



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **81922** (13) **C2**

(51) МПК (2006)

**C07C 275/10** (2006.01)**C07C 281/00****C07D 223/00****C07D 279/00****C07D 295/205** (2006.01)МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ

## ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

**(54) НИЗЬКОМОЛЕКУЛЯРНІ ОРГАНІЧНІ СПОЛУКИ, ЩО ЗБІЛЬШУЮТЬ АКТИВНІСТЬ ЖЕЛАТИНАЗИ В  
ОКУЛЯРНИХ КЛІТИНАХ**

1

**(21)** a200504006**(22)** 19.09.2003**(24)** 25.02.2008**(86)** PCT/US2003/029528, 19.09.2003**(31)** 10/260,448**(32)** 27.09.2002**(33)** US**(72)** ПФЕФФЕР БРЮС АЛАН, ФЛІК РОУЗМАРІ  
БЕТ, ШАМС НАВІД БІН КАМАЛЬ, БАРТЕЛЗ  
СТІВЕН ПОЛЬ**(73)** БАУШ ЕНД ЛОМБ ІНКОРПОРЕЙТЕД**(56)** EP 0 035 945 A 16.09.1981

FR 1 455 835 A 20.05.1966

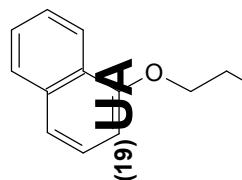
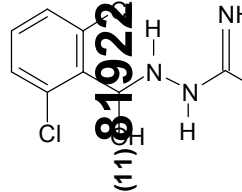
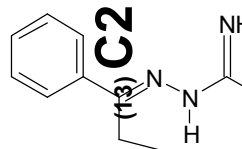
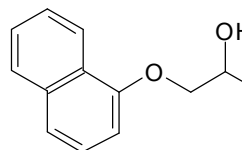
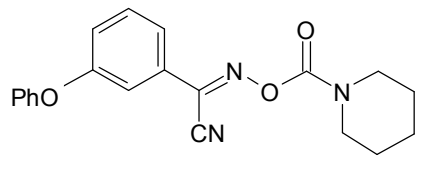
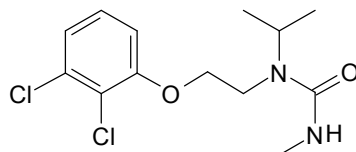
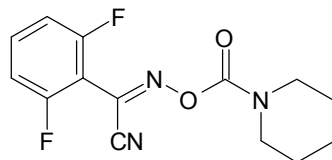
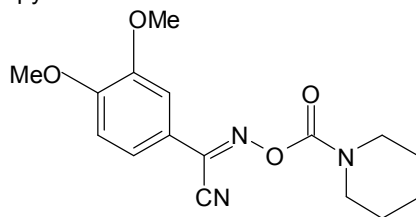
US 3 686 409 A 22.08.1972

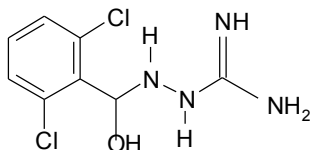
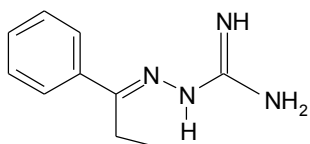
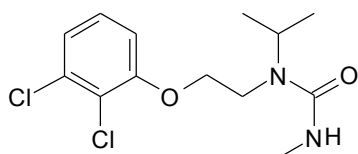
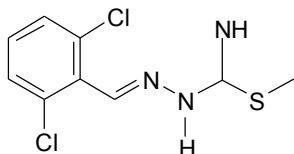
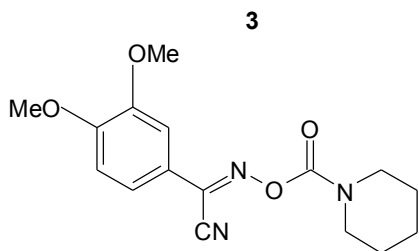
US 3 975 533 A 17.08.1976

GB 1 365 847 A 04.09.1974

AMBROSIO A F ET AL: "MECHANISMS OF ACTION  
OF CARBAMAZEPINE AND ITS DERIVATIVES,  
OXCARBAZEPINE, BIA 2-093, AND BIA 2-024"  
NEUROCHEMICAL RESEARCH, PLENUM PRESS,  
NEW YORK, US, vol. 27, no. 1/2, February 2002  
(2002-02), pages 121-130, XP009022844 ISSN:  
0364-3190DATABASE CROSSFIRE BEILSTEIN BEILSTEIN  
INSTITUT ZUR FOERDERUNG DER CHEMISCHEN  
WISSENSCHAFT, FRANKFURT AM MAIN, DE;  
XP002267330 Database accession no. BRN:  
6881299 & FARMACO ED. SCI., vol. 38, no. 4, 1983,  
pages 255-264HEWITT R E ET AL: "The activation, expression and  
function of gelatinase A (MMP-2)" TRENDS IN  
GLYCOSCIENCE AND GLYCOTECHNOLOGY,  
FUJISHIRO, JP, vol. 8, no. 39, January 1996 (1996-  
01), pages 23-36, XP002948336 ISSN: 0915-7352  
LI L ET AL: "Protein tyrosine phosphorylation in  
signalling pathways leading to the activation of  
gelatinase A: activation of gelatinase A by treatment  
with the protein tyrosine phosphatase inhibitor sodium  
orthovanadate" BIOCHIMICA ET BIOPHYSICA  
ACTA. MOLECULAR CELL RESEARCH, ELSEVIER  
SCIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM, NL, vol.

2

1405, no. 1-3, 21 October 1998 (1998-10-21), pages  
110-120, XP004277862 ISSN: 0167-4889**(57)**1. Низькомолекулярні сполуки, що вибирають з  
групи:2. Композиція, що містить фармацевтично  
ефективну кількість низькомолекулярної сполуки,  
що вибирають з групи:



для застосування як медикаменту.

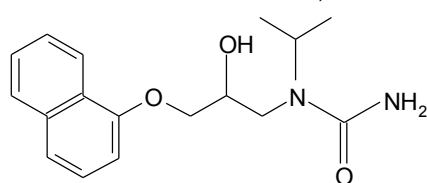
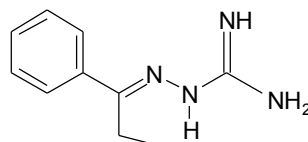
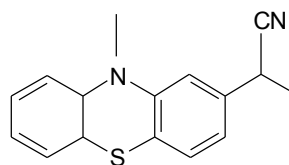
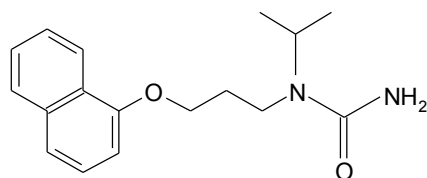
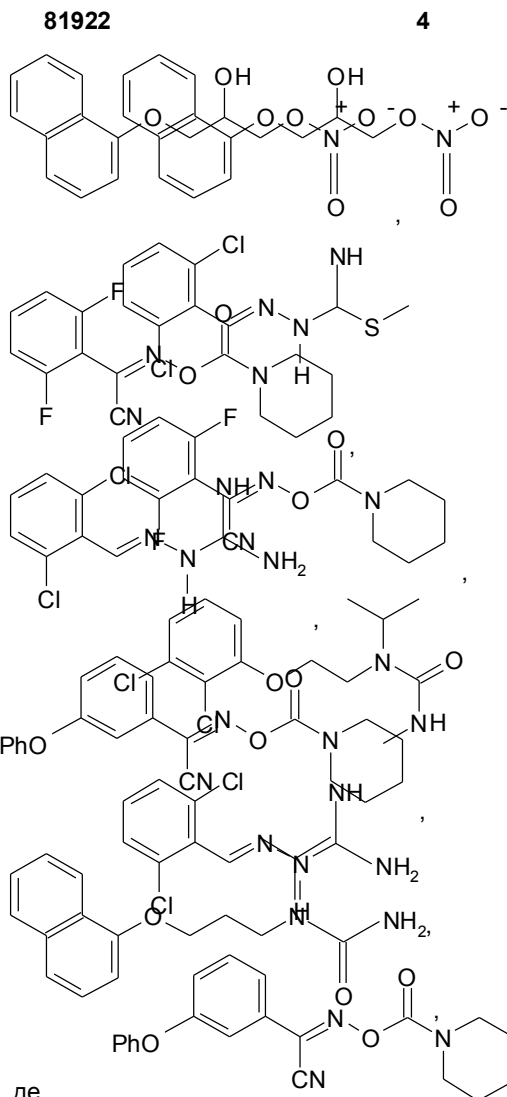
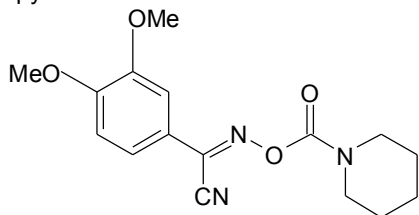
3. Композиція згідно з пунктом 2, де композиція містить один або декілька гідратів низькомолекулярних сполук.

4. Композиція згідно з пунктом 2, де композиція містить одну або декілька кислотно-адитивних солей низькомолекулярних сполук.

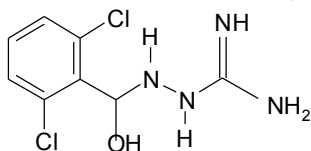
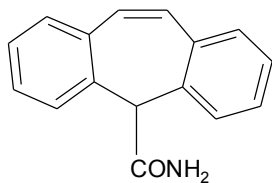
5. Композиція згідно з пунктом 2, де композиція містить одну або декілька основно-адитивних солей низькомолекулярних сполук.

6. Композиція згідно з пунктом 2, де композиція сформована як стерильна водна або неводна композиція.

7. Застосування композиції, що містить фармацевтично ефективну кількість низькомолекулярної сполуки, що вибирають з групи:

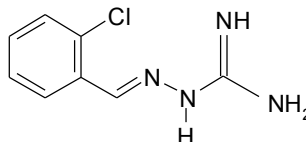


5



81922

6



для виготовлення медикаменту для лікування  
первинної відкритокутової глаукоми.

i

В цілому даний винахід стосується низькомолекулярних органічних сполук, які можуть здійснювати "фармакологічну трабекулоканалотомію" в оці шляхом зменшення навколоканальцевої сітчастої структури, що виступає бар'єром для витоку водянистої вологи. Зокрема, цей винахід стосується низькомолекулярних органічних сполук, які підвищують активність Желатинази А в окулярних клітинах шляхом підвищення експресії у клітинних мембранах матриксних металопротеїназ мембранного типу (MT-MMP) для збільшення витоку водянистої вологи у якості способу лікування первинної відкритокутової глаукоми. Даний винахід також включає способи одержання та застосування таких низькомолекулярних органічних сполук при лікуванні первинної відкритокутової глаукоми.

Позаклітинний матрикс (ПКМ) ока утворюється спеціальними протеїнами, такими як глікопротеїни та протеоглікани, які сприяють і структурують фізіологічні функції сполучних тканин. На клітинному рівні, ПКМ не тільки структурує, надає гнучкості та підтримує, але також виступає у якості фільтраційного бар'єра, опосередковує приєднання до клітин та впливає на тканинний морфогенез і диференціювання. Нормальне функціонування ПКМ включає точну регуляцію циклу ПКМ, що передбачає збалансування процесів руйнування та видалення використаних молекул і секреції та інтеграції різноманітних ново синтезованих елементів ПКМ.

Спеціальні позаклітинні протеолітичні ензими, так звані матриксні металопротеїнази (MMPs), виробляються багатьма видами клітин. MMP відіграють важливу роль у початковому розкладі таких молекул ПКМ як колаген, фібронектин і різноманітні протеоглікани. Активність MMP частково регулюється секрецією у вигляді неактивних проензимів і активацією внаслідок протеолітичного процесування для одержання форм із меншою молекулярною масою. Регульована активність MMPs звичайно вимагає активності протеази, а також аутолітичних механізмів. MMPs інгібуються ендегенними тканинними інгібіторами матриксних металопротеїназ (TIMPs). Для MMP - Желатиназа А (GelA) (MMP-2; 72кД желатиназа; колагеназа IV

типу; Е.С. 3.4.24.24), відомим специфічним протеолітичним активатором є інший член родини MMP, а саме MT-MMP. На відміну від інших MMPs, MT-MMP переважно експресується як інтегральний мембранний білок. Відомо шість підвидів MT-MMP, тому прийняті позначення MT1-MMP для MMP-14, MT2-MMP для MMP-15, MT3-MMP для MMP-16, MT4-MMP для MMP-17, MT5-MMP для MMP-24 і MT6-MMP для MMP-25. Всі підвиди MT-MMP, за винятком MT4-MMP, здійснюють розщеплення у 72кД proGelA для ініціювання протеолітичного "каскаду" до 66кД (проміжна), 59кД (активна) і 43кД ("міні") форм GelA. MT-MMP здатна активувати GelA, яка утворює комплекс зі специфічним інгібуючим білком, TIMP-2. Це робить експресію та/або активність MT-MMP основною контрольною стадією у регуляції циклу ПКМ.

Трабекулярна мережа (ТМ) є тканиною, яка знаходиться у куті, утвореному райдужною оболонкою та рогівкою у зовнішньому сегменті ока. ТМ знаходиться у тому місці, де водяниста волога, секретована цилиарним епітелієм, вимивається з ока. Клітини ТМ знаходяться або на колагенових перемичках, трабекулі, або включені в ПКМ, з'єднаний з Шлемовим каналом. Шлемовий канал є покритим ендотелієм каналом, по якому протікає водяниста волога. Інтраокулярний тиск рідини (ІОТ) підтримується шляхом врівноваження секреції та витоку водянистої вологи. Нормальний ІОТ є трохи вищим, ніж венозний тиск, що частково викликається опором витоку у ТМ. Вважається, що опір витоку ТМ створюється в результаті гідродинамічних властивостей макромолекул ПКМ трабекулярної мережі і ПКМ, зв'язаних з трабекулою.

Для комплексу захворювань, які потенційно можуть викликати втрату зору і які називаються первинною зовнішньокутовою глаукомою (ПЗКГ), ознакою яких є непомітне прогресуюче підвищення ІОТ, основною теорією етіології захворювання є дисфункція у регуляції циклу ПКМ на рівні ТМ. Це є біохімічною патологічною зміною, локалізованою у ТМ, яка проявляється у загальному надлишку ПКМ, або незбалансованості специфічних компонентів ПКМ, що, у будь-якому випадку, передбачає послаблення здатності водянистої

вологи виходити з ока на нормальному фізіологічному рівні.

Було зроблено припущення, що фармакологічне втручання для зменшення акумульованої ПКМ може обумовити пониження підвищеного ІОТ, що є ознакою цих захворювань.

Терапевтичні низькомолекулярні органічні сполуки, які здатні підвищувати експресію MT-MMP, описані у [Ito et al. (Ito et al., Eur. J. Biochem. 251, 353-358 (1998))]. Як описали Ito et al., лікування трифторперазином цервікальних фіброblastів людини викликало індуковану MT1-MMP активацію Желатинази А (GelA). Раніше трифторперазин відносили до категорії терапевтичних "антипсихолітичних засобів". Ito et al., однак, класифікували трифторперазин як антагоніст кальмодуліну, і заявили про інший подібний інгібітор кальмодуліну, W-7, хоча дія останньої сполуки окремо не описувалась. Ito et al. зробили висновок, що кальмодулін негативно регулював експресію MT-MMP.

За допомогою імунохімічного тесту Вестерн-блоттинга, було задокументовано присутність MT-MMP у тканинах ока людини, які не включають клітини ТМ, а також у щойно виділених культивованих клітинах ТМ свиней. [Alexander, J. i Acott, T.S., Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 40 (ARVO Abstracts): S506, #2670 (1999)]. [Smine, A. i Plantner, J.J., Curr. Eye Res. 16:925 (1997)]. У жодному випадку не було виявлено активації GelA, хоча Alexander i Acott описали підвищену експресію MT1-MMP з форболовим естером (форбол 12-міристант 13-ацетат). Однак, форболовий естер не був терапевтично ефективним, через те, що він є відомим карциногеном.

Окрім трифторперазину і форболового естеру, наступні агенти проявили здатність до підвищення експресії MT-MMP та/або активації GelA у клітинах, які не є клітинами ТМ.

Конканавалін А  
Інтерлейкін-1 $\alpha$   
Ортованадат  
Гексапептид, що походить від еластину  
Цитохалазин D  
Монензин  
Фактор некрозу пухлини - альфа  
Бактеріальний ліпополісахарид  
Пероксид водню  
Окислені ліпопротеїни низької щільності  
Фактор росту гепатоциту/коєфіцієнт розсіювання  
Бета-амілоїд у формі пептиду  
Активованій протеїн С  
Гормон росту  
Інтерлейкін VIII  
Гліцил-L-гістидил-L-лізин-Cu<sup>2+</sup>  
Лізофосфатидна кислота  
Пошук серед патентів США виявив лише один патент, [патент США №5260059], який включав агенти, що підвищують активність матриксних металопротеїназ (MMPs). [Патент '059] описує спосіб лікування глаукоми шляхом забезпечення ТМ клітин набором макромолекул, включаючи матриксну металопротеїназу-1 (MMP-1), матриксну металопротеїназу-2 (MMP-2) і матриксну

металопротеїназу-3 (MMP-3). Клас MMP, названий як MT-MMP, не був описаний на дату подачі заявки, по якій було видано [патент '059]. На дату подачі заявки, по якій було видано [патент '059], існували припущення, що фізіологічна активація GelA здійснювалась лише внаслідок аутокаталітичних механізмів. Інші сполуки, які були окремо вказані у [059 патенті], є основним гепарин-зв'язуючим фактором росту, фактором росту нервів, інтерлейкіном-1, інтерлейкіном-6, форболовим естером, іонами кальцію, іонами цинку, плазміном, трипсином, а також ацетатом амінофенілртуту (APMA).

Відповідно, у цій галузі все ще існувала необхідність у одержанні композицій та способів лікування захворювань під назвою первинна відкритокутова глаукома.

Низькомолекулярні органічні сполуки за цим винаходом є терапевтично корисними при лікуванні захворювань під назвою первинна відкритокутова глаукома завдяки їх фармакологічному впливу на клітини та тканини. Низькомолекулярні органічні сполуки згідно з даним винаходом збільшують експресію або ензимну активність MT-MMP, або подібного ензиму, який експресується у ТМ і який активує GelA. Активація GelA обумовлює підвищення розкладу ПКМ і наступне збільшення витоку водянистої вологи, що викликає зменшення у ІОТ.

Низькомолекулярні органічні сполуки за цим винаходом є також корисними при моделюванні систем для відкриття нових способів лікування лікарськими засобами таких захворювань як первинна зовнішньокутана глаукома. З цією метою низькомолекулярні органічні сполуки за цим винаходом застосовуються для моделювання ТМ клітин і тканин *in vitro* для забезпечення підвищення експресії та/або активності MT-MMP. Доказами цього процесу може виступати одержання активних видів GelA з proGelA. Активація GelA може бути здійснена за допомогою proGelA, або секретованого ендогенно ТМ клітинами, або доданого екзогенно у вигляді очищеного ензиму до тестової тканини або клітин. Щодо цього, дуже важливо звернути увагу на те, що водяниста волога багата на proGelA. Підвищення рівня MT-MMP, або її активності у клітинах окулярної системи витоку, зробить GelA з proGelA місцево доступними для протеолітичного перемодельовання ПКМ.

Беручи до уваги важливість регуляції ПКМ у тканинах та органах тіла, не є несподіваним той факт, що багато захворювань пов'язані з надмірним розкладом ПКМ в результаті підвищеної активності MMP як частиною їх патології. Лікарські засоби, які здатні інгібувати активність MMP, могли б бути корисними при лікуванні захворювань, пов'язаних із очевидною втратою нормального функціонування та регуляції MMP. Таким чином, цей винахід включає терапевтичні способи лікування окремих захворювань шляхом клітинної регуляції активності MT-MMP та/або експресії за допомогою низькомолекулярних органічних сполук за цим винаходом.

Відповідно, предметом цього винаходу є одержання низькомолекулярних органічних сполук, корисних при клітинній регуляції активності MT-MMP та/або її експресії.

Іншим предметом цього винаходу є ефективний спосіб лікування первинної зовнішньокутової глаукоми.

Іншим предметом цього винаходу є ефективний спосіб лікування певних захворювань шляхом клітинної регуляції активності MT-MMP та/або експресії.

Іншим предметом цього винаходу є спосіб одержання низькомолекулярних органічних сполук, ефективних при лікуванні певних захворювань шляхом клітинної регуляції активності MT-MMP та/або експресії.

Ще одним предметом цього винаходу є спосіб одержання низькомолекулярних органічних сполук, ефективних при лікуванні первинної зовнішньокутової глаукоми.

Ці та інші втілення та переваги цього винаходу, деякі з яких окремо описані, а деякі - ні, стануть очевидними з наведених нижче детального опису і формули винаходу.

Наступний детальний опис винаходу складений для того, щоб дати можливість фахівцю у галузі, до якої відноситься цей винахід, одержати і застосувати предмет винаходу, а також для того, щоб викласти розроблений винахідниками найкращий спосіб втілення цього винаходу.

Цей винахід полягає у застосуванні низькомолекулярних органічних сполук, які мають фармакологічний вплив на клітини та тканини, з метою збільшення ензимної активності та/або експресії однієї або більшої кількості матриксних металопротеїназ мембранного типу (MT-MMPs), або подібного ензиму, який експресується у трабекулярній мережі (ТМ) ока, для активації Желатинази А (GelA) для лікування первинної зовнішньокутової глаукоми.

Застосування низькомолекулярних органічних сполук за цим винаходом для збільшення експресії у клітинах мембрани MT-MMPs, і, в результаті, для активації GelA, прискорює цикл та зменшує накопичення екстрацелюлярного матриксу. Активация GelA у ТМ збільшує виток водянистої вологи, зменшує інтраокулярний тиск і, таким чином, має терапевтичну дію при лікуванні первинної зовнішньокутової глаукоми.

До цього ж, низькомолекулярні органічні сполуки згідно за цим винаходом також можуть застосовуватись для підвищення експресії у клітинах мембрани однієї або більшої кількості MT-MMPs при розробці моделей *in vitro*, які можуть застосовуватись при винайденні нових медикаментозних способів лікування. В цілому, низькомолекулярні органічні сполуки за цим винаходом можуть внести свій внесок у винайдення нових способів лікування окулярних захворювань, патофізіологія яких передбачає зміни у експресії однієї або більшої кількості MT-MMPs та активацію GelA.

Низькомолекулярні органічні сполуки згідно за ним винаходом в цілому представлені на Фіг.1, що наведена нижче:

де W вибраний з групи, яка складається з кисню, сірки і C<sub>1-20</sub> гідроксильованої вуглецевої групи;

Z вибраний з групи, яка складається з кисню і сірки;

R<sub>1</sub> є розгалуженим, або нерозгалуженим, та заміщеним чи незаміщеним, вибраним з групи, яка включає C<sub>6-25</sub> арил, такий як, наприклад, але не обмежуючись, феніл або нафтил, C<sub>3-20</sub> циклоалкіл, такий як, наприклад, але не обмежуючись, насичені біциклічні карбоциклічні, або трициклічні карбоциклічні кільця, C<sub>3-20</sub> циклоалкеніл, такий як, наприклад, але не обмежуючись, ненасичені біциклічні карбоциклічні, або трициклічні карбоциклічні кільця, C<sub>3-30</sub> гетероцикліл, такий як, наприклад, але не обмежуючись, 3-тетрагідрофураніл, 2-тетрагідротиєніл, 4-піперидиніл, 2-піролідиніл або 3-морфолініл, C<sub>6-30</sub> гетероарил, такий як, наприклад, але не обмежуючись, фураніл, імідазоліл, хінолініл, тіазоліл, індоліл, 3-тієніл, 2-бензофураніл або 4-піридил, C<sub>6-30</sub> арилокси, такий як, наприклад, але не обмежуючись, фенокси, C<sub>6-30</sub> арилаокси, такий як, наприклад, але не обмежуючись, фенілметокси, C<sub>6-30</sub> арилоксикарбоніл, такий як, наприклад, але не обмежуючись, нафтилоксикарбоніл, C<sub>6-30</sub> ариламінокарбоніл, такий як, наприклад, але не обмежуючись, нафтиламінокарбоніл, C<sub>6-30</sub> ариалкіл, такий як, наприклад, але не обмежуючись, фенілметил, C<sub>6-30</sub> арилоїл, такий як, наприклад, але не обмежуючись, бензоїл, C<sub>6-30</sub> ариалкілкарбоніл, такий як, наприклад, але не обмежуючись, фенілметилкарбоніл, C<sub>6-30</sub> арилаоксикарбоніл, такий як, наприклад, але не обмежуючись, фенілметоксикарбоніл, C<sub>6-30</sub> арилтіоалкіл, такий як, наприклад, але не обмежуючись, фенілтіопропіл, C<sub>6-30</sub> ариалкеніл, такий як, наприклад, але не обмежуючись, фенілпропеніл, C<sub>6-30</sub> ариалкініл, такий як, наприклад, але не обмежуючись, фенілетиніл, C<sub>6-30</sub> арилоксиалкіл, такий як, наприклад, але не обмежуючись, феноксиметил, C<sub>6-30</sub> ариалкілтіоалкіл, такий як, наприклад, але не обмежуючись, фенілметтіометил, C<sub>6-30</sub> арилаоксиалкіл, такий як, наприклад, але не обмежуючись, фенілпропоксиетил, C<sub>6-30</sub> арилтіокарбоніл, такий як, наприклад, але не обмежуючись, фенілтіокарбоніл, C<sub>6-30</sub> ариалкіламінокарбоніл, такий як, наприклад, але не обмежуючись, нафтилпропіламінокарбоніл, C<sub>6-30</sub> N-алкіл-N-ариламінокарбоніл, такий як, наприклад, але не обмежуючись, N-октил-N-феніламінокарбоніл, C<sub>6-30</sub> N-ариламіносультфоніл, такий як, наприклад, але не обмежуючись, нафтиламіносультфоніл, C<sub>6-30</sub> N-ариламіносультфоніл, такий як, наприклад, але не обмежуючись, N-нафтиламіносультфоніл, C<sub>6-30</sub> арилсультфоніл, такий як, наприклад, але не обмежуючись, нафтилсультфоніл, C<sub>6-30</sub> арилсультфоніл, такий як, наприклад, але не обмежуючись, нафтилсультфоніл, C<sub>6-30</sub> арилоїлокси, такий як, наприклад, бензоїлокси, C<sub>6-30</sub> арилтіо, такий як, наприклад, фенілтіо, C<sub>6-30</sub> ариалкілтіо, такий як, наприклад, але не обмежуючись, фенілметилтіо, C<sub>6-30</sub> ариацилокси, C<sub>6-30</sub> ариалкілсультфоніл, такий як, наприклад, але не

обмежуючись, фенілметилсульфоніл, C<sub>6-30</sub> арилалкілсульфініл, такий як, наприклад, але не обмежуючись, нафтилпропілсульфініл, C<sub>6-30</sub> арилалкілтіокарбоніл, такий як, наприклад, але не обмежуючись, нафтилпропілтіокарбоніл, C<sub>6-30</sub> N-алкіл-N-ариламіносульфоніл, такий як, наприклад, але не обмежуючись, N-октил-N-феніламіносульфоніл, C<sub>6-30</sub> N-алкіл-N-ариламіносульфініл, такий як, наприклад, але не обмежуючись, N-бутил-N-феніламіносульфініл, C<sub>6-30</sub> арилоксикарбоніалкілкарбоніл, такий як, наприклад, але не обмежуючись, феноксикарбонілметилкарбоніл, C<sub>6-30</sub> арилоїлтіо, такий як, наприклад, але не обмежуючись, нафтоїлоїлтіо і C<sub>6-30</sub> арилацилтіо, такий як, наприклад, але не обмежуючись, бензоїлтіо,

і R<sub>1</sub>, як він був визначений вище, якщо він є заміщеним, заміщений одним або більшою кількістю замісників, вибраних з групи, яка включає C<sub>1-25</sub> алкіл, такий як, наприклад, але не обмежуючись, метил, етил або пропіл, C<sub>1-25</sub> алкеніл, такий як, наприклад, але не обмежуючись, метеніл, пропеніл або октеніл, C<sub>1-25</sub> алкініл, такий як, наприклад, але не обмежуючись, етиніл, бутиніл або гексеніл, C<sub>1-25</sub> алкокси, такий як, наприклад, але не обмежуючись, метокси, пропокси або бутокси, C<sub>1-25</sub> алкенокси, такий як, наприклад, але не обмежуючись, метенокси, пропенокси або октенокси, гідрокси, карбокси, аміно, C<sub>1-25</sub> (N-алкілкарбоніл)аміно, такий як, наприклад, але не обмежуючись, (N-метилкарбоніл)аміно, C<sub>1-25</sub> (N-алкілкарбоніл)-N-алкіламіно, такий як, наприклад, але не обмежуючись, (N-метилкарбоніл)-N-пропіламіно, C<sub>1-25</sub> (N-алкілкарбоніалкіл)аміно, такий як, наприклад, але не обмежуючись, (N-метилкарбонілпропіл)аміно, ціано, нітро, C<sub>6-30</sub> арилазо, такий як, наприклад, але не обмежуючись, азобензол, сульфо, сульфінно, сульфгідрил, галоген, такий як, наприклад, фтор, хлор, бром, або йод, C<sub>1-25</sub> галоалкіл, такий як, наприклад, але не обмежуючись, фторметил або хлорпропіл, трифторметил, C<sub>1-25</sub> трифторметилалкіл, такий як, наприклад, трифторметилпропіл, C<sub>6-30</sub> арилалкіл, такий як, наприклад, але не обмежуючись, фенілметил, C<sub>6-30</sub> арил, такий як, наприклад, але не обмежуючись, феніл або нафтил, C<sub>1-25</sub> N-алкіламіно, такий як, наприклад, але не обмежуючись, N-метиламіно, C<sub>1-25</sub> N-діалкіламіно, такий як, наприклад, але не обмежуючись, N-диметиламіно, C<sub>1-25</sub> (N-алкіл-N-алкеніл)аміно, такий як, наприклад, але не обмежуючись, (N-метил-N-пропеніл)аміно, C<sub>1-25</sub> N-діалкеніламіно, такий як, наприклад, але не обмежуючись, N-дипропеніламіно, C<sub>1-25</sub> алкілсульфоніл, такий як, наприклад, але не обмежуючись, пропілсульфоніл, C<sub>1-25</sub> алкілсульфініл, такий як, наприклад, але не обмежуючись, метилсульфініл, C<sub>1-25</sub> алкілтіо, такий як, наприклад, але не обмежуючись, метилтіо, гідридо, C<sub>1-25</sub> ціаноалкіл, такий як, наприклад, але не обмежуючись, ціанобутил, C<sub>1-25</sub> ацил, такий як, наприклад, але не обмежуючись, ацетил, C<sub>1-25</sub> алкілкарбонілокси, такий як, наприклад, але не обмежуючись, метилкарбонілокси, нітрозо, C<sub>1-25</sub> алкоксиалкіл, такий як, наприклад, але не

обмежуючись, метоксипропіл, C<sub>1-25</sub> алкоксикарбоніл, такий як, наприклад, але не обмежуючись, метоксикарбоніл, C<sub>1-25</sub> гідроксиалкіл, такий як, наприклад, але не обмежуючись, гідроксибутил, тіокарбокси, C<sub>1-25</sub> тіокарбоксиалкіл, такий як, наприклад, але не обмежуючись, тіокарбоксипропіл, C<sub>1-25</sub> алкілтіокарбоніл, такий як, наприклад, але не обмежуючись, бутилтіокарбоніл, C<sub>1-25</sub> алкілтіокарбоніалкіл, такий як, наприклад, але не обмежуючись, метилтіокарбонілетил, C<sub>1-25</sub> алкокситіокарбоніл, такий як, наприклад, але не обмежуючись, метокситіокарбоніл, C<sub>1-25</sub> алкокситіокарбоніалкіл, такий як, наприклад, але не обмежуючись, метокситіокарбонілпропіл, сульфамойл, сульфінамойл, C<sub>1-25</sub> N-алкілсульфамойл, такий як, наприклад, але не обмежуючись, N-метилсульфамойл, C<sub>1-25</sub> N-діалкілсульфамойл, такий як, наприклад, але не обмежуючись, N-дипропілсульфамойл, C<sub>1-25</sub> N-алкілсульфінамойл, такий як, наприклад, але не обмежуючись, N-пропілсульфінамойл, C<sub>1-25</sub> N-діалкілсульфінамойл, такий як, наприклад, але не обмежуючись, N-диметилсульфінамойл, C<sub>1-25</sub> сульфамойл алкіл, такий як, наприклад, але не обмежуючись, сульфамойлметил, C<sub>1-25</sub> сульфінамойлалкіл, такий як, наприклад, але не обмежуючись, сульфінамойлпропіл, амінокарбоніл, C<sub>1-25</sub> амінокарбоніалкіл, такий як, наприклад, але не обмежуючись, амінокарбонілметил, C<sub>1-25</sub> N-алкіламінокарбоніл, такий як, наприклад, але не обмежуючись, N-пропіламінокарбоніл, C<sub>1-25</sub> N-діалкіламінокарбоніл, такий як, наприклад, але не обмежуючись, N-диметиламінокарбоніл, C<sub>1-25</sub> алкоксикарбоніламіно, такий як, наприклад, але не обмежуючись, пропоксикарбоніламіно, тіокарбамоїл, C<sub>1-25</sub> тіокарбамоїлалкіл, такий як, наприклад, але не обмежуючись, тіокарбамоїлпропіл, C<sub>1-25</sub> (N-алкіл)тіокарбамоїл, такий як, наприклад, але не обмежуючись, (N-метил)тіокарбамоїл, C<sub>1-25</sub> (N-діалкіл)тіокарбамоїл, такий як, наприклад, але не обмежуючись, (N-диметил)тіокарбамоїл, амініотіо, C<sub>1-25</sub> алкіламініотіо, такий як, наприклад, але не обмежуючись, цим, пропіламініотіо, C<sub>1-25</sub> N-діалкіламініотіо, такий як, наприклад, але не обмежуючись, N-диметиламініотіо, C<sub>1-25</sub> циклоалкіл, такий як, наприклад, але не обмежуючись, насичені моно-, бі- або трициклічні карбоциклічні кільця, C<sub>1-25</sub> циклоалкеніл, такий як, наприклад, але не обмежуючись, ненасичені моно-, бі- або трициклічні карбоциклічні кільця, C<sub>1-25</sub> арилокси, такий як, наприклад, але не обмежуючись, фенокси, C<sub>1-25</sub> циклоалкокси, такий як, наприклад, але не обмежуючись, циклопентокси, C<sub>1-25</sub> циклоалкенокси, такий як, наприклад, але не обмежуючись, циклопентенокси, гетероциклокси, C<sub>1-25</sub> гетероарилокси, C<sub>1-25</sub> гетероарил, такий як, наприклад, але не обмежуючись, піридил, піридино, морфолініл або морфоліно, гетероциклічні аміни, гетероциклічні аміді, такі як, наприклад, але не обмежуючись, піперидино або піперидиносульфамойл, N- або S-оксо і N- або S-тіоксо;

$R_2$  є розгалуженим, або нерозгалуженим, та заміщеним чи незаміщеним, вибраним з групи, яка включає гідридо,  $C_{1-10}$  алкіл, такий як, наприклад, але не обмежуючись, метил, пропіл або бутіл,  $C_{1-10}$  алкеніл, такий як, наприклад, але не обмежуючись, метеніл, пропеніл або октеніл,  $C_{1-10}$  алкініл, такий як, наприклад, етиніл, бутиніл або гептиніл, ціано,  $C_{1-10}$  галоалкіл, такий як, наприклад, але не обмежуючись, фторметил, хлорпропіл або фтороктил, трифторметил,  $C_{6-15}$  циклоалкіл, такий як, наприклад, але не обмежуючись, циклогептил або циклооктил,  $C_{6-15}$  циклоалкеніл, такий як, наприклад, але не обмежуючись, циклооктеніл або циклононеніл,  $C_{6-15}$  гетероцикліл, такий як, наприклад, але не обмежуючись, 2-тетрагідрофураніл, 3-тетрагідротисеніл, 4-піперидиніл, 2-піролідиніл або 3-морфолініл,  $C_{6-30}$  арил, такий як, наприклад, але не обмежуючись цим, феніл або нафтил,  $C_{6-30}$  гетероарил, такий як, наприклад, але не обмежуючись, фураніл, імідазоліл, хінолініл, тіазоліл, індоліл, 2-тиєніл, 3-бензофураніл або 4-піридил, гало, нітро,  $C_{6-30}$  алкіларил, такий як, наприклад, але не обмежуючись, метилфеніл або пропілфеніл,  $C_{6-30}$  алкоксиарил, такий як, наприклад, але не обмежуючись, етоксифеніл або бутоксинафтил,  $C_{1-15}$  алкілкарбоніл, такий як, наприклад, але не обмежуючись, метилкарбоніл або пропілкарбоніл, гідроксикарбоніл, амінокарбоніл,  $C_{1-15}$  N-алкіламінокарбоніл, такий як, наприклад, але не обмежуючись, N-бутиламінокарбоніл або N-пропіламінокарбоніл і  $C_{1-15}$  алкоксикарбоніл, такий як, наприклад, але не обмежуючись, метоксикарбоніл або пропоксикарбоніл,

і  $R_2$ , як він був визначений вище, може бути заміщеним одним або більшою кількістю замісників, які були визначені вище для  $R_1$ ;

$R_3$  є розгалуженим, або нерозгалуженим, та заміщеним чи незаміщеним, вибраним з групи, яка включає гідридо,  $C_{1-12}$  алкіл, такий як, наприклад, але не обмежуючись, метил або пропіл,  $C_{1-12}$  алкеніл, такий як, наприклад, але не обмежуючись, етеніл або бутеніл,  $C_{1-12}$  алкініл, такий як, наприклад, але не обмежуючись, октиніл або гептиніл,  $C_{1-20}$  алкоксиалкіл, такий як, наприклад, але не обмежуючись, метоксипропіл або етоксипропіл,  $C_{1-20}$  алкоксиалкеніл, такий як, наприклад, але не обмежуючись, метоксипропеніл або етоксипропеніл,  $C_{1-20}$  алкеноксиалкіл, такий як, наприклад, але не обмежуючись, метеноксипропіл або етеноксибутіл і  $C_{1-20}$  алкеноксиалкеніл, такий як, наприклад, метеноксиметеніл або етеноксипропеніл, і  $R_3$  як він був визначений вище може бути заміщеним одним або більшою кількістю замісників, які були визначені вище для  $R_1$ ;

$R_4$  є розгалуженим, або нерозгалуженим, та заміщеним чи незаміщеним, вибраним з групи, яка включає гідридо,  $C_{1-12}$  алкіл, такий як, наприклад, але не обмежуючись, метил або бутіл,  $C_{1-12}$  алкеніл, такий як, наприклад, але не обмежуючись, метеніл або пропеніл,  $C_{1-12}$  алкініл, такий як, наприклад, але не обмежуючись, метиніл або бутиніл,  $C_{1-20}$  алкоксиалкіл, такий як, наприклад, але не обмежуючись, метоксипропіл,

$C_{1-20}$  алкоксиалкеніл, такий як, наприклад, але не обмежуючись, метоксипропеніл,  $C_{1-20}$  алкеноксиалкіл, такий як, наприклад, метеноксипропіл,  $C_{1-20}$  алкеноксиалкеніл, такий як, наприклад, метеноксипропеніл,  $C_{6-30}$  арил, такий як, наприклад, але не обмежуючись, феніл або нафтил,  $C_{6-30}$  циклоалкіл, такий як, наприклад, але не обмежуючись, насичені моно-, бі- або трициклічні карбоциклічні кільця,  $C_{6-30}$  циклоалкеніл, такий як, наприклад, але не обмежуючись, ненасичені моно-, бі- або трициклічні карбоциклічні кільця,  $C_{6-30}$  гетероцикліл, такий як, наприклад, але не обмежуючись, 3-тетрагідрофураніл, 2-тетрагідротисеніл, 3-піперидиніл, 2-піролідиніл або 3-морфолініл і  $C_{6-30}$  гетероарил, такий як, наприклад, але не обмежуючись, фураніл, імідазоліл, хінолініл, тіазоліл, індоліл, 3-тиєніл, 2-бензофураніл або 4-піридил,

і  $R_4$ , як він був визначений вище, може бути заміщеним одним або більшою кількістю замісників, які були визначені вище для  $R_1$ . Більш переважно,  $R_1$ , як він був визначений вище, вибраний з групи, яка складається з фенілу, бензоїлу, 2,6-дифторфенілу, 4-трифторметилфенілу, 3,4-диметоксифенілу, 4-трет-бутилфенілу, 4-метилфенілу, 4-метоксифенілу, 4-феноксифенілу і 2-тиєнілу.

Більш переважно,  $R_2$ , як він був визначений вище, вибраний з групи, яка складається з ціано, циклопентанілу, фенілу і трифторметилу.

Більш переважно,  $R_3$ , як він був визначений вище, вибраний з групи, яка складається з гідридо і алкілу.

Більш переважно,  $R_4$ , як він був визначений вище, вибраний з групи, яка складається з фенілу, циклогексилу і алкілу.

Також переважно, якщо  $R_3$  і  $R_4$  є конденсованими в гетероциклічне кільце, що включає амідний атом азоту, вибране з групи, яка включає піролідино, піперидино, 4-метилпіперидино і морфоліно.

Якщо  $R_3$  і  $R_4$  є конденсованими в гетероциклічне кільце, воно може включати замісники, такі як, наприклад, але не обмежуючись, гідридо, алкіл, алкеніл, алкініл, алкоксиалкіл, алкоксиалкеніл, алкеноксиалкіл або алкеноксиалкеніл як більш детально описано нижче. Прикладами, які наведені не з метою обмеження, є гліоксилонітрил, арил-, O-карбамоїлоксим на нижченаведеній Фіг.2.

Додаткові невеликі органічні сполуки за цим винаходом в цілому представлені на нижченаведеній Фіг.3:

де  $R_6$  є розгалуженим, або нерозгалуженим, та заміщеним чи незаміщеним, вибраним з групи, яка включає  $C_{6-25}$  арил, такий як, наприклад, але не обмежуючись цим, феніл або нафтил,  $C_{3-20}$  циклоалкіл, такий як, наприклад, але не обмежуючись, насичені біциклічні карбоциклічні або трициклічні карбоциклічні кільця,  $C_{3-20}$  циклоалкеніл, такий як, наприклад, але не обмежуючись, ненасичені біциклічні карбоциклічні або трициклічні карбоциклічні кільця,  $C_{3-30}$  гетероцикліл, такий як, наприклад, але не обмежуючись, 3-тетрагідрофураніл, 2-

тетрагідротисніл, 4-піперидиніл, 2-піролідиніл або 3-морфолініл, C<sub>6-30</sub> гетероарил, такий як, наприклад, але не обмежуючись, фураніл, імідазоліл, хінолініл, тіазоліл, індоліл, 3-тисніл, 2-бензофураніл або 4-піридил, C<sub>6-30</sub> арилалкіл, такий як, наприклад, але не обмежуючись, фенілметил, C<sub>6-30</sub> арилтіоалкіл, такий як, наприклад, але не обмежуючись, фенілтіопропіл, C<sub>6-30</sub> арилалкеніл, такий як, наприклад, але не обмежуючись, фенілпропеніл, C<sub>6-30</sub> арилалкініл, такий як, наприклад, але не обмежуючись, фенілметиніл, C<sub>6-30</sub> арилоксиалкіл, такий як, наприклад, але не обмежуючись, феноксиметил, C<sub>6-30</sub> арилалкілтіоалкіл, такий як, наприклад, але не обмежуючись, фенілметтіометил і C<sub>6-30</sub> арилаоксиалкіл, такий як, наприклад, але не обмежуючись, фенілпропоксиетил,

і R<sub>6</sub> як був визначений вище, якщо він є заміщеним, заміщений одним або більшою кількістю замісників, вибраних з групи, яка включає гідрокси, карбокси, аміно, ціано, нітро, нітрат, C<sub>1-25</sub> алкіл, такий як, наприклад, але не обмежуючись, метил, етил або пропіл, C<sub>1-25</sub> алкеніл, такий як, наприклад, але не обмежуючись, метеніл, пропеніл або октеніл, C<sub>1-25</sub> алкініл, такий як, наприклад, але не обмежуючись, етиніл, бутиніл або гексеніл, C<sub>1-25</sub> алкокси, такий як, наприклад, але не обмежуючись, метокси, пропокси або бутокси, C<sub>1-25</sub> алкенокси, такий як, наприклад, але не обмежуючись, метенокси, пропенокси або октенокси, гідрокси, карбокси, аміно, C<sub>1-25</sub> (N-алкілкарбоніл)аміно, такий як, наприклад, але не обмежуючись, (N-метилкарбоніл)аміно, C<sub>1-25</sub> (N-алкілкарбоніл)-N-алкіламіно, такий як, наприклад, але не обмежуючись, (N-метилкарбоніл)-N-пропіламіно, C<sub>1-25</sub> (N-алкілкарбонілалкіл)аміно, такий як, наприклад, але не обмежуючись, (N-метилкарбонілпропіл)аміно, C<sub>6-30</sub> арилазо, такий як, наприклад, але не обмежуючись, азобензол, сульфох, сульфін, сульфгідрил, галоген, такий як, наприклад, але не обмежуючись, фтор, хлор, бром, або йод, C<sub>1-25</sub> галоалкіл, такий як, наприклад, але не обмежуючись, фторметил або хлорпропіл, трифторметил, C<sub>1-25</sub> трифторметилалкіл, такий як, наприклад, трифторметилпропіл, C<sub>6-30</sub> арилалкіл, такий як, наприклад, але не обмежуючись, фенілметил, C<sub>6-30</sub> арил, такий як, наприклад, але не обмежуючись, феніл або нафтил, C<sub>1-25</sub> N-алкіламіно, такий як, наприклад, але не обмежуючись, N-метиламіно, C<sub>1-25</sub> N-діалкіламіно, такий як, наприклад, але не обмежуючись, N-диметиламіно, C<sub>1-25</sub> (N-алкіл-N-алкеніл)аміно, такий як, наприклад, але не обмежуючись, (N-метил-N-пропеніл)аміно, C<sub>1-25</sub> N-діалкеніламіно, такий як, наприклад, але не обмежуючись, N-дипропеніламіно, C<sub>1-25</sub> алкілсульфоніл, такий як, наприклад, але не обмежуючись, пропілсульфоніл, C<sub>1-25</sub> алкілсульфініл, такий як, наприклад, але не обмежуючись, метилсульфініл, C<sub>1-25</sub> алкілтіо, такий як, наприклад, але не обмежуючись, метилтіо, гідридо, C<sub>1-25</sub> ціаноалкіл, такий як, наприклад, але не обмежуючись, ціанобутил, C<sub>1-25</sub> ацил, такий як, наприклад, але не обмежуючись, ацетил, C<sub>1-25</sub> алкілкарбонілокси, такий як, наприклад, але не обмежуючись, метилкарбонілокси, нітрозо, C<sub>1-25</sub>

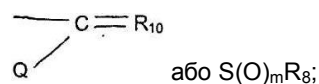
алкоксиалкіл, такий як, наприклад, але не обмежуючись, метоксипропіл, C<sub>1-25</sub> алкоксикарбоніл, такий як, наприклад, але не обмежуючись, метоксикарбоніл, C<sub>1-25</sub> гідроксиалкіл, такий як, наприклад, але не обмежуючись, гідроксибутил, тіокарбокси, C<sub>1-25</sub> тіокарбоксиалкіл, такий як, наприклад, але не обмежуючись, тіокарбоксипропіл, C<sub>1-25</sub> алкілтіокарбоніл, такий як, наприклад, але не обмежуючись, бутилтіокарбоніл, C<sub>1-25</sub> алкілтіокарбоніалкіл, такий як, наприклад, але не обмежуючись, метилтіокарбонілетил, C<sub>1-25</sub> алкокситіокарбоніл, такий як, наприклад, але не обмежуючись, метокситіокарбоніл, C<sub>1-25</sub> алкокситіокарбоніалкіл, такий як, наприклад, але не обмежуючись, метокситіокарбонілпропіл, сульфамойл, сульфінамойл, C<sub>1-25</sub> N-алкілсульфамойл, такий як, наприклад, але не обмежуючись, N-метилсульфамойл, C<sub>1-25</sub> N-діалкілсульфамойл, такий як, наприклад, але не обмежуючись, N-дипропілсульфамойл, C<sub>1-25</sub> N-алкілсульфінамойл, такий як, наприклад, але не обмежуючись, N-пропілсульфінамойл, C<sub>1-25</sub> N-діалкілсульфінамойл, такий як, наприклад, але не обмежуючись, N-диметилсульфінамойл, C<sub>1-25</sub> сульфамойлалкіл, такий як, наприклад, але не обмежуючись, сульфамойлметил, C<sub>1-25</sub> сульфінамойлалкіл, такий як, наприклад, але не обмежуючись, сульфінамойлпропіл, амінокарбоніл, C<sub>1-25</sub> амінокарбоніалкіл, такий як, наприклад, але не обмежуючись, амінокарбонілметил, C<sub>1-25</sub> N-алкіламінокарбоніл, такий як, наприклад, але не обмежуючись, N-пропіламінокарбоніл, C<sub>1-25</sub> N-діалкіламінокарбоніл, такий як, наприклад, але не обмежуючись, N-диметиламінокарбоніл, C<sub>1-25</sub> алкоксикарбоніламіно, такий як, наприклад, але не обмежуючись, пропоксикарбоніламіно, тіокарбамоїл, C<sub>1-25</sub> тіокарбамоїлалкіл, такий як, наприклад, але не обмежуючись, тіокарбамоїлпропіл, C<sub>1-25</sub> (N-алкіл)тіокарбамоїл, такий як, наприклад, але не обмежуючись, (N-метил)тіокарбамоїл, C<sub>1-25</sub> (N-діалкіл)тіокарбамоїл, такий як, наприклад, але не обмежуючись, (N-диметил)тіокарбамоїл, амініотіо, C<sub>1-25</sub> алкіламініотіо, такий як, наприклад, але не обмежуючись, пропіламініотіо, C<sub>1-25</sub> N-діалкіламініотіо, такий як, наприклад, але не обмежуючись, N-диметиламініотіо, C<sub>1-25</sub> циклоалкіл, такий як, наприклад, але не обмежуючись, насичені моно-, бі- або трициклічні карбоциклічні кільця, C<sub>1-25</sub> циклоалкеніл, такий як, наприклад, але не обмежуючись, ненасичені моно-, бі- або трициклічні карбоциклічні кільця, C<sub>1-25</sub> арилокси, такий як, наприклад, але не обмежуючись, фенокси, C<sub>1-25</sub> циклоалкокси, такий як, наприклад, але не обмежуючись, циклопентокси, C<sub>1-25</sub> циклоалкенокси, такий як, наприклад, але не обмежуючись, циклопентенокси, гетероциклокси, C<sub>1-25</sub> гетероарилокси, C<sub>1-25</sub> гетероарил, такий як, наприклад, але не обмежуючись, піридил, піридино, морфолініл або морфоліно, гетероциклічні аміни, гетероциклічні аміді, такі як, наприклад, але не обмежуючись, піперидино або піперидиносульфамойл, N- або S-оксо і N- або S-тіоксо;

У вибраний з групи, яка складається з O і S;  
 $R_7$  групи можуть бути однаковими або різними, вибраними з групи, яка включає H або  $C_{1-15}$  алкіл;  
 $R_8$  є розгалуженим, або нерозгалуженим, та заміщеним чи незаміщеним, вибраним з групи, яка включає гідридо, трифторметил, ціано,  $C_{1-12}$  алкіл, такий як, наприклад, але не обмежуючись, метил або бутіл,  $C_{1-12}$  алкеніл, такий як, наприклад, але не обмежуючись цим, метеніл або пропеніл,  $SmC_{1-12}$  алкініл, такий як, наприклад, але не обмежуючись, метиніл або бутиніл,  $C_{1-25}$  алкокси, такий як, наприклад, але не обмежуючись, метокси, пропокси або бутокси,  $C_{1-25}$  алкенокси, такий як, наприклад, але не обмежуючись, метенокси, пропенокси або октенокси,  $C_{1-25}$  алкінокси, такий як, наприклад, але не обмежуючись, метинокси, пропінокси або октинокси,  $C_{1-25}$  алкілтіо, такий як, наприклад, але не обмежуючись, метилтіо, пропілтіо або октилтіо,  $C_{1-25}$  алкілкарбокси, такий як, наприклад, але не обмежуючись, метилкарбокси, пропілкарбокси або октилкарбокси,  $C_{1-25}$  алкенілкарбокси, такий як, наприклад, але не обмежуючись, метенілкарбокси, пропенілкарбокси або октенілкарбокси,  $C_{1-25}$  алкініл карбокси, такий як, наприклад, але не обмежуючись, метинілкарбокси, пропінілкарбокси або октинілкарбокси,  $C_{1-25}$  аміноалкіл, такий як, наприклад, але не обмежуючись, амінометил, амінопропіл або амінооктил,  $C_{1-25}$  алкіламіноалкіл, такий як, наприклад, але не обмежуючись, пропіламінометил, етиламінопропіл або бутіл амінооктил,  $C_{1-25}$  діалкіламіноалкіл, такий як, наприклад, але не обмежуючись, дипропіламінометил, діетиламінопропіл або дибутиламінооктил,  $C_{6-30}$  арил, такий як, наприклад, але не обмежуючись, феніл або нафтил,  $C_{6-30}$  циклоалкіл, такий як, наприклад, але не обмежуючись, насичені моно-, бі- або трициклічні карбоциклічні кільця,  $C_{6-30}$  циклоалкеніл, такий як, наприклад, але не обмежуючись, ненасичені моно-, бі- або трициклічні карбоциклічні кільця,  $C_{6-30}$  гетероцикліл, такий як, наприклад, але не обмежуючись, 3-тетрагідрофураніл, 2-тетрагідротисніл, 3-піперидиніл, 2-піролідиніл або 3-морфолініл,  $C_{6-30}$  гетероарил, такий як, наприклад, але не обмежуючись, фураніл, імідазоліл, хінолініл, тiazоліл, індоліл, 3-тисніл, 2-бензофураніл або 4-піридил,  $C_{6-30}$  арилалкіл, такий як, наприклад, але не обмежуючись, фенілметил або нафтилпропіл,  $C_{6-30}$  циклоалкілалкіл, такий як, наприклад, але не обмежуючись, насичені моно-, бі- або трициклічні алкільовані карбоциклічні кільця,  $C_{6-30}$  циклоалкенілалкіл, такий як, наприклад, але не обмежуючись, ненасичені моно-, бі- або трициклічні алкільовані карбоциклічні кільця,  $C_{6-30}$  циклоалкілкарбокси, такий як, наприклад, але не обмежуючись, циклопентилкарбокси,  $C_{6-30}$  циклоалкенілкарбокси, такий як, наприклад, але не обмежуючись, циклопентенілкарбокси,  $C_{6-30}$  гетероциклоалкіл, такий як, наприклад, але не обмежуючись, гетероциклооктил,  $C_{6-30}$  гетероарилалкіл, такий як, наприклад, але не обмежуючись, гетерофенілметил,  $C_{6-30}$  арилкарбокси, такий як, наприклад, але не обмежуючись, нафтилкарбокси,

$C_{6-30}$  гетероциклілкарбокси і  $C_{6-30}$  гетероарилкарбокси, такий як, наприклад, але не обмежуючись, гетеронафтилкарбокси,

і  $R_8$ , як він був визначений вище, може бути заміщеним одним або більшою кількістю замісників, які були визначені вище для  $R_6$ ;

$R_9$  є або



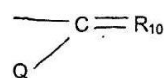
$R_{10}$  вибраний з групи, яка складається з O, S,  $\text{CH-NO}_2$ ,  $\text{N-NO}_2$ ,  $\text{N-S}(\text{O})_2\text{-CH}_3$  і  $\text{N-CN}$ ;

$Q \in \text{NR}_8\text{R}_8$ , через що  $R_8$  групи можуть бути конденсованими в гетероциклічне кільце, яке може також включати замісники, такі як, наприклад, але не обмежуючись, гідридо,  $C_{1-12}$  алкіл,  $C_{1-12}$  алкеніл,  $C_{1-12}$  алкініл,  $C_{1-25}$  алкоксиалкіл,  $C_{1-25}$  алкоксиалкеніл,  $C_{1-25}$  алкеноксиалкіл або  $C_{1-25}$  алкеноксиалкеніл, як більш детально описано нижче;

$m$  є цілим числом меншим, ніж 3; і

$n$  є цілим числом меншим, ніж 7.

Переважними сполуками, які мають загальну структуру за вищенаведеною Фіг.3, включають, наприклад, але не обмежуються ними, сполуки, де  $R_6$  є нафтилом (альфа- або бета-), або 2,3-дихлорфенілом,  $Y$  є киснем, обидві  $R_7$  групи є гідридо,  $n$  є два або три,  $R_8$  є ізопропілом і  $R_9$  є



де  $R_{10}$  є киснем і  $Q \in \text{NR}_8\text{R}_8$  з одною  $R_8$  групою, яка є гідридо, а інша - гідридо або метилом. Крім того, деякі сполуки згідно з даним винаходом можуть існувати у різних ізомерних формах. Даний винахід включає всі такі ізомери, як окремо у чистій формі, так і вигляді домішки, включно із рацемічними сумішами.

Крім того, невеликі органічні сполуки за цим винаходом є в цьому представлені на нижченаведеній Фіг.4:

де  $R_6$  відповідає визначенню  $R_6$  на Фіг.3 і може бути заміщеним одним або більшою кількістю замісників, які були визначені вище для  $R_6$ ;

$Y$  відповідає визначенню  $Y$  на вищенаведеній Фіг.3;

$R_{11}$  вибраний з групи, яка складається з гідридо,  $C_{1-15}$  розгалуженого або прямого алкілу і  $C_{1-15}$  розгалуженого або прямого алкенілу;

$R_{12}$  вибраний з групи, яка складається з гідридо і  $C_{1-15}$  алкілу;

$L$  вибраний з групи, яка складається з нітрату,  $YR_{13}$  і  $\text{NR}_8R_9$ ;

$R_{13}$  вибраний з групи, яка складається з  $C_{1-15}$  алкілу,  $C_{1-15}$  алкенілу,  $C_{1-15}$  алкінілу,  $C_{1-15}$  галоалкілу, трифторметилу і ціанометилу;

$R_3$  відповідає визначенню  $R_3$  на Фіг.3 і може бути заміщеним одним або більшою кількістю замісників, які були визначені вище для  $R_8$ ;

$R_9$ ,  $R_{10}$ ,  $Q$  і  $m$  відповідають визначенням  $R_9$ ,  $R_{10}$ ,  $Q$  і  $m$ , відповідно, на вищенаведеній Фіг.3;

$q$  є цілим числом меншим, ніж 5; і

$t$  є цілим числом меншим, ніж 9.

Додаткові сполуки за цим винаходом ґрунтуються на засадах неklasичних біоізоестерів, і ілюстровані загальними структурами на нижченаведених Фіг.5-8:

де W, Z, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, і R<sub>4</sub> мають визначені значення на Фіг.1;

U є сульфінілом або сульфонілом; і

R<sub>5</sub> вибраний з групи, яка складається з гідридо, ціано, гало, трифторметилу, галоалкілу, алкілу, алкенілу, алкінілу, арилу, арилокси, алкокси, алкенокси, циклоалкілу, циклоалкенілу, циклоалкокси, циклоалкенокси, гетероциклілу, гетероциклокси, гетероарилу і гетероарилокси, як далі визначено для замісників R<sub>1</sub> на наведений Фіг.1.

Деякі невеликі органічні сполуки згідно з даним винаходом можуть існувати у різних ізомерних формах, зокрема, ізомерах, обумовлених оксидним азот-вуглецевим зв'язком, який представлений на Фіг.1-8 символом



Винахід включає всі такі ізомери, як окремі у чистій формі, так і як домішку, включно з рацемічними сумішами.

Прикладами низькомолекулярних органічних сполук за цим винаходом є, але не обмежуються ними, інгібітори аденілілциклази (AC), такі як, наприклад, але не обмежуючись ними, 9-(тетрагідро-2'-фурил)аденін, 2',5'-дидеооксиаденозин і міконазол, активатори фосфоліпази D (PLD), такі як але не обмежуючись ними, рокситроміцин, іон фториду, брадикінін, прогестерон, ендотелій, вазопресин, 4-гідроксинафтален, інтерлейкін-11, ангіотензин II, N-(6-аміногексил)-5-хлор-1-нафталінсульфонамід і окислені ліпопротеїни низької щільності, активатори циклічної аденозинмонофосфат (сAMP) фосфодіестерази (CAP), такі як, наприклад, але не обмежуючись ними, фосфатидні кислоти, такі як діолеоїл, діоктаноїл і 1-стеароїл-2-арахідоїл-sn-гліцерол-3-фосфат, аналоги фосфатидної кислоти, такі як тіофосфатидна кислота і фосфатидна кислота (PA), що радше містить алкілетерні, або вінілетерні зв'язки, ніж естерні зв'язки і піразиноїлгуанідин, інгібітори протеїнкінази A, такі як, наприклад, але не обмежуючись ними, (N-[2-((p-бромцинаміл)аміно)етил]-5-ізохінолінсульфонамід, інгібітори протеїнфосфатази, такі як, наприклад, але не обмежуючись, солі ванадію, такі як калій бісперксо(1,10-фенантролін)оксовандат і дикалій бісперксо(піколінат)оксовандат, молібдат оксоаніони, вольфрамат оксоаніони і дефостатини, такі як 3,4-дигідрокси-N-метил-N-нітрозозанілін і 3,6-дигідрокси-N-метил-N-нітрозозанілін, інгібітори фосфатидат фосфогідролази/катіонні амфифільні речовини, такі як, наприклад, але не обмежуючись, пропранолол, тетракаїн, мепакрин, десметилімпраамін, хлопромазин і дезипраамін, активатори Rho, такі як, наприклад, але не обмежуючись, сфінгозин-1-фосфат, агенти, що знижують рівень ліпідів, або

антигіперліпопротеїнемічні агенти, такі як, наприклад, але не обмежуючись, 2-тетрадецилгліцидова кислота, 5-(тетрадецилокси)-2-фуранкарбонова кислота, 3-тріадикарбонова кислота, 3-(4-метилпіперазин-1-іл)-1-фенілпропанон, 6,7-дигідро-5H-добенз[с,е]азепін, N-2-n-бутиліндазолон, 4-феніл-5,5-дикарбетокси-2-піролідинон, 4-(4-гідрокси-3-йодфеноксид)3,5-дигідрокорична кислота, 1-метил-4-піперидил біс(p-хлорфеноксид)ацетат, 2-[[1-метил-2-[3-(трифторметил)феніл]етил]аміно]етанол бензоат і 4-оксид 5-метилпіразинкарбонової кислоти і ліганди конканавалін A (Con A) рецептора, такі як, наприклад, але не обмежуючись, ацетилхолінстераза і комплементний протеїн 1q.

Низькомолекулярні органічні сполуки згідно з даним винаходом описані ще детальніше у наступних прикладах.

Приклад 1: Низькомолекулярні сполуки, які збільшують експресію або активність асоційованого із клітиною компонента, який проявляє желатиназну активність, виявлені за допомогою скринінгового аналізу на основі клітин, яким визначають гідроліз тіопептолідного субстрату

A. Тіопептолідний аналіз для виявлення асоційованої із клітинами желатиназної активності, приписаної MT-MMP:

Клітини TM резус-мавп культивували та підтримували протягом принаймні двох тижнів у 96-луночних мікротитрувальних планшетах у середовищі для вирощування, такому як середовище Дульбекко Modified Eagles (DMEM) та 15% (об./об.) бичачої плідної сироватки (FBS), яка містила 1% сироватки телят, або середовище, яке є більш придатним для ендотеліальних клітин через його нижчий вміст сироватки, таке як MCDB 131, доповнене добавкою для росту ендотеліальних клітин, 1% або менше FBS, або сироватки телят і певних добавок, описаних у [публікації Knedler і Ham, In Vitro Cellular і Dev. Biol. 23:481 (1987)]. За два дні до тестування сполук, середовище замінювали певним, вільним від сироватки середовищем, таким як Мінімальне необхідне середовище (MEM), які містило визначені добавки, описані у [публікації Schachtschabel і Binniger, Z.f.Gerontol. 26:243 (1993)], але переважно використовуючи базальне середовище, таке як MCDB 131, яке містить визначені добавки, через відсутність речовин, що заважають, які можуть зв'язатись або конкурувати з тестовими сполуками, і через його здатність підтримувати ендотеліальні клітини, такі як клітини TM, у вигляді стабільного, непроліферативного моношару при оптимізації експресії нативних структурних і функціональних характеристик. Якщо спеціально не вказано інше, усі тестові сполуки готували у вигляді основних розчинів у диметилсульфоксиді (DMCO) із кінцевою концентрацією 10мг/мл. Основні розчини зберігали у ексікаторі при -20 градусах за Цельсієм. При дослідженні сполук, сполуки розводили до кінцевих концентрацій 0,3мкг/мл і 15мкг/мл у збідненому культуральному середовищі на основі середовища Ames, так званому Конканавалін A (Con A) кондиційному середовищі (CACM). Клітини

ТМ мавп інкубували із тестовими сполуками 48 годин. Контрольне середовище САСМ із ДМСО і позитивним контролем, що містив 5мкг/мл Con A із ДМСО, проганяли одночасно. Наприкінці інкубаційного періоду, експериментальні середовища заміщували 100мкл буфера, якій складав частину суміші для проведення тіопептолідного аналізу (50ммоль/л HEPES, 5ммоль/л CaCl<sub>2</sub>, 3,5ммоль/л KCl, 106ммоль/л NaCl, 0.02% (об./об.) Brij 35, pH 7,5). Потім 100мкл концентрованої у два рази (2X) суміші субстрату тіопептолідну (з у сорок разів (40X) концентрованого готового ДМСО, з одержанням 1ммоль/л кінцевої концентрації) тільки що об'єднаної з тіоловим реагентом (5,5'дитіобіс(2-нітробензойною кислотою (DTNB) з у двадцять разів (20X) концентрованого готового ДМСО з одержанням 1ммоль/л) додавали до кожної лунки і інкубували при 37 градусах за Цельсієм протягом двох годин при обережному помішуванні.

Наприкінці інкубаційного періоду, за допомогою зчитувального пристрою з планшети для проведення спектрофотометричного аналізу, визначали оптичну щільність (ОЩ) при 410nm для кожної лунки після автоматичного віднімання фону лунк, які містили реакційну суміш, але без клітин. Середня ОЩ на двогодинному кінцевому моменті часу для кожної тестової сполуки при усіх концентраціях підраховувалась тричі. Підрахунки взяли за показник рівня асоційованої з клітинами рівня МТ-ММР, який відповідає або її активності (каталітична здатність ензиму), або експреси (кількість функціональних сполук). Відсоток різниці у ОЩ для кожного зразка, порівнюваного з контрольним САСМ, відображає ефективність кожної тестової сполуки або комбінацій сполук викликати підвищення рівня МТ-ММР. У якості альтернативи, наприкінці зчитування ОЩ, можна застосувати середнє значення появи продукту реакції (значення V), одержане в результаті прямого підбору кращих показників відношення абсорбції до часу. У цьому випадку, виміри проводяться кожні п'ять хвилин із показниками першого і, можливо, останнього моменту часу, які не застосовуються при підборі і звичайно не беруться до уваги.

В. Тестування низькомолекулярних органічних сполук на асоційовану з МТ-ММР активність:

Клітини ТМ піддавали впливу сполук і комбінацій сполук шляхом одночасного додавання з різних готових розчинів у інкубаційне середовище.

#### 1. Піперидилкарбонілнітрилоксим:

Піперидилкарбонілнітрилоксим синтезували способом, описаним у [патенті США №4453974], який повністю включений до цього опису у якості посилання. Результати тестування сполук наведені у Таблиці 1.

Таблиця 1

| Сполука | Конц. мкмоль/л | Відсоток активації<br>Вище контрольного показника |
|---------|----------------|---|
| 1       | 0,9<br>47.3.1  | 48,1<br>260,4                                     |
| 2       | 1,0<br>51.1.1  | 33,8<br>420,5                                     |
| 3       | 0,9<br>42.9.1  | 14,8<br>350,1                                     |

#### 2. Арилоксидіалкілсечовини:

Арилоксидіалкілсечовини синтезували способом, описаним у [патенті США №5021429], який повністю включений у цей опис у якості посилання. Результати тестування сполук наведені нижче у Таблиці 2.

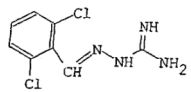
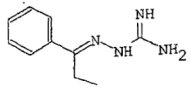
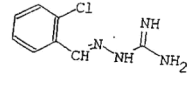
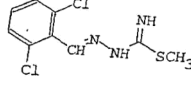
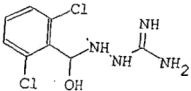
Таблиця 2

| Сполука | Конц. мкмоль/л | Відсоток активації<br>Вище контрольного показника |
|---------|----------------|---|
| 4       | 1,0<br>49,6    | 5,9<br>73,4                                       |
| 5       | 1,1<br>57,0    | (-16,4)<br>94,9                                   |
| 6       | 1,0<br>52,4    | 2,2<br>207,9                                      |
| 7       | 1,0<br>49,2    | (-7,9)<br>274,0                                   |

#### 3. Гуанобензоли:

Гуанобензоли пропонуються до продажу Sigma Aldrich Corporation, St. Louis, Міссурі. Результати тестування сполук представлені нижче у Таблиці 3.

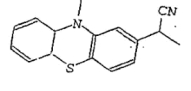
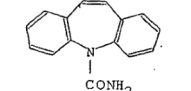
Таблиця 3

| Сполука   | Конц. мкмоль/л | Відсоток активації<br>Вище контрольного показника |
|---|----------------|---|
| 8   | 2,6            | 2,9   |
|  | 12,98          | 12,7  |
|   | 64,91          | 54,3  |
|   | 129,81         | 106,8   |
| 9   | 1,18           | 21,4  |
|  | 118,44         | 82,4  |
| 10  | 0,3            | (-0,5)  |
|  | 76,28          | 75,5  |
| 11  | 1,14           | (-20,9)   |
|  | 57,22          | 88,1  |
| 12  | 1,05           | 3,2   |
|  | 52,53          | 101,6   |

#### 4. Трициклічні сполуки:

Трициклічні сполуки пропонуються до продажу Sigma Aldrich Corporation, St. Louis, Міссурі. Результати тестування сполук представлені нижче у Таблиці 4.

Таблиця 4

| Сполука   | Конц. мкмоль/л | Відсоток активації<br>Вище контрольного показника |
|---|----------------|---|
| 13  | 1,1            | 74,6  |
|  | 55,9           | 68,5  |
| 14  | 1,27           | 7,7   |
|  | 63,49          | 115,6   |

Відносно негативних показників ОЩ, зчитаних при скринінговому аналізі для MT-MMP, в результаті незначного проявлення кольору у контролях, контрольні показники зчитування ОЩ були вище нуля і відображали визначаючий рівень експресії MT-MMP. Від'ємні показники могли бути обумовлені штучними перешкодами при зчитуванні ОЩ при 410nm, частково через абсорбуючі властивості тестової сполуки, або через втрату клітин у лунці. Також можливо, що, в результаті інкубування із тестовою сполукою при певній концентрації протягом 48 годин, буде відбуватись чиста втрата білка MT-MMP, або зменшення активності MMP у порівнянні з контролем.

Як свідчать представлені нижче результати, деякі структурні характеристики очевидно є

суттєвими для активності: 1) піперидинове кільце; 2) карбоніл-оксимний кістяк; 3) нітрильна група; і 4) ароматичне кільце, приєднане до того ж оксимвуглецю як нітрil. Крім того, деякі функціональні групи, приєднані до ароматичного кільця, підвищують активність сполуки.

Приклад 2: Низькомолекулярні органічні сполуки, які мають синергетичну дію при їх застосуванні в комбінації, або одна з одною, або з лектином Конканаваліном А, на підвищену експресію, або активність асоційованого із клітинами компонента, який має желатиназну активність, яку визначали за допомогою скринінгового аналізу на основі клітин, яким вимірювали гідроліз тіопептолідного субстрату

Конканавалін А (Con A) зв'язується з маннозними групами на глікопротеїнах клітин мембрани. Через його чотириохваленту природу, зв'язок Con A спричиняє олігомеризацію цих "рецепторів", ймовірно у формі гетерогенних агрегатів. Стимуляція Con A зумовлює підвищену експресію MT-MMP із супутньою здатністю до активації proGel A. Відповідь, виміряна через амплітуду зимографічних смуг і шляхом тіопептолідного аналізу, залежить від дозування. Таким чином, ефект співактивації при застосуванні майже максимальної дози Con A разом із обробкою низькомолекулярною сполукою, яка окремо може бути активною, а може і не бути активною, визначається у наступному дослідженні активації.

А. Дослідження співактивації для визначення асоційованої із клітинами желатиназної активності, яка приписується MT-MMP:

Для дослідження співактивації, якому передували описані вище попередні стадії перед інкубацією з тестовими сполуками у Прикладі 1, клітини піддавали одному із наступних протоколів.

Протокол 1. Клітини інкубували з певною тестовою сполукою двадцять чотири години. Після інкубаційного періоду йшов наступний інкубаційний період, що тривав двадцять чотири години, протягом якого культуральне середовище, яке містило першу тестову сполуку, повністю заміщувалось середовищем, яке містило 5мкг/мл Con A.

Протокол 2. Клітини інкубували з певною тестовою сполукою двадцять чотири години. Після інкубаційного періоду йшов наступний інкубаційний період, що тривав сорок вісім годин, протягом якого культуральне середовище, яке містило першу тестову сполуку повністю заміщувалось середовищем, яке містило або Con A, як описано вище, або другу тестову сполуку.

Протокол 3. Клітини інкубували з комбінацією тестової сполуки із 5мкг/мл Con A сорок вісім годин.

Два контролі, із або без 5мкг/мл Con A, проганяли одночасно як описано у Прикладі 1. Після інкубування із цими агентами, клітини оброблювали так, як у Прикладі 1. Замість порівняння показників ОЩ з контрольним CASM, результати порівнювали із зразком, в якому використали Con A окремо, або з одною тестовою сполукою, як було описано у Протоколі 2 вище, як представлено у Таблиці 5 нижче.

Таблиця 5

| Сполука | Протокол | Конц. мкмоль/л<br>(з Соп А якщо не<br>вказано інше) | Активність (% збільшення, вище за<br>Соп А, або відповідно до вказаного) |
|---------|----------|---|--|
| 6       | 1        | 104,8   | 183,9  |
| 6       | 2        | 34,9  | 49,0   |
| 6       | 2        | 100,0   | 70,9   |
| 7       | 2        | 49,1  | 59,8   |
| 6 і 3   | 2        | 34,9; 14,3  | 18,1 (лише вище 3)   |
| 6 і 3   | 2        | 100,0; 42,9   | 39,6 (лише вище 3)   |
| 13      | 1        | 1,1   | 18,1   |
| 13      | 1        | 55,9  | 109,5  |

Зручною формою для введення однієї або більшої кількості низькомолекулярних органічних сполук за цим винаходом для підвищення активності Желатинази А в окулярних клітинах є фармацевтично прийнятна композиція, яка містить одну або більшу кількість наступних речовин:

одну або більшу кількість низькомолекулярних органічних сполук, або один або більшу кількість гідратів сполук;

одну або більшу кількість низькомолекулярних органічних сполук, одну або більшу кількість кислотно-адитивних солей сполук, де придатні кислоти включають, наприклад, але не обмежуються цим, мінеральні кислоти, такі як галогенводневі кислоти, органічні кислоти, такі як оцтова кислота, або кислоти, які є малорозчинними і передають їх солям властивості уповільненого вивільнення, такі як памоїнова кислота; і

одну або більшу кількість низькомолекулярних органічних сполук, або одну або більшу кількість основних адитивних солей сполук, причому придатні солі включають ті, які утворюються неорганічними основами, такими як гідроксиди, карбонати, бікарбонати, або алкоксиди лужних або лужноземельних металів, органічні основи, такі як моно-, ди-, і триалкіламіни, алканоламіни, алкендіаміни, фенілалкіламіни, циклічні насичені основи, циклічні ненасичені основи, або алкіл аміни, які утворюють четвертинні солі.

Органічні основи, які утворюють такі солі, мають придатний молекулярний розмір для того, щоб бути терапевтично прийнятними. Кислотні і основні адитивні солі за цим винаходом одержують відомими способами, відомими фахівцям у цій галузі.

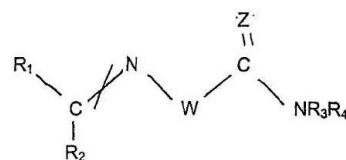
Якщо такі фармацевтично прийнятні композиції готують у вигляді стерильного розчину, або суспензії у воді або іншому водному середовищі, такі рецептури можуть також включати фізіологічні соляні розчини, в яких рівень рН придатно доведений та/або забуферований, і тонічність придатно доведена для забезпечення оптимальної абсорбції, розповсюдження, вивільнення та/або ефективності на місці дії на або у оці.

Якщо такі фармацевтично прийнятні композиції готують у вигляді неводних розчинів або суспензій, така рецептура може включати масло, органічний розчинник або метилсульфоксид. Також, рецептури за цим винаходом можуть також включати циклодекстрин, детергент, або інші нетоксичні фармацевтичні

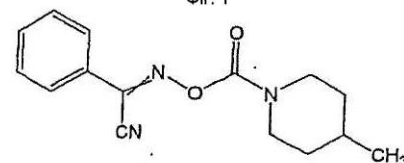
екципієнти, об'єднані ковалентно або нековалентно з інкапсулюючою речовиною, яка здатна до біорозкладу, або не піддається ерозії, такою як полімер, які відомі фахівцям у цій галузі.

Низькомолекулярні органічні сполуки за цим винаходом призначаються для лікування глаукоми шляхом доставки в тканини трабекулярної мережі ока. Способи доставки однієї або більшої кількості низькомолекулярних органічних сполук за цим винаходом включають, наприклад, але не обмежуються, для зовнішнього застосування краплі для очей, мазі або імплантатів, ін'єкції або введення розчину, суспензії або імплантату тривалого вивільнення у зовнішню камеру склери ока, зовнішні аплікації на склері ока, та/або призначення як додаткового фармацевтичного лікування при хірургічному лікуванні глаукоми, а також разом із фільтраційною хірургією. Різноманітні способи доставки включають одиничне або багаторазове дозування, таке як при схемі оперативного короткочасного лікування, яке здійснюється одноразово, або періодично через певні проміжки часу, яке може бути корисним як альтернатива тривалій терапії. В цьому випадку сполуки можуть бути корисними для варіювання рівнів підвищення витоку водянистої вологи через трабекулярну мережу і прилягаючі системи.

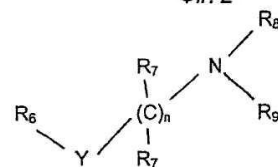
Хоча у цьому описі деякі конкретні втілення цього винаходу, для фахівця у цій галузі буде очевидним, що можуть бути зроблені багато модифікацій, не відходячи від духу і об'єму цього винаходу, і що він не обмежується окремо описаними тут формами, а лише об'ємом доданої формули винаходу.



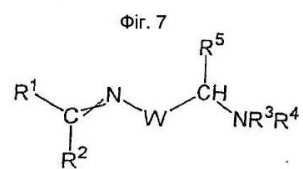
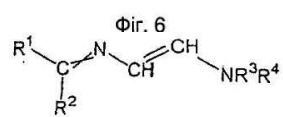
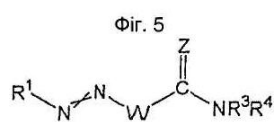
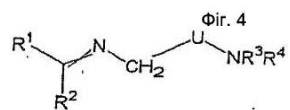
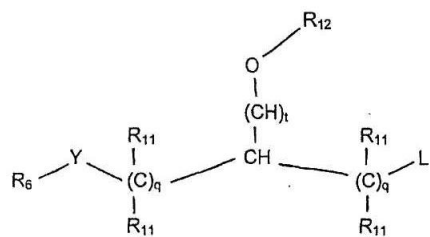
Фіг. 1



Фіг. 2



Фіг. 3



$$\Phi \text{ir. 8}$$