



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **96115** (13) **C2**

(51) **МПК** (2011.01)

C07C 309/00

C07C 311/32 (2006.01)

C07D 207/333 (2006.01)

C07D 217/04 (2006.01)

C07D 295/084 (2006.01)

C07D 471/04 (2006.01)

C07F 9/165 (2006.01)

C07F 9/24 (2006.01)

C07D 207/32 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

(54) СПОСІБ І КОМПОЗИЦІЯ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ АМІЛОЇДОГЕННИХ ЗАХВОРЮВАНЬ

1

2

(21) a200600637

(22) 21.06.2004

(24) 10.10.2011

(86) PCT/IB2004/002375, 21.06.2004

(31) 10/871,365

(32) 18.06.2004

(33) US

(31) 10/871,514

(32) 18.06.2004

(33) US

(31) 60/480,906

(32) 23.06.2003

(33) US

(31) 60/512,047

(32) 17.10.2003

(33) US

(46) 10.10.2011, Бюл.№ 19, 2011 р.

(72) КОНГ КСЯНКВІ, СА, МІГНО ДАВІД, СА, ВА-
ЛАДЕ ІЗАБЕЛЛА, СА, ВУ КСІНФУ, СА, ГЕРВАІС
ФРАНСІН, СА

(73) БЕЛЛАС ХЕЛС (ІНТЕРНЕТНЛ) ЛІМІТЕД, СН

(56) WO 00/64420 A 02.11.2000

WO 96/28187 A 19.09.1996

WO 00/71101 A 30.11.2000

WO 01/03680 A 18.01.2001

WO 97/14306 A 24.04.1997

DATABASE BEILSTEIN BEILSTEIN INSTITUT ZUR
FORDERUNG DER CHEMISCHEN
WISSENSCHAFTEN, FRANKFURT AM MAIN, DE;
XP002314317 Database accession no. BRN 4261672
& ISKANDER MN ET AL.: EUR. J. MED. CHEM.
CHIM. THER., vol. 26, no. 2, 1991, pages 129-136,

DATABASE BEILSTEIN BEILSTEIN INSTITUT ZUR
FORDERUNG DER CHEMISCHEN
WISSENSCHAFTEN, FRANKFURT AM MAIN, DE;
XP002314318 Database accession no. BRN 7023352
& CAMPAGNA F. ET AL.: FARMACO, vol. 49, no. 10,
1994, pages 653-58,

DATABASE BEILSTEIN BEILSTEIN INSTITUT ZUR
FORDERUNG DER CHEMISCHEN
WISSENSCHAFTEN, FRANKFURT AM MAIN, DE;
XP002314319 Database accession no. BRN 8919306
& KILLDAY K. B. ET AL.: J. NAT. PROD., vol. 64, no.
4, 2001, pages 525-526,

DATABASE BEILSTEIN BEILSTEIN INSTITUT ZUR
FORDERUNG DER CHEMISCHEN
WISSENSCHAFTEN, FRANKFURT AM MAIN, DE;
XP002314320 Database accession no. BRN 6023409
& TOMSON ET AL.: J. APPL. CHEM. USSR, ENGL.
TRANSL., vol. 57, no. 9, 1984, pages 1885-91,

DATABASE BEILSTEIN BEILSTEIN INSTITUT ZUR
FORDERUNG DER CHEMISCHEN
WISSENSCHAFTEN, FRANKFURT AM MAIN, DE;
XP002314321 Database accession no. BRN 2272192
& WOOD. J. M. ET AL.: J. CHEM. SOC. PERKIN
TRANS 2, 5, 2002, pages 938-46,

DATABASE BEILSTEIN BEILSTEIN INSTITUT ZUR
FORDERUNG DER CHEMISCHEN
WISSENSCHAFTEN, FRANKFURT AM MAIN, DE;
XP002314322 Database accession no. BRN 3948718
& HELFERICH B. ET AL.: JUSTUS LIEBIGS ANN.
CHEM., 651, 1962, pages 33-42,

DATABASE BEILSTEIN BEILSTEIN INSTITUT ZUR
FORDERUNG DER CHEMISCHEN
WISSENSCHAFTEN, FRANKFURT AM MAIN, DE;
XP002314323 Database accession no. BRN 1712477
& ABDERHALDEN; RIESZ:
FERMENTFORSCHUNG, 12, 1930, page 198,

DATABASE BEILSTEIN BEILSTEIN INSTITUT ZUR
FORDERUNG DER CHEMISCHEN
WISSENSCHAFTEN, FRANKFURT AM MAIN, DE;
XP002314324 Database accession no. BRN 2972476
& DORN, WALTER: Z. CHEM., 7, 1967, page 151,

DATABASE BEILSTEIN BEILSTEIN INSTITUT ZUR
FORDERUNG DER CHEMISCHEN
WISSENSCHAFTEN, FRANKFURT AM MAIN, DE;

(13) **C2**

(11) **96115**

(19) **UA**

XP002314325 Database accession no. BRN 2434022 & JUSTUS LIEBIGS ANN. CHEM., 647, 1961, pages 37-40,

US 4 085 134 A 18.04.1978

DATABASE BEILSTEIN BEILSTEIN INSTITUT ZUR FORDERUNG DER CHEMISCHEN WISSENSCHAFTEN, FRANKFURT AM MAIN, DE;

XP002314326 Database accession no. BRN 5620601 & IENAGA, KAZUHARA ET AL.: CHEM. PHARM. BULL., vol. 36, no. 8, 1988, pages 2796-2801,

DATABASE BEILSTEIN BEILSTEIN INSTITUT ZUR FORDERUNG DER CHEMISCHEN WISSENSCHAFTEN, FRANKFURT AM MAIN, DE;

XP002314327 Database accession no. BRN 2846394 & IIDA ET AL.: KOGYO KAGAKU ZASSHI, 72, 1969, page 887,

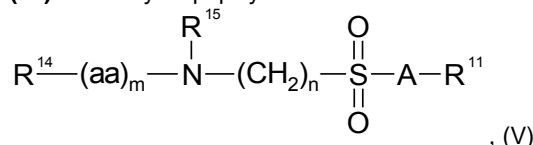
DATABASE BEILSTEIN BEILSTEIN INSTITUT ZUR FORDERUNG DER CHEMISCHEN WISSENSCHAFTEN, FRANKFURT AM MAIN, DE;

XP002314328 Database accession no. BRN 3952462, 3935697 & ALLEN ET AL.: ANAL. CHEM., 37, 1965, page 156,

DATABASE BEILSTEIN BEILSTEIN INSTITUT ZUR FORDERUNG DER CHEMISCHEN WISSENSCHAFTEN, FRANKFURT AM MAIN, DE;

XP002314329 Database accession no. BRN5568774 & IENAGA, KAZUHARA ET AL.: CHEM. PHARM. BULL., vol. 36, no. 1, 1988, pages 70-77,

(57) 1. Сполука формули V:



де:

A являє собою азот або кисень;

R^{11} - це водень, солеутворюючий катіон, естерна група, $-(CH_2)_x-Q$, або, коли A являє собою азот, A і R^{11} , взяті разом, можуть бути залишком природної або неприродної амінокислоти, її сіллю або естером, де A і R^{11} , взяті разом, не являють собою залишок лейцину;

Q - це водень, тіазоліл, триазоліл, імідазоліл, бензотіазоліл або бензоімідазоліл;

x являє собою 0, 1, 2, 3 або 4;

n являє собою 3;

aa - це природний або неприродний L-амінокислотний залишок;

m являє собою 1, 2 або 3;

R^{14} являє собою водень або захисну групу;

R^{15} являє собою водень, алкіл або арил;

i її фармацевтично прийнятні солі, естери або проліки;

в якій, коли A являє собою кисень, R^{11} являє собою водень або солеутворюючий катіон, n являє собою 3, m являє собою 2, і R^{14} і R^{15} обидва являють собою водень, тоді aa - це інший, ніж L-триптофан, D-фенілаланін або D-тирозин.

2. Сполука за п. 1, яка відрізняється тим, що m має значення 1 або 2.

3. Сполука за п. 2, яка відрізняється тим, що m має значення 1.

4. Сполука за п. 2, яка відрізняється тим, що m має значення 2.

5. Сполука за будь-яким з пп. 1-4, яка відрізняється тим, що $A-R^{11}$ являє собою залишок природної амінокислоти або її сіль або естер.

6. Сполука за п. 5, яка відрізняється тим, що $A-R^{11}$ являє собою залишок фенілаланіну.

7. Сполука за будь-яким з пп. 1-4, яка відрізняється тим, що A являє собою кисень і R^{11} являє собою водень або солеутворюючий катіон.

8. Сполука за будь-яким з пп. 1-7, яка відрізняється тим, що aa являє собою природний амінокислотний залишок.

9. Сполука за будь-яким з пп. 1-8, яка відрізняється тим, що $(aa)_m$ являє собою залишок фенілаланіну, гліцину або фенілаланін-фенілаланіну.

10. Сполука за будь-яким з пп. 1-9, яка відрізняється тим, що aa являє собою неприродний амінокислотний залишок.

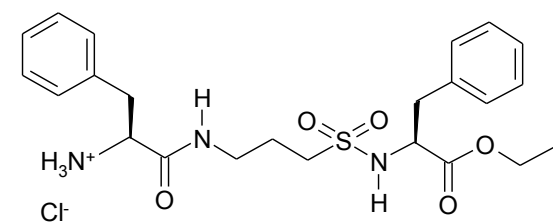
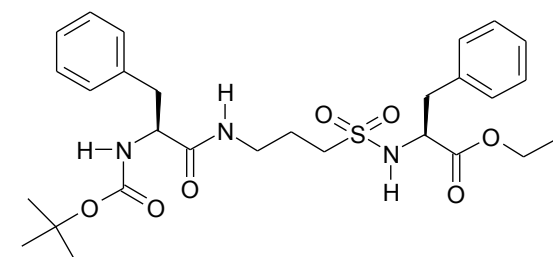
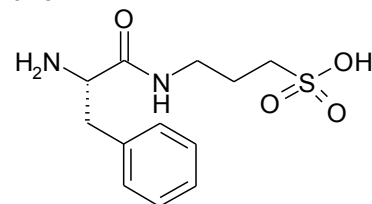
11. Сполука за будь-яким з пп. 1-10, яка відрізняється тим, що R^{15} являє собою водень або заміщений алкіл.

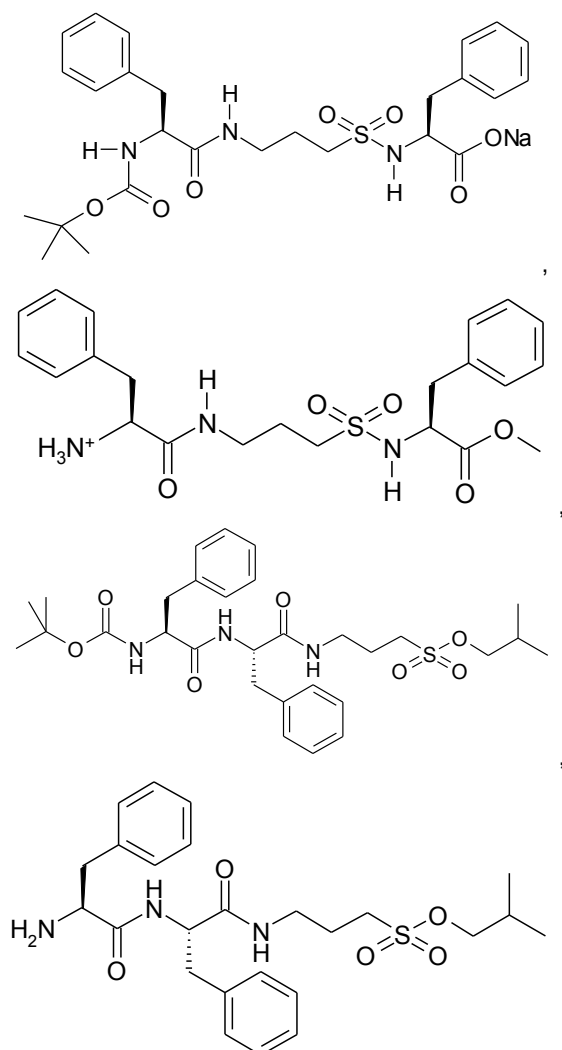
12. Сполука за п. 11, яка відрізняється тим, що R^{15} являє собою арилалкіл.

13. Сполука за п. 11, яка відрізняється тим, що R^{15} являє собою водень.

14. Сполука за будь-яким з пп. 1-10, яка відрізняється тим, що R^{14} і R^{15} обидва являють собою водень.

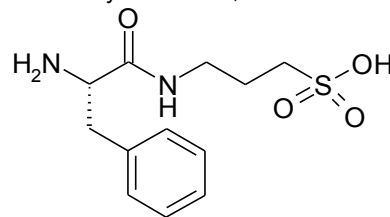
15. Сполука за п. 1, яка відрізняється тим, що вказану сполуку вибирають з групи, що складається з:





або її фармацевтично прийнятні солі, естери або проліки.

16. Сполука за п. 15, яка являє собою:



або її фармацевтично прийнятні солі, естери або проліки.

17. Сполука за будь-яким з пп. 1-16, яка **відрізняється** тим, що призначена для застосування у виробництві лікарського засобу для лікування або профілактики амілоїдного захворювання або стану.

18. Сполука за пунктом 17, яка **відрізняється** тим, що вказане амілоїдне захворювання або стан - це β-амілоїдна хвороба або стан.

19. Сполука за пунктом 17 або 18, яка **відрізняється** тим, що вказане амілоїдне захворювання або стан - це хвороба Альцгеймера, легке когнітивне порушення, легке-до-помірного когнітивне порушення, старече згасання когнітивної функції, сенільна деменція, васкулярна деменція, церебральна амілоїдна ангіопатія, прогресуюча запальна міопатія, старечі дегенеративні зміни жовтої плями сітківки або синдром Дауна.

20. Сполука за пунктом 19, яка **відрізняється** тим, що вказане амілоїдне захворювання або стан - це хвороба Альцгеймера, легке когнітивне порушення, легке-до-помірного когнітивне порушення, старече згасання когнітивної функції або сенільна деменція.

21. Сполука за пунктом 19, яка **відрізняється** тим, що вказане амілоїдне захворювання або стан - це хвороба Альцгеймера.

Ця заявка проголошує пріоритет патентної заявки США № 10/_____, зареєстрованої 18 червня, 2004 (зареєстровано патентним повіреним за № NBI-162A), патентної заявки США № 107_____, зареєстрованої 18 червня, 2004 (зареєстровано патентним повіреним за № NBI-162B), тимчасової заявки на патент США № 60/512,047, зареєстрованої 17 жовтня, 2003, і тимчасової заявки на патент США № 60/480,906, зареєстрованої 23 червня, 2003, всі мають назву Способи і композиції для лікування амілоїдогенних захворювань.

Ця заявка споріднена також з тимчасовою заявкою на патент США № 60/512,017, зареєстрованою 17 жовтня, 2003, тимчасовою заявкою на патент США № 60/480,918, поданою 23 червня, 2003, і тимчасовою заявкою на патент США № 10/_____, зареєстрованою 18 червня, 2004 (зареєстровано патентним повіреним за № NBI-149), всі мають

назву Способи для лікування розладів, пов'язаних з агрегацією білка.

Ця заявка споріднена з тимчасовою заявкою на патент США № 60/512,116, зареєстрованою 17 жовтня, 2003, тимчасовою заявкою на патент США № 60/480,984, зареєстрованою 23 червня, 2003, і заявкою США 10/_____, зареєстрованою 18 червня, 2004 (зареєстровано патентним повіреним за № NBI-152), всі мають назву Технологія приготування сполук для інгібування нагромадження амілоїдного білка.

Ця заявка споріднена з тимчасовою заявкою на патент США № 60/436,379, зареєстрованою 24 грудня, 2002, тимчасовою заявкою на патент США № 60/482,214, зареєстрованою 23 червня, 2003, всі мають назву Комбінована терапія для лікування хвороби Альцгеймера, Заявка на патент США № 10/746,138, зареєстрована 24 грудня, 2003, Заявка на міжнародний патент №

PCT/CA2003/002011, і заявка на патент США №10/____, зареєстрована 18 червня, 2004 (зарєєстровано за № NBI-154CP), що мають назву Терапевтичні композиції для лікування захворювань, пов'язаних з бета-амілоїдом.

Ця заявка споріднена з тимчасовою заявкою на патент США № 60/512,135, зареєстрованою 17 жовтня, 2003, тимчасовою заявкою на патент США № 60/482,058, зареєстрованою 23 червня, 2003, обидві мають назву Процес синтезу для виготовлення сполук для лікування амілоїдозу, і Заявки на патент США № 10/____, зареєстрованої 18 червня, 2004 (зарєєстровано патентним повіреним за № NBI-156), названої Покращені кандидати лікарських препаратів та способи їх виготовлення.

Ця заявка споріднена з тимчасовою заявкою на патент США № 60/512,018, зареєстрованою 17 жовтня, 2003 і тимчасовою заявкою на патент США, серійний № 60/480,928, зареєстрованою 23 червня, 2003, і заявкою на патент США 10/____, зареєстрованою 18 червня, 2004 (зарєєстровано патентним повіреним за № NBI-163), всі мають назву Способи і композиції для лікування амілоїдогенних захворювань та захворювань, пов'язаних з епілептогенезом.

Ця заявка пов'язана також зі Способом лікування Амілоїдозу, Патентною заявкою США № 08/463,548, зараз Патент США № 5,972,328.

Таким чином, повний зміст кожної з цих заявок на патент і кожного патенту спеціально включений тут у вигляді посилання, включаючи, без обмежень, докладний опис, формулу винаходу, реферат, а також будь-які їх фігури, таблиці або рисунки.

Передумови винаходу

Амілоїдоз - це патологічний стан, який характеризується наявністю амілоїдних фібрил. Амілоїд - це загальний термін, що охоплює групу різноманітних, але специфічних білкових відкладень (інтрацелюлярних або екстрацелюлярних), які спостерігаються при цілій низці різноманітних захворювань. Незважаючи на різноманітну локалізацію, всі амілоїдні відкладення мають спільні морфологічні особливості, забарвлюються специфічними барвниками (наприклад, Конго червоним), і мають характерний червоно-зелений двозаломний зовнішній вигляд у поляризованому світлі після забарвлювання. Вони також мають спільні ультраструктурні особливості, спільну дифракцію рентгенівських променів та інфрачервоні спектри.

Амілоїдогенні захворювання можуть бути обмежені або одним органом, або поширюватись на кілька органів. У першому випадку йдеться про "локалізований амілоїдоз", тоді як в другому - про "системний амілоїдоз".

Деякі амілоїдні захворювання можуть бути ідіопатичними, але більшість з цих захворювань виникають як ускладнення розладів, що вже раніше існували. Наприклад, первинний амілоїдоз (AL амілоїд) може з'являтися без будь-якої іншої патології або може розвиватись після дискразії клітинної плазми або множинної мієломи.

Вторинний амілоїдоз, як правило, пов'язаний з хронічною інфекцією (такою як туберкульоз) або хронічним запаленням (таким як ревматоїдний

артрит). Сімейна форма вторинного амілоїдозу також зустрічається серед інших типів сімейного амілоїдозу, наприклад, сімейна середземноморська гарячка (ССГ) - цей сімейний тип амілоїдозу генетично успадковується і виявляється в специфічних популяціях людей. Як при первинному, так і при вторинному амілоїдозі, відкладення виявляються в кількох органах, і, таким чином, вважаються системними амілоїдогенними захворюваннями.

"Локалізовані амілоїдози" - це ті види амілоїдозу, які охоплюють одну систему органів. Різні амілоїдогенні захворювання відрізняються за типом білка, який входить до складу відкладень. Наприклад, нейродегенеративні хвороби, такі як скрепі, спонгіозний енцефаліт великої рогатої худоби, хвороба Крейтцфельда-Якоба, тощо характеризуються появою та накопиченням протеазо-резистентної форми пріонного білка (названого як AScr або PrP-27) в центральній нервовій системі. Аналогічно, хвороба Альцгеймера, інший приклад нейродегенеративного розладу, характеризується наявністю невритичних бляшок і нейрофібрилярних клубків. В цьому випадку, амілоїдні бляшки, виявлені в паренхімі і кровоносних судинах, утворюються через відкладання фібрилярного A β амілоїдного білка. Інші хвороби, такі як доросла форма діабету (діабет II типу), характеризується локалізованим накопиченням амілоїдних фібрил у підшлунковій залозі.

Якщо ці амілоїдні відкладення утворились, не існує відомої, широко розповсюдженої терапії або лікування, яке б істотно розчиняло амілоїдні відкладення *in situ*, попереджувало подальше нагромадження амілоїду або попереджувало ініціацію амілоїдних відкладень.

Кожен амілоїдогенний білок має здатність зазнавати конформаційних змін і організовуватись в β -складчасті структури і утворювати нерозчинні фібрили, які можуть відкладатись екстрацелюлярно або інтрацелюлярно. Кожен амілоїдогенний білок, незважаючи на відмінності у амінокислотній послідовності, має ту ж саму здатність утворювати фібрили і зв'язуватись з іншими елементами, такими як протеоглікан, амілоїд Р і компонент комплекта. Крім того, кожен амілоїдогенний білок має амінокислотну послідовність, яка, незважаючи на те, що є різною, виявляє спільні риси, такі як наявність ділянок, що мають здатність зв'язуватись з глікосаміноглікановою (ГАГ) частиною протеоглікану (названою як ГАГ-зв'язуючий центр), а також інших ділянок, які сприяють β -складчастої структури. Протеоглікани - це макромолекули, що мають різні розміри та будову, які розповсюджені по всьому тілу. Їх можна виявити в інтрацелюлярному компартменті, на поверхнях клітин, і як частину екстрацелюлярного матриксу. Основною структурою всіх протеогліканів є капсидний білок і, щонайменше, один, але часто більше, полісахаридних ланцюгів (ГАГ-ділянки), прикріплені до капсидного білка. Багато різних ГАГ було відкрито, включаючи хондроїтин сульфат, дерматан сульфат, кератан сульфат, гепарин і гіалуронан.

В особливих випадках, амілоїдні фібрили, якщо вже вони відклались, можуть ставати токсичними для оточуючих клітин. Наприклад, було показано,

що Аβ фібрили, які утворюють сенильні бляшки, зв'язані з мертвими нейронами, дистрофічними невритами, астроцитозом і мікрогліозом у пацієнтів з хворобою Альцгеймера. При дослідженні *in vitro* було показано, що олігомерний (розчинний), а також фібрилярний Аβ пептид здатні бути пусковим механізмом процесів активування мікрогліальних клітин (макрофагів мозку), що могло бути поясненням наявності мікрогліозу і запалення мозку, виявлених у хворих на хворобу Альцгеймера. Як олігомерний, так і фібрилярний Аβ пептид можуть також індукувати смерть нервових клітин *in vitro*. Див., наприк., MP Lambert, et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 95,6448-53 (1998).

При іншому типі амілоїдозу, що спостерігається у пацієнтів з діабетом II типу, було показано, що амілоїдогенний білок IAPP, який присутній в олігомерній або фібрилярній формі, індукує токсичність клітин β-острівців *in vitro*. Відповідно, поява IAPP фібрил в підшлунковій залозі пацієнтів, що потерпають від діабету II типу, сприяє втраті β-клітин острівців (Лангерганса) і дисфункції органу, що може призвести до інсулінемії.

Інший тип амілоїдозу, який виявлено у хворих, що тривалий час перебувають на гемодіалізі, пов'язують з β₂ мікроглобуліном. У пацієнтів, що підлягають гемодіалізу протягом тривалого часу, будуть розвиватись фібрили β₂ мікроглобуліну в каналі зап'ястка і тканинах, багатих на колаген, у деяких суглобах. Це викликає серйозні болі, негнучкість та опухання суглобів.

Амілоїдоз притаманний також для хвороби Альцгеймера. Хвороба Альцгеймера - це руйнівна хвороба мозку, що призводить до прогресуючої втрати пам'яті та розвитку деменції, інвалідності внаслідок соматичних порушень і відмирання протягом відносно тривалого проміжку часу. Зі старінням населення у розвинених країнах число пацієнтів, що потерпають від хвороби Альцгеймера, сягає розмірів епідемії.

У осіб, які потерпають від хвороби Альцгеймера, розвивається прогресуюча деменція у дорослому віці, що супроводжується трьома основними структурними змінами в мозку: дифузною втратою нейронів у множинних частинах мозку; нагромадженням інтрацелюлярних білкових відкладень, які називаються нейрофібрилярними клубками; і нагромадженням екстрацелюлярних білкових відкладень, які називаються амілоїдними або сенильними бляшками, що оточені нервовими закінченнями, які мають неправильну форму (дистрофічні неврити) і активізованими мікрогліальними клітинами (мікрогліоз і астроцитоз). Основним компонентом амілоїдних бляшок є β-амілоїдний пептид (Аβ), утворений 39-43 амінокислотами білок, що утворюється внаслідок процесингу попередника β-амілоїдного білка (APP - amyloid precursor protein).

Були виконані всебічні дослідження, для того щоб з'ясувати значення Аβ відкладень у розвитку хвороби Альцгеймера, див., наприклад, Selkoe, Trends in Cell Biology 8,447-453 (1998). Аβ природно виникає внаслідок метаболічного процесингу попередника амілоїдного білка ("APP") в ендопла-

зматичному ретикулумі ("ER"), апараті Гольджі, або ендосомально-лізосомальному шляху метаболізму, і, як правило, секретується у вигляді пептиду, утвореного 40 ("Aβ1-40") або 42 ("Aβ1-42") амінокислотами (Selkoe, Annu. Rev. Cell Biol. 10,373-403 (1994)). Значення Аβ як первинного чинника у виникненні хвороби Альцгеймера підтверджує наявність екстрацелюлярних відкладень Аβ в сенильних бляшках, що спостерігаються при хворобі Альцгеймера, зростання утворення Аβ в клітинах, що несуть мутантні гени, пов'язані з хворобою Альцгеймера, наприклад, попередника амілоїдного білка, пресенілін I і пресенілін II; і токсичність екстрацелюлярного розчинного (олігомерного) або фібрилярного Аβ щодо клітин в культурі. Див., наприклад, Gervais, Eur. Biophann. Review, 40-42 (Autumn 2001); May, DDT 6,459-62 (2001). Незважаючи на існування симптоматичного лікування хвороби Альцгеймера, наразі виникнення цієї хвороби не можна ні попередити, ні вилікувати її.

Хвороба Альцгеймера характеризується дифузними і невритичними бляшками, церебральною ангіопатією і нейрофібрилярними клубками. Вважають, що амілоїд бляшок і кровоносних судин утворюється через нагромадження нерозчинного Аβ амілоїдного білка, який може бути описаний як дифузний або фібрилярний. Вважають, що як розчинний олігомерний Аβ, так і фібрилярний Аβ, є нейротоксичними і можуть викликати запалення.

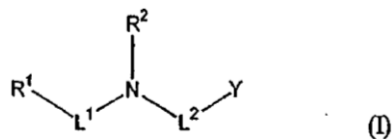
Іншим типом амілоїдозу є церебральна амілоїдна ангіопатія (ЦАА). ЦАА являє собою специфічне нагромадження β-амілоїдних фібрил в стінках лептоменінгеальних або кортикальних артерій, артеріол і вен. Як правило, він пов'язаний з хворобою Альцгеймера, синдромом Дауна і звичайним старінням, а також з цілою низкою спадкових чинників, що обумовлюють раптовий напад або деменцію (див. Frangione et al., Amyloid: J. Protein Folding Disord. 8, Suppl. 1, 36-42 (2001)).

Відомі на сьогодні способи лікування амілоїдогенних захворювань є цілком симптоматичними, тобто вони забезпечують лише тимчасове або часткове покращення клінічних симптомів. Незважаючи на те що деякі фармацевтичні препарати були описані як такі, що приносять часткове симптоматичне покращення, наразі відсутня всебічна фармакологічна терапія для профілактики або лікування, наприклад, хвороби Альцгеймера.

Короткий опис винаходу

Цей винахід пов'язаний з використанням певних сполук для лікування амілоїдогенних захворювань. Зокрема, цей винахід пов'язаний зі способом лікування або попередження амілоїдогенного захворювання у суб'єкта, який полягає у введенні суб'єкту терапевтичної кількості сполуки винаходу. Цей винахід також стосується кожної нової сполуки винаходу, що тут описані. До сполук для використання у винаході належать сполуки за наступними формулами, такі, що при введенні викликають зменшення або інгібування утворення амілоїдних фібрил, дисфункції певного органу (наприклад, нейродегенерацію) або клітинної токсичності.

В одному втіленні, винахід стосується, принаймні, частково, сполук за Формулою I:



де:

R¹ являє собою заміщене або незаміщене циклоалкільне, гетероциклічне, арильне, арилциклоалкільне, біциклічне або трициклічне кільце, біциклічну або трициклічну сконденсовану кільцеву групу, або заміщену чи незаміщену C₂-C₁₀ алкільну групу;

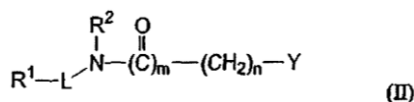
R² обраний з групи, яка включає водень, алкіл, меркаптоалкіл, алкеніл, алкініл, циклоалкіл, арил, арилалкіл, тіазоліл, триазоліл, імідазоліл, бензотіазоліл, і бензоімідазоліл;

Y являє собою SO₃⁻X⁺, OSO₃⁻X⁺ або SSO₃⁻X⁺;

X⁺ - це водень, катіонна група або естерна група (тобто, якщо йдеться про проліки у будь-якому іншому місці цього опису); і

кожен серед L¹ і L² є незалежно заміщена або незаміщена C₁-C₅ алкільна група, яка може бути відсутня, або фармацевтично прийнятна її сіль, за умови, що, коли R¹ являє собою алкіл, L¹ - відсутня.

В іншому втіленні, винахід стосується, принаймні, частково сполук за Формулою II:



де:

R¹ являє собою заміщену або незаміщену циклічну, біциклічну, трициклічну, або бензогетероциклічну групу або заміщену чи незаміщену C₂-C₁₀ алкільну групу;

R² являє собою водень, алкіл, меркаптоалкіл, алкеніл, алкініл, циклоалкіл, арил, арилалкіл, тіазоліл, триазоліл, імідазоліл, бензотіазоліл, бензоімідазоліл, або зв'язаний з R¹ і утворює гетероциклічну сполуку;

Y являє собою SO₃⁻X⁺, OSO₃⁻X⁺ або SSO₃⁻X⁺;

X⁺ - це водень, катіонна група або частина молекули, що утворює естер;

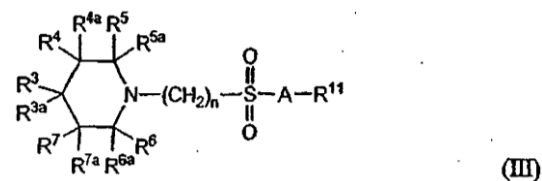
m має значення 0 або 1;

n має значення 1, 2, 3 або 4;

L - заміщена або незаміщена C₁-C₃ алкільна група, що може бути відсутня, або фармацевтично

прийнятна її сіль, за умови, що, коли R¹ являє собою алкіл, L - відсутня.

В іншому втіленні, винахід стосується, принаймні, частково сполук за Формулою III:



де:

A являє собою азот або кисень;

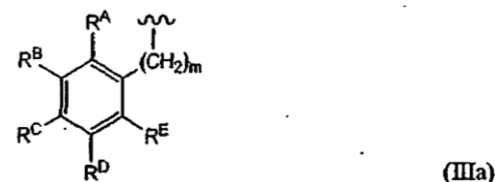
R¹¹ являє собою водень, солеутворюючий катіон, естерну групу, -(CH₂)_x-Q, або якщо A являє собою азот, A і R¹¹, взяті разом можуть бути залишком природної або неприродної амінокислоти або її сіллю чи естером;

Q - це водень, тіазоліл, триазоліл, імідазоліл, бензотіазоліл або бензоімідазоліл;

x являє собою 0, 1, 2, 3 або 4;

n являє собою 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 або 10;

R³, R^{3a}, R⁴, R^{4a}, R⁵, R^{5a}, R⁶, R^{6a}, R⁷ і R^{7a} є кожен незалежно водень, алкіл, меркаптоалкіл, алкеніл, алкініл, циклоалкіл, арил, алкілкарбоніл, арилкарбоніл, алкоксикарбоніл, ціано, галоген, аміно, тетразоліл або дві R групи на прилеглих кільцевих атомах, взяті разом з кільцевими атомами, утворюють подвійні зв'язки, за умови, що один з-поміж R³, R^{3a}, R⁴, R^{4a}, R⁵, R^{5a}, R⁶, R^{6a}, R⁷ і R^{7a} являє собою компонент Формули IIIa:

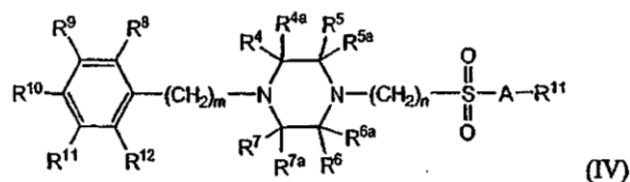


де:

m являє собою 0, 1, 2, 3 або 4;

R^A, R^B, R^C, R^D, і R^E є незалежно обрані з групи, яка включає водень, галоген, гідроксил, алкіл, алкоксил, галогензаміщений алкіл, меркаптоалкіл, алкеніл, алкініл, циклоалкіл, арил, ціано, тіазоліл, триазоліл, імідазоліл, тетразоліл, бензотіазоліл, і бензоімідазоліл; і фармацевтично прийнятні його солі та естери, за умови, що вказані сполуки не є 3-(4-феніл-1,2,3,6-тетрагідро-1-піридил)-1-пропансульфонова кислота.

В ще одному втіленні, винахід стосується, принаймні, частково сполук за Формулою IV:



де:

A - це азот або кисень;

R¹¹ являє собою водень, солеутворюючий катіон, естерну групу, -(CH₂)_x-Q, якщо A являє собою

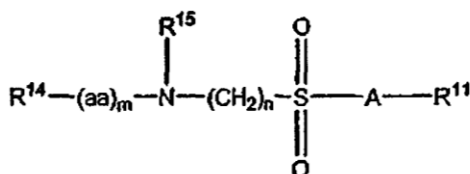
азот, А і R¹¹, взяті разом можуть бути залишком природної або неприродної амінокислоти, або її сіллю чи естером;

Q - це водень, тiazоліл, триазоліл, імідазоліл, бензотіазоліл, або бензоімідазоліл;

x являє собою 0, 1, 2, 3 або 4;

n являє собою 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 або 10;

R⁴, R^{4a}, R⁵, R^{5a}, R⁶, R^{6a}, R⁷, і R^{7a} кожен незалежно є водень, алкіл, меркаптоалкіл, алкеніл, алкініл, циклоалкіл, арил, алкілкарбоніл, арилкарбоніл, алкоксикарбоніл, ціано, галоген, аміно, тетразоліл, R⁴ і R⁵, взяті разом з кільцевими атомами, до яких вони приєднані, утворюють подвійні зв'язки, або R⁶



(V)

де:

A являє собою азот або кисень;

R¹¹ - це водень, солеутворюючий катіон, естерна група, -(CH₂)_x-Q, або, коли A являє собою азот, А і R¹¹, взяті разом можуть бути залишком природної або неприродної амінокислоти, її сіллю або естером;

Q - це водень, тiazоліл, триазоліл, імідазоліл, бензотіазоліл, або бензоімідазоліл;

x являє собою 0, 1, 2, 3 або 4;

і R⁷, взяті разом, з кільцевими атомами до яких вони прикріплені, утворюють подвійні зв'язки;

m являє собою 0, 1, 2, 3 або 4;

R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, і R¹² незалежно обрані з групи, яка включає водень, галоген, гідроксил, алкіл, алкоксил, галогензаміщений алкіл, меркаптоалкіл, алкеніл, алкініл, циклоалкіл, арил, ціано, тiazоліл, триазоліл, імідазоліл, тетразоліл, бензотіазоліл, і бензоімідазоліл, і фармацевтично прийнятні його солі та естери.

В іншому втіленні, винахід включає сполуки за Формулою V:

n являє собою 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 або 10;

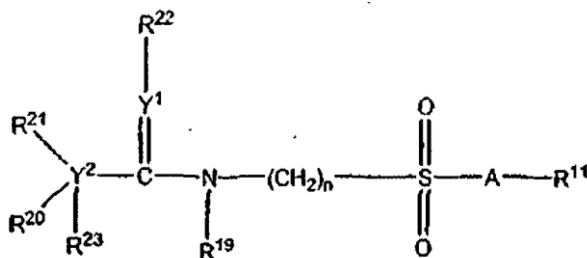
aa - це природний або неприродний амінокислотний залишок;

m являє собою 0, 1, 2 або 3;

R¹⁴ являє собою водень або захисну групу;

R¹⁵ являє собою водень, алкіл або арил, і фармацевтично прийнятні їх солі або проліки.

В іншому втіленні, винахід включає сполуки за Формулою VI:



(VI)

де:

n - 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 або 10;

A являє собою кисень або азот;

R¹¹ - водень, солеутворюючий катіон, естерна група, -(CH₂)_x-Q, або якщо A являє собою азот, А і R¹¹, взяті разом можуть бути залишком природної або неприродної амінокислоти, її сіллю або естером;

Q - це водень, тiazоліл, триазоліл, імідазоліл, бензотіазоліл, або бензоімідазоліл;

x має значення 0, 1, 2, 3 або 4;

R¹⁹ - водень, алкіл або арил;

Y¹ - кисень, сірка або азот;

Y² - вуглець, азот або кисень;

R²⁰ являє собою водень, алкіл, аміно, меркаптоалкіл, алкеніл, алкініл, циклоалкіл, арил, арилалкіл, тiazоліл, триазоліл, тетразоліл, імідазоліл, бензотіазоліл або бензоімідазоліл;

R²¹ являє собою водень, алкіл, меркаптоалкіл, алкеніл, алкініл, циклоалкіл, арил, арилалкіл,

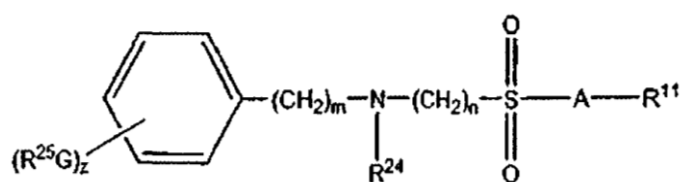
тiazоліл, триазоліл, тетразоліл, імідазоліл, бензотіазоліл, бензоімідазоліл або відсутній, якщо Y² являє собою кисень;

R²² являє собою водень, алкіл, меркаптоалкіл, алкеніл, алкініл, циклоалкіл, арил, арилалкіл, тiazоліл, триазоліл, тетразоліл, імідазоліл, бензотіазоліл, бензоімідазоліл; або R²² являє собою водень, гідроксил, алкокси або арилокси, якщо Y¹ являє собою азот; або R²² відсутній, якщо Y¹ являє собою кисень або сірку; або R²² і R²¹ можуть бути зв'язані і утворювати циклічну складову молекули, якщо Y¹ - це азот;

R²³ являє собою водень, алкіл, аміно, меркаптоалкіл, алкеніл, алкініл, циклоалкіл, арил, арилалкіл, тiazоліл, триазоліл, тетразоліл, імідазоліл, бензотіазоліл, або бензоімідазоліл, або відсутній, якщо Y² являє собою азот або кисень;

або фармацевтично прийнятні їх солі.

В іншому втіленні, винахід включає сполуки за Формулою VII



(VII)

де:

n - 2, 3 або 4;

A - являє собою кисень або азот;

R¹¹ - являє собою водень, солеутворюючий катіон, естерну групу, -(CH₂)_x-Q, або якщо A являє собою азот, A і R¹¹, взяті разом можуть бути залишком природної або неприродної аміксоїди, її сіллю або естером;

Q - це водень, тiazоліл, триазоліл, імідазоліл, бензотіазоліл або бензоімідазоліл;

X являє собою 0, 1, 2, 3 або 4;

G означає прямий зв'язок або кисень, азот чи сірку;

z являє собою 0, 1, 2, 3, 4 або 5;

m має значення 0 або 1;

R²⁴ обрано з групи, що включає водень, алкіл, меркаптоалкіл, алкеніл, алкініл, ароїл, алкілкарбоніл, аміноалкілкарбоніл, циклоалкіл, арил, арилалкіл, тiazоліл, триазоліл, імідазоліл, бензотіазоліл, і бензоімідазоліл;

кожен R²⁵ є незалежно обраний з-поміж водню, галогену, ціано, гідроксилу, алкокси, тіолу, аміно, нітро, алкілу, арилу, карбоциклічних або гетероциклічних сполук і фармацевтично прийнятних їх солей.

В одному втіленні, сполуки, розкриті тут, попереджують або інгібують агрегацію амілоїдного білка в нерозчинні фібрили, які *in vivo* нагромаджуються в різних органах, або сприяють очищенню відкладень, що утворились раніше, або уповільнюють відкладення у пацієнтів, що вже мають такі відкладення. В іншому втіленні, сполука може також попереджувати зв'язування або адгезію амілоїдного білка, в його розчинній, олігомерній або його фібрилярній формі, з поверхнею клітин, що спричиняє ушкодження клітини або цитотоксичність. В ще іншому втіленні, сполука може блокувати клітинну токсичність, викликану амілоїдним білком, або активацію макрофагів. В іншому втіленні, сполука може блокувати нейротоксичність або активацію мікрогліальних клітин, обумовлену амілоїдним білком. В іншому втіленні, сполука захищає від цитотоксичності, обумовленої амілоїдним білком, клітини β-острівців. В іншому втіленні, сполука може посилювати виведення амілоїдного білка з певного органу, наприклад, мозку або зменшення концентрації амілоїдного білка у такий спосіб, що відбувається попередження утворення амілоїдних фібрил в органі-мішені.

Сполуки винаходу можуть бути застосовані терапевтично або профілактично, для того щоб лікувати захворювання, пов'язане з утворенням амілоїдних фібрил, їх агрегацією і нагромадженням. Сполуки винаходу можуть діяти, для того щоб покращувати протікання амілоїдогенного захворювання, завдяки будь-якому з наступних механізмів (цей перелік має на меті проілюструвати, а не об-

межувати): уповільнення швидкості утворення або нагромадження амілоїдних фібрил; зменшення ступеню нагромадження амілоїду; інгібування, зменшення або попередження утворення амілоїдних фібрил; інгібування нейродегенерації або клітинної токсичності, індукованої амілоїдом; інгібування запалення, індукованого амілоїдом; посилення очищення амілоїду; або сприяння розщепленню амілоїдного білка перед його організацією у фібрили.

Сполуки винаходу можуть бути застосовані терапевтично або профілактично для лікування захворювань, пов'язаних з утворенням, агрегацією або нагромадженням β-амілоїдних фібрил. Сполуки винаходу можуть діяти, для того щоб покращувати протікання захворювання, пов'язаного з утворенням β-амілоїду завдяки будь-якому з наступних механізмів (цей перелік має на меті проілюструвати, а не обмежувати): уповільнення швидкості утворення або нагромадження β-амілоїдних фібрил; зменшення ступеню нагромадження β-амілоїду; інгібування, зменшення, або попередження утворення β-амілоїдних фібрил; інгібування нейродегенерації або клітинної токсичності, індукованої β-амілоїдом; інгібування запалення, індукованого β-амілоїдом; посилення очищення β-амілоїду з мозку; або сприяння розщепленню β-амілоїдного білка перед його організацією у фібрили.

Терапевтичні сполуки винаходу можуть бути ефективними для контролю нагромадження β-амілоїду або після їх потрапляння до мозку (після проникнення через гематоенцефалічний бар'єр), або з периферії. Якщо дія відбувається з периферії, сполука може змінювати баланс Aβ між мозком і плазмою, для того щоб сприяти виведенню Aβ з мозку. Вони можуть також підвищувати катаболізм Aβ нейронів і змінювати швидкість виведення з мозку. Підвищення швидкості виведення Aβ з мозку призвело б до зниження концентрації Aβ в мозку і цереброспінальній рідині (ЦСР) і, таким чином, сприяло б зменшенню нагромадження Aβ. Крім того, сполуки, що проникають у мозок, могли б контролювати нагромадження шляхом безпосереднього впливу на Aβ мозку, наприклад, утримуючи його в нефібрилярній формі, сприяючи його виведенню з мозку, або уповільнюючи процесинг APP. Ці сполуки могли б також перешкоджати взаємодії Aβ мозку з поверхнею клітин і, відповідно, запобігати нейротоксичності, нейродегенерації або запаленню. Вони також можуть зменшувати Aβ утворення активізованими мікрогліальними клітинами. Сполуки можуть також підвищувати деградацію макрофагами або нейронами.

В одному втіленні, використовується спосіб для лікування хвороби Альцгеймера (наприклад,

спорадичної, сімейної або ранньої форми АХ). Цей спосіб може також бути використаний профілактично або терапевтично, для того щоб лікувати клінічні випадки накопичення β -амілоїду, такі як у осіб з синдромом Дауна і у пацієнтів з церебральною амілоїдною ангіопатією ("ЦАА") або спадковою церебральною геморагією.

В іншому втіленні, цей спосіб використовується для лікування легких когнітивних порушень. Легке Когнітивне Порушення ("ЛКП") - це стан, що характеризується легким але помітним порушенням навичок мислення, які необов'язково пов'язані з наявністю деменції. Часто ЛКП, але необов'язково, передє хворобі Альцгеймера.

Крім того, було встановлено, що аномальне накопичення APP і β -амілоїдного білка в м'язових волокнах призводить до патології спорадичної прогресуючої запальної міопатії (ПЗМ) (Askanas, et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 93, 1314-1319 (1996); Askanas, et al., Current Opinion in Rheumatology 7, 486-496 (1995)). Відповідно, сполуки винаходу можуть бути використані профілактично або терапевтично для лікуванні розладів, при яких бета-амілоїдний білок відкладається в місцях не пов'язаних з нервовою системою, таких як лікування ПЗМ шляхом доставки сполук до м'язових волокон.

Крім того, було показано, що А β пов'язаний з аномальними екстрацелюлярними нагромадженнями, відомими як друзи, що акумулюються уздовж базальної поверхні пігментованого епітелію сітківки у осіб зі старечими дегенеративними змінами жовтої плями сітківки (ДЗЖПС). ДЗЖПС є чинником, що викликає незворотну втрату зору у осіб похилого віку. Вважають, що нагромадження А β може бути важливою складовою локальних запальних процесів, що призводять до атрофії пігментованого епітелію сітківки, біогенезу друз і патогенезу ДЗЖПС (Johnson, et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 99(18), 11830-5(2002)).

Таким чином, цей винахід пов'язаний з використанням сполук Формул I, II, III, IV, V, VI, VII, чи інших сполук, описаних тут, для профілактики або лікування амілоїдогенних захворювань, включаючи, *inter alia*, хворобу Альцгеймера, церебральну амілоїдну ангіопатію, легкі когнітивні порушення, прогресуючу запальну міопатію, синдром Дауна, дегенеративні зміни жовтої плями сітківки, а також інші типи амілоїдозу типу IAPP-пов'язаного амілоїдозу (напр., діабет), первинний (AL) амілоїдоз, вторинний (AA) амілоїдоз і гемодіалізний амілоїдоз, пов'язаний з наявністю β_2 -мікроглобуліну.

Амілоїдоз, пов'язаний з діабетом Типу II (IAPP), амілоїдогенний білок IAPP індукує токсичність клітин β -острівців, якщо об'єднується в олігомерні форми або у фібрили. Відповідно, поява IAPP фібрил у підшлунковій залозі пацієнтів, які мають діабет Типу II, призводить до втрати клітин β -острівців (Лангерганса) і дисфункції органу, що призводить до інсулінемії.

Первинний амілоїдоз (AL амілоїдоз), як правило, пов'язаний з дискразією плазми клітин і множинною мієломою. Він також може бути виявлений як ідіопатичне захворювання.

Вторинний (AA) амілоїдоз, як правило, спостерігається при хронічних інфекціях (таких як туберкульоз) або хронічне запалення (таке як ревматоїдний артрит). Сімейна форма вторинного амілоїдозу спостерігається також у випадку сімейної середземноморської гарячки (ССГ).

β_2 -мікроглобулярний (гемодіалізний) амілоїдоз виявляють у пацієнтів, що тривалий час перебувають на гемодіалізі. У пацієнтів, які тривалий час перебувають на гемодіалізі, утворюються β_2 -мікроглобулярні фібрили в каналах зап'ястка і багатих на колаген тканинах кількох суглобів. Це викликає сильні болі, негнучкість суглобів і опухання. Ці нагромадження відбуваються через нездатність підтримувати низькі рівні β_2 М в плазмі пацієнтів, що перебувають на діалізі. Зростання в плазмі концентрацій β_2 М білка може індукувати структурні зміни і призвести до нагромадження модифікованого β_2 М у вигляді нерозчинних фібрил у суглобах.

Докладний опис винаходу

Даний винахід пов'язаний з використанням сполук Формул I, II, III, IV, V, VI, VII, або інших сполук, описаних тут, для лікування амілоїдогенних захворювань. Для зручності, нижче наведено визначення деяких термінів, на які тут зроблено посилавання.

Амілоїдогенні захворювання

AA (Реактивний) Амілоїдоз

Як правило, AA амілоїдоз є проявом цілої низки захворювань, що провокують гострофазову відповідь. Такі захворювання включають хронічні запальні розлади, хронічні локальні або системні мікробні інфекції або злоякісні новоутворення. Найбільш відома форма реактивного або вторинного (AA) амілоїдозу проявляється як наслідок тривалого запального стану. Наприклад, у пацієнтів з ревматоїдним артритом або сімейною середземноморською гарячкою (яка є спадковим захворюванням) може розвиватись AA амілоїдоз. Терміни "AA амілоїдоз" і "вторинний (AA) амілоїдоз" використовуються тут поперемінно.

AA фібрили, як правило, складаються з фрагментів, що мають молекулярну масу 8,000 дальтонів (AA пептид або білок), які утворюються шляхом протеолітичного процесингу амілоїдного А білка сироватки (ApoSAA), і циркуляції аполіпопротеїну, який головним чином синтезується в гепатоцитах у відповідь на такі цитокіни, як IL-1, IL-6 і TNF. Після секреції, ApoSAA комплексується з ліпопротеїнами високої щільності (ЛВЩ). Відкладання AA фібрил може бути розповсюджено в межах всього тіла, однак при цьому переважно це відбувається в паренхіматозних органах. Зазвичай, місцем нагромадження є нирки, крім того, печінка і селезінка також можуть бути уражені. Нагромадження також спостерігаються в серці, кишково-шлунковому тракті та у шкірі.

Основні захворювання, які можуть призводити до розвитку AA амілоїдозу, включають, але не обмежені ними, запальні хвороби, такі як ревматоїдний артрит, хронічний артрит у дітей, анкілозуючий спондиліт, псоріаз, псоріатичну артропатію, синдром Рейтера, хворобу Стілла у дорослих, синдром Бехчета і хворобу Крона. Нагромадження AA амілоїду також утворюються внаслідок хронічних мік-

робних інфекцій, таких як проказа, туберкульоз, бронхоектаз, пролежні, хронічний пієлонефрит, остеомієліт і хвороба Уїппла. Певні злоякісні новоутворення також можуть призвести до відкладення АА амілоїдних фібрил. Ці новоутворення включають лімфому Ходжкінса, карциному нирки, карциноми кишківника, легені і урогенітального тракту, базально-клітинну епітеліому (базаліому) і лейкемію ворсистих клітин. Інші основні захворювання, що можуть бути пов'язані з АА амілоїдозом, - хвороба Кастлемена і синдром Шнітцлера.

АА Амілоїдози (Первинний Амілоїдоз)

АА амілоїдні відкладення, як правило, пов'язані майже з будь-якою дискразією клітинної лінії В-лімфоцитів, від злоякісних клітин плазми (множинна мієлома) до доброякісної моноклональної гампатії. До того ж, наявність амілоїдних відкладень може бути первинним індикатором зазначеної дискразії. АА амілоїдоз також описано докладно в Current Drug Targets, 2004, 5159-171.

Фібрили АА амілоїдних відкладень утворені легкими ланцюгами моноклонального імуноглобуліну або їх фрагментами. Більш конкретно, фрагменти походять з N-кінцевих ділянок легкого лан-

цюга (каппа або лямбда) і містять весь або частину варіабельного його домену (VL). Накопичення, як правило, утворюються в мезенхімних тканинах, зумовлюючи периферичну або автономну невропатію, синдром зап'ясткового каналу, макрогlossenію, рестриктивну кардіоміопатію, артропатію великих суглобів, імунні захворювання, мієломи, а також розлади невідомого походження. Однак, слід зазначити, що майже будь-яка тканина, особливо, вісцеральні органи, такі як нирки, печінка, селезінка і серце, можуть бути уражені.

Спадкові системні амілоїдози

Існує багато форм спадкових системних амілоїдозів. Незважаючи на те що вони спостерігаються доволі рідко, прояв симптомів у дорослих і шляхи їх успадкування (як правило, аутосомний домінуючий) призводять до стійкості таких розладів у населенні в цілому. Зазвичай, ці синдроми пов'язують з точковими мутаціями в білку-попереднику, що призводить до утворення варіанту амілоїдогенних пептидів або білків. В Таблиці 1 узагальнено дані про склад фібрил при типових формах таких розладів.

Таблиця 1

Склад фібрил при типових Амілоїдогенних захворюваннях

Фібрили пептиду/Білка	Генетичний варіант	Клінічний синдром
ATTR білок з транстиретину і фрагментів	Met30, багато інших	Сімейна амілоїдна поліневропатія (САП), (головним чином, периферичні нерви)
ATTR білок з транстиретину і фрагментів	Thr45, Ala60, Ser84, Met111, Del22	Переважає ураження серця без невропатії, сімейна амілоїдна поліневропатія, сенільний системний
N-кінцевий фрагмент Аполіпопротеїну A1	Arg26	Сімейна амілоїдна поліневропатія (САП) (головним чином периферичні нерви)
N-кінцевий фрагмент Аполіпопротеїну A1	Arg26, Arg50, Arg60, інші	Остертаг-тип, позаневропатичний (переважають ураження вісцеральних органів)
АароАІІ з Аполіпопротеїну АІІ		Сімейний амілоїдоз
Лізоцим (Alyс)	Thr56, His67	Остертаг-тип, позаневропатичний (Переважають ураження вісцеральних органів)
Фрагмент альфа ланцюга фібриногену	Leu554, Val 526	Краніальна невропатія з решітчастою дистрофією рогівки
Фрагмент гелісоліну (Agel)	Asn187, Tyr187	Краніальна невропатія з решітчастою дистрофією рогівки
Фрагмент цистатину С (ACys)	Glu68	Спадкова церебральна геморагія (церебральна амілоїдна ангіопатія) - Іспапанський тип
β-амілоїдний білок (Aβ), походить від попередника амілоїдного білка (APP)	Gln693	Спадкова церебральна геморагія (церебральна амілоїдна ангіопатія) - Датський тип
β-амілоїдний білок (Aβ), походить від попередника амілоїдного білка (APP)	Ile717, Phe717, Gly717	Сімейна хвороба Альцгеймера
β-амілоїдний білок (Aβ) походить від попередника амілоїдного білка (APP), напр., bPP 695	Gln 618	Хвороба Альцгеймера, Синдром Дауна, спадкова церебральна геморагія з амілоїдозом, Датський тип
β-амілоїдний білок (Aβ), походить від попередника амілоїдного білка (APP)	Asn670, Leu671	Сімейна деменція - можливо, хвороба Альцгеймера
Пріоновий білок (PrP, APrP ^{Sc}) походить від попередника Ркр білка (51-91 інсерт)	Leu102, Vall67, Asn178, Lys200	Сімейна хвороба Крейтцфельдта-Якоба; синдром Герстманна-Штройслера-Шайнкера (спадкові спонгіозні енцефалопатії, пріонові хвороби)

Продовження таблиці 1

АА походить від амілоїдного А білка сироватки (АроSAA)		Сімейна середземноморська гарячка, переважно ураження нирок (аутосомна рецесивна)
АА походить від амілоїдного А білка сироватки (АроSAA)		Синдром Макла-Веллса, невропатія, глухота, кропив'янка, болі в кінцівках
Невідомо		Кардіоміопатія з постійною асистолією передсердь
Невідомо		Шкірні відкладення (бульозні, папульозні, пус-тулодермальні)
АН амілоїдний білок, походить від важкого ланцюга імуноглобуліну (гамма І)	АТІ	Амілоїдоз, пов'язаний з мієломою
АСаІ амілоїдний білок від (про)кальцитоніну	(Про)кальцитонін	Медулярні карциноми щитовидної залози
ААНF амілоїдний білок з передсерд-ного натрійуретичного фактора		Амілоїд, ізольований з передсердя
Арго з пролактину		Пролактиноми
Аbгi/ADan з АВгi пептиду		Британська і Данська форми сімейної деменції

Дані запозичено з Tan SY, Pepys MB. Amyloidosis. Histopathology, 25(5), 403-414 (Nov 1994), WHO/IUIS Nomenclature Subcommittee, Nomenclature of Amyloid and Amyloidosis. Bulletin of the World Health Organisation 1993; 71:10508; and Merlini et al., Clin Chem Lab Med 2001; 39(11): 1065-75.

Дані, представлені в Таблиці 1, є типовими, і не мають на меті обмежити область застосування винаходу. Наприклад, описано понад 40 окремих точкових мутацій в гені транстиретину, всі з них призводять до розвитку клінічно подібних форм сімейної амілоїдної поліневропатії.

Загалом, будь-який спадковий амілоїдний розлад може також проявлятися спорадично, і як при спадковій, так і при спорадичній формах, хвороба проявляється з тими ж самими характерними особливостями стосовно амілоїду. Наприклад, більшість поширених форм вторинного АА-амілоїдозу трапляються спорадично, напр., як наслідок наявного запалення, і не пов'язані з сімейною середземноморською гарячкою. Таким чином, загальне обговорення, що стосується спадкових амілоїдних розладів, наведене нижче, може також бути застосоване щодо спорадичних амілоїдозів.

Транстиретин (ТТР) являє собою білок з молекулярною масою 14 кілодальтонів, який також інколи називають преальбуміном. Він виробляється печінкою і судинним сплетенням, а його функції полягають у транспортуванні тиреоїдних гормонів і вітаміну А. Щонайменше, 50 варіантних форм білок, кожна з яких відрізняється заміною єдиної амінокислоти, відповідають за різноманітні форми сімейної амілоїдної поліневропатії. Наприклад, заміна проліну на лейцин в 55 положенні призводить до особливо прогресуючої форми невропатії; заміна метіоніну на лейцин у 111 положенні призводить до серйозної кардіопатії у данських пацієнтів.

Амілоїдні відкладення, ізольовані із серцевої тканини пацієнтів, що потерпають від системного амілоїдозу, підтвердили, що ці відкладення утворені гетерогенною сумішшю ТТР і його фрагментів, яка разом називається як АТТР, непроцесовані послідовності яких були охарактеризовані. Компоненти АТТР-фібрил можуть бути екстраговані з

таких бляшок, а їх структура і послідовність визначаються відповідно до методик, загальноновідомих з рівня техніки (напр., Gustavsson, A., et al., Laboratory Invest. 73: 703-708, 1995; Kametani, F., et al., Biochem. Biophys. Res. Commun. 125: 622-628, 1984; Pras, M., et al., PNAS 80: 539-42, 1983).

Особи, що мають точкові мутації в молекулі аполіпопротеїну А1 (напр., Gly→Arg26; Trp→Arg50; Leu→Arg60), виявляють форму амілоїдозу ("Остертаг-тип"), який характеризується нагромадженнями аполіпопротеїнового білка А1 або його фрагментів (АароА1). Ці пацієнти мають низькі рівні ліпопротеїну високої щільності (ЛВЩ), що проявляється у периферичній невропатії або ураженні нирок.

Мутація в альфа ланцюзі ферменту лізоциму (напр., Ile→Thr56 або Asp→His57) є основою для розвитку іншої форми Остертаг-типу позаневропатичного спадкового амілоїдозу, що відомий у британських родинах. У даному випадку, нагромаджуються фібрили мутантного білка лізоциму (Алс), і у пацієнтів, як правило, проявляється порушення функції нирок. Цей білок, на відміну від більшості білків, що утворюють фібрили, описаних тут, як правило, присутні у повній (нефрагментованій) формі (Benson, M.D., et al., CIBAFdn. Symp. 199:104-131, 1996).

Легкі ланцюги імуноглобуліну мають тенденцію до агрегації у різні структури, що відрізняються морфологічно, включаючи фібрилярні (напр., AL амілоїдоз і АН амілоїдоз), гранулярні (напр., хвороба нагромадження легкого ланцюга (LCDD), хвороба нагромадження важкого ланцюга (HCDD), і хвороба нагромадження легкого-важкого ланцюгів (LHCDD)), кристалічні (напр., набутий синдром Фанконі), і мікротубулярний (напр., криоглобулінемія). AL і АН амілоїдози ідентифікуються завдяки утворенню нерозчинних фібрил легких або важких ланцюгів імуноглобуліну, відповідно, і/або їх фраг-

ментів. У AL фібрил, лямбда (λ) ланцюги, такі як λ VI ланцюги (λ 6 ланцюги), утворюються в більшій концентрації, ніж каппа (κ) ланцюги. Концентрація λ III ланцюгів також дещо підвищена. Merlini et al., CLIN CHEM LAB MED 39(11): 1065-75 (2001). Амілоїдоз важких ланцюгів (AH), як правило, ідентифікується завдяки появі агрегатів гама-ланцюгів амілоїдних білків IgG1 підкласу. Eulitz et al., PROC NATL ACAD Sci USA 87:6542-46 (1990).

Порівняння амілоїдогенних і неамілоїдогенних легких ланцюгів підтвердило, що перший із вищезгаданих може включати заміщення або заміни, які призводять до дестабілізації тривимірної конформації білка і викликають агрегацію. AL і LCDD відрізняються від інших амілоїдогенних захворювань завдяки їх відносно малочисельній сукупності моноклональних легких ланцюгів, які утворюються новоутвореннями антитілоутворюючими В-клітинами. AL-агрегати у типовому випадку є правильно організовані фібрили лямбда ланцюгів. LCDD скупчення - це відносно аморфні конгломерати як каппа, так і лямбда ланцюгів, причому переважають каппа ланцюги, в деяких випадках κ IV. Bellotti et al., journal OF STRUCTURAL BIOLOGY 13:280-89 (2000). Порівняння амілоїдогенних і неамілоїдогенних важких ланцюгів у пацієнтів, що мають AH амілоїдоз, підтвердило втрату і/або заміну компонентів. Eulitz et al., PROC NATL ACADSci US A 87:6542-46 (1990) (патогенний важкий ланцюг характеризується значно нижчою молекулярною масою, ніж неамілоїдогенні важкі ланцюги); і Solomon et al. AM.J.HEMAT45(2) 171-6(1994) (амілоїдогенний важкий ланцюг характеризується як такий, що утворений лише VH-D частиною неамілоїдогенного важкого ланцюга).

Відповідно, потенційні способи виявлення і моніторингу лікування суб'єктів, що мають або щодо яких існує ризик AL, LCDD, AH, тощо включають але не обмежені ними, імунологічний аналіз плазми або сечі щодо наявності або зниженого накопичення амілоїдогенних легких або важких ланцюгів, напр., амілоїду λ , амілоїду κ , амілоїду κ IV, амілоїду γ , а амілоїду γ 1.

Амілоїдоз мозку

Амілоїд, що найчастіше утворюється в мозку, утворений головним чином фібрилами A β пептиду, що призводить до деменції, пов'язаної із спорадичною (неспадковою) хворобою Альцгеймера. Дійсно, кількість спорадичних випадків хвороби Альцгеймера значно перевищує кількість випадків хвороби, що є спадковою. Однак, фібрили пептидів, які утворюють бляшки, дуже подібні в обох випадках. Амілоїдоз мозку включає такі хвороби, стани, патології, та інші аномалії структури або функції мозку, включаючи його компоненти, при яких основним хвороботворним чинником є амілоїд. Ділянкою мозку, яка уражена амілоїдогенним захворюванням, може бути строма, включаючи судинну сітку або паренхіму, включаючи функціональні та анатомічні ділянки, або власне нейрони. Суб'єкт необов'язково повинен був отримати визначений діагноз конкретно визначеного амілоїдогенного захворювання. Термін "амілоїдогенне захворювання" включає амілоїдоз мозку.

β -амілоїдний пептид ("A β ") являє собою пептид, утворений 39-43 амінокислотами, що утворюється внаслідок протеолітичного розщеплення більшого білка, відомого як попередник бета амілоїдного білка (" β APP"). Мутації β APP призводять до розвитку сімейних форм хвороби Альцгеймера, синдрому Дауна, церебральної амілоїдної ангіопатії і старечої деменції, що характеризуються нагромадженням в мозку бляшок, утворених A β фібрилами та іншими компонентами, які описуються далі детально. Відомі мутації в APP, пов'язані з хворобою Альцгеймера, трапляються близько до сайтів розщеплення β - або γ -секретази, або в межах A β . Наприклад, положення 717 є проксимальним до сайту гама-секретазного розщеплення APP в його процесингу до A β , а положення 670/671 є проксимальними до сайту β -секретазного розщеплення. Мутації за будь-яким з цих залишків можуть призводити до хвороби Альцгеймера, переважно, обумовлюючи зростання кількості 42/43 амінокислотної форми A β , що походить від APP. Сімейна форма хвороби Альцгеймера становить лише 10% від загальної кількості випадків. Більшість випадків захворювання на хворобу Альцгеймера є спорадичними, де APP і A β не несуть жодних мутацій. Структура та послідовність A β пептидів різної довжини є загальновідомими в галузі. Такі пептиди можуть бути отримані відповідно до методик, відомих в галузі, або можуть бути екстраговані з мозку відповідно до відомих методик (напр., Glenner and Wong, Biochem. Biophys. Res. Comm. 129, 885-90 (1984); Glenner and Wong, Biochem. Biophys. Res. Comm. 122,1131-35 (1984)). Крім того, різні форми пептидів є комерційно доступними. APP експресується і конститутивно катаболізується в більшості клітин. Основним катаболізмом шляхом метаболізму, очевидно, є розщеплення APP в межах A β послідовності за допомогою фермента, який умовно називається α -секретаза, що призводить до вивільнення розчинного фрагменту ектодомена, відомого як APPs α . Це розщеплення перешкоджає утворенню A β пептиду. На противагу цьому неамілоїдогенному шляху метаболізму, APP може також розщеплюватися ферментами, відомими як β - і γ -секретаза в N- і C-кінцевих ділянках A β , відповідно, що супроводжується вивільненням A β в екстрацелюлярний простір. До теперішнього часу, BACE було ідентифіковано як β -секретазу (Yasser, et al., Science 286:735-741,1999), і пресеніліни було пов'язано з γ -секретазною активністю (De Strooper, et al., Nature 391, 387-90 (1998)). A β -пептид, утворений 39-43 амінокислотами, є продуктом послідовного протеолітичного процесингу попередника амілоїдного білка (APP) β і γ секретазними ферментами. Незважаючи на те, що A β 40 є преваляючою формою, 5-7% від загальної A β існує у формі A β 42 (Cappai et al., Int. J. Biochem. Cell Biol. 31. 885-89(1999)).

Довжина A β -пептиду разюче змінює його біохімічні/біофізичні властивості. Особливо, дві додаткові амінокислоти на C-кінцевій ділянці A β 42 є надзвичайно гідрофобними, і, очевидно, підвищують здатність A β 42 до агрегації. Наприклад,

Jarrett, et al. показали, що A β 42 агрегується дуже швидко *in vitro* у порівнянні з A β 40, що дозволяє зробити припущення, що довші форми A β можуть бути важливими патологічними білками, які беруть участь в початковій десимінації неврितिчних бляшок при хворобі Альцгеймера (Jarrett, et al., *Biochemistry* 32, 4693-97 (1993); Jarrett, et al., *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 695,144-48 (1993)). Пізніше ця гіпотеза була підтверджена за допомогою нещодавнього аналізу вкладу специфічних форм A β у випадках спадкових сімейних форм хвороби Альцгеймера ("CAH"). Наприклад, "Лондонська" мутантна форма APP (APPV717I) пов'язана з CAH, селективно підвищуючи утворення A β 42/43 форми у порівнянні з A β 40 (Suzuki, et al., *Science* 264,1336-40 (1994)), тоді як "Шведська" мутантна форма APP (APPK670N/M671L) підвищує рівні як A β 40, так і A β 42/43 (Citron, et al., *Nature* 360, 672-674 (1992); Cai, et al., *Science* 259, 514-16, (1993)). Крім того, спостерігали, що пов'язані з CAH мутації в Пресенілін -1 ("PC1") або Пресенілін -2 ("PC2") генах призводять до селективного зростання вироблення A β 42/43, а не A β 40 (Borchelt, et al., *Neuron* 17,1005-13 (1996)). Це відкриття було підтверджено на трансгенних мишачих моделях, що експресують мутантні PC, які виявляють селективне зростання в мозку A β 42 (Borchelt, op cit.; Duff, et al., *Neurodegeneration* 5(4), 293-98 (1996)). Таким чином, основна гіпотеза, що стосується етіології хвороби Альцгеймера, полягає в тому, що зростання концентрації A β 42 в мозку у зв'язку із підвищенням вироблення і вивільнення A β 42 або зниження його виведення (деградація або очищення мозку) є основним чинником у розвитку патології захворювання.

Сайти множинних мутацій або в A β , або в APP гені були ідентифіковані і клінічно пов'язані або з деменцією, або з церебральною геморагією. Типові ЦАА розлади включають, але не обмежені ними, спадкову церебральну геморагію з амілоїдозом Ісландського типу (HCHWA-I); Датський варіант HCHWA (HCHWA-D; мутація в A β); Фламандську мутацію A β ; арктичну мутацію A β ; італійську мутацію A β ; Айова мутацію A β ; сімейну британську деменцію; і сімейну датську деменцію. ЦАА може також бути спорадичною.

Як тут використовується, терміни "β-амілоїд", "амілоїд-β", тощо стосуються амілоїдних β-білків або пептидів, попередників амілоїдних β-білків або пептидів, проміжних речовин і їх модифікацій або фрагментів, якщо щось інше не було обумовлено. Зокрема, "A β " стосується будь-якого пептиду, утвореного шляхом протеолітичного процесингу продукту гена APP, особливо пептидів, що пов'язані з амілоїдними патологіями, включаючи A β 1-39, A β 1-40, A β 1-41, A β 1-42, і A β 1-43. Для того щоб чітко з'ясувати номенклатуру, "A β 1-42" можуть тут називатись як "A β (1-42)" або просто як "A β 42" або "A β 42" (це ж стосується будь-якого іншого амілоїдного пептиду, що тут обговорюється). Як тут використовується, терміни "β-амілоїд", "амілоїд-β" і "A β " є синонімами.

Якщо щось інше не було обумовлено, термін "амілоїд" стосується амілоїдогенних білків, пептидів або їх фрагментів, які можуть бути розчинними (наприклад, мономерними або олігомерними) або нерозчинними (наприклад, мають фібрилярну структуру або утворюють амілоїдні бляшки). Див., напр., MP Lambert, et al., *Proc. Nat'l Acad. Sci. USA* 95,6448-53 (1998). "Амілоїдоз" або "амілоїдна хвороба" або "амілоїдогенна хвороба" стосується патологічного стану, що характеризується наявністю амілоїдних волокон. "Амілоїд" - це є загальний термін, що стосується групи різноманітних, але специфічних білкових нагромаджень (інтрацелюлярних або екстрацелюлярних), які спостерігаються при цілій низці захворювань. Незважаючи на різноманітну локалізацію, всі амілоїдні відкладення мають спільні морфологічні особливості, забарвлюються специфічними барвниками (наприклад, конго червоним), і мають характерний червоно-зелений двозаломний зовнішній вигляд у поляризованому світлі після забарвлювання. Вони також мають спільні ультраструктурні особливості, спільну дифракцію рентгенівських променів та інфрачервоні спектри.

Гельсолін є кальційзв'язуючий білок, який зв'язується з фрагментами і філаментами актину. Мутації в положенні 187 (напр., Asp→Asn; Asp→Tyr) білка призводять до форми спадкового системного амілоїдозу, що, як правило, виявляється у пацієнтів з Фінляндії, а також у осіб, які мають данське або японське походження. У вражених осіб фібрили утворюються з фрагментів гельсоліну (Agel), що, як правило, утворені 173-243 амінокислотами (карбокситермінальний фрагмент з молекулярною масою 68 кДа), і нагромаджуються у кровоносних судинах і базальних мембранах, що призводить до дистрофії рогівки і краніальної невропатії, яка прогресує до периферичної невропатії, дистрофічних змін шкіри і відкладень в інших органах (Kangas, H., et al. *Human Mol. Genet.* 5(9): 1237-1243, 1996).

Інші мутантні білки, такі як мутантний альфа ланцюг фібриногену (AfibA) і мутантний цистатин (Acys) також утворюють фібрили і викликають характерний спадковий розлад. AfibA фібрили утворюють відкладення, які обумовлюють позаневропатичний спадковий амілоїдоз, що супроводжується хворобою нирок; накопичення призводять до спадкової церебральної амілоїдної ангіопатії, що була виявлена в Ісландії (Isselbacher, *Harrison's Principles of Internal Medicine*, McGraw-Hill, San Francisco, 1995; Benson, et al.). Було показано, принаймні, в деяких випадках, що пацієнти з церебральною амілоїдною ангіопатією (ЦАА) несуть амілоїдні фібрили, які утворені немутантною формою цистатину C у поєднанні з амілоїдним бета білком (Nagai, A., et al. *Molec. Chem. Neuropathol.* 33:63-78, 1998).

Наразі вважають, що деякі форми пріонових захворювань є спадковими, їх частка становить до 15% від всіх випадків, раніше вважали, що вони переважно мають інфекційне походження (Baldwin, et al., in *Research Advances in Alzheimer's Disease and Related Disorders*, John Wiley and Sons, New York, 1995). При спадковій і спорадичній формах пріонових розладів, у пацієнтів відкладаються

бляшки, утворені аномальними ізоформами нормального пріонового білка (PrP^{Sc}).

Превалююча мутантна ізоформа, PrP^{Sc}, яка ще називається також AScr, відрізняється від нормального целюлярного білка своєю резистентністю до дії протеази, нерозчинністю після екстракції детергентами, нагромадженням у вторинних лізомах, посттрансляційним синтезом і високим вмістом β -складчастих аркушів (у структурі білка). Зчеплення генів було встановлено, щонайменше, для п'яти мутацій, що призводять до хвороби Крейтцфельдта-Якоба (ХКЯ); синдрому Герстмана-Штройслера-Шайнкера (ГШШ) і фатальної сімейної дисомнії (ФСД) (Baldwin, supra). Методики екстрагування фібрилярних пептидів із фібрил скрапі, визначення послідовностей і отримання таких пептидів відомі з рівня техніки (напр., Beekes, M., et al. *J. Gen. Virol.* 76: 2567-76, 1995).

Наприклад, одна з форм ГШШ була пов'язана з PrP мутацією в кодоні 102, тоді як теленцефальну ГШШ виділяють за мутацією у кодоні 117. Мутації у кодонах 198 і 217 призводять до такої форми ГШШ, при якій невритичні бляшки, характерні для хвороби Альцгеймера, містять PrP замість A β пептиду. Певні форми сімейної хвороби Крейтцфельдта-Якоба (ХКЯ) були пов'язані з мутаціями 200 і 210 кодонів; мутації 129 і 178 кодонів були виявлені як при ХКЯ, так і при фатальній сімейній дисомнії (ФСД) (Baldwin, supra).

Церебральний Амілоїдоз

Локальні накопичення амілоїду є звичайними в мозку, особливо у осіб літнього віку. Найбільш розповсюджений тип амілоїду в мозку утворений переважно фібрилами A β пептиду, що призводить до деменції або спорадичної (неспадкової) хвороби Альцгеймера. Найчастіше зустрічаються спорадичні, а не спадкові випадки церебрального амілоїдозу. Наприклад, частка випадків спорадичної хвороби Альцгеймера і спорадичної церебральної амілоїдної ангіопатії (ЦАА) значно перевищує частку сімейної АХ і ЦАА. До того ж, спорадичні і сімейні форми хвороби не можна відрізнити одна від одної (вони відрізняються лише за наявністю або відсутністю спадкової генетичної мутації); наприклад, клінічні симптоми і амілоїдні бляшки, що утворюються як при спорадичній, так і при сімейній хворобі Альцгеймера є дуже подібними, якщо не ідентичними.

Церебральна амілоїдна ангіопатія (ЦАА) належить до специфічного нагромадження амілоїдних фібрил в стінках лептоменінгеальних і кортикальних артерій, артеріол і вен. Вона, як правило, пов'язана з хворобою Альцгеймера, синдромом Дауна і звичайним старінням, а також з цілою низкою сімейних захворювань, пов'язаних з раптовим нападом або деменцією (див. Frangione et al., *Amyloid: J. Protein Folding Disord.* 8, Suppl. 1, 36-42 (2001)). ЦАА може зустрічатись спорадично або успадковуватись.

Сенільний системний амілоїдоз

Амілоїдні нагромадження, системні або локальні, збільшуються з віком. Наприклад, фібрили природного типу транстиретину (TTR), зазвичай, виявляють у серцевій тканині осіб похилого віку. Ці відкладення можуть бути асимптоматичними, клі-

нічно "мовчазними", або можуть призводити до ураження серця. Асимптоматичні фібрилярні фокальні відкладення можуть також зустрічатись в мозку (A β), крохмальних тільцях передміхурової залози (β_2 мікроглобулін), суглобах і сім'яних пухирцях.

Гемодіалізний Амілоїдоз (DRA)

Бляшки, утворені фібрилами β_2 -мікроглобуліну (β_2 M), як правило, розвиваються у пацієнтів, що тривалий час перебувають на гемодіалізі або перитонеальному діалізі, β_2 -мікроглобулін являє собою поліпептид з молекулярною масою 11.8 кілодальтонів і являє собою легкий ланцюг антигенів класу I MHC, які є у всіх клітинах, що містять ядро. За нормальних умов, β_2 M, як правило, знаходиться в екстрацелюлярному просторі, за умови, якщо не порушена функція нирок, в цьому випадку β_2 M транспортується в тканини, де він полімеризується і утворює амілоїдні фібрили. Недостатність виведення, що має місце у випадку порушення функції нирок, призводить до відкладання у зап'ястковому каналі та інших місцях (переважно в тканинах суглобів, які багаті на колаген). На відміну від інших фібрилярних білків, молекули β_2 M не утворюються шляхом розщеплення довшого білка попередника, і, як правило, присутні у нефрагментованому вигляді у фібрилах (Benson, supra). Було показано, що затримка і акумулювання цього попередника амілоїду є основним процесом, що визначає патогенез гемодіалізного амілоїдозу (ГДА). ГДА характеризується периферичною остеоартропатією суглобів (наприклад, негнучкість суглобів, болі, набряки тощо). Ізоформи β_2 M, глікозильований β_2 M, або полімери β_2 M в тканині є найбільш амілоїдогенною формою (на противагу природному β_2 M). На відміну від інших типів амілоїдозу, β_2 M притаманний головним чином для кісток і суглобів. Накопичення амілоїду у вісцеральних органах спостерігаються рідко. Зрідка, ці накопичення можуть уражати кровоносні судини та інші анатомічно важливі місця.

Незважаючи на оптимізацію способів діалізу для видалення β_2 M, більшість пацієнтів мають концентрацію плазматичного β_2 M, що надзвичайно перевищує нормальні рівні. Ці підвищені концентрації β_2 M, як правило, призводять до гемодіалізного амілоїдозу (ГДА) і ускладнень, які сприяють смертності.

Острівцевий амілоїдний поліпептид і діабет

Паліноз острівців (відкладення амілоїду) вперше було описано понад століття тому як наявність фібринозних білкових агрегатів в підшлунковій залозі пацієнтів, що потерпали від сильної гіперглікемії (Orie, EL, *J. Exp. Med.* 5:397-428, 1901). Наразі, острівцевий амілоїд, утворений головним чином острівцевим амілоїдним поліпептидом (IAPP), або аміліном, є основним гістопатологічним маркером у понад 90% випадків діабету типу II (названий також як неінсулінозалежний діабет, або NIDDM). Ці фібрилярні накопичення є наслідком агрегації амілоїдного поліпептиду в острівцевих клітинах (IAPP) або аміліну, який є пептидом, утвореним 37 амінокислотами, що походить

від більшого пептиду-попередника, що називається pro-IAPP.

IAPP секритується разом з інсуліном у відповідь на секретогенні β -клітини. Ця патологічна декомпенсація не пов'язана з інсулінозалежним діабетом (Тип I) і є спільною особливістю для гетерогенних клінічних фенотипів, діагностованих як NIDDM (діабет Типу II).

Поздовжні дослідження у котів і імунітохімічні дослідження у мавп показали, що прогресуюче зростання амілоїду острівцевих клітин пов'язано із різким зниженням чисельності β -клітин, що секретують інсулін, і зростанням серйозності хвороби. Нещодавно, трансгенні дослідження ще раз підтвердили взаємозв'язок між утворенням IAPP-бляшок та апоптозом і дисфункцією β -клітин, що свідчить про те, що нагромадження амілоїду є принциповим фактором у зростанні серйозності діабету Типу II.

Було також показано, що IAPP індукуює токсичність клітин β -острівців *in vitro*, що свідчить про те, що поява IAPP фібрил у підшлунковій залозі хворих на діабет Типу II і Типу I (післяострівцева трансплантація) може призводити до втрати клітин β -острівців (Лангерганса) і дисфункції органу. У пацієнтів з діабетом Типу II, накопичення панкреатичного IAPP призводить до утворення олігомерного IAPP, що веде до нагромадження IAPP-амілоїду у вигляді нерозчинних волокнистих відкладень, які в кінцевому результаті руйнують β -клітини острівців Лангерганса, що виробляють інсулін, що призводить до виснаження і відмови β -клітин (Westermarck, P., Grimelius, L., *Ada Path. Microbiol. Scand. sect. A.* 81: 291-300, 1973; de Koning, EJP., et al., *Diabetologia* 36: 378-384, 1993; and Lorenzo, A., et al., *Nature* 368: 756-760, 1994). Акумуляція IAPP у вигляді волокнистих накопичень може також значною мірою впливати на співвідношення pro-IAPP до IAPP, яке у нормі виявлено в плазмі, шляхом зростання цього співвідношення завдяки "перехопленню" IAPP відкладами. Зменшення кількості β -клітин може проявлятися у формі геперглікемії та інсулінемії. Втрата сукупності β -клітин може призвести до необхідності застосування інсулінової терапії.

Хвороби, що виникли через дисфункцію певного типу або типів клітин, можна лікувати шляхом трансплантації пацієнтові здорових клітин відповідного типу. Такий підхід застосовувався щодо пацієнтів, які потерпають від діабету Типу I. Часто клітини панкреатичних острівців від донора культивуються *in vitro* перед трансплантацією, що дає змогу їм відновитись після методики ізоляції або щоб знизити їхню імуногенність. Однак, у багатьох відношеннях трансплантація клітин цих острівців не є успішною через загибель трансплантованих клітин. Однією з причин такого незначного успіху є IAPP, який конгломерується в токсичні олігомери. Токсичні ефекти можуть виникати через інтрацелюлярне і екстрацелюлярне нагромадження фібрил олігомерів. IAPP-олігомери можуть утворювати фібрили і ставати токсичними для клітин *in vitro*. Крім того, IAPP-фібрили, ймовірно, продовжують рости після трансплантації клітин і викликають загибель або дисфункцію клітин. Це може відбува-

тись навіть тоді, якщо клітини походять від здорового донора, а пацієнт, що отримав трансплантат, не має хвороби, що характеризується наявністю фібрил. Наприклад, сполуки даного винаходу можуть також бути використані при підготовці тканин або клітин для трансплантації відповідно до способів, описаних в Міжнародній Заявці на Патент (PCT) № WO 01/003680.

Сполуки винаходу можуть також стабілізувати співвідношення концентрацій pro-IAPP/IAPP, pro-Інсулін/Інсулін і рівні С-пептидів. Крім того, як біологічні маркери ефективності, результати різних тестів, таких як проби секреції аргініну-інсуліну, проби на толерантність до глюкози, проби на толерантність і чутливість до інсуліну, можуть бути використані як маркери зменшення кількості β -клітин і/або акумуляції амілоїдних нагромаджень. Такі класи ліків можуть бути використані разом з іншими ліками, що спрямовані на резистентність до інсуліну, виробництво глюкози печінкою і секрецію інсуліну. Такі сполуки можуть попередити застосування інсулінової терапії шляхом збереження функції β -клітин і можуть знайти застосування для збереження трансплантатів острівців.

Гормональні Амілоїдози

Ендокринні органи можуть нести нагромадження амілоїду, особливо у осіб похилого віку. Гормонсекретуючі пухлини можуть також включати амілоїдні бляшки, що мають гормональне походження, фібрили яких утворені гормонами поліпептидної природи, такими як кальцитонін (медулярна карцинома щитовидної залози), і передсердний натрійуретичний пептид (локальний передсердний амілоїдоз). Послідовності і структури цих білків є загальновідомими в галузі.

Амілоїдози, що мають змішане походження

Існує ціла низка інших форм амілоїдогенних захворювань, що, зазвичай, проявляються як локалізовані відкладення амілоїду. Загалом, ці хвороби, можливо, є результатом локалізованого продукування амілоїду або відсутності катаболізму специфічних попередників фібрил, або схильності певної тканини (такої як суглобова) до нагромадження фібрил. Приклади таких ідіопатичних нагромаджень включають вузликовий AL амілоїд, шкірний амілоїд, ендокринний амілоїд, пухлинний амілоїд. Інші амілоїдогенні захворювання включають ті, що описані в Таблиці 1, такі як сімейна амілоїдна поліневропатія (FAP), старечий системний амілоїдоз, тендосиновіт, сімейний амілоїдоз, Остертаг-тип позаневропатичного амілоїдозу, краніальна невропатія, спадкова церебральна геморагія, сімейна деменція, хронічний діаліз, сімейна хвороба Крейтцфельдта-Якоба; синдром Герстманна-Штройслера-Шайнкера, спадковий спонгіозні енцефалопатії, пріонові хвороби, сімейна середземноморська гарячка, синдром Макла-Веллса, нефропатія, глухота, кропив'янка, болі у кінцівках, кардіоміопатія, шкірні відкладення, множинна мієлома, доброякісна моноклональна гамопатія, макоглобулінемія, мієломний амілоїдоз, медулярні карциноми щитовидної залози, локальний передсердний амілоїдоз і діабет.

Сполуки винаходу можуть бути застосовані терапевтично або профілактично, для того щоб

лікувати захворювання, пов'язане з утворенням амілоїдних фібрил, їх агрегацією і нагромадженням, незалежно від клінічних проявів. Сполуки винаходу можуть діяти, для того щоб покращувати протікання амілоїдогенного захворювання, завдяки будь-якому з наступних механізмів, наприклад, таких як (але не обмежені ними), уповільнення швидкості утворення або нагромадження амілоїдних фібрил; зменшення ступеню нагромадження амілоїду; інгібування, зменшення, або попередження утворення амілоїдних фібрил; інгібування запалення, індукованого амілоїдом; посилення виведення амілоїду, наприклад, з мозку; або захист клітин від токсичності, індукованої амілоїдом (олігомерним або фібрилярним).

В одному втіленні сполуки винаходу можуть бути застосовані терапевтично або профілактично для лікування захворювань, пов'язаних з утворенням, агрегацією або нагромадженням β -амілоїдних фібрил. Сполуки винаходу можуть діяти, для того щоб покращувати протікання захворювання, пов'язаного з утворенням β -амілоїду завдяки будь-якому з наступних механізмів (цей перелік має на меті проілюструвати, а не обмежувати): уповільнення швидкості утворення або нагромадження β -амілоїдних фібрил; зменшення ступеню нагромадження β -амілоїду; інгібування, зменшення або попередження утворення β -амілоїдних фібрил; інгібування нейродегенерації або клітинної токсичності, індукованої β -амілоїдом; інгібування запалення, індукованого β -амілоїдом; посилення очищення β -амілоїду з мозку; або сприяння розщепленню β -амілоїдного білка.

Сполуки винаходу можуть бути ефективними для контролю нагромадження β -амілоїду або після їх проходження в мозок (після проникнення через гематоенцефалічний бар'єр), або з периферії. Якщо дія відбувається з периферії, сполука може змінювати баланс $A\beta$ між мозком і плазмою, для того щоб сприяти виведенню $A\beta$ з мозку. Підвищення швидкості виведення $A\beta$ з мозку призвело б до зниження концентрації $A\beta$ в мозку і цереброспінальній рідині (ЦСР) і, таким чином, сприяло б зменшенню нагромадження $A\beta$. Крім того, сполуки, що проникають в мозок, могли б контролювати нагромадження шляхом безпосереднього впливу на $A\beta$ мозку, наприклад, утримуючи його в нефібрилярній формі, сприяючи його виведенню з мозку. Ці сполуки можуть уповільнювати процесинг APP, можуть підвищувати деградацію фібрил $A\beta$ фібрил макрофагами або нейронами; або можуть зменшувати утворення $A\beta$ активізованими мікрогліальними клітинами. Ці сполуки можуть також перешкоджати взаємодії $A\beta$ мозку з поверхнею клітин і, відповідно, запобігати нейротоксичності, нейродегенерації або запаленню.

В кращому втіленні, спосіб використовується для лікування хвороби Альцгеймера (наприклад, спорадичної або сімейної АХ). Спосіб може також бути використаний профілактично або терапевтично, для того щоб лікувати інші клінічні прояви відкладення амілоїду- β , такі як синдром Дауна у осіб і пацієнтів з церебральною амілоїдною ангіопатією ("ЦАА"), спадковою церебральною гемора-

гією або початковою стадією хвороби Альцгеймера.

В іншому втіленні цей спосіб використовується для лікування легких когнітивних порушень. Легке Когнітивне Порушення ("ЛКП") - це стан, що характеризується легким але помітним порушенням навичок мислення, які необов'язково пов'язані з наявністю деменції. Часто ЛКП, але необов'язково, передують хворобі Альцгеймера.

Крім того, було встановлено, що аномальне накопичення APP і β -амілоїдного білка у м'язових волокнах призводить до патології спорадичної прогресуючої запальної міопатії (ПЗМ) (Askasnas, et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 93, 1314-1319 (1996); Askasnas, et al., Current Opinion in Rheumatology 7, 486-496 (1995)). Відповідно, сполуки винаходу можуть бути використані профілактично або терапевтично для лікування розладів, при яких бета-амілоїдний білок аномально відкладається в місцях, не пов'язаних з нервовою системою, таких як лікування ПЗМ шляхом доставки сполук до м'язових волокон.

Крім того, було показано, що $A\beta$, пов'язаний з аномальними екстрацелюлярними нагромадженнями, відомими як друзі, що акумулюються уздовж базальної поверхні пігментованого епітелію сітківки у осіб з віковими дегенеративними змінами жовтої плями сітківки (ДЗЖПС). ДЗЖПС є чинником, що викликає незворотну втрату зору у осіб похилого віку. Вважають, що нагромадження $A\beta$ може бути важливою складовою локальних запальних процесів, які призводять до атрофії пігментованого епітелію сітківки, біогенезу друз і патогенезу ДЗЖПС (Johnson, et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 99(18), 11830-5(2002)).

В іншому втіленні, винахід також пов'язаний зі способом лікування або попередження амілоїдогенного захворювання у суб'єкта (переважно - людини), що полягає у введенні суб'єкту терапевтичної кількості сполуки відповідно до наступних формул або інших сполук, тут описаних, завдяки чому зменшується або інгібується утворення амілоїдних фібрил, нейродегенерація або клітинна токсичність. І іншому втіленні, винахід пов'язаний зі способом лікування або попередження амілоїдогенного захворювання у суб'єкта (переважно - людини), що полягає у введенні суб'єкту терапевтичної кількості сполуки відповідно до наступних формул або інших сполук, тут описаних, внаслідок чого відбувається покращення або стабілізація когнітивної функції або попереджується, уповільнюється або зупиняється подальше погіршення когнітивної функції у пацієнтів з амілоїдозом мозку, наприклад, хворобою Альцгеймера, синдромом Дауна або церебральною амілоїдною ангіопатією. Ці сполуки можуть також покращувати якість повсякденного життя цих пацієнтів.

Терапевтичні сполуки винаходу можуть лікувати амілоїдоз, пов'язаний з діабетом Типу II, наприклад, стабілізуючи глікемію, попереджаючи або зменшуючи втрату кількості β -клітин, зменшуючи або попереджаючи геперглікемію через втрату кількості β -клітин, і через модуляцію (наприклад, підвищення або стабілізацію) вироблення інсуліну.

Сполуки винаходу можуть також стабілізувати співвідношення концентрацій рго-IAPP/IAPP.

Терапевтичні сполуки винаходу можуть лікувати АА (вторинний) амілоїдоз і/або АЛ (первинний) амілоїдоз шляхом стабілізації функції нирок, зниження протеїнурії, підвищення виведення креатиніну (наприклад, принаймні на 50% або більше, або принаймні, на 100% або більше), викликаючи ремісію хронічної діареї або збільшення ваги (наприклад, на 10% або більше), або знижуючи рівень креатиніну в сироватці. Вміст вісцерального амілоїду, як було визначено, наприклад, за допомогою SAP скінтиграфії, може також бути зменшений.

Сполуки Винаходу

Даний винахід пов'язаний, принаймні, частково, з використанням певних хімічних сполук (або їх фармацевтичних композицій) для профілактики або лікування амілоїдогенних захворювань, включаючи, *inter alia*, хворобу Альцгеймера, церебральну амілоїдну ангіопатію, прогресуючу запальну міопатію, синдром Дауна, амілоїдоз, пов'язаний з діабетом, гемодіалізний амілоїдоз (β_2M), первинний амілоїдоз (напр., λ або κ ланцюговий), сімейну амілоїдну поліневропатію (САП), сенільний системний амілоїдоз, сімейний амілоїдоз, позаневропатичний амілоїдоз Остертаг-типу, краніальну невропатію, спадкову церебральну геморагію, сімейну деменцію, хронічний діаліз, сімейну хворобу Крейтцфельда-Якоба; синдром Герстманна-Штройслера-Шайнкера, спадкові спонгіозні енцефалопатії, пріонові хвороби, сімейну середземноморську гарячку, синдром Макла-Веллса, нефропатію, глухоту, кропив'янку, болі у кінцівках, кардіоміопатію, шкірні відкладення, множинну мієлому, доброякісну моноклональну гамопатію, макоглобулінемію, мієломний амілоїдоз, медулярні карциноми щитовидної залози, локальний передсердний амілоїдоз.

Хімічні структури зображені тут відповідно до традиційних стандартів, загальноприйнятих у галузі. Таким чином, у випадку, якщо зображується атом, такий як атом вуглецю, це означає, що є вільна валентність, крім того, робиться припущення, що вільна валентність насичується атомом водню, навіть якщо цей атом водню не є обов'язково зображений. Структури деяких сполук цього винаходу включають стереогенні атоми вуглецю. Слід мати на увазі, що ізомери, які виникають внаслідок такої асиметрії (наприклад, всі енантіомери і діастереомери), включені в межі цього винаходу, якщо не обумовлено щось інше. Тобто, якщо не обумовлено щось інше, центр будь-якого хірального атома вуглецю може перебувати або в (R)-, або в (S)-стереохімічному положенні. Такі ізомери можуть бути отримані в істотно чистому вигляді шляхом застосування класичних методик розділення і шляхом стереохімічно контрольованого синтезу. До того ж, алкени можуть включати або E- або Z-геометрію, де це прийнятно. Крім того, сполуки даного винаходу можуть існувати у нерозчинних і розчинних формах з прийнятними розчинниками, такими як вода, THF, етанол тощо. Загалом, розчинні форми розглядаються як еквівалентні нерозчинним формам для досягнення мети даного винаходу.

"Мала молекула" стосується сполуки, яка власне не є продуктом транскрипції або трансляції гена (наприклад, білок, РНК або ДНК) і, переважно, має низьку молекулярну вагу, напр., менше, ніж приблизно 2500 амо (атомна маса одиниці).

Загалом, термін "нуклеофіл" є загальноприйнятим і означає хімічну групу, що має реактивну пару електронів, які реагують зі сполукою, шляхом заміщення відщеплюваної групи (як правило, іншого нуклеофілу), такого як те, що відбувається в хімії аліфатичних сполук як одномолекулярна (відоме як " S_N1 ") або двохмолекулярна (CS_N2) реакції. Приклади нуклеофілів включають незаряджені сполуки, такі як аміни, меркаптани і спирти, і заряджені групи, такі як алкокси, тіоляти, карбаніони, і низку органічних і неорганічних аніонів. Ілюстративні аніонні нуклеофіли включають, *inter alia*, прості аніони, такі як азид, ціанід, тіоціанат, ацетат, формат або хлорформат і дисульфід. Металоорганічні реагенти, такі як органокупрати, цинкорганічні, літійорганічні, реактиви Грін'єра, енолати, і ацетилениди, можуть бути за відповідних умов реакції прийнятними нуклеофілами.

Аналогічним чином, "електрофіл" означає атом, молекулу або іон, здатний прийняти електронну пару, особливо пару електронів від нуклеофілу, що типово відбувається протягом реакції електрофільного заміщення. В реакції електрофільного заміщення, електрофіл зв'язується з речовиною з виштовхуванням іншого електрофіла, наприклад, заміщенням протона іншим електрофілом, таким як іон нітронію на ароматичних речовинах (наприклад, бензол). Електрофіли включають циклічні сполуки, такі як епоксиди, азиридини, епісульфіди, циклічні сульфати, карбонати, лактони, і лактами; а нециклічні електрофіли включають сульфати, сульфонати (наприклад, тосилати), хлориди, броміди і йодиди. Загалом, електрофілом може бути насичений атом вуглецю (наприклад, метиленова група), зв'язаний з відщеплюваною групою; однак, електрофіл можуть бути також ненасиченою групою, такою як альдегід, кетон, естер, або спряжений (α,β -ненасичений) їх аналог, що при реакції з нуклеофілом утворює аддукт.

Термін "відщеплювана група", як правило, стосується групи, яка легко витісняється і заміщується нуклеофілом (наприклад, аміном, тіолом, спиртом або ціанідом). Такі відщеплювані групи добре відомі і включають карбоксилати, N-гідроксисукцинімід (" NHS "), N-гідроксибензотриазол, галоген (фтор, хлор, бром, або йод), алкокси, і тіоалкокси. Низка сірковмісних відщеплюваних груп звичайно використовуються в синтетичній хімії, включаючи алкансульфонілоксигрупи (наприклад, C_1 - C_4 алкани, такі як метан сульфонілокси, етан сульфонілокси, пропан сульфонілокси, і бутан сульфонілокси групи) і галогензаміщені аналоги (наприклад, галогено(C_1 - C_4 алкани) сульфонілокси групи, такі як трифторметан сульфонілокси (тобто, трифлат), 2,2,2-трихлоретан сульфонілокси, 3,3,3-трибромпропан сульфонілокси, і 4,4,4-трифторбутан сульфонілокси групи), а також арилсульфонілокси групи (наприклад, C_6 - C_{10} арил, необов'язково заміщений від

1 до 3 C₁-C₄ алкільними групами, такими як бензол сульфонилокси, α -нафтилсульфонилокси, β -нафтилсульфонилокси, ρ -толуенсульфонилокси (тобто, тосилати), 4-трет-бутилбензол сульфонилокси, мезитилен сульфонилокси, і 6-етил- α -нафтилсульфонилокси групи).

"Активовані естери" можуть бути представлені формулою -COL, де L являє собою відщеплювану групу, типові приклади яких включають N-гідроксисульфосукцинімідил і N-гідроксисукцинімідил групи; арилокси групи, заміщені електронакцепторними групами (наприклад, р-нітро, пентафлуоро, пентахлоро, р-ціано, або р-трифлуорометил); і карбонові кислоти, активовані карбодіімідом, що дає ангідрид або суміш ангідридів, напр., -OCOR^a або -OCNR^aNHR^b, де R^a і R^b є незалежно C₁-C₆ алкіл, C₅-C₈ алкіл (напр., циклогексил), C₁-C₆ перфторалкіл, або C₁-C₆ алкокси групи. Активований естер може утворюватись *in situ* або може бути реагентом, що ізолюється. Сульфосукцинімідил естери, пентафлуоротіофенол естери, і сульфотетрафлуорофенол є кращими активованими естерами. Однак, естерна відщеплювана група може бути, наприклад, заміщеним або незаміщеним C₁-C₆ алкілом (таким як метил, етил, пропіл, ізопропіл, бутил, ізобутил, втор-бутил, трет-бутил, пентил, або гексил), або заміщеною або незаміщеною C₆-C₁₄ арильною або гетероциклічною групою, такою як 2-фторетил, 2-хлоретил, 2-брометил, 2,2-диброметил, 2,2,2-трихлоретил, 3-фторпропіл, 4-хлорбутіл, метоксиметил, 1,1-диметил-1-метоксиметил, етоксиметил, N-пропоксиметил, ізопропоксиметил, N-бутоксиметил, трет-бутоксиметил, 1-етоксиметил, 1-метил-1-метоксиетил, 1-(ізопропокси)етил, 3-метоксипропіл-4-метоксибутіл, фторметоксиметил, 2,2,2-трихлоретоксиметил, біс(2-хлоретокси)метил, 3-фторпропоксиметил, 4-хлорбутоксиметил, дибромметоксиметил, 2-хлоретоксипропіл, фторметоксибутіл, 2-метоксиметоксиметил, етоксиметоксиметил, метоксисетоксипропіл, метоксисетоксибутіл, бензил, фенетил, 3-фенілпропіл, 4-фенілбутіл, α -нафтилметил, β -нафтилметил, дифенілметил, трифенілметил, α -нафтилдифенілметил, 9-антриметил, 4-метилбензил, 2,4,6-триметилбензил, 3,4,5-триметилбензил, 4-метоксибензил, 4-метоксифенілдифенілметил, 2-нітробензил, 4-нітробензил, 4-хлорбензил, 4-бромбензил, 4-ціанобензил, 4-ціанобензилдифенілметил, або біс(2-нітрофеніл)метил групи.

Термін "електроноакцепторна група" є загальноприйнятим в галузі і описує здатність замісника відтягувати валентні електрони (напр., пі-електрони) від сусідніх атомів, напр., замісник є більш електронегативний, ніж сусідні атоми, або він притягує електрони до себе сильніше, ніж атом водню, якби він перебував у цьому положенні. Значення константи Гаммета сігма (σ) є прийнятою мірою здатності груп віддавати електрони і відтягувати, особливо значення сігма пара (σ_p). Див., напр., "Advanced Organic Chemistry" by J. March, 5th Ed., John Wiley & Sons, Inc., New York, pp.368-75 (2001). Значення константи Гаммета σ ,

як правило, негативним для груп, що віддають електрони ($\sigma_p = -0.66$ для NH₂), і позитивним для електроноакцепторних груп ($\sigma_p = 0.78$ для нітрогрупи), σ_p є відображенням пара заміщення. Типові електроноакцепторні групи включають нітро, ацил (кетон), форміл (альдегід), сульфоніл, трифлуорометил, галоген (напр., хлор і фтор), і ціано групи, серед інших. Навпаки, "електронодонорна група" означає замісник, який віддає електрони сильніше, ніж водень, якби він займав те ж саме положення в молекулі. Приклади включають аміно (включаючи алкіламіно і діалкіламіно), арил, алкокси (включаючи аралкокси), арилокси, меркапто і алкілтіо, і гідроксильні групи, серед інших.

Як тут використовується, "алкільні" групи включають насичені вуглеводні, що мають один або більше атомів вуглецю, включаючи алкільні групи з прямими ланцюгами (наприклад, метил, етил, пропіл, бутіл, пентил, гексил, гептил, октил, ноніл, децил, тощо), циклічні алкільні групи (або "циклоалкільні" або "аліциклічні" або "карбоциклічні" групи) (наприклад, циклопропіл, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклооктил, тощо), алкільні групи з розгалуженими ланцюгами (ізопропіл, трет-бутіл, втор-бутіл, ізобутіл тощо), і алкілзаміщені алкільні групи (наприклад, алкілзаміщені циклоалкільні групи і циклоалкілзаміщені алкільні групи). Термін "аліфатична група" включає органічні сполуки, що характеризуються прямими або розгалуженими ланцюгами, і, як правило, мають від 1 до 22 атомів вуглецю. В складних структурах, ланцюги можуть бути розгалужені, з'єднані мітками або зшиті. Аліфатичні групи включають алкільні групи, алкенільні групи і алкінільні групи.

В деяких втіленнях, алкільні групи з прямими або розгалуженими ланцюгами можуть мати 30 або менше атомів вуглецю в їхньому скелеті, наприклад, C₁-C₃₀ для прямих ланцюгів або C₃-C₃₀ для розгалужених ланцюгів. В деяких втіленнях, алкільні групи з прямим або розгалуженим ланцюгом можуть мати 20 або менше атомів вуглецю в їхньому скелеті, наприклад, C₁-C₂₀ для прямого ланцюга або C₃-C₂₀ для розгалуженого ланцюга, і, найкраще, 18 або менше. Таким же чином, кращі циклоалкільні групи мають від 4-10 атомів вуглецю в їхній кільцевій структурі, і ще краще, мають 4-7 атомів вуглецю в їхній кільцевій структурі. Термін "нижчі алкіли" стосується алкільних груп, що мають від 1 до 6 атомів вуглецю в ланцюзі, циклоалкільних груп, що мають від 3 до 6 атомів вуглецю в кільцевій структурі.

Якщо число атомів вуглецю не обумовлено у інший спосіб, "нижчий" як в терміні "нижчий аліфатичний", "нижчий алкіл", "нижчий алкеніл", тощо, як тут використовується, означає, що складова частина молекули має, щонайменше, один і менше, ніж, приблизно, 8 атомів вуглецю. В деяких втіленнях, нижчі алкільні групи з прямими або розгалуженими ланцюгами мають 6 або менше атомів вуглецю в їхньому скелеті (наприклад, C₁-C₆ для прямого ланцюга, C₃-C₆ для розгалуженого ланцюга), а краще 4 або менше. Аналогічно, кращі циклоалкільні групи мають від 3-8 атомів вуглецю в кільцевій структурі, а ще краще мають 5 або 6

атомів вуглецю в кільцевій структурі. Термін "C₁-C₆" як в "C₁-C₆ алкіл" означає алкільні групи, що містять від 1 до 6 атомів вуглецю.

Крім того, якщо не було обумовлено щось інше, термін алкіл включає як "незаміщені алкіли", так і "заміщені алкіли", останні із вищезгаданих стосуються алкільних груп, що мають замісники, які заміщують один або більше атомів водню на одному або більше атомах вуглецю вуглеводного скелету. Такі замісники можуть включати, наприклад, алкеніл, алкініл, галогено, гідроксил, алкілкарбонілокси, арилкарбонілокси, алкоксикарбонілокси, арилокси, арилоксикарбонілокси, карбоксилат, алкілкарбоніл, арилкарбоніл, алкоксикарбоніл, амінокарбоніл, алкіламінокарбоніл, діалкіламінокарбоніл, алкілтіокарбоніл, алкоксил, фосфат, фосфонато, фосфінато, ціано, аміно (включаючи алкіламіно, діалкіламіно, ариламіно, диариламіно, і алкілариламіно), ациламіно (включаючи алкілкарбоніламіно, арилкарбоніламіно, карбамоїл і уреїдо), іміно, сульфгідрил, алкілтіо, арилтіо, тіокарбоксилат, сульфати, алкілсульфініл, сульфонато, сульфамойл, сульфонамідо, нітро, трифторметил, ціано, азидо, гетероциклічні, алкіларильні, або ароматичні (включаючи гетероароматичні) групи.

"Арилалкільна" група являє собою алкільну групу, заміщену арильною групою (наприклад, фенілметил (тобто, бензил)). "Алкіларильна" група являє собою арильну групу, заміщену алкільною групою (наприклад, р-метилфеніл (тобто, р-толіл)). Термін "п-алкіл" означає незаміщену алкільну групу з прямим ланцюгом (тобто, нерозгалужену). "Алкіленова" група являє собою двохвалентний аналог відповідної алкільної групи. Терміни "алкеніл" і "алкініл" стосуються ненасичених аліфатичних груп, аналогічних алкілам, однак які включають, щонайменше, один подвійний або потрійний вуглець-вуглецевий зв'язок, відповідно. Прийнятні алкенільні і алкінільні групи включають групи, що мають від 2 до, приблизно, 12 атомів вуглецю, краще від 2 до, приблизно, 6 атомів вуглецю.

Термін "ароматична група" або "арильна група" включає ненасичені і ароматичні циклічні вуглеводні, а також ненасичені і ароматичні гетероциклічні сполуки, що мають одне або більше кільце. Арильні групи можуть також бути конденсовані або з'єднані містками з аліциклічними або гетероциклічними кільцями, які не є ароматичними, утворюючи поліциклічні сполуки (наприклад, тетралін). "Ариленова" група являє собою двохвалентний аналог арильної групи. Арильні групи можуть також бути сконденсовані або з'єднані містками з аліциклічними або гетероциклічними кільцями, які не є ароматичними, утворюючи поліциклічні сполуки (наприклад, тетралін).

Термін "гетероциклічна група" включає закриті кільцеві структури, аналогічні карбоциклічним групам, в яких один або більше атомів вуглецю в кільці є іншим елементом, ніж вуглець, наприклад, азот, сірка або кисень. Гетероциклічні групи можуть бути насичені або ненасичені. Крім того, гетероциклічні групи (такі як піроліл, піридил, ізохіноліл, хіноліл, піриніл і фурил) можуть мати ароматичний характер, у цьому випадку вони мо-

жуть називатись як "гетероарильні" або "гетероароматичні" групи.

Якщо не обумовлено щось інше, арильні і гетероциклічні (включаючи гетероарильні) групи можуть також бути заміщені в одному або більше конститутивних атомах. Приклади гетероароматичних і гетероциклічних груп можуть мати від 1 до 3 окремих або конденсованих кілець з від 3 до, приблизно, 8 членами на кільці і з одним або більш гетероатомами N, O або S. Загалом, термін "гетероатом" включає атоми будь-якого елемента, іншого, ніж вуглець або водень, кращі приклади яких включають азот, кисень, сірку і фосфор. Гетероциклічні групи можуть бути насиченими або ненасиченими, або ароматичними.

Приклади гетероциклічних сполук включають, але не обмежені ними, акридиніл; азоциніл; бензімідазоліл; бензофураніл; бензотіофураніл; бензотіофеніл; бензоксазоліл; бензтіазоліл; бензтриазоліл; бензтетразоліл; бензізоксазоліл; бензізотіазоліл; бензімідазоліл; карбазоліл; 4aH-карбазоліл; карболініл; хроманіл; хроменіл; циннолініл; декагідрохінолініл; 2H,6H-1,5,2-дитіазиніл; дигідрофуоро[2,3-b]тетрагідрофуран; фураніл; фуразаніл; імідазолідиніл; імідазолініл; імідазоліл; 1H-індазоліл; індоленіл; індолініл; індолізиніл; індоліл; 3H-індоліл; ізобензофураніл; ізохроманіл; ізоіндазоліл; ізоіндолініл; ізоіндоліл; ізохінолініл; ізотіазоліл; ізоксазоліл; метилендіоксифеніл; морфолініл; нафтиридиніл; октагідроізохінолініл; оксадіазоліл; 1,2,3-оксадіазоліл; 1,2,4-оксадіазоліл; 1,2,5-оксадіазоліл; 1,3,4-оксадіазоліл; оксазолідиніл; оксазоліл; піримідиніл; піримідиніл; фенантридиніл; фенантролініл; феназиніл; фенотіазиніл; феноксантиїніл; феноксазиніл; фталазиніл; піперазиніл; піперидиніл; піперидоніл; 4-піперидоніл; піпероніл; птеридиніл; пуриніл; піраніл; піразиніл; піразолідиніл; піразолініл; піразоліл; піридазиніл; піридооксазол; піридоімідазол; піридотіазол; піридиніл; піридил; піримідиніл; піролідиніл; піролініл; 2H-піроліл; піроліл; хіназолініл; хінолініл; 4H-хінолізиніл; хіноксалініл; хінуклідиніл; тетрагідрофураніл; тетрагідроізохінолініл; тетрагідрохінолініл; тетразоліл; 6H-1,2,5-тіадіазиніл; 1,2,3-тіадіазоліл; 1,2,4-тіадіазоліл; 1,2,5-тіадіазоліл; 1,3,4-тіадіазоліл; тіантреніл; тіазоліл; тієніл; тієнотіазоліл; тієнооксазоліл; тієноімідазоліл; тієнофеніл; триазиніл; 1,2,3-триазоліл; 1,2,4-триазоліл; 1,2,5-триазоліл; 1,3,4-триазоліл; і ксантеніл. Кращі гетероциклічні сполуки включають, але не обмежені ними, піридиніл; фураніл; тієніл; піроліл; піразоліл; піролідиніл; імідазоліл; індоліл; бензімідазоліл; 1H-індізоліл; оксазолідиніл; бензотриазоліл; бензізоксазоліл; оксіндоліл; бензоксазолініл; і ізатіноіл групи. Також включено сполуки, що мають конденсовані кільцеві і спіросполуки, наприклад, наведені вище гетероциклічні сполуки.

Звичайна вуглеводнева арильна група - це фенільна група, яка має одне кільце. Двокільцеві вуглеводневі арильні групи включають нафтилову, інденолову, бензоциклооктенілову, бензоциклогептенілову, пенталенілову і азуленілову групи, а також частково їх гідрогенізовані аналоги, такі як інданіл і тетрагідронафтил. Типові трикільцеві вуглеводневі арильні групи включають ацефтилені-

лову, флуоренілову, феналенілову, фенантренилову і антраценілову групи.

Арильні групи також включають гетеромоноциклічні арильні групи, тобто, однокільцеві гетероарильні групи, такі як тієніл, фурил, піраніл, піроліл, імідазоліл, піразоліл, піридиніл, піразиніл, піримідиніл, і піридазиніл групи; і оксигенізовані їх аналоги, такі як піридоніл, оксазолоніл, піразолоніл, ізоксазолоніл і тіазолоніл групи. Відповідні гідрогенізовані (тобто, неароматичні) гетеромоноциклічні групи включають піролідиніл, піролініл, імідазолідиніл, імідазолініл, піразолідиніл, піразолініл, піперидил і піперидино, піперазиніл і морфоліно і морфолініл групи.

Арильні групи також включають конденсовані двохкільцеві гетероарили, такі як індоліл, ізоіндоліл, індолізініл, індізоліл, хінолініл, ізохінолініл, фталазиніл, хіноксалініл, хіназолініл, циннолініл, хроменіл, ізохроменіл, бензотієніл, бензімідазоліл, бензотіазоліл, пуриніл, хінолізініл, ізохінолоніл, хінолоніл, нафтиридиніл і птеридиніл групи, а також частково гідрогенізовані аналоги, такі як хроманіл, ізохроманіл, індолініл, ізоіндолініл, і тетрагідроіндоліл групи. Арильні групи також включають конденсовані трикільцеві групи, такі як феноксантинілово, карбазолілово, фенантридинілово, акридинілово, перимідинілово, фенантролінілово, феназинілово, фенотіазинілово, феноксазинілово і дибензофуранілово групи.

Деякі типові арильні групи включають заміщені або незаміщені 5- і 6-членні однокільцеві групи. В іншому аспекті, кожна Ar група може бути відібрана з групи, що складається із заміщених або незаміщених феніл, піроліл, фурил, тієніл, тіазоліл, ізотіазоліл, імідазоліл, триазоліл, тетразоліл, піразоліл, оксазолілових, ізооксазоліл, піридиніл, піразиніл, піридазиніл і піримідиніл груп. Наступні приклади включають заміщені незаміщені феніл, 1-нафтил, 2-нафтил, дифеніл, 1-піроліл, 2-піроліл, 3-піроліл, 3-піразоліл, 2-імідазоліл, 4-імідазоліл, піразиніл, 2-оксазоліл, 4-оксазоліл, 5-оксазоліл, 3-ізоксазоліл, 4-ізоксазоліл, 5-ізоксазоліл, 2-тіазоліл, 4-тіазоліл, 5-тіазоліл, 2-фурил, 3-фурил, 2-тієніл, 3-тієніл, 2-піридил, 3-піридил, 4-піридил, 2-піримідил, 4-піримідил, 5-бензотіазоліл, пуриніл, 2-бензімідазоліл, 5-індоліл, 1-ізохіноліл, 5-ізохіноліл, 2-хіноксалініл, 5-хіноксалініл, 3-хіноліл, і 6-хіноліл групи.

Термін "амін" або "аміно", як тут використовується, стосується незаміщених або заміщених сполук Формул $-NR^aR^b$, в яких R^a і R^b кожен є незалежно водень, алкіл, арил, або гетероцикліл, або R^a і R^b , взяті разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють циклічну сполуку, що має від 3 до 8 атомів у кільці. Таким чином, термін аміно включає циклічні аміносполуки, такі як піперидиніл або піролідиніл групи, якщо не обумовлено щось інше. Таким чином, термін "алкіламіно", як тут використовується, означає алкільну групу, що має аміногрупу, приєднану до неї. Прийнятні алкіламіно групи включають групи, що мають від 1 до, приблизно, 12 атомів вуглецю, переважно, від 1 до, приблизно, 6 атомів вуглецю. Термін аміно включає сполуки або складові частини молекули, в яких атом азоту ковалентно зв'язаний з, щонайме-

нше, одним атомом вуглецю або гетероатомом. Термін "диалкіламіно" включає групи, в яких атом азоту зв'язаний, щонайменше, з двома алкільними групами. Термін "ариламіно" і "диариламіно" включає групи, де азот зв'язаний, щонайменше, з однією або двома арильними групами, відповідно. Термін "алкілариламіно" стосується аміногрупи, яка зв'язана, щонайменше, з однією алкільною групою і, щонайменше, однією арильною групою. Термін "алкаміноалкіл" стосується алкільної, алкенільної або алкінільної груп, заміщених алкіламіно групою. Термін "амід" або "амінокарбоніл" включає сполуки або складові частини молекули, які містять атом азоту, який зв'язаний з вуглецем карбонільної або тіокарбонільної групи.

Термін "алкілтіо" стосується алкільної групи, яка має сульфогідрильну групу, приєднану до неї. Прийнятні алкілтіогрупи включають групи, що мають від 1 до, приблизно, 12 атомів вуглецю, переважно, від 1 до, приблизно, 6 атомів вуглецю.

Термін "алкілкарбоксил", як тут використовується, означає алкільну групу, що має карбоксильну групу, приєднану до неї.

Термін "алкокси", як тут використовується, означає алкільну групу, що має атом кисню, приріплений до неї. Репрезентативні алкокси групи включають групи, що мають від 1 до, приблизно, 12 атомів вуглецю, переважно, від 1 до, приблизно, 6 атомів вуглецю, наприклад, метокси, етокси, пропокси, трет-бутокси тощо. Приклади алкокси груп включають метокси, етокси, ізопропілокси, пропокси, бутокси і пентокси групи. Алкокси групи можуть бути заміщені групами, такими як алкеніл, алкініл, галоген, гідроксил, алкілкарбонілокси, арилкарбонілокси, алкоксикарбонілокси, арилоксикарбонілокси, карбоксилат, алкілкарбоніл, арилкарбоніл, алкоксикарбоніл, амінокарбоніл, алкіламінокарбоніл, диалкіламінокарбоніл, алкілтіокарбоніл, алкоксил, фосфат, фосфонато, фосфіно, ціано, аміно (включаючи алкіл аміно, диалкіламіно, ариламіно, диариламіно, і алкілариламіно), ациламіно (включаючи алкілкарбоніламіно, арилкарбоніламіно, карбамоїл і уреїдо), іміно, сульфгідрил, алкілтіо, арилтіо, тіокарбоксилат, сульфати, алкілсульфініл, сульфонато, сульфамойл, сульфонамідо, нітро, трифлуорометил, ціано, азидо, гетероцикліл, алкіларил, або ароматичні чи гетероароматичні складові частини молекули. Приклади галогензаміщених алкоксигруп включають, але не обмежені ними, флуорометокси, дифлуорометокси, трифлуорометокси, хлорометокси, дишлорметокси, тришлорметокси, тощо, а також пергалогенізовані алкілокси групи.

Термін "ациламіно" включає складові частини молекули, в яких аміногрупа зв'язана з ацильною групою. Наприклад, ациламіногрупи включають алкілкарбоніламіно, арилкарбоніламіно, карбамоїл і уреїдо групи.

Терміни "алкоксиалкіл", "алкіламіноалкіл" і "тіоалкоксиалкіл" включають алкільні групи, як описано вище, що, крім того, включають атоми кисню, азоту або сірки, які заміщують один або більше атомів вуглецю у вуглеводневому скелеті.

Термін "карбоніл" або "карбокси" включає сполуки і складові частини молекули, які містять вуг-

лець, зв'язаний подвійним зв'язком з атомом кисню. Приклади складових частин молекули, які містять карбоніл, включають альдегіди, кетони, карбонові кислоти, аміди, естери, ангідриди тощо.

Термін "етер" або "етеровий" включає сполуки або складові частини молекули, які містять кисень, зв'язаний з двома атомами вуглецю. Наприклад, етер або етерна група включає "алкоксиалкіл", який стосується алкільної, алкенільної або алкінільної груп, заміщених алкокси групою.

"Сульфонатна" група являє собою $-\text{SO}_3\text{H}$ або $-\text{SC}_3^-\text{X}^+$ групу, зв'язану з атомом вуглецю, де X^+ являє собою катіонну протилежно заряджену іонну групу. Аналогічно, сполука "сульфонова кислота" має $-\text{SO}_3\text{H}$ або $-\text{SC}_3^-\text{X}^+$ групу, зв'язану з атомом вуглецю, де X^+ являє собою катіонну групу. "Сульфат", як тут використовується, являє собою $-\text{OSO}_3\text{H}$ або $-\text{OSO}_3^-\text{X}^+$ групу, зв'язану з атомом вуглецю, а сполука "сірчана кислота" має $-\text{OSO}_3\text{H}$ або $-\text{OSO}_3^-\text{X}^+$ групу, з'єднану з атомом вуглецю, де X^+ являє собою катіонну групу. Відповідно до винаходу, прийнятими катіонними групами можуть бути атоми водню. В деяких випадках, катіонною групою може в дійсності бути інша група на терапевтичній сполуці, що позитивно заряджена при фізіологічному рН, наприклад, аміногрупа.

"Протилежно заряджений іон" потрібний, для того щоб підтримувати електронейтральність. Приклади аніонних протилежно заряджених іонів включають галіди, трифлати, сульфати, нітрати, гідроксиди, карбонати, бікарбонати, ацетати, фосфати, оксалати, ціаніди, алкіл карбоксилати, N-гідроксисукциніміди, N-гідроксисензотриазоли, алкоксиди, тіоалкоксиди, алкан сульфонілокси, галогензаміщений алкан сульфонілокси, арилсульфонілокси, бісульфати, оксалати, валерати, олеати, пальмітати, стеарати, лаурати, борати, бензоати, лактати, цитрати, малеати, фумарати, сукцинати, тартрати, нафтилату мезилат, глюкогептонат або лактобонат. Сполуки, що містять катіонну групу, ковалентно зв'язану з аніонною групою, можуть бути названі як "внутрішні солі".

Термін "нітро" означає $-\text{NO}_2$; термін "галоген" або "галогено" або "гало" позначає $-\text{F}$, $-\text{Cl}$, $-\text{Br}$ або $-\text{I}$; термін "тіол", "тіо", або "меркапто" означає SH ; а термін "гідроксил" або "гідрокси" означає $-\text{OH}$.

Термін "ацил" стосується карбонільної групи, яка приєднана через її атом вуглецю до водню (тобто, форміл), аліфатичної групи (наприклад, ацетил), ароматичної групи (наприклад, бензоіл), тощо. Термін "заміщений ацил" включає ацильні групи, в яких один або більше атомів водню на одному або більше атомах вуглецю, заміщуються, наприклад, алкільною групою, алкінільною групою, галогеном, гідроксилом, алкілкарбонілокси, арилкарбонілокси, алкоксикарбонілокси, арилоксикарбонілокси, карбоксилатом, алкілкарбонілом, арилкарбонілом, алкоксикарбонілом, амінокарбонілом, алкіламінокарбонілом, діалкіламінокарбонілом, алкілтіокарбонілом, алкоксилом, фосфатом, фосфонато, фосфінато, ціано, аміно (включаючи алкіламіно, діалкіламіно, ариламіно, диариламіно, і алкілариламіно), ациламіно (включаючи алкілкарбоніламіно, арилкарбоніламіно, карбамоїл і уреїдо), іміно, сульфгідрилом, алкілтіо, арилтіо, тіока-

рбоксилатом, сульфатом, алкілсульфінілом, сульфонатом, сульфамілом, сульфонамідо, нітро, трифлуорометилом, ціано, азидо, гетероциклілом, алкіларилом, або ароматичною або гетероароматичною складовою частиною молекули.

Якщо не обумовлено щось інше, хімічні складові частини молекул сполук винаходу, включаючи ті групи, що обговорювались вище, можуть бути "заміщені або незаміщені". В деяких втіленнях термін "заміщені" означає, що складова частина молекули має замісники, розташовані на інших, ніж водень, групах (тобто, у більшості випадків, заміщуючі водень), які дозволяють молекулі виконувати задану функцію. Приклади замісників включають групи, обрані з-поміж прямого або розгалуженого алкілу (переважно $\text{C}_1\text{-C}_5$), циклоалкілу (переважно $\text{C}_3\text{-C}_8$), алкокси (переважно $\text{C}_1\text{-C}_6$), тіоалкілу (переважно $\text{C}_1\text{-C}_6$), алкенілу (переважно $\text{C}_2\text{-C}_6$), алкінілу (переважно $\text{C}_2\text{-C}_6$), гетероциклічних, карбоциклічних, арильних (наприклад, феніл), арилокси (наприклад, фенокси), аралкільних (наприклад, бензил), арилоксиалкільних (наприклад, фенілоксиалкільні), арилацетамідійних, алкіларильних, гетероаралкільних, алкілкарбонільних і арилкарбонільних чи інших таких ацильних груп, гетероарилкарбонільних і гетероарильних груп, а також $(\text{CR}'\text{R}'')_{0-3}\text{NR}'\text{R}''$ (напр., $-\text{NH}_2$), $(\text{CR}'\text{R}'')_{0-3}\text{CN}$ (напр., $-\text{CN}$), $-\text{NO}_2$, галоген (напр., $-\text{F}$, $-\text{Cl}$, $-\text{Br}$, або $-\text{I}$), $(\text{CR}'\text{R}'')_{0-3}\text{C}(\text{галоген})_3$ (напр., $-\text{CF}_3$), $(\text{CR}'\text{R}'')_{0-3}\text{CH}(\text{галоген})_2$, $(\text{CR}'\text{R}'')_{0-3}\text{CH}_2(\text{галоген})$, $(\text{CR}'\text{R}'')_{0-3}\text{CONR}'\text{R}''$, $(\text{CR}'\text{R}'')_{0-3}(\text{CNH})\text{NR}'\text{R}''$, $(\text{CR}'\text{R}'')_{0-3}\text{S}(\text{O})_{1-2}\text{NR}'\text{R}''$, $(\text{CR}'\text{R}'')_{0-3}\text{CHO}$, $(\text{CR}'\text{R}'')_{0-3}\text{O}(\text{CR}'\text{R}'')_{0-3}\text{H}$, $(\text{CR}'\text{R}'')_{0-3}\text{S}(\text{O})_{0-3}\text{R}'$ (напр., $-\text{SO}_3\text{H}$), $(\text{CR}'\text{R}'')_{0-3}\text{O}(\text{CR}'\text{R}'')_{0-3}\text{H}$ (напр., $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ і $-\text{OCH}_3$), $(\text{CR}'\text{R}'')_{0-3}\text{S}(\text{CR}'\text{R}'')_{0-3}\text{H}$ (напр., $-\text{SH}$ і $-\text{SCH}_3$), $(\text{CR}'\text{R}'')_{0-3}\text{OH}$ (напр., $-\text{OH}$), $(\text{CR}'\text{R}'')_{0-3}\text{COR}'$, $(\text{CR}'\text{R}'')_{0-3}(\text{заміщений або незаміщений феніл})$, $(\text{CR}'\text{R}'')_{0-3}\text{C}_3\text{-C}_8$ циклоалкіл), $(\text{CR}'\text{R}'')_{0-3}\text{CO}_2\text{R}'$ (напр., $-\text{CO}_2\text{H}$), і $(\text{CR}'\text{R}'')_{0-3}\text{OR}'$ групи, де R' і R'' кожен є незалежно водень, $\text{C}_1\text{-C}_5$ алкіл, $\text{C}_2\text{-C}_5$ алкеніл, $\text{C}_2\text{-C}_5$ алкініл, або арильна група; або бічний ланцюг будь-якої амінокислоти, що зустрічається в природі.

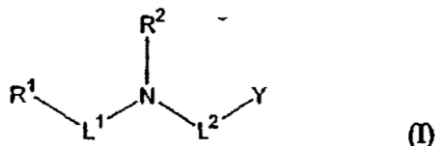
В іншому втіленні, замісник може бути обраний серед прямих або розгалужених алкілів (переважно $\text{C}_1\text{-C}_5$), циклоалкілів (переважно $\text{C}_3\text{-C}_8$), алкокси (переважно $\text{C}_1\text{-C}_6$), тіоалкілів (переважно $\text{C}_1\text{-C}_6$), алкенілів (переважно $\text{C}_2\text{-C}_6$), алкінілів (переважно $\text{C}_2\text{-C}_6$), гетероциклічних, карбоциклічних, арильних (напр., феніл), арилокси (напр., фенокси), аралкільних (напр., бензил), арилоксиалкільних (напр., фенілоксиалкіл), арилацетамідій, алкіларильних, гетероаралкільних, алкілкарбонільних і арилкарбонільних або інших таких ацильних груп, гетероарилкарбонільних або гетероарильних груп, $(\text{CR}'\text{R}'')_{0-10}\text{NR}'\text{R}''$ (напр., $-\text{NH}_2$), $(\text{CR}'\text{R}'')_{0-10}\text{CN}$ (напр., $-\text{CN}$), NO_2 , галоген (напр., F , Cl , Br , або I), $(\text{CR}'\text{R}'')_{0-10}\text{C}(\text{галоген})_3$ (напр., $-\text{CF}_3$), $(\text{CR}'\text{R}'')_{0-10}\text{CH}(\text{галоген})_2$, $(\text{CR}'\text{R}'')_{0-10}\text{CH}_2(\text{галоген})$, $(\text{CR}'\text{R}'')_{0-10}\text{CONR}'\text{R}''$, $(\text{CR}'\text{R}'')_{0-10}(\text{CNH})\text{NR}'\text{R}''$, $(\text{CR}'\text{R}'')_{0-10}\text{S}(\text{O})_{1-2}\text{NR}'\text{R}''$, $(\text{CR}'\text{R}'')_{0-10}\text{CHO}$, $(\text{CR}'\text{R}'')_{0-10}\text{O}(\text{CR}'\text{R}'')_{0-10}\text{H}$, $(\text{CR}'\text{R}'')_{0-10}\text{S}(\text{O})_{0-3}\text{R}'$ (напр., $-\text{SO}_3\text{H}$), $(\text{CR}'\text{R}'')_{0-10}\text{O}(\text{CR}'\text{R}'')_{0-10}\text{H}$ (напр., $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ і $-\text{OCH}_3$), $(\text{CR}'\text{R}'')_{0-10}\text{S}(\text{CR}'\text{R}'')_{0-3}\text{H}$ (напр., $-\text{SH}$ і $-\text{SCH}_3$), $(\text{CR}'\text{R}'')_{0-10}\text{OH}$ (напр., $-\text{OH}$), $(\text{CR}'\text{R}'')_{0-10}\text{COR}'$, $(\text{CR}'\text{R}'')_{0-10}(\text{заміщений або незаміщений$

феніл), $(CR'R'')_{0-10}(C_3-C_8 \text{ циклоалкіл})$, $(CR'R'')_{0-10}CO_2R'$ (напр., $-CO_2H$), або $(CR'R'')_{0-10}OR'$ група, або бічний ланцюг будь-якої амінокислоти, що зустрічається в природі; де R' і R'' кожен незалежно є водень, C_1-C_5 алкіл, C_2-C_5 алкеніл, C_2-C_5 алкініл, або арильна група, або R' і R'' взяті разом утворюють бензиліденову групу або $-(CH_2)_2O(CH_2)_2-$ групу.

Слід розуміти, що "заміщення" або "заміщені за допомогою" включають таке заміщення, яке відбувається відповідно до дозволеної валентності заміщеного атома і замісника, і що заміщення призводить до утворення стійкої сполуки, напр., такої, яка спостанно не буде зазнавати перетворень, таких як перегрупування, циклізація, елімінування тощо. Як тут використовується, термін "заміщені" має на меті включати всі прийнятні замісники органічних сполук. В широкому розумінні, прийнятні замісники включають ациклічні або циклічні, розгалужені і нерозгалужені, карбоциклічні і гетероциклічні, ароматичні і неароматичні замісники органічних сполук. Прийнятних замісників може бути один або більше.

В деяких втіленнях, "замісник" може бути обраний з групи, що складається з, наприклад, галогено, трифторметильної, нітро, ціано, C_1-C_6 алкільної, C_2-C_6 алкенільної, C_2-C_6 алкінільної, C_1-C_6 алкілкарбонілокси, арилкарбонілокси, C_1-C_6 алкоксикарбонілокси, арилоксикарбонілокси, C_1-C_6 алкілкарбонільної, C_1-C_6 алкоксикарбонільної, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 алкілтію, арилтію, гетероциклільної, аралкільної, і арильної (включаючи гетероарил)груп.

В одному втіленні, винахід має відношення до сполук Формули I:



де:

R^1 являє собою заміщене або незаміщене циклоалкільне, гетероциклічне, арильне, арилциклоалкільне, біциклічне або трициклічне кільце, біциклічну або трициклічну конденсовану кільцеву групу, або заміщену або незаміщену C_2-C_{10} алкільну групу;

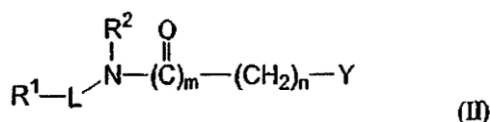
R^2 обирають з групи, яка включає водень, алкіл, меркаптоалкіл, алкеніл, алкініл, циклоалкіл, арил, арилалкіл, тіазоліл, триазоліл, імідазоліл, бензотіазоліл і бензоімідазоліл;

Y являє собою $SO_3^-X^+$, $OSO_3^-X^+$ або $SSO_3^-X^+$;

X^+ являє собою водень, катіонну групу або естерну групу; і

кожен з L^1 і L^2 є незалежно заміщена або незаміщена C_1-C_5 алкільна група або відсутні, або фармацевтично прийнятна її сіль, за умови, що, коли R^1 - алкіл, L^1 відсутній.

В наступному втіленні, винахід має відношення до сполук Формули II:



де:

R^1 являє собою заміщену або незаміщену циклічну, біциклічну, трициклічну, або бензогетероциклічну групу або заміщену або незаміщену C_2-C_{10} алкільну групу;

R^2 - це водень, алкіл, меркаптоалкіл, алкеніл, алкініл, циклоалкіл, арил, арилалкіл, тіазоліл, триазоліл, імідазоліл, бензотіазоліл, бензоімідазоліл, або зв'язаний з R^1 , утворюючи гетероцикл;

Y являє собою $SO_3^-X^+$, $OSO_3^-X^+$ або $SSO_3^-X^+$;

X^+ являє собою водень, катіонну групу або естерну групу;

m має значення 0 або 1;

n має значення 1, 2, 3 або 4;

L - заміщена або незаміщена C_1-C_3 алкільна група, або вона відсутня, або фармацевтично прийнятна її сіль, за умови, що коли R^1 - алкіл, L - відсутня.

В наступному втіленні, R^2 - це водень. В наступному втіленні, R^1 - це алкіл з прямим ланцюгом, наприклад, етил, n-пентил, n-гептил або n-октил. В наступному втіленні, R^1 - це t-бутил. В ще одному альтернативному втіленні, R^1 являє собою C_7-C_{10} біциклоалкіл або трициклоалкіл, такий як, наприклад, трицикло[3.3.1.0^{3,7}]децил (або адамантил), біцикло[2.1.2]гептил, або індоліл. В іншому альтернативному втіленні, R^1 - це тетрагідронафтил.

В одному втіленні, L^2 являє собою $-(CH_2)_3-$. В ще одному наступному втіленні, L^2 являє собою $-(CH_2)_4-$ або $-(CH_2)_5-$. В ще одному іншому втіленні, L^2 являє собою $-(CH_2)_2-$. В ще одному іншому втіленні, L^2 являє собою заміщений алкіл, напр., $-CH_2-(CHOH)-CH_2-$.

В іншому втіленні, L^1 являє собою CH_2CH_2 або відсутня.

В наступному втіленні, R^1 являє собою розгалужений алкіл, напр., t-бутил. В іншому втіленні, R^1 - адаманіл. В іншому втіленні, R^1 - циклічний алкіл, напр., циклопропіл, циклогексил, циклогептил, цикло-октил, тощо. Циклоалкільні групи можуть надалі бути заміщені, напр., додатковими алкільними групами або іншими групами, які дозволяють молекулі набувати заданої функції. В іншому втіленні, R^1 - це алкіл, заміщений пропаргіловою групою (напр., $H\equiv C-$). В іншому втіленні, R^1 являє собою циклогексил, заміщений однією або більше метиловими або пропаргіловими групами.

В інших втіленнях, L^1 являє собою C_1-C_2 алкільну лінкерну групу (напр., $-CH(CH_3)-$ або $-(CH_2)_2-$. В іншому втіленні, R^1 - це феніл. В деяких втіленнях, R^1 заміщений метокси групою. В інших втіленнях, L^1 являє собою C_3 , напр., $-(CH_2)_3-$ або $C(CH_3)_2-$. В деяких втіленнях, L^1 заміщений, напр., алкокси, карбоксилат ($-COOH$), бензилом, амідом ($-C(=O)-NH-$), або естерною ($C(=O)-O-C(=O)-$) групою. В одному з втілень, естерна група - це метил, етил, пропіл, бутил, циклогексил, або бензил естер. В інших втіленнях, естерною групою може бути пропеніл. В інших втіленнях, L^1 заміщена карбоксиль-

ною групою. В іншому втіленні, R^1 заміщений заміщеною амідною групою, де амідна група заміщена алкільною, напр., метильною, етильною, пропільною, бутильною, пентильною або гексильною групою. В іншому втіленні, алкільна R^1 група заміщена $-C(=O)-NH-OH$, $C(=O)-NH_2$, або амідогрупою. В деяких втіленнях, амідогрупа заміщена алкільною (напр., метильною, етильною, пропільною, бутильною, пентильною, гексильною, циклогексильною тощо), бензильною або арильною групою. В іншому втіленні, амідогрупа заміщена $-CH(CH_2)_2$ групою. Власне R^1 може бути заміщений фенілом або може бути алкілом з розгалуженим або прямим ланцюгом. В деяких втіленнях, R^1 може також бути заміщений тіоетерною групою. Приклади тіоетерів включають S-Me, S-Et, тощо. В деяких втіленнях, алкільна R^1 група може бути заміщена як арильною або тіоетерною групою, так і амідогрупою. В інших втіленнях, алкільна R^1 група може бути заміщена як тіоетерною, так і карбоксилатною групами. В інших втіленнях, алкільні R^1 групи заміщені гідроксилом. R^1 групи, напр., алкільні R^1 групи, можуть також бути заміщені як тіоетерною, так і гідроксильною групами. В інших втіленнях, R^1 групи, напр., алкільні R^1 групи заміщені ціаногрупами. Приклади R^1 груп включаючи $-CN$ групи, включають $-C(CH_3)_2CN$, циклогексил, заміщений однією або більше ціаногрупами тощо.

В інших втіленнях, алкільні R^1 групи заміщені арильними групами. Арильні групи можуть бути заміщені фенілом, наприклад. Заміщений феніл може бути заміщений одним або більше замісниками,

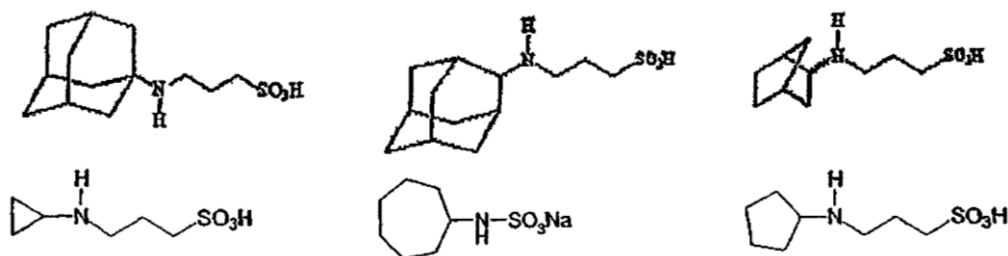
такими як гідрокси, ціано і алкокси. В інших втіленнях, алкільні R^1 групи заміщені тетразолілом або заміщеним чи незаміщеним бензиліом.

В іншому втіленні, L^1 являє собою $-C(CH_3)_2-(CH_2)-$. В іншому втіленні, L^1 являє собою $-(C(CH_3)_2-CHOH)-$. В ще іншому втіленні, L^1 являє собою $-(C(CH_3)_2CH(OMe)-$. В іншому втіленні, R^1 - заміщений або незаміщений феніл. В наступному втіленні, R^1 являє собою пара-заміщений феніл. Приклади замісників включають, але не обмежені ними, фтор, хлор, бром, йод, метил, t-бутил, алкокси, метокси, тощо. В іншому втіленні, R^1 заміщений в мета-положенні. Приклади замісників включають метокси, хлор, метил, t-бутил, фтор, алкіл, алкокси, йодо, трифторалкіл, метокси, тощо. В іншому втіленні, R^1 - це феніл, заміщений в орто положенні, подібними замісниками. В іншому втіленні, L^1 містить циклоалкільну групу, напр., циклопентил. В іншому втіленні, L^1 містить алкієнільну групу і, необов'язково, заміщену арильну групу, із замісниками, подібними до тих, що описані вище.

В певних втіленнях, R^1 - циклопропіл або циклогексил. В деяких втіленнях, циклопропіл або циклогексильна група заміщується етерною групою або алкільною групою. В деяких наступних втіленнях, етерна група являє собою бензильну етерну групу.

В іншому втіленні, де R^1 - алкіл, він заміщується групами, такими як фенільна або гідроксильна.

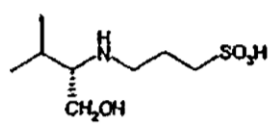
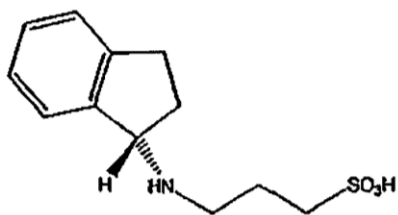
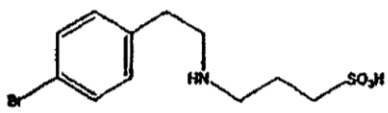
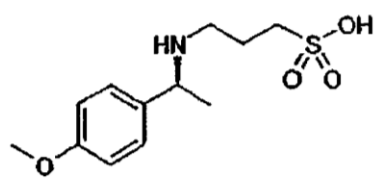
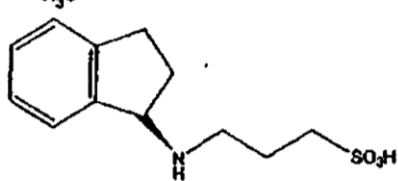
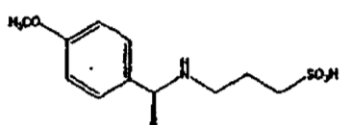
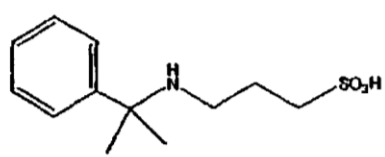
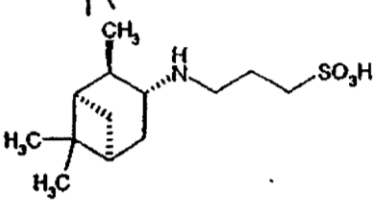
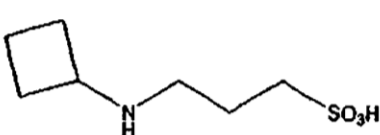
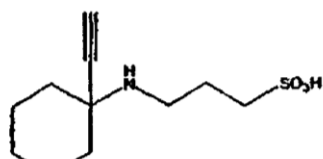
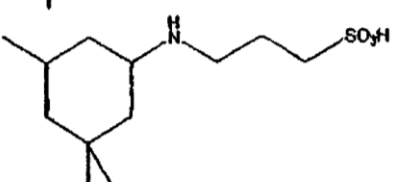
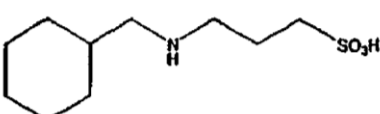
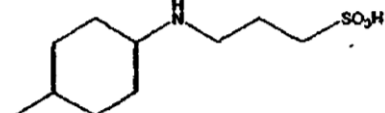
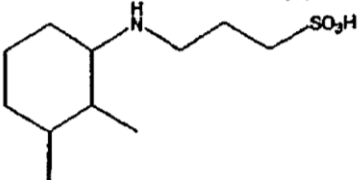
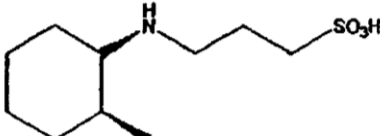
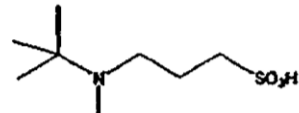
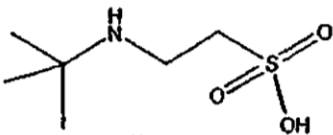
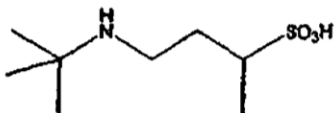
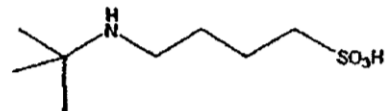
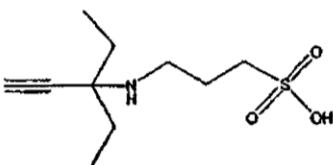
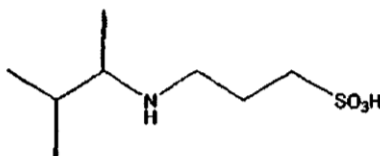
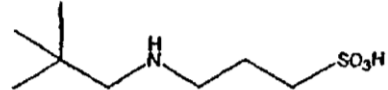
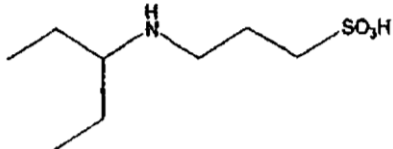
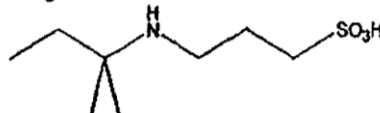
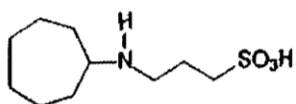
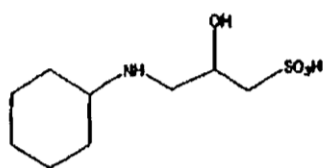
В інших втіленнях, сполуку винаходу обирають з групи, що складається з:



47

96115

48

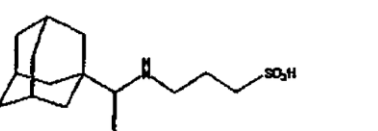
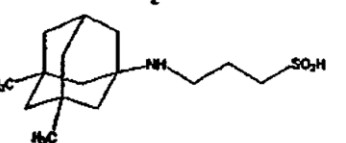
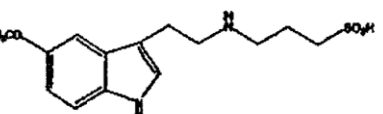
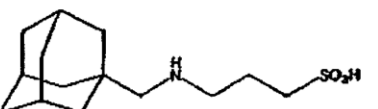
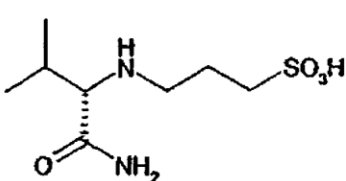
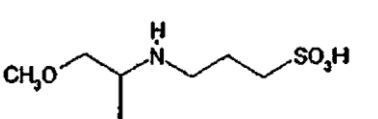
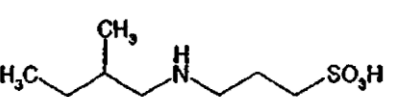
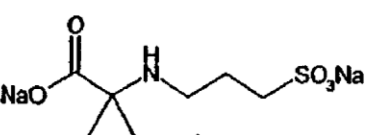
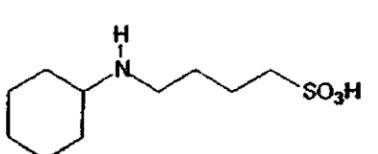
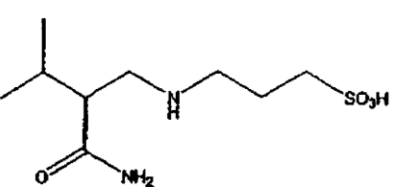
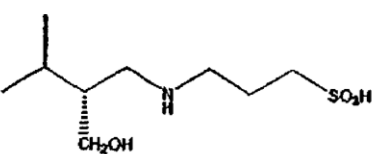
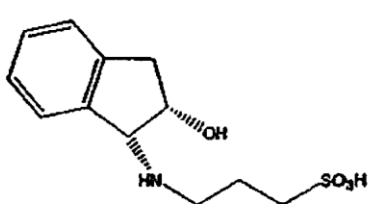
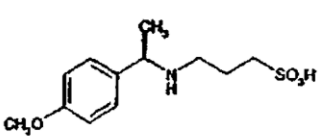
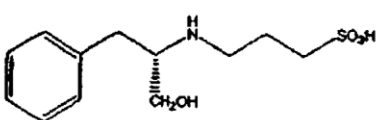
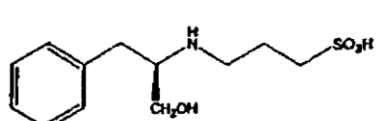
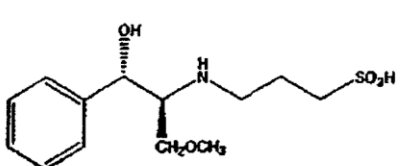
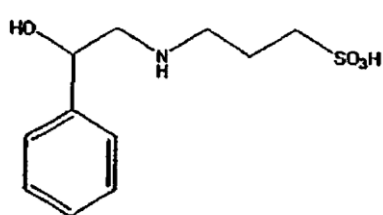
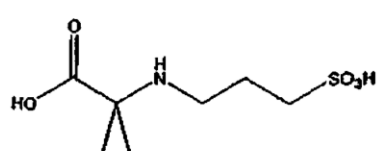
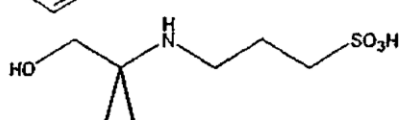
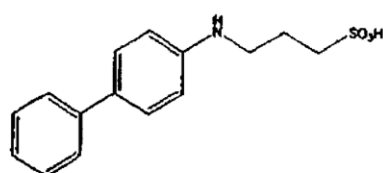
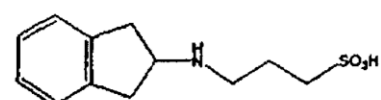
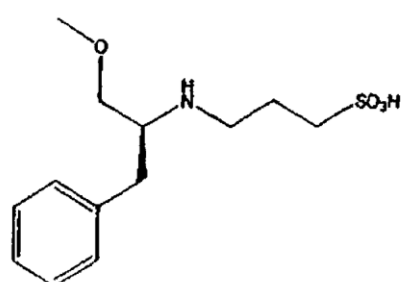
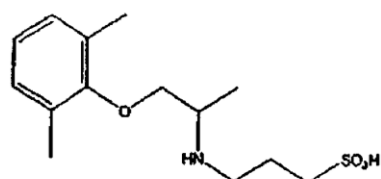


1

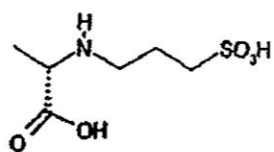
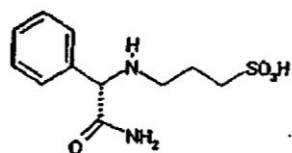
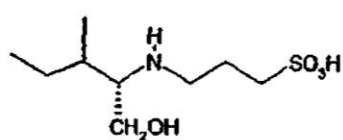
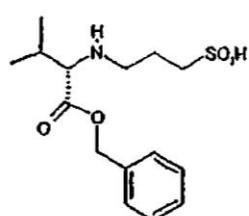
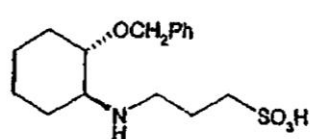
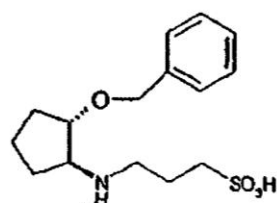
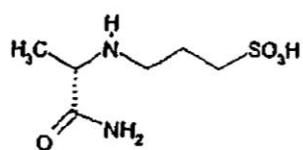
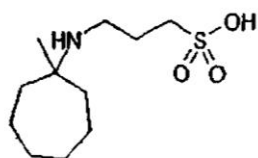
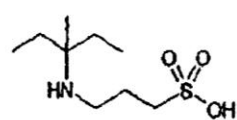
49

96115

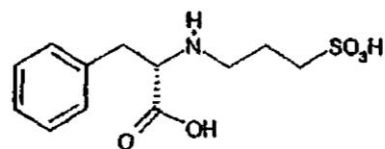
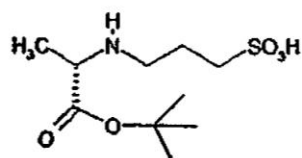
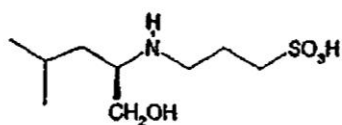
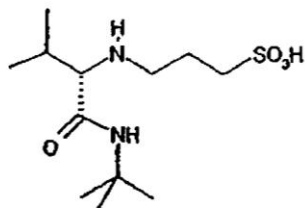
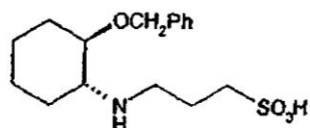
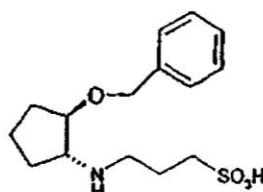
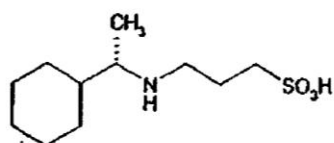
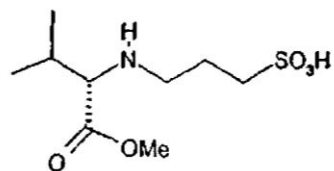
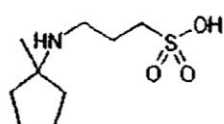
50



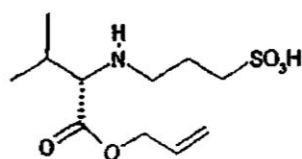
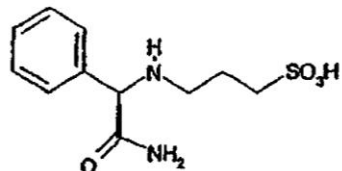
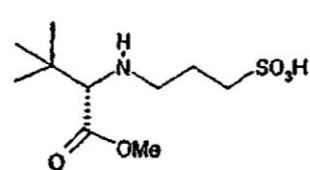
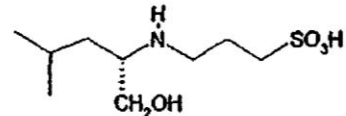
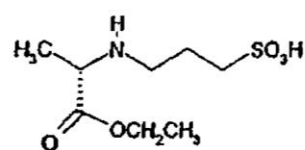
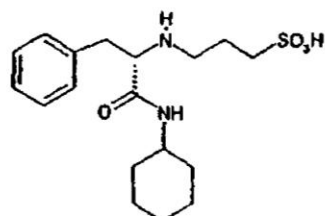
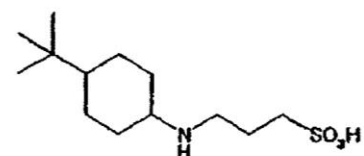
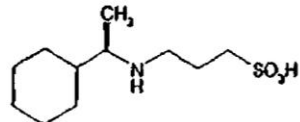
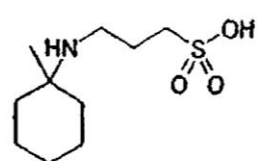
51



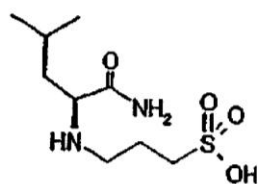
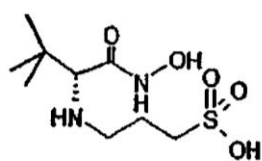
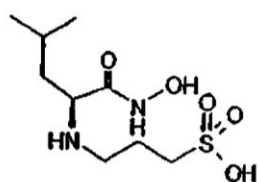
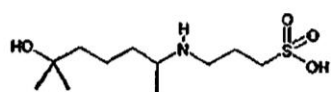
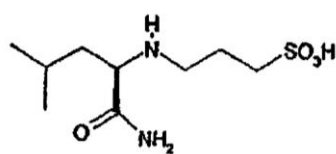
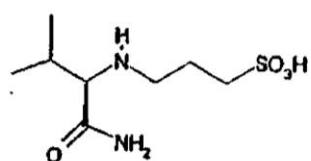
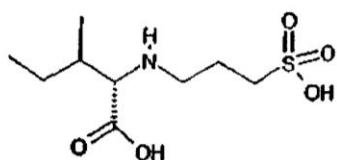
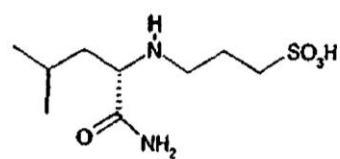
96115



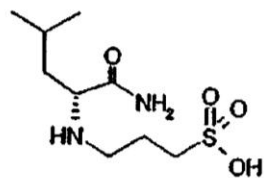
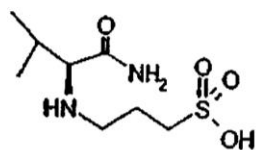
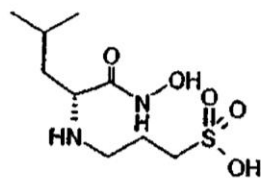
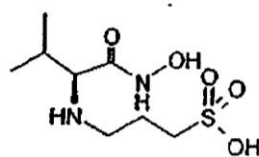
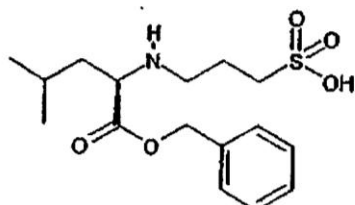
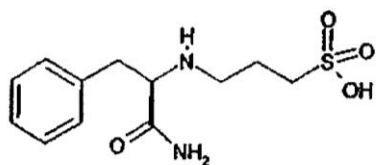
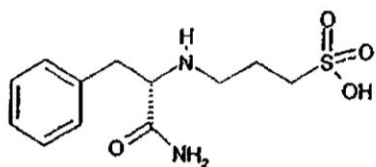
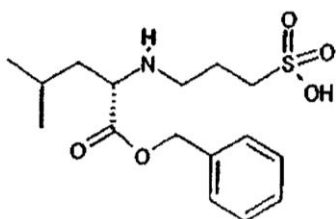
52



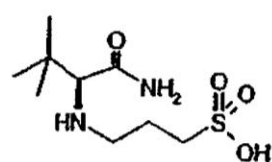
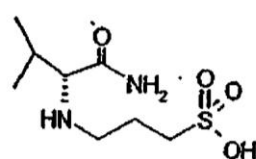
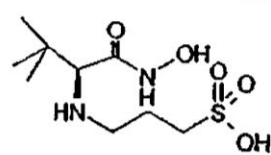
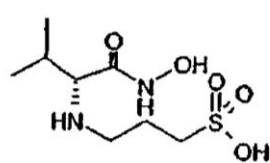
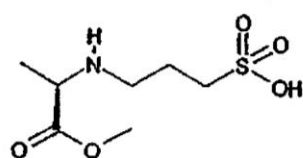
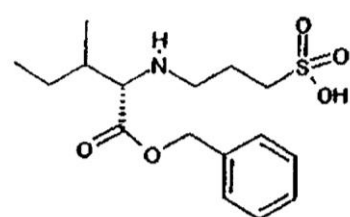
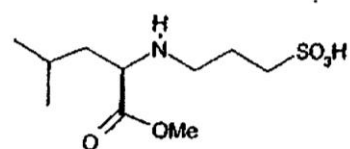
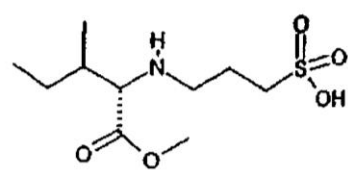
53



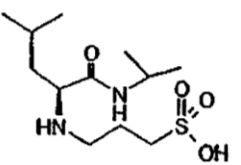
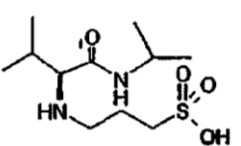
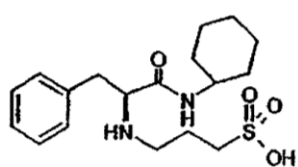
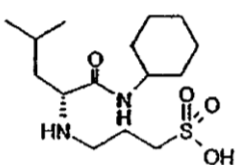
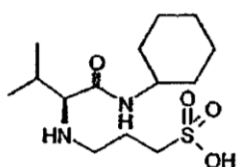
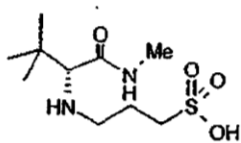
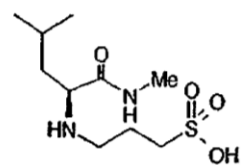
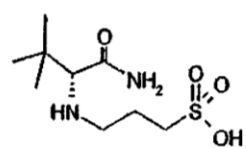
96115



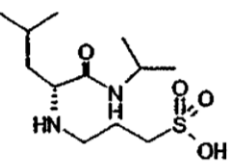
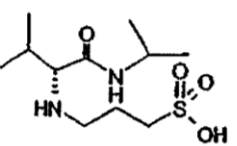
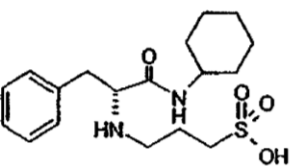
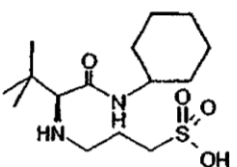
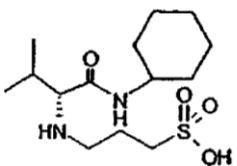
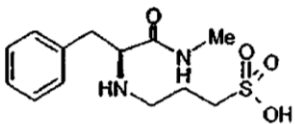
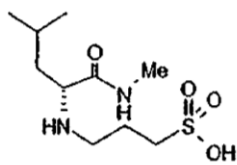
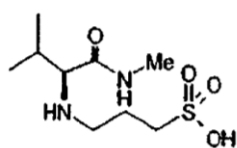
54



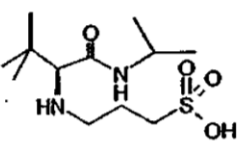
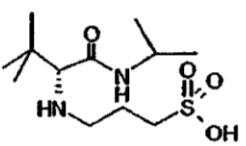
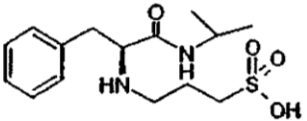
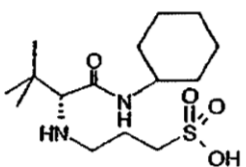
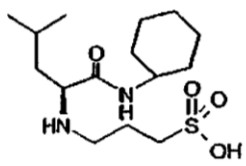
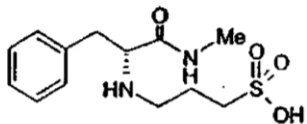
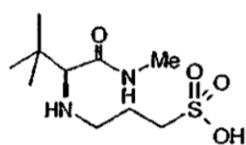
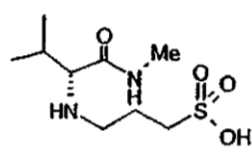
55



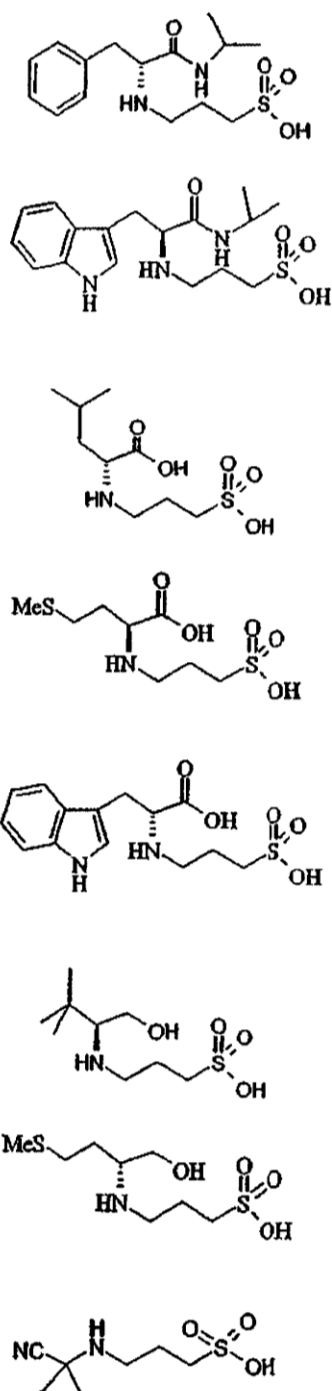
96115



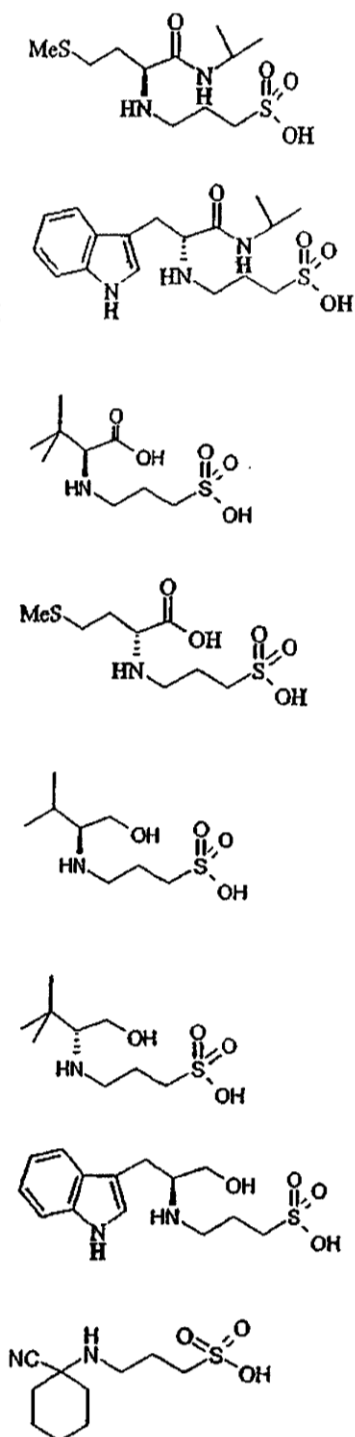
56



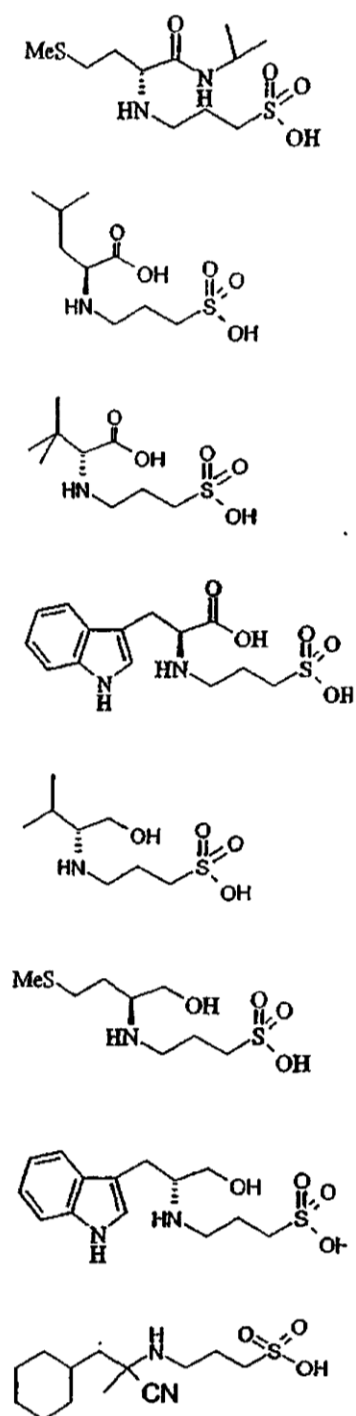
57



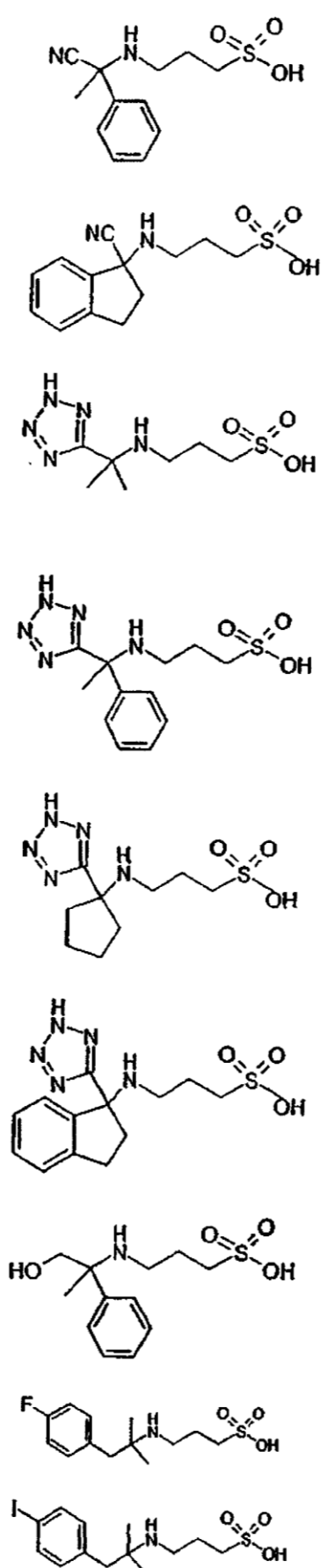
96115



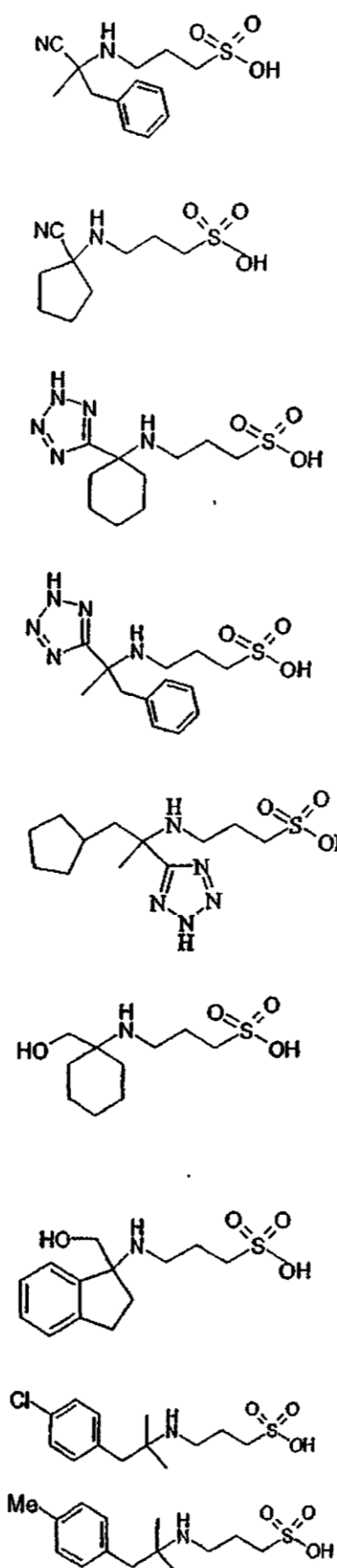
58



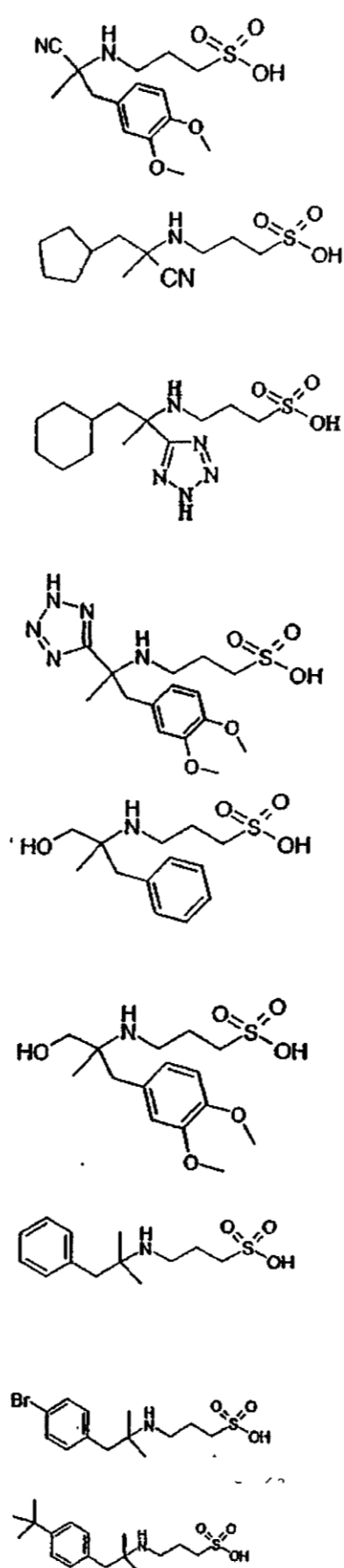
59



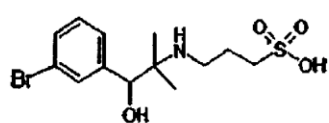
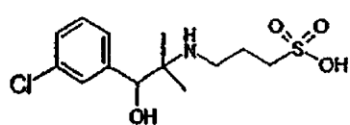
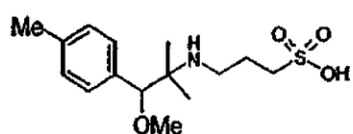
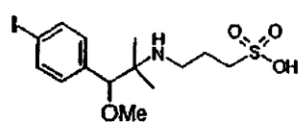
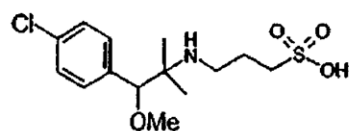
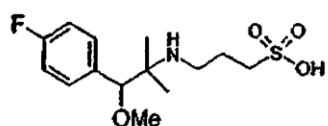
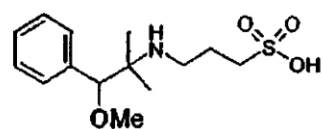
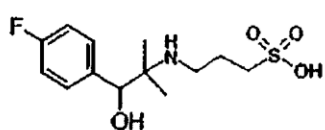
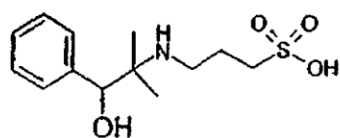
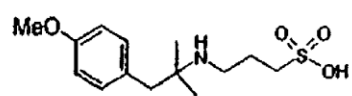
96115



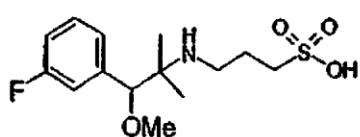
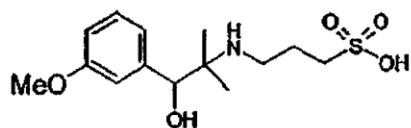
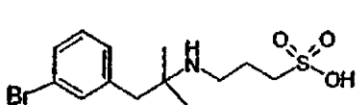
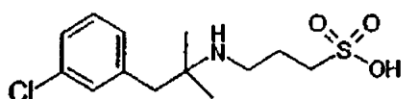
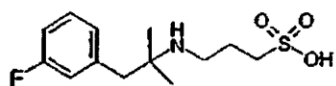
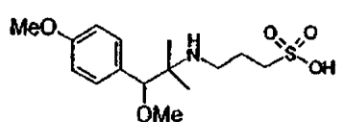
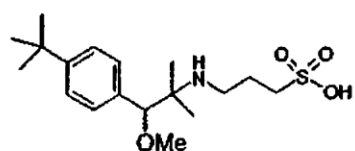
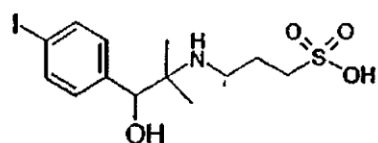
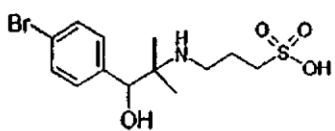
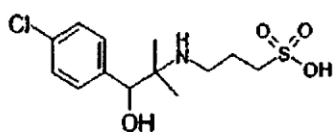
60



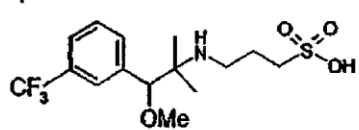
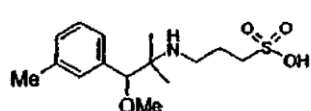
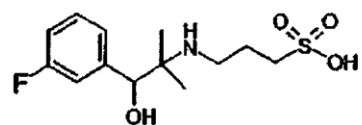
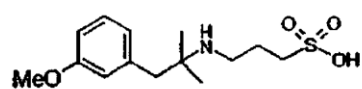
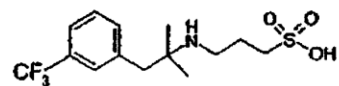
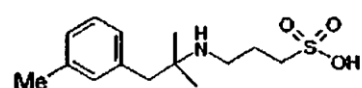
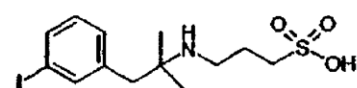
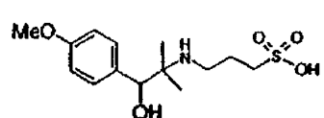
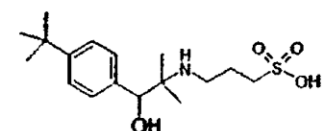
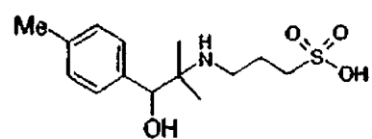
61



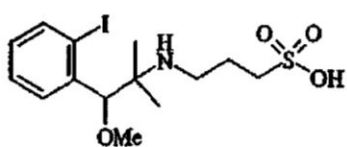
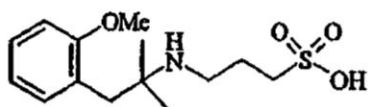
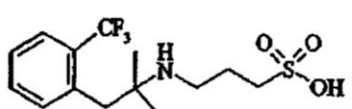
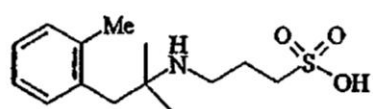
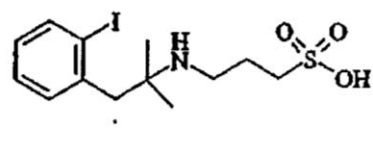
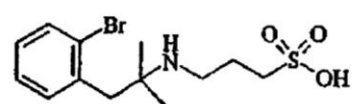
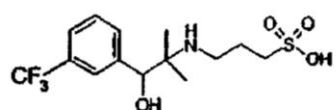
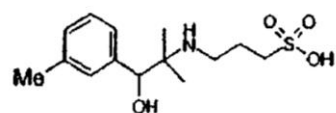
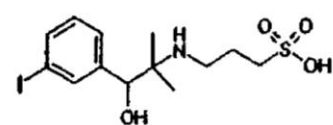
96115



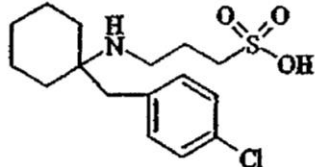
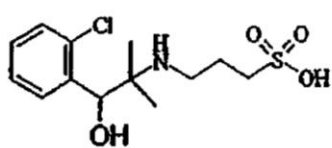
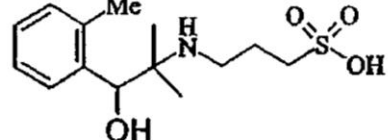
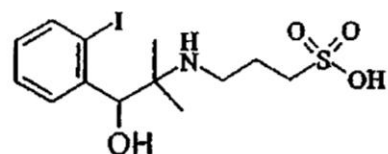
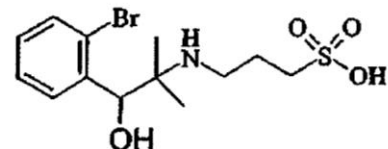
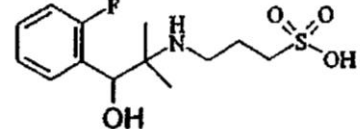
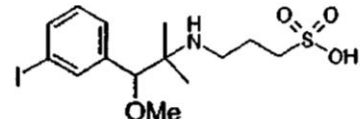
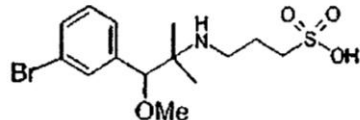
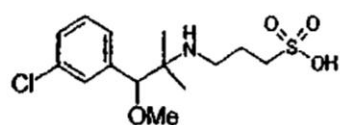
62



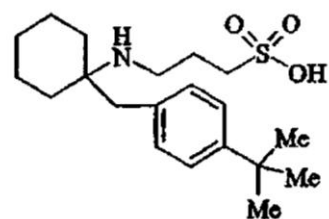
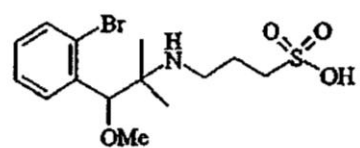
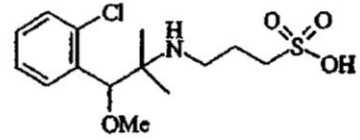
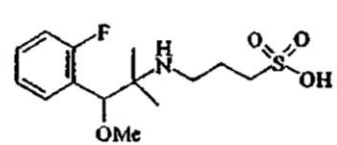
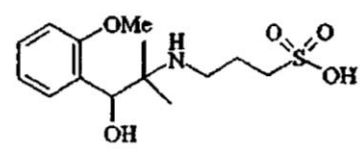
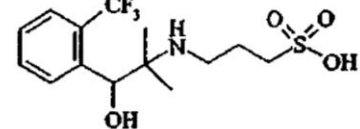
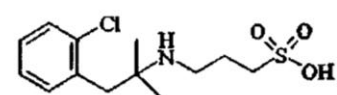
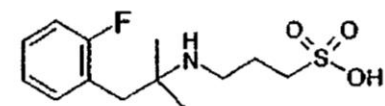
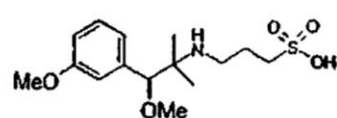
63



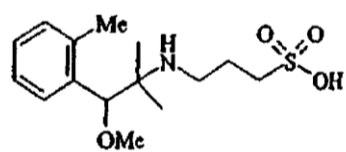
96115



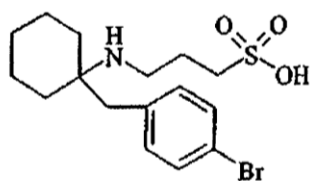
64



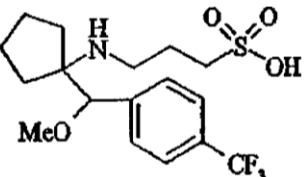
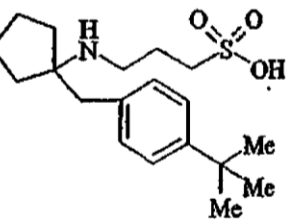
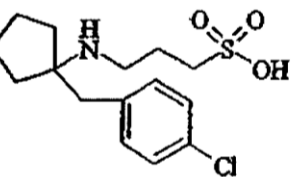
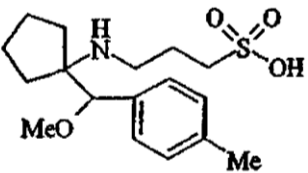
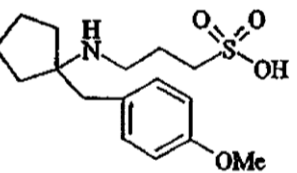
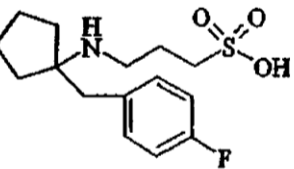
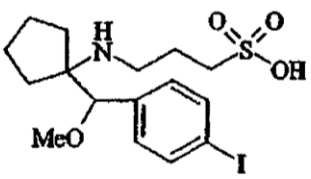
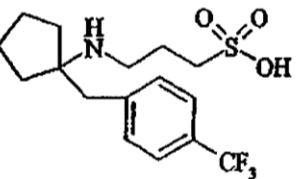
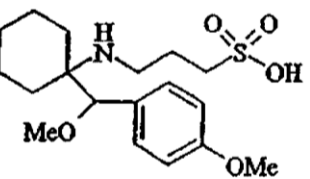
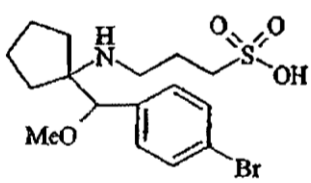
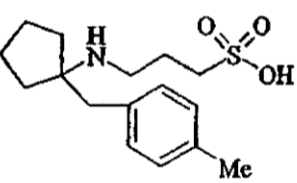
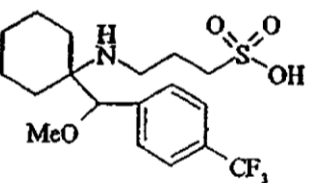
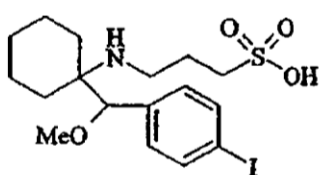
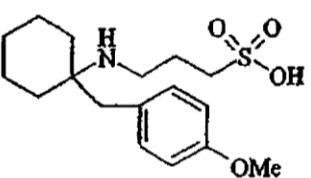
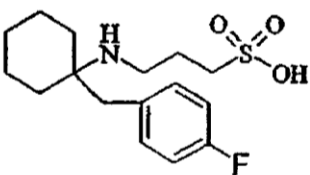
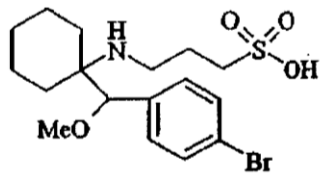
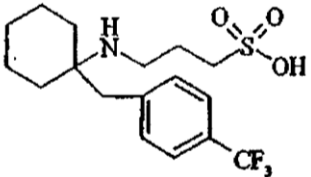
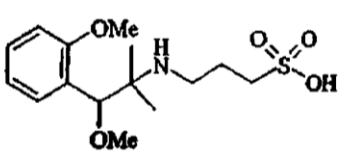
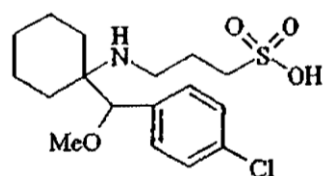
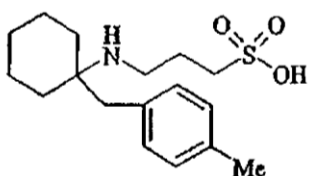
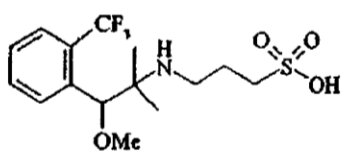
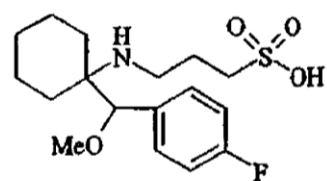
65



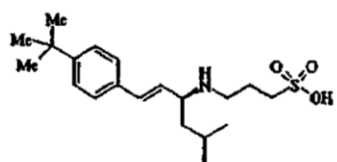
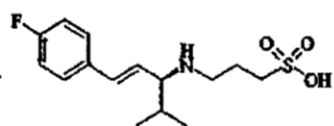
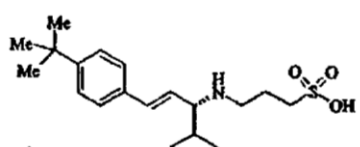
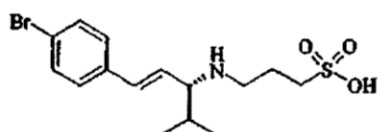
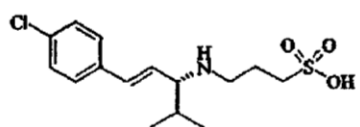
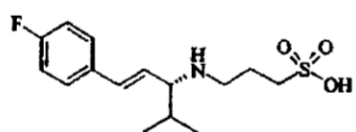
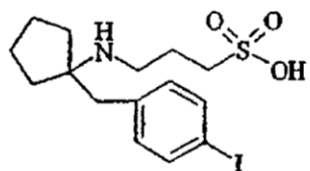
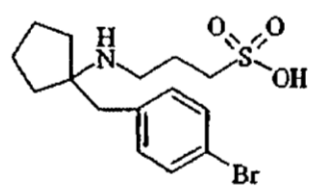
96115



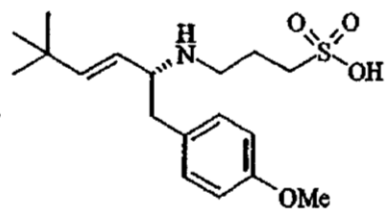
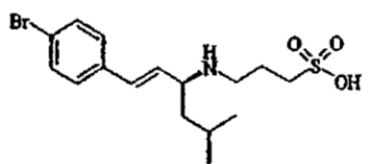
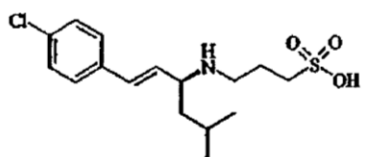
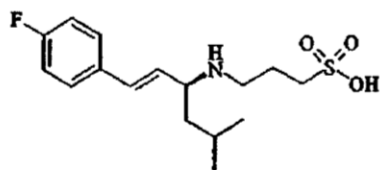
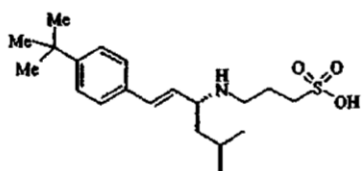
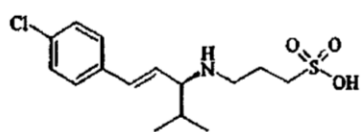
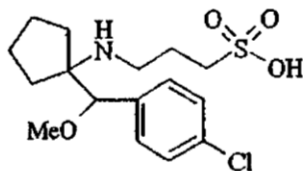
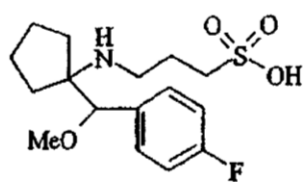
66



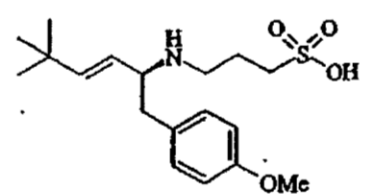
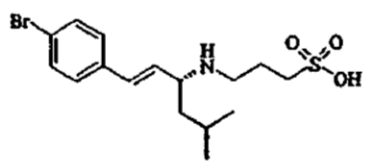
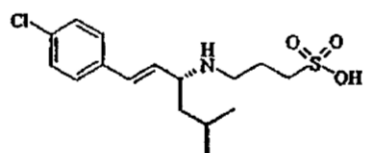
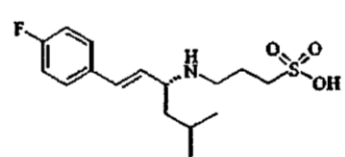
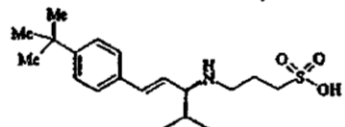
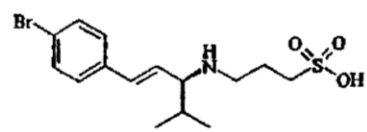
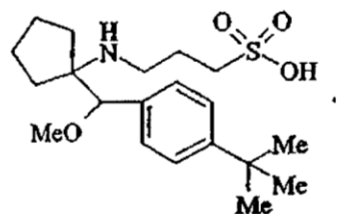
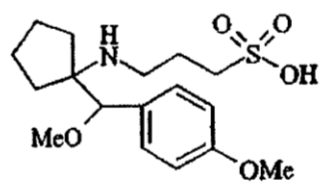
67



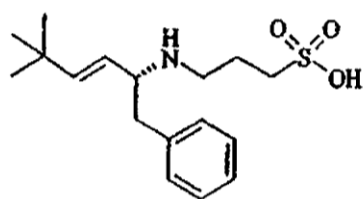
96115



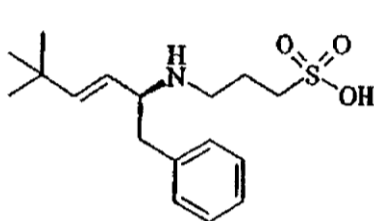
68



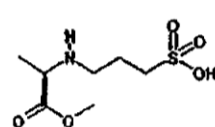
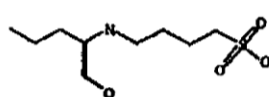
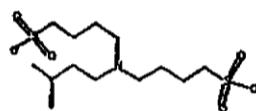
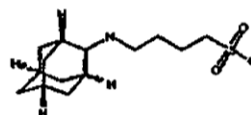
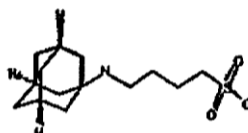
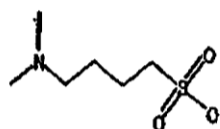
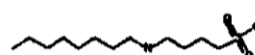
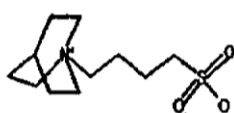
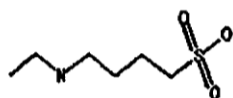
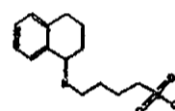
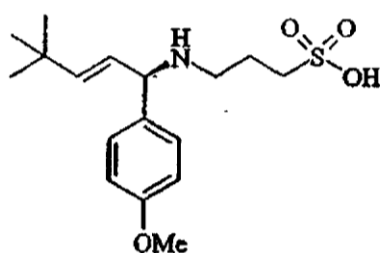
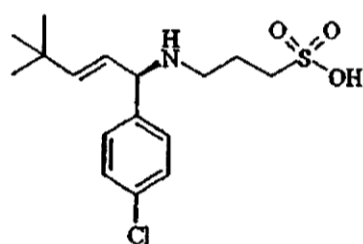
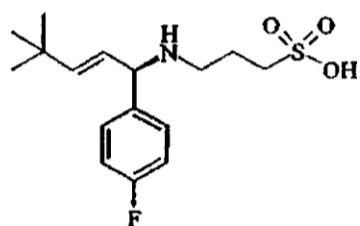
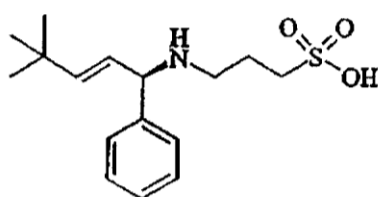
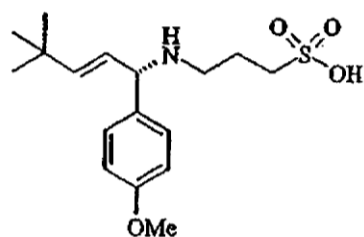
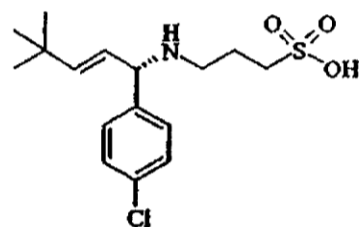
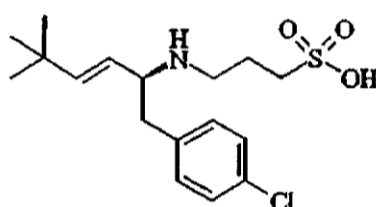
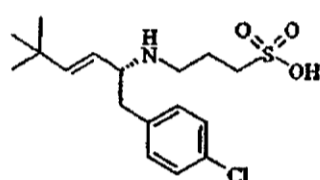
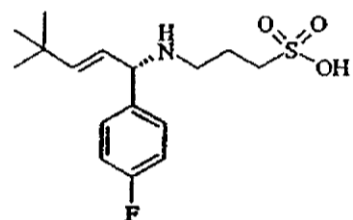
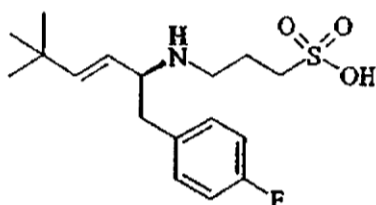
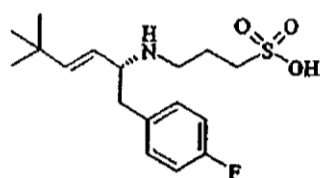
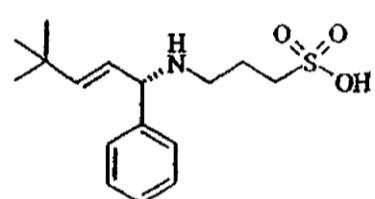
69



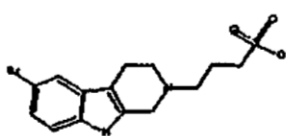
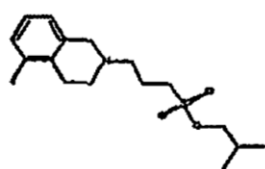
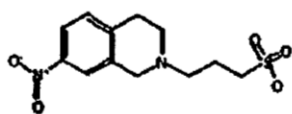
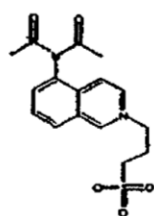
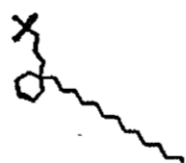
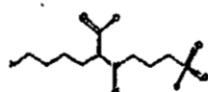
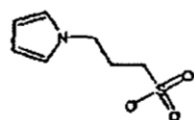
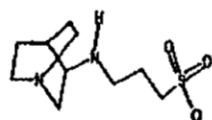
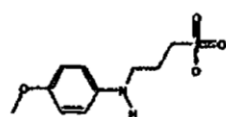
96115



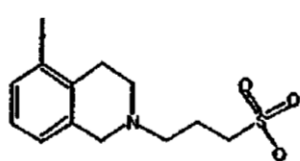
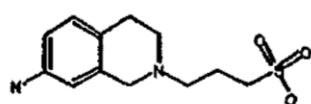
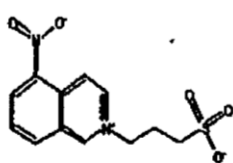
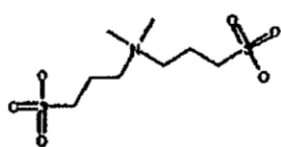
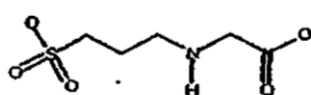
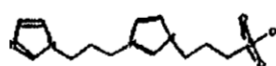
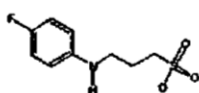
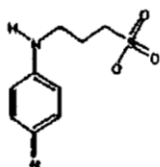
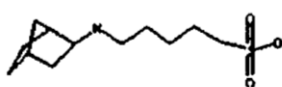
70



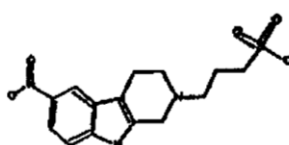
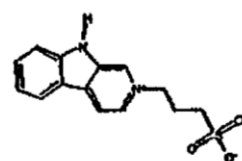
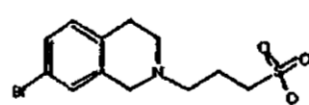
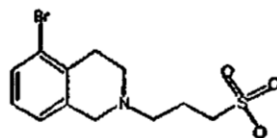
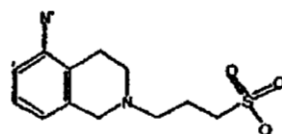
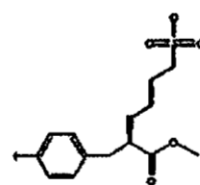
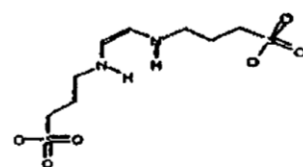
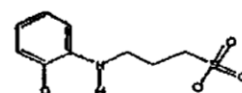
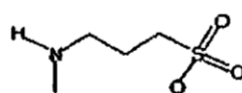
71



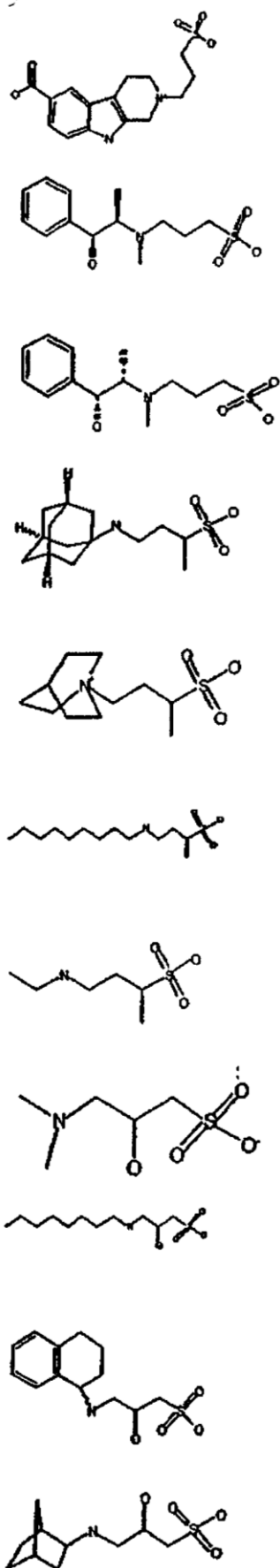
96115



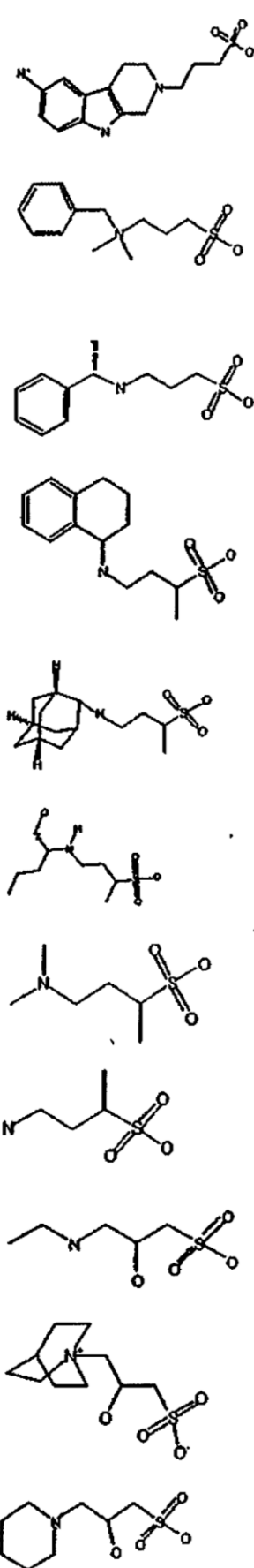
72



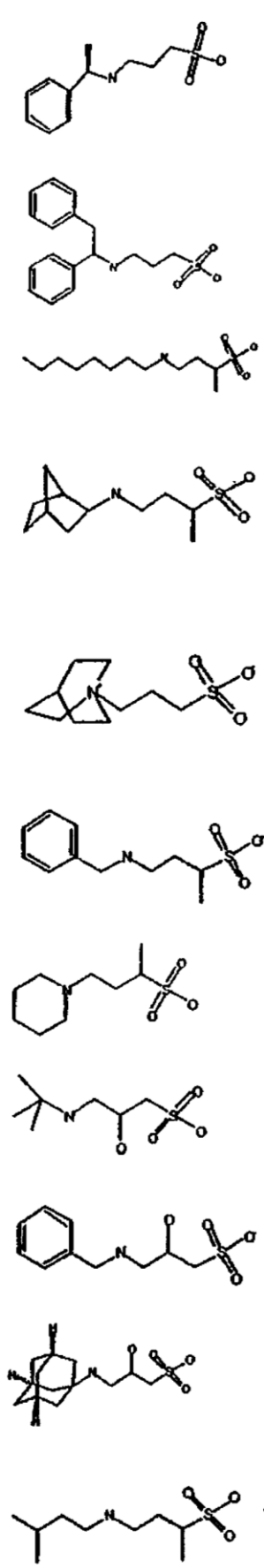
73



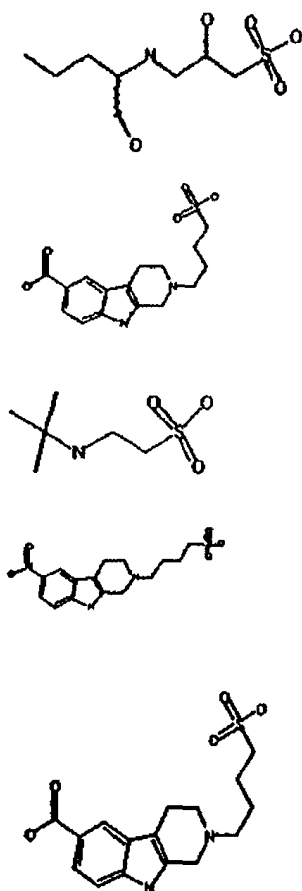
96115



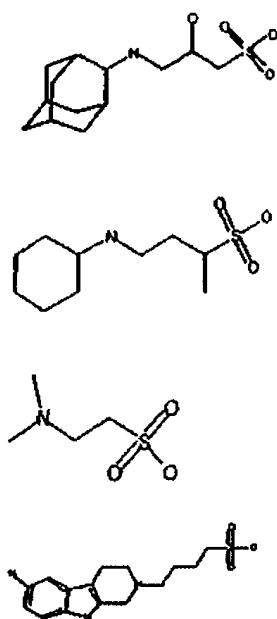
74



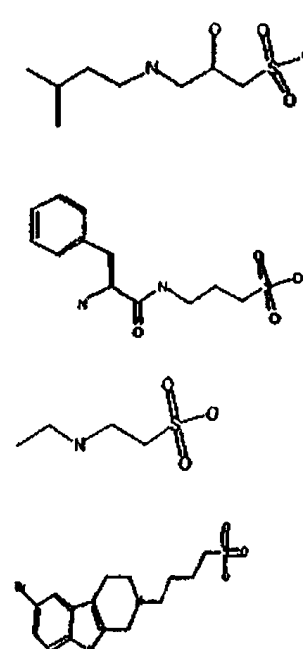
75



96115

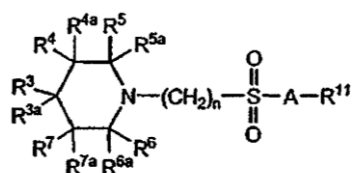


76



і їх фармацевтично прийнятні солі, естери, і проліки.

В іншому втіленні, винахід має відношення до сполук Формул III:



(III)

де:

A - це азот або кисень;

R¹¹ - водень, солеутворюючий катіон, естер-на група, -(CH₂)_x-Q, або якщо A - це азот, A і R¹¹, взяті разом можуть бути залишком природної або неприродної амінокислоти або її сіллю або естером;

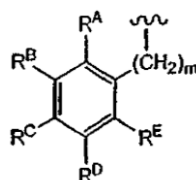
Q - це водень, тiazоліл, триазоліл, імідазоліл, бензотіазоліл, або бензоімідазоліл;

x має значення 0, 1, 2, 3 або 4;

n має значення 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 або 10;

R³, R^{3a}, R⁴, R^{4a}, R⁵, R^{5a}, R⁶, R^{6a}, R⁷ і R^{7a} кожен є незалежно водень, алкіл, меркаптоалкіл, алкеніл, алкініл, циклоалкіл, арил, алкілкарбоніл, арилкарбоніл, алкоксикарбоніл, ціано, галоген, аміно, тетразоліл, або дві R групи на прилеглих кільцевих атомах, взяті разом з кільцевими атомами, утворюють подвійний зв'язок, за умови, що одна з

R³, R^{3a}, R⁴, R^{4a}, R⁵, R^{5a}, R⁶, R^{6a}, R⁷ і R^{7a} є частиною Формули IIIa:



(IIIa)

де:

m має значення 0, 1, 2, 3 або 4;

R^A, R^B, R^C, R^D і R^E незалежно обираються з групи, яка включає водень, галоген, гідроксил, алкіл, алкоксил, галогенізований алкіл, меркапто-алкіл, алкеніл, алкініл, циклоалкіл, арил, ціано, тiazоліл, триазоліл, імідазоліл, тетразоліл, бензотіазоліл, і бензоімідазоліл; і фармацевтично прийнятні їх солі і естери, за умови, що вказана сполука не є 3-(4-феніл-1,2,3,6-тетрагідро-1-піридил)-1-пропансульфонова кислота.

В наступному втіленні, n має значення 2, 3 або 4.

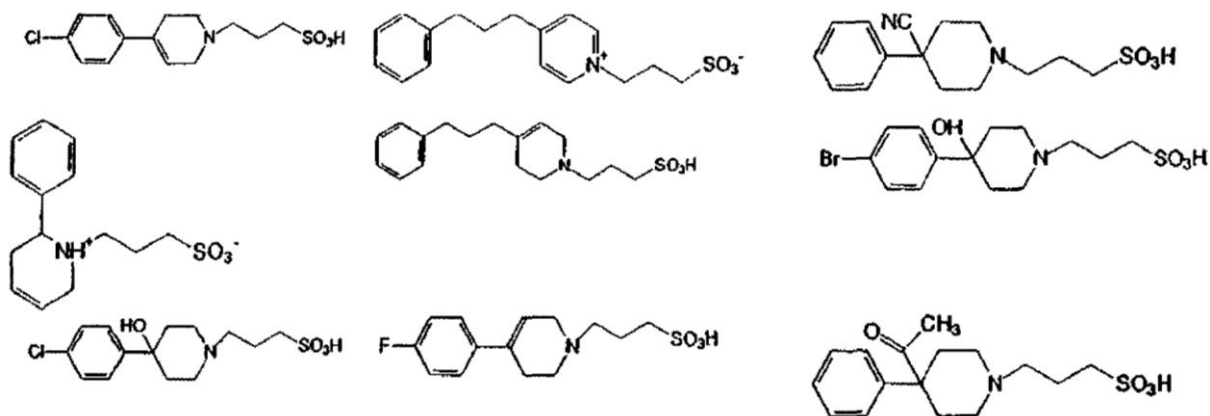
В іншому втіленні, R¹¹ - солеутворюючий катіон. Приклади солей, що утворюють катіони, включають фармацевтично прийнятні солі, описані тут, а також літій, натрій, калій, магній, кальцій, барій, цинк, залізо, і амоній. В іншому втіленні, R¹¹ - це естероутворююча група. Естероутворююча група включає групи, які при зв'язуванні утворюють складний ефір. Приклади

таких груп включають заміщений або незаміщений алкіл, арил, алкеніл, алкініл, або циклоалкіл. В іншому втіленні, А - це кисень.

В іншому втіленні, R^3 і R^4 беруть разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, для того щоб утворився подвійний зв'язок. В іншому втіленні, R^A , R^B , R^C , R^D і R^E кожен є водень. R^A , R^B , R^D і R^E кожен є водень, а R^C - галоген, такий як фтор, хлор, йод або бром.

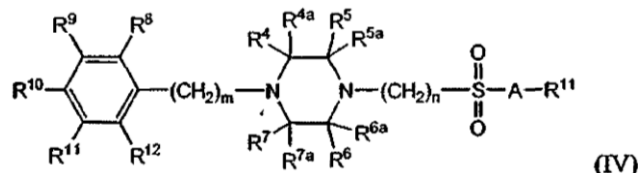
В іншому втіленні, R^3 або R^{5a} є складова частина Формули IIIa.

В іншому втіленні, R^4 , R^5 , R^6 , і R^7 кожен є водень. В ще одному наступному втіленні, R^{4a} , R^{5a} , R^{6a} , і R^{7a} кожен є водень.



і фармацевтично прийнятні солі, естери, та їх проліки.

В іншому втіленні винахід має відношення до сполук Формули IV:



де:

А - це азот або кисень;

R^{11} - це водень, солеутворюючий катіон, естероутворююча група, $-(CH_2)_x-Q$, або, якщо А - це азот, А і R^{11} , взяті разом є залишком природної або неприродної амінокислоти або її фармацевтично прийнятною сіллю або естером;

Q - це водень, тiazоліл, триазоліл, імідазоліл, бензотіазоліл, або бензоімідазоліл;

x має значення 0, 1, 2, 3 або 4;

n має значення 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 або 10;

R^4 , R^{4a} , R^5 , R^{5a} , R^6 , R^{6a} , R^7 , і R^{7a} кожен є незалежно водень, алкіл, меркаптоалкіл, алкеніл, алкініл, циклоалкіл, арил, алкілкарбоніл, арилкарбоніл, алкоксикарбоніл, ціано, галоген, аміно, тетразоліл, R^4 і R^5 , взяті разом з кільцевими атомами, до яких вони приєднані, утворюють подвійний зв'язок, або R^6 і R^7 , взяті разом, з кільцевими атомами, до яких вони приєднані, утворюють подвійний зв'язок;

m має значення 0, 1, 2, 3 або 4,

В іншому втіленні, R^{3a} являє собою гідроксил, ціано, ацил або гідроксил.

В іншому наступному втіленні, R^{11} і А, взяті разом є залишком природної або неприродної амінокислоти або її фармацевтично прийнятною сіллю або естером. Приклади амінокислотних залишків включають естери і солі фенілаланіну і лейцину.

В іншому втіленні, m має значення 0, 1 або 3.

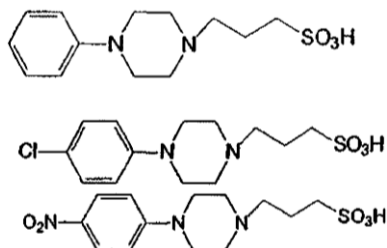
Приклади сполук Формул III включають, але не обмежені ними:

R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , і R^{12} незалежно обираються з групи, що включає водень, галоген, гідроксил, алкіл, алкоксил, галогенізований алкіл, меркаптоалкіл, алкеніл, алкініл, циклоалкіл, арил, ціано, тiazоліл, триазоліл, імідазоліл, тетразоліл, бензотiazоліл, і бензоімідазоліл, і фармацевтично прийнятні їх солі та естери.

В іншому втіленні, R^{11} є солеутворюючий катіон. Приклади солей, що утворюють катіони, включають фармацевтично прийнятні солі, описані тут, а також літій, натрій, калій, магній, кальцій, барій, цинк, залізо, і амоній. В іншому втіленні, R^{11} являє собою естерну групу. Естерні групи включають групи, які при зв'язуванні утворюють складні ефіри. Приклади таких груп включають заміщений або незаміщений алкіл, арил, алкеніл, алкініл або циклоалкіл. В іншому втіленні, А являє собою кисень.

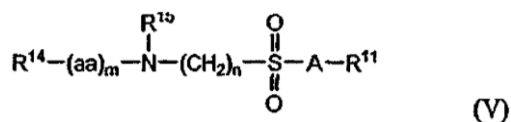
В іншому втіленні, m має значення 0 або 1. В іншому наступному втіленні втіленні, n має значення 2, 3, або 4. В іншому наступному втіленні, R^4 , R^5 , R^6 і R^7 кожен є водень. R^{4a} , R^{5a} , R^{6a} , і R^{7a} також може бути водень. Приклади R^8 , R^9 , R^{10} ,

R^{11} , і R^{12} включають водень. В іншому втіленні R^8 , R^9 , R^{11} , R^{12} кожен є водень, а R^{10} - галоген, (напр., фтор, хлор, бром, або йод), нітро, або алкіл (напр., метил, етил, бутил). В іншому втіленні, $A-R^{11}$ може бути залишком амінокислоти, напр.,



і їх фармацевтично прийнятні солі, естери і проліки.

В іншому втіленні, винахід має відношення до сполук Формули V:



де:

A є азот або кисень;

01

R^{11} - це водень, солеутворюючий катіон, естерна група, $-(CH_2)_x-Q$, або, якщо A - це азот, A і R^{11} , взяті разом можуть бути залишком природної або неприродної амінокислоти або її фармацевтично прийнятною сіллю або естером;

Q - це водень, тiazоліл, триазоліл, імідазоліл, бензотіазоліл, або бензоімідазоліл;

x має значення 0, 1, 2, 3 або 4;

n має значення 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 або 10;

aa є залишок природної або неприродної амінокислоти;

m має значення 0, 1, 2 або 3;

R^{14} - це водень або захисна група;

R^{15} - це водень, алкіл або арил, і фармацевтично прийнятні їх солі, естери і проліки.

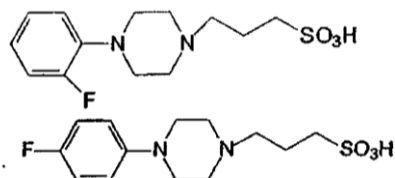
В іншому втіленні, R^{11} являє собою солеутворюючий катіон. Приклади солеутворюючий катіонів включають фармацевтично прийнятні солі, описані тут, а також літій, натрій, калій, магній, кальцій, барій, цинк, залізо, і амоній. В іншому втіленні, R^{11} - це естерна група. Естерні групи включають групи, які при зв'язуванні утворюють складні ефіри. Приклади таких груп включають заміщений або незаміщений алкіл, арил, алкеніл, алкініл, або циклоалкіл. В іншому втіленні, A - це кисень.

В одному втіленні, n має значення 2, 3 або 4. В деяких втіленнях, m має значення 0. В деяких втіленнях, $A-R^{11}$ є залишком природної амінокислоти, її сіллю чи естером. Приклади амінокислотних залишків включають, але не обмежені ними, залишки лейцину або фенілаланіну, і фармацевтично прийнятні їх солі та естери. Приклади можливих естерів включають метил, етил, і t-бутил.

В іншому втіленні, m дорівнює 1. Приклади aa включають залишки природних і неприродних амінокислот, такі як фенілаланін, гліцин і лейцин.

залишок фенілаланіну. В іншому втіленні, R^9 , R^{10} , R^{11} і R^{12} кожен є водень, а R^8 не є водень, напр., галоген, напр., фтор, бром, хлор, або йод.

В іншому втіленні, сполука являє собою:



В іншому втіленні, $(aa)_m$ - це залишок phe-phe або його естер.

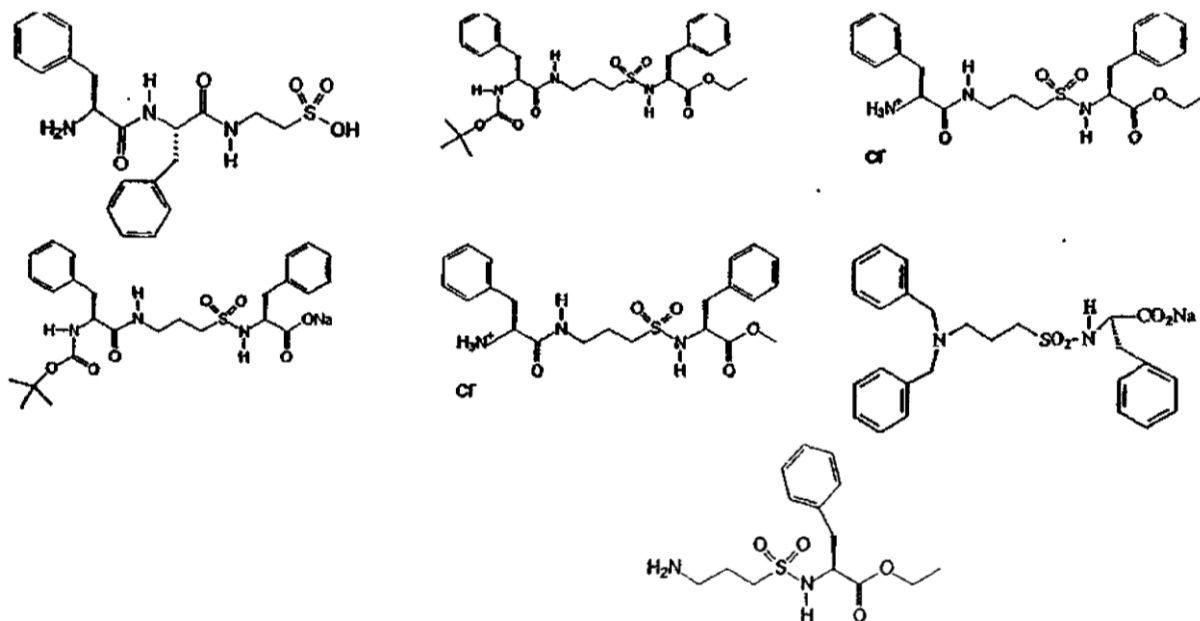
В деяких втіленнях, R^{15} - це водень або заміщений алкіл, напр., арилалкіл.

Термін "неприродна амінокислота" стосується будь-якої похідної природної амінокислоти, включаючи D форми, і похідні α - і β -амінокислот. Зазначається, що певні амінокислоти, напр., гідроксипролін, який тут класифікується як неприродна амінокислота, можуть бути виявлені в природі у певних організмів або у окремих білках. Амінокислоти з багатьма різними захисними групами, прийнятні для негайного використання у твердофазному синтезі пептидів, є комерційно доступними. У доповнення до 20 основних амінокислот, що найчастіше зустрічаються в природі, наступні приклади неприродних амінокислот і дериватів амінокислот можуть бути використані відповідно до винаходу (загальноприйняті скорочення в круглих дужках): β -аланін (β -ALA), γ -аміномасляна кислота (GABA), 2-аміномасляна кислота (2-Abu), α,β -дегідрो-2-аміномасляна кислота (8-AU), 1-аміноциклопропанова-1-карбонова кислота (ACPC), аміноізомасляна кислота (Aib), 2-амінотіазолін-4-карбонова кислота, 5-аміновалеріанова кислота (5-Ava), 6-аміногексанова кислота (6-Ahx), 8-амінооктанова кислота (8-Aoc), 11-аміноундеканова кислота (11-Aun), 12-амінододеканова кислота (12-Ado), 2-амінобензойна кислота (2-Abz), 3-амінобензойна кислота (3-Abz), 4-амінобензойна кислота (4-Abz), 4-аміно-3-гідрокси-6-метилгептанова кислота (Statine, Sta), амінооксипропанова кислота (Aoa), 2-амінотетралін-2-карбоксильна кислота (ATC), 4-аміно-5-циклогексил-3-гідроксипентанова кислота (ACHPA), пара-амінофенілаланін (4-NH₂-Phe), біфенілаланін (Bip), пара-бромфенілаланін (4-Br-Phe), орто-хлорфенілаланін (2-Cl-Phe), мета-хлорфенілаланін (3-Cl-Phe), пара-хлорфенілаланін (4-Cl-Phe), мета-хлортирозин (3-Cl-Tyr), пара-бензоїлфенілаланін (Bpa), трет-бутилгліцин (TLG), циклогексилаланін (Cha), циклогексилгліцин (Chg), 2,3-діамінопропіонова кислота (Dpr), 2,4-діаміномасляна кислота (Dbu), 3,4-дихлорфенілаланін (3,4-Cl₂-Phe), 3,4-дифлуорофенілаланін (3,4-F₂-Phe), 3,5-дифторфенілаланін (3,5-F₂-Phe), орто-флуорофенілаланін (2-F-Phe), мета-флуорофенілаланін (3-F-Phe), пара-

флуорофенілаланін (4-F-Phe), мета-флуоротирозин (3-F-Tyr), гомосерин (Hse), гомо-фенілаланін (Hfe), гомотирозин (Htyr), 5-гідрокситриптофан (5-OH-Trp), гідроксипролін (Hyp), пара-йодофенілаланін (4-I-Phe), 3-йодотирозин (3-I-Tyr), індолін-2-карбоксильна кислота (Idc), ізоніпекотова кислота (Inp), мета-метилтирозин (3-Me-Tyr), 1-нафтилаланін (1-Nal), 2-нафтилаланін (2-Nal), пара-нітрофенілаланін (4-NO₂-Phe), 3-нітротирозин (3-NO₂-Tyr), норлейцин (Nle), норвалін (Nva), орнітин (Orn), орто-фосфотирозин (H₂PO₃-Tyr), октагідроіндол-2-карбоксильна кислота (Oic), пеніциламін (Pen),

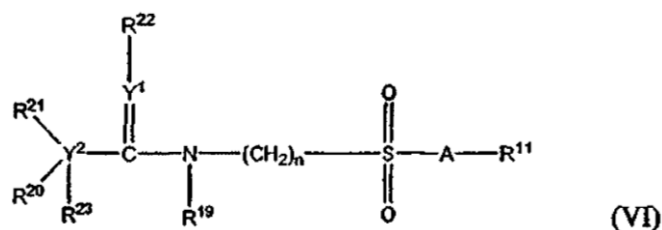
пентафлуорофенілаланін (F₅-Phe), фенілглїцин (Phg), піпекінова кислота (Pip), пропаргїлглїцин (Pra), піроглутамінова кислота (PGLU), саркозин (Sar), тетрагідроїзохінолін-3-карбоксильна кислота (Tic), тієнілаланін, і тїазолїдин-4-карбоксильна кислота (тіопролін, Th). Крім того, можуть бути використані N-алкіловані амінокислоти, а також амінокислоти, що мають бічні ланцюги, які несуть аміногрупу (такі як Lys і Orn), в яких амін ацильований або алкілований.

Приклади сполук винаходу включають, але не обмежені ними:



і їх фармацевтично прийнятні солі, естери і проліки.

В іншому втіленні винахід має відношення до, принаймні, частково, сполук Формули VI:



де:

n має значення 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 або 10;

A - це кисень або азот;

R¹¹ - водень, солеутворюючий катіон, естерна група, -(CH₂)_x-Q, або якщо A - це азот, A і R¹¹, взяті разом можуть бути залишком природної або неприродної амінокислоти або її сіллю чи естером;

Q - водень, тїазоліл, триазоліл, імідазоліл, бензотїазоліл, або бензоїмідазоліл;

x має значення 0, 1, 2, 3 або 4;

R¹⁹ - це водень, алкіл або арил;

Y¹ являє собою кисень, сірку, або азот;

Y² являє собою вуглець, азот, або кисень;

R²⁰ - водень, алкіл, аміно, меркаптоалкіл, алкеніл, алкініл, циклоалкіл, арил, арилалкіл, тїазо-

лїл, триазоліл, тетразоліл, імідазоліл, бензотїазоліл, або бензоїмідазоліл;

R²¹ - водень, алкіл, меркаптоалкіл, алкеніл, алкініл, циклоалкіл, арил, арилалкіл, тїазоліл, триазоліл, тетразоліл, імідазоліл, бензотїазоліл, бензоїмідазоліл, або відсутній, якщо Y² - кисень;

R²² - водень, алкіл, меркаптоалкіл, алкеніл, алкініл, циклоалкіл, арил, арилалкіл, тїазоліл, триазоліл, тетразоліл, імідазоліл, бензотїазоліл, бензоїмідазоліл; або R²² - водень, гідроксил, алкокси або арилокси, якщо Y¹ являє собою азот; або R²² відсутній, якщо Y¹ - кисень або сірка, або R²² і R²¹ можуть бути зв'язані, утворюючи циклічну групу, якщо Y¹ - азот;

або фармацевтично прийнятні його солі.

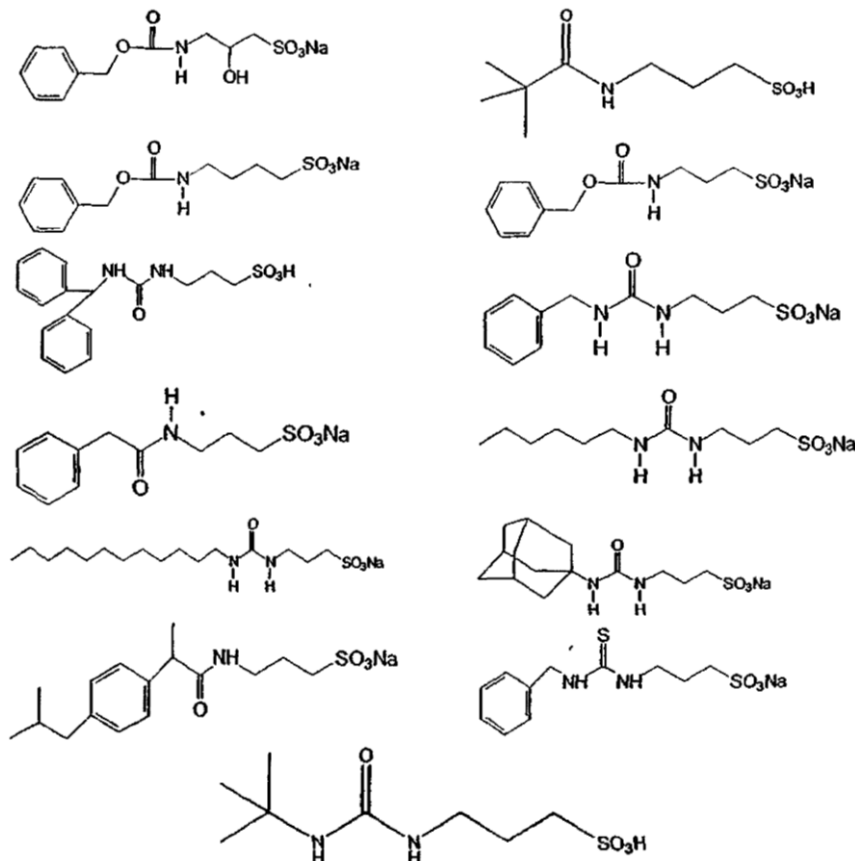
В іншому втіленні, R^{11} являє собою солеутворюючий катіон. Приклади солеутворюючих катіонів включають фармацевтично прийнятні описані тут солі, а також літій, натрій, калій, магній, кальцій, барій, цинк, залізо і амоній. В іншому втіленні, сіль

- це натрієва сіль, в наступному втіленні, А - це кисень.

В іншому втіленні, Y^1 - кисень або сірка, і R^{22} - відсутній.

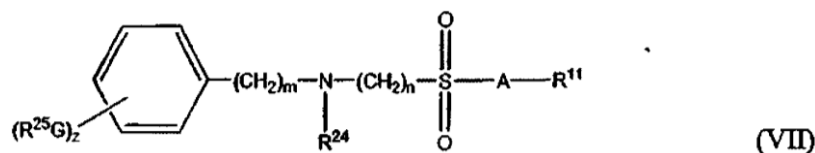
В іншому втіленні, Y^2 - кисень, а R^{21} - відсутній. Приклади R^{20} включають бензил, арил (напр., феніл), алкіл, циклоалкіл (напр., адамантил), тощо. В іншому втіленні, Y^2 - це азот, а R^{21} - водень. В іншому втіленні, R^{21} - бензил. В іншому наступному втіленні, R^{20} і R^{21} зв'язані і утворюють піридинове кільце. В іншому втіленні, Y^1 - сірка.

Приклади сполук винаходу включають



і їх фармацевтично прийнятні солі, естери і проліки.

В іншому втіленні винахід має відношення до сполук Формули VII:



де:

n має значення 2, 3 або 4;

A - кисень або азот;

R^{11} - водень, соєдотворюючий катіон, естер-на група, $-(CH_2)_x-Q$, або якщо А - це азот, А і R^{11} , взяті разом можуть бути залишком природної або неприродної амінокислоти або її фармацевтично прийнятної сіллю або естером;

Q - водень, тіазоліл, триазоліл, імідазоліл, бензотіазоліл або бензоімідазоліл;

x має значення 0, 1, 2, 3 або 4;

G - це прямий зв'язок або кисень, азот чи сірка:

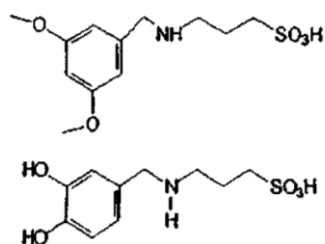
z має значення 0, 1, 2, 3, 4 або 5;

m має значення 0 або 1;

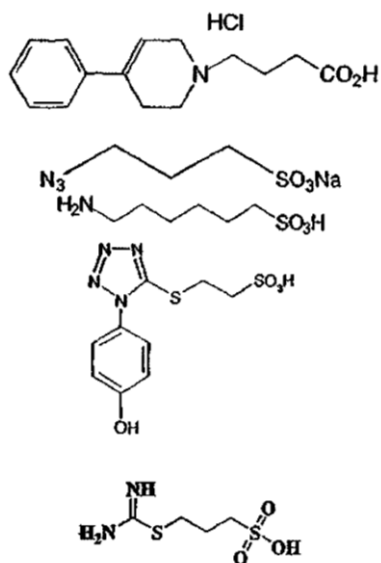
R^{24} обирають з групи, що включає водень, алкіл, меркаптоалкіл, алкеніл, алкініл, ароїл, алкілкарбоніл, аміноалкілкарбоніл, циклоалкіл, арил, арилалкіл, тiazоліл, триазоліл, імідазоліл, бензотіазоліл і бензоімідазоліл;

Коже R^{25} незалежно обирають серед водню, галогену, ціано, гідроксилу, алкокси, тіолу, аміно, нітро, алкілу, арилу, карбоциклічних або гетероциклічних сполук, їх фармацевтично прийнятних солей, естерів або проліків.

В першому втіленні, R^{11} - це водень. В іншому, А являє собою кисень. Наприклад, n може мати значення 3, а m -1. В інших втіленнях, R^{24} - це водень або бензил.



і фармацевтично прийнятні їх солі, естери і проліки. Інші сполуки винаходу включають

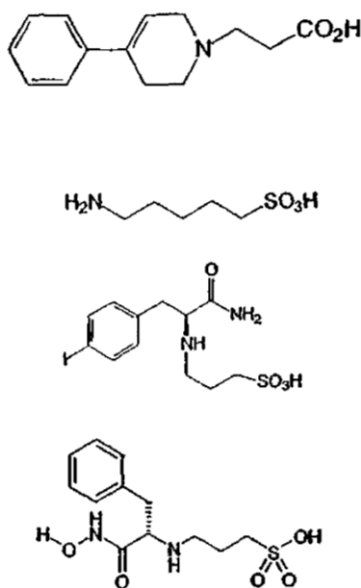
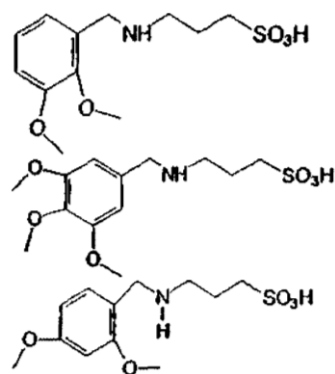


і їх фармацевтично прийнятні солі, естери і проліки.

Винахід має відношення як до солей, так і форм кислота/основа сполук винаходу. Наприклад, винахід має відношення не лише до окремих форм сполук, зображених тут як солі, але

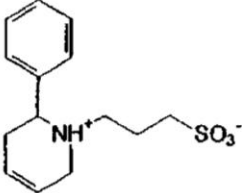
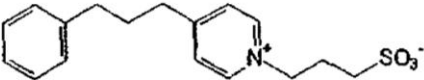
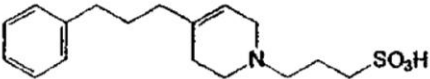
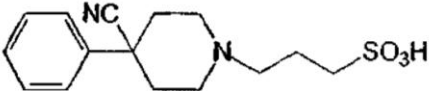
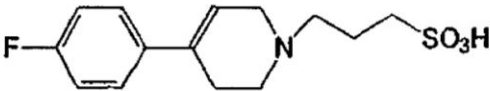
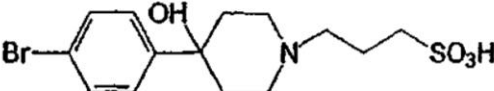
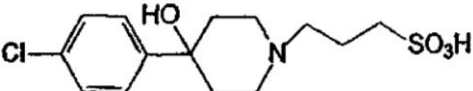
В деяких втіленнях, z має значення 0, 2 або 3. В інших, - R^{25} являє собою гідроксил або алкокси, напр., метокси, етокси тощо. В деяких втіленнях, два або більше R^{25} замісників, можуть бути зв'язані, утворюючи конденсоване кільце (напр., утворюють метилendioксифенільну групу).

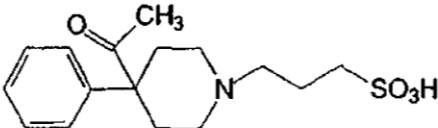
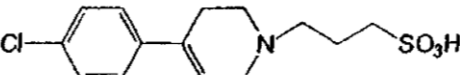
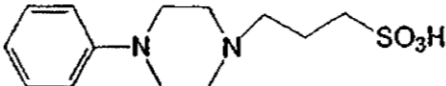
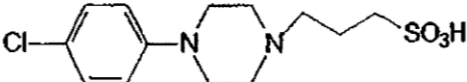
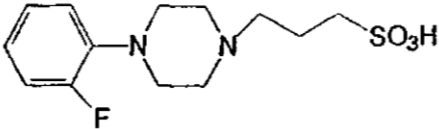


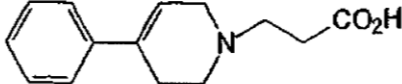
Приклади сполук винаходу включають:

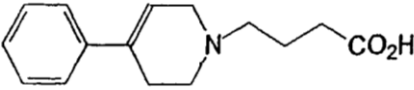
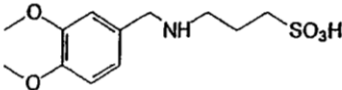
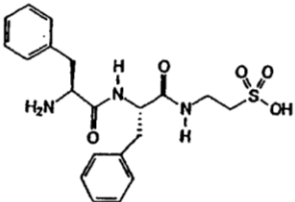
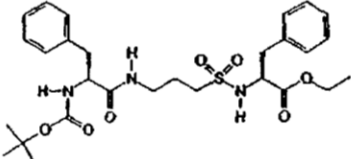
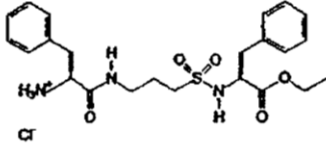
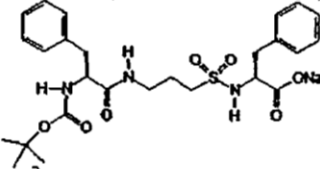


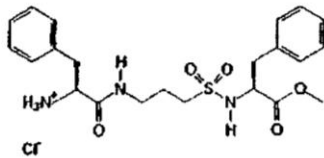
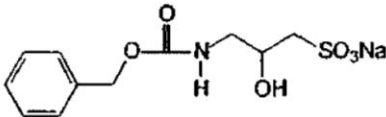
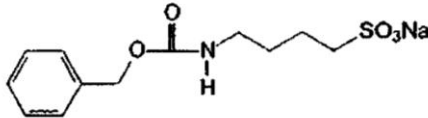
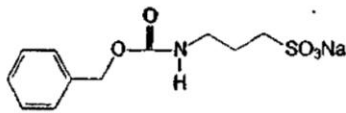
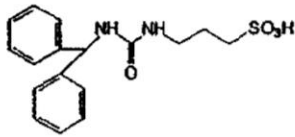
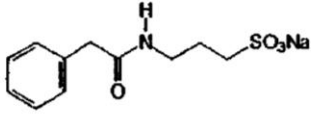
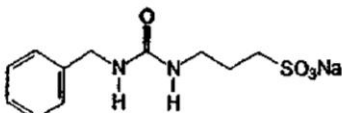
також винахід включає інші фармацевтично прийнятні солі, і кислотно-основні форми сполук. Винахід також має відношення до солей сполук, представлених тут.

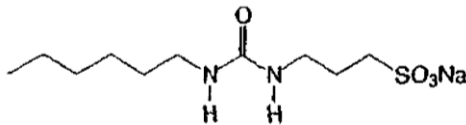
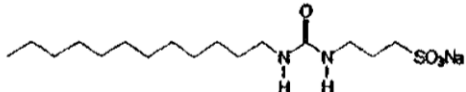
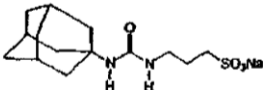
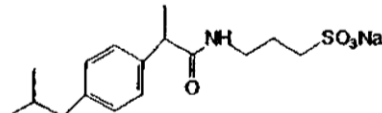
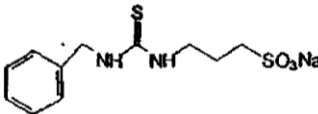
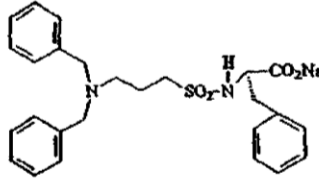
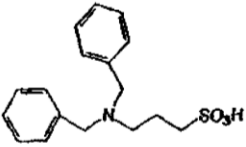
Сполуки винаходу представлені також в Таблиці 2 нижче.

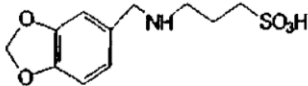
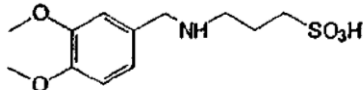
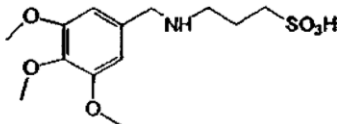
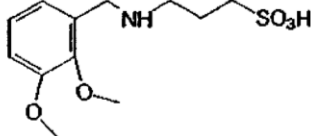
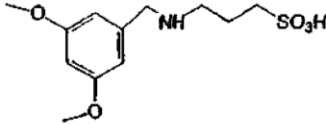
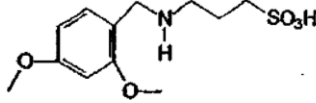
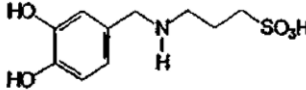
ID	Структура/Назва сполуки
B	<p>2-феніл-1-сульфопропіл-1,2,3,6-тетрагідропіридин</p> 
C	<p>4-(3-фенілпропіл)-1-сульфопропілпіридин</p> 
D	<p>4-(3-фенілпропіл)-1-сульфопропіл-2,3,6-тетрагідропіридин</p> 
E	<p>3-(4-ціано-4-фенілпіперидин-1-іл)-1-пропансульфонова кислота</p> 
F	<p>3-[4-(4-флуорофеніл)-1,2,3,6-тетрагідропіридин-1-іл]-1-пропансульфонова кислота</p> 
G	<p>3-[4-(4-бромофеніл)-4-гідроксипіперидин-1-іл]-1-пропансульфонова кислота</p> 
H	<p>3-[4-(4-хлорофеніл)-4-гідроксипіперидин-1-іл]-1-пропансульфонова кислота</p> 

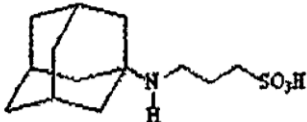
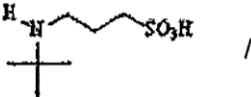
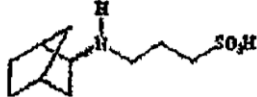
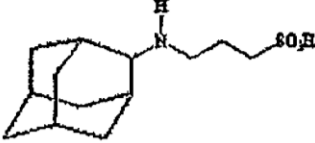

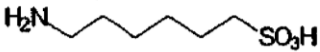
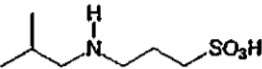
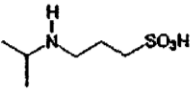
ID	Структура/Назва Сполуки
I	3-(4-ацетил-4-фенілпіперидин-1-іл)-1-пропансульфонова кислота 
J	3-[4-(4-хлорфеніл)-1,2,3,6-тетрагідропіридин-1-у42I]-1-пропансульфонова кислота 
K	3-(4-фенілпіперазин-1-іл)-1-пропансульфонова кислота 
L	3-[4-(4-хлорфеніл)піперазин-1-іл]-1-пропансульфонова кислота 
M	3-[4-(2-флуорофеніл)піперазин-1-іл]-1-пропансульфонова кислота 
N	3-[4-(4-нітрофеніл)піперазин-1-іл]-1-пропансульфонова кислота 
P	3-[4-(4-флуорофеніл)піперазин-1-іл]-1-пропансульфонова кислота 
Q	3-(4-феніл-1,2,3,6-тетрагідропіридин-1-іл)пропаноева кислота 

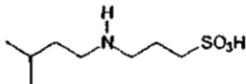
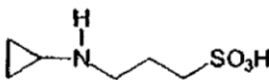
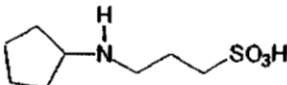
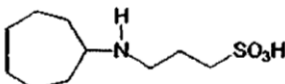
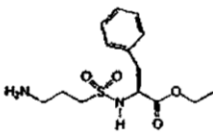
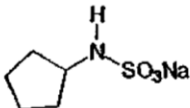
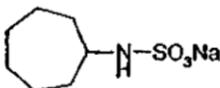
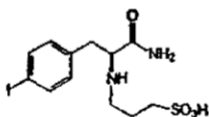
ID	Структура/Назва Сполуки
R	<p>3-(4-феніл-1,2,3,6-тетрагідропіридин-1-іл)бутанової кислоти гідрохлорид</p> <p>HCl</p> 
S	<p>3-(3,4-диметоксибензил)аміно)-1-пропансульфонова кислота</p> 
X	<p>L-Phe-L-Phe-Таурин</p> 
Y	<p>IM-Boc-L-Phe-гомотай-L-Phe-Oet</p> 
Z	<p>L-Phe-гомотай-L-Phe-OEt гідрохлорид</p> 
AA	<p>L-(N-Boc)-Phe-(3-амінопропан-1-сульфоніл)-L-Phe, сіль натрію</p> 

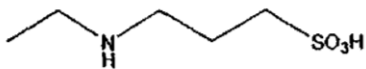
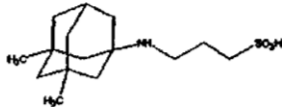
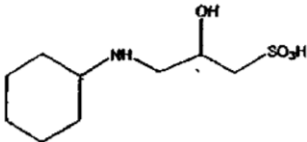
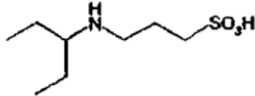
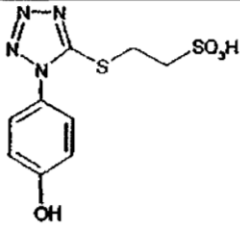
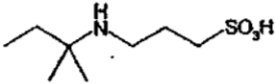
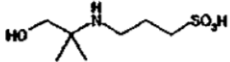
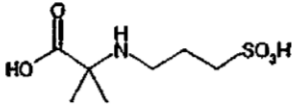
	Структура/Назва Сполуки
AB	<p>L-Phe-(3-амінопропан-1-сульфоніл)-L-Phe, метиловий естер</p> 
AC	<p>N-бензилоксикарбоніл-3-аміно-2-гідрокси-1-пропансульфонової кислоти натрієва сіль</p> 
AD	<p>N-бензилоксикарбоніл-4-аміно-1-бутансульфонової кислоти натрієва сіль</p> 
AE	<p>N-бензилоксикарбоніл-3-аміно-1-пропансульфонової кислоти натрієва сіль</p> 
AF	<p>3-[[бензиламіно]карбоніл]аміно-1-пропансульфонова кислота</p> 
AG	<p>3-[(фенілацетил)аміно]-1-пропансульфонової кислоти натрієва сіль</p> 
AH	<p>3-[[бензиламіно]карбоніл]аміно-1-пропансульфонової кислоти натрієва сіль</p> 

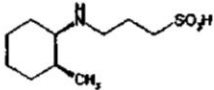
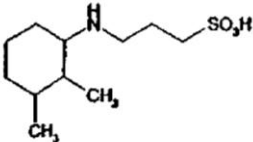

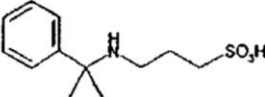
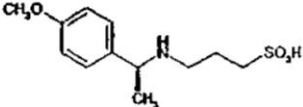
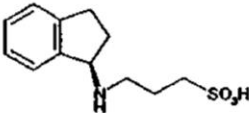
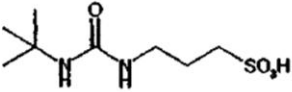
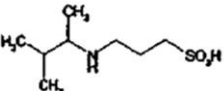
ID	Структура/Назва Сполуки
AI	3-[[[(гексиламіно)карбоніл]аміно]-1-пропансульфонової кислоти натрієвасіль 
AJ	3-[[[(додециламіно)карбоніл]аміно]-1-пропансульфонової кислоти натрієва сіль 
AK	3-[[[(адамантиламіно)карбоніл]аміно]-1-пропансульфонової кислоти натрієва сіль 
AL	3-[[[2-(4-ізобутилфеніл)пропаноїл]аміно]-1-пропансульфонової кислоти натрієва сіль 
AM	3-[[[(бензиламіно)карбонотіоїл]аміно]-1-пропансульфонової кислоти натрієва сіль 
AU	N-(3-добензиламіно-1-пропансульфоніл)-L-фенілаланін, натрієва сіль 
AV	3-добензиламіно-1-пропансульфонова кислота 

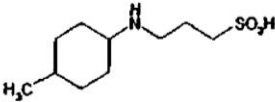
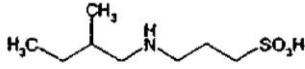
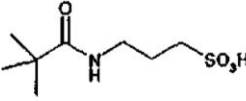
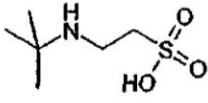
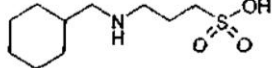
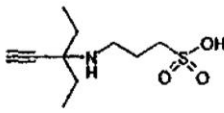
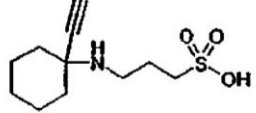
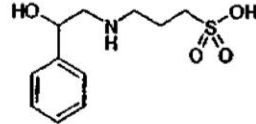
ID	Структура/Назва Сполуки
AW	3-[(1,3-бензодіоксол-5-іл)метил]аміно]-1-пропансульфонова кислота 
AX	3-(3,4-диметоксибензил аміно)-1-пропансульфонова кислота 
AY	3-(3,4,5-триметоксибензиламіно)-1-пропансульфонова кислота 
AZ	3-(2,3-диметоксибензиламіно)-1-пропансульфонова кислота 
BA	3-(3,5-диметоксибензиламіно)-1- пропансульфонова кислота 
BB	3-(2,4-диметоксибензиламіно)-1-пропансульфонова кислота 
BC	3-(3,4-дигідроксибензиламіно)-1-пропансульфонова кислота 

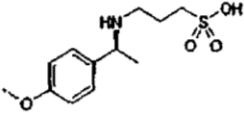
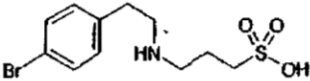
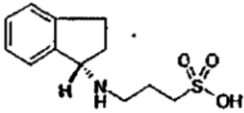
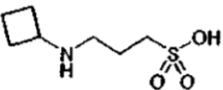
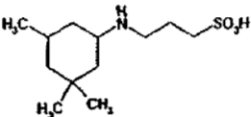
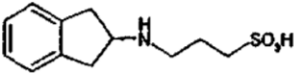
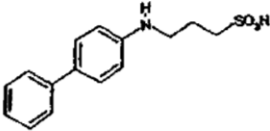
ID	Структура/Назва Сполуки
BW	3-(1-адамантил)аміно-1-пропансульфонова кислота 
BX	3-(t-бутил)аміно-1-пропансульфонова кислота 
BY	3-(2-норборніл)аміно-1-пропансульфонова кислота 
BZ	3-(2-адамантил)аміно-1-пропансульфонова кислота 
CC	5-аміно-1-пентансульфонова кислота 
CD	6-аміно-1-гексансульфонова кислота 
CE	3-ізобутиламіно-1-пропансульфонова кислота 
CG	3-ізопропіламіно-1-пропансульфонова кислота 

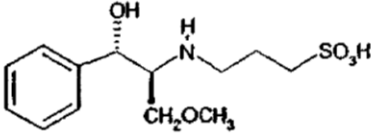
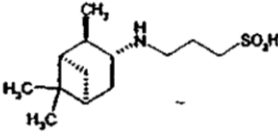
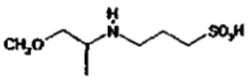
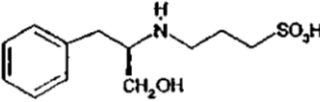
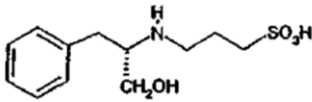
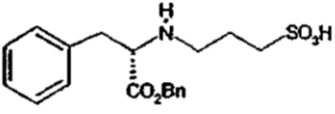
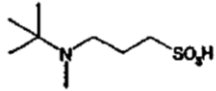
ID	Структура/Назва Сполуки
CH	3-ізоаміламіно-1-пропансульфонова кислота 
CI	3-(циклопропіламіно)-1-пропансульфонова кислота 
CJ	3-(циклопентиламіно)-1-пропансульфонова кислота 
CK	3-(циклогептиламіно)-1-пропансульфонова кислота 
CL	<i>N</i> -(3-амінопропан-1-сульфоніл)-фенілаланін, етиловий естер 
CM	Циклопентилсульфонової кислоти натрієва сіль 
CN	Циклогептилсульфонової кислоти натрієва сіль 
CO	4-йодо- <i>N</i> -(3-сульфопропіл)-L-фенілаланін амід 

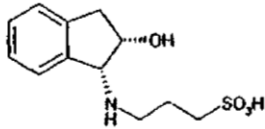
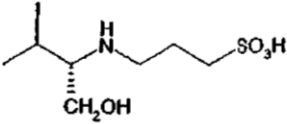
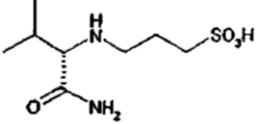
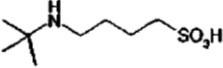
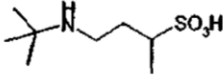
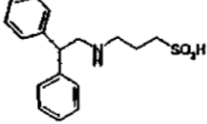
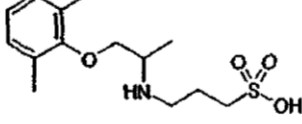
ID	Структура/Назва Сполуки
CV	3-(етиламіно)-1-пропансульфонова кислота 
CY	3-(3,5-диметил-1-адамантиламіно)-1-пропансульфонова кислота 
DC	3-циклогексиламіно-2-гідрокси-1-пропансульфонова кислота 
DD	3-(3-пентил)аміно-1-пропансульфонова кислота 
DE	
DG	3-(<i>tert</i> -аміл)аміно-1-пропансульфонова кислота 
DH	3-(1,1-диметил-2-гідроксиетил)аміно-1-пропансульфонова кислота 
DI	3-(1-карбокси-1-метилетиламіно)-1-пропансульфонова кислота 

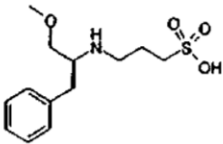
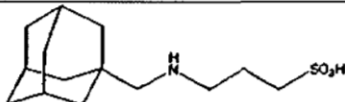
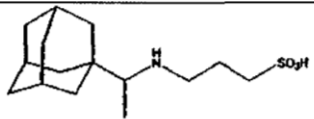
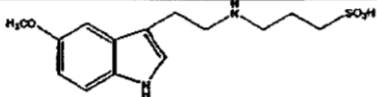
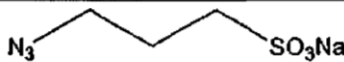
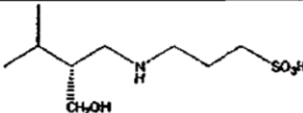
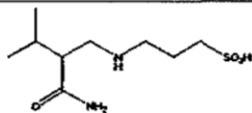
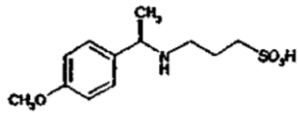
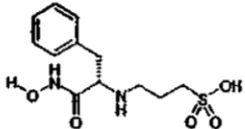
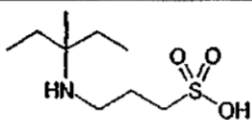
ID	Структура/Назва Сполуки
DJ	3-[(1R, 2S)-2-метилциклогексил]аміно-1-пропансульфонова кислота 
DK	3-(2,3-диметилциклогексил)аміно- 1-пропансульфонова кислота 
DL	3-неопентиламіно-1-пропансульфонова кислота 
DM	3-куміламіно-1-пропансульфонова кислота 
DN	
DO	3-[(1R)-1-інданаміно]-1-пропансульфонова кислота 
DP	3-(N-трет-бутилкарбаміл)аміно-1-пропансульфонова кислота 
DQ	3-(1,2-диметил-1-пропіл)аміно-1-пропансульфонова кислота 

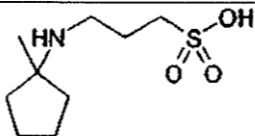
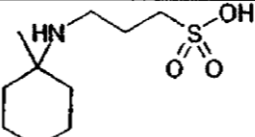
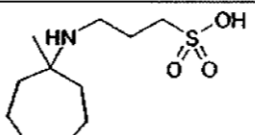
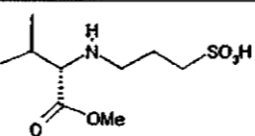
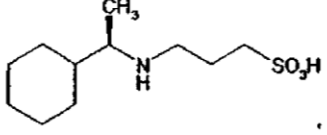
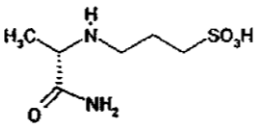
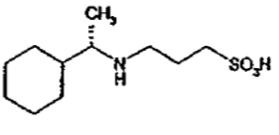
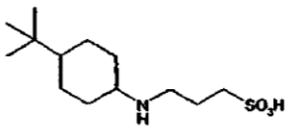
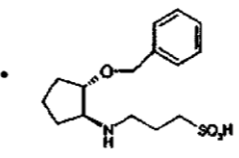
ID	Структура/Назва Сполуки
DR	3-(4-метилциклогексил)аміно-1-пропансульфонова кислота 
DS	3-(2-метил-1-бутил)аміно-1-пропансульфонова кислота 
DT	3-півалоїламіно-1-пропансульфонова кислота 
DU	2-(трет-бутил)аміно-1-етансульфонова кислота 
DV	3-(циклогексанметил)аміно-1-пропансульфонова кислота 
DW	3-(1,1-діетилпропаргіл)аміно-1-пропансульфонова кислота 
DX	3-(1-етинілциклогексил)аміно-1-пропансульфонова кислота 
DY	3-(2-гідрокси-2-феніл)аміно-1-пропансульфонова кислота 

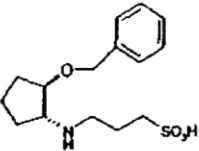
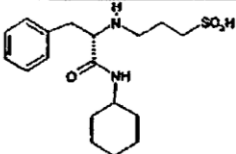
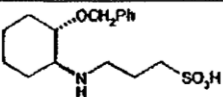
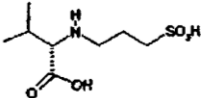
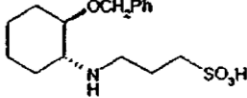
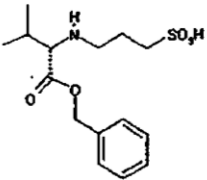
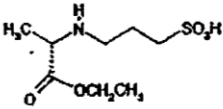
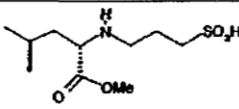
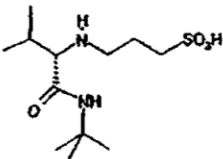
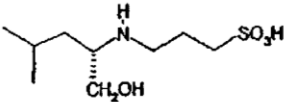
ID	Структура/Назва Сполуки
DZ	3-[(S)-1-(4-метоксифеніл)етил]аміно-1-пропансульфонова кислота 
EA	3-(4-бромфенетил)аміно-1-пропансульфонова кислота 
EB	3-[(S)-1-інданаміно]-1-пропансульфонова кислота 
EC	3-циклобутиламіно-1-пропансульфонова кислота 
ED	3-(3,3,5-триметилциклогексил)аміно]-1-пропансульфонова кислота 
EE	3-(2-інданаміно)-1-пропансульфонова кислота 
EF	3-(4-дифеніламіно)-1-пропансульфонова кислота 

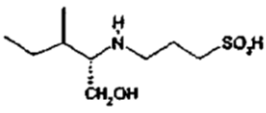
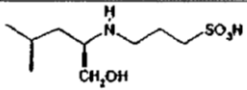
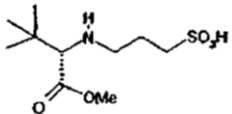
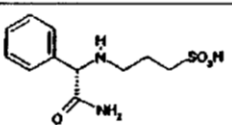
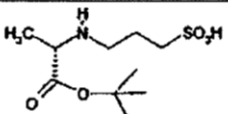
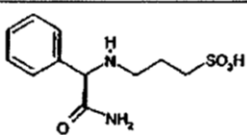
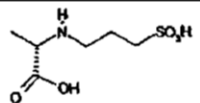
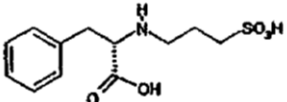
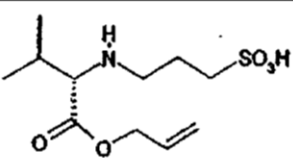
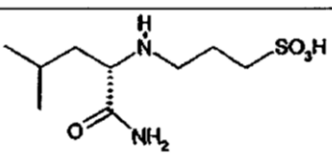
ID	Структура/Назва Сполуки
EG	<p>3-[(1R,2S)-2-гідрокси-1-(метоксиметил)-2-фенілетил]аміно-1-пропансульфонова кислота</p> 
EH	<p>3-[(1R,2R,3R,5S)-1,2,6,6-тетраметилбіцикло[3.1.1]гепт-3-іл]аміно-1-пропансульфонова кислота</p> 
EI	<p>3-(2-метокси-1-метилетил)аміно-1-пропансульфонова кислота</p> 
EJ	<p>3-[(1R)-2-бензил-1-гідроксиетил]аміно-1-пропансульфонова кислота</p> 
EK	<p>3-[(1S)-2-бензил-1-гідроксиетил]аміно-1-пропансульфонова кислота</p> 
EL	
EN	<p>3-(N-метил-N-трет-бутиламіно)-1-пропансульфонова кислота</p> 

ID	Структура/Назва Сполуки
EO	<p>3-[(1R,2S)-2-гідроксиіндан-1-аміно]-1-пропансульфонова кислота</p> 
EP	<p>3-[(1S)-1-(гідроксиметил)-2-метилпропіл]аміно-1-пропансульфонова кислота</p> 
EQ	<p>3-[(1S)-1-карбамоіл-2-метилпропіл]аміно-1-пропансульфонова кислота</p> 
ER	<p>4-(<i>трет</i>-бутиламіно)-1-бутансульфонова кислота</p> 
ES	<p>4-(<i>трет</i>-бутиламіно)-2-бутансульфонова кислота</p> 
ET	<p>3-(2,2-дифенілетил)аміно-1-пропансульфонова кислота</p> 
EV	<p>3-(4-мексилетино)-1-пропансульфонова кислота</p> 

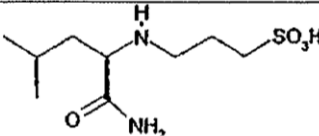
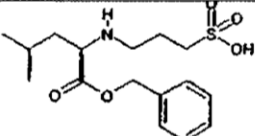
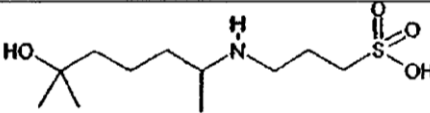
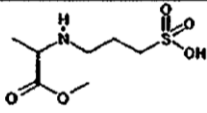
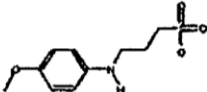
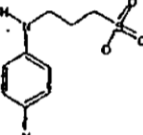
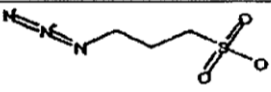
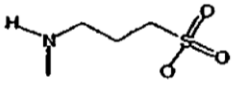
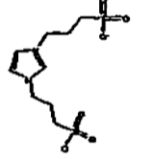
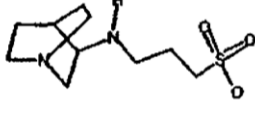
ID	Структура/Назва Сполуки
EW	3-(1-бензил-2-метоксиетил)аміно-1-пропансульфонова кислота 
EY	
EZ	
FA	
FH	
FL	
FM	
FN	
FO	3-[l-(N-гідроксикарбамоїл)-2-фенілетил]аміно-1-пропансульфонова кислота 
FP	

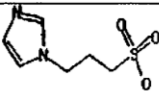
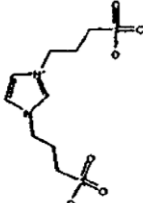
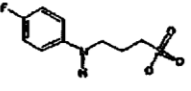
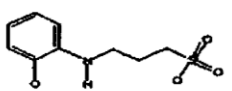
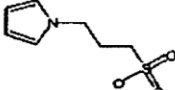
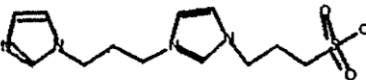
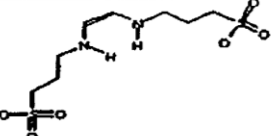
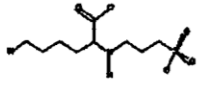
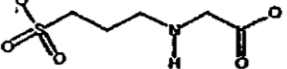
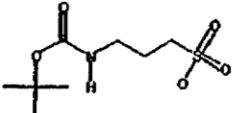
ID	Структура/Назва Сполуки
FQ	
FR	
FS	
FT	
FU	
FV	
FW	
FX	
FY	

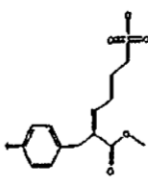
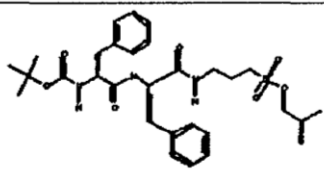
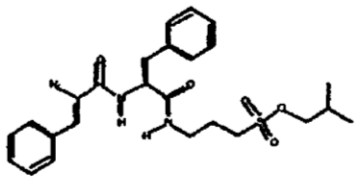
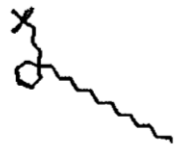
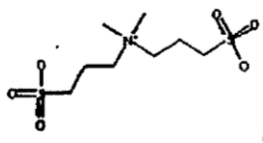
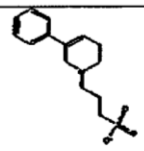
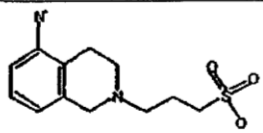
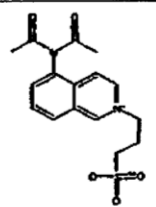
ID	Структура/Назва Сполуки
FZ	
GA	
GB	
GC	
GD	
GE	
GF	
GH	
GI	
GJ	

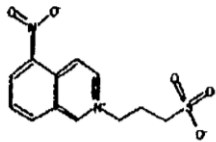
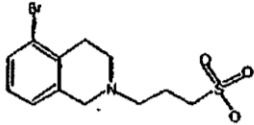
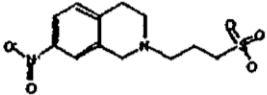
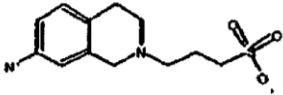
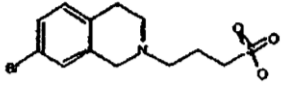
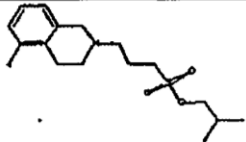
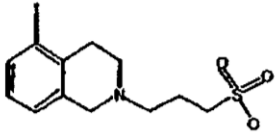
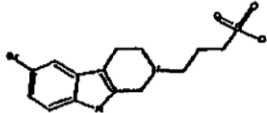
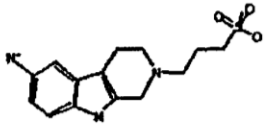
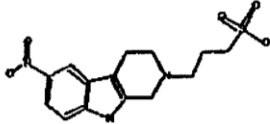
ID	Структура/Назва Сполуки
GK	
GL	
GM	
GN	
GO	
GP	
GQ	
GR	
GS	
GT	

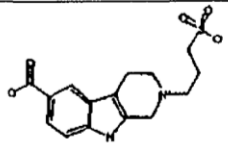
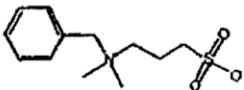
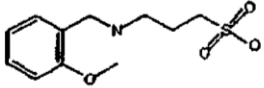
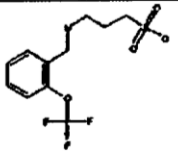
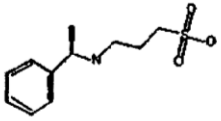
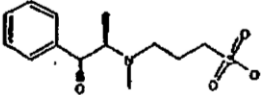
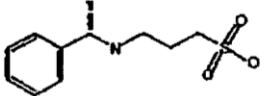
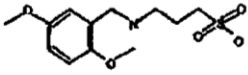
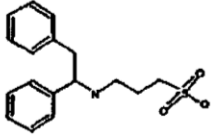
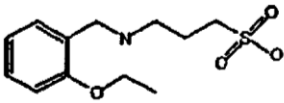
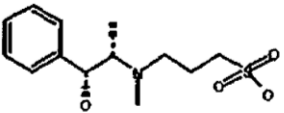
ID	Структура/Назва Сполуки
GU	 <chem>CC(C)C[C@H](C(=O)OCc1ccccc1)NCCCS(=O)(=O)O</chem>
GZ	 <chem>CC(C)C[C@H](C(=O)OC)NCCCS(=O)(=O)O</chem>
HA	 <chem>CC(C)C[C@H](C(=O)O)NCCCS(=O)(=O)O</chem>
HB	 <chem>c1ccccc1C[C@H](C(=O)N)NCCCS(=O)(=O)O</chem>
HC	 <chem>CC(C)C[C@H](C(=O)OC)NCCCS(=O)(=O)O</chem>
HD	 <chem>CC(C)C[C@H](C(=O)N)NCCCS(=O)(=O)O</chem>
HE	 <chem>c1ccccc1C[C@H](C(=O)N)NCCCS(=O)(=O)O</chem>
HF	 <chem>CC(C)C[C@H](C(=O)OCc1ccccc1)NCCCS(=O)(=O)O</chem>

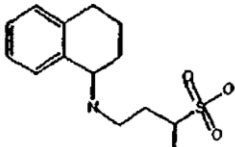
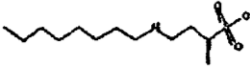
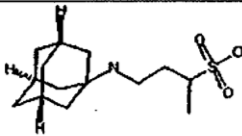
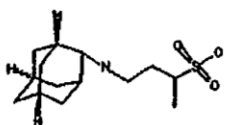
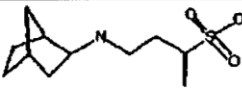
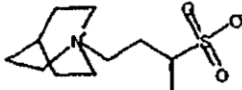
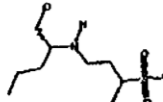
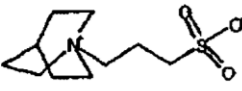
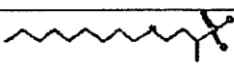
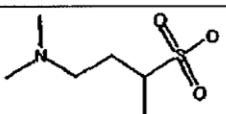
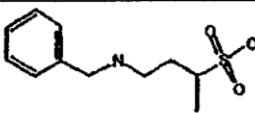
ID	Структура/Назва Сполуки
HG	 <chem>CC(C)CC(=O)NCCCS(=O)(=O)O</chem>
HI	 <chem>CC(C)CC(=O)OCc1ccccc1NCCCS(=O)(=O)O</chem>
HJ	 <chem>CC(C)(O)CCCCC(C)NCCCS(=O)(=O)O</chem>
HK	 <chem>CC(C)C(=O)OCNCCCS(=O)(=O)O</chem>
HL	 <chem>COc1ccc(NCCCS(=O)(=O)O)cc1</chem>
HM	 <chem>COc1ccc(NCCCS(=O)(=O)O)cc1</chem>
HN	 <chem>COc1ccc(NCCCS(=O)(=O)O)cc1</chem>
HO	 <chem>COc1ccc(NCCCS(=O)(=O)O)cc1</chem>
HP	 <chem>COc1ccc(NCCCS(=O)(=O)O)cc1</chem>
HQ	 <chem>COc1ccc(NCCCS(=O)(=O)O)cc1</chem>

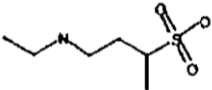
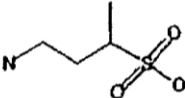
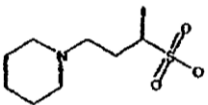
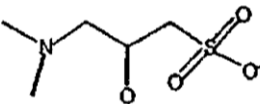
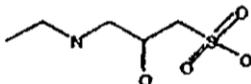
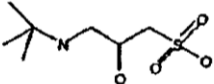
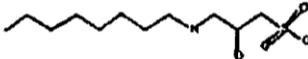
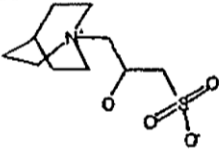
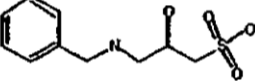
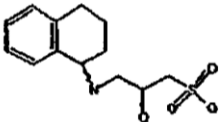
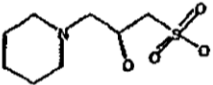
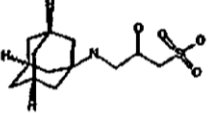
ID	Структура/Назва Сполуки
HR	 <chem>OS(=O)(=O)CCCC1=CC=CC=N1</chem>
HS	 <chem>OS(=O)(=O)CCCC1=CC=C(C=C1)CCCC2=CC=CC=N2</chem>
HT	 <chem>OS(=O)(=O)CCCC1=CC=C(C=C1)F</chem>
HU	 <chem>OS(=O)(=O)CCCC1=CC(=C(C=C1)Cl)Cl</chem>
HV	 <chem>OS(=O)(=O)CCCC1=CC=CC=N1</chem>
HW	 <chem>OS(=O)(=O)CCCC1CCN(CC1CCCC2=CC=CC=N2)CCCC3=CC=CC=N3</chem>
HX	 <chem>OS(=O)(=O)CCCCN1CCN(CCC1=CC=CC=N1)CCCC2=CC=CC=N2</chem>
HY	 <chem>OS(=O)(=O)CCCCN1CCN(CCC1=CC=CC=N1)CCCC2=CC=CC=N2</chem>
HZ	 <chem>OS(=O)(=O)CCCCN1CCN(CCC1=CC=CC=N1)CCCC2=CC=CC=N2</chem>
IA	 <chem>OS(=O)(=O)CCCCN1CCN(CCC1=CC=CC=N1)CCCC2=CC=CC=N2</chem>

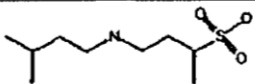
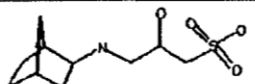
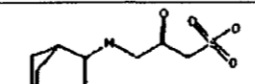
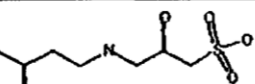
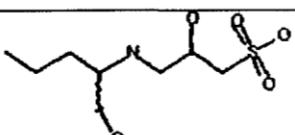
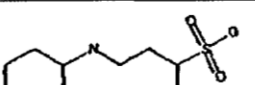
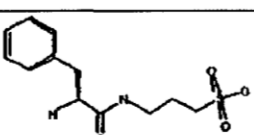
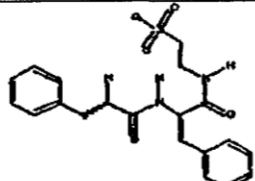
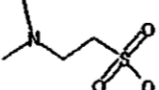
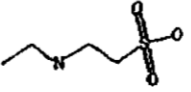
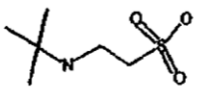
ID	Структура/Назва Сполуки
IB	
1C	
ID	
IE	
IF	
IG	
IH	
II	

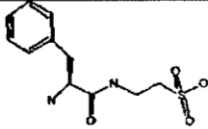
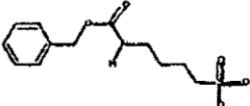
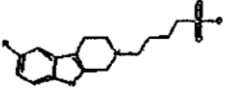
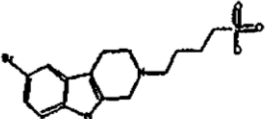
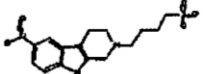
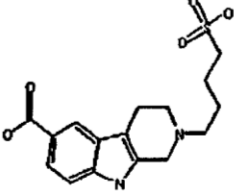
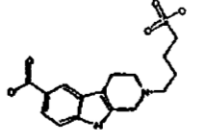
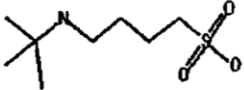
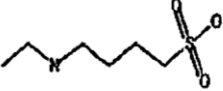
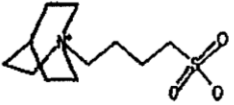
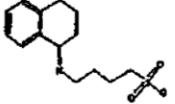
ID	Структура/Назва Сполуки
IJ	
IK	
IL	
IM	
IN	
IO	
IP	
IR	
IS	
IT	

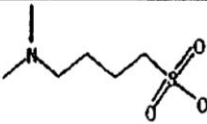
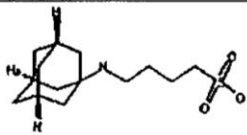
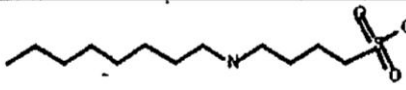
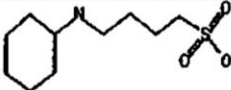
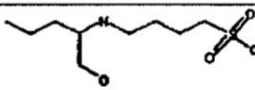
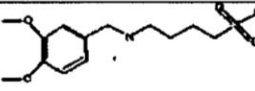
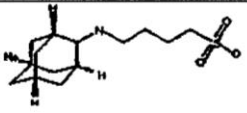
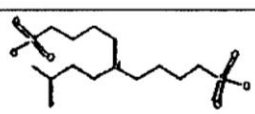
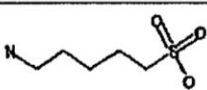
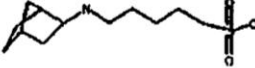
ID	Структура/Назва Сполуки
IU	
IV	
IW	
IX	
IY	
IZ	
JA	
JB	
JC	
JD	
JE	

ID	Структура/Назва Сполуки
JF	
JG	
JH	
31	
JJ	
JK	
JL	
JM	
JN	
JO	
JP	

ID	Структура/Назва Сполуки
JQ	
JR	
JS	
JT	
JU	
JV	
JW	
JX	
JY	
JZ	
KA	
KB	

ID	Структура/Назва Сполуки
KH	
KI	
KJ	
KK	
KL	
KM	
KN	
KP	
KQ	
KR	
KS	

ID	Структура/Назва Сполуки
KT	
KV	
KW	
KX	
KY	
LA	
LC	
LD	
LE	
LF	
LG	

ID	Структура/Назва Сполуки
LH	
LI	
LJ	
LK	
LL	
LM	
LN	
LO	
LP	
LQ	

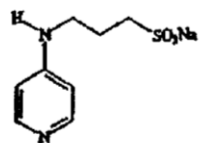
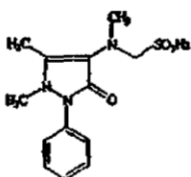
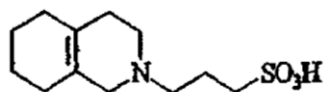
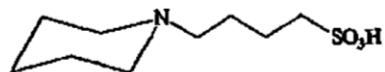
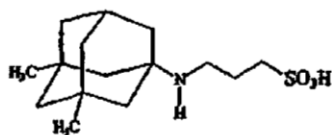
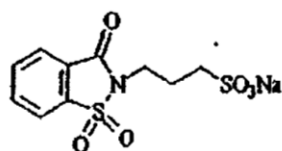
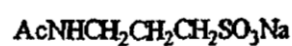
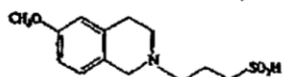
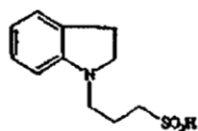
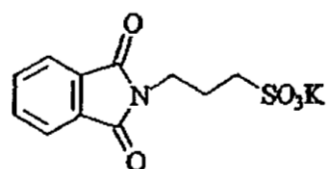
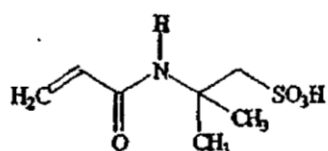
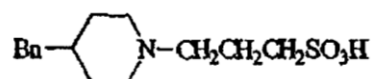
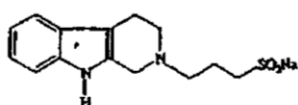
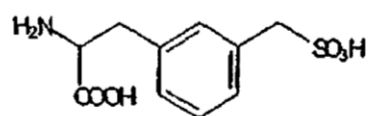
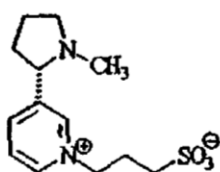
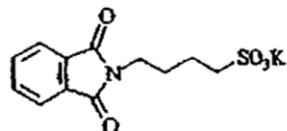
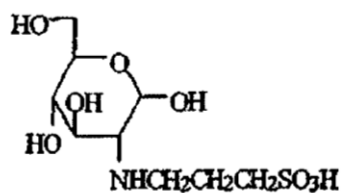
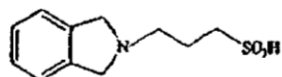
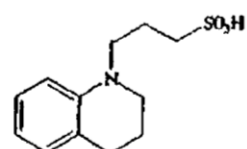
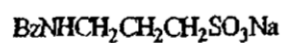
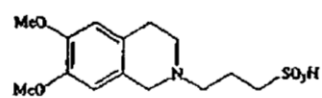
Слід зазначити, що у наведеній вище таблиці і у тексті заявки, якщо атоми зображено без воднів, але водні потрібні або хімічно необхідні для утворення стійкої сполуки, слід мати на увазі, що атоми водню є частиною сполуки.

В одному втіленні винахід не має відношення до сполук, описаних в WO 00/64420 і WO 96/28187. В цьому втіленні винахід не має відношення до способів використання сполук, описаних в WO 00/64420 і WO 96/28187 для лікування хвороб чи розладів, які тут описано. В наступно-

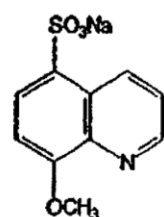
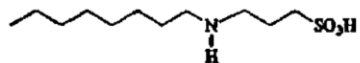
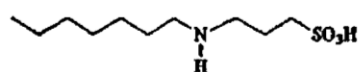
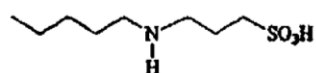
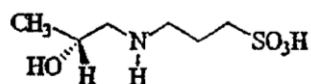
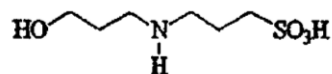
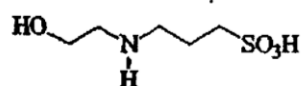
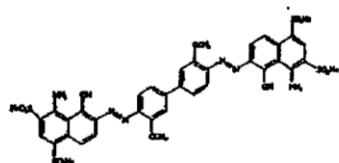
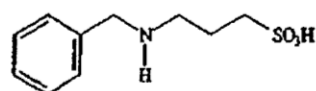
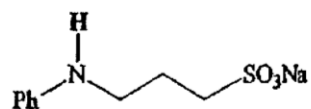
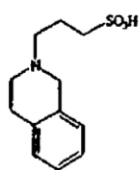
му втіленні винахід має відношення до способів використання сполук, описаних в WO 00/64420 і WO 96/28187, щодо способів, описаних у цій заявці, які не були описані в WO 00/64420 в WO 96/28187. Як WO 00/64420, так і WO 96/28187 включені тут у повному обсязі як посилання.

В іншому втіленні винахід має відношення до способів винаходу, які використовуються, і фармацевтичних композицій, які включають сполуки Таблиці 2A. В іншому втіленні, сполуки винаходу не включають сполуки, наведені в Таблиці 2A.

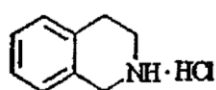
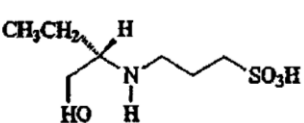
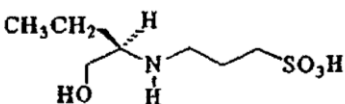
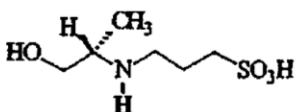
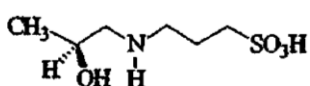
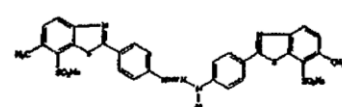
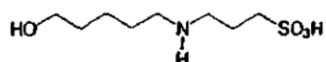
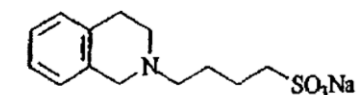
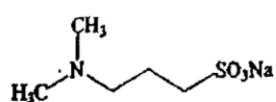
Таблица 2А



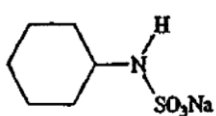
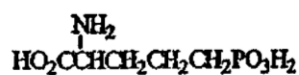
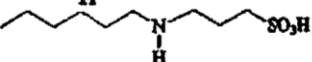
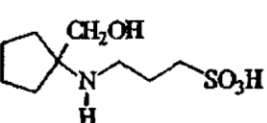
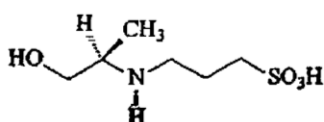
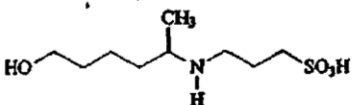
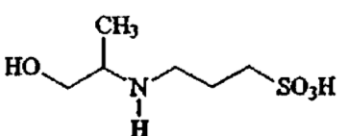
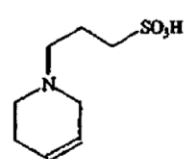
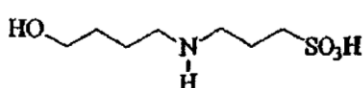
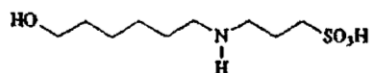
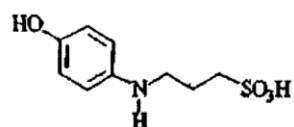
147

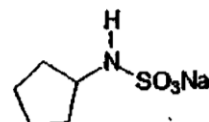
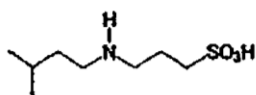
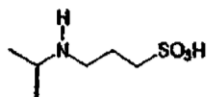
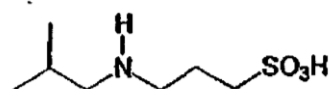
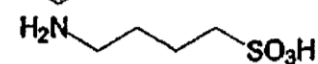
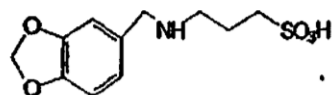
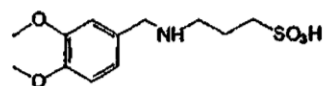
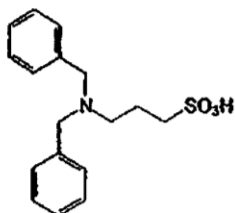
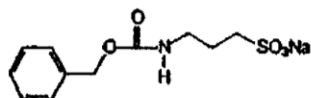
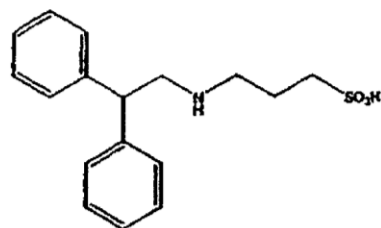
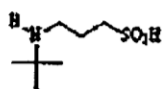
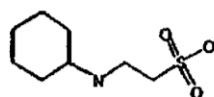
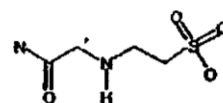
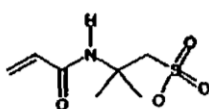
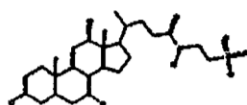
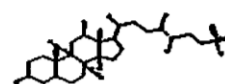
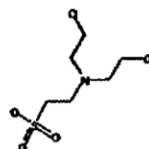
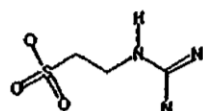
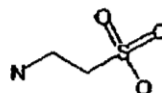
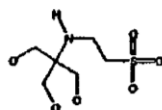
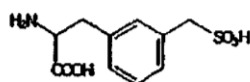
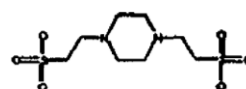
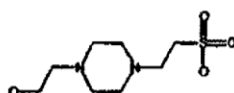
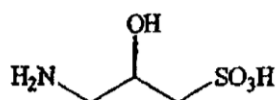
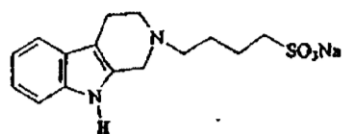
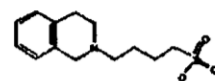
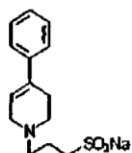
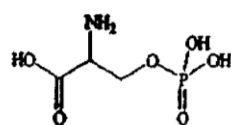
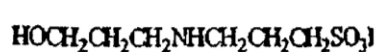


96115

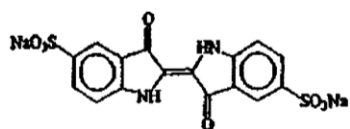
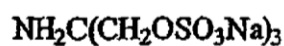
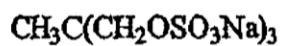
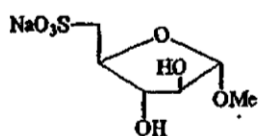
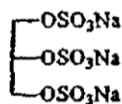
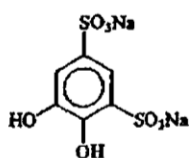
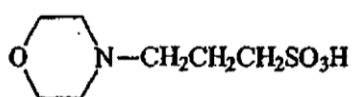
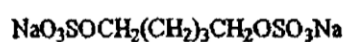
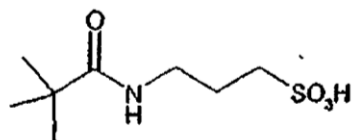
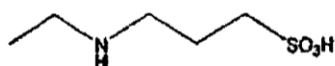


148

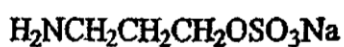
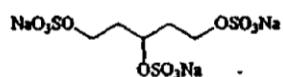
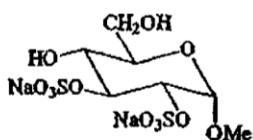
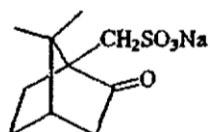
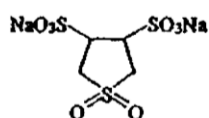
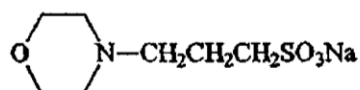
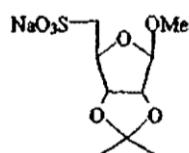
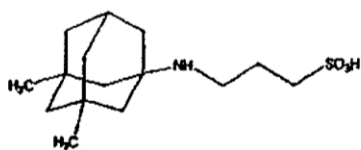




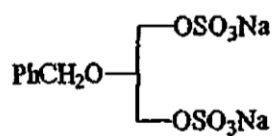
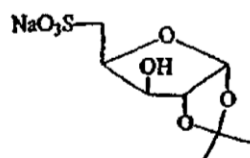
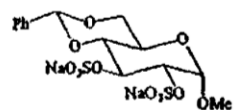
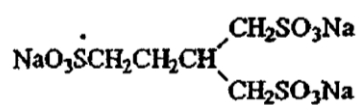
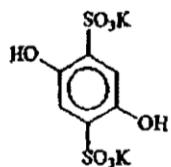
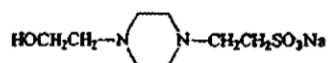
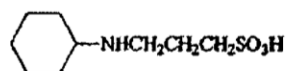
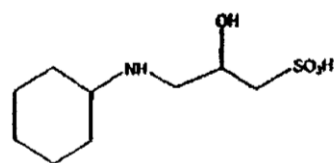
151

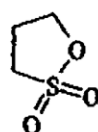
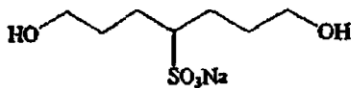
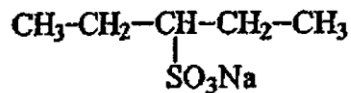
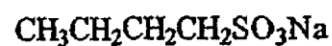
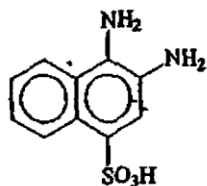
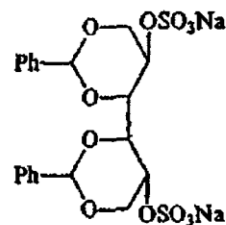
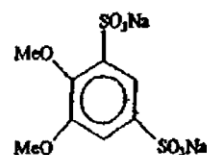
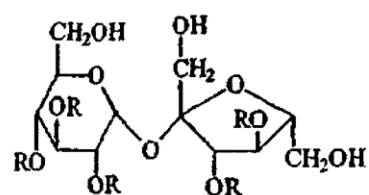
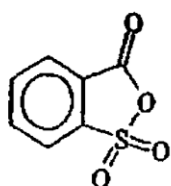
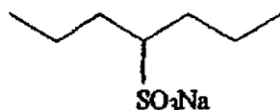
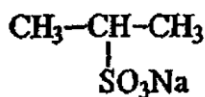
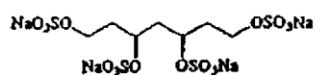
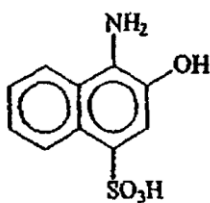
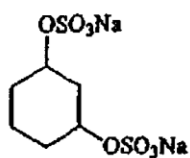
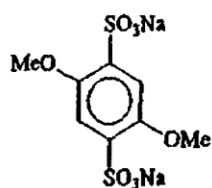
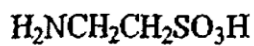
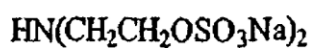
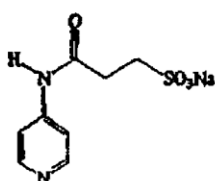
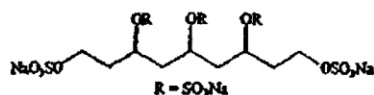
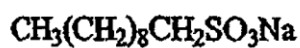
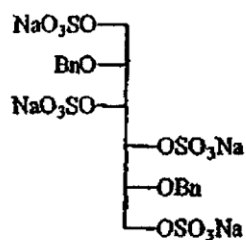
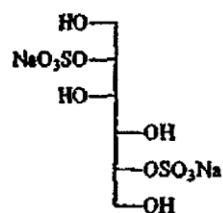
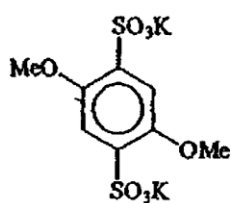
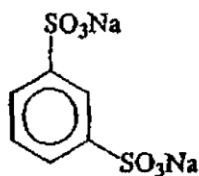
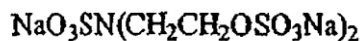


96115

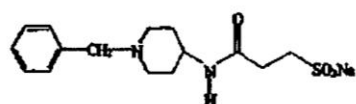
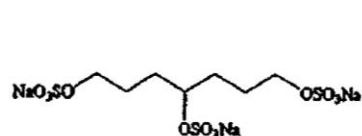
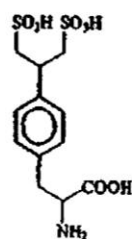
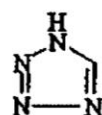
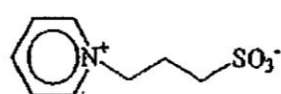
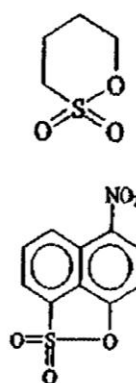


152

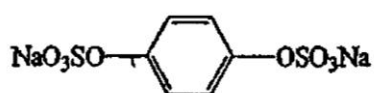
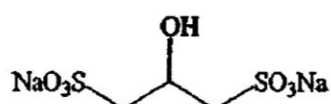
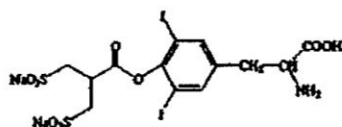
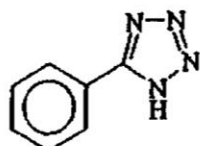
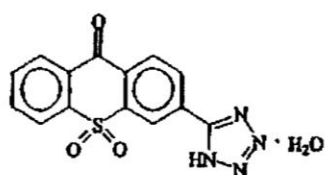
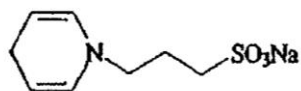
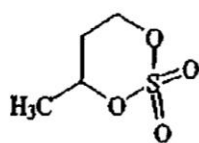




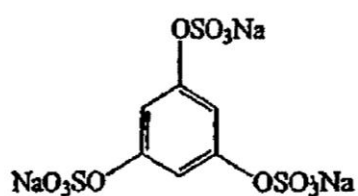
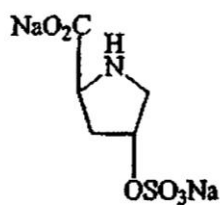
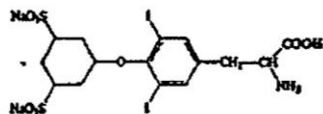
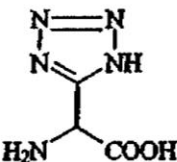
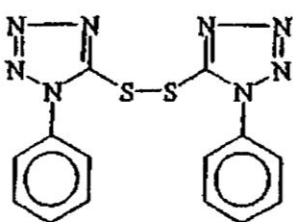
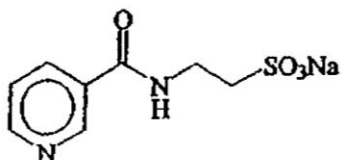
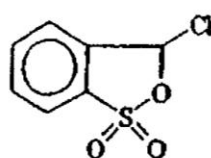
155



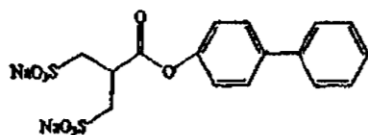
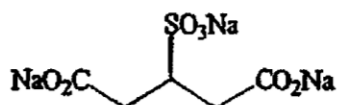
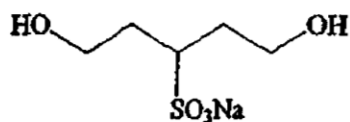
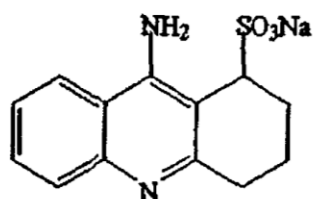
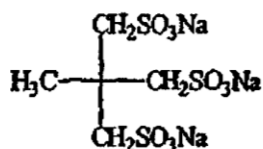
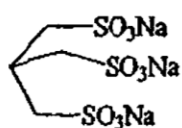
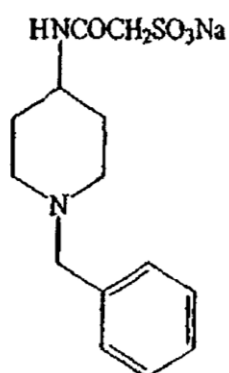
96115



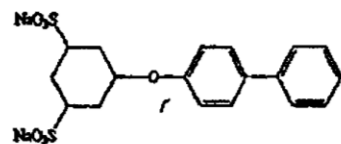
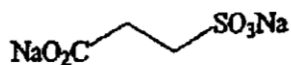
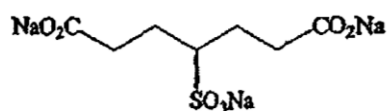
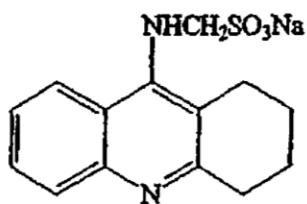
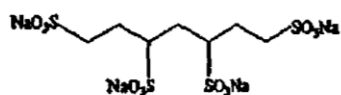
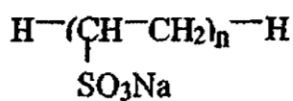
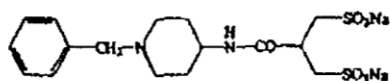
156



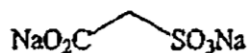
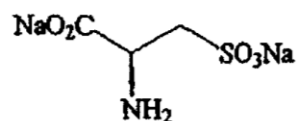
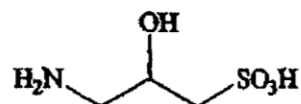
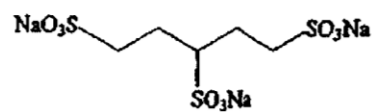
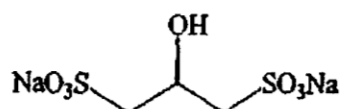
157



96115



158



Має бути зрозуміло, що використання будь-якої сполуки, описаної тут або у заявках, наведених у розділі "Споріднені Заявки", знаходиться в межах даного винаходу і має бути охоплено даним винаходом. і кожна з цих заявок спеціально вклю-

чена тут, принаймні, з цією метою, і, крім того, спеціально включена для використання з будь-якою іншою метою.

Суб'єкти і сукупності пацієнтів

Термін "суб'єкт" включає живі організми, у яких може розвинутихся амілоїдоз або які сприйнятливі до амілоїдогенної хвороби, напр., хвороби Альцгеймера, синдрому Дауна, ЦАА, гемодіалізного (β_2M) амілоїдозу, вторинного (AA) амілоїдозу, первинного (AL) амілоїдозу, спадкового амілоїдозу, діабету тощо. Приклади суб'єктів включають людей, курчат, качок, пекінських качок, гусей, мавп, оленів, корів, кроликів, овець, кіз, собак, котів, мишей, шурів та їх трансгенні види. Введення композицій даного винаходу суб'єкту, що потребує лікування, може бути виконано за допомогою відомих методик, з використанням режимів дозування та протягом проміжків часу, що є ефективними, для того щоб регулювати амілоїдні накопичення або амілоїдогенну токсичність у суб'єкта, що буде описано далі. Ефективна кількість терапевтичної сполуки, необхідна для досягнення терапевтичної дії, може варіювати відповідно до чинників, таких як кількість амілоїду, що вже відклався в клінічних місцях у пацієнта, вік, стать, вага суб'єкта і здатність терапевтичної сполуки коригувати амілоїдні нагромадження у суб'єкта. Режим дозування можуть бути підібрані, для того щоб забезпечити оптимальну терапевтичну відповідь. Наприклад, кілька роздільних доз можуть бути введені щоденно або доза може бути пропорційно зменшена, як показано гострою необхідністю терапевтичної ситуації.

В деяких втіленнях винаходу, суб'єкт потребує застосування способів винаходу, і обирається для лікування, виходячи з цієї потреби. Суб'єкт, що потребує лікування, є визнаним в галузі, і включає суб'єктів, які були ідентифіковані як такі, що мають хворобу або розлад, пов'язаний з амілоїдними нагромадженнями або амілоїдоз, мають симптом такої хвороби або розладу, або ризик виникнення такої хвороби або розладу, і слід було б очікувати, виходячи з діагнозу, наприклад, медичного діагнозу, позитивного ефекту від лікування (напр., лікування, попередження, полегшення, послаблення, зміни, одужання, зменшення інтенсивності симптомів, покращення, впливу на хворобу або розлад, симптоми хвороби або розладу, або ризик розвитку цієї хвороби чи розладу).

У типовому аспекті цього винаходу, суб'єктом є людина. Наприклад, суб'єктом може бути людина віком понад 30 років, людина віком понад 40 років, людина віком понад 50 років, людина віком понад 60 років, людина віком понад 70 років, людина віком понад 80 років, людина віком понад 85 років, людина віком понад 90 років або людина віком понад 95 років. Суб'єктом може бути людина жіночої статі, включаючи людину жіночої статі постменопаузного віку, яка може приймати заміну гормонотерапію (естрогенами). Суб'єктом може також бути людина чоловічої статі. В іншому втіленні, суб'єктом є особа віком до 40 років.

Суб'єктом може бути людина, що має ризик щодо розвитку хвороби Альцгеймера, напр., має вік понад 40 років або має схильність до хвороби Альцгеймера. Фактори, що визначають схильність до хвороби Альцгеймера, визначені або запропоновані в науковій літературі, включають, серед інших, генотипічну схильність суб'єкта до хвороби

Альцгеймера, фактори навколишнього середовища, що визначають схильність суб'єкта до хвороби Альцгеймера; попередню історію вірусних і мікробних інфекцій, що визначають схильність суб'єкта до хвороби Альцгеймера; судинні чинники схильності суб'єкта до хвороби Альцгеймера. Суб'єкт може також мати один або більше факторів ризику щодо розвитку серцево-судинного захворювання (напр., атеросклероз коронарних артерій, стенокардію та інфаркт міокарда), цереброваскулярного захворювання (напр., атеросклероз інтракраніальних або екстракраніальних артерій, інсульт, синкопе і тимчасове порушення мозкового кровообігу), таких як гіперхолестеринемія, гіпертензія, діабет, куріння, сімейна хвороба коронарної артерії, цереброваскулярне захворювання і серцево-судинне захворювання. Гіперхолестеринемія, як правило, визначається, якщо загальна концентрація холестерину в плазмі перевищує 5.2 ммоль/л (приблизно 200 мг/дл).

Вважають, що кілька генотипів мають схильність до хвороби Альцгеймера. До них належать такі генотипи, як міссенс-мутації генів пресенілін -1, пресенілін -2, і попередника амілоїдного білка (APP), пов'язані з сімейною хворобою Альцгеймера, і α -2-мікроглобулін і LRP-1 генотипи, що, як вважають, підвищують ризик розвитку набуті спорадичної (пізньої форми) хвороби Альцгеймера. E. van Uden, et al., J. Neurosci. 22(21), 9298-304 (2002); J.J.Goto, et al., J. Mol. Neurosci. 19(1-2), 37-41 (2002). Іншими генетичними факторами ризику щодо розвитку хвороби Альцгеймера є варіанти ApoE, ген, який кодує аполіпопротеїн E (особливо ApoE4 генотип), складову ліпопротеїнових часточок низької щільності. WJ Strittmatter, et al., Annu. Rev. Neurosci. 19, 53-77 (1996). Молекулярні механізми, за допомогою яких різні ApoE алелі змінюють ймовірність розвитку хвороби Альцгеймера, залишаються невідомими, однак, роль ApoE у метаболізмі холестерину підтверджена за допомогою зростаючої кількості доказів, які пов'язують метаболізм холестерину з хворобою Альцгеймера. Наприклад, постійне використання ліків, що знижують рівень холестерину, таких як статини, нещодавно було пов'язано із зниженням частоти випадків захворювання на хворобу Альцгеймера; було показано, що препарати для зниження рівня холестерину зменшують патологію у трансгенних мишей APP. Ці та інші дослідження дають змогу зробити припущення, що холестерин може впливати на процесинг APP. Було зроблено припущення, що ApoE4 змінює транспорт A β (до мозку і з нього), і сприяє затриманню A β в мозку. Було також зроблено припущення, що ApoE4 сприяє процесингу APP до утворення A β . Вважають, що чинники зовнішнього середовища теж можуть обумовлювати схильність суб'єкта до хвороби Альцгеймера, включаючи контакт з алюмінієм, хоча епідеміологічні докази є сумнівними. Крім того, попередні інфекції певними вірусними і бактеріальними збудниками можуть слугувати виникненню у суб'єкта сприйнятливості до хвороби Альцгеймера, включаючи вірус Herpes simplex і Chlamydia pneumoniae.

В кінцевому результаті, інші чинники, що обумовлюють схильність до хвороби Альцгеймера, можуть включати фактори ризику щодо розвитку серцевосудинних або цереброваскулярних захворювань, включаючи паління, гіпертензію і діабет. "Ризик щодо хвороби Альцгеймера" також охоплює будь-які інші чинники, що обумовлюють схильність до захворювання, які не перелічені вище або які ще з'ясовуються, і включає зростання ризику захворіти на хворобу Альцгеймера через травму голови, застосування ліків, особливості харчування чи спосіб життя.

Способи даного винаходу можуть бути використані, для того щоб вирішити одне або кілька завдань: попереджувати хворобу Альцгеймера, лікувати хворобу Альцгеймера, або полегшувати симптоми хвороби Альцгеймера, або регулювати вироблення або рівні амілоїдних β (A β) пептидів. В одному з втілень, людина несе одну або більше мутацій в генах, що кодують попередник β -амілоїдного білка, пресенілін-1 або пресенілін-2. В іншому втіленні, людина несе ген аполіпопротеїну $\epsilon 4$. В іншому втіленні, людина має в сімейному анамнезі хворобу Альцгеймера або деменцію. В іншому втіленні, людина має трисомію 21 (синдром Дауна). В іншому втіленні, суб'єкт має нормальний або низький загальний рівень холестерину в сироватці крові. В іншому втіленні, загальний рівень холестерину в сироватці крові є меншим, ніж, приблизно, 200 мг/дл, або менший, ніж, приблизно, 180, він може варіювати в межах від, приблизно, 150 до, приблизно, 200 мг/дл. В іншому втіленні, загальний LDL рівень холестерину є меншим, ніж, приблизно, 100 мг/дл, або менший, ніж, приблизно, 90 мг/дл і може варіювати від, приблизно, 30 до, приблизно, 100 мг/дл. Методики визначення загального холестерину в сироватці крові і загального LDL холестерину є добре відомими для тих, хто має досвід роботи в галузі і, наприклад, включають методи, що розкриті в WO 99/38498 під п. 11, включений тут як посилання. Методи визначення рівнів інших стеролів в сироватці розкрито в H. Gylling, et al., "Serum Sterols During Stanol Ester Feeding in a Mildly Hypercholesterolemic Population", J. Lipid Res. 40: 593-600 (1999).

В іншому втіленні, суб'єкт має підвищений рівень загального холестерину в сироватці крові. В іншому втіленні, рівень загального холестерину в сироватці становить, щонайменше, 200 мг/дл, або, щонайменше, 220 мг/дл і може варіювати від, приблизно, 200 до, приблизно, 1000 мг/дл. В іншому втіленні, суб'єкт має підвищений рівень загального LDL холестерину. В іншому втіленні, рівень загального LDL холестерину є більшим, ніж, приблизно, 100 мг/дл, або навіть вищим, ніж, приблизно, 110 мг/дл і може варіювати від, приблизно, 100 до, приблизно, 1000 мг/дл.

В іншому втіленні, вік людини становить, щонайменше, близько 40 років. В іншому втіленні, вік людини становить, щонайменше, близько 60 років. В іншому втіленні, вік людини становить, щонайменше, близько 70 років. В іншому втіленні, вік людини становить, щонайменше, близько 80 років. В іншому втіленні, вік людини становить, щонайменше, близько 85 років. В іншому втіленні, люди-

на може знаходитись у віці від, приблизно, 60 років до, приблизно 100 років.

В ще одному наступному втіленні за допомогою діагностичної методики томографічного дослідження мозку, наприклад, за допомогою методики, що визначає активність мозку, накопичення бляшок і атрофію мозку.

В ще одному наступному втіленні за допомогою когнітивного тесту, такого як шкала оцінки клінічних проявів деменції (Clinical Dementia Rating - "CDR") і шкала оцінки когнітивної здатності хворих на хворобу Альцгеймера (Alzheimer's Disease Assessment Scale-Cognition "ADAS-Cog"), експрес-метод оцінки психічного стану (Mini-Mental State Examination "MMSE" , було встановлено, що суб'єкт має ризик захворіти на хворобу Альцгеймера. Суб'єкт може показувати кількість балів, яка є нижчою, ніж середні значення, у тесті когнітивної здатності, у порівнянні з контрольною групою осіб однакового віку та освітнього рівня. Суб'єкт може також показувати зменшення загальної кількості балів у порівнянні з попереднім результатом тестування пацієнта за допомогою того ж самого або подібного тесту.

При визначенні CDR, суб'єкт, як правило, оцінюється в кожній з шести категорій, що визначають когнітивну здатність та особливості поведінки: пам'ять, орієнтацію, здатність оцінити і вирішити проблему, суспільні справи, дім і хобі, особиста гігієна. Оцінка може включати історичну інформацію, надану суб'єктом, або, краще, свідком, який добре знає суб'єкта. Суб'єкт оцінюється в кожній з цих сфер діяльності, після чого визначається загальний рейтинг (0, 0.5, 1.0, 2.0 або 3.0). Якщо рейтинг дорівнює 0, він вважається нормальним. Рейтинг, що становить 1.0, розглядають як такий, що відповідає легкій деменції. Суб'єкт з CDR, що становить 0.5, характеризується легкою постійною забутилістю, частковим запам'ятовуванням подій і "доброякісною" забутилістю. В одному втіленні суб'єкт оцінюється за допомогою рейтингу CDR, що становить вище 0, вище, приблизно, 0.5, вище, приблизно, 1.0, вище, приблизно, 1.5, вище, приблизно, 2.0, вище, приблизно, 2.5, або вище, приблизно, 3.0.

Ще однією психометричною методикою є експрес-метод оцінки психічного стану (MMSE), описаний Folstein "Mini-mental state. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician". J. Psychiatr. Res. 12:189-198,1975. MMSE оцінює наявність глобальної інтелектуальної деградації. Див. також Folstein "Differential diagnosis of dementia. The clinical process". Psychiatr Clin North Am. 20:45-57,1997. MMSE є засобом, для того щоб оцінити початок деменції і наявність глобальної інтелектуальної деградації, що спостерігається у випадку хвороби Альцгеймера і деменції внаслідок множинних інфарктів. MMSE підраховується від 1 до 30. MMSE не оцінює основний когнітивний потенціал, яким є, наприклад, так званий IQ тест. Натомість він оцінює інтелектуальні навички. Особа з "нормальними" інтелектуальними здібностями набирає "30" балів за шкалою MMSE об'єктивного тесту (однак, особа, що набрала за шкалою MMSE 30 балів, може також "набрати"

значно менше "нормального" рівня за IQ тестом). Див., нап., Kaufer, J. *Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* 10:55-63,1998; Becke, Alzheimer Dis Assoc Disord. 12:54-57,1998; Ellis, Arch. Neurol. 55:360-365,1998; Magni, Int. Psychogeriatr. 8:127-134,1996; Monsch, Acta Neurol. Scand. 92:145-150,1995. В одному втіленні суб'єкт набирає менше 30, принаймні, один раз за шкалою MMSE. В іншому втіленні суб'єкт набирає менше, приблизно, 28, менше, приблизно, 26, менше, приблизно, 24, менше, приблизно, 22, менше, приблизно, 20, менше, приблизно, 18, менше, приблизно, 16, менше, приблизно, 14, менше, приблизно, 12, менше, приблизно, 10, менше, приблизно, 8, менше, приблизно, 6, менше, приблизно, 4, менше, приблизно, 2, або менше, приблизно, 1.

Інший спосіб оцінити пізнавальні здібності, особливо при хворобі Альцгеймера, - це є використання шкали оцінки хвороби Альцгеймера (ADAS-Cog), або її варіанту, який називається стандартизована шкала оцінки хвороби Альцгеймера (SADAS). Її, як правило, використовують як показник ефективності клінічного випробування лікарського засобу при лікуванні хвороби Альцгеймера або аналогічних розладів, що характеризуються згасанням когнітивних функцій. SADAS і ADAS-Cog не були створені для того, щоб діагностувати хворобу Альцгеймера; вони є корисними при характеристиці симптомів деменції і є відносно чутливим індикатором прогресування деменції (Див., нап., Doraiswamy, *Neurology* 48:1511-1517,1997; and Standish, J. Am. Geriatr. Soc. 44:712-716,1996.) Щорічна деградація у випадку хвороби Альцгеймера за відсутності лікування пацієнта складає 8 пунктів на рік (Див., нап., Raskind, M Prim. Care Companion J Clin Psychiatry 2000 Aug; 2(4): 134-138).

ADAS-cog було розроблено, для того щоб вимірювати за допомогою анкети розвиток і серйозність згасання когнітивної функції, що відбувається при хворобі Альцгеймера, за 70-бальною шкалою. Шкала ADAS-cog визначає кількість неправильних відповідей. Відповідно, високе значення на шкалі свідчить про серйозніший випадок погіршення когнітивних функцій. В одному втіленні, суб'єкт виявляє кількість балів більшу, ніж 0, більшу, ніж, приблизно, 5, більшу, ніж, приблизно, 10, більшу, ніж, приблизно, 15, більшу, ніж, приблизно, 20, більшу, ніж, приблизно, 25, більшу, ніж, приблизно, 30, більшу, ніж, приблизно, 35, більшу, ніж, приблизно, 40, більшу, ніж, приблизно, 45, більшу, ніж, приблизно, 50, більшу, ніж, приблизно, 55, більшу, ніж, приблизно, 60, більшу, ніж, приблизно, 65, більшу, ніж, приблизно, 68, або, приблизно, 70.

В іншому втіленні, суб'єкт не виявляє жодних симптомів хвороби Альцгеймера. В іншому втіленні, суб'єкт - це людина віком, щонайменше, 40 років, яка не виявляє жодних симптомів хвороби Альцгеймера. В іншому втіленні, суб'єкт - це людина віком, щонайменше, 40 років, яка виявляє один або більше симптомів хвороби Альцгеймера.

В іншому втіленні, суб'єкт має легкі когнітивні розлади. В наступному втіленні, суб'єкт має CDR-рейтинг, що становить, приблизно, 0.5. В іншому втіленні, суб'єкт має ранню форму хвороби Альц-

геймера. В іншому втіленні, суб'єкт має церебральну амілоїдну ангіопатію.

За допомогою способів цього винаходу, рівні амілоїдних- β пептидів в плазмі або цереброспінальній рідині суб'єкта (ЦСР) можуть бути знижені з рівнів, які спостерігались до початку лікування, до, приблизно, 10 до, приблизно, 100 відсотків, або навіть від приблизно, 50 до, приблизно, 100 відсотків.

В альтернативному втіленні, суб'єкт може мати підвищений рівень амілоїдного $A\beta_{40}$ і $A\beta_{42}$ пептиду в крові і цереброспінальній рідині (ЦСР) перед початком лікування, відповідно до цих способів, або вищий, ніж, приблизно, 10 пг/мл, або вищий, ніж, приблизно, 20 пг/мл, або вищий, ніж, приблизно, 35 пг/мл, або вищий, ніж, приблизно, 40 пг/мл. В іншому втіленні, підвищений рівень амілоїдного $A\beta_{42}$ пептиду може варіювати від, приблизно, 30 пг/мл до, приблизно, 200 пг/мл, або навіть до, приблизно, 500 пг/мл. Будь-хто з досвідом роботи в цій галузі має розуміти, що по мірі розвитку хвороби Альцгеймера, рівні амілоїдного β -пептиду в цереброспінальній рідині (ЦСР) можуть знижуватись з підвищених рівнів, які спостерігались до початку розвитку хвороби. Цей ефект призводить до зростання відкладень, тобто, відбувається "уловлювання" $A\beta$ -пептиду в мозку, замість його виведення з мозку в ЦСР.

В альтернативному втіленні, суб'єкт може мати підвищений рівень амілоїдного $A\beta_{40}$ пептиду в крові і ЦСР до початку лікування, відповідно до способів даного винаходу, вищий, ніж приблизно, 5 пг $A\beta_{42}$ /мл або вищий, ніж приблизно, 50 пг $A\beta_{40}$ /МП, або вищий, ніж, приблизно, 400 пг/мл. В іншому втіленні, підвищений рівень амілоїдного $A\beta_{40}$ пептиду може варіювати від, приблизно, 200 пг/мл до, приблизно, 800 пг/мл, до навіть, приблизно, 1000 пг/мл.

В іншому втіленні, суб'єкт може мати підвищений рівень амілоїдного $A\beta_{42}$ пептиду в ЦСР до початку лікування, відповідно до цих способів, вищий, ніж приблизно, 5 пг/мл, або вищий, ніж, приблизно, 10 пг/мл, або вищий, ніж, приблизно, 200 пг/мл, або вищий, ніж, приблизно, 500 пг/мл. В іншому втіленні, рівень амілоїдного- β пептиду може варіювати від, приблизно, 10 пг/мл до, приблизно, 1,000 пг/мл, або навіть до, приблизно, 100 пг/мл до, приблизно, 1,000 пг/мл.

В іншому втіленні, суб'єкт може мати підвищений рівень амілоїдного $A\beta_{40}$ пептиду в СМР до початку лікування, відповідно до цих способів, вищий, ніж, приблизно, 10 пг/мл, або вищий, ніж, приблизно, 50 пг/мл, або навіть вищий, ніж, приблизно, 100 пг/мл. В іншому втіленні, рівень амілоїдного- β пептиду може варіювати від, приблизно, 10 пг/мл до, приблизно, 1,000 пг/мл.

Кількість амілоїдного β -пептиду в мозку, ЦСР, крові, або плазмі суб'єкта можуть бути оцінені за допомогою твердофазного імуносорбентного аналізу ("ELISA") або за допомогою кількісного аналізу імуноблоттингу або кількісного SELDI-TOF, які добре відомі фахівцям в даній галузі, і розкриті Zhang, et al., J. Biol. Chem. 274,8966-72 (1999) and Zhang, et al., Biochemistry 40,5049-55 (2001). Див. також,

A.K.Vehmas, et al., *DNA Cell Biol* 20(11), 713-21 (2001), P.Lewczuk, et al., *Rapid Commun. Mass Spectrom.* 17(12), 1291-96 (2003); B.M.Austen, et al., *J. Peptide Sci.* 6, 459-69 (2000); and H.Davies, et al., *BioTechniques* 27,1258-62 (1999). Ці методи аналізу виконують на зразках мозку або крові, спосіб приготування яких є загальновідомим кожному, хто має досвід роботи у цій галузі. Іншим прикладом методики, прийнятої для визначення рівнів амілоїдних- β пептидів, є імунологічний аналіз з використанням Європію (ЄІА). Див., напр., WO 99/38498 на стор. 11.

Способи винаходу можуть бути застосовані як терапевтичні щодо суб'єкта, який має хворобу Альцгеймера або деменцію, або способи винаходу можуть бути використані для профілактики хвороби Альцгеймера або деменції щодо суб'єкта, який має таку схильність, тобто суб'єкта, напр., з геномною мутацією APP гена, ApoE гена або пресенілін гена. Суб'єкт може мати (або може мати схильність до розвитку хвороби, або слід очікувати що він її має) васкулярну деменцію, або сенільну деменцію, легкий когнітивний розлад або ранню форму хвороби Альцгеймера. Крім хвороби Альцгеймера, суб'єкт може мати інше амілоїдогенне захворювання, таке як церебральна амілоїдна ангіопатія, або суб'єкт може мати амілоїдні відкладення, особливо, амілоїдні- β відкладення в мозку.

Лікування амілоїдогенних захворювань

Цей винахід має відношення до способів використання сполук і їх фармацевтичних композицій для лікування і попередження амілоїдогенного захворювання. Фармацевтичні композиції винаходу можуть бути призначені терапевтично або профілактично для лікування хвороби, пов'язаної з утворенням амілоїдних (напр., AL амілоїдний білок (λ або κ -ланцюговий, напр., амілоїд λ , амілоїд κ , амілоїд κ IV, амілоїд λ VI, амілоїд γ , амілоїд γ 1), A β , IAPP, β 2M, AA, або AN амілоїдний білок) фібрил, агрегацією або нагромадженням.

Фармацевтичні композиції винаходу можуть діяти, для того щоб полегшувати протікання амілоїдогенного захворювання завдяки будь-якому з наступних механізмів (цей перелік має на меті проілюструвати, а не обмежувати): уповільнення швидкості утворення або нагромадження амілоїдних фібрил; зменшення ступеню нагромадження амілоїду; інгібування, зменшення або попередження утворення амілоїдних фібрил; інгібування нейродегенерації або клітинної токсичності, індукованої амілоїдом; інгібування запалення, індукованого амілоїдом; посилення виведення амілоїду з мозку; прискорення деградації A β в мозку; або сприяння розщепленню амілоїдного білка перед його організацією у фібрили.

"Модуляція" амілоїдних відкладень включає як інгібування, що було визначено вище, так і посилення відкладення амілоїду або утворення фібрил. Таким чином, термін "модулюючий" призначений охопити попередження або зупинення утворення або акумулювання амілоїду, інгібування або уповільнення подальшого утворення амілоїду у суб'єкта з наявним амілоїдозом, напр., що має вже амілоїдні відкладення, і зменшення або зворотний розвиток утворення або акумулювання амілоїду у су-

б'єкта з наявним амілоїдозом; і посилення накопичення амілоїду, напр., підвищення швидкості утворення або кількості амілоїдних нагромаджень *in vivo* або *in vitro*. Сполуки, що прискорюють розвиток амілоїду, можуть бути використані в тваринних моделях амілоїдозу, наприклад, для того щоб зробити можливим розвиток амілоїдних нагромаджень у тварин протягом короткого проміжку часу або для того, щоб збільшити амілоїдні відкладення протягом заданого проміжку часу. Сполуки, що прискорюють розвиток амілоїду, можуть бути використані при скринінгу сполук, які можуть інгібувати амілоїдоз *in vivo*, наприклад, на тваринних моделях, клітинних дослідженнях амілоїдозу *in vitro*. Такі сполуки можуть бути використані, наприклад, для того щоб забезпечити швидші і чутливіші аналізи щодо сполук. Модуляція амілоїдних відкладень визначається у порівнянні з суб'єктом, який не отримувал лікування, або у порівнянні з суб'єктом перед застосуванням лікування.

"Інгібування" амілоїдних відкладень включає попередження або зупинення утворення амілоїду, напр., фібрилогенез, очищення амілоїду, напр., розчинного A β з мозку, інгібування або уповільнення подальшого нагромадження амілоїду у суб'єкта з амілоїдозом, напр., такого, що вже має амілоїдні відкладення, і зменшення або реверсію амілоїдного фібрилогенезу або відкладень у суб'єкта з наявним амілоїдозом. Інгібування амілоїдних відкладень визначається по відношенню до суб'єкта, щодо якого не було застосовано лікування, або у порівнянні з суб'єктом перед лікуванням, або, напр., визначається клінічне покращення клінічних симптомів, напр., або у випадку суб'єкта з амілоїдозом мозку, напр., суб'єкта з хворобою Альцгеймера або церебральною амілоїдною ангіопатією, стабілізація когнітивної функції або попередження подальшого погіршення когнітивної функції (тобто, попередження, уповільнення, або зупинення прогресування хвороби), або покращення параметрів, таких як концентрація A β або тау в ЦСР.

Як тут використовується, "лікування" суб'єкта включає застосування або введення композиції винаходу суб'єкту або застосування чи введення композиції винаходу в клітину чи тканину суб'єкта, який має амілоїдогенне захворювання або стан, має симптом такої хвороби або стану, або ризик розвитку (або сприйнятливості до) такої хвороби або стану, з метою лікування, зцілення, полегшення, послаблення, зміни, виправлення, полегшення симптомів, покращення, підвищення якості або впливу на хворобу або стан, симптом хвороби або стану, ризик розвитку (або сприйнятливості до) хвороби або стану. Термін "лікування" стосується будь-якого ступеню успіху в лікуванні або покращенні ураження, патології або стану, включаючи будь-який об'єктивний або суб'єктивний параметр, такий як ослаблення; ремісію; зменшення симптомів або роблячи ураження, патологію або стан більш терпимим для суб'єкта; уповільнюючи швидкість дегенерації або згасання функції; роблячи кінцеву точку дегенерації менш виснажливою; покращуючи фізичний і психічний стан здоров'я пацієнта; або, в деяких ситуаціях, попереджуючи поча-

ток деменції. Лікування або зменшення інтенсивності симптомів може бути оснований на об'єктивних або суб'єктивних параметрах; включаючи результати оцінки фізичного стану, психіатричної експертизи, або психометричні методики, такі як CDR, MMSE, ADAS-Cog, або інші психометричні методики, відомі в галузі. Наприклад, способи винаходу успішно лікують деменцію у суб'єктів шляхом уповільнення швидкості або розмаху згасання когнітивної функції.

В одному втіленні, термін "лікування" включає підтримання CDR рейтингу суб'єкта на рівні основних значень або на 0. В іншому втіленні, термін "лікування" включає зниження CDR-рейтингу суб'єкта до, близько, 0.25 або більше, близько 0.5 або більше, близько 1.0 або більше, близько 1.5 або більше, близько 2.0 або більше, близько 2.5 або більше, або близько 3.0 або більше. В іншому втіленні, термін "лікування" також включає зменшення швидкості зростання CDR-рейтингу суб'єкта у порівнянні з попередніми даними. В іншому втіленні, термін включає зменшення швидкості зростання CDR-рейтингу суб'єкта на, приблизно, 5% або більше, приблизно, 10% або більше, приблизно, 20% або більше, приблизно, 25% або більше, приблизно, 30% або більше, приблизно, 40% або більше, приблизно 50% або більше, приблизно, 60% або більше, приблизно, 70% або більше, приблизно, 80% або більше, приблизно, 90% або більше, або, приблизно, 100%, зростання попереднього значення або контрольного пацієнта, що не приймав лікування.

В іншому втіленні, термін "лікування" також включає підтримання балів суб'єкта за шкалою MMSE. Термін "лікування" включає підвищення балів суб'єкта за шкалою MMSE до, приблизно, 1, приблизно, 2, приблизно, 3, приблизно, 4, приблизно, 5, приблизно, 7.5, приблизно, 10, приблизно, 12.5, приблизно, 15, приблизно, 17.5, приблизно, 20, або, приблизно, 25 балів. Термін також включає зменшення швидкості зниження балів суб'єкта за шкалою MMSE у порівнянні з попередніми значеннями. В іншому втіленні, термін включає зниження швидкості зменшення балів суб'єкта за шкалою MMSE до, приблизно, 5% або менше, близько 10% або менше, близько 20% або менше, близько 25% або менше, близько 30% або менше, близько 40% або менше, близько 50% або менше, близько 60% або менше, близько 70% або менше, близько 80% або менше, близько 90% або менше або близько 100% або менше, зниження попереднього значення або пацієнта, що не отримувал лікування.

Ще в одному втіленні, термін "лікування" включає підтримання кількості балів суб'єкта за шкалою ADAS-Cog. Термін "лікування" включає зменшення кількості балів за шкалою ADAS-Cog тесту до, приблизно, 1 пункту або більше; до, приблизно, 2 пунктів або більше, до, приблизно, 3 пунктів або більше, до, приблизно, 4 пунктів або більше; до, приблизно, 5 пунктів або більше; до, приблизно, 7.5 пунктів або більше; до, приблизно, 10 пунктів або більше; до, приблизно, 12.5 пунктів або більше; до, приблизно, 15 пунктів або більше; до, приблизно, 17.5 пунктів або більше; до, при-

близно, 20 пунктів або більше; або до, приблизно, 25 пунктів або більше. Термін також включає зниження швидкості зростання загальної кількості балів у суб'єкта за шкалою ADAS-Cog-тесту у порівнянні з попереднім контрольним значенням. В іншому втіленні, термін включає зниження швидкості зростання загальної кількості балів у суб'єкта за шкалою ADAS-Cog-тесту на, приблизно, 5% або більше; приблизно, 10% або більше, приблизно, 20% або більше, приблизно, 25% або більше, приблизно, 30% або більше, приблизно, 40% або більше, приблизно, 50% або більше, приблизно, 60% або більше, приблизно, 70% або більше, приблизно, 80% або більше, приблизно, 90% або більше або, приблизно, 100% від зростання попереднього контрольного значення (пацієнта, який не отримувал лікування).

В іншому втіленні, термін "лікування" наприклад, щодо AA або AL амілоїдозів, включає збільшення вмісту креатиніну в сироватці, напр., збільшення виведення креатиніну на 10% або більше, 20% або більше, 50% або більше, 80% або більше, 90% або більше, 100% або більше, 150% або більше, 200% або більше. Термін "лікування" також може включати ремісію нефротичного синдрому (НС). Він може також включати ремісію хронічної діареї і/або збільшення ваги тіла, напр., на 10% або більше, 15% або більше, або 20% або більше.

Не маючи бажання бути обмеженим теоретично, в деяких аспектах фармацевтичні композиції винаходу включають сполуку, яка попереджує або інгібує утворення амілоїдних фібрил, або в мозку, або в іншому органі, що становить інтерес (локальна дія) або через весь організм (системна дія). Фармацевтичні композиції винаходу можуть бути ефективними при контролюванні амілоїдних відкладень або після їх проходження в мозок (після проникнення через гематоенцефалічний бар'єр), або з периферії. Якщо дія відбувається з периферії, сполука фармацевтичної композиції може змінювати баланс амілоїдогенного пептиду між мозком і плазмою у такий спосіб, що сприяє виведенню амілоїдогенного пептиду з мозку. Вона також може сприяти кліренсу (або катаболізму) амілоїдного білка (розчинного), і, таким чином, попереджує утворення амілоїдних фібрил і їх відкладення завдяки зменшенню пулу амілоїдного білка в специфічному органі, напр., печінці, селезінці, підшлунковій залозі, нирках, суглобах, мозку, тощо. Прискорення виведення амілоїдогенного пептиду з мозку призвело б до зниження концентрації амілоїдогенного пептиду в мозку і, таким чином, сприяло б зменшенню нагромадження амілоїдогенного пептиду. Зокрема, засіб може знижувати рівні амілоїдних- β пептидів, напр., як A β 40, так і A β 42 в ЦСР і плазмі, або засіб може знижувати рівні амілоїдних- β пептидів, напр., A β 40 і A β 42 в ЦСР і збільшувати їх в плазмі. Альтернативно, сполуки, які проникають у мозок, можуть контролювати відкладення шляхом безпосередньої дії на амілоїдогенний пептид мозку, напр., підтримуючи його у нефібрилярній формі або сприяючи його виведенню з мозку, прискорюючи його розщеплення в мозку або захищаючи клітини мозку від згубного впливу амілоїдогенного пепти-

ду. Засіб може також викликати зниження концентрації амілоїдного білка (тобто, в специфічному органі, внаслідок чого не досягається критична концентрація, необхідна для вмикання пускового механізму утворення амілоїдних фібрил або їх нагромадження). Крім того, сполуки, описані тут, можуть інгібувати або зменшувати взаємодію між амілоїдом і компонентами клітинної поверхні, наприклад, глікосаміногліканами або протеогліканами базальної мембрани, інгібуючи або зменшуючи у такий спосіб цю взаємодію, що виявляє нейрозахисний або клітинозахисний ефект. Наприклад, сполука може попереджувати зв'язування або адгезію амілоїдного пептиду з поверхнею клітини, процес, що, як відомо, викликає ушкодження клітин або токсичність. Аналогічним чином, сполука може блокувати індуковану амілоїдом цитотоксичність або активацію мікроглії або індуковану амілоїдом нейротоксичність, або інгібувати індуковане амілоїдом запалення. Сполука може також зменшувати швидкість або кількість агрегації амілоїду, утворення фібрил, або нагромадження, або сполука знижує ступінь накопичення амілоїду. Вищезгадані механізми дії не слід інтерпретувати як такі, що обмежують сферу застосування винаходу, оскільки винахід може бути впроваджений без такої інформації.

Термін "амілоїдна- β хвороба" (або "хвороба, пов'язана з амілоїдом- β ", ці терміни використовуються як синонімічні) може бути використаний щодо легкого когнітивного порушення; васкулярної деменції; ранньої форми хвороби Альцгеймера; хвороби Альцгеймера, включаючи спорадичну (неспадкову) хворобу Альцгеймера і сімейну (спадкову) хворобу Альцгеймера; старече згасання когнітивної функції; церебральну амілоїдну ангіопатію ("ЦАА"); спадкову церебральну геморагію; сенільну деменцію; синдром Дауна; прогресуючу запальну міопатію ("ПЗМ"); вікові дегенеративні зміни жовтої плями сітківки ("ДЗЖПС"). Відповідно до певних аспектів винаходу, амілоїд- β являє собою пептид, що утворений 39-43 амінокислотами, або амілоїд- β являє собою амілоїдогенний пептид, що утворюється з β APP.

Легке Когнітивне Порушення ("ЛКП") - це стан, що характеризується легким але помітним порушенням навичок мислення, які необов'язково пов'язані з наявністю деменції. Часто ЛКП, але не обов'язково, передують хворобі Альцгеймера. Це діагноз, який найчастіше пов'язаний з легкими проблемами з пам'яттю, але може також характеризуватись легкими порушеннями в інших розумових навичках, таких як мовні, або ті, що стосуються планування. Однак, загалом, особи з ЛКП можуть мати серйозніші проблеми з пам'яттю, ніж цього слід би було очікувати для будь-якої особи такого віку та освітнього рівня. В міру того, як хвороба прогресуватиме, лікарі можуть змінити діагноз на "Легке-до-Помірного когнітивне порушення", що є очевидним в цій галузі.

Церебральна амілоїдна ангіопатія (ЦАА) включає нагромадження специфічних амілоїдних фібрил в стінках лептоменінгеальних і кортикальних артерій, артеріол, в капілярах і венах. Вона, як правило, пов'язана з хворобою Альцгеймера, син-

дромом Дауна і звичайним старінням, а також з цілою низкою сімейних захворювань, пов'язаних з раптовим нападом або деменцією (див. Frangione et al., *Amyloid: J. Protein Folding Disord.* 8, Suppl. 1, 36-42 (2001)). ЦАА може розвиватись спорадично або бути спадковою. Сайти множинних мутацій або в $A\beta$, або в APP гені були ідентифіковані і клінічно пов'язані або з деменцією, або з церебральною геморагією. Типові ЦАА розлади включають, але не обмежені ними, спадкову церебральну геморагію з амілоїдозом Ісландського типу (HCHWA-I); Датський варіант HCHWA (HCHWA-D; мутація в $A\beta$); Фламандську мутацію $A\beta$; арктичну мутацію $A\beta$; італійську мутацію $A\beta$; Айова мутацію $A\beta$; сімейну британську деменцію; і сімейну данську деменцію. Відомо, що церебральна амілоїдна ангіопатія може бути пов'язана з церебральною геморагією (або геморагічним нападом).

Крім того, було встановлено, що аномальне накопичення APP і β -амілоїдного білка в м'язових волокнах призводить до патології спорадичної прогресуючої запальної міопатії (ПЗМ) (Askasnas, et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 93, 1314-19 (1996); Askasnas, et al., *Current Opinion in Rheumatology* 7, 486-496 (1995)). Відповідно, сполуки винаходу можуть бути використані профілактично або терапевтично для лікування розладів, при яких β -амілоїдний білок відкладається в місцях, не пов'язаних з нервовою системою, внаслідок чого лікування ПЗМ відбувається шляхом доставки сполук до м'язових волокон.

Крім того, було показано, що $A\beta$, пов'язаний з аномальними екстрацелюлярними нагромадженнями, відомими як друзі, що акумулюються уздовж базальної поверхні пігментованого епітелію сітківки у осіб з віковими дегенеративними змінами жовтої плями сітківки (ДЗЖПС). ДЗЖПС є чинником, що викликає незворотну втрату зору у осіб похилого віку. Вважають, що нагромадження $A\beta$ може бути важливою складовою локальних запальних процесів, які призводять до атрофії пігментованого епітелію сітківки, біогенезу друзі і патогенезу ДЗЖПС (Johnson, et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 99(18), 11830-5 (2002)). Відповідно, винахід також пов'язаний з лікуванням або попередженням вікових дегенеративних змін жовтої плями сітківки.

Крім того, цей винахід пов'язаний зі способом попередження або інгібування амілоїдогенних нагромаджень у суб'єкта. Наприклад, такий спосіб включає введення суб'єкту терапевтично ефективною кількістю сполуки, здатної зменшити концентрацію амілоїду (напр., AL амілоїдного білка (λ або κ -ланцюгового, напр., амілоїду λ , амілоїду κ , амілоїду κIV , амілоїду λVI , амілоїду γ , амілоїду $\gamma 1$), $A\beta$, IAPP, $\beta 2M$, AA, AH амілоїдного білка або інших амілоїдів), внаслідок чого утворення амілоїдних нагромаджень або відкладень попереджується або інгібуються.

В іншому аспекті винахід пов'язаний зі способом попередження, зменшення або інгібування амілоїдних відкладень у суб'єкта. Наприклад, такий спосіб включає введення суб'єкту терапевтично ефективною кількістю сполуки, здатної інгібувати амілоїд (напр., AL амілоїдний білок (λ або κ -

ланцюговий, напр., амілоїд λ , амілоїд κ , амілоїд κIV , амілоїд λVI , амілоїд γ , амілоїд $\gamma 1$), $A\beta$, IAPP, β_2M , AA, AH амілоїдний білок або інший амілоїд), внаслідок чого утворення амілоїдних відкладень попереджується, зменшується або інгібується.

Винахід також пов'язаний зі способом модуляції, наприклад, мінімізації амілоїдогенного ушкодження клітин, що є етапом застосування сполуки, здатної зменшити концентрацію амілоїду (напр., AL амілоїдного білка (λ або κ -ланцюгового, напр., амілоїду λ , амілоїду κ , амілоїду κIV , амілоїду λVI , амілоїду γ , амілоїду $\gamma 1$), $A\beta$, IAPP, β_2M , AA, AH амілоїдного білка або інших амілоїдів), внаслідок чого амілоїдогенне ушкодження клітин модулюється. В деяких аспектах винаходу способи для модулювання опосередкованого амілоїдом ушкодження клітин є етапом застосування сполуки, здатної зменшити концентрацію амілоїду або зменшити взаємодію амілоїду з поверхнею клітини.

Винахід також включає спосіб для прямого або опосередкованого попередження загибелі клітин у суб'єкта, цей спосіб включає введення суб'єкту терапевтично ефективної кількості сполуки, здатної попередити процеси, посередником яких є амілоїд (напр., AL амілоїдний білок (λ або κ -ланцюговий, напр., амілоїд λ , амілоїд κ , амілоїд κIV , амілоїд λVI , амілоїд γ , амілоїд $\gamma 1$), $A\beta$, IAPP, β_2M , AA, AH амілоїдного білка або інших амілоїдів), що призводять, прямо або опосередковано, до загибелі клітин.

У одному з втілень, спосіб використовується для лікування хвороби Альцгеймера (напр. спорадичної або сімейної ХА). Цей спосіб може також бути використаний профілактично або терапевтично для лікування інших клінічних проявів амілоїдних- β відкладень, притаманних особам з синдромом Дауна і пацієнтам з церебральною амілоїдною ангіопатією ("ЦАА") або спадковою церебральною геморагією.

Сполуки винаходу можуть бути використані профілактично або терапевтично при лікуванні розладів, при яких амілоїдний-бета пептид аномально відкладається в місцях, не пов'язаних з нервовою системою, таких як лікування прогресуючої запальної міопатії (ПЗМ) шляхом доставки сполук до м'язових волокон, або лікування вікових дегенеративних змін жовтої плями сітківки шляхом доставки сполуки(к) винаходу до базальної поверхні пігментованого епітелію сітківки.

Даний винахід забезпечує також спосіб для модулювання опосередкованого амілоїдом згубного впливу на клітини, який включає введення сполуки, здатної зменшувати концентрацію $A\beta$, або здатної мінімізувати взаємодію $A\beta$ (розчинного олігомерного або фібрилярного) з клітинною поверхнею, внаслідок чого модулюється зазначений згубний вплив амілоїду на клітини. В деяких аспектах винаходу, способи для модулювання опосередкованого амілоїдом згубного впливу на клітини передбачає етап введення сполуки, здатної зменшити концентрацію $A\beta$, або зменшення взаємодії $A\beta$ з клітинною поверхнею.

Відповідно до даного винаходу, забезпечується ще один спосіб для попередження загибелі клі-

тин у суб'єкта, зазначений спосіб включає введення суб'єкту терапевтично ефективної кількості сполуки, здатної попередити процеси, посередником яких є $A\beta$, що призводять, прямо або опосередковано, до загибелі клітин.

Даний винахід забезпечує також спосіб для модулювання опосередкованого амілоїдом згубного впливу на клітини, який включає введення сполуки, здатної зменшувати концентрацію IAPP, або здатної мінімізувати взаємодію IAPP (розчинного олігомерного або фібрилярного) з клітинною поверхнею, внаслідок чого модулюється зазначений згубний вплив амілоїду на клітини. В деяких аспектах винаходу, способи для модулювання опосередкованого амілоїдом згубного впливу на клітини передбачає етап введення сполуки, здатної зменшити концентрацію IAPP або зменшення взаємодії IAPP з клітинною поверхнею.

Відповідно до даного винаходу, забезпечується ще один спосіб для попередження загибелі клітин у суб'єкта, зазначений спосіб включає введення суб'єкту терапевтично ефективної кількості сполуки, здатної попередити процеси, посередником яких є IAPP, що призводять, прямо або опосередковано, до загибелі клітин.

Цей винахід також забезпечує способи і композиції, які використовуються для лікування амілоїдозу. Ці способи винаходу включають введення суб'єкту терапевтичної сполуки, яка інгібує відкладення амілоїду. Відповідно, композиції і способи винаходу використовуються для інгібування амілоїдозу при розладах, при яких має місце відкладення амілоїду. Способи винаходу можуть бути використані терапевтично для лікування амілоїдозу або можуть бути використані профілактично щодо суб'єкта, сприйнятливий до (спадкового) амілоїдозу або такого, що знаходиться під ризиком розвитку амілоїдозу, наприклад, спадкового, або такого, щодо якого існує ризик розвитку амілоїдозу. В деяких втіленнях винахід включає спосіб інгібування взаємодії амілоїдогенного білка і компонентів базальної мембрани для інгібування амілоїдних відкладень. Компонентами базальної мембрани є глікопротеїн або протеоглікан, переважно, протеоглікан гепарансульфат. Терапевтичні сполуки, які використовуються у цьому способі, можуть перешкоджати зв'язуванню компонентів базальної мембрани із заданим центром зв'язування на амілоїдогенному білку, інгібуючи у такий спосіб утворення амілоїдних нагромаджень.

В деяких аспектах способи винаходу включають введення суб'єкту терапевтичної сполуки, яка інгібує амілоїдні відкладення. "Інгібування амілоїдних відкладень" включає попередження утворення амілоїду, інгібування подальшого відкладення амілоїду у суб'єкта з наявним амілоїдозом і зменшення амілоїдних відкладень у суб'єкта з наявним амілоїдозом. Інгібування амілоїдних відкладень визначається у порівнянні з суб'єктом, щодо якого не було застосовано лікування, або у порівнянні з суб'єктом, якого лікували, перед початком лікування. В одному втіленні амілоїдні відкладення інгібуються шляхом інгібування взаємодії між амілоїдогенним білком і компонентом базальної мембрани. "Базальна мембрана" стосується екст-

рацелюлярного матриксу, який включає глікопротеїни і протеоглікани, включаючи ламінін, колаген типу IV, фібронектин, перлекан, агрин, дерматан сульфат, і протеоглікан гепарансульфат (ГСПГ). В одному втіленні, амілоїдні відкладення інгібуються шляхом перешкоджання взаємодії між амілоїдогенним білком і сульфатованим глікозаміногліканом, таким як ГСПГ, дерматан сульфат, перлекан або агрин сульфат. Відомо, що сульфатовані глікозаміноглікани виявлені у всіх типах амілоїдів (див. Snow, et al. Lab. Invest. 56,120-23 (1987)) і амілоїдних відкладень, відкладень ГСПГ, що співпадають у тваринних моделях амілоїдозу (див. Snow, et al. Lab. Invest. 56,665-75 (1987) і Gervais, F. et al. Curt. Med. Chem., 3, 361-370 (2003)). Були описані Консенсусна послідовність центру зв'язування відповідальна за ГСПГ в амілоїдогенних білках (див., напр., Cardin and Weintraub Arteriosclerosis 9,21-32 (1989)).

Здатність сполуки попереджувати або блокувати утворення амілоїдних нагромаджень може базуватись на їх здатності зв'язуватись з нефібрилярним, розчинним амілоїдним білком і підтримувати його розчинність.

Здатність терапевтичної сполуки винаходу інгібувати взаємодію між амілоїдогенним білком і глікопротеїновим або протеоглікановим компонентом базальної мембрани може бути визначено за допомогою кількісного аналізу зв'язування *in vitro*, такого як той, що описаний в US 5,164,295, зміст якої включений тут у вигляді посилання. Альтернативно, здатність сполуки зв'язувати амілоїдогенний білок або інгібувати зв'язування компонентів базальної мембрани (напр., ГСПГ) з амілоїдогенним білком (напр., Аβ) може бути визначено за допомогою методу мас-спектрометрії, у якому розчинний білок, напр. Аβ, IAPP, β2M культивують разом зі сполукою. Сполука, яка зв'язується, напр. з Аβ, буде індукувати зміни в мас-спектрі білка. Типові протоколи для мас-спектрометричного дослідження з використанням Аβ і IAPP можна знайти в розділі Приклади, результати яких наведено в Таблиці 3. Протокол легко можна модифікувати для того, щоб досягти чутливості даних, напр., підбираючи кількість білка і/або сполуки, що використовуються. Таким чином, напр., зв'язування може бути визначено для досліджуваних сполук, які були відмічені як такі, що не виявляють відчутного зв'язування, шляхом використання менш чутливих методик для тестування сполук.

Існують альтернативні способи для скринінгу сполук, які легко можуть бути використані фахівцями в цій галузі, для того щоб забезпечити визначення здатності досліджуваної сполуки зв'язувати, наприклад, фібрилярний Аβ. Одним з таких методів скринінгу є кількісний аналіз поглинання ультрафіолету. В типовій методиці, досліджувана сполука (20 мкМ) культивується з 50 мкМ волокон Аβ (1-40) протягом 1 години при 37°C в Tris-буферному сольовому розчині (20 мкМ Tris, 150 мкМ NaCl, pH 7.4, який містить 0.01 азиду натрію). Після культивування, розчин центрифугували протягом 20 хвилин при 21,000 g до седиментації Аβ(1-40) волокон разом з будь-якою зв'язаною дослі-

джуваною сполукою. Кількість досліджуваної сполуки, що залишилась у супенатанті, може бути визначена за допомогою зняття показів оптичної щільності. Фракція зв'язаної досліджуваної сполуки може потім бути підрахована шляхом порівняння кількості сполуки, що залишилась у супернатанті, яка культивувалась з Аβ, з кількістю, яка залишилась у контрольній культурі, що не містила Аβ-волокон. Тіофлавін Т і конго червоний, що, як відомо, зв'язуються з Аβ-волокнами, можуть бути використані у кожному кількісному аналізі, що накопичуються як позитивний контроль. Перед кількісним визначенням досліджувані сполуки можуть бути розбавлені до 40 мкМ, що вдвічі перевищує концентрацію в кінцевому тесті, і потім скануються за допомогою спектрофотометра Packard 8453 UV/VIS, для того щоб визначити, чи є поглинальна здатність достатньою для виявлення.

В іншому втіленні винахід має відношення до способу покращення когнітивної функції у суб'єкта, що потерпає від амілоїдогенного захворювання. Цей спосіб включає введення ефективної кількості терапевтичної сполуки винаходу, внаслідок чого когнітивна функція суб'єкта покращується. Когнітивна функція суб'єкта може бути досліджена за допомогою психометричних методик, відомих у галузі, таких як оцінка клінічних симптомів деменції ("CDR"), експрес-метод оцінки психічного стану ("MMSE") і шкала оцінки когнітивної здатності хворих на хворобу Альцгеймера ("ADAS-Cog").

В іншому втіленні винахід має відношення до способу лікування суб'єкта від амілоїдогенного захворювання. Цей спосіб включає застосування тестування когнітивної функції суб'єкта до введення сполуки винаходу, введення ефективної кількості сполуки винаходу суб'єкту, і застосування тестування когнітивної функції суб'єкта після введення сполуки, внаслідок чого суб'єкта лікують від амілоїдогенного захворювання, де показники суб'єкта за шкалою вказаного когнітивного тесту покращуються.

"Покращення", "покращений" або "той, що покращує" стосовно когнітивної функції мають місце в контексті даного винаходу, якщо існує статистично достовірна різниця між "часткою нормальності" у вчинках суб'єктів, що отримували лікування з використанням способів винаходу, у порівнянні з представниками групи-плацебо, контрольними даними, або між результатами послідовних тестів, затосованих до одного й того ж суб'єкту.

В одному втіленні, значення CDR-рейтингу суб'єкта підтримується на 0. В іншому втіленні, значення CDR-рейтингу суб'єкта знижується (наприклад, покращується) до, близько, 0.25 або більше, близько 0.5 або більше, близько 1.0 або більше, близько 1.5 або більше, близько 2.0 або більше, близько 2.5 або більше, або близько 3.0 або більше. В іншому втіленні, швидкість зростання CDR-рейтингу суб'єкта знижується на, приблизно, 5% або більше, приблизно, 10% або більше, приблизно, 20% або більше, приблизно, 25% або більше, приблизно, 30% або більше, приблизно, 40% або більше, приблизно 50% або більше, приблизно, 60% або більше, приблизно, 70% або більше, приблизно, 80% або більше, приблизно, 90% або біль-

ше, або, приблизно, 100%, зростання попереднього значення або контрольного пацієнта, що не приймав лікування.

В одному втіленні підтримується сума балів суб'єкта за шкалою MMSE Альтернативно, сума балів суб'єкта за шкалою MMSE може бути підвищена до, приблизно, 1, приблизно, 2, приблизно, 3, приблизно, 4, приблизно, 5, приблизно, 7.5, приблизно, 10, приблизно, 12.5, приблизно, 15, приблизно, 17.5, приблизно, 20, або, приблизно, 25 балів. В альтернативному втіленні швидкість зниження балів суб'єкта за шкалою MMSE у порівнянні з попередніми значеннями зменшується. Наприклад, швидкість зменшення балів суб'єкта за шкалою MMSE може бути знижена до, приблизно, 5% або менше, близько 10% або менше, близько 20% або менше, близько 25% або менше, близько 30% або менше, близько 40% або менше, близько 50% або менше, близько 60% або менше, близько 70% або менше, близько 80% або менше, близько 90% або менше або близько 100% або менше, у порівнянні з попереднім значенням або пацієнтом, що не отримував лікування.

В одному втіленні, цей винахід має відношення до способу лікування, уповільнення або зупинення амілоїдогенного захворювання, пов'язаного з когнітивною недостатністю, шляхом введення суб'єкту ефективної кількості терапевтичної сполуки винаходу, де щорічне погіршення когнітивної функції суб'єкта, визначене за допомогою шкали оцінки когнітивної здатності хворих на хворобу Альцгеймера (ADAS-Cog), становить менше, ніж 8 пунктів на рік; менше, ніж 6 пунктів на рік; менше, ніж 5 пунктів на рік; менше, ніж 4 пункти на рік; або менше, ніж 3 пункти на рік. В наступному втіленні винахід має відношення до способу для лікування, уповільнення або зупинення амілоїдогенного захворювання, пов'язаного з розумовою діяльністю, шляхом введення ефективної кількості терапевтичної сполуки, внаслідок чого когнітивна здатність суб'єкта, визначена за допомогою ADAS-Cog-тесту, залишається константною протягом року. Термін "константна" включає відхилення не більше, ніж на 2 пункти. Остаточна константа включає відхилення на два пункти або менше в будь-якому напрямку. В наступному втіленні, когнітивна функція суб'єкта покращується на 2 пункти або більше щороку, 3 пункти або більше щороку, 4 пункти або більше щороку, 5 пунктів або більше щороку, 6 пунктів або більше щороку, 7 пунктів або більше щороку, 8 пунктів або більше щороку, то-що, як визначено за допомогою ADAS-Cog-тесту. В іншому альтернативному втіленні, швидкість зростання показників суб'єкта за шкалою ADAS-Cog-тесту у порівнянні з попереднім значенням зменшується. Наприклад, швидкість зростання показників суб'єкта за шкалою ADAS-Cog-тесту може бути зменшена на, приблизно, 5% або більше; приблизно, 10% або більше, приблизно, 20% або більше, приблизно, 25% або більше, приблизно, 30% або більше, приблизно, 40% або більше, приблизно, 50% або більше, приблизно, 60% або більше, приблизно, 70% або більше, приблизно, 80% або більше, приблизно, 90% або більше або приблизно, 100% від збільшення попереднього

значення або контролю (пацієнта, що не приймав лікування).

В іншому втіленні, співвідношення A β 42: A β 40 в ЦСР і плазмі суб'єкта знижується на, приблизно, 15% або більше; приблизно 20% або більше, приблизно 25% або більше, приблизно 30% або більше, приблизно 35% або більше, приблизно 40% або більше, приблизно 45% або більше, або приблизно 50% або більше. В іншому втіленні, рівні A β у цереброспінальній рідині суб'єкта знижується на, приблизно, 15% або більше; приблизно 25% або більше; приблизно 35% або більше; приблизно 45% або більше; приблизно, 55% або більше; приблизно 75% або більше, або приблизно 90% або більше.

Слід мати на увазі, що за будь-яких обставин значення і їх амплітуди, наведені тут, напр., вік вибірки суб'єктів, дозування, рівні в крові, всі значення і їх амплітуди охоплені цими значеннями і їх амплітудами, мають бути включені в межі даного винаходу. Крім того, всі значення в цих значеннях і амплітудах їх розмаху можуть також бути верхньою або нижньою межею цієї амплітуди.

Крім того, винахід має відношення до будь-якої нової хімічної сполуки, описаної тут. Тобто, винахід включає нові сполуки, і нові способи їх використання, як тут описано, що знаходяться в межах Формул, розкритих тут, і які не розкрито в процитованих патентах та заявках на патент.

Синтез Сполук Винаходу

Загалом, сполуки цього винаходу можуть бути виготовлені за допомогою методів, проілюстрованих на схемах загальних реакцій, що, наприклад, описані нижче, або їх модифікацій, з використанням легко доступних вихідних речовин, реактивів і традиційних методик синтезу. В цих реакціях можна також використовувати їх загальновідомі варіанти, що не згадані тут. Також включено функціональні і структурні еквіваленти сполук, описаних тут, які мають ті ж самі загальні властивості, в яких один або кілька простих варіантів замісників здійснено, які не впливають несприятливо на природу цієї сполуки або її використання.

Сполуки цього винаходу можуть бути легко виготовлені відповідно до схем синтезу і протоколів, отриманих тут, що проілюстровано на прикладі наведених специфічних методик. Однак, той, хто має досвід роботи в галузі, розуміє, що інший спосіб синтезу для отримання сполук цього винаходу може бути використаний, і що наступні способи наведено лише як приклади, не маючи на меті обмежити даний винахід. Див., напр., "Comprehensive Organic Transformations" R. Larock, VCH Publishers (1989). Слід усвідомлювати, що будуть використані різні стратегії захисту та зняття захисту, що є стандартними в цій галузі (див., напр., "Protective Groups in Organic Synthesis" Greene and Wuts). Фахівці з досвідом роботи у цій галузі мають усвідомлювати, що відбір будь-якої захисної групи (напр., аміногрупи або карбоксильної захисної групи) буде залежати від стійкості захищеної складової молекули стосовно умов наступних реакцій і мають здійснити відповідний вибір.

Знання фахівців, що мають досвід роботи у цій галузі, наведено в обширній літературі з хімії:

"Chemistry of the Amino Acids" by J.P. Greenstein and M. Winitz, John Wiley & Sons, Inc., New York (1961); "Comprehensive Organic Transformations" by R. Larock, VCH Publishers (1989); T.D. Ocain, et al., J. Med. Chem. 31,2193-99 (1988); E.M. Gordon, et al., J. Med. Chem. 31,2199-10 (1988); "Practice of Peptide Синтез" by M. Bodansky and A. Bodanszky, Springer-Verlag, New York (1984); "Protective Groups in Organic Synthesis" by T. Greene and P. Wuts (1991); "Asymmetric Synthesis: Construction of Chiral Molecules Using Amino Acids" by G.M. Coppola and H.F. Schuster, John Wiley & Sons, Inc., New York (1987); "The Chemical Synthesis of Peptides" by J. Jones, Oxford University Press, New York (1991); і "Introduction of Peptide Chemistry" by P.D. Bailey, John Wiley & Sons, Inc., New York (1992).

Синтез сполук винаходу виконують у розчиннику. Прийнятими розчинниками є речовини, що є рідинами при температурі і тиску навколишнього середовища, і залишаються в рідкому стані при певній температурі та тиску, що використовуються в реакції. Використання розчинників не є надмірно обмеженим, за умови, що вони не впливають на протікання реакції (тобто, вони, переважно, є інертними розчинниками), і що вони розчиняють певну кількість речовини, яка реагує. Залежно від обставин, розчинники можуть бути дистильовані або дегазовані. Розчинники можуть бути, наприклад, аліфатичними вуглеводнями (напр., гексани, гептани, лігроїни, петролейний ефір, циклогексан або метилциклогексан) і галогенізованими вуглеводнями (напр., метиленхлорид, хлороформ, карбон-тетрахлорид, дихлоретан, хлорбензол, або дихлорбензол); ароматичними вуглеводнями (напр., бензол, толуол, тетрагідронафталін, етилбензол, або ксиліл); етерами (напр., диглім(diglyme), метил-трет-бутиловий етер, метил-трет-аміловий етер, етил-трет-бутиловий етер, диетилловий етер, діізопропіловий етер, тетрагідрофуран або метилтетрагідрофуран, діоксан, диметоксиетан, або "диетиленгліколь диметилловий етер"); нітрилами (напр., ацетонітрил); кетонами (напр., ацетон); естерами (напр., метил ацетат або етил ацетат); і їх сумішами.

Загалом, після завершення реакції, продукт ізолюється з реакційної суміші відповідно до загальноприйнятих методик. Наприклад, розчинник видаляється шляхом випарювання або фільтрації, якщо речовина тверда, необов'язково при зниженому тиску. Після завершення реакції до залишку можна додати воду, для того щоб зробити водний шар кислим або лужним, осаджену сполуку відфільтрувати, при цьому слід дотримуватись обережності при поводженні з чутливими до води сполуками. Аналогічно, воду можна додати до реакційної суміші за допомогою гідрофобного розчинника, для того щоб екстрагувати потрібну сполуку. Органічний шар може бути промитий водою, висушений над зневодженням сульфатом магнію або сульфатом натрію, після чого розчинник випарюється, для того щоб отримати потрібну сполуку. Отримана внаслідок цього потрібна сполука може бути очищена, якщо у цьому є потреба, наприклад, за допомогою рекристалізації, повторного оса-

дження, хроматографії або конвертуючи її у сіль шляхом додавання кислоти або лугу.

Сполуки винаходу можуть бути додані до розчину разом з прийнятним розчинником або у вільній від розчинника формі (наприклад, у ліофілізованому вигляді). В іншому аспекті винаходу, сполуки і буферні розчини, потрібні для виконання способів винаходу, можуть бути упаковані у вигляді набору реактивів що необов'язково включає контейнер. Цей набір може бути комерційно використаний для лікування або попередження амілоїдного захворювання відповідно до способів описаних тут, і може включати інструкції для використання у способі цього винаходу. Додаткові компоненти набору реактивів можуть включати кислоти, луги, буферні речовини, неорганічні солі, розчинники, антиоксиданти, консерванти або комплексонометалів. Додаткові компоненти набору реактивів представлені як чисті композиції, або у вигляді водних або органічних розчинів, які містять в собі один або більше додаткових складових набору реактивів. Крім того, будь-який або всі складові набору реактивів необов'язково включають буфери.

Термін "контейнер" включає будь-яку ємність, прийнятну для утримання терапевтичної сполуки. Наприклад, в одному втіленні, контейнер являє собою упаковку, яка містить сполуку. В інших втіленнях, контейнер не являє собою упаковку, яка містить сполуку, тобто, контейнер - вмістилище, таке як ящик або пляшечка, що містить упаковану сполуку або незапаковану сполуку та інструкцію для використання сполуки. До того ж, методики пакування є загальновідомими в галузі. Слід усвідомлювати, що інструкції для використання терапевтичної сполуки можуть міститись в упаковці, що містить терапевтичну сполуку, і, таким чином, інструкції мають тісніший функціональний зв'язок із запованим продуктом.

Приготування фармацевтичних композицій

В іншому втіленні даний винахід пов'язаний з фармацевтичними композиціями, що включають засоби відповідно до будь-якої формули для лікування амілоїдного захворювання, а також зі способами виробництва таких фармацевтичних композицій.

Загалом, засоби даного винаходу можуть бути виготовлені за допомогою способів, наведених на загальних схемах реакцій, наприклад, в патентах та заявках на патенти, на які тут є посилання, або їх модифікацій, використовуючи легко доступні вихідні матеріали, реактиви і традиційні методики синтезу. В цих реакціях, також можливе використання варіантів, які власне добре відомі, але не згадані тут. Включені також функціональні і структурні еквіваленти засобів, описаних тут, які мають ті ж самі загальні властивості, які відрізняються тим, що один один або більше простих варіантів замісників виконуються, які не впливають несприятливо на природу і використання засобу.

Засоби винаходу можуть бути додані до розчину разом з прийнятним розчинником або у вільній від розчинника формі (наприклад, у ліофілізованому вигляді). В іншому аспекті винаходу засоби і буферні розчини, потрібні для виконання способів

винаходу, можуть бути упаковані у вигляді набору реактивів. Цей набір може бути комерційно використаний відповідно до способів, описаних тут, і може включати інструкції для використання у способі цього винаходу. Додаткові компоненти набору реактивів можуть включати кислоти луги, буферні речовини, неорганічні солі, розчинники, антиоксиданти, консерванти або комплекси металів. Додаткові компоненти набору реактивів представлені як чисті композиції, або у вигляді водних або органічних розчинів, які містять в собі один або більше додаткових складових набору реактивів. Будь-який або всі складові набору реактивів необов'язково, крім того, включають буфери.

Терапевтичні засоби можуть також вводитись парентерально, інтраперитонеально, інтраспінально або інтрацеребрально. Дисперсії можуть бути приготовлені в гліцеролі, рідких поліетиленгліколях, або в їхніх сумішах, або в оліях. За звичайних умов зберігання і використання, ці препарати можуть містити консерванти, для того щоб попередити розмноження мікроорганізмів.

Для того щоб ввести терапевтичний агент іншим способом, ніж парентеральне введення, може бути необхідним покрити агент матеріалом, який запобігає його інактивації, або цей матеріал може бути введений разом з агентом. Наприклад, терапевтичний агент може бути введений суб'єкту у прийнятному носії, наприклад, ліпосомах або розчиннику. Фармацевтично прийнятні розчинники (розріджувачі) включають сольові і водні буферні розчини. Ліпосоми включають водно-масляну емульсію у воді CGF, а також звичайні ліпосоми (Strejan et al., J. Neuroimmunol. 7,27 (1984)).

Фармацевтичні композиції, прийнятні для використання у вигляді ін'єкцій, включають стерильні водні розчини (де компонент водорозчинний) або дисперсії і стерильні порошки для приготування ін'єкційного розчину або дисперсії для негайного застосування. У всіх випадках, композиція повинна бути стерильною і має бути текучою настільки, щоб вона могла бути введена за допомогою шприца. Вона повинна бути стійкою за умов виготовлення та зберігання і повинна бути захищена проти забруднюючої дії мікроорганізмів, таких як бактерії та гриби.

Придатні фармацевтично прийнятні носії включають, без обмеження, будь-який неімуногенний фармацевтичний ад'ювант, прийнятний для орального, парентерального, назального, трансдермального, внутрішньосудинного (ВС), внутрішньоартеріального (ВА), внутрішньом'язового (ВМ) і підшкірного (ПШ) способів введення та введення через слизову оболонку, такий як фосфатний буферний розчин (ФБР).

Носій може бути розчинником або дисперсійним середовищем, яке містить, наприклад, воду, етанол, високомолекулярні спирти (наприклад, гліцерол, пропіленгліколь, рідкий поліетиленгліколь тощо), їх прийнятні суміші і рослинні олії. Відповідну текучість можна підтримувати, наприклад, за допомогою використання покриття, такого як лецитин, шляхом підтримання потрібного розміру часточок у випадку дисперсії і завдяки використанню поверхнево-активних речовин. Дію мікроор-

ганізмів можна попередити за допомогою різних антибактеріальних і протигрибкових препаратів, наприклад, парабенів, хлорбутанолу, фенолу, аскорбінової кислоти, тімерозалу тощо. В багатьох випадках, до складу композиції включають ізотонічні речовини, наприклад, цукри, хлорид натрію, або поліспирти, такі як маннітол і сорбітол. Пролонговане поглинання ін'єкційних композицій може бути здійснено за допомогою включення до складу композиції речовини, яка уповільнює абсорбцію, наприклад, моностеарат алюмінію або желатину.

Стерильні ін'єкційні розчини можуть бути приготовлені шляхом включення терапевтичного агента у потрібній кількості у відповідному розчиннику з одним або комбінацією інгредієнтів, перелічених вище, з наступною, якщо це потрібно, стерилізацією фільтруванням. Як правило, дисперсії готують, включаючи терапевтичний агент у вигляді порошку (тобто, терапевтичний агент), разом з будь-яким додатковим бажаним інгредієнтом і завчасно відфільтрованим стерильним розчином.

Терапевтичний агент може бути введений орально, наприклад, за допомогою інертного розріджувача або здатного до засвоєння їстівного носія. Терапевтичний агент та інші інгредієнти можуть також бути включені в тверду або м'яку оболонку желатинових капсул, спресовані в таблетки, або введені безпосередньо в їжу суб'єкта. Для орального терапевтичного застосування терапевтичний агент може бути включений з наповнювачами і використовуватись у формі призначених для прийому всередину таблеток, таблеток для повільного розчинення в зашійній кишені, пастилок, капсул, еліксирів, суспензій, сиропів, облаток тощо. Процентний вміст терапевтичного агента в композиції або препараті може, звичайно, варіювати. Кількість терапевтичного агента в таких композиціях для терапевтичного використання є такою, що має бути отримана прийнятна доза.

Особливо зручно виготовляти парентеральні композиції в уніфікованій лікарській формі, яка є простою для введення або одномоментності дозування. Уніфікована лікарська форма, як тут використовується, стосується фізично дискретних одиниць, прийнятних для уніфікованого дозування для суб'єктів, що потребують лікування; кожна одиниця містить заздалегідь встановлену кількість терапевтичного агента, визначену для того, щоб справити бажану терапевтичну дію, у поєднанні з потрібним фармацевтичним носієм. Технічні вимоги до уніфікованої лікарської форми винаходу продиктовані і безпосередньо залежать від (а) унікальних особливостей терапевтичного агента і конкретного терапевтичного ефекту, якого має бути досягнуто, і (б) обмежень, що притаманні технології виготовлення такого терапевтичного агента для лікування амілоїдних відкладень у суб'єктах.

Таким чином цей винахід включає фармацевтичні композиції, що включають речовини за формулами, описаними тут, включаючи фармацевтично прийнятні їх солі, у фармацевтично прийнятних носіях для аерозольного, орального і парентерального введення. Також, цей винахід включає такі агенти або їх солі які були ліофілізовані і які можуть бути перерозчинені, для того щоб отримати фармацевтично прийнятні композиції для введення шляхом внутрішньом'язової, внутрішньом'язової або підшкірної ін'єкції.

Відповідно до цього винаходу агенти формул, описаних тут, і їх фармацевтично прийнятні солі, можуть бути введені орально або шляхом інгаляцій у формі твердих речовин або можуть бути введені внутрішньом'язово або внутрішньовенно у формі розчину, суспензії або емульсії. Альтернативно агенти або солі можуть також бути введені шляхом інгаляції, внутрішньовенно або внутрішньом'язово у вигляді ліпосомної суспензії.

Забезпечуються також фармацевтичні композиції, які прийнятні для застосування у вигляді аерозолі за допомогою інгаляції. Ці композиції являють собою розчин або суспензію бажаного агента або його солі, або велику кількість твердих часточок агента або його солі. Бажані композиції можуть бути поміщені в невелику камеру і розпилені. Розпилення може бути здійснено за допомогою стиснутого повітря або енергії ультразвуку, що дає величезну кількість краплинок рідини або твердих часточок агента або його солі. Краплинки рідини або тверді часточки повинні мати розміри у діапазоні від, приблизно, 0.5 до, приблизно, 5 мікронів. Тверді часточки можуть бути отримані шляхом обробки твердого агента за будь-якою формулою, описаного тут, або його солі, за допомогою будь-якого прийнятного способу, відомого в галузі, такого як мікронізація. Розмір твердих часточок або краплинок має становити, наприклад, від, приблизно, 1 до, приблизно, 2 мікронів. У цьому відношенні, для досягнення цієї мети можуть бути використані комерційно доступні розпилювачі.

Фармацевтичні композиції, прийнятні для введення у вигляді аерозолей, можуть бути у формі рідини, композиція буде включати водорозчинний агент за будь-якою формулою, описаною тут, або його сіль, в носії, який включає воду. Можуть бути присутні поверхнево-активні речовини, які достатньою мірою знижують поверхневий натяг, що при розпиленні призводить до утворення краплин, які мають розміри в межах бажаного діапазону.

Пероральні композиції також включають рідкі розчини, емульсії, суспензії тощо. Фармацевтично прийнятні носії, придатні для приготування таких композицій, є загальновідомими в галузі. Типові складові носіїв для сиропів, еліксирів, емульсій і суспензій включають етанол, гліцерол, пропіленгліколь, поліетиленгліколь, рідку сахарозу, сорбітол і воду. Для отримання суспензії типові суспендуючі засоби включають метилцелюлозу, натрій-карбоксиметилцелюлозу, трагакант і натрію альгінат, типові змочуючі агенти включають лецитин і полісорбат 80; а типові консерванти включають метилпарабен і бензоат натрію. Пероральні рідкі композиції можуть також містити один або більше

компонентів, таких як підсолоджувач, ароматичні речовини або барвники, розкриті нижче.

На фармацевтичні композиції може також бути нанесене покриття за допомогою традиційних способів, як правило, покриття, розчинення якого залежить від pH або від часу, внаслідок чого речовина вивільняється в кишково-шлунковому тракті безпосередньо біля бажаного місця локального застосування, або в різні проміжки часу, для того щоб досягти бажаної дії. Такі лікарські форми, як правило, включають, але не обмежені ними, одну або більше речовин - ацетатфталат целюлози, полівінілацетат фталат, гідроксипропілметил фталат целюлози, етил целюлозу, воски і шелак.

Інші композиції, призначені для забезпечення системної доставки суб'єкту речовин включають сублінгвальні, букальні і назальні лікарські форми. Такі композиції типово включають одн або більше розчинних наповнювачів, таких як сахароза, сорбітол і маннітол; і зв'язуючу речовину, таку як аравійська камедь (акація), мікрокристалічна целюлоза, карбоксиметилцелюлоза і гідроксипропілметилцелюлоза. Гліданти, мастильні речовини, підсолоджувачі, барвники, антиоксиданти і ароматизатори, розкриті нижче, можуть також бути включені.

Композиції цього винаходу можуть також бути застосовані місцево щодо суб'єкта, напр., шляхом прямого нанесення або розподілу композиції на епідермальну або епітеліальну тканину суб'єкта, або трансдермально via "пластир". Такі композиції включають, наприклад, примочки, мазі, розчини, гелі або тверді речовини. Ці композиції для місцевого застосування можуть включати ефективну кількість, як правило, щонайменше, близько 0.1%, або навіть від, близько 1% до, приблизно, 5%, засобу винаходу. Прийнятні носії для місцевого застосування, як правило, залишаються на місці на шкірі у вигляді суцільної плівки, і протистоять видаленню шляхом перспірації або імерсії у воді. Як правило, носій - це органічна за природою і здатна до дисперсії або розчинення терапевтичного засобу речовина. Носії можуть включати фармацевтично прийнятні пом'якшуючі речовини, емульгатори, загущувачі, розчинники тощо.

В одному втіленні, активні агенти вводять у вигляді терапевтично ефективної дози, яка достатня для того, щоб інгібувати акумулювання амілоїду у суб'єкта. "Терапевтично ефективна" доза інгібує амілоїдні відкладення, наприклад, щонайменше, на, приблизно, 20%, або наприклад, щонайменше, на, приблизно, 40%, або, наприклад, щонайменше, на, приблизно, 60%, або наприклад, щонайменше, на, приблизно, 80% у порівнянні з суб'єктом, який не отримував лікування. У випадку суб'єкта, що потерпає від хвороби Альцгеймера, "терапевтично ефективна" доза стабілізує когнітивну функцію або попереджує подальше згасання когнітивної функції (тобто, попередження, уповільнення або зупинення прогресування хвороби). Цей винахід відповідно забезпечує терапевтичні лікарські засоби. "Терапевтичний" або "лікарський засіб" означає, що агент покращує симптоми або виявляє профілактичний ефект щодо специфічного захворювання

або стану живої людини чи тварини, що не є людиною.

У випадку AA або AL амілоїдозу, засіб може покращувати або стабілізувати функцію певного органу. Наприклад, функція нирок може бути стабілізована або покращена на 10% або більше, 20% або більше, 30% або більше, 40% або більше, 50% або більше, 60% або більше, 70% або більше, 80% або більше, або більше, ніж 90%.

У випадку IAPP, агент може підтримувати або покращувати функцію клітин β -острівців, що встановлено шляхом визначення концентрації інсуліну або співвідношення Pro-IAPP/IAPP. В наступному втіленні, співвідношення Pro-IAPP/IAPP зростає на, приблизно, 10% або більше, приблизно 20% або більше, приблизно 30% або більше, приблизно 40% або більше, або на, приблизно 50%. В наступному втіленні, співвідношення зростає аж до 50%. Крім того, терапевтично ефективна кількість агента може бути ефективною, для того щоб покращити глікемію або рівні інсуліну.

В іншому втіленні, активні агенти вводяться в терапевтично ефективній дозі, достатній для того, щоб лікувати AA (вторинний) амілоїдоз і/або AL (первинний) амілоїдоз, шляхом стабілізації функції нирок, знижуючи протеїнурію, підвищуючи виведення креатиніну (напр., до, щонайменше, 50% або більше або до, щонайменше, 100% або більше), ремісію хронічної діареї, або підвищуючи вагу тіла (напр., на 10% або більше). Крім того, агенти можуть бути введені в терапевтично ефективній дозі, достатній для покращення нефритичного синдрому.

До того ж, активні агенти можуть бути введені як терапевтично ефективна доза, достатня для того, щоб зменшити нагромадження у суб'єкта амілоїдного білка, напр., A β 40 або A β 42. Терапевтично ефективна доза зменшує амілоїдні відкладення, наприклад, щонайменше, приблизно, на 15%, або щонайменше, приблизно, на 40%, або навіть щонайменше, на 60%, або щонайменше, приблизно, на 80% у порівнянні з суб'єктами, які не отримували лікування.

В іншому втіленні, активні агенти вводяться у вигляді терапевтично ефективної дози, достатньої для того, щоб підвищити концентрацію амілоїдного білка, напр., A β 40 або A β 42, в крові, цереброспінальній рідині (ЦСР) або плазмі суб'єкта. Терапевтично ефективна доза підвищує концентрацію, наприклад, щонайменше, на, приблизно, 15%, або, щонайменше, на, приблизно, 40%, або навіть, щонайменше, на 60%, або, щонайменше, на, приблизно, 80% у порівнянні з контрольними суб'єктами, щодо яких не було застосовано лікування.

В ще одному втіленні, активні агенти вводяться у вигляді терапевтично ефективної дози, достатньої для того, щоб підтримувати рейтинг суб'єктів за шкалою CDR на рівні основних значень або на 0. В іншому втіленні, активні агенти вводяться у вигляді терапевтично ефективної дози, достатньої для того, щоб знизити CDR-рейтинг у суб'єкта до, приблизно, 0.25 або більше, приблизно, 0.5 або більше, приблизно, 1.0 або більше, приблизно, 1.5 або більше, приблизно, 2.0 або більше, приблизно, 2.5 або більше, або, приблизно, 3.0 або більше. В ін-

шому втіленні, активні агенти вводять у вигляді терапевтично ефективної дози, достатньої для того, щоб зменшити швидкість зростання CDR-рейтингу суб'єкта у порівнянні з попередніми даними. В іншому втіленні, терапевтично ефективною є доза, що є достатньою для того щоб зменшити швидкість зростання CDR-рейтингу суб'єкта (у порівнянні з суб'єктами, що не отримували лікування) на, приблизно, 5% або більше, приблизно, 10% або більше, приблизно, 20% або більше, приблизно, 25% або більше, приблизно, 30% або більше, приблизно, 40% або більше, приблизно 50% або більше, приблизно, 60% або більше, приблизно, 70% або більше, приблизно, 80% або більше, приблизно, 90% або більше, або, приблизно, 100% або більше.

В ще одному втіленні, активний засіб застосовується у терапевтично ефективній дозі, достатній для підтримання кількості балів суб'єкта за шкалою MMSE. В іншому втіленні, активні сполуки вводяться у терапевтично ефективній дозі, достатній для підвищення кількості балів за шкалою MMSE у суб'єкта до, приблизно, 1, приблизно, 2, приблизно, 3, приблизно, 4, приблизно, 5, приблизно, 7.5, приблизно, 10, приблизно, 12.5, приблизно, 15, приблизно, 17.5, приблизно, 20, або, приблизно, 25 пунктів. В іншому втіленні, активні агенти вводять у вигляді терапевтично ефективної дози, достатньої для того, щоб зменшити швидкість зниження кількості балів суб'єкта за шкалою MMSE у порівнянні з контролем. В іншому втіленні, терапевтично ефективною є доза, що достатня для того щоб зменшити швидкість зменшення кількості балів суб'єкта за шкалою MMSE до, приблизно, 5% або менше, близько 10% або менше, близько 20% або менше, близько 25% або менше, близько 30% або менше, близько 40% або менше, близько 50% або менше, близько 60% або менше, близько 70% або менше, близько 80% або менше, близько 90% або менше або близько 100% або менше, у порівнянні з попереднім значенням або пацієнтом, що не отримував лікування.

В іншому втіленні, активні агенти застосовуються у вигляді терапевтично ефективної дози, для того щоб підтримати кількість балів суб'єкта за шкалою оцінки когнітивної здатності хворих на хворобу Альцгеймера (ADAS-Cog). В іншому втіленні, активні агенти вводять у вигляді терапевтично ефективної дози, достатньої для того, щоб зменшити кількість балів суб'єкта за шкалою ADAS-Cog на, приблизно, 2 пункти або більше, на, приблизно, 3 пункти або більше; на, приблизно, 4 пункти або більше; на, приблизно, 5 пунктів або більше; на, приблизно, 7.5 пунктів або більше; на, приблизно, 10 пунктів або більше; на, приблизно, 12.5 пунктів або більше; на, приблизно, 15 пунктів або більше; на, приблизно, 17.5 пунктів або більше; на, приблизно, 20 пунктів або більше, або на, приблизно, 25 пунктів або більше. В іншому втіленні, активні агенти вводять у вигляді терапевтично ефективної дози, достатньої для того, щоб зменшити швидкість зростання кількості балів суб'єкта за шкалою ADAS-Cog у порівнянні з попередніми даними або з контролем. В іншому втіленні, терапевтично ефективною є доза, достатня

для того щоб зменшити швидкість зростання кількості балів суб'єкта за шкалою ADAS-Cog (у порівнянні з суб'єктом, що не приймав лікування) на, приблизно, 5% або більше; приблизно, 10% або більше, приблизно, 20% або більше, приблизно, 25% або більше, приблизно, 30% або більше, приблизно, 40% або більше, приблизно, 50% або - більше, приблизно, 60% або більше, приблизно, 70% або більше, приблизно, 80% або більше, приблизно, 90% або більше або приблизно, 100% або більше.

В іншому втіленні, активні агенти вводять у вигляді терапевтично ефективної дози, достатньої для того щоб зменшити співвідношення Аβ42: Аβ40 в ЦСР або плазмі суб'єкта на, приблизно, 15% або більше, приблизно 20% або більше, приблизно 25% або більше, приблизно 30% або більше, приблизно 35% або більше, приблизно 40% або більше, приблизно 45% або більше, або приблизно 50% або більше.

В іншому втіленні, активні речовини вводять у вигляді терапевтично ефективної дози, достатньої для того щоб понизити рівні Аβ в ЦСР або плазмі суб'єкта, приблизно, на 15% або більше, приблизно, на 25% або більше, приблизно, на 35% або більше, приблизно, на 45% або більше, приблизно, на 55% або більше, приблизно, на 75% або більше, або, приблизно, на 95% або більше.

Токсичність і терапевтична ефективність таких речовин може бути визначена за допомогою стандартних фармацевтичних методик на клітинних культурах або експериментальних тваринах, на пр., для визначення LD50 (дози, летальної для 50% вибірки) і ED50 (дози, терапевтично ефективної для 50% вибірки). Співвідношення дози між токсичним і терапевтичним ефектом є терапевтичним індексом, який може бути виражений як співвідношення LD50/ED50, і, як правило, більший терапевтичний індекс свідчить про вищу ефективність. Оскільки можуть використовуватись речовини, що виявляють токсичну дію, слід бути обережним при створенні системи доставки таких агентів до місця локалізації ураженої тканини, для того щоб мінімізувати потенційний негативний вплив на здоров'я клітини і, у такий спосіб, зменшити побічні ефекти.

Зрозуміло, що прийнятні дози залежать від цілої низки чинників, які знаходяться в межах кругозору звичайного досвідченого лікаря, ветеринара або дослідника. Доза(и) малих молекул можуть варіювати, наприклад, залежно від ідентичності, розміру, і умов, за яких суб'єкт або зразок отримує лікування, крім того, залежить від способу введення композиції при застосуванні, і тієї дії, яку очікує лікар, що мала молекула справить на суб'єкт. Величина типових доз - це кількість, яка вимірюється міліграмами або мікрограмами малої молекули на кілограм суб'єкта або ваги зразка (напр., приблизно, 1 мікрограма на кілограм до, приблизно, 500 міліграмів на кілограм; приблизно, 100 мікрограмів на кілограм, до, приблизно, 5 міліграмів на кілограм, або приблизно, 1 мікрограма на кілограм до, приблизно, 50 мікрограмів на кілограм). Крім того, слід мати на увазі, що прийнятні дози залежать від вмісту діючої речовини в лікарському засобі. Такі

прийнятні дози можуть бути визначені за допомогою методів кількісного аналізу, які тут описані. Якщо одна або більше цих сполук призначені для введення тварині (наприклад, людині), лікар, ветеринар або дослідник можуть, наприклад, призначити спочатку відносно низьку дозу, послідовно підвищуючи її до отримання прийнятної відповіді. Крім того, зрозуміло, що специфічний рівень дози для будь-якого конкретного тваринного суб'єкту буде залежати від цілої низки чинників, включаючи активність специфічної речовини, яка використовується, віку, ваги тіла, загального стану здоров'я, статі, способу харчування суб'єкта, часу введення лікарського препарату, способу введення лікарського препарату, швидкості виведення та поєднання з будь-якими іншими лікарськими засобами.

Здатність агента інгібувати амілоїдні нагромадження може бути оцінена на тваринній модельній системі, на основі чого можна буде прогнозувати його ефективність інгібувати амілоїдні нагромадження при захворюваннях людини, такий як трансгенні миші, що експресують APP людини, або іншій релевантній тваринній моделі, в якій відбувається акумулювання Аβ, або, наприклад на тваринній моделі АА амілоїдозу. Аналогічно, здатність агента попереджувати або зменшувати когнітивні порушення на модельній системі може бути показником ефективності для людей. Альтернативно, здатність агента може бути оцінена за допомогою вивчення здатності агента інгібувати утворення амілоїдних фібрил *in vitro*, напр., використовуючи методику кількісної оцінки фібриліногенезу, описану тут, включаючи ThT, CD, або ЕМ дослідження. Також зв'язування агента з амілоїдними фібрилами може бути визначено за допомогою мас-спектрометри, як тут описано. Здатність агента захищати клітини від індукованої амілоїдом токсичності визначається *in vitro* за допомогою біохімічних досліджень, для того щоб визначити відсоток загибелі клітин, обумовлену амілоїдним білком. Здатність агента модулювати функцію нирок може також бути оцінена на прийнятній тваринній модельній системі.

Терапевтичний агент винаходу може також бути застосований *ex vivo*, для того щоб інгібувати амілоїдні нагромадження або лікувати певні амілоїдогенні захворювання, такі як β₂М амілоїдоз та інші види амілоїдозу, пов'язані з гемодіалізом. Застосування терапевтичних агентів винаходу *ex vivo* може здійснено шляхом приведення у контакт рідини організму (напр., крові, плазми тощо) з терапевтичною сполукою винаходу, внаслідок чого терапевтична сполука здатна виконувати властиву їй функцію, і введенням рідини організму суб'єктові. Терапевтичні сполуки винаходу може виконувати свої функції *ex vivo* (напр., діалізного фільтру), *in vivo* (напр., введенням рідини організму) або у обох зазначених випадках. Наприклад, терапевтична сполука винаходу може бути використана, для того щоб зменшити рівні β₂М в плазмі і/або підтримати β₂М в розчинній формі *ex vivo*, *in vivo*, або в обох випадках.

Гематоенцефалічний бар'єр

Незалежно від окремих механізмів, завдяки яким сполука виявляє свою біологічну дію, ця спо-

лука попереджує або лікує амілоїдогенні хвороби, такі як, наприклад, хворобу Альцгеймера, ЦАА, пов'язаний з діабетом амілоїдоз, AL амілоїдоз, синдром Дауна, або β_2 M амілоїдоз. Ця сполука може викликати зворотній розвиток або сприяти акумулюванню амілоїду, або ця сполука може сприяти кліренсу бляшок або повільному їх накопиченню. Наприклад, сполука може зменшувати концентрацію амілоїду в мозку суб'єкта у порівнянні з суб'єктом, який не отримувал лікування. Сполука може проникати в мозок, долаючи гематоенцефалічний бар'єр ("ГЕБ"), для того щоб виявити свою біологічну дію. Сполука може підтримувати розчинний амілоїд в нефібрилярній формі, або, альтернативно, сполука може підвищувати швидкість виведення розчинного амілоїду з мозку суб'єкта у порівнянні з суб'єктом, який не отримувал лікування. Сполука може також підвищувати швидкість деградації А β в мозку до організації їх у фібрили. Сполука може також діяти з периферії, викликаючи зміни балансу концентрації амілоїдного білка у двох компартментах (тобто, у системному - порівняно з центральним), у цьому випадку немає необхідності в тому, щоб сполука проникала через гематоенцефалічний бар'єр, для того щоб зменшити концентрацію А β в мозку (ефект "вимивання").

Агенти винаходу, які виявляють свій фізіологічний ефект *in vivo* в мозку, можуть бути ефективнішими, якщо вони отримують доступ до клітин-мішеней у мозку. Необмежуваними прикладами клітин мозку є нейрони, гліальні клітини (астроцити, олігодендроцити, мікрогліальні клітини), цереброваскулярні клітини (м'язові клітини, ендотеліальні клітини), і клітини, з яких складаються мозкові оболонки. Гематоенцефалічний бар'єр ("ГЕБ"), як правило, обмежує доступ до клітин мозку, діючи як фізична і функціональна блокада, яка відокремлює паренхіму мозку від системної циркуляції (див., нап., Pardridge, et al., J. Neurovirol. 5(6), 556-69 (1999); Rubin, et al., Rev. Neurosci. 22,11-28 (1999)). Циркулюючі молекули зазвичай здатні отримувати доступ до клітин мозку завдяки двом процесам: опосередкованого ліпідами транспорту через ГЕБ шляхом вільної дифузії, або активного (або каталізованого) транспорту.

Агенти винаходу можуть бути розроблені для того, щоб покращувати розподіл *in vivo*, наприклад, у вигляді порошку або рідких таблеток чи розчинів для орального застосування, або у вигляді назального аерозолі, крапель у ніс, гелю або мазі, через трубку або катетер, за допомогою шприца, за допомогою тампона, за допомогою компреса, або шляхом підслизової інфузії. Наприклад, гематоенцефалічний бар'єр (ГЕБ) не пропускає багато високо гідрофільних речовин. Для того щоб забезпечити проходження більшої кількості гідрофільних терапевтичних агентів винаходу через ГЕБ, вони можуть бути створені у вигляді, наприклад, ліпосом. Способи виготовлення ліпосом викладено, див., нап., U.S. Pat. Nos. 4,522,811; 5,374,548; і 5,399,331. Ліпосоми можуть включати одну або більше складових частин молекули, які селективно транспортуються в специфічні клітини або органи ("прицільні частини молекули" або

"прицільні групи" або "транспортуючі вектори"), забезпечуючи у такий спосіб прицільну доставку лікарського засобу (див., нап., V.V. Ranade J. Clin. Pharmacol. 29, 685 (1989)). Аналогічно, агенти можуть бути зв'язані з "прицільними" групами, що сприяє проникненню через гематоенцефалічний бар'єр. В одному втіленні, спосіб даного винаходу використовує природні поліаміни, зв'язані з агентом, що є малою молекулою і використовується для інгібування, нап., А β накопичень.

Для того щоб полегшити транспортування агентів винаходу через ГЕБ, вони можуть бути з'єднані з транспортним вектором (огляд ГЕБ транспортних векторів і механізмів, див., Bickel, et al., Adv. Drug Delivery Reviews 46,247-79 (2001)). Типові транспортні вектори включають катіонізований альбумін або ОХ26 моноклональне антитіло до рецептора трансферину; ці білки зазнають опосередкованого абсорбцією і опосередкованого рецептором трансцитозу через ГЕБ, відповідно. Природні клітинні метаболіти, які можуть бути використані як "прицільні" групи, включають, *inter alia*, путресцин, спермідин, спермін, або докозагексаєнову кислоту (DHA). Інші типові "прицільні" групи включають фолат або біотин (див., нап., U.S. Pat. No. 5,416,016); маннози (Umezawa, et al., Biochem. Biophys. Res. Commun. 153,1038 (1988)); антитіла (P.G. Bloeman, et al., FEBS Lett. 357,140 (1995); M. Owais, et al., Antimicrob. Agents Chemother. 39,180 (1995)); рецептор білка А сурфактанта (Briscoe, et al., Am. J. Physiol. 1233,134 (1995)); gp 120 (Schreier, et al., J. Biol. Chem. 269,9090 (1994)); див. також, K. Keinänen і M.L. Laukkanen, FEBS Lett. 346,123 (1994); JJ. Killion і I.J. Fidler, Immunmethods 4,273 (1994).

Приклади інших транспортних векторів для проникнення через ГЕБ, які націлені на опосередковані рецепторами транспортні системи в мозку, включають фактори, такі як інсулін, інсуліноподібний фактор росту (IGF-I), і "IGF-II"), ангіотензин D, передсердний та мозковий натрійуретичний пептид ("ANP", і "BNP"), інтерлейкин I ("IL-1") і трансферин. Моноклональні антитіла до рецепторів, які зв'язуються з цими факторами, можуть також бути використані як вектори, що забезпечують транспортування через ГЕБ. "Прицільні" механізми векторів транспорту через ГЕБ для опосередкованого абсорбцією трансцитозу включають катіонні групи, такі як катіонізовані ліпопротеїни низької щільності (LDL), альбумін або пероксидазу хрину у поєднанні з полілізином, катіонізований альбумін або катіонізовані імуноглобуліни. Невеликі основні олігопептиди, такі як аналог динорфіну E-2078 і аналог ебіратиду ACTH, можуть потрапляти до мозку шляхом абсорбційно опосередкованого трансцитозу і є потенційними транспортними векторами.

Інші ГЕБ транспортні "прицільні" векторні системи використовуються для доставки поживних речовин до мозку. Приклади таких ГЕБ транспортних векторів включають гексози, нап., глюкозу і монокарбосилові кислоти, нап., молочну кислоту і нейтральні амінокислоти, нап., фенілаланін і аміни, нап., холін і основні амінокислоти, нап., аргінін, нуклеозиди, нап., аденозинові і пуринові основи, нап., аденін і гормон щитовидної залози,

напр., трийодотиридин. Антитіла до екстрацелюлярного домену переносника поживних речовин можуть також бути використані як транспортні вектори. Інші можливі вектори включають ангіотензин II і ANP, які можуть бути залучені для того, щоб регулювати проникність гематоенцефалічного бар'єру.

В деяких випадках, міжмолекулярний зв'язок терапевтичного засобу з транспортним вектором може бути розщеплений після доставки до мозку, для того щоб вивільнити біологічно активну речовину. Типові лінкери включають дисульфідні зв'язки, складноєфірні зв'язки, тіоефірні зв'язки, амідні зв'язки, кислотнолабільні зв'язки і зв'язки основи Шиффа. Авідин/біотин лінкери, в яких авідин ковалентно зв'язаний з лікарським транспортним засобом-вектором для проникнення через ГЕБ, можуть також бути використані. Власне авідин може бути транспортним векторним лікарським засобом.

Трансцитоз, включаючи опосередковане рецепторами транспортування композиції через гематоенцефалічний бар'єр, може також бути прийнятним для агентів цього винаходу. Опосередкована рецепторами трансферину доставка розкрита в Патентах США, №№ 5,672,683; 5,383,988; 5,527,527; 5,977,307; і 6,015,555. Опосередкований трансферином транспорт теж відомий. P.M. Friden, et al., *Pharmacol. Exp. Ther.* 278,1491-98 (1996); H.J. Lee, J. *Pharmacol. Exp. Ther.* 292,1048-52 (2000). Механізм доставки, опосередкований рецепторами фактору росту епідермісу (ФРЕ), розкрито в Y. Deguchi, et al., *Bioconjug. Chem.* 10,32-37 (1999), і трансцитоз описаний у A. Cerletti, et al., *J. Drug Target.* 8,435-46 (2000). Фрагменти молекули інсуліну також були використані як носії для доставки через гематоенцефалічний бар'єр. M. Fukuta, et al., *Pharm. Res.* 11,1681-88 (1994). Доставка агентів шляхом кон'югації нейтрального авідину і катіонізованого альбуміну людини також був описаний. Y.S. Kang, et al., *Pharm. Res.* 1, 1257-64 (1994).

Для того щоб посилити проникнення агентів винаходу через гематоенцефалічний бар'єр, можуть бути використані інші модифікації методів та їх варіантів, що відомі в цій галузі. Наприклад, Патент США № 6,024,977 розкриває ковалентні полярні ліпідні кон'югати для проникнення до мозку та до центральної нервової системи. Патент США № 5,017,566 розкриває похідні циклодекстрину, що несуть комплекси включення ліпоїдних форм дигідропіридинової окисно-відновних "прицільних" груп. Патент США № 5,023,252 розкриває використання фармацевтичних композицій, які включають неврологічно активні лікарські засоби і сполуки для покращення транспорту лікарського засобу через гематоенцефалічний бар'єр, включаючи циклічні макромолекули естерів, диестерів, амідів, діамідів, амідину, діамідину, тіоестерів, дітіоестерів, тіоамідів, кетонів або лактонів. Патент США № 5,024,998 розкриває парентеральні розчини водонерозчинних лікарських засобів в похідних циклодекстрину. Патент США № 5,039,794 розкриває використання фактору метастазування пухлини для забезпечення транспорту сполуки через гематоенцефалічний бар'єр. Патент США №

5,112,863 розкриває використання похідних N-ацилової амінокислоти як нейролептичних засобів для доставки через гематоенцефалічний бар'єр. Патент США № 5,124,146 розкриває спосіб доставки терапевтичних агентів через гематоенцефалічний бар'єр до місць підвищеної проникності, пов'язаної з ураженнями мозку. Патент США № 5,153,179 розкриває ацильований гліцерин і похідні для використання в лікарських засобах для покращення проникнення через клітинні мембрани. Патент США № 5,177,064 розкриває використання ліпоїдних похідних фосфонатів антивірусних нуклеозидів для доставки через гематоенцефалічний бар'єр. Патент США № 5,254,342 розкриває опосередкований рецепторами трансцитоз через гематоенцефалічний бар'єр, використовуючи рецептори трансферину у поєднанні з фармацевтичною сполукою, що посилює або прискорює цей процес. Патент США № 5,258,402 розкриває лікування епілепсії за допомогою імідних похідних сульфаматів, що мають протисудомну дію. Патент США № 5,270,312 розкриває заміщені піперазини як речовини, що впливають на центральну нервову систему. Патент США № 5,284,876 розкриває кон'югати жирних кислот і лікарських засобів, що мають допамінову дію. Патент США № 5,389,623 розкриває використання ліпідних похідних дигідропіридинової стероїдів, що мають протизапальну дію, або статевих стероїдних гормонів для доставки через гематоенцефалічний бар'єр. Патент США № 5,405,834 розкриває проліки - похідні гормону, що вивільняє тиротропний гормон. Патент США № 5,413,996 розкриває кон'югати ацилоксиалкілфосфонатів і неврологічно активних лікарських засобів для іонної секвестрації таких лікарських засобів у мозковій тканині. Патент США № 5,434,137 розкриває способи для селективного відкривання капілярів ураженої тканини мозку шляхом інфузії брадикиніну в сонну артерію. Патент США № 5,442,043 розкриває кон'югати пептидів, утворені між пептидом, що виявляє біологічну активність, але нездатний долати гематоенцефалічний бар'єр, і пептидом, що не виявляє біологічної активності, але має здатність долати гематоенцефалічний бар'єр за допомогою опосередкованого рецепторами ендотозу. Патент США № 5,466,683 розкриває водорозчинні аналоги протисудомних ліків для лікування епілепсії. Патент США № 5,525,727 розкриває композиції, що забезпечують диференційоване поглинання і затримку в тканині мозку, які включають кон'югати наркотичних анальгетиків і їх агоністів та антагоністів з ліпідною формою дигідропіридину, які утворюють окисно-відновні солі після проходження через гематоенцефалічний бар'єр, що запобігає зворотній декомпозиції при системному циркулюванні.

Оксид азоту - це вазодилатор периферичної циркуляторної системи в нормальних тканинах тіла. Підвищення рівня утворення оксиду азоту за допомогою синтази оксиду азоту викликає вазодилатацію, що не супроводжується зниженням тиску крові. Збільшення потоку крові через мозкову тканину, що не залежить від тиску крові, підвищує біодоступність для мозку композицій, що були принесені з кров'ю. Підвищення рівня оксиду азоту

може бути викликано введенням L-аргініну. Як наслідок збільшення вмісту оксиду натрію, відповідно збільшується потік крові через мозок, і лікарські засоби у кровоносному руслі надходять разом із збільшеним потоком крові до мозкових тканин. Таким чином, L-аргінін може бути використаний у фармацевтичних композиціях винаходу, для того щоб посилити доставку лікарських засобів до тканини мозку після введення фармацевтичної композиції в кровоносне русло суб'єкта, головним чином, одночасно з потоком крові, що збільшує кількість L-аргініну, як описано в WO 00/56328.

Наступні приклади модифікацій, що підвищують проникнення через гематоенцефалічний бар'єр, описано в Міжнародній (PCT) Заявці за номером опублікування WO 85/02342, яка розкриває композицію лікарських засобів, що включають гліцероліпід або його похідні. PCT, номер опублікування WO 089/11299 розкриває хімічні кон'югати антитіла з ферментом, які надходять конкретно до ураженого місця мозку для активації окремо застосованих проліків, що виявляють дію на нервову систему. PCT, номер опублікування WO 91/04014, розкриває способи для доставки терапевтичних і діагностичних речовин через гематоенцефалічний бар'єр за допомогою капсулювання лікарських засобів у ліпосоми, націлені на мозкову тканину, за допомогою лігандів транспортспецифічних рецепторів або антитіл. PCT, номер опублікування WO 91/04745, розкриває транспортування через гематоенцефалічний бар'єр за допомогою адгезії молекул клітин і їх фрагментів, для того щоб збільшити проникність щільних з'єднань у васкулярному ендотелії. PCT, номер опублікування WO 91/14438, розкриває використання модифікованого, химерного моноклонального антитіла для забезпечення транспорту речовин через гематоенцефалічний бар'єр. PCT, номер опублікування WO 94/01131, розкриває ліпідизовані білки, включаючи антитіла. PCT, номер опублікування WO 94/03424, розкриває використання похідних амінокислот як кон'югатів лікарських засобів для забезпечення транспорту через гематоенцефалічний бар'єр. PCT, номер опублікування WO 94/06450, розкриває кон'югати лікарських засобів, що мають дію на нервову систему, з окисно-відновною "прицільною" групою типу дигідропіридину, що включають амінокислотні зв'язки і аліфатичний залишок. PCT, номер опублікування WO 94/02178, розкриває ліпосоми з "прицільними" антитілами для доставки через гематоенцефалічний бар'єр. PCT, номер опублікування WO 95/07092, розкриває кон'югати лікарських засобів фактору росту для доставки лікарських засобів через гематоенцефалічний бар'єр. PCT, номер опублікування WO 96/00537, розкриває полімерні мікрокульки, що вводяться шляхом ін'єкції, як носії для доставки біологічно активних лікарських засобів до місць в межах центральної нервової системи. PCT, номер опублікування WO 96/04001, розкриває кон'югати омега-3-жирної кислоти і неврологічно активних лікарських засобів для доставки до мозкової тканини. PCT, номер опублікування WO 96/22303, розкриває кон'югати неврологічно активних лікарських

засобів з жирними кислотами і гліцероліпідами для доставки до мозкової тканини.

Загалом, це знаходиться в межах звичайних навичок в галузі, щоб приготувати естерну, амідну або гідразидну похідну агента винаходу, наприклад, з відповідної карбоксиллової кислоти і прийнятого реактива. Наприклад, сполука, що містить карбоксиллову кислоту або її хімічно активний еквівалент, може реагувати зі сполукою, що містить гідроксильну групу, або хімічно активним її еквівалентом, для того щоб забезпечити відповідний естер. Див., напр., "Comprehensive Organic Transformations", 2nd Ed, by R.C. Larock, VCH Publishers John Wiley & Sons, Ltd. (199989); "March's Advanced Organic Chemistry", 5th Ed, by M.B. Smith and J. March, John Wiley & Sons, Ltd. (2000).

Проліни

Цей винахід пов'язаний також з проліками агентів за Формулами, розкритими тут. Проліки - це речовини, які перетворюються *in vivo*, утворюючи активні форми (див., напр., R.B. Silverman, 1992, "The Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action", Academic Press, Chp. 8). Проліки можуть бути використані, для того щоб змінити біологічний розподіл (напр., дозволити агентам, що, як правило, не вступають у взаємодію, із реакційним центром протеази) або фармакокінетику певного лікарського засобу. Наприклад, карбоксильна група, може бути естерифікована, напр., за допомогою метильної групи або етильної групи, для того щоб отримати складний ефір. Якщо естер вводять суб'єкту, він розкладається шляхом ферментативного або неферментативного, відновного, окиснювального або гідролітичного розщеплення, що призводить до утворення аніонної групи. Аніонна група може бути естерифікована групами (напр., ацилоксиметиллові естери), які відщеплюються, даючи проміжну речовину, що пізніше розкладається, утворюючи активну речовину. Складові частини молекули проліків можуть зазнавати метаболічних перетворень під впливом естераз або інших механізмів до карбоксиллових кислот.

Приклади проліків і їх використання добре відомі в галузі (див., напр., Berge, et al., "Pharmaceutical Salts", J. Pharm. Sci. 66, 1-19 (1977)). Проліки можуть бути приготовлені *in situ* в процесі виділення і очистки агентів, або шляхом роздільного реагування очищеної речовини у її вільнокислотній формі з прийнятною похідною сполукою. Карбоксиллові кислоти можуть бути перетворені в естери шляхом обробки спиртами при наявності каталізатора.

Приклади здатних до розщеплення проліків, що є частиною молекули карбоксиллових кислот, включають заміщені і незаміщені, розгалужені або нерозгалужені нижчі алкілестерні групи, (напр., етилові естери, пропілові естери, бутилові естери, пентилові естери, циклопентилові естери, гексильові естери, циклогексильові естери), нижчі алкєнілові естери, діловерні(dilover) алкіламіно нижчі алкілестери (напр., диметиламіноетиловий естер), ациламіно нижчі алкілестери, ацилокси нижчі алкілестери (напр., півалоїлоксиметилловий естер), арилові естери (феніловий естер), арил-нижчі ал-

кілові естери (напр., бензиловий естер), заміщений (напр., метильним, гало, або метокси замісниками) арил і арил-нижчі алкілові естери, амідри, нижчі-алкілові амідри, діловерні(dilover) алкілові амідри, і гідроксиамідри.

Фармацевтично прийнятні солі

Деякі втілення даних агентів можуть включати функціональну групу, таку як аміно або алкіламіно, і є, таким чином, здатні утворювати фармацевтично прийнятні солі з фармацевтично прийнятними кислотами. Термін "фармацевтично прийнятні солі" у цьому відношенні стосується відносно нетоксичних, неорганічних і органічних кислот адитивних солей агентів цього винаходу. Ці солі можуть бути отримані *in situ* в процесі кінцевого виділення і очистки агентів цього винаходу або шляхом роздільного реагування очищеного агента винаходу у його вільноосновній формі з прийнятними органічними або неорганічними кислотами, внаслідок чого виділяють сіль.

Представники таких солей включають гідрогаліди (включаючи гідробромід і гідрохлорид), сульфати, бісульфати, фосфати, нітрати, ацетати, валерати, пальмітати, стеарати, лаурати, бензоати, лактати, тосилати, цитрати, малеати, фумарати, сукцинати, тартрати, нафтилати, мезилати, глюкогептонати, лактобіонати, 2-гідроксиетансульфонати і лаурилсульфонати тощо. Див., напр., Berge et al., "Pharmaceutical Salts", J. Pharm. Sci. 66, 1-19 (1977).

В інших випадках, агенти цього винаходу можуть містити одну або більше кислотних функціональних груп і, таким чином, здатні утворювати фармацевтично прийнятні солі з фармацевтично прийнятними основами. Термін "фармацевтично прийнятні солі" у цьому відношенні стосується відносно нетоксичних, неорганічних і органічних основних адитивних солей агентів цього винаходу.

Аналогічно, ці солі можуть бути отримані *in situ* в процесі остаточного виділення та очистки агентів, шляхом роздільного реагування очищеної речовини у її вільнокислотній формі з прийнятною основою, такою як гідроксиди, карбонати або бікарбонати фармацевтично прийнятного катіона металу, з амонієм або з фармацевтично прийнятними органічними первинними, вторинними або третинними амінами. Типові приклади солей лужних і лужноземельних металів включають солі літію, натрію, калію, кальцію, магнію і алюмінію тощо. До типових представників органічних амінів, що використовуються для утворення основних адитивних солей, належать етиламін, диетиламін, етилендіамін, етаноламін, диетаноламін, піперазин тощо.

"Фармацевтично прийнятні солі" також включають, наприклад, похідні агентів, модифіковані шляхом отримання їх кислот і основних солей, як тут описано нижче і всюди в цій заявці. Приклади фармацевтично прийнятих солей включають мінеральні або органічні кислоти солі основних залишків, таких як аміни; лужні або органічні солі кислотних залишків, таких як карбоксилічні кислоти. Фармацевтично прийнятні солі включають традиційні нетоксичні солі або четвертинні солі амонію, утворені вихідним агентом, наприклад, з нетоксич-

них неорганічних або органічних кислот. Такі традиційні нетоксичні солі включають солі, утворені неорганічними кислотами, такими як соляна, бромистоводнева, сірчана, сульфамова, фосфорна і азотна кислоти; і солі утворені органічними кислотами, такими як оцтова кислота, пропіонова кислота, бурштинова, гліколева, стеаринова, молочна, яблучна, винна, лимонна, аскорбінова, памова, малеїнова, гідроксималеїнова, фенілоцтова, глутамінова, бензойна, саліцилова, сульфанілова, 2-ацетоксибензойна, фумарова, толуолсульфонова, метансульфонова, етандисульфонова, щавлева та ізетіонова кислота. Фармацевтично прийнятні солі можуть бути синтезовані з вихідної речовини, яка містить кислотну або основну групу, за допомогою традиційних хімічних методик. Як правило, такі солі можуть бути виготовлені шляхом реакції вільнокислотної або вільноосновної форм цих речовин зі стехіометричною кількістю прийнятої основи або кислоти у воді або в органічному розчиннику або в їх суміші.

Всі кислоти, солі, луги, та інші іонні та неіонні форми сполук, описаних тут, включено як сполуки винаходу. Наприклад, якщо сполука включена тут як кислота, солі сполук теж включено. Аналогічно, якщо сполука наведена як сіль, кислоти і/або основні форми також включено.

Досвідчені фахівці в галузі розуміють або здатні переконатись, що тут описано лише звичайне експериментування, численні еквіваленти специфічних методик, втілень, положень формули винаходу, і Приклади. Вважають, що такі еквіваленти є в межах винаходу і, крім того, охоплені формулою винаходу, що додається. Зміст всіх посилань, національних патентів, опублікованих в іншій країні, опублікованих патентних заяв, які цитуються в цій заявці, включені тут як посилання. Винахід ілюструється наступними прикладами, які не слід тлумачити як обмежуючі.

Приклади

Кількісний аналіз зв'язування і антифібрилогенезу

Досліджувані сполуки було синтезовано і здійснено скринінг за допомогою мас-спектрометричного аналізу ("МС"), за винятком окремих сполук, які було придбано з комерційних джерел. МС-аналіз дав дані щодо здатності сполук зв'язуватися з білками, у цьому випадку, з β -амілоїдом і IAPP.

При МС аналізі А β 40, зразки були приготувані у вигляді водних розчинів (додаванням 20% етанолу, якщо це потрібно, для розчинення у воді), 200 мкМ досліджуваної сполуки і 20 мкМ розчиненого А β 40, або 400 мкМ досліджуваної сполуки і 40 мкМ розчиненого А β 40. Значення рН кожного зразка було доведено до 7.4 (± 0.2) додаванням 0.1% водного гідроксиду натрію. Розчини було проаналізовано за допомогою електроаерозольної іонізаційної мас-спектрометрії з використанням спектрометра Waters ZQ 4000. Зразки вводили шляхом прямої інфузії при швидкості потоку 25 мкл/хв. протягом 2 годин після підготовки зразка. Джерело температури підтримувалося при 70°C, напруга конусного розпилювача становила 20 V протягом всього аналізу. Дані обробляли з використанням

програмного забезпечення Masslynx 3.5. МС кількісний аналіз дав дані, що свідчать про здатність сполуки зв'язувати розчинний Аβ, в той час як ThT, EM і CD аналіз дав дані щодо інгібування фібрилогенезу. Результати цього аналізу щодо зв'язування Аβ узагальнені в Таблиці 3. В Таблиці 3 пуста комірка означає, що значення не було отримано для сполуки у цьому дослідженні.

Аналіз щодо IAPP було проведено за тих же умов, за винятком того, що було використано 200 мкМ досліджуваної сполуки і 20 мкМ розчиненого IAPP. Нижче пояснення до таблиці наводить умовні позначення, використані в Таблиці 3, для того щоб кількісно оцінити зв'язування, основане на інтенсивності поглинання.

Пояснення до Таблиці 3

Аβ-МО			
	Умовні позначення	400 β ₂ M	200 β ₂ M
Сильне зв'язування	+++	90-100%	60-100%
Помірне зв'язування	++	70-89%	30-69%
Слабке зв'язування	+	45-59%	20-44%
Незначне/зв'язування не виявлено	-	20-39%	20-39%
IAPP			
		200 мкМ (20% EtOH)	100 мкМ (20% EtOH)
Сильне зв'язування	+++	>75%	>50%
Помірне зв'язування	++	40-75%	30-50%
Слабке зв'язування	+	20-40%	15-30%
Незначне/зв'язування не виявлено	-	0-20%	0-15%

Таблиця 3

Відносна зв'язуюча афінність сполук Винаходу

ID	МС зв'язування	
	IAPP	Аβ1-40
B	++	+
C		+
D		+
E	+++	+
F	+++	+
G	++	+
H	+++	+
I	+++	++
J	+++	+
K	++	-
L	++	+
M	++	-
N	+	-
P	++	-
Q	-	-
AC	++	+
AD		+
AE		+
AF	+++	+
AG	++	++
AH	++	+
AK	+++	++
AL	+++	++
AM	++	+
AW	++	++
AX	+	++
AY	++	+++
AZ	+++	++
BA	++	++
BB	+++	+++
BC	-	+

BV	+	+++
BW	++	+++
BX	++	+++
BY	++	+++
BZ		+++
CC	-	++
CD	+++	++
CE	+	+++
CG	++	+++
CH	+++	+++
CI	+	+++
CJ	++	+++
CK	+++	+++
CM	+	
CV	+	+++
CY	+++	+++
DB	++	+++
DC	++	+++
DD		+++
DE	+	-
DF	+++	-
DG	-	+
DH	+	++
DI	-	-
DJ	+++	-
DK	++	+++
DL	-	+
DM	+	++
DN	+	++
DO	++	+++
DP	-	+
DQ	-	+
DR	+	+
DS	+	+
DT	+	+
DU	+++	+++
DV	+++	+++

DW	+++	++
DX	+++	+++
DY	++	+++
DZ	+++	+++
EA	+	++
EB	+++	+++
EC	+++	
ED	++	+++
EE	++	+++
EF	-	+
EG	+++	+++
EH	+++	+++
EI	-	-
EJ	+	++
EK	+++	+++
EL	+	++
EN	+	+
EO	-	+
EP	++	+
EQ	-	+
ER		++
ES	+++	+++
ET		+++
EV	+++	
EW	+++	
EY	+++	+++
EZ	+++	+++
FA	++	+++
FH	-	-
FJ	+++	++
FK	+++	++
FO	-	-
FP	+++	++
FQ	++	+
FR	+++	++
FS	+++	+++
FT	-	-
FU	++	++
FV	-	-
FW	+	-
FX	+++	+++
FY	+++	+++
FZ	++	+
GA	+	-
GB	+++	+
GC	-	-
GD	+++	++
GE	++	
GF	+	
GH	++	+
GI	++	+
GJ	++	++
GK	+	+
GL	++	++
GM	++	-
GN	-	-
GO	-	-
GP	+	-
GQ	-	-
GR	-	-
GS	++	+

GT	+	-
GU	++	+
GZ	+	-
HA	-	-
HB	-	-
HC	++	+
HD	-	-
HE	+	-
HF	++	-
HG	+	+
HI	++	
HJ	++	-
HK	-	-

Вплив короткочасного лікування на дорослих трансгенних CRND8 мишей, які надекспресують β APP

У трансгенних мишей, TgCKNDS, що експресують попередник амілоїдного білка людини (hAPP), розвивається патологія Альцгеймерівського типу. Зокрема, високі рівні A β 40 і A β 42 були відзначені в плазмі і мозку цих тварин у віці 8-9 тижнів, після чого наступало акумулювання амілоїдних бляшок, що нагадують сенільні бляшки, які спостерігаються у хворих на хворобу Альцгеймера. У цих тварин також розвивались прогресуюча когнітивна недостатність, що відбувалось одночасно з появою дегенеративних змін. Див., напр., (Chishti, et al., J. Biol. Chem. 276,21562-70 (2001)).

Було досліджено короткочасний терапевтичний ефект 19 сполук винаходу. Ці сполуки вводили протягом від 14 або 28-денного періоду, по завершенні якого були визначені рівні A β пептидів у плазмі і мозку TgCRNDS тварин.

Методики

Самці і самки трансгенних мишей 3-го і 4-го покоління B6C3F1 були використані в цьому прикладі; щоденно їм вводили підшкірно або орально одну із серії сполук протягом 14 або 28 днів. Наступні скорочення були використані, для того щоб позначити тварин від 3-го і 4-го покоління від зворотного схрещування у даному протоколі: TgCRND8-2.B6C3F1(N₃); TgCKND8-2.B6C3F1(N₄).

Контрольна група тварин (Група 1) включала мишей TgCRND8-2, що не підлягали будь-якому впливу. Вік мишей лінії B6C3F1(N₃) становив 11 \pm 1 тижнів. Ці миші були використані для визначення рівнів A β в плазмі і мозку трансгенних мишей, щодо яких не було застосовано жодного впливу, перед початком лікування.

Починаючи з 11-тижневого віку (\pm 1 тиждень) тварини отримували щоденне застосування відповідного лікування протягом проміжку часу, що становив 14 або 28 днів (групи 2-21), при дозуванні 250 мг/кг в 10 мл/кг або лише отримували розчинник (воду; група 2) або лише 1% розчин метилцелюлози (група 21). Спосіб введення був підшкірний для водорозчинних сполук і оральний для сполук, розчинених у 1% метилцелюлозі (MC 1%). Наприкінці проміжків лікування, плазма і перфузійний мозок були відібрані кількісної оцінки A β рівнів.

Таблиця 4

Система тестування

Вид:	Миша
Штам:	TgCRND8-2.B6C3F1(N ₃) & (N ₄)
Генотип:	hAPP +/-
Стать:	Самці та самки
Вікна 1-й день:	11±1 тижнів
Вага тіла на 1-й день:	Від 10 до 30 г
Число груп:	21
Кількість тварин/на групу на 1-й день:	Основна група: 8
Ті, що отримали лікування або розчинник	12-15
Постачальники:	Тварин TgCRND8-2 -лінії було отримано з Центру дослідження нейродегенеративних захворювань Університету Торонто. Ін-бредна лінія B6C3F1 була отримана від

Миші, використані у цьому дослідженні, були отримані із віварію(breeding) колонії з Інституту Armand Frappier, і були добре акліматизовані до

тваринного оточення перед початком дослідження. Тварини були відібрані, відповідно до віку і статі, в наступні експериментальні групи:

Таблиця 5

Групи мишей

Група №	Лікування	Щоденна доза (мг/кг)	Тривалість лікування (Дні)
1	Контрольна група	Відсутня	Відсутнє
2	Вода	Відсутня	14&28
4	BY	250	14&28
6	CV	250	14&28
12	CY	Відсутня	14&28
15	BW	250	14&28
16	BZ	250	14&28
18	BX	250	14&28
20	DC	250	14&28
21	Метилцелюлоза 1%	100	14&28

Моніторинг стану здоров'я тварин

Всіх тварин досліджували щоденно, для того щоб виявити ознаки погіршення стану здоров'я, коли доглядали за ними вранці для щоденного лікування і двічі на день для перевірки смертності (один раз на день протягом вихідних або святкових днів). Детальні обстеження було виконано на початку лікування, щотижня протягом дослідження, і один раз перед завершальними процедурами. Коли вважали за потрібне, здійснювали ретельніші обстеження. Смертність і всі індивідуальні клінічні прояви окремо реєстрували. Вага тіла особин була рандомізована, щотижня протягом дослідження і один раз перед завершальними процедурами.

Відбір зразків

У віці 11±1 тижнів для контрольної групи, і наприкінці періоду лікування (14 або 28 днів) для груп від 2 до 21, через 24 години після останнього введення сполуки тварин умертвляли і здійснювали відбір зразків. Приблизний об'єм крові становив 500 мкл, яку відбирали з очноюмкової порожнини і утримували на кризі в процесі центрифугування при 4°C і мінімальній швидкості 3,000 об/хв протягом 10 хвилин. Зразки плазми були негайно заморожені і зберігались при -80°C до завершення

аналізу. Мозок був видалений, заморожений, його зберігали при -80°C для подальшого аналізу.

Вимірювання рівнів Aβ

Заморожений мозок зважили і гомогенізували з 4 об'ємами крижаного 50 mM Tns-Cl pH 8.0 буферного розчину з сумішшю, що інгібує активність протеази (4 мл буферу на 1 г сирого мозку). Зразки центрифугували при 15000 g протягом 20 хвилин, після чого супернатанти було перенесено у чисті пробірки. Сто п'ятдесят (150) мкл кожного супернатанту змішували з 250 мкл 8M гуанідин-HCL/50 mM Tns-HCL pH 8.0 (співвідношення 0.6 об'єму супернатанту: 1 об'єм 8M гуанідинін/Tns-HCL 50mM pH 8.0) і додавали 400 мкл 5M гуанідинін/Tns-HCL 50mM pH 8.0. Пробірки центрифугували протягом 30 секунд і заморожували при -80°C. Паралельно, осад в пробірці після центрифугування обробляли 7 об'ємами 5M гуанідин-HCL/50mM Tns-HCL pH 8.0 (7мл гуанідину на 1 г сирого мозку), центрифугували протягом 30 секунд і заморожували при -80°C. Зразки розморожували при кімнатній температурі, обробляли ультразвуком при 80°C протягом 15 хвилин і знову заморожували. Цей цикл повторювали тричі, для того щоб забезпечити гомогенність, після чого зразки

знову заморожували до -80°C до завершення аналізу.

Рівні А β визначали в зразках плазми і мозку за допомогою ELISA-тесту, використовуючи А β 40 і А β 42 людини і флуориметричний набір реактивів для ELISA-тесту з Biosource (Cat. No 89-344 і 89-348) відповідно до методик, рекомендованих виробником. Стисло, зразки були розморожені при кімнатній температурі, оброблялись ультразвуком протягом хвилин при 80°C (ультразвуком обробляли гомогенати мозку, до зразків плазми ультразвук не застосовували) і утримували на кризі. А β пептиди були зв'язані, використовуючи 100 мкл розбавленого зразка на планшет, і культивували без струшування при 4°C протягом ночі. Зразки видалили з комірок, комірки промили 4 рази за допомогою промивального буферу з комплексу реактивів Biosource для ELISA-тесту. Поліклональна кроляча антисироватка -А β 40 і проти-А β 42 (специфічна для А β 40 або А β 42 пептиду) була додана (100 мкл), планшет культивували при кімнатній температурі протягом 2 годин зі струшуванням. Вміст комірок вивільнили і промили 4 рази перед додаванням 100 мкл міченої лужної фосфатази антикролячого антитіла і культивували при кімнатній температурі протягом 2 годин зі струшуванням. Планшети після цього промили 5 разів і додали до планшету флуоресцентну речовину (100 мкл). Планшет інкубували протягом 35 хвилин при кімнатній температурі, а планшет прочитали за допомогою планшет-рідера при довжині хвилі збудження 460 нм і випромінювання 560 нм.

Сполуки були оцінені, ґрунтуючись на їх здатності модулювати рівень А β пептидів в плазмі і церебральні рівні розчинних/нерозчинних пептидів у мозку. Рівні А β , які спостерігали в плазмі і мозку тварин, що отримували лікування, були нормалізовані за допомогою значень для контрольних груп, які отримували розчинник (воду) і метилцелюлозу і були упорядковані відповідно до сили фармакологічної дії. Результати наведено в Таблицях від 3 до 11. Зростання рівнів А β пептидів відображували, використовуючи символи "+", тоді як зниження рівнів А β пептидів позначали за допомогою "-" символів. Найсильніше виражений вплив відмічали як "+++" або "---", тоді як найслабкіший вплив був відмічений як "+" або "-".

А саме, зростання рівнів А β (у порівнянні з контролем) від до 20 до 39% було відмічено як "+", зростання від 40 до 69% було відмічено як "++", і зростання на 70% або більше було відмічено як "+++". Зниження рівнів А β від 5 до 19% було відмічено як "-", зниження від 20 до 38% було відмічено як "--", і зниження на 39% або більше було відмічено як "---".

Дані наведено в Таблицях 6-11 Лікування за допомогою цих сполук через 14 і/або 28 днів призвело до істотних змін рівнів А β 40 і/або А β 42 в мозку (Таблиці 8-11). Крім того, лікування цими сполуками, наприклад, сполукою ВХ (3-(*t*-бутил)аміно-1-пропансульфоновою кислотою), призвело через 14 і 28 днів (Таблиці 6-7) до істотного підвищення

рівнів А β пептидів в плазмі. Це дає підставу зробити припущення, що деякі з цих сполук можуть діяти шляхом периферичного "вимивання", секвеструючи А β пептиди в плазмі і у такий спосіб забезпечуючи їх виведення з ЦНС, раніше аналогічне припущення було зроблено для лікування за допомогою пасивної імунізації з використанням анти-А β моноклонального антитіла m266 (DeMattos et al., Science 295(5563):2264-7).

Таблиці наводять рівні А β пептидів в плазмі і мозку TgCRND8 мишей, які отримували лікування протягом 14 і 28 днів сполуками винаходу.

В Таблицях 6A16C наведено дані щодо вмісту А β -пептидів в плазмі після 14 і 28 днів для груп мишей, що отримували лише розчинник, відповідно. Таблиці 6B і 7 наводять дані щодо вмісту А β -пептидів в плазмі після 14 і 28 днів для груп мишей, що отримували лише метилцелюлозу, відповідно.

Таблиця 6A

Рівень А β -пептидів
в плазмі груп, що отримували розчинник, день 14

Лікування	Зміна А β 40	Зміна А β 42
BY	+	+
CV	+	++
DC	++	++
BX	+++	++

Таблиця 6B

Рівень А β -пептидів в плазмі груп
тварин, що отримували метилцелюлозу, день 14

Лікування	Зміна А β 40	Зміна А β 42
BZ	+	
BW		
CY		

Таблиця 6C

Рівень А β -пептидів
в плазмі груп, що отримували розчинник, день 28

Лікування	Зміна А β 40	Зміна А β 42
BY		
CV	++	++
DC	++	
BX	+++	

Таблиця 7

Рівень А β -пептидів в плазмі груп тварин,
що отримували метилцелюлозу, день 28

Лікування	Зміна А β 40	Зміна А β 42
BZ	++	++
BW		+
CY		+

Таблиця 8

Рівень Аβ-пептидів в гомогенаті мозку груп тварин, що отримували розчинник, день 14

Лікування	Зміна Аβ40		Зміна Аβ42	
	Розчинний	Нерозчинний	Розчинний	Нерозчинний
BY	+++	+++	+++	
CV**	-			
DC		--	+	--
BX	-	---	--	---

** Вплив цієї сполуки на мозок визначали лише для того, щоб з'ясувати її здатність модулювати загальні рівні Аβ40 і Аβ42 пептидів, а не для визначення незалежно рівнів розчинних і нерозчинних пептидів.

Таблиця 9

Рівень Аβ-пептидів в гомогенаті мозку груп тварин, що отримували метилцелюлозу, день 14

Лікування	Зміна Аβ40		Зміна Аβ42	
	Розчинний	Нерозчинний	Розчинний	Нерозчинний
BZ		---		--
BW		---	--	---
CY	-		+++	++

Таблиця 10

Рівень Аβ-пептидів в гомогенаті мозку груп тварин, що отримували розчинник, день 28

Лікування	Зміна Аβ40		Зміна Аβ42	
	Розчинний	Нерозчинний	Розчинний	Нерозчинний
BY	+	+++		+++
CV**	++		+++	
DC	-	+	++	++ +
BX	---	---	--	-

** Вплив цієї сполуки на мозок визначали лише для того, щоб з'ясувати її здатність модулювати загальні рівні Аβ40 і Аβ42 пептидів, а не для визначення незалежно рівнів розчинних і нерозчинних пептидів.

Таблиця 11

Рівень Аβ-пептидів в гомогенаті мозку груп тварин, що отримували метилцелюлозу, день 28

Лікування	Зміна Аβ40		Зміна Аβ42	
	Розчинний	Нерозчинний	Розчинний	Нерозчинний
BZ	--	--		--
BW	-	-	-	--
CY	++	+++	+++	+

Вплив тривалого лікування на дорослих трансгенних CRND8 мишей, які надекспресують βAPP

Трансгенні миші, TgCRND8 генетичної лінії, які використовували при дослідженні впливу коротких термінів лікування, надекспресують APP ген людини з Swedish- і Indiana мутаціями, що призводять до продукування високих рівнів амілоїдних пептидів і до розвитку ранньої форми агресивного розвитку амілоїдозу мозку. Вважають, що високі рівні Аβ пептидів і відносне переважання Аβ₄₂ у порівнянні з Аβ₄₀ може бути пов'язане з розвитком серйозної і ранньої дегенеративної патології, що спостерігається. Спосіб нагромадження амілоїду, наявність дистрофічних невритів, недостатність

когнітивної функції було зареєстровано належним чином у мишей цієї трансгенної лінії. Рівні Аβ пептидів в мозку цих мишей різко зростали з віком тварин. В той же час загальні рівні амілоїдного пептиду зросли від $\sim 1.6 \times 10^5$ пг/г мозку до $\sim 3.8 \times 10^6$ між 9 і 17 тижнями віку тварин.

В той час як раннє накопичення амілоїду в цій моделі дозволяє швидке тестування сполуки протягом відносно короткого проміжку часу, агресивність цієї моделі і високі рівні Аβ пептидів роблять терапевтичну оцінку протягом тривалішого терміну часу більш складним завданням.

Довготривалий терапевтичний ефект сполук даного винаходу на утворення церебральних на-

громадженнь амілоїду і рівні β -амілоїду (A β) в плазмі і мозку трансгенних мишей, TgCRND8, які експресують попередник амілоїдного білка людини (hAPP), було досліджено. Ці сполуки вводили протягом проміжку часу, що становив 8 або 16 тижнів, наприкінці кожного періоду визначали рівні A β пептидів в плазмі і мозку TgCRND8 тварин. Метою цього дослідження було оцінити ефективність сполуки при модулюванні прогресування амілоїдогенного процесу в мозку і плазмі трансгенної мишачої моделі хвороби Альцгеймера (AX).

Методики

Миші, використані у цьому дослідженні, включали тварин, що є носіями однієї копії hAPP гену (+/-), від потомства 2-го і 3-го поколінь (N₂ і N₃), що походять від зворотного схрещування TgCRND8.FVB(N₂)AJ(N₃) з B6AF1/J гібридними тваринами.

N₁=TgCRND8.FVB(N₂)AJ(N₃) \times B6AF1/J

N₂=TgCRND8.FVB(N₂)AJ(N₃).B6AF1/J(N₁) \times B6AF1/J

N₃=TgCRND8.FVB(N₂)AJ(N₃).B6AF1/J(N₂) \times B6AF1/J

Наступні скорочення використані для того, щоб позначити цих тварин в даному дослідженні: TgCRND8.B6AF1/J(N₂); TgCRND8.B6AF1/J(N₃). Щоденно самцям і самкам трансгенних мишей вводили підшкірно (сполука BX) або орально (сполуки BW і BZ) відповідні сполуки протягом 8 або 16 тижнів.

Контрольні групи включали TgCRND8.B6AF1/J тварин, що не підлягали ніякому впливу у віці 9 \pm 1 тижнів, від 2-го і 3-го поколінь. Ці миші були використані, для того щоб визначити ступінь церебральних амілоїдних відкладень і рівні A β в плазмі і мозку трансгенних тварин, що не піддавались раніше лікуванню, перед початком лікування.

Починаючи з 9-тижневого віку (\pm 1 тиждень) тварини отримували щоденно відповідне лікування протягом проміжку часу, що становив 8 або 16 тижнів, при дозуванні 30 або 100 мг/кг в 10 мл/кг. Спосіб введення був підшкірний для водорозчинної сполуки (BX) і оральний для сполук, розчинених у 1% метилцелюлозі (MC 1%) (Сполуки BW і BZ). Наприкінці проміжків лікування, плазма і пер-

фузійний мозок були відібрані для кількісної оцінки A β рівнів.

Здійснювали моніторинг стану здоров'я тварин, відбирали зразки і рівні A β визначали як було описано вище у дослідженні впливу короткочасного лікування.

Сполуки були оцінені, ґрунтуючись на їх здатності модулювати рівні A β пептидів в плазмі і церебральні рівні розчинних/нерозчинних пептидів у мозку. Рівні A β , які спостерігали в плазмі і мозку тварин, які отримували лікування, порівнювали із значеннями значень для контрольних груп, які отримували розчинник (воду) і метилцелюлозу, і були упорядковані відповідно до сили фармакологічної дії. Результати наведено в Таблиці 12. Зростання рівнів A β пептидів відображено за допомогою символів "+", тоді як зниження рівнів A β пептидів показано за допомогою "-" символів. Найсильніше виражений вплив відмічали як "+++" або "----", тоді як найслабший вплив був відмічений як "+" або "-".

А саме, зростання рівнів A β (у порівнянні з контролем) від 5 до 14% було відмічено як "+"; зростання від 15 до 29% було відмічено як "++"; і зростання на 30% або більше було відмічено як "+++". Зниження рівнів A β від 5 до 14% було відмічено як "-"; зниження від 15 до 29% було відмічено як "--"; і зниження на 30% або більше було відмічено як "----". Крім того, зміни на 4% або менше у будь-якому напрямі, були оцінені як "0".

Таблиця 12 наводить рівні A β пептидів в плазмі і мозку TgCRND8 мишей, яких лікували протягом 8 і 16 тижнів сполуками винаходу. Лікування цими сполуками через 8 і/або 16 тижнів у багатьох випадках призвело до змін рівнів A β ₄₀ і/або A β ₄₂ в плазмі і/або мозку. Наприклад, введення сполуки BX, як правило, призводить до різкого зниження кількості A β в мозку як через 8, так і через 16 тижнів. Сполука BW також призводить до різкого зниження в рівнів в мозку і плазмі A β через 8 тижнів і рівнів в плазмі через 16 тижнів. Крім того, попередні гістохімічні дослідження з використанням TioS фабрування зрізів мозку показало, що як кількість бляшок, так і площа, зайнята бляшками, зменшились у мишей, що отримували 30 мг/кг сполуки BX.

Таблиця 12

Вплив сполук BX, BW і BZ на рівні A β в плазмі і мозку

Сполука	Доза (мг/кг)	Точка відліку (тижні)	Плазма		Мозок			
			Абета40	Абета42	Абета40		Абета42	
					розчинний	нерозчинний	розчинний	нерозчинний
BX	30	8 тжн.	+	+	---	---	---	--
BX	100	8 тжн.	++	+++	+	++	+	0
BX	30	16 тжн.	-	-	--	---	0	-
BX	100	16 тжн.	-	0	-	---	0	--
BW	30	8 тжн.	---	---	-	--	--	0
BW	100	8 тжн.	-	-	--	---	--	---
BW	30	16 тжн.	--	--	+	++	-	+
BW	100	16 тжн.	-	-	++	+	+	++
BZ	30	8 тжн.	0	0	0	--	0	---
BZ	100	8 тжн.	++	+++	++	0	0	-
BZ	30	16 тжн.	0	+	0	+	+	0
BZ	100	16 тжн.	++	++	--	0	-	+

Приклад 11: Визначення зв'язування сполук з NAC Пептидом за допомогою мас-спектрометрії

Нещодавні відкриття показали, що у значного відсотка пацієнтів, які потерпають від хвороби Альцгеймера (АХ), утворюються також тільця Леві, кількість яких найвища в мигдаликах (Hamilton. 2000. Brain Pathol., 10:378; Mukaetova-Ladinska, et al. 2000. J. Neuropathol. Exp. Neurol. 59:408). Цікаво, що високо гідрофобні неамілоїдні компоненти (НАК) ділянок α -синуклеїну також були описані як ще один, найбільш поширений компонент амілоїдних бляшок в мозку хворих на хворобу Альцгеймера. Було показано, що альфа-синуклеїн утворює фібрили *in vitro*. Крім того, він зв'язується з А β і прискорює його агрегацію (Yoshimoto, et al. 1995. Proc Natl Acad Sci USA 92:9141). Дійсно, він спочатку був відкритий як попередник неамілоїдного бета (А β) компонента (НАК) в бляшках хворих на АХ (Ueda, et al. 1993. Proc Natl Acad Sci USA 90:11282; Iwai. 2000. Biochem Biophys Acta 1502:95; Masliah, et al. 1996. Am J. Pathol 148:201). NAC - це пептид, утворений 35 амінокислотами, з високогідрофобним натягом, який може самоагрегуватись і утворювати А β фібрили *in vitro*. Крім того, ці фібрили можуть дійсно бути першоджерелом утворення А β фібрил *in vitro*. (Han, et al. 1995. Chem Biol.2: 163-169; Iwai, et al. 1995. Biochemistry 34:10139). А саме через його NAC-домен альфа-синуклеїн реалізує свої фібрилогенні властивості. Модулювання властивостей NAC або "націлення" сполук винаходу на NAC, могло б бути дієвим терапевтичним засобом для того, щоб інгібувати утворення білкових агрегатів і включень, пов'язаних з альфа-синуклеїном, а також утворення агрегатів між бета-амілоїдним пептидом і NAC синуклеїну.

Здатність сполуки цього винаходу зв'язуватись з NAC-пептидом вивчали у водному розчині. Здатність до зв'язування корелювала з інтенсивністю піків комплексів, утворених пептидом і сполукою винаходу, які спостерігали за допомогою мас-спектра електровпіскування. Дистильована і деіонізована вода, пропущена через міліпоровий фільтр, була використана для приготування водних розчинів. Для визначення рН був використаний Beckman Ф36 рН-метр, устаткований Corning Semi-Micro Combination pH Electrode.

NAC (MB 3260.6 Da) при 20мкМ спочатку було проаналізовано при рН 7.40 і звичайні натрієві кластери спостерігали при +2, +3 і +4 при m/z 1335.5, 1116.7 and 843.4 відповідно. Було визначено, що оптимальна напруга конусного розпилювача становила 20V.

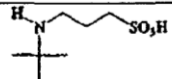
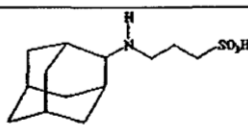
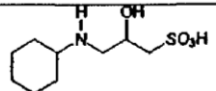
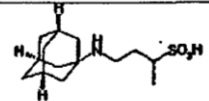
Мас-спектрометрія. Мас-спектрометричний аналіз було виконано за допомогою Waters ZQ 4000 мас-спектрометра, обладнаного системою управління Waters 2795. Для обробки та аналізу даних було використано програмне забезпечення MassLynx 4.0 (попередня версія MassLynx 3.5). Досліджувані сполуки змішували з неагрегованими пептидами у водному середовищі (6.6% EtOH) при співвідношенні 5:1 (20 мкМ NAC: 100 мкМ досліджуваної сполуки або 40 мкМ NAC: 200 мкМ досліджуваної сполуки). Значення рН суміші доводили

до 7.4 (± 0.2) використовуючи 0.1% NaOH (3-5 мкл). Періодично, розчин NAC пептиду при концентрації 20 мкМ або 40 мкМ було приготовлено у такий же спосіб і виконувалось як контроль. Спектри отримали шляхом введення розчинів до джерела електророзпилення шляхом прямої інфузії через шприц-насос при швидкості потоку 25 мкл/хв., і сканували від 100 до 2100 Да у позитивному режимі. Час сканування становив 0.9 сек. на одне сканування і затримкою між скануванням 0.1 сек. Час проходження становив 5 хв. для кожного зразка. Всі мас-спектри було узагальнено з 300 сканувань. Джерело температури і десольватації становило 70°C, напругу конусного розпилювача і капілярного електрода підтримували при 20 вольт і 3.2 кв, відповідно.

Для кожної досліджуваної сполуки визначили загальну площу під піками для комплексу NAC-сполука, розділену на загальну площу під піками для незв'язаного NAC. Результати узагальнили в Таблиці 13 нижче.

Таблиця 13

Дані щодо зв'язування NAC-nenmudy

Структура	Зв'язування
$\text{NaO}_3\text{SCH}_2(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2\text{SO}_3\text{Na}$	-
$\text{NaO}_3\text{SOCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OSO}_3\text{Na}$	-
$\text{NH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OSO}_3\text{H}$	-
$\text{H}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OSO}_3\text{Na}$	++
$\text{H}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{SO}_3\text{H}$	+
	++
	++
$\text{H}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SO}_3\text{H}$	+
	+++
	

*+++ = сильне; коли загальне зв'язування становить 120% і вище;

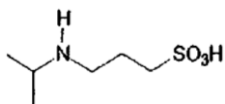
++ = помірне; коли загальне зв'язування знаходиться між 120% і 70%;

+ = слабке; коли загальне зв'язування знаходиться між 70% і 30%;

- = відсутнє; коли загальне зв'язування знаходиться між 30% і 0%

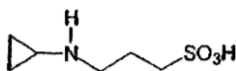
Цей винахід пов'язаний також з новими сполуками і їх синтезом. Відповідно, наступні Приклади наведено, для того щоб показати, як деякі з цих сполук можна виготовити.

Синтез Сполук Винаходу
Приготування 3-ізопропіламіно-1-пропансульфонової кислоти (Сполука CG)



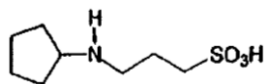
Ізопропіламін (2.5 мл, 29 ммоль) додавали до розчину 1,3-пропансультону (3.05 г, 25 ммоль) в суміші дихлорметану/етеру (40 мл, 1:1). Суміш нагрівали зі зворотним холодильником протягом 3 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і додавали гексан (10 мл). Тверду речовину збирали за допомогою фільтрації, промивали етером (10 мл) і висушували in vacuo. Сполуку CG отримали у вигляді білого рафінованого порошку (2.98 г, 65.6% вихід), т.п. 240-43°C. ¹H ЯМР (500 МГц, D₂O) δ 1.06 (д, J=6.3 Гц, 6H), 1.86 (кв. т, J=7.6 Гц, 2H), 2.76 (т, J=7.6 Гц, 2H), 3.14 (т, J=7.8 Гц, 2H), 3.13-3.21 (т, J=6.6 Гц, 1H). ¹³C ЯМР (125 МГц, D₂O) δ 18.2, 21.5, 25.8, 43.4, 47.9, 50.8.

Приготування 3-циклопропіламіно-1-пропансульфонової кислоти (Сполука CI)



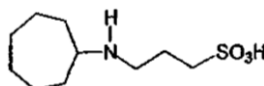
Циклопропіламін (3.7 мл, 52 ммоль) додавали до розчину 1,3-пропансультону (6.9 г, 55.3 ммоль) в THF (60 мл). Суміш нагрівали на масляній бані при 42°C протягом 2 годин. Перемішування відбувалось з труднощами, і на поверхні суміші, яку перемішували, утворився твердий шар речовини. Суміш нагрівали зі зворотним холодильником протягом 1 години, охолоджували до кімнатної температури. Тверду речовину збирали за допомогою фільтрації, висушували у вакуумній печі протягом 2 годин при 60°C (4.95 г). Тверду речовину рекристалізували в суміші метанол/вода (35мл/5 мл, в/в). Суміш охолоджували в холодильнику, потім тверду речовину збирали шляхом фільтрації, промивали метанолом (15 мл), висушували на повітрі протягом 15 хвилин, після чого висушували у вакуумній печі при 60°C протягом ночі. Сполуку CI отримали у вигляді довгих, рафінованих, білих голчастих кристалів (3.74 г, 40% вихід), т.п. 234-236°C. ¹H ЯМР (500 МГц, D₂O) δ 0.62-0.71 (м, 4H), 1.92 (кв. т., J=7.6 Гц, 2H), 2.51-2.55 (м, J=3.7 Гц, 1H), 2.78 (д, J=7.3 Гц, 2H), 3.09 (т, J=7.8 Гц, 2H). ¹³C ЯМР (125 МГц, D₂O) δ 3.0, 21.2, 30.0, 46.8, 47.9. FT-IR (KBr) ν_{max} 3051, 1570, 1465, 1039.

Приготування 3-циклопентиламіно-1-пропансульфонової кислоти



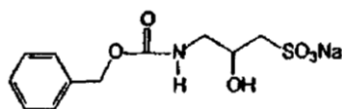
Циклопентиламін (3.95 мл, 40 ммоль) додавали до розчину 1,3-пропансультону (5.5 г, 45 ммоль) в THF (80 мл). Суміш нагрівали із зворотним холодильником на масляній бані протягом 4 годин. Перемішування відбувалось з певними труднощами, для того щоб полегшити перемішування, додали певну кількість ацетону і етанолу. Суміш охолоджували до кімнатної температури. Тверду речовину збирали шляхом фільтрації, висушували у вакуумній печі протягом 1 години при 60°C (5.47 г). Тверду речовину розчинили у суміші метанол/вода (35 мл/2.5мл, в/в) зі зворотним холодильником. Суміш повільно охолоджували до кімнатної температури протягом ночі, після цього охолодження продовжували у холодильнику. Продукт збирали шляхом фільтрації, промили метанолом (15мл), висушували протягом 15 хвилин, а після цього висушували у вакуумній печі при 60°C протягом ночі. Продукт, Сполуку J, було отримано у вигляді довгих дрібних білих голчастих кристалів (4.79 г). Другий вихід отримали з об'єднаного неочищеного продукту і рекристалізованого маточного розчину (0.84 г). Обидва виходи очищували і об'єднували, загальна кількість становила 5.63 г, 68% вихід. т.п. 280-82°C. ¹H ЯМР (500 МГц, D₂O) δ 1.34-1.43 (м, 4H), 1.46-1.54 (м, 2H), 1.82-1.90 (м, 4H), 2.76 (т, J=7.6 Гц, 2H), 2.95 (т, J=7.8 Гц, 2H), 3.35 (кв. т, J=7.2 Гц, 1H). ¹³C ЯМР (125 МГц, D₂O) δ 21.5, 23.6, 29.3, 45.1, 47.9, 59.5. FT-IR(KBr) ν_{max} 3558, 3501, 2972, 1647, 1587, 1466.

Приготування 3-циклогептиламіно-1-пропансульфонової кислоти (Сполука CK)



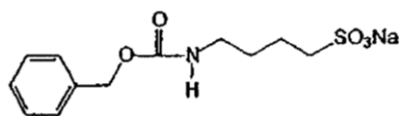
Циклогептиламін (3.9 мл, 30 ммоль) додавали до розчину 1,3-пропансультону (4.1 г, 33 ммоль) в THF (65 мл). Суміш нагрівали зі зворотним холодильником протягом 5 годин з нагрівальним кожухом. Суміш охолоджували до кімнатної температури, тверду речовину збирали шляхом фільтрації, а потім висушували у вакуумній печі протягом 1 години при 60°C (6.21 г). Тверду речовину розчинили у суміші метанол/вода (30 мл/3мл, в/в). Розчин повільно охолоджували до кімнатної температури, потім охолоджували на крижаній бані. Тверду речовину збирали шляхом фільтрації, промивали метанолом, висушували на повітрі протягом 15 хвилин, далі висушували у вакуумній печі при 60°C. Сполуку CK отримали у вигляді невеликих білих пластівців (5.08 г, 72% вихід), т.п. 341-43°C. ¹H ЯМР (500 МГц, D₂O) δ 1.21-1.42 (м, 8H), 1.45-1.51 (м, 2H), 1.79-1.89 (м, 4H), 2.76 (т, J=7.3 Гц, 2H), 2.96 (т, J=7.8 Гц, 2H), 3.35 (м, J=4.6 Гц, 1H). ¹³C ЯМР (125 МГц, D₂O) δ 21.6, 23.3, 27.3, 30.5, 43.6, 48.0, 59.6. FT-IR (KBr) ν_{max} 2924, 1615, 1464, 1243.

Приготування 3-бензилоксикарбоніламіно-2-гідрокси-1-пропансульфонові кислоти натрієвої солі (Сполука AC)



3-Аміно-2-гідрокси-1-пропансульфонову кислоту (15.51 г, 100 ммоль) розчиняли у воді (150 мл) за допомогою 1 еквіваленту NaOH (4.08 г). Додавали розчин CBZ-OSuc (27.4 г, 110 ммоль) в MeCN (300 мл). Після перемішування протягом 4 годин при кімнатній температурі, розчинник випарювали при зниженому тиску. Вологий "млинець" (один ваговий еквівалент води) суспендували в ацетоні (400 мл) і нагрівали під зворотним холодильником протягом 20 хвилин. Суміш охолоджували до кімнатної температури, а тверду речовину збирали шляхом фільтрації, промивали в ацетоні і висушували протягом ночі у вакуумній печі при 40°C. Сполуку AC отримали у вигляді білої твердої речовини (28.85 г, 87.6 ммоль, 88%). ¹H і ¹³C ЯМР було узгоджено зі структурою.

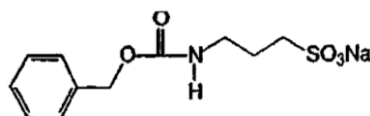
Приготування 4-бензилоксикарбоніламіно-1-бутансульфонові кислоти натрієвої солі (Сполука AD)



4-Аміно-1-бутансульфонові кислоти натрієву сіль (0.516 г, 2.95 ммоль) розчиняли у воді до кінцевої концентрації 0.5 М (блід-жовтий розчин). Додали розчин CBZ-OSuc в CH₃CN (2 М, 1.55 мл, 3.1 ммоль, 1.05 екв.). Реагент випав в осад. Суміш 1,4-діоксану і етанолу додавали до майже повного розчинення твердої речовини. Через 3.75 год, роз-

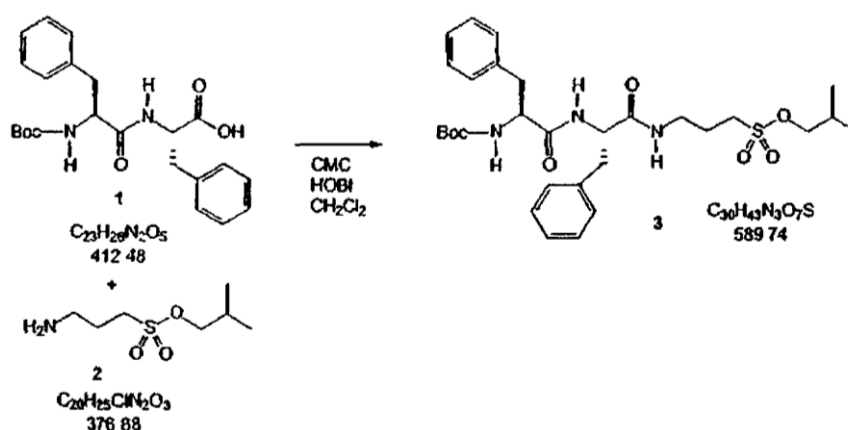
чинник випарили при зниженому тиску. Тверду речовину висушили in vacuo протягом вихідних. Тверду речовину потім суспендували у ацетоні і нагрівали зі зворотним холодильником протягом 30 хвилин. Суміш охолоджували до кімнатної температури, тверду речовину збирали шляхом фільтрації, промивали ацетоном і висушували протягом ночі in vacuo. Сполуку AD отримали у вигляді білої чистої твердої речовини (0.7610 г, 2.32 ммоль, 78%). ¹H ЯМР узгоджувалось зі структурою.

Приготування 3-бензилоксикарбоніламіно-1-пропансульфонові кислоти натрієвої солі (Сполука AE)

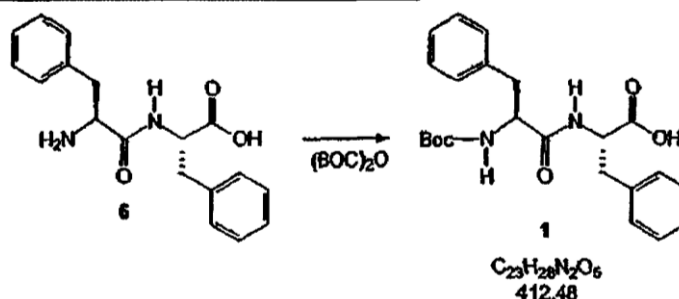


3-Аміно-1-пропансульфонові кислоти натрієву сіль (1.09 г, 6.76 ммоль) розчиняли у воді до кінцевої концентрації 0.5 М. Додавали розчин CBZ-OSuc у CH₃CN (2 М, 3.55 мл, 7.1 ммоль, 1.05 екв.). Реагент випадав у осад. Додавали суміш 1,4-діоксану і етанолу, доки майже вся тверда речовина не розчинилась. Через 3.75 години, розчинник випарювали при зниженому тиску. Тверду речовину висушували in vacuo протягом вихідних. Після цього тверду речовину суспендували в ацетоні і нагрівали зі зворотним холодильником протягом 30 хвилин. Суміш охолоджували до кімнатної температури, тверду речовину збирали шляхом фільтрації, промивали ацетоном і висушували протягом ночі in vacuo. Сполуку AE отримали у вигляді білої чистої твердої речовини (1.58 г, 5.06 ммоль, 75%). ¹H ЯМР узгоджувалось зі структурою. 90% чистоти (10% моль гомотаурину).

Приготування L-(N-Boc)-Phe-L-Phe-гомотауринового ізобутилового естеру



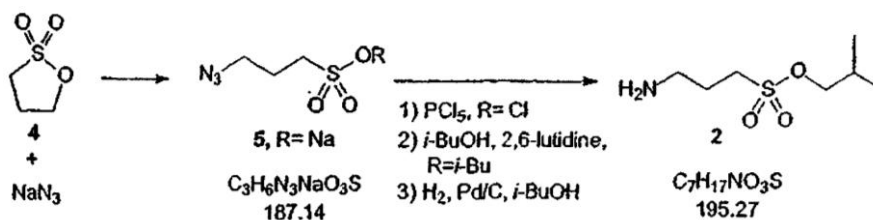
Компонент 1: L-(N-Boc)-Phe-L-Phe



Розчин (Boc)₂O (800 мг, 3.5 ммоль) у 1,4-діоксані (5 мл) додавали до холодного (0°C) розчину ди-L-Phe-Phe (1 г, 3.20 ммоль) в 1,4-діоксані (6 мл) і 1N NaOH (3.3 мл). Суміш перемішували при 0-5°C протягом 2 годин. Іншу частину (BOC)₂O (100 мг) додали, і суміш перемішували протягом додаткових 60 хвилин при 0-5°C, а після цього при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. Після цього суміш випарили насухо. Тверду речовину перенесли у суміш вода/EtOAc, довели pH до 2 за допомогою 2N HCl. Водний шар екстрагували три-

чі за допомогою EtOAc. Об'єднані органічні шари висушували за допомогою сольового розчину, а розчинник випарювали. Певна частина твердої речовини залишилась нерозчинною у суміші EtOAc/CHCl₃; її видалили шляхом фільтрації. Очищена N-Boc-L-Phe-L-Phe 1 була отримана у вигляді білої пінистої твердої речовини (913.7 мг, 2.215 ммоль, 71% вихід).

Компонент 2: 3-аміно-1-пропансульфонової кислоти ізобутиловий естер



Стадія 1: 3-азидо-1-пропансульфонової кислоти натрієва сіль (5)

Розчин 1,3-пропансультону 4 (6.12 г, 49.1 ммоль) в ацетоні (30 мл) додавали до суміші азиду натрію (3.22 г, 49.1 ммоль) у воді/ацетоні (70 мл, 20 до 50). Чистий розчин перемішували при кімнатній температурі. Реакція завершилась протягом 1 години. Розчинник випарювали при зниженому тиску. Отриману тверду речовину промивали гарячим етером (50 мл), а потім етером при кімнатній температурі (150 мл). Після цього тверду речовину висушували у вакуумній печі при 40°C

протягом ночі. Потрібна Сполука 5 була отримана у вигляді білої твердої речовини (8.69 г, 46.4 ммоль, 95% вихід).

Стадія 2: 3-азидо-1-пропансульфонілхлорид
3-Азидо-1-пропансульфонової кислоти натрієва сіль 5 (1.87 г, 10.0 ммоль) суспендували в сухому бензолі (20 мл), до суспензії додали PCl₅ (2.3 г, 10.5 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин, потім при легкому зрошенні протягом 1 години. Бензол і P(O)Cl₃ видаляли шляхом випарювання при зниженому тиску. До неочищеної суміші додавали бензол, а

розчинник видаляли при зниженому тиску. Залишок висушували *in vacuo*. Сухий залишок розчинили у дихлорметані (зневоджений, 15 мл) і охолодили при -10°C за допомогою крижаної/ацетонової бані.

Стадія 3: 3-азидо-1-пропансульфонової кислоти ізобутиловий естер

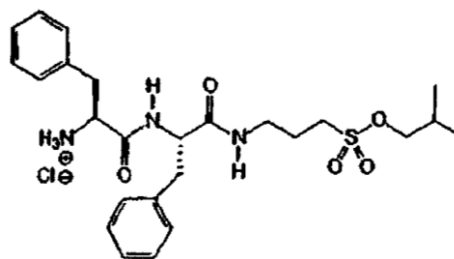
Розчин ізобутанолу (1.00 мл, 10.8 ммоль) і 2,6-лутидину (1.3 мл, 11.2 ммоль) в дихлорметані (10 мл) повільно додавали до холодного розчину сульфонілхлориду. Суміш перемішували при -10°C протягом 5 хвилин, а потім при кімнатній температурі протягом 2 годин. Реакцію гасили водою і додавали дихлорметан, щоб виділити речовину. Органічний шар промивали один раз водою, водним насиченим розчином NaHCO_3 , розсоллом, а потім висушували над сульфатом магнію. Розчинник видаляли шляхом випарювання при зниженому тиску, а залишок висушували *in vacuo*. Залишки 2,6-лутидину гідрохлориду видаляли за допомогою промивання залишку етером. Отримана масляниста речовина (1.78 г) потім пропустили через флеш-колонку (сілікагель, EtOAc в гексанах від 15% до 20%), для того щоб отримати бажаний естер у вигляді маслянистої речовини (790 мг, 35%).

Стадія 4: 3-аміно-1-пропансульфонової кислоти ізобутиловий естер Розчин ізобутилового 3-азидопропансульфонату (1.13 г, 5.11 ммоль) в ізобутанолі (10 мл) додавали під H_2 через канюлю до суспензії Pd/C (10%, 200 мг) в ізобутанолі (4 мл), який був насичений H_2 . Суміш потім перемішували під H_2 (40 фунт./кв.дюйм) при кімнатній температурі протягом ночі. Після цього тверду речовину видалили за допомогою фільтрації. Фільтрат випарили насухо. Залишок висушили *in vacuo*. Бажану Сполуку 2, гомотаурину ізобутиловий естер отримали у вигляді коричневої маслянистої речовини (808.7 мг, 81%).

Реакція Компонента 1 з Компонентом 2

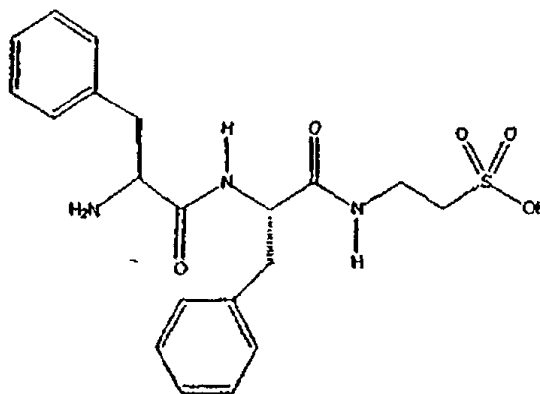
НОВТ (340 мг, 2.215 ммоль) додавали до холодного ($0-5^{\circ}\text{C}$) розчину N-Boc-L-Phe-L-Phe 1 (913.7 мг, 2.215 ммоль) і гомотаурину ізобутилового естеру 2 (423 мг, 2.21 ммоль) в дихлорметані (зневоджений, 30 мл). Через 5 хвилин, розчин 1-циклогексил-3-(2-морфоліноетил)карбодіімід мето-р-толуенсульфонату (982 мг, 2.215 ммоль) в дихлорметані (10 мл) додавали краплями. Розчин перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Суміш розвели дихлорметаном (50 мл), а органічний шар промили послідовно 1N NaHSO_4 , водним насиченим NaHCO_3 , розсоллом, і висушували над сульфатом натрію. Розчинник видаляли шляхом випарювання при зниженому тиску. Три сполуки в суміші були показані на TLC. Оскільки домішки були менш розчинними в метанолі, повторна обробка метанолом з наступною фільтрацією дала змогу видалити більшість домішок. Колонкова хроматографія на сілікагелі (2% MeOH в CHCl_3) дозволила отримати трипептид 3 у вигляді склоподібної твердої речовини бурштинового кольору (156.1 мг, 12%).

Приготування L-Phe-L-Phe-гомотаурину ізобутилового естеру



Концентровану HCl (0.7 мл) додавали до холодного (0°C) розчину N-Boc-L-Phe-L-Phe-гомотаурину ізобутилового естеру (202 мг, 0.343 ммоль) в метанолі. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин, а після цього залишили стояти в холодильнику протягом ночі. Розчинник видаляли при зниженому тиску, а тверду речовину, що залишилася, висушували *in vacuo* до утворення L-Phe-L-Phe-гомотаурину ізобутилового естеру у вигляді білої твердої речовини (171.8 мг, 95%).

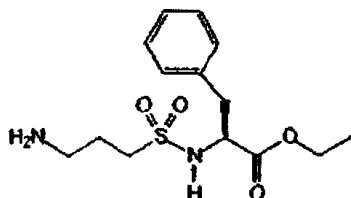
Приготування L-Phe-L-Phe-гомотаурину (Сполука X)



Розчин N-BOC-L-фенілаланін-N-гідроксисукцинімід естеру (400 мг, 1.1 ммоль) в суміші етанолу (6 мл) і 1,4-діоксану (4 мл) додавали до розчину L-Phe-гомотаурину (273 мг, 1.0 ммоль) в 1N NaOH (1.05 мл), води (3 мл) і етанолу (4 мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Розчинник видаляли при зниженому тиску, а тверду речовину (601.9 мг) суспендували в суміші ацетону (8 мл) та ізопропанолу (0.2 мл) і перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Суміш нагрівали із зворотним холодильником протягом 30 хвилин, а потім охолоджували до кімнатної температури. Тверду білу речовину збирали шляхом фільтрації, промивали етером, потім висушували у вакуумній печі протягом 45 хвилин. Отриману внаслідок цього тверду речовину (423.1мг) розчинили в суміші вода/трет-бутанол (7:3,5мл) і обробили за допомогою Amberlite IR-120 plus (промивним, 15 г суха вага) протягом 2 хвилин при кімнатній температурі. Залишок видаляли шляхом фільтрації промивали 3 рази сумішшю води і трет-бутанолу (10 мл). Додали концентровану HCl (4 мл). Розчинники видалили при зниженому тиску, а отриману внаслідок цього тверду речовину висушили у вакуумі. Сполу-

ка була очищена за допомогою рекристалізації з суміші розчинників THF і MeOH. Отриману тверду речовину нагрівали зі зворотним холодильником в метанолі (приблизно 3 мл) до зникнення жовтавого забарвлення. Тверда речовина була висушена *in vacuo*. Сполуку X отримали у вигляді білої твердої речовини (84.4 мг, 20%). ^1H і ^{13}C ЯМР було узгоджено зі структурою.

Приготування N-(3-амінопропан-1-сульфоніл)-фенілаланіну етилового естеру (Сполука CL)

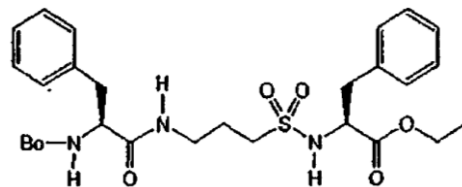


3-хлорпропан-1-сульфоніл хлорид (10 ммоль, 1.21 мл) додавали краплями до холодного (-10°C) розчину L-фенілаланіну етилового естеру (10 ммоль, 2.3 г) і 4-метилморфоліну (20 ммоль, 2.2 мл) в дихлорметані (30 мл). Суміш перемішували протягом 30 хвилин при -10°C і протягом 2 годин при кімнатній температурі. Суміш розчиняли у дихлорметані (40 мл) і промивали двічі водою, один раз розсолем, висушували над сульфатом натрію. Випарювання розчинника при зниженому тиску призвело до утворення майже чистого 3-хлорпропілсульфонамід у вигляді жовтої маслянистої речовини у кількісному виході. ^1H і ^{13}C ЯМР було узгоджено зі структурою.

Суміш 3-хлорпропілсульфонамід (10 ммоль), азиду натрію (20 ммоль) і каталітичної кількості Bu_4NI в DMF (40 мл) нагрівали при 60°C протягом 24 годин. Суміш розвели етилацетатом, промили тричі водою і один раз розсолем, висушували над сульфатом натрію. Випарювання розчинника призвело до утворення азиду у вигляді коричневої маслянистої речовини (3.0489 г, 8.96 ммоль, 90%). ^1H і ^{13}C ЯМР було узгоджено зі структурою.

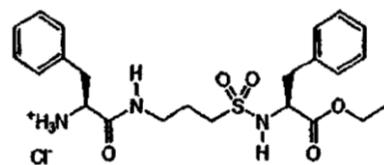
Азид (2.70 г, 7.94 ммоль) перемішували під H_2 (40 фунт/кв. дюйм) з 10% Pd/C (348 мг) в етанолі (16 мл) при кімнатній температурі протягом ночі. Тверду речовину видаляли шляхом фільтрації над целітом. Фільтрат обробляли TMSCl/EtOH, для того щоб отримати кристалічну сіль гідрохлориду продукту. Розчинник випарювали, що дало густий залишок (2.2 г, 6.27 ммоль, 79%), який не кристалізувався за жодних умов, які було застосовано. Неочищену сіль соляної кислоти розчиняли в дихлорметані і промивали один раз насиченим розчином бікарбонатом натрію. Органічний шар відновлювали і висушували над сульфатом натрію. Розчинник видаляли шляхом випарювання при зниженому тиску. Залишок розчиняли в метанолі і обробляли активованим вугіллям. Тверду речовину видаляли шляхом фільтрації над целітом, а фільтрат випарювали насухо. Залишок висушували *in vacuo*, що дало маслянисту речовину жовто-коричневого кольору (1.3969 г, 56% від азиду). ^1H і ^{13}C ЯМР було узгоджено зі структурою Сполуки CL.

Приготування N-Бос-L-Phe-(3-амінопропан-1-сульфоніл)-L-Phe етилового естеру (Сполука Y)



Розчин N-t-BOC-L-Phe N-гідрокисукцинімід естеру (2.80 ммоль, 1.01 г) в дихлорметані (12 мл) додавали до холодного (0°C) розчину 3-амінопропан-1-сульфоніл-L-Phe-OEt (2.66 ммоль, 839 мг) в дихлорметані (10 мл). Суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Суміш розчиняли в дихлорметані, і промивали 2N HCl, насиченим водним розчином NaHCO_3 і розсолем. Органічний шар висушували над сульфатом магнію, а розчинник видаляли при зниженому тиску. Залишок пропускали через флеш колонкову хроматографію на силікагелі (2% MeOH в CHCl_3). Виділили частину чистої очікуваної речовини (600 мг). Залишок змішували з 40% сукцинімідом. Деяку кількість 3-амінопропанолу (70 мкл) додали до суміші, яку розчинили в дихлорметані (8 мл) і охолоджували до 0°C . Суміш перемішували протягом 1 години при кімнатній температурі. Суміш розчинили у дихлорметані, і промили 2N HCl, насиченим водним розчином NaHCO_3 , розсолем. Органічний шар висушували над сульфатом магнію, а розчинник видаляли при зниженому тиску. Речовина була очищена за допомогою флеш колонкової хроматографії на силікагелі (2% MeOH в CHCl_3). Іншу частину чистої очікуваної речовини (432.4 мг) виділили разом з аддуктом сукцинімід і 3-амінопропанолу (220.6 мг, 0.684 ммоль). Сполуку Y отримали у вигляді білої кристалічної пінистої твердої речовини (1030 мг, 1.83 ммоль, 65%). ^1H і ^{13}C ЯМР було узгоджено зі структурою.

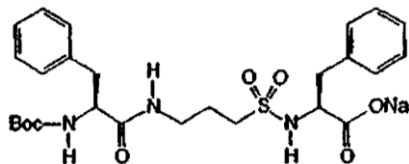
Приготування L-Phe-(3-амінопропан-1-сульфоніл)-L-Phe етилового естеру (Сполука Z)



Концентровану HCl (0.8 мл) додавали до холодного (0°C) розчину N-Бос-L-Phe-(3-Амінопропан-1-Сульфоніл)-L-Phe етилового естеру (197 мг, 0.350 ммоль) в етанолі (8 мл). Суміш охолоджували за допомогою крижаної/водяної бані і перемішували протягом 45 хвилин і протягом 3 годин при кімнатній температурі. Суміш тримали у холодильнику (-20°C) протягом вихідних. Розчинник видаляли при зниженому тиску. Залишок етанолу видаляли шляхом триразового випарювання разом з хлороформом при зниженому тиску. Залишок висушували *in vacuo*, що дало не зовсім білу кристалічну тверду речовину (175.3 мг) у кіль-

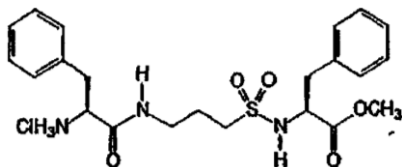
кісному виході. ^1H і ^{13}C ЯМР було узгоджено зі структурою Сполуки Z.

Приготування L-(N-Boc)-Phe-(3-амінопропан-1-сульфоніл)-L-Phe натрієвої солі (Сполука AA)



Один еквівалент 1N NaOH (202 мкл) додавали до розчину L-(N-Boc)-Phe-(3-амінопропан-1-сульфоніл)-L-Phe етилового естеру (110 мг, 0.197 ммоль) в метанолі (2 мл). Суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Після перемішування протягом ночі була отримана біла суспензія. Додали MeOH (1 мл), воду (1 мл) і 1N NaOH (10 мкл). Суміш перемішували на теплій водяній бані протягом 2 годин. Розчинник метанол видаляли при зниженому тиску. Мокрий залишок потім виморожували, що дало Сполуку AA у вигляді білого порошку, кількісний вихід (110.2 мг). ^1H і ^{13}C ЯМР було узгоджено зі структурою.

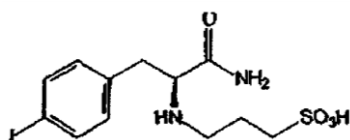
Приготування L-Phe-(3-амінопропан-1-сульфоніл)-L-Phe метилового естеру (Сполука AB)



Був проведений гідроліз за допомогою традиційної LiOH/MeOH методики. Речовина була очищена шляхом рекристалізації з EtOAc і гексанів.

L-(N-Boc)-Phe-(3-амінопропан-1-сульфоніл)-L-Phe-OH (203 мг, 0.382 ммоль) розчиняли в метанолі (4 мл) і розчин охолоджували до 0°C . Додавали концентровану HCl (0.35 мл) і суміш перемішували протягом 2 годин при 0°C і протягом 2.5 годин при кімнатній температурі. Леткі розчинники видаляли при зниженому тиску. Водний залишок виморожували, що дало білу тверду речовину (171.4 мг). ЯМР і МС показали, що продукт є сумішшю вільної кислоти і метилового естеру. МС виявила також сильну асоціацію з пептидом. Димер становив основну молекулу на МС. Тверду речовину розчиняли в метанолі і обробляли HCl протягом ночі при кімнатній температурі. Розчинник випарювали і залишок висушували *in vacuo*. Отримували білу пінисту тверду речовину (180.4 мг, 97%). ^1H і ^{13}C ЯМР було узгоджено зі структурою Сполуки AB.

Приготування 4-йод-N-(3-сульфопропіл)-L-фенілаланінаміду (Сполука CO)

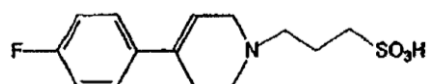


Тіоніл хлорид (8.2 мл, 112.5 ммоль) додавали до холодного MeOH (60 мл, на льодяній бані). Льодяну баню видаляли і 4-йод-L-фенілаланін (6.55 г, 22.4 ммоль) додавали до суміші. Розчин перемішували зі зворотним холодильником протягом 2 годин. Розчинник видаляли при зниженому тиску. Залишок твердої речовини розчиняли в MeOH (40 мл) і розчин наливали в Et₂O (300 мл). Тверду речовину збирали шляхом фільтрації, промивали Et₂O (2x50 мл) і висушували *in vacuo*.

Тверду речовину (1.96 г, 5.8 ммоль) розчиняли у мінімальній кількості води. До розчину додавали водний NH₄OH (28-30%, 15 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом вихідних. Розчинник видаляли при зниженому тиску і додавали EtOAc (15 мл). Суміш нагрівали зі зворотним холодильником. Гарячий розчин фільтрували. Фільтрат охолоджували до кімнатної температури і зберігали в холодильнику. Тверду речовину збирали шляхом фільтрації, промивали EtOAc, що дало 4-йодфенілаланінамід.

Амід (1.3 г, 4.4 ммоль) розчиняли в 15 мл 2-бутанону з декількома краплями DMF перед додаванням 1,3-пропансульфону (560 мг, 4.9 ммоль). Реакційну суміш перемішували зі зворотним холодильником протягом 2 годин. Суміш охолоджували до кімнатної температури. Тверду речовину збирали шляхом фільтрації, промивали ацетоном (2x20 мл) і висушували *in vacuo*. Тверду речовину суспендували в MeOH (25 мл) і невеликій кількості води (1 мл). Суспензію перемішували зі зворотним холодильником. Тверду речовину збирали шляхом фільтрації, поки суміш була ще гарячою. Тверду речовину промивали гарячим MeOH (2x10 мл). Сполуку SO отримували у вигляді білої твердої речовини (320 мг).

Приготування 3-[4-(4-фторфеніл)-1,2,3,6-тетрагідропіридин-1-іл]-1-пропансульфонові кислоти (Сполука F)

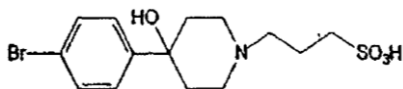


4-(4-фторфеніл)-1,2,3,6-тетрагідропіридину гідрохлорид (2.58 г, 14.5 ммоль) обробляли 1N NaOH (20 мл). Водну суміш екстрагували за допомогою CH₂Cl₂ (20 мл). Органічний шар відокремлювали і висушували над MgSO₄. Розчинники видаляли шляхом випарювання при зниженому тиску.

До розчину 4-(4-фторфеніл)-1,2,3,6-тетрагідропіридину (1.96 г, 13.7 ммоль) в ацетоні (30 мл) додавали 1,3-пропансульфон (1.74 г, 14.5 ммоль). Суміш перемішували зі зворотним холодильником протягом ночі. Тільки невелика кількість сполуки осаджувалася. Отриману суспензію охолоджували, перемішуючи, до кімнатної температури, більша кількість твердої речовини осаджувалася. Суспензію нагрівали з додаванням невеликої кількості MeOH до повного розчинення твердої речовини. Отриманий розчин перемішували зі зворотним холодильником протягом декількох хвилин і охолоджували, перемішуючи, до кім-

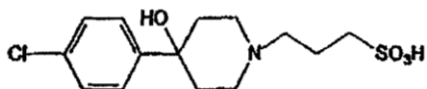
натної температури. Тверду речовину збирали шляхом фільтрації, промивали MeOH і висушували in vacua. Це приводило до виділення Сполуки F, 1.33 г (32%).

Приготування 3-[4-(4-бромфеніл)-4-гідроксипіперидин-1-іл]-1-пропансульфонової кислоти (Сполука G)



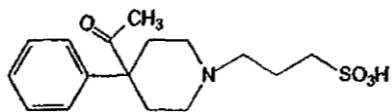
До розчину 4-(4-бромфеніл)-4-піперидинолу (2.51 г, 9.8 ммоль) в MeOH (25 мл) додавали 1,3-пропансультон (1.28 г, 10.7 ммоль). Суміш перемішували зі зворотним холодильником протягом 2 годин. Тільки невелика кількість сполуки осаджувалася. Отриману суспензію охолоджували, перемішуючи, до кімнатної температури і додавали розчин 50% MeOH/ацетон для осадження максимальної кількості сполуки. Тверду речовину збирали шляхом фільтрації, промивали 50% MeOH/Ацетон (2x25 мл) і висушували in vacua. Це приводило до виділення Сполуки G, 2.11 г (57%).

Приготування 3-[4-(4-хлорфеніл)-4-гідроксипіперидин-1-іл]-1-пропансульфонової кислоти (Сполука H)



До розчину 4-(4-хлорфеніл)-4-піперидинолу (2.5 г, 11.8 ммоль) в ацетоні (25 мл) додавали 1,3-пропансультон (1.56 г, 13.0 ммоль). Суміш перемішували зі зворотним холодильником протягом 2 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури. Тверду речовину збирали шляхом фільтрації, промивали ацетоном (2x20 мл) і висушували in vacua. Це приводило до виділення Сполуки H, 2.83 г (72%).

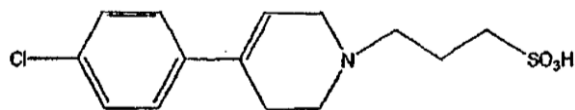
Приготування 3-(4-ацетил-4-фенілпіперидин-1-іл)-1-пропансульфонової кислоти (Сполука I)



4-Ацетил-4-фенілпіперидину гідрохлорид (3.32 г, 12.5 ммоль) обробляли 1N NaOH (20 мл). Водну суміш екстрагували з CH₂Cl₂ (20 мл). Органічний шар відокремлювали, висушували над Na₂SO₄, фільтрували, і розчинник видаляли при зниженому тиску.

До розчину 4-ацетилфенілпіперидину (1.83 г, 9.0 ммоль) в ацетоні (22 мл) додавали 1,3-пропансультон (1.20 г, 10.0 ммоль). Суміш перемішували зі зворотним холодильником протягом 2 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури. Тверду речовину збирали шляхом фільтрації, промивали ацетоном (2x20 мл) і висушували in vacua. Це приводило до виділення Сполуки I, 2.65 г (90%).

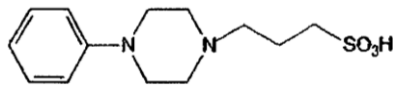
Приготування 3-[4-(4-хлорфеніл)-1,2,3,6-тетрагідропіридин-1-іл]-1-пропансульфонової кислоти (Сполука J)



4-(4-хлорфеніл)-1,2,3,6-тетрагідропіридину гідрохлорид (2.52 г, 10.9 ммоль) обробляли 1N NaOH (20 мл); і водну суміш екстрагували CH₂Cl₂ (20 мл). Органічний шар відокремлювали, висушували над Na₂SO₄ і фільтрували. Розчинник видаляли при зниженому тиску.

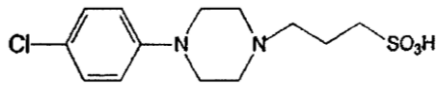
До розчину 4-(4-хлорфеніл)-1,2,3,6-тетрагідропіридину (2.07 г, 10.7 ммоль) в ацетоні (25 мл) додавали 1,3-пропансультон (1.41 г, 11.8 ммоль). Суміш перемішували зі зворотним холодильником протягом 2 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури. Тверду речовину збирали шляхом фільтрації, промивали ацетоном (2x20 мл) і висушували in vacua. Речовину суспендували в 50% MeOH/ацетон (75 мл). Суспензію перемішували зі зворотним холодильником протягом 5 хвилин перед додаванням 25 мл холодного ацетону. Тверду речовину фільтрували і промивали ацетоном (2x25 мл). Це приводило до виділення Сполуки J, 1.48 г (44%).

Приготування 3-(4-фенілпіперазин-1-іл)-1-пропансульфонової кислоти (Сполука K)



До розчину 1-фенілпіперазину (2.0 г, 1.9 мл, 12.3 ммоль) в ацетоні (20 мл) додавали 1,3-пропансультон (1.53 г, 12.9 ммоль). Суміш перемішували зі зворотним холодильником протягом 2 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури. Тверду речовину збирали шляхом фільтрації, промивали ацетоном (2x25 мл) і висушували in vacua. Це приводило до виділення Сполуки K, 3.04 г (87%).

Приготування 3-[4-(4-хлорфеніл)піперазин-1-іл]-1-пропансульфонової кислоти (Сполука L)

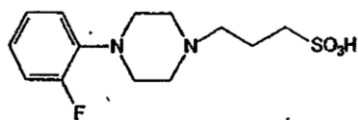


1-(4-хлорфеніл)піперазину дигідрохлорид (2.5 г, 9.3 ммоль) обробляли 1N NaOH (40 мл); і водну суміш екстрагували CH₂Cl₂ (40 мл). Органічний шар відокремлювали, висушували над Na₂SO₄, фільтрували і розчинник видаляли при зниженому тиску.

До розчину 1-(4-хлорфеніл)піперазину (1.62 г, 8.2 ммоль) в ацетоні (20 мл) додавали 1,3-пропансультон (1.06 г, 8.6 ммоль). Суміш перемішували зі зворотним холодильником протягом 2 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури. Тверду речовину збирали шляхом фільтрації, промивали ацетоном (2x25 мл) і вису-

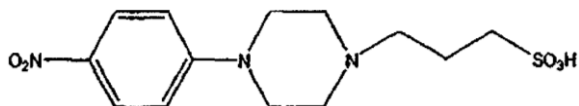
шували *in vacuo*. Це приводило до виділення Сполуки L, 2.11 г (81%).

Приготування 3-[4-(2-фторфеніл)піперазин-1-іл]-1-пропансульфонової кислоти (Сполука M)



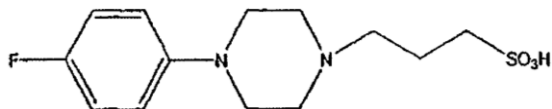
До розчину 1-(2-фторфеніл)піперазину (2.5 г, 2.2 мл, 13.9 ммоль) в ацетоні (25 мл) додавали 1,3-пропансультон (1.73 г, 14.6 ммоль). Суміш перемішували зі зворотним холодильником протягом 2 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури. Тверду речовину збирали шляхом фільтрації, промивали ацетоном (2x25 мл) і висушували *in vacuo*. Це приводило до виділення Сполуки M, 3.56 г (85%).

Приготування 3-[4-(4-нітрофеніл)піперазин-1-іл]-1-пропансульфонової кислоти (Сполука N)



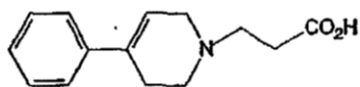
До розчину 1-(4-нітрофеніл)піперазину (2.58 г, 12.1 ммоль) в ацетоні (25 мл) додавали 1,3-пропансультон (1.06 г, 8.6 ммоль). Суміш перемішували зі зворотним холодильником протягом 2 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури. Тверду речовину збирали шляхом фільтрації, промивали ацетоном (2x25 мл) і висушували *in vacuo*. Це приводило до виділення Сполуки N, 2.85 г (71%).

Приготування 3-[4-(4-фторфеніл)піперазин-1-іл]-1-пропансульфонової кислоти (Сполука P)



До розчину 1-(4-фторфеніл)піперазину (2.0 г, 11.1 ммоль) в ацетоні (20 мл) додавали 1,3-пропансультон (1.46 г, 11.7 ммоль). Суміш перемішували зі зворотним холодильником протягом 2 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури. Тверду речовину збирали шляхом фільтрації, промивали ацетоном (2x25 мл) і висушували *in vacuo*. Це приводило до виділення Сполуки P, 2.62 г (78%).

Приготування 3-(4-феніл-1,2,3,6-тетрагідропіридин-1-іл)пропаносевої кислоти (Сполука Q)

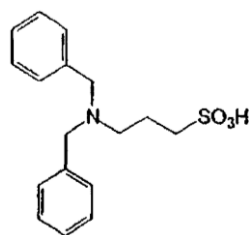


4-феніл-1,2,3,6-тетрагідропіридину гідрохлорид (1.5 г, 7.8 ммоль) суспендували в 16 мл CH_2Cl_2 . До цієї суспензії додавали триетиламін (2.1 мл, 15.3 ммоль), а після цього метил 3-

бромпропіонат (1.0 мл, 9.2 ммоль). Реакцію перемішували при кімнатній температурі протягом 4 годин і зі зворотним холодильником протягом 2 годин. Реакційну суміш промивали водою, 1N HCl (2x20 мл), 1N NaOH (2x20 мл) і розсолем (1x20 мл). Органічний шар відокремлювали, висушували над Na_2SO_4 , фільтрували; і розчинник видаляли при зниженому тиску.

До неочищеної речовини додавали 2N NaOH (15 мл). Суміш перемішували зі зворотним холодильником протягом 1 години. Реакційну суміш промивали CH_2Cl_2 (3x20 мл) і нейтралізували концентрованою HCl. Водний розчин концентрували насухо при зниженому тиску, що дало твердий залишок. Натрію хлорид в залишку видаляли наступним шляхом (у трьох повторностях): розчиняли залишок в мінімальній кількості води, обробляли водний розчин ацетоном, видаляли отриману тверду речовину шляхом фільтрації, і концентрували фільтрат насухо при зниженому тиску. Це призводило до виділення Сполуки Q (159.4 мг).

Приготування 3-дибензиламіно-1-пропансульфонової кислоти (Сполука AV)



До розчину дибензиламіну (9.8 мл, 50.8 ммоль) в толуолі (50 мл) додавали 1,3-пропансультон (6.50 г, 53.3 ммоль). Суміш перемішували зі зворотним холодильником протягом 3 годин. На дні колби утворилась в'язка пастоподібна речовина. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури. Верхній шар був декантований; а пасту, нагріваючи, частково розчинили в EtOAc. Суміш вилили в 10% EtOAc/гексани (200 мл). Суміш нагрівали і паста розтеклась по стінках конічної колби. Розчинник видалили. Цей процес повторювали двічі. MeOH (75 мл) додавали до пасти. Суміш нагрівали до появи білої твердої речовини. Тверду речовину збирали шляхом фільтрації, промивали холодним MeOH, і висушували *in vacuo*, що дало Сполуку AV, 7.03 г (43%).

Приготування 3-(4-ціано-4-фенілпіперидин-1-іл)-1-пропансульфонової кислоти (Сполука E)

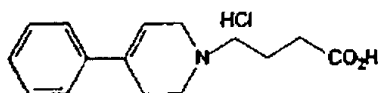


4-ціано-4-фенілпіперидину гідрохлорид (2.0 г, 9.0 ммоль) обробляли 1N NaOH (20 мл), а водну фазу екстрагували CH_2Cl_2 (20 мл). Органічний шар відокремлювали, висушували над MgSO_4 , фільтрували, а розчинник видаляли при зниженому тиску.

До розчину піперидину (1.43 г, 7.7 ммоль) в ацетоні (20 мл) додавали 1,3-пропансультон (1.02

г, 8.5 ммоль). Суміш перемішували зі зворотним холодильником протягом 2 годин. Отриману суспензію охолоджували до кімнатної температури. Тверду речовину збирали шляхом фільтрації, промивали ацетоном і висушували *in vacuo*. Тверду речовину рекристалізували з MeOH (і "сліди" води), що дало Сполуку E, 800 мг (34%).

Приготування 3-(4-феніл-1,2,3,6-тетрагідропіридин-1-іл)бутанової кислоти гідрохлориду (Сполука R)

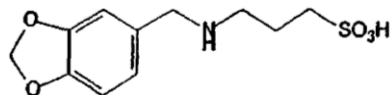


4-феніл-1,2,3,6-тетрагідропіридину гідрохлорид (2.01 г, 10.2 ммоль) обробляли 1N NaOH (20 мл) і водну фазу екстрагували CH_2Cl_2 (20 мл). Органічний шар відокремлювали, висушували над MgSO_4 , фільтрували і розчинник видаляли при зниженому тиску.

Отриманий 4-феніл-1,2,3,6-тетрагідропіридин (1.55 г, 9.7 ммоль) розчиняли в 20 мл 2-бутанону. До цього розчину додавали карбонат калію (2.02 г, 14.6 ммоль). Суміш перемішували 30 хвилин при кімнатній температурі; додавали етил 4-бромбутират (1.46 мл, 10.1 ммоль). Реакційну суміш перемішували зі зворотним холодильником протягом 5 годин. Після охолодження до кімнатної температури, неорганічні солі відфільтрували. Розчинник випарювали при зниженому тиску. Залишок розчиняли в CH_2Cl_2 (30 мл). Органічну фазу промивали водою (2x30 мл), 2N HCl (2x30 мл) і розсоллом (2x30 мл). Органічний шар висушували Na_2SO_4 , фільтрували, випарювали при зниженому тиску і висушували *in vacuo*. Це привело до виділення 1.55 г (58%) очікуваного естеру.

Естер (5.7 ммоль) розчиняли в 6N HCl (40 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 5 годин і зі зворотним холодильником протягом 1 години перед тим, як її охолоджували до кімнатної температури. Реакційну суміш екстрагували CH_2Cl_2 (3x30 мл). Водну фазу випарювали при зниженому тиску. Залишок розчиняли у воді (20 мл); і водний розчин концентрували насухо при зниженому тиску. Отриману речовину потім висушували *in vacuo*, що дало Сполуку R, 973 мг (61%).

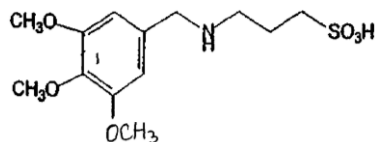
Приготування 3-піпероніламіно-1-пропансульфонової кислоти (Сполука AW)



До розчину піпероніламіну (2.5 мл, 19.8 ммоль) в ацетоні (30 мл) додавали 1,3-пропансультон (2.52 г, 20.8 ммоль). Суміш перемішували зі зворотним холодильником протягом 2 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури. Тверду речовину збирали шляхом фільтрації, промивали ацетоном (2x25 мл) і висушували *in vacuo*. Речовину суспендували в 90% Ацетон/MeOH (75 мл). Суспензію перемішували зі

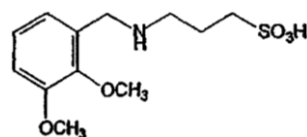
зворотним холодильником протягом 30 секунд, тверду речовину збирали шляхом фільтрації і висушували *in vacuo*. Це привело до виділення Сполуки AW, 2.56 г (45%).

Приготування 3-(3,4,5-триметоксибензил)аміно-1-пропансульфонової кислоти (Сполука AY)



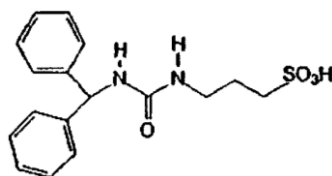
До розчину 3,4,5-триметоксибензиламіну (2.2 мл, 12.7 ммоль) в 2-бутаноні (20 мл) додавали 1,3-пропансультон (1.66 г, 13.3 ммоль). Суміш перемішували зі зворотним холодильником протягом 2 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури. Тверду речовину збирали шляхом фільтрації, промивали ацетоном (2x25 мл) і висушували *in vacuo*. Речовину суспендували в 90% Ацетон/MeOH (75 мл). Суспензію перемішували зі зворотним холодильником протягом 30 секунд, тверду речовину збирали шляхом фільтрації, і висушували *in vacuo*; що дало Сполуку AY, 2.61 г (64%).

Приготування 3-(2,3-диметоксибензил)аміно-1-пропансульфонової кислоти (Сполука AZ)



До розчину 2,3-диметоксибензиламіну (2.2 мл, 15.0 ммоль) в 2-бутаноні (20 мл) додавали 1,3-пропансультон (1.97 г, 15.8 ммоль). Суміш перемішували зі зворотним холодильником протягом 2 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури. Тверду речовину збирали шляхом фільтрації, промивали ацетоном (2x25 мл) і висушували *in vacuo*. Неочищену речовину суспендували в 90% ацетон/MeOH (75 мл). Суспензію перемішували зі зворотним холодильником протягом 30 секунд, тверду речовину збирали шляхом фільтрації, і висушували *in vacuo*; що дало Сполуку AZ, 1.95 г (45%).

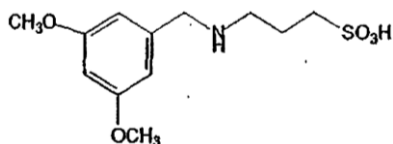
Приготування 3-(N-бензгідрілкарбаміл)аміно-1-пропансульфонової кислоти (Сполука AF)



3-аміно-1-пропансульфову кислоту (1.0 г, 7.2 ммоль) розчиняли в 3N NaOH (370 мг, 9.4 ммоль в 3 мл води). Після охолодження розчину до 0°C, додавали дифенілметил ізоціанат (1.4 мл, 7.2 ммоль). Реакційній суміші давали змогу нагрітися до кімнатної температури, перемішували про-

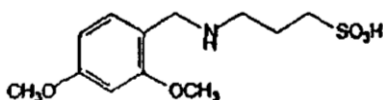
тягом 8 годин (к.т.), після чого додали 3N NaOH (3 мл). Реакційну суміш перемішували протягом 18 годин. Значення pH реакційної суміш довели до 3 за допомогою 5N HCl. Розчинник випарювали при зниженому тиску. EtOH (15 мл) додавали і суміш перемішували зі зворотним холодильником протягом 30 секунд. Гарячу суміш фільтрували. Фільтрат випарювали насухо. Цей процес повторювали ще двічі. Кінцеву речовину висушували *in vacuo*, що дало Сполуку AF, 837 мг (34%).

Приготування 3-(3,5-диметоксибензил)аміно-1-пропансульфонової кислоти (Сполука BA)



До розчину 3,5-диметоксибензиламіну (2.5 г, 15.0 ммоль) в 2-бутаноні (22 мл) додавали 1,3-пропансультон (1.95 г, 15.8 ммоль). Суміш перемішували зі зворотним холодильником протягом 2 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури. Тверду речовину збирали шляхом фільтрації, промивали ацетоном (2x25 мл) і висушували *in vacuo*. Це приводило до виділення Сполуки BA, 2.89 г (67%).

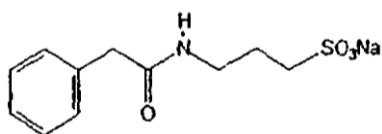
Приготування 3-(2,4-диметоксибензил)аміно-1-пропансульфонової кислоти (Сполука BB)



2,4-диметоксибензиламіну гідрохлорид (2.51 г, 12.3 ммоль) обробляли 1N NaOH (20 мл), і водну фазу екстрагували CH_2Cl_2 (20 мл). Органічний шар відокремлювали, висушували над MgSO_4 , і фільтрували. Розчинник видаляли при зниженому тиску, що дало амін (вільноосновну форму).

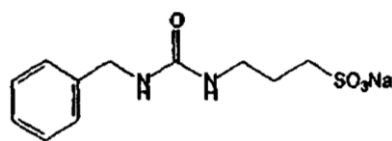
До розчину 2,4-диметоксибензиламіну (1.71 г, 10.3 ммоль) в 2-бутаноні (15 мл) додавали 1,3-пропансультон (1.31 г, 10.7 ммоль). Суміш перемішували зі зворотним холодильником протягом 2.5 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури. Супернатант злили; а пастоподібну речовину промивали ацетоном (2x30 мл), і, нагріваючи, розчиняли в MeOH. Додавання ацетону до розчину метанолу викликало преципітацію. Тверду речовину збирали шляхом фільтрації, промивали ацетоном (2x25 мл), і висушували *in vacuo*; що дало Сполуку BB, 1.14 г (38%).

Приготування 3-(фенілацетамідо)-1-пропансульфонової кислоти натрієвої солі (Сполука AG)



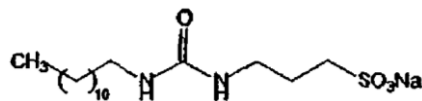
3-аміно-1-пропансульфонову кислоту (1.0 г, 7.2 ммоль) розчиняли в розчині 3M NaOH (7.2 мл). Суміш охолоджували до 0°C перед додаванням фенілацетил хлориду (1.4 мл, 10.8 ммоль). Реакційній суміші давали змогу нагрітися до кімнатної температури і перемішували протягом 22 годин. Розчинник випарювали при зниженому тиску. Залишок суспендували в 50% EtOH/Ацетон. Суміш перемішували зі зворотним холодильником протягом 30 секунд. Тверду речовину збирали шляхом фільтрації і висушували *in vacuo*. Речовину рекристалізували з 95% EtOH/ H_2O і висушували *in vacuo*. Це приводило до виділення Сполуки AG, 880 мг (44%).

Приготування 3-(N-бензилкарбаміл)аміно-1-пропансульфонової кислоти натрієвої солі (Сполука AH)



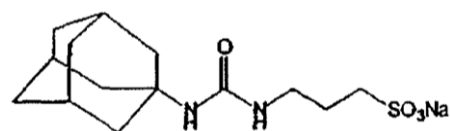
3-аміно-1-пропансульфонову кислоту (1.06 г, 7.7 ммоль) розчиняли в 1.5N NaOH (5.3 мл). До цього розчину додавали бензил ізоціанат (927 мкл, 7.7 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 70°C протягом 30 хвилин, після чого додавали до суміші один еквівалент бензил ізоціанату (927 мкл, 7.7 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 1 години. Розчинник випарювали при зниженому тиску. Залишок суспендували в гарячому ацетоні. Тверду речовину збирали шляхом фільтрації, промивали гарячим ацетоном і висушували *in vacuo*; що дало Сполуку AH, 2.07 г (92%).

Приготування 3-(N-n-додецилкарбаміл)аміно-1-пропансульфонової кислоти натрієвої солі (Сполука AJ)



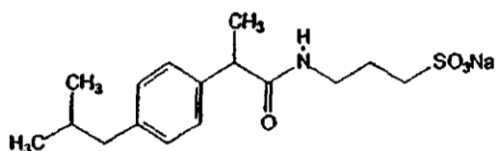
3-аміно-1-пропансульфонову кислоту (1.06 г, 7.7 ммоль) розчиняли в 1.5N NaOH (5.3 мл). До цього розчину додавали n-додецил ізоціанат (1.7 мл, 7.7 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 70°C протягом 30 хвилин, після чого додавали до суміші один еквівалент n-додецил ізоціанату (1.7 мл, 7.7 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 1 години. Розчинник видаляли при зниженому тиску. Залишок суспендували в гарячому ацетоні. Тверду речовину збирали шляхом фільтрації, промивали гарячим ацетоном і висушували *in vacuo*; що дало Сполуку AJ, 2.47 г (86%).

Приготування 3-(N-адамантилкарбаміл)аміно-1-пропансульфонової кислоти натрієвої солі (Сполука AK)



3-аміно-1-пропансульфонову кислоту (1.06 г, 7.7 ммоль) розчиняли в 1.5N NaOH (5.3 мл). До цього розчину додавали 1-адамантил ізоціанат (1.36 г 7.7 ммоль) в гарячому EtOH (5 мл). Реакційну суміш перемішували при 70°C протягом 30 хвилин, після чого додавали до суміші один еквівалент 1-адамантил ізоціанату (1.37, 7.7 ммоль) в гарячому EtOH (5 мл). Реакційну суміш перемішували протягом 1 години. Розчинник видаляли при зниженому тиску. Залишок суспендували в гарячому ацетоні. Тверду речовину збирали шляхом фільтрації, промивали гарячим ацетоном, і висушували *in vacuo*. Тверду речовину рекристалізували з EtOH, що дало Сполуку АК, 519.4 мг (20%).

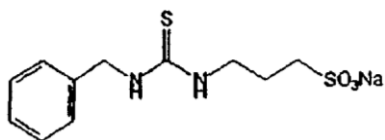
Приготування 3-[2-(4-ізобутилфеніл)пропанол]аміно-1-пропансульфонової кислоти натрієвої солі (Сполука AL)



Тіонілхлорид (1.6 мл, 21.1 ммоль) додавали до ібупрофену (1.02 г, 4.9 ммоль). Реакційну суміш нагрівали зі зворотним холодильником протягом 4 годин. Розчинник випарювали, висушували *in vacuo*, що дало хлорид відповідної кислоти.

3-аміно-1-пропансульфонову кислоту (308 мг, 2.2 ммоль) розчиняли в 1.5N NaOH (3 мл). До цього розчину додавали краплинами хлорид кислоти (500.8 мг, 4.4 ммоль, приготовлений раніше). Реакційну суміш перемішували при 70°C протягом ночі. Розчинник видаляли при зниженому тиску. Залишок суспендували в ацетоні. Суспензію перемішували зі зворотним холодильником протягом 30 секунд. Тверду речовину видаляли шляхом фільтрації. Фільтрат випарювали насухо при зниженому тиску. Залишок підлягав розділенню за допомогою флеш-хроматографії (80% CH₂Cl₂/MeOH). Це приводило до виділення Сполуки AL, 237 мг (14%).

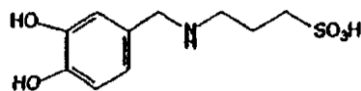
Приготування 3-[(бензиламіно)тіокарбоніл]аміно-1-пропансульфонової кислоти натрієвої солі (Сполука AM)



3-аміно-1-пропансульфонову кислоту (1.07 г, 7.7 ммоль) розчиняли в 1.5N NaOH (5.3 мл). До цього розчину додавали бензил ізоціанат (1.02 мл, 7.7 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 70°C протягом 0.5 годин; додали другий еквівалент бензил ізоціанату (1.02 мл, 7.7 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 1 години. Розчинник випарювали при зниженому тиску. Залишок

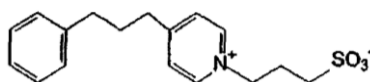
суспендували в гарячому ацетоні. Тверду речовину збирали шляхом фільтрації, промивали гарячим ацетоном, і висушували *in vacuo*. Залишок рекристалізували з MeOH ("сліди" води), що дало Сполуку AM, 1.00 г (42%).

Приготування 3-(3,4-дигідроксибензил)аміно-1-пропансульфонової кислоти (Сполука S)



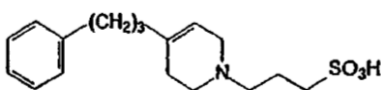
До розчину 3,4-диметоксибензиламіну (2.2 мл, 15.0 ммоль) в 2-бутаноні (20 мл) додавали 1,3-пропансультон (1.98 г, 15.8 ммоль). Суміш перемішували зі зворотним холодильником протягом 2 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури. Тверду речовину збирали шляхом фільтрації, промивали ацетоном (2x25 мл) і висушували *in vacuo*. Сирий продукт суспендували в 75% ацетон/MeOH (75 мл). Суспензію перемішували зі зворотним холодильником протягом 30 секунд; тверду речовину збирали шляхом фільтрації, промивали ацетоном (2x25 мл), і висушували *in vacuo*. Тверду речовину (1.94 г, 6.7 ммоль) розчиняли в бромоводневій кислоті (48%, 27 мл). Розчин перемішували при 100°C протягом 4 годин. Розчинник видаляли при зниженому тиску. Залишок розчиняли у воді (20 мл). Водну фазу промили CH₂Cl₂ (3x20 мл), і випарювали при зниженому тиску. Твердий залишок суспендували в гарячому MeOH (75 мл). Суспензію перемішували зі зворотним холодильником протягом 30 секунд; тверду речовину збирали шляхом фільтрації, промивали 50% MeOH/ацетон, і висушували *in vacuo*. Це дозволило виділити сполуку S, 1.22 г (70%).

Приготування 4-(3-фенілпропіл)-1-сульфопропілпіридинію гідроксиду внутрішня сіль (Сполука C)



До розчину 4-(3-фенілпропіл)піридину (14.5 мл, 76 ммоль) в 2-бутаноні (150 мл) додавали 1,3-пропансультон (10.0 г, 83.6 ммоль). Суміш перемішували зі зворотним холодильником протягом 1.5 години. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, осад збирали шляхом фільтрації і промивали ацетоном. Тверду речовину рекристалізували з EtOH (залишки Et₂O), що дало Сполуку C, 15.8 г (66%).

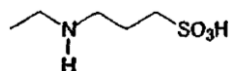
Приготування 4-(3-фенілпропіл)-1-сульфопропіл-1,2,3,6-тетрагідропіридину (Сполука D)



4-(3-фенілпропіл)-1-сульфопропілпіридин (10.7 г, 33.5 ммоль) розчиняли в 60 мл MeOH. Розчин охолоджували до 0°C перед тим, як додати порціями боргідрид натрію (2.55 г, 67.0 ммоль). Реак-

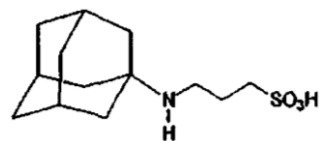
ційну суміш перемішували протягом 0.5 годин при кімнатній температурі. Воду (10 мл) і концентровану HCl (5 мл) послідовно додавали до суміші. Неорганічну речовину видаляли шляхом фільтрації. Фільтрат концентрували насухо при зниженому тиску і висушували *in vacuo*. Клейкий залишок розчиняли в MeOH (60 мл). Розчин перемішували з іонообмінною смолою Amberlite IR-120 (8,3 г) протягом 15 хвилин. Залишок видаляли шляхом фільтрації і промивали MeOH. Фільтрат і промивку об'єднали і концентрували насухо при зниженому тиску. Залишок рекристалізували з води, що дало Сполуку D (8.05 г, 75%) у вигляді білих кристалів.

Приготування 3-етиламіно-1-пропансульфонової кислоти (Сполука CV)



Тетрагідрофуран (THF, 800 мл) помістили у 3-горлу 2-L колбу (оснащену конденсором) і охолоджували до 5°C на льодяній бані. До холодного THF додавали водний етиламін (70 ваг. % розчину у воді, 85 мл, 1.07 моль), після чого додавали холодний розчин 1,3-пропансультону (25.08 г, 201 ммоль) в THF (100 мл) протягом 24-хвилинного проміжку часу. Суміш перемішували, охолоджуючи на льодяній бані, протягом 1 години. Льодяну баню видаляли, суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Потім її нагрівали зі зворотним холодильником протягом 1 години, для того щоб відігнати етиламін. Гаряча суміш була двофазна. В процесі охолодження, на дні колби кристалізувалась тверда речовина. Додали етер (400 мл), а суміш охолодили до -20°C. Супернатант злили. До залишку додали метанол (приблизно 120 мл). Суміш нагрівали зі зворотним холодильником; досягли повного розчинення твердої речовини. Після охолодження розчину до кімнатної температури, утворився преципітат. Суміш охолоджували на льодяній бані; тверду речовину збирали шляхом фільтрації, промивали холодним метанолом і висушували *in vacuo* (20.66 г, очищували шляхом ЯМР-аналізу). Тверду речовину рекристалізували з метанолу (100 мл). Після того, як суміш охолодили на льодяній бані, тверду речовину збрали шляхом фільтрації, промили холодним метанолом і висушили у вакуумній печі при 40°C. Сполуку CV отримали у вигляді білих очищених голчастих кристалів (19.12 г, 57%). ¹H і ¹³C ЯМР було узгоджено зі структурою.

Приготування 3-(1-адамантил)аміно-1-пропансульфонової кислоти (Сполука BW)

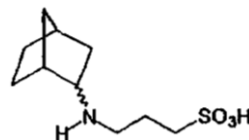


1-Адамантанаміну гідрохлорид (80 г, 0.426 моль) обробляли NaOH (10%, 400 мл) у воді. Водну суміш екстрагували за допомогою дихлорметану (1x400 мл, 2x100 мл). Об'єднані органічні шари

промивали сольовим розчином (50 мл) і висушували над сульфатом натрію (10 г). Розчинник видаляли при зниженому тиску. Отриману внаслідок цього білу воскоподібну тверду речовину випарили разом з ацетонітрилом (50 мл). Вологу тверду речовину суспендували у ацетонітрилі (200 мл). Суспензійну суміш додавали краплями протягом 20 хвилин до розчину 1,3-пропансультону (53 г, 0.426 моль) в ацетонітрилі (300 мл) і THF (200 мл). Густу суміш перемішували протягом 2 годин зі зворотним холодильником за допомогою механічної мішалки. Після цього суспензію охолоджували до 13°C. Тверду речовину збирали шляхом всмоктуючої фільтрації, промивали ацетонітрилом (2x100 мл) і етером (1x100 мл), висушували на повітрі протягом 30 хв., а після цього висушували *in vacuo* при 60°C протягом ночі (104.17 г для виходу 1). Інший вихід був зібраний з фільтрату і висушений *in vacuo* у аналогічний спосіб (3.39 г з виходу 2). Обидва виходи дали ідентичний протонний ЯМР спектр. Обидві порції були об'єднані для подальшої очистки.

Тверду речовину суспендували в метанолі (720 мл), а суміш нагрівали зі зворотним холодильником. Воду (490 мл) додавали краплями протягом понад 45 хв., до завершення реакції. Після завершення розчинення твердої речовини, розчин утримували під зворотним холодильником протягом 30 хвилин. Суміш залишили під відключеним нагрівальним кожухом для повільного охолодження. Через 90 хв. температура становила 40°C. Нагрівальний кожух замінили на водяну баню, температура якої підтримувалась постійною. Суміш охолоджували до 5°C і перемішували протягом ночі при тій же температурі. Білу пластівчасту тверду речовину збирали за допомогою фільтрації, промивали холодним (0°C) метанолом (2x125 мл), висушували на повітрі протягом 60 хвилин, потім висушували у вакуумній печі при 60°C протягом ночі. Сполуку BW отримали у вигляді білої пластівчастої твердої речовини (білі пластинки, 88.48 г, 76% вихід для першого збору). ¹H ЯМР і MS було узгоджено зі структурою. Другий вихід (8.62 г) сполуки BW був отриманий з вихідного розчину. ¹H ЯМР був такий же, як і для першого виходу. Це дало загальний вихід 83% з гідрохлориду.

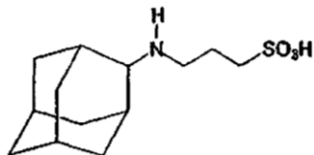
Приготування 3-(2-норборніл)аміно-1-пропансульфонової кислоти (Сполука BY)



До розчину 2-амінонорборнану (7.3 г, 65.7 ммоль) в 2-бутаноні (50 мл) додавали краплями розчин 1,3-пропансультону (8.1 г, 65.7 ммоль) в 2-бутаноні (10 мл). Суміш перемішували при 60°C протягом 1 години. Суспензію охолоджували до кімнатної температури. Тверду речовину збирали шляхом фільтрації і промивали етанолом (2x20 мл). Неочищену речовину рекристалізували з 95%

EtOH, що дало сполуку ВУ у вигляді білої кристалічної твердої речовини (8.2 г, 53% вихід).

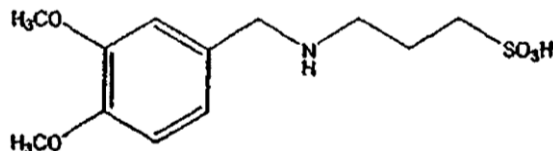
Приготування 3-(2-адамантил)аміно-1-пропансульфонової кислоти (Сполука ВЗ)



2-Аміноадамantanу гідрохлорид (2x5 г) обробляли NaOH у воді. Водну суміш екстрагували дихлорметаном. Органічний шар висушували над сульфатом магнію. Розчинник видаляли при зниженому тиску. Отриману білу тверду речовину висушували протягом 30 хвилин при кімнатній температурі під вакуумом. Розчин 1,3-

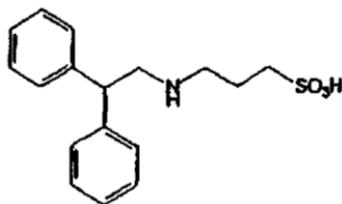
пропансультону (7.4 г, 60 ммоль) в THF додавали до розчину вільного аміну (7.98 г, 52 ммоль) в THF (70 мл, загалом). Суміш нагрівали зі зворотним холодильником протягом 4 год., охолоджували на крижаній бані. Тверду речовину збирали шляхом фільтрації, висушували на повітрі протягом 15 хв., а потім висушували in vacua (11.2 г). Рекристалізація була проведена в суміші метанол/вода (60 мл/35 мл). Після охолодження в холодильнику, тверду речовину збирали шляхом фільтрації, промивали метанолом, висушували у вакуумній печі при 60°C протягом ночі. Була отримана біла кристалічна скловидна тверда речовина (невеликі пластівці, 10.45 г, 74% вихід). ¹H і ¹³C ЯМР було узгоджено зі структурою Сполуки ВЗ.

Приготування 3-(3,4-диметоксибензил)аміно-1-пропансульфонової кислоти (Сполука S)



До розчину 3,4-диметоксибензиламіну (2.2 мл, 15.0 ммоль) в ацетоні (20 мл) додавали 1,3-пропансультон (1.97 г, 15.8 ммоль). Суміш перемішували зі зворотним холодильником протягом 2 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури. Тверду речовину збирали шляхом фільтрації, промивали ацетоном (2x25 мл) і висушували in vacua. Неочищений продукт суспендували в 90% ацетон/MeOH (75 мл). Суспензію перемішували зі зворотним холодильником протягом 30 сек., тверду речовину збирали шляхом фільтрації і висушували in vacua. Сполуку (1.84 г, 43%) виділили у вигляді твердої білої речовини. ¹H ЯМР (D₂O, 500 МГц) δ част./млн 6.96 (м, 3H), 4.06 (с, 2H), 3.74 (с, 6H), 3.07 (т, 1H, J=7.8 Гц), 2.86 (т, 1H, J=7.8 Гц), 2.01 (м, 2H). ¹³C ЯМР (D₂O, 125 МГц) δ част./млн 149.23, 148.50, 123.63, 123.37, 55.90, 55.86, 50.96, 48.06, 45.62, 21.39. ЕС-МС 290 (M+1).

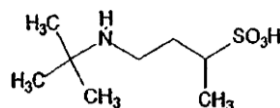
Приготування 3-(2,2-дифенілетил)аміно-1-пропансульфонової кислоти (Сполука ЕТ)



До розчину 1,2-дифенілетиламіну (2.49 г, 12.7 ммоль) в 2-бутаноні (15 мл) додавали 1,3-пропансультон (1.67 г, 13.3 ммоль). Суміш перемішували зі зворотним холодильником протягом 2 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури. Тверду речовину збирали шляхом

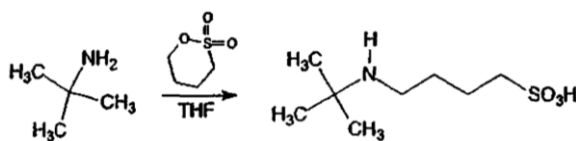
фільтрації, промивали ацетоном (2x25 мл) і висушували in vacua, що дало сполуку ЕТ: 3.02 г (74%). ¹H ЯМР (DMCO, 500 МГц) δ част./млн. 8.58 (с (широкий), 1H), 7.34 (м, 8H), 7.23 (т, 2H, J=7.3 Гц), 4.32 (т, 1H, J=7.8 Гц), 3.68 (д, 2H, J=7.3 Гц); 3.08 (т, 2H, J=6.1 Гц), 2.57 (т, 2H, J=7.3 Гц), 1.92 (м, 2H). ¹³C ЯМР (DMCO, 125 МГц) δ част./млн. 141.63, 129.46, 128.47, 127.76, 50.85, 49.91, 48.53, 22.07. ЕС-МС 318 (M-1).

Приготування 4-(трет-бутиламіно)-2-бутансульфонової кислоти (Сполука ES)



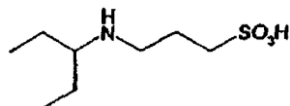
До розчину трет-бутиламіну (1.0 мл, 9.5 ммоль) в тетрагідрофурані (15 мл) додавали 2,4-бутансультон (1.33 г, 10.0 ммоль). Суміш перемішували зі зворотним холодильником протягом 2 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури. Тверду речовину збирали шляхом фільтрації, промивали THF (2x20 мл), і висушували in vacua; що дало сполуку ES: ¹H ЯМР (DMCO, 500 МГц) δ част./млн. 2.97 (т, 2H, J=6.6 Гц), 2.62 (м, 1H), 1.95 (м, 0.5H), 1.750 (м, 0.5H), 1.22 (с, 9H), 1.12 (д, 3H, J=6.8 Гц). ¹³C ЯМР (DMCO, 125 МГц) δ част./млн 56.17, 53.15, 29.87, 25.87, 17.05. ЕС-МС 207 (M-1).

Приготування 4-(трет-бутиламіно)-1-бутансульфонової кислоти (Сполука ER)



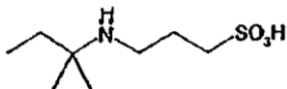
До розчину трет-бутиламіну (1.0 мл, 9.5 ммоль) в тетрагідрофурани (4 мл) додавали 1,4-бутансультон (1.36 г, 10.0 ммоль) при кімнатній температурі. Розчин перемішували зі зворотним холодильником протягом 2 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури. Твердий продукт збирали за допомогою фільтрації, промивали ацетоном (2x20 мл) і висушували *in vacuo*; що дало сполуку ER 690 мг, (34%); ^1H ЯМР (D_2O , 500 МГц) δ част./млн. 2.92 (т, 2H, $J=7.1$ Гц), 2.82 (т, 2H, $J=7.1$ Гц), 1.68 (м, 4H), 1.22 (с, 9H). ^{13}C ЯМР (D_2O , 125 МГц) δ част./млн. 57.07, 50.30, 40.95, 25.28, 24.96, 21.62. ЕС-МС 210 (M-1).

Приготування 3-(3-пентил)аміно-1-пропансульфонової кислоти (Сполука DD)



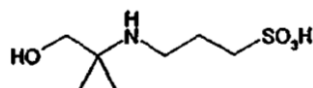
До розчину 1-етилпропіламіну (10.0 г, 115 ммоль) у тетрагідрофурани (80 мл) додавали розчин 1,3-пропансультону (13.7 г, 110 ммоль) в 20 мл THF. Розчин перемішували зі зворотним холодильником протягом 2 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури. Твердий продукт збирали за допомогою фільтрації, промивали ацетоном (2x50 мл) і висушували *in vacuo*, що дало сполуку DD (18.1, 80%); ^1H ЯМР (D_2O , 500 МГц) δ част./млн. 3.08 (т, 2H, $J=7.3$ Гц), 3.01 (м, 1H), 2.87 (т, 2H, $J=7.3$ Гц), 2.00 (м, 2H), 1.59 (м, 4H), 0.82 (т, 6H, $J=7.3$ Гц). ^{13}C ЯМР (D_2O , 125 МГц) δ част./млн. 60.87, 48.14, 43.68, 21.81, 21.60, 8.25. ЕС-МС 208 (M-1).

Приготування 3-(трет-аміл)аміно-1-пропансульфонової кислоти (Сполука DG)



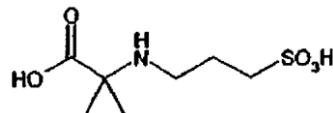
До розчину трет-аміламіну (2.0 г, 23.3 ммоль) в тетрагідрофурани (15 мл) додавали 1,3-пропансультон (2.76 г, 22.2 ммоль). Розчин перемішували зі зворотним холодильником протягом 2 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури. Тверду речовину збирали за допомогою фільтрації, промивали ацетоном (2x25 мл) і висушували *in vacuo*, що дало сполуку DG (3.3 г, 73%); ^1H ЯМР (D_2O , 500 МГц) δ част./млн. 3.04 (т, 2H, $J=7.8$ Гц), 2.89 (т, 2H, $J=7.8$ Гц), 2.87 (т, 2H, $J=7.3$ Гц), 1.97 (м, 2H), 1.55 (м, 2H), 1.18 (с, 6H), 0.82 (т, 6H, $J=7.3$ Гц). ^{13}C ЯМР (D_2O , 125 МГц) δ част./млн. 60.42, 48.17, 39.88, 30.81, 22.23, 21.98, 7.25. ЕС-МС 208 (M-1).

Приготування 3-(1,1-диметил-2-гідроксиетил)аміно-1-пропансульфонової кислоти (Сполука DH)



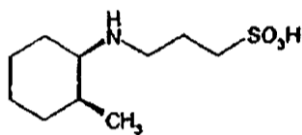
До розчину 2-аміно-2-метил-1-пропанолу (2.0 г, 21.4 ммоль) в тетрагідрофурани (15 мл) додавали 1,3-пропансультон (2.66 г, 21.4 ммоль). Суміш перемішували зі зворотним холодильником протягом 2 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури. Неочищений продукт збирали за допомогою фільтрації, промивали ацетоном (2x25 мл). Тверду речовину суспендували в EtOH (50 мл). Суспензію перемішували при зворотному холодильнику протягом 5 хвилин. Тверду речовину збирали за допомогою фільтрації і висушували у вакуумній печі (50°C), що дало сполуку DH (2.5 г, 58%); ^1H ЯМР. (D_2O , 500 МГц) δ част./млн. 3.48 (с, 2H), 3.04 (т, 2H, $J=7.8$ Гц), 2.90 (т, 2H, $J=7.3$ Гц), 2.00 (м, 2H), 1.18 (с, 6H). ^{13}C ЯМР (D_2O , 125 МГц) δ част./млн. 64.88, 60.27, 48.19, 40.10, 21.92, 20.02. ЕС-МС 210 (M-1).

Приготування 3-(1-карбокси-1-метилетиламіно)-1-пропансульфонової кислоти (Сполука DI)



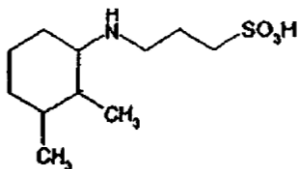
До холодної (5°C) суміші 2-аміноізомасляної кислоти (2.0 г, 19.4 ммоль), NaOH (776 мг, 19.4 ммоль) в 1,4-діоксані (10 мл) і воді (4 мл) додавали через шприц-насос (протягом 4 годин) розчин 1,3-пропансультону (2.02 г, 16.2 ммоль) в 1,4-діоксані (всього: 4мл). Розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин перед тим, як вона нагрілась до кімнатної температури. Реакційну суміш перемішували за цих же умов протягом ночі. Розчинник випарювали при зниженому тиску. Отриману внаслідок цього тверду речовину рекристалізували з 5% вода/EtOH. Отриману тверду речовину розчинили у воді; і водний розчин пропустили через іонообмінну колонку (Dowex 50WX 8, 100 г, розчинник: - вода). Розчинник випарили при зниженому тиску. Продукт ліофілізували, що призвело до утворення Сполуки DI (880 мг, 28%). ^1H ЯМР (D_2O , 500 МГц) δ част./млн. 3.00 (т, 2H, $J=7.6$ Гц), 2.91 (т, 2H, $J=7.3$ Гц), 2.01 (м, 2H), 1.34 (с, 6H). ^{13}C ЯМР (D_2O , 125 МГц) δ част./млн. 176.93, 63.89, 48.13, 42.04, 22.15, 21.86. ЕС-МС 224 (M-1).

Приготування 3-[(1R,2S)-2-метилциклогексил]аміно-1-пропансульфонової кислоти (Сполука DJ)



До розчину 2-метилциклогексиламіну (98% цис і транс ізомери, 10.0 г, 88.3 ммоль) в тетрагідрофурані (60 мл) повільно додавали розчин 1,3-пропансультону (10.5 г, 84.1 ммоль) в THF (20 мл). Суміш перемішували зі зворотним холодильником протягом 2 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури. Тверду речовину збирали за допомогою фільтрації, промивали ацетоном (2x50 мл). Тверду речовину розчинили в 50% EtOH/вода (200 мл); і розчин обробили смолою Dowex 50WX8 (15 г). Суспензію перемішували при кімнатній температурі протягом 15 хв. Смолисту речовину видаляли за допомогою фільтрації. Фільтрат упарювали до половини початкового об'єму на роторному випарнику. Тверда речовина повільно кристалізувалась. Продукт збирали за допомогою фільтрації, промивали ацетоном (2x50мл) і висушували у вакуумній печі (50°C), що дало сполуку DJ (10.4 г, 53%): ¹H ЯМР (D₂O, 500 МГц) δ част./млн. 3.15 (м, 1H), 3.03 (м, 1H), 2.88 (т, 2H, J=7.3 Гц), 2.76 (м, 1H), 1.98 (м, 3H), 1.68 (м, 2H), 1.51 (м, 2H), 1.18 (м, 3H), 1.01 (м, 1H), 0.92 (м, 3H). ¹³C ЯМР (D₂O, 125 МГц) δ част./млн. 62.97, 48.16, 42.72, 34.77, 33.50, 27.57, 24.51, 24.23, 21.51, 17.80. EC-MC 234 (M-1).

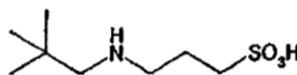
Приготування 3-(2,3-диметилциклогексил)аміно-1-пропансульфонової кислоти (Сполука DK)



До розчину 2,3-диметилциклогексиламіну (10.0 г, 79.0 ммоль) в тетрагідрофурані (60 мл) повільно додавали розчин 1,3-пропансультону (9.3 г, 75.0 ммоль) в THF (20 мл). Розчин перемішували зі зворотним холодильником протягом 2 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури. Тверду речовину збирали за допомогою фільтрації, промивали THF (50 мл) і ацетоном (50 мл). Тверду речовину розчинили в 25% EtOH/вода (150 мл), обробили смолою Dowex 50WX8 (15 г). Суспензію перемішували при кімнатній температурі протягом 5 хвилин. Смолисту речовину видаляли за допомогою фільтрації. Фільтрат випарили насухо при зниженому тиску; і твердий залишок суспендували в ацетоні (100 мл). Тверду речовину збирали за допомогою фільтрації, і висушували in vacuo; що дало сполуку DK (7.4 г, 43%). ¹H ЯМР (D₂O, 500 МГц) δ част./млн. 3.29 (м, 0.5H), 3.09 (м, 2H), 2.88 (т, 2H, J=7.3 Гц), 2.80 (м, 0.5H), 1.99 (м,

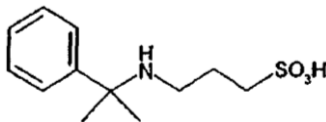
3H), 1.40 (м, 7H), 0.81 (м, 6H). ¹³C ЯМР (D₂O, 125 МГц) δ част./млн. 62.85, 61.56, 59.88, 58.22, 48.26, 48.15, 44.29, 43.84, 43.59, 42.65, 42.01, 41.03, 37.34, 36.12, 34.73, 34.45, 33.88, 33.64, 29.39, 28.00, 26.50, 24.25, 24.02, 23.64, 22.42, 21.55, 21.45, 21.35, 19.38, 19.13, 18.82, 18.40, 14.38, 13.39, 4.59. EC-MC 248 (M-1).

Приготування 3-неопентиламіно-1-пропансульфонової кислоти (Сполука DL)



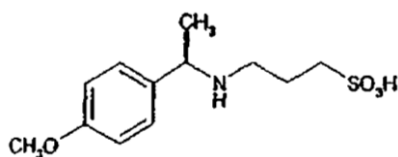
До розчину неопентиламіну (8.5 г, 98 ммоль) в тетрагідрофурані (75 мл) повільно додавали розчин 1,3-пропансультону (11.5 г, 93 ммоль) в THF (20 мл). Розчин перемішували зі зворотним холодильником протягом 2 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури. Тверду речовину збирали за допомогою фільтрації, промивали ацетоном (2x50 мл). Тверду речовину суспендували в EtOH (150 мл). Суспензію перемішували зі зворотним холодильником протягом 15 хвилин. Тверду речовину збирали за допомогою фільтрації, промивали ацетоном (2x50 мл), і висушували in vacuo, що дало сполуку DL (13.3 г, 69%). ¹H ЯМР (D₂O, 500 МГц) δ част./млн. 3.09 (т, 2H, J=7.3 Гц), 2.89 (т, 2H, J=7.3 Гц), 2.78 (с, 2H), 2.04 (м, 2H), 0.901 (с, 9H). ¹³C ЯМР (D₂O, 125 МГц) δ част./млн. 59.44, 48.31, 47.83, 29.91, 26.42, 21.06. EC-MC 208 (M-1).

Приготування 3-куміламіно-1-пропансульфонової кислоти (Сполука DM)



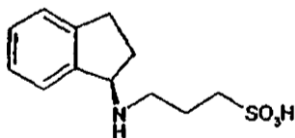
До розчину куміламіну (10.5 г, 78 ммоль) в тетрагідрофурані (75 мл) повільно додавали розчин 1,3-пропансультону (9.2 г, 74 ммоль) в THF (20 мл). Суміш перемішували зі зворотним холодильником протягом 4 год. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури. Тверду речовину збирали шляхом фільтрації і промивали THF (2x35 мл). Тверду речовину суспендували в EtOH (80 мл). Суспензію перемішували зі зворотним холодильником протягом 15 хвилин. Твердий продукт збирали шляхом фільтрації, промивали EtOH (35 мл) і ацетоном (35 мл). Отриману тверду речовину висушували in vacuo, що дало Сполуку DM (5.6 г, 30%). ¹H ЯМР (D₂O, 500 МГц) δ част./млн. 7.41 (м, 5H), 2.74 (м, 4H), 1.88 (м, 2H), 1.66 (с, 6H). ¹³C ЯМР (D₂O, 125 МГц) δ част./млн. 138.36, 129.44, 129.41, 126.52, 61.56, 48.04, 41.21, 24.80, 21.81. EC-MC 256 (M-1).

Приготування 3-[(1R)-1-(4-метилфеніл)етил]аміно-1-пропансульфонової кислоти (Сполука FN)



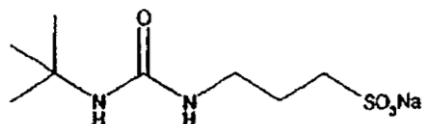
До розчину (R)-(+)-1-(4-метоксифеніл)етиламіну (5.83 г, 38,6 ммоль) в тетрагідрофурани (25 мл) повільно додавали 1,3-пропансультон (4.56 г, 36.8 ммоль). Розчин перемішували зі зворотним холодильником протягом 4 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури. Тверду речовину збирали шляхом фільтрації, промивали THF (25 мл) і ацетоном (25 мл). Тверду речовину суспендували в EtOH (200 мл). Суспензію перемішували зі зворотним холодильником протягом 15 хв. Тверду речовину збирали шляхом фільтрації, промивали холодним EtOH (50 мл) і висушували у вакуумній печі (50°C), що дало Сполуку FN (5.6 г, 56%). ^1H ЯМР (D_2O , 500 МГц) δ част./млн. 7.26 (д, 2H, $J=8.3$ Гц), 6.90 (д, 2H, $J=8.3$ Гц), 4.22 (м, 1H), 3.68 (с, 3H), 2.92 (м, 1H), 2.76 (м, 3H), 1.90 (м, 2H), 1.49 (д, 3H, $J=6.8$ Гц). ^{13}C ЯМР (D_2O , 125 МГц) δ част./млн. 159.87, 129.34, 128.18, 114.85, 57.99, 55.58, 48.05, 44.21, 21.45, 18.21. ЕС-МС 272 (M-1).

Приготування 3-[(1R)-1-інданаміно]-1-пропансульфонової кислоти (Сполука DO)



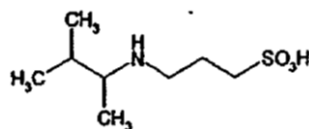
До розчину (R)-(-)-1-аміноіндану (1.0 г, 7.5 ммоль) в тетрагідрофурани (10 мл) повільно додавали 1,3-пропансультон (890 мг, 7.1 ммоль). Суміш перемішували зі зворотним холодильником протягом 2 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури. Тверду речовину збирали за допомогою фільтрації і промивали THF (20 мл) і ацетоном (20 мл). Тверду речовину суспендували в 80% ацетон/EtOH (40 мл). Суспензію перемішували зі зворотним холодильником протягом 30 сек. Тверду речовину збирали за допомогою фільтрації, промивали ацетоном (2x20 мл) і висушували *in vacuo*, що дало сполуку DO (1.1 г, 61%). ^1H ЯМР (D_2O , 500 МГц) δ част./млн 7.41 (д, 1H, $J=7.3$ Гц), 7.30 (м, 2H), 7.24 (м, 1H), 4.72 (м, 1H), 3.14 (т, 2H, $J=7.8$ Гц), 3.02 (м, 1H), 2.88 (м, 3H), 2.43 (м, 1H), 2.12 (м, 1H), 2.01 (м, 2H). ^{13}C ЯМР (D_2O , 125 МГц) δ част./млн 145.38, 136.39, 130.31, 127.20, 125.72, 125.54, 62.98, 48.10, 43.93, 29.84, 28.62, 21.64. $[\alpha]_D^{25} = -1.3^\circ$ (с=0.00515 у воді). ЕС-МС 254 (M-1).

Приготування 3-(N-трет-бутилкарбаміл)аміно-1-пропансульфонової кислоти натрієвої солі (Натрієва сіль Сполуки DP)



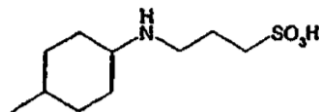
3-Аміно-1-пропансульфонову кислоту (2.0 г, 14.3 ммоль) розчинили в 1.6M NaOH (10 мл). До розчину додали трет-бутил ізоціанат (1.1 г, 14.3 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 70°C протягом 1 год., після чого додали 1 еквівалент трет-бутил ізоціанату (1.1 г, 14.3 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 1 год. Розчинник випарювали при зниженому тиску. Залишок суспендували в EtOH (30 мл). Твердий продукт збирали шляхом фільтрації, промивали EtOH (20 мл) і ацетоном (20 мл). Отриману тверду речовину висушували *in vacuo*, що дало натрієву сіль Сполуки DP (2.1 г, 66%). ^1H ЯМР (D_2O , 500 МГц) δ част./млн. 3.03 (т, 2H, $J=6.6$ Гц), 2.76 (т, 2H, $J=7.6$ Гц), 1.72 (м, 2H), 1.12 (с, 9H). ^{13}C ЯМР (D_2O , 125 МГц) δ част./млн. 160.35, 50.26, 48.74, 38.31, 28.86, 25.24. ЕС-МС 280 (M+ Na).

Приготування 3-(1,2-диметил-1-пропіл)аміно-1-пропансульфонової кислоти (Сполука DQ)



До розчину 1,2-диметилпропіламіну (10.0 г, 115 ммоль) в тетрагідрофурани (80 мл) повільно додавали розчин 1,3-пропансультону (13.7 г, 110 ммоль) в THF (20 мл). Розчин перемішували зі зворотним холодильником протягом 2 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури. Твердий продукт збирали шляхом фільтрації, промивали THF (50 мл) і EtOH (50 мл). Отриману тверду речовину висушували *in vacuo*, що дало Сполуку DQ (17.5 г, 76%). ^1H ЯМР (D_2O , 500 МГц) δ част./млн. 3.07 (м, 3H), 2.88 (т, 2H, $J=7.3$ Гц), 1.97 (м, 3H), 1.10 (д, 3H, $J=6.8$ Гц), 0.85 (д, 3H, $J=6.8$ Гц), 0.81 (д, 3H, $J=6.8$ Гц). ^{13}C ЯМР (D_2O , 125 МГц) δ част./млн. 59.79, 48.19, 44.18, 29.72, 21.51, 18.44, 15.02, 10.71. ЕС-МС 232 (M+Na).

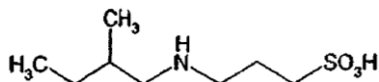
Приготування 3-(4-метилциклогексил)аміно-1-пропансульфонової кислоти (Сполука DR)



До розчину 4-метилциклогексиламіну (97% цис і транс ізомерів, 11.0 г, 97.4 ммоль) в тетрагідрофурани (70 мл) повільно додавали розчин 1,3-пропансультону (11.5 г, 92.8 ммоль) в THF (20 мл). Суміш перемішували зі зворотним холодильником протягом 2 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури. Тверду речовину збирали шляхом фільтрації, промивали THF (50 мл) і ацетоном (50 мл). Тверду речовину суспендували в EtOH. Суспензію перемішували при кімнатній температурі протягом 5 хвилин. Тверду речовину збирали шляхом фільтрації, промивали EtOH (50 мл), і висушували у вакуумній печі (50°C), що дало Сполуку DR (16.1 г, 75%). ^1H ЯМР (D_2O , 500 МГц) δ част./млн. 3.08 (м, 2.5H), 2.93 (м, 0.5H), 2.87 (м,

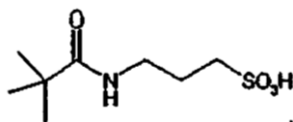
2H), 1.99 (м, 4H), 1.64 (м, 3H), 1.47 (м, 1H), 1.24 (м, 2H), 0.88 (м, 1H), 0.78 (м, 3H). ^{13}C ЯМР (D_2O , 125 МГц) δ част./млн. 57.35, 56.52, 48.16, 18.05, 43.73, 43.30, 32.45, 31.13, 28.92, 28.69, 27.77, 24.55, 21.65, 21.53, 21.20, 18.38. ЕС-МС 236 (M+1).

Приготування 3-(2-метил-1-бутил)аміно-1-пропансульфонової кислоти (Сполука DS)



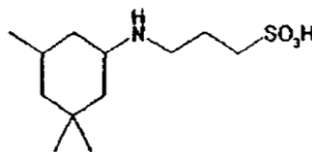
До розчину (+/-)-2-метилбутиламіну (10 г, 115 ммоль) в тетрагідрофурані (80 мл) повільно додавали розчин 1,3-пропансультону (13.5 г, 109 ммоль) в THF (20мл). Суміш перемішували зі зворотним холодильником протягом 2 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури. Тверду речовину збирали шляхом фільтрації, промивали ацетоном (2x30 мл). Тверду речовину суспендували 95% ацетон/EtOH (200 мл). Суспензію перемішували при кімнатній температурі протягом 5 хвилин. Тверду речовину збирали шляхом фільтрації і висушували у вакуумній печі (50°C), що дало сполуку DS (17.6 г, 78%). ^1H ЯМР (D_2O , 500 МГц) δ част./млн. 3.07 (т, 2H, J=7.8 Гц), 2.93 (м, 3H), 2.76 (м, 1H), 2.01 (м, 2H), 1.67 (м, 1H), 1.30 (м, 1H), 1.09 (м, 1H), 0.81 (д, 3H, J=6.8 Гц), 0.77 (т, 3H, J=6.8 Гц). ^{13}C ЯМР (D_2O , 125 МГц) δ част./млн. 53.48, 48.13, 46.92, 31.96, 26.38, 21.29, 16.11, 10.19. ЕС-МС 210 (M+1).

Приготування 3-півалоїламіно-1-пропансульфонової кислоти (Сполука DT)



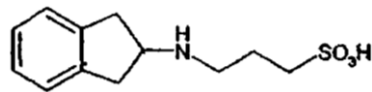
3-аміно-1-пропансульфонову кислоту (2.0 г, 14.4 ммоль) розчинили в розчині NaOH (1.2 г, 30.2 ммоль) у суміші 1,4-діоксану (5мл) і води (15 мл). Суміш охолоджували до 0°C, перед тим як краплями додавали півалоїл хлорид (2.8 мл, 21.6 ммоль) в 1,4-діоксані (5 мл). Реакційній суміші дали змогу нагрітись до кімнатної температури, її перемішували при 65°C протягом 4 год. Розчинник випарювали при зниженому тиску. Отриману тверду речовину розчинили у воді (30 мл), і обробили смолою Dowex 50WX8. Суспензію перемішували протягом 5 хвилин, смолу видаляли шляхом фільтрації. Фільтрат випарили при зниженому тиску. Залишок суспендували в 20% EtOH/ацетон. Суміш перемішували зі зворотним холодильником протягом 30 секунд. Тверду речовину збирали шляхом фільтрації і висушували in vacuo, що дало сполуку DT (1.3 г, 41%). ^1H ЯМР (D_2O , 500 МГц) δ част./млн. 3.16 (т, 2H, J=6.8 Гц), 2.75 (т, 2H, J=7.8 Гц), 1.78 (м, 2H), 1.1 (с, 9H). ^{13}C ЯМР (D_2O , 125 МГц) δ част./млн. 182.75, 48.70, 38.57, 38.18, 26.65, 24.27. ЕС-МС 222 (M-1).

Приготування 3-(3,3,5-триметилциклогексил)аміно-1-пропансульфонової кислоти (Сполука ED)



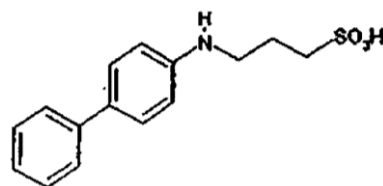
До розчину 3,3,5-триметилциклогексиламіну (5.0 г, 35.4 ммоль) в тетрагідрофурані (35 мл) повільно додавали розчин 1,3-пропансультону (4.17 г, 33.7 ммоль) в THF. Суміш перемішували зі зворотним холодильником протягом 2 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури. Тверду речовину збирали шляхом фільтрації, промивали ацетоном (2x25 мл). Тверду речовину суспендували 90% Ацетон/EtOH (100 мл). Суспензію перемішували при кімнатній температурі протягом 5 хв. Тверду речовину збирали шляхом фільтрації і висушували у вакуумній печі (50°C), що дало Сполуку ED (5.9 г, 67%). ^1H ЯМР (D_2O , 500 МГц) δ част./млн. 3.20 (м, 1H), 3.08 (м, 2H), 2.87 (т, 2H, J=6.8 Гц), 1.96 (м, 3H), 1.60 (м, 2H), 1.29 (м, 1H), 1.01 (м, 1H), 0.84 (с, 3H), 0.73 (м, 8H). ^{13}C ЯМР (D_2O , 125 МГц) δ част./млн. 54.98, 48.06, 46.51, 43.28, 40.96, 37.02, 32.07, 31.23, 26.68, 24.28, 21.67, 21.52. ЕС-МС 262 (M-1).

Приготування 3-(2-інданаміно)-1-пропансульфонової кислоти (Сполука EE)



До розчину 2-аміноіндану (2.50 г, 18.8 ммоль) в тетрагідрофурані (25 мл) повільно додавали 1,3-пропансультон (2.24 г, 17.9 ммоль). Суміш перемішували зі зворотним холодильником протягом 2.5 год. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури. Тверду речовину збирали шляхом фільтрації, промивали ацетоном (2x25 мл). Неочищений продукт суспендували в 90% Ацетон/EtOH (100 мл). Суспензію перемішували при кімнатній температурі протягом 5 хвилин. Тверду речовину збирали шляхом фільтрації і висушували у вакуумній печі (50°C), що дало Сполуку EE (3.1 г, 67%). ^1H ЯМР (DMSO , 500 МГц) δ част./млн. 7.25 (м, 2H), 7.20 (м, 2H), 4.00 (м, 1H), 3.30 (м, 2H), 3.13 (м, 2H), 3.02 (м, 2H), 2.64 (м, 2H), 1.96 (м, 2H). ^{13}C ЯМР (DMSO , 125 МГц) δ част./млн. 130.98, 127.80, 125.25, 57.70, 49.24, 45.87, 36.32, 22.66. ЕС-МС 254 (M-1).

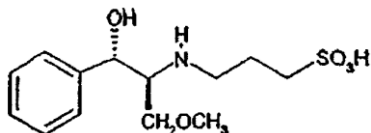
Приготування 3-(4-біфеніламіно)-1-пропансульфонової кислоти (Сполука EF)



До розчину 4-амінобіфенілу (3.0 г, 17.8 ммоль) в тетрагідрофурані (25 мл) повільно додавали 1,3-

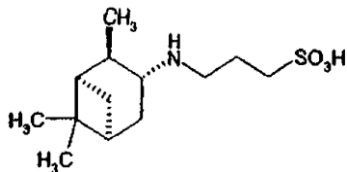
пропансультон (2.11 г, 16.9 ммоль). Розчин перемішували зі зворотним холодильником протягом 3 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури. Тверду речовину збирали шляхом фільтрації, промивали ацетоном (2x25 мл). Неочищений продукт розчинили в гарячому розчині 80% MeOH/H₂O (120 мл). До цього теплового розчину додали іонообмінну смолу Dowex 50WX8 (10 г). Гарячу суспензію перемішували протягом 5 хвилин, а смолу видаляли шляхом фільтрації. Фільтрат упарювали досуха при зниженому тиску. Твердий залишок висушували у вакуумній печі (50°C), що дало Сполуку EF (283 мг, 6%). ¹H ЯМР (DMSO, 500 МГц) δ част./млн. 7.77 (д, 2H, J=7.8 Гц), 7.66 (д, 2H, J=7.8 Гц), 7.46 (м, 3H), 7.37 (м, 1H), 3.44 (м, 2H), 2.68 (м, 2H), 1.98 (м, 2H). ¹³C ЯМР (DMSO, 125 МГц) δ част./млн. 139.74, 129.69, 128.74, 128.33, 127.31, 122.23, 49.70, 22.93. ЕС-МС 290 (M-1).

Приготування 3-[(1R,2S)-2-гідрокси-1-(метоксиметил)-2-фенілетил]аміно-1-пропансульфонової кислоти (Сполука EG)



До розчину (1S, 2S)-2-аміно-3-метокси-1-феніл-1-пропанолу (1.0 г, 5.5 ммоль) в тетрагідрофурані (10 мл) повільно додавали 1,3-пропансультон (662 мг, 5.3 ммоль). Суміш перемішували зі зворотним холодильником протягом 2.5 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури. Тверду речовину збирали шляхом фільтрації, промивали ацетоном (2x25 мл). Сирий продукт суспендували 80% Ацетон/EtOH. Суспензію перемішували зі зворотним холодильником протягом 30 секунд. Тверду речовину збирали шляхом фільтрації і висушували у вакуумній печі (50°C), що дало сполуку EG (1.0 г, 63%). ¹H ЯМР (D₂O, 500 МГц) δ част./млн. 7.32 (м, 5H), 4.77 (д, 1H, J=9.8 Гц), 3.53 (м, 1H), 3.37 (м, 1H), 3.26 (м, 1H), 3.17 (м, 6H), 2.91 (т, 2H, J=7.3 Гц), 2.07 (м, 2H). ¹³C ЯМР (D₂O, 125 МГц) δ част./млн. 139.09, 129.33, 129.27, 127.11, 70.85, 66.29, 62.62, 58.76, 48.14, 44.24, 21.47. [α]_D=+42.6° (c=0.00091 у воді), ЕС-МС 302 (M-1).

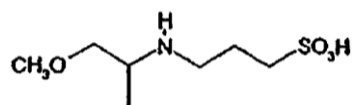
Приготування 3-[(1R,2R,3R,5S)-1,2,6,6-тетраметилбіцикло[3.1.1]гепт-3-іл]аміно-1-пропансульфонової кислоти (Сполука EH)



До розчину (1R,2R,3R,5S)-(-)-ізопінокамфеїламіну (2.0 г, 13.0 ммоль) в тетрагідрофурані (20 мл) повільно додавали 1,3-пропансультон (1.56 г, 12.5 ммоль). Суміш пере-

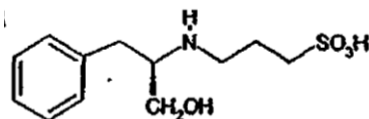
мішували зі зворотним холодильником протягом 2 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури. Тверду речовину збирали шляхом фільтрації, промивали ацетоном (2x25 мл) і висушували у вакуумній печі (50°C), що дало сполуку EH (2.7 г, 80%). ¹H ЯМР (DMSO, 500 МГц) δ част./млн. 3.32 (м, 2H), 3.09 (д, 2H), 2.67 (м, 2H), 2.30 (м, 2H), 1.96 (м, 4H), 1.75 (м, 2H), 1.18 (с, 3H), 1.11 (м, 4H), 0.90 (с, 3H). ¹³C ЯМР (DMSO, 125 МГц) δ част./млн. 55.97, 50.11, 47.55, 45.86, 41.15, 40.91, 38.94, 32.81, 31.61, 27.96, 23.85, 22.59, 21.21, [α]_D=-17.2° (c=0.00083 у воді), ЕС-МС 274 (M-1).

Приготування 3-(2-метокси-1-метилетил)аміно-1-пропансульфонової кислоти (Сполука EI)



До розчину 2-аміно-1-метоксипропану (5.0 г, 17.8 ммоль) в тетрагідрофурані (25 мл) повільно додавали 1,3-пропансультон (2.12 г, 17.0 ммоль). Суміш перемішували зі зворотним холодильником протягом 4 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури. Тверду речовину збирали шляхом фільтрації, промивали ацетоном (2x25 мл) і висушували у вакуумній печі (50°C), що дало сполуку EI (3.1 г, 86%). ¹H ЯМР (D₂O, 500 МГц) δ част./млн. 3.53 (м, 1H), 3.41 (м, 2H), 3.27 (с, 3H), 3.11 (м, 2H), 2.89 (т, 2H, J=7.3 Гц), 2.00 (м, 2H), 1.18 (д, 3H, J=5.9 Гц). ¹³C ЯМР (D₂O, 125 МГц) δ част./млн. 71.73, 58.80, 53.79, 48.08, 43.55, 21.52, 12.79. ЕС-МС 210 (M-1).

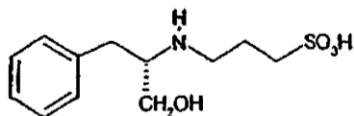
Приготування 3-[(1R)-2-бензил-1-гідроксиетил]аміно-1-пропансульфонової кислоти (Сполука EJ)



До розчину (R)-(+)-2-аміно-3-феніл-1-пропанол (1.0 г, 6.6 ммоль) в тетрагідрофурані (10 мл) повільно додавали 1,3-пропансультон (785 мг, 6.3 ммоль). Суміш перемішували зі зворотним холодильником протягом 2 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури. Тверду речовину збирали шляхом фільтрації, промивали ацетоном (2x25 мл). Неочищений продукт суспендували 80% ацетон/EtOH (100 мл). Суспензію перемішували зі зворотним холодильником протягом 30 секунд. Тверду речовину збирали шляхом фільтрації, промивали ацетоном (2x25 мл) і висушували у вакуумній печі (50°C), що дало сполуку EJ (890 мг, 52%). ¹H ЯМР (DMSO, 500 МГц) δ част./млн. 8.58 (с (широкий), 1H), 7.26 (м, 5H), 5.30 (с (широкий), 1H), 3.53 (м, 1H), 3.31 (м, 2H), 3.14 (т, 2H), 2.98 (м, 1H), 2.80 (м, 1H), 2.62 (т, 2H), 1.98 (м, 2H). ¹³C ЯМР (DMSO, 125 МГц) δ част./млн. 137.31, 130.00, 129.26, 127.49, 60.16, 57.78, 49.90,

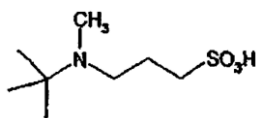
45.34, 33.78, 22.49. $[\alpha]_D^{+9.7^\circ}$ ($c=0.00118$ у воді). ЕС-МС 272 (M-1).

Приготування 3-[(1S)-2-бензил-1-гідроксипропансульфонової кислоти (Сполука ЕК)



До розчину (S)-(-)-2-аміно-3-феніл-1-пропанолу (2.0 г, 13.2 ммоль) в тетрагідрофурані (20 мл) повільно додавали 1,3-пропансультон (1.57, 12.6 ммоль). Суміш перемішували зі зворотним холодильником протягом 2 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури. Тверду речовину шляхом фільтрації, промивали ацетоном (2x25 мл). Неочищений продукт суспендували в 80% ацетон/ЕтОН. Суспензію перемішували зі зворотним холодильником протягом 30 секунд. Тверду речовину збирали шляхом фільтрації і висушували у вакуумній печі (50°C), що дало сполуку ЕК (1.9 г, 56%). ^1H ЯМР (DMCO, 500 МГц) δ част./млн. 8.63 (с (широкий), 1H), 7.27 (м, 5H), 5.31 (с (широкий), 1H), 3.53 (м, 1H), 3.25 (м, 2H), 3.15 (т, 2H), 2.98 (м, 1H), 2.80 (м, 1H), 2.61 (т, 2H), 1.99 (м, 2H). ^{13}C ЯМР (DMCO, 125 МГц) δ част./млн. 137.31, 130.01, 129.27, 127.49, 60.18, 57.77, 49.88, 45.32, 33.78, 22.49. $[\alpha]_D^{+7.5^\circ}$ ($c=0.00118$, H₂O). ЕС-МС 272 (M-1).

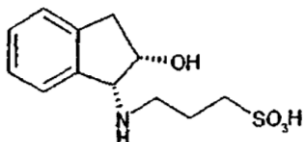
Приготування 3-(N-метил-N-трет-бутиламіно)-1-пропансульфонової кислоти (Сполука ЕН)



До розчину N-метил-трет-бутиламіну (2.0 г, 22.9 ммоль) в ацетоні (25 мл) повільно додавали 1,3-пропансультон (2.72 г, 21.8 ммоль). Суміш перемішували зі зворотним холодильником протягом 3 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури. Тверду речовину збирали шляхом фільтрації, промивали ацетоном (2x25 мл). Неочищений продукт суспендували в 80% ацетон/ЕтОН. Суспензію перемішували зі зворотним холодильником протягом 30 секунд.

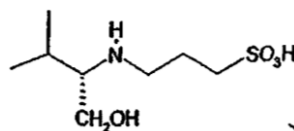
Тверду речовину збирали шляхом фільтрації і висушували у вакуумній печі (50°C), що дало сполуку ЕН (2.9 г, 65%). ^1H ЯМР (DMCO, 500 МГц) δ част./млн. 9.40 (с (широкий), 1H), 3.45 (м, 1H), 2.85 (м, 1H), 2.59 (м, 5H), 1.99 (м, 2H), 1.28 (с, 9H). ^{13}C ЯМР (DMCO, 125 МГц) δ част./млн. 63.23, 51.12, 49.73, 34.79, 25.50, 21.72. ЕС-МС 208 (M-1).

Приготування 3-[(1R,2S)-2-гідроксипропан-1-аміно]-1-пропансульфонової кислоти (Сполука ЕО)



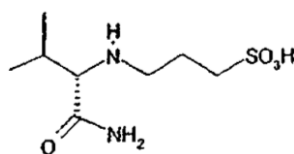
До розчину (1R,2S)-1-аміно-2-інданолу (2.37 г, 15.9 ммоль) в тетрагідрофурані (25 мл) повільно додавали 1,3-пропансультон (1.89 г, 15.1 ммоль). Суміш перемішували зі зворотним холодильником протягом 2 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури. Тверду речовину збирали шляхом фільтрації, і промивали ацетоном (2x25 мл). Неочищений продукт суспендували в 80% ацетон/етанол (75 мл). Суспензію перемішували зі зворотним холодильником протягом 30 секунд. Тверду речовину збирали шляхом фільтрації і висушували у вакуумній печі (50°C), що дало сполуку ЕО (2.7 г, 65%). ^1H ЯМР (D₂O, 500 МГц) δ част./млн. 7.36 (д, 1H, J=7.4 Гц), 7.24 (м, 3H), 4.70 (кв., 1H, J=5.5 Гц), 4.53 (д, 1H, J=5.4 Гц), 3.23 (т, 2H, J=7.8 Гц), 3.10 (м, 1H), 2.89 (м, 3H), (м, 1H), 2.08 (м, 2H). ^{13}C ЯМР (D₂O, 125 МГц) δ част./млн. 141.60, 134.30, 130.53, 127.61, 126.10, 125.69, 70.42, 64.08, 48.25, 44.73, 38.33, 21.50. $[\alpha]_D^{+3.0^\circ}$ ($c=0.0018$, вода) ЕС-МС 272 (M+1).

Приготування 3-[(1S)-1-(гідроксиметил)-2-метилпропіл]аміно-1-пропансульфонової кислоти (Сполука ЕР)



До розчину (S)-(-)-2-аміно-3-метил-1-бутанолу (2.50 г, 24.2 ммоль) у тетрагідрофурані (35 мл) повільно додавали 1,3-пропансультон (2.89 г, 23.0 ммоль). Суміш перемішували зі зворотним холодильником протягом 3 год. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури. Тверду речовину збирали шляхом фільтрації, промивали ацетоном (2x25 мл). Неочищений продукт суспендували в 80% ацетон/етанол (75 мл). Суспензію перемішували зі зворотним холодильником протягом 30 секунд. Тверду речовину збирали шляхом фільтрації і висушували у вакуумній печі (50°C), що дало сполуку ЕР (2.9 г, 56%). ^1H ЯМР (D₂O, 500 МГц) δ част./млн. 3.78 (дд, 1H), 3.62 (дд, 1H), 3.13 (м, 2H), 2.90 (м, 1H), 2.88 (т, 3H), 1.90 (м, 3H), 0.90 (д, 3H), 0.84 (д, 3H). ^{13}C ЯМР (D₂O, 125 МГц) δ част./млн. 64.74, 57.24, 48.20, 44.44, 26.98, 21.49, 18.53, 17.00. $[\alpha]_D^{+4.1^\circ}$ ($c=0.0017$ у воді), ЕС-МС 224 (M-1).

Приготування 3-[(1S)-1-карбамоіл-2-метилпропіл]аміно-1-пропансульфонової кислоти (Сполука ЕК)

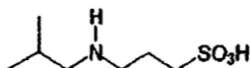


L-валінамід гідрохлорид (2.50 г, 16.4 ммоль) обробляли насиченим розчином K₂CO₃ (75 мл). Суміш екстрагували EtOAc (3x75 мл). Органічні екстракти об'єднали, висушили над Na₂SO₄. Твер-

ду речовину видаляли шляхом фільтрації, фільтрат був упарений насухо при зниженому тиску. Залишок висушували *in vacuo*.

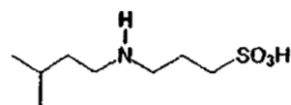
До розчину L-валініміду (1.57 г, 13.5 ммоль) в тетрагідрофурані (20 мл) повільно додавали 1,3-пропансультон (1.61 г, 12.9 ммоль). Суміш перемішували зі зворотним холодильником протягом 2 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури. Тверду речовину збирали шляхом фільтрації, промивали ацетоном (2x25 мл). Нечистий продукт розчинили у воді (60 мл) і обробили іонообмінною смолою Dowex Marathon C (сильнокислотною, 15 г). Суміш перемішували протягом 15 хвилин. Смола видаляли шляхом фільтрації. Фільтрат вилили в EtOH (250 мл). Тверду речовину після завершення преципітації збирали шляхом фільтрації і висушували *in vacuo*, що дало сполуку EQ (1.6 г, 51%). ¹H ЯМР (D₂O, 500 МГц) δ част./млн 3.63 (д, 1H), 3.05 (м, 2H), 2.85 (м, 2H), 2.05 (м, 4H), 0.93 (д, 3H), 0.88 (д, 3H). ¹³C ЯМР (D₂O, 125 МГц) δ част./млн 170.24, 65.92, 48.16, 46.31, 29.59, 21.31, 18.02, 17.07. [α]_D²⁰ = +10.5° (c=0.0027 у воді), ЕС-МС 237 (M-1).

Приготування 3-ізобутиламіно-1-пропансульфонової кислоти (Сполука CE)



Ізобутиламін (2.4 мл, 24 ммоль) додавали до розчину 1,3-пропансультону (3.04 г, 24.5 ммоль) в 2-бутаноні (20 мл). Суміш нагрівали зі зворотним холодильником. Приблизно через 10 хвилин, суміш перетворилась на грудку. Її охолодили до кімнатної температури. Додали ацетон і грудка розпалась. Тверду речовину збирали шляхом фільтрації і висушували *in vacuo* (2.2 г). Білу тверду речовину суспендували в етанолі (10 мл) і суміш перенесли під зворотний холодильник. Значна кількість твердої речовини розчинилась. Воду додавали повільно до отримання чистого рожевого розчину. Розчин залишали при кімнатній температурі протягом ночі. Колбу помістили у холодильник на 2 години. Тверду речовину збирали шляхом фільтрації, промивали етанолом (5 мл), промивали етером (10 мл) і висушували *in vacuo*. Сполуку CE отримали у вигляді довгих чистих білих голчастих кристалів (1.87 г, 40% вихід), т.п. 255-57°C. ¹H ЯМР (500 МГц, D₂O) δ 0.88 (д, J=6.8 Гц, 6H), 1.85-1.93 (м, J=6.8 Гц, 1H), 2.03 (кв. т, J=7.6 Гц, 2H), 2.80 (д, J=7.3 Гц, 2H), 2.90 (т, J=7.3 Гц, 2H), 3.08 (т, J=8.1 Гц, 2H). ¹³C ЯМР (125 МГц, D₂O) δ 19.2, 21.2, 25.8, 46.9, 48.1, 54.9 ЕС-МС 196 (M+1). FT-IR (KBr) _Vmax 3566, 2973, 2021, 1719.

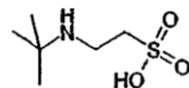
Приготування 3-ізоаміламіно-1-пропансульфонової кислоти (Сполука CH)



Ізоаміламін (4 мл, 34.5 ммоль) додавали до розчину 1,3-пропансультону (4.7 г, 38 ммоль) в 2-

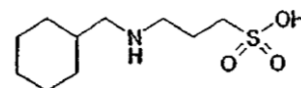
бутаноні (70 мл). Суміш нагріли для перегонки зі зворотним холодильником. Через 30 хвилин суміш стала надто густою для перемішування. Додали ацетон (15 мл). Перегонка підтримувалась в цілому протягом 4 годин. Суспензію охолоджували до кімнатної температури. Білу тверду речовину збирали шляхом фільтрації, промивали ацетоном (10 мл), а після цього етером (10 мл). Сполуку СН отримали у вигляді дуже легкої, пінистої білої твердої речовини (4.48 г, 62% вихід), т.п. 220°C: розкладена. ¹H ЯМР (500 МГц, D₂O) δ 0.65 (д, J=6.3 Гц, 6H), 1.29 (кв., J=7.7 Гц, 2H), 1.35-1.42 (м, J=6.6 Гц, 1H), 1.86 (кв. т, J=7.6 Гц, 2H), 2.74 (т, J=7.3 Гц, 2H), 2.81 (т, J=8.1 Гц, 2H), 2.93 (т, J=7.8 Гц, 2H). ¹³C ЯМР (125 МГц, D₂O) δ 21.3, 21.4, 25.2, 34.2, 46.1, 46.2, 47.9

Приготування 2-(трет-бутил)аміно-1-етансульфонової кислоти (Сполука DU)



Розчин 2-бромоетансульфонової кислоти натрієвої солі (4.2 г, 20 ммоль) у воді (загалом 12 мл) додавали протягом 6 годин до 42°C розчину t-бутиламіну (10 мл, 94 ммоль) у суміші води (10 мл) і 1,4-діоксану (10 мл). Суміш перемішували при 42° протягом 18 годин. Після цього суміш нагрівали до 60°C протягом 24 годин. За допомогою протонного ЯМР, спостерігали 30% продукту елімінації (вінілсульфонової кислоти). Суміш випарювали насухо і обробляли етанолом зі зворотним холодильником при температурі перегонки. Тверду речовину збирали (вихід 1). Вихідний розчин випарювали насухо, а тверду речовину знову обробляли етанолом при температурі перегонки, а тверду речовину збирали (вихід 2). Обидва виходи твердої речовини розчинили у воді, і отримані внаслідок цього розчини послідовно пропустили через іонообмінну колонку Dowex 50 W X 8 (100 г смоли). Фракції, що містили вказану сполуку, збирали і випарювали насухо. Тверда речовина, отримана внаслідок цього, була рекристалізована з суміші етанолу (20 мл) і води (2 мл). Кристалічну речовину збирали шляхом фільтрації, висушували у вакуумній печі при 60°C протягом 18 годин. Сполуку DU отримали у вигляді білих чистих голчастих кристалів (860 мг, 24% вихід). ¹H ЯМР (500 МГц, D₂O) δ 1.16 (с, 9H), 3.02 (т, J=6.8 Гц, 2H), 3.19 (т, J=6.8 Гц, 2H). ¹³C ЯМР (125 МГц, D₂O) δ 24.8, 37.3, 47.0, 57.8. ЕС-МС 182 (M+1).

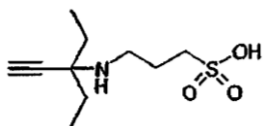
Приготування 3-(циклогексанметил)аміно-1-пропансульфонової кислоти (Сполука DV)



Суміш циклогексанметиламіну (11.12 мл, 0.085 моль) і 1,3-пропансультону (11.00 г, 0.090 моль) в ацетонітрилі (120 мл) нагрівали зі зворотним холодильником протягом 2 годин. Суміш охолоджували до кімнатної температури. Тверду речовину

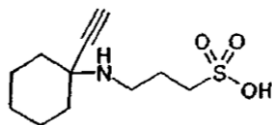
збирали за допомогою фільтрації, висушували на повітрі протягом 20 хвилин (19 г). Тверду речовину суспендували в метанолі (100 мл), суспензію нагрівали зі зворотним холодильником. Воду (4 мл) додавали краплями до отримання прозорого розчину при температурі перегонки. Потім суміш охолоджували до 5°C при перемішуванні. Тверду речовину збирали за допомогою всмоктуючої фільтрації, висушували на повітрі протягом 45 хвилин, а після цього висушували у вакуумній печі при 60°C протягом 3 днів. Сполуку DV отримали у вигляді білих пластинок, (16.23 г, 81% вихід). ^1H ЯМР (500 МГц, D_2O) δ 0.82 (розр. кв., $J=11$ Гц, 2H), 0.91-1.09 (м, 3H), 1.43-1.53 (м, 6H), 1.93 (кв. т., $J=7.3$ Гц, 2H), 2.71 (д, $J=6.3$ Гц, 2H), 2.80 (т, $J=7.3$ Гц, 2H), 2.71 (т, $J=7.8$ Гц, 2H). ^{13}C ЯМР (125 МГц, D_2O) δ 21.2, 25.0, 25.5, 29.9, 34.7, 46.8, 48.1, 53.7. ЕС-МС 236 (M+1)

Приготування 3-(1,1-диетилпропаргіл)аміно-1-пропансульфонової кислоти (Сполука DW)



Суміш 1,1-диетилпропаргіламіну (5 г, 45 ммоль) і 1,3-пропансультону (6.05 г, 49.5 ммоль) в THF (25 мл) нагрівали зі зворотним холодильником протягом 5 годин. Суміш охолоджували до кімнатної температури. Тверду речовину збирали шляхом фільтрації, промивали діізопропіловим етером (2x10 мл), після чого висушували протягом ночі у вакуумній печі (7.16 г). Тверду речовину суспендували в етанолі (30 мл), а суспензію нагрівали зі зворотним холодильником протягом 1 години. Після цього суміш охолоджували до кімнатної температури, а тверду речовину збирали за допомогою всмоктуючої фільтрації, висушували на повітрі протягом 5 хв., а після цього висушували у вакуумній печі при 60°C протягом ночі (5.86 г). Після цього ще залишилась значна кількість етанолу. Тверду речовину після цього висушували у вакуумній печі протягом 40 годин. Сполуку DW отримали у вигляді рафінованої білої твердої речовини (5.66 г, 81% вихід). ^1H ЯМР (500 МГц, D_2O) δ 0.92 (т, $J=7.6$ Гц, 2H), 1.71 (кв., $J=7.3$ Гц, 3H), 1.93 (кв. т., $J=7.3$ Гц, 2H), 2.81 (т, $J=7.3$ Гц, 2H), 2.94 (с, 1H), 3.13 (т, $J=7.6$ Гц, 2H). ^{13}C ЯМР (125 МГц, D_2O) δ 7.2, 21.6, 27.8, 41.4, 48.1, 62.2, 78.6, 78.9. ЕС-МС 234(M+1)

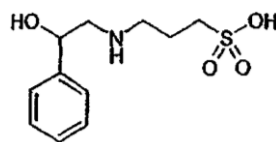
Приготування 3-(1-етинілциклогексил)аміно-1-пропансульфонової кислота (Сполука DX)



Суміш 1-етинілциклогексиламін (6 г, 48.7 ммоль) і 1,3-пропансультону (6.55 г, 53.6 ммоль) в THF (35 мл) нагрівали зі зворотним холодильником протягом 2 годин (густа паста). Суміш охоло-

джували до кімнатної температури. Тверду речовину збирали шляхом фільтрації, промивали THF (3x5 мл), висушували на повітрі 15 хвилин (7.3 г). Тверду речовину суспендували в етанолі (30 мл), а суспензію нагрівали зі зворотним холодильником протягом 1 години. Після цього суміш охолоджували до кімнатної температури, а тверду речовину збирали за допомогою всмоктуючої фільтрації, промивали етанолом (2x5 мл), висушували на повітрі протягом 10 хв., а потім висушували у вакуумній печі при 60°C протягом ночі (вихід 1, 7.10 г). Об'єднаний маточний розчин перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Отримали багато твердої речовини. Тверду речовину збирали за допомогою фільтрації, промивали ацетоном (3x5 мл), висушували на повітрі протягом 30 хвилин, а потім суспендували в етанолі (12 мл). Суспензію нагрівали зі зворотним холодильником протягом 1 години. Суміш по тому охолоджували до кімнатної температури, а тверду речовину збирали за допомогою всмоктуючої фільтрації, промивали етанолом (2x5 мл), висушували на повітрі протягом 2 хвилин, а потім висушували у вакуумній печі при 60°C протягом ночі (вихід 2: 1.85 г). Сполуку DX отримали у вигляді чистої білої твердої речовини (два виходи загалом становили 8.95 г, 75% вихід). ^1H ЯМР (500 МГц, D_2O) δ 0.95-1.05 (м, 1H), 1.38-1.54 (м, 5H), 1.60-1.64 (м, 2H), 1.94 (кв. т., $J=7.8$ Гц, 2H), 2.85 (т, $J=7.3$ Гц, 2H), 3.01 (с, 1H), 3.22 (т, $J=7.8$ Гц, 2H). ^{13}C ЯМР (125 МГц, D_2O) δ 21.8, 22.3, 24.2, 34.4, 40.9, 48.0, 59.2, 78.6, 79.3. ЕС-МС 243.0 (M-1).

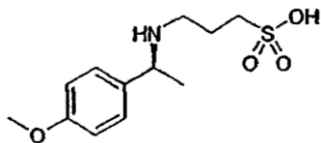
Приготування 3-(2-гідрокси-2-феніл)аміно-1-пропансульфонової кислоти (Сполука DY)



Суміш (\pm)-2-аміно-1-фенілетанолу (9.9 г, 72 ммоль) і 1,3-пропансультону (9.3 г, 76 ммоль) в ацетонітрилі (70 мл) і етанолі (2 мл) нагрівали зі зворотним холодильником протягом 1.5 годин. Суміш охолоджували до кімнатної температури. Тверду речовину збирали за допомогою фільтрації, промивали в ацетонітрилі (2x25 мл), висушували на повітрі протягом 20 хвилин (21.3 г). Тверду речовину суспендували в метанолі (110 мл), і суспензію нагрівали зі зворотним холодильником. Воду (4 мл) додавали краплями, доки не отримали чистий розчин. Суміш потім охолоджували до кімнатної температури. Тверду речовину збирали за допомогою всмоктуючої фільтрації, висушували на повітрі протягом 30 хвилин, і потім висушували у вакуумній печі при 60°C протягом 40 годин (вихід 1, 4.47 г). Об'єднаний маточний розчин зберігали при -20°C протягом 40 годин. Другий вихід твердої речовини збирали за допомогою фільтрації, промивали ацетоном (2x15 мл), висушували на повітрі (1 годину), і потім висушували у вакуумній печі при 60°C протягом 24 годин. Сполуку DY отримали в два етапи (загалом 7.82 г, 42% вихід). ^1H ЯМР (500 МГц, D_2O) δ 2.03-2.06 (м, 2H),

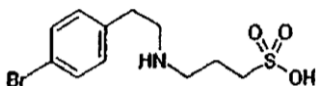
2.90 (т, J=7.3 Гц, 2H), 3.16 (т, J=7.3 Гц, 2H), 3.20-3.24 (м, 2H), 4.92-4.95 (м, 1H), 7.30-7.37 (м, 5H). ^{13}C ЯМР (125 МГц, D_2O) δ 21.3, 46.6, 78.1, 53.2, 69.0, 126.1, 129.0, 129.2, 139.6. ЕС-МС 260 (M+1).

Приготування 3-[(S)-1-(4-метоксифеніл)етил]аміно-1-пропансульфонової кислоти (Сполука DZ)



Суміш (S)-(-)-(4-метоксифеніл)етиламіну (1.83 г, 12.1 ммоль) і 1,3-пропансультону (1.6 г, 13 ммоль) в ацетонітрилі (25 мл) нагрівали зі зворотним холодильником протягом 2.5 годин. Суміш охолоджували до кімнатної температури. Тверду речовину збирали шляхом фільтрації, промивали ацетонітрилом (2x5 мл), висушували на повітрі протягом 15 хвилин (3.07 г). Тверду речовину суспендували в етанолі (15 мл), суспензію нагрівали зі зворотним холодильником протягом 1 години. Суміш потім охолоджували до кімнатної температури. Тверду речовину збирали за допомогою всмоктуючої фільтрації, промивали етанолом (2x10 мл), висушували на повітрі протягом 15 хвилин, а потім висушували у вакуумній печі при 60°C протягом 18 годин. Сполуку DZ отримали у вигляді білої твердої речовини (2.95 г, 10.8 ммоль, 89% вихід). ^1H ЯМР (500 МГц, D_2O) δ 1.52 (д, J=6.8 Гц, 3H), 1.88-1.98 (м, 2H), 2.76-2.79 (м, 3H), 2.80-2.98 (м, 1H), 3.71 (с, 3H), 4.25 (кв. т, J=6.7 Гц, 2H), 6.93 (д, J=8.3 Гц, 2H), 7.29 (д, J=8.3 Гц, 2H). ^{13}C ЯМР (125 МГц, D_2O) δ 18.3, 21.5, 44.2, 48.1, 55.6, 58.0, 114.9, 128.2, 129.4, 159.9. ЕС-МС 274. (M+I). $[\alpha]_D^{25} = -28.8^\circ$ (с=0.0038 у воді).

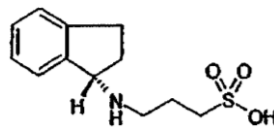
Приготування 3-(4-бромфенетил)аміно-1-пропансульфонової кислоти (Сполука EA)



Суміш 4-бромфенетиламіну (4 г, 20 ммоль) і 1,3-пропансультону (2.56 г, 21 ммоль) в ацетонітрилі (30 мл) нагрівали зі зворотним холодильником протягом 2.5 годин. Суміш охолоджували до кімнатної температури. Тверду речовину збирали за допомогою фільтрації, промивали ацетонітрилом (2x5 мл), висушували на повітрі протягом 15 хвилин (9.57 г), потім висушували протягом 15 хвилин in vacuo (8.02 г). Тверду речовину суспендували в етанолі (40 мл), суспензію нагрівали зі зворотним холодильником протягом 1 години. Після цього суміш охолоджували до кімнатної температури. Тверду речовину збирали за допомогою всмоктуючої фільтрації, промивали етанолом (2x5 мл), висушували на повітрі протягом 15 хвилин, а потім висушували у вакуумній печі при 60°C протягом 18 годин. Сполуку EA отримали у вигляді білої твердої речовини (6.04 г, 18.8 ммоль, 94% вихід). ^1H ЯМР (500 МГц, DMCO) δ 1.95 (т, J=6.3 Гц, 3H),

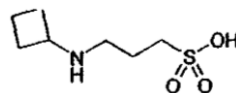
2.63 (т, J=6.1 Гц, 2H), 2.88 (т, J=7.6 Гц, 2H), 3.09 (т, J=6.3 Гц, 2H), 3.15 (т, J=7.8 Гц, 2H), 7.25 (2, J=7.8 Гц, 2H), 7.53 (2, J=7.8 Гц, 2H), 8.63 (розр. с, 2H). ^{13}C ЯМР (125 МГц, DMCO) δ 21.8, 31.0, 46.7, 47.2, 48.8, 119.9, 131.0, 131.4, 136.5. ЕС-МС 324 (M+1).

Приготування 3-[(S)-1-інданаміно]-1-пропансульфонової кислоти (Сполука EB)



Суміш (S)-(-)-1-аміноіндану (0.92 г, 6.9 ммоль) і 1,3-пропансультону (0.93 г, 7.6 ммоль) в ацетонітрилі (15 мл) нагрівали зі зворотним холодильником протягом 2.5 годин. Суміш охолоджували до кімнатної температури. Тверду речовину збирали шляхом фільтрації, промивали ацетонітрилом (2x4 мл), висушували на повітрі протягом 15 хвилин. Тверду речовину суспендували в етанолі (12 мл), суспензію нагрівали зі зворотним холодильником протягом 1 години. Суміш потім охолоджували до кімнатної температури. Тверду речовину збирали за допомогою всмоктуючої фільтрації, промивали етанолом (2x4 мл), висушували на повітрі протягом 15 хвилин, а потім висушували у вакуумній печі при 60°C протягом вихідних. Сполуку EB отримали у вигляді світло-рожевої твердої речовини (1.54 г, 87% вихід). ^1H ЯМР (500 МГц, D_2O) δ 2.00 (кв. т, J=7.3 Гц, 2H), 2.09-2.13 (м, 1H), 2.40-2.45 (м, 1H), 2.84-2.87 (м, 3H), 2.98-3.04 (м, 1H), 3.12 (т, J=7.8 Гц, 2H), 4.67-4.70 (м, 1H), 7.22 (м, 2H), 7.29-7.32 (м, 2H), 7.40 (д, J=7.8 Гц, 1H). ^{13}C ЯМР (125 МГц, D_2O) δ 21.6, 28.6, 29.8, 43.9, 48.1, 63.0, 125.5, 125.7, 127.2, 130.3, 136.3, 145.4. ЕС-МС 256 (M+1). $[\alpha]_D^{25} = -1.0^\circ$ (с=0.003095 у воді).

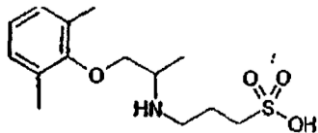
Приготування 3-циклобутиламіно-1-пропансульфонової кислоти (Сполука EC)



Суміш циклобутиламіну (1.11 г, 15.6 ммоль) і 1,3-пропансультону (2 г, 17 ммоль) в ацетонітрилі (18 мл) нагрівали зі зворотним холодильником. Суміш перетворилась в грудку протягом 15 хвилин. Додали THF (10 мл). Перегонку підтримували протягом 1 години. Суміш охолодили до кімнатної температури. Тверду речовину збирали шляхом фільтрації, промивали ацетонітрилом (2x4 мл), висушували на повітрі протягом 60 хвилин (2.41 г). Тверду речовину суспендували в метанолі (20 мл), суспензію нагрівали зі зворотним холодильником, доки вся тверда речовина не розчинилася. Суміш потім охолоджували до кімнатної температури. Тверду речовину збирали за допомогою всмоктуючої фільтрації, промивали метанолом (2x4 мл), висушували на повітрі протягом 20 хвилин, а потім висушували у вакуумній печі при 40°C протягом 18 годин. Сполуку EC отримали у вигляді білої твердої речовини (1.81 г, 60% вихід). ^1H ЯМР (500 МГц, D_2O) δ 1.70-1.77 (м, 2H), 1.94-2.03 (м, 4H), 2.18

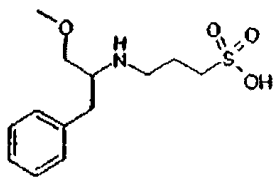
(розр. с, 2H), 2.85 (т, J=6.8 Гц, 1H), 2.95 (т, J=7.3 Гц, 1H), 3.63-3.66 (м, 1H). ^{13}C ЯМР (125 МГц, D_2O) δ 14.5, 21.5, 26.1, 43.6, 48.0, 51.8. ЕС-МС 194 (M+1).

Приготування 3-(4-мексилетино)-1-пропансульфонової кислоти (Сполука EV)



Мексилетину гідрохлорид (2.45 г, 11.3 ммоль) був вивільнений за допомогою 1N NaOH (50 мл), екстрагований етилацетатом (2x50 мл). Об'єднаний екстракт висушували над сульфатом натрію. Розчинник випарили. Розчин 1,3-пропансультону (1.46 г, 11.9 ммоль) в THF (35 мл) додали до вільного аміну. Суміш нагрівали зі зворотним холодильником протягом 4 годин. Суміш охолоджували до кімнатної температури; отриману внаслідок цього тверду речовину збирали за допомогою фільтрації, промивали THF (5 мл). Тверду речовину висушували протягом ночі при 40°C. Фільтрат висушували на повітрі протягом ночі, що дало коричневу тверду речовину (1.45 г). Вона була менш чиста, ніж перший вихід, тому її викинули. Сполуку EV отримали у вигляді білої твердої речовини (1.19 г, 56% (99% неочищеного продукту) вихід). ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO) δ 1.39 (д, J=6.3 Гц, 3H), 2.02 (т, J=5.9 Гц, 2H), 2.26 (с, 6H), 2.67 (т, J=5.9 Гц, 2H), 3.21 (розр. д, J=19.5 Гц, 2H), 3.61 (розр. с, 1H), 3.83-3.91 (м, 2H), 6.95 (т, J=7.3 Гц, 1H), 7.04 (м, 2H), 8.91 (розр. с, 2H). ^{13}C ЯМР (125 МГц, DMSO) δ 13.3, 16.0, 21.8, 44.6, 49.2, 52.9, 70.8, 124.3, 128.9, 130.4, 154.2. ЕС-МС 302 (M+1).

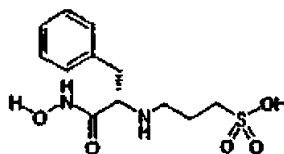
Приготування 3-(1-бензил-2-метоксиетил)аміно-1-пропансульфонової кислоти (Сполука EW)



S-(+)-2-Аміно-1-метокси-3-фенілпропану гідрохлорид (2.06 г, 10.0 ммоль) виділили за допомогою насиченого карбонату калію (20 мл). Водну суміш екстрагували за допомогою етилацетату (3x15 мл); і об'єднаний екстракт висушували над сульфатом натрію. Розчинник випарили. Розчин 1,3-

пропансультону (1.29 г, 10.5 ммоль) в THF (15 мл) додавали до вільного аміну. Суміш нагрівали зі зворотним холодильником протягом 4 годин. Суміш охолоджували до кімнатної температури і перемішували протягом 1 години. Тверду речовину збирали шляхом фільтрації, промивали ацетоном (5 мл). Тверду речовину висушували протягом ночі при 40°C. Сполуку EW отримали у вигляді білої твердої речовини (2.48 г, 83% вихід). ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO) δ 1.99 (м, 2H), 2.65 (т, J=6.1 Гц, 2H), 2.80 (т, J=12.0 Гц, 1H), 3.05 (м, 2H), 3.17 (м, 3H), 3.22 (дд, J=3.4 Гц, 10.7 Гц, 2H), 3.33 (м, 1H), 3.43 (д, J=10.7 Гц, 2H), 3.50 (м, 1H), 7.27 (м, 3H), 7.35 (т, J=7.1 Гц, 2H), 8.86 (розр. д, 1H). ^{13}C ЯМР (125 МГц, DMSO) δ 21.8, 33.4, 45.0, 49.2, 57.8, 58.5, 68.1, 126.9, 128.7, 129.2, 136.3. ЕС-МС 310 (M+1). $[\alpha]_D^{25} = -0.8^\circ$ (с=0.0025 у воді).

Приготування 3-[1-(N-гідроксикарбамоїл)-2-фенілетиламіно-1-пропансульфонової кислоти (Сполука FO)



Розчин гідроксиаміну 50% у воді (вага/вага, 7 мл) додавали до розчину L-N-(3-сульфопропіл)фенілаланін етилового естеру (1.00 г, 3.17 ммоль у воді (5 мл)). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 24 годин. Суміш концентрували насухо. Отриману внаслідок цього тверду речовину розчинили в суміші гарячого метанолу (10 мл) і води, суміш перемішували при 5°C протягом 3 днів. Утворилась лише дуже незначна кількість твердої речовини. Після додавання ацетону утворилась велика кількість твердої речовини. Тверду речовину збирали за допомогою відсмоктуючої фільтрації, промивали ацетоном (2x5 мл), після цього висушували протягом ночі при 40°C у вакуумній печі. Сполуку FO отримали у вигляді білої твердої речовини (700 мг, 73%). ^1H ЯМР (500 МГц, D_2O) δ 2.03-2.07 (м, 2H), 2.88-2.90 (м, 2H), 2.99-3.03 (м, 1H), 3.07-3.12 (м, 1H), 3.18-3.23 (м, 1H), 3.82-3.85 (м, 1H), 7.15 (д, J=6.8 Гц, 2H), 7.26-7.31 (м, 3H). ^{13}C (125 МГц, D_2O) δ 19.3, 33.8, 43.2, 45.8, 57.9, 126.0, 127.1, 127.3, 131.4, 162.2. ЕС-МС 303 (M+Na). $[\alpha]_D^{25} = 40^\circ$ (с=0.001983 у воді).