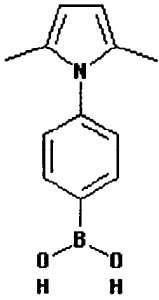
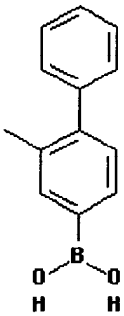
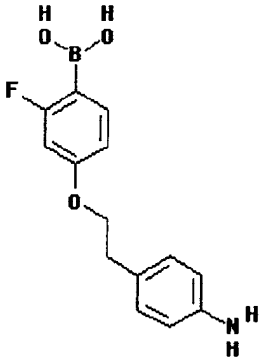
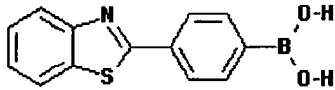
Соединение	Активность	Соединение	Активность
<p>5</p> <p>10</p> 	C		D
II-31		II-32	
<p>20</p> <p>25</p> 	B		
II-33			
<p>30</p> <p>35</p> <p>40</p> 	A		D
II-35		II-36	

ТАБЛИЦА 2

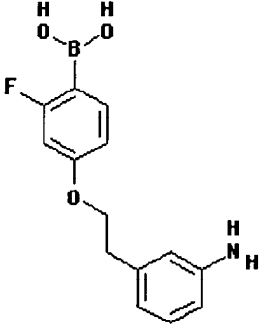
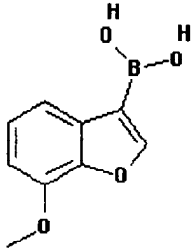
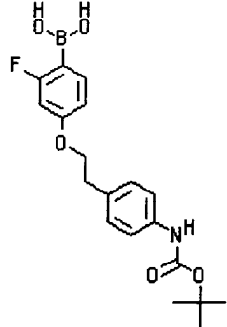
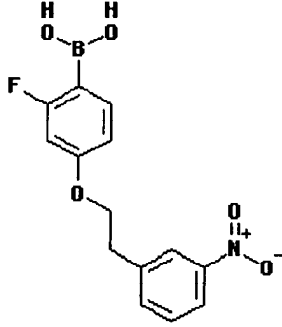
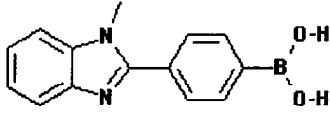
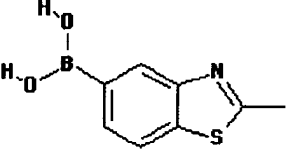
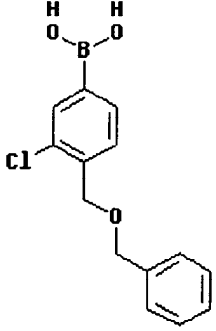
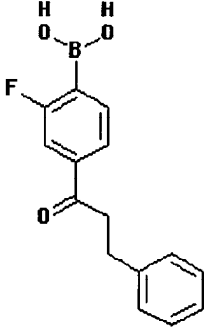
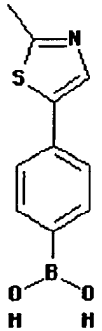
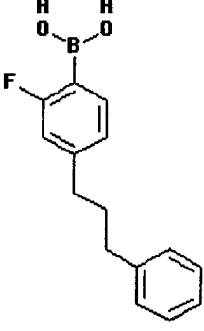
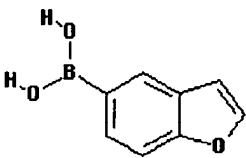
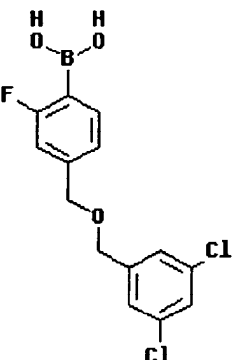
Соединение	Активность	Соединение	Активность
<p>5</p> 	A	<p>10</p> 	D
<b>II-37</b>		<b>II-38</b>	
<p>20</p> 	B	<p>25</p> 	D
<b>II-39</b>		<b>II-40</b>	
<p>35</p> 	D	<p>40</p> 	C
<b>II-41</b>		<b>II-42</b>	

ТАБЛИЦА 2

Соединение	Активность	Соединение	Активность
<p>5</p>  <p>10</p>	A		A
<b>II-43</b>		<b>II-44</b>	
<p>20</p>  <p>25</p>	D		A
<b>II-45</b>		<b>II-46</b>	
<p>30</p>  <p>35</p>	C		A
<b>II-47</b>		<b>II-48</b>	

45

50

ТАБЛИЦА 2

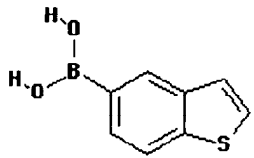
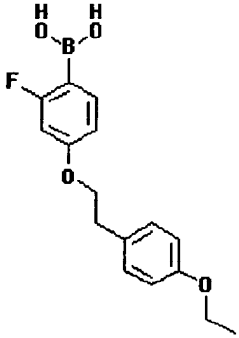
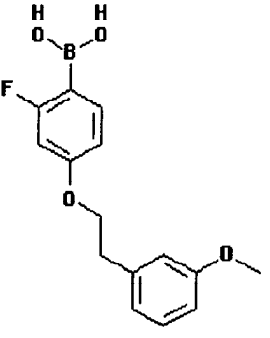
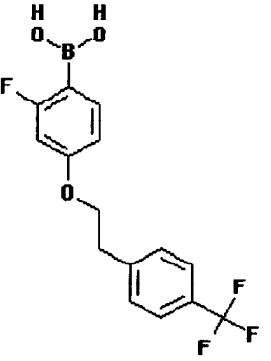
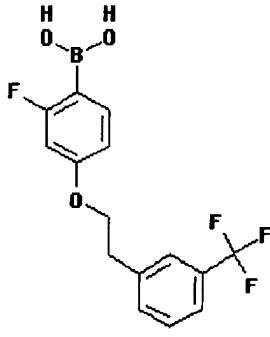
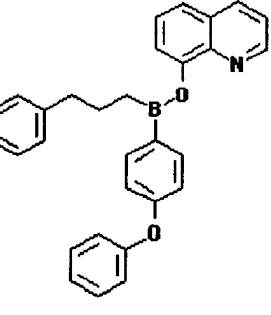
Соединение	Активность	Соединение	Активность
<p>5</p> <p>10</p> 	C		A
<b>II-49</b>		<b>II-50</b>	
<p>20</p> <p>25</p> 	A		A
<b>II-51</b>		<b>II-52</b>	
<p>30</p> <p>35</p> <p>40</p> 	A		A
<b>II-53</b>		<b>II-54</b>	

ТАБЛИЦА 2

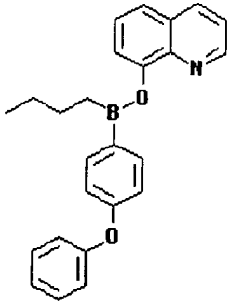
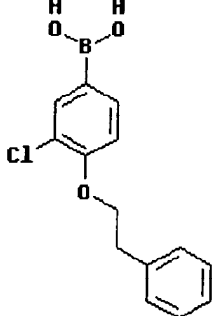
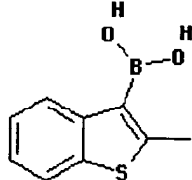
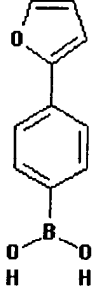
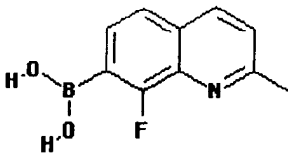
Соединение	Активность	Соединение	Активность
<p>5</p>  <p>10</p>	A		
II-55			
<p>20</p>  <p>25</p>	A		D
II-57		II-58	
<p>30</p>  <p>35</p>	B		D
II-59		II-60	

ТАБЛИЦА 2

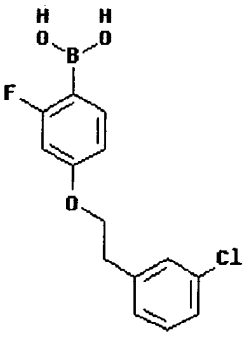
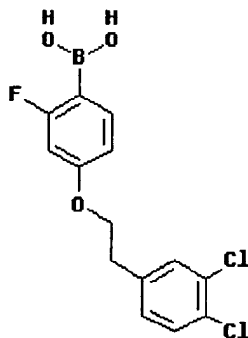
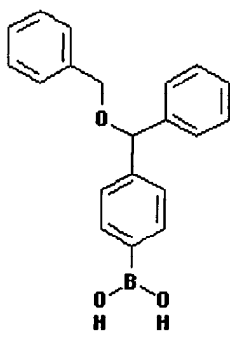
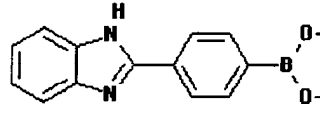
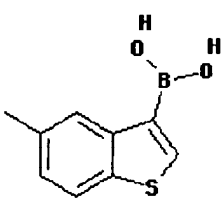
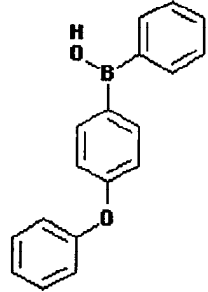
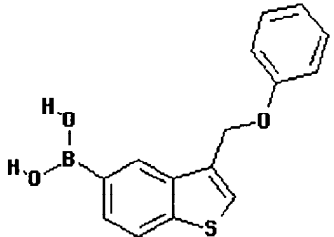
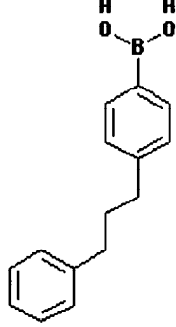
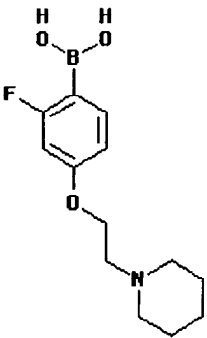
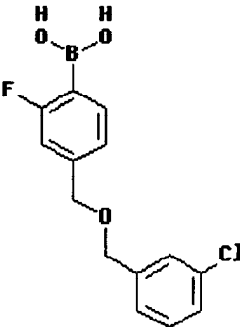
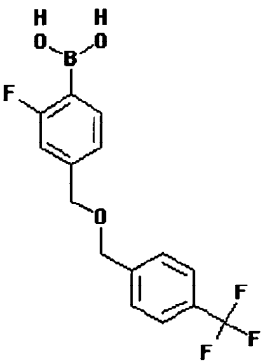
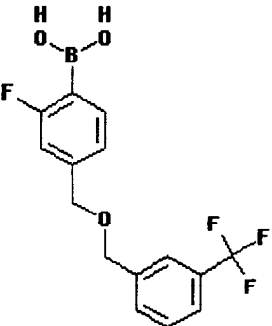
Соединение	Активность	Соединение	Активность
<p>5</p>  <p>10</p>	A	 <p>15</p>	A
II-61		II-62	
<p>20</p>  <p>25</p>	C	 <p>30</p>	D
II-63		II-64	
<p>35</p>  <p>40</p>	C	 <p>45</p>	B
II-65		II-66	

ТАБЛИЦА 2

Соединение	Активность	Соединение	Активность
<p>5</p> <p>10</p> 	D		A
<b>II-67</b>		<b>II-68</b>	
<p>20</p> <p>25</p> 	C		A
<b>II-69</b>		<b>II-70</b>	
<p>30</p> <p>35</p> <p>40</p> 	A		A
<b>II-71</b>		<b>II-72</b>	

45

50



ТАБЛИЦА 2

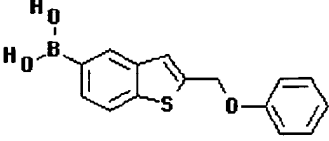
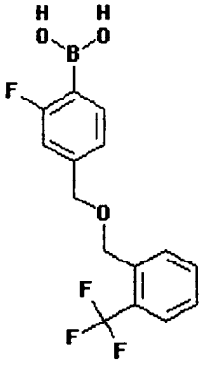
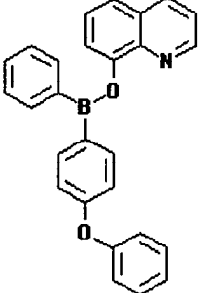
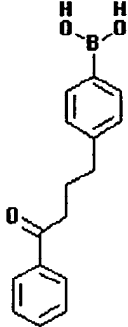
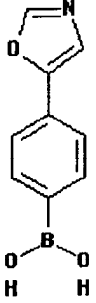
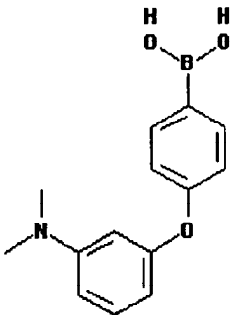
Соединение	Активность	Соединение	Активность
<p>5</p> <p>10</p> 	A		A
<b>II-73</b>		<b>II-74</b>	
<p>20</p> <p>25</p> 	A		A
<b>II-75</b>		<b>II-76</b>	
<p>30</p> <p>35</p> <p>40</p> 	B		A
<b>II-77</b>		<b>II-78</b>	

ТАБЛИЦА 2

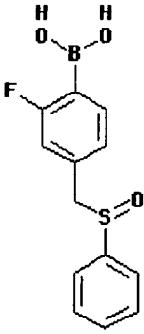
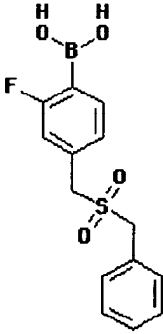
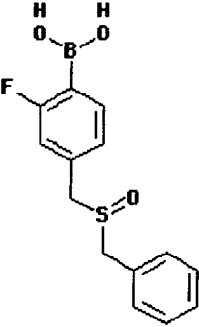
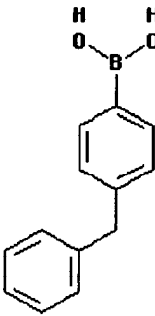
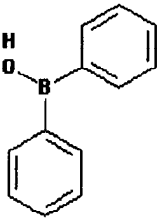
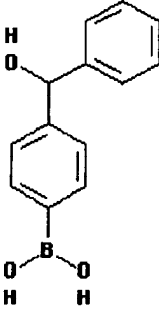
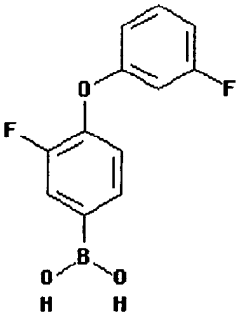
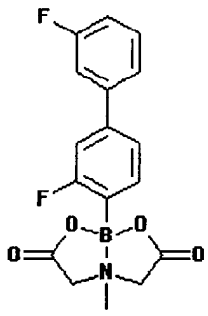
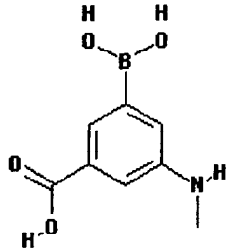
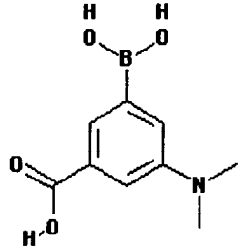
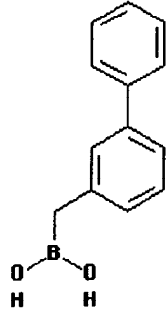
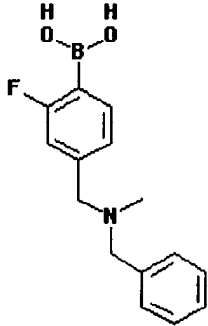
Соединение	Активность	Соединение	Активность
<p>5</p>  <p>10</p>	D		D
<b>II-79</b>		<b>II-80</b>	
<p>20</p>  <p>25</p>	C		A
<b>II-81</b>		<b>II-82</b>	
<p>30</p>  <p>35</p>	D	 <p>40</p>	B
<b>II-83</b>		<b>II-84</b>	

ТАБЛИЦА 2

Соединение	Активность	Соединение	Активность
<p>5</p> <p>10</p> 	A		A
II-85		II-86	
<p>20</p> <p>25</p> 	D		D
II-87		II-88	
<p>30</p> <p>35</p> <p>40</p> 	—		B
II-89		II-90	

45

50

ТАБЛИЦА 2

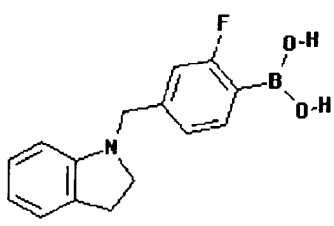
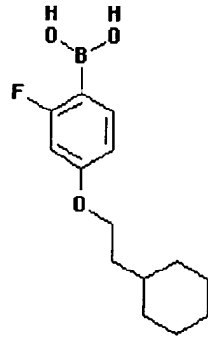
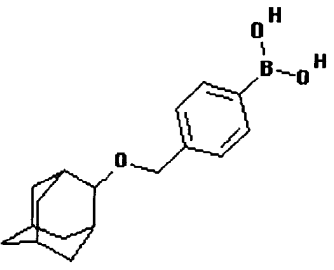
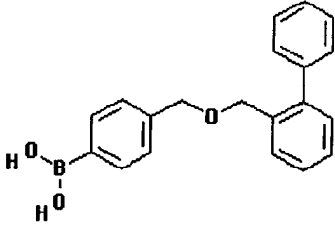
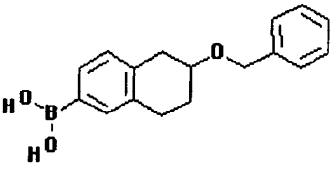
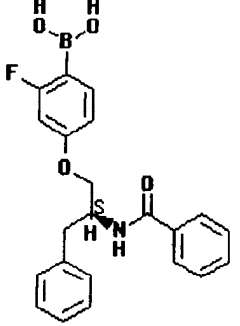
Соединение	Активность	Соединение	Активность
<p>5</p> <p>10</p> 	А		А
<b>II-91</b>		<b>II-92</b>	
<p>20</p> <p>25</p> 	В		В
<b>II-93</b>		<b>II-94</b>	
<p>35</p> <p>40</p> 	А		В
<b>II-95</b>		<b>II-96</b>	

ТАБЛИЦА 2

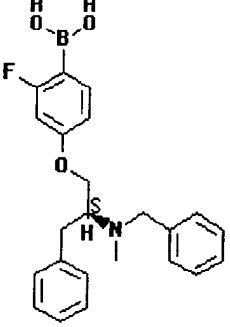
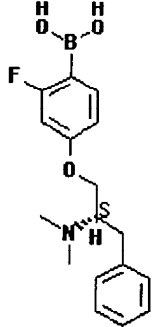
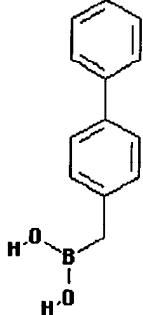
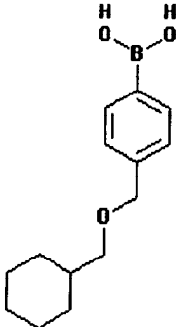
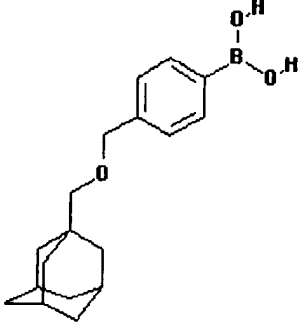
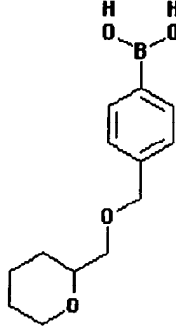
Соединение	Активность	Соединение	Активность
<p>5</p>  <p>10</p>	C	 <p>15</p>	D
<b>II-97</b>		<b>II-98</b>	
<p>20</p>  <p>25</p>	D	 <p>30</p>	B
<b>II-99</b>		<b>II-100</b>	
<p>35</p>  <p>40</p>	B	 <p>45</p>	B
<b>II-101</b>		<b>II-102</b>	

ТАБЛИЦА 2

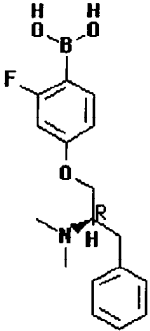
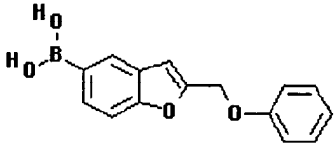
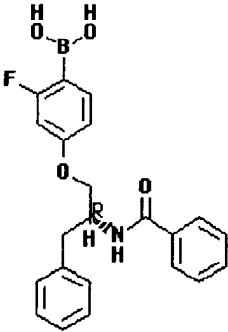
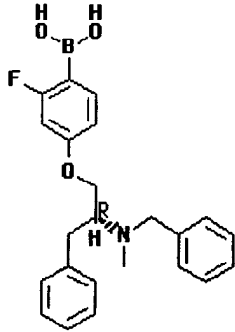
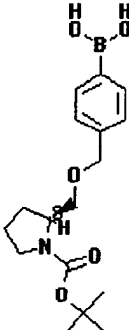
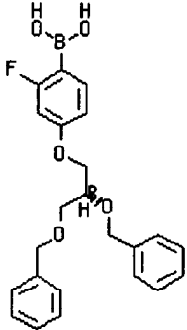
Соединение	Активность	Соединение	Активность
<p>5</p>  <p>10</p>	D	 <p>15</p>	A
<b>II-103</b>		<b>II-104</b>	
<p>20</p>  <p>25</p>	C	 <p>30</p>	C
<b>II-105</b>		<b>II-106</b>	
<p>35</p>  <p>40</p>	B	 <p>45</p>	B
<b>II-107</b>		<b>II-108</b>	

ТАБЛИЦА 2

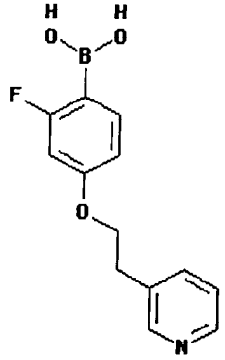
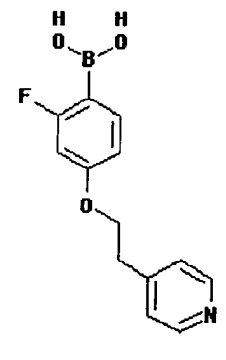
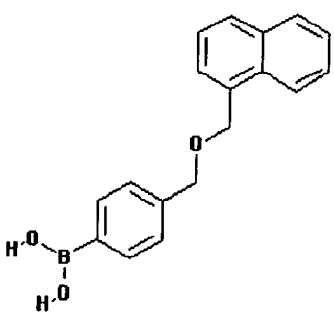
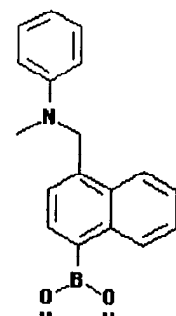
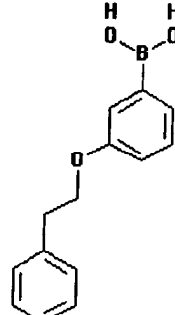
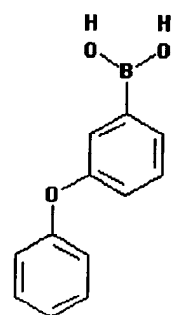
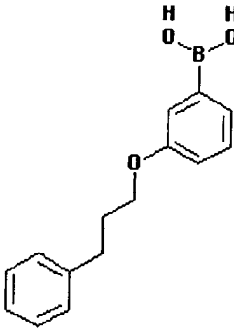
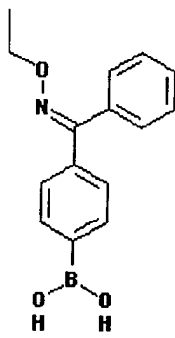
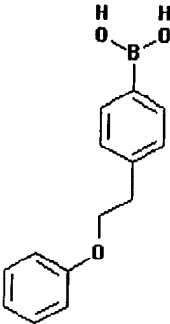
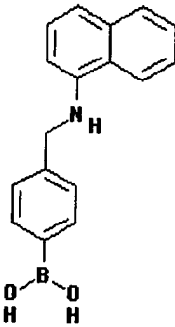
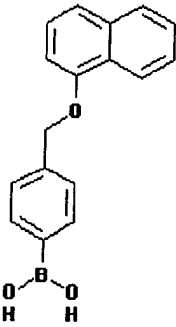
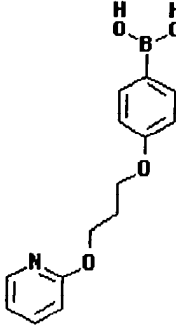
Соединение	Активность	Соединение	Активность
<p>5</p>  <p>10</p>	A	 <p>15</p>	A
<b>II-109</b>		<b>II-110</b>	
<p>20</p>  <p>25</p>	A	 <p>30</p>	D
<b>II-111</b>		<b>II-112</b>	
<p>35</p>  <p>40</p>	B	 <p>45</p>	A
<b>II-113</b>		<b>II-114</b>	

ТАБЛИЦА 2

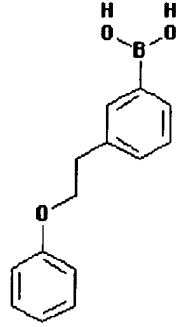
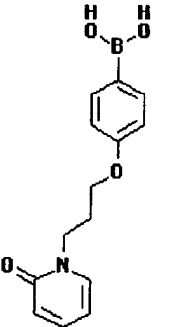
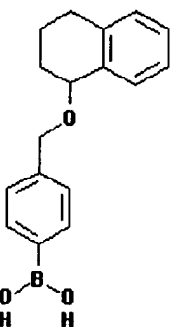
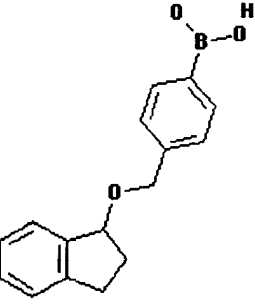
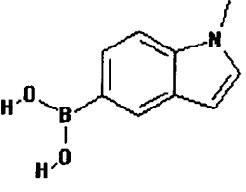
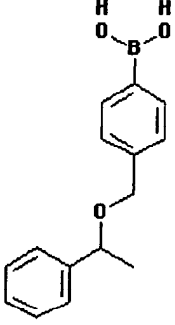
Соединение	Активность	Соединение	Активность
<p>5</p> <p>10</p> 	B		B
<b>II-115</b>		<b>II-116</b>	
<p>20</p> <p>25</p> 	B		D
<b>II-117</b>		<b>II-118</b>	
<p>30</p> <p>35</p> <p>40</p> 	A		B
<b>II-119</b>		<b>II-120</b>	

45

50



ТАБЛИЦА 2

Соединение	Активность	Соединение	Активность
<p>5</p> <p>10</p> 	B		B
II-121		II-122	
<p>20</p> <p>25</p> 	B		A
II-123		II-124	
<p>30</p> <p>35</p> <p>40</p> 	D		A
II-125		II-126	

45

50

ТАБЛИЦА 2

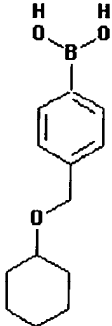
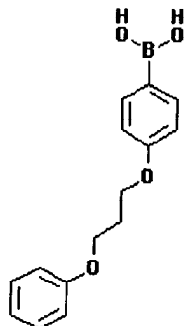
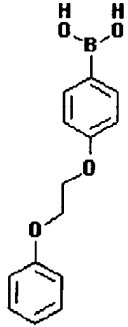
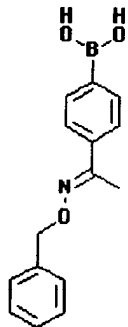
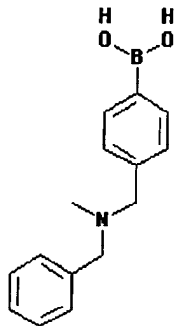
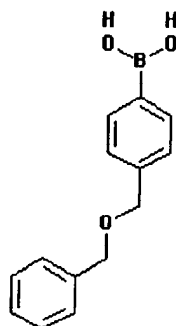
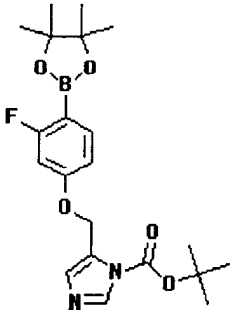
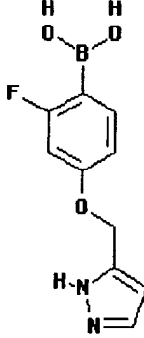
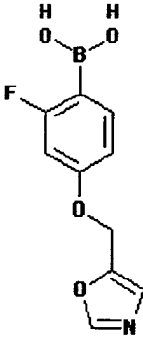
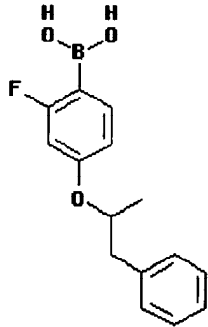
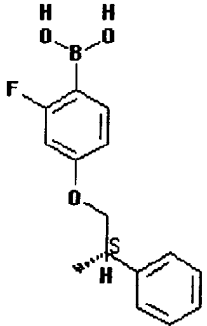
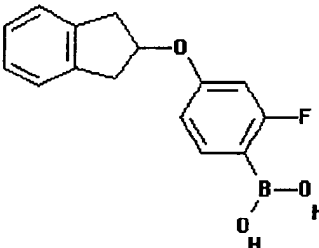
Соединение	Активность	Соединение	Активность
<p>5</p>  <p>10</p>	A	 <p>15</p>	A
<b>II-127</b>		<b>II-128</b>	
 <p>20</p> <p>25</p>	A	 <p>30</p>	A
<b>II-129</b>		<b>II-130</b>	
 <p>35</p> <p>40</p>	A	 <p>45</p>	A
<b>II-131</b>		<b>II-132</b>	

ТАБЛИЦА 2

Соединение	Активность	Соединение	Активность
<p>5</p>  <p>10</p>	A	 <p>15</p>	B
<b>II-133</b>		<b>II-134</b>	
<p>20</p>  <p>25</p>	B	 <p>30</p>	A
<b>II-135</b>		<b>II-136</b>	
<p>35</p>  <p>40</p>	A	 <p>45</p>	A
<b>II-137</b>		<b>II-138</b>	

45

50

ТАБЛИЦА 2

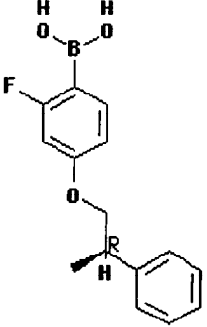
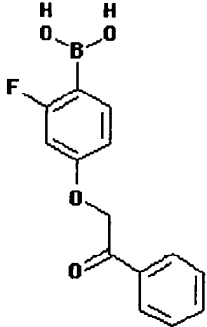
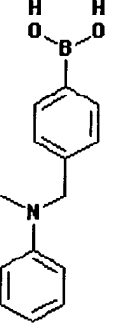
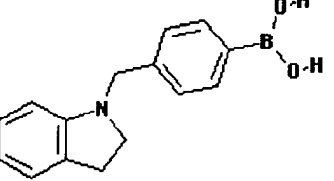
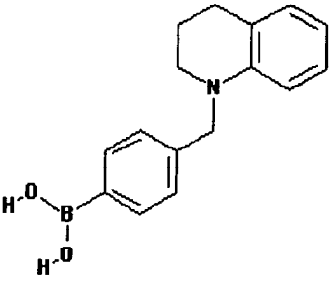
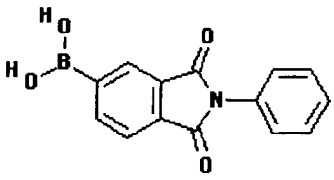
Соединение	Активность	Соединение	Активность
<p>5</p>  <p>10</p>	A		A
II-139		II-140	
 <p>20</p> <p>25</p>	A		A
II-141		II-142	
 <p>30</p> <p>35</p> <p>40</p>	A		B
II-143		II-144	

ТАБЛИЦА 2

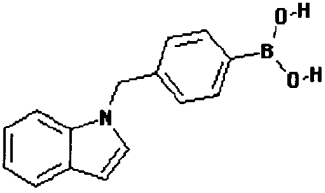
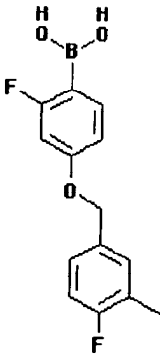
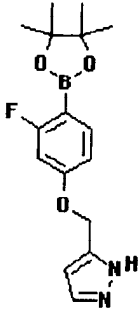
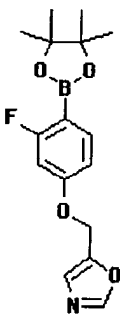
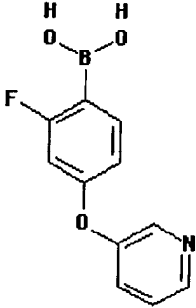
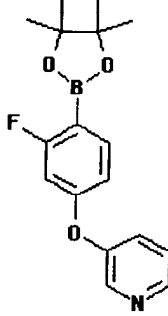
Соединение	Активность	Соединение	Активность
<p>5</p> <p>10</p> 	A		A
II-145		II-146	
<p>20</p> <p>25</p> 	B		B
II-147		II-148	
<p>30</p> <p>35</p> <p>40</p> 	A		A
II-149		II-150	

ТАБЛИЦА 2

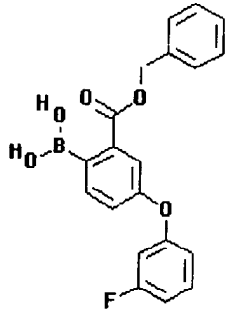
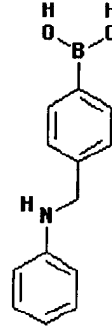
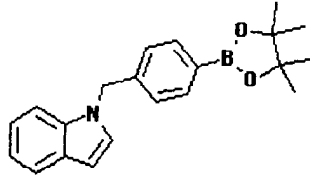
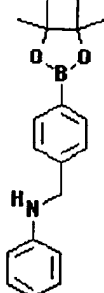
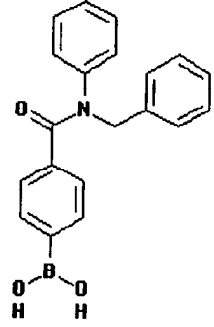
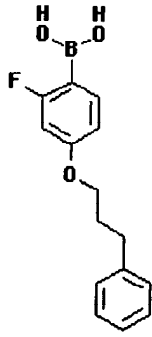
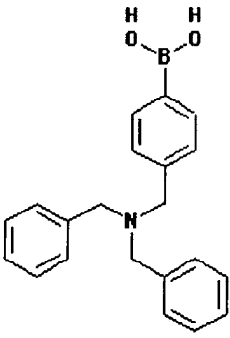
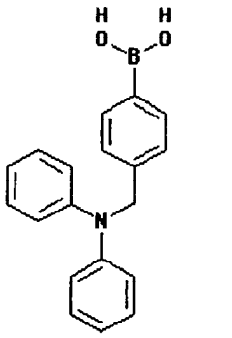
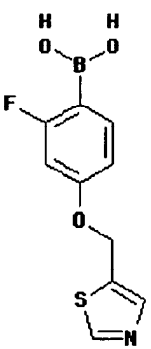
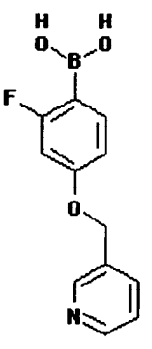
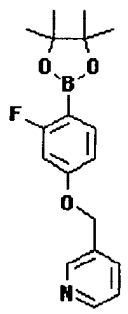
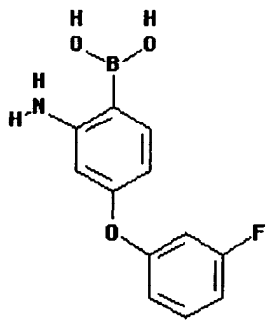
Соединение	Активность	Соединение	Активность
	С		А
<b>II-151</b>		<b>II-152</b>	
	А		А
<b>II-153</b>		<b>II-154</b>	
	В		А
<b>II-155</b>		<b>II-156</b>	

ТАБЛИЦА 2

Соединение	Активность	Соединение	Активность
<p>5</p> <p>10</p>  <p>II-157</p>	C	<p>5</p> <p>10</p>  <p>II-158</p>	D
<p>20</p> <p>25</p>  <p>II-159</p>	B	<p>20</p> <p>25</p>  <p>II-160</p>	B
<p>30</p> <p>35</p> <p>40</p>  <p>II-161</p>	B	<p>30</p> <p>35</p> <p>40</p>  <p>II-162</p>	D

45

50

ТАБЛИЦА 2

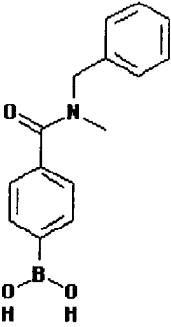
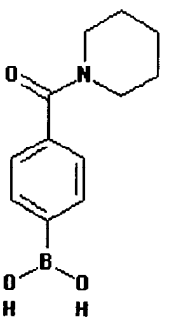
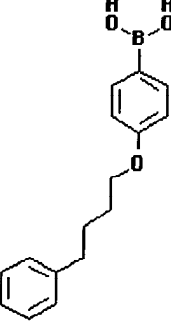
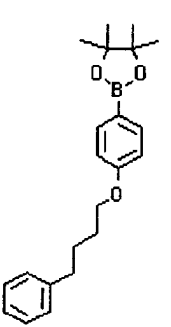
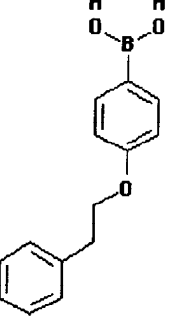
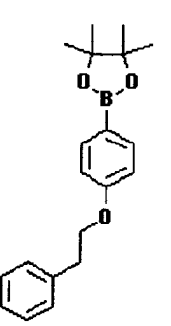
Соединение	Активность	Соединение	Активность
<p>5</p> <p>10</p> 	В		В
II-163		II-164	
<p>20</p> <p>25</p> 	В		В
II-165		II-166	
<p>30</p> <p>35</p> <p>40</p> 	А		В
II-167		II-168	



ТАБЛИЦА 2

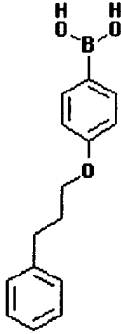
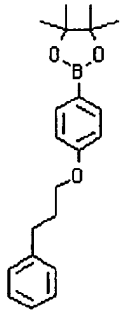
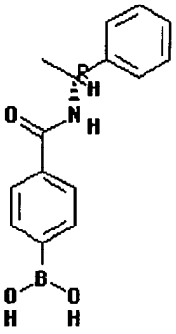
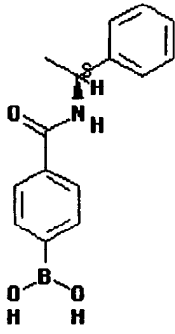
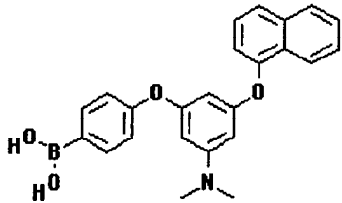
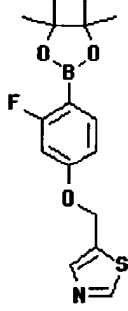
Соединение	Активность	Соединение	Активность
<p>5</p>  <p>10</p>	A		B
II-169		II-170	
<p>20</p>  <p>25</p>	B		B
II-171		II-172	
<p>30</p>  <p>35</p>	D	 <p>40</p>	A
II-173		II-174	

ТАБЛИЦА 2

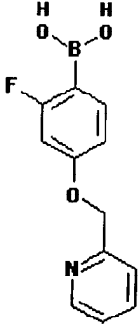
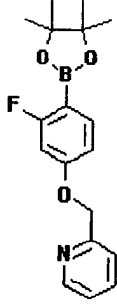
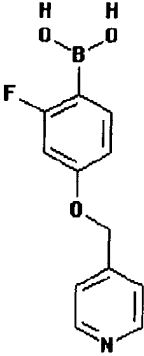
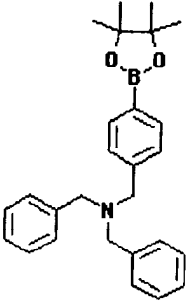
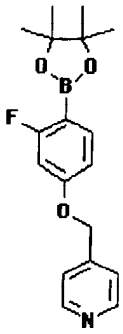
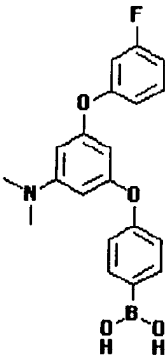
Соединение	Активность	Соединение	Активность
<p>5</p> 	D		A
<b>II-175</b>		<b>II-176</b>	
<p>20</p> 	B		D
<b>II-177</b>		<b>II-178</b>	
<p>35</p> 	B		D
<b>II-179</b>		<b>II-180</b>	

ТАБЛИЦА 2

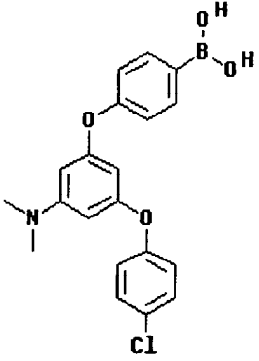
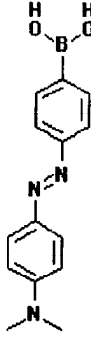
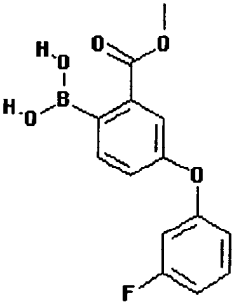
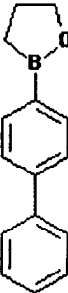
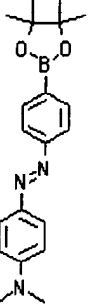
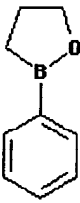
Соединение	Активность	Соединение	Активность
<p>5</p>  <p>10</p>	C	 <p>15</p>	B
<b>II-181</b>		<b>II-182</b>	
<p>20</p>  <p>25</p>	B	 <p>30</p>	B
<b>II-183</b>		<b>II-184</b>	
<p>35</p>  <p>40</p>	C	 <p>45</p>	D
<b>II-185</b>		<b>II-186</b>	

ТАБЛИЦА 2

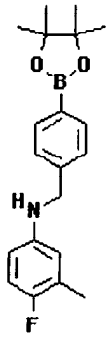
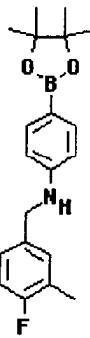
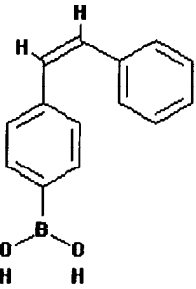
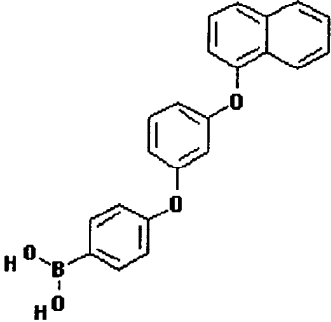
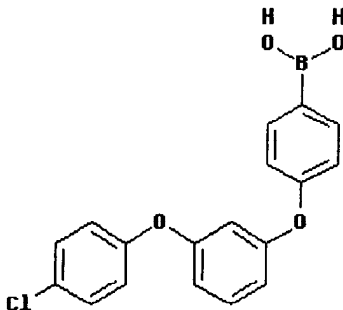
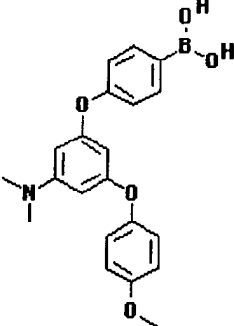
Соединение	Активность	Соединение	Активность
<p>5</p>  <p>10</p>	B	 <p>15</p>	D
<b>II-187</b>		<b>II-188</b>	
<p>20</p>  <p>25</p>	D	 <p>30</p>	B
<b>II-189</b>		<b>II-190</b>	
<p>35</p>  <p>40</p>	A	 <p>45</p>	B
<b>II-191</b>		<b>II-192</b>	

ТАБЛИЦА 2

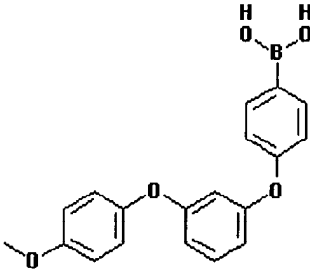
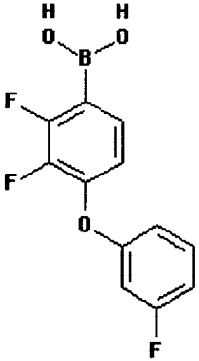
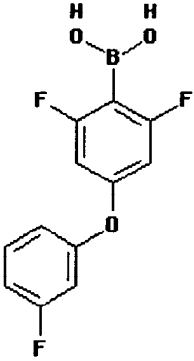
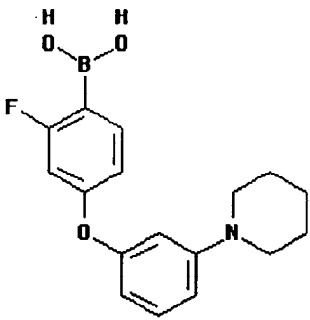
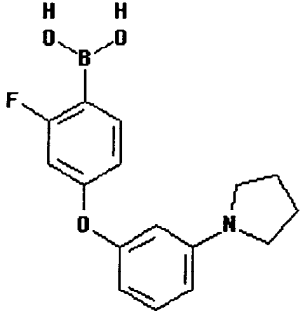
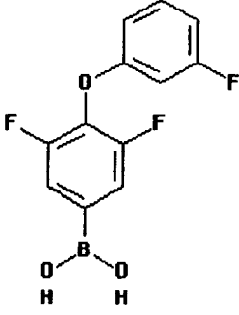
Соединение	Активность	Соединение	Активность
<p>5</p> <p>10</p>  <p>15</p> <p><b>II-193</b></p>	A	 <p>20</p> <p><b>II-194</b></p>	A
<p>20</p> <p>25</p>  <p>30</p> <p><b>II-195</b></p>	A	 <p>35</p> <p><b>II-196</b></p>	D
<p>35</p> <p>40</p>  <p>45</p> <p><b>II-197</b></p>	B	 <p>50</p> <p><b>II-198</b></p>	A

ТАБЛИЦА 2

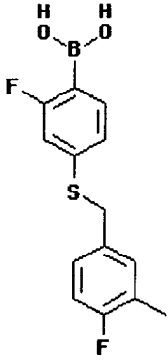
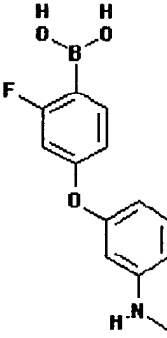
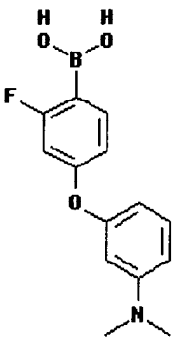
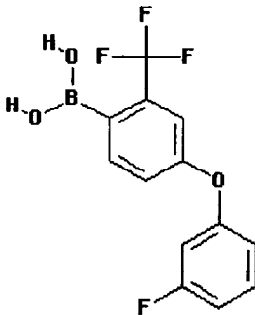
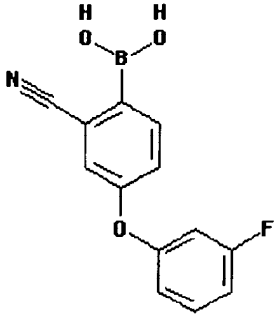
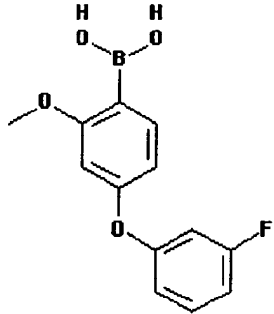
Соединение	Активность	Соединение	Активность
<p>5</p> <p>10</p>  <p>15</p> <p><b>II-199</b></p>	A	<p>5</p> <p>10</p>  <p>15</p> <p><b>II-200</b></p>	A
<p>20</p> <p>25</p>  <p>30</p> <p><b>II-201</b></p>	B	<p>20</p> <p>25</p>  <p>30</p> <p><b>II-202</b></p>	B
<p>35</p> <p>40</p>  <p>45</p> <p><b>II-203</b></p>	A	<p>35</p> <p>40</p>  <p>45</p> <p><b>II-204</b></p>	A

ТАБЛИЦА 2

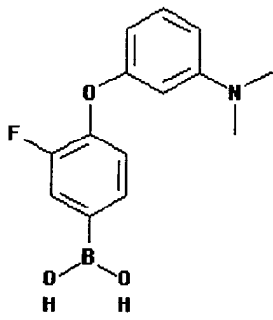
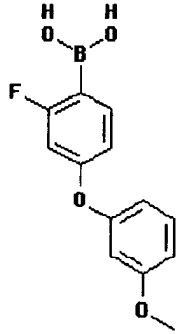
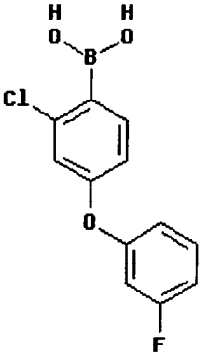
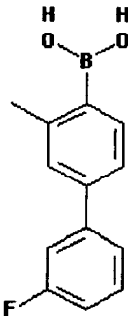
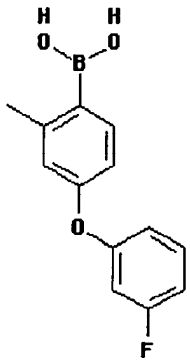
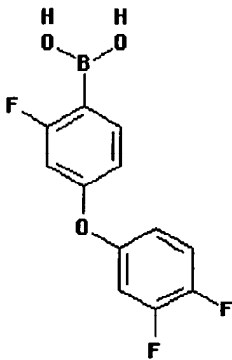
Соединение	Активность	Соединение	Активность
<p>5</p> <p>10</p> 	A		A
<b>II-205</b>		<b>II-206</b>	
<p>20</p> <p>25</p> 	A		B
<b>II-207</b>		<b>II-208</b>	
<p>30</p> <p>35</p> <p>40</p> 	B		A
<b>II-209</b>		<b>II-210</b>	

ТАБЛИЦА 2

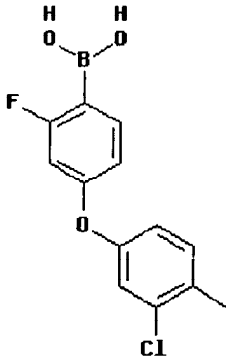
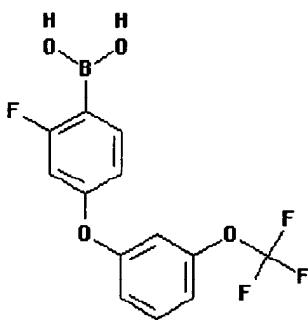
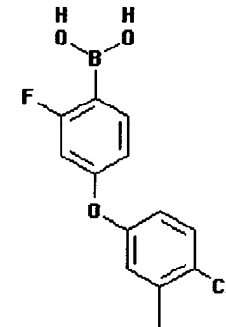
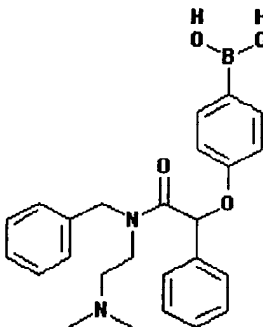
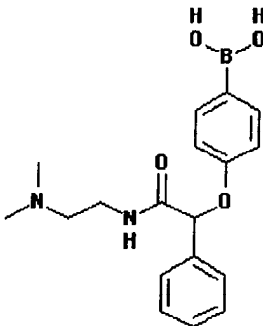
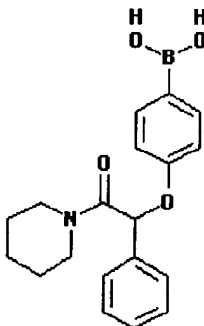
Соединение	Активность	Соединение	Активность
<p>5</p>  <p>10</p>	A	 <p>15</p>	A
<b>II-211</b>		<b>II-212</b>	
<p>20</p>  <p>25</p>	A	 <p>30</p>	D
<b>II-213</b>		<b>II-214</b>	
<p>35</p>  <p>40</p>	D	 <p>45</p>	C
<b>II-215</b>		<b>II-216</b>	



ТАБЛИЦА 2

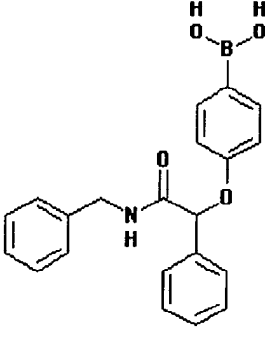
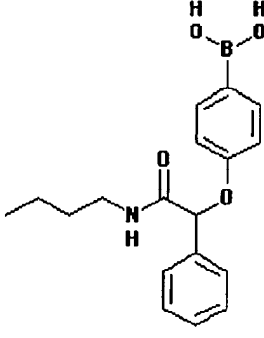
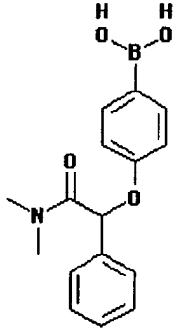
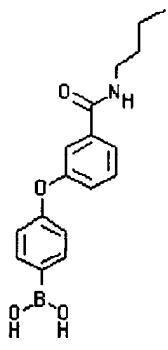
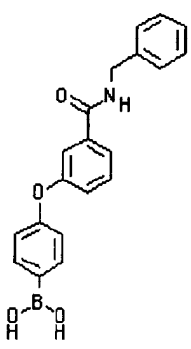
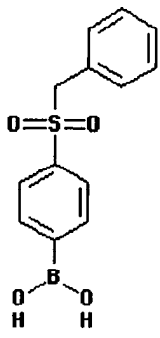
Соединение	Активность	Соединение	Активность
<p>5</p> <p>10</p> 	C		C
II-217		II-218	
<p>20</p> <p>25</p> 	C		A
II-219		II-220	
<p>30</p> <p>35</p> <p>40</p> 	A		D
II-221		II-222	

ТАБЛИЦА 2

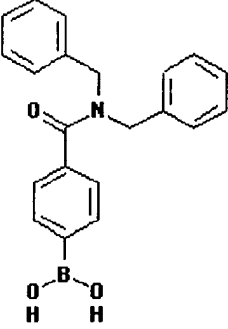
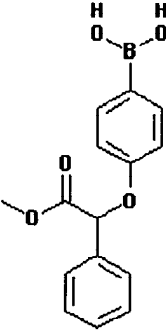
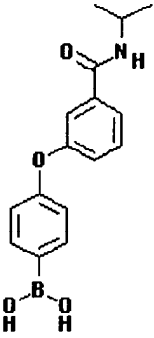
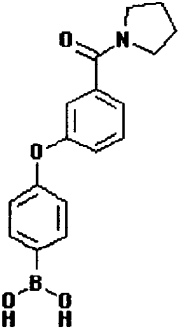
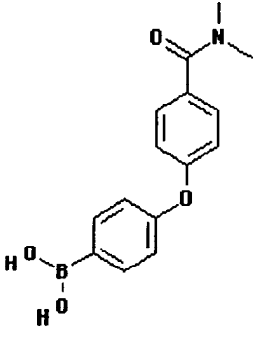
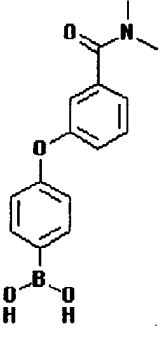
Соединение	Активность	Соединение	Активность
	С		В
II-223		II-224	
	А		В
II-225		II-226	
	В		В
II-227		II-228	

ТАБЛИЦА 2

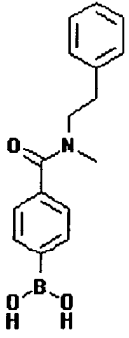
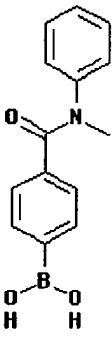
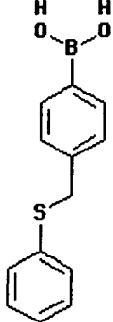
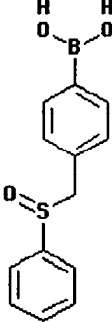
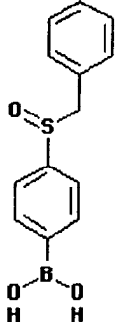
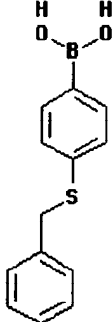
Соединение	Активность	Соединение	Активность
<p>5</p>  <p>10</p>	A	 <p>15</p>	B
<b>II-229</b>		<b>II-230</b>	
<p>20</p>  <p>25</p>	A	 <p>30</p>	C
<b>II-231</b>		<b>II-232</b>	
<p>35</p>  <p>40</p>	B	 <p>45</p>	A
<b>II-233</b>		<b>II-234</b>	

ТАБЛИЦА 2

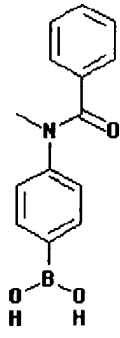
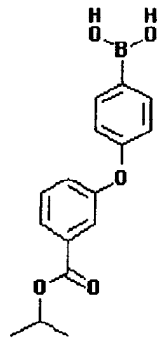
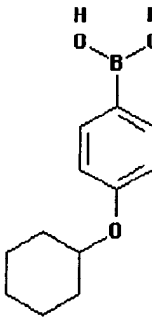
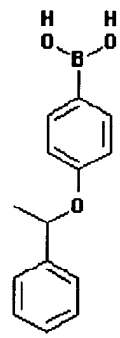
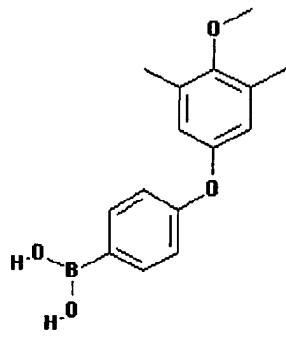
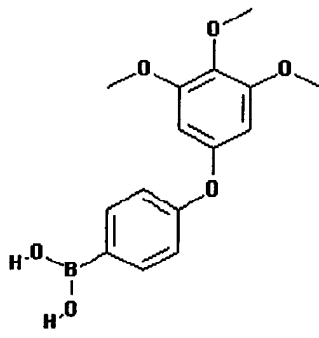
Соединение	Активность	Соединение	Активность
 <p>II-235</p>	C	 <p>II-236</p>	A
 <p>II-237</p>	A	 <p>II-238</p>	B
 <p>II-239</p>	B	 <p>II-240</p>	B

ТАБЛИЦА 2

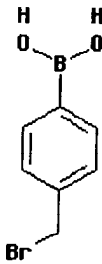
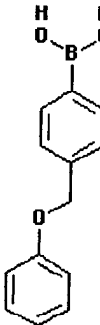
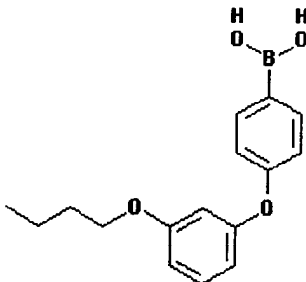
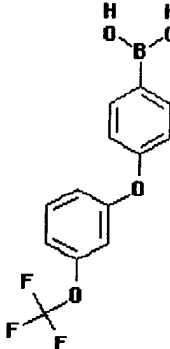
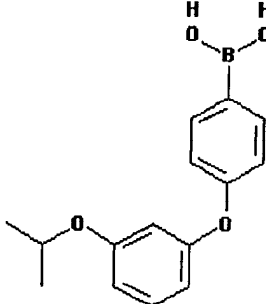
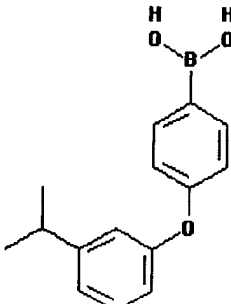
Соединение	Активность	Соединение	Активность
<p>5</p>  <p>10</p>	D	 <p>15</p>	A
<b>II-241</b>		<b>II-242</b>	
<p>20</p>  <p>25</p>	A	 <p>30</p>	A
<b>II-243</b>		<b>II-244</b>	
<p>35</p>  <p>40</p>	A	 <p>45</p>	A
<b>II-245</b>		<b>II-246</b>	

ТАБЛИЦА 2

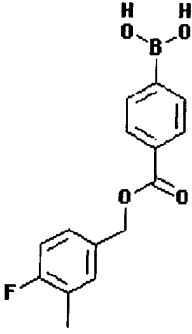
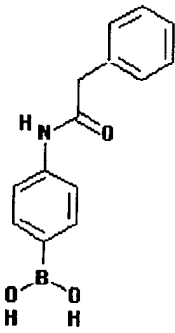
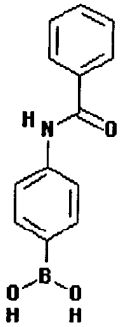
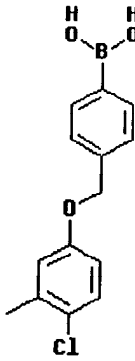
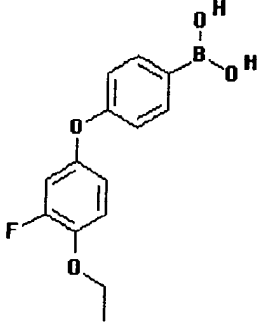
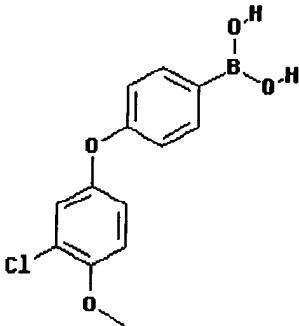
Соединение	Активность	Соединение	Активность
<p>5</p> <p>10</p> 	В		В
II-247		II-248	
<p>20</p> <p>25</p> 	С		А
II-249		II-250	
<p>30</p> <p>35</p> <p>40</p> 	А		А
II-251		II-252	

ТАБЛИЦА 2

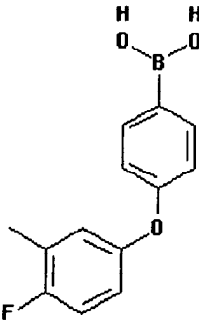
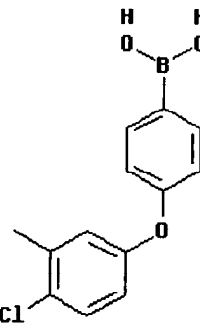
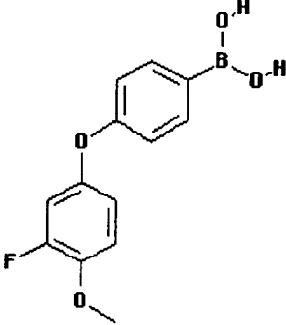
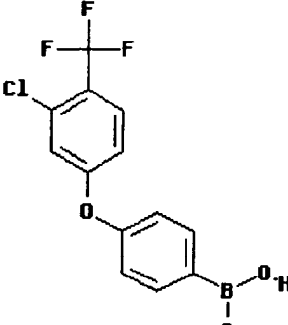
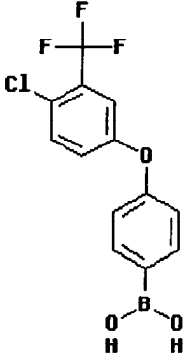
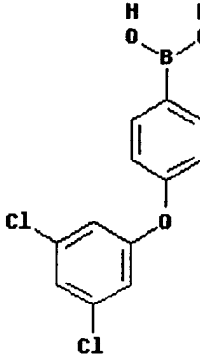
Соединение	Активность	Соединение	Активность
<p>5</p> <p>10</p> 	A	<p>5</p> <p>10</p> 	A
II-253		II-254	
<p>20</p> <p>25</p> 	A	<p>20</p> <p>25</p> 	A
II-255		II-256	
<p>30</p> <p>35</p> <p>40</p> 	A	<p>30</p> <p>35</p> <p>40</p> 	B
II-257		II-258	

ТАБЛИЦА 2

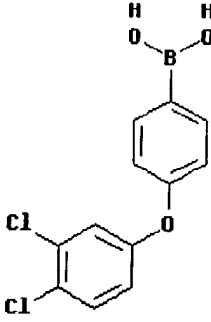
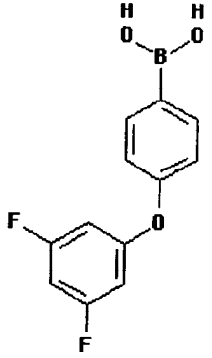
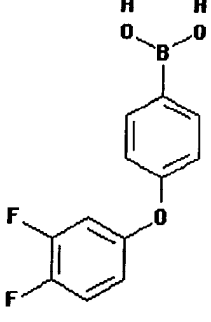
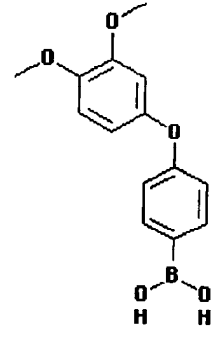
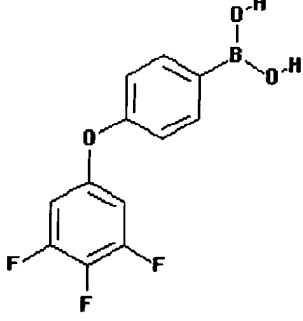
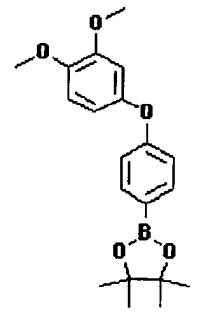
Соединение	Активность	Соединение	Активность
<p>5</p>  <p>10</p>	A	 <p>15</p>	A
<b>II-259</b>		<b>II-260</b>	
<p>20</p>  <p>25</p>	A	 <p>30</p>	A
<b>II-261</b>		<b>II-262</b>	
<p>35</p>  <p>40</p>	A	 <p>45</p>	A
<b>II-263</b>		<b>II-264</b>	



ТАБЛИЦА 2

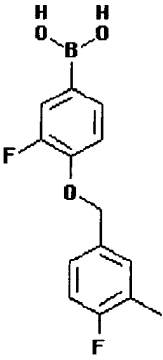
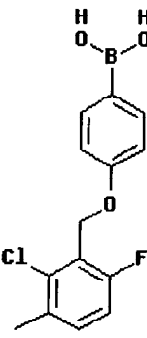
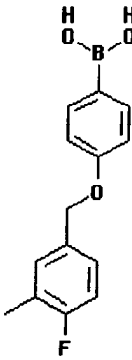
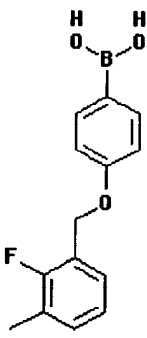
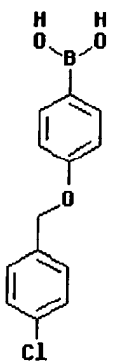
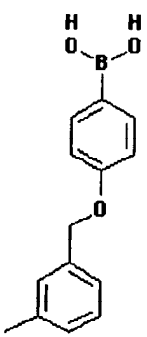
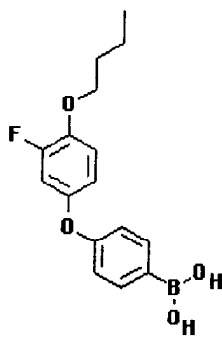
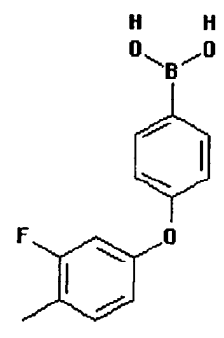
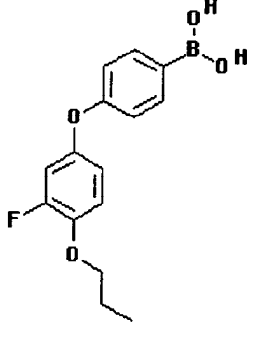
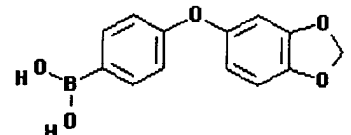
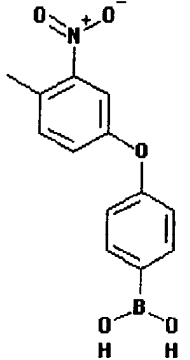
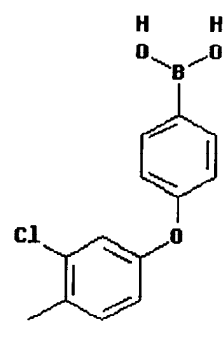
Соединение	Активность	Соединение	Активность
<p>5</p>  <p>10</p>	A	 <p>15</p>	B
<b>II-265</b>		<b>II-266</b>	
<p>20</p>  <p>25</p>	B	 <p>30</p>	B
<b>II-267</b>		<b>II-268</b>	
<p>35</p>  <p>40</p>	A	 <p>45</p>	B
<b>II-269</b>		<b>II-270</b>	

ТАБЛИЦА 2

Соединение	Активность	Соединение	Активность
<p>5</p> <p>10</p> 	A		A
<b>II-271</b>		<b>II-272</b>	
<p>20</p> <p>25</p> 	A		A
<b>II-273</b>		<b>II-274</b>	
<p>30</p> <p>35</p> <p>40</p> 	A		A
<b>II-275</b>		<b>II-276</b>	

45

50

ТАБЛИЦА 2

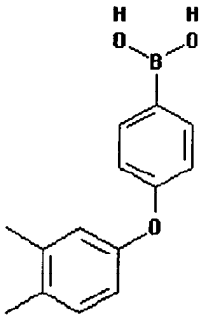
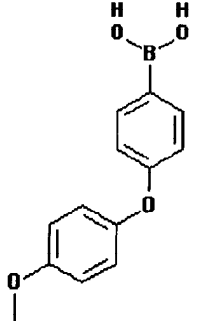
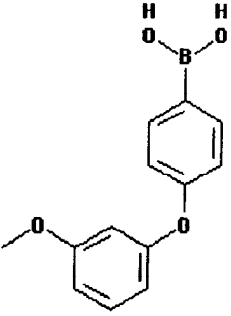
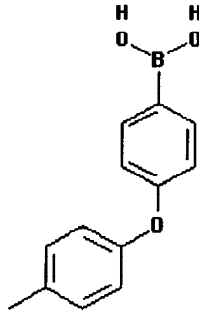
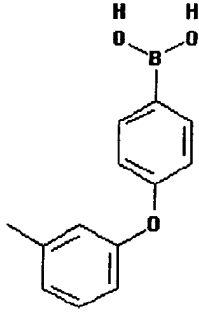
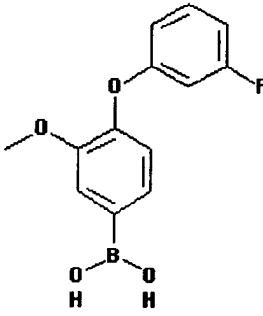
Соединение	Активность	Соединение	Активность
<p>5</p>  <p>10</p>	A	 <p>15</p>	A
<b>II-277</b>		<b>II-278</b>	
 <p>20</p> <p>25</p>	A	 <p>30</p>	A
<b>II-279</b>		<b>II-280</b>	
 <p>35</p> <p>40</p>	A	 <p>45</p>	A
<b>II-281</b>		<b>II-282</b>	

ТАБЛИЦА 2

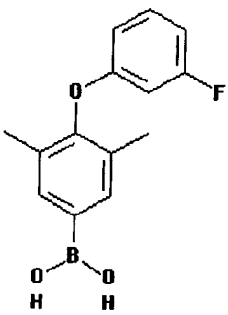
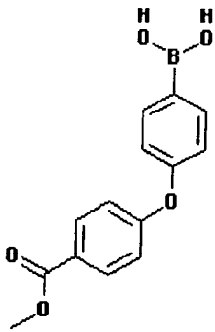
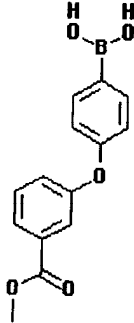
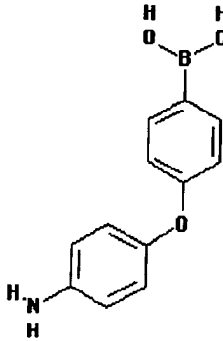
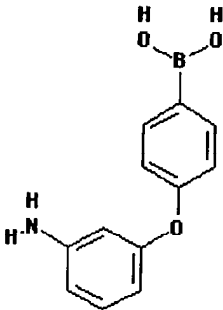
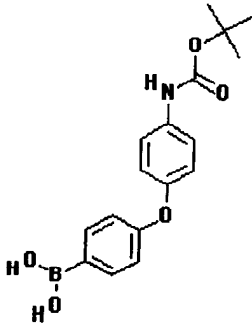
Соединение	Активность	Соединение	Активность
<p>5</p> <p>10</p> 	В		А
II-283		II-284	
<p>20</p> <p>25</p> 	А		В
II-285		II-286	
<p>30</p> <p>35</p> <p>40</p> 	В		В
II-287		II-288	

ТАБЛИЦА 2

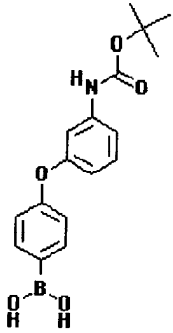
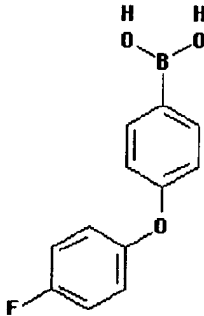
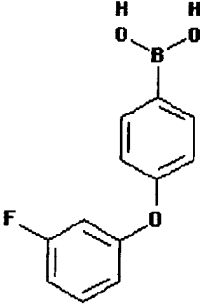
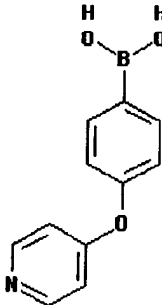
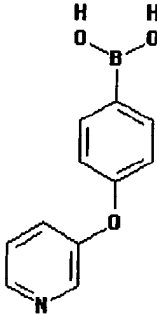
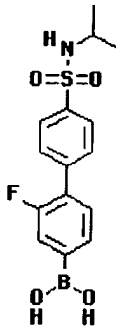
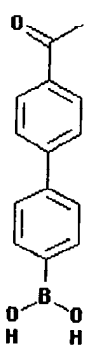
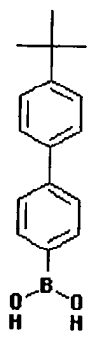
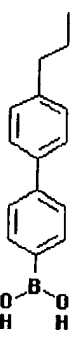
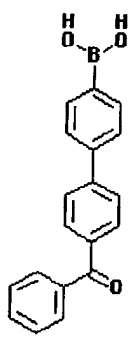
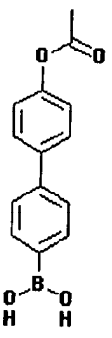
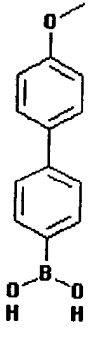
Соединение	Активность	Соединение	Активность
<p>5</p>  <p>10</p>	В	 <p>15</p>	А
<b>II-289</b>		<b>II-290</b>	
 <p>20</p> <p>25</p>	А	 <p>30</p>	С
<b>II-291</b>		<b>II-292</b>	
 <p>35</p> <p>40</p>	А	 <p>45</p>	—
<b>II-293</b>		<b>II-294</b>	

ТАБЛИЦА 2

	Соединение	Активность	Соединение	Активность
5		A		C
10	II-295		II-296	
15		B		B
20	II-297		II-298	
25		B		B
30	II-299		II-300	
35				
40				

45

50

ТАБЛИЦА 2

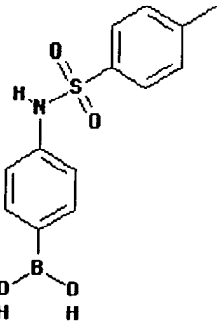
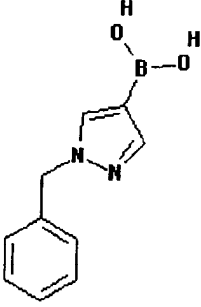
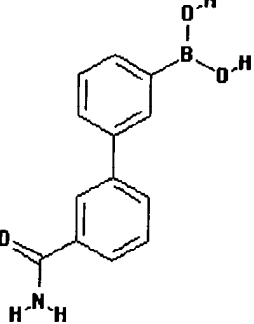
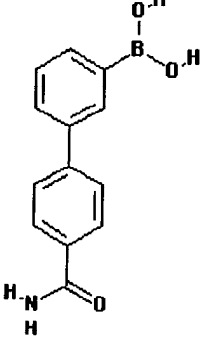
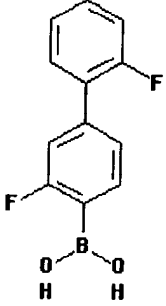
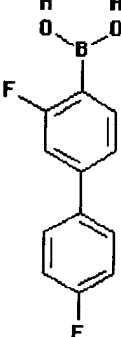
Соединение	Активность	Соединение	Активность
	—		D
II-301		II-302	
	D		D
II-303		II-304	
	A		A
II-305		II-306	

ТАБЛИЦА 2

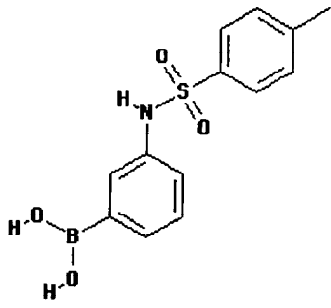
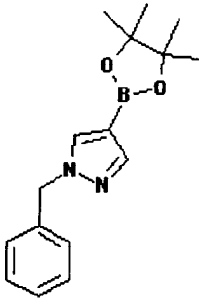
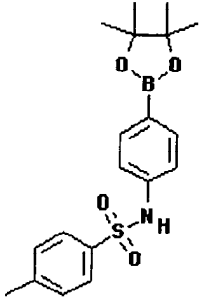
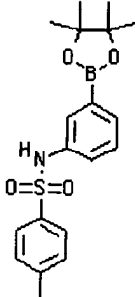
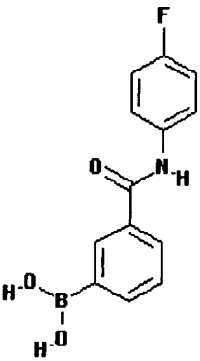
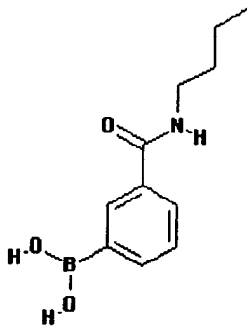
Соединение	Активность	Соединение	Активность
<p>5</p> <p>10</p> 	—		—
<b>II-307</b>		<b>II-308</b>	
<p>20</p> <p>25</p> 	—		—
<b>II-309</b>		<b>II-310</b>	
<p>30</p> <p>35</p> <p>40</p> 	—		—
<b>II-311</b>		<b>II-312</b>	



ТАБЛИЦА 2

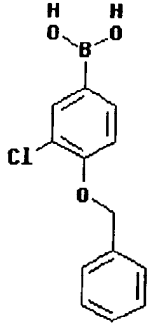
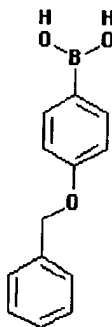
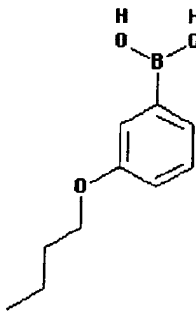
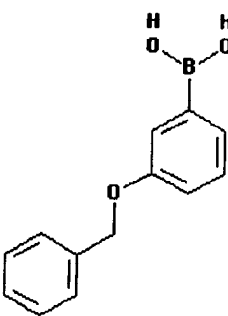
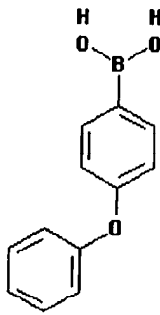
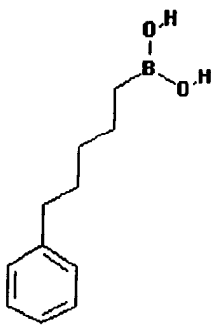
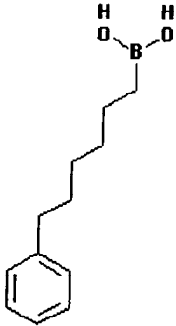
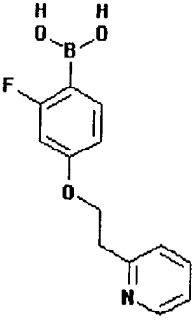
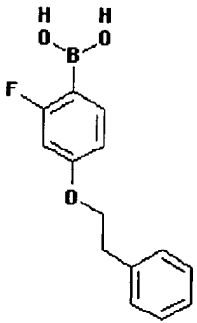
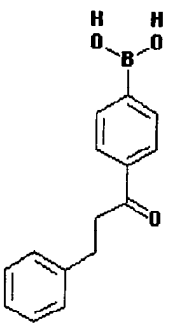
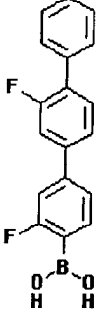
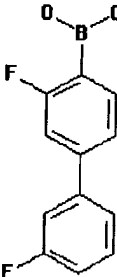
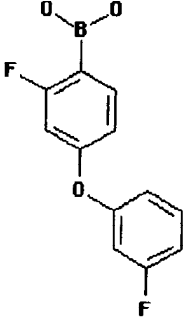
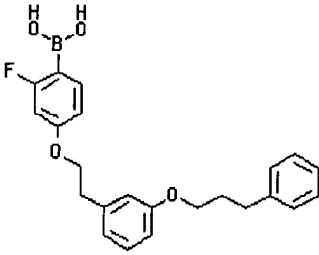
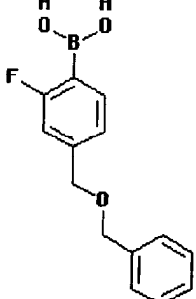
Соединение	Активность	Соединение	Активность
<p>5</p>  <p>10</p>	В		В
<b>II-313</b>		<b>II-314</b>	
<p>20</p>  <p>25</p>	С*		В
<b>II-315</b>		<b>II-316</b>	
<p>30</p>  <p>35</p>	А		—
<b>II-317</b>		<b>II-318</b>	

ТАБЛИЦА 2			
Соединение	Активность	Соединение	Активность
<div style="text-align: center;">  </div>	—		
<b>II-319</b>			

(\*) активность по отношению к ГАЖК крысы

[00170] В некоторых вариантах реализации, в настоящем изобретении предусмотрено соединение формулы (I), (II) или (III), или его фармацевтически приемлемая форма, которое приведено в Таблице 2. В некоторых вариантах реализации, в настоящем изобретении предусмотрено соединение формулы (I), (II) или (III), или его фармацевтически приемлемая форма, которое приведено в Таблице 2 и имеет  $K_i$ , меньшую чем или равную 0.01 микроМ, или имеет  $K_i$  в интервале между 0.01 микроМ и 0.1 микроМ (т.е., соединение с активностью, обозначенной "А" или "В"). В некоторых вариантах реализации, в настоящем изобретении предусмотрено соединение формулы (I), (II) или (III), или его фармацевтически приемлемая форма, которое приведено в Таблице 2 и имеет  $K_i$ , меньшую чем или равную 0.01 микроМ (т.е., соединения с активностями "А"). В некоторых вариантах реализации, в настоящем изобретении предусмотрено соединение формулы (I), (II) или (III), или его фармацевтически приемлемая форма, выбранное из любого из следующих соединений, описанных в Таблице 3:

ТАБЛИЦА 3

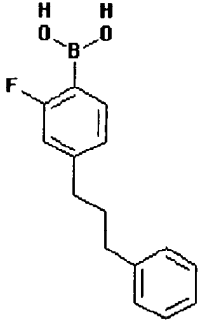
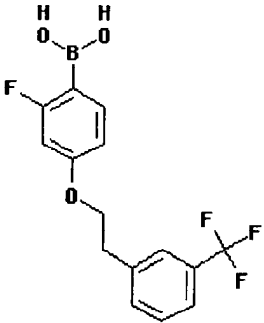
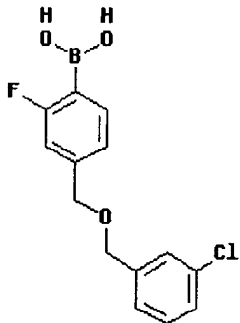
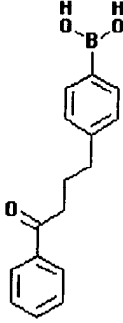
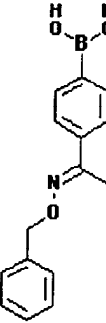
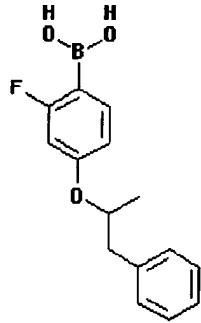
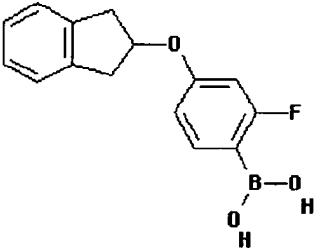
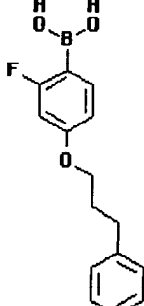
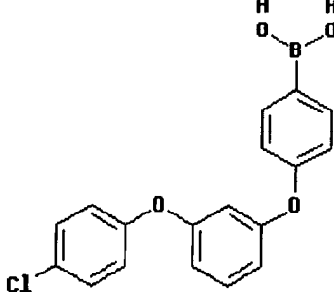
 <p>5</p> <p>10</p>		
<p>II-6</p>	<p>II-8</p>	<p>II-9</p>
 <p>15</p> <p>20</p>		
<p>II-10</p>	<p>II-11</p>	<p>II-12</p>
 <p>30</p> <p>35</p>		
<p>II-17</p>	<p>II-28</p>	

40

45

50

ТАБЛИЦА 3

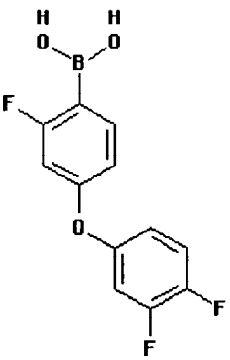
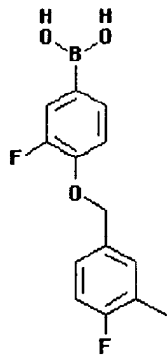
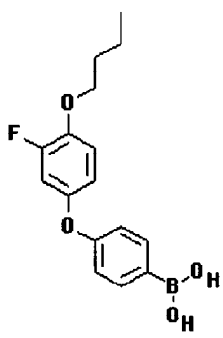
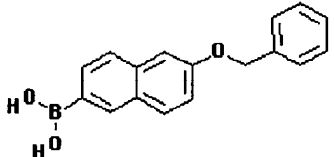
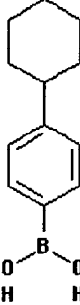
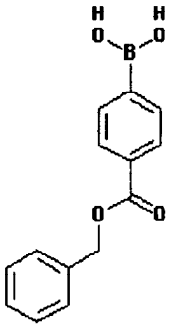
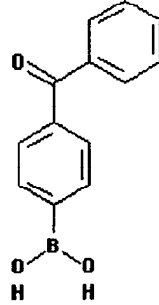
<p>5</p>  <p>10</p>		
II-46	II-53	II-70
<p>15</p>  <p>20</p>	 <p>25</p>	
II-76	II-130	II-136
<p>30</p>  <p>35</p>		
II-138	II-156	II-191

40

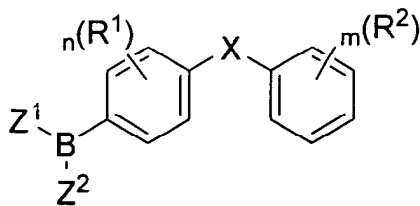
45

50

ТАБЛИЦА 3

<p>5</p> <p>10</p> 		
<b>II-210</b>	<b>II-265</b>	<b>II-271</b>
<p>15</p> <p>20</p> 		
<b>I-56</b>	<b>I-162</b>	<b>I-173</b>
<p>30</p> <p>35</p> 		
<b>I-202</b>		

[00171] В некоторых вариантах реализации, в настоящем изобретении предусмотрено соединение формулы А:



при этом

$Z^1$  и  $Z^2$  независимо для каждого появления представляют гидроксиды, алкоксиды, арилоксиды или аралкилоксиды; или  $Z_1$  и  $Z_2$  вместе образуют молекулу, полученную из дигидроксильного соединения, содержащего по меньшей мере две гидроксильные группы, разделенные по меньшей мере двумя соединительными атомами углерода в цепи или кольце, при этом указанная цепь или кольцо включает атомы углерода и возможно один или более гетероатомов, независимо выбранных из группы, состоящей из N, S и O;

$n$  представляет собой 0, 1, 2, 3, или 4;

$m$  представляет собой 0, 1, 2, 3, 4, или 5;

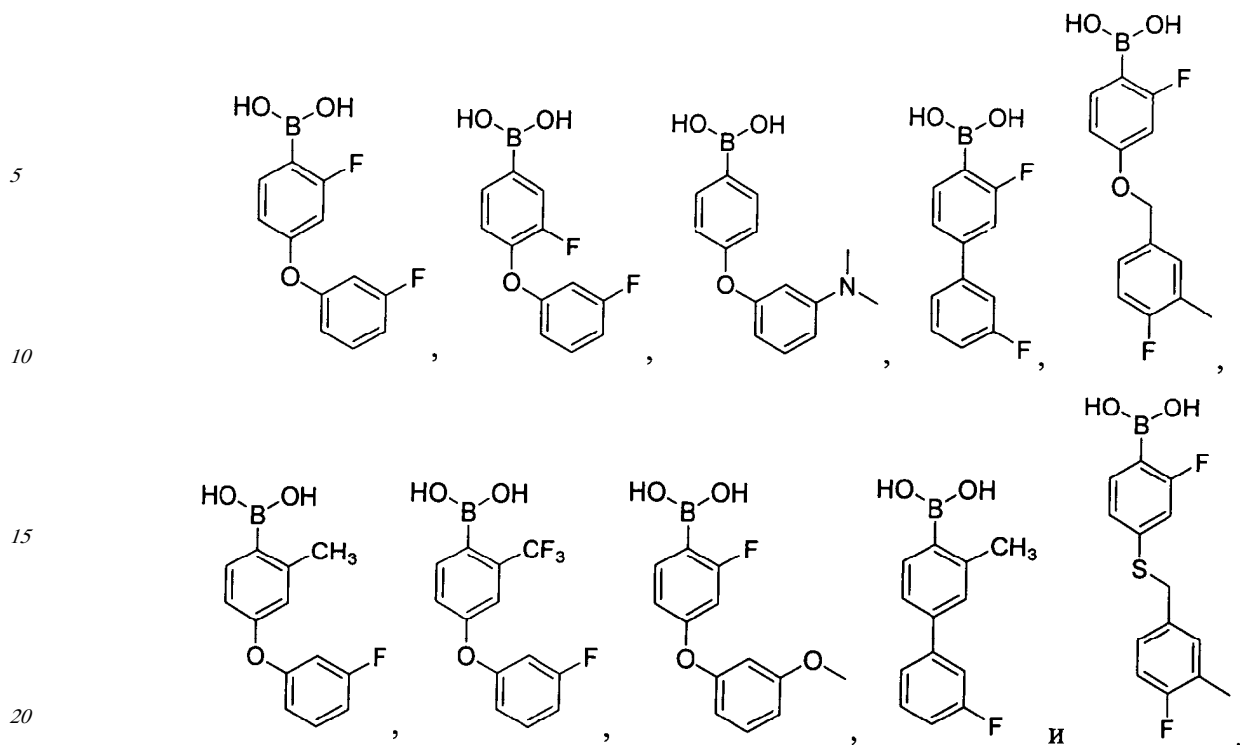
$X$  представляет собой связь, O, S,  $NR^3$ ,  $CR^4R^5$ ,  $OCR^4R^5$ ,  $CR^4R^5O$ ,  $SCR^4R^5$ ,  $CR^4R^5S$ ,  $NR^3CR^4R^5$ , или  $CR^4R^5NR^3$ ;

Каждый встречающийся  $R^1$  представляет собой независимо галид, алкил, пергалогеналкил, алкоксид или тригалогеналкоксид;

Каждый встречающийся  $R^2$  представляет собой независимо галид, алкил, пергалогеналкил, нитро, алкоксид, тригалогеналкоксид, арилоксид, карбоксид, амидо, эфир или  $-NR^4CO_2R^5$ ; или два  $R^2$  на соседних атомах углерода вместе образуют 5–7-членное кольцо, возможно содержащее заместители, которое содержит 0–3 гетероатома, выбранных из группы, состоящей из N, O и S; и

Каждый из встречающихся  $R^3$ ,  $R^4$  и  $R^5$  представляет собой независимо H, алкил, аралкил, арил, эфир или амид.

[00172] В некоторых вариантах реализации, каждая из  $Z^1$  и  $Z^2$  групп формулы А представляет собой гидроксил. В других вариантах реализации, в настоящем изобретении предусмотрено соединение, выбранное из группы, состоящей из:



#### 4. Фармацевтически приемлемые композиции и лекарственные формы

25 [00173] В некоторых вариантах реализации, в настоящем изобретении предусмотрена фармацевтическая композиция, включающая соединение формулы (I), (II) или (III), или его фармацевтически приемлемую форму, и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

30 [00174] В некоторых вариантах реализации, в настоящем изобретении предусмотрена фармацевтическая композиция, включающая соединение формулы (I), (II) или (III), или его фармацевтически приемлемую форму, которое приведено в Таблицах 1, 2 или 3, и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество. В

35 других вариантах реализации, в настоящем изобретении предусмотрена фармацевтическая композиция, включающая соединение формулы (I), (II) или (III), или его фармацевтически приемлемую форму, которое приведено в Таблицах 1, 2 или 3 и имеет  $K_i$ , меньшую чем или равную 0.01 микроМ, или имеет  $K_i$  в интервале между 0.01 микроМ и 0.1 микроМ (т.е., соединения с активностями, обозначенными "А" и "В"), и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество. В еще других

40 вариантах реализации, в настоящем изобретении предусмотрена фармацевтическая композиция, включающая соединение формулы (I), (II) или (III), или его фармацевтически приемлемую форму, которое приведено в Таблицах 1, 2 или 3 и имеет

45  $K_i$ , меньшую чем или равную 0.01 микроМ (т.е., соединения с активностями,

50

обозначенными "А"), и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество. В еще других вариантах реализации, в настоящем изобретении предусмотрена фармацевтическая композиция, включающая соединение формулы (I), (II) или (III), или его фармацевтически приемлемую форму, и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество, при этом указанное соединение выбирают из любого соединения, изображенного в Таблице 3.

**[00175]** Как описано выше, фармацевтически приемлемые композиции согласно настоящему изобретению дополнительно включают фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество, которое, в настоящей заявке, включает все без исключения растворители, разбавители или другие жидкие среды, дисперсионные или суспензионные вспомогательные средства, поверхностно-активные вещества, изотонические агенты, загустители или эмульгаторы, консерванты, твердые связующие вещества, лубриканты и тому подобные, которые пригодны для определенной желаемой лекарственной формы. В Remington's Pharmaceutical Sciences, шестнадцатое издание, E. W. Martin (Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1980) описаны различные носители, применяемые для составления фармацевтически приемлемых композиций, и известные методики их получения. За исключением случаев, когда любая обычная среда-носитель несовместима с соединениями согласно настоящему изобретению, например, вызывает любой нежелательный биологический эффект или по-другому взаимодействует вредным образом с любым другим компонентом(ами) указанной фармацевтически приемлемой композиции, ее применение предусматривается включенным в объем настоящего изобретения. Некоторые примеры материалов, которые могут служить в качестве фармацевтически приемлемых носителей, включают, но не ограничены перечисленными, ионообменники, оксид алюминия, стеарат алюминия, лецитин, белки сыворотки, такие как сывороточный альбумин человека, буферные вещества, такие как фосфаты, глицин, сорбиновая кислота или сорбат калия, смеси неполных глицеридов насыщенных растительных жирных кислот, вода, соли или электролиты, такие как сульфат протамина, вторичный кислый фосфат натрия, вторичный кислый фосфат калия, хлорид натрия, соли цинка, коллоидная окись кремния, трисиликат магния, поливинилпирролидон, полиакрилаты, воски, блоксополимеры полиэтилен-полиоксипропилен, ланолин, сахара, такие как лактоза, глюкоза и сахароза; крахмалы, такие как кукурузный крахмал и картофельный крахмал; целлюлоза и ее производные, такие как карбоксиметилцеллюлоза натрия,



этилцеллюлоза и ацетат целлюлозы; порошок трагаканта; солод; желатин; тальк; вспомогательные вещества, такие как масло какао и воски для суппозиториев; масла такие как арахисовое масло, хлопковое масло; сафлоровое масло; кунжутное масло; 5 оливковое масло; кукурузное масло и соевое масло; гликоли; такие как пропиленгликоль или полиэтиленгликоль; эфиры, такие как этилолеат и этиллаурат; агар; буферные вещества, такие как гидроксид магния и гидроксид алюминия; 10 альгиновая кислота; апирогенная вода; изотонический солевой раствор; раствор Рингера; этиловый спирт и фосфатно-буферные растворы, так же, как и другие нетоксичные совместимые лубриканты, такие как лаурилсульфат натрия и стеарат магния, а также красители, разделительные средства, глазировочные средства, 15 подсластители, вкусовые и ароматизирующие добавки, консерванты и антиоксиданты также могут присутствовать в указанной композиции, в соответствии с решением разработчика лекарственной формы.

20 **[00176]** Лекарственные формы фармацевтических композиций, описанных в данной заявке, можно получить с помощью любого способа, известного или разработанного в будущем в области фармакологии. Обычно, такие способы получения 25 включают этап приведения во взаимодействие активного ингредиента с носителем и/или одним или более другими вспомогательными ингредиентами и затем, при необходимости и/или желании, формование и/или упаковку продукта в желаемый лекарственная форма, содержащая одну или множество доз.

30 **[00177]** Фармацевтическую композицию согласно настоящему изобретению можно получить, упаковать и/или продавать в насыпную, в виде лекарственной формы, содержащей одну дозу и/или в виде множества лекарственных форм, содержащих одну 35 дозу. В настоящей заявке, термин “единичная доза” описывает количество фармацевтической композиции, включающее заранее определенное количество активного ингредиента. Указанное количество активного ингредиента обычно равно 40 дозе активного ингредиента, которую будут вводить субъекту, и/или удобной части такой дозы, как, например, половина или треть такой дозы.

45 **[00178]** Относительные количества активного ингредиента, фармацевтически приемлемого носителя и/или любых дополнительных ингредиентов в фармацевтической композиции настоящего изобретения будут изменяться в зависимости от особенностей, размеров и/или состояния субъекта, которого лечат, и 50 дополнительно в зависимости от пути, которым должна вводиться композиция. В

качестве примера, композиция может включать между 0.1% и 100% (в весовом отношении) активного ингредиента.

5 [00179] В некоторых вариантах реализации, фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество является на по меньшей мере 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, или 100% чистым. В некоторых вариантах реализации, указанное вспомогательное  
10 вещество одобрено для применения у людей и для применения в ветеринарии. В некоторых вариантах реализации, вспомогательное вещество одобрено Управлением по контролю за продуктами питания и лекарственными средствами Соединенных Штатов. В некоторых вариантах реализации, вспомогательное вещество является  
15 фармацевтически чистым. В некоторых вариантах реализации, вспомогательное вещество соответствует стандартам Фармакопеи Соединенных Штатов (USP), Европейской Фармакопеи (EP), Британской Фармакопеи и/или Международной Фармакопеи.

20 [00180] Фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества, применяемые при производстве фармацевтических композиций, включают, но не ограничены перечисленными, инертные разбавители, диспергирующие и/или гранулирующие  
25 агенты, поверхностно-активные вещества и/или эмульгаторы, дезинтегрирующие агенты, связующие вещества, консерванты, буферные вещества, смазывающие вещества и/или масла. Такие вспомогательные вещества могут быть возможно включены в лекарственные формы согласно изобретению. Вспомогательные вещества,  
30 такие как масло какао и воски для суппозиториев, красители, глазировочные средства, подсластители, вкусовые и ароматизирующие добавки, могут входить в состав композиции, в соответствии с решением разработчика лекарственной формы.

35 [00181] Типичные разбавители включают, но не ограничены перечисленными, карбонат кальция, карбонат натрия, фосфат кальция, дифосфат кальция, сульфат кальция, вторичный кислый фосфат кальция, фосфат натрия, лактозу, сахарозу,  
40 целлюлозу, микрокристаллическую целлюлозу, каолин, маннит, сорбит, инозит, хлорид натрия, сухой крахмал, кукурузный крахмал, сахарную пудру и т.д. и их комбинации.

45 [00182] Типичные гранулирующие и/или диспергирующие агенты включают, но не ограничены перечисленными, картофельный крахмал, кукурузный крахмал, маниоковый крахмал, натрия крахмал-гликолят, глину, альгиновую кислоту, гуаровую камедь, цитрусовую пульпу, агар, бентонит, целлюлозу и древесные продукты,  
50 природную губку, катионообменные смолы, карбонат кальция, силикаты, карбонат

натрия, поперечно сшитый поливинилпирролидон (кросповидон), натрия карбоксиметил-крахмал (натрия крахмал-гликолят), карбоксиметилцеллюлозу, поперечно сшитую карбоксиметилцеллюлозу натрия (кроскармелозу), метилцеллюлозу, желатинированный крахмал (крахмал 1500), микрокристаллический крахмал, нерастворимый в воде крахмал, карбоксиметилцеллюлозу кальция, алюмосиликат магния (Вигум), лаурилсульфат натрия, соединения четвертичного аммония, и т.д. и их комбинации.

**[00183]** Типичный поверхностно-активные вещества и/или эмульгаторы включают, но не ограничены перечисленными, натуральные эмульгаторы (например, гуммиарабик, агар, альгиновую кислоту, альгинат натрия, трагакант, хондрус (chondrus), холестерин, ксантан, пектин, желатин, яичный желток, казеин, ланолин, холестерин, воск и лецитин), коллоидную глину (например, бентонит [силикат алюминия] и Вигум [алюмосиликат магния]), длинноцепочечные производные аминокислот, высокомолекулярные спирты (например, стеариловый спирт, цетиловый спирт, олеиловый спирт, триацетин моностеарат, этиленгликоль дистеарат, глицерилмоностеарат и пропиленгликоль моностеарат, поливиниловый спирт), карбомеры (например, карбоксиполиметилен, полиакриловую кислоту, полимер акриловой кислоты и полимер карбоксивинила), каррагинан, целлюлозные производные (например, карбоксиметилцеллюлозу натрия, измельченную целлюлозу, гидроксиметилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу, метилцеллюлозу), эфиры сорбита и жирных кислот (например, полиоксиэтиленсорбитанмонолаурат [Tween 20], полиоксиэтиленсорбитан [Tween 60], полиоксиэтиленсорбитанмоноолеат [Tween 80], сорбитанмонопальмитат [Span 40], сорбитанмоностеарат [Span 60], сорбитантристеарат [Span 65], глицерилмоноолеат, сорбитанмоноолеат [Span 80]), полиоксиэтиленовые эфиры (например, полиоксиэтиленмоностеарат [Mugj 45], полиоксиэтилен-гидрогенизированное касторовое масло, полиэтоксилированное касторовое масло, полиоксиметиленстеарат и Солютол), эфиры сахарозы и жирных кислот, эфиры полиэтиленгликоля и жирных кислот (например, Кремофор), эфиры полиоксиэтилена, (например, полиоксиэтиленовый эфир лаурилового спирта [Brij 30]), поливинилпирролидон, диэтиленгликоль монолаурат, триэтаноламинолеат, олеат натрия, олеат калия, этилолеат, олеиновую кислоту, этиллаурат, лаурилсульфат натрия,

Pluronic F 68, Poloxamer 188, бромид цетримония, хлорид цетилпиридиния, хлорид бензалкония, докюзат натрия и т.д. и/или их комбинации.

**[00184]** Типичные связующие вещества включают, но не ограничены перечисленными, крахмал (например, кукурузный крахмал и крахмальную пасту); желатин; сахара (например сахарозу, глюкозу, декстрозу, декстрин, мелассу, лактозу, лактит, маннит, и т.д.); натуральные и синтетические камеди (например, гуммиарабик, альгинат натрия, экстракт ирландского мха, панвар камедь, гхатти камедь, раствор камеди выжимки изаполь (isapol), карбоксиметилцеллюлозу, метилцеллюлозу, этилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу, микрокристаллическую целлюлозу, ацетат целлюлозы, поливинилпирролидон, алюмосиликат магния (Вигум) и арабогалактан из древесины лиственницы); альгинаты; полиэтиленоксид; полиэтиленгликоль; неорганические соли кальция; кремниевую кислоту; полиметакрилаты; воски; воду; спирт; и т.д.; и их комбинации.

**[00185]** Типичные консерванты могут включать антиоксиданты, хелатирующие агенты, противомикробные консерванты, противогрибковые консерванты, спиртовые консерванты, кислотные консерванты и другие консерванты. Типичные антиоксиданты включают, но не ограничены перечисленными, альфа-токоферол, аскорбиновую кислоту, аскорбилпальмитат, бутилированный гидроксианизол, бутилированный гидрокситолуол, монотиоглицерин, метабисульфит калия, пропионовую кислоту, пропилгаллат, аскорбат натрия, бисульфит натрия, метабисульфит натрия и сульфит натрия. Типичные хелатирующие агенты включают этилендиаминтетрауксусную кислоту (EDTA), моногидрат лимонной кислоты, эдетат динатрия, эдетат дикалия, эдетовую кислоту, фумаровую кислоту, яблочную кислоту, фосфорную кислоту, эдетат натрия, винную кислоту и эдетат тринатрия. Типичные противомикробные консерванты включают, но не ограничены перечисленными, хлорид бензалкония, хлорид бензэтония, бензиловый спирт, бронопол, цетримид, хлорид цетилпиридиния, хлоргексидин, хлорбутанол, хлоркрезол, хлорксиленол, крезол, этиловый спирт, глицерин, гексетидин, имидомочевину, фенол, феноксизтанол, фенилэтиловый спирт, фенилртутьнитрат, пропиленгликоль и тимеросал. Типичные противогрибковые консерванты включают, но не ограничены перечисленными, бутилпарабен, метилпарабен, этилпарабен, пропилпарабен, бензойную кислоту, гидроксibenзойную кислоту, бензоат калия, сорбат калия, бензоат натрия, пропионат натрия и сорбиновую

кислоту. Типичные спиртовые консерванты включают, но не ограничены перечисленными, этанол, полиэтиленгликоль, фенол, фенольные соединения, бисфенол, хлорбутанол, гидроксibenзоат и фенилэтиловый спирт. Типичные кислотные консерванты включают, но не ограничены перечисленными, витамин А, витамин С, витамин Е, бета-каротин, лимонную кислоту, уксусную кислоту, дегидроуксусную кислоту, аскорбиновую кислоту, сорбиновую кислоту и фитиновую кислоту. Другие консерванты включают, но не ограничены перечисленными, токоферол, токоферола ацетат, детероксим мезилат, цетримид, бутилированный оксианизол (ВНА), бутилированный окситолуол (ВНТ), этилендиамин, лаурилсульфат натрия (SLS), этерифицированный лаурилсульфат натрия (SLES), бисульфит натрия, метабисульфит натрия, сульфит калия, метабисульфит калия, Glydant Plus, Phenonip, метилпарабен, Germall 115, Germaben II, Neolone, Kathon и Euxyl. В некоторых вариантах реализации, консервант представляет собой антиоксидант. В других вариантах реализации, консервант представляет собой хелатирующий агент.

**[00186]** Типичные буферные вещества включают, но не ограничены перечисленными, цитратные буферные растворы, ацетатные буферные растворы, фосфатные буферные растворы, хлорид аммония, карбонат кальция, хлорид кальция, цитрат кальция, глюбионат кальция, глюцептат кальция, глюконат кальция, D-глюконовую кислоту, глицерофосфат кальция, лактат кальция, пропановую кислоту, левулинат кальция, пентановую кислоту, двухосновный фосфат кальция, фосфорную кислоту, трехосновный фосфат кальция, фосфат гидроксида кальция, ацетат калия, хлорид калия, глюконат калия, калиевые смеси, двухосновный фосфат калия, одноосновный фосфат калия, калийфосфатные смеси, ацетат натрия, бикарбонат натрия, хлорид натрия, цитрат натрия, лактат натрия, двухосновный фосфат натрия, одноосновный фосфат натрия, натрийфосфатные смеси, трометамин, гидроксид магния, гидроксид алюминия, альгиновую кислоту, апирогенную воду, изотонический солевой раствор, раствор Рингера, этиловый спирт и т.д. и их комбинации.

**[00187]** Типичные смазывающие вещества включают, но не ограничены перечисленными, стеарат магния, стеарат кальция, стеариновую кислоту, диоксид кремния, тальк, солод, глицерилбеганат, гидрогенизованные растительные масла, полиэтиленгликоль, бензоат натрия, ацетат натрия, хлорид натрия, лейцин, лаурилсульфат магния, лаурилсульфат натрия и т.д. и их комбинации.

**[00188]** Типичные масла включают, но не ограничены перечисленными, масла из миндаля, косточек абрикоса, авокадо, бабассу, бергамота, семечек черной смородины, бораго, можжевельника, ромашки, канолы, тмина, карнаубы, касторовое масло, масло корицы, масло какао, кокоса, жира печени трески, кофе, кукурузы, семени хлопчатника, эму, эвкалипта, энотеры, рыбьего жира, льняного семени, гераниол, масло тыквы, семян винограда, фундука, иссопа, изопропилмиристан, масло жожоба, ореха свечного дерева, лавандина, лаванды, лимона, лица кубеба, ореха макадами, мальвы, семян манго, семян пенника лугового, норки, мускатного ореха, оливы, апельсина, хоплостета, пальмовое масло, косточковое пальмовое масло, масло из косточки персика, арахиса, семян мака, семян тыквы, семян рапса, рисовых отрубей, розмарина, сафлора, сандалового дерева, сасанквы, душистых трав, облепихи крушинной, кунжута, масло из семян дерева ши, силикон, масло соевых бобов, подсолнечника, чайного дерева, чертополоха, японской камелии, ветивера, грецкого ореха и масло зародышей пшеницы. Типичные масла включают, но не ограничены перечисленными, бутилстеарат, каприлик триглицерид, каприк триглицерид, циклометикон, диэтилсебацат, диметикон 360, изопропилмиристан, минеральное масло, октилдодеканол, олеиловый спирт, силиконовое масло и их комбинации.

**[00189]** Жидкие лекарственные формы для перорального и парентерального введения включают, но не ограничены перечисленными, фармацевтически приемлемые эмульсии, микроэмульсии, растворы, суспензии, сиропы и эликсиры. Вдобавок к активным ингредиентам, жидкие лекарственные формы могут включать инертные разбавители, обычно используемые в данной области, такие как, например, вода или другие растворители, солюбилизующие агенты и эмульгаторы, такие как этиловый спирт, изопропиловый спирт, этилкарбонат, этилацетат, бензиловый спирт, бензилбензоат, пропиленгликоль, 1,3-бутиленгликоль, диметилформамид, масла (в частности, хлопковое масло, арахисовое масло, кукурузное масло, масло из ростков, оливковое, касторовое и кунжутное масла), глицерин, тетрагидрофуруриловый спирт, полиэтиленгликоли и эфиры сорбита и жирных кислот и их смеси. Кроме инертных разбавителей пероральные композиции могут включать адъюванты, такие как смачивающие агенты, эмульгаторы и суспендирующие агенты, подсластители, вкусовые и ароматизирующие добавки. В некоторых вариантах реализации для парентерального введения, конъюгаты согласно настоящему изобретению смешивают с солюбилизующими агентами, такими как Кремофор, спирты, масла,

модифицированные масла, гликоли, полисорбаты, циклодекстрины, полимеры и их комбинации.

5 [00190] Инъецируемые композиции, например, стерильные инъецируемые водные или масляные суспензии, можно ввести в состав лекарственной формы согласно известному уровню техники, применяя подходящие диспергирующие или смачивающие агенты и суспендирующие агенты. Стерильная инъецируемая 10 композиция может представлять собой стерильный инъецируемый раствор, суспензию или эмульсию в нетоксичном, подходящем для парентерального введения, разбавителе или растворителе, например, в виде раствора в 1,3-бутандиоле. Среди приемлемых 15 сред и растворителей, которые можно использовать, находятся вода, раствор Рингера, U.S.P. и изотонический раствор хлорида натрия. Вдобавок, стерильные, нелетучие масла обычно применяют в качестве растворителя или суспендирующей среды. Для этой цели можно применять любое смягчающее нелетучее масло, включая 20 синтетические моно- или диглицериды. Вдобавок, жирные кислоты, такие как олеиновая кислота, применяют для получения инъецируемых композиций.

25 [00191] Инъецируемые лекарственные формы можно стерилизовать, например, путем фильтрации через фильтр, задерживающий бактерии, или путем введения стерилизующих агентов в виде стерильных твердых составов, которые можно растворить или диспергировать в стерильной воде или другой стерильной 30 инъецируемой среде перед применением.

35 [00192] Чтобы продлить эффект лекарственного препарата, часто необходимо замедлить всасывание лекарственного препарата из подкожной или внутримышечной инъекции. Это можно совершить с помощью применения жидкой суспензии кристаллического или аморфного материала со слабой растворимостью в воде. Скорость абсорбции лекарственного препарата в этом случае будет зависеть от скорости его растворения, которая, в свою очередь, может зависеть от размера 40 кристалла и кристаллической формы. В качестве альтернативы, задержанную абсорбцию формы лекарственного препарата для парентерального введения можно осуществить путем растворения или суспендирования лекарственного препарата в 45 масляной среде.

50 [00193] Композиции для ректального или вагинального введения обычно представляют собой суппозитории, которые можно получить путем смешивания конъюгатов согласно настоящему изобретению с подходящими нераздражающими

вспомогательными веществами или носителями, такими как масло какао, полиэтиленгликоль или суппозиторный воск, которые являются твердыми при температуре окружающей среды, но становятся жидкими при температуре тела и, следовательно, тают в прямой кишке или вагинальной полости и высвобождают активный ингредиент.

**[00194]** Твердые лекарственные формы для перорального введения включают капсулы, таблетки, пилюли, порошки и гранулы. В таких твердых лекарственных формах активный ингредиент смешивают с по меньшей мере одним инертным, фармацевтически приемлемым вспомогательным веществом или носителем, таким как цитрат натрия или дифосфат кальция, и/или а) наполнителями или сухими разбавителями, такими как крахмалы, лактоза, сахароза, глюкоза, маннит и кремниевая кислота, б) связующими веществами, такими как, например, карбоксиметилцеллюлоза, альгинаты, желатин, поливинилпирролидон, сахароза и гуммиарабик, с) влагоудерживающими средствами, такими как глицерин, d) дезинтегрирующими агентами, такими как агар, карбонат кальция, картофельный или маниоковый крахмал, альгиновая кислота, некоторые силикаты и карбонат натрия, e) агентами, задерживающими растворение, такими как парафин, f) агентами, ускоряющими всасывание, такими как соединения четвертичного аммония, g) смачивающими агентами, такими как, например, цетиловый спирт и моностеарат глицерина, h) абсорбентами, такими как каолин и бентонитовая глина и i) лубрикантами, такими как тальк, стеарат кальция, стеарат магния, твердые полиэтиленгликоли, лаурилсульфат натрия и их смеси. В случае капсул, таблеток и пилюль, лекарственная форма может включать буферные вещества.

**[00195]** Твердые композиции аналогичного типа можно использовать в качестве наполнителей в мягких и твердых заполненных желатиновых капсулах, с применением таких вспомогательных веществ, как лактоза или молочный сахар, а также высокомолекулярные полиэтиленгликоли и тому подобные. Твердые лекарственные формы таблеток, драже, капсул, пилюль и гранул можно получить с покрытиями и оболочками, такими как энтеральные покрытия и другие покрытия, хорошо известные в области фармацевтической технологии. Они могут возможно включать замутняющие компоненты и могут иметь композицию, такую что они высвобождают активный ингредиент(ы) только, или предпочтительно, в определенной части кишечника, возможно, с задержкой. Примеры заключающих в себя композиций, которые можно



применять, включают полимерные вещества и воски. Твердые композиции аналогичного типа можно использовать в качестве наполнителей в мягких и твердых заполненных желатиновых капсулах, с применением таких вспомогательных веществ, как лактоза или молочный сахар, а также высокомолекулярные полиэтиленгликоли и тому подобные.

**[00196]** Активные ингредиенты могут находиться в микрокапсулированной форме с одним или более вспомогательными веществами, как отмечено выше. Твердые лекарственные формы таблеток, драже, капсул, пиллюль и гранул можно получить с покрытиями и оболочками, такими как энтеральные покрытия, покрытия с контролируемым высвобождением и другие покрытия, хорошо известные в области фармацевтической технологии. В таких твердых лекарственных формах активный ингредиент может быть смешан с по меньшей мере одним инертным разбавителем, таким как сахароза, лактоза или крахмал. Такие лекарственные формы могут включать, как в обычной практике, дополнительные вещества, отличные от инертных разбавителей, например, таблетующие лубриканты и другие таблетующие вспомогательные средства, такие как стеарат магния и микрокристаллическая целлюлоза. В случае капсул, таблеток и пиллюль, указанные лекарственные формы могут включать буферные вещества. Они могут возможно включать замутняющие компоненты и могут иметь композицию, такую что они высвобождают активный ингредиент(ы) только, или предпочтительно, в определенной части кишечника, возможно, с задержкой. Примеры заключающих композиций, которые можно применять, включают полимерные вещества и воски.

**[00197]** Лекарственные формы для топического и/или трансдермального введения соединения согласно настоящему изобретению могут включать мази, пасты, кремы, лосьоны, гели, порошки, растворы, спреи, ингаляторы и/или пластыри. Как правило, активный ингредиент смешивают при стерильных условиях с фармацевтически приемлемым носителем и/или любыми необходимыми консервантами и/или буферами, которые могут потребоваться. Дополнительно, настоящее изобретение предполагает применение трансдермальных пластырей, которые часто имеют дополнительное преимущество обеспечения контролируемой доставки активного ингредиента в организм. Такие лекарственные формы можно получить, например, путем растворения и/или измельчения активного ингредиента в подходящей среде. В качестве альтернативы или дополнения, скорость можно контролировать либо путем

обеспечения мембраны, контролирующей скорость высвобождения, и/или путем диспергирования активного ингредиента в полимерной матрице и/или геле.

**[00198]** Подходящие устройства для применения для доставки интрадермальных фармацевтических композиций, описанных в данной заявке, включают устройства с короткими иглами, такие как описанные в патентах США 4,886,499; 5,190,521; 5,328,483; 5,527,288; 4,270,537; 5,015,235; 5,141,496; и 5,417,662. Интрадермальные композиции можно вводить с помощью устройств, которые ограничивают эффективную глубину проникновения иглы в кожу, таких как описанные в публикации РСТ WO 99/34850 и их функциональные эквиваленты. Устройства безыгольного впрыскивания, которые доставляют жидкие вакцины в дерму с помощью безыгольного инъектора жидкостей и/или с помощью иглы, которая прокалывает роговой слой и производит впрыскивание, которое достигает дермы, являются подходящими. Устройства безыгольного впрыскивания описаны, например, в патентах США 5,480,381; 5,599,302; 5,334,144; 5,993,412; 5,649,912; 5,569,189; 5,704,911; 5,383,851; 5,893,397; 5,466,220; 5,339,163; 5,312,335; 5,503,627; 5,064,413; 5,520,639; 4,596,556; 4,790,824; 4,941,880; 4,940,460; и публикациях РСТ WO 97/37705 и WO 97/13537. Устройства баллистической доставки порошка/частиц, в которых используется сжатый газ, чтобы ускорить проникновение вакцины в форме порошка через наружные слои кожи в дерму, являются подходящими. В качестве альтернативы или дополнения, можно использовать обычные шприцы в классическом способе интрадермального введения Манту.

**[00199]** Лекарственные формы, подходящие для топического введения, включают, но не ограничены перечисленными, жидкие и/или полужидкие композиции, такие как линименты, лосьоны, эмульсии масло в воде и/или вода в масле, такие как кремы, мази и/или пасты и/или растворы и/или суспензии. Лекарственные формы для топического введения могут, например, включать от приблизительно 1% до приблизительно 10% (в весовом отношении) активного ингредиента, хотя концентрация активного ингредиента может быть настолько высока, насколько ограничена растворимость активного ингредиента в растворителе. Лекарственные формы для топического введения могут дополнительно включать один или более дополнительных ингредиентов, описанных в данной заявке.

**[00200]** Фармацевтическую композицию согласно настоящему изобретению можно получить, упаковать и/или продавать в виде лекарственной формы, подходящей

для пульмонального введения через ротовую полость. Такая лекарственная форма может включать сухие частицы, которые включают активный ингредиент и которые имеют диаметр в диапазоне от приблизительно 0.5 до приблизительно 7 нанометров или от приблизительно 1 до приблизительно 6 нанометров. Такие композиции удобны в форме сухих порошков для введения с помощью устройства, включающего резервуар для сухого порошка, в который может подаваться поток пропеллента для распыления порошка, и/или с помощью автоматически распыляющего растворитель/порошок контейнера, такого как устройство, включающее активный ингредиент, растворенный и/или суспендированный в низкокипящем пропелленте в запечатанном контейнере. Такие порошки включают частицы, отличающиеся тем, что по меньшей мере 98% частиц по весу имеют диаметр больше, чем 0.5 нанометров, и по меньшей мере 95% частиц по количеству имеют диаметр меньше, чем 7 нанометров. В качестве альтернативы, по меньшей мере 95% частиц по весу имеют диаметр больше, чем 1 нанометр и по меньшей мере 90% частиц по количеству имеют диаметр меньше, чем 6 нанометров. Сухие порошковые композиции могут включать твердый мелкодисперсный порошковый разбавитель, такой как сахар, и могут удобно находиться в форме единичной дозы.

**[00201]** Низкокипящие пропелленты обычно включают жидкие пропелленты, имеющие точку кипения ниже 65 °F при атмосферном давлении. Как правило, пропеллент может составлять от 50 до 99.9% (в весовом отношении) от композиции и активный ингредиент может составлять от 0.1 до 20% (в весовом отношении) от композиции. Пропеллент может дополнительно включать дополнительные ингредиенты, такие как жидкое неионное и/или твердое анионное поверхностно-активное вещество и/или твердый разбавитель (которые могут иметь размер частиц того же порядка, что и частицы, включающие активный ингредиент).

**[00202]** Фармацевтические композиции согласно настоящему изобретению, имеющие лекарственную форму для пульмональной доставки, могут включать активный ингредиент в форме мелких капель раствора и/или суспензии. Такие лекарственные формы можно получить, упаковать и/или продавать в виде водных и/или разбавленных спиртовых растворов и/или суспензий, возможно стерильных, включающих активный ингредиент, и можно удобно вводить, применяя любое устройство распыления и/или пульверизации. Такие лекарственные формы могут дополнительно включать один или более дополнительных ингредиентов, включая, но

не ограничиваясь перечисленными, вкусовую добавку, такую как сахарин натрия, эфирное масло, буферный агент, поверхностно-активное вещество и/или консервант, такой как метилгидроксibenзоат. Мелкие капли, предусмотренные в этом пути введения, могут иметь средний диаметр в диапазоне от приблизительно 0.1 до приблизительно 200 нанометров.

**[00203]** Лекарственные формы, описанные в данной заявке как применимые для пульмональной доставки, являются применимыми для интраназальной доставки фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению. Другая лекарственная форма, подходящая для интраназального введения, представляет собой крупный порошок, включающий активный ингредиент, и содержащий частицы среднего размера приблизительно от 0.2 до 500 микрометров. Таковую лекарственную форму вводят путем вдыхания, т.е. путем быстрой ингаляции порошка через носовой канал из контейнера, который держат рядом с ноздрями.

**[00204]** Лекарственные формы, подходящие для назального введения, могут, например, включать от такого малого количества, как приблизительно 0.1% (в весовом отношении), и до такого большого количества, как 100% (в весовом отношении), активного ингредиента и могут включать один или более дополнительных ингредиентов, описанных в данной заявке. Фармацевтическую композицию согласно настоящему изобретению можно получить, упаковать и/или продавать в лекарственной форме, подходящей для буккального введения. Такие лекарственные формы могут, например, быть в виде таблеток и/или пастилок, полученных с помощью обычных способов, и могут, например, включать от 0.1 до 20% (в весовом отношении) активного ингредиента, включающего перорально растворимую и/или деградируемую композицию, и, возможно, один или более дополнительных ингредиентов, описанных в данной заявке. В качестве альтернативы, лекарственные формы, подходящие для буккального введения, могут включать порошок и/или раствор в аэрозольном и/или пультелизируемом состоянии и/или суспензию, включающую активный ингредиент. Такие порошкованные, пультелизируемые и/или аэрозольные лекарственные формы, при диспергировании, могут иметь частицы и/или мелкие капли среднего размера в диапазоне от приблизительно 0.1 до приблизительно 200 нанометров и могут дополнительно включать один или более дополнительных ингредиентов, описанных в данной заявке.

[00205] Фармацевтическую композицию согласно настоящему изобретению можно получить, упаковать и/или продавать в лекарственной форме, подходящей для офтальмологического введения. Такие лекарственные формы могут, например, находиться в форме глазных капель, включающих, например, 0.1/1.0% (в весовом отношении) раствора и/или суспензии активного ингредиента в водном или маслянистом жидком носителе. Такие капли могут дополнительно включать буферные вещества, соли и/или один или более других дополнительных ингредиентов, описанных в данной заявке. Другие подходящие для офтальмологического введения лекарственные формы, которые являются применимыми, включают такие формы, которые включают активный ингредиент в микрокристаллической форме и/или в липосомальной композиции. Ушные капли и/или глазные капли предусматриваются включенными в объем настоящего изобретения.

[00206] Общие принципы составления лекарственных форм и/или производства фармацевтических агентов можно найти, например, в *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 21<sup>0e</sup> изд., Lippincott Williams & Wilkins, 2005.

[0001] Хотя описания фармацевтических композиций, приведенные в данной заявке, преимущественно направлены на фармацевтические композиции, которые являются подходящими для введения человеку, для специалиста в данной области должно быть очевидно, что такие композиции обычно являются подходящими для введения всем видам животных. Модификация фармацевтических композиций, подходящих для введения человеку, чтобы сделать указанные композиции подходящими для введения различным животным, хорошо известна, и средний специалист ветеринарной фармакологии может разработать и/или осуществить такую модификацию с помощью всего лишь обычного, если это необходимо, эксперимента.

#### Наборы

[00207] Еще дополнительно включены в настоящее изобретение наборы, включающие одно или более соединений согласно изобретению (или их фармацевтически приемлемые формы) и/или фармацевтическую композицию согласно изобретению. Наборы обычно предусмотрены в подходящем контейнере (например, упаковке из фольги, пластика или картона). В некоторых вариантах реализации, набор согласно изобретению может включать одно или более фармацевтических вспомогательных веществ, фармацевтических добавок,

терапевтически активных агентов и тому подобного, как описано в данной заявке. В некоторых вариантах реализации, набор согласно изобретению может включать средства для надлежащего введения, такие как, например, мерные сосуды, шприцы, иглы, чистящие средства и тому подобное. В некоторых вариантах реализации, набор согласно изобретению может включать инструкции для правильного введения и/или предварительную подготовку для правильного введения.

### **5. Способы лечения**

**[00208]** В настоящем изобретении также предусмотрены способы лечения опосредованного ГАЖК заболевания, расстройства или патологического состояния путем введения терапевтически эффективного количества соединения формулы (I), (II) или (III), или фармацевтической композиции с ним, нуждающемуся в этом пациенту.

**[00209]** Дополнительно, в настоящем изобретении предусмотрены способы ингибирования ГАЖК у пациента путем введения терапевтически эффективного количества соединения формулы (I), (II) или (III), или фармацевтической композиции с ним, нуждающемуся в этом пациенту.

**[00210]** Пациент, для которого предусмотрено введение, включает, но не ограничен перечисленными, людей (например, мужчин, женщин, младенцев, детей, подростков, взрослых, пожилых и т.д.) и/или других приматов; млекопитающих, включая коммерчески значимых млекопитающих, таких как крупный рогатый скот, свиньи, лошади, овцы, кошки и/или собаки; и/или птиц, включая коммерчески значимых птиц, таких как куры, утки, гуси и/или индюки. Термин “лечение” в настоящей заявке относится к частичному или полному ингибированию или ослаблению патологического состояния, от которого страдает пациент. Термин “терапевтически эффективное количество” в настоящей заявке относится к минимальному количеству или концентрации соединения согласно изобретению или фармацевтической композиции согласно изобретению, введения которого достаточно для лечения пациента. Лечение может быть в виде профилактической или лечебной терапии.

**[00211]** В других вариантах реализации, в настоящем изобретении предусмотрен способ ингибирования ГАЖК в биологическом образце, включающий этап осуществления контакта указанного образца с соединением формулы I, II или III, или с соединением, описанным в любой из Таблиц 1, 2 или 3.

**[00212]** Опосредованные ГАЖК заболевания, расстройства или патологические состояния включают, но не ограничены перечисленными, болезненные синдромы, заболевания и/или расстройства, воспалительные расстройства, иммунные расстройства, депрессию, тревожность, расстройства сна, пищевого поведения, нарушения движений, глаукому, нарушение нейрозащиты и сердечнососудистое заболевание.

**[00213]** В некоторых вариантах реализации, опосредованное ГАЖК заболевание, расстройство или патологическое состояние представляет собой болезненный синдром, заболевание и/или расстройство. В настоящей заявке, “болезненные синдромы, заболевания и/или расстройства” включают, но не ограничены перечисленными, такие состояния, которые характеризуются невропатической болью (например, периферической невропатической болью), центральной болью, деафферентационной болью, хронической болью (например, хронической ноцицептивной болью и другими формами хронической боли, такими как послеоперационная боль), возбуждением ноцицептивных рецепторов, острой болью (например, фантомной и непостоянной острой болью), невоспалительной болью, воспалительной болью, болью, связанной с раком, предоперационной болью, артритической болью, ломбосакральной болью, скелетно-мышечной болью, головной болью, мигрень, мышечной болью, болью нижнего отдела спины и шеи, зубной болью и тому подобными болями.

**[00214]** В некоторых вариантах реализации, опосредованное ГАЖК заболевание, расстройство или патологическое состояние представляет собой невропатическую боль. Термин “невропатическая боль” подразумевает боль, возникшую в результате повреждения нерва. Невропатическая боль отличается от ноцицептивной боли, которая представляет собой боль, вызванную сильным повреждением ткани, включающим небольшие кожные нервы или небольшие нервы в мышечной или соединительной ткани. Невропатическая боль обычно продолжительная или хроническая и часто проявляется в течение дней или месяцев после изначального сильного повреждения ткани. Невропатическая боль может включать постоянную, спонтанную боль, а также аллодинию, которая представляет собой болезненный ответ на стимул, который обычно не является болезненным. Невропатические боли также могут характеризоваться гипералгезией, при которой происходит усиленный ответ на болезненный стимул, который обычно незначителен, такой как укол. Синдромы невропатической боли могут развиваться после невронального повреждения, и возникшая в результате этого боль

может присутствовать в течение месяцев или лет, даже после того, как первоначальное повреждение зажило. Неврональное повреждение может произойти в периферических нервах, задних корешках, спинном мозге или в определенных участках мозга.

5 Синдромы невропатической боли включают: диабетическую невропатию; воспаление седалищного нерва; неспецифическую боль нижнего отдела спины; боль при множественном склерозе; фибромиалгию; связанную с ВИЧ невропатию; невралгию, такую как постгерпетическая невралгия и невралгия тройничного нерва; и боль, возникшую в результате физической травмы, ампутации, рака, из-за токсинов или хронических воспалительных состояний. Невропатическая боль может возникнуть в результате расстройства периферической нервной системы, такого как неврома; защемление нерва; сдавление нерва, растяжение нерва или неполное рассечение нерва; мононевропатия или полиневропатия. Невропатическая боль также может возникнуть в результате расстройства, такого как сдавление ганглия заднего корешка; воспаление спинного мозга; контузия, опухоль или гемисекция спинного мозга; опухоли ствола мозга, таламуса или коры; или травма ствола мозга, таламуса или коры.

20 [00215] Симптомы невропатической боли гетерогенны и часто описываются как спонтанная стреляющая и колющая боль, или непрерывная, жгучая боль. Вдобавок, существует боль, связанная с обычно неболезненным восприятием, таким как “пощипывание в конечностях” (парестезии и дисестезии), повышенная чувствительность к прикосновению (гиперестезия), болезненное ощущение после безопасного стимулирования (динамическая, статическая или термическая аллодиния), повышенная чувствительность к вредным стимулам (тепловая, холодовая, механическая гипералгезия), продолжающееся ощущение боли после снятия стимуляции (гиперпатия) или отсутствие или нарушение в отдельных сенсорных проводящих путях (гипоалгезия).

35 [00216] В некоторых вариантах реализации, опосредованное ГАЖК заболевание, расстройство или патологическое состояние представляет собой невоспалительную боль и/или воспалительную боль. Типы невоспалительной боли включают, без ограничения, периферическую невропатическую боль (например, боль, вызванную поражением или дисфункцией в периферической нервной системе), центральную боль (например, боль, вызванную поражением или дисфункцией центральной нервной системы), деафферентационную боль (например, боль вследствие потери сенсорной передачи в центральную нервную систему), хроническую ноцицептивную боль



(например, некоторые виды раковой боли), вредное возбуждение ноцицептивных рецепторов (например, боль, ощущаемую в ответ на повреждение ткани или на неизбежное повреждение ткани), фантомную боль (например, боль, ощущаемую в части тела, которой больше нет), боль, ощущаемую психиатрическими пациентами (например, боль, физической причины для которой может не существовать) и блуждающую боль (например, при которой боль постоянно меняет положение в организме). В некоторых вариантах реализации, невоспалительная боль и/или воспалительная боль связаны с расстройствами, такими как воспалительные расстройства (например, аутоиммунные расстройства).

**[00217]** В некоторых вариантах реализации, опосредованное ГАЖК заболевание, расстройство или патологическое состояние представляет собой воспалительное расстройство. Термин “воспалительные расстройства” относится к таким заболеваниям или патологическим состояниям, которые характеризуются одним или более признаками боли (*dolor*, от образования вредных веществ и стимуляции нервов), жара (*calor*, от вазодилатации), красноты (*tumor*, от вазодилатации и усиленного кровотока), опухания (*tumor*, от избыточного притока или ограниченного оттока жидкости) и потери функции (*functio laesa*, которые могут быть частичными или полными, временными или постоянными). Воспалительные расстройства включают, без ограничения, такие расстройства, которые влияют на кровеносные сосуды (полиартериит, темпоральный артериит); суставы (артрит: кристаллический, остео-, псориатический, реактивный, ревматоидный, Рейтера); желудочно-кишечный тракт (болезнь Крона, язвенный колит); кожу (дерматит); или множество органов и тканей (системная красная волчанка). Воспалительные расстройства включают, но не ограничены перечисленными, воспаление, связанное с сосудистыми заболеваниями, мигреневыми головными болями, тензионными головными болями, узелковым периартериитом, тиреоидитом, апластической анемией, болезнью Ходжкина, склеродомой, ревматической атакой, диабетом I типа, миастенией *gravis*, саркоидозом, нефротическим синдромом, синдромом Бехчета, полимиозитом, гингивитом, гиперчувствительностью, конъюнктивитом, множественным склерозом и ишемией (например, ишемия миокарда) и тому подобными. Соединения и композиции могут быть полезны для лечения нейровоспаления, связанного с мозговыми расстройствами (например, болезнью Паркинсона и болезнью Альцгеймера), и хронического воспаления, связанного с радиационным поражением черепа. Указанные соединения могут быть

5 полезны для лечения острых воспалительных патологических состояний (например, патологических состояний, возникших в результате инфекции) и хронических  
воспалительных патологических состояний (например, патологических состояний, возникших в результате астмы, артрита и воспалительного заболевания кишечника).  
Указанные соединения также могут быть пригодны для лечения воспаления, связанного  
с травмой и невоспалительной миалгией. Воспаление принимает многие формы и  
10 включает, но не ограничивается перечисленными, острое, адгезивное, атрофическое, катаральное, хроническое, цирротическое, диффузное, рассеянное, экссудативное, фибринозное, фиброзирующее, очаговое, гранулематозное, гиперпластическое, гипертрофическое, интерстициальное, метастатическое, некротическое, облитерирующее, паренхиматозное, пластическое, продуктивное, пролиферативное, псевдомембранозное, гноящееся, склеродирующее, серопластическое, серозное, неспецифическое, специфическое, подострое, гнойное, токсическое, травматическое  
15 и/или язвенное воспаление.

**[00218]** В некоторых вариантах реализации, опосредованное ГАЖК заболевание, расстройство или патологическое состояние представляет собой иммунное  
25 расстройство. Иммунные расстройства, такие как аутоиммунные расстройства, включают, но не ограничены перечисленными, артрит (включая ревматоидный артрит, спондилоартропатии, подагрический артрит, дегенеративные заболевания сустава, такие как остеоартрит, системная красная волчанка, синдром Шегрена, анкилозирующий спондилит, недифференцированный спондилит, заболевание Бехчета, гемолитические аутоиммунные анемии, множественный склероз, боковой амиотрофический склероз, амилоз, острый плечекистевой синдром, псориаз, псориатический и ювенильный артрит), астма, атеросклероз, остеопороз, бронхит, тендинит, бурсит, воспалительные нарушения кожи (например, псориаз, экзема, ожоги, дерматит), энурез, эозинофильное заболевание, желудочно-кишечные расстройства (например, воспалительное заболевание кишечника (IBD), пептические язвы, регионарный энтерит, дивертикулит, желудочно-кишечное кровотечение, болезнь Крона, гастрит, диарея, синдром раздраженного кишечника и язвенный колит) и расстройства,  
35 выраженность которых снижают гастропрокинетики (например, кишечная непроходимость, послеоперационная кишечная непроходимость и кишечная непроходимость во время сепсиса; гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (GORD, или синоним GERD); эозинофильный эзофагит, гастропарез, такой как диабетический  
40  
45  
50

гастропарез; пищевая непереносимость и пищевая аллергия и другие функциональные расстройства кишечника, такие как неязвенная диспепсия (NUD) и экстракардиальная боль в груди (NCCP)).

5 [00219] В некоторых вариантах реализации, иммунное расстройство представляет собой желудочно-кишечное расстройство. В некоторых вариантах реализации, иммунное расстройство представляет собой воспалительное заболевание кишечника  
10 (IBD), пептические язвы, регионарный энтерит, дивертикулит, желудочно-кишечное кровотечение, болезнь Крона, гастрит, диарею, синдром раздраженного кишечника и язвенный колит. В других вариантах реализации, иммунное расстройство представляет собой воспалительное заболевание кишечника (IBD).  
15

[00220] В некоторых вариантах реализации, иммунные расстройство представляет собой кожное воспаление. В некоторых вариантах реализации, иммунное расстройство представляет собой псориаз, экзему, ожоги или дерматит. В еще других  
20 вариантах реализации, иммунное расстройство представляет собой псориаз.

[00221] В некоторых вариантах реализации, опосредованное ГАЖК заболевание, расстройство или патологическое состояние представляет собой тревожность. Термин  
25 “тревожность” в настоящей заявке включает, но не ограничен перечисленными, тревожность и тревожные расстройства или патологические состояния, такие как, например, клиническая тревожность, паническое расстройство, агорафобия,  
30 генерализованное тревожное расстройство, специфическая фобия, социальная фобия, обсессивно-компульсивное расстройство, острое стрессовое расстройство и посттравматическое стрессовое расстройство; и нарушение адаптации с признаками  
35 тревожности, тревожные расстройства вследствие общих медицинских патологических состояний и индуцированные приемом веществ тревожные расстройства. Лечение таких состояний может также включать вызывание или способствование засыпанию  
40 пациента (например, пациента с тревожностью).

[00222] В некоторых вариантах реализации, опосредованное ГАЖК заболевание, расстройство или патологическое состояние представляет собой расстройство сна.  
45 “Расстройства сна” включают, но не ограничены перечисленными, инсомнию, апноэ во время сна, синдром усталых ног (RLS), синдром задержанной фазы сна (DSPS), расстройство периодического движения конечностей (PLMD), синдром поверхностного дыхания, расстройство поведения с быстрым движением глаз (RBD), расстройство сна, связанное с посменной работой (SWSD) и проблемы со сном (например, парасомнии),  
50

такие как ночные кошмары, ночные страхи, разговоры во сне, ударение головой, храп и стискивание челюсти и/или скрежетание зубами (бруксизм).

5 [00223] В некоторых вариантах реализации, опосредованное ГАЖК заболевание, расстройство или патологическое состояние представляет собой депрессию. Термин “депрессия” в настоящей заявке включает, но не ограничен перечисленными, депрессивные расстройства или патологические состояния, такие как, например, 10 глубокие депрессивные расстройства (униполярная депрессия), дистимические расстройства (хроническая, мягкая депрессия) и биполярные расстройства (маниакальная депрессия). Депрессия может представлять собой клиническую или 15 субклиническую депрессию.

[00224] В некоторых вариантах реализации, опосредованное ГАЖК заболевание, расстройство или патологическое состояние представляет собой расстройство 20 пищевого поведения. Термин “пищевое поведение” в настоящей заявке включает, но не ограничен перечисленными, пищевые расстройства (например, анорексии и кахексии различной природы, переедание, приводящее к ожирению), потеря веса, связанная с раком, и другие истощающие патологические состояния. Соединения, описанные в 25 данной заявке, также можно применять для уменьшения жира в организме и лечения или предотвращения ожирения у млекопитающего. Соединения, описанные в данной заявке, также можно применять для предотвращения или лечения заболеваний, 30 связанных с этими состояниями здоровья.

[00225] В некоторых вариантах реализации, опосредованное ГАЖК заболевание, расстройство или патологическое состояние представляет собой нарушение движений. В других вариантах реализации, опосредованное ГАЖК заболевание, расстройство или 35 патологическое состояние представляет собой глаукому. В еще других вариантах реализации, опосредованное ГАЖК заболевание, расстройство или патологическое состояние представляет собой нарушение нейрозащиты. В еще других вариантах 40 реализации, опосредованное ГАЖК заболевание, расстройство или патологическое состояние представляет собой сердечнососудистое заболевание.

[00226] В некоторых вариантах реализации, вышеописанные способы 45 предусматривают введение соединения формулы (I), (II) или (III), или его фармацевтически приемлемой формы, нуждающемуся в этом пациенту. В некоторых вариантах реализации, вышеописанные способы предусматривают введение соединения формулы (I), (II) или (III), или его фармацевтически приемлемой формы, 50

которые приведены в Таблицах 1, 2 или 3. В других вариантах реализации, вышеописанные способы предусматривают введение соединения формулы (I), (II) или (III), или его фармацевтически приемлемой формы, которые приведены в Таблицах 1, 2 или 3, имеющего  $K_i$ , меньшую чем или равную 0.01 микроМ, или имеющего  $K_i$  в интервале между 0.01 микроМ и 0.1 микроМ (т.е., соединения с активностями, обозначенными "А" или "В"). В еще других вариантах реализации, вышеописанные способы предусматривают введение соединения формулы (I), (II) или (III), или его фармацевтически приемлемой формы, которые приведены в Таблицах 1, 2 или 3, имеющего  $K_i$ , меньшую чем или равную 0.01 микроМ (т.е., соединения с активностями, обозначенными "А").

## **6. Введение**

**[00227]** Соединения согласно изобретению можно вводить, используя любое количество и любой путь введения, эффективные для лечения. Конкретное требуемое количество будет изменяться от субъекта к субъекту, в зависимости от вида, возраста и общего состояние указанного субъекта, тяжести инфекции, конкретной композиции, способа ее введения, вида ее активности и тому подобного. Соединения согласно настоящему изобретению обычно имеют вид лекарственной формы, содержащей одну дозу, для простоты введения и одинаковости доз. Должно быть очевидно, тем не менее, что суммарное ежедневное применение композиций согласно настоящему изобретению будет определять лечащий врач в рамках тщательной клинической оценки. Конкретный уровень терапевтически эффективной дозы для любой конкретного субъекта или организма будет зависеть от множества факторов, включая конкретное заболевание, расстройство, или патологическое состояние, от которого лечат, и тяжесть этого расстройства; активность конкретного используемого активного ингредиента; конкретную используемую композицию; возраст, вес тела, общее состояние здоровья, пол и режим питания субъекта; время введения, путь введения и скорость выведения конкретного используемого активного ингредиента; продолжительность лечения; лекарственные препараты, используемые в комбинации или совместно с конкретным используемым активным ингредиентом; и тому подобные факторы, хорошо известные в области медицины.

**[00228]** Соединения согласно настоящему изобретению и композиции согласно настоящему изобретению можно вводить любым путем. В некоторых вариантах

реализации, соединения и композиции согласно изобретению вводили с помощью ряда путей, включая пероральный, внутривенный, внутримышечный, внутриартериальный, интрамедуллярный, интратекальный, подкожный, интравентрикулярный, трансдермальный, внутрикожный, ректальный, интравагинальный, интраперитонеальный, топический (например, с помощью порошков, мазей, кремов и/или капель), мукозальный, назальный, буккальный, энтеральный, сублингвальный; путем интратрахеального вливания, бронхиального вливания и/или ингаляции; и/или в виде перорального спрея, назального спрея и/или аэрозоля. Конкретные предусмотренные пути представляют собой системную внутривенную инъекцию, регионарное введение путем доставки в кровь и/или лимфу и/или непосредственное введение в пораженное место. Обычно наиболее подходящие пути введения будут зависеть от различных факторов, включая природу агента (например, его стабильность в окружении желудочно-кишечного тракта), состояние субъекта (например, способен ли субъект перенести пероральное введение) и т.д. В настоящее время, пероральный и/или назальный путь введения с помощью спрея и/или аэрозоля наиболее часто применяют для доставки терапевтических агентов непосредственно в легкие и/или дыхательную систему. Тем не менее, настоящее изобретение охватывает доставку фармацевтической композиции согласно изобретению с помощью любого подходящего пути, принимая во внимание заслуживающие доверия достижения науки в области доставки лекарственных препаратов.

**[00229]** Точное количество соединения, требуемое для достижения терапевтически эффективного количества, будет изменяться от субъекта к субъекту, в зависимости от вида, возраста и общего состояния субъекта, тяжести побочных эффектов или расстройств, особенностей конкретного соединения(ий), способа введения и тому подобного. Необходимую дозу можно доставлять три раза в день, два раза в день, раз в день, через день, каждый третий день, еженедельно, раз в две недели, раз в три недели или раз в четыре недели. В некоторых вариантах реализации, требуемую дозу можно доставлять, используя несколько введений (например, два, три, четыре, пять, шесть, семь, восемь, девять, десять, одиннадцать, двенадцать, тринадцать, четырнадцать или более введений).

**[00230]** В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения, терапевтически эффективное количество соединения согласно изобретению для введения один или более раз в день взрослому человеку может

включать от приблизительно 0.0001 мг до приблизительно 1000 мг соединения согласно изобретению на лекарственную форму, содержащую одну дозу. Должно быть очевидно, что диапазоны доз, описанные в данной заявке, обеспечивают руководство для введения фармацевтических композиций согласно изобретению взрослому человеку. Количество, которое нужно вводить, например, ребенку или подростку может определить врач-терапевт или специалист в данной области, и оно может быть ниже или таким же, что и вводимое взрослому. Также должно быть очевидно, что соединение или композицию согласно настоящему изобретению, как описано выше и в данной заявке, можно вводить в комбинации с одним или более дополнительными терапевтически активными агентами.

**[00232]** Под термином “в комбинации с” не должно подразумеваться, что агенты должны вводиться одновременно и/или иметь лекарственную форму для совместной доставки, хотя эти способы доставки определенно входят в объем настоящего изобретения. Композиции можно вводить одновременно, перед или после одного или более других дополнительных терапевтически активных агентов. Обычно, каждый агент вводят в дозе и/или по расписанию, определенному для этого агента. Дополнительно должно быть очевидно, что дополнительный терапевтически активный агент, используемый в этой комбинации, можно вводить вместе в единой композиции или вводить отдельно в отличной композиции. Определенная комбинация, которую нужно применять в схеме лечения, будет учитывать совместимость соединения согласно изобретению с дополнительным терапевтически активным агентом и/или желаемый терапевтический эффект, которого нужно достигнуть.

**[00233]** Обычно, ожидают, что дополнительные терапевтически активные агенты, применяемые в комбинации, должны применяться в количестве, которое не превышает количество, используемое при их отдельном применении. В некоторых вариантах реализации, количества, применяемые в комбинации, будут ниже, чем таковые для отдельного применения.

**[00234]** Термин “терапевтически активный агент” или “активный агент” относится к любому веществу, которое полезно для терапии, включая профилактическое и терапевтическое лечение.

**[00235]** В объем настоящего изобретения также входит доставка фармацевтических композиций согласно изобретению в комбинации с агентами, которые могут улучшить биодоступность, понизить и/или изменить их метаболизм,

ингибировать их выведение и/или изменить их распределение по организму. Также должно быть очевидно, что применяемая терапия может достигнуть желаемого эффекта для того же расстройства (например, соединение согласно изобретению можно вводить в комбинации с противовоспалительным агентом, агентом против тревожности и/или антидепрессантом, и т.д.) и/или они могут достигнуть различных эффектов (например, контроля любых нежелательных побочных эффектов).

**[00236]** Типичные активные агенты включают, но не ограничены перечисленными, противораковые агенты, антибиотики, противовирусные агенты, анестетики, антикоагулянты, ингибиторы какого-либо фермента, стероидные агенты, стероидные или нестероидные противовоспалительные агенты, антигистамин, иммунодепрессивные агенты, антинеопластические агенты, антигены, вакцины, антитела, противоотечные средства, седативные средства, опиоиды, обезболивающие агенты, анальгетики, антипиретик, гормоны, простагландины, прогестагенные средства, противоглаукомные агенты, офтальмологические агенты, противохолергические агенты, антидепрессанты, антипсихотики, снотворные средства, транквилизаторы, антиконвульсанты, миорелаксанты, противоспазматические средства, мышечные контрактанты, блокаторы каналов, миотические средства, антисекреторные агенты, антитромботические агенты, антикоагулянты, антихолинергические агенты,  $\beta$ -адреноблокирующие агенты, диуретики, сердечнососудистые активные агенты, вазоактивные агенты, сосудорасширяющие агенты, антигипертензивные агенты, ангиогенные агенты, модуляторы взаимодействий клетки с внеклеточным матриксом (например, ингибиторы клеточного роста и противоадгезионные молекулы), или ингибиторы/интеркаляторы ДНК, РНК, белок-белковых взаимодействий, белок-рецепторных взаимодействий и т.д. Активные агенты включают малые органические молекулы, такие как лекарственные соединения (например, соединения, одобренные Управлением по контролю за продуктами питания и лекарственными средствами, как предусмотрено в Своде федеральных нормативных актов (CFR)), пептиды, белки, углеводы, моносахариды, олигосахариды, полисахариды, нуклеопротеины, мукопротеины, липопротеины, синтетические полипептиды или белки, малые молекулы, сшитые с белками, гликобелки, стероиды, нуклеиновые кислоты, ДНК, РНК, нуклеотиды, нуклеозиды, олигонуклеотиды, антисмысловые олигонуклеотиды, липиды, гормоны, витамины и клетки.



5 [00237] В некоторых вариантах реализации, дополнительный терапевтически активный агент представляет собой обезболивающий агент. В других вариантах реализации, дополнительный терапевтически активный агент представляет собой противовоспалительный агент.

### 7. Способы определения биологической активности

10 [00238] Способы определения активности соединений согласно настоящему изобретению для различных терапевтических применений хорошо известны в данной области. Они включают, но не ограничены перечисленными, высокопроизводительный скрининг для обнаружения соединений, которые связывают и/или модулируют 15 активность выделенных ГАЖК, так же, как и модели методов лечения на животных и клеточной системе.

20 [00239] Тесты для соединений, описанных в данной заявке, позволяют проводить высокопроизводительный скрининг. Тесты, применимые для скрининга соединений согласно настоящему изобретению, позволяют обнаружить связывание ингибитора с ГАЖК или высвобождение продукта реакции (например, амида жирной кислоты или 25 этаноламина), полученного в результате гидролиза субстрата, такого как олеоилэтаноламид или анандамид. Субстрат можно пометить, чтобы облегчить обнаружение высвобожденных продуктов реакции. В патенте США номер 5,559,410 описаны способы высокопроизводительного скрининга белков и в патентах США 30 номер 5,576,220 и 5,541,061 описаны способы высокопроизводительного скрининга для связывания лиганд/антитело.

35 [00240] Способы скрининга ингибиторов ГАЖК на антиноцицептивное действие хорошо известны среднему специалисту в данной области. Например, тестируемые соединения можно вводить испытуемым животным в тесте «горячая пластинка» на мышах и в формалиновом тесте на мышах, и измерять ноцицептивные реакции на 40 термическое или химическое повреждение ткани (например, см. патент США номер 6,326,156, в котором описываются способы скрининга на антиноцицептивную активность; см. также Cravatt и др. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* (2001) 98:9371–9376).

45 [00241] Два фармакологически утвержденными моделями тревожности на животных являются тест “приподнятый лабиринт” и тест на вызванный уединением ультразвуковой голосовой сигнал. Приподнятый лабиринт состоит из приподнятой 50 платформы с двумя открытыми и двумя закрытыми секторами и основан на конфликте

между инстинктом животного исследовать окружающее пространство и страхом к открытым пространствам, где на него могут напасть хищники (см., например, Bickerdike, M. J. и др., *Eur. J. Pharmacol.*, (994) 271, 403–411; Shepherd, J. K. и др., *Psychopharmacology*, (1994) 116, 56–64). Применяемые в клинической практике анксиолитические лекарственные препараты, такие как бензодиазепины, увеличивают процент времени, проведенного на открытом пространстве, и количество выходов на открытые сектора.

**[00242]** Вторым тестом соединения против тревожности является модель испускания ультразвукового голосового сигнала, в котором измеряется количество вызванных стрессом голосовых сигналов, испущенных детенышами крыс, вынутыми из их гнезда (см., например, Insel, T. R. и др., *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 24, 1263–1267 (1986); Miczek, K. A. и др., *Psychopharmacology*, 121, 38–56 (1995); Winslow, J. T. и др., *Biol. Psychiatry*, 15, 745–757 (1991).

**[00243]** Эффект соединения согласно настоящему изобретению для лечения депрессии можно проверить в модели ангедонии у крыс, вызванной хроническим легким стрессом. Эта модель основана на наблюдении, что хронический легкий стресс вызывает постепенное уменьшение восприимчивости к вознаграждению, например, потребления сахарозы, и что этот спад обращается в зависимости от дозы путем постоянного лечения антидепрессантами. Указанный способ ранее был описан, и дополнительную информацию относительно теста можно найти в Willner, Paul, *Psychopharmacology*, 1997, 134, 319–329.

**[00244]** Другим тестом на антидепрессорную активность является тест «принудительного плавания» (*Nature* 266, 730–732, 1977). В этом тесте животным вводили агент, предпочтительно интраперитонеальным путем или пероральным путем, за 30 или 60 минут до проведения теста. Животных помещали в кристаллизатор, заполненный водой, и засекали время, на протяжении которого они оставались неподвижными. Время нахождения в неподвижном состоянии затем сравнивали с таковым для контрольной группы, которой вводили дистиллированную воду. 25 мг/кг имипрамина можно использовать в качестве положительного контроля. Антидепрессорные соединения уменьшают время нахождения в неподвижном состоянии мышей, погруженных в воду таким образом.

**[00245]** Другим тестом на антидепрессорную активность является тест «подвешивание за хвост» на мышах (*Psychopharmacology*, 85, 367–370, 1985). В этом

тесте животным предпочтительно вводили исследуемое соединение интраперитонеальным путем или пероральным путем за 30 или 60 минут до проведения теста. Животных затем подвешивали за хвост и время их нахождения в неподвижном состоянии автоматически регистрировали с помощью компьютерной системы. Время нахождения в неподвижном состоянии затем сравнивали с таковым для контрольной группы, которой вводили дистиллированную воду. 25 мг/кг имипрамина можно использовать в качестве положительного контроля. Антидепрессорные соединения уменьшают время нахождения мышей в неподвижном состоянии.

**[00246]** Модели на животных доступны среднему специалисту в данной области для исследования противосудорожной активности тестируемых соединений. См., например, патент США номер 6,309,406 и патент США номер 6,326,156, в которых описаны способы осуществления подобных тестов.

**[00247]** Было показано, что ингибирование ГАЖК вызывает сонное состояние у тестируемых животных (патент США номер 6,096,784). Способы изучения вызывающих сонное состояние соединений хорошо известны среднему специалисту в данной области. В частности, способы тестирования способности ингибирующего ГАЖК соединения вызывать сонное состояние или лечить бессонницу описаны в патенте США номер 6,096,784 и патенте США номер 6,271,015. Наиболее очевидно, соединения можно вводить тестируемому животному (например, крысе или мыши) или человеку и можно измерять последующее время (например, начало, продолжительность), проведенное во сне (например, закрытые глаза, неподвижность). См. также WO 98/24396.

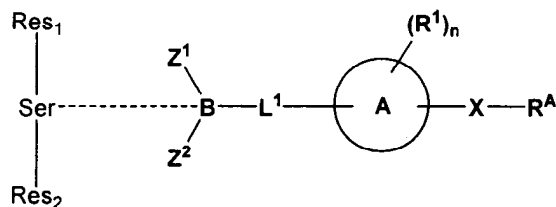
**[00248]** Способы скрининга ингибиторов ГАЖК, которые вызывают каталепсию, также хорошо известны среднему специалисту в данной области. См. Quistand и др. в *Toxicology and Applied Pharmacology* 173: 48–55 (2001). См. Cravatt и др. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 98:9371–9376 (2001).

**[00249]** Способы оценки аппетентного поведения известны среднему специалисту в данной области. Например, Maruani и др. (патент США номер 6,344,474) описывают два таких теста. Одним способом оценки влияния на аппетентное поведение является введение ингибитора ГАЖК крысам и оценка его эффекта на потребление раствора сахарозы. Этот способ описан в W. C. Lynch и др., *Physiol. Behav.*, 1993, 54, 877–880.

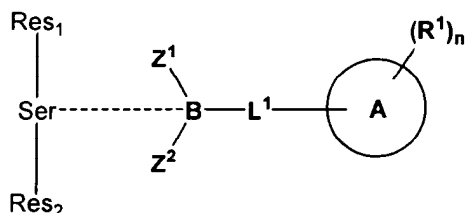
**8. Образование ковалентного комплекса между серином-241 ГАЖК и борнокислыми ингибиторами**

[00250] Соединения, предусмотренные в настоящем изобретении, образуют обратимые ковалентные комплексы с нуклеофильной боковой цепью Ser-241 ГАЖК.

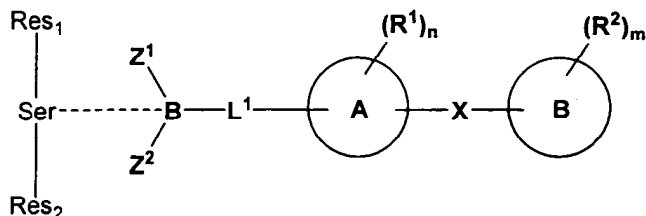
[00251] Таким образом, в настоящем изобретении также предусмотрены соединения формулы (I), (II) или (III), как описано выше и в данной заявке, связанные (например, образующие комплекс) с остатком серина белка:



(I)-комплекс



(II)-комплекс



(III)-комплекс

[00252] при этом Res<sub>1</sub>—Ser—Res<sub>2</sub> представляет собой белок, имеющий длину между приблизительно 400 и приблизительно 600 остатками.

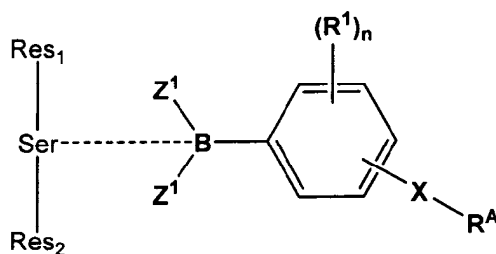
[00253] Под “Ser” подразумевается остаток серина. В некоторых вариантах реализации, Ser представляет собой Ser<sub>241</sub> ГАЖК белка. В некоторых вариантах реализации, указанный белок представляет собой ГАЖК крысы. В других вариантах реализации, указанный белок представляет собой ГАЖК человека (SEQ ID NO. 1). В некоторых вариантах реализации, активный сайт указанного белка включает Lys в положении 142; Ser в положении 217; и Ser в положении 241. В некоторых вариантах реализации, соединение связывается с Ser<sub>241</sub>.

[00254] Под Res<sub>1</sub> подразумевается остаток(и), расположенный ближе к N-концу, чем Ser. Под Res<sub>2</sub> подразумевается остаток(и), расположенный ближе к C-концу, чем Ser. В некоторых вариантах реализации, Res<sub>1</sub> включает остаток серина, который расположен на 24 аминокислоты ближе к N-концу, чем (Ser), и остаток лизина, который расположен на 99 аминокислот ближе к N-концу, чем (Ser).

[00255] В некоторых вариантах реализации, Z<sup>1</sup> и Z<sup>2</sup> оба представляют собой –ОН. Таким образом, в некоторых вариантах реализации, указанное соединение представляет собой соединение борной кислоты.

[00256] В некоторых вариантах реализации, Кольцо А представляет собой возможно содержащий заместители фенил.

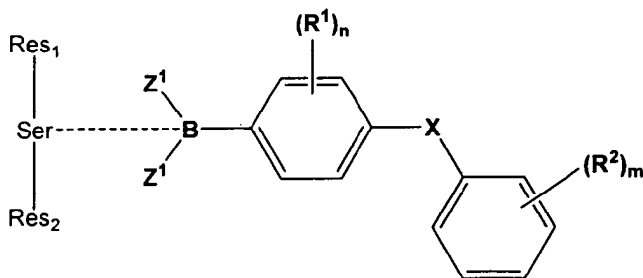
[00257] Например, в некоторых вариантах реализации, в настоящем изобретении предусмотрены соединения формулы (III-a), как описано выше и в данной заявке, связанные с остатком серина белка:



(III-a)-комплекс

[00258] В некоторых вариантах реализации, Кольцо А представляет собой содержащий заместители фенил, включающий по меньшей мере один атом фтора в качестве заместителя. В некоторых вариантах реализации, n представляет собой 1 и R<sup>1</sup> представляет собой фтор. В некоторых вариантах реализации, R<sup>1</sup> находится в орто-положении по отношению к атому бора.

[00259] В других вариантах реализации, Кольцо В представляет собой возможно содержащий заместители фенил. Например, в некоторых вариантах реализации, в настоящем изобретении предусмотрены соединения формулы (III-b), как описано выше и в данной заявке, связанные с остатком серина белка:



## (III-b)-комплекс

[00260] В некоторых вариантах реализации, Кольцо В представляет собой содержащий заместители фенил, включающий по меньшей мере один атом фтора в качестве заместителя. В некоторых вариантах реализации, m представляет собой 1 и R<sup>2</sup> представляет собой фтор. В некоторых вариантах реализации, R<sup>2</sup> находится в мета-положении по отношению к линкерной группе X.

### 9. Способы синтеза

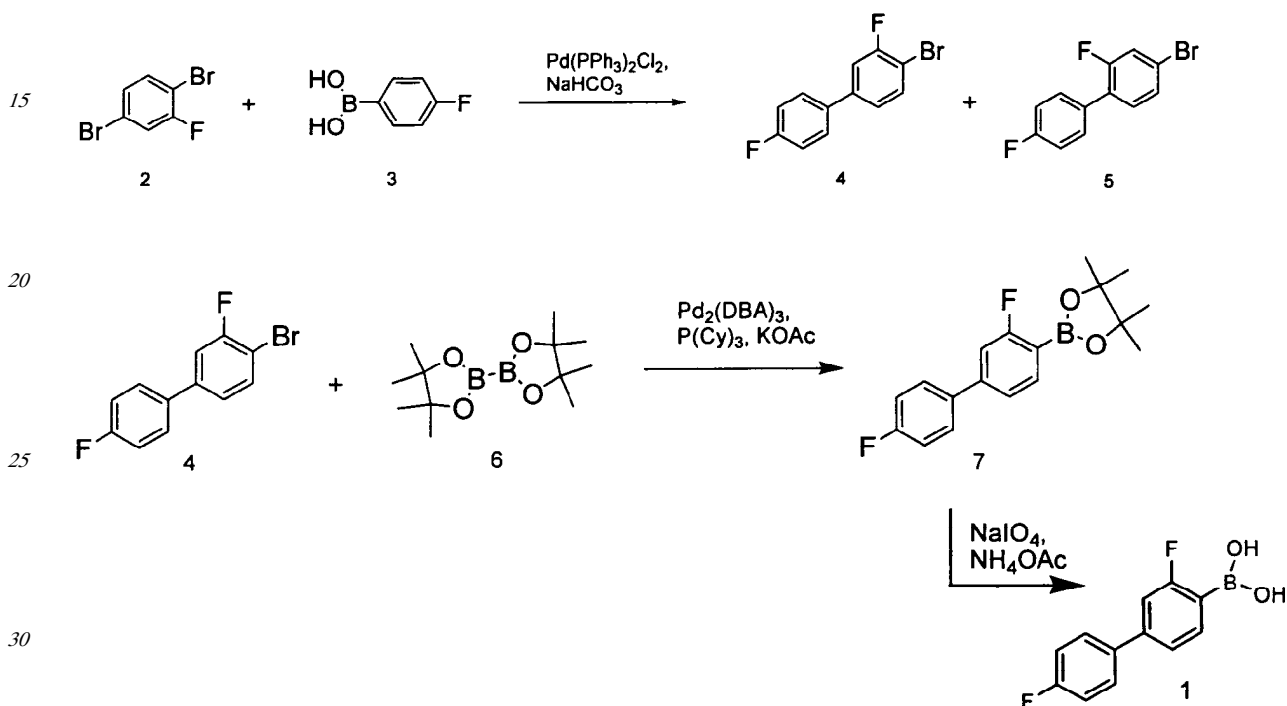
[00261] Ряд способов известен в данной области, чтобы синтезировать соединения согласно настоящему изобретению. Общеизвестным способом синтеза боронатных сложных эфиров является реакция класса металлорганических соединений с органическим боратом, таким как триметилборат. Обычные классы металлорганических соединений включают, но не ограничены перечисленными, алкил лития и реактивы Гриньяра. Другие способы синтеза боронатов применяют, когда боронат содержит чувствительную функциональную группу, которая может не выдержать действия реактивов алкила лития или реактивов Гриньяра. Эти способы включают катализируемые палладием реакции сочетания арил- или алкенилгалидов и диборонатов или диалкоксиборанов и гидроборирование алкенов или алкинов. Путем применения этих способов можно синтезировать многообразную коллекцию боронатов. Боронаты можно легко преобразовать в бороновые кислоты путем гидролиза бороната при водных кислых условиях, применяя подходящую кислоту. Подходящие кислоты включают, но не ограничены перечисленными HCl, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и HBr. Другим способом гидролиза боронатов является окислительный гидролиз с применением окисляющего агента, такого как NaIO<sub>4</sub>, пример которого приведен в Примере 5. Соединения бороновой кислоты согласно настоящему изобретению легко образуют бороновые сложные эфиры при взаимодействии со спиртами. Полученные бороновые сложные эфиры можно также применять в способах согласно настоящему изобретению. Циклические боронаты образуются, когда применяют определенные диолы (например, 1,2- и 1,3-диолы). Соединения бороновой кислоты согласно настоящему изобретению легко образуют олигомерные ангидриды путем дегидрирования молекулы бороновой кислоты с образованием димеров, тримеров и тетрамеров и их смесей. Эти соединения в присутствии воды и при физиологических условиях переходят обратно в бороновую кислоту с помощью гидролиза.

## Примеры

[00262] Настоящее изобретение, общее описание которого приведено выше, далее поясняется с помощью следующих примеров, которые призваны проиллюстрировать некоторые аспекты и варианты реализации настоящего изобретения и не ограничивают настоящее изобретение.

## Пример 1.

## [00263] Синтез 3,4'-дифторбифенил-4-ил-бороновой кислоты (1)



[00264] Соединение (5): В высушенную в сушильном шкафу 100 мл круглодонную колбу добавляли бороновую кислоту 3 (1.00 г., 1.0 экв.), а затем дибромбензол 2 (3.60 г., 2.0 экв.) и палладиевый реактив (150 мг) растворяли в диоксане, в результате чего получали желтый раствор. Добавляли водный раствор бикарбоната натрия (2 М, 14 мл), что вызывало образование бежевой суспензии. Суспензию нагревали при 80 °С в течение 20 ч. Реакционную смесь выпаривали досуха и остаток разделяли между  $\text{EtOAc}$  (75 мл) и водой (25 мл). Слои отделяли и органический слой промывали солевым раствором, высушивали над сульфатом магния, фильтровали и выпаривали до образования желтого масла. Масло подвергали хроматографии с гексанами, с получением 1.07 г. (57% выход) соединения 4 в виде

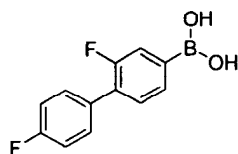
белого твердого остатка и 528 мг (30% выход) соединения **5** в виде белого твердого остатка.

**[00265]** Соединение (**7**): Палладиевый реактив (61 мг, 0.12 экв.) и трициклогексилфосфин (70 мг, 0.28 экв.) растворяли в диоксане в атмосфере Ar и помешивали в течение 30 мин. при комнатной температуре. К красному раствору борного реактива **6** (246 мг, 1.1 экв.) добавляли ацетат калия (130 мг, 1.5 экв.) и бифенилбромид **4** (237 мг, 1.0 экв.) в указанном порядке. Полученный темно-красный раствор затем грели при 80 °C в течение 72 ч., за это время его цвет превратился в зеленый. ЖХ/МС показала незавершенность реакции, было добавлено дополнительное количество Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> и (C<sub>6</sub>H<sub>11</sub>)<sub>3</sub>P и нагрев продолжался в течение еще 24 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и добавляли воду (7 мл), экстрагировали EtOAc (3 X 35 мл). Органические слои объединяли, промывали соевым раствором (25 мл), высушивали над сульфатом магния, фильтровали и выпаривали до темно-коричневого масла. Масло подвергали хроматографии с 9:1 гексанов/этилацетата, в результате чего выделялся белый твердый остаток, который давал 66 мг (27% выход) соединения **7** в виде белого твердого остатка.

**[00266]** Соединение (**1**): Боронатный сложный эфир **7** (66 мг, 1.0 экв.), периодат натрия (130 мг, 3.0 экв.) и ацетат аммония (48 мг, 3.0 экв.) растворяли в смеси ацетон/вода 2:1 (12 мл/6 мл) и помешивали в течение 48 ч. до тех пор, пока ЖХ/МС не показала завершение реакции. Реакционную смесь затем выпаривали до получения белого твердого остатка, который помещали в воду и подкисляли 1 N HCl. Суспензию экстрагировали EtOAc и органический слой промывали соевым раствором, высушивали над сульфатом магния, фильтровали и выпаривали до получения белого твердого остатка, который растирали с гексанами, в результате чего выделялось 20 мг (40% выход) желаемого продукта **1**. МС (ESI(-)) m/e 233.01 (M-H).

## Пример 2.

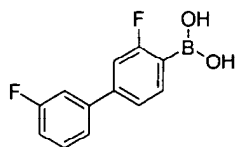
**[00267]** Синтез соединения (**8**): Соединение **8** можно синтезировать, применяя такую же процедуру, как описанная в Примере 1, используя соединение **5** вместо **4**. МС (ESI(-)) m/e 233.04 (M-H).



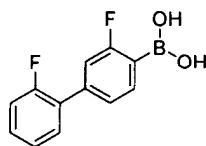


**Пример 3.**

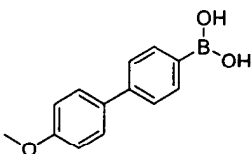
[0006] Соединение 9 синтезировали согласно процедуре, описанной в Примере 1, применяя 3-фторфенилбороновую кислоту вместо соединения 3. МС (ESI(-)) m/e 233.04 (M-H).

**9****Пример 4.**

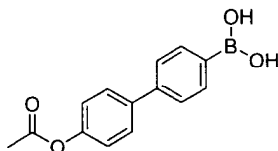
[0007] Соединение 10 синтезировали согласно процедуре, описанной в Примере 1, применяя 2-фторфенилбороновую кислоту вместо соединения 3. МС (ESI(-)) m/e 233.04 (M-H).

**10****Пример 5.**

[0008] Соединение 11 синтезировали согласно процедуре, описанной в Примере 1, применяя 4-бром-4'-метоксибифенил вместо соединения 4. МС (ESI(-)) m/e 227.03 (M-H).

**11****Пример 6.**

[0009] Соединение 12 синтезировали согласно процедуре, описанной в Примере 1, применяя 4-ацетокси-4'-бромбифенил вместо соединения 4. МС (ESI(-)) m/e 256.09(M-H).



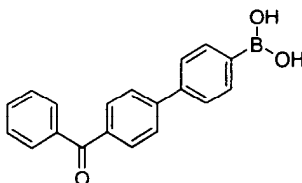
5

12

**Пример 7.**

[0010] Соединение 13 синтезировали согласно процедуре, описанной в Примере 1, применяя 4-бензоил-4'-бромбифенил вместо соединения 4. МС (ESI(-)) m/e 301.10 (M-H).

15



13

20

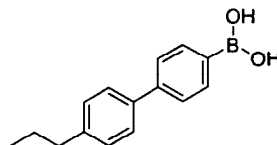
**Пример 8.**

[0011] Соединение 14 синтезировали согласно процедуре, описанной в Примере 1, применяя 4-бром-4'-н-пропилбифенил вместо соединения 4. МС (ESI(-)) m/e 239.09 (M-H).

25

**[0012]**

30



14

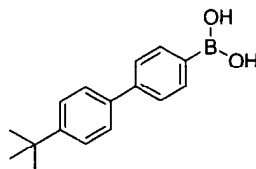
35

**Пример 9.**

[0013] Соединение 15 синтезировали согласно процедуре, описанной в Примере 1, применяя 4-бром-4'-трет-бутилбифенил вместо соединения 4. МС (ESI(-)) m/e 253.11 (M-H).

40

45

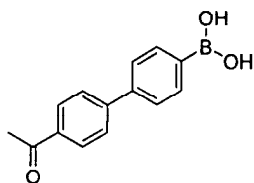


15

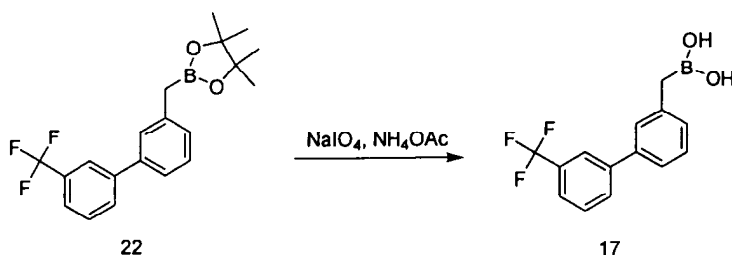
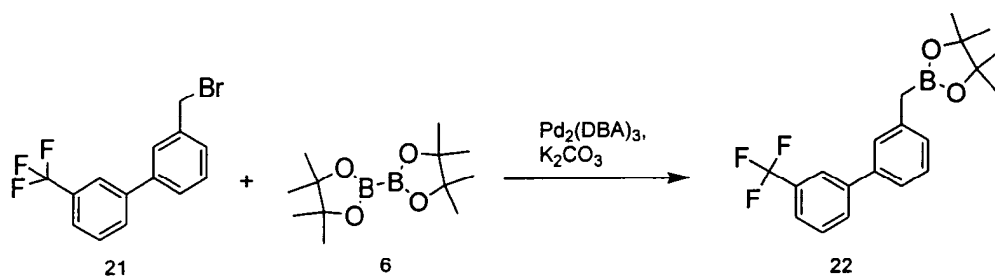
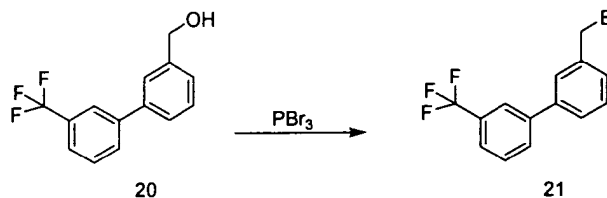
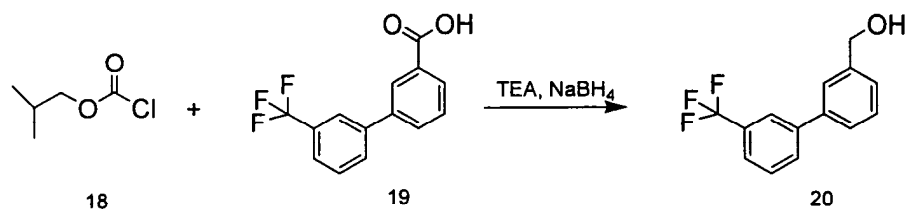
50

**Пример 10.**

[0014] Соединение **16** синтезировали согласно процедуре, описанной в Примере 1, применяя 4-ацетил-4'-бромбифенил вместо соединения **4**. МС (ESI(-)) m/e 240.04 (M-H).

**16****Пример 11.**

[0015] Синтез 5'-(трифторметил)бифенил-3-ил)метилбороновой кислоты (**17**).



[0016] Соединение (**20**): Карбоновую кислоту **19** (500 мг, 1.0 экв.) и триэтиламин (0.5 мл, 2.0 экв.) растворяли в ТГФ и охлаждали на ледяной бане. К прозрачному раствору добавляли изобутилхлорформат **18** (0.4 мл, 1.5 экв.), при этом происходило образование осадка белого цвета. Суспензию перемешивали в течение 2 ч. с

одновременным нагреванием до комнатной температуры. Суспензию фильтровали, и собранный твердый остаток промывали ТГФ (10 мл). Фильтрат затем охлаждали на ледяной бане и добавляли твердый боргидрид натрия (400 мг, 6.0 экв.) и суспензию перемешивали в течение 1 ч. при постоянном охлаждении. Затем добавляли воду (1 мл), и оставляли реакционную смесь перемешиваться и нагреваться до комнатной температуры в течение ночи. Реакционную смесь обрабатывали HCl (1 N, 5 мл) и разбавляли EtOAc (30 мл). Двухфазную смесь разделяли и органическую фазу промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия (10 мл), водой (10 мл) и соевым раствором (10 мл). Органический слой затем высушивали над сульфатом магния и выпаривали до образования прозрачного масла. Масло подвергали хроматографии с 10% EtOAc/90% гексанами, в результате чего выделяли 410 мг (87% выход) соединения **20** в виде прозрачного масла.

**[0017] Соединение (21):** Бензиловый спирт **20** (410 мг, 1.0 экв.) растворяли в ТГФ (10 мл) и охлаждали на ледяной бане. К прозрачному раствору добавляли по каплям трибромид фосфора (0.18 мл, 1.2 экв.), растворенный в ТГФ (5 мл). Прозрачный раствор перемешивали в течение 2.5 ч. с постоянным охлаждением. Реакционную смесь наливали в воду (20 мл) и разбавляли EtOAc (20 мл). Слои разделяли и органический слой промывали соевым раствором (10 мл), высушивали над сульфатом магния и выпаривали до образования прозрачного масла **21**. Полученное масло использовали в следующем этапе без дополнительной очистки.

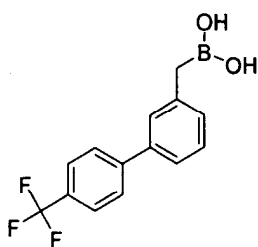
**[0018] Соединение (22):** Бифенилбромид **21** (510 мг, 1.0 экв.), бороновый реактив **6** (490 мг, 1.2 экв.), палладиевый реактив (110 мг, 0.1 экв.) и карбонат калия (670 мг, 3.0 экв.) помещали вместе в высушенную в сушильном шкафу колбу в атмосфере Ar в диоксан. Полученную желтую суспензию затем нагревали до 80 °C и перемешивали в течение 36 ч. Потемневший раствор разбавляли EtOAc (50 мл) и водой (25 мл). Слои разделяли и органический слой промывали соевым раствором (25 мл), высушивали над сульфатом магния, фильтровали и выпаривали до образования желтого масла. Масло подвергали хроматографии с 95:5 гексанами/этилацетатом, в результате чего получали 55 мг (9% выход) желаемого продукта **22**.

**[0019] Соединение (17):** Боронатный сложный эфир **22** (55 мг, 1.0 экв.), периодат натрия (110 мг, 3.0 экв.) и ацетат аммония (40 мг, 3.0 экв.) растворяли в смеси ацетон/вода 2:1 (12 мл/6 мл) и помешивали в течение 48 ч. до тех пор, пока ЖХ/МС не показала завершение реакции. Реакционную смесь затем выпаривали до получения

белого твердого остатка, который помещали в воду и подкисляли 1 N HCl. Полученную суспензию экстрагировали EtOAc и органический слой промывали солевым раствором, высушивали над сульфатом магния, фильтровали и выпаривали до получения белого твердого остатка, который растирали с гексанами, в результате чего при фильтрации выделяли белый твердый остаток с получением 8 мг (16% выход) желаемого продукта 17.

### Пример 12.

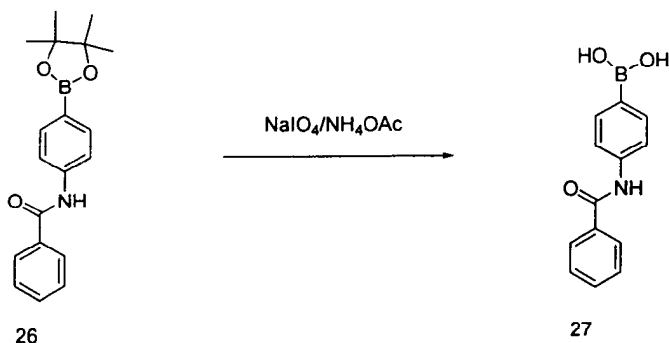
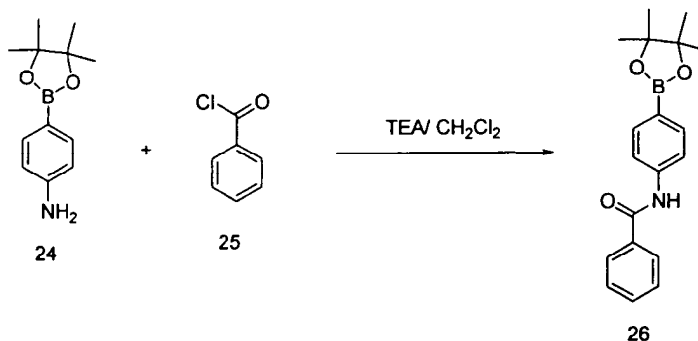
[0020] Соединение 23 синтезировали согласно процедуре, описанной в Примере 11, применяя 4'-трифторметил-[1,1'-бифенил]-3-карбоновую кислоту вместо 3'-трифторметил-[1,1'-бифенил]-3-карбоновой кислоты.

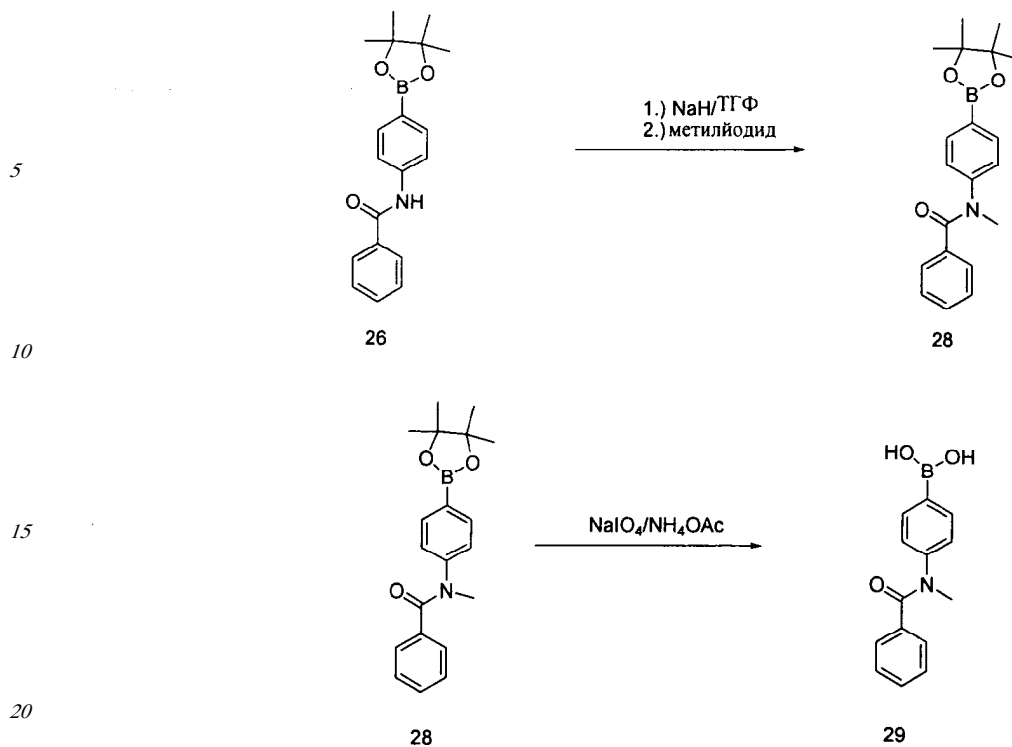


23

### Пример 13.

[0021] Синтез 4-бензамидофенилбороновой кислоты (29)





**[0022] Соединение (26):** Боронатный сложный эфир **24** (500 мг, 1.0 экв.) растворяли в дихлорметане (DCM) (10 мл). К раствору добавляли триэтиламин (0.60 мл, 1.5 экв.) и бензоилхлорид **25** (0.29 мл, 1.1 экв.), и раствор перемешивали в течение 3 ч., за это время анализ ЖХ/МС показал завершение реакции. Раствор затем промывали водой, 1 N HCl, 5% NaHCO<sub>3</sub>, водой и соевым раствором. Органический слой высушивали над сульфатом магния, фильтровали и выпаривали до получения белого твердого остатка, который кристаллизовали из этилацетата, в результате чего получали желаемый продукт **26** в виде 420 мг (57% выход) белого твердого остатка.

**[0023] Соединение (27):** Соединение **27** синтезировали, как описано в Примере 1 Часть С, начиная с боронатного сложного эфира **26**. МС (ESI(-)) m/e 240.01 (M-H).

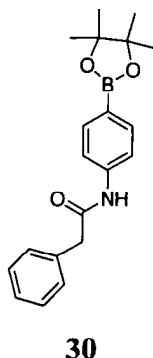
**[0024] Соединение (28):** Боронатный сложный эфир **26** (200 мг, 1.0 экв.) растворяли в ТГФ (5 мл) и охлаждали на водно-ледяной бане. К охлажденному раствору добавляли гидрид натрия (30 мг, 1.2 экв.) и помешивали в течение 30 мин. с постоянным охлаждением. Затем добавляли метилйодид (132 мг, 1.5 экв.) и реакцию гасили водой и разбавляли EtOAc. Слой отделяли и органический слой высушивали над сульфатом магния, фильтровали и выпаривали до образования желтого масла. Полученное масло

подвергали хроматографии на силикагеле с гексанами/этилацетатом (0–80% в 20% градиентах), в результате чего выделялось 52 мг **28** в виде бежевого твердого остатка.

**[0025]** Соединение (**29**): Боронатный сложный эфир **26** (52 мг, 1.0 экв.), периодат натрия (100 мг, 3.0 экв.) и ацетат аммония (40 мг, 3.0 экв.) растворяли в смеси ацетон/вода 2:1 (1 мл/0.5 мл) и помешивали в течение 24 ч. при комнатной температуре до тех пор, пока анализ тонкослойной хроматографией (ХТС) не показал завершение реакции. Реакционную смесь затем выпаривали до получения белого твердого остатка, который помещали в воду и подкисляли 1 N HCl. Полученную суспензию экстрагировали EtOAc и органический слой промывали солевым раствором, высушивали над сульфатом магния, фильтровали и выпаривали до получения белого твердого остатка, который подвергали хроматографии (DCM/MeOH; 0%–3% в 0.5% градиентах каждые 50 мл), в результате чего получали соединение **29** (30 мг; 20% выход) в виде белого твердого остатка. МС (ESI(–)) m/e 254.05 (M–H).

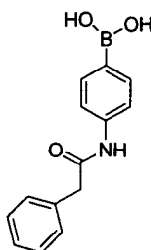
#### Пример 14.

**[0026]** Соединение **30** синтезировали согласно процедуре, описанной в Примере 13 Часть А, путем замены бензоилхлорида на 2-фенилацетилхлорид.



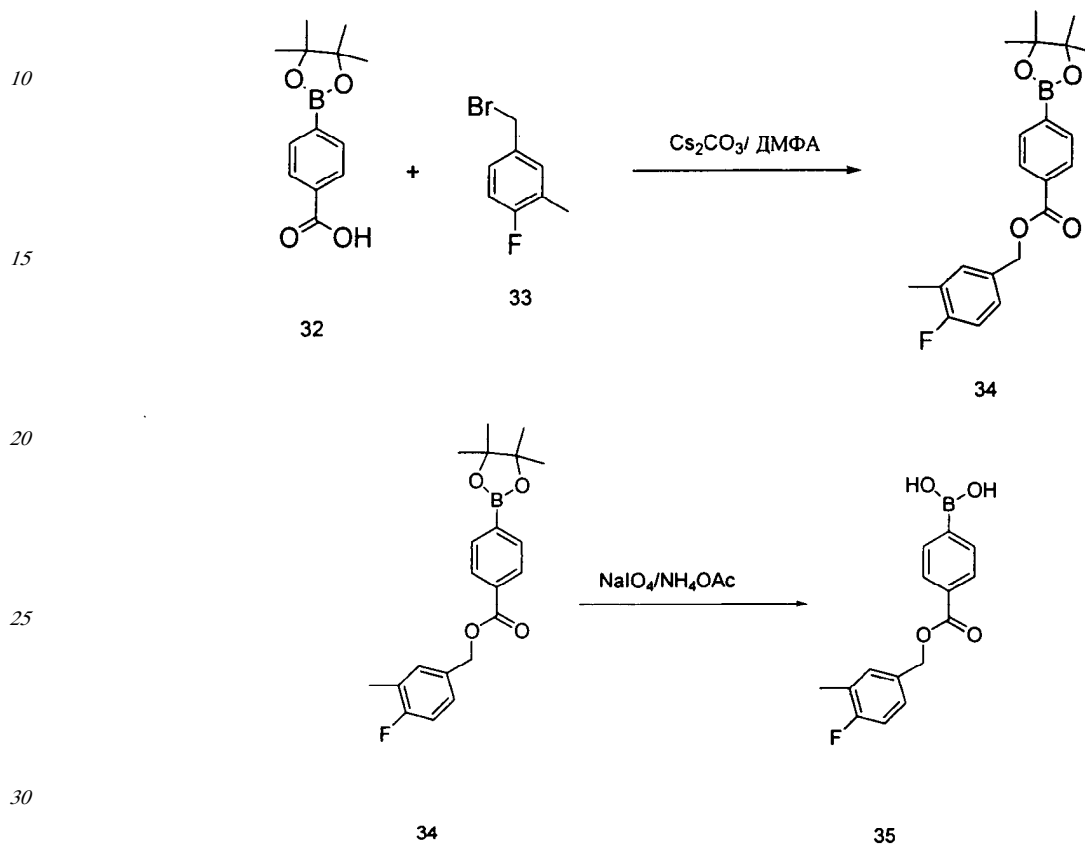
#### Пример 15.

**[0027]** Соединение **31** синтезировали согласно процедуре, описанной в Примере 13 Часть В, путем замены соединения **26** на соединение **30**. МС (ESI(–)) m/e 254.05 (M–H).



## Пример 16.

[0028] Синтез 4-((4-фтор-3-метилбензилокси)карбонил)фенилбороновой кислоты (35).



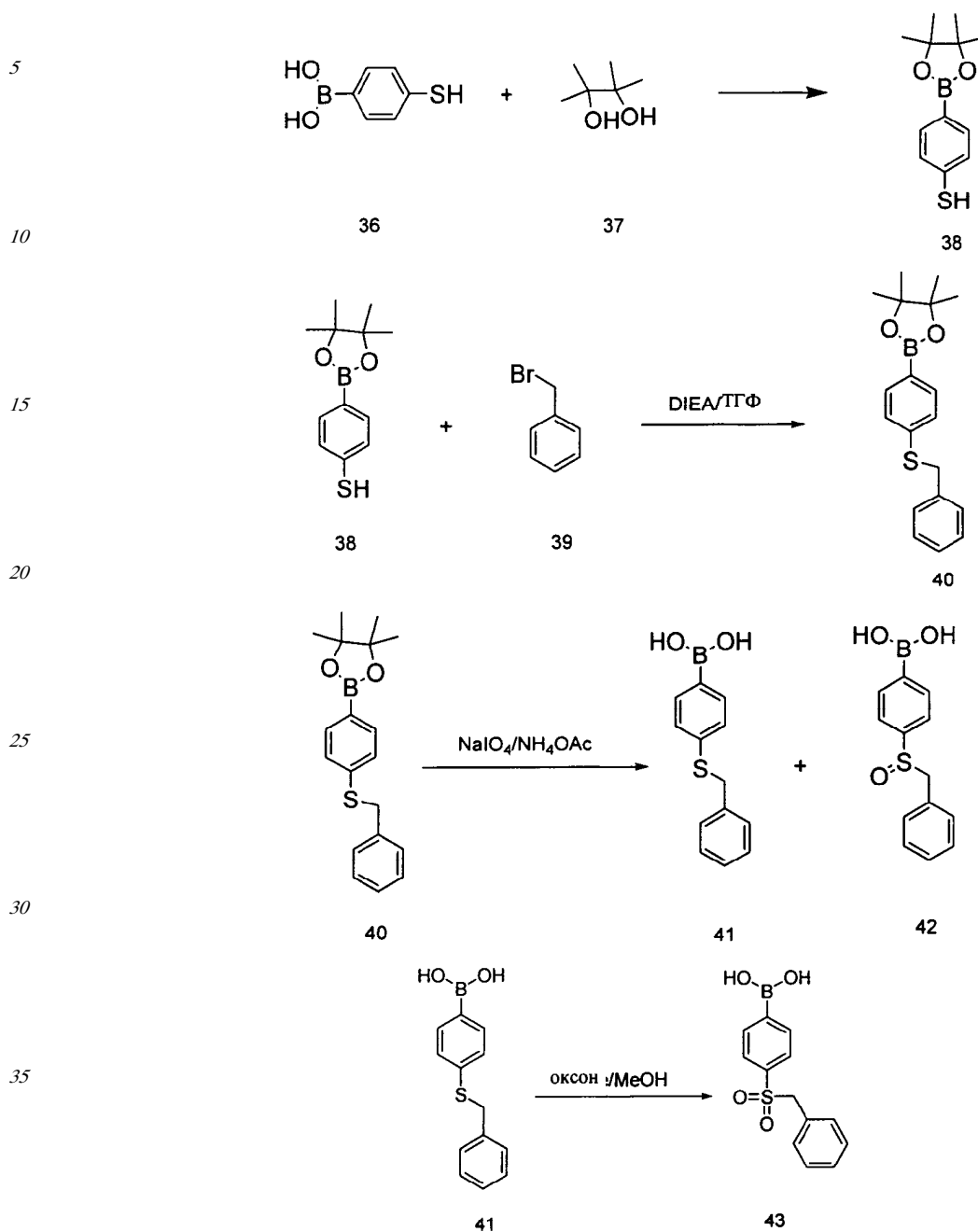
[0029] Соединение (34): Боронатный сложный эфир 32 (500 мг, 1.0 экв.), бензилбромид 33 (450 мг, 1.1 экв.) и карбонат цезия (920 мг, 1.4 экв.) растворяли в безводном диметилформамиде (ДМФА) и помешивали в течение 3 ч. при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавляли EtOAc (25 мл). Раствор затем промывали водой, 5% NaHCO<sub>3</sub>, водой и соевым раствором. Органический слой высушивали над сульфатом магния, фильтровали и выпаривали до получения белого твердого остатка, который очищали посредством хроматографии на колонке (гексаны), в результате чего получали соединение 34 (320 мг, 43% выход) в виде белого твердого остатка.

[0030] Соединение (35): Боронатный сложный эфир 34 расщепляли, как описано в Примере 13 Часть D, в результате чего получали бороновую кислоту 35 в виде белого твердого остатка (79% выход). МС (ESI(-)) m/e 287.08 (M-H).



## Пример 17.

## [0031] Синтез 4-(бензилсульфонил)фенилбороновой кислоты (43).



[0032] Соединение (38): Бороновую кислоту 36 (535 мг, 1.0 экв.) и пинакол 37 (430 мг, 1.0 экв.) растворяли в диэтиловом эфире (10 мл) при комнатной температуре. К раствору добавляли сульфат магния, и реакционную смесь помешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь фильтровали и сульфат магния отмывали эфиром. Фильтрат выпаривали, в результате чего получали соединение 38 (790 мг; 96% выход) в виде бежевого твердого остатка.

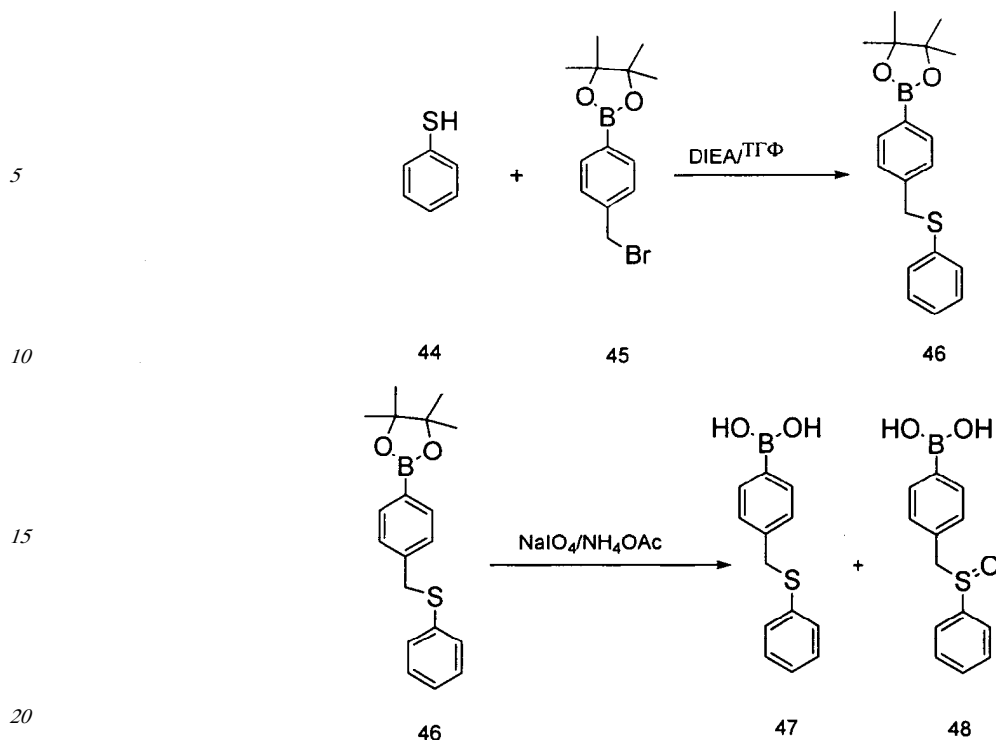
5 [0033] **Соединение (40):** Бензилбромид **39** (0.10 мл, 1.1 экв.) и основание Хюнига (0.30 мл, 2.0 экв.) растворяли в ТГФ (5 мл), к которому был добавлен тиол **38** (200 мг, 1.0 экв.), и реакционную смесь помешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь затем разбавляли EtOAc (50 мл), промывали водой и соевым раствором, высушивали над сульфатом магния и выпаривали до образования бледно-желтого масла, которое подвергали хроматографии с гексанами/EtOAc (100% до 80% гексанов в 5% градиентах каждые 100 мл), в результате чего получали **40** (105 мг; 38% выход) в виде прозрачного масла.

10 [0034] **Соединение (41):** Боронатный сложный эфир **40** расщепляли, как описано в Примере 13 Часть D, в результате чего выделялись бороновые кислоты **41** (38% выход; МС (ESI(-)) m/e 243.12 (M-H)) и **42** (12% выход; МС (ESI(-)) m/e 259.10 (M-H)) в виде белых твердых остатков.

20 [0035] **Соединение (43):** Сульфид **41** (40 мг, 1 экв.) растворяли в MeOH (1 мл) и охлаждали на водно-ледяной бане. К раствору добавляли по каплям оксон (50 мг, 1 экв.), растворенный в воде (100 мкл), в результате чего образовывалась белая суспензия. Затем добавляли дополнительную порцию оксона (50 мг, 1 экв.), растворенного в воде (100 мкл). Суспензию помешивали в течение 2.5 ч. с одновременным нагреванием до комнатной температуры. Суспензию обрабатывали 10% водным раствором Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (2 мл) и затем разбавляли водой (5 мл). Раствор экстрагировали DCM (2 X 10 мл) и выпаривали до получения белого твердого остатка, который подвергали хроматографии с DCM/метанолом (1 % приращения каждые 100 мл от 0% MeOH до 5% MeOH), в результате чего выделялся белый твердый остаток, который растворяли в смеси ацетонтрил/вода и лиофилизировали до 12 мг (27%) соединения **43** в виде белого твердого остатка. МС (ESI(-)) m/e 275.11 (M-H).

#### 40 **Пример 18.**

45 [0036] **Синтез 4-(фенилтиометил)фенилбороновой кислоты (47) и 4-(фенилсульфинилметил)фенилбороновой кислоты (48).**



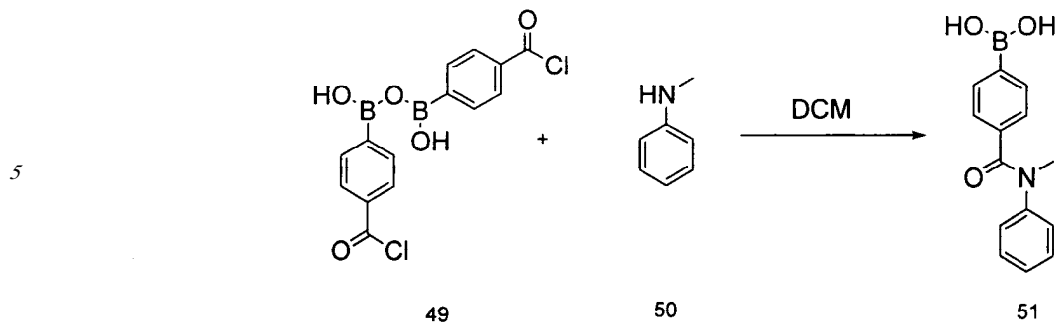
[0037] Соединение (46): Бензилбромид 45 (200 мг, 1.0 экв.) и основание Хюнига (0.24 мл, 3.0 экв.) растворяли в ТГФ (5 мл), к которому был добавлен тиол 44 (0.07 мл, 1.0 экв.), и реакционную смесь помешивали в течение ночи при комнатной температуре. Через приблизительно 30 мин. раствор превратился в мутно-белую суспензию. Реакционную смесь разбавляли EtOAc (50 мл), промывали водой и солевым раствором, высушивали над сульфатом магния и выпаривали до образования прозрачного масла, которое подвергали хроматографии с гексанами/EtOAc (100% до 80% гексанов в 5% градиентах каждые 100 мл), в результате чего получали 46 (135 мг, 61% выход) в виде прозрачного масла.

[0038] Соединения (47) и (48): Боронатный сложный эфир 46 расщепляли, как описано в Примере 13, в результате чего выделяли бороновые кислоты 47 (27 % выход) МС (ESI(-)) m/e 243.09 (M-H) и 48 (30 % выходы) МС (ESI(-)) m/e 259.11 (M-H) в виде белых твердых остатков.

#### Пример 19.

[0039] Синтез 4-(метил(фенил)карбамоил)фенилбороновой кислоты (51)

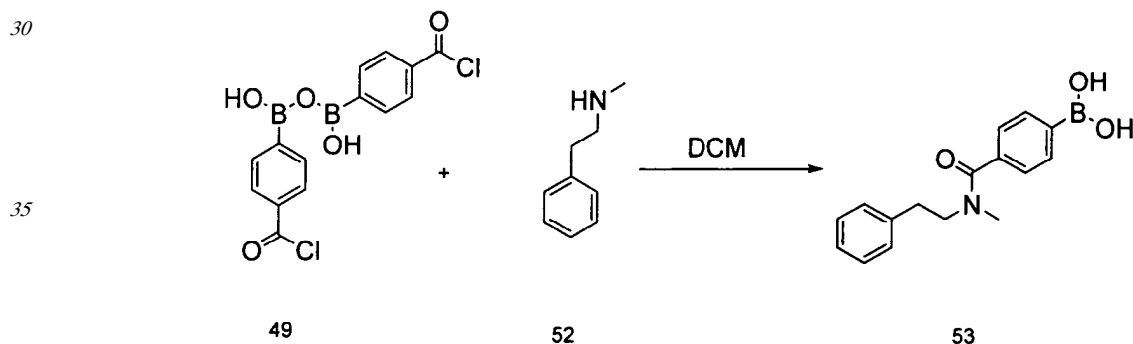
50



[0040] Ангидрид бороновой кислоты **49** (200 мг, 1.0 экв.) и амин **50** (0.25 мл, 4.0 экв.) суспендировали в DCM и помешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавляли EtOAc и добавляли воду, и реакционную смесь помешивали в течение 10 мин. Слои отделяли и органический слой промывали соевым раствором, высушивали над сульфатом магния, фильтровали и выпаривали до образования желтого масла. Полученное масло подвергали хроматографии с DCM/метанолом, в результате чего получали белый твердый остаток, который растворяли в смеси ацетонтрил/вода и лиофилизировали, в результате чего получали 40 мг (28% выход) соединения **51** в виде белого твердого остатка. МС (ESI(-)) m/e 254.08 (M-H).

#### Пример 20.

[0041] Синтез 4-(метил(фенэтил)карбамоил)фенилбороновой кислоты (**53**).

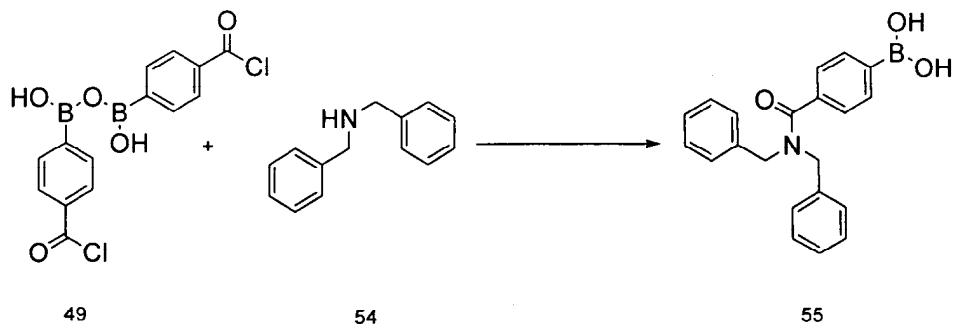


[0042] Бороновую кислоту **53** синтезировали способом, аналогичным описанному в Примере 19, путем замены амина **52** на амин **50**, в результате чего выделяли 5 мг (3 % выход) соединения **53** в виде белого твердого остатка. МС (ESI(-)) m/e 282.11 (M-H).

#### Пример 21.

[0043] Синтез 4-(добензилкарбамоил)фенилбороновой кислоты (**55**).

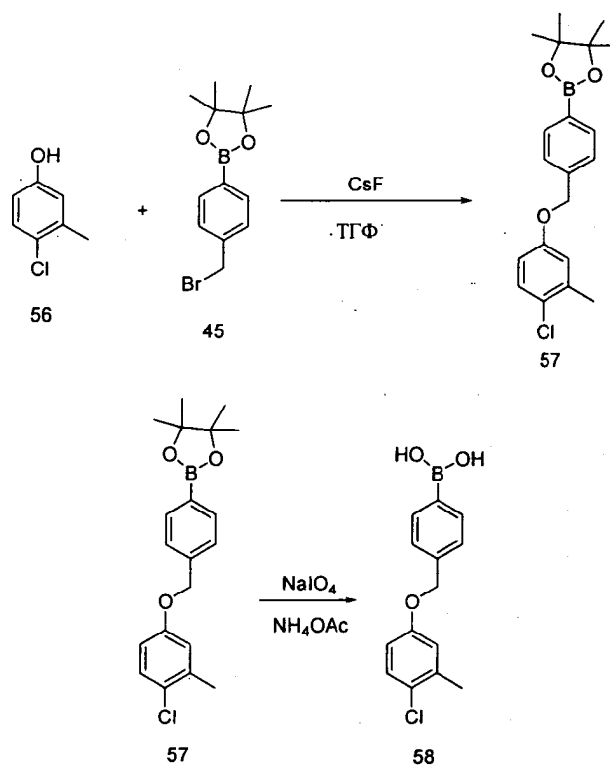
50



[0044] Бороновую кислоту **55** синтезировали способом, аналогичным описанному в Примере 18, путем замены амина **54** на амин **50**, в результате чего выделяли 5 мг соединения **55** в виде белого твердого остатка (100 мг., 52% выход). МС (ESI(-))  $m/e$  344.12 (M-H).

### Пример 22.

[0045] Синтез 4-((4-хлор-3-метилфенокси)метил)фенилбороновой кислоты (**58**).



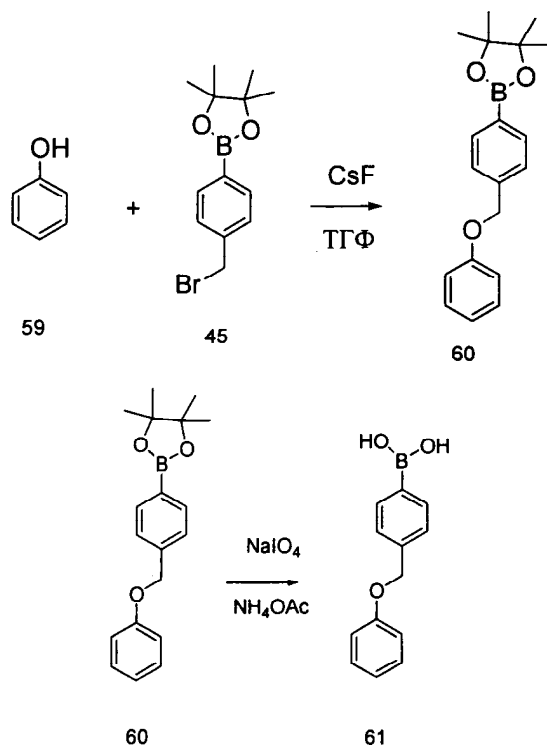
[0046] Соединение (**57**): Фенол **56** (392 мг, 3.5 экв.) растворяли в ТГФ (10 мл), добавляли фторид цезия на целите (695 мг, 3.5 экв.) и затем добавляли боронатный сложный эфир **45** (233 мг, 1.0 экв.). Грели в течение 40 ч., фильтровали и концентрировали. Проводили хроматографию на капиллярной кварцевой колонке с

гексанами и затем 10:1 гексанами:EtOAc, затем 5:1. Выделяли 158 мг (56% выход) соединения **57** в виде бежевого твердого остатка.

[0047] Соединение (**58**): Боронатный сложный эфир **57** расщепляли, как описано в Примере 13, в результате чего выделяли бороновую кислоту **58** (22% выход) в виде белого твердого остатка. МС (ESI(-)) m/e 275.51 (M-H).

### Пример 23.

[0048] Синтез 4-(феноксиметил)фенилбороновой кислоты (**61**).



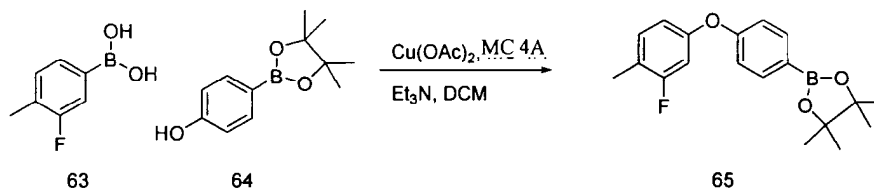
[0049] Соединение (**60**): Боронатный сложный эфир **60** синтезировали, как описано в Примере 21, путем замены фенола **56** на фенол **59**, в результате чего выделяли **61** мг (58 % выход) соединения **60** в виде белого твердого остатка.

[0050] Соединение (**61**): Боронатный сложный эфир **60** расщепляли, как описано в Примере 13 Часть D, в результате чего выделяли бороновую кислоту **61** (20% выход) в виде белого твердого остатка. МС (ESI(-)) m/e 227.05 (M-H).

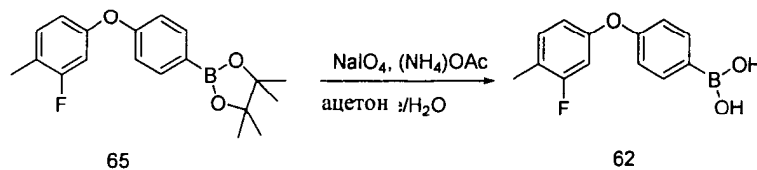
### Пример 24.

[0051] Синтез 4-(3-фтор-4-метилфенокси)фенилбороновой кислоты (**62**).

5



10



25

[0052] В колбу помещали фенол **64** (100 мг, 0.45 ммоль, 1 экв.),  $\text{Cu}(\text{OAc})_2$  (83 мг, 1 экв.), арилбороновую кислоту **63** (140 мг, 2 экв.) и молекулярные сита (МС) (300 мг). Смесь разбавляли DCM (10 мл), а затем добавляли  $\text{Et}_3\text{N}$  (0.32 мл, 5 экв.). Реакционную смесь помешивали при комнатной температуре в течение 20 ч. Анализ ХТС показал желаемый продукт. Реакционную смесь фильтровали через целит 545, фильтрат промывали  $\text{EtOAc}$ . Объединенные органические слои концентрировали и неочищенный продукт очищали с помощью флеш-хроматографии (5%  $\text{EtOAc}$  в гексанах, затем 10%  $\text{EtOAc}$ ) с получением 89 мг частично чистого желаемого продукта.

30

[0053] Боронатный сложный эфир **65** (89 мг, 1 экв.) растворяли в смеси ацетон/вода (10 мл, 1:1). Ацетат аммония (132 мг, 8 экв.) и периодат натрия (326 мг, 8 экв.) добавляли к раствору. Мутный раствор помешивали в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали через короткую вставку целита и сульфата натрия. Вставку промывали  $\text{EtOAc}$  и объединенные фильтраты концентрировали при пониженном давлении и неочищенный продукт очищали с помощью флеш-хроматографии (25%  $\text{EtOAc}$  в гексанах, затем 50%  $\text{EtOAc}$  до 1%  $\text{MeOH}$  в DCM) с получением 41 мг частично чистого желаемого продукта. Выход 78%. МС (ESI(-))  $m/e$  245.04 (M-H)<sup>-</sup>.

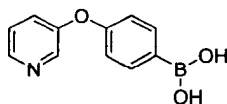
35

40

### Пример 25.

[0054] Соединение **66** синтезировали согласно процедуре, описанной в Примере 24, применяя пиридин-3-бороновую кислоту вместо бороновой кислоты **63**. МС (ESI(-))  $m/e$  214.09 (M-H)<sup>-</sup>.

45

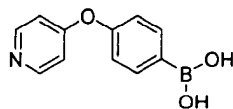


**66**

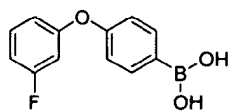
50

**Пример 26.**

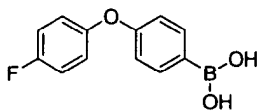
[0055] Соединение **67** синтезировали согласно процедуре, описанной в Примере 24, применяя пиридин-4-бороновую кислоту вместо бороновой кислоты **63**. МС (ESI(-)) m/e 214.08 (M-H)<sup>-</sup>.

**67****Пример 27.**

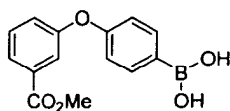
[0056] Соединение **68** синтезировали согласно процедуре, описанной в Примере 24, применяя 3-фторфенилбороновую кислоту вместо бороновой кислоты **63**. МС (ESI(-)) m/e 231.02 (M-H)<sup>-</sup>.

**68****Пример 28.**

[0057] Соединение **69** синтезировали согласно процедуре, описанной в Примере 24, применяя 4-фторфенилбороновую кислоту вместо бороновой кислоты **63**. МС (ESI(-)) m/e 231.02 (M-H)<sup>-</sup>.

**69****Пример 29.**

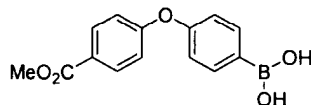
[0058] Соединение **70** синтезировали согласно процедуре, описанной в Примере 24, применяя 3-метоксикарбонилфенилбороновую кислоту вместо бороновой кислоты **63**. МС (ESI(-)) m/e 271.05 (M-H)<sup>-</sup>.

**70**

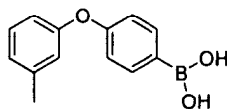


**Пример 30.**

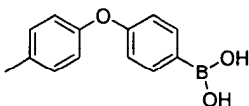
[0059] Соединение **71** синтезировали согласно процедуре, описанной в Примере 24, применяя 4-метоксикарбонилфенилбороновую кислоту вместо бороновой кислоты **63**.  
MC (ESI(-)) m/e 271.05 (M-H)<sup>-</sup>.

**71****Пример 31.**

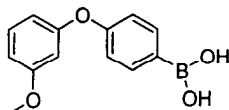
[0060] Соединение **72** синтезировали согласно процедуре, описанной в Примере 24, применяя 3-метилфенилбороновую кислоту вместо бороновой кислоты **63**. MC (ESI(-)) m/e 227.12 (M-H)<sup>-</sup>.

**72****Пример 32.**

[0061] Соединение **73** синтезировали согласно процедуре, описанной в Примере 24, применяя 4-метилфенилбороновую кислоту вместо бороновой кислоты **63**. MC (ESI(-)) m/e 227.07 (M-H)<sup>-</sup>.

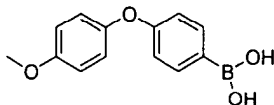
**73****Пример 33.**

[0001] Соединение **74** синтезировали согласно процедуре, описанной в Примере 23, применяя 3-метоксифенилбороновую кислоту вместо бороновой кислоты **63**. MC (ESI(-)) m/e 243.03 (M-H)<sup>-</sup>.

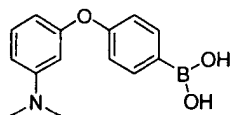
**74**

**Пример 34.**

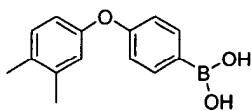
[0062] Соединение **75** синтезировали согласно процедуре, описанной в Примере 24, применяя 4-метоксифенилбороновую кислоту вместо бороновой кислоты **63**. МС (ESI(-)) m/e 243.05 (M-H)<sup>-</sup>.

**75****Пример 35.**

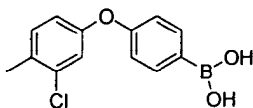
[0063] Соединение **76** синтезировали согласно процедуре, описанной в Примере 24, применяя 3-(N,N-диметиламино)фенилбороновую кислоту вместо бороновой кислоты **63**. МС (ESI(-)) m/e 256.09 (M-H)<sup>-</sup>.

**76****Пример 36.**

[0064] Соединение **77** синтезировали согласно процедуре, описанной в Примере 24, применяя 3,4-диметилфенилбороновую кислоту вместо бороновой кислоты **63**. МС (ESI(-)) m/e 241.04 (M-H)<sup>-</sup>.

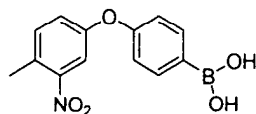
**77****Пример 37.**

[0065] Соединение **78** синтезировали согласно процедуре, описанной в Примере 24, применяя (3-хлор-4-метилфенил)бороновую кислоту вместо бороновой кислоты **63**. МС (ESI(-)) m/e 261.16 (M-H)<sup>-</sup>.

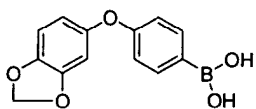
**78**

**Пример 38.**

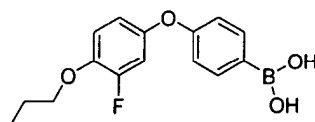
[0066] Соединение **79** синтезировали согласно процедуре, описанной в Примере 24, применяя (4-метил-3-нитрофенил)бороновую кислоту вместо бороновой кислоты **63**.  
 MC (ESI(-)) m/e 272.06 (M-H)<sup>-</sup>.

**79****Пример 39.**

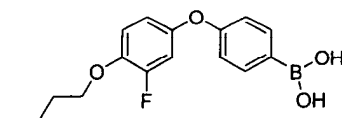
[0067] Соединение **80** синтезировали согласно процедуре, описанной в Примере 24, применяя 3,4-метилендиоксифенилбороновую кислоту вместо бороновой кислоты **63**.  
 MC (ESI(-)) m/e 257.03 (M-H)<sup>-</sup>.

**80****Пример 40.**

[0068] Соединение **81** синтезировали согласно процедуре, описанной в Примере 24, применяя 3-фтор-4-пропилоксифенилбороновую кислоту вместо бороновой кислоты **63**. MC (ESI(-)) m/e 289.32 (M-H)<sup>-</sup>.

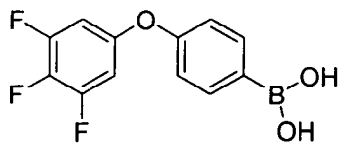
**81****Пример 41.**

[0069] Соединение **82** синтезировали согласно процедуре, описанной в Примере 24, применяя 4-бутилокси-3-фторфенилбороновую кислоту вместо бороновой кислоты **63**.  
 MC (ESI(-)) m/e 302.97 (M-H)<sup>-</sup>.

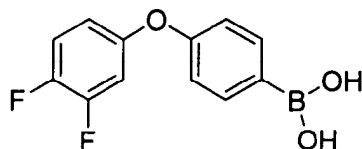
**82**

**Пример 42.**

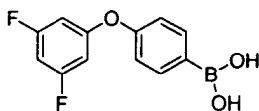
[0070] Соединение **83** синтезировали согласно процедуре, описанной в Примере 24, применяя 3,4,5-трифторфенилбороновую кислоту вместо бороновой кислоты **63**. МС (ESI(-)) m/e 266.99 (M-H)<sup>-</sup>.

**83****Пример 43.**

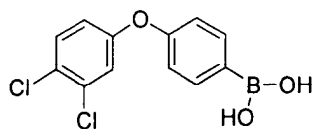
[0071] Соединение **84** синтезировали согласно процедуре, описанной в Примере 24, применяя 3,4-дифторфенилбороновую кислоту вместо бороновой кислоты **63**. МС (ESI(-)) m/e 249.03 (M-H)<sup>-</sup>.

**84****Пример 44.**

[0072] Соединение **85** синтезировали согласно процедуре, описанной в Примере 24, применяя 3,5-дифторфенилбороновую кислоту вместо бороновой кислоты **63**. МС (ESI(-)) m/e 249.01 (M-H)<sup>-</sup>.

**85****Пример 45.**

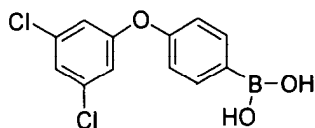
[0073] Соединение **86** синтезировали согласно процедуре, описанной в Примере 24, применяя 3,4-дихлорфенилбороновую кислоту вместо бороновой кислоты **63**. МС (ESI(-)) m/e 281.32 (M-H)<sup>-</sup>.



86

**Пример 46.**

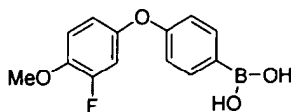
[0074] Соединение **87** синтезировали согласно процедуре, описанной в Примере 24, применяя 3,5-дихлорфенилбороновую кислоту вместо бороновой кислоты **63**. МС (ESI(-))  $m/e$  281.32 (M-H)<sup>-</sup>.



87

**Пример 47.**

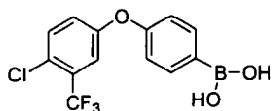
[0075] Соединение **88** синтезировали согласно процедуре, описанной в Примере 24, применяя 3-фтор-4-метоксифенилбороновую кислоту вместо бороновой кислоты **63**. МС (ESI(-))  $m/e$  261.03 (M-H)<sup>-</sup>.



88

**Пример 48.**

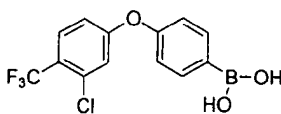
[0002] Соединение **89** синтезировали согласно процедуре, описанной в Примере 24, применяя 4-хлор-3-(трифторметил)фенилбороновую кислоту вместо бороновой кислоты **63**. МС (ESI(-))  $m/e$  314.83 (M-H)<sup>-</sup>.



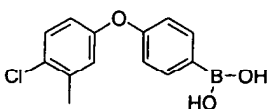
89

**Пример 49.**

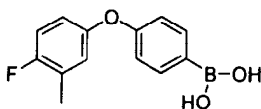
[0076] Соединение **90** синтезировали согласно процедуре, описанной в Примере 24, применяя 3-хлор-4-(трифторметил)фенилбороновую кислоту вместо бороновой кислоты **63**. МС (ESI(-)) m/e 315.47 (M-H)<sup>-</sup>.

**90****Пример 50.**

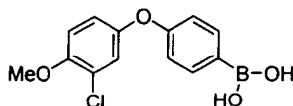
[0077] Соединение **91** синтезировали согласно процедуре, описанной в Примере 24, применяя 4-хлор-3-метилфенилбороновую кислоту вместо бороновой кислоты **63**. МС (ESI(-)) m/e 261.41 (M-H)<sup>-</sup>.

**91****Пример 51.**

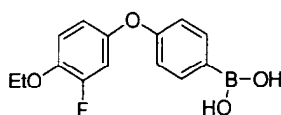
[0078] Соединение **92** синтезировали согласно процедуре, описанной в Примере 24, применяя 4-фтор-3-метилфенилбороновую кислоту вместо бороновой кислоты **63**. МС (ESI(-)) m/e 245.45 (M-H)<sup>-</sup>.

**92****Пример 52.**

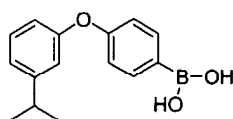
[0079] Соединение **93** синтезировали согласно процедуре, описанной в Примере 24, применяя 3-хлор-4-метоксифенилбороновую кислоту вместо бороновой кислоты **63**. МС (ESI(-)) m/e 277.45 (M-H)<sup>-</sup>.

**93****Пример 53.**

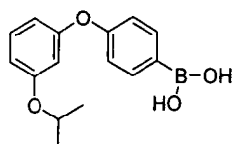
[0080] Соединение **94** синтезировали согласно процедуре, описанной в Примере 24, применяя 4-этокси-3-фторфенилбороновую кислоту вместо бороновой кислоты **63**.  
 МС (ESI(-)) m/e 275.07 (M-H)<sup>-</sup>.

**94****Пример 54.**

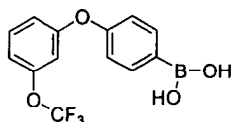
[0081] Соединение **95** синтезировали согласно процедуре, описанной в Примере 24, применяя 3-изопропилфенилбороновую кислоту вместо бороновой кислоты **63**. МС (ESI(-)) m/e 255.07 (M-H)<sup>-</sup>.

**95****Пример 55.**

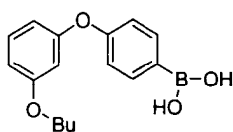
[0082] Соединение **96** синтезировали согласно процедуре, описанной в Примере 24, применяя 3-изопропоксифенилбороновую кислоту вместо бороновой кислоты **63**. МС (ESI(-)) m/e 271.77 (M-H)<sup>-</sup>.

**96****Пример 56.**

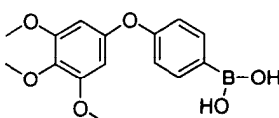
[0083] Соединение **97** синтезировали согласно процедуре, описанной в Примере 24, применяя 3-трифторметоксифенилбороновую кислоту вместо бороновой кислоты **63**. МС (ESI(-)) m/e 297.05 (M-H)<sup>-</sup>.

**97****Пример 57.**

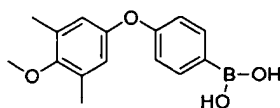
[0084] Соединение **98** синтезировали согласно процедуре, описанной в Примере 24, применяя 3-бутоксифенилбороновую кислоту вместо бороновой кислоты **63**. МС (ESI(-)) m/e 285.11 (M-H)<sup>-</sup>.

**98****Пример 58.**

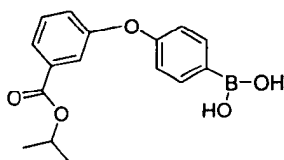
[0085] Соединение **99** синтезировали согласно процедуре, описанной в Примере 24, применяя 3,4,5-триметоксифенилбороновую кислоту вместо бороновой кислоты **63**. МС (ESI(-)) m/e 302.96 (M-H)<sup>-</sup>.

**99****Пример 59.**

[0086] Соединение **100** синтезировали согласно процедуре, описанной в Примере 24, применяя 4-метокси-3,5-диметилфенилбороновую кислоту вместо бороновой кислоты **63**. МС (ESI(-)) m/e 271.08 (M-H)<sup>-</sup>.

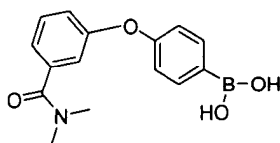
**100****Пример 60.**

[0087] Соединение **101** синтезировали согласно процедуре, описанной в Примере 24, применяя 3-изопропоксикарбонилфенилбороновую кислоту вместо бороновой кислоты **63**. МС (ESI(-)) m/e 299.11 (M-H)<sup>-</sup>.

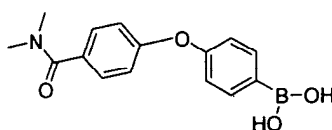
**101****Пример 61.**



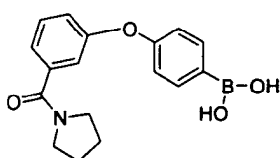
[0088] Соединение **102** синтезировали согласно процедуре, описанной в Примере 24, применяя 3-(N,N-диметиламинокарбонил)фенилбороновую кислоту вместо бороновой кислоты **63**. МС (ESI(-)) m/e 284.66 (M-H)<sup>-</sup>.

**102****Пример 62.**

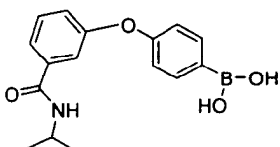
[0089] Соединение **103** синтезировали согласно процедуре, описанной в Примере 24, применяя 4-(N,N-диметиламинокарбонил)фенилбороновую кислоту вместо бороновой кислоты **63**. МС (ESI(-)) m/e 284.32 (M-H)<sup>-</sup>.

**103****Пример 63.**

[0090] Соединение **104** синтезировали согласно процедуре, описанной в Примере 24, применяя 3-(пирролидин-1-карбонил)фенилбороновую кислоту вместо бороновой кислоты **63**. МС (ESI(-)) m/e 310.16 (M-H)<sup>-</sup>.

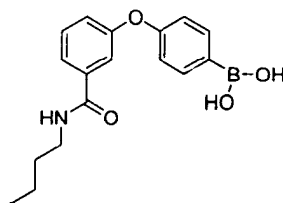
**104****Пример 64.**

[0091] Соединение **105** синтезировали согласно процедуре, описанной в Примере 24, применяя 3-(N-изопропиламинокарбонил)фенилбороновую кислоту вместо бороновой кислоты **63**. МС (ESI(-)) m/e 298.06 (M-H)<sup>-</sup>.

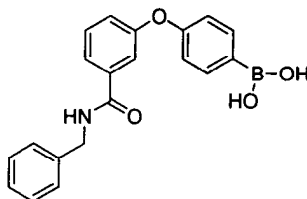


**Пример 65.**

[0092] Соединение **106** синтезировали согласно процедуре, описанной в Примере 24, применяя 3-(бутиламинокарбонил)фенилбороновую кислоту вместо бороновой кислоты **63**. МС (ESI(-)) m/e 312.14 (M-H)<sup>-</sup>.

**106****Пример 66.**

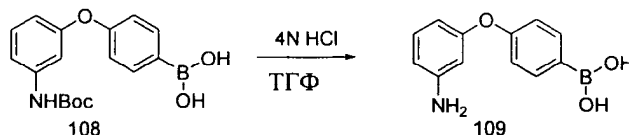
[0093] Соединение **107** синтезировали согласно процедуре, описанной в Примере 24, применяя 3-(N-бензиламинокарбонил)фенилбороновую кислоту вместо бороновой кислоты **63**. МС (ESI(-)) m/e 346.11 (M-H)<sup>-</sup>.

**107****Пример 67.**

[0094] Соединение **108** синтезировали согласно процедуре, описанной в Примере 24, применяя 3-(t-Boc-амино)фенилбороновую кислоту вместо бороновой кислоты **63**. МС (ESI(-)) m/e 327.94 (M-H)<sup>-</sup>.

**108****Пример 68.**

[0095] Синтез 4-(3-аминофенокси)фенилбороновой кислоты (**109**)



5

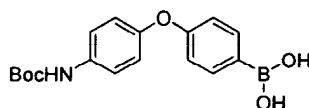
[0096] Бороновую кислоту **108** (30 мг) растворяли в безводном ТГФ (2 мл) в атмосфере азота. Добавляли HCl (4N раствор в диоксане, 1 мл). Через 2 ч. реакционную смесь концентрировали и полученный твердый остаток промывали EtOAc, суспензию фильтровали через короткую вставку ваты. Твердый остаток перерастворяли в метаноле, в результате чего получали 22 мг желаемого продукта **109**. МС (ESI(-)) m/e 228.09 (M-H)<sup>-</sup>.

15

### Пример 69.

[0097] Соединение **110** синтезировали согласно процедуре, описанной в Примере 24, применяя 4-(t-Boc-амино)фенилбороновую кислоту вместо бороновой кислоты **63**. МС (ESI(-)) m/e 327.92 (M-H)<sup>-</sup>.

20



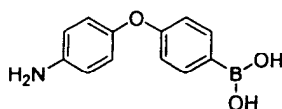
25

**110**

### Пример 70.

[0098] Соединение **111** синтезировали согласно процедуре, описанной в Примере 68, применяя соединение **110** вместо соединения **108**. МС (ESI(-)) m/e 228.03 (M-H)<sup>-</sup>.

35



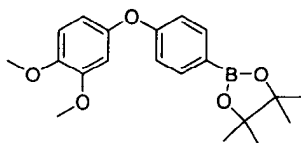
**111**

40

### Пример 71.

[0099] Соединение **112** синтезировали согласно процедуре, описанной в Примере 24, применяя 3,4-диметоксифенилбороновую кислоту вместо бороновой кислоты **63**. МС (ESI(-)) m/e 373.07 (M+H<sub>2</sub>O-H)<sup>-</sup>.

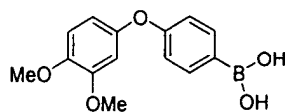
45



50

**Пример 72.**

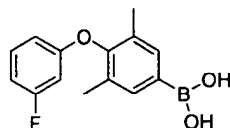
[00100] Соединение 113 синтезировали согласно процедуре, описанной в Примере 24, применяя соединение 112 вместо соединения 65. МС (ESI(-))  $m/e$  273.09 (M-H)<sup>-</sup>.



113

**Пример 73.**

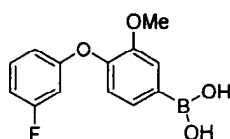
[00101] Соединение 114 синтезировали согласно процедуре, описанной в Примере 24, применяя 3-фторфенилбороновую кислоту вместо бороновой кислоты 63 и 2,6-диметил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенол вместо фенола 64. МС (ESI(-))  $m/e$  259.02 (M-H)<sup>-</sup>.



114

**Пример 74.**

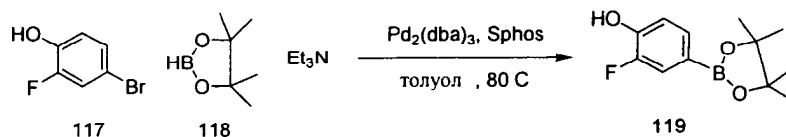
[00102] Соединение 115 синтезировали согласно процедуре, описанной в Примере 24, применяя 3-фторфенилбороновую кислоту вместо бороновой кислоты 63 и 2-метокси-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенол вместо фенола 64. МС (ESI(-))  $m/e$  260.99 (M-H)<sup>-</sup>.

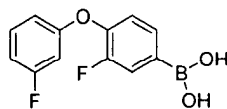


115

**Пример 75.**

[00103] Синтез 3-фтор-4-(3-фторфенокси)фенилбороновой кислоты (116).





116

5

10

15

[00104] **Соединение (119):** В колбу, содержащую 2-фтор-4-бромфенол **117** (2 г., 10 ммоль, 1 экв.), боролан **118** (2 г., 1 экв.), SPHOS (100 мг, 0.03 экв.) и Et<sub>3</sub>N (1 г., 1 экв.) в толуоле (10 мл), добавляли Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (0.1 г., 0.015 экв.). Колбу продували Ar и затем грели при 80 °С в течение 5 ч. Реакцию гасили метанолом и фильтровали через целит. Флеш-хроматография на силикагеле (гексан, 10%, а затем 30% EtOAc в гексане) давала желаемый продукт **119** (1.9 г.).

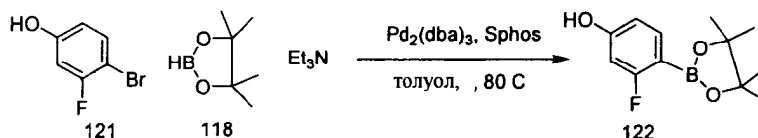
20

[00105] **Соединение (116):** Соединение **116** синтезировали согласно процедуре, описанной в Примере 24, применяя 3-фторфенилбороновую кислоту вместо бороновой кислоты **63** и фенол **119** вместо фенола **64**. МС (ESI(-)) m/e 249.04 (M - H)<sup>-</sup>.

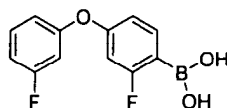
### Пример 76.

25

[00106] **Синтез 2-фтор-4-(3-фторфенокси)фенилбороновой кислоты (120).**



30



120

35

[00107] **Соединение (122):** Фенол **122** синтезировали согласно процедуре, описанной в Примере 75, применяя 3-фтор-4-бромфенол **122** вместо фенола **117**.

40

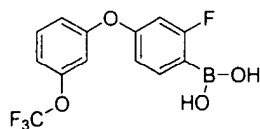
[00108] **Соединение (120):** Соединение **120** синтезировали согласно процедуре, описанной в Примере 24, применяя 3-фторфенилбороновую кислоту вместо бороновой кислоты **63** и фенол **122** вместо фенола **64**. МС (ESI(-)) m/e 249.01 (M - H)<sup>-</sup>.

45

### Пример 77.

50

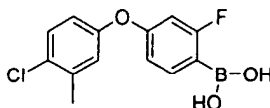
[00109] **Соединение 123** синтезировали согласно процедуре, описанной в Примере 24, применяя 3-трифторметоксифенилбороновую кислоту вместо бороновой кислоты **63** и фенол **122** вместо фенола **64**. МС (ESI(-)) m/e 315.35 (M - H)<sup>-</sup>.



123

**Пример 78.**

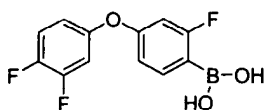
[00110] Соединение 124 синтезировали согласно процедуре, описанной в Примере 24, применяя (4-хлор-3-метилфенил)бороновую кислоту вместо бороновой кислоты 63 и фенол 122 вместо фенола 64. МС (ESI(-)) m/e 279.12 (M-H)<sup>-</sup>.



124

**Пример 79.**

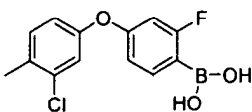
[00111] Соединение 125 синтезировали согласно процедуре, описанной в Примере 24, применяя 3,4-дифторфенилбороновую кислоту вместо бороновой кислоты 63 и фенол 122 вместо фенола 64. МС (ESI(-)) m/e 266.48 (M-H)<sup>-</sup>.



125

**Пример 80.**

[00112] Соединение 126 синтезировали согласно процедуре, описанной в Примере 23, применяя (3-хлор-4-метилфенил)бороновую кислоту вместо бороновой кислоты 63 и фенол 122 вместо фенола 64. МС (ESI(-)) m/e 279.03(M-H)<sup>-</sup>.

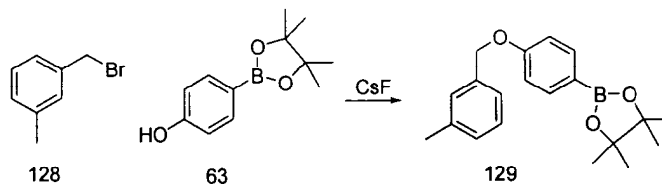


126

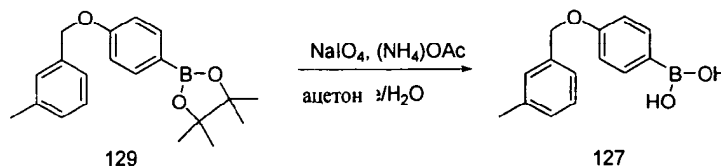
**Пример 81.**

[00113] Синтез 4-(3-метилбензилокси)фенилбороновой кислоты (127).

5



10



20

**[00114] Соединение (129):** В пробирку помещали фенол **63** (100 мг, 1 экв.), CsF на целите (180 мг, 60% по весу, 1.5 экв.), ацетонрил (6 мл). В эту пробирку добавляли 3-метилбензилбромид **128** (168 мг, 2 экв.). Реакционную смесь помешивали при комнатной температуре в течение 20 ч. Анализ ХТС показал желаемый продукт. Реакционную смесь фильтровали, концентрировали. Остаток очищали с помощью флеш-хроматографии (5% EtOAc в гексанах, затем 10% EtOAc) с получением 80 мг желаемого продукта **129**.

25

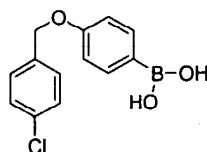
**[00115] Соединение (127):** Соединение **127** синтезировали согласно процедуре, описанной в Примере 24. МС (ESI(-)) m/e 241.03(M-H)<sup>-</sup>.

### Пример 82.

30

**[00116] Соединение 130** синтезировали согласно процедуре, описанной в Примере 81, применяя 4-хлорбензилбромид вместо 3-метилбензилбромида **128**. МС (ESI(-)) m/e 261.07 (M-H)<sup>-</sup>.

35

**130**

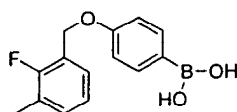
40

### Пример 83.

45

**[00117] Соединение 131** синтезировали согласно процедуре, описанной в Примере 81, применяя 2-фтор-3-метилбензилбромид вместо 3-метилбензилбромида **128**. МС (ESI(-)) m/e 259.04 (M-H)<sup>-</sup>.

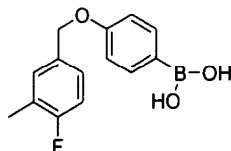
50



**Пример 84.**

5 [00118] Соединение **132** синтезировали согласно процедуре, описанной в Примере 81, применяя 4-фтор-3-метилбензилбромид вместо 3-метилбензилбромида **128**. МС (ESI(-)) m/e 259.05 (M-H)<sup>-</sup>.

10

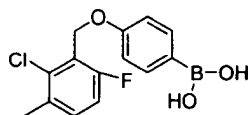


15

**132****Пример 85.**

20 [00119] Соединение **133** синтезировали согласно процедуре, описанной в Примере 81, применяя 2-хлор-5-фтор-3-метилбензилбромид вместо 3-метилбензилбромида **128**. МС (ESI(-)) m/e 293.91 (M-H)<sup>-</sup>.

25

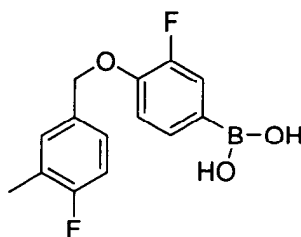
**133**

30

**Пример 86.**

35 [00120] Соединение **134** синтезировали согласно процедуре, описанной в Примере 81, применяя 4-фтор-3-метилбензилбромид вместо 3-метилбензилбромида **128** и фенол **119** вместо фенола **64**. МС (ESI(-)) m/e 277.06 (M-H)<sup>-</sup>.

40

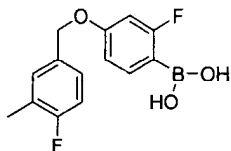
**134**

45

**Пример 87.**

50 [00121] Соединение **135** синтезировали согласно процедуре, описанной в Примере 81, применяя 4-фтор-3-метилбензилбромид вместо 3-метилбензилбромида **128** и фенол **122** вместо фенола **64**. МС (ESI(-)) m/e 277.13 (M-H)<sup>-</sup>.

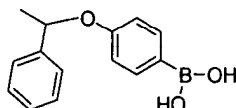




135

**Пример 88.**

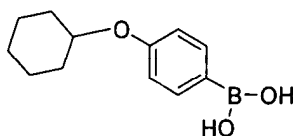
[00122] Соединение 136 синтезировали согласно процедуре, описанной в Примере 80, применяя (1-бромэтил)бензол вместо 3-метилбензилбромида 128. МС (ESI(-)) m/e 241.09 (M-H)<sup>-</sup>.



136

**Пример 89.**

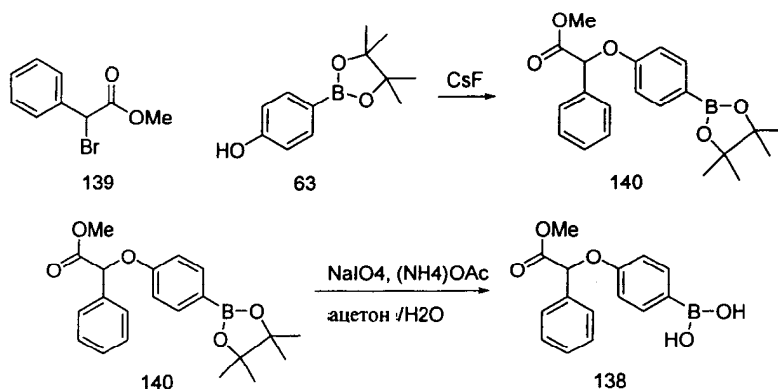
[00123] Соединение 137 синтезировали согласно процедуре, описанной в Примере 80, применяя бромциклогексан вместо 3-метилбензилбромида 128. МС (ESI(-)) m/e 219.07 (M-H)<sup>-</sup>.



137

**Пример 90.**

[00124] Синтез 4-(2-метокси-2-оксо-1-фенилэтокси)фенилбороновой кислоты (138).

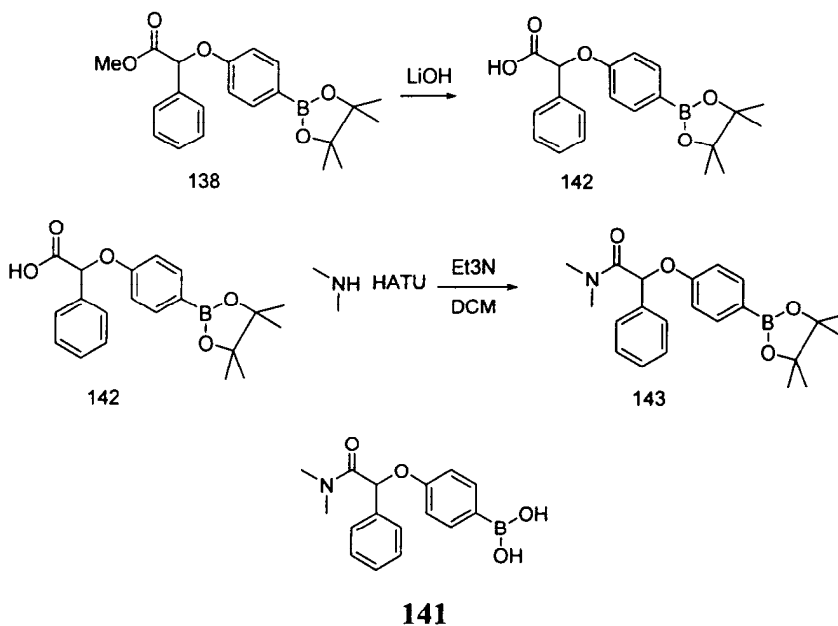


[00125] Соединение (140): Соединение 140 синтезировали согласно процедуре, описанной в Примере 81, применяя метил-альфа-бромфенилацетат 139 вместо 3-метилбензилбромида 128.

[00126] Соединение (138): Соединение 138 синтезировали согласно процедуре, описанной в Примере 23. МС (ESI(-)) m/e 285.46M-H<sup>-</sup>.

### Пример 91.

[00127] Синтез 4-(2-(диметиламино)-2-оксо-1-фенилэтокси)фенилбороновой кислоты (141).



[00128] Соединение (142): Соединение 138 (300 мг, 1 экв.) растворяли в ТГФ/MeOH (3:2; 2 мл). Добавляли раствор LiOH моногидрата (171 мг, 5 экв.) в воде (2 мл). Реакционную смесь помешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь разбавляли EtOAc (150 мл), промывали разбавленной HCl, соевым раствором, высушивали с Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, концентрировали, в результате чего получали 300 мг неочищенного продукта 142.

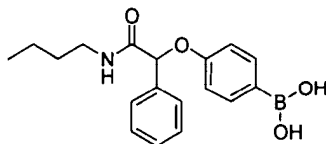
[00129] Соединение (143): В колбу помещали кислоту 142 (60 мг, 1 экв.), диметиламин (9 мг, 1.2 экв.), HATU (77 мг, 1.2 экв.) и Et<sub>3</sub>N (51 мг, 3 экв.). В смесь добавляли DCM (3 мл). Реакционную смесь помешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Анализ ХТС показал желаемый продукт. Реакционную смесь разбавляли DCM, промывали разбавленной HCl, затем бикарбонатом натрия, а затем соевым раствором. Полученную органическую смесь высушивали и концентрировали. Флеш-

хроматография (гексаны, 10%–25% EtOAc в гексанах) дала 45 мг желаемого продукта 143.

[00130] Соединение (142): Соединение 142 синтезировали из соединения 143 согласно процедуре, описанной в Примере 23, часть В. МС (ESI(-)) m/e 297.69 (M-H)<sup>-</sup>.

**Пример 92.**

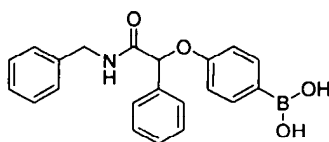
[00131] Соединение 144 синтезировали согласно процедуре, описанной в Примере 91, применяя бутиламин вместо диметиламина. МС (ESI(-)) m/e 326.52 (M-H)<sup>-</sup>.



144

**Пример 93.**

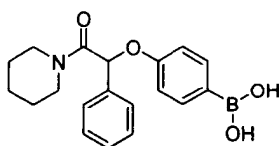
[00132] Соединение 145 синтезировали согласно процедуре, описанной в Примере 91, применяя бензиламин вместо диметиламина. МС (ESI(-)) m/e 360.41 (M-H)<sup>-</sup>.



145

**Пример 94.**

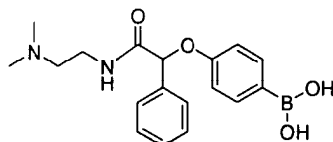
[00133] Соединение 146 синтезировали согласно процедуре, описанной в Примере 91, применяя пиперидин вместо диметиламина. МС (ESI(-)) m/e 338.37 (M-H)<sup>-</sup>.



146

**Пример 95.**

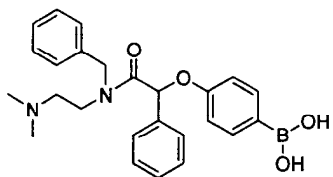
[00134] Соединение 147 синтезировали согласно процедуре, описанной в Примере 91, применяя N,N-диметилэтилендиамин вместо диметиламина. МС (ESI(-)) m/e 341.13 (M-H)<sup>-</sup>.



147

**Пример 96.**

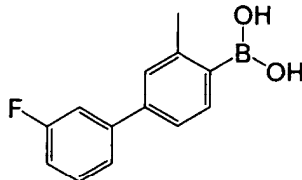
[00135] Соединение 148 синтезировали согласно процедуре, описанной в Примере 91, применяя N<sup>1</sup>-бензил-N,N-диметилэтилендиамин вместо диметиламина. МС (ESI(-)) m/e 431.12 (M-H)<sup>-</sup>.



148

**Пример 97.**

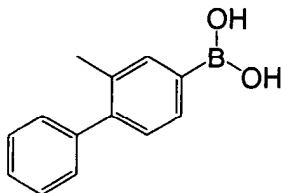
[00136] Соединение 149 синтезировали согласно процедуре, описанной в Примере 1, применяя 3-метил-1,4-ди-бромбензол вместо соединения 2 и 3-фторфенилбороновую кислоту вместо соединения 3. МС (ESI(-)) m/e 229.14 (M-H).



149

**Пример 98.**

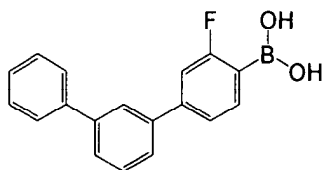
[00137] Соединение 150 синтезировали согласно процедуре, описанной в Примере 1, применяя 4-бром-2-метилбифенил. МС (ESI(-)) m/e 211.03 (M-H).



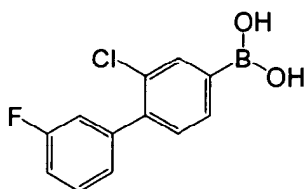
150

**Пример 99.**

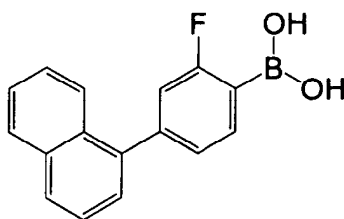
[00138] Соединение **151** синтезировали согласно процедуре, описанной в Примере 1, применяя 3-бифенилбороновую кислоту вместо соединения **3**. МС (ESI(-)) m/e 291.04 (M-H).

**151****Пример 100.**

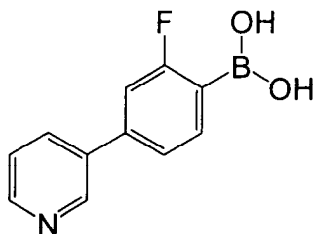
[00139] Соединение **152** синтезировали согласно процедуре, описанной в Примере 1, применяя 3-фтор-2'-хлор-4'-бромбифенил вместо соединения **4**. МС (ESI(-)) m/e 249.01 (M-H).

**152****Пример 101.**

[00140] Соединение **153** синтезировали согласно процедуре, описанной в Примере 1, применяя 1-нафтилбороновую кислоту вместо соединения **3**. МС (ESI(-)) m/e 265.04 (M-H).

**153****Пример 102.**

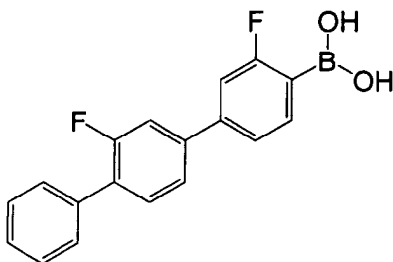
[00141] Соединение **154** синтезировали согласно процедуре, описанной в Примере 1, применяя 3-пиридилбороновую кислоту вместо соединения **3**. МС (ESI(-)) m/e 216.17 (M-H).



154

**Пример 103.**

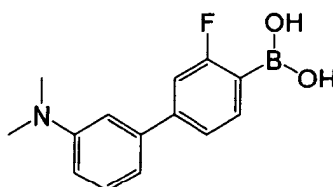
[00142] Соединение 155 синтезировали согласно процедуре, описанной в Примере 1, применяя 3-фтор-4-бифенилбороновую кислоту вместо соединения 3. МС (ESI(-)) m/e 309.10 (M-H).



155

**Пример 104.**

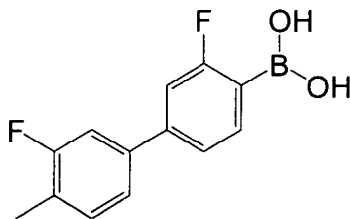
[00143] Соединение 156 синтезировали согласно процедуре, описанной в Примере 1, применяя 3-N,N-диметиламинофенилбороновую кислоту вместо соединения 3. МС (ESI(-)) m/e 258.08 (M-H).



156

**Пример 105.**

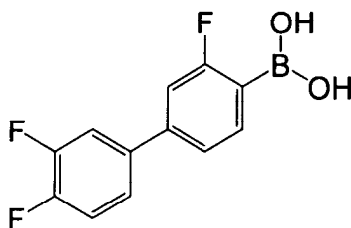
[00144] Соединение 157 синтезировали согласно процедуре, описанной в Примере 1, применяя 3-фтор-4-метилфенилбороновую кислоту вместо соединения 3. МС (ESI(-)) m/e 247.08 (M-H).



157

**Пример 106.**

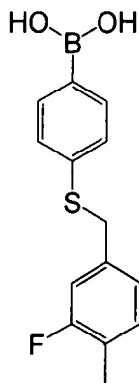
[00145] Соединение 158 синтезировали согласно процедуре, описанной в Примере 1, применяя 3,4-ди-фторфенилбороновую кислоту вместо соединения 3. МС (ESI(-)) m/e 251.11 (M-H).



158

**Пример 107.**

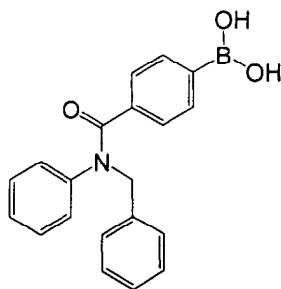
[00146] Соединение 159 синтезировали согласно процедуре, описанной в Примере 17, применяя 3-фтор-4-метилбензилбромид вместо соединения 39. МС (ESI(-)) m/e 293.12 (M-H).



159

**Пример 108.**

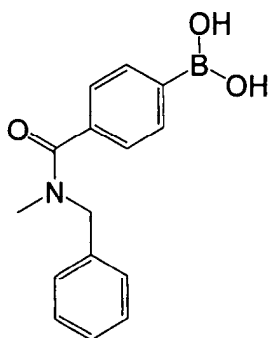
[00147] Бороновую кислоту 160 синтезировали способом, аналогичным описанному в Примере 19, путем замены N-фенилбензиламина на амин 50, в результате чего выделяли соединение 160 в виде белого твердого остатка. МС (ESI(-)) m/e 330.12 (M-H).



160

**Пример 109.**

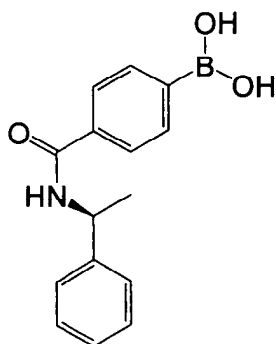
[00148] Бороновую кислоту 161 синтезировали способом, аналогичным описанному в Примере 19, путем замены N-метилбензиламина на амин 50, в результате чего выделяли 161 в виде белого твердого остатка. МС (ESI(-)) m/e 268.11 (M-H).



161

**Пример 110.**

[00149] Бороновую кислоту 162 синтезировали способом, аналогичным описанному в Примере 19, путем замены (S)-альфа-метилбензиламина на амин 50, в результате чего выделяли 162 в виде белого твердого остатка. МС (ESI(-)) m/e 268.06 (M-H).

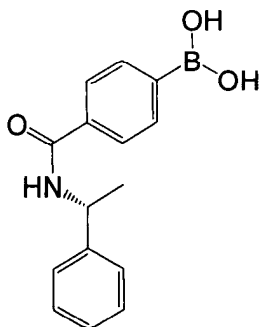


162

**Пример 111.**

[00150] Бороновую кислоту 163 синтезировали способом, аналогичным описанному в Примере 19, путем замены (R)-альфа-метилбензиламина на амин 50, в результате чего выделяли 163 в виде белого твердого остатка. МС (ESI(-)) m/e 268.10 (M-H).

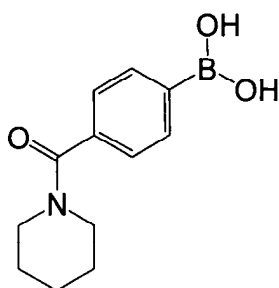




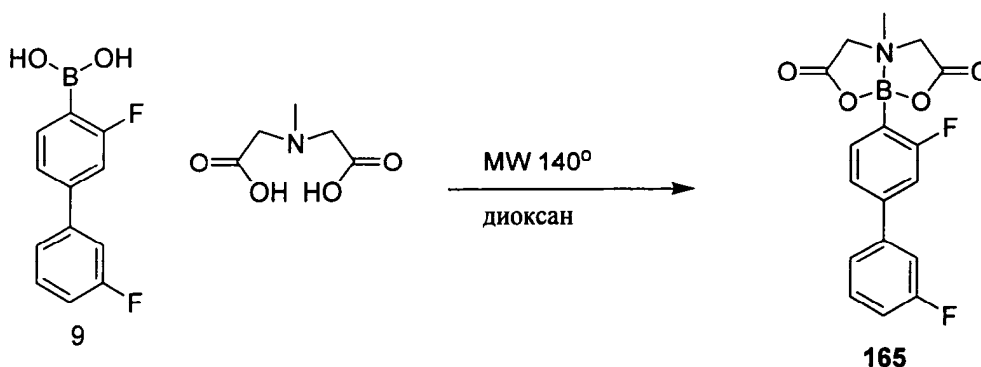
163

**Пример 112.**

[00151] Бороновую кислоту 164 синтезировали способом, аналогичным описанному в Примере 19, путем замены пиперидина на амин 50, в результате чего выделяли 164 в виде белого твердого остатка. МС (ESI(-)) m/e 232.09 (M-H).



164

**Пример 113. Синтез соединения 165.**

[00152] Соединение 9 (50 мг., 1.0 экв.) и N-метилиминодиуксусную кислоту (37.8 мг., 1.2 экв.) растворяли в 4 мл 1,4-диоксана и помещали под воздействие микроволнового излучения на 40 минут при температуре 140°C. После того, как реакционную смесь охладили, ее разделяли между 10 мл этилацетата и 5 мл воды. Органический слой отделяли, промывали 5 мл солевого раствора, высушивали над сульфатом магния, фильтровали и выпаривали до получения белого твердого остатка,

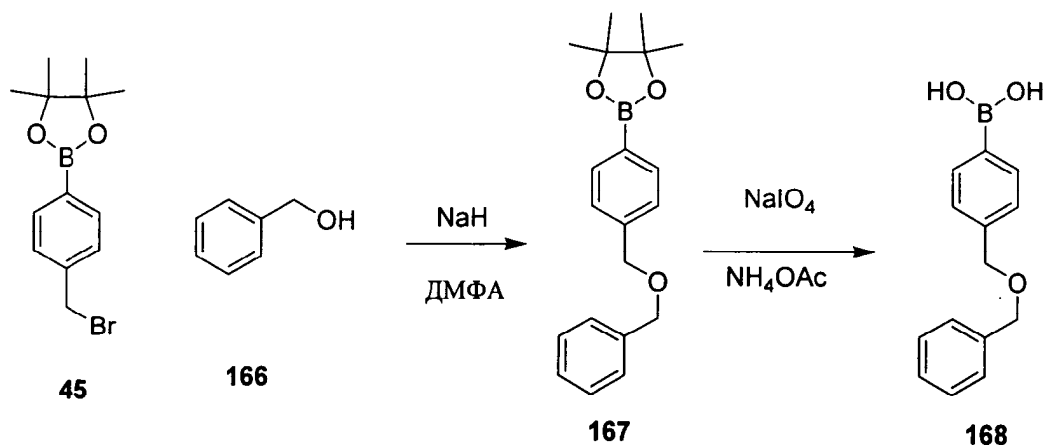
который кристаллизовали из этилацетата, в результате чего выделили 15 мг соединения **165** в виде белого твердого остатка. МС (ESI(-)) m/e 345.11 (M-H).

5

**Пример 114. Синтез 4-(бензилоксиметил)фенилбороновой кислоты (168).**

10

15



20

**[00153]** Соединение (**167**): Боронатный сложный эфир **45** (200 мг., 1.0 экв.) и спирт **166** (146 мг., 2.0 экв.) растворяли в 2 мл ДМФА. К раствору добавляли 60% масляную дисперсию гидроксида натрия (81 мг., 3.0 экв.) и реакционную смесь помешивали в течение 18 часов. Реакционную смесь разбавляли 50 мл эфира, промывали последовательно водой (10 мл), соевым раствором (10 мл), высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали на силикагеле, применяя 4% этилацетат/96% гексаны, в результате чего получали 100 мг бежевого твердого остатка.

25

30

35

**[00154]** Соединение (**168**): Боронатный сложный эфир **167** расщепляли, как описано в Примере 13, в результате чего выделяли бороновую кислоту **168** в виде бежевого твердого остатка. МС (ESI(-)) m/e 241.07 (M-H).

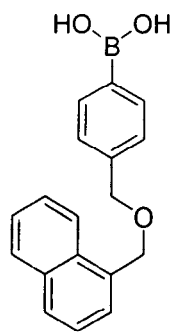
**Пример 115.**

40

**[00155]** Соединение **169** синтезировали согласно процедуре, описанной в Примере 114, применяя 1-гидрокси-2-метилнафтаген вместо спирта **166**. МС (ESI(-)) m/e 291.13 (M-H).

45

50



5

10

**169**

15

20

25

30

35

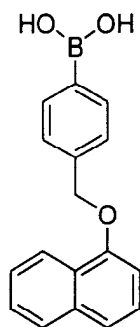
40

45

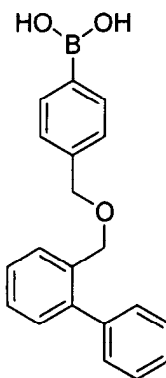
50

**Пример 116.**

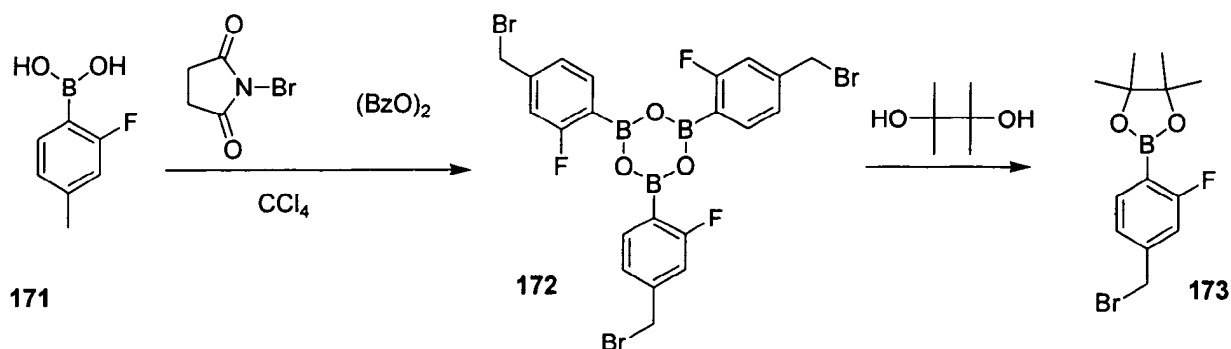
[00156] Соединение **170** синтезировали согласно процедуре, описанной в Примере 114, применяя 1-гидроксинафтаген вместо спирта **166**. МС (ESI(-)) m/e 277.13 (M-H).

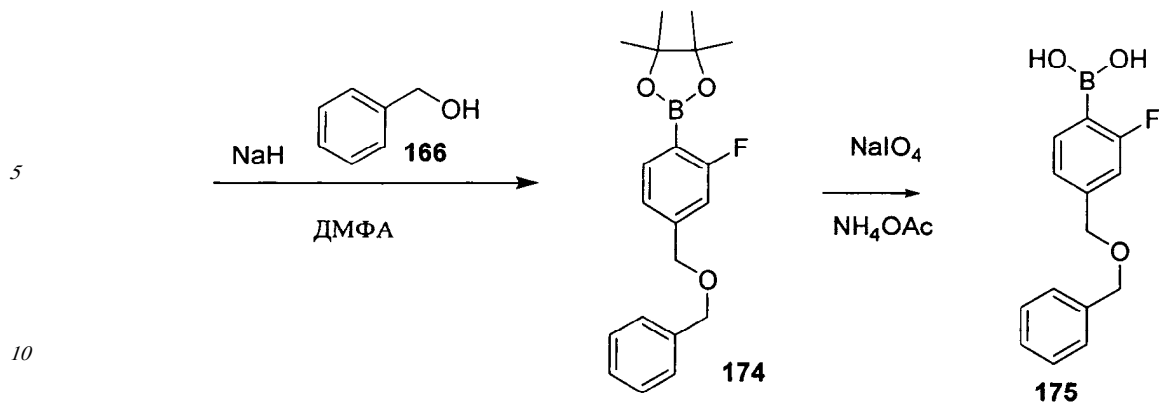
**170****Пример 117.**

[00157] Соединение **171** синтезировали согласно процедуре, описанной в Примере 114, применяя 2-гидроксиметилбифенил вместо спирта **166**. МС (ESI(-)) m/e 317.17 (M-H)<sup>-</sup>.

**171****Пример 118.**

[00158] Синтез 4-(бензилоксиметил)-2-фторфенилбороновой кислоты (**175**).

**171****172****175**



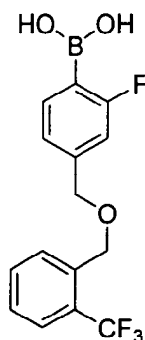
[00159] Соединение (173): Боронат 171 (1.00 г., 1.0 экв.) и тетрахлорид углерода (40 мл) нагревали вместе; твердый остаток в итоге переходит в раствор и некоторое количество воды выходит на стенки колбы. Смесь пропускали через вставку хлопковой ваты и фильтрат обрабатывали NBS (1.16 г., 1.0 экв.) и (BzO)<sub>2</sub> (50 мг, кат. количество) и подвергали кипению с обратным холодильником в течение 2 ч. Горячую реакцию смесь фильтровали через рифленую фильтровальную бумагу и фильтрат охлаждали в морозильной камере; преципитат отфильтровывали, промывали малым количеством гексана и высушивали под вакуумом. Твердый остаток растворяли в 20 мл эфира, к которому добавляли пинакол (300 мг., 3.0 экв.), и раствор помешивали в течение 30 минут. Раствор высушивали над сульфатом натрия и выпаривали, в результате чего получали боронатный сложный эфир 173 в виде воскообразного белого твердого остатка (500 мг).

[00160] Соединение (174): Боронатный сложный эфир 173 (200 мг., 1.0 экв.) и спирт 166 (146 мг., 2.0 экв.) растворяли в 2 мл ДМФА. К раствору добавляли 60% масляную дисперсию гидрида натрия (81 мг., 3.0 экв.) и реакцию смесь помешивали в течение 18 часов. Реакционную смесь разбавляли 50 мл эфира, промывали последовательно водой (10 мл), соевым раствором (10 мл), высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали на силикагеле, применяя 4% этилацетат/96% гексаны, в результате чего получали 100 мг бежевого твердого остатка.

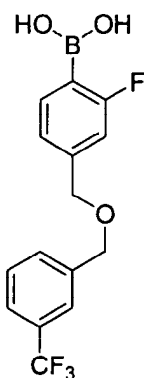
[00161] Соединение (175): Боронатный сложный эфир 174 расщепляли, как описано в Примере 13, в результате чего выделяли бороновую кислоту 175 в виде бежевого твердого остатка. МС (ESI(-)) m/e 259.06 (M-H).

**Пример 119.**

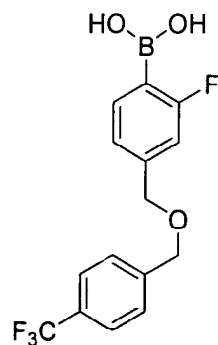
[00162] Соединение **176** синтезировали согласно процедуре, описанной в Примере 118, применяя 2-трифторметилбензиловый спирт вместо спирта **166**. МС (ESI(-)) m/e 327.06 (M-H)<sup>-</sup>.

**176****Пример 120.**

[00163] Соединение **177** синтезировали согласно процедуре, описанной в Примере 118, применяя 3-трифторметилбензиловый спирт вместо спирта **166**. МС (ESI(-)) m/e 327.06 (M-H)<sup>-</sup>.

**177****Пример 121.**

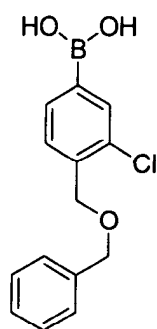
[00164] Соединение **178** синтезировали согласно процедуре, описанной в Примере 118, применяя 4-трифторметилбензиловый спирт вместо спирта **166**. МС (ESI(-)) m/e 327.06 (M-H)<sup>-</sup>.



178

**Пример 122.**

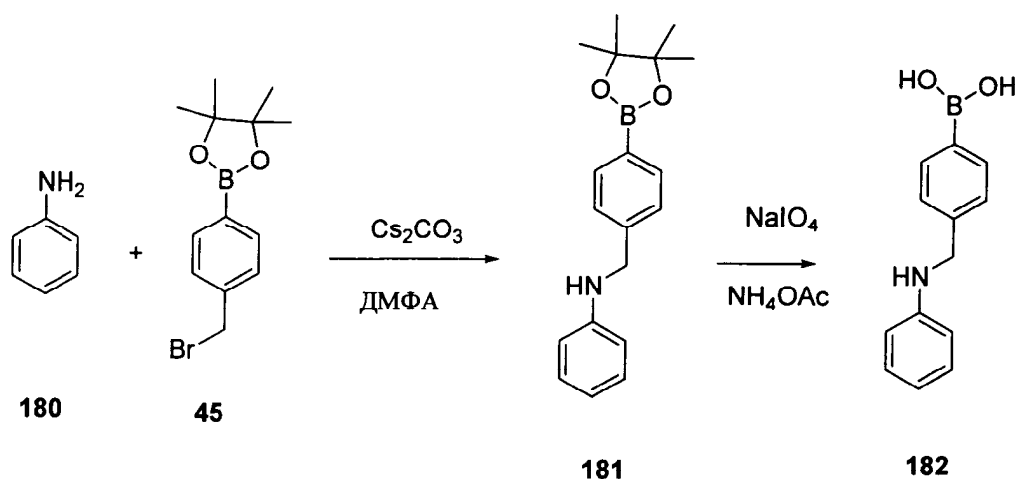
[00165] Соединение 179 синтезировали согласно процедуре, описанной в Примере 118, применяя 3-хлор-4-метилфенилбороновую кислоту вместо бороната 171. МС (ESI(-)) m/e 275.02 (M-H)<sup>-</sup>.



179

**Пример 123.**

[00166] Синтез 4-((фениламино)метил)фенилбороновой кислоты (182).



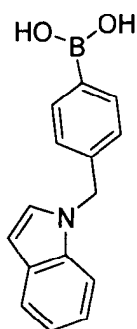
[00167] Соединение (181): Амин 180 (86 мг, 1.1 экв.) растворяли в ДМФА (10 мл), добавляли карбонат цезия (302 мг, 1.1 экв.) и затем добавляли боронатный сложный

эфир **45** (250 мг, 1.0 экв.). Грели в течение 18 ч., фильтровали и концентрировали. Проводили хроматографию на капиллярной кварцевой колонке с 95:5 гексанов:EtOAc, затем 9:1. Выделяли 169 мг (65% выход) соединения **181** в виде бежевого твердого остатка.

**[00168]** Соединение (**182**): Боронатный сложный эфир **181** расщепляли, как описано в Примере 13, в результате чего выделялась бороновая кислота **182** в виде белого твердого остатка (43 мг., 55%). МС (ESI(-)) m/e 226.07 (M-H).

#### Пример 124.

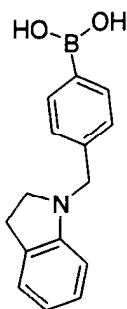
**[00169]** Соединение **183** синтезировали согласно процедуре, описанной в Примере 123, применяя индол вместо амина **180**. МС (ESI(-)) m/e 249.09 (M-H).



**183**

#### Пример 125.

**[00170]** Соединение **184** синтезировали согласно процедуре, описанной в Примере 123, применяя индолин вместо амина **180**. МС (ESI(-)) m/e 251.10 (M-H).

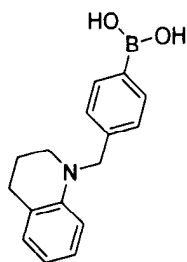


**184**

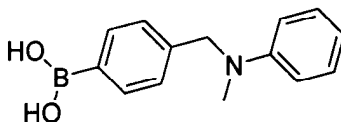


**Пример 126.**

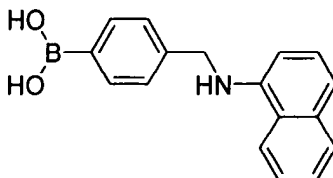
[00171] Соединение **185** синтезировали согласно процедуре, описанной в Примере 123, применяя тетрагидрохинолин вместо амина **180**. МС (ESI(-)) m/e 266.13 (M-H)<sup>-</sup>.

**185****Пример 127.**

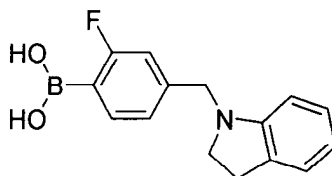
[00172] Соединение **186** синтезировали согласно процедуре, описанной в Примере 123, применяя N-метиланилин вместо амина **180**. МС (ESI(-)) m/e 240.09 (M-H)<sup>-</sup>.

**186****Пример 128.**

[00173] Соединение **187** синтезировали согласно процедуре, описанной в Примере 123, применяя 1-нафтиламин вместо амина **180**. МС (ESI(-)) m/e 276.12 (M-H)<sup>-</sup>.

**187****Пример 129.**

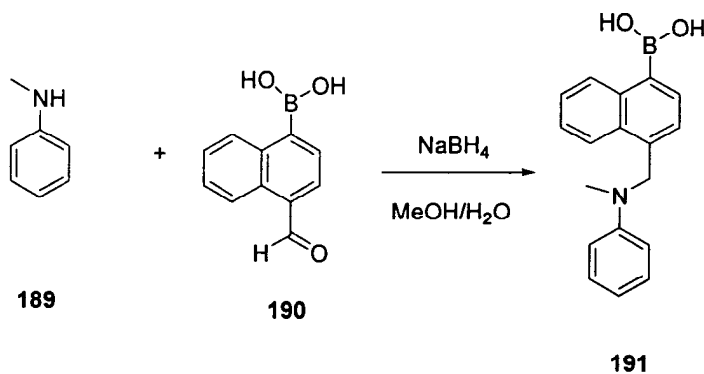
[00174] Соединение **188** синтезировали согласно процедуре, описанной в Примере 123, заменяя боронатный сложный эфир **45** на 2-фтор-замещенный боронатный сложный эфир и применяя индолин вместо амина **180**. МС (ESI(-)) m/e 270.10 (M-H)<sup>-</sup>.



188

**Пример 130.**

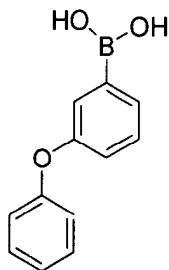
**[00175]** Синтез 4-((фениламино)метил)фенилбороновой кислоты (191).



**[00176]** Бороновую кислоту **189** (50 мг., 1.0 экв.) растворяли в метаноле (1 мл) с 1% воды, к которому добавляли амин **190** (53.6 мг., 2.0 экв.). Раствор помешивали в течение 1 часа. Затем добавляли борогидрид натрия (10 мг., 1.0 экв.) и помешивание продолжалось в течение еще 1 часа. Реакционную смесь разбавляли 10 мл метиленхлорида и гасили 0.1 мл уксусной кислоты. Раствор непосредственно помещали на оксид кремния и элюировали 30% этилацетата/70% гексанов, в результате чего выделяли соединение **191** в виде желтого твердого остатка (4 мг., 5% выход). МС (ESI(-)) m/e 290.15 (M-H).

**Пример 131.**

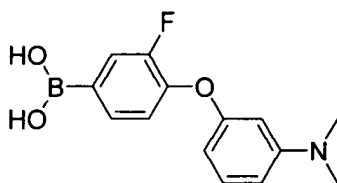
**[00177]** Соединение **192** синтезировали согласно процедуре, описанной в Примере 24, применяя 3-гидрокси фенилбороновую кислоту вместо бороновой кислоты **63** и 3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенол вместо фенола **64**. МС (ESI(-)) m/e 214.09 (M-H)<sup>-</sup>.



192

**Пример 132.**

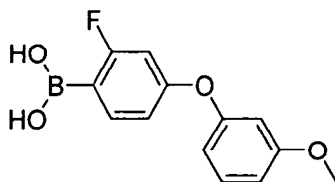
[00178] Соединение 193 синтезировали согласно процедуре, описанной в Примере 24, применяя 3-*N,N*-диметилбороновую кислоту вместо бороновой кислоты 63 и фенол 119 вместо фенола 64. МС (ESI(-))  $m/e$  274.08(M-H)<sup>-</sup>.



193

**Пример 133.**

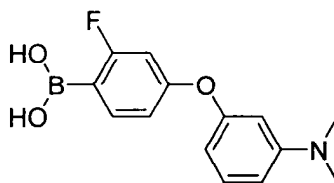
[00179] Соединение 194 синтезировали согласно процедуре, описанной в Примере 24, применяя 3-метоксибороновую кислоту вместо бороновой кислоты 63 и фенол 122 вместо фенола 64. МС (ESI(-))  $m/e$  261.04(M-H)<sup>-</sup>.



194

**Пример 134.**

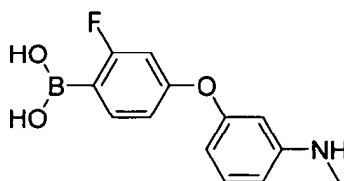
[00180] Соединение 195 синтезировали согласно процедуре, описанной в Примере 24, применяя 3-*N,N*-диметилбороновую кислоту вместо бороновой кислоты 63 и фенол 122 вместо фенола 64. МС (ESI(-))  $m/e$  274.08(M-H)<sup>-</sup>.



195

**Пример 135.**

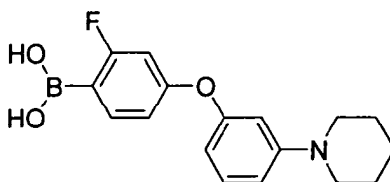
[00181] Соединение 196 синтезировали согласно процедуре, описанной в Примере 24, применяя 3-N-метилбороновую кислоту вместо бороновой кислоты 63 и фенол 122 вместо фенола 64. МС (ESI(-))  $m/e$  260.05 (M-H)<sup>-</sup>.



196

**Пример 136.**

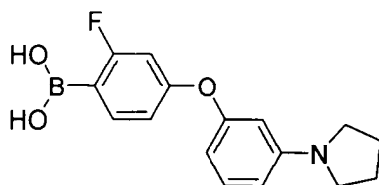
[00182] Соединение 197 синтезировали согласно процедуре, описанной в Примере 24, применяя 3-пиперидилбороновую кислоту вместо бороновой кислоты 63 и фенол 122 вместо фенола 64. МС (ESI(-))  $m/e$  314.14 (M-H)<sup>-</sup>.



197

**Пример 137.**

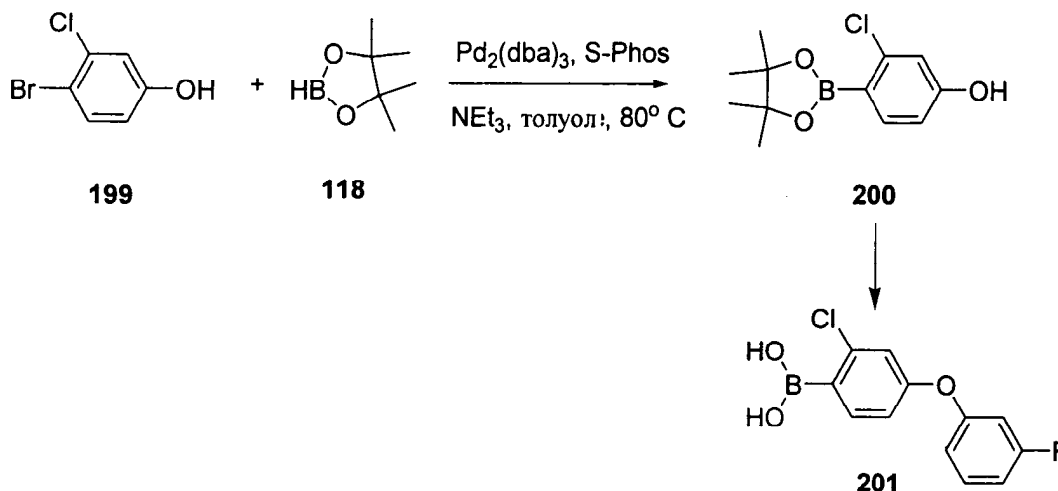
[00183] Соединение 198 синтезировали согласно процедуре, описанной в Примере 24, применяя 3-пирролидинилбороновую кислоту вместо бороновой кислоты 63 и фенол 122 вместо фенола 64. МС (ESI(-))  $m/e$  300.12 (M-H)<sup>-</sup>.



198

## Пример 138.

[00184] Синтез 2-хлор-4-(3-фторфенокси)фенилбороновой кислоты (201).

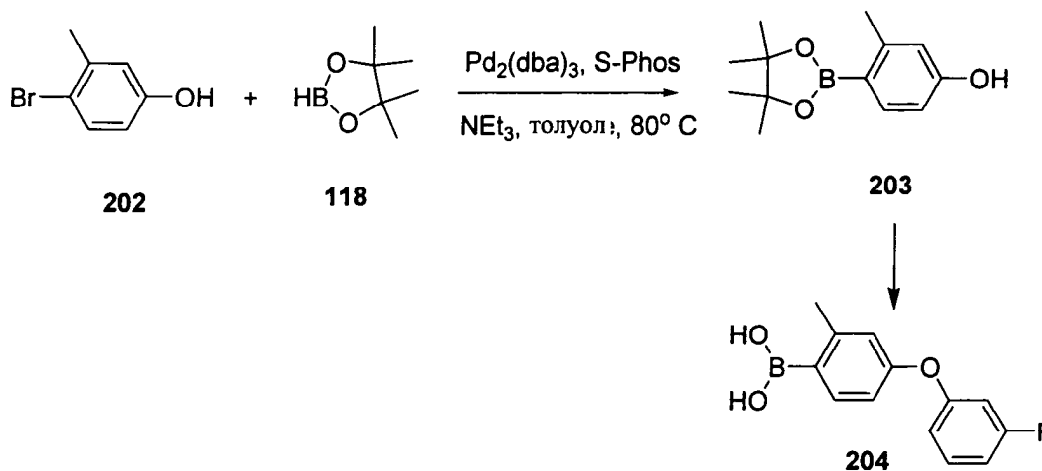


[00185] Соединение (200): Фенол 200 синтезировали согласно процедуре, описанной в Примере 75, применяя 3-хлор-4-бромфенол 199 вместо фенола 117.

[00186] Соединение (201): Соединение 201 синтезировали согласно процедуре, описанной в Примере 24, применяя 3-фторфенилбороновую кислоту вместо бороновой кислоты 63 и фенол 200 вместо фенола 64. МС (ESI(-)) m/e 265.06 (M-H)<sup>-</sup>.

## Пример 139.

[00187] Синтез 4-(3-фторфенокси)-2-метилфенилбороновой кислоты (204).

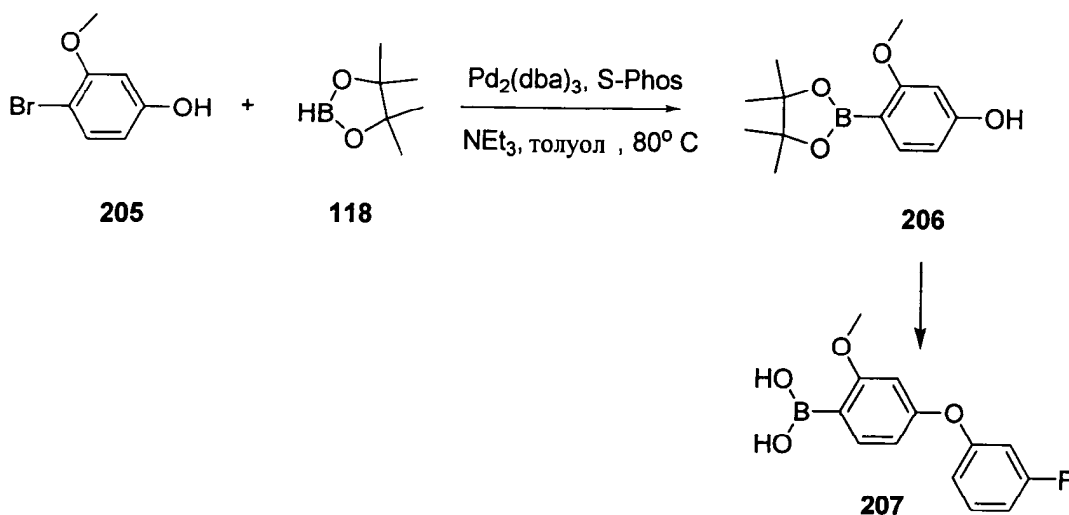


[00188] Соединение (203): Фенол 203 синтезировали согласно процедуре, описанной в Примере 75, применяя 3-хлор-4-бромфенол 202 вместо фенола 117.

[00189] Соединение (204): Соединение 204 синтезировали согласно процедуре, описанной в Примере 24, применяя 3-фторфенилбороновую кислоту вместо бороновой кислоты 63 и фенол 204 вместо фенола 64. МС (ESI(-)) m/e 265.06 (M-H)<sup>-</sup>.

#### Пример 140.

[00190] Синтез 4-(3-фторфенокси)-2-метоксифенилбороновой кислоты (207).

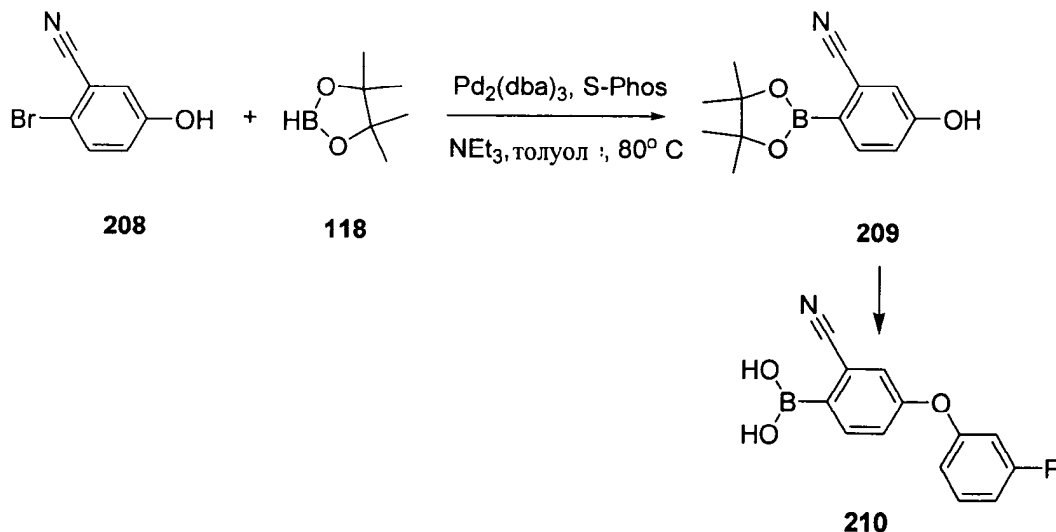


[00191] Соединение (206): Фенол 206 синтезировали согласно процедуре, описанной в Примере 75, применяя 3-метокси-4-бромфенол 205 вместо фенола 117.

[00192] Соединение (207): Соединение 207 синтезировали согласно процедуре, описанной в Примере 24, применяя 3-фторфенилбороновую кислоту вместо бороновой кислоты 63 и фенол 206 вместо фенола 64. МС (ESI(-)) m/e 261.04 (M-H)<sup>-</sup>.

#### Пример 141.

[00193] Синтез 2-циано-4-(3-фторфенокси)фенилбороновой кислоты (210):



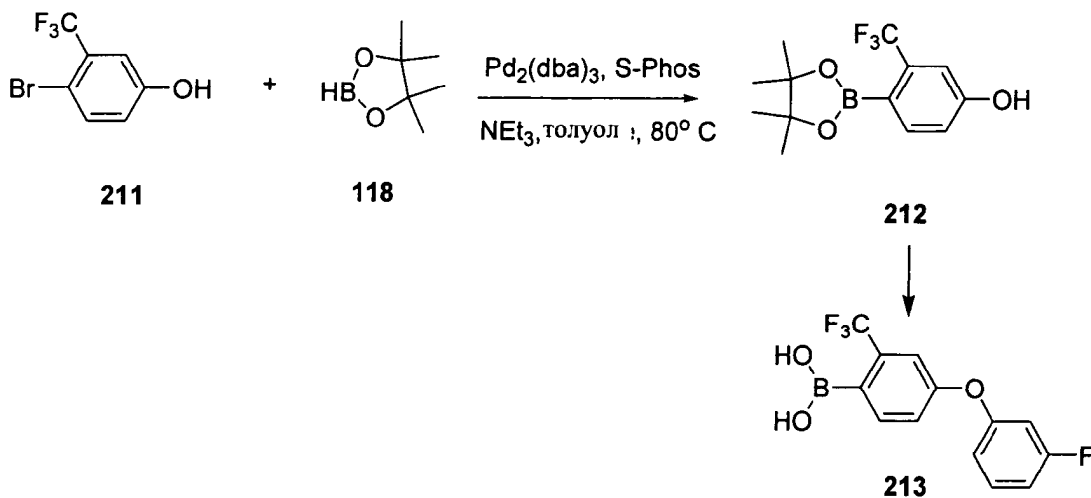
[00194] Соединение (209): Фенол 209 синтезировали согласно процедуре, описанной в Примере 75, применяя 3-циано-4-бромфенол 208 вместо фенола 117.

[00195] Соединение (210): Соединение 210 синтезировали согласно процедуре, описанной в Примере 24, применяя 3-фторфенилбороновую кислоту вместо бороновой кислоты 63 и фенол 209 вместо фенола 64. МС (ESI(-))  $m/e$  256.02 (M-H)<sup>-</sup>.

20

25 **Пример 142.**

[00196] Синтез 4-(3-фторфенокси)-2-(трифторметил)фенилбороновой кислоты (211).



[00197] Соединение (212): Фенол 212 синтезировали согласно процедуре, описанной в Примере 75, применяя 3-трифторметил-4-бромфенол 211 вместо фенола 117.

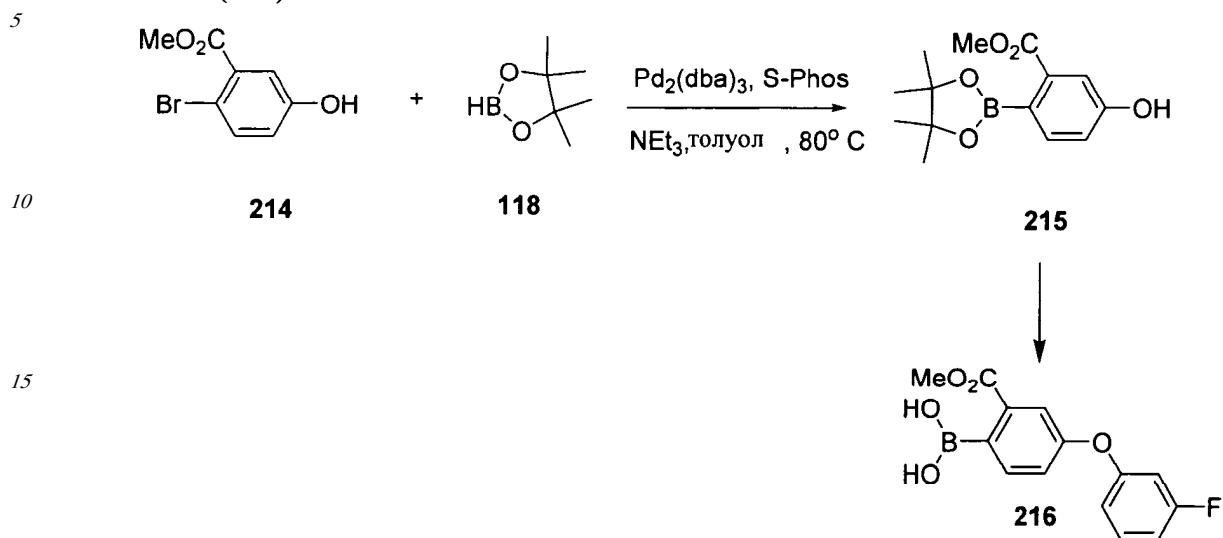
45

[00198] Соединение (213): Соединение 213 синтезировали согласно процедуре, описанной в Примере 24, применяя 3-фторфенилбороновую кислоту вместо бороновой кислоты 63 и фенол 212 вместо фенола 64. МС (ESI(-))  $m/e$  299.01 (M-H)<sup>-</sup>.

50

**Пример 143.**

**[00199] Синтез 4-(3-фторфенокси)-2-(метоксикарбонил)фенилбороновой кислоты (216).**



**[00200] Соединение (215):** Фенол **215** синтезировали согласно процедуре, описанной в Примере 75, применяя метил-2-бром-5-гидроксibenзоат **214** вместо фенола **117**.

**[00201] Соединение (216):** Соединение **216** синтезировали согласно процедуре, описанной в Примере 24, применяя 3-фторфенилбороновую кислоту вместо бороновой кислоты **63** и фенол **215** вместо фенола **64**. МС (ESI(-)) m/e 289.05 (M - H)<sup>-</sup>.

**Пример 144.**

**[00202] Синтез 2-(бензилоксикарбонил)-4-(3-фторфенокси)фенилбороновой кислоты (219).**

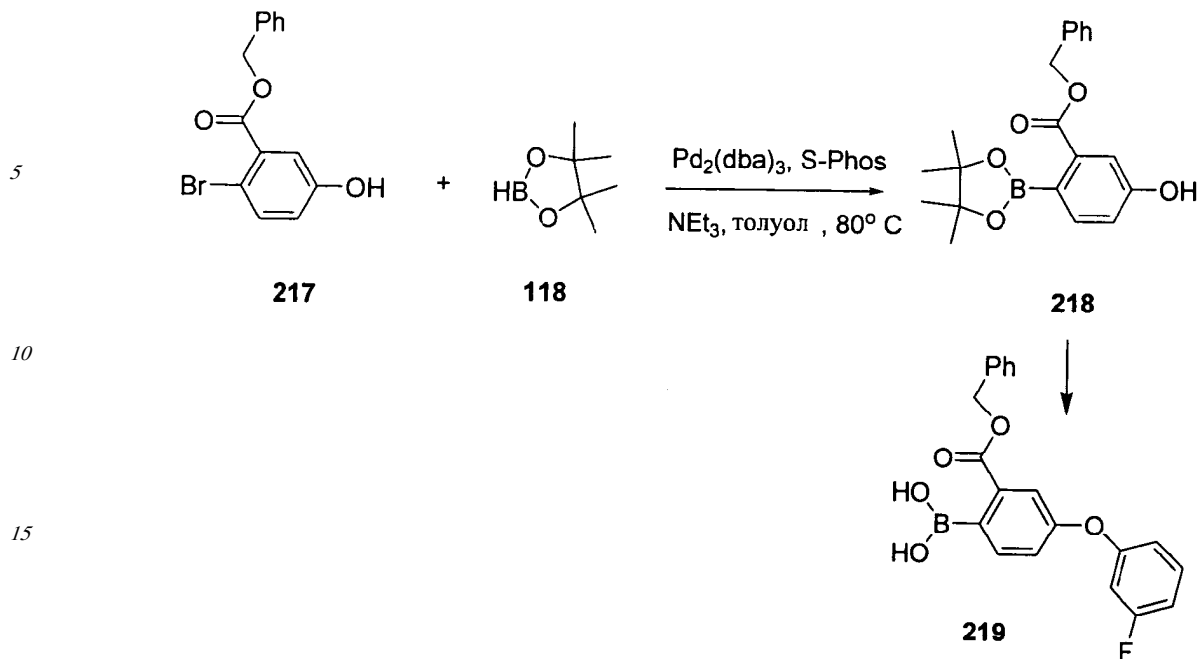
35

40

45

50



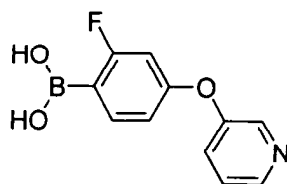


[00203] Соединение (218): Фенол 218 синтезировали согласно процедуре, описанной в Примере 75, применяя 3-хлор-4-бромфенол 217 вместо фенола 117.

[00204] Соединение (219): Соединение 219 синтезировали согласно процедуре, описанной в Примере 24, применяя 3-фторфенилбороновую кислоту вместо бороновой кислоты 63 и фенол 218 вместо фенола 64. МС (ESI(-)) m/e 365.14 (M - H)<sup>-</sup>.

#### Пример 145.

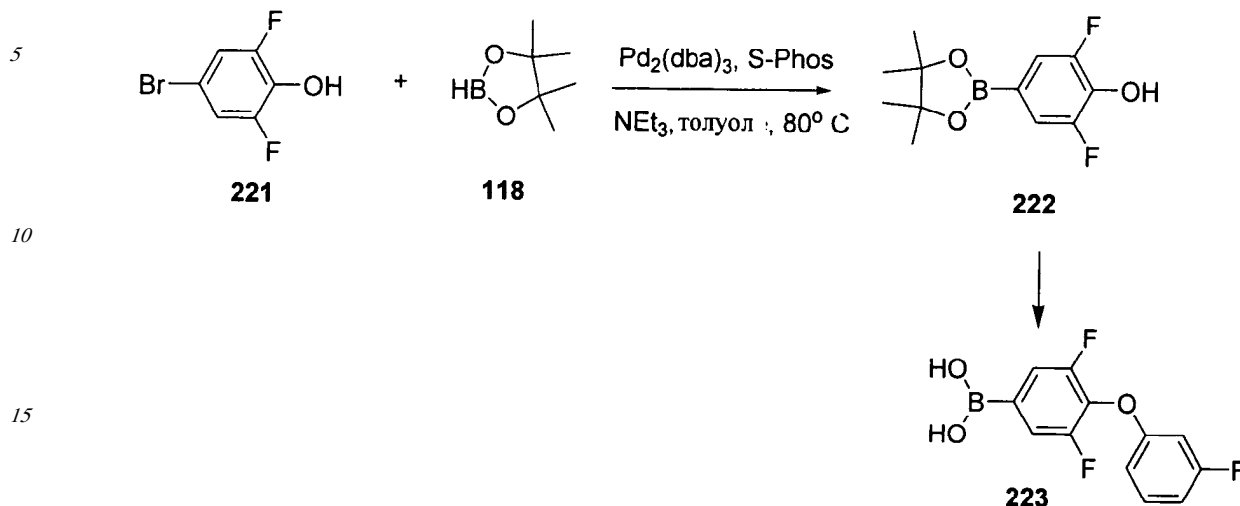
[00205] Соединение 220 синтезировали согласно процедуре, описанной в Примере 24, применяя 3-N,N-диметилбороновую кислоту вместо бороновой кислоты 63 и фенол 122 вместо фенола 64. МС (ESI(-)) m/e 232.00 (M - H)<sup>-</sup>.



220

**Пример 146.**

**[00206]** Синтез 3,5-дифтор-4-(3-фторфенокси)фенилбороновой кислоты (223).

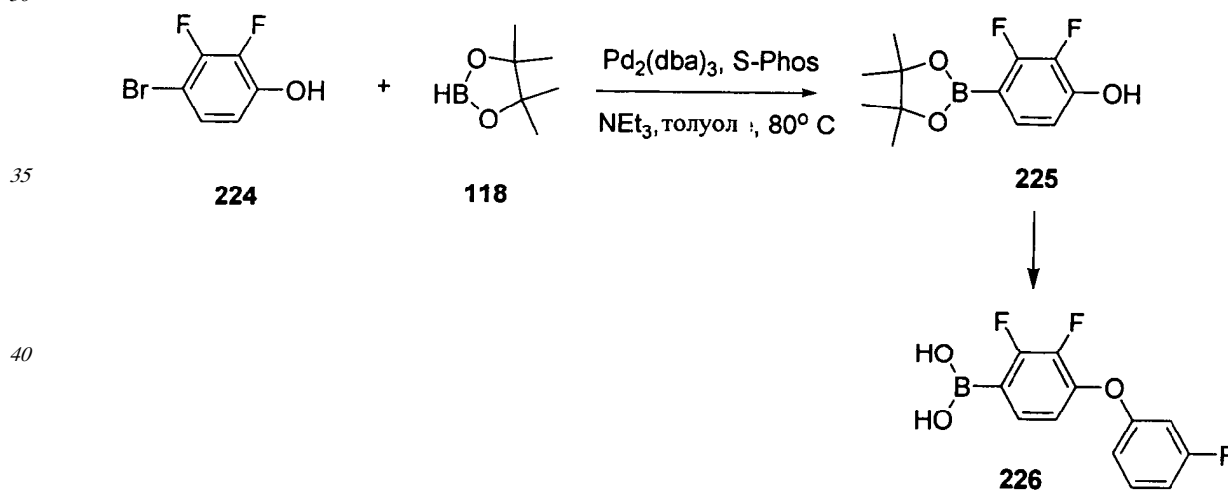


**[00207]** Соединение (222): Фенол 222 синтезировали согласно процедуре, описанной в Примере 75, применяя 3-трифторметил-4-бромфенол 221 вместо фенола 117.

**[00208]** Соединение (223). Соединение 223 синтезировали согласно процедуре, описанной в Примере 24, применяя 3-фторфенилбороновую кислоту вместо бороновой кислоты 63 и фенол 222 вместо фенола 64. МС (ESI(-)) m/e 267.01 (M-H)<sup>-</sup>.

**Пример 147.**

**[00209]** Синтез 2,3-дифтор-4-(3-фторфенокси)фенилбороновой кислоты (226).

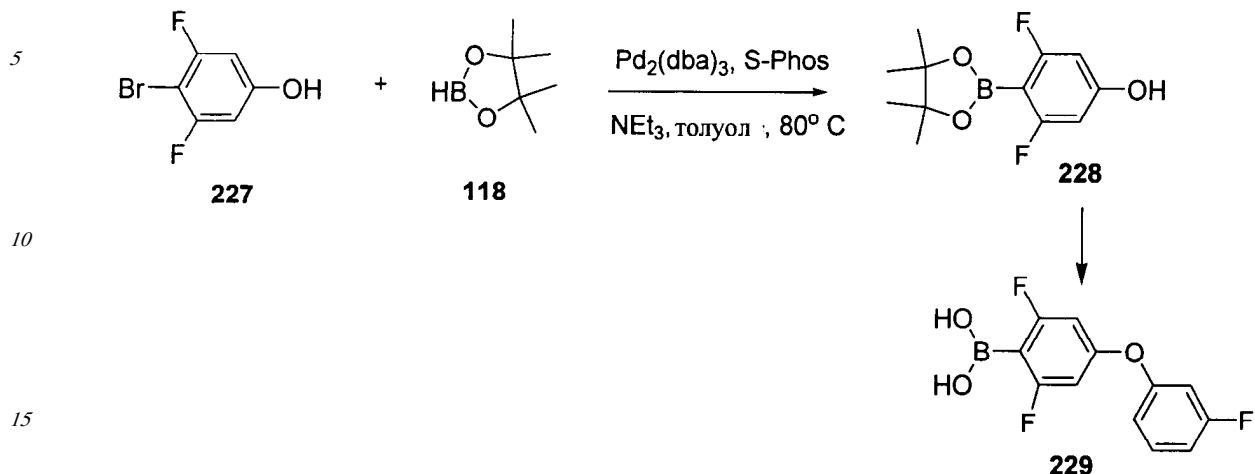


**[00210]** Соединение (225). Фенол 225 синтезировали согласно процедуре, описанной в Примере 75, применяя 3-трифторметил-4-бромфенол 224 вместо фенола 117.

**[00211]** Соединение (226). Соединение 226 синтезировали согласно процедуре, описанной в Примере 24, применяя 3-фторфенилбороновую кислоту вместо бороновой кислоты 63 и фенол 225 вместо фенола 64. МС (ESI(-)) m/e 267.01 (M-H)<sup>-</sup>.

**Пример 148.**

[00212] Синтез 2,6-дифтор-4-(3-фторфенокси)фенилбороновой кислоты (229).

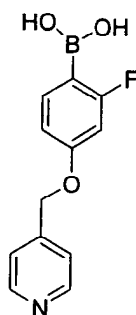


[00213] Соединение (228). Фенол 228 синтезировали согласно процедуре, описанной в Примере 75, применяя 3-трифторметил-4-бромфенол 227 вместо фенола 117.

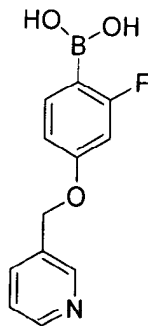
[00214] Соединение (229). Соединение 229 синтезировали согласно процедуре, описанной в Примере 24, применяя 3-фторфенилбороновую кислоту вместо бороновой кислоты 63 и фенол 228 вместо фенола 64. МС (ESI(-)) m/e 267.01 (M-H)<sup>-</sup>.

**Пример 149.**

[00215] Соединение 230 синтезировали согласно процедуре, описанной в Примере 81, применяя 4-бромметилпиридин вместо 3-метилбензилбромида 128 и фенол 122 вместо фенола 64. МС (ESI(-)) m/e 246.04 (M-H)<sup>-</sup>.

**230****Пример 150.**

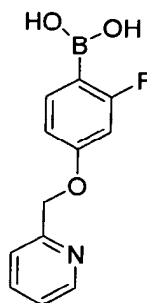
[00216] Соединение 231 синтезировали согласно процедуре, описанной в Примере 81, применяя 3-бромметилпиридин вместо 3-метилбензилбромида 128 и фенол 122 вместо фенола 64. МС (ESI(-)) m/e 246.04 (M-H)<sup>-</sup>.



231

**Пример 151.**

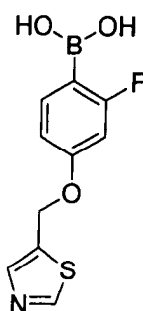
[00217] Соединение **232** синтезировали согласно процедуре, описанной в Примере 81, применяя 2-бромметилпиридин вместо 3-метилбензилбромида **128** и фенол **122** вместо фенола **64**. МС (ESI(-)) m/e 246.04 (M-H)<sup>-</sup>.



232

**Пример 152.**

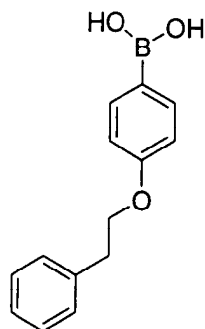
[00218] Соединение **233** синтезировали согласно процедуре, описанной в Примере 81, применяя 5-бромметилтиазол вместо 3-метилбензилбромида **128** и фенол **122** вместо фенола **64**. МС (ESI(-)) m/e 252.05 (M-H)<sup>-</sup>.



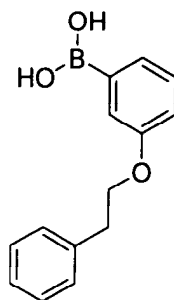
233

**Пример 153.**

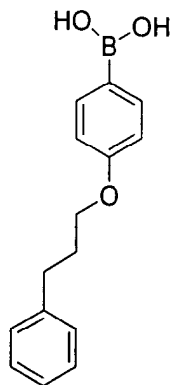
[00219] Соединение **234** синтезировали согласно процедуре, описанной в Примере 81, применяя 1-бром-2-фенилэтан вместо 3-метилбензилбромида **128**. МС (ESI(-)) m/e 241.07 (M-H)<sup>-</sup>.

**234****Пример 154.**

[00220] Соединение **235** синтезировали согласно процедуре, описанной в Примере 81, применяя 1-бром-2-фенилэтан вместо 3-метилбензилбромида **128** и 3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенол вместо фенола **64**. МС (ESI(-)) m/e 241.07 (M-H)<sup>-</sup>.

**235****Пример 155.**

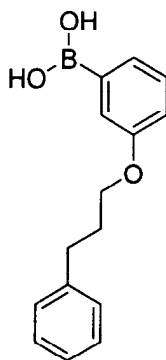
[00221] Соединение **236** синтезировали согласно процедуре, описанной в Примере 81, применяя 1-бром-3-фенилпропан вместо 3-метилбензилбромида **128**. МС (ESI(-)) m/e 255.07 (M-H)<sup>-</sup>.



236

**Пример 156.**

[00222] Соединение 237 синтезировали согласно процедуре, описанной в Примере 81, применяя 1-бром-3-фенилпропан вместо 3-метилбензилбромида 128 и 3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенол вместо фенола 64. МС (ESI(-)) m/e 255.07 (M-H)<sup>-</sup>.

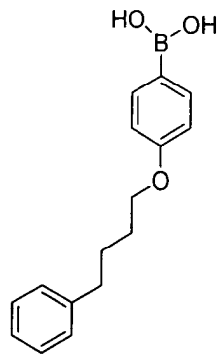


237

**Пример 157.**

[00223] Соединение 238 синтезировали согласно процедуре, описанной в Примере 81, применяя 1-бром-4-фенилбутан вместо 3-метилбензилбромида 128. МС (ESI(-)) m/e 269.07 (M-H)<sup>-</sup>.

5



10

238

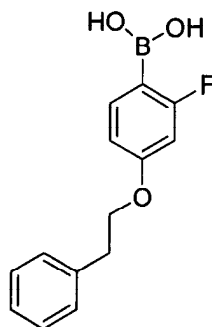
15

**Пример 158.**

20

[00224] Соединение **239** синтезировали согласно процедуре, описанной в Примере 81, применяя 1-бром-2-фенилэтан вместо 3-метилбензилбромида **128** и фенол **122** вместо фенола **64**. МС (ESI(-)) m/e 259.06 (M-H)<sup>-</sup>.

25



30

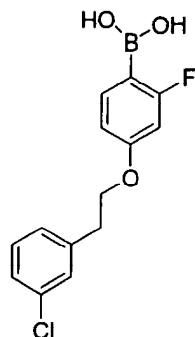
239

**Пример 159.**

35

[00225] Соединение **240** синтезировали согласно процедуре, описанной в Примере 81, применяя 1-бром-2-(3-хлорфенил)этан вместо 3-метилбензилбромида **128** и фенол **122** вместо фенола **64**. МС (ESI(-)) m/e 293.06 (M-H)<sup>-</sup>.

40



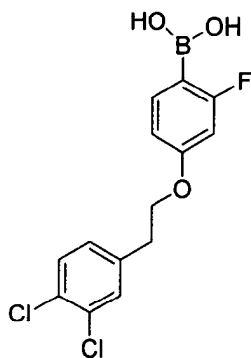
45

50

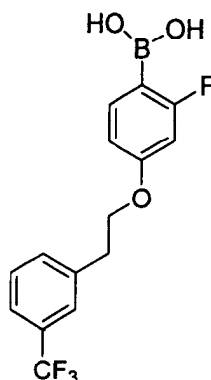
240

**Пример 160.**

[00226] Соединение **241** синтезировали согласно процедуре, описанной в Примере 81, применяя 1-бром-2-(3,4-дихлорфенил)этан вместо 3-метилбензилбромида **128** и фенол **122** вместо фенола **64**. МС (ESI(-)) m/e 327.08 (M-H)<sup>-</sup>.

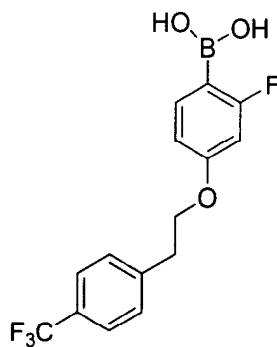
**241****Пример 161.**

[00227] Соединение **242** синтезировали согласно процедуре, описанной в Примере 81, применяя 1-бром-2-(3-трифторметилфенил)этан вместо 3-метилбензилбромида **128** и фенол **122** вместо фенола **64**. МС (ESI(-)) m/e 327.06 (M-H)<sup>-</sup>.

**242****Пример 162.**

[00228] Соединение **243** синтезировали согласно процедуре, описанной в Примере 81, применяя 1-бром-2-(4-трифторметилфенил)этан вместо 3-метилбензилбромида **128** и фенол **122** вместо фенола **64**. МС (ESI(-)) m/e 327.06 (M-H)<sup>-</sup>.



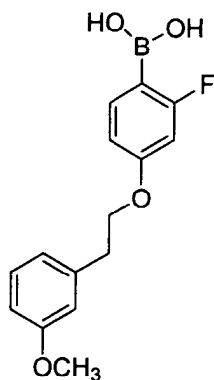


243

15 **Пример 163.**

[00229] Соединение 244 синтезировали согласно процедуре, описанной в Примере 81, применяя 1-бром-2-(3-метоксилфенил)этан вместо 3-метилбензилбромида 128 и фенол 122 вместо фенола 64. МС (ESI(-))  $m/e$  289.09 (M-H)<sup>-</sup>.

20



244

35

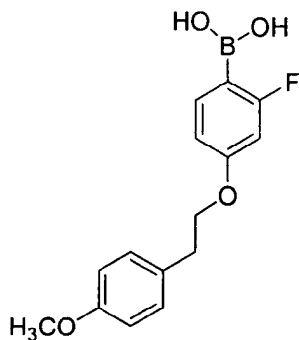
**Пример 164.**

[00230] Соединение 245 синтезировали согласно процедуре, описанной в Примере 81, применяя 1-бром-2-(4-метоксилфенил)этан вместо 3-метилбензилбромида 128 и фенол 122 вместо фенола 64. МС (ESI(-))  $m/e$  289.09 (M-H)<sup>-</sup>.

40

45

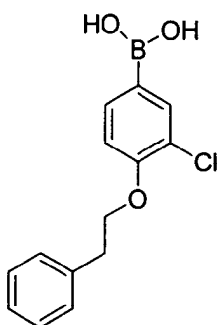
50



245

**Пример 165.**

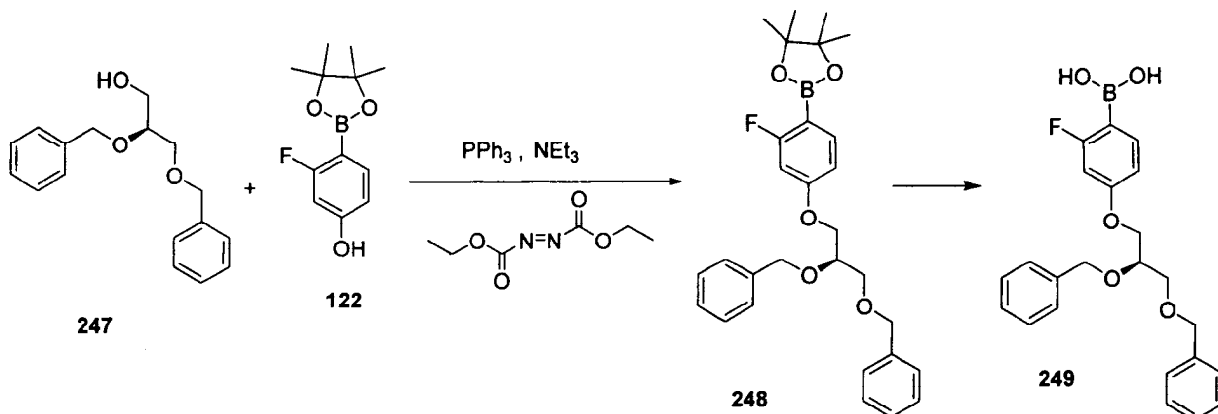
15 [00231] Соединение **246** синтезировали согласно процедуре, описанной в Примере 81, применяя 1-бром-2-фенилэтан вместо 3-метилбензилбромида **128** и 2-хлор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенол вместо фенола **64**. МС (ESI(-)) m/e 275.02 (M-H)<sup>-</sup>.



246

**Пример 166.**

35 [00232] Синтез (R)-4-(2,3-бис(бензилокси)пропокси)-2-фторфенилбороновой кислоты (**249**).

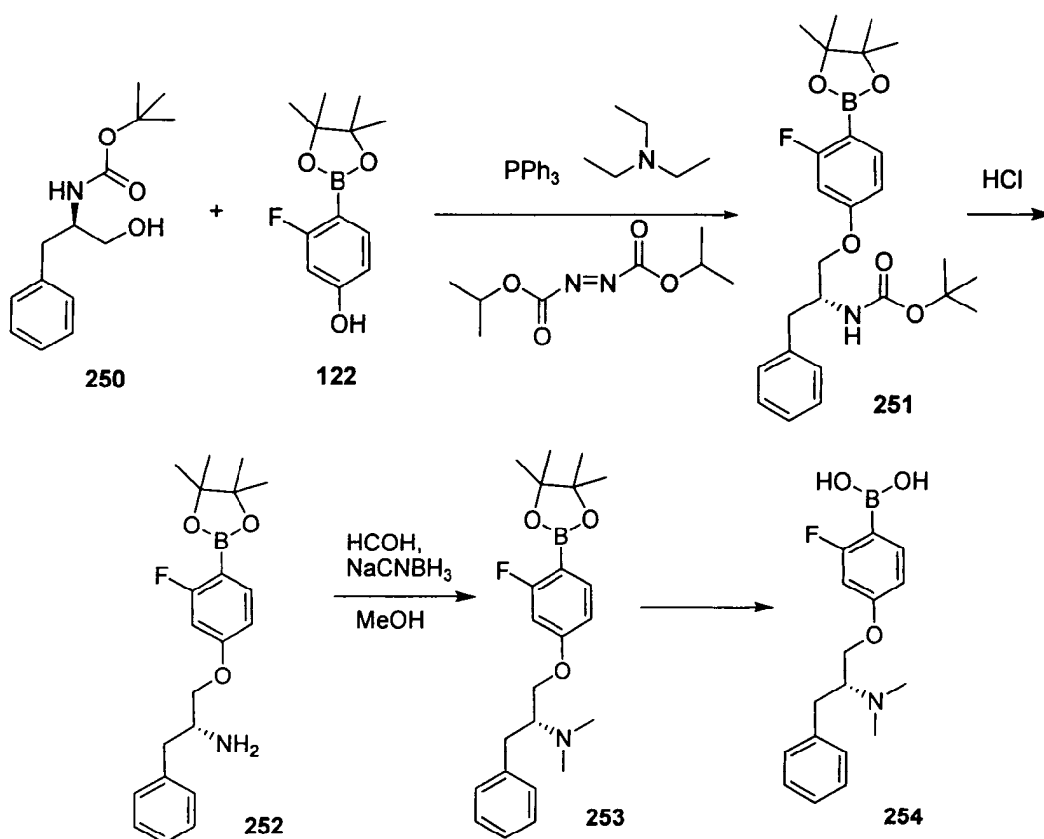


[00233] Соединение (248): Фенол 122 (250 мг., 1.0 экв.), спирт 247 (343 мг., 1.2 экв.), PPh<sub>3</sub> (551 мг., 2.0 экв.), триэтиламин (ТЕА) (128 мг., 1.2 экв.) растворяли в 50 мл безводного ТГФ и охлаждали до 0 °С в атмосфере азота. Добавляли по каплям DIAD (366 мг., 2.0 экв.) и реакционную смесь нагревали до комнатной температуры, после завершения добавления. Реакционную смесь помешивали в течение 18 часов и гасили 1N HCl и экстрагировали EtOAc и водой. Органический слой промывали гашеной NaHCO<sub>3</sub> и солевым раствором, высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, концентрировали на оксиде кремния и подвергали хроматографии в 12–25% EtOAc/гексаны с получением соединения 248 в виде белого твердого остатка (130 мг., выход 25%)

[00234] Соединение (249): Соединение 249 синтезировали согласно процедуре, описанной в Примере 24. МС (ESI(-)) m/e 409.12 M-H<sup>-</sup>.

### Пример 167.

[00235] Синтез (R)-4-(2-(диметиламино)-3-фенилпропокси)-2-фторфенилбороновой кислоты (254).



[00236] Соединение (251): Соединение 251 синтезировали, как описано в Примере 166, за исключением того, что спирт 247 заменяли на спирт 250.

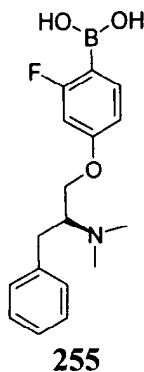
[00237] Соединение (252): Соединение 251 (700 мг., 1.0 экв.) растворяли в 3 мл безводного ТГФ. Добавляли HCl (4.0 M в диоксане, 200 мл, 1.0 экв.). Смесь помешивали в течение 10 ч. Гексан добавляли до тех пор, пока белый преципитат не образовался из раствора. Белый преципитат собирали путем фильтрации, в результате чего получали 170 мг соединения 252.

[00238] Соединение (253): Амин 252 (18.0 мг., 1.0 экв.) растворяли в 4 мл MeOH. Добавляли формальдегид (37% раствор в воде, 0.021 мл, 6.0 экв.) и помешивали в течение 15 мин. Затем добавляли цианоборогидрид натрия (9.0 мг., 3.0 экв.) и реакцию смесь помешивали в течение 2 ч. Флеш-хроматография на силикагеле (10–20% EtOAc в гексанах) позволяла получить 17 мг соединения 253.

[00239] Соединение (254): Соединение 254 синтезировали согласно процедуре, описанной в Примере 24. МС (ESI(-)) m/e 316.12 M-H<sup>-</sup>.

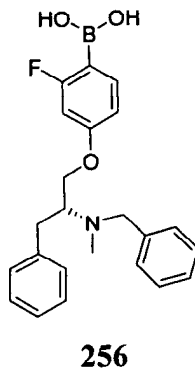
### Пример 168.

[00240] Соединение 255 синтезировали, как описано в Примере 167, за исключением того, что (*R*)-спирт 250 заменяли на *S*-изомер, МС (ESI(-)) m/e 316.12 M-H<sup>-</sup>.



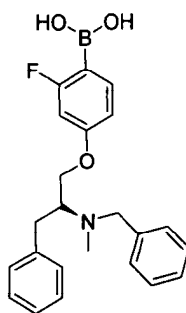
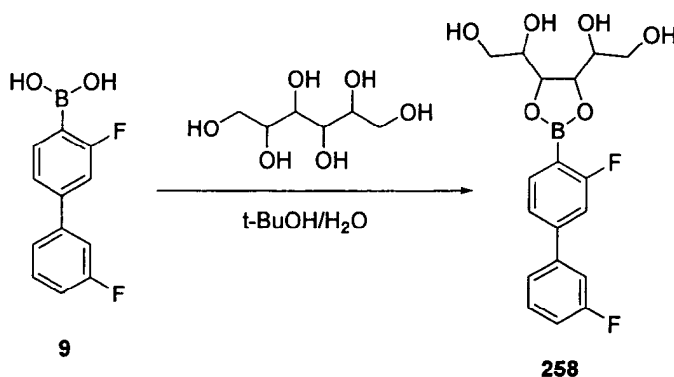
### Пример 169.

[00241] Соединение 256 синтезировали, как описано в Примере 167, за исключением того, что бензальдегид был вместо формальдегида, МС (ESI(-)) m/e 392.15 M-H<sup>-</sup>.



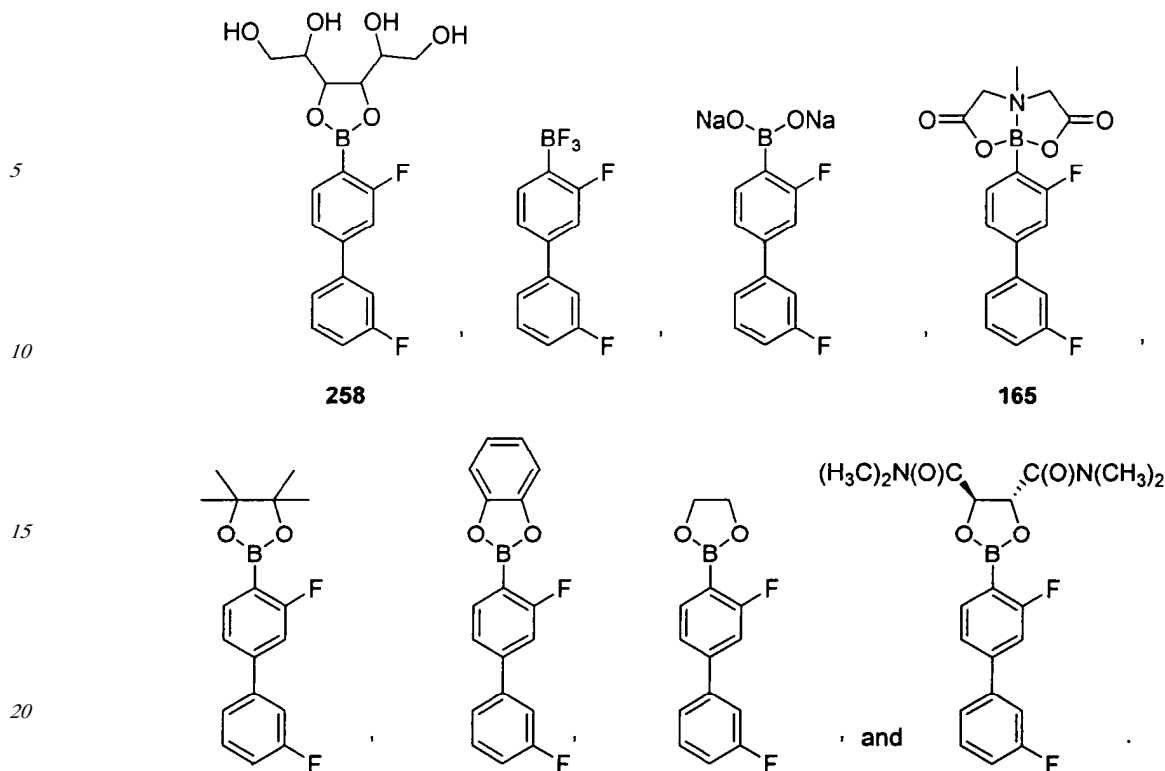
**Пример 170.**

[00242] Соединение **257** синтезировали, как описано в Примере 169, за исключением того, что (*R*)-спирт **250** заменяли на *S*-изомер, МС (ESI(-)) *m/e* 392.15 М-Н<sup>-</sup>.

**257****[00243] Пример 171. Пролекарства****9****258**

[00244] Соединение (**258**): 300 мг (1.0 экв.) бороновой кислоты (**9**) растворяли в 2 мл *t*-бутанола. К раствору добавляли 4.5 г. (избыток) маннита, растворенного в 10 мл воды, и гомогенный раствор помешивали в течение 1 часа. Раствор затем лиофилизировали и материал использовали без дополнительного исследования.

[00245] Другие пролекарства любого из вышеупомянутых соединений охвачены настоящим изобретением. Пролекарства бороновых кислот могут быть в “съедобной” форме, когда бор находится в своей тетраэдрической форме. Типичные пролекарства соединения (**9**) включают, но не ограничены перечисленными, любое из следующих соединений:



25 **Пример 172. Ингибирование ГАЖК крысы и человека**

30 [00246] Следующие тесты можно применять для определения ингибирования ГАЖК соединениями согласно настоящему изобретению: (1) основанный на флюоресценции тест на гидролазу амидов жирных кислот, совместимый с высокопроизводительным скринингом, как описано у Manjunath и др., *Analytical Biochemistry* (2005) 343:143–151; и (2) высокопроизводительный скрининг для обнаружения ингибиторов гидролаз амидов жирных кислот с применением основанного на микросомах флюоресцентного теста. Wang и др., *Biomolecular Screening* (2006) 1–9.

40 [00247] **Получение ГАЖК крысы:** Пять печенок крыс гомогенизировали в пятикратном объеме ледяного Tris (20 мМ, рН 8.0) и 0.32 М растворе сахарозы с помощью Ultra Turrax T25 гомогенизатора. Все последующие этапы получения осуществляли при 4<sup>0</sup>С. Гомогенат центрифугировали при 6 000 g в течение 20 минут и осадок, содержащий обломки ядер и митохондрии, отбрасывали. Супернатант центрифугировали при 40 000 g в течение 30 минут. Супернатант отбрасывали и осадок растворяли с помощью гомогенизатора Даунса в буфере для ресуспендирования ( 20 мМ Hepes рН 7.8, 10% в объемном отношении глицерина, 1 мМ EDTA, 1% triton X–100) в течение ночи при 4<sup>0</sup>С, чтобы перерастворить связанные с мембраной ГАЖК. Раствор центрифугировали при 40 000 g в течение 30 минут и осадок отбрасывали.

50

Супернатант, содержащий ГАЖК крысы, разделяли на аликвоты и быстро замораживали с помощью жидкого азота и хранили для длительного пользования при –80°C.

5 [00248] **Получение ГАЖК человека:** Клетки COS–7 пересевали в предыдущий день, 1:5 на 150 мм x 25 мм чашки для культуры клеток (Corning Inc., номер в каталоге 430599). Временную трансфекцию вели при 30–40% конfluenceности, согласно  
10 рекомендации в брошюре к реактиву для трансфекции FuGENE 6 (Roche, номер в каталоге 11814 443 001).

[00249] **Процедура трансфекции:** Реактив для трансфекции FuGENE 6 (45 мкл)  
15 добавляли к 1410 мкл среды (DMEM, бессывороточная, без пенициллина/стрептомицина) в 15 мл коническую пробирку и инкубировали при комнатной температуре в течение 5 минут, после чего добавляли плазмидную ДНК  
20 ГАЖК (15 мкг) (OriGene, номер в каталоге TC119221, номер доступа в Genbank NM\_001441.1, 0.67 мкг/мкл) и дополнительно инкубировали в течение 15 минут при комнатной температуре. Полученный раствор по каплям добавляли на одну чашку с  
25 30–40% конfluenceными COS–7 клетками. Чашку с клетками COS–7 затем инкубировали в течение 48 часов. Клетки затем собирали.

[00250] **Процедура сбора клеток:** Среду удаляли из чашек и клетки ополаскивали  
30 10 мл фосфатно-солевого буферного раствора (ФБР). ФБР удаляли и 3 мл ФБР добавляли в чашку. Чашку аккуратно скребли, чтобы ресуспендировать клетки, и полученную суспензию клеток собирали в 15 мл коническую пробирку. Клетки осаждали путем центрифугирования при 1200 об/мин в течение 5 минут в настольной  
35 центрифуге. ФБР удаляли и осадок клеток быстро замораживали в жидком азоте, хранили при –80С.

[00251] **Очистка ГАЖК из клеток COS–7:**

[00252] (1) **Фракционирование:** Замороженные осадки клеток после временной  
40 трансфекции размораживали на льду и ресуспендировали в: 12.5 мМ HEPES pH 8.0, 100 мМ NaCl, 1 мМ EDTA (10 мл/0.2 г. осадка клеток). Осадки гомогенизировали с помощью гомогенизатора Даунса и затем разрушали ультразвуком, чтобы получить  
45 экстракт клеток. Экстракт клеток затем центрифугировали при 1 000 g, чтобы удалить обломки клеток. Осадок отбрасывали и супернатант центрифугировали при 13 000 g в течение 20 минут. Осадок содержал связанные с мембраной ГАЖК. Супернатант отбрасывали и осадок перерастворяли.  
50

[00253] (2) Перерастворение: Интересующую фракцию (13 000 г, мембранная фракция) ресуспендировали в буфере для ресуспендирования (20 мМ Hepes pH 7.8, 10% в объемном отношении глицерина, 1 мМ EDTA, 1% Triton X-100) (2.3 мл ресуспендированной фракции и образец инкубировали на льду в течение 1 часа и затем центрифугировали при 13 000 g, чтобы удалить все твердые частицы. Супернатант, содержащий растворенные ГАЖК человека, разделяли на аликвоты и быстро замораживали в жидком азоте, и хранили при  $-80^{\circ}\text{C}$  до использования.

[00254] (3) Характеристика: Концентрацию белка определяли с помощью метода Брэдфорд.

Электрофорез в ПААГ-ДСН и вестерн-блоттинг для подтверждения присутствия ГАЖК

тест на активность ГАЖК

определение  $K_m$  – 96–луночный тест

линейная зависимость – 96–луночный тест

стандартное определение  $K_i$  соединения – 384–луночный тест

[00255] **Биохимический тест на ингибирование ГАЖК крысы; Материалы и**

**методы:** Биохимические тесты для ГАЖК крысы осуществляли в 96–луночных черных необработанных полистирольных планшетах с плоским дном (Corning Costar, номер в каталоге 3915). ГАЖК реакционный буфер: 50 мМ Hepes (pH 7.5), 1 мМ EDTA, 0.2% Triton X-100. Субстрат ГАЖК – 7-амино-4-метилкумарин (АМС) арахидоноил амид (Cayman Chemicals Company, номер в каталоге 10005098) Реакцию считывали в спектрофотометре для прочтения микротитрационных планшетов Envision [фильтр канала возбуждения 355 нм (полоса пропускания 40 нм); эмиссионный фильтр 460 нм (полоса пропускания 25 нм)]. Необработанный флюоресцентный сигнал наносили на график вдоль оси y и концентрацию ингибитора – вдоль оси x, чтобы получить кривую зависимости ингибирования от дозы. Данные аппроксимировали уравнением конкурентного ингибирования в одном участке, фиксируя  $K_m$  ферментов крысы и человека равными 12 мкМ и 9 мкМ, соответственно.

[00256] **Биохимический тест на ингибирование ГАЖК крысы; описание**

**эксперимента:** Принципом этого теста является гидролиз АМС–арахидоноила, флюоресцентного аналога анандамида, который приводит к образованию арахидоновой кислоты и АМС. Образование АМС приводит к повышению флюоресценции (см., например, Manjunath и др., *Analytical Biochemistry* (2005) 343:143–151; и Wang и др.,



*Biomolecular Screening* (2006) 1–9). Ингибирование образования продукта и, следовательно, флюоресценции как функции от концентрации ингибитора, позволяет определение  $K_i$  для указанного соединения.

5 [00257] Раствор 0.49 мг/мл ГАЖК печени крысы делали в реакционном буфере ГАЖК, и 78 мкл капали в 96–луночный планшет. Туда же добавляли 2 мкл трижды последовательно разбавленного ингибитора из концентрированного раствора в 10 диметилсульфоксиде (ДМСО). Раствор ГАЖК и ингибитор инкубировали в течение 30 минут при комнатной температуре. Реакцию ГАЖК инициировали добавлением 80 мкл 40 мкМ АМС-арахидоноил амида в реакционном буфере ГАЖК, что давало конечную 15 реакционную концентрацию препарата ГАЖК из печени крысы, равную 0.25 мг/мл, и концентрацию субстрата АМС–арахидоноил, равную 20 мкМ, объем реакции составил 160 мкл. Реакции позволяли протекать в течение 4 часов при комнатной температуре. Реакцию останавливали добавлением 80 мкл 12 мкМ  $\alpha$ -кетогетероцикла (Сауман 20 Chemicals, номер в каталоге 10435). Микротитрационные планшеты прочитывали в предусмотренном спектрофотометре для прочтения планшетов.

25 [00258] Тест с ГАЖК человека; описание эксперимента: Раствор 0.1 мг/мл ГАЖК человека делали в реакционном буфере ГАЖК и 24 мкл капали в 384–луночный планшет. Туда же добавляли 1 мкл трижды последовательно разбавленного ингибитора из концентрированного раствора в ДМСО. Раствор ГАЖК и ингибитор инкубировали в 30 течение 30 минут при комнатной температуре. Реакцию ГАЖК инициировали добавлением 25 мкл 40 мкМ АМС-арахидоноил амида в реакционном буфере ГАЖК, что давало конечную реакционную концентрацию препарата ГАЖК человека, равную 0.05 мг/мл, и концентрацию субстрата АМС–арахидоноил, равную 20 мкМ, объем 35 реакции составил 50 мкл. Реакции позволяли протекать в течение 4 часов при комнатной температуре. Реакцию останавливали добавлением 25 мкл 12 мкМ  $\alpha$ -кетогетероцикла (Сауман Chemicals, номер в каталоге 10435). Микротитрационные 40 планшеты прочитывали в предусмотренном спектрофотометре для прочтения планшетов.

45 [00259] Необработанный флюоресцентный сигнал наносили на график вдоль оси  $y$  и концентрацию ингибитора – вдоль оси  $x$ , чтобы получить кривую зависимости ингибирования от дозы. Данные аппроксимировали уравнением конкурентного ингибирования в одном участке, фиксируя  $K_m$  ферментов крысы и человека равными 50 12 мкМ и 9 мкМ, соответственно.

**Пример 173. Ингибирование ГАЖК в естественном окружении в клетке.**

**[00260] Тест на ингибирование клеточной ГАЖК:** В этом тесте измеряют активность ГАЖК в естественном окружении в клетке. Анандамид, радиоактивно-меченный тритием по этаноламиновой компоненте, добавляют в суспензию клеток. Анандамид диффундирует в клетку, где нативый клеточный ГАЖК гидролизует анандамид в арахидоновую кислоту и этаноламин. Реакцию в клетке гасят в смеси метанол/хлороформ. Этанолламин переходит в водную фазу, и его количество считают с помощью сцинтилляционного счетчика, что позволяет измерить активность клеточной ГАЖК. Исследования ингибирования проводили путем предварительного ингибирования клеток с последовательно разбавленным ингибитором, после чего добавляли меченный радиоактивным изотопом анандамид.

**[00261] Препарат клеток:** Адгезивные клетки RBL-2H3 и T-47D культивировали, следуя стандартным протоколам. Клетки трипсинизировали и промывали 3 раза в буфере RPMI с добавлением 0.1% бычьего сывороточного альбумина (БСА). Клетки ресуспендировали, считали и разбавляли до конечной плотности клеток, равной  $1 \times 10^6$  клеток/мл. Мононуклеары периферической крови (РВМС) человека выделяли из цельной крови и использовали при конечной плотности клеток, равной  $4.5 \times 10^6$  клеток/мл, в RPMI буфере с добавлением 0.1% БСА.

**[00262] Раствор субстрата анандамида:** 10 нМ раствор меченого субстрата  $^3\text{H}$ -анандамида получали путем разбавления 16.7 мкМ (1 мкКи/мкл) концентрированного раствора на буфере RPMI с добавлением 0.1% БСА и инкубировали при комнатной температуре в течение 90 минут. Раствор субстрат-ингибитор делали путем добавления последовательно разбавленного ингибитора из концентрированного раствора в ДМСО до желаемой концентрации в раствор субстрата.

**[00263] Тест:** 350 мкл суспензии клеток инкубировали с последовательно разбавленным ингибитором, добавленным из концентрированного раствора в ДМСО, и инкубировали в течение 30 минут при постоянном встряхивании. Клетки осаждали и супернатант удаляли. Клетки ресуспендировали в 300 мкл 10 нМ субстрата с добавленным последовательно разбавленным ингибитором, чтобы поддерживать постоянную концентрацию свободного ингибитора на протяжении хода реакции. Клетки RBL-2H3 и T-47D инкубировали с раствором субстрат – ингибитор в течение 5 минут и РВМС инкубировали с этим раствором в течение 15 минут. Реакцию гасили путем добавления 700 мкл смеси метанол : хлороформ (1:1 в объемном отношении),

которая лизировала клетки и инактивировала ГАЖК. Образцы встряхивали и центрифугировали, чтобы разделить водную и органическую фазы.  $^3\text{H}$ -этаноламин, ионизированный продукт гидролиза анандамида, переходил в водную фазу и его количество считали с помощью сцинтилляционного счетчика.

**[00264] Анализ результатов:** Радиоактивность, обнаруженную в водной фазе, наносили на график в зависимости от концентрации ингибитора, чтобы получить кривые зависимости ингибирования от дозы, и результаты аппроксимировали, чтобы определить  $\text{IC}_{50}$ .

**Пример 174. Протокол теста ГАЖК, основанного на клеточной системе, для цельной крови человека и крысы**

**[00265]** Этот тест позволяет измерить клеточную активность ГАЖК в цельной крови с помощью гидролиза меченного радиоактивным изотопом анандамида путем такой же методики и принципа, которые использовались для теста, основанного на клеточной системе, описанного в Примере 172. Было обнаружено, что ГАЖК экспрессируется в клетках иммунной системы.

**[00266] Раствор субстрата:**  $^3\text{H}$ -анандамид (1 мкКи/мкл, 16.7 мкМ концентрированный раствор) добавляли до конечной концентрации, равной 40 нМ (4х) в тестах с цельной кровью человека и 20 нМ (2х) в тестах с цельной кровью крысы, в буфер RMP1 с добавлением 0.1% БСА. Концентрированные растворы  $^3\text{H}$ -анандамида инкубировали в течение 90 минут при комнатной температуре перед использованием в тесте с цельной кровью.

**[00267] Тест клеточной ГАЖК с цельной кровью человека:** Кровь человека (262.5 мкл) предварительно инкубировали с последовательно разбавленным ингибитором, добавленным из концентрированного раствора в ДМСО, в течение 30 минут. Тест инициировали путем добавления 40 нМ  $^3\text{H}$ -анандамида (87.5 мкл), что давало конечный объем теста, равный 350 мкл, и концентрацию субстрата  $^3\text{H}$ -анандамида, равную 10 нМ. Реакционную смесь инкубировали в течение 30 минут при комнатной температуре и реакцию останавливали путем добавления 700 мкл смеси метанол : хлороформ (1:1 в объемном отношении). Это вызывало лизис клеток и инактивацию ГАЖК. Раствор встряхивали и  $^3\text{H}$ -этаноламин, меченный радиоактивным изотопом продукт гидролиза  $^3\text{H}$ -анандамида, переходил в водную фазу и его количество считали с помощью сцинтилляционного счетчика.

[00268] Тест клеточной ГАЖК с цельной кровью крысы: Кровь крысы (175 мкл) предварительно инкубировали с последовательно разбавленным ингибитором, добавленным из концентрированного раствора в ДМСО, в течение 30 минут. Тест инициировали путем добавления 20 нМ  $^3\text{H}$ -анандамида (175 мкл), что давало конечный объем теста, равный 350 мкл, и концентрацию субстрата  $^3\text{H}$ -анандамида, равную 10 нМ. Реакционную смесь инкубировали в течение 30 минут при комнатной температуре и реакцию останавливали путем добавления 700 мкл смеси метанол : хлороформ (1:1 в объемном отношении). Это вызывало лизис клеток и инактивацию ГАЖК. Раствор встряхивали и  $^3\text{H}$ -этаноламин, меченный радиоактивным изотопом продукт гидролиза  $^3\text{H}$ -анандамида, переходил в водную фазу и его количество считали с помощью сцинтилляционного счетчика.

[00269] Анализ результатов: Радиоактивность, обнаруженную в водной фазе, наносили на график в зависимости от концентрации ингибитора, чтобы получить кривые зависимости ингибирования от дозы, и результаты аппроксимировали, чтобы определить  $\text{IC}_{50}$ .

**Пример 175. Анализ *in vivo* производных бороновой кислоты и боронового сложного эфира в модели боли**

[00270] Этот тест можно применять для оценки эффекта соединений согласно настоящему изобретению на рефлексивный уход крысы от острого вредоносного стимула (горячая поверхность).

[00271] (1) Нагреть пластину до тестируемой температуры (анальгезиметр с горячей пластиной; Harvard Apparatus) – занимает приблизительно 10–15 мин. (фактическая температура поверхности не определялась считыванием LED. Фактическая температура поверхности была на  $10^\circ$  меньше, чем определяемая при считывании).

<u>Считывание</u>	<u>Температура поверхности</u>
57 °C	47 °C
62 °C	52 °C
65 °C	55 °C

[00272] (2) Поместить цилиндр из органического стекла на горячую пластину. Поместить крысу внутрь цилиндра и засесть время. Когда крыса начинает либо лизать заднюю лапу, либо прыгать, остановить таймер и удалить крысу с горячей пластины.

Зарегистрировать время задержки ответа (в сек.), обычно составляет 6–7 сек. при 52 °С. Измерить исходное время задержки для всех крыс.

[00273] (3) Ввести лекарственный препарат или среду.

[00274] (4) Измерить ответ через 5, 15, 30, 60, 90, 120 мин. и т.д. после инъекции лекарственного препарата. Время принудительного завершения эксперимента с 52 °С составляло 30 сек. Для крысы, которая не отвечала на стимул в течение 30 сек., записывали время задержки, равное 30 сек.

[00275] (5) Очистить водой поверхность горячей пластины между временными точками, высушить с помощью безворсовых салфеток Kimwipe и подождать, пока температура считывания не вернется к 57 °С.

[00276] Результаты могут быть выражены либо в виде времени задержки, либо в виде процента от максимально возможного эффекта [% максимально возможного эффекта = (время задержки с лекарственным препаратом – исходное время задержки)/(время принудительного завершения эксперимента – исходное время задержки) x 100].

[00277] Можно использовать другую температуру (например, 47 °С, 55 °С). Время принудительного завершения эксперимента нужно изменять соответственно (например, 40 сек. при 47 °С; 20 сек. при 55 °С). Повышенная температура привлекает миелинизированные афференты (Аδ-волокна), тогда как более низкие температуры привлекают немиелинизированные афференты (с-волокна). Чувствительность к действию лекарственного препарата может изменяться при различных температурах пластины.

[00278] **Пример 176. Доказательство образования ковалентного комплекса между серином-241 ГАЖК и борнокислыми ингибиторами**

[00279] Обработка белка ГАЖК крысы направленным на активный сайт необратимым ингибитором метоксиарахидонилфторфосфонатом приводит к образованию кристаллической структуры, в которой метоксиарахидонилфосфонат ковалентно связан с боковой цепью Ser-241 (Bracey и др., *Science* (2002) 298:1793-1796).

[00280] На основании этого результата, была предложена гипотеза, что соединения бороновой кислоты, предусмотренные настоящим изобретением, образуют обратимые ковалентные комплексы с нуклеофильной боковой цепью Ser-241. Эта гипотеза согласуется с кинетическими данными. Исследования с помощью молекулярного моделирования арильных соединений бороновой кислоты, предусмотренных

настоящим изобретением, указывают на то, что арильное кольцо может быть направлено таким образом, чтобы оно связывалось либо в узком гидрофобном канале фермента рядом с Ser-241, который соединяется с мембранной частью и карманом связывания ацильной цепи, либо в качестве альтернативы направлено на связывание с цитозольной частью.

[00281] Чтобы различить эти два способа связывания, клонировали и экспрессировали мутантный белок, который был идентичен по последовательности с белком ГАЖК крысы, за исключением четырех положений в последовательности: I491V, V495M, L192F и F194Y. Эти четыре остатка выстилают узкий гидрофобный канал около Ser-241 в рентгеновской структуре белка крысы. На основании опубликованной рентгеновской кристаллической структуры ГАЖК крысы была построена модель 3D-гомологии ГАЖК человека, применяя программу DeepView (Nicolas Guex, Manuel Peitsch, Torsten Schwede Alexandre Diemand "DeepView / Swiss-Pdbviewer" <http://www.expasy.org/spdbv> (1995-2001)). На основании этой модели 3D-гомологии белка человека было предсказано, что мутация этих четырех остатков на соответствующие аминокислоты в последовательности белка человека значительно влияет на связывание арильных соединений бороновой кислоты, если арильное кольцо находится в непосредственной близости к этим остаткам.

[00282] Константу ингибирования ( $K_i$ ) измеряли для выбранных одиннадцати соединений, содержащих бороновую кислоту, отличающихся по способности ингибировать ГАЖК крысы и человека. В Таблице 4 ниже суммированы результаты статистического анализа для выбранных одиннадцати соединений, позволяющие сравнить отношение констант ингибирования для ферментов крысы и человека дикого типа (R/H) с отношением констант ингибирования для мутантных ферментов крысы и человека (M/H). Результаты указывают на то, что исследуемые соединения связываются с серином-241, при этом арильное кольцо направлено на узкий гидрофобный канал.

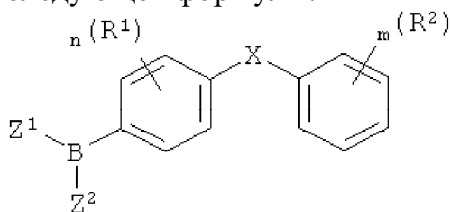
Таблица 4		
Р/Н	М/Н	
11	11	<b>Количество</b>
2.99	1.08	<b>Среднее</b>
3.45	0.48	<b>Стандартное отклонение</b>
0.02	0.49	<b>Мин</b>
11.86	1.8	<b>Макс</b>

### Эквиваленты

[00283] Для специалистов в данной области очевидно, или они смогут удостовериться в этом в ходе обычных экспериментов, что возможно существование эквивалентов конкретных вариантов реализации настоящего изобретения, приведенных в настоящем описании. Такие эквиваленты также находятся в рамках настоящего изобретения, охарактеризованного в прилагаемой формуле изобретения.

### Формула изобретения

1. Фармацевтическая композиция для лечения заболевания, расстройства или патологического состояния, опосредованных гидролазой амидов жирных кислот (ГАЖК), содержащая терапевтически эффективное количество соединения следующей формулы:



или фармацевтически приемлемую форму указанного соединения и фармацевтически приемлемый наполнитель,

где  $Z^1$  и  $Z^2$  в каждом случае независимо представляют собой гидроксигруппы;

$n$  представляет собой 1, 2, 3 или 4;

$m$  представляет собой 1 или 2;

$X$  представляет собой связь, O, S,  $NR^3$ ,  $CR^4R^5$ ,  $OCR^4R^5$ ,  $CR^4R^5O$ ,  $SCR^4R^5$ ,  $CR^4R^5S$ ,  $NR^3CR^4R^5$  или  $CR^4R^5NR^3$ ;

$R^1$  в каждом случае независимо представляет собой галоген, алкил, пергаллоалкил, алкокси или тригаллоалкокси;

$R^2$  в каждом случае независимо представляет собой галоген, алкил, пергаллоалкил, нитро, алкокси, тригаллоалкокси, арилокси, карбокси, амидо, сложноэфирную группу или  $-NR^4CO_2R^5$ ; или два  $R^2$  при соседних атомах углерода совместно образуют 5-7-членное возможно замещенное кольцо, содержащее от 0 до 3 гетероатомов,

выбранных из группы, включающей O; и

каждый из  $R^3$ ,  $R^4$  и  $R^5$  в каждом случае независимо представляет собой H, алкил, сложноэфирную группу или амидо.

2. Фармацевтическая композиция по п.1, отличающаяся тем, что m представляет собой 1 и  $R^2$  находится в мета-положении по отношению к группе X.

3. Фармацевтическая композиция по п.1, отличающаяся тем, что n представляет собой 1 или 2.

4. Фармацевтическая композиция по п.1, отличающаяся тем, что p представляет собой 1 и  $R^1$  находится в орто-положении по отношению к атому бора.

5. Фармацевтическая композиция по п.1, отличающаяся тем, что  $R^1$  представляет собой галоген.

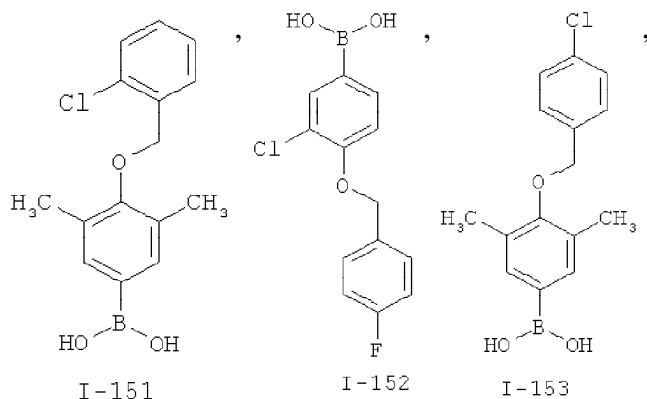
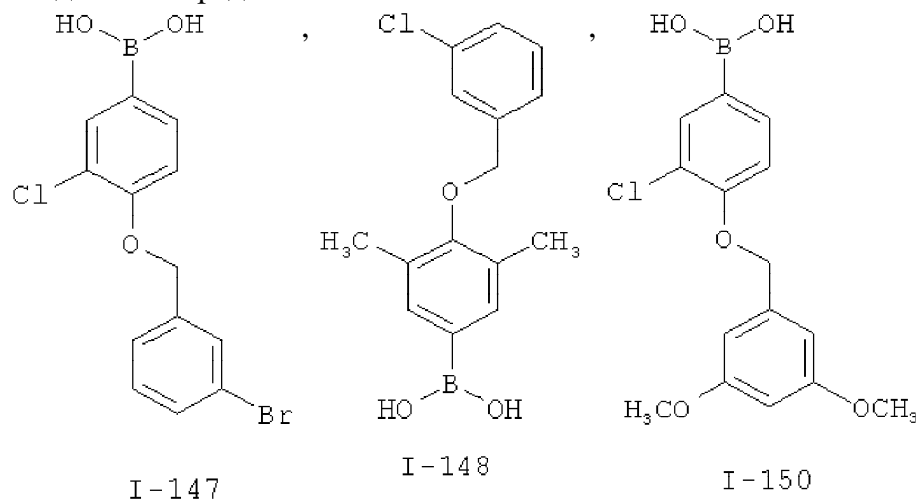
6. Фармацевтическая композиция по п.1, отличающаяся тем, что по меньшей мере одна группа  $R^1$  представляет собой фтор в орто-положении по отношению к атому бора.

7. Фармацевтическая композиция по п.1, отличающаяся тем, что  $R^2$  представляет собой галоген.

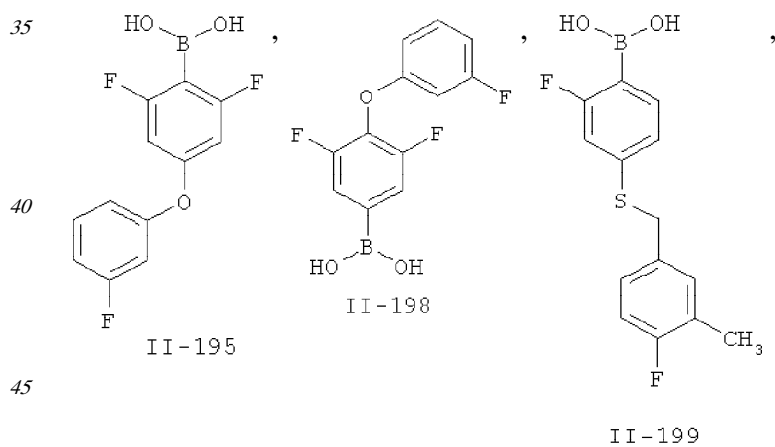
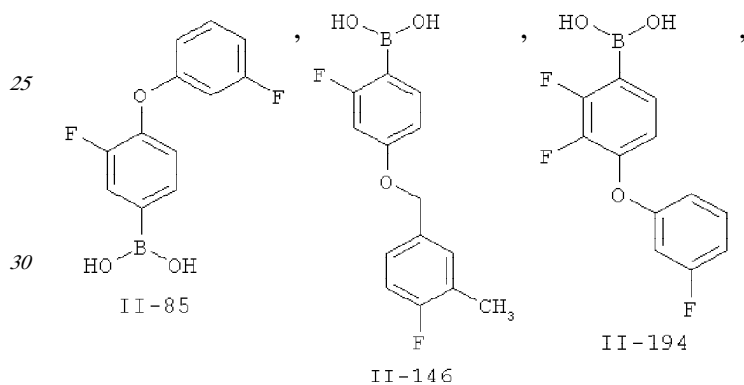
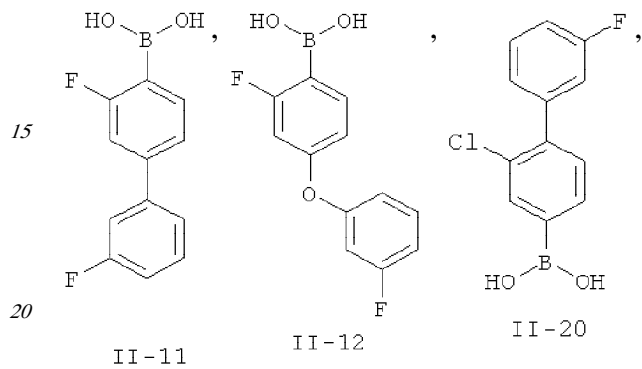
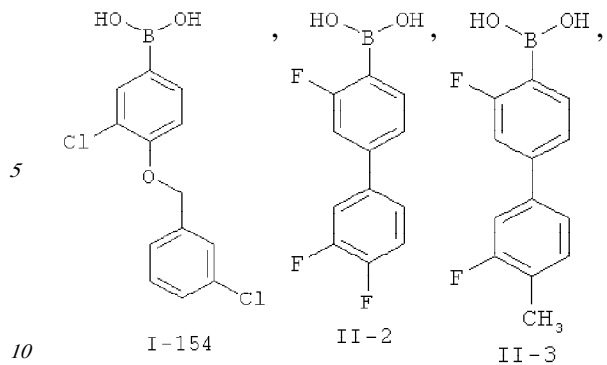
8. Фармацевтическая композиция по п.1, отличающаяся тем, что X представляет собой связь.

9. Фармацевтическая композиция по п.1, отличающаяся тем, что X представляет собой  $OCR^4R^5$ ,  $SCR^4R^5$  или O.

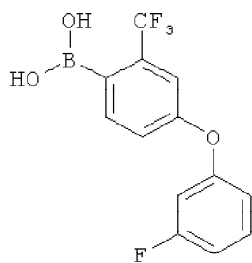
10. Фармацевтическая композиция по п.1, отличающаяся тем, что указанное соединение представляет собой:



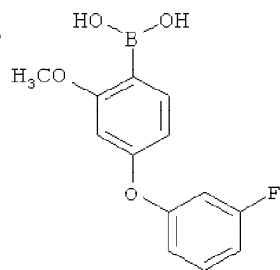




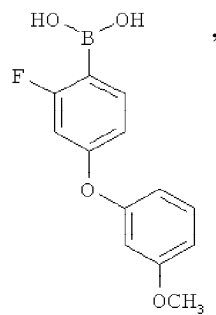
50



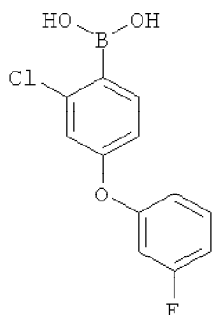
II-202



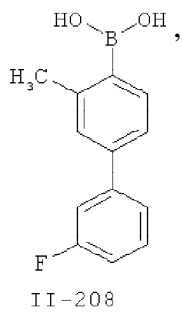
II-204



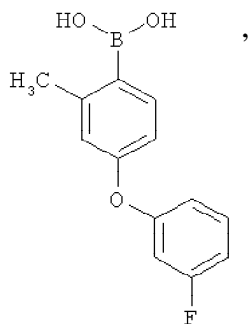
II-206



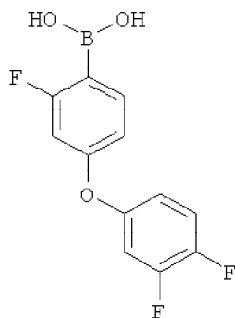
II-207



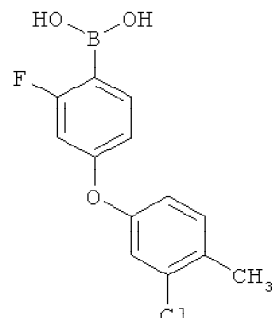
II-208



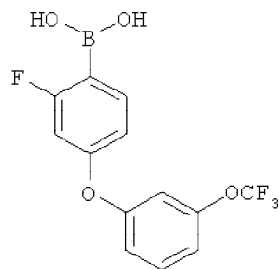
II-209



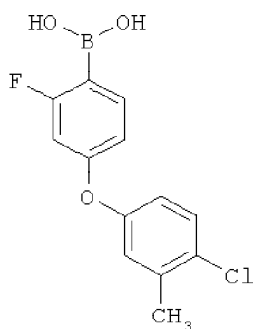
II-210



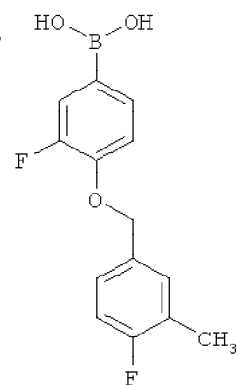
II-211



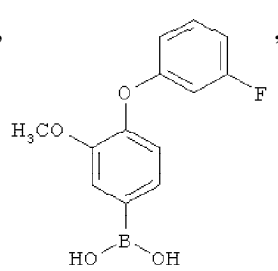
II-212



II-213

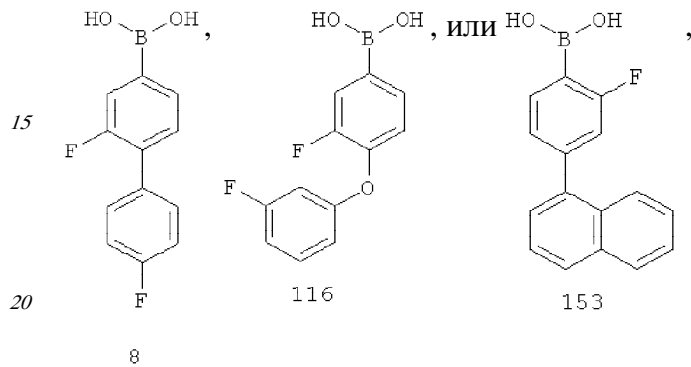
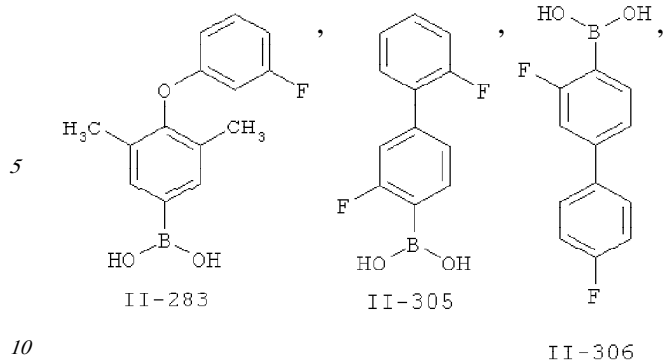


II-265



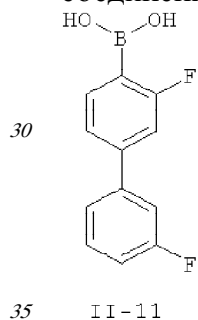
II-282

50



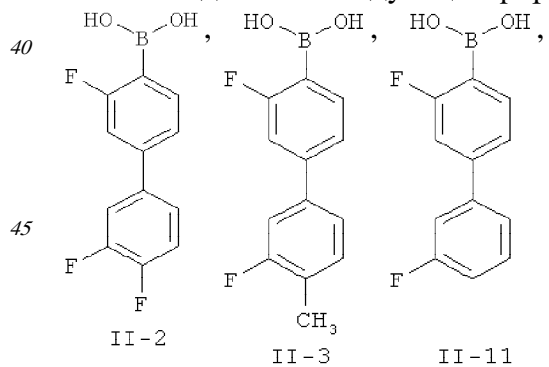
или его фармацевтически приемлемую форму.

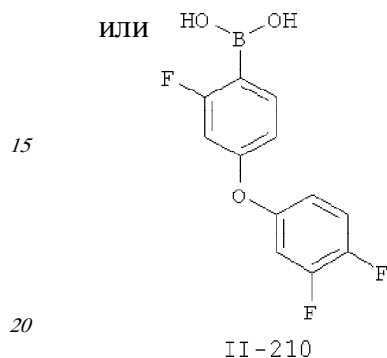
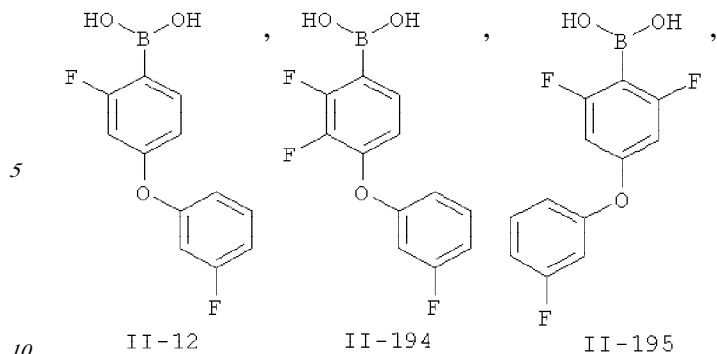
25 11. Фармацевтическая композиция по п.1, отличающаяся тем, что указанное соединение представляет собой



или его фармацевтически приемлемую форму.

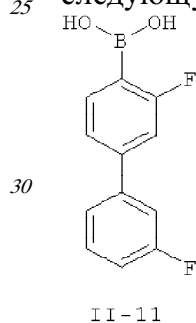
12. Соединение следующей формулы:





или его фармацевтически приемлемая форма.

25 13. Соединение по п.12, отличающееся тем, что указанное соединение имеет следующую формулу:

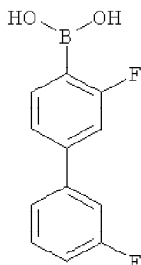


35 или его фармацевтически приемлемая соль.

40 14. Способ лечения опосредованного гидролазой амидов жирных кислот (ГАЖК) заболевания, расстройства или патологического состояния, включающий введение терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции по любому из пп.1-11 или соединения по п.12 или 13, где указанное заболевание, расстройство или патологическое состояние выбрано из группы, состоящей из болевых синдромов, заболеваний и/или расстройств.

45 15. Способ по п.14, отличающийся тем, что указанное соединение представляет собой

50



II-11

или его фармацевтически приемлемую форму.

16. Способ по любому из пп.14 или 15, отличающийся тем, что дополнительно включает введение одного или более дополнительных терапевтически активных агентов.

17. Применение фармацевтической композиции по любому из пп.1-11 для получения лекарственного средства для лечения опосредованного гидролазой амидов жирных кислот (ГАЖК) заболевания, расстройства или патологического состояния, где указанное заболевание, расстройство или патологическое состояние представляет собой болевой синдром, заболевание и/или расстройство; воспалительное расстройство, иммунное расстройство, депрессию, тревожность; расстройство сна, пищевого поведения; нарушение движений; глаукому; нарушение нейрозащиты; или сердечно-сосудистое заболевание.

18. Применение по п.17, отличающееся тем, что опосредованные гидролазой амидов жирных кислот заболевание, расстройство или патологическое состояние выбраны из невропатической боли, центральной боли, деафферентационной боли, хронической боли, возбуждения ноцицептивных рецепторов, острой боли, невоспалительной боли, воспалительной боли, боли, связанной с раком, предоперационной боли, артритической боли, люмбосакральной боли, скелетно-мышечной боли, головной боли, мигрени, мышечной боли, боли нижнего отдела спины и шеи и зубной боли.

19. Применение по п.18, отличающееся тем, что опосредованные гидролазой амидов жирных кислот, заболевание, расстройство или патологическое состояние представляют собой невропатическую боль, выбранную из группы, включающей хроническую невропатическую боль; невропатическую боль, характеризующуюся гипералгезией; невропатическую боль, являющуюся следствием нейрональной травмы; диабетическую невропатию; невралгию; постгерпетическую невралгию; тригеминальную невралгию; боль, возникшую в результате физической травмы, ампутации, рака, из-за токсинов или хронических воспалительных состояний; невропатическую боль, возникшую в результате расстройства периферической нервной системы, защемления нерва, сдавления нерва, растяжения нерва, неполного рассечения нерва, мононевропатии, полиневропатии, сдавления ганглия заднего корешка, воспаления спинного мозга, контузии, опухоли или гемисекции спинного мозга, опухолей ствола мозга, таламуса или коры, или травмы ствола мозга, таламуса или коры; и невропатическую боль, связанную со спонтанными стреляющими и острыми болями, продолжительными и жгучими болями, парестезией, дизестезией, гиперестезией, динамической, статической или термической аллодинией, тепловой, холодовой или механической гипералгезией, гиперпатией или гипоалгезией.

20. Применение по п.18, отличающееся тем, что опосредованные гидролазой

амидов жирных кислот заболевание, расстройство или патологическое состояние представляют собой невоспалительную боль, выбранную из группы, включающей периферическую невропатическую боль, центральную боль, деафферентационную боль, хроническую ноцицептивную боль, вредное возбуждение ноцицептивных рецепторов, фантомную боль, боль, ощущаемую психиатрическими пациентами, и блуждающую боль.

21. Применение по п.17, отличающееся тем, что опосредованные гидролазой амидов жирных кислот заболевание, расстройство или патологическое состояние представляют собой:

(а) воспалительное расстройство, причем указанное воспалительное расстройство представляет собой воспаление, характеризующееся одним или более признаками боли от образования токсичных веществ и стимуляции нервов; воспаление, характеризующее жаром от вазодилатации; воспаление, характеризующее покраснением от вазодилатации и усиленного кровотока; воспаление, характеризующее опуханием от избыточного притока или ограниченного оттока жидкости; воспаление, характеризующее потерей функции; воспаление, влияющее на кровеносные сосуды; воспаление, влияющее на суставы; воспаление, влияющее на желудочно-кишечный тракт; воспаление, влияющее на кожу; воспаление, влияющее на множество органов и тканей; воспаление, связанное с сосудистыми заболеваниями; воспаление, связанное с мигреновой головной болью; воспаление, связанное с тензионной головной болью; воспаление, связанное с псориазом, синдромом раздраженного кишечника, узелковым периартериитом, тиреоидитом, апластической анемией, болезнью Ходжкина, склеродомой, ревматической атакой, диабетом I типа, миастенией гравис, саркоидозом, нефротическим синдромом, синдромом Бехчета, полимиозитом, гингивитом, гиперчувствительностью, конъюнктивитом, множественным склерозом и ишемией; нейровоспаление, связанное с мозговыми расстройствами; хроническое воспаление, связанное с радиационным поражением черепа; острые воспалительные состояния и хронические воспалительные состояния; воспаление, связанное с травмой и невоспалительной миалгией; острое, адгезивное, атрофическое, катаральное, хроническое, цирротическое, диффузное, рассеянное, экссудативное, фибринозное, фиброзирующее, очаговое, гранулематозное, гиперпластическое, гипертрофическое, интерстициальное, метастатическое, некротическое, облитерирующее, паренхиматозное, пластическое, продуктивное, пролиферативное, псевдомембранозное, гноящееся, склеродирующее, серопластическое, серозное, неспецифическое, специфическое, подострое, гнойное, токсическое, травматическое, и/или язвенное воспаление;

(b) иммунное расстройство, причем указанное иммунное расстройство представляет собой аутоиммунное расстройство, артрит, ревматоидный артрит, спондилоартропатии, подагрический артрит, дегенеративные заболевания сустава, остеоартрит, системная красная волчанка, синдром Шегрена, анкилозирующий спондилит, недифференцированный спондилит, заболевание Бехчета, гемолитические аутоиммунные анемии, множественный склероз, боковой амиотрофический склероз, амилоз, острый плечекистевой синдром, псориаз и ювенильный артрит, астму, атеросклероз, остеопороз, бронхит, тендинит, бурсит, воспалительные нарушения кожи, псориаз, экзема, ожоги, дерматит, энурез, эозинофильное заболевание, желудочно-кишечные расстройства, воспалительное заболевание кишечника, пептические язвы, регионарный энтерит, дивертикулит,

желудочно-кишечное кровотечение, болезнь Крона, гастрит, диарея, синдром раздраженного кишечника, язвенный колит, расстройство, выраженность которого снижают гастропрокинетики, кишечная непроходимость, послеоперационная кишечная непроходимость, кишечная непроходимость во время сепсиса, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, эозинофильный эзофагит, гастропарез, диабетический гастропарез, пищевая непереносимость, пищевая аллергия, функциональные расстройства кишечника, неязвенная диспепсия или экстракардиальная боль в груди;

(с) тревожность, причем указанная тревожность представляет собой клиническую тревожность, паническое расстройство, агорафобию, генерализованное тревожное расстройство, специфическую фобию, социальную фобию, обсессивно-компульсивное расстройство, острое стрессовое расстройство и посттравматическое стрессовое расстройство, нарушение адаптации с признаками тревожности, тревожные расстройства вследствие общих медицинских патологических состояний, или индуцированные приемом веществ тревожные расстройства;

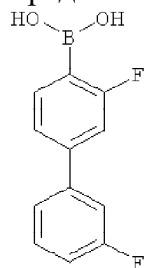
(d) расстройство сна, причем расстройство сна представляет собой бессоницу, апноэ во время сна, синдром беспокойных ног, синдром задержанной фазы сна, расстройство, связанное с периодическим движением конечностей, синдром поверхностного дыхания, расстройство поведения с быстрым движением глаз, расстройство сна, связанное с посменной работой и проблемы со сном, парасомнию, ночные кошмары, ночные страхи, разговоры во сне, трясение головой, храп и стискивание челюсти и/или скрежетание зубами;

(е) депрессию, причем указанная депрессия представляет собой депрессивные расстройства или патологические состояния, глубокие депрессивные расстройства, униполярную депрессию, дистимические расстройства, хроническую депрессию, мягкую депрессию, биполярные расстройства, маниакальную депрессию, клиническую депрессию, или субклиническую депрессию; или

(f) расстройство пищевого поведения, причем указанное расстройство пищевого поведения представляет собой пищевые расстройства, анорексию, кахексию, переизбыток, приводящее к ожирению, потерю веса, связанную с раком, и другие истощающие патологические состояния.

22. Применение по п.17, отличающееся тем, что опосредованные гидролазой амидов жирных кислот заболевание, расстройство или патологическое состояние представляют собой постгерпетическую невралгию.

23. Применение по п.22, отличающееся тем, что указанное соединение представляет собой



II-11

или его фармацевтически приемлемую форму.

24. Применение по любому из пп.17-23, отличающееся тем, что указанное лекарственное средство дополнительно содержит один или более дополнительных

терапевтически активных агентов.

25. Применение соединения по пп.12 и 13 для получения лекарственного средства для лечения опосредованного гидролазой амидов жирных кислот (ГАЖК) заболевания, расстройства или патологического состояния, где указанное  
5 заболевание, расстройство или патологическое состояние представляет собой болевой синдром, заболевание и/или расстройство; воспалительное расстройство, иммунное расстройство, депрессию, тревожность; расстройство сна, пищевого поведения; нарушение движений; глаукому; нарушение нейрозащиты; или сердечно-  
10 сосудистое заболевание.

26. Применение по п.25, отличающееся тем, что опосредованные гидролазой амидов жирных кислот заболевание, расстройство или патологическое состояние  
15 выбраны из невропатической боли, центральной боли, деафферентационной боли, хронической боли, возбуждения ноцицептивных рецепторов, острой боли, невоспалительной боли, воспалительной боли, боли, связанной с раком, предоперационной боли, артритической боли, люмбосакральной боли, скелетно-мышечной боли, головной боли, мигрени, мышечной боли, боли нижнего отдела  
20 спины и шеи и зубной боли.

27. Применение по п.26, отличающееся тем, что опосредованные гидролазой амидов жирных кислот, заболевание, расстройство или патологическое состояние  
25 представляют собой невропатическую боль, выбранную из группы, включающей хроническую невропатическую боль; невропатическую боль, характеризующуюся гипералгезией; невропатическую боль, являющуюся следствием нейрональной травмы; диабетическую невропатию; невралгию; постгерпетическую невралгию; тригеминальную невралгию; боль, возникшую в результате физической травмы, ампутации, рака, из-за токсинов или хронических воспалительных состояний; невропатическую боль, возникшую в результате расстройства периферической  
30 нервной системы, защемления нерва, сдавления нерва, растяжения нерва, неполного рассечения нерва, моновневропатии, полиневропатии, сдавления ганглия заднего корешка, воспаления спинного мозга, контузии, опухоли или гемисекции спинного мозга, опухолей ствола мозга, таламуса или коры, или травмы ствола мозга, таламуса или коры; и невропатическую боль, связанную со спонтанными  
35 стреляющими и острыми болями, продолжительными и жгучими болями, парестезией, дизестезией, гиперестезией, динамической, статической или термической аллодинией, тепловой, холодной или механической гипералгезией, гиперпатией или гипоалгезией.

28. Применение по п.26, отличающееся тем, что опосредованные гидролазой амидов жирных кислот заболевание, расстройство или патологическое состояние  
40 представляют собой невоспалительную боль, выбранную из группы, включающей периферическую невропатическую боль, центральную боль, деафферентационную боль, хроническую ноцицептивную боль, вредное возбуждение ноцицептивных  
45 рецепторов, фантомную боль, боль, ощущаемую психиатрическими пациентами, и блуждающую боль.

29. Применение по п.25, отличающееся тем, что опосредованные гидролазой амидов жирных кислот заболевание, расстройство или патологическое состояние  
50 представляют собой:

(а) воспалительное расстройство, причем указанное воспалительное расстройство представляет собой воспаление, характеризующееся одним или более признаками боли от образования токсичных веществ и стимуляции нервов; воспаление,



характеризуемое жаром от вазодилатации; воспаление, характеризуемое покраснением от вазодилатации и усиленного кровотока; воспаление, характеризуемое опуханием от избыточного притока или ограниченного оттока жидкости; воспаление, характеризуемое потерей функции; воспаление, влияющее на кровеносные сосуды; воспаление, влияющее на суставы; воспаление, влияющее на желудочно-кишечный тракт; воспаление, влияющее на кожу; воспаление, влияющее на множество органов и тканей; воспаление, связанное с сосудистыми заболеваниями; воспаление, связанное с мигреновой головной болью; воспаление, связанное с тензионной головной болью; воспаление, связанное с псориазом, синдромом раздраженного кишечника, узелковым периартериитом, тиреоидитом, апластической анемией, болезнью Ходжкина, склеродомой, ревматической атакой, диабетом I типа, миастенией гравис, саркоидозом, нефротическим синдромом, синдромом Бехчета, полимиозитом, гингивитом, гиперчувствительностью, конъюнктивитом, множественным склерозом и ишемией; нейровоспаление, связанное с мозговыми расстройствами; хроническое воспаление, связанное с радиационным поражением черепа; острые воспалительные состояния и хронические воспалительные состояния; воспаление, связанное с травмой и невоспалительной миалгией; острое, адгезивное, атрофическое, катаральное, хроническое, цирротическое, диффузное, рассеянное, экссудативное, фибринозное, фиброзирующее, очаговое, гранулематозное, гиперпластическое, гипертрофическое, интерстициальное, метастатическое, некротическое, облитерирующее, паренхиматозное, пластическое, продуктивное, пролиферативное, псевдомембранозное, гноящееся, склеродирующее, серопластическое, серозное, неспецифическое, специфическое, подострое, гнойное, токсическое, травматическое, и/или язвенное воспаление;

(b) иммунное расстройство, причем указанное иммунное расстройство представляет собой аутоиммунное расстройство, артрит, ревматоидный артрит, спондилоартропатии, подагрический артрит, дегенеративные заболевания сустава, остеоартрит, системная красная волчанка, синдром Шегрена, анкилозирующий спондилит, недифференцированный спондилит, заболевание Бехчета, гемолитические аутоиммунные анемии, множественный склероз, боковой амиотрофический склероз, амилоз, острый плечекистевой синдром, псориаз и ювенильный артрит, астму, атеросклероз, остеопороз, бронхит, тендинит, бурсит, воспалительные нарушения кожи, псориаз, экзема, ожоги, дерматит, энурез, эозинофильное заболевание, желудочно-кишечные расстройства, воспалительное заболевание кишечника, пептические язвы, регионарный энтерит, дивертикулит, желудочно-кишечное кровотечение, болезнь Крона, гастрит, диарея, синдром раздраженного кишечника, язвенный колит, расстройство, выраженность которого снижают гастропрокинетики, кишечная непроходимость, послеоперационная кишечная непроходимость, кишечная непроходимость во время сепсиса, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, эозинофильный эзофагит, гастропарез, диабетический гастропарез, пищевая непереносимость, пищевая аллергия, функциональные расстройства кишечника, неязвенная диспепсия или экстракардиальная боль в груди;

(c) тревожность, причем указанная тревожность представляет собой клиническую тревожность, паническое расстройство, агорафобию, генерализованное тревожное расстройство, специфическую фобию, социальную фобию, обсессивно-компульсивное расстройство, острое стрессовое расстройство и посттравматическое

стрессовое расстройство, нарушение адаптации с признаками тревожности, тревожные расстройства вследствие общих медицинских патологических состояний, или индуцированные приемом веществ тревожные расстройства;

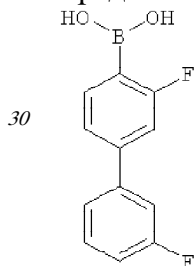
5 (d) расстройство сна, причем расстройство сна представляет собой бессоницу, апноэ во время сна, синдром беспокойных ног, синдром задержанной фазы сна, расстройство, связанное с периодическим движением конечностей, синдром  
10 поверхностного дыхания, расстройство поведения с быстрым движением глаз, расстройство сна, связанное с посменной работой и проблемы со сном, парасомнию, ночные кошмары, ночные страхи, разговоры во сне, трясение головой, храп и стискивание челюсти и/или скрежетание зубами;

(e) депрессию, причем указанная депрессия представляет собой депрессивные  
15 расстройства или патологические состояния, глубокие депрессивные расстройства, униполярную депрессию, дистимические расстройства, хроническую депрессию, мягкую депрессию, биполярные расстройства, маниакальную депрессию, клиническую депрессию, или субклиническую депрессию; или

(f) расстройство пищевого поведения, причем указанное расстройство пищевого  
20 поведения представляет собой пищевые расстройства, анорексию, кахексию, переедание, приводящее к ожирению, потерю веса, связанную с раком, и другие истощающие патологические состояния.

30. Применение по п.25, отличающееся тем, что опосредованные гидролазой амидов жирных кислот заболевание, расстройство или патологическое состояние  
25 представляют собой постгерпетическую невралгию.

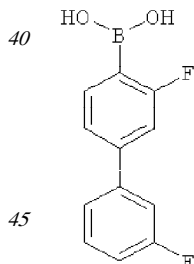
31. Применение по п.30, отличающееся тем, что указанное соединение  
представляет собой



II-11

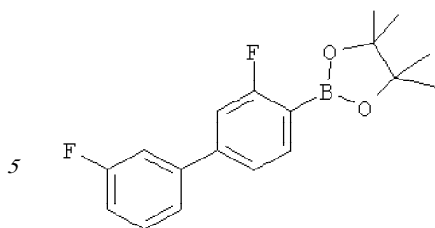
или его фармацевтически приемлемую форму,

32. Способ получения соединения следующей структуры



включающий приведение соединения формулы A:

50

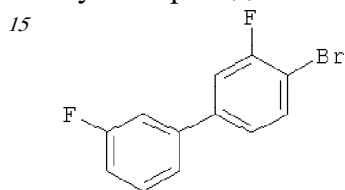


A

10 в контакт с окисляющим агентом.

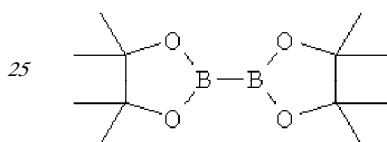
33. Способ по п.32, отличающийся тем, что окисляющий агент представляет собой  $\text{NaIO}_4$ , а способ осуществляют в присутствии  $\text{NH}_4\text{OAc}$ .

34. Способ по п.32, отличающийся тем, что соединение формулы A получают путем приведения соединения формулы B:



B

20 в контакт с соединением формулы C:



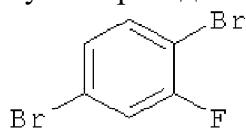
C

30 палладиевым катализатором и трициклогексилфосфином.

35. Способ по п.34, отличающийся тем, что указанный палладиевый катализатор представляет собой  $\text{Pd}_2(\text{DBA})_3$  и способ осуществляют в присутствии  $\text{KOAc}$ .

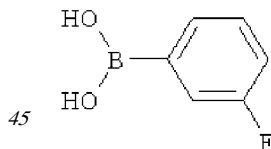
36. Способ по п.34, отличающийся тем, что соединение формулы B получают

35 путем приведения соединения формулы D:



D

40 в контакт с соединением формулы E:



E

в присутствии палладиевого катализатора.

37. Способ по п.36, отличающийся тем, что палладиевый катализатор представляет собой  $\text{Pd}_2(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ , и способ осуществляют в присутствии  $\text{NaHCO}_3$ .

50