

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202391075 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.07.26

(51) Int. Cl. A61K 31/194 (2006.01)
A61K 31/216 (2006.01)
C07C 211/58 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2021.10.08

(54) ПРОИЗВОДНЫЕ СЛОЖНЫХ МОНОЭФИРОВ ТРУКСИЛОВОЙ КИСЛОТЫ
КАК СЕЛЕКТИВНЫЕ ИНГИБИТОРЫ FABP5 И ИХ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ
КОМПОЗИЦИИ И ПРИМЕНЕНИЕ

(31) 63/089,422

(72) Изобретатель:

(32) 2020.10.08

Одзима Ивао, Качоха Мартин, Авва
Монаф, Пепе Антонелла (US)

(33) US

(86) PCT/US2021/054174

(74) Представитель:

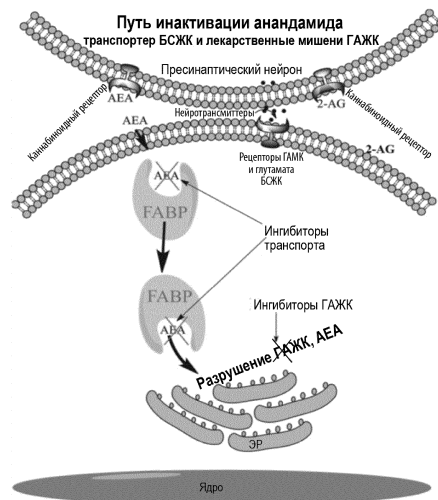
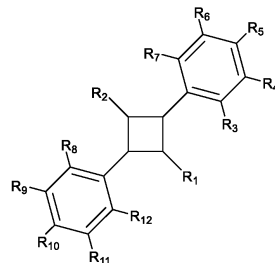
(87) WO 2022/076820 2022.04.14

Фелицына С.Б. (RU)

(71) Заявитель:

ТЕ РИСЕРЧ ФАУНДЕЙШН ФОР ТЕ
СТЕЙТ ЮНИВЕРСИТИ ОФ НЬЮ
ЙОРК (US)

(57) Настоящее изобретение предусматривает соединение и способ селективного ингибирования активности белка, связывающего жирные кислоты (БСЖК), включающий введение в контакт БСЖК с соединением, причем указанное соединение имеет структуру



202391075

A1

A1

202391075

ПРОИЗВОДНЫЕ СЛОЖНЫХ МОНОЭФИРОВ ТРУКСИЛОВОЙ КИСЛОТЫ КАК СЕЛЕКТИВНЫЕ ИНГИБИТОРЫ FABP5 И ИХ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ КОМПОЗИЦИИ И ПРИМЕНЕНИЕ

Данная заявка заявляет приоритет по предварительной заявке США № 63/089422, поданной 8 октября 2020 г., содержание которой включено в данный документ посредством ссылки.

В тексте данной заявки ссылки на некоторые публикации указываются в скобках. Полные ссылки на эти публикации приведены непосредственно перед формулой изобретения. Описания этих публикаций включены в данную заявку посредством ссылок в полном объеме с целью более полного представления уровня техники, к которому относится настоящее изобретение.

Настоящее изобретение было выполнено при поддержке правительственными грантами DA035923 и CA237154, присужденными Национальными институтами здравоохранения. Правительство имеет определенные права на настоящее изобретение.

Уровень техники

Белки, связывающие жирные кислоты (БСЖК)

Липиды, вследствие их нерастворимости в воде, нуждаются, для их переноса внутри клеток, в различных шаперонах или транспортерах, представляющих собой белки, связывающие жирные кислоты (БСЖК) (Furuhashi, M. & Notamisligil, G.S. 2008; Kaczocha, M. et al. 2009). Как показано в таблице 1, существует 10 человеческих БСЖК со значительной тканевой специфичностью (Smathers, R.L. & Petersen, D.R. 2011). Например, FABP3 (сердечные БСЖК), FABP5 (эпидермальные БСЖК), FABP7 (мозговые БСЖК) и FABP8 (миелиновые БСЖК) все экспрессируются в нервных и других тканях, в то время как FABP1 (печеночные БСЖК) и FABP4 (адипозные БСЖК) в значительных количествах экспрессируются в печени и жировой ткани (Veerkamp, J.H. & Zimmerman, A.W. 2001).

Таблица 1. Человеческие белки, связывающие жирные кислоты (БСЖК), и их локализация

БСЖК	Локализация
FABP1 (печеночные)	Печень, кишечник, поджелудочная железа, почка, легкие, желудок
FABP2 (кишечные)	Кишечник, печень
FABP3 (сердечные)	Сердечные и скелетные мышцы, головной мозг, почка, легкие, желудок, яички, надпочечник, молочная железа, плацента, яичник, бурая жировая ткань
FABP4 (адипоцитарные)	Адиipoциты, макрофаги, дендритные клетки, скелетные мышечные волокна
FABP5 (эпидермальные)	Кожа, язык, адипоциты, макрофаги, дендритные клетки, молочная железа, головной мозг, желудок, кишечник, почка, печень, легкие, сердце, скелетные мышцы, яички, сетчатка, хрусталик, селезенка,

	плацента
FABP6 (подвздошно-кишечные)	Подвздошная кишка, яичник, надпочечник, желудок
FABP7 (мозговые)	Головной мозг, центральная нервная система (ЦНС), глиальные клетки, сетчатка, молочная железа
FABP8 (миелиновые)	Периферическая нервная система, шванновские клетки
FABP9 (тестикулярные)	Яички, слюнная железа, молочная железа
FABP12	Клетки ретинобластомы

Ингибиторы FABP5 и FABP7 как лекарственные средства следующего поколения для борьбы с хронической болью

Недавно было показано, что БСЖК играют критическую роль в пути инактивации анандамида (эндоканнабиноид) гидролазой амидов жирных кислот (ГАЗК), представляющей собой фермент, локализованный на эндоплазматическом ретикулуме (фиг. 1) (Kaczocha, M. et al. 2009; Berger, W.T. et al. 2012; Deutsch, D.G. 2016). Ингибирование ГАЗК и БСЖК снижает гидролиз анандамида и его поглощение клетками, соответственно, тем самым повышая уровни внеклеточного анандамида, нацеленного на каннабиноидные (CB) рецепторы (Howlett, A.C. et al. 2011; Kaczocha, M., et al. 2012; Ahn, K., et al. 2009). Вследствие этого, повышенные уровни эндоканнабиноидов оказывают благоприятное фармакологическое воздействие на стресс, боль и воспаление, а также смягчают последствия отмены наркотиков. Ингибиторы ГАЗК широко исследовались в качестве потенциальной терапии тревожного расстройства, болезни Паркинсона, хронической боли при рассеянном склерозе, рака, гипертонии и ожирения, пока один из ведущих клинических кандидатов не был признан смертельно опасным в ходе I фазы клинических испытаний на людях (Mallet, C. et al. 2016). В отличие от ГАЗК, который распределен по всему организму, человеческие БСЖК обладают значительной тканевой специфичностью, как показано в таблице 1. БСЖК, в частности FABP5 и FABP7, были идентифицированы как внутриклеточные транспортеры эндоканнабиноида «анандамида» (N-арахидоноилэтаноламин: АЕА) (Kaczocha, M. et al. 2009).

Ингибиторы БСЖК как следующее поколение химиотерапевтических средств для лечения рака простаты с лекарственной устойчивостью

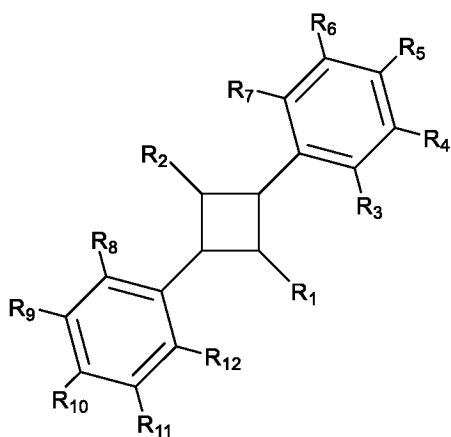
Было показано, что активность синтазы жирных кислот (FASN) и моноацилглицероллипазы (MAGL) способствует опухолеобразованию во многих типах рака, включая рак простаты, кожи и молочной железы (Regula, N. et al. 2016; Rossi, S. et al. 2003; Nomura, D.K. et al. 2010; Nomura, D.K. et al. 2011; Ahmad, I. et al. 2016; Baba, Y., et al. 2017; Alwarawrah, Y., 2016). FASN представляет собой фермент, который синтезирует de

ново жирные кислоты, и MAGL представляет собой фермент, который расщепляет 2-моноацилглицерины с образованием свободных жирных кислот (фиг. 2). Жирные кислоты необходимы для биосинтеза мембранных липидов, а также для использования энергии посредством β -окисления, но жирные кислоты и их метаболиты также функционируют как агонисты ядерного рецептора пероксисомного пролифератор-активируемого рецептора гамма (PPAR γ). PPAR γ регулирует экспрессию проангиогенных генов, которые сверхэкспрессируются при метастатическом раке предстательной железы и ассоциируются с более короткой выживаемостью пациентов (Ahmad, I. et al. 2016; Forootan, F.S. et al. 2014; Bao, Z. et al. 2013). Кроме того, лиганды, полученные из жирных кислот, активируют PPAR β/δ , что также способствует выживанию раковых клеток и росту опухоли (Her, N.G. et al. 2013; Schug, T.T. et al. 2007; Levi, L. et al. 2015). Таким образом, сигнальный путь жирных кислот связан с агрессией и метастазированием рака.

Связывающий жирные кислоты белок 5 (FABP5) является членом класса внутриклеточных липидных шаперонов, который переносит жирные кислоты к PPAR γ , вызывая повышение экспрессии проангиогенных факторов, включая фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), что приводит к метастатическому фенотипу (Nomura, D.K. et al. 2011; Baba, Y., et al. 2017; Alwarawrah, Y., 2016; Forootan, F.S. et al. 2014; Bao, Z. et al. 2013; Her, N.G. et al. 2013). Хотя в нормальной предстательной железе экспрессия FABP5 отсутствует, он становится высокоэкспрессируемым при раке простаты, и более высокие уровни его экспрессии связаны с повышенным баллом по шкале Глисона (Fujita, K. et al. 2017), поэтому прогрессирующие метастатические опухоли простаты экспрессируют самые высокие уровни FABP5 (Nomura, D.K. et al. 2011; Baba, Y., et al. 2017; Her, N.G. et al. 2013; Schug, T.T. et al. 2007). В соответствии с этой моделью экспрессии, клеточные линии рака простаты с низким метастатическим потенциалом не показывают экспрессию FABP5, в то время как клеточные линии рака простаты с высоким метастатическим потенциалом демонстрируют повышенный уровень экспрессии FABP5 (Nomura, D.K. et al. 2011; Levi, L. et al. 2015). Более того, введение FABP5 в клеточные линии рака простаты с низким метастатическим потенциалом усиливает миграцию клеток, инвазию и образование опухоли, тогда как ингибирование FABP5 в клеточных линиях рака простаты с высоким метастатическим потенциалом подавляет метастазирование (Ahmad, I. et al. 2016; Alwarawrah, Y., 2016; Levi, L. et al. 2015).

Сущность изобретения

Настоящее изобретение предусматривает соединение, имеющее структуру:



где

один из R_1 или R_2 представляет собой $-C(=O)OH$, и другой из R_1 или R_2 представляет собой $-C(=O)OR_{13}$ или $-C(=O)O$ -алкил- R_{14} ,

где

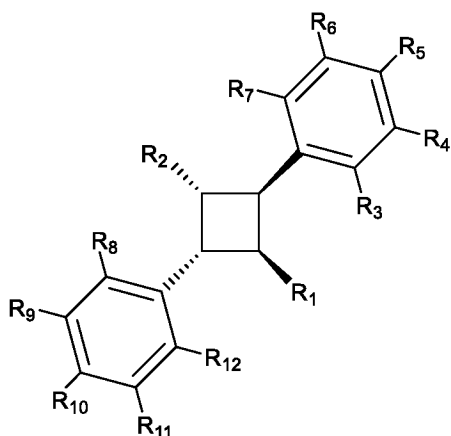
R_{13} представляет собой циклоалкил, арил или гетероарил, и

R_{14} представляет собой циклоалкил, арил или гетероарил; и

$R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}$ и R_{12} каждый независимо представляют собой H , $-OH$, $-OR_{15}$ или галоген,

где R_{15} представляет собой H , C_{1-10} -алкил, C_{2-10} -алкенил, C_{2-10} -алкинил, арил или гетероарил,

при этом, если соединение имеет стереохимию структуры I



I

то

один из R_1 или R_2 представляет собой $-C(=O)OH$, и другой из R_1 или R_2 представляет собой $-C(=O)OR_{13}$ или $-C(=O)O$ -алкил- R_{14} ,

где

R_{13} представляет собой циклоалкил, арил или гетероарил, и

R_{14} представляет собой циклоалкил, арил или гетероарил; и

$R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}$ и R_{12} каждый независимо представляют собой $H, -OH, -OR_{15}$ или галоген,

где R_{15} представляет собой H, C_{1-10} -алкил, C_{2-10} -алкенил, C_{2-10} -алкинил, арил или гетероарил,

причем, если один из R_1 или R_2 представляет собой $-C(=O)OH$, и $R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}$ и R_{12} каждый представляют собой H , то другой из R_1 или R_2 отличается от $-C(=O)OR_{13}$, где R_{13} обозначает метил, 2-пропил, пентил, октил, $-CH_2C(O)CH_3$, 1-нафталин, 2-нафталин, 2-индан, 2-метилфенил, 2-йодфенил, 2-этинилфенил, 2-(1,1'-бифенил), 3-(1,1'-бифенил), 4-(1,1'-бифенил), 2-(2'-гидрокси-1,1'-бифенил), 2,4,5-трихлорфенил, 2-фенилциклогексил, 1-нафталин-6-ацетамид, 1-нафталин-5-этин, циклогексил, 3-[1-(3,6,9-триоксадодеканил)-1,2,3-триазол-4-ил]фенил, или $-C(=O)O$ -алкил- R_{14} , где алкил представляет собой разветвленный C_2 -алкил и R_{14} представляет собой фенил, или алкил представляет собой C_1 -алкил и R_{14} представляет собой фенил, 4-метоксифенил, 4-фторфенил, 4-бромфенил или 9-флуорен,

причем, если один из R_1 или R_2 представляет собой $-C(=O)OH$, и $R_4, R_5, R_6, R_7, R_9, R_{10}, R_{11}$ и R_{12} каждый представляют собой H и R_3 и R_8 каждый представляют собой $-OCH_3$, то другой из R_1 или R_2 отличается от $-C(=O)OR_{13}$, где R_{13} представляет собой 1-нафталин, 2-нафталин, 2-фенилциклогексил, или $-C(=O)O$ -алкил- R_{14} , где алкил представляет собой C_1 -алкил и R_{14} представляет собой 9-флуорен,

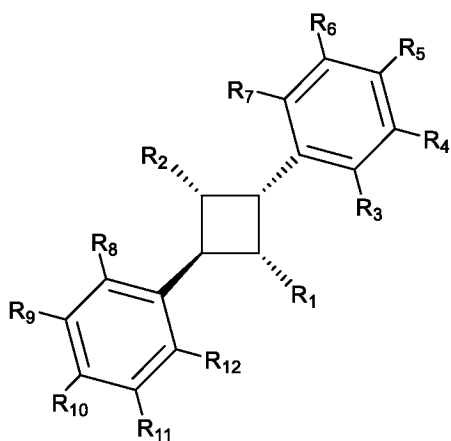
причем, если один из R_1 или R_2 представляет собой $-C(=O)OH$, и $R_4, R_5, R_6, R_7, R_9, R_{10}, R_{11}$ и R_{12} каждый представляют собой H и R_3 и R_8 обозначают каждый $-Cl$ или $-Br$, то другой из R_1 или R_2 отличается от $-C(=O)OR_{13}$, где R_{13} представляет собой 2-фенилциклогексил,

причем, если один из R_1 или R_2 представляет собой $-C(=O)OH$, и $R_4, R_5, R_6, R_9, R_{10}$ и R_{11} каждый представляют собой H и R_3, R_7, R_8 и R_{12} обозначают каждый $-Cl$, то другой из R_1 или R_2 отличается от $-C(=O)OR_{13}$, где R_{13} представляет собой 2-фенилциклогексил,

причем, если один из R_1 или R_2 представляет собой $-C(=O)OH$, и $R_3, R_4, R_6, R_7, R_8, R_9, R_{11}$ и R_{12} каждый представляют собой H и R_5 и R_{10} обозначают каждый $-OH$, то другой из R_1 или R_2 отличается от $-C(=O)OR_{13}$, где R_{13} представляет собой 1-нафталин,

причем, если один из R_1 или R_2 представляет собой $-C(=O)OH$, и $R_3, R_6, R_7, R_8, R_{11}$ и R_{12} каждый представляют собой H , R_4 и R_9 обозначают каждый OCH_3 , и R_5 и R_{10} обозначают каждый $-OH$, то другой из R_1 или R_2 отличается от $-C(=O)OR_{13}$, где R_{13} представляет собой 1-нафталин,

при этом, если соединение имеет стереохимию структуры II



II

то

один из R_1 или R_2 представляет собой $-C(=O)OH$, и другой из R_1 или R_2 представляет собой $-C(=O)OR_{13}$ или $-C(=O)O$ -алкил- R_{14} ,

где

R_{13} представляет собой циклоалкил, арил или гетероарил, и

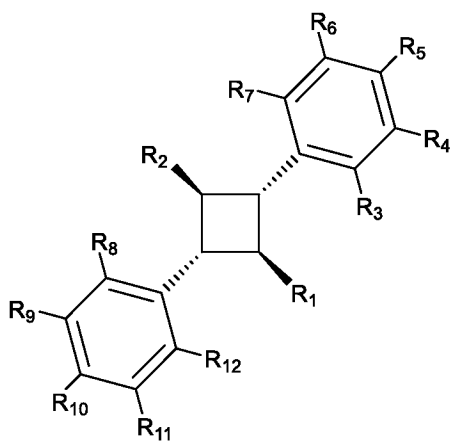
R_{14} представляет собой циклоалкил, арил или гетероарил; и

$R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}$ и R_{12} каждый независимо представляют собой H , $-OH$, $-OR_{15}$ или галоген,

где R_{15} представляет собой H , C_{1-10} -алкил, C_{2-10} -алкенил, C_{2-10} -алкинил, арил или гетероарил,

причем, если один из R_1 или R_2 представляет собой $-C(=O)OH$, и $R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}$ и R_{12} каждый представляют собой H , то другой из R_1 или R_2 отличается от $-C(=O)OR_{13}$, где R_{13} обозначает метил, 2-пропил, пентил, октил, $-CH_2C(O)CH_3$, 1-нафталин, 2-нафталин или 2-метилфенил, или $-C(=O)O$ -алкил- R_{14} , где алкил представляет собой разветвленный C_2 -алкил и R_{14} представляет собой фенил,

при этом, если соединение имеет стереохимию структуры III



III

то

один из R_1 или R_2 представляет собой $-C(=O)OH$, и другой из R_1 или R_2 представляет собой $-C(=O)OR_{13}$ или $-C(=O)O$ -алкил- R_{14} ,

где

R_{13} представляет собой циклоалкил, арил или гетероарил, и

R_{14} представляет собой циклоалкил, арил или гетероарил; и

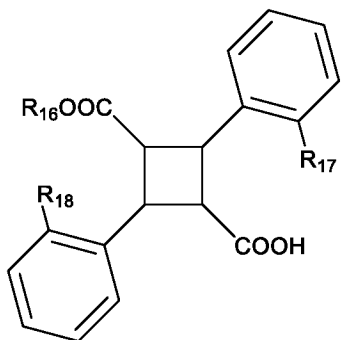
$R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}$ и R_{12} каждый независимо представляют собой H , $-OH$, $-OR_{15}$ или галоген,

где R_{15} представляет собой H , C_{1-10} -алкил, C_{2-10} -алкенил, C_{2-10} -алкинил, арил или гетероарил,

или его энантиомер или рацемат;

или его фармацевтически приемлемую соль.

Настоящее изобретение также предусматривает соединение, имеющее структуру:

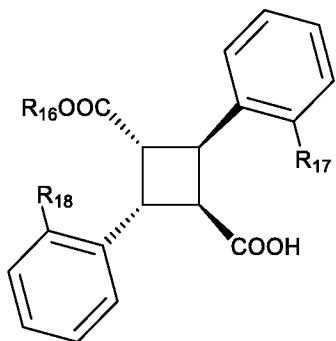


где

R_{16} представляет собой циклоалкил, алкилциклоалкил, арил или алкиларил, и

R_{17} и R_{18} каждый независимо представляют собой H или $-OCH_3$,

при этом, если соединение имеет стереохимию структуры IV



IV

то

R_{16} представляет собой циклоалкил, алкилциклоалкил, арил или алкиларил, и

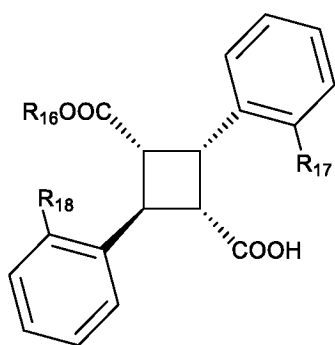
R_{17} и R_{18} каждый представляют собой H или $-OCH_3$,

причем, если R_{17} и R_{18} каждый представляют собой H , то R_{16} отличается от метила,

2-пропила, пентила, октила, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$, бензила, метилбензила, 4-метоксибензила, 4-фторбензила, 4-бромбензила, $-\text{CH}_2$ -9-флуорена, 1-нафталина, 2-нафталина, 2-индана, 2-метилфенила, 2-йодфенила, 2-этинилфенила, 2-(1,1'-бифенила), 3-(1,1'-бифенила), 4-(1,1'-бифенила), 2-(2'-гидрокси-1,1'-бифенила), 2,4,5-трихлорфенила, 2-фенилциклогексила, 1-нафталин-6-ацетамида, 1-нафталин-5-этина, циклогексила, 3-[1-(3,6,9-триоксадодеканил)-1,2,3-триазол-4-ил]фенила,

причем, если R_{17} и R_{18} каждый представляют собой $-\text{OCH}_3$, то R_{16} отличается от 1-нафталина, 2-нафталина, 2-фенилциклогексила или $-\text{CH}_2$ -9-флуорена,

при этом, если соединение имеет стереохимию структуры V



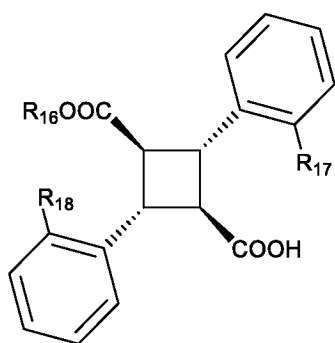
V

то

R_{16} представляет собой циклоалкил, алкилциклоалкил, арил или алкиларил, и R_{17} и R_{18} каждый представляют собой H или $-\text{OCH}_3$,

причем, если R_{17} и R_{18} каждый представляют собой H, то R_{16} отличается от метила, 2-пропила, пентила, октила, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$, метилбензила, 1-нафталина, 2-нафталина или 2-метилфенила,

при этом, если соединение имеет стереохимию структуры VI



VI

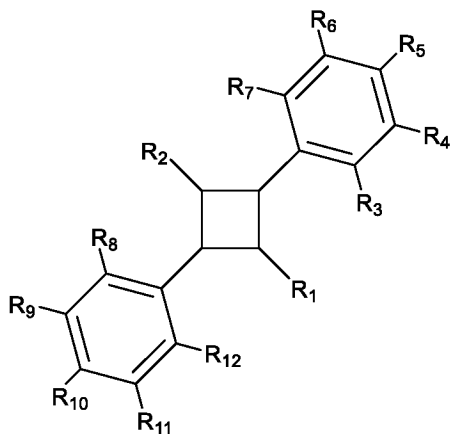
то

R_{16} представляет собой циклоалкил, алкилциклоалкил, арил или алкиларил, и R_{17} и R_{18} каждый представляют собой H или $-\text{OCH}_3$,

или его энантиомер или рацемат;

или его фармацевтически приемлемую соль.

Настоящее изобретение также предлагает способ лечения рака у субъекта, включающий введение субъекту эффективного количества соединения, имеющего структуру:



где

один из R_1 или R_2 представляет собой $-C(=O)OH$, и другой из R_1 или R_2 представляет собой $-C(=O)OR_{13}$ или $-C(=O)O$ -алкил- R_{14} ,

где

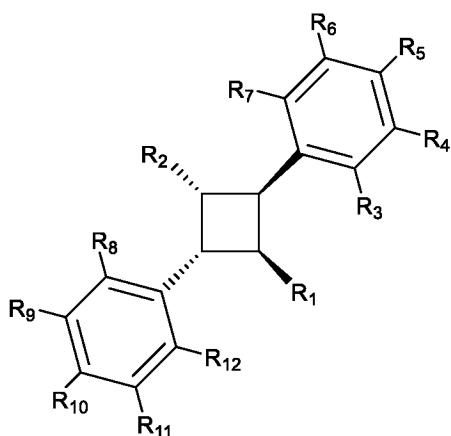
R_{13} представляет собой циклоалкил, арил или гетероарил, и

R_{14} представляет собой циклоалкил, арил или гетероарил; и

$R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}$ и R_{12} каждый независимо представляют собой H , $-OH$, $-OR_{15}$ или галоген,

где R_{15} представляет собой H , C_{1-10} -алкил, C_{2-10} -алкенил, C_{2-10} -алкинил, арил или гетероарил,

при этом, если соединение имеет стереохимию структуры I



I

один из R_1 или R_2 представляет собой $-C(=O)OH$, и другой из R_1 или R_2 представляет собой $-C(=O)OR_{13}$ или $-C(=O)O$ -алкил- R_{14} ,

где

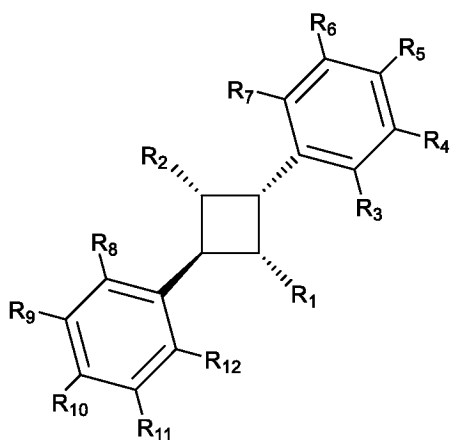
R_{13} представляет собой циклоалкил, арил или гетероарил, и

R_{14} представляет собой циклоалкил, арил или гетероарил; и

$R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}$ и R_{12} каждый независимо представляют собой H , $-OH$, $-OR_{15}$ или галоген,

где R_{15} представляет собой H , C_{1-10} -алкил, C_{2-10} -алкенил, C_{2-10} -алкинил, арил или гетероарил,

при этом, если соединение имеет стереохимию структуры II



II

то

один из R_1 или R_2 представляет собой $-C(=O)OH$, и другой из R_1 или R_2 представляет собой $-C(=O)OR_{13}$ или $-C(=O)O$ -алкил- R_{14} ,

где

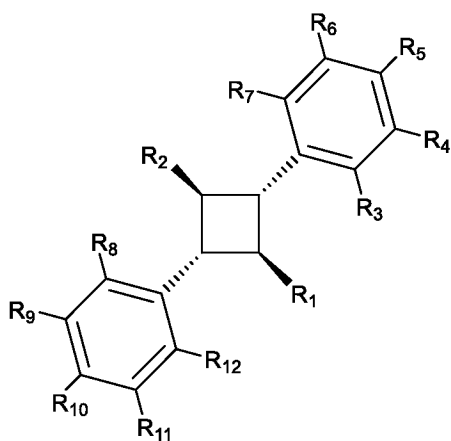
R_{13} представляет собой циклоалкил, арил или гетероарил, и

R_{14} представляет собой циклоалкил, арил или гетероарил; и

$R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}$ и R_{12} каждый независимо представляют собой H , $-OH$, $-OR_{15}$ или галоген,

где R_{15} представляет собой H , C_{1-10} -алкил, C_{2-10} -алкенил, C_{2-10} -алкинил, арил или гетероарил,

при этом, если соединение имеет стереохимию структуры III



III

то

один из R_1 или R_2 представляет собой $-C(=O)OH$, и другой из R_1 или R_2 представляет собой $-C(=O)OR_{13}$ или $-C(=O)O$ -алкил- R_{14} ,

где

R_{13} представляет собой циклоалкил, арил или гетероарил, и

R_{14} представляет собой циклоалкил, арил или гетероарил; и

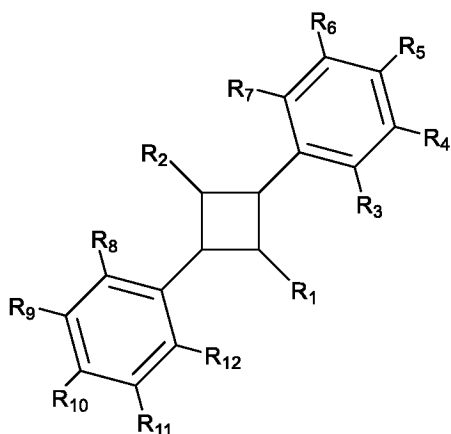
$R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}$ и R_{12} каждый независимо представляют собой H , $-OH$, $-OR_{15}$ или галоген,

где R_{15} представляет собой H , C_{1-10} -алкил, C_{2-10} -алкенил, C_{2-10} -алкинил, арил или гетероарил,

или его энантиомера или рацемата;

или его фармацевтически приемлемой соли.

Настоящее изобретение также предусматривает способ лечения рака у субъекта, включающий введение субъекту эффективного количества соединения, имеющего структуру:



где

один из R_1 или R_2 представляет собой $-C(=O)OH$, и другой из R_1 или R_2

представляет собой $-C(=O)OR_{13}$ или $-C(=O)O$ -алкил- R_{14} ,

где

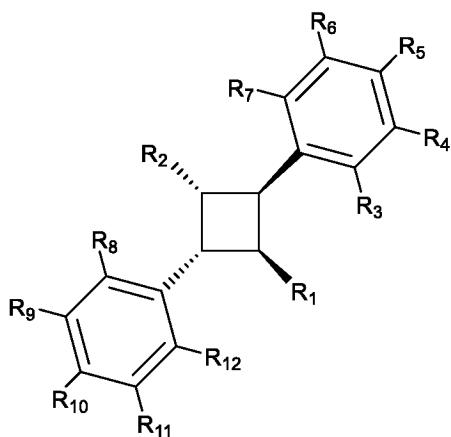
R_{13} представляет собой циклоалкил, арил или гетероарил, и

R_{14} представляет собой циклоалкил, арил или гетероарил; и

$R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}$ и R_{12} каждый независимо представляют собой H, -OH, $-OR_{15}$ или галоген,

где R_{15} представляет собой H, C_{1-10} -алкил, C_{2-10} -алкенил, C_{2-10} -алкинил, арил или гетероарил,

при этом, если соединение имеет стереохимию структуры I



I

то

один из R_1 или R_2 представляет собой $-C(=O)OH$, и другой из R_1 или R_2 представляет собой $-C(=O)OR_{13}$ или $-C(=O)O$ -алкил- R_{14} ,

где

R_{13} представляет собой циклоалкил, арил или гетероарил, и

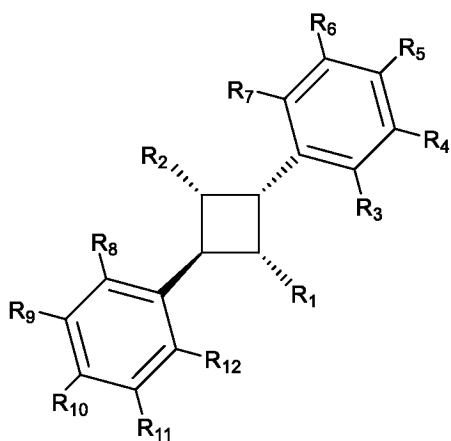
R_{14} представляет собой циклоалкил, арил или гетероарил; и

$R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}$ и R_{12} каждый независимо представляют собой H, -OH, $-OR_{15}$ или галоген,

где R_{15} представляет собой H, C_{1-10} -алкил, C_{2-10} -алкенил, C_{2-10} -алкинил, арил или гетероарил,

причем, если один из R_1 или R_2 представляет собой $-C(=O)OH$, и $R_4, R_5, R_6, R_7, R_9, R_{10}, R_{11}$ и R_{12} каждый представляют собой H и R_3 и R_8 каждый представляют собой $-OCH_3$, то другой из R_1 или R_2 отличается от $-C(=O)OR_{13}$, где R_{13} представляет собой 1-нафталин, или $-C(=O)O$ -алкил- R_{14} , где алкил представляет собой C_1 -алкил и R_{14} представляет собой 9-флуорен,

при этом, если соединение имеет стереохимию структуры II



II

то

один из R_1 или R_2 представляет собой $-C(=O)OH$, и другой из R_1 или R_2 представляет собой $-C(=O)OR_{13}$ или $-C(=O)O$ -алкил- R_{14} ,

где

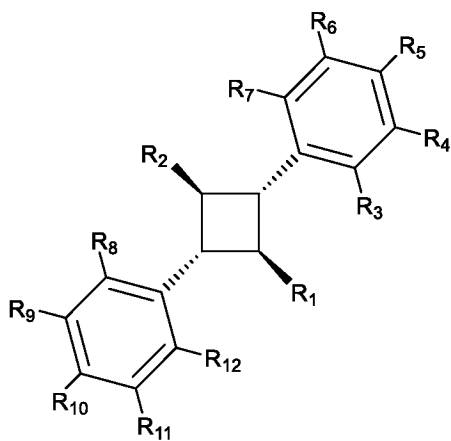
R_{13} представляет собой циклоалкил, арил или гетероарил, и

R_{14} представляет собой циклоалкил, арил или гетероарил; и

$R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}$ и R_{12} каждый независимо представляют собой H, -OH, $-OR_{15}$ или галоген,

где R_{15} представляет собой H, C_{1-10} -алкил, C_{2-10} -алкенил, C_{2-10} -алкинил, арил или гетероарил,

при этом, если соединение имеет стереохимию структуры III



III

то

один из R_1 или R_2 представляет собой $-C(=O)OH$, и другой из R_1 или R_2 представляет собой $-C(=O)OR_{13}$ или $-C(=O)O$ -алкил- R_{14} ,

где

R_{13} представляет собой циклоалкил, арил или гетероарил, и

R_{14} представляет собой циклоалкил, арил или гетероарил; и

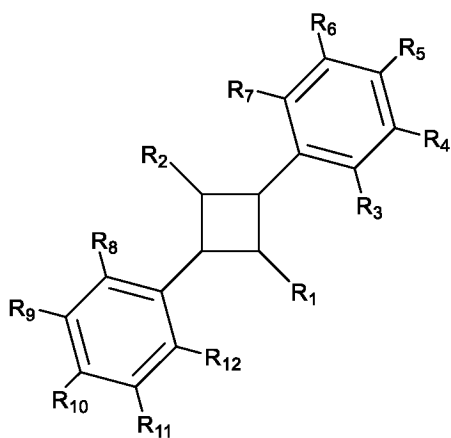
$R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}$ и R_{12} каждый независимо представляют собой H, -OH, -OR₁₅ или галоген,

где R_{15} представляет собой H, C₁₋₁₀-алкил, C₂₋₁₀-алкенил, C₂₋₁₀-алкинил, арил или гетероарил,

или его энантиомера или рацемата;

или его фармацевтически приемлемой соли.

Настоящее изобретение также предусматривает способ лечения боли у субъекта без побочных эффектов чрезмерного ингибирования FАВР3, включающий введение субъекту эффективного количества соединения, имеющего структуру:



где

один из R_1 или R_2 представляет собой $-C(=O)OH$, и другой из R_1 или R_2 представляет собой $-C(=O)OR_{13}$ или $-C(=O)O$ -алкил- R_{14} ,

где

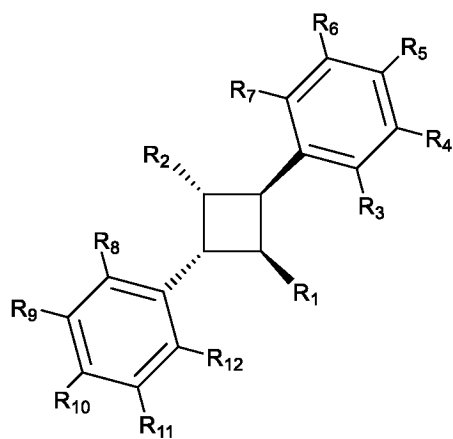
R_{13} представляет собой циклоалкил, арил или гетероарил, и

R_{14} представляет собой циклоалкил, арил или гетероарил; и

$R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}$ и R_{12} каждый независимо представляют собой H, -OH, -OR₁₅ или галоген,

где R_{15} представляет собой H, C₁₋₁₀-алкил, C₂₋₁₀-алкенил, C₂₋₁₀-алкинил, арил или гетероарил,

при этом, если соединение имеет стереохимию структуры I



I

то

один из R_1 или R_2 представляет собой $-C(=O)OH$, и другой из R_1 или R_2 представляет собой $-C(=O)OR_{13}$ или $-C(=O)O$ -алкил- R_{14} ,

где

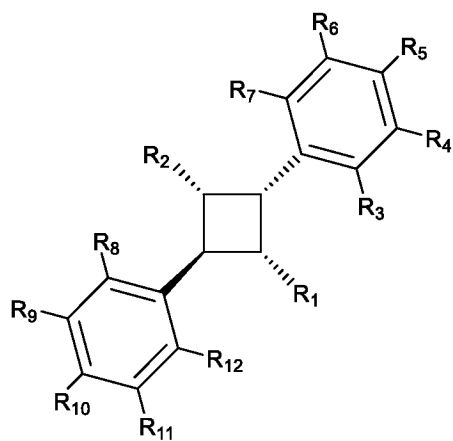
R_{13} представляет собой циклоалкил, арил или гетероарил, и

R_{14} представляет собой циклоалкил, арил или гетероарил; и

$R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}$ и R_{12} каждый независимо представляют собой H , $-OH$, $-OR_{15}$ или галоген,

где R_{15} представляет собой H , C_{1-10} -алкил, C_{2-10} -алкенил, C_{2-10} -алкинил, арил или гетероарил,

при этом, если соединение имеет стереохимию структуры II



II

то

один из R_1 или R_2 представляет собой $-C(=O)OH$, и другой из R_1 или R_2 представляет собой $-C(=O)OR_{13}$ или $-C(=O)O$ -алкил- R_{14} ,

где

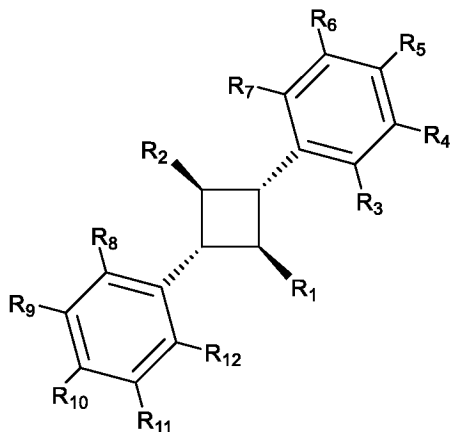
R_{13} представляет собой циклоалкил, арил или гетероарил, и

R_{14} представляет собой циклоалкил, арил или гетероарил; и

$R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}$ и R_{12} каждый независимо представляют собой H, -OH, -OR₁₅ или галоген,

где R_{15} представляет собой H, C₁₋₁₀-алкил, C₂₋₁₀-алкенил, C₂₋₁₀-алкинил, арил или гетероарил,

при этом, если соединение имеет стереохимию структуры III



III

то

один из R_1 или R_2 представляет собой $-C(=O)OH$, и другой из R_1 или R_2 представляет собой $-C(=O)OR_{13}$ или $-C(=O)O$ -алкил- R_{14} ,

где

R_{13} представляет собой циклоалкил, арил или гетероарил, и

R_{14} представляет собой циклоалкил, арил или гетероарил; и

$R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}$ и R_{12} каждый независимо представляют собой H, -OH, -OR₁₅ или галоген,

где R_{15} представляет собой H, C₁₋₁₀-алкил, C₂₋₁₀-алкенил, C₂₋₁₀-алкинил, арил или гетероарил,

или его энантиомера или рацемата;

или его фармацевтически приемлемой соли.

Краткое описание графических материалов

Фиг. 1: Схема, демонстрирующая ключевую роль БСЖК и ГАЖК в инактивации анандамида и лекарственной мишени БСЖК. Анандамид проходит через мембрану путем диффузии, но нуждается в БСЖК при транспорте через цитоплазму в эндоплазматический ретикулум для расщепления ГАЖК. Ингибиторы БСЖК препятствуют доставке АЕА к ГАЖК для расщепления, что приводит к повышению уровня АЕА у рецептора.

Фиг. 2: Схема, демонстрирующая, каким образом ингибиторы FАВР5 могут служить химиотерапевтическими агентами следующего поколения.

Фиг. 3А - 3В: Цитотоксичность 1 μ (SBFI-102) (фиг. 3А) или 1 ω (SBFI-103) (фиг. 3В) в клетках PC3, DU-145, 22Rv1, RWPE-1 и WI-38 (n \geq 3).

Фиг. 4А - 4F: Цитотоксичность клеток PC3, DU-145 и 22Rv1 после комбинированного лечения доцетакселом и 1 μ (SBFI-102) или 1 ω (SBFI-103). Цитотоксичность клеток PC3, инкубируемых с доцетакселом в присутствии А) 1 μ (SBFI-102) или В) 1 ω (SBFI-103) (n \geq 3). Цитотоксичность клеток DU-145, инкубируемых с доцетакселом в присутствии С) 1 μ (SBFI-102) или D) 1 ω (SBFI-103) (n \geq 3). Цитотоксичность клеток 22Rv1, инкубируемых с доцетакселом в присутствии Е) 1 μ (SBFI-102) или F) 1 ω (SBFI-103) (n \geq 3).

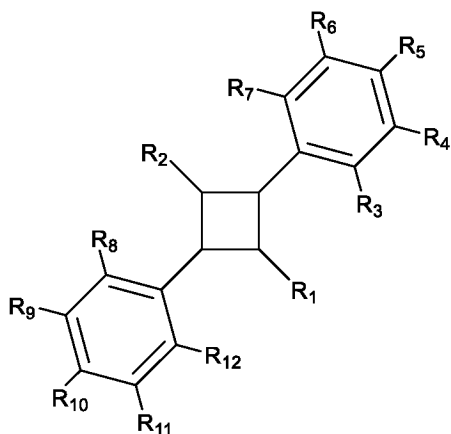
Фиг. 5А - 5F: Цитотоксичность клеток PC3, DU-145, и 22Rv1 после комбинированного лечения кабазитакселом и 1 μ (SBFI-102) или 1 ω (SBFI-103). Цитотоксичность клеток PC3, инкубируемых с кабазитакселом в присутствии А) 1 μ (SBFI-102) или В) 1 ω (SBFI-103) (n \geq 3). Цитотоксичность клеток DU-145, инкубируемых с кабазитакселом в присутствии С) 1 μ (SBFI-102) или D) 1 ω (SBFI-103) (n \geq 3). Цитотоксичность клеток 22Rv1, инкубируемых с кабазитакселом в присутствии Е) 1 μ (SBFI-102) или F) 1 ω (SBFI-103) (n \geq 3).

Фиг. 6А - 6D: Ингибирование роста подкожной опухоли доцетакселом или ингибиторами FABP5. Клетки PC3 (1×10^6) имплантировали подкожно самцам голых мышей BALB/c. Начиная с дня 15, мышам вводили носитель, SBFI-102 (20 мг/кг, ежедневно), SBFI-103 (20 мг/кг, ежедневно) или доцетаксел (5 мг/кг или 10 мг/кг, еженедельно). А) Рост опухоли в течение курса лечения. В-D) Объем опухолей в дни 25, 30 и 35, соответственно. *P < 0,05 по сравнению с введением носителя; **P < 0,01 по сравнению с введением носителя; ***P < 0,001 по сравнению с введением носителя; #P < 0,05 по сравнению с введением 10 мг/кг доцетаксела; ##P < 0,01 по сравнению с введением 10 мг/кг доцетаксела; (n = 5).

Фиг. 7А - 7D: Ингибирование роста подкожной опухоли доцетакселом и ингибиторами FABP5. Клетки PC3 (1×10^6) имплантировали подкожно самцам голых мышей BALB/c. Начиная с дня 15, мышам вводили носитель, SBFI-102 (20 мг/кг, ежедневно) в комбинации с доцетакселом (5 мг/кг, еженедельно), SBFI-103 (20 мг/кг, ежедневно) в комбинации с доцетакселом (5 мг/кг, еженедельно), или доцетаксел (5 мг/кг или 10 мг/кг, еженедельно). А) Рост опухоли в течение курса лечения. В-D) Объемы опухолей в дни 25, 30 и 35, соответственно. **P < 0,01 по сравнению с введением носителя; ***P < 0,001 по сравнению с введением носителя; #P < 0,05 по сравнению с введением 10 мг/кг доцетаксела; NS (физиологический раствор) по сравнению с введением 10 мг/кг доцетаксела; (n = 5).

Подробное описание изобретения

Настоящее изобретение предусматривает соединение, имеющее структуру:



где

один из R_1 или R_2 представляет собой $-C(=O)OH$, и другой из R_1 или R_2 представляет собой $-C(=O)OR_{13}$ или $-C(=O)O$ -алкил- R_{14} ,

где

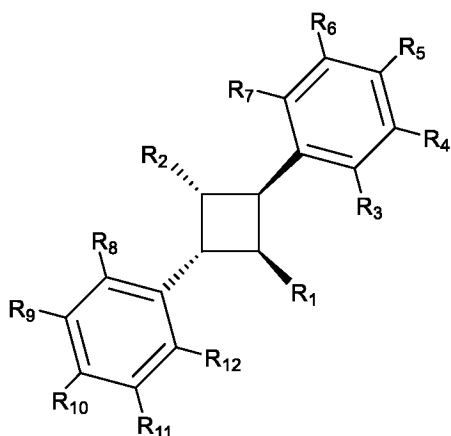
R_{13} представляет собой циклоалкил, арил или гетероарил, и

R_{14} представляет собой циклоалкил, арил или гетероарил; и

$R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}$ и R_{12} каждый независимо представляют собой H , $-OH$, $-OR_{15}$ или галоген,

где R_{15} представляет собой H , C_{1-10} -алкил, C_{2-10} -алкенил, C_{2-10} -алкинил, арил или гетероарил,

при этом, если соединение имеет стереохимию структуры I



I

то

один из R_1 или R_2 представляет собой $-C(=O)OH$, и другой из R_1 или R_2 представляет собой $-C(=O)OR_{13}$ или $-C(=O)O$ -алкил- R_{14} ,

где

R_{13} представляет собой циклоалкил, арил или гетероарил, и

R_{14} представляет собой циклоалкил, арил или гетероарил; и

$R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}$ и R_{12} каждый независимо представляют собой H, -OH, $-OR_{15}$ или галоген,

где R_{15} представляет собой H, C_{1-10} -алкил, C_{2-10} -алкенил, C_{2-10} -алкинил, арил или гетероарил,

причем, если один из R_1 или R_2 представляет собой $-C(=O)OH$, и $R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}$ и R_{12} каждый представляют собой H, то другой из R_1 или R_2 отличается от $-C(=O)OR_{13}$, где R_{13} обозначает метил, 2-пропил, пентил, октил, $-CH_2C(O)CH_3$, 1-нафталин, 2-нафталин, 2-индан, 2-метилфенил, 2-йодфенил, 2-этинилфенил, 2-(1,1'-бифенил), 3-(1,1'-бифенил), 4-(1,1'-бифенил), 2-(2'-гидрокси-1,1'-бифенил), 2,4,5-трихлорфенил, 2-фенилциклогексил, 1-нафталин-6-ацетамид, 1-нафталин-5-этин, циклогексил, 3-[1-(3,6,9-триоксадодеканил)-1,2,3-триазол-4-ил]фенил, или $-C(=O)O$ -алкил- R_{14} , где алкил представляет собой разветвленный C_2 -алкил и R_{14} представляет собой фенил, или алкил представляет собой C_1 -алкил и R_{14} представляет собой фенил, 4-метоксифенил, 4-фторфенил, 4-бромфенил или 9-флуорен,

причем, если один из R_1 или R_2 представляет собой $-C(=O)OH$, и $R_4, R_5, R_6, R_7, R_9, R_{10}, R_{11}$ и R_{12} каждый представляют собой H и R_3 и R_8 каждый представляют собой $-OCH_3$, то другой из R_1 или R_2 отличается от $-C(=O)OR_{13}$, где R_{13} представляет собой 1-нафталин, 2-нафталин, 2-фенилциклогексил, или $-C(=O)O$ -алкил- R_{14} , где алкил представляет собой C_1 -алкил и R_{14} представляет собой 9-флуорен,

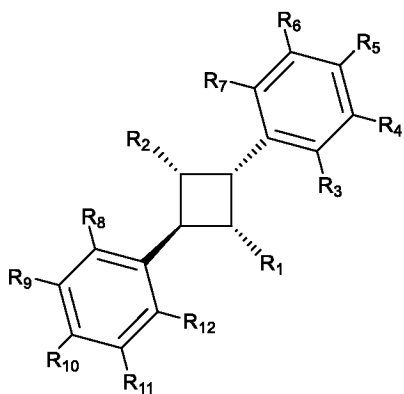
причем, если один из R_1 или R_2 представляет собой $-C(=O)OH$, и $R_4, R_5, R_6, R_7, R_9, R_{10}, R_{11}$ и R_{12} каждый представляют собой H и R_3 и R_8 обозначают каждый $-Cl$ или $-Br$, то другой из R_1 или R_2 отличается от $-C(=O)OR_{13}$, где R_{13} представляет собой 2-фенилциклогексил,

причем, если один из R_1 или R_2 представляет собой $-C(=O)OH$, и $R_4, R_5, R_6, R_9, R_{10}$ и R_{11} каждый представляют собой H и R_3, R_7, R_8 и R_{12} обозначают каждый $-Cl$, то другой из R_1 или R_2 отличается от $-C(=O)OR_{13}$, где R_{13} представляет собой 2-фенилциклогексил,

причем, если один из R_1 или R_2 представляет собой $-C(=O)OH$, и $R_3, R_4, R_6, R_7, R_8, R_9, R_{11}$ и R_{12} каждый представляют собой H и R_5 и R_{10} обозначают каждый $-OH$, то другой из R_1 или R_2 отличается от $-C(=O)OR_{13}$, где R_{13} представляет собой 1-нафталин,

причем, если один из R_1 или R_2 представляет собой $-C(=O)OH$, и $R_3, R_6, R_7, R_8, R_{11}$ и R_{12} каждый представляют собой H, R_4 и R_9 обозначают каждый OCH_3 , и R_5 и R_{10} обозначают каждый $-OH$, то другой из R_1 или R_2 отличается от $-C(=O)OR_{13}$, где R_{13} представляет собой 1-нафталин,

при этом, если соединение имеет стереохимию структуры II



II

то

один из R_1 или R_2 представляет собой $-C(=O)OH$, и другой из R_1 или R_2 представляет собой $-C(=O)OR_{13}$ или $-C(=O)O$ -алкил- R_{14} ,

где

R_{13} представляет собой циклоалкил, арил или гетероарил, и

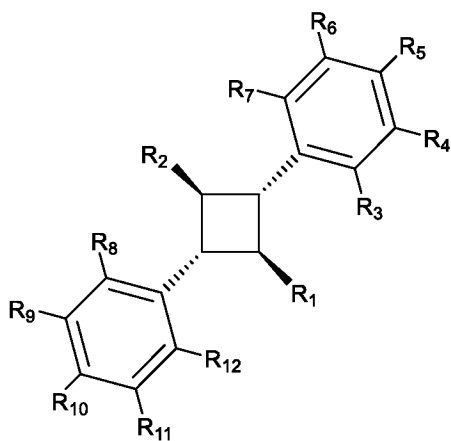
R_{14} представляет собой циклоалкил, арил или гетероарил; и

$R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}$ и R_{12} каждый независимо представляют собой H, -OH, $-OR_{15}$ или галоген,

где R_{15} представляет собой H, C_{1-10} -алкил, C_{2-10} -алкенил, C_{2-10} -алкинил, арил или гетероарил,

причем, если один из R_1 или R_2 представляет собой $-C(=O)OH$, и $R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}$ и R_{12} каждый представляют собой H, то другой из R_1 или R_2 отличается от $-C(=O)OR_{13}$, где R_{13} обозначает метил, 2-пропил, пентил, октил, $-CH_2C(O)CH_3$, 1-нафталин, 2-нафталин или 2-метилфенил, или $-C(=O)O$ -алкил- R_{14} , где алкил представляет собой разветвленный C_2 -алкил и R_{14} представляет собой фенил,

при этом, если соединение имеет стереохимию структуры III



III

то

один из R_1 или R_2 представляет собой $-C(=O)OH$, и другой из R_1 или R_2 представляет собой $-C(=O)OR_{13}$ или $-C(=O)O$ -алкил- R_{14} ,

где

R_{13} представляет собой циклоалкил, арил или гетероарил, и

R_{14} представляет собой циклоалкил, арил или гетероарил; и

$R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}$ и R_{12} каждый независимо представляют собой H , $-OH$, $-OR_{15}$ или галоген,

где R_{15} представляет собой H , C_{1-10} -алкил, C_{2-10} -алкенил, C_{2-10} -алкинил, арил или гетероарил,

или его энантиомер или рацемат;

или его фармацевтически приемлемую соль.

В некоторых вариантах осуществления описанного выше соединения,

в которых

один из R_1 или R_2 представляет собой $-C(=O)OR_{13}$,

где R_{13} представляет собой циклоалкил, арил или гетероарил;

другой из R_1 или R_2 представляет собой $-C(=O)OH$.

В некоторых вариантах осуществления описанного выше соединения,

в которых

один из R_1 или R_2 представляет собой $-C(=O)O$ -алкил- R_{14} ,

где R_{14} представляет собой циклоалкил, арил или гетероарил;

другой из R_1 или R_2 представляет собой $-C(=O)OH$.

В некоторых вариантах осуществления описанного выше соединения,

в которых

один из R_1 или R_2 представляет собой $-C(=O)O$ -(C_{1-6} -алкил)- R_{14} ,

где R_{14} представляет собой циклоалкил, арил или гетероарил;

другой из R_1 или R_2 представляет собой $-C(=O)OH$.

В некоторых вариантах осуществления описанного выше соединения,

в которых

один из R_1 или R_2 представляет собой $-C(=O)O-CH_2-R_{14}$,

где R_{14} представляет собой циклоалкил, арил или гетероарил;

другой из R_1 или R_2 представляет собой $-C(=O)OH$.

В некоторых вариантах осуществления, предложено соединение, в котором R_{13} или R_{14} представляет собой циклоалкил, замещенный кольцевой структурой или конденсированный с другой кольцевой структурой.

В некоторых вариантах осуществления, предложено соединение, в котором R₁₃ или R₁₄ представляет собой арил или гетероарил, замещенный кольцевой структурой или конденсированный с другой кольцевой структурой.

В некоторых вариантах осуществления, предложено соединение, в котором арил замещен арилом, замещенным арилом, гетероарилом или замещенным гетероарилом.

В некоторых вариантах осуществления, предложено соединение, в котором арил замещен галогеном, -ОН, CN, арилом, гетероарилом или -О(алкилом).

В некоторых вариантах осуществления, предложено соединение, в котором арил замещен галогеном, -ОН, арилом, гетероарилом или -О(алкилом).

В некоторых вариантах осуществления, предложено соединение, в котором арил замещен амидом, арилом или гидроксиарилом.

В некоторых вариантах осуществления, предложено соединение, в котором арил замещен F, Cl, Br, -ОН, триазилом, C₂-алкинилом или -ОСН₃.

В некоторых вариантах осуществления, предложено соединение, в котором арил замещен F, Cl, Br, -ОН, I, -NHC(O)CH₃, триазилом, C₂-алкинилом, фенилом, *o*-гидроксифенилом или -ОСН₃.

В некоторых вариантах осуществления, предложено соединение, в котором гетероарил замещен арилом, замещенным арилом, гетероарилом или замещенным гетероарилом.

В некоторых вариантах осуществления, предложено соединение, в котором гетероарил замещен галогеном, -ОН, гетероарилом, C₂-C₆-алкинилом или -О(алкилом).

В некоторых вариантах осуществления, предложено соединение, в котором гетероарил замещен амидом, арилом или гидроксиарилом.

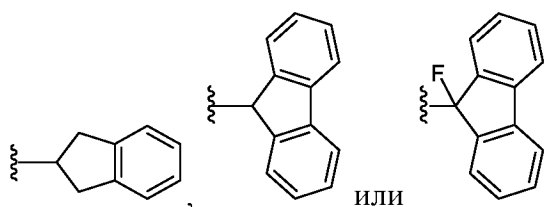
В некоторых вариантах осуществления, предложено соединение, в котором гетероарил замещен F, Cl, Br, -ОН, триазилом, C₂-алкинилом или -ОСН₃.

В некоторых вариантах осуществления, предложено соединение, в котором гетероарил замещен F, Cl, Br, -ОН, I, -NHC(O)CH₃, триазилом, C₂-алкинилом, фенилом, *o*-гидроксифенилом или -ОСН₃.

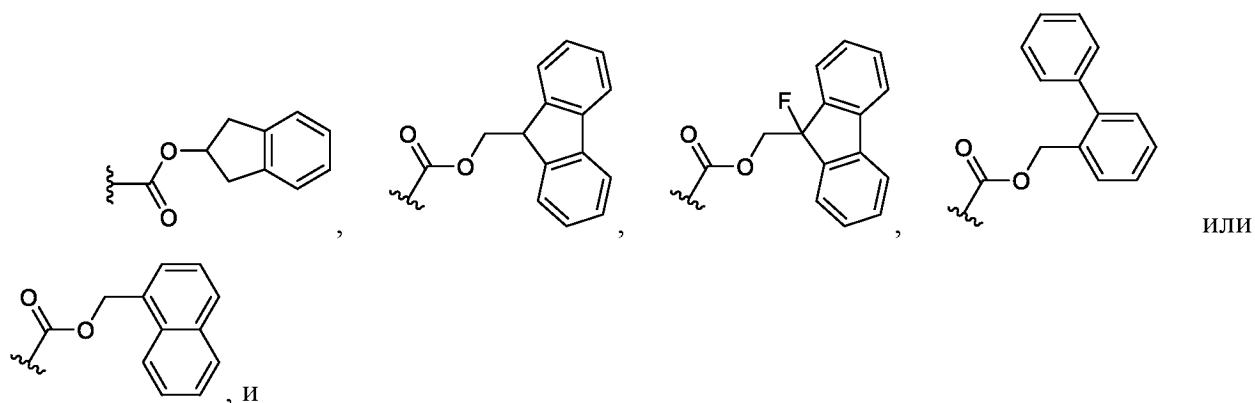
В некоторых вариантах осуществления, предложено соединение, в котором циклоалкил представляет собой замещенный циклоалкил.

В некоторых вариантах осуществления, предложено соединение, в котором циклоалкил а) замещен фенильной группой, б) конденсирован с фенильной группой, с) конденсирован с бензогруппой.

В некоторых вариантах осуществления, предложено соединение, в котором циклоалкил представляет собой:

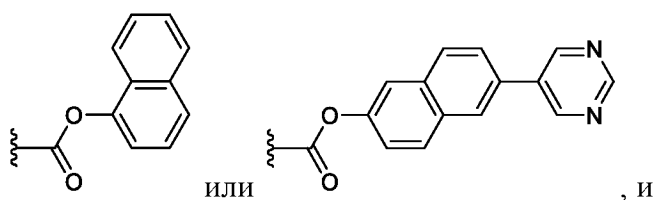


В некоторых вариантах осуществления описанного выше соединения,
в которых
один из R_1 или R_2 представляет собой



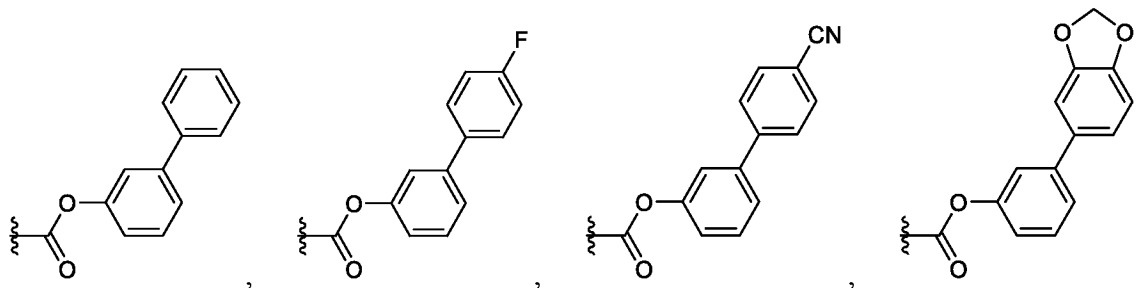
другой из R_1 или R_2 представляет собой $-C(=O)OH$.

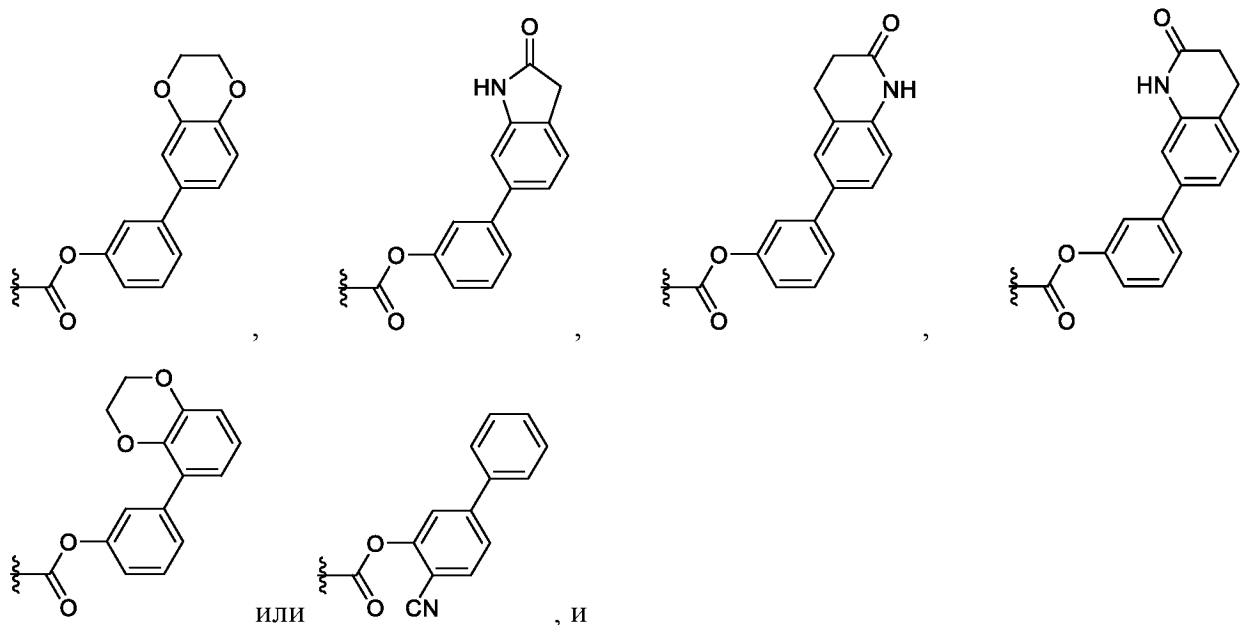
В некоторых вариантах осуществления описанного выше соединения,
в которых
один из R_1 или R_2 представляет собой



другой из R_1 или R_2 представляет собой $-C(=O)OH$.

В некоторых вариантах осуществления описанного выше соединения,
в которых
один из R_1 или R_2 представляет собой

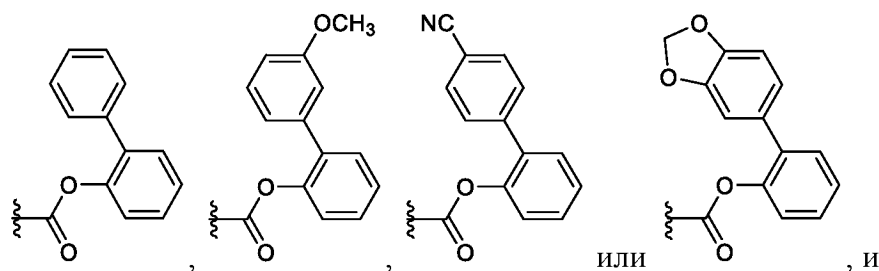




другой из R_1 или R_2 представляет собой $-C(=O)OH$.

В некоторых вариантах осуществления описанного выше соединения, в которых

один из R_1 или R_2 представляет собой



другой из R_1 или R_2 представляет собой $-C(=O)OH$.

В некоторых вариантах осуществления, предложено соединение, в котором R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} , R_{11} и R_{12} , каждый независимо, представляют собой $-H$, или $-OR_{15}$, где R_{15} представляет собой $-H$ или C_{1-10} -алкил.

В некоторых вариантах осуществления, предложено соединение, в котором R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} , R_{11} и R_{12} , каждый независимо, представляют собой $-H$ или $-OCH_3$.

В некоторых вариантах осуществления, предложено соединение, в котором R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} , R_{11} и R_{12} каждый представляют собой $-H$.

В некоторых вариантах осуществления, предложено соединение, в котором один из R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} , R_{11} и R_{12} отличается от $-H$.

В некоторых вариантах осуществления, предложено соединение, в котором два из R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} , R_{11} и R_{12} отличаются от $-H$.

В некоторых вариантах осуществления, предложено соединение, в котором четыре из R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} , R_{11} и R_{12} отличаются от $-H$.

В некоторых вариантах осуществления, предложено соединение, в котором R₄, R₅, R₆, R₇, R₉, R₁₀, R₁₁ и R₁₂ каждый представляют собой –H и R₃ и R₈ каждый представляют собой –OCH₃.

В некоторых вариантах осуществления описанного выше соединения,

где

один из R₁ или R₂ представляет собой –C(=O)OH, и другой из R₁ или R₂ представляет собой –C(=O)OR₁₃ или –C(=O)O-алкил-R₁₄,

при этом

R₁₃ представляет собой циклоалкил или арил, и

R₁₄ представляет собой циклоалкил или арил; и

R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈, R₉, R₁₀, R₁₁ и R₁₂ каждый независимо представляют собой H или –OR₁₅,

где R₁₅ представляет собой H или C₁₋₁₀-алкил.

В некоторых вариантах осуществления описанного выше соединения,

где

один из R₁ или R₂ представляет собой –C(=O)OH, и другой из R₁ или R₂ представляет собой –C(=O)OR₁₃ или –C(=O)O-алкил-R₁₄,

при этом

R₁₃ представляет собой циклоалкил или арил, и

R₁₄ представляет собой циклоалкил или арил; и

R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈, R₉, R₁₀, R₁₁ и R₁₂ каждый представляют собой H.

В некоторых вариантах осуществления описанного выше соединения,

где

один из R₁ или R₂ представляет собой –C(=O)OH, и другой из R₁ или R₂ представляет собой –C(=O)OR₁₃ или –C(=O)O-алкил-R₁₄,

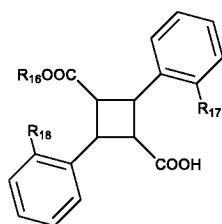
при этом

R₁₃ представляет собой циклоалкил или арил, и

R₁₄ представляет собой циклоалкил или арил; и

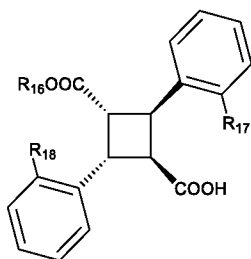
R₄, R₅, R₆, R₇, R₉, R₁₀, R₁₁ и R₁₂ каждый представляют собой –H, и R₃ и R₈ каждый представляют собой –OCH₃.

Настоящее изобретение также предусматривает соединение, имеющее структуру:



где

R_{16} представляет собой циклоалкил, алкилциклоалкил, арил или алкиларил, и R_{17} и R_{18} каждый независимо представляют собой H или $-OCH_3$, при этом, если соединение имеет стереохимию структуры IV



IV

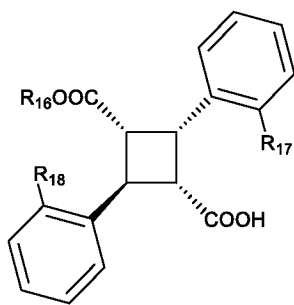
то

R_{16} представляет собой циклоалкил, алкилциклоалкил, арил или алкиларил, и R_{17} и R_{18} каждый представляют собой H или $-OCH_3$,

причем, если R_{17} и R_{18} каждый представляют собой H, то R_{16} отличается от метила, 2-пропила, пентила, октила, $-CH_2C(O)CH_3$, бензила, метилбензила, 4-метоксибензила, 4-фторбензила, 4-бромбензила, $-CH_2-9$ -флуорена, 1-нафталина, 2-нафталина, 2-индана, 2-метилфенила, 2-йодфенила, 2-этинилфенила, 2-(1,1'-бифенила), 3-(1,1'-бифенила), 4-(1,1'-бифенила), 2-(2'-гидрокси-1,1'-бифенила), 2,4,5-трихлорфенила, 2-фенилциклогексила, 1-нафталин-6-ацетамида, 1-нафталин-5-этина, циклогексила, 3-[1-(3,6,9-триоксадодеканил)-1,2,3-триазол-4-ил]фенила,

причем, если R_{17} и R_{18} каждый представляют собой $-OCH_3$, то R_{16} отличается от 1-нафталина, 2-нафталина, 2-фенилциклогексила или $-CH_2-9$ -флуорена,

при этом, если соединение имеет стереохимию структуры V



V

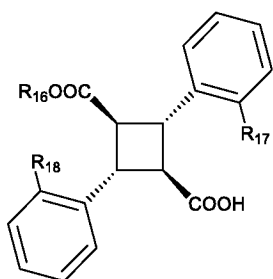
то

R_{16} представляет собой циклоалкил, алкилциклоалкил, арил или алкиларил, и R_{17} и R_{18} каждый представляют собой H или $-OCH_3$,

причем, если R_{17} и R_{18} каждый представляют собой H, то R_{16} отличается от метила, 2-пропила, пентила, октила, $-CH_2C(O)CH_3$, метилбензила, 1-нафталина, 2-нафталина или

2-метилфенила,

при этом, если соединение имеет стереохимию структуры VI



VI

то

R₁₆ представляет собой циклоалкил, алкилциклоалкил, арил или алкиларил, и

R₁₇ и R₁₈ каждый представляют собой H или -OCH₃,

или его энантиомер или рацемат;

или его фармацевтически приемлемую соль.

В некоторых вариантах осуществления предложено описанное выше соединение,

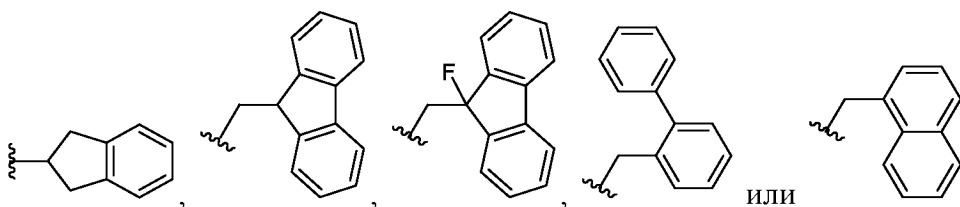
где

R₁₆ представляет собой циклоалкил, алкилциклоалкил, арил или алкиларил.

В некоторых вариантах осуществления предложено описанное выше соединение,

где

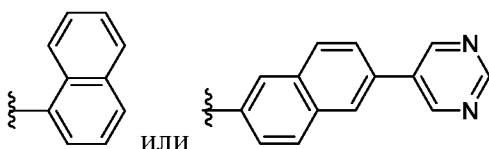
R₁₆ представляет собой



В некоторых вариантах осуществления предложено описанное выше соединение,

где

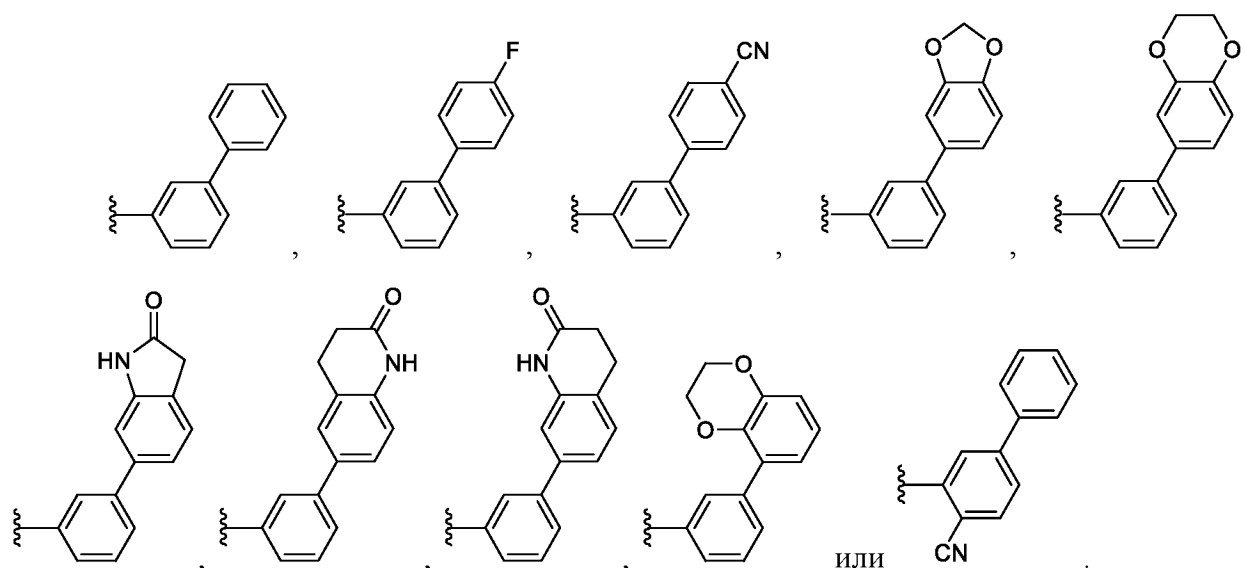
R₁₆ представляет собой



В некоторых вариантах осуществления предложено описанное выше соединение,

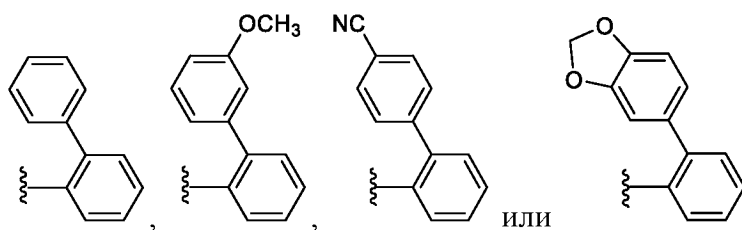
где

R₁₆ представляет собой



В некоторых вариантах осуществления предложено описанное выше соединение, где

R₁₆ представляет собой



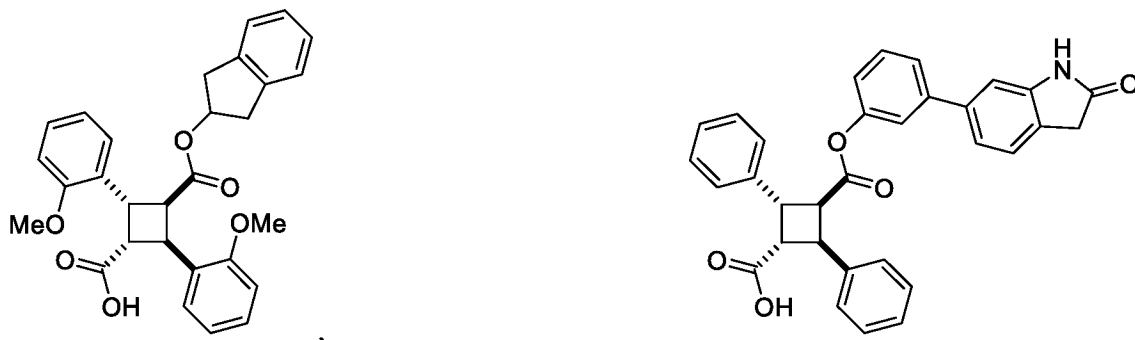
В некоторых вариантах осуществления предложено описанное выше соединение, где

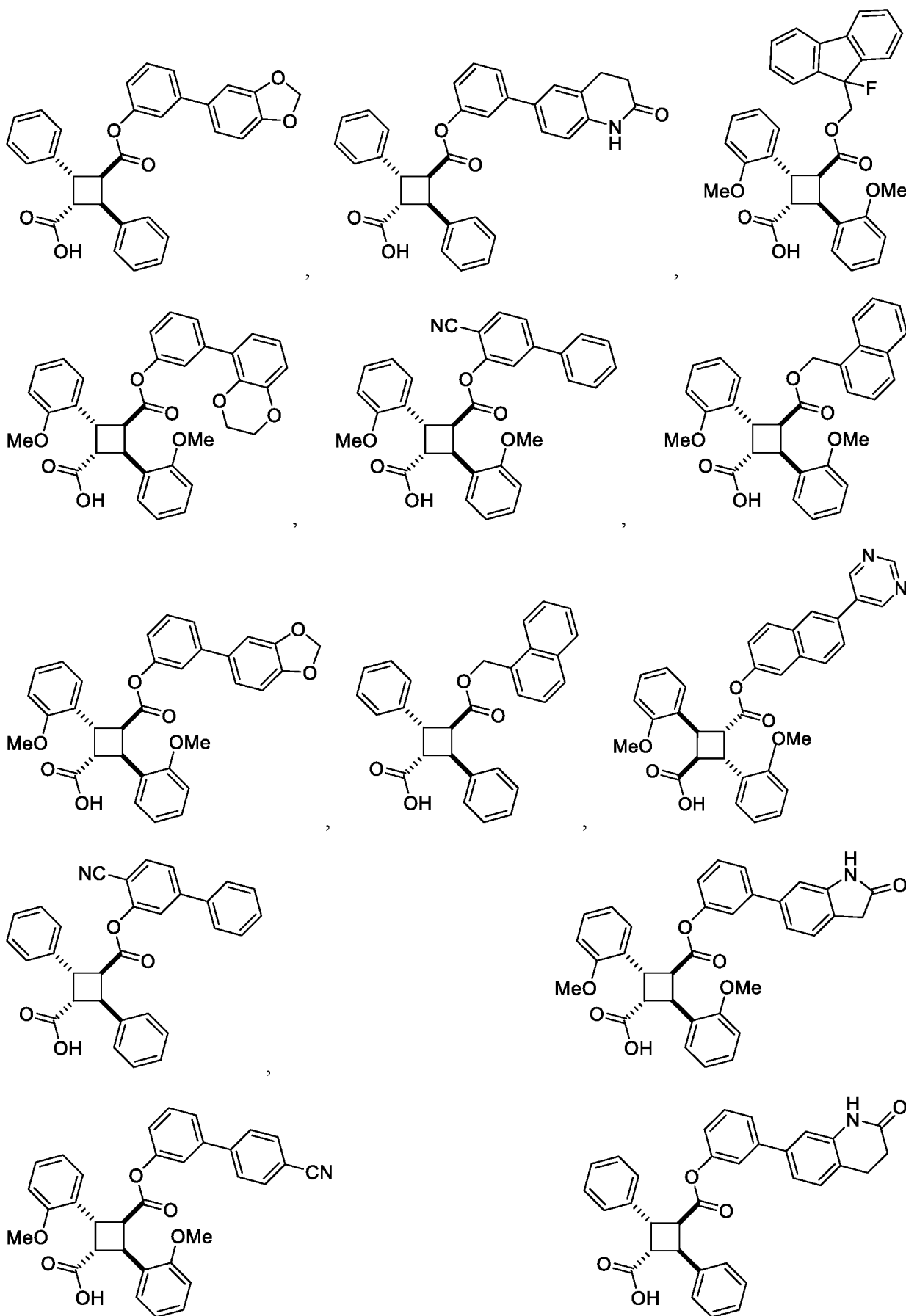
R₁₇ и R₁₈ каждый представляют собой H.

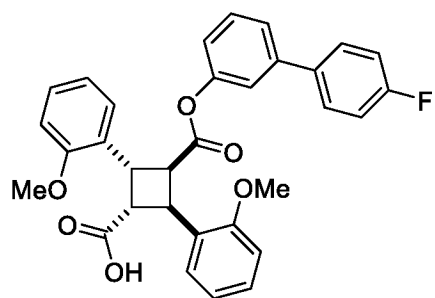
В некоторых вариантах осуществления предложено описанное выше соединение, где

R₁₇ и R₁₈ каждый представляют собой -OCH₃.

В некоторых вариантах осуществления, предложено соединение, имеющее структуру:



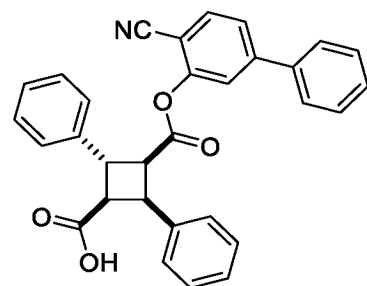
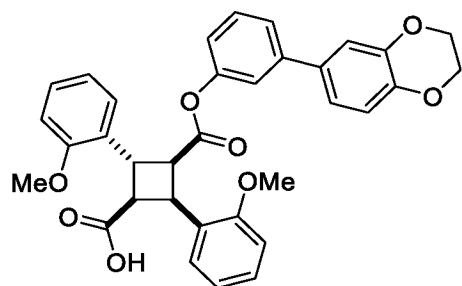
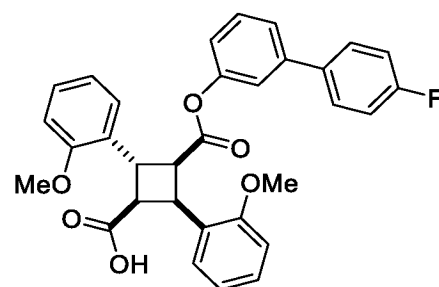
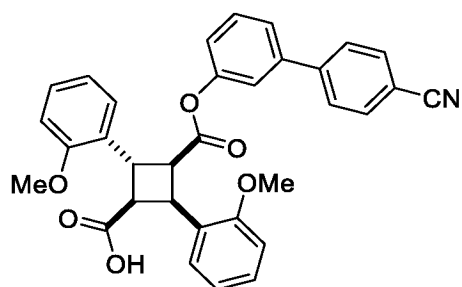
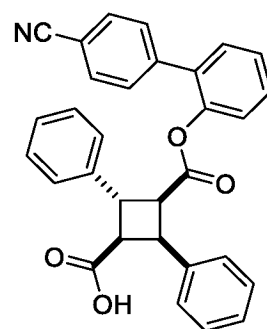
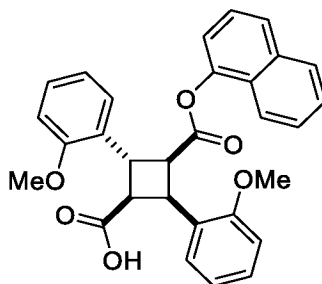
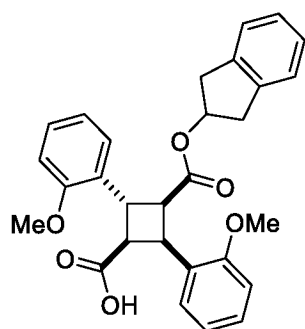
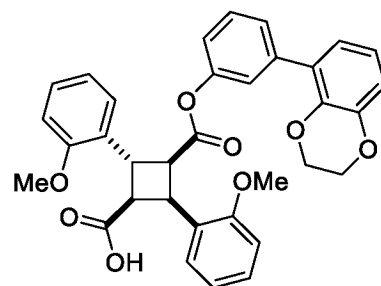
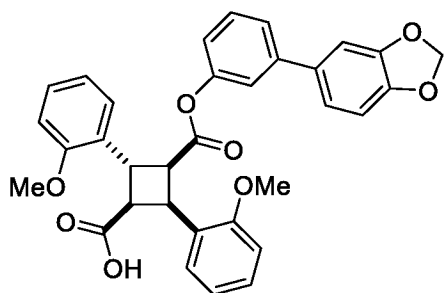




или его энантиомер или рацемат;

или его фармацевтически приемлемая соль.

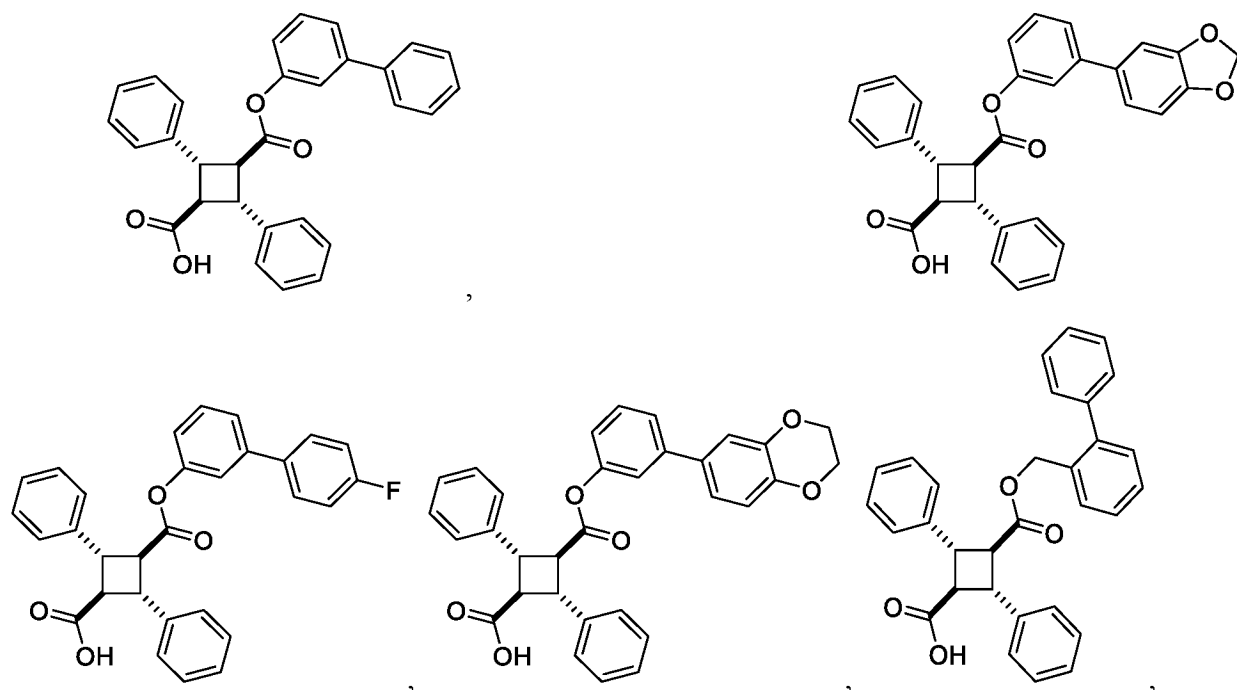
В некоторых вариантах осуществления, предложено соединение, имеющее структуру:



или его энантиомер или рацемат;

или его фармацевтически приемлемая соль.

В некоторых вариантах осуществления, предложено соединение, имеющее структуру:



или его энантиомер или рацемат;

или его фармацевтически приемлемая соль.

Настоящее изобретение предусматривает фармацевтическую композицию, содержащую соединение по настоящему изобретению и фармацевтически приемлемый носитель.

Настоящее изобретение предусматривает способ ингибирования связывания белка, связывающего жирные кислоты (БСЖК), с лигандом БСЖК в клетке, включающий введение в контакт БСЖК с соединением по настоящему изобретению.

В некоторых вариантах осуществления, лиганд БСЖК представляет собой эндоканнабиноид.

В некоторых вариантах осуществления, лиганд БСЖК представляет собой анандамид (AEA) или 2-арахидоноилглицерин (2-AG).

В некоторых вариантах осуществления, БСЖК представляет собой FABP5 или FABP7.

Настоящее изобретение предусматривает способ лечения боли у субъекта, включающий введение субъекту соединения по настоящему изобретению.

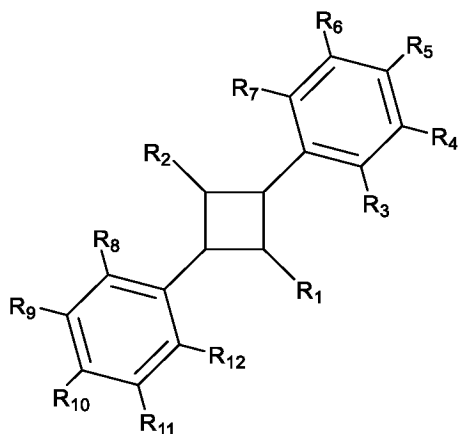
В некоторых вариантах осуществления, боль представляет собой ноцицептивную боль, нейрогенную боль, воспалительную боль или хроническую боль.

В некоторых вариантах осуществления, соединение по настоящему изобретению вводят в эффективном количестве для ингибирования связывания БСЖК с лигандом

БСЖК у субъекта.

В некоторых вариантах осуществления, БСЖК представляет собой FАВР5 или FАВР7.

Настоящее изобретение предусматривает способ лечения рака у субъекта, включающий введение субъекту эффективного количества соединения, имеющего структуру:



где

один из R₁ или R₂ представляет собой –C(=O)ОН, и другой из R₁ или R₂ представляет собой –C(=O)OR₁₃ или –C(=O)O-алкил-R₁₄,

где

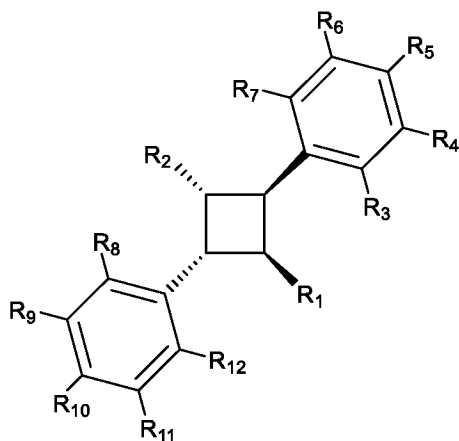
R₁₃ представляет собой циклоалкил, арил или гетероарил, и

R₁₄ представляет собой циклоалкил, арил или гетероарил; и

R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈, R₉, R₁₀, R₁₁ и R₁₂ каждый независимо представляют собой H, -ОН, -OR₁₅ или галоген,

где R₁₅ представляет собой H, C₁₋₁₀-алкил, C₂₋₁₀-алкенил, C₂₋₁₀-алкинил, арил или гетероарил,

при этом, если соединение имеет стереохимию структуры I



I

то

один из R_1 или R_2 представляет собой $-C(=O)OH$, и другой из R_1 или R_2 представляет собой $-C(=O)OR_{13}$ или $-C(=O)O$ -алкил- R_{14} ,

где

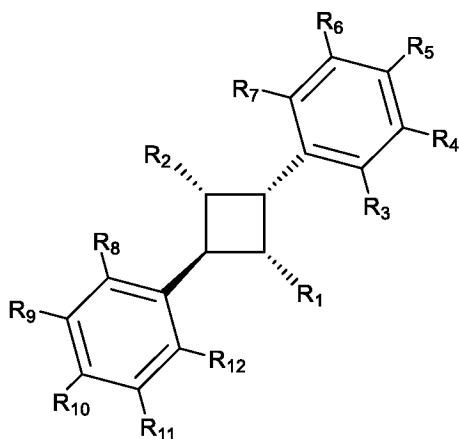
R_{13} представляет собой циклоалкил, арил или гетероарил, и

R_{14} представляет собой циклоалкил, арил или гетероарил; и

$R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}$ и R_{12} каждый независимо представляют собой H , $-OH$, $-OR_{15}$ или галоген,

где R_{15} представляет собой H , C_{1-10} -алкил, C_{2-10} -алкенил, C_{2-10} -алкинил, арил или гетероарил,

при этом, если соединение имеет стереохимию структуры II



II

то

один из R_1 или R_2 представляет собой $-C(=O)OH$, и другой из R_1 или R_2 представляет собой $-C(=O)OR_{13}$ или $-C(=O)O$ -алкил- R_{14} ,

где

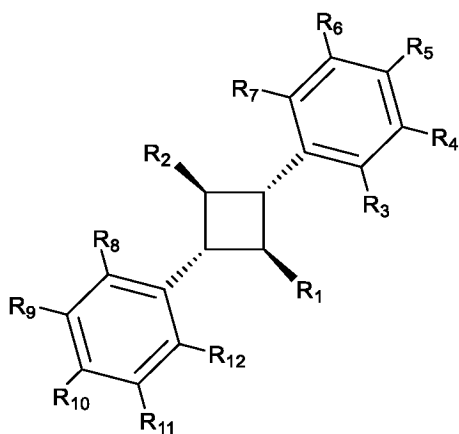
R_{13} представляет собой циклоалкил, арил или гетероарил, и

R_{14} представляет собой циклоалкил, арил или гетероарил; и

$R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}$ и R_{12} каждый независимо представляют собой H , $-OH$, $-OR_{15}$ или галоген,

где R_{15} представляет собой H , C_{1-10} -алкил, C_{2-10} -алкенил, C_{2-10} -алкинил, арил или гетероарил,

при этом, если соединение имеет стереохимию структуры III



III

то

один из R₁ или R₂ представляет собой –C(=O)OH, и другой из R₁ или R₂ представляет собой –C(=O)OR₁₃ или –C(=O)O-алкил-R₁₄,

где

R₁₃ представляет собой циклоалкил, арил или гетероарил, и

R₁₄ представляет собой циклоалкил, арил или гетероарил; и

R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈, R₉, R₁₀, R₁₁ и R₁₂ каждый независимо представляют собой H, -OH, -OR₁₅ или галоген,

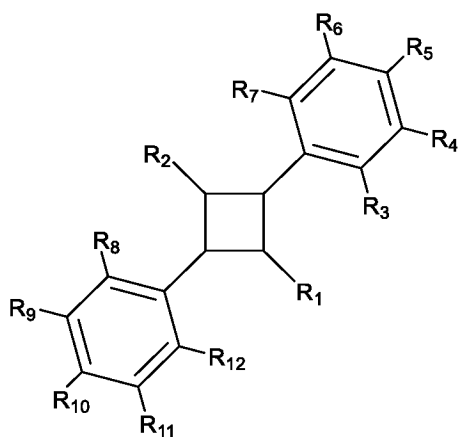
где R₁₅ представляет собой H, C₁₋₁₀-алкил, C₂₋₁₀-алкенил, C₂₋₁₀-алкинил, арил или гетероарил,

или его энантиомера или рацемата;

или его фармацевтически приемлемой соли.

В варианте осуществления способа, соединение может иметь структуру любого из вариантов осуществления соединения и любого соединения, описанного в данном документе.

Настоящее изобретение предусматривает способ лечения рака у субъекта, включающий введение субъекту эффективного количества соединения, имеющего структуру:



где

один из R_1 или R_2 представляет собой $-C(=O)OH$, и другой из R_1 или R_2 представляет собой $-C(=O)OR_{13}$ или $-C(=O)O$ -алкил- R_{14} ,

где

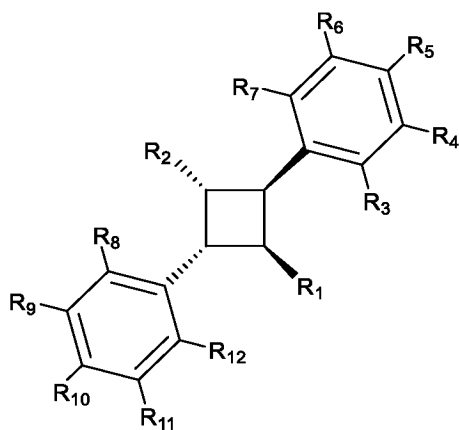
R_{13} представляет собой циклоалкил, арил или гетероарил, и

R_{14} представляет собой циклоалкил, арил или гетероарил; и

$R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}$ и R_{12} каждый независимо представляют собой H , $-OH$, $-OR_{15}$ или галоген,

где R_{15} представляет собой H , C_{1-10} -алкил, C_{2-10} -алкенил, C_{2-10} -алкинил, арил или гетероарил,

при этом, если соединение имеет стереохимию структуры I



I

то

один из R_1 или R_2 представляет собой $-C(=O)OH$, и другой из R_1 или R_2 представляет собой $-C(=O)OR_{13}$ или $-C(=O)O$ -алкил- R_{14} ,

где

R_{13} представляет собой циклоалкил, арил или гетероарил, и

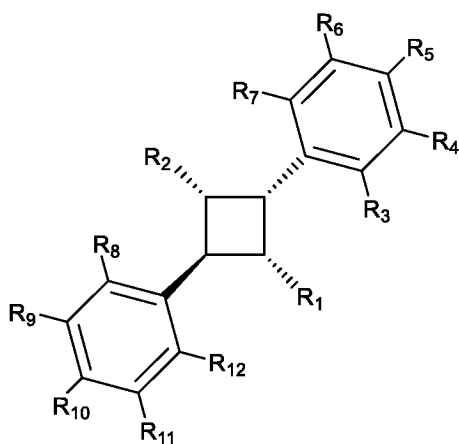
R_{14} представляет собой циклоалкил, арил или гетероарил; и

$R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}$ и R_{12} каждый независимо представляют собой $H, -OH, -OR_{15}$ или галоген,

где R_{15} представляет собой H, C_{1-10} -алкил, C_{2-10} -алкенил, C_{2-10} -алкинил, арил или гетероарил,

причем, если один из R_1 или R_2 представляет собой $-C(=O)OH$, и $R_4, R_5, R_6, R_7, R_9, R_{10}, R_{11}$ и R_{12} каждый представляют собой H и R_3 и R_8 каждый представляют собой $-OCH_3$, то другой из R_1 или R_2 отличается от $-C(=O)OR_{13}$, где R_{13} представляет собой 1-нафталин, или $-C(=O)O$ -алкил- R_{14} , где алкил представляет собой C_1 -алкил и R_{14} представляет собой 9-флуорен,

при этом, если соединение имеет стереохимию структуры II



II

то

один из R_1 или R_2 представляет собой $-C(=O)OH$, и другой из R_1 или R_2 представляет собой $-C(=O)OR_{13}$ или $-C(=O)O$ -алкил- R_{14} ,

где

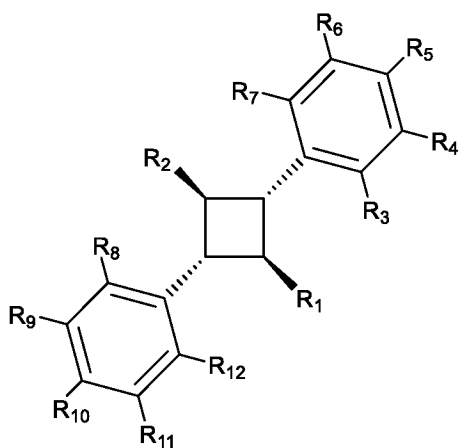
R_{13} представляет собой циклоалкил, арил или гетероарил, и

R_{14} представляет собой циклоалкил, арил или гетероарил; и

$R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}$ и R_{12} каждый независимо представляют собой $H, -OH, -OR_{15}$ или галоген,

где R_{15} представляет собой H, C_{1-10} -алкил, C_{2-10} -алкенил, C_{2-10} -алкинил, арил или гетероарил,

при этом, если соединение имеет стереохимию структуры III



III

то

один из R_1 или R_2 представляет собой $-C(=O)OH$, и другой из R_1 или R_2 представляет собой $-C(=O)OR_{13}$ или $-C(=O)O$ -алкил- R_{14} ,

где

R_{13} представляет собой циклоалкил, арил или гетероарил, и

R_{14} представляет собой циклоалкил, арил или гетероарил; и

$R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}$ и R_{12} каждый независимо представляют собой H , $-OH$, $-OR_{15}$ или галоген,

где R_{15} представляет собой H , C_{1-10} -алкил, C_{2-10} -алкенил, C_{2-10} -алкинил, арил или гетероарил,

или его энантиомера или рацемата;

или его фармацевтически приемлемой соли.

В варианте осуществления способа, соединение может иметь структуру любого из вариантов осуществления соединения и любого соединения, описанного в данном документе.

В некоторых вариантах осуществления, рак представляет собой рак простаты, рак кожи или рак молочной железы.

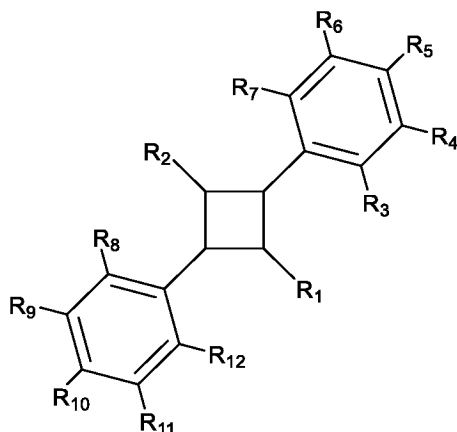
В некоторых вариантах осуществления, рак представляет собой лекарственно-устойчивый рак простаты.

В некоторых вариантах осуществления, рак представляет собой метастатический рак простаты.

Некоторые варианты осуществления дополнительно включают введение субъекту таксана в комбинации с соединением по настоящему изобретению.

В некоторых вариантах осуществления, таксан представляет собой доцетаксел или кабазитаксел.

Настоящее изобретение предусматривает способ лечения боли у субъекта без побочных эффектов чрезмерного ингибирования FABP3, включающий введение субъекту эффективного количества соединения, имеющего структуру:



где

один из R_1 или R_2 представляет собой $-C(=O)OH$, и другой из R_1 или R_2 представляет собой $-C(=O)OR_{13}$ или $-C(=O)O$ -алкил- R_{14} ,

где

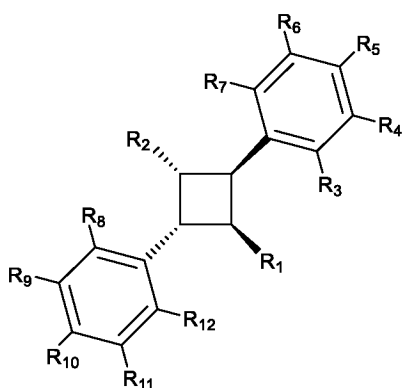
R_{13} представляет собой циклоалкил, арил или гетероарил, и

R_{14} представляет собой циклоалкил, арил или гетероарил; и

$R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}$ и R_{12} каждый независимо представляют собой H, -OH, $-OR_{15}$ или галоген,

где R_{15} представляет собой H, C_{1-10} -алкил, C_{2-10} -алкенил, C_{2-10} -алкинил, арил или гетероарил,

при этом, если соединение имеет стереохимию структуры I



I

то

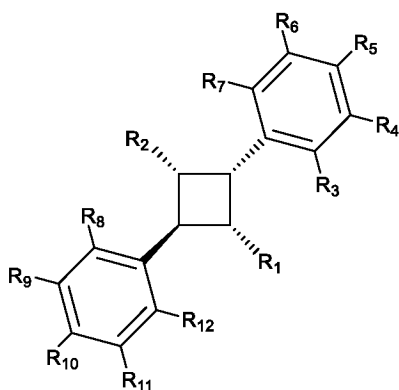
один из R_1 или R_2 представляет собой $-C(=O)OH$, и другой из R_1 или R_2 представляет собой $-C(=O)OR_{13}$ или $-C(=O)O$ -алкил- R_{14} ,

где

R_{13} представляет собой циклоалкил, арил или гетероарил, и
 R_{14} представляет собой циклоалкил, арил или гетероарил; и
 $R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}$ и R_{12} каждый независимо представляют собой H, -
 OH, $-OR_{15}$ или галоген,

где R_{15} представляет собой H, C_{1-10} -алкил, C_{2-10} -алкенил, C_{2-10} -алкинил, арил или гетероарил,

при этом, если соединение имеет стереохимию структуры II



II

то

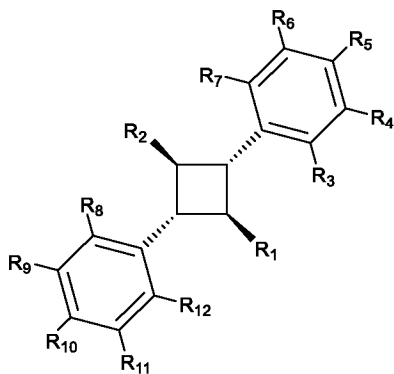
один из R_1 или R_2 представляет собой $-C(=O)OH$, и другой из R_1 или R_2 представляет собой $-C(=O)OR_{13}$ или $-C(=O)O$ -алкил- R_{14} ,

где

R_{13} представляет собой циклоалкил, арил или гетероарил, и
 R_{14} представляет собой циклоалкил, арил или гетероарил; и
 $R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}$ и R_{12} каждый независимо представляют собой H, -
 OH, $-OR_{15}$ или галоген,

где R_{15} представляет собой H, C_{1-10} -алкил, C_{2-10} -алкенил, C_{2-10} -алкинил, арил или гетероарил,

при этом, если соединение имеет стереохимию структуры III



III

то

один из R_1 или R_2 представляет собой $-C(=O)OH$, и другой из R_1 или R_2 представляет собой $-C(=O)OR_{13}$ или $-C(=O)O$ -алкил- R_{14} ,

где

R_{13} представляет собой циклоалкил, арил или гетероарил, и

R_{14} представляет собой циклоалкил, арил или гетероарил; и

$R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}$ и R_{12} каждый независимо представляют собой H , $-OH$, $-OR_{15}$ или галоген,

где R_{15} представляет собой H , C_{1-10} -алкил, C_{2-10} -алкенил, C_{2-10} -алкинил, арил или гетероарил,

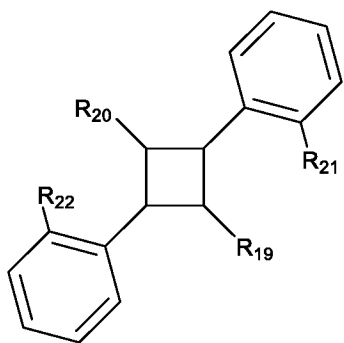
или его энантиомера или рацемата;

или его фармацевтически приемлемой соли.

В варианте осуществления способа, соединение может иметь структуру любого из вариантов осуществления соединения и любого соединения, описанного в данном документе.

В некоторых вариантах осуществления, боль представляет собой ноцицептивную боль, нейрогенную боль, воспалительную боль или хроническую боль.

В некоторых вариантах осуществления, любой из описанных выше способов включает введение субъекту эффективного количества соединения, имеющего структуру:



где

один из R_{19} или R_{20} представляет собой $-C(=O)OH$ и другой из R_{19} или R_{20} представляет собой $-C(=O)OR_{23}$ или $-C(=O)O$ -алкил- R_{24} ,

где

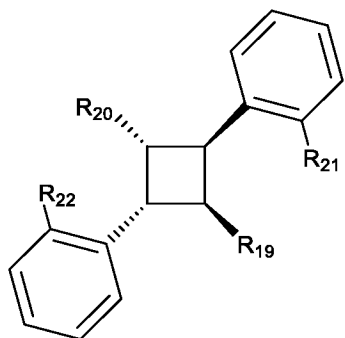
R_{23} представляет собой циклоалкил, арил или гетероарил, и

R_{24} представляет собой циклоалкил, арил или гетероарил; и

R_{21} и R_{22} каждый независимо представляют собой H , $-OH$, $-OR_{25}$ или галоген

где R_{25} представляет собой H , C_{1-10} -алкил, C_{2-10} -алкенил, C_{2-10} -алкинил, арил или гетероарил,

при этом, если соединение имеет стереохимию структуры VII



VII

то

один из R_{19} или R_{20} представляет собой $-C(=O)OH$ и другой из R_{19} или R_{20} представляет собой $-C(=O)OR_{23}$ или $-C(=O)O$ -алкил- R_{24} ,

где

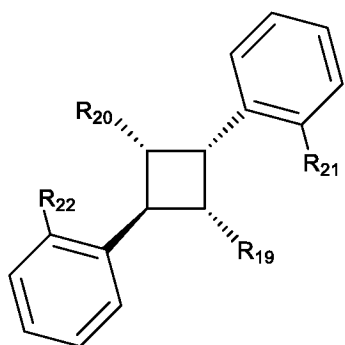
R_{23} представляет собой циклоалкил, арил или гетероарил, и

R_{24} представляет собой циклоалкил, арил или гетероарил; и

R_{21} и R_{22} каждый независимо представляют собой H, -OH, -OR₂₅ или галоген

где R_{25} представляет собой H, C₁₋₁₀-алкил, C₂₋₁₀-алкенил, C₂₋₁₀-алкинил, арил или гетероарил,

при этом, если соединение имеет стереохимию структуры VIII



VIII

то

один из R_{19} или R_{20} представляет собой $-C(=O)OH$ и другой из R_{19} или R_{20} представляет собой $-C(=O)OR_{23}$ или $-C(=O)O$ -алкил- R_{24} ,

где

R_{23} представляет собой циклоалкил, арил или гетероарил, и

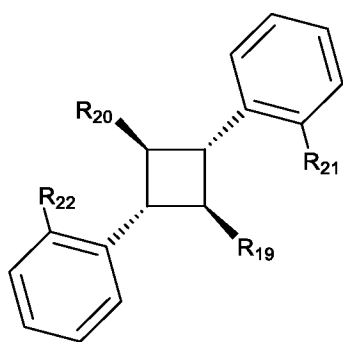
R_{24} представляет собой циклоалкил, арил или гетероарил; и

R_{21} и R_{22} каждый независимо представляют собой H, -OH, -OR₂₅ или галоген

где R_{25} представляет собой H, C₁₋₁₀-алкил, C₂₋₁₀-алкенил, C₂₋₁₀-алкинил, арил или

гетероарил,

при этом, если соединение имеет стереохимию структуры IX



IX

то

один из R_{19} или R_{20} представляет собой $-C(=O)OH$ и другой из R_{19} или R_{20} представляет собой $-C(=O)OR_{23}$ или $-C(=O)O$ -алкил- R_{24} ,

где

R_{23} представляет собой циклоалкил, арил или гетероарил, и

R_{24} представляет собой циклоалкил, арил или гетероарил; и

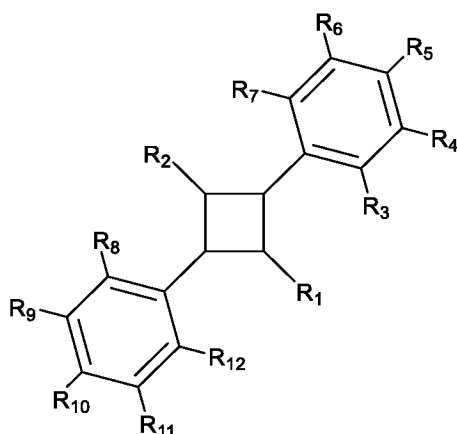
R_{21} и R_{22} каждый независимо представляют собой H, -OH, -OR₂₅ или галоген

где R_{25} представляет собой H, C₁₋₁₀-алкил, C₂₋₁₀-алкенил, C₂₋₁₀-алкинил, арил или гетероарил,

или его энантиомера или рацемата;

или его фармацевтически приемлемой соли.

В некоторых вариантах осуществления, любой из описанных выше способов включает введение субъекту эффективного количества соединения, имеющего структуру:



где

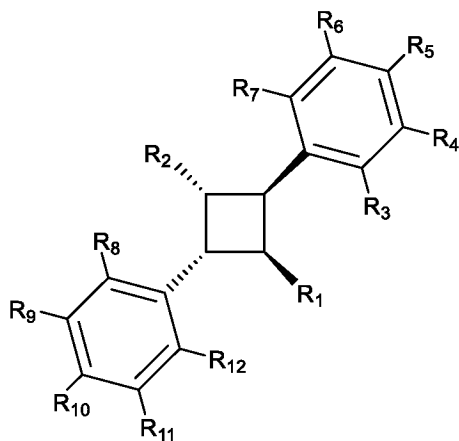
один из R_1 или R_2 представляет собой $-C(=O)OH$, и другой из R_1 или R_2 представляет собой $-C(=O)OR_{13}$ или $-C(=O)O$ -алкил- R_{14} ,

где

R_{13} представляет собой циклоалкил, арил или гетероарил, и
 R_{14} представляет собой циклоалкил, арил или гетероарил; и
 $R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}$ и R_{12} каждый независимо представляют собой H, -OH, $-OR_{15}$ или галоген,

где R_{15} представляет собой H, C_{1-10} -алкил, C_{2-10} -алкенил, C_{2-10} -алкинил, арил или гетероарил,

при этом, если соединение имеет стереохимию структуры I



I

то

один из R_1 или R_2 представляет собой $-C(=O)OH$, и другой из R_1 или R_2 представляет собой $-C(=O)OR_{13}$ или $-C(=O)O$ -алкил- R_{14} ,

где

R_{13} представляет собой циклоалкил, арил или гетероарил, и
 R_{14} представляет собой циклоалкил, арил или гетероарил; и
 $R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}$ и R_{12} каждый независимо представляют собой H, -OH, $-OR_{15}$ или галоген,

где R_{15} представляет собой H, C_{1-10} -алкил, C_{2-10} -алкенил, C_{2-10} -алкинил, арил или гетероарил,

причем, если один из R_1 или R_2 представляет собой $-C(=O)OH$, и $R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}$ и R_{12} каждый представляют собой H, то другой из R_1 или R_2 отличается от $-C(=O)OR_{13}$, где R_{13} обозначает метил, 2-пропил, пентил, октил, $-CH_2C(O)CH_3$, 1-нафталин, 2-нафталин, 2-индан, 2-метилфенил, 2-йодфенил, 2-этинилфенил, 2-(1,1'-бифенил), 3-(1,1'-бифенил), 4-(1,1'-бифенил), 2-(2'-гидрокси-1,1'-бифенил), 2,4,5-трихлорфенил, 2-фенилциклогексил, 1-нафталин-6-ацетамид, 1-нафталин-5-этин, циклогексил, 3-[1-(3,6,9-триоксадодеканил)-1,2,3-триазол-4-ил]фенил, или $-C(=O)O$ -алкил- R_{14} , где алкил представляет собой разветвленный C_2 -алкил и R_{14} представляет собой

фенил, или алкил представляет собой C₁-алкил и R₁₄ представляет собой фенил, 4-метоксифенил, 4-фторфенил, 4-бромфенил или 9-флуорен,

причем, если один из R₁ или R₂ представляет собой –C(=O)ОН, и R₄, R₅, R₆, R₇, R₉, R₁₀, R₁₁ и R₁₂ каждый представляют собой Н и R₃ и R₈ каждый представляют собой –ОСН₃, то другой из R₁ или R₂ отличается от –C(=O)OR₁₃, где R₁₃ представляет собой 1-нафталин, 2-нафталин, 2-фенилциклогексил, или –C(=O)O-алкил-R₁₄, где алкил представляет собой C₁-алкил и R₁₄ представляет собой 9-флуорен,

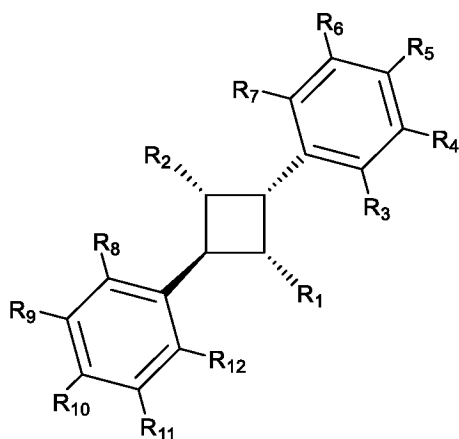
причем, если один из R₁ или R₂ представляет собой –C(=O)ОН, и R₄, R₅, R₆, R₇, R₉, R₁₀, R₁₁ и R₁₂ каждый представляют собой Н и R₃ и R₈ обозначают каждый –Cl или –Br, то другой из R₁ или R₂ отличается от –C(=O)OR₁₃, где R₁₃ представляет собой 2-фенилциклогексил,

причем, если один из R₁ или R₂ представляет собой –C(=O)ОН, и R₄, R₅, R₆, R₉, R₁₀ и R₁₁ каждый представляют собой Н и R₃, R₇, R₈ и R₁₂ обозначают каждый –Cl, то другой из R₁ или R₂ отличается от –C(=O)OR₁₃, где R₁₃ представляет собой 2-фенилциклогексил,

причем, если один из R₁ или R₂ представляет собой –C(=O)ОН, и R₃, R₄, R₆, R₇, R₈, R₉, R₁₁ и R₁₂ каждый представляют собой Н и R₅ и R₁₀ обозначают каждый –ОН, то другой из R₁ или R₂ отличается от –C(=O)OR₁₃, где R₁₃ представляет собой 1-нафталин,

причем, если один из R₁ или R₂ представляет собой –C(=O)ОН, и R₃, R₆, R₇, R₈, R₁₁ и R₁₂ каждый представляют собой Н, R₄ и R₉ обозначают каждый ОСН₃, и R₅ и R₁₀ обозначают каждый –ОН, то другой из R₁ или R₂ отличается от –C(=O)OR₁₃, где R₁₃ представляет собой 1-нафталин,

при этом, если соединение имеет стереохимию структуры II



II

то

один из R₁ или R₂ представляет собой –C(=O)ОН, и другой из R₁ или R₂ представляет собой –C(=O)OR₁₃ или –C(=O)O-алкил-R₁₄,

где

R_{13} представляет собой циклоалкил, арил или гетероарил, и

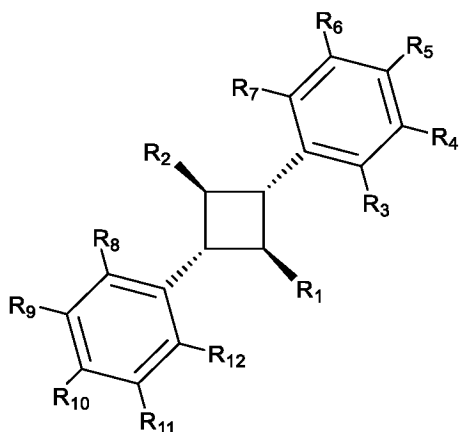
R_{14} представляет собой циклоалкил, арил или гетероарил; и

$R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}$ и R_{12} каждый независимо представляют собой H, -OH, $-OR_{15}$ или галоген,

где R_{15} представляет собой H, C_{1-10} -алкил, C_{2-10} -алкенил, C_{2-10} -алкинил, арил или гетероарил,

причем, если один из R_1 или R_2 представляет собой $-C(=O)OH$, и $R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}$ и R_{12} каждый представляют собой H, то другой из R_1 или R_2 отличается от $-C(=O)OR_{13}$, где R_{13} обозначает метил, 2-пропил, пентил, октил, $-CH_2C(O)CH_3$, 1-нафталин, 2-нафталин или 2-метилфенил, или $-C(=O)O$ -алкил- R_{14} , где алкил представляет собой разветвленный C_2 -алкил и R_{14} представляет собой фенил,

при этом, если соединение имеет стереохимию структуры III



III

то

один из R_1 или R_2 представляет собой $-C(=O)OH$, и другой из R_1 или R_2 представляет собой $-C(=O)OR_{13}$ или $-C(=O)O$ -алкил- R_{14} ,

где

R_{13} представляет собой циклоалкил, арил или гетероарил, и

R_{14} представляет собой циклоалкил, арил или гетероарил; и

$R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}$ и R_{12} каждый независимо представляют собой H, -OH, $-OR_{15}$ или галоген,

где R_{15} представляет собой H, C_{1-10} -алкил, C_{2-10} -алкенил, C_{2-10} -алкинил, арил или гетероарил,

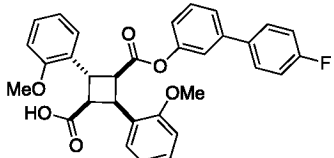
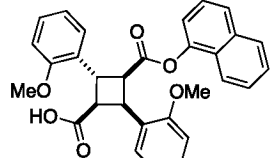
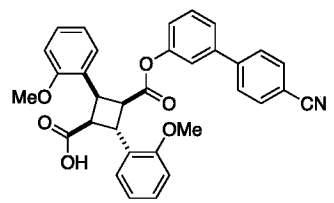
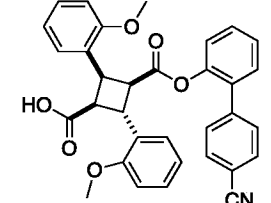
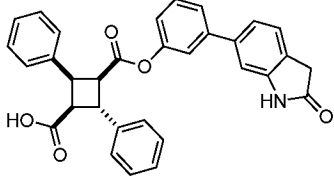
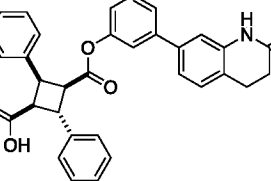
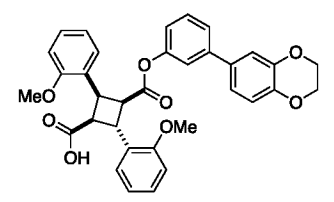
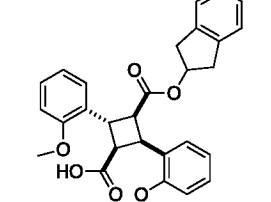
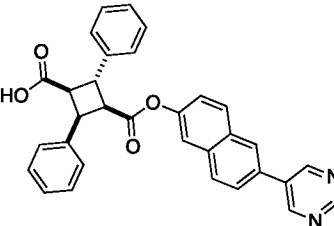
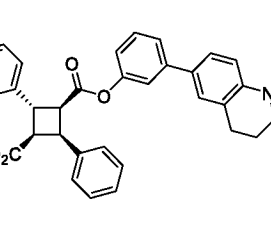
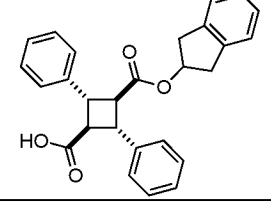
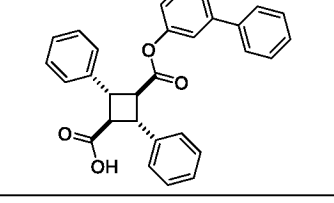
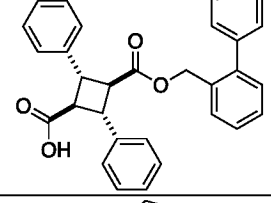
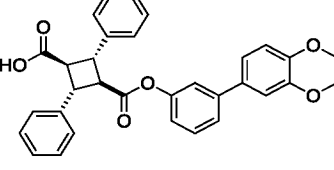
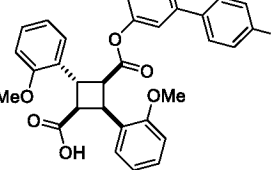
или его энантиомера или рацемата;

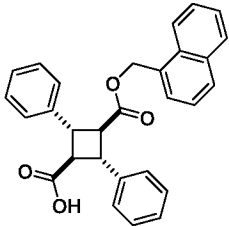
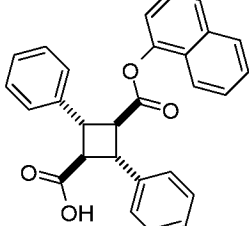
или его фармацевтически приемлемой соли.

Соединения по настоящему изобретению включают следующие:

Соединение	Структура соединения	Соединение	Структура соединения
1a		1b	
1c		1d	
1e		1f	
1g		1h	
1i		1j	
1k		1l	
1m		1n	

Соединение	Структура соединения	Соединение	Структура соединения
1o		1p	
1q		1r	
1s		1t	
1u		1v	
1w		1x	
1y		1z	
2a		2b	
2c		2d	

Соединение	Структура соединения	Соединение	Структура соединения
2e		2f	
2g		2h	
2i		2j	
2k		2l	
2m		2n	
		3a	
3b		3c	
3d		3e	

Соединение	Структура соединения	Соединение	Структура соединения
3f		3g	

В некоторых вариантах осуществления, соединение представляет собой (S,S)-энантиомер. В некоторых вариантах осуществления, соединение представляет собой (R,R)-энантиомер.

В некоторых вариантах осуществления, композиция содержит смесь энантиомеров, обогащенную (S,S)-энантиомером. В некоторых вариантах осуществления, композиция содержит смесь энантиомеров, обогащенную (R,R)-энантиомером.

В некоторых вариантах осуществления предложен способ, в котором соединение представляет собой (S,S)-энантиомер. В некоторых вариантах осуществления предложен способ, в котором соединение представляет собой (R,R)-энантиомер.

В некоторых вариантах осуществления предложен способ ингибирования активности белка, связывающего жирные кислоты (БСЖК), в котором соединение ингибирует связывание лиганда БСЖК с БСЖК.

В некоторых вариантах осуществления предложен способ ингибирования активности белка, связывающего жирные кислоты (БСЖК), в котором лиганд БСЖК представляет собой эндоканнабиноидный лиганд.

В некоторых вариантах осуществления предложен способ ингибирования активности белка, связывающего жирные кислоты (БСЖК), в котором лиганд БСЖК представляет собой анандамид (АЕА) или 2-арахидоноилглицерин (2-AG).

В некоторых вариантах осуществления предложен способ лечения неврологического расстройства, которое поражает по меньшей мере что-то одно из движения, памяти, настроения, аппетита, ноцицепции, эндокринной регуляции, терморегуляции, чувственного восприятия или когнитивных функций.

В некоторых вариантах осуществления предложен способ лечения неврологического расстройства, связанного с наркоманией, депрессией, компульсивным поведением, невропатической болью, или двигательного расстройства.

В некоторых вариантах осуществления предложен способ лечения наркомании, депрессии, компульсивного поведения, невропатической боли, воспалительной боли или двигательного расстройства.

В некоторых вариантах осуществления предложен способ лечения боли, невропатической боли или воспалительной боли.

В некоторых вариантах осуществления предложен способ лечения субъекта, страдающего неврологическим расстройством, которое поражает по меньшей мере что-то одно из движений, памяти, настроения, аппетита, ноцицепции, эндокринной регуляции, терморегуляции, сенсорного восприятия или когнитивных функций, включающий введение субъекту соединения по настоящему изобретению.

В некоторых вариантах осуществления предложен способ лечения субъекта, страдающего неврологическим расстройством, связанного с наркоманией, депрессией, компульсивным поведением, невропатической болью, или двигательным расстройством, включающий введение субъекту соединения по настоящему изобретению.

В некоторых вариантах осуществления предложен способ лечения субъекта, страдающего наркоманией, депрессией, компульсивным поведением, невропатической болью, воспалительной болью или двигательным расстройством, включающий введение субъекту соединения по настоящему изобретению.

В некоторых вариантах осуществления предложен способ лечения субъекта, страдающего болью, невропатической болью или воспалительной болью, включающий введение субъекту соединения по настоящему изобретению.

Используемый в данном документе термин «эндоканнабиноид» включает любую молекулу, которая активирует каннабиноидные рецепторы. Примерами таких рецепторов являются СВ1 и СВ2. Примерами эндоканнабиноидов являются арахидоноилэтаноламид (АЕА) и 2-арахидоноилглицерин (2-AG).

Используемый в данном документе термин «белок, связывающий жирные кислоты», или «БСЖК» относится к белкам, связывающим жирные кислоты (БСЖК), которые функционируют как внутриклеточные переносчики, транспортирующие каннабиноиды (и, в частности, амиды жирных кислот (АЖК)) к ГАЖК, где каннабиноиды гидролизуются и разрушаются. Кроме того, поглощение эндоканнабиноидов (и, в частности, АЖК) клеткой и последующий гидролиз эндоканнабиноидов (и, в частности, АЖК) усиливаются БСЖК, а ингибирование взаимодействия эндоканнабиноидов (и, в частности, АЖК) с БСЖК снижает поглощение и гидролиз эндоканнабиноидов (и, в частности, АЖК). БСЖК включают, например, белок 1, связывающий жирные кислоты (FABP 1), белок 2, связывающий жирные кислоты (FABP 2), белок 3, связывающий жирные кислоты (FABP 3), белок 4, связывающий жирные кислоты (FABP 4), белок 5, связывающий жирные кислоты (FABP 5), белок 6, связывающий жирные кислоты (FABP 6), белок 7, связывающий жирные кислоты (FABP 7), белок 8, связывающий жирные кислоты (FABP 8), белок 9, связывающий жирные кислоты (FABP 9), белок 10, связывающий жирные кислоты (FABP 10), белок 11, связывающий жирные кислоты

(FABP 11), белок, подобный белку 5, связывающему жирные кислоты (FABP 5-подобный белок 1), белок 2, подобный белку 5, связывающему жирные кислоты (FABP 5-подобный белок 2), белок 3, подобный белку 5, связывающему жирные кислоты (FABP 5-подобный белок 3), белок 4, подобный белку 5, связывающему жирные кислоты (FABP 5-подобный белок 4), белок 5, подобный белку 5, связывающему жирные кислоты (FABP 5-подобный белок 5), белок 6, подобный белку 5, связывающему жирные кислоты (FABP 5-подобный белок 6), и белок 7, подобный белку 5, связывающему жирные кислоты (FABP 5-подобный белок 7) (см. Chmurzynska et al. 2006 и публикацию международной заявки РСТ № WO 2010/083532 A1, содержание каждого из которых включено в данный документ посредством ссылки).

Используемый в данном документе термин «терапевтический агент» относится к любому агенту, используемому для лечения заболевания или обеспечивающему субъекту благоприятный терапевтический эффект.

Используемая в данном документе фраза «ингибирует взаимодействие» используется в данном документе для обозначения любого нарушения, частичного или полного, естественного влияния БСЖК на метаболизм эндоканнабиноидов.

Используемый в данном документе термин «активность» относится к активации, продукции, экспрессии, синтезу, межклеточному эффекту и/или патологическому или аберрантному эффекту указанной молекулы, будь то внутри и/или вне клетки. Такие молекулы включают, без ограничений, цитокины, ферменты, факторы роста, профакторы роста, активные факторы роста и проферменты. Молекулы, такие как цитокины, ферменты, факторы роста, профакторы роста, активные факторы роста и проферменты, могут продуцироваться, экспрессироваться или синтезироваться в клетке, где они могут оказывать воздействие. Такие молекулы могут также транспортироваться за пределы клетки во внеклеточный матрикс, где они могут индуцировать воздействие на внеклеточный матрикс или на соседнюю клетку. Следует понимать, что активация неактивных цитокинов, ферментов и проферментов может происходить внутри и/или вне клетки, и что как неактивные, так и активные формы могут присутствовать в любой точке внутри и/или вне клетки. Также следует понимать, что клетки могут иметь базальные уровни таких молекул для нормального функционирования, и что аномально высокие или низкие уровни таких активных молекул может приводить к патологическим или аберрантным эффектам, которые могут быть скорректированы фармакологическим вмешательством.

При использовании в данном документе, «лечение» означает ослабление, замедление, остановку, предотвращение, обращение вспять или любое улучшение

прогрессирования заболевания или расстройства или симптома заболевания или расстройства.

В некоторых вариантах осуществления, соединения по настоящему изобретению включают все гидраты, сольваты и комплексы соединений, используемых в настоящем изобретении.

В некоторых вариантах осуществления, если в соединении по настоящему изобретению присутствует хиральный центр или другая форма изомерного центра, то все формы такого изомера или изомеров, включая энантиомеры и диастереомеры, считаются входящими в объем данного документа.

В некоторых вариантах осуществления, если в соединении по настоящему изобретению присутствует хиральный центр или другая форма изомерного центра, то только энантиомерные формы считаются входящими в объем данного документа.

Соединения, содержащие хиральный центр, могут использоваться в виде рацемической смеси, энантиомерно обогащенной смеси, или рацемическая смесь может быть разделена с использованием хорошо известных методик и индивидуальный энантиомер может использоваться отдельно. Соединения, описанные в настоящем изобретении, находятся в рацемической форме или в виде индивидуальных энантиомеров. Способ, предназначенный для получения индивидуальных энантиомеров, описан в WO 2014/015276, опубликованном 23 января 2014 г., содержание которого включено в данный документ посредством ссылки.

При использовании в данном документе, «энантиомеры» представляют собой неидентичные, не совмещаемые в пространстве зеркальные отражения друг друга. Для любого данного хирального соединения существует только одна пара энантиомеров. Энантиомеры могут быть разделены с использованием известных методов, включая описанные в Pure and Applied Chemistry 69, 1469–1474, (1997) IUPAC.

В тех случаях, когда соединения имеют ненасыщенные углерод-углеродные двойные связи, как цис- (Z), так и транс- (E) изомеры входят в объем настоящего изобретения.

Соединения по настоящему изобретению могут иметь спонтанные таутомерные формы. В случаях, когда соединения могут существовать в таутомерных формах, таких как кето-енольные таутомеры, каждая таутомерная форма рассматривается как включенная в настоящее изобретение, независимо от ее существования в условиях равновесия или преимущественно в одной форме.

В соединении структуры, представленной в данном документе, атомы водорода не изображены для атомов углерода, имеющих менее четырех связей с неводородными

атомами. Однако, следует понимать, что на указанных атомах углерода имеется достаточное количество атомов водорода, чтобы удовлетворять правилу октета.

Настоящее изобретение также предусматривает изотопные варианты соединений, раскрытых в данном документе, включая случаи, когда изотопный атом представляет собой ^2H и/или когда изотопный атом представляет собой ^{13}C . Соответственно, в соединениях, предложенных в данном документе, водород может быть обогащен изотопом дейтерия. Следует понимать, что изобретение охватывает все такие изотопные формы.

Следует понимать, что структуры, описанные в вариантах осуществления способов выше, могут быть такими же, как структуры соединений, описанных в данном документе выше.

Следует понимать, что если в данном документе приведен диапазон числовых значений, то настоящее изобретение предусматривает все целочисленные промежуточные значения и включает верхнюю и нижнюю границы диапазона, если не указано иное.

За исключением случаев, когда указано иное, если структура соединения по настоящему изобретению включает асимметричный атом углерода, следует понимать, что соединение существует в виде рацемата, рацемической смеси и выделенного отдельного энантиомера. Все такие изомерные формы таких соединений явным образом включены в настоящее изобретение. За исключением случаев, когда указано иное, каждый стереогенный атом углерода может находиться в R- или S-конфигурации. Следует понимать, соответственно, что изомеры, возникающие вследствие такой асимметрии (например, все энантиомеры и диастереомеры), включены в объем настоящего изобретения, если не указано иное. Такие изомеры могут быть получены в по существу чистой форме классическими методами разделения и стереохимически контролируемым синтезом, например, как описано в «Enantiomers, Racemates and Resolutions», J. Jacques, A. Collet and S. Wilen, Pub. John Wiley & Sons, NY, 1981. Например, разделение может быть проведено путем препаративной хроматографии на хиральной колонке.

Настоящее изобретение также предусматривает включение всех изотопов атомов, присутствующих в соединениях, раскрытых в данном документе. Изотопы включают атомы, имеющие одинаковый атомный номер, но разные массовые числа. В качестве общего примера и без ограничений, изотопы водорода включают тритий и дейтерий. Изотопы углерода включают C-13 и C-14.

Следует отметить, что любые указания углерода в структурах в данной заявке, когда они используются без дополнительных пометок, должны обозначать все изотопы углерода, такие как ^{12}C , ^{13}C или ^{14}C . Кроме того, любые соединения, содержащие ^{13}C или

^{14}C , могут, в частности, иметь структуру любого из соединений, раскрытых в настоящем документе.

Следует также отметить, что любые указания водорода в структурах в данной заявке, при использовании без дополнительных пометок, должны обозначать все изотопы водорода, такие как ^1H , ^2H или ^3H . Кроме того, любые соединения, содержащие ^2H или ^3H , могут, в частности, иметь структуру любого из соединений, раскрытых в настоящем документе.

Изотопно-меченые соединения в общем случае могут быть получены обычными методами, известными специалистам в данной области техники, с использованием соответствующих изотопно-меченых реагентов вместо используемых немеченых реагентов.

В соединениях, используемых в способе по настоящему изобретению, заместители могут быть замещенными или незамещенными, если конкретно не указано иное.

В соединениях, используемых в способе по настоящему изобретению, алкильные, гетероалкильные, моноциклические, бициклические, циклоалкильные, арильные, гетероарильные и гетероциклические группы могут быть дополнительно замещены путем замены одного или нескольких атомов водорода на альтернативные неводородные группы. К ним относятся, без ограничений, галоид, гидроксильная, меркапто-, амино-, карбокси-, циано-, карбамоил-, аминокарбонил- и аминотиокарбонил-группы.

Следует понимать, что заместители и схемы замещения в соединениях, используемых в способе по настоящему изобретению, могут быть выбраны специалистом в данной области техники для получения соединений, которые являются химически стабильными и которые могут быть легко синтезированы методами, известными в данной области техники, из легкодоступных исходных материалов. Если заместитель сам по себе замещен более чем одной группой, подразумевается, что несколько таких групп могут находиться на одном и том же атоме углерода или на разных атомах углерода, при условии, что в результате образуется стабильная структура.

При выборе соединений, используемых в способе по настоящему изобретению, специалисту в данной области техники будет понятно, что различные заместители, т.е. R_1 , R_2 и т.д., должны быть выбраны в соответствии с хорошо известными принципами образования связей в химических структурах.

При использовании в данном документе, «алкил» включает как разветвленные, так и линейные насыщенные алифатические углеводородные группы, которые имеют указанное число атомов углерода, и могут быть незамещенными или замещенными. Таким образом, $\text{C}_1\text{-C}_n$, как в « $\text{C}_1\text{-C}_n$ -алкил», определяется как включающий отдельные

группы, каждая из которых содержит 1, 2, ..., n-1 или n атомов углерода с линейным или разветвленным расположением. Например, C₁-C₆, как в «C₁-C₆ алкил», определяется как включающий отдельные группы, каждая из которых содержит 1, 2, 3, 4, 5 или 6 атомов углерода с линейным или разветвленным расположением, и конкретно включает метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, т-бутил, пентил, гексил и октил.

При использовании в данном документе, «алкенил» относится к неароматическому углеводородному радикалу, линейному или разветвленному, линейному или разветвленному, содержащему от по меньшей мере 1 углерод-углеродной двойной связи до максимально возможного числа неароматических углерод-углеродных двойных связей, и может быть незамещенным или замещенным. Например, «C₂-C₆-алкенил» означает алкенильный радикал, содержащий 2, 3, 4, 5 или 6 атомов углерода, и до 1, 2, 3, 4 или 5 углерод-углеродных двойных связей, соответственно. Алкенильные группы включают этенил, пропенил, бутенил и циклогексенил.

Термин «алкинил» относится к углеводородному радикалу, линейному или разветвленному, содержащему от по меньшей мере 1 углерод-углеродной тройной связи до максимально возможного числа неароматических углерод-углеродных тройных связей, и могут быть незамещенными или замещенными. Таким образом, «C₂-C₆-алкинил» означает алкинильный радикал, содержащий 2 или 3 атома углерода и 1 углерод-углеродную тройную связь, или содержащий 4 или 5 атомов углерода и до 2 углерод-углеродных тройных связей, или содержащий 6 атомов углерода и до 3 углерод-углеродных тройных связей. Алкинильные группы включают этинил, пропинил и бутинил.

«Алкилен», «алкенилен» и «алкинилен» должны означать, соответственно, двухвалентный алкановый, алкеновый и алкиновый радикал, соответственно. Следует понимать, что алкилен, алкенилен, и алкинилен могут быть линейными или разветвленными. Алкилен, алкенилен, и алкинилен могут быть незамещенными или замещенными.

При использовании в данном документе, «гетероалкил» включает как разветвленные, так и линейные насыщенные алифатические углеводородные группы, содержащие указанное число атомов углерода и по меньшей мере 1 гетероатом в основной или боковой цепи.

При использовании в данном документе, «гетероцикл» или «гетероциклил» должен означать 5-10-членное неароматическое кольцо, содержащее от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из O, N и S, и включает бициклические группы. «Гетероциклил», таким образом, включает, без ограничений, следующее: имидазолил,

пиперазинил, пиперидинил, пирролидинил, морфолинил, тиоморфолинил, тетрагидропиранил, дигидропиперидинил, тетрагидротиофенил и т.п. Если гетероцикл содержит атом азота, то следует понимать, что его соответствующие N-оксиды также подпадают под это определение.

В данном документе, «циклоалкил» должен означать циклические кольца алканов, которые состоят из в общей сложности от трех до восьми атомов углерода, или любого числа в данном диапазоне (т.е. циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил или циклооктил), и могут быть незамещенными или замещенными. «Циклоалкил» может быть замещенным фенилом или конденсированной бензогруппой, включая, без ограничений, 2-инданил, 9-флуоренил или 9-фтор-9-флуоренил.

При использовании в данном документе, «моноцикл» включает любое стабильное полиатомное углеродное кольцо, которое содержит до 10 атомов и может быть незамещенным или замещенным. Примеры таких неароматических моноциклических элементов включают, без ограничений: циклобутил, циклопентил, циклогексил и циклогептил. Примеры таких ароматических моноциклических элементов включают, без ограничений: фенил.

При использовании в данном документе, «бицикл» включает любое стабильное полиатомное углеродное кольцо, содержащее до 10 атомов, которое сконденсировано с полиатомным углеродным кольцом, содержащим до 10 атомов, причем каждое кольцо является, независимо, незамещенным или замещенным. Примеры таких неароматических бициклических элементов включают, без ограничений: декагидронафталин. Примеры таких ароматических бициклических элементов включают, без ограничений: нафталин.

При использовании в данном документе, «арил» должен означать любое стабильное моноциклическое, бициклическое или полициклическое углеродное кольцо, которое содержит до 10 атомов в каждом кольце, причем по меньшей мере одно кольцо является ароматическим, и может быть незамещенным или замещенным. Примеры таких арильных элементов включают фенил, п-толил (4-метилфенил), нафтил, тетрагидронафтил, инданил, бифенил, фенантрил, антрил или аценафтил. В тех случаях, когда арильный заместитель является бициклическим и одно кольцо является неароматическим, следует понимать, что присоединение происходит к ароматическому кольцу.

Используемый в данном документе термин «полициклический» относится к ненасыщенным или частично ненасыщенным поликонденсированным кольцевым структурам, которые могут быть незамещенными или замещенными.

Термин «алкиларил» относится к алкильным группам, как описано выше, причем

одна или несколько связей с водородом, содержащимся в них, заменены связью с арильной группой, как описано выше. Следует понимать, что «арилалкильная» группа соединена с ядром молекулы посредством связи с алкильной группой, и что арильная группа служит заместителем алкильной группы. Примеры арилалкильных фрагментов включают, без ограничений, бензил (фенилметил), п-трифторметилбензил (4-трифторметилфенилметил), 1-фенилэтил, 2-фенилэтил, 3-фенилпропил, 2-фенилпропил, (1,1'-бифенил)метил, 1-нафтилметил и т.п.

Термин «алкилциклоалкил» относится к алкильным группам, как описано выше, причем одна или несколько связей с водородом, содержащимся в них, заменены связью с циклоалкильной группой, как описано выше. Следует понимать, что «алкилциклоалкильная» группа соединена с ядром молекулы посредством связи с алкильной группой, и что циклоалкильная группа служит заместителем алкильной группы. Примеры арилалкильных фрагментов включают, без ограничений, (9-флуоренил)метил, (9-фтор-9-флуоренил)метил и т.п.

Термин «гетероарил», используемый в данном документе, представляет стабильное моноциклическое, бициклическое или полициклическое кольцо, содержащее до 10 атомов в каждом кольце, причем по меньшей мере одно кольцо является ароматическим и содержит от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из O, N и S. Бициклические ароматические гетероарильные группы включают фенильные, пиридиновые, пиримидиновые или пиридинизинные кольца, которые (a) конденсированы с 6-членным ароматическим (ненасыщенным) гетероциклическим кольцом, содержащим один атом азота; (b) конденсированы с 5- или 6-членным ароматическим (ненасыщенным) гетероциклическим кольцом, содержащим два атома азота; (c) конденсированы с 5-членным ароматическим (ненасыщенным) гетероциклическим кольцом, содержащим один атом азота вместе с одним атомом кислорода или серы; или (d) конденсированы с 5-членным ароматическим (ненасыщенным) гетероциклическим кольцом, содержащим один гетероатом, выбранный из O, N или S. Гетероарильные группы, входящие в объем данного определения, включают, без ограничений: бензоимидазолил, бензофуранил, бензофуразанил, бензопиразолил, бензотриазолил, бензотиофенил, бензоксазолил, карбазолил, карболинил, циннолинил, фуранил, индолинил, индолил, индолазинил, индазолил, изобензофуранил, изоиндолил, изохинолил, изотиазолил, изоксазолил, нафтпиридинил, оксадиазолил, оксазолил, оксазолин, изоксазолин, оксетанил, пиранил, пиразинил, пиразолил, пиридазинил, пиридопиридинил, пиридазинил, пиридил, пиримидил, пирролил, хиназолинил, хинолил, хиноксалинил, тетразолил, тетразолопиридил, тиadiaзолил, тиазолил, тиенил, триазолил, азетидинил, азиридинил,

1,4-диоксанил, гексагидроазепинил, дигидробензоимидазолил, дигидробензофуранил, дигидробензотиофенил, дигидробензоксазолил, дигидрофуранил, дигидроимидазолил, дигидроиндолил, дигидроизооксазолил, дигидроизотиазолил, дигидрооксадиазолил, дигидрооксазолил, дигидропиразинил, дигидропиразолил, дигидропиридинил, дигидропиримидинил, дигидропирролил, дигидрохинолинил, дигидротетразолил, дигидротиадиазолил, дигидротиазолил, дигидротиенил, дигидротриазолил, дигидроазетидинил, метилендиоксибензоил, тетрагидрофуранил, тетрагидротиенил, акридинил, карбазолил, циннолинил, хиноксалинил, пиразолил, индолил, бензотриазолил, бензотиазолил, бензоксазолил, изоксазолил, изотиазолил, фуранил, тиенил, бензотиенил, бензофуранил, хинолинил, изохинолинил, оксазолил, изоксазолил, индолил, пиразинил, пиридазинил, пиридинил, пиримидинил, пирролил, тетрагидрохинолин. В тех случаях, когда гетероарильный заместитель является бициклическим и одно кольцо является неароматическим или не содержит гетероатомов, следует понимать, что присоединение происходит через ароматическое кольцо или через кольцо, содержащее гетероатом, соответственно. Если гетероарил содержит атомы азота, следует понимать, что их соответствующие N-оксиды также подпадают под это определение.

Термин «алкилгетероарил» относится к алкильным группам, как описано выше, причем одна или несколько связей с водородом, содержащимся в них, заменены связью с гетероарильной группой, как описано выше. Следует понимать, что «алкилгетероарильная» группа соединена с ядром молекулы посредством связи с алкильной группой, и что гетероарильная группа служит заместителем алкильной группы. Примеры алкилгетероарильных фрагментов включают, без ограничений, $-\text{CH}_2-(\text{C}_5\text{H}_4\text{N})$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-(\text{C}_5\text{H}_4\text{N})$ и т.п.

Термин «гетероцикл» или «гетероциклил» относится к моно- или полициклической кольцевой системе, которая может быть насыщенной или содержит одну или несколько степеней ненасыщенности и содержит один или несколько гетероатомов. Предпочтительные гетероатомы включают N, O и/или S, включая N-оксиды, оксиды серы и диоксиды. Предпочтительно, кольцо является от трех- до десятичленным и либо насыщенным, либо имеет одну или несколько степеней ненасыщенности. Гетероцикл может быть незамещенным или замещенным, причем допускается несколько степеней замещения. Такие кольца могут быть необязательно сконденсированы с одним или несколькими другими «гетероциклическим» кольцом (кольцами), гетероарильным кольцом (кольцами), арильным кольцом (кольцами) или циклоалкильным кольцом (кольцами). Примеры гетероциклов включают, без ограничений, тетрагидрофуран, пиран, 1,4-диоксан, 1,3-диоксан, пиперидин, пиперазин, пирролидин, морфолин, тиоморфолин,

тетрагидротиопиран, тетрагидротиофен, 1,3-оксатиолан и т.п.

Алкильные, алкенильные, алкинильные, арильные, гетероарильные и гетероциклические заместители могут быть замещенными или незамещенными, если конкретно не указано иное. В соединениях по настоящему изобретению, алкильные, алкенильные, алкинильные, арильные, гетероциклические и гетероарильные группы могут быть дополнительно замещены путем замены одного или нескольких атомов водорода на альтернативные неводородные группы. Такие группы включают, без ограничений, галоид, гидроксильную, меркапто-, амино-, карбокси-, циано- и карбамоил-группы.

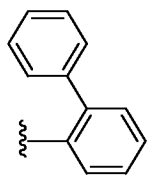
Используемый в данном документе термин «галоген» относится к F, Cl, Br и I.

Термины «замещение», «замещенный» и «заместитель» относятся к функциональной группе, как описано выше, в которой одна или несколько связей с содержащимся в ней водородным атомом заменены на связь с неводородными или неуглеродными атомами, при условии, что сохраняются нормальные валентности и что замещение приводит к стабильному соединению. Замещенные группы также включают группы, в которых одна или несколько связей с атомом (атомами) углерода или водорода заменены на одну или несколько связей, включая двойные или тройные связи, с гетероатомом. Примеры замещающих групп включают функциональные группы, описанные выше, и галогены (т.е. F, Cl, Br и I); алкильные группы, такие как метил, этил, n-пропил, изопропил, n-бутил, трет-бутил и трифторметил; гидроксильную; алкоксигруппы, такие как метокси, этокси, n-пропокси, и изопропокси; арилоксигруппы, такие как фенокси; арилалкилокси, такие как бензилокси (фенилметокси) и p-трифторметилбензилокси (4-трифторметилфенилметокси); гетероарилоксигруппы; сульфонильные группы, такие как трифторметансульфонил, метансульфонил, и p-толуолсульфонил; нитро-, нитрозильную; меркапто-; сульфанильные группы, такие как метилсульфанил, этилсульфанил и пропилсульфанил; циано-; аминогруппы, такие как амино-, метиламино-, диметиламино-, этиламино- и диэтиламино-; и карбоксильную. Если раскрыто или заявлено несколько замещающих фрагментов, замещенное соединение может быть независимо замещено одним или несколькими из раскрытых или заявленных замещающих фрагментов, по отдельности или во множестве. Под независимо замещенными подразумевается, что (два или более) заместителей могут быть одинаковыми или разными.

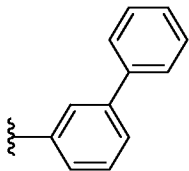
Термин «толил» относится к одной из трех изомерных групп $\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$, полученных из толуола.

Термин «нафталин» относится к бициклическому ароматическому углеводороду, состоящему из конденсированной пары бензольных колец.

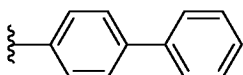
Термин «2-(1,1'-бифенил)» относится к структуре:



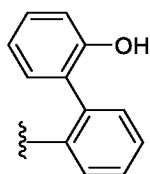
Термин «3-(1,1'-бифенил)» относится к структуре:



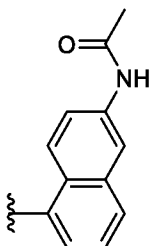
Термин «4-(1,1'-бифенил)» относится к структуре:



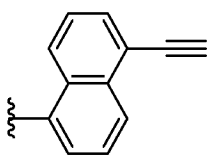
Термин «2-(2'-гидрокси-1,1'-бифенил)» относится к структуре:



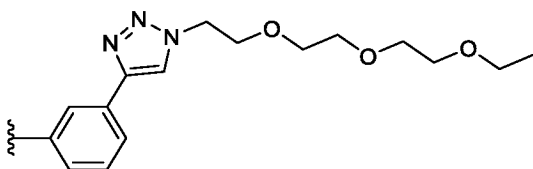
Термин «1-нафталин-6-ацетамид» относится к структуре:



Термин «1-нафталин-5-этин» относится к структуре:



Термин «3-[1-(3,6,9-триоксадодеканил)-1,2,3-триазол-4-ил]фенил» относится к структуре:



Следует понимать, что заместители и схемы замещения в соединениях по настоящему изобретению могут быть выбраны специалистом в данной области техники для получения химически стабильных соединений, которые могут быть легко синтезированы методами, известными в данной области техники, а также методами,

изложенными ниже, из легкодоступных исходных материалов. Если заместитель сам по себе замещен более чем одной группой, подразумевается, что несколько таких групп могут находиться на одном и том же атоме углерода или на разных атомах углерода, при условии, что в результате образуется стабильная структура.

При выборе соединений по настоящему изобретению специалисту в данной области будет понятно, что различные заместители, т.е. R₁, R₂ и т.д., должны быть выбраны в соответствии с хорошо известными принципами образования связей в химических структурах. Различные группы R, присоединенные к ароматическим кольцам соединений, раскрытых в данном документе, могут быть присоединены к кольцам с помощью стандартных процедур, например, изложенных в *Advanced Organic Chemistry: Part B: Reaction and Synthesis*, Francis Carey and Richard Sundberg, (Springer) 5th ed. Edition. (2007), содержание которой включено в данный документ посредством ссылки.

Соединения, используемые в способе по настоящему изобретению, могут быть получены методами, хорошо известными в органическом синтезе и знакомыми специалисту в данной области техники. Однако это могут быть не единственные способы синтеза или получения желаемых соединений.

Соединения, используемые в способе по настоящему изобретению, могут быть получены методами, описанными в *Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry*, A.I. Vogel, A.R. Tatchell, B.S. Furnis, A.J. Hannaford, P.W.G. Smith, (Prentice Hall) 5th Edition (1996), *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*, Michael B. Smith, Jerry March, (Wiley-Interscience) 5th Edition (2007), и приведенных в них ссылках, которые включены в данный документ посредством ссылки. Однако это могут быть не единственные способы синтеза или получения желаемых соединений.

Другой аспект изобретения включает соединение, используемое в способе по настоящему изобретению в виде фармацевтической композиции.

В некоторых вариантах осуществления, фармацевтическая композиция содержит соединение по настоящему изобретению и фармацевтически приемлемый носитель.

Используемый в данном документе термин «фармацевтически активный агент» означает любое вещество или соединение, подходящее для введения субъекту и обеспечивающее биологическую активность или другой прямой эффект при лечении, исцелении, смягчении, диагностике или предотвращении заболевания, или влияющее на структуру или любую функцию субъекта. Фармацевтически активные агенты включают, без ограничений, вещества и соединения, описанные в *Physicians' Desk Reference (PDR Network, LLC; 64th edition; November 15, 2009)* и «*Approved Drug Products with Therapeutic Equivalence Evaluations*» (U.S. Department Of Health And Human Services, 30th edition, 2010),

которые включены в данный документ посредством ссылки. Фармацевтически активные агенты, которые имеют боковые группы карбоновой кислоты, могут быть модифицированы в соответствии с настоящим изобретением с использованием стандартных реакций эстерификации и общедоступных способов, и известны специалистам в области химического синтеза. Если фармацевтически активный агент не имеет группы карбоновой кислоты, рядовой специалист сможет спроектировать и включить группу карбоновой кислоты в фармацевтически активный агент, причем впоследствии может быть проведена эстерификация, при условии, что указанная модификация не нарушает биологическую активность или действие фармацевтически активного агента.

Соединения, используемые в способе по настоящему изобретению, могут иметь форму соли. При использовании в данном документе, «соль» представляет собой соль соединений по настоящему изобретению, которые были модифицированы путем получения кислотных или основных солей соединений. В случае соединений, используемых для лечения инфекции или заболевания, вызываемого патогеном, соль является фармацевтически приемлемой. Примеры фармацевтически приемлемых солей включают, без ограничений, минеральные или органические кислые соли основных остатков, таких как амины; щелочные или органические соли кислотных остатков, таких как фенолы. Соли могут быть приготовлены с использованием органической или неорганической кислоты. Такие кислые соли представляют собой хлориды, бромиды, сульфаты, нитраты, фосфаты, сульфонаты, формиаты, тартраты, малеаты, малаты, цитраты, бензоаты, салицилаты, аскорбаты и т.п. Фенолятные соли представляют собой соли щелочноземельных металлов, натрия, калия или лития. Термин «фармацевтически приемлемая соль» в этом отношении относится к относительно нетоксичным, неорганическим и органическим солям присоединения кислот или оснований соединений по настоящему изобретению. Такие соли могут быть получены *in situ* во время окончательного выделения и очистки соединений по изобретению, или путем отдельного проведения реакции очищенного соединения по изобретению в форме его свободного основания или свободной кислоты с подходящей органической или неорганической кислотой или основанием, и выделения образующейся при этом соли. Типичные примеры солей включают гидробромидные, гидрохлоридные, сульфатные, бисульфатные, фосфатные, нитратные, ацетатные, валератные, олеатные, пальмитатные, стеаратные, лауратные, бензоатные, лактатные, фосфатные, тозилатные, цитратные, малеатные, фумаратные, сукцинатные, тартратные, нафтилатные, мезилатные, глюкогептонатные, лактобионатные и лаурилсульфонатные соли и т.п. (См., например, Berge *et al.* (1977))

«Pharmaceutical Salts», *J. Pharm. Sci.* 66:1-19).

Соединения по настоящему изобретению могут также образовывать соли с основными аминокислотами, такими как лизин, аргинин и т.д., и с основными сахарами, такими как N-метилглюкамин, 2-амино-2-дезоксиглюкоза и т.д., и любыми другими физиологически нетоксичными основными веществами.

Соединения, используемые в способе по настоящему изобретению, могут быть введены в различных формах, включая описанные в данном документе. Лечение с использованием соединения может быть компонентом комбинированной терапии или вспомогательной терапией, т.е. субъекту или пациенту, нуждающемуся в лекарственном препарате, вводят или назначают другой препарат для лечения заболевания в сочетании с одним или несколькими соединениями по настоящему изобретению. Такая комбинированная терапия может быть последовательной терапией, при которой пациент получает сначала один лекарственный препарат, а затем другой, или два лекарственных препарата вводят одновременно. Они могут быть введены независимо одним и тем же путем или двумя или больше разными путями введения, в зависимости от используемых лекарственных форм.

При использовании в данном документе, «фармацевтически приемлемый носитель» представляет собой фармацевтически приемлемый растворитель, суспендирующий агент или наполнитель, для доставки соединений по настоящему изобретению животному или человеку. Носитель может быть жидким или твердым и выбирается с учетом планируемого способа введения. Липосомы также являются фармацевтически приемлемым носителем, как и носители с замедленным высвобождением.

Дозировка соединений, которые вводят для лечения, будет меняться в зависимости от таких факторов, как фармакодинамические характеристики конкретного химиотерапевтического агента и его способа и пути введения; возраста, пола, уровня метаболизма, эффективности всасывания, состояния здоровья и веса реципиента; характера и степени проявления симптомов; вида проводимого параллельно лечения; частоты лечения; и желаемого терапевтического эффекта.

Дозированная единица соединений, используемых в способе по настоящему изобретению, может содержать одно соединение или его смеси дополнительными противоопухолевыми агентами. Соединения могут быть введены в виде пероральных лекарственных форм, таких как таблетки, капсулы, пилюли, порошки, гранулы, эликсиры, настойки, суспензии, сиропы и эмульсии. Соединения также могут быть введены в виде форм для внутривенного (болус или инфузия), внутрибрюшинного, подкожного или

внутримышечного введения, или прямым введением, например, путем инъекции, местного применения или другими способами, внутрь или локально на месте заболевания или поражения, во всех случаях с использованием лекарственных форм, хорошо известных специалистам в области фармацевтики.

Соединения, используемые в способе по настоящему изобретению, могут быть введены в смеси с подходящими фармацевтическими разбавителями, наполнителями, эксципиентами, или в носителях, таких как новые программируемые многокомпартментные наносферы с замедленным высвобождением (коллективно называемые в данном документе фармацевтически приемлемыми носителями), подходящим образом подобранные с учетом предполагаемой формы введения и в соответствии с обычной фармацевтической практикой. Единица будет иметь форму, подходящую для перорального, назального, ректального, местного, внутривенного введения или прямой инъекции или парентерального введения. Соединения могут быть введены отдельно в смеси с фармацевтически приемлемым носителем. Этот носитель может быть твердым или жидким, и тип носителя обычно выбирают на основе используемого типа введения. Активный агент может быть введен совместно в форме таблетки или капсулы, липосом, в виде агломерированного порошка или в жидкой форме. Примеры подходящих твердых носителей включают лактозу, сахарозу, желатин и агар. Капсулы или таблетки могут быть легко приготовлены и могут быть легко проглочены или разжеваны; другие твердые формы включают гранулы и сыпучие порошки. Таблетки могут содержать подходящие связующие, смазывающие вещества, разбавители, разрыхлители, красящие вещества, вкусовые вещества, антислеживающие агенты и вещества, снижающие температуру плавления. Примеры подходящих жидких лекарственных форм включают растворы или суспензии в воде, фармацевтически приемлемых жирах и маслах, спиртах или других органических растворителях, включая сложные эфиры, эмульсии, сиропы или эликсиры, суспензии, растворы и/или суспензии, восстановленные из нешипучих гранул, и шипучие препараты, восстановленные из шипучих гранул. Такие жидкие лекарственные формы могут содержать, например, подходящие растворители, консерванты, эмульгирующие вещества, суспендирующие вещества, разбавители, подсластители, загустители и вещества, снижающие температуру плавления. Лекарственные формы для перорального введения необязательно содержат вкусовые и красящие вещества. Формы для парентерального и внутривенного введения могут также включать минеральные и другие материалы для обеспечения их совместимости с типом выбранной системы инъекции или доставки.

Методики и композиции для изготовления лекарственных форм, пригодных для

использования в настоящем изобретении, описаны в следующих источниках: Modern Pharmaceutics, Chapters 9 and 10 (Banker & Rhodes, Editors, 1979); Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets (Lieberman et al., 1981); Ansel, Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms 2nd Edition (1976); Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th ed. (Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985); Advances in Pharmaceutical Sciences (David Ganderton, Trevor Jones, Eds., 1992); Advances in Pharmaceutical Sciences Vol. 7 (David Ganderton, Trevor Jones, James McGinity, Eds., 1995); Aqueous Polymeric Coatings for Pharmaceutical Dosage Forms (Drugs and the Pharmaceutical Sciences, Series 36 (James McGinity, Ed., 1989); Pharmaceutical Particulate Carriers: Therapeutic Applications: Drugs and the Pharmaceutical Sciences, Vol 61 (Alain Rolland, Ed., 1993); Drug Delivery to the Gastrointestinal Tract (Ellis Horwood Books in the Biological Sciences. Series in Pharmaceutical Technology; J. G. Hardy, S. S. Davis, Clive G. Wilson, Eds.); Modern Pharmaceutics Drugs and the Pharmaceutical Sciences, Vol 40 (Gilbert S. Banker, Christopher T. Rhodes, Eds.). Все указанные выше публикации включены в данный документ посредством ссылок.

Таблетки могут содержать подходящие связующие, смазывающие вещества, разрыхлители, красящие вещества, вкусовые вещества, антислеживающие агенты и вещества, снижающие температуру плавления. Например, для перорального введения в единичной дозированной форме таблетки или капсулы, активный компонент лекарственного средства может быть скомбинирован с пригодным для перорального введения, нетоксичным, фармацевтически приемлемым, инертным носителем, таким как лактоза, желатин, агар, крахмал, сахароза, глюкоза, метилцеллюлоза, стеарат магния, дикальцийфосфат, сульфат кальция, маннит, сорбит и т.п. Подходящие связующие включают крахмал, желатин, природные сахара, такие как глюкоза или бета-лактоза, сахаристые вещества из кукурузы, природные и синтетически смолы, такие как гуммиарабик, трагакант или альгинат натрия, карбоксиметилцеллюлоза, полиэтиленгликоль, воски и т.п. Смазывающие вещества, используемые в таких лекарственных формах, включают олеат натрия, стеарат натрия, стеарат магния, бензоат натрия, ацетат натрия, хлорид натрия и т.п. Разрыхлители включают, без ограничений, крахмал, метилцеллюлозу, агар, бентонит, ксантановую камедь и т.п.

Соединения, используемые в способе по настоящему изобретению, также могут быть введены в форме систем липосомной доставки, таких как малые однослойные везикулы, большие однослойные везикулы и многослойные везикулы. Липосомы могут быть сформованы из различных фосфолипидов, таких как лецитин, сфингомиелина, протеолипидов, инкапсулированных белком везикул, или из холестерина, стеариламина или фосфатидилхолинов. Соединения могут быть введены в виде компонентов эмульсий

направленного действия.

Соединения, используемые в способе по настоящему изобретению, также могут быть соединены с растворимыми полимерами в виде нацеливаемых носителей лекарственных средств или пролекарства. Такие полимеры включают поливинилпирролидон, сополимер пирана, полигидроксилпропилметакриламид-фенол, полигидроксиэтиласпартамидфенол или полиэтиленоксид-полилизин, замещенный пальмитоильными остатками. Кроме того, соединения могут быть соединены с классом биоразлагаемых полимеров, пригодных для обеспечения контролируемого высвобождения лекарственного средства, например, полимолочной кислотой, полигликолевой кислотой, сополимерами полимолочной и полигликолевой кислот, поли-эпсилон-капролактоном, полигидроксимасляной кислотой, сложными полиортоэфирами, полиацеталами, полидигидропиранами, полицианоацилатами и сшитыми или амфипатическими блок-сополимерами гидрогелей.

Желатиновые капсулы могут содержать соединения активного ингредиента и порошкообразные носители, такие как лактоза, крахмал, производные целлюлозы, стеарат магния, стеариновая кислота и т.п. Аналогичные разбавители могут быть использованы для изготовления прессованных таблеток. Как таблетки, так и капсулы могут быть изготовлены в виде продуктов с немедленным высвобождением или продуктов с замедленным высвобождением для обеспечения непрерывного высвобождения лекарства в течение нескольких часов. Прессованные таблетки могут иметь сахарное покрытие или пленочное покрытие, чтобы замаскировать какой-либо неприятный вкус и защитить таблетку от атмосферного воздействия, или энтеросолюбильное покрытие для селективного распада в желудочно-кишечном тракте.

Для перорального введения в жидкой лекарственной форме, компоненты перорального лекарственного средства комбинируют с любым пригодным для перорального приема, нетоксичным, фармацевтически приемлемым инертным носителем, таким как этанол, глицерин, вода и т.п. Примеры подходящих жидких лекарственных форм включают растворы или суспензии в воде, фармацевтически приемлемых жирах и маслах, спиртах или других органических растворителях, включая сложные эфиры, эмульсии, сиропы или эликсиры, суспензии, растворы и/или суспензии, восстановленные из нешипучих гранул, и шипучие препараты, восстановленные из шипучих гранул. Такие жидкие лекарственные формы могут содержать, например, подходящие растворители, консерванты, эмульгирующие вещества, суспендирующие вещества, разбавители, подсластители, загустители и вещества, снижающие температуру плавления.

Жидкие лекарственные формы для перорального введения могут содержать

красящие и вкусовые вещества для повышения степени приемлемости для пациентов. В общем, вода, подходящее масло, физиологический раствор, водная декстроза (глюкоза) и схожие растворы сахаров и гликоли, такие как пропиленгликоль или полиэтиленгликоли, являются подходящими носителями для парентеральных растворов. Растворы для парентерального введения, предпочтительно, содержат водорастворимую соль активного ингредиента, подходящие стабилизаторы и, при необходимости, буферные вещества. Антиокислители, такие как бисульфит натрия, сульфит натрия или аскорбиновая кислота, по отдельности или в комбинациях, являются подходящими стабилизаторами. Также используются лимонная кислота и ее соли и натрия ЭДТА. Кроме того, парентеральные растворы могут содержать консерванты, такие как бензалкония хлорид, метил- или пропилпарабен и хлорбутанол. Подходящие фармацевтические носители описаны в Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, которая является стандартным справочником в данной области техники.

Соединения, используемые в способе по настоящему изобретению, также можно вводить в интраназальной форме с использованием подходящих интраназальных носителей, или трансдермальными путями, с использованием форм трансдермальных кожных пластырей, хорошо известных специалистам в данной области техники. Для введения в форме системы трансдермальной доставки, введение дозы будет обычно непрерывным, а не периодическим в рамках схемы лечения.

Парентеральные и внутривенные формы могут также включать минеральные и другие материалы, такие как солютол (solutol) и/или этанол для обеспечения их совместимости с выбранным типом системы инъекции или доставки.

Соединения и композиции по настоящему изобретению могут быть введены в пероральных лекарственных формах, таких как таблетки, капсулы, пилюли, порошки, гранулы, эликсиры, настойки, суспензии, сиропы и эмульсии. Соединения также могут быть введены в форме для внутривенного (болюс или инфузия), внутрибрюшинного, подкожного или внутримышечного введения, или прямым введением, например, путем местного введения, инъекции или другими способами, на пораженном участке, таком как рана, включая кожные язвы, во всех случаях с использованием лекарственных форм, хорошо известных специалистам в области фармацевтики.

Конкретные примеры фармацевтически приемлемых носителей и эксципиентов, которые могут использоваться для составления пероральных лекарственных форм по настоящему изобретению, описаны в патенте США № 3903297, на имя Robert, выданном 2 сентября 1975 г. Методики и композиции для изготовления лекарственных форм, пригодных для использования в настоящем изобретении, описаны в следующих

источниках: 7 Modern Pharmaceutics, Chapters 9 and 10 (Banker & Rhodes, Editors, 1979); Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets (Lieberman et al., 1981); Ansel, Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms 2nd Edition (1976); Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th ed. (Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985); Advances in Pharmaceutical Sciences (David Ganderton, Trevor Jones, Eds., 1992); Advances in Pharmaceutical Sciences Vol. 7 (David Ganderton, Trevor Jones, James McGinity, Eds., 1995); Aqueous Polymeric Coatings for Pharmaceutical Dosage Forms (Drugs and the Pharmaceutical Sciences, Series 36 (James McGinity, Ed., 1989); Pharmaceutical Particulate Carriers: Therapeutic Applications: Drugs and the Pharmaceutical Sciences, Vol 61 (Alain Rolland, Ed., 1993); Drug Delivery to the Gastrointestinal Tract (Ellis Horwood Books in the Biological Sciences. Series in Pharmaceutical Technology; J. G. Hardy, S. S. Davis, Clive G. Wilson, Eds.); Modern Pharmaceutics Drugs and the Pharmaceutical Sciences, Vol 40 (Gilbert S. Banker, Christopher T. Rhodes, Eds.). Все указанные выше публикации включены в данный документ посредством ссылок.

Термин «пролекарство», используемый в данном документе, относится к любому соединению, которое при введении в биологическую систему генерирует соединение по изобретению в результате самопроизвольной химической реакции (реакций), катализируемой ферментами химической реакции (реакций), фотолиза и/или метаболической химической реакции (реакций). Пролекарство, таким образом, представляет собой ковалентно модифицированный аналог или латентную форму соединения по изобретению.

Активный ингредиент может быть введен перорально в твердых лекарственных формах, таких как капсулы, таблетки, порошки и жевательная резинка; или в жидких лекарственных формах, таких как эликсиры, сиропы и суспензии, включая, без ограничений, жидкость для полоскания рта и зубная паста. Он также может быть введен парентерально, в стерильных жидких лекарственных формах.

Твердые лекарственные формы, такие как капсулы и таблетки, могут иметь энтеросолюбильные покрытия для предотвращения высвобождения соединений активного ингредиента, прежде чем они достигнут тонкого кишечника. Материалы, которые могут использоваться в качестве энтеросолюбильных покрытий, включают, без ограничений, сахара, жирные кислоты, белковые вещества, такие как желатин, воски, шеллак, ацетатфталат целлюлозы (CAP), сополимеры метилакрилата-метакриловой кислоты, ацетатсукцинат целлюлозы, гидроксипропилметилцеллюлозы фталат, гидроксипропилметилцеллюлозы ацетатсукцинат (гипромеллозы ацетатсукцинат), поливинилацетата фталат (PVAP) и сополимеры метилметакрилата-метакриловой

кислоты.

Соединения и композиции по изобретению могут быть нанесены в виде покрытий на стенты для временной или постоянной имплантации в сердечно-сосудистую систему субъекта.

Каждый вариант осуществления, раскрытый в данном документе, считается применимым ко всем другим раскрытым вариантам осуществления. Таким образом, все комбинации различных элементов, описанных в данном документе, входят в объем изобретения.

Настоящее изобретение будет лучше понятно со ссылкой на последующее Подробное описание экспериментов, но специалисты в данной области техники легко поймут, что подробности конкретных экспериментов являются лишь иллюстрациями изобретения, более полно описанного в приведенной далее формуле изобретения.

Подробное описание экспериментов

Материалы и способы

Специалисты в области органического синтеза поймут, что модификации общих процедур и путей синтеза, приведенных в данной заявке, могут быть использованы для получения дополнительных производных и структурно отличных соединений. Подходящие органические превращения описаны в *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure* (Wiley-Interscience; 6th edition, 2007), содержание которой включено в данный документ посредством ссылки.

Аналитические методы

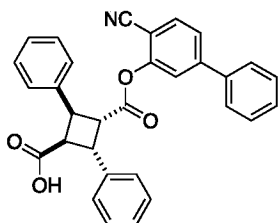
Спектры ЯМР записывали на спектрометре Bruker Ascend 700, работающем на частоте 700 МГц для регистрации ^1H и 175 МГц для регистрации ^{13}C , или спектрометре Bruker 500 Advance, работающем на частотах 500 МГц и 125 МГц для регистрации ^1H и ^{13}C , соответственно, или спектрометре Bruker 400 Nanobay, работающем на частотах 400 МГц, 100 МГц и 376 МГц для регистрации ^1H , ^{13}C и ^{19}F , соответственно. Химические сдвиги были соотнесены с остаточными пиками протонов растворителя (^1H : CDCl_3 , δ 7,26; $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$, δ 2,50; CD_3OD , δ 3,31; CD_3CN , δ 1,94), сигналами ^{13}C растворителя (CDCl_3 , δ 77,16; $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$, δ 39,52; CD_3OD , δ 49,00). Сигналы приведены в ppm, а кратность обозначена как с = синглет, шир = широкий, д = дублет, т = триплет, к = квартет, м = мультиплет; константы связи в Гц; интегрирование. Масс-спектры высокого разрешения были получены Службой масс-спектрометрии Университета Иллинойса в Урбане-Шампейне с использованием масс-спектрометра Waters Q-TOF Ultima ESI. Концентрирование под пониженным давлением проводили путем ротационного испарения при 25-30°C при соответствующем давлении.

Материалы

Все реакции, нечувствительные к воздуху и влаге, проводили в атмосфере окружающей среды, перемешивали с помощью магнитной мешалки и контролировали методом тонкослойной хроматографии (ТСХ) с использованием пластин ТСХ Agela Technologies, предварительно покрытых силикагелем 60 F254 толщиной 250 мкм, и визуализировали путем тушения флуоресценции под УФ-светом. Флэш-хроматографию проводили на силикагеле SiliaFlash® с размером частиц 40-63 мкм 60Å с использованием принудительного потока элюента при давлении 0,3-0,5 бар. Все манипуляции, чувствительные к воздуху и влаге, проводили с использованием высушенной в печи стеклянной посуды, включая стандартные методы Шленка и перчаточного ящика в атмосфере азота. Диэтиловый эфир и ТГФ отгоняли от темно-фиолетового бензофенон-кетила натрия. Метиленхлорид, хлороформ и ацетонитрил сушили над СаН₂ и перегоняли. Метиленхлорид дегазировали тремя циклами охлаждение-откачка-нагревание. Все другие химикаты использовали без дополнительной обработки. Все дейтерированные растворители были закуплены у фирмы Cambridge Isotope Laboratories.

Пример 1. Синтез сложных моноэфиров α-труксильной кислоты

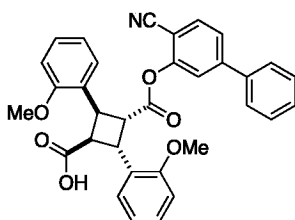
(±)-α-3-(2-Циано-5-фенил)феноксикарбонил)-2,4-дифенилциклобутан-1-карбоновая кислота 1a



Синтез начинали с хлорирования 2,2'-диметокситруксильной кислоты (198 мг, 0,55 ммоль) тионилхлоридом (4 мл) и каталитическим количеством ДМФ с обратным холодильником в инертной атмосфере в течение 3 часов. Смесь сушили под вакуумом и полученный хлорангидрид дикарбоновой кислоты растворяли в сухом ТГФ (10 мл). К этой смеси прибавляли пиридин (0,5 мл), а затем 2-циано-5-фенилфенол (61 мг, 0,44 ммоль). Реакционную смесь перемешивали под азотом в течении 18 часов и затем сушили под вакуумом. Полученный сырой продукт очищали хроматографией на колонке сначала на силикагеле с использованием в качестве элюента гексана/этилацетата (1/1), а затем на С18-диоксиде кремния с использованием ацетонитрила/воды (1/1) с получением указанного в заголовке соединения (70 мг, выход 45%) в виде беловатого твердого вещества: т.пл. 196-198°C; ¹H ЯМР (400 МГц, ацетон-*d*₆) δ 7,85 (д, *J* = 8,1 Гц, 1H), 7,69 (дд, *J* = 8,1, 1,7 Гц, 1H), 7,66–7,61 (м, 2H), 7,59–7,45 (м, 9H), 7,42–7,35 (м, 3H), 7,33–7,26 (м, 1H), 6,23 (д, *J* = 1,7 Гц, 1H), 4,75 (дд, *J* = 10,8, 7,1 Гц, 1H), 4,67 (дд, *J* = 10,7, 6,9 Гц, 1H),

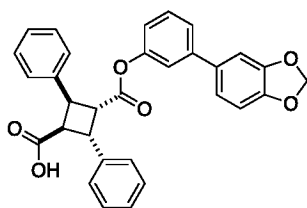
4,44 (ддд, $J = 10,8, 6,9, 1,1$ Гц, 1H), 4,20 (ддд, $J = 10,8, 7,1, 1,1$ Гц, 1H); ^{13}C ЯМР (176 МГц, ацетон- d_6) δ 172,9, 170,7, 153,3, 147,8, 140,0, 139,8, 138,7, 134,4, 130,8, 130,0, 129,6, 129,2, 129,1, 128,6, 128,4, 128,1, 127,9, 125,8, 121,9, 115,7, 106,3, 47,5, 46,8, 42,9, 42,1; МСВР (ESI-TOF) $^+$ m/z рассчитано для $\text{C}_{31}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_4^+$ $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ 491,1965, определено 491,1976 ($\Delta = 2,23$ ppm).

(±)- α -3-(2-Циано-5-фенил)феноксикарбонил)-2,4-ди(2-метоксифенил)циклобутан-1-карбоновая кислота 1b



Использовали ту же процедуру, что и для 1a. Беловатое твердое вещество; т.пл. 169-170°C; ^1H ЯМР (500 МГц, ацетон- d_6) δ 10,55 (шир.с, 1H), 7,85 (д, $J = 8,1$ Гц, 1H), 7,68 (дд, $J = 8,1, 1,5$ Гц, 1H), 7,60-7,45 (м, 7H), 7,36 (т, $J = 7,8$ Гц, 1H), 7,27 (т, $J = 7,8$ Гц, 1H), 7,08 (м, 2H), 6,99 (м, 2H), 6,20 (д, $J = 1,5$ Гц, 1H), 4,92 (дд, $J = 10,4, 8,4$, 1H), 4,81 (дд, $J = 10,5, 6,4$, 1H), 4,29 (дд, $J = 10,5, 6,4$, 1H), 4,20 (дд, $J = 10,4, 8,3$ Гц, 1H), 3,88 (с, 3H), 3,87 (с, 3H); ^{13}C ЯМР (125 МГц, ацетон- d_6) δ 173,2, 171,2, 158,9, 158,6, 153,5, 147,8, 138,7, 134,4, 129,98, 129,96, 129,6, 129,1, 128,5, 128,2, 128,1, 125,6, 121,8, 121,3, 121,1, 115,7, 111,4, 111,3, 106,4, 56,0, 55,7, 46,3, 44,7, 38,0, 37,5; МСВР (ESI) $^-$ m/z рассчитано для $\text{C}_{33}\text{H}_{26}\text{NO}_6^-$ $[\text{M}-\text{H}]^-$ 532,1766, определено 532,1757 ($\Delta 1,7$ ppm).

(±)- α -3-[3-(Бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)феноксикарбонил]-2,4-ди(2-метоксифенил)циклобутан-1,3-дикарбоновая кислота 1c

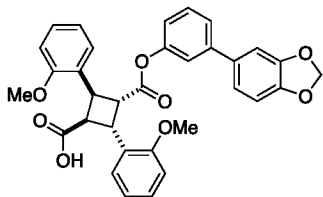


Использовали ту же процедуру, что и для 1a. Беловатое твердое вещество; т.пл. >220°C; ^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 12,22 (с, 1H), 7,52 (д, $J = 7,4$, 2H) 7,49-7,33 (м, 7H), 7,33-7,26 (м, 2H), 7,07 (д, $J = 1,7$ Гц, 1H), 7,03 (д, $J = 8,1$ Гц, 1H), 6,97 (дд, $J = 8,1, 1,7$ Гц, 1H), 6,44 (дд, $J = 8,0, 1,5$ Гц, 1H), 6,35 (т, $J = 1,8$ Гц, 1H), 6,09 (с, 2H), 4,55 (дд, $J = 10,8, 7,5$ Гц, 1H), 4,46 (дд, $J = 10,7, 6,7$ Гц, 1H), 4,22 (дд, $J = 10,8, 6,7$ Гц, 1H), 3,98 (дд, $J = 10,7, 7,5$ Гц, 1H). ^{13}C ЯМР (175 МГц, ацетон- d_6) δ 172,1, 170,5, 151,2, 148,4, 147,6, 141,8, 139,3, 139,2, 133,9, 129,4, 128,5, 128,2, 128,2, 127,8, 127,3, 126,9, 123,7, 120,5, 120,1, 119,8, 108,4, 107,1, 101,4, 46,6, 46,0, 41,9, 41,3.

МСВР (ESI-TOF) m/z рассчитано для $\text{C}_{31}\text{H}_{25}\text{O}_6^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 493,1573, определено

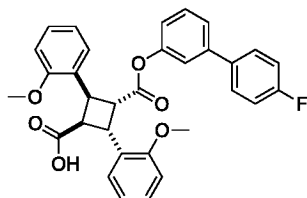
493,1644 ($\Delta = 0,71$ ppm).

(±)- α -3-[3-(Бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)феноксикарбонил]-2,4-ди(2-метоксифенил)циклобутан-1-дикарбоновая кислота 1d



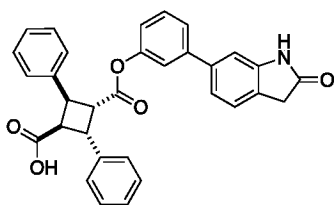
Использовали ту же процедуру, что и для 1a. Беловатое твердое вещество; т.пл. 187°C (разл.); ^1H ЯМР (500 МГц, ацетон- d_6) δ 10,50 (с, 1H), 7,47 (м, 2H), 7,37 (м, 2H), 7,35–7,25 (м, 2H) 7,10–6,95 (м, 7H), 6,54 (дд, $J = 8,0, 1,4$, 1H), 6,44 (дд, $J = 1,9, 1,9$, 1H), 6,08 (с, 2H), 4,87 (дд, $J = 10,6, 7,9$, 1H), 4,78 (дд, $J = 10,5, 6,7$, 1H), 4,25 (дд, $J = 10,6, 6,8$, 1H), 4,13 (дд, $J = 10,4, 8$, 1H), 3,89 (с, 3H), 3,88 (с, 3H); ^{13}C ЯМР (125 МГц, ацетон- d_6) δ 172,5, 170,9, 158,0, 157,7, 151,4, 148,4, 147,6, 141,8, 134,0, 129,4, 128,5, 128,1, 127,6, 127,5, 127,44, 127,42, 123,6, 120,5, 120,4, 120,2, 120,1, 119,7, 110,5, 110,4, 108,4, 107,2, 101,4, 55,1, 54,9, 45,2, 44,2, 36,9, 36,3; МСВР (ESI-TOF) m/z рассчитано для $\text{C}_{33}\text{H}_{28}\text{O}_8$ $[\text{M}-\text{H}]^+$ 552,17842, определено 552,18642 (Δ 0,58 ppm).

(±)- α -2,4-Ди(2-метоксифенил)-3-[3-(4-фторфенил)феноксикарбонил]циклобутан-1-карбоновая кислота 1e



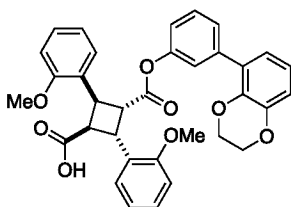
Использовали ту же процедуру, что и для 1a, но без очистки на C_{18} -диоксиде кремния и с промывкой продукта метанолом. Твердое вещество белого цвета; т.пл. 191–193°C; ^1H ЯМР (500 МГц, ацетон- d_6) δ 10,41 (с, 1H), 7,58 (дд, $J = 8,6, 5,4$ Гц, 2H), 7,49–7,16 (м, 8H), 7,16–6,87 (м, 4H), 6,59 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 6,48 (с, 1H), 4,88 (дд, $J = 10,4, 8,0$ Гц, 1H), 4,78 (дд, $J = 10,6, 6,8$ Гц, 1H), 4,26 (дд, $J = 10,7, 6,7$ Гц, 1H), 4,13 (дд, $J = 10,4, 8,0$ Гц, 1H), 3,89 (с, 3H), 3,88 (с, 3H); ^{13}C ЯМР (125 МГц, ацетон- d_6) δ 172,6, 170,9, 162,6 (д, $J = 245,0$ Гц), 158,0, 157,8, 151,4, 141,1, 136,1 (д, $J = 3,2$ Гц), 129,6, 128,8 (д, $J = 8,2$ Гц), 128,5, 128,1, 127,6, 127,5, 127,47, 127,4, 123,8, 120,5, 120,4, 120,2, 120,0, 115,5 (д, $J = 21,6$ Гц), 110,5, 110,4, 55,1, 54,9, 45,2, 44,2, 36,9, 36,3; МСВР (ESI-TOF) m/z рассчитано для $\text{C}_{32}\text{H}_{28}\text{FO}_6$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 527,1873, определено 527,1864 (Δ 1,57 ppm).

(±)- α -3-[3-(2-Оксииндолин-6-ил)феноксикарбонил]-2,4-дифенилциклобутан-1-карбоновая кислота 1f



N-Этил-*N'*-(3-диметиламинопропил)карбодимида гидрохлорид (EDC·HCl) (261 мг, 1,36 ммоль) и 4-диметиламинопиридин (166 мг, 1,36 ммоль) прибавляли при перемешивании к раствору α-труксильной кислоты (295 мг, 0,99 ммоль) и 6-(3-гидроксифенил)индолин-2-она (280 мг, 1,24 ммоль) в безводном ТГФ (20 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 часов. Затем реакцию гасили водой (20 мл). рН реакционной смеси доводили до 5 с помощью 5% раствора NaH₂PO₄ и 1М HCl, и прибавляли дихлорметан (200 мл). Полученную суспензию фильтровали, получая твердое вещество розового цвета (190 мг). ¹H ЯМР этого твердого вещества розового цвета показал, что оно представляет собой смесь ок. 1:1 сложного моноэфира (указанное в заголовке соединения) и сложного диэфира. Поскольку значения R_f двух таких продуктов были близкими, это твердое вещество розового цвета не подвергали очистке в это время. Фильтрат экстрагировали 2 раза дихлорметаном (100 мл) и объединенные органические слои промывали рассолом, осушали на безводном сульфате магния и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Полученный сырой продукт очищали методом автоматической флеш-хроматографии (Yamazen) с использованием двух колонок по 16 г силикагеля тандемом и 1:1 смесь гексанов и этилацетата в качестве элюента с получением указанного в заголовке соединения (45 мг, выход 9%, без оптимизации) в виде беловатого твердого вещества: т.пл. >230°C; ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 12,20 (шир.с, 1H), 10,59 (с, 1H), 7,52-7,27 (м, 13H), 7,05 (дд, *J* = 7,6, 1,3 Гц, 1H), 6,84 (с, 1H), 6,55 (дд, *J* = 7,9, 1,2 Гц, 1H), 6,24 (шир.с, 1H), 4,55 (дд, *J* = 10,7, 7,5 Гц, 1H), 4,46 (дд, *J* = 10,7, 6,8 Гц, 1H), 4,23 (дд, *J* = 10,9, 6,8 Гц, 1H), 3,98 (дд, *J* = 10,9, 7,5 Гц, 1H), 3,53 (с, 2H); ¹³C ЯМР (125 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 176,6, 172,6, 170,6, 150,5, 144,4, 141,6, 139,0, 138,99, 138,4, 130,2, 129,7, 128,5, 128,2, 128,0, 127,8, 127,3, 126,8, 125,6, 124,7, 123,9, 119,8, 119,5, 107,2, 46,1, 45,6, 41,4, 40,6, 35,7; МСВР (ESI-TOF) *m/z* рассчитано для C₃₂H₂₆NO₅⁺, [M+H]⁺ 504,1805, определено 504,1816 (Δ = 2,2 ppm).

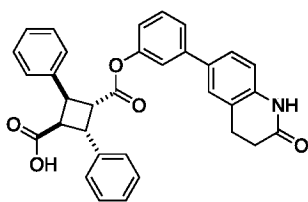
(±)-α-3-[3-(2,3-Дигидробензо[*b*][1,4]диоксин-5-ил)феноксикарбонил]-2,4-ди(2-метоксифенил)циклобутан-1-карбоновая кислота 1g



N-Этил-*N'*-(3-диметиламинопропил)карбодиимида гидрохлорид (EDC·HCl) (242 мг, 1,26 ммоль) и 4-диметиламинопиридин (DMAP) (153 мг, 1,26 ммоль) прибавляли при перемешивании к раствору α -ди(2-метокси)труксировой кислоты (410 мг, 1,15 ммоль) и 3-(2,3-дигидробензо[*b*][1,4]диоксин-5-ил)фенола (210 мг, 0,92 ммоль) в безводном CH₂Cl₂ (20 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 часов и затем реакцию гасили водой (20 мл). Доводили pH реакционной смеси до 5 с помощью 5% водного раствора NaH₂PO₄ и 1М HCl. Затем реакционную смесь экстрагировали дихлорметаном (2 x 70 мл) и этилацетатом (30 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом и сушили над безводным сульфатом магния и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением сырого продукта, который очищали флеш-хроматографией на силикагеле, с использованием гексанов/этилацетата (3/1) в качестве элюента с получением указанного в заголовке соединения (152 мг, выход 29%, без оптимизации) в виде бесцветного твердого вещества: т.пл. 199-200°C; ¹H ЯМР (500 МГц, ацетон-*d*₆) δ 7,44 (т, *J* = 9,0 Гц, 2H), 7,33-7,24 (м, 4H), 7,06-6,97 (м, 4H), 6,91 (т, *J* = 7,8 Гц, 1H), 6,85 (дд, *J* = 8,0, 1,6 Гц, 1H), 6,78 (дд, *J* = 7,4, 1,6 Гц, 1H), 6,59 (т, *J* = 1,8 Гц, 1H), 6,48 (дд, *J* = 8,0, 1,2 Гц, 1H), 4,82 (дд, *J* = 10,5, 7,8 Гц, 1H), 4,75 (дд, *J* = 10,5, 6,9 Гц, 1H), 4,32-4,23 (м, 5H), 4,10 (дд, *J* = 10,4, 7,8 Гц, 1H), 3,88 (с, 3H), 3,87 (с, 3H); ¹³C ЯМР (125 МГц, ацетон-*d*₆) δ 172,7, 170,9, 157,9, 157,7, 150,6, 144,1, 140,8, 139,0, 129,5, 128,4, 128,3, 128,0, 127,5, 127,46, 127,44, 127,41, 126,5, 122,4, 120,8, 120,4, 120,2, 120,1, 116,7, 110,4, 64,2, 64,1, 55,0, 54,9, 45,2, 44,3, 37,0, 36,5;

МСВР (ESI-TOF) *m/z* рассчитано для C₃₄H₂₉O₈⁻ [M-H]⁻ 565,1868, определено 565,1873 (Δ = 0,9 ppm).

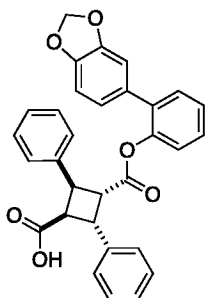
(±)- α -2,4-Дифенил-3-[3-(2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)феноксикарбонил]циклобутан-1-карбоновая кислота 1h



Использовали ту же процедуру, что и для 1g, за исключением использования 1-3% метанола в дихлорметане в качестве элюента. Беловатое твердое вещество; т.пл. >230°C; ¹H ЯМР (500 МГц, ацетон-*d*₆) δ 9,17 (с, 1H), 7,70-7,21 (м, 14H), 7,04 (д, *J* = 8,8 Гц, 1H),

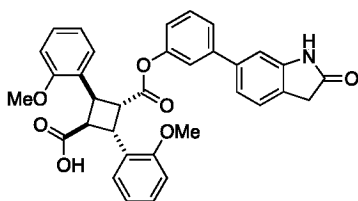
6,52 (дд, $J = 8,1, 2,3$ Гц, 1H), 6,48 (т, $J = 2,0$ Гц, 1H), 4,66 (дд, $J = 10,9, 7,2$ Гц, 1H), 4,60 (дд, $J = 10,8, 7,0$ Гц, 1H), 4,31 (дд, $J = 10,9, 7,0$ Гц, 1H), 4,13 (дд, $J = 10,8, 7,2$ Гц, 1H), 3,08 (т, $J = 7,5$ Гц, 2H), 2,58 (т, $J = 7,5$ Гц, 2H); ^{13}C ЯМР (175 МГц, ДМСО- d_6) δ 173,1, 171,1, 170,7, 151,1, 141,5, 139,60, 139,58, 138,6 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{C}_{\text{Ar}}$), 132,9, 130,1, 128,9, 128,7, 128,6, 128,3, 127,6, 127,2, 126,4, 125,8, 124,6, 123,8, 120,3, 119,4, 115,9, 46,6, 41,1, 40,5, 30,8, 25,3; МСВР (ESI-TOF) m/z рассчитано для $\text{C}_{33}\text{H}_{28}\text{NO}_5^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 518,1962, определено 518,1948, ($\Delta = 2,7$ ppm).

(±)- α -3-[2-(Бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)феноксикарбонил]-2,4-ди(2-диметоксифенил)циклобутан-1-дикарбоновая кислота 1i



Использовали ту же процедуру, что и для 1g. Беловатое твердое вещество; т.пл. 175-177°C; ^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 12,29 (шир.с, 1H), 7,70–7,08 (м, 13H), 6,91 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 6,86 (д, $J = 1,7$ Гц, 1H), 6,78 (дд, $J = 8,0, 1,7$ Гц, 1H), 6,03 (д, $J = 5,9$ Гц, 2H), 5,93 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 4,39 (дд, $J = 10,6, 6,4$ Гц, 1H), 4,29 (дд, $J = 10,6, 7,7$ Гц, 1H), 4,00 (дд, $J = 10,6, 7,7$ Гц, 1H), 3,90 (дд, $J = 10,6, 6,4$ Гц, 1H); ^{13}C ЯМР (175 МГц, ацетон- d_6) δ 172,4, 169,9, 147,7, 147,2, 139,3, 139,2, 134,5, 131,3, 130,3, 128,5, 128,2, 128,0, 127,9, 127,3, 127,1, 126,7, 126,1, 122,6, 122,4, 109,0, 108,1, 101,3, 46,3, 46,0, 41,8, 41,1; ^{13}C ЯМР (125 МГц, ДМСО- d_6) δ 173,4, 170,4, 147,8, 147,5, 147,2, 139,4, 139,3, 134,3, 131,0, 130,9, 128,9, 128,6, 128,3, 127,6, 127,5, 127,2, 126,9, 122,65, 122,62, 109,3, 108,7, 101,6, 46,3, 41,7, 40,9; МСВР (ESI-TOF) m/z рассчитано для $\text{C}_{31}\text{H}_{25}\text{O}_6^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 493,1646, определено 493,1661 ($\Delta = 3,04$ ppm).

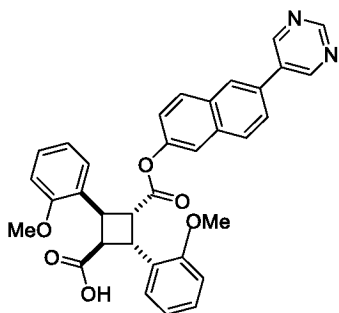
(±)- α -2,4-Ди(2-метоксифенил)-3-[3-(2-оксоиндолин-6-ил)феноксикарбонил]циклобутан-1-карбоновая кислота 1j



Использовали ту же процедуру, что и для 1g, за исключением использования метанола/дихлорметана (градиент 5-80%) в качестве элюента и промывки продукта этанолом. Твердое вещество белого цвета; т.пл. 211-212°C; ^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6)

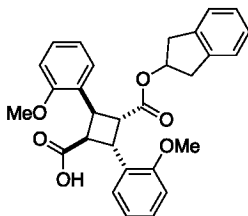
δ 9,50 (с, 1H), 7,45 (д, $J = 7,5$ Гц, 2H), 7,42–7,31 (м, 4H), 7,26 (м, 1H), 7,11 (дд, $J = 7,7, 1,7$ Гц, 1H), 7,07 (м, 2H), 6,99 (м, 3H), 6,60 (д, $J = 8$ Гц, 1H), 6,47 (т, $J = 1,9$ Гц, 1H), 4,85 (дд, $J = 10,6, 7,5$ Гц, 1H), 4,77 (дд, $J = 10,4, 6,7$ Гц, 1H), 4,26 (дд, $J = 10,9, 6,7$ Гц, 1H), 4,11 (дд, $J = 10,7, 7,8$ Гц, 1H), 3,87 (с, 3H), 3,86 (с, 3H), 3,50 (с, 2H); МСВР (ESI-TOF) m/z рассчитано для $C_{34}H_{30}NO_7^+$ $[M+H]^+$ 564,2021, определено 564,2017, ($\Delta = 0,66$ ppm).

(±)- α -2,4-Ди(2-метоксифенил)-3-[7-(5-пиримидин)нафталин-2-илоксикарбонил]циклобутан-1-карбоновая кислота 1k



Использовали ту же процедуру, что и для 1g, за исключением очистки на С18-диоксиде кремния с использованием ацетонитрила/воды в качестве элюента. Твердое вещество белого цвета; т.пл. 215°C (разл.); 1H ЯМР (500 МГц, ацетон- d_6) δ 10,86 (шир.с, 1H), 9,19 (с, 2H), 9,18 (с, 1H), 8,31 (с, 1H), 7,91 (м, 3H), 7,62 (д, $J = 7,3$ Гц, 2H), 7,55–7,45 (м, 5H), 7,39 (т, $J = 7,6$ Гц, 2H), 7,29 (т, $J = 7,3$ Гц, 1H), 6,96 (с, 1H), 6,69 (дд, $J = 8,8, 2,0$ Гц, 1H) 4,70 (дд, $J = 10,6, 7,3$, 1H), 4,64 (дд, $J = 10,6, 7,1$, 1H), 4,38 (дд, $J = 10,7, 7,1$, 1H), (4,17 (дд, $J = 10,6, 7,3$ Гц, 1H); ^{13}C ЯМР (125 МГц, ДМСО- d_6) δ 172,7, 170,7, 157,3, 154,9, 148,4, 139,1, 132,9, 132,8, 131,0, 129,6, 128,5, 128,3, 128,2, 128,1, 127,8, 127,2, 126,8, 126,1, 125,2, 121,9, 118,2, 46,3, 45,9, 41,6, 40,7. МСВР (ESI-TOF) m/z рассчитано для $C_{32}H_{24}N_2O_4^+$ $[M+H]^+$ 501,1809, определено = 501,1804, ($\Delta = 1,06$ ppm).

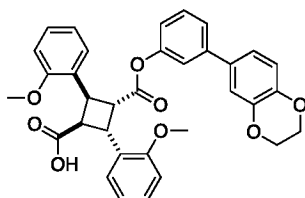
(±)- α -3-(2,3-Дигидро-1H-инден-2-илоксикарбонил)-2,4-ди(2-метоксифенил)циклобутан-1-карбоновая кислота 1l



Использовали ту же процедуру, что и для 1g за исключением использования гексанов/этилацетата/уксусной кислоты (75/24/1) в качестве элюента. Твердое вещество белого цвета; т.пл. 152–154°C; 1H ЯМР (500 МГц, CD_3CN) δ 8,70 (с, 1H), 7,35–7,24 (м, 4H), 7,23–7,15 (м, 3H), 7,12 (д, $J = 6,3$ Гц, 1H), 7,02–6,94 (м, 3H), 6,82 (д, $J = 8,1$ Гц, 1H), 5,18 (тт, $J = 6,1, 2,0$ Гц, 1H), 4,55 (дд, $J = 10,7, 6,7$ Гц, 1H), 4,51 (дд, $J = 10,4, 8,0$ Гц, 1H), 3,97 (дд, $J = 10,4, 8,0$ Гц, 1H), 3,83 (с, 2H), 3,81 (дд, $J = 10,6, 6,6$ Гц, 2H), 3,52 (с, 3H), 3,12 (дд, J

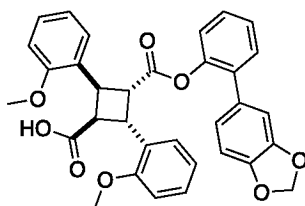
= 17,1, 6,3 Гц, 1H), 2,89 (дд, $J = 17,1, 6,1$ Гц, 1H), 2,77 (д, $J = 17,0$ Гц, 1H), 1,88 (д, $J = 17,0$ Гц, 1H). ^{13}C ЯМР (125 МГц, CD_3CN) δ 173,7, 173,2, 158,6, 158,4, 141,8, 129,3, 129,2, 128,5, 128,4, 128,1, 128,0, 127,5, 127,4, 126,0, 125,4, 121,3, 121,1, 111,6, 111,5, 76,0, 56,0, 55,6, 45,9, 45,0, 40,1, 40,0, 37,5, 37,4; МСВР (ESI-TOF) m/z рассчитано для $\text{C}_{29}\text{H}_{29}\text{O}_6^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 473,1959, определено: 473,1954 ($\Delta = 0,90$ ppm).

(±)- α -3-[(3,4-Дигидробензо[*b*][1,4]диоксин-5-ил)феноксикарбонил]-2,4-ди(2-метоксифенил)-циклобутанкарбоновая кислота 1m



Использовали ту же процедуру, что и для 1g. Твердое вещество белого цвета; т.пл. 169-171°C; ^1H ЯМР (700 МГц, ацетон- d_6) δ 10,54 (шир.с, 1H), 7,47 (д, $J = 7,4$ Гц, 2H), 7,42–7,36 (м, 2H), 7,29 (дд, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,27 (м, 1H), 7,08 (м, 2H), 7,03–6,97 (м, 4H), 6,95–6,91 (м, 1H), 6,54 (дд, $J = 8,0, 1,4$ Гц, 1H), 6,42 (т, $J = 1,8$ Гц, 1H), 4,87 (дд, $J = 10,6, 8,0$ Гц, 1H), 4,78 (дд, $J = 10,5, 6,8$ Гц, 1H), 4,34 (к, $J = 5,0$ Гц, 4H), 4,25 (дд, $J = 10,5, 6,8$ Гц, 1H), 4,13 (дд, $J = 10,5, 8,0$ Гц, 1H), 3,89 (с, 3H), 3,88 (с, 3H). ^{13}C ЯМР (175 МГц, ацетон- d_6) δ 173,9, 172,4, 159,4, 159,2, 152,8, 145,4, 145,2, 143,0, 134,3, 130,8, 130,0, 129,5, 128,97, 128,89, 128,88, 128,84, 124,7, 121,8, 121,6, 121,4, 121,1, 121,0, 118,9, 116,9, 111,9, 111,8, 65,8, 65,8, 56,5, 56,3, 46,6, 45,6, 38,3, 37,7; МСВР (ESI^+) m/z рассчитано для $\text{C}_{34}\text{H}_{31}\text{O}_8^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 567,2013, определено 567,2023 ($\Delta 1,76$ ppm).

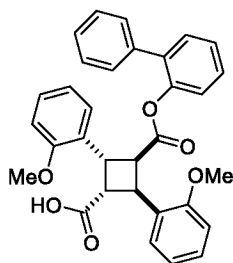
(±)- α -3-[2-(Бензо[*d*][1,3]диоксол-5-ил)феноксикарбонил]-2,4-ди(2-метоксифенил)циклобутан-1-карбоновая кислота 1n



Использовали ту же процедуру, что и для 1g. Твердое вещество белого цвета; т.пл. 139-141°C; ^1H ЯМР (700 МГц, ацетон- d_6) δ 10,46 (шир.с, 1H), 7,43 (дд, $J = 7,5, 1,7$ Гц, 1H), 7,35 (тд, $J = 7,8, 1,6$ Гц, 1H), 7,32 (дд, $J = 7,6, 1,7$ Гц, 1H), 7,23 (м, 2H), 7,19–7,14 (м, 1H), 7,16–7,11 (м, 2H), 7,08 (д, $J = 8,2$ Гц, 1H), 7,04 (тд, $J = 7,5, 1,1$ Гц, 1H), 6,97–6,91 (м, 2H), 6,84–6,79 (м, 3H), 6,05 (дд, $J = 8,1, 1,3$ Гц, 1H), 6,01 (м, 2H), 4,72 (дд, $J = 10,6, 6,8$ Гц, 1H), 4,56 (дд, $J = 10,5, 7,7$ Гц, 1H), 4,09 (дд, $J = 10,2, 7,8$ Гц, 1H), 4,01 (ддд, $J = 10,5, 6,8, 1,1$ Гц, 1H), 3,88 (с, 3H), 3,83 (с, 3H). ^{13}C ЯМР (175 МГц, ацетон- d_6) δ 173,7, 171,3, 158,7, 158,5, 148,7, 148,6, 148,0, 135,4, 132,2, 131,2, 129,1, 128,8, 128,8, 128,3, 128,3, 128,2, 128,0, 126,9,

123,6, 123,2, 121,3, 121,0, 111,3, 111,1, 109,9, 108,9, 102,1, 55,9, 55,7, 45,7, 45,5, 37,7, 37,6; МСВР (ESI-TOF) m/z рассчитано для $C_{33}H_{29}O_8^+$ $[M+H]^+$ 553,1857, определено 553,1868 (Δ 2,0 ppm).

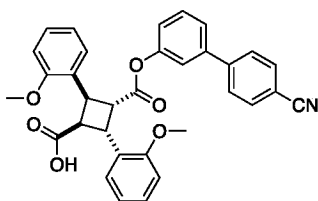
(±)- α -3-(1,1'-Бифенил-2-илоксикарбонил)-2,4-ди(2-метоксифенил)циклобутан-1-карбоновая кислота 1o



Использовали ту же процедуру, что и для 1g. Твердое вещество белого цвета; т.пл. = 170-171°C; 1H ЯМР (500 МГц, ацетон- d_6) δ 10,43 (шир.с, 1H), 7,43 (дд, $J = 7,6, 1,7$ Гц, 1H), 7,36 (с, 7H), 7,28–7,21 (м, 2H), 7,19 (дд, $J = 7,8, 1,4$ Гц, 1H), 7,08 (д, $J = 8,4$ Гц, 2H), 7,04 (т, $J = 7,5$ Гц, 1H), 6,95 (д, $J = 8,2$ Гц, 1H), 6,91 (т, $J = 7,4$ Гц, 1H), 6,07 (дд, $J = 8,0, 1,3$ Гц, 1H), 4,71 (дд, $J = 10,6, 6,8$ Гц, 1H), 4,56 (дд, $J = 10,5, 7,8$ Гц, 1H), 4,04 (дд, $J = 10,6, 7,8$ Гц, 1H), 4,00 (дд, $J = 10,5, 6,8$ Гц, 1H), 3,87 (с, 3H), 3,83 (с, 3H); ^{13}C ЯМР (125 МГц, ацетон- d_6) δ 173,6, 171,3, 158,7, 158,5, 148,7, 138,4, 135,6, 131,2, 129,6, 129,2, 129,1, 128,8, 128,35, 128,28, 128,24, 128,20, 128,0, 126,9, 123,6, 121,3, 121,0, 111,4, 111,1, 55,9, 55,7, 45,7, 45,5, 37,7, 37,5;

МСВР (ESI-TOF) m/z рассчитано для $C_{32}H_{29}O_6^+$ $[M+H]^+$ 509,1959, определено 509,1966 (Δ 1,4 ppm).

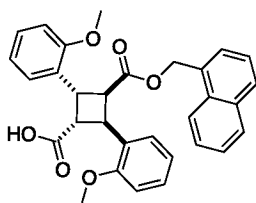
(±)-3-(4'-Циано-1,1'-бифенил-3-илоксикарбонил)-2,4-ди(2-метоксифенил)циклобутан-1-карбоновая кислота 1p



Использовали ту же процедуру, что и для 1g. Твердое вещество белого цвета; 1H ЯМР (500 МГц, ацетон- d_6) δ 10,48 (шир.с, 1H), 7,89 (д, $J = 8,4$ Гц, 2H), 7,73 (д, $J = 8,4$ Гц, 2H), 7,52 (д, $J = 8,1$ Гц, 1H), 7,46 (т, $J = 7,0$ Гц, 2H), 7,40 (д, $J = 8,1$ Гц, 1H), 7,37 (д, $J = 6,4$ Гц, 1H), 7,26 (тд, $J = 7,8, 1,7$ Гц, 1H), 7,11–7,02 (м, 2H), 6,98 (т, $J = 8,6$ Гц, 2H), 6,67 (дд, $J = 8,0, 2,2$ Гц, 1H), 6,52 (т, $J = 2,0$ Гц, 1H), 4,87 (дд, $J = 10,7, 7,8$ Гц, 1H), 4,77 (дд, $J = 10,6, 6,7$ Гц, 1H), 4,25 (дд, $J = 10,7, 6,7$ Гц, 1H), 4,12 (дд, $J = 10,6, 7,8$ Гц, 1H), 3,87 (с, 3H), 3,86 (с, 3H); ^{13}C ЯМР (125 МГц, ацетон- d_6) δ 172,5, 170,9, 158,1, 157,8, 151,5, 144,0, 140,1, 132,7, 129,9, 128,6, 128,1, 127,8, 127,6, 127,5, 127,45, 127,41, 124,2, 121,9, 120,5, 120,4, 120,2,

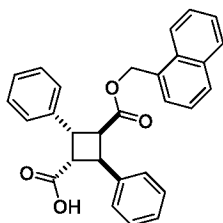
118,4, 111,3, 110,5, 110,4, 55,1, 54,9, 45,2, 44,2, 36,9, 36,3; МСВР (ESI-TOF) m/z рассчитано для $C_{33}H_{28}NO_6^+$ $[M+H]^+$ 534,1911, определено 534,1914 ($\Delta = 0,6$ ppm).

(±)- α -2,4-Бис(2-метоксифенил)-3-(нафталин-1-илметоксикарбонил)циклобутан-1-карбоновая кислота 1q



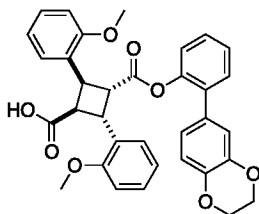
Использовали ту же процедуру, что и для 1g. Твердое вещество белого цвета; т.пл. 182-184°C; 1H ЯМР (400 МГц, ацетон- d_6) δ 10,38 (шир.с, 1H), 7,95–7,87 (м, 2H), 7,82–7,77 (м, 1H), 7,59–7,51 (м, 2H), 7,46–7,40 (м, 1H), 7,36–7,27 (м, 3H), 7,25–7,18 (м, 2H), 6,99–6,89 (м, 3H), 6,82 (д, $J = 8,1$ Гц, 1H), 5,36 (д, $J = 12,5$ Гц, 1H), 5,12 (д, $J = 12,5$ Гц, 1H), 4,69 (дд, $J = 10,6, 7,1$ Гц, 1H), 4,64 (дд, $J = 10,3, 7,6$ Гц, 1H), 4,07–3,98 (м, 2H), 3,84 (с, 3H), 3,60 (с, 3H). ^{13}C ЯМР (175 МГц, CD_3CN) δ 173,73, 173,23, 158,55, 158,35, 134,59, 132,52, 132,40, 129,95, 129,45, 129,20, 129,19, 128,44, 128,40, 128,31, 128,15, 128,10, 127,52, 126,91, 126,30, 124,59, 121,21, 121,11, 111,44, 111,28, 65,04, 55,94, 55,70, 45,91, 45,32, 37,82, 37,81; МСВР (ESI) $^-$ m/z рассчитано для $C_{31}H_{27}O_6^-$ $[M-H]^+$ 495,1813, определено 495,1812 ($\Delta 0,21$ ppm).

α -2,4-Дифенил-3-(1-нафтилметил)циклобутан-1-карбоновая кислота 1r



Использовали ту же процедуру, что и для 1g. Твердое вещество белого цвета; т.пл. 174-176°C; 1H ЯМР (500 МГц, ацетон- d_6) δ 4,04 (ддд, $J=10,7, 7,2, 3,5$ Гц, 2H), 4,43-4,50 (м, 2H), 5,10 (д, $J=12,5$ Гц, 1H), 5,38 (с, 1H), 7,19-7,40 (м, 9H), 7,42-7,50 (м, 3H), 7,50-7,57 (м, 2H), 7,68-7,73 (м, 1H), 7,87-8,09 (м, 2H); ^{13}C ЯМР (500 МГц, ацетон- d_6) δ 41,53, 41,73, 46,29, 46,75, 64,26, 123,66, 125,23, 125,83, 126, 48, 126,82, 126,95, 127,56, 127,56, 127,59, 127,80, 128,20, 128,25, 128,48, 129,06, 131,43, 131,69, 133,77, 139,28, 139,35, 171,60, 172,03; МСВР (ESI-TOF) m/z рассчитано для $C_{29}H_{24}O_4^+$ $[M-H]^+$ 436,16746, определено 436,16742 ($\Delta -0,4$ ppm).

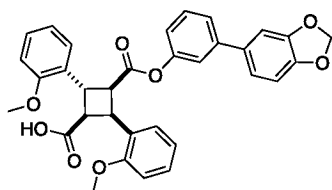
(±)- α -3-[2-(2,3-Дигидробензо[*b*][1,4]диоксин-6-ил)феноксикарбонил]-2,4-бис(2-метоксифенил)циклобутан-1-карбоновая кислота 1s



Использовали ту же процедуру, что и для 1g. Твердое вещество белого цвета; т.пл. 139-141°C; ^1H ЯМР (700 МГц, ацетон- d_6) δ 7,40 (дд, $J = 7,6, 1,6$ Гц, 1H), 7,32 (тд, $J = 7,8, 1,4$ Гц, 1H), 7,28 (дд, $J = 7,6, 1,4$ Гц, 1H), 7,22–7,16 (м, 2H), 7,13–7,08 (м, 2H), 7,04 (д, $J = 8,2$ Гц, 1H), 7,00 (тд, $J = 7,5, 1,1$ Гц, 1H), 6,93–6,88 (м, 2H), 6,82–6,74 (м, 3H), 5,98 (дд, $J = 8,1, 1,3$ Гц, 1H), 4,69 (дд, $J = 10,6, 6,7$ Гц, 1H), 4,53 (дд, $J = 10,5, 7,7$ Гц, 1H), 4,28–4,19 (м, 4H), 4,05 (дд, $J = 10,6, 7,7$ Гц, 1H), 3,96 (дд, $J = 10,5, 6,7$ Гц, 1H), 3,84 (с, 3H), 3,79 (с, 3H); ^{13}C ЯМР (176 МГц, ацетон- d_6) δ 171,4, 158,7, 158,5, 148,7, 144,4, 144,2, 135,1, 131,5, 131,1, 129,1, 128,8, 128,7, 128,5, 128,3, 128,1, 126,8, 123,6, 122,5, 121,3, 121,0, 118,3, 117,8, 111,3, 111,1, 65,2, 65,2, 55,9, 55,7, 45,7, 45,6, 37,7, 37,6; МСВР (ESI-TOF) m/z рассчитано для $\text{C}_{34}\text{H}_{31}\text{O}_8^+ [\text{M}+\text{H}]^+$ 567,2013, определено 567,2011 ($\Delta = 0,35$ ppm).

Пример 2. Синтез сложных моноэфиров γ -труксировой кислоты

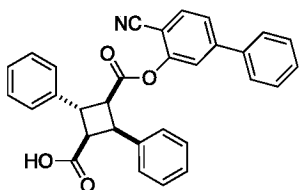
(\pm)- γ -3-((3-(Бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)феноксикарбонил)-2,4-ди(2-метоксифенил)циклобутан-1-карбоновая кислота 2a



N,N -Диизопропилэтиламин (DIEA) (52,3 мкл, 0,3 ммоль) прибавляли к раствору γ -ди(2-метокси)труксирового ангидрида (101 мг, 0,3 ммоль) в безводном ТГФ (0,6 мл), под N_2 , а затем прибавляли раствор 3-9бензо- $[d][1,3]$ диоксол-5-ил)фенола (64,3 мг, 0,3 ммоль) в безводном ТГФ (0,6 мл). Реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение ночи. Затем смеси позволяли остыть до комнатной температуры и прибавляли воду (5 мл). Доводили рН раствора до 3 с помощью 0,1 М раствора HCl. Полученный осадок собирали фильтрованием. Собранный сырой продукт очищали хроматографией на колонке с использованием гексанов/этилацетата в качестве элюента с градиентом этилацетата 20-50%. Указанное в заголовке соединение выделяли (165 мг, выход 83%) в виде твердого вещества белого цвета: т.пл. 167-168°C; ^1H ЯМР (700 МГц, ДМСО- d_6) δ 12,10 (шир.с, 1H), 7,45–7,25 (м, 6H), 7,09–6,91 (м, 7H), 6,45 (д, $J = 8,1$ Гц, 1H), 6,33 (с, 1H), 6,09 (с, 2H), 4,89 (т, $J = 10,5$ Гц, 1H), 4,61 (т, $J = 10,4$ Гц, 1H), 4,08 (т, $J = 10,5$ Гц, 1H), 3,97 (т, $J = 10,6$ Гц, 1H), 3,82 (с, 3H), 3,75 (с, 3H); ^{13}C ЯМР (125 МГц, ацетон- d_6) δ 172,3, 170,1, 158,2, 158,1, 151,4, 148,4, 147,5, 141,8, 134,0, 129,7, 129,4, 129,2, 128,3, 128,1, 126,9, 123,5,

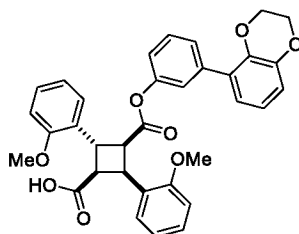
120,5, 120,4, 120,1, 120,08, 119,8, 111,0, 110,8, 108,4, 107,1, 101,4, 55,0, 54,9, 45,3, 44,1, 39,9, 36,1; МСВР (ESI-TOF) m/z рассчитано для $C_{33}H_{29}O_8^+$ $[M+H]^+$ 553,1867, определено 553,1867 ($\Delta = 0,0$ ppm).

(±)-γ-3-(4-Циано-1,1'-бифенил-3-илоксикарбонил)-2,4-дифенилциклобутан-1-карбоновая кислота 2b



Использовали ту же процедуру, что и для 2a, за исключением использования гексанов/этилацетата/уксусной кислоты (75/24/1) в качестве элюента. Твердое вещество белого цвета; т.пл. 203-204°C; 1H ЯМР (500 МГц, ацетон- d_6) δ 10,89 (с, 1H), 7,84 (д, $J = 8,1$ Гц, 1H), 7,68 (дд, $J = 8,1, 1,6$ Гц, 1H), 7,62-7,19 (м, 15H), 6,09 (д, $J = 1,5$ Гц, 1H), 4,82 (т, $J = 10,7$ Гц, 1H), 4,60 (т, $J = 10,1$ Гц, 1H), 4,30 (т, $J = 10,3$ Гц, 1H), 4,03 (т, $J = 10,4$ Гц, 1H). ^{13}C ЯМР (126 МГц, ацетон- d_6) δ 173,42, 171,17, 153,76, 148,25, 140,45, 140,29, 139,13, 134,93, 134,87, 130,48, 130,06, 129,70, 129,58, 129,03, 128,90, 128,56, 128,39, 126,22, 122,33, 116,17, 106,80, 47,95, 47,27, 43,38, 42,59; МСВР (ESI-TOF) m/z рассчитано для $C_{31}H_{23}NO_4^+$ $[M+H]^+$ 474,1700, определено = 474,1701 ($\Delta = 0,3$ ppm).

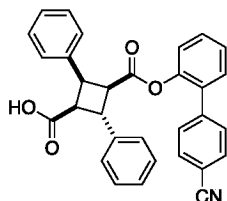
(±)-γ-3-((3-(2,3-Дигидробензо[*b*][1,4]диоксин-5-ил)фенокси)карбонил)-2,4-ди(2-метоксифенил)циклобутан-1-карбоновая кислота 2c



Использовали ту же процедуру, что и для 2a, за исключением использования гексанов/этилацетата/уксусной кислоты (75/24/1) в качестве элюента. Твердое вещество белого цвета; т.пл. 194-195°C; 1H ЯМР (500 МГц, ацетон- d_6) δ 10,53 (с, 1H), 7,53 (дд, $J = 7,5, 0,8$ Гц, 1H), 7,37 (д, $J = 7,4$ Гц, 1H), 7,34-7,20 (м, 4H), 7,03 (т, $J = 8,6$ Гц, 2H), 6,99-6,88 (м, 3H), 6,85 (дд, $J = 8,0, 1,6$ Гц, 1H), 6,78 (дд, $J = 7,5, 1,6$ Гц, 1H), 6,64-6,56 (м, 1H), 6,47 (дд, $J = 8,0, 1,2$ Гц, 1H), 5,02 (т, $J = 10,6$ Гц, 1H), 4,79 (т, $J = 10,4$ Гц, 1H), 4,31 (м, 2H), 4,26 (м, 2H), 4,20 (т, $J = 10,4$ Гц, 1H), 4,13 (т, $J = 10,6$ Гц, 1H), 3,93 (с, 3H), 3,82 (с, 3H); ^{13}C ЯМР (126 МГц, ацетон- d_6) δ 170,02, 158,18, 158,04, 150,62, 144,17, 140,78, 138,98, 129,75, 129,56, 129,17, 128,36, 128,14, 128,07, 126,82, 126,39, 122,50, 122,41, 120,80, 120,41, 120,17, 120,04, 116,71, 111,03, 110,79, 64,24, 64,05, 55,01, 54,85, 45,30, 44,16, 39,92; МСВР (ESI-TOF) m/z

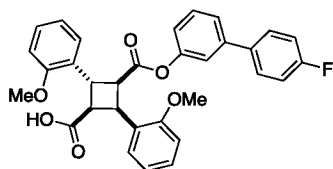
рассчитано для $C_{34}H_{31}O_8^+$ $[M+H]^+$ 567,2013, определено 567,1997 ($\Delta = 2,82$).

(±)-γ-3-(4'-Циано-1,1'-бифенил)-2-илоксикарбонил)-2,4-дифенилциклобутан-1-карбоновая кислота 2d



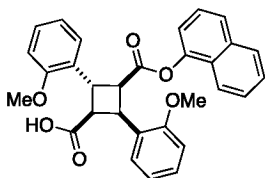
Использовали ту же процедуру, что и для 2a, за исключением перекристаллизации из этилацетата после флеш-хроматографии. Твердое вещество белого цвета; выход 77%; т.пл. 224-225°C; 1H ЯМР (500 МГц, ацетон- d_6) δ 10,82 (шир.с, 1H), 7,76 (д, $J = 8,4$ Гц, 2H), 7,56 (д, $J = 8,3$ Гц, 2H), 7,44–7,21 (м, 11H), 7,15 (д, $J = 7,5$ Гц, 2H), 6,09 (дд, $J = 8,0, 1,3$ Гц, 1H), 4,65 (т, $J = 10,7$ Гц, 1H), 4,43 (т, $J = 10,1$ Гц, 1H), 3,88 (т, $J = 10,4$ Гц, 1H), 3,83 (т, $J = 10,4$ Гц, 1H); ^{13}C ЯМР (175 МГц, ацетон- d_6) δ 172,3, 169,4, 147,6, 142,6, 142,2, 138,2, 134,0, 132,1, 130,1, 129,7, 129,5, 128,8, 128,4, 128,3, 127,7, 127,2, 126,6, 126,5, 126,2, 122,6, 118,6, 46,1, 45,9, 44,4, 41,5; МСВР (ESI-TOF) m/z рассчитано для $C_{31}H_{24}NO_4^+$ $[M+H]^+$ 474,1700, определено 474,1703 ($\Delta = 0,63$ ppm).

(±)-γ-3-(4'-Фтор-1,1'-бифенил-3-ил)оксикарбонил)-2,4-ди(2-метоксифенил)циклобутан-1-карбоновая кислота 2e



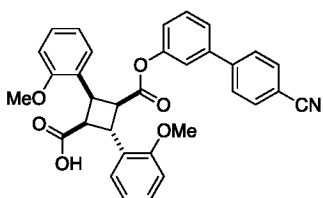
Использовали ту же процедуру, что и для 2a. Твердое вещество белого цвета; т.пл. 187-188°C; 1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 7,43-7,37 (м, 3H), 7,33 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 7,28-7,23 (м, 4H), 7,10 (т, $J = 8,6$ Гц, 2H), 6,98-6,91 (м, 3H), 6,84 (д, $J = 8,2$ Гц, 1H), 6,44 (д, $J = 7,6$ Гц, 1H), 6,42 (с, 1H), 4,85 (т, $J = 10,8$ Гц, 1H), 4,76 (т, $J = 10,0$ Гц, 1H), 4,24 (т, $J = 10,4$ Гц, 1H), 4,12 (т, $J = 10,4$ Гц, 1H), 3,88 (с, 3H), 3,70 (с, 3H); ^{13}C ЯМР (125 МГц, $CDCl_3$) δ 177,8, 170,5, 162,6 (д, $J_{CF} = 246,8$ Гц), 158,0, 157,8, 150,9, 141,4, 136,2 (д, $J = 3,3$ Гц), 130,0, 129,6, 129,5, 129,1, 128,71 (д, $J = 8,0$ Гц), 128,5, 128,4, 126,1, 124,0, 120,8, 120,6, 120,2, 120,0, 115,5 (д, $J = 21,4$ Гц), 110,8, 110,7, 55,2, 55,0, 44,9, 44,2, 40,5, 38,4; МСВР (ESI-TOF) m/z рассчитано для $C_{31}H_{26}NO_6^+$ $[M+H]^+$ 527,1864, определено 527,1871 ($\Delta = 1,3$ ppm).

(±)-γ-2,4-Ди(2-метоксифенил)-3-(нафталин-1-илоксикарбонил)циклобутан-1-карбоновая кислота 2f



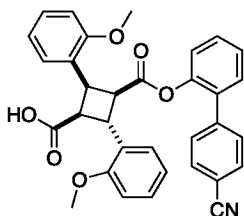
Использовали ту же процедуру, что и для 2a. Твердое вещество белого цвета; т.пл. 179-180°C; ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 7,76 (д, $J = 8,1$ Гц, 1H), 7,61 (д, $J = 8,2$ Гц, 1H), 7,49 (д, $J = 7,4$ Гц, 1H), 7,41-7,21 (м, 7H), 7,01-6,90 (м, 4H), 6,45 (д, $J = 7,5$ Гц, 1H), 4,95 (т, $J = 10,8$ Гц, 1H), 4,88 (т, $J = 10,1$ Гц, 1H), 4,38 (т, $J = 10,4$ Гц, 1H), 4,15 (т, $J = 10,5$ Гц, 1H), 3,89 (с, 3H), 3,74 (с, 3H); ^{13}C ЯМР (125 МГц, CDCl_3) δ 178,0, 170,3, 158,0, 157,8, 146,6, 134,4, 130,1, 129,4, 129,2, 128,7, 128,3, 127,6, 126,8, 126,1, 126,0, 125,9, 125,5, 125,3, 121,4, 120,8, 117,6, 110,8, 55,2, 55,0, 45,4, 44,3, 40,4, 38,3; МСВР (ESI-TOF) m/z рассчитано для $\text{C}_{30}\text{H}_{27}\text{O}_6^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 483,1802, определено 483,1794 ($\Delta = 1,65$ ppm).

(±)-γ-3-(4'-Циано-1,1'-бифенил)-3-илоксикарбонил)-2,4-ди(2-метоксифенил)циклобутан-1-карбоновая кислота 2g



Использовали ту же процедуру, что и для 2a. Твердое вещество белого цвета; т.пл. 203-204°C; ^1H ЯМР (500 МГц, ацетон- d_6) δ 7,90 (с, 2H), 7,74 (с, 2H), 7,54 (д, $J = 21,7$ Гц, 2H), 7,45-7,17 (м, 4H), 7,01 (д, $J = 40,4$ Гц, 4H), 6,68 (с, 1H), 6,52 (с, 1H), 5,05 (с, 1H), 4,80 (с, 1H), 4,19 (д, $J = 39,6$ Гц, 2H), 3,87 (д, $J = 55,4$ Гц, 6H). ^{13}C ЯМР (126 МГц, ацетон- d_6) δ 171,50, 159,58, 152,98, 145,50, 141,51, 134,08, 131,28, 130,62, 129,71, 129,50, 129,18, 125,51, 123,34, 121,83, 121,53, 112,45, 112,26, 56,47, 56,28, 46,72, 41,30; МСВР (ESI-TOF) m/z рассчитано для $\text{C}_{33}\text{H}_{27}\text{NO}_6$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 534,1911, определено 534,1914 ($\Delta = 0,56$ ppm).

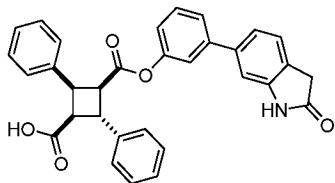
(±)-γ-3-(4'-Циано-1,1'-бифенил)-2-илоксикарбонил)-2,4-ди(2-метоксифенил)циклобутан-1-карбоновая кислота 2h



Использовали ту же процедуру, что и для 2a. Твердое вещество белого цвета; т.пл. 168-169°C; ^1H ЯМР (700 МГц, ацетон- d_6) δ 10,48 (с, 1H), 7,66 (д, $J = 8,3$ Гц, 2H), 7,53 (д, $J = 8,3$ Гц, 2H), 7,47 (д, $J = 5,4$ Гц, 1H), 7,43 (дд, $J = 7,3, 2,0$ Гц, 1H), 7,33-7,25 (м, 4H), 7,12 (д, $J = 7,4$ Гц, 1H), 7,01 (дд, $J = 16,4, 8,5$ Гц, 2H), 6,93 (дт, $J = 11,2, 7,5$ Гц, 2H), 6,23 (д, $J = 7,9$

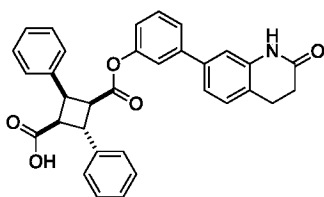
Гц, 1H), 4,93 (т, $J = 10,7$ Гц, 1H), 4,71 (т, $J = 10,4$ Гц, 1H), 3,99 (тд, $J = 10,5, 4,9$ Гц, 1H), 3,82 (д, $J = 2,2$ Гц, 3H), 3,74 (д, $J = 2,4$ Гц, 3H). ^{13}C ЯМР (126 МГц, ацетон- d_6) δ 171,88, 169,61, 158,05, 158,02, 147,81, 142,14, 132,83, 131,99, 130,18, 129,76, 129,50, 129,36, 129,11, 128,79, 128,17, 128,12, 126,55, 126,23, 123,00, 120,39, 120,02, 118,39, 111,07, 111,01, 110,87, 55,02, 54,68, 44,95, 44,50, 39,56, 36,24. МСВР (ESI-TOF) m/z рассчитано для $\text{C}_{31}\text{H}_{24}\text{NO}_4^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 474,1700, определено 474,1696 ($\Delta = -0,8$ ppm).

(±)-γ-3-[3-(2-Оксоиндолин-6-ил)феноксикарбонил]-2,4-дифенилциклобутан-1-карбоновая кислота 2i



Использовали процедуру, схожую с 2а. Вместо хроматография на колонке с силикагелем, осадок из реакционной смеси собирали фильтрованием и очищали перекристаллизацией из метанола/воды, получая указанное в заголовке соединение. Твердое вещество белого цвета; т.пл. $>230^\circ\text{C}$; ^1H ЯМР (700 МГц, ДМСО- d_6) δ 12,29 (шир.с, 1H), 10,59 (с, 1H), 7,47–7,25 (м, 13H), 7,04 (д, $J = 7,8$ Гц, 1H), 6,82 (с, 1H), 6,53 (д, $J = 8,3$ Гц, 1H), 6,16 (с, 1H), 4,54 (т, $J = 10,6$ Гц, 1H), 4,39 (т, $J = 10,1$ Гц, 1H), 4,14 (т, $J = 10,4$ Гц, 1H), 3,85 (т, $J = 10,5$ Гц, 1H), 3,53 (с, 2H); ^{13}C ЯМР (175 МГц, ДМСО- d_6) δ 177,1, 173,0, 170,8, 150,9, 144,9, 142,4, 142,1, 138,91, 138,87, 130,3, 129,1, 128,94, 128,91, 127,9, 127,21, 127,16, 126,1, 125,3, 124,4, 120,9, 120,3, 119,9, 107,7, 46,2, 46,1, 44,5, 42,3, 36,1; МСВР (ESI-TOF) m/z рассчитано для $\text{C}_{32}\text{H}_{26}\text{O}_5^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 504,1805, определено 504,1804, ($\Delta = 0,20$ ppm).

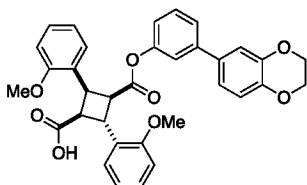
(±)-γ-3-[3-(2-Оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)феноксикарбонил]-2,4-дифенилциклобутан-1-карбоновая кислота 2j



Использовали ту же процедуру, что и для 2а, за исключением использования метанола/дихлорметана (градиент 2-10%). Твердое вещество серого цвета; т.пл. 230°C (разл.); ^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 12,28 (шир.с, 1H), 10,16 (с, 1H), 7,62–7,16 (м, 13H), 6,98 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 6,97 (с, 1H), 6,44 (м, 1H), 6,30 (с, 1H), 4,55 (т, $J = 10,7$ Гц, 1H), 4,39 (т, $J = 10,1$ Гц, 1H), 4,14 (т, $J = 10,3$ Гц, 1H), 3,84 (т, $J = 10,4$ Гц, 1H), 2,92 (т, $J = 7,4$ Гц, 2H), 2,48 (перекрывается с ДМСО, 2H, переделывали в ацетоне); ^{13}C ЯМР (125 МГц, ДМСО- d_6) δ 173,0, 170,7 (два перекрывающихся атома углерода), 151,0, 142,3, 141,8,

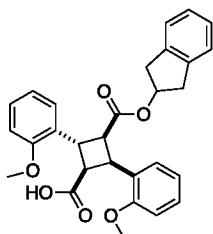
139,3, 138,9, 138,4, 130,3, 129,0, 128,9, 128,8, 127,7, 127,21, 127,17, 124,3, 123,8, 120,8, 119,8, 113,6, 46,3, 46,1, 44,5, 42,3, 30,8, 25,0; МСВР (ESI-TOF) m/z рассчитано для $C_{33}H_{28}NO_5$ $[M+H]^+$ 518,1962, определено 518,1966 ($\Delta = 0,77$ ppm).

(±)-γ-3-[3-(2,3-Дигидробензо[*b*][1,4]диоксин-6-ил)феноксикарбонил]-2,4-ди(2-метоксифенил)циклобутан-1-карбоновая кислота 2к



Использовали ту же процедуру, что и для 2а. 1H ЯМР (300 МГц, ацетон- d_6) δ 7,55 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 7,45–7,16 (м, 5H), 7,16–6,81 (м, 7H), 6,52 (д, $J = 7,3$ Гц, 1H), 6,39 (с, 1H), 5,03 (т, $J = 10,5$ Гц, 1H), 4,78 (т, $J = 10,2$ Гц, 1H), 4,30 (с, 4H), 4,17 (дт, $J = 20,8, 10,5$ Гц, 2H), 3,85 (д, $J = 32,0$ Гц, 6H); ^{13}C ЯМР (176 МГц, ацетон) δ 39,91, 44,13, 45,28, 54,84, 55,00, 64,04, 64,24, 110,78, 111,02, 116,71, 120,04, 120,17, 120,41, 120,80, 122,41, 122,49, 126,40, 126,80, 128,08, 128,14, 128,37, 129,10, 129,17, 129,55, 129,72, 138,97, 140,77, 144,16, 150,61, 158,03, 158,17, 170,03, 172,36; МСВР (ESI-TOF) m/z рассчитано для $C_{34}H_{31}O_8^+$ $[M+H]^+$ 567,2013, определено 567,2023 ($\Delta = 1,8$ ppm).

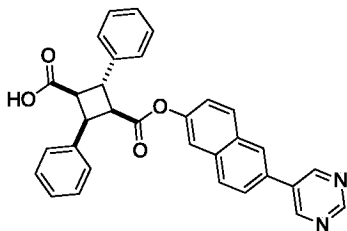
(±)-γ-3-(2,3-Дигидро-1*H*-инден-2-илоксикарбонил)-2,4-бис(2-метоксифенил)циклобутан-1-карбоновая кислота 2l



Использовали ту же процедуру, что и для 2а, за исключением того, что во второй колонке использовали 2,5% метанола в дихлорметане. Твердое вещество белого цвета; т.пл. 185-186°C; 1H ЯМР (700 МГц, ДМСО- d_6) δ 11,98 (шир.с, 1H), 7,31–7,10 (м, 7H), 7,07–7,04 (м, 1H), 6,97 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 6,93–6,87 (м, 2H), 6,86 (д, $J = 8,2$ Гц, 1H), 5,07 (тт, $J = 6,2, 2,1$ Гц, 1H), 4,63 (т, $J = 10,5$ Гц, 1H), 4,50 (т, $J = 10,5$ Гц, 1H), 3,82 (т, $J = 10,7$ Гц, 1H), 3,76 (с, 3H), 3,70 (т, $J = 10,4$ Гц, 1H), 3,47 (с, 3H), 3,06 (дд, $J = 17,0, 6,2$ Гц, 1H), 2,81 (дд, $J = 17,0, 6,0$ Гц, 1H), 2,68 (д, $J = 16,8$ Гц, 1H), 1,74 (д, $J = 16,8$ Гц, 1H); ^{13}C ЯМР (175 МГц, ДМСО- d_6) δ 172,9, 170,7, 157,5, 157,1, 140,4, 140,3, 129,5, 128,7, 128,1, 127,9, 127,8, 126,3, 126,2, 126,1, 124,6, 124,3, 120,3, 119,6, 111,2, 110,9, 74,2, 55,3, 54,8, 44,9, 43,9, 40,0, 38,75, 38,70, 38,5; МСВР (ESI-TOF) m/z рассчитано для $C_{29}H_{28}O_6$ $[M+H]^+$ 473,1963, определено 473,1963, ($\Delta = 0,0$ ppm).

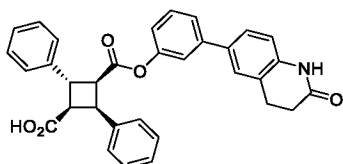
(±)-γ-2,4-Дифенил-3-[6-(пиримидин-5-ил)нафталин-2-

илокси)карбонил]циклобутан-1-карбоновая кислота 2m



Диизопропилэтиламин прибавляли по каплям к раствору в ДМФ (1,0 мл, 0,21 М) γ -труксилового ангидрида (62 мг, 0,22 ммоль) и 6-(пиримидин-5-ил)нафталин-2-ола (50 мг, 0,21 ммоль). Полученную желтоватую суспензию нагревали до 100°C (становится раствором при температуре выше 60°C) в течение 3 часов и при 60°C в течение 12 часов. Затем реакционную смесь фильтровали, собранное твердое вещество промывали водой (1 мл) и этилацетатом (1 мл) с получением указанного в заголовке соединения (25 мг) в виде бесцветного твердого вещества. Маточный раствор разбавляли водой (2,0 мл) и охлаждали до 0°C в смеси лед/вода, затем прибавляли по каплям 5% водный раствор NaH_2PO_4 до pH 5. Водный слой экстрагировали этилацетатом и образовывался осадок. Суспензию фильтровали на воронке Бюхнера, чтобы собрать твердое вещество, которое сушили на воздухе в течение ночи, получая дополнительное количество указанного в заголовке соединения (54 мг). Таким образом, общий выход (79 мг) указанного в заголовке соединения составил 75%. ^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMCO-}d_6$) δ 12,30 (шир.с, 1H), 9,26 (с, 2H), 9,22 (с, 1H), 8,47–8,29 (м, 1H), 7,96 (дд, $J = 8,5, 1,7$ Гц, 1H), 7,87 (т, $J = 7,9$ Гц, 2H), 7,48–7,36 (м, 9H), 7,29 (т, $J = 7,2$ Гц, 1H), 6,90 (д, $J = 2,3$ Гц, 1H), 6,53 (дд, $J = 8,9, 2,3$ Гц, 1H), 4,58 (т, $J = 10,7$ Гц, 1H), 4,43 (т, $J = 10,1$ Гц, 1H), 4,20 (т, $J = 10,4$ Гц, 1H), 3,87 (т, $J = 10,5$ Гц, 1H); ^{13}C ЯМР (125 МГц, $\text{DMCO-}d_6$) δ 172,9, 170,8, 157,8, 155,4, 148,8, 142,3, 138,9, 133,4, 133,3, 131,5, 130,1, 129,1, 129,0, 128,9, 128,8, 127,7, 127,2, 126,5, 125,6, 125,2, 122,3, 118,6, 46,3, 46,2, 44,6, 42,3; МСВР (ESI-TOF) m/z рассчитано для $\text{C}_{32}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_4^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 501,18088, определено 501,18181 ($\Delta = 1,84$ ppm)

(±)- γ -3-[(3-(2-Оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)феноксикарбонил]-2,4-дифенилциклобутан-1-карбоновая кислота 2n

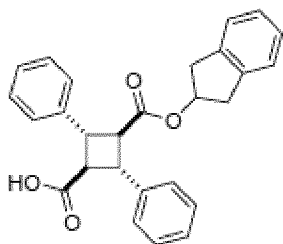


К защищенному N_2 γ -(2-МеО)-труксилового ангидриду (220 мг, 0,79 ммоль) прибавляли сухой ТГФ (6,0 мл), а затем добавляли DIPEA (69 мкл, 0,395 ммоль) и 6-(3-гидроксифенил)-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он (95 мг, 0,395 ммоль). Полученную суспензию затем нагревали под обратным холодильником при 65°C и перемешивали в

течение 34 ч. Реакцию контролировали методом ТСХ (50% этилацетат/гексан) до завершения. Затем белый осадок выделяли фильтрованием с ТГФ. Сырой продукт перекристаллизовывали из EtOH, получая указанное в заголовке соединение (147 мг, выход 72%) в виде твердого вещества белого цвета: т.пл. > 230°C; ^1H ЯМР (700 МГц, ацетон- d_6) δ 10,77 (с, 1H), 9,17 (с, 1H), 7,52 (дд, $J = 24,0, 7,6$ Гц, 4H), 7,46–7,25 (м, 10H), 7,04 (д, $J = 8,5$ Гц, 1H), 6,49 (д, $J = 7,8$ Гц, 1H), 4,78 (т, $J = 11,0$ Гц, 1H), 4,53 (т, $J = 10,2$ Гц, 1H), 4,17 (т, $J = 10,5$ Гц, 1H), 3,98 (т, $J = 10,5$ Гц, 1H), 3,08 (т, $J = 7,3$ Гц, 2H), 2,58 (т, $J = 7,4$ Гц, 2H); ^{13}C ЯМР (176 МГц, ацетон- d_6) δ 173,0, 170,7, 170,7, 151,0, 142,3, 141,6, 138,9, 138,7, 132,8, 130,2, 129,1, 128,9, 128,9, 127,7, 127,2, 127,2, 126,4, 125,8, 124,6, 123,9, 120,3, 119,3, 115,9, 46,3, 46,1, 44,6, 42,3, 30,8, 25,3; МСВР (ESI-TOF) m/z рассчитано для $\text{C}_{29}\text{H}_{28}\text{O}_6$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 518,1962, определено 518,1966, ($\Delta = 0,83$ ppm).

Пример 3. Синтез сложных моноэфиров ϵ -труксиловой кислоты

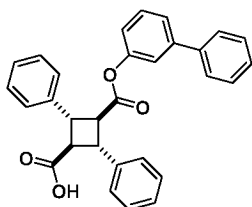
(\pm)- ϵ -3-[(2,3-Дигидро-1*H*-инден-2-ил)оксикарбонил]-2,4-дифенилциклобутан-1-карбоновая кислота 3а



К раствору ϵ -труксиловой кислоты (100 мг, 0,359 ммоль) в безводном дихлорметане (5,00 мл) под атмосферой азота прибавляли *N*-(3-диметиламинопропил)-*N'*-этилкарбодиимида гидрохлорид (EDC·HCl) (76,0 мг, 0,400 ммоль), диметиламинопиридин (DMAP) (49 мг, 0,337 ммоль). Смесь перемешивали в течение 30 мин. и прибавляли 2-инданол (54,0 мг, 0,402 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 часов, и реакционную смесь разбавляли дихлорметаном (20 мл) и водой (10 мл). Доводили pH реакционной смеси до 4-5 добавлением 5% NaH_2PO_4 . Водный слой экстрагировали дихлорметаном (20 мл x 3) и объединенные органические слои промывали рассолом и осушали над безводным сульфатом магния. Растворитель удаляли при пониженном давлении и полученный сырой материал очищали флеш-хроматографией на силикагеле с использованием гексанов/этилацетата (3/1 \rightarrow 1.1) в качестве элюента с получением указанного в заголовке соединения (40 мг, выход 27%, без оптимизации) в виде бесцветного твердого вещества: т.пл. 147-148°C; ^1H ЯМР (500 МГц, ацетон- d_6) δ 11,07 (шир.с, 1H), 7,38 (дд, $J = 7,5, 1,7$ Гц, 4H), 7,33–7,13 (м, 10H), 5,62 (тт, $J = 6,1, 2,7$ Гц, 1H), 3,90 (т, $J = 9,7$ Гц, 2H), 3,40 (т, $J = 9,7$ Гц, 1H), 3,36 (дд, $J = 16,9, 6,1$ Гц, 2H), 3,20 (т, J

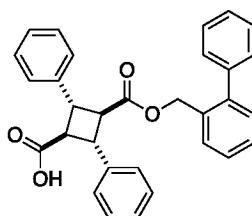
= 9,7 Гц, 1H), 3,01 (дд, $J = 16,9, 2,7$ Гц, 2H). ^{13}C ЯМР (125 МГц, ацетон- d_6) δ 173,2, 172,2, 141,1, 140,5, 128,4, 126,8, 127,7, 126,6, 124,5, 75,9, 49,0, 47,1, 43,1, 39,3; МСВР (ESI-TOF) m/z рассчитано для $\text{C}_{27}\text{H}_{25}\text{O}_4^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 413,1747, определено 413,1751 ($\Delta = 1,0$ ppm).

(±)-ε-3-(1,1'-Бифенил-3-илоксикарбонил)-2,4-дифенилциклобутан-1-карбоновая кислота 3b



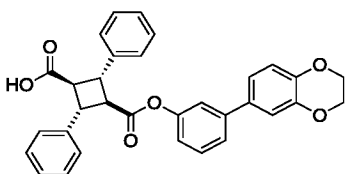
Использовали процедуру для 3a. Твердое вещество белого цвета; т.пл. 149-150°C; ^1H ЯМР (500 МГц, ацетон- d_6) δ 11,14 (с, 1H), 7,67 (д, $J = 7,1$ Гц, 2H), 7,59 (д, $J = 7,2$ Гц, 5H), 7,50 (дт, $J = 19,3, 7,9$ Гц, 4H), 7,45–7,37 (м, 5H), 7,31 (т, $J = 7,4$ Гц, 2H), 7,20 (ддд, $J = 7,9, 2,3, 1,1$ Гц, 1H), 4,14 (т, $J = 9,8$ Гц, 2H), 3,68 (т, $J = 9,7$ Гц, 1H), 3,50 (т, $J = 9,7$ Гц, 1H), ^{13}C ЯМР (126 МГц, ацетон- d_6) δ 173,16, 171,17, 151,47, 142,53, 141,07, 139,87, 129,83, 128,90, 128,58, 127,74, 127,05, 127,01, 126,92, 124,32, 120,63, 120,23, 48,63, 48,05, 43,29. МСВР (ESI-TOF) рассчитано для $\text{C}_{29}\text{H}_{24}\text{O}_4^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 449,1747, определено 449,1757 ($\Delta = -2,26$ ppm).

(±)-ε-3-(1,1'-Бифенил-2-илметоксикарбонил)-2,4-дифенилциклобутан-1-карбоновая кислота 3c



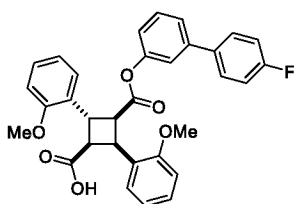
Использовали процедуру для 3a. Твердое вещество белого цвета; т.пл. 121-122°C; ^1H ЯМР (500 МГц, ацетон- d_6) δ 11,07 (шир.с, 1H), 7,51 (д, $J = 7,1$ Гц, 1H), 7,48–7,34 (м, 14H), 7,33–7,25 (м, 5H), 5,12 (с, 2H), 3,90 (т, $J = 9,8$ Гц, 2H), 3,41 (т, $J = 9,8$ Гц, 1H), 3,34 (с, 1H); ^{13}C ЯМР (101 МГц, ацетон- d_6) δ 142,78, 131,31, 130,19, 128,63, 128,59, 125,67, 122,24, 121,77, 121,57, 110,10, 108,86, 103,02, 50,35, 45,02; МСВР (ESI-TOF) m/z рассчитано для $\text{C}_{31}\text{H}_{27}\text{O}_4^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 463,1904, определено 463,1921 ($\Delta = 3,64$ ppm)

(±)-ε-3-[3-(2,3-Дигидробензо[*b*][1,4]диоксин-6-ил)феноксикарбонил]-2,4-дифенилциклобутан-1-карбоновая кислота 3d



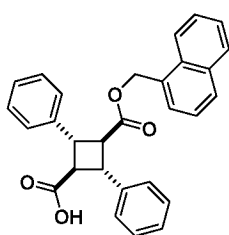
Использовали процедуру для 3а. Твердое вещество белого цвета; ^1H ЯМР (500 МГц, ацетон- d_6) δ 7,57 (дд, $J = 7,5, 1,7$ Гц, 4H), 7,50–7,34 (м, 7H), 7,33–7,21 (м, 2H), 7,15–7,05 (м, 3H), 6,94–6,84 (м, 1H), 4,36–4,24 (м, 4H), 4,11 (т, $J = 9,7$ Гц, 2H), 3,64 (т, $J = 9,7$ Гц, 1H), 3,48 (т, $J = 9,7$ Гц, 1H); ^{13}C ЯМР (126 МГц, ацетон- d_6) δ 172,1, 152,3, 145,0, 144,7, 142,9, 142,0, 134,0, 130,6, 129,5, 127,9, 127,9, 124,7, 121,0, 120,7, 120,6, 118,4, 116,4, 65,3, 65,2, 49,56, 49,0, 44,2; МСВР (ESI-TOF) m/z рассчитано для $\text{C}_{32}\text{H}_{27}\text{O}_6^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 507,1802, определено 507,1814 ($\Delta = 2,4$ ppm).

ϵ -2,4-Дифенил-3-(4-фторфенил)феноксикарбонилциклобутан-1-карбоновая кислота 3e



Использовали процедуру для 3а. Твердое вещество белого цвета; 153-154°C; ^1H ЯМР (700 МГц, ацетон- d_6) δ 3,5 (т, $J = 9,7, 9,7$, 1H), 3,67 (т, $J = 9,9, 9,9$, 1H), 4,13 (т, $J = 9,9, 9,9$, 2H), 7,20 (дд, $J = 7,7, 1,3$, 1H), 7,24 (м, 2H), 7,31 (т, $J = 7,5, 7,5$, 2H), 7,42 (т, $J = 7,5, 7,5$, 4H) 7,5 (м, 2H), 7,56 (м, 5H), 7,72 (м, 2H); ^{13}C ЯМР (176 МГц, ацетон- d_6) δ 43,3, 48,1, 48,6, 115,5, 115,6, 120,2, 124,2, 127,0, 128,6, 128,9, 129,9, 136,2, 141,0, 141,4, 151,4, 163,3, 171,1, 173,2; МСВР (ESI-TOF) рассчитано для $\text{C}_{30}\text{H}_{23}\text{FO}_4^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 467,1653, определено 467,1653 ($\Delta = 0,0$ ppm).

ϵ -2,4-Дифенил-3-(нафтилен-1-ил)метоксикарбонилциклобутан-1-карбоновая кислота 3f



Использовали ту же процедуру, что и для 3а, за исключением использования дихлорметана в качестве растворителя для реакции. Твердое вещество белого цвета; т.пл. 156-158°C; ^1H ЯМР (500 МГц, CD_3CN) δ 3,31 (тд, $J=9,77, 5,80$ Гц, 2H), 3,85 (т, $J=9,77$ Гц, 2H), 5,64 (с, 2H), 7,23-7,26 (м, 1H), 7,26-7,38 (м, 8H), 7,45-7,51 (м, 1H), 7,51-7,59 (м, 3H), 7,89-7,98 (м, 2H), 8,00-8,06 (м, 1H); ^{13}C ЯМР (500 МГц, CD_3CN) δ 173,12, 172,29, 140,71, 133,71, 131,65, 131,46, 129,22, 128,56, 128,50, 127,64, 127,09, 126,98, 126,62, 126,07, 125,33, 123,83, 117,33, 64,86, 48,71, 47,59, 43,20; МСВР (ESI-TOF) рассчитано для $\text{C}_{29}\text{H}_{24}\text{O}_4^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 436,1683, определено 436,1683 ($\Delta = 1,48$ ppm).

Пример 4. Анализы связывания FABP3, FABP5 и FABP7

Очищенные БСЖК (3 мкМ) инкубировали с флуоресцентным зондом (500 нМ) в буфере 30 мМ Tris, 100 мМ NaCl (pH 7,5). Затем в лунки добавляли тестируемые соединения (0,01-50 мкМ) и давали системе достичь равновесия, инкубируя в темноте при комнатной температуре в течение 20 минут. Каждый независимый анализ включал лунки, содержащие сильный конкурентный лиганд (арахидоновая кислота, 10 мкМ) в качестве положительного контроля для замещения зонда. Потерю интенсивности флуоресценции отслеживали с помощью многорежимного микропланшетного ридера F5 Filtermax Multi-Mode Microplate Reader (Molecular Devices, Саннивейл, Калифорния, США), используя длины волн возбуждения и эмиссии, подходящие для каждого соответствующего зонда (NBD-стеарат возб./эм. = 465/535 нм, DAUDA возб./эм. = 345/535 нм, ANS возб./эм. = 370/465 нм). После вычитания фона значения интенсивности флуоресценции нормализовали и аппроксимировали путем анализа односайтового связывания с помощью компьютерной программы GraphPad Prism (Prism версия 7.0 для Mac OS, Graphpad Software Inc., Ла-Хойя, Калифорния, США) для определения K_i тестируемых соединений по уравнению $K_i = IC_{50}/(1 + ([\text{Зонд}]/K_d))$.

Таблица 2. In vitro аффинности (K_i) ингибиторов БСЖК

(1: сложный моноэфир α -труксировой кислоты; 2: сложный моноэфир γ -труксировой кислоты; 3: сложный моноэфир ϵ -труксировой кислоты)

Соединение	FABP3 K_i (мкМ)	FABP5 K_i (мкМ)	FABP7 K_i (мкМ)	FABP3 K_i / FABP5 K_i
1a	1,06 ± 0,09	0,32 ± 0,08	0,63 ± 0,09	3,3
1b	1,60 ± 0,23	0,33 ± 0,06	0,96 ± 0,12	4,8
1c	6,00 ± 1,07	0,36 ± 0,05	0,57 ± 0,09	16,7
1d	3,37 ± 0,26	0,72 ± 0,08	1,04 ± 0,24	4,7
1e	2,28 ± 0,36	1,03 ± 0,11	0,99 ± 0,53	2,2
1f	4,56 ± 1,12	0,12 ± 0,02	0,54 ± 0,11	38
1g	4,02 ± 1,04	0,41 ± 0,15	0,91 ± 0,03	9,8
1h	8,11 ± 1,67	0,74 ± 0,06	0,70 ± 0,03	10,9
1i	1,13 ± 0,15	0,79 ± 0,18	0,32 ± 0,13	1,4
1j	3,29 ± 0,45	1,06 ± 0,08	1,55 ± 0,14	3,1
1k	4,78 ± 0,18	1,30 ± 0,09	6,36 ± 1,04	3,7
1l	53,79 ± 7,28	1,30 ± 0,28	53,79 ± 7,28	41,3
1m	2,79 ± 0,85	1,56 ± 0,19	2,25 ± 0,13	1,8
1n	1,28 ± 0,28	1,59 ± 0,11	0,26 ± 0,09	0,8
1o	0,21 ± 0,09	1,59 ± 0,24	1,36 ± 0,23	0,13
1p	4,64 ± 0,04	1,74 ± 0,08	3,16 ± 0,43	2,7
1q	52,58 ± 8,62	2,15 ± 0,17	8,04 ± 0,71	24,5
1r	51,23 ± 5,71	2,64 ± 0,01	10,20 ± 1,42	9,0
1s	2,29 ± 0,56	2,81 ± 0,42	0,67 ± 0,15	0,8
1t	25,95 ± 2,40	1,83 ± 0,27	7,72 ± 1,20	14,2
1u	7,67 ± 0,71	0,59 ± 0,08	0,33 ± 0,01	13,0
1v	>10	1,57 ± 0,15	2,41 ± 0,09	>6,4
1w	25,3 ± 4,57	1,72 ± 0,12	4,26 ± 0,41	14,7
1x	2,70 ± 0,42	0,81 ± 0,09	0,45 ± 0,07	3,33
1y	0,69 ± 0,17	0,55 ± 0,05	0,67 ± 0,04	1,25

Соединение	FABP3 K _i (мкМ)	FABP5 K _i (мкМ)	FABP7 K _i (мкМ)	FABP3 K _i / FABP5 K _i
1z	0,70 ± 0,42	0,77 ± 0,08	0,35 ± 0,12	0,91
2a	8,00 ± 0,58	0,89 ± 0,25	1,86 ± 0,39	9
2b	0,72 ± 0,03	0,33 ± 0,02	0,46 ± 0,09	2,2
2c	6,86 ± 0,07	1,26 ± 0,12	1,78 ± 0,45	5,4
2d	5,78 ± 1,30	1,39 ± 0,07	0,95 ± 0,05	4,1
2e	6,10 ± 1,34	1,77 ± 0,02	3,59 ± 0,24	3,4
2f	1,66 ± 0,45	1,82 ± 0,66	1,45 ± 0,52	0,91
2g	27,85 ± 6,37	2,46 ± 0,19	9,11 ± 1,47	11,3
2h	5,15 ± 0,65	3,94 ± 0,43	6,73 ± 0,88	1,3
2i	2,63 ± 0,50	3,11 ± 0,62	3,81 ± 0,06	0,84
2j	8,67 ± 1,31	3,39 ± 0,34	7,99 ± 0,83	2,6
2k	8,18 ± 2,67	3,69 ± 0,65	5,12 ± 0,32	2,2
2l	135,55 ± 16,45	6,63 ± 0,83	5,14 ± 0,27	20,4
2m	1,30 ± 0,18	2,56 ± 0,17	4,19 ± 0,71	0,51
2n	4,07 ± 0,24	7,59 ± 1,11	3,49 ± 0,49	0,54
3a	4,75 ± 0,57	8,38 ± 0,72	2,07 ± 0,09	0,57
3b	18,60 ± 0,73	5,11 ± 0,84	2,15 ± 0,09	3,6
3c	3,40 ± 0,54	1,65 ± 0,22	0,68 ± 0,16	2,1
3d	7,84 ± 0,70	3,15 ± 0,28	1,49 ± 0,15	2,5
3e	15,53 ± 1,91	3,40 ± 0,52	2,19 ± 0,04	4,7
3f	7,42 ± 1,38	5,08 ± 0,62	0,86 ± 0,04	1,5
3g	0,32 ± 0,03	3,03 ± 0,18	0,38 ± 0,08	0,11

*Значения K_i представляют собой среднее ± стандартную ошибку по меньшей мере трех независимых экспериментов.

Некоторые соединения из таблицы 2 демонстрируют неожиданную селективность по отношению к FABP5 по сравнению с FABP3.

Пример 5. Противораковая активность ингибиторов FABP5 на основе TAME

Клеточные линии

Клетки PC-3 (метастатический рак простаты человека), HepG2 (рак печени человека) и WI-38 (нормальные фибробласты легкого человека) были получены от Американской коллекции типовых культур (ATCC). Эти клетки выращивали в среде Roswell Park Memorial Institute (RPMI) 1640 (Gibco-Thermo Fisher Scientific), дополненной 10% ФБС (Corning-Thermo Fisher Scientific) и 100 ед/мл пенициллина/стрептомицина (Gibco-Thermo Fisher Scientific) в увлажненном инкубаторе, содержащем 95% воздуха и 5% CO₂.

Анализ цитотоксичности (МТТ)

Цитотоксичность ингибиторов FABP5 на основе TAME определяли с использованием колориметрического анализа с МТТ (Sigma-Aldrich). Клетки PC-3 (2500 клеток/лунку) в 100 мкл/лунку среды RPMI 1640, дополненной 1% или 10% ФБС, высевали на 96-луночные планшеты (Corning, Inc., Корнинг, Нью-Йорк, США) и инкубировали в течение 24 часов при 37°C. В случае HepG2 и WI38 высевали 10000 клеток/лунку и 7500 клеток/лунку, соответственно. После удаления предыдущей среды,

клетки обрабатывали RPMI 1640, дополненной 1% ФБС, содержащей заданные концентрации TAME. Все соединения для экспериментов *in vitro* растворяли в носителе ДМСО в конечной концентрации 0,1% (для некоторых соединений использовалась концентрация до 1,0% из-за недостаточной растворимости в воде). После 72-часового инкубационного периода предыдущую среду удаляли. Затем клетки обрабатывали 100 мкл/лунку МТТ (0,5 мг/мл в бессывороточной RPMI 1640) и инкубировали в течение 4 часов при 37°C. После окончания инкубационного периода супернатант тщательно удаляли. Остаток формазана сольбилизировали с помощью 100 мкл/лунку ДМСО, и поглощение считывали при 570 нм в VersaMax Microplate Reader (Molecular Devices, Саннивейл, Калифорния). Каждый эксперимент повторяли три раза. Для оценки чувствительности к препаратам была рассчитана концентрация 50% ингибирования роста (IC₅₀) для соединений с помощью GraphPad Prism (версия 8.0.2). Все данные представлены в виде среднего значения ± стандартная ошибка среднего (СОС).

Прогнозирование свойств ADMET с помощью pkCSM

pkCSM использует сигнатуры на основе графов для разработки прогностических моделей центральных свойств ADMET (всасывание, распределение, метаболизм, выделение, токсикология) для разработки лекарств и широко применяется специалистами по медицинской химии (Pires, D.E. et al. 2015). pkCSM доступна на веб-сервере <http://structure.bioc.cam.ac.uk/pkcsml>.

Таблица 3. Противораковая активность новых ингибиторов FABP5 на основе TAME и прогнозы pkCSM по токсичности и мутагенности hERG (AMES)

Соединение	PC3 (IC ₅₀ мкМ)	HepG2 (IC ₅₀ мкМ)	WI-38 (IC ₅₀ мкМ)	hERG I	hERG II	AMES
1f	11,8	66,3	>100	НЕТ	НЕТ	НЕТ
1o	8,69	9,43	>100	НЕТ	НЕТ	НЕТ
1e	6,79	9,41	27,3	НЕТ	НЕТ	ДА
1c	6,26	7,99	88,3	НЕТ	НЕТ	НЕТ
1g	4,53	8,87	49,8	НЕТ	НЕТ	НЕТ
2c	10,1	16,4	52,1	НЕТ	НЕТ	НЕТ
1m	7,25	11,2	49,5	НЕТ	ДА	НЕТ
1h	4,93	7,89	24,0	НЕТ	НЕТ	НЕТ
1n	20,7	23,5	59,4	НЕТ	НЕТ	НЕТ
1q	11,3	12,4	20,3	НЕТ	НЕТ	НЕТ
2a	15,2	7,84	24,1	НЕТ	НЕТ	НЕТ
1l	48,9	45,5	63,7	НЕТ	НЕТ	НЕТ
3g	10,6	36,9	54,2	НЕТ	НЕТ	НЕТ
3f	0,95	1,26	1,60	НЕТ	НЕТ	НЕТ
3c	15,0	13,8	22,2	НЕТ	ДА	ДА

Пример 6. Синергетическая противораковая активность комбинации таксана и ингибиторов FABP5

Клеточные линии

Клетки PC3 были получены от Американской коллекции типовых культур (ATCC; CRL-1435; Манассас, Виргиния) и были аутентифицированы службой аутентификации клеток ATCC для профилирования коротких tandemных повторов человека. Клетки DU-145 и 22Rv1 также были получены от ATCC (HTB-81 и CRL-2505, соответственно; ATCC). Клеточные линии PC3, DU-145 и 22Rv1 все выращивали в среде Roswell Park Memorial Institute 1640 (RPMI 1640) (Gibco-Thermo Fisher Scientific, Гейтерсберг, Мэриленд) с добавкой 10% фетальной бычьей сыворотки (ФБС) (Gemini Bio-Products, Западный Сакраменто, Калифорния) и 100 единиц/мл пенициллина/стрептомицина (Gibco-Thermo Fisher Scientific) в увлажненном инкубаторе с 95% воздуха и 5% CO₂. Клетки WI-38 были получены от ATCC (CCL-75). Клетки WI-38 выращивали в среде Игла, модифицированной по Дульбекко (DMEM) (Gibco-Thermo Fisher Scientific), с добавкой 10% ФБС и 100 единиц/мл пенициллина/стрептомицина в увлажненном инкубаторе с 95% воздуха и 5% CO₂. Клетки RWPE-1 были приобретены у ATCC (CRL-11609). Клетки RWPE-1 выращивали в бессывороточной среде для кератиноцитов (K-SFM) (Gibco-Thermo Fisher Scientific), дополненной 25 мг экстракта бычьего гипофиза (BPE), 1 мг рекомбинантного эпидермального фактора роста (EGF) человека и 100 единиц/мл пенициллина/стрептомицина в увлажненном инкубаторе с 95% воздуха и 5% CO₂.

Анализ цитотоксичности

Цитотоксичность 1 μ , 1 ω , доцетаксела и кабазитаксела (оба как по отдельности, так и в комбинации) определяли колориметрическим анализом с использованием 3-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-2,5-дифенилтетразолия бромида (MTT) (Sigma-Aldrich). Клетки PC3 (2500 клеток/лунку), DU-145, 22Rv1, WI-38 (5000 клеток/лунку) и RWPE-1 (10000 клеток/лунку) высевали в 96-луночные планшеты и инкубировали в течение 24 часов при 37°C в соответствующих средах (клетки PC3/DU-145/22Rv1 использовали RPMI 1640; клетки WI-38 использовали DMEM; клетки RWPE-1 использовали K-SFM). Клетки PC3, DU-145, и 22Rv1 обрабатывали RPMI 1640 с добавкой 1% ФБС, содержащей от 0,1 мкМ до 100 мкМ 1 μ или 1 ω , и/или от 0,003 нМ до 300 нМ доцетаксела или кабазитаксела (оба как отдельно, так и в комбинации с 1 μ или 1 ω). Клетки WI-38 обрабатывали DMEM с добавкой 1% ФБС, содержащей от 0,1 мкМ до 100 мкМ 1 μ или 1 ω . Клетки RWPE-1 обрабатывали K-SFM с добавкой 25 мг BPE и 1 мг рекомбинантного EGF человека, содержащей от 0,1 мкМ до 100 мкМ 1 μ или 1 ω . Все лекарственные средства для экспериментов *in vitro* растворяли в носителе ДМСО с конечной концентрацией 0,1%. Кроме того, соответствующую среду для обработки каждой клеточной линии, дополненную 0,1% ДМСО или 1% додецилсульфата натрия, использовали в качестве

положительного или отрицательного контроля, соответственно. После 72-часового инкубационного периода клетки промывали ФСБ и обрабатывали МТТ (0,5 мг/мл в бессывороточной RPMI 1640, бессывороточной DMEM или K-SFM) в течение 4 часов. Клетки затем солюбилизировали с использованием ДМСО и поглощение считывали при 562 нм в F5 Filtermax Multi-Mode Microplate Reader (Molecular Devices, Sunnyvale, CA).

Анализ комбинированного действия лекарственных препаратов

Синергизм между доцетакселом/кабазитакселом и 1 μ или 1 w определяли методом комбинированного индекса (CI) с использованием принципа медианного эффекта закона действия масс, выведенного Chou and Talalay (Chou, T.C. (2006)) с использованием компьютерной программы ComboSyn. Вкратце, измеряли концентрации отдельных препаратов, которые приводят к желаемой доле пораженных клеток (Fa) (т.е. концентрации 1 μ , 1 w , доцетаксела или кабазитаксела, которые приводят к одинаковой доле погибших клеток). Концентрацию, приводящую к желаемому значению Fa (например, Fa = 0,5 соответствует 50% пораженных клеток) для каждого лекарственного средства, откладывали на двухкоординатном графике (XYaxis) и проводили прямую линию, соединяющую точки данных. Затем на той же оси откладывали значение, при котором достигается такое же желаемое значение Fa при совместном введении двух лекарственных средств. Точки данных, расположенные выше линии (CI >1), соответствуют антагонизму, точки данных, расположенные на линии (CI = 1), соответствуют аддитивному взаимодействию, а точки данных, расположенные ниже линии (CI <1), соответствуют синергизму.

Таблица 4. Анализ синергизма комбинаций 1 μ или 1 w и доцетаксела в клеточных линиях PC3, DU-145 и 22Rv1

Клеточная линия	1 μ (мкМ)	1 w (мкМ)	Доцетаксел (нМ)	Значение Fa	Значение CI	Взаимосвязь
PC3	7,5	-	0,03	0,786	0,897	синергическая
PC3	7,5	-	0,3	0,950	0,009	синергическая
PC3	7,5	-	3,0	0,992	0,160	синергическая
PC3	-	1,0	0,03	0,402	0,710	синергическая
PC3	-	1,0	0,3	0,432	0,889	синергическая
PC3	-	1,0	3,0	0,700	0,394	синергическая
DU-145	7,5	-	0,03	0,934	1,302	-
DU-145	7,5	-	0,3	0,963	0,968	синергическая
DU-145	7,5	-	3,0	0,998	0,123	синергическая
DU-145	-	1,0	0,03	0,516	4,473	-
DU-145	-	1,0	0,3	0,676	2,697	-
DU-145	-	1,0	3,0	0,935	0,445	синергическая
22Rv1	7,5	-	0,03	0,795	3,846	-
22Rv1	7,5	-	0,3	0,904	0,003	синергическая
22Rv1	7,5	-	3,0	0,999	0,005	синергическая
22Rv1	-	1,0	0,03	0,457	1,673	-
22Rv1	-	1,0	0,3	0,744	0,373	синергическая

22Rv1	-	1,0	3,0	0,905	0,267	синергическая
-------	---	-----	-----	-------	-------	---------------

Сокращения: Fa, доля пораженных клеток; CI, комбинированный индекс.

Таблица 5. Анализ синергизма комбинаций 1y или 1w и кабазитаксела в клеточных линиях PC3, DU-145 и 22Rv1

Клеточная линия	1y (мкМ)	1w (мкМ)	Кабазитаксел (нМ)	Значение Fa	Значение CI	Взаимосвязь
PC3	7,5	-	0,03	0,998	0,0001	синергическая
PC3	7,5	-	0,3	0,999	0,0001	синергическая
PC3	7,5	-	3,0	0,999	0,0001	синергическая
PC3	-	1,0	0,03	0,379	0,899	синергическая
PC3	-	1,0	0,3	0,420	0,942	синергическая
PC3	-	1,0	3,0	0,853	0,373	синергическая
DU-145	7,5	-	0,03	0,829	0,709	синергическая
DU-145	7,5	-	0,3	0,885	0,322	синергическая
DU-145	7,5	-	3,0	0,939	0,136	синергическая
DU-145	-	1,0	0,03	0,464	0,449	синергическая
DU-145	-	1,0	0,3	0,716	0,300	синергическая
DU-145	-	1,0	3,0	0,882	0,194	синергическая
22Rv1	7,5	-	0,03	0,777	0,707	синергическая
22Rv1	7,5	-	0,3	0,899	0,396	синергическая
22Rv1	7,5	-	3,0	0,998	0,003	синергическая
22Rv1	-	1,0	0,03	0,577	0,731	синергическая
22Rv1	-	1,0	0,3	0,728	0,549	синергическая
22Rv1	-	1,0	3,0	0,823	0,659	синергическая

Сокращения: Fa, доля пораженных клеток; CI, комбинированный индекс.

Цитотоксическое действие 1y (SBFI-102) (фиг. 3А) и 1w (SBFI-103) (фиг. 3В) оценивали на человеческих клетках PC3, DU-145 и 22Rv1, экспрессирующих FABP5 (Kawaguchi, K. et al. 2016). 1y (SBFI-102) и 1w (SBFI-103) вызывали дозозависимую цитотоксичность во всех тестируемых клеточных линиях: в клетках PC3 со значениями IC50 11,4 и 6,3 мкМ, соответственно; в клетках DU-145 со значениями IC50 8,9 и 3,3 мкМ, соответственно; и в клетках 22Rv1 со значениями IC50 10,1 и 3,1 мкМ, соответственно. Как 1y (SBFI-102), так и 1w (SBFI-103) продемонстрировали меньшую цитотоксичность в клетках RWPE-1 (клеточная линия нормальной простаты), вызывая значения IC50 26,0 и 20,6 мкМ, соответственно (фиг. 3А,В). Как 1y (SBFI-102), так и 1w (SBFI-103) продемонстрировали меньшую цитотоксичность в клетках WI-38 (клеточная линия нормального легкого), вызывая значения IC50 29,4 и 29,6 мкМ, соответственно (фиг. 3А,В).

Комбинация доцетаксела или кабазитаксела с ингибиторами FABP5 1y (SBFI-102) или 1w (SBFI-103) приводила к более высокой цитотоксичности в клетках PC3, DU-145 и 22Rv1, чем каждое из лекарственных средств при его независимом введении (фиг. 4 и 5). Синергичные взаимодействия наблюдались между доцетакселом и ингибиторами FABP5 во всех клеточных линиях (CI <1) (таблица 4). Синергичные взаимодействия наблюдались также между кабазитакселом и ингибиторами FABP5 (таблица 5).

Животные

Во всех экспериментах использовали самцов голых мышей BALB/c (BALB/cOlaHsd-Foxn1nu, 20-30 г, возраст 7-8 недель) (Envigo RMS Inc, Индианаполис, Индиана). Животных содержали поодиночке при комнатной температуре и при поддержании 12:12-часового цикла свет:темнота с доступом к пище и воде ad libitum. Эвтаназию проводили путем асфиксии CO₂. Все эксперименты были одобрены Комитетом по уходу и использованию животных Университета Стоуни-Брук.

Подкожная имплантация опухоли

Самцам голых мышей BALB/c инокулировали подкожно клетки PC3. Вкратце, клетки (1×10^6 на мышь) ресуспендировали в 100 мкл 1:1 смеси фосфатно-солевой буфер (ФСБ):матригель (Corning Inc, Корнинг, Нью-Йорк) и имплантировали с одной стороны в дорсально-латеральной области с использованием иглы 21G. Длину (L) и ширину (W) опухоли измеряли два раза в неделю с использованием электронного штангенциркуля, и объем (V) опухоли рассчитывали как $V=[L \times W^2]/2$. Когда объем опухоли достигал приблизительно 150-200 мм³, животных разделяли на группы и начинали введение лекарственных средств. Гуманными конечными точками для всех животных были: продолжительность опухолевой нагрузки на животных более 35 дней, снижение массы тела (которую регистрировали два раза в неделю) более чем на 15%, изъязвление опухоли, паралич, неспособность ухаживать за собой, кровотечение, затрудненное дыхание и/или достижение объема опухоли 1500 мм³.

Введение лекарственных средств

1y (SBFI-102), 1w (SBFI-103) и доцетаксел все восстанавливали в носителе, содержащем 1:1:8 диметилсульфоксид (ДМСО) (Thermo Fisher Scientific, Хэмптон, Нью-Гэмпшир):Cremaphor-EL (Sigma-Aldrich):физиологический раствор. 1y и 1w вводили путем внутрибрюшинной инъекции (ip) с использованием иглы 27G по 20 мг/кг ежедневно. Доцетаксел вводили i.p. по 5 или 10 мг/кг еженедельно. Все лекарственные средства вводили в объеме 10 мкл/г массы тела.

Количественная оценка и статистический анализ

Все данные были получены как минимум в трех независимых экспериментах, и все значения, указанные на каждой фигуре, относятся каждое к независимому испытанию или животному. Данные всех экспериментов *in vivo* анализировали с помощью одностороннего дисперсионного анализа с апостериорным критерием Тьюки (GraphPad Prism, версия 8.0.2). Данные представлены как среднее \pm СОС, и $P < 0,05$ считалось статистически значимым. Степень значимости указана в описании на каждой фигуре.

Введение 1y (SBFI-102) или 1w (SBFI-103) (20 мг/кг, ip, один раз в день)

значительно уменьшало рост опухоли (фиг. 6А). Аналогично, введение доцетаксела (5 или 10 мг/кг, ip, один раз в неделю) снижало рост опухоли, причем доза 5 мг/кг приводит к ингибированию роста опухоли, близкому к наблюдаемому для ингибиторов FABP5, в то время как доза 10 мг/кг вызывает почти полное ингибирование роста (фиг. 6А-D).

Чтобы определить, усиливают ли 1y (SBFI-102) и 1w (SBFI-103) подавляющее опухоль действие доцетаксела, мы вводили ингибиторы FABP5 в комбинации с субмаксимальной дозой доцетаксела (5 мг/кг). В согласии с данными по эффективности *in vitro*, совместное введение доцетаксела с 1y (SBFI-102) или 1w (SBFI-103) приводило к большему ингибированию роста опухоли, чем лечение каждым соединением в отдельности, с эффектом, сравнимым по величине с дозой доцетаксела 10 мг/кг (фиг. 7А-D).

Обсуждение

В данном документе описаны новые сложные моноэфирные α -, γ - и ϵ -триксилиновой кислоты (TAME), которые являются очень перспективными ингибиторами белка 5, связывающего жирные кислоты (FABP5). Эти соединения эффективно связываются с FABP5, блокируя межклеточный перенос эндоканнабиноидов, тем самым повышая эндогенный уровень анандамида за счет обхода деградации ферментом гидролазой амидов жирных кислот (ГАЗК). В результате повышается уровень внеклеточного анандамида, который вызывает активацию пути каннабиноидного рецептора типа 1 (CB-1), что приводит к облегчению ноцицептивной, нейрогенной и воспалительной боли. Таким образом, ожидается, что эти новые TAME станут препаратами нового поколения для лечения хронических болей.

Помимо обезболивания, эти селективные ингибиторы FABP5 действуют как противораковые средства. FABP5 является внутриклеточным переносчиком липидов, экспрессия которого повышена при метастатическом раке поджелудочной железы (РПЖ) и усиливает рост клеток, инвазию и образование опухоли. Таким образом, мы исследовали возможность синергического взаимодействия ингибиторов FABP5 с клинически используемыми таксанами для индукции цитотоксичности *in vitro* и ослабления роста опухоли *in vivo*. В данном документе мы показали, что некоторые TAME вызывают цитотоксичность в клетках РПЖ. Совместная инкубация клеток РПЖ с ингибиторами FABP5 и доцетакселом или кабазитакселом вызывала синергический цитотоксический эффект *in vitro*. Лечение мышей ингибиторами FABP5 уменьшало рост опухоли, а комбинация ингибиторов FABP5 с субмаксимальной дозой доцетаксела уменьшала рост опухоли в большей степени, чем лечение каждым препаратом в отдельности. Таким образом, ингибиторы FABP5 усиливают цитотоксическое и подавляющее опухоль

действие таксанов в клетках РПЖ. Способность этих препаратов к синергизму может обеспечить более эффективную противоопухолевую активность, позволяя при этом снизить дозу противоопухолевых препаратов таксанового ряда, что потенциально может смягчать резистентность к таксанам.

Кроме того, ожидаемым «побочным эффектом» ингибиторов FABP5 является их противовоспалительное и антиноцицептивное действие, что было бы желанным «побочным эффектом» для больных раком. Новые TAME по настоящему изобретению селективны к FABP5 и против FABP3, который экспрессируется в тканях сердечной мышцы, и его ингибирование может вызвать аритмию.

Список литературы

Ahmad, I., Mui, E., Galbraith, L., Patel, R., Tan, E.H., Salji, M., Rust, A.G., Repiscak, P., Hedley, A., Markert, E., Loveridge, C., van der Weyden, L., Edwards, J., Sansom, O.J., Adams, D.J., Leung, H.Y. (2016) Sleeping Beauty screen reveals Pparg activation in metastatic prostate cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 113, 8290-8295.

Ahn, K., Johnson, D.S., and Cravatt, B.F. (2009) Fatty acid amide hydrolase as a potential therapeutic target for the treatment of pain and CNS disorders. *Expert opinion on drug discovery* 4, 763-784.

Alwarawrah, Y., Hughes, P., Loiselle, D., Carlson, D.A., Darr, D.B., Jordan, J.L., Xiong, J., Hunter, L.M., Dubois, L.G., Thompson, J.W., Kulkarni, M.M., Ratcliff, A.N., Kwiek, J.J., Haystead, T.A. (2016) Fasnall, a Selective FASN Inhibitor, Shows Potent Anti-tumor Activity in the MMTV-Neu Model of HER2(+) Breast Cancer, *Cell Chem Biol*, 23, 678-688.

Baba, Y., Funakoshi, T., Mori, M., Emoto, K., Masugi, Y., Ekmekcioglu, S., Amagai, M., Tanese, K. (2017) Expression of monoacylglycerol lipase as a marker of tumour invasion and progression in malignant melanoma. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 31, 2038-2045.

Bao, Z., Malki, M.I., Forootan, S.S., Adamson, J., Forootan, F.S., Chen, D., Foster, C.S., Rudland, P.S., Ke, Y. (2013) A novel cutaneous Fatty Acid-binding protein-related signaling pathway leading to malignant progression in prostate cancer cells. *Genes Cancer* 4, 297-314.

Berger, W.T., Ralph, B.P., Kaczocha, M., Sun, J., Balius, T.E., Rizzo, R.C., Haj-Dahmane, S., Ojima, I., and Deutsch, D.G. (2012) Targeting fatty acid binding protein (FABP) anandamide transporters - a novel strategy for development of anti-inflammatory and anti-nociceptive drugs. *PLoS One* 7, e50968.

Chmurzynska, A. et al. (2006) Chmurzynska A (2006) The multigene family of fatty acid-binding proteins (FABPs): function, structure and polymorphism. *J Appl Genet* 47, 39-48.

Chou, T.C. (2006) Theoretical basis, experimental design, and computerized simulation of synergism and antagonism in drug combination studies. *Pharmacol Rev.* 58, 621-681.

Deutsch, D.G. (2016) A personal retrospective: elevating anandamide (AEA) by targeting fatty acid amide hydrolase (FAAH) and the fatty acid binding proteins (FABPs). *Front. Pharmacol.* 7, 370.

Forootan, F.S., Forootan, S.S., Malki, M.I., Chen, D., Li, G., Lin, K., Rudland, P.S., Foster, C.S., Ke, Y. (2014) The expression of C-FABP and PPARgamma and their prognostic significance in prostate cancer. *Int J Oncol* 44, 265-275.

Fujita, K., Kume, H., Matsuzaki, K., Kawashima, A., Ujike, T., Nagahara, A., Uemura, M., Miyagawa, Y., Tomonaga, T., Nonomura, N. (2017) Proteomic analysis of urinary extracellular vesicles from high Gleason score prostate cancer. *Scientific reports* 7, 42961.

Furuhashi, M. and Hotamisligil, G. S. (2008) Fatty acid-binding proteins: role in metabolic diseases and potential as drug targets. *Nat Rev Drug Discov* 7, 489-503.

Her, N.G., Jeong, S.I., Cho, K., Ha, T.K., Han, J., Ko, K.P., Park, S.K., Lee, J.H., Lee, M.G., Ryu, B.K., Chi, S.G. (2013) PPARdelta promotes oncogenic redirection of TGF-beta1 signaling through the activation of the ABCA1-Cav1 pathway, *Cell Cycle*. 12, 1521-1535.

Howlett, A.C., Reggio, P.H., Childers, S.R., Hampson, R.E., Ulloa, N.M., and Deutsch, D.G. (2011) Endocannabinoid tone versus constitutive activity of cannabinoid receptors. *British Journal of Pharmacology* 163, 1329-1343.

Kaczocha, M., Glaser, S. T., and Deutsch, D. G. (2009) Identification of intracellular carriers for the endocannabinoid anandamide. *Proc Natl Acad Sci USA* 106, 6375-6380.

Kaczocha, M., Vivieca, S., Sun, J., Glaser, S.T., and Deutsch, D.G. (2012) Fatty acid-binding proteins transport N-acylethanolamines to nuclear receptors and are targets of endocannabinoid transport inhibitors. *J. Biol. Chem.* 287, 3415-3424.

Kawaguchi, K., Kinameri, A., Suzuki, S., Senga, S., Ke, Y., Fujii, H. (2016) The cancer-promoting gene fatty acid-binding protein 5 (FABP5) is epigenetically regulated during human prostate carcinogenesis. *Biochem J.* 473, 449-461.

Levi, L., Wang, Z., Doud, M.K., Hazen, S.L., Noy, N. (2015) Saturated fatty acids regulate retinoic acid signalling and suppress tumorigenesis by targeting fatty acid-binding protein 5, *Nat Commun.* 6, 8794.

Mallet, C., Dubray, C., and Dualé, C. (2016) FAAH inhibitors in the limelight, but regrettably. *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.* 54, 498-501.

Nomura, D.K., Lombardi, D.P., Chang, J.W., Niessen, S., Ward, A.M., Long, J.Z., Hoover, H.H., Cravatt, B.F. (2011) Monoacylglycerol lipase exerts dual control over endocannabinoid and fatty acid pathways to support prostate cancer. *Chem Biol* 18, 846-856.

Nomura, D.K., Long, J.Z., Niessen, S., Hoover, H.S., Ng, S.W., Cravatt, B.F. (2010) Monoacylglycerol lipase regulates a fatty acid network that promotes cancer pathogenesis. *Cell*

140, 49-61.

Pires, D.E., Blundell, T.L., Ascher, D.B. (2015) pkCSM: Predicting Small-Molecule Pharmacokinetic and Toxicity Properties Using Graph-Based Signatures, *J Med Chem* 58, 4066–4072.

Regula, N., Haggman, M., Johansson, S., Sorensen, J. (2016) Malignant lipogenesis defined by ¹¹C-acetate PET/CT predicts prostate cancer-specific survival in patients with biochemical relapse after prostatectomy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 43, 2131-2138.

Rossi, S., Graner, E., Febbo, P., Weinstein, L., Bhattacharya, N., Onody, T., Buble, G., Balk, S., Loda, M. (2003) Fatty acid synthase expression defines distinct molecular signatures in prostate cancer. *Mol Cancer Res* 1, 707-715.

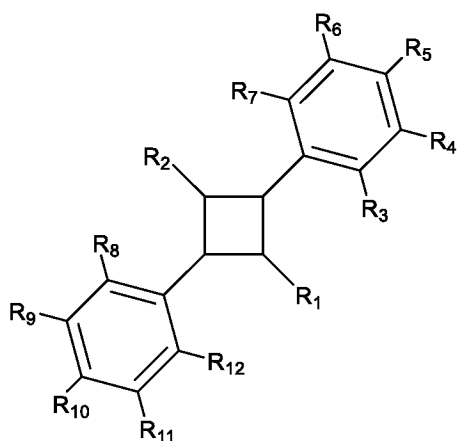
Schug, T.T., Berry, D.C., Shaw, N.S., Travis, S.N., Noy, N. (2007) Opposing effects of retinoic acid on cell growth result from alternate activation of two different nuclear receptors. *Cell* 129, 723-733.

Smathers, R.L. and Petersen, D.R. (2011) The human fatty acid-binding protein family: Evolutionary divergences and functions. *Hum Genomics* 5, 170–191.

Veerkamp, J.H. and Zimmerman, A.W. (2001) Fatty acid-binding proteins of nervous tissue. *J Mol Neurosci* 16, 133–142.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение, имеющее структуру:



где

один из R₁ или R₂ представляет собой –C(=O)OH, и другой из R₁ или R₂ представляет собой –C(=O)OR₁₃ или –C(=O)O-алкил-R₁₄,

где

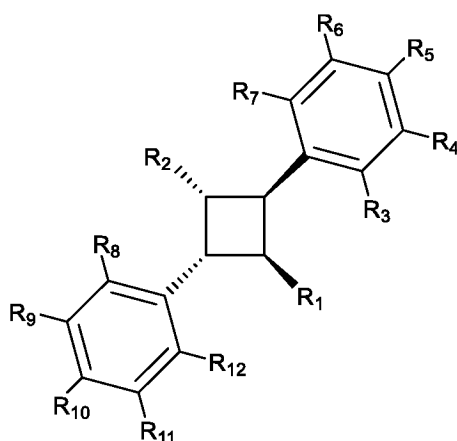
R₁₃ представляет собой циклоалкил, арил или гетероарил, и

R₁₄ представляет собой циклоалкил, арил или гетероарил; и

R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈, R₉, R₁₀, R₁₁ и R₁₂ каждый независимо представляют собой H, -OH, -OR₁₅ или галоген,

где R₁₅ представляет собой H, C₁₋₁₀-алкил, C₂₋₁₀-алкенил, C₂₋₁₀-алкинил, арил или гетероарил,

при этом, если соединение имеет стереохимию структуры I



I

то

один из R₁ или R₂ представляет собой –C(=O)OH, и другой из R₁ или R₂ представляет собой –C(=O)OR₁₃ или –C(=O)O-алкил-R₁₄,

где

R_{13} представляет собой циклоалкил, арил или гетероарил, и

R_{14} представляет собой циклоалкил, арил или гетероарил; и

$R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}$ и R_{12} каждый независимо представляют собой H, -OH, $-OR_{15}$ или галоген,

где R_{15} представляет собой H, C_{1-10} -алкил, C_{2-10} -алкенил, C_{2-10} -алкинил, арил или гетероарил,

причем, если один из R_1 или R_2 представляет собой $-C(=O)OH$, и $R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}$ и R_{12} каждый представляют собой H, то другой из R_1 или R_2 отличается от $-C(=O)OR_{13}$, где R_{13} обозначает метил, 2-пропил, пентил, октил, $-CH_2C(O)CH_3$, 1-нафталин, 2-нафталин, 2-индан, 2-метилфенил, 2-йодфенил, 2-этинилфенил, 2-(1,1'-бифенил), 3-(1,1'-бифенил), 4-(1,1'-бифенил), 2-(2'-гидрокси-1,1'-бифенил), 2,4,5-трихлорфенил, 2-фенилциклогексил, 1-нафталин-6-ацетамид, 1-нафталин-5-этин, циклогексил, 3-[1-(3,6,9-триоксадодеканил)-1,2,3-триазол-4-ил]фенил, или $-C(=O)O$ -алкил- R_{14} , где алкил представляет собой разветвленный C_2 -алкил и R_{14} представляет собой фенил, или алкил представляет собой C_1 -алкил и R_{14} представляет собой фенил, 4-метоксифенил, 4-фторфенил, 4-бромфенил или 9-флуорен,

причем, если один из R_1 или R_2 представляет собой $-C(=O)OH$, и $R_4, R_5, R_6, R_7, R_9, R_{10}, R_{11}$ и R_{12} каждый представляют собой H и R_3 и R_8 каждый представляют собой $-OCH_3$, то другой из R_1 или R_2 отличается от $-C(=O)OR_{13}$, где R_{13} представляет собой 1-нафталин, 2-нафталин, 2-фенилциклогексил, или $-C(=O)O$ -алкил- R_{14} , где алкил представляет собой C_1 -алкил и R_{14} представляет собой 9-флуорен,

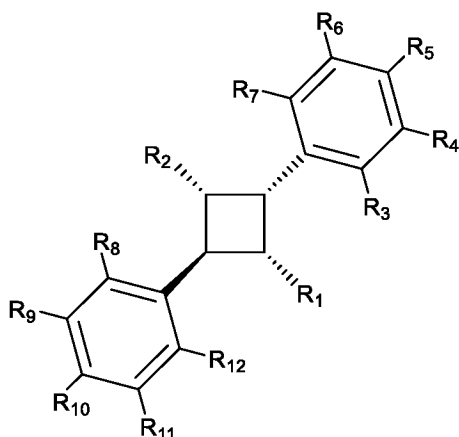
причем, если один из R_1 или R_2 представляет собой $-C(=O)OH$, и $R_4, R_5, R_6, R_7, R_9, R_{10}, R_{11}$ и R_{12} каждый представляют собой H и R_3 и R_8 обозначают каждый $-Cl$ или $-Br$, то другой из R_1 или R_2 отличается от $-C(=O)OR_{13}$, где R_{13} представляет собой 2-фенилциклогексил,

причем, если один из R_1 или R_2 представляет собой $-C(=O)OH$, и $R_4, R_5, R_6, R_9, R_{10}$ и R_{11} каждый представляют собой H и R_3, R_7, R_8 и R_{12} обозначают каждый $-Cl$, то другой из R_1 или R_2 отличается от $-C(=O)OR_{13}$, где R_{13} представляет собой 2-фенилциклогексил,

причем, если один из R_1 или R_2 представляет собой $-C(=O)OH$, и $R_3, R_4, R_6, R_7, R_8, R_9, R_{11}$ и R_{12} каждый представляют собой H и R_5 и R_{10} обозначают каждый $-OH$, то другой из R_1 или R_2 отличается от $-C(=O)OR_{13}$, где R_{13} представляет собой 1-нафталин,

причем, если один из R_1 или R_2 представляет собой $-C(=O)OH$, и $R_3, R_6, R_7, R_8, R_{11}$ и R_{12} каждый представляют собой H, R_4 и R_9 обозначают каждый OCH_3 , и R_5 и R_{10} обозначают каждый $-OH$, то другой из R_1 или R_2 отличается от $-C(=O)OR_{13}$, где R_{13} представляет собой 1-нафталин,

при этом, если соединение имеет стереохимию структуры II



II

то

один из R_1 или R_2 представляет собой $-C(=O)OH$, и другой из R_1 или R_2 представляет собой $-C(=O)OR_{13}$ или $-C(=O)O$ -алкил- R_{14} ,

где

R_{13} представляет собой циклоалкил, арил или гетероарил, и

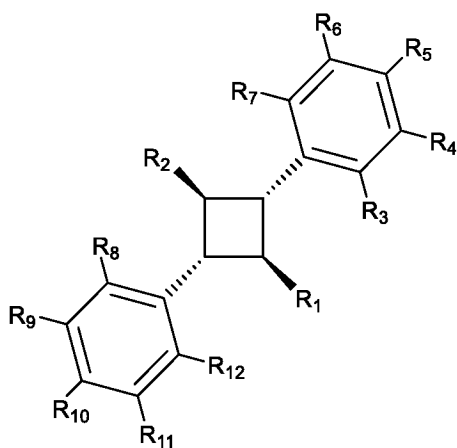
R_{14} представляет собой циклоалкил, арил или гетероарил; и

$R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}$ и R_{12} каждый независимо представляют собой H , $-OH$, $-OR_{15}$ или галоген,

где R_{15} представляет собой H , C_{1-10} -алкил, C_{2-10} -алкенил, C_{2-10} -алкинил, арил или гетероарил,

причем, если один из R_1 или R_2 представляет собой $-C(=O)OH$, и $R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}$ и R_{12} каждый представляют собой H , то другой из R_1 или R_2 отличается от $-C(=O)OR_{13}$, где R_{13} обозначает метил, 2-пропил, пентил, октил, $-CH_2C(O)CH_3$, 1-нафталин, 2-нафталин или 2-метилфенил, или $-C(=O)O$ -алкил- R_{14} , где алкил представляет собой разветвленный C_2 -алкил и R_{14} представляет собой фенил,

при этом, если соединение имеет стереохимию структуры III



III

то

один из R_1 или R_2 представляет собой $-C(=O)OH$, и другой из R_1 или R_2 представляет собой $-C(=O)OR_{13}$ или $-C(=O)O$ -алкил- R_{14} ,

где

R_{13} представляет собой циклоалкил, арил или гетероарил, и

R_{14} представляет собой циклоалкил, арил или гетероарил; и

$R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}$ и R_{12} каждый независимо представляют собой H , $-OH$, $-OR_{15}$ или галоген,

где R_{15} представляет собой H , C_{1-10} -алкил, C_{2-10} -алкенил, C_{2-10} -алкинил, арил или гетероарил,

или его энантиомер или рацемат;

или его фармацевтически приемлемая соль.

2. Соединение по п. 1,

где

один из R_1 или R_2 представляет собой $-C(=O)OR_{13}$,

где R_{13} представляет собой циклоалкил, арил или гетероарил; и

другой из R_1 или R_2 представляет собой $-C(=O)OH$.

3. Соединение по п. 1,

где

один из R_1 или R_2 представляет собой $-C(=O)O$ -алкил- R_{14} ,

где R_{14} представляет собой циклоалкил, арил или гетероарил; и

другой из R_1 или R_2 представляет собой $-C(=O)OH$.

4. Соединение по п. 3,

где

один из R_1 или R_2 представляет собой $-C(=O)O$ -(C_{1-6} -алкил)- R_{14} ,

где R_{14} представляет собой циклоалкил, арил или гетероарил; и другой из R_1 или R_2 представляет собой $-C(=O)OH$.

5. Соединение по п. 4,

где

один из R_1 или R_2 представляет собой $-C(=O)O-CH_2-R_{14}$,

где R_{14} представляет собой циклоалкил, арил или гетероарил; и другой из R_1 или R_2 представляет собой $-C(=O)OH$.

6. Соединение по любому из пп. 1-5, где R_{13} или R_{14} представляет собой циклоалкил, замещенный кольцевой структурой или конденсированный с другой кольцевой структурой.

7. Соединение по любому из пп. 1-5, где R_{13} или R_{14} представляет собой арил или гетероарил, замещенный кольцевой структурой или конденсированный с другой кольцевой структурой.

8. Соединение по любому из пп. 2-5 или 7, где арил замещен арилом, замещенным арилом, гетероарилом или замещенным гетероарилом.

9. Соединение по любому из пп. 2-5 или 7-8, где арил замещен галогеном, $-OH$, CN , арилом, гетероарилом или $-O$ (алкилом).

10. Соединение по любому из пп. 2-5 или 7-8, где арил замещен амидом, арилом или гидроксиарилом.

11. Соединение по любому из пп. 2-5 или 7-8, где арил замещен F , Cl , Br , $-OH$, триазилилом, C_2 -алкинилом или $-OCH_3$.

12. Соединение по любому из пп. 2-5 или 7-8, где арил замещен F , Cl , Br , $-OH$, I , $-NHC(O)CH_3$, триазилилом, C_2 -алкинилом, фенилом, *o*-гидроксифенилом или $-OCH_3$.

13. Соединение по любому из пп. 2-5 или 7, где гетероарил замещен арилом, замещенным арилом, гетероарилом или замещенным гетероарилом.

14. Соединение по любому из пп. 2-5, 7 или 13, где гетероарил замещен галогеном, $-OH$, гетероарилом, C_2 - C_6 -алкинилом или $-O$ (алкилом).

15. Соединение по любому из пп. 2-5, 7 или 13, где гетероарил замещен амидом, арилом или гидроксиарилом.

16. Соединение по любому из пп. 2-5, 7 или 13, где гетероарил замещен F , Cl , Br , $-OH$, триазилилом, C_2 -алкинилом или $-OCH_3$.

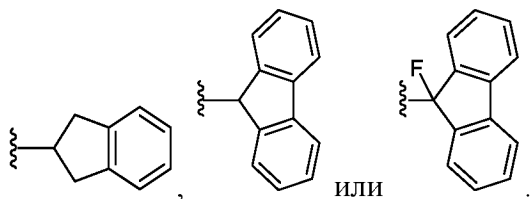
17. Соединение по любому из пп. 2-5, 7 или 13, где гетероарил замещен F , Cl , Br , $-OH$, I , $-NHC(O)CH_3$, триазилилом, C_2 -алкинилом, фенилом, *o*-гидроксифенилом или $-OCH_3$.

18. Соединение по любому из пп. 2-6, где циклоалкил представляет собой

замещенный циклоалкил.

19. Соединение по п. 18, где циклоалкил а) замещен фенильной группой, б) конденсирован с фенильной группой, с) конденсирован с бензогруппой.

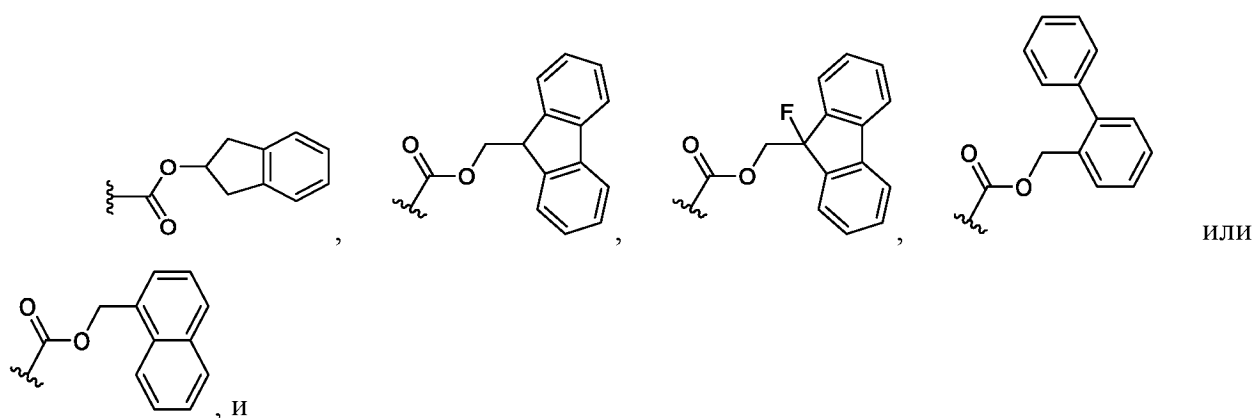
20. Соединение по п. 19, где циклоалкил представляет собой:



21. Соединение по любому из пп. 1-20,

где

один из R_1 или R_2 представляет собой

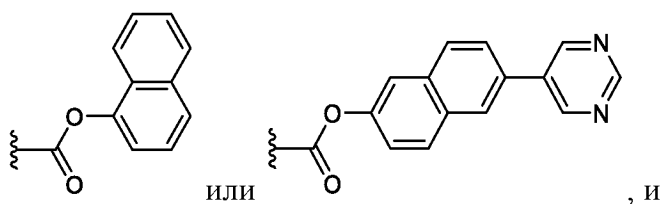


другой из R_1 или R_2 представляет собой $-C(=O)OH$.

22. Соединение по любому из пп. 1-20,

где

один из R_1 или R_2 представляет собой

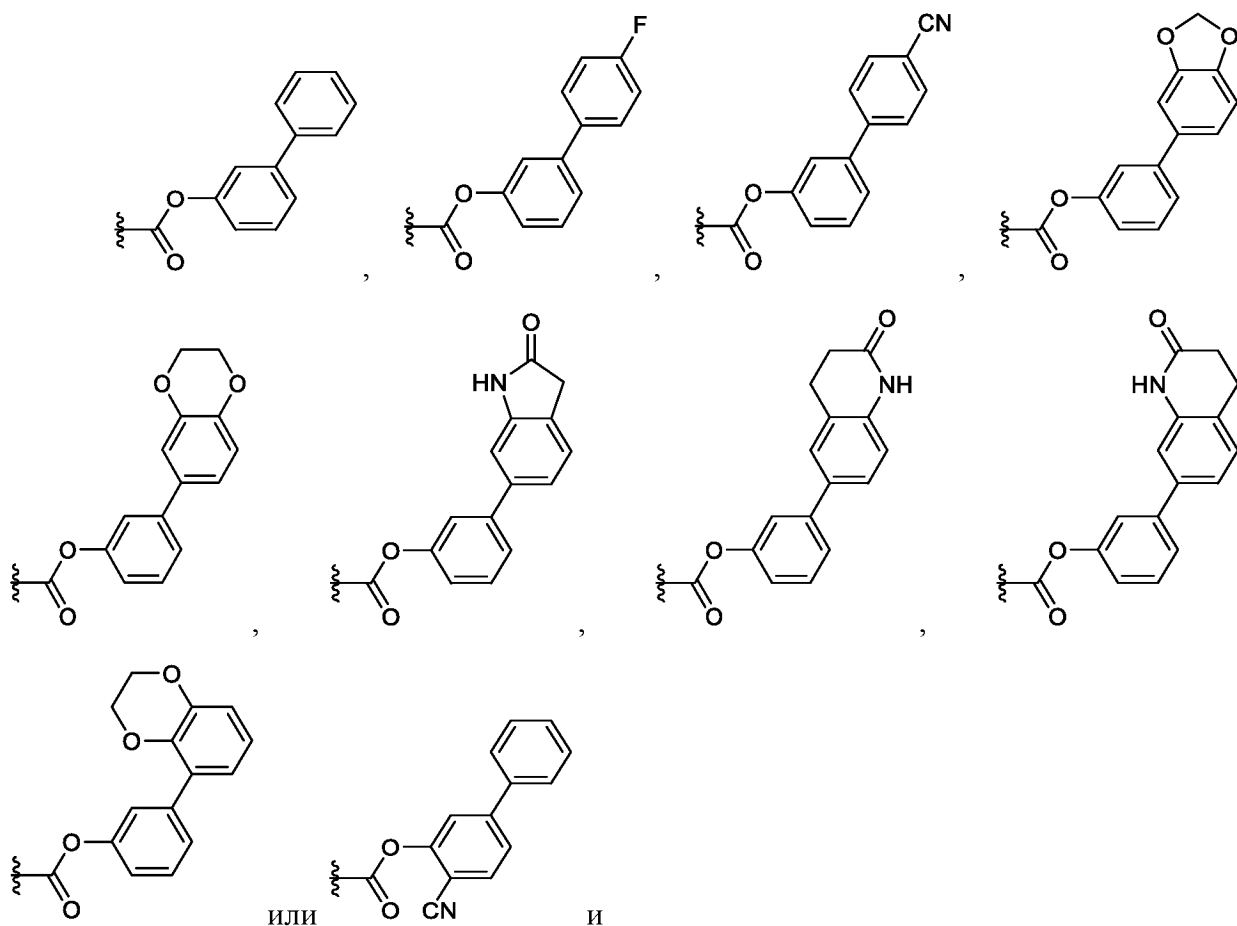


другой из R_1 или R_2 представляет собой $-C(=O)OH$.

23. Соединение по любому из пп. 1-20,

где

один из R_1 или R_2 представляет собой

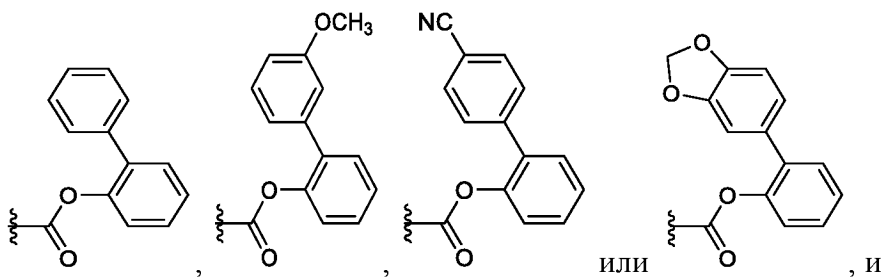


другой из R_1 или R_2 представляет собой $-C(=O)OH$.

24. Соединение по любому из пп. 1-20,

где

один из R_1 или R_2 представляет собой



другой из R_1 или R_2 представляет собой $-C(=O)OH$.

25. Соединение по п. 1, где R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} , R_{11} и R_{12} , каждый независимо, представляют собой $-H$ или $-OR_{15}$,

где R_{15} представляет собой $-H$ или C_{1-10} -алкил.

26. Соединение по любому из пп. 1-24, где R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} , R_{11} и R_{12} , каждый независимо, представляют собой $-H$ или $-OCH_3$.

27. Соединение по любому из пп. 1-24, где R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} , R_{11} и R_{12} каждый представляют собой $-H$.

28. Соединение по любому из пп. 1-24, где один из R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} , R_{11}

и R₁₂ отличается от –H.

29. Соединение по любому из пп. 1-24, где два из R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈, R₉, R₁₀, R₁₁ и R₁₂ отличаются от –H.

30. Соединение по любому из пп. 1-24, где четыре из R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈, R₉, R₁₀, R₁₁ и R₁₂ отличаются от –H.

31. Соединение по любому из пп. 1-24, где R₄, R₅, R₆, R₇, R₉, R₁₀, R₁₁ и R₁₂ каждый представляют собой –H, и R₃ и R₈ каждый представляют собой –OCH₃.

32. Соединение по п. 1,

где

один из R₁ или R₂ представляет собой –C(=O)OH, и другой из R₁ или R₂ представляет собой –C(=O)OR₁₃ или –C(=O)O-алкил-R₁₄,

где

R₁₃ представляет собой циклоалкил или арил, и

R₁₄ представляет собой циклоалкил или арил; и

R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈, R₉, R₁₀, R₁₁ и R₁₂ каждый независимо представляют собой H или –OR₁₅,

где R₁₅ представляет собой H или C₁₋₁₀-алкил.

33. Соединение по п. 1,

где

один из R₁ или R₂ представляет собой –C(=O)OH, и другой из R₁ или R₂ представляет собой –C(=O)OR₁₃ или –C(=O)O-алкил-R₁₄,

где

R₁₃ представляет собой циклоалкил или арил, и

R₁₄ представляет собой циклоалкил или арил; и

R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈, R₉, R₁₀, R₁₁ и R₁₂ каждый представляют собой H.

34. Соединение по п. 1,

где

один из R₁ или R₂ представляет собой –C(=O)OH, и другой из R₁ или R₂ представляет собой –C(=O)OR₁₃ или –C(=O)O-алкил-R₁₄,

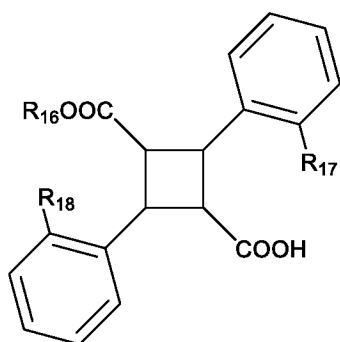
где

R₁₃ представляет собой циклоалкил или арил, и

R₁₄ представляет собой циклоалкил или арил; и

R₄, R₅, R₆, R₇, R₉, R₁₀, R₁₁ и R₁₂ каждый представляют собой –H, и R₃ и R₈ каждый представляют собой –OCH₃.

35. Соединение, имеющее структуру:

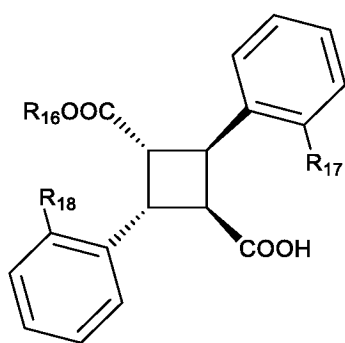


где

R_{16} представляет собой циклоалкил, алкилциклоалкил, арил или алкиларил, и

R_{17} и R_{18} каждый независимо представляют собой H или $-OCH_3$,

при этом, если соединение имеет стереохимию структуры IV



IV

то

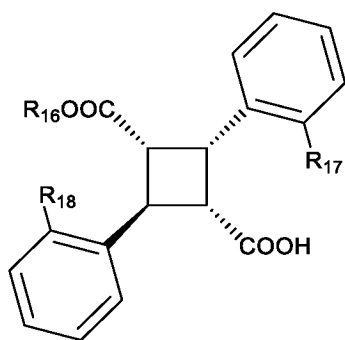
R_{16} представляет собой циклоалкил, алкилциклоалкил, арил или алкиларил, и

R_{17} и R_{18} каждый представляют собой H или $-OCH_3$,

причем, если R_{17} и R_{18} каждый представляют собой H, то R_{16} отличается от метила, 2-пропила, пентила, октила, $-CH_2C(O)CH_3$, бензила, метилбензила, 4-метоксибензила, 4-фторбензила, 4-бромбензила, $-CH_2-9$ -флуорена, 1-нафталина, 2-нафталина, 2-индана, 2-метилфенила, 2-йодфенила, 2-этинилфенила, 2-(1,1'-бифенила), 3-(1,1'-бифенила), 4-(1,1'-бифенила), 2-(2'-гидрокси-1,1'-бифенила), 2,4,5-трихлорфенила, 2-фенилциклогексила, 1-нафталин-6-ацетамида, 1-нафталин-5-этина, циклогексила, 3-[1-(3,6,9-триоксадодеканил)-1,2,3-триазол-4-ил]фенила,

причем, если R_{17} и R_{18} каждый представляют собой $-OCH_3$, то R_{16} отличается от 1-нафталина, 2-нафталина, 2-фенилциклогексила или $-CH_2-9$ -флуорена,

при этом, если соединение имеет стереохимию структуры V



V

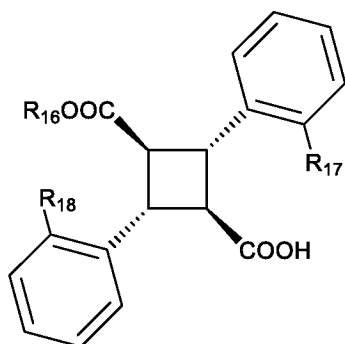
то

R_{16} представляет собой циклоалкил, алкилциклоалкил, арил или алкиларил, и

R_{17} и R_{18} каждый представляют собой H или $-OCH_3$,

причем, если R_{17} и R_{18} каждый представляют собой H, то R_{16} отличается от метила, 2-пропила, пентила, октила, $-CH_2C(O)CH_3$, метилбензила, 1-нафталина, 2-нафталина или 2-метилфенила,

при этом, если соединение имеет стереохимию структуры VI



VI

то

R_{16} представляет собой циклоалкил, алкилциклоалкил, арил или алкиларил, и

R_{17} и R_{18} каждый представляют собой H или $-OCH_3$,

или его энантиомер или рацемат;

или его фармацевтически приемлемая соль.

36. Соединение по п. 35,

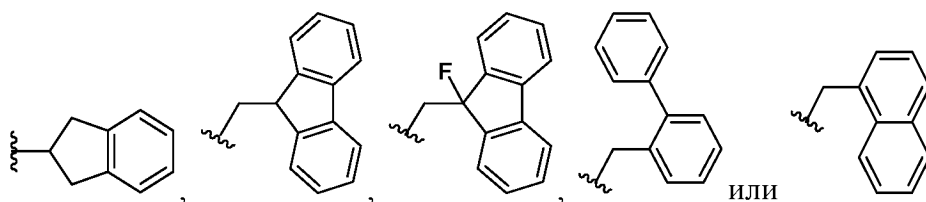
где

R_{16} представляет собой циклоалкил, алкилциклоалкил, арил или алкиларил.

37. Соединение по п. 35 или 36,

где

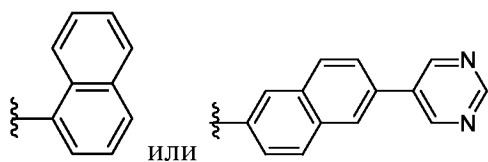
R_{16} представляет собой



38. Соединение по п. 35 или 36,

где

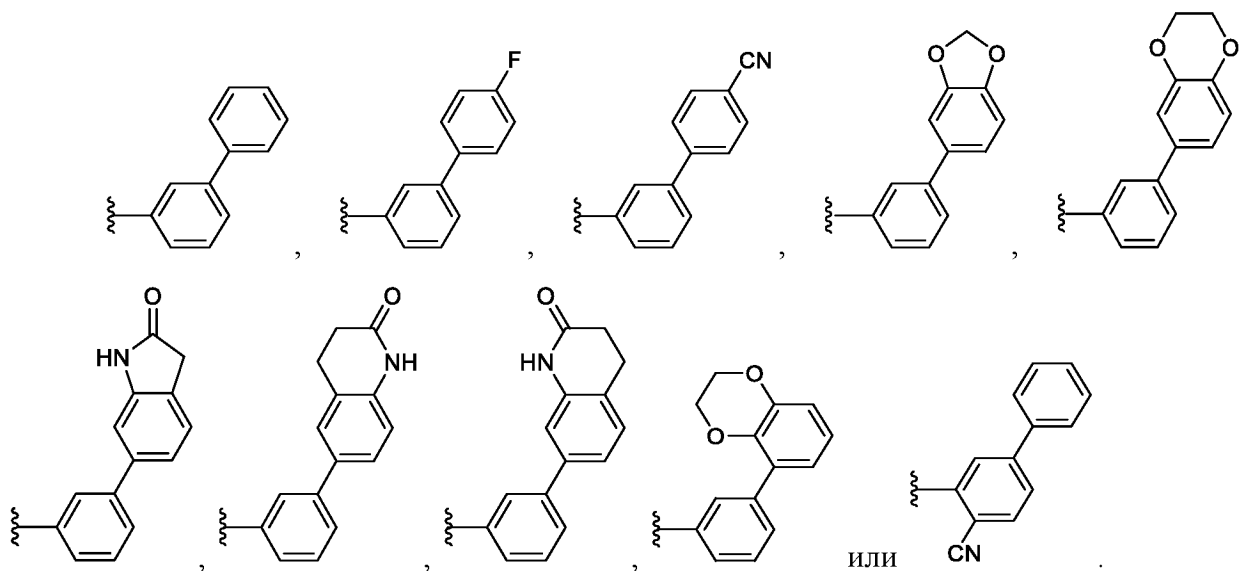
R₁₆ представляет собой



39. Соединение по п. 35 или 36,

где

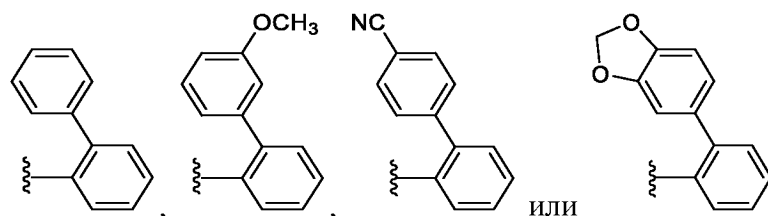
R₁₆ представляет собой



40. Соединение по п. 35 или 36,

где

R₁₆ представляет собой



41. Соединение по пп. 35-40,

где

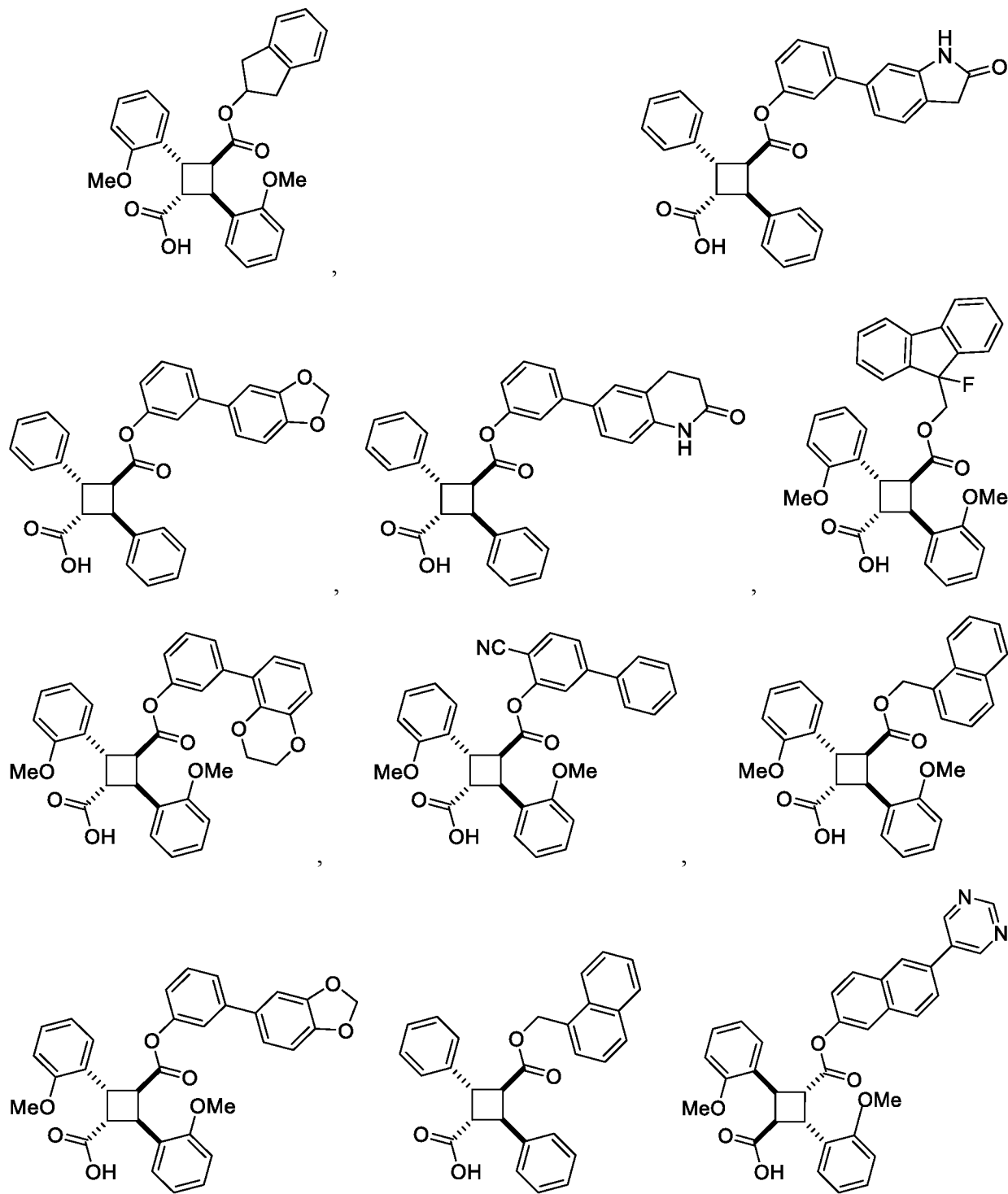
R₁₇ и R₁₈ каждый представляют собой H.

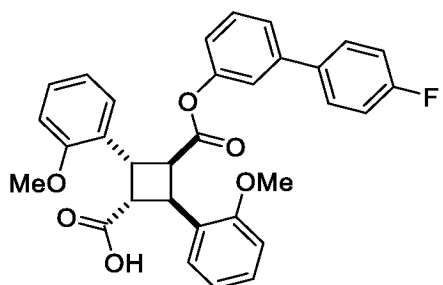
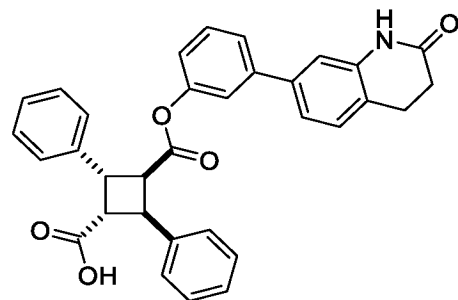
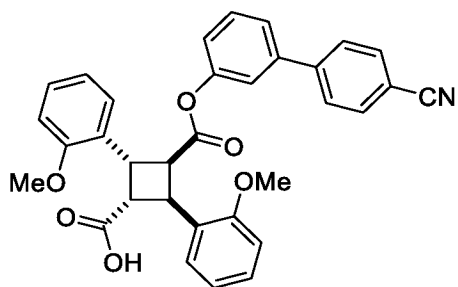
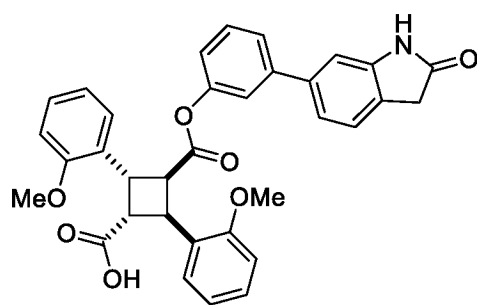
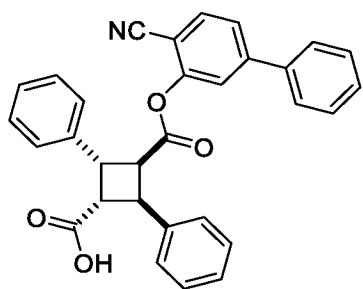
42. Соединение по пп. 35-40,

где

R₁₇ и R₁₈ каждый представляют собой -OCH₃.

43. Соединение по п. 1 или 35, имеющее структуру:

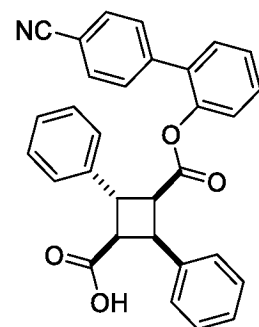
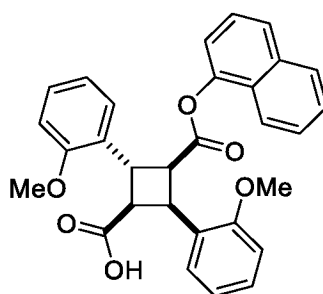
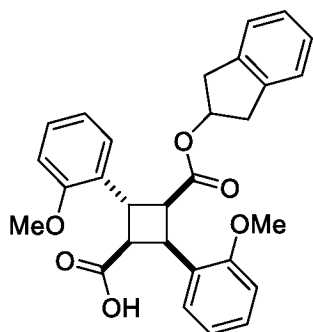
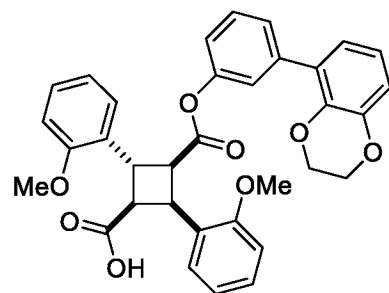
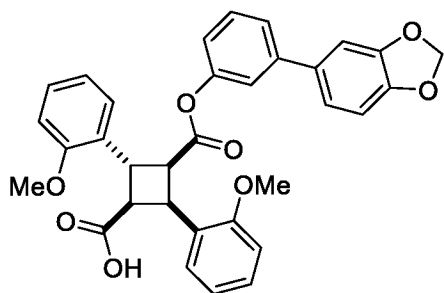


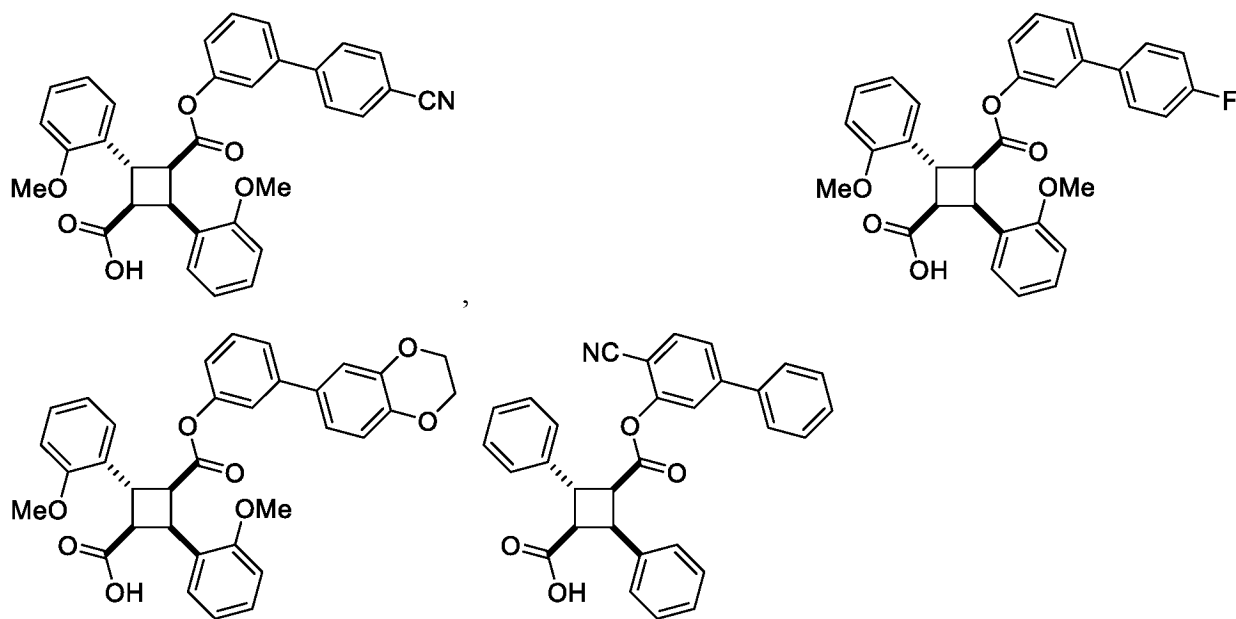


или его энантиомер или рацемат;

или его фармацевтически приемлемая соль.

44. Соединение по п. 1 или 35, имеющее структуру:

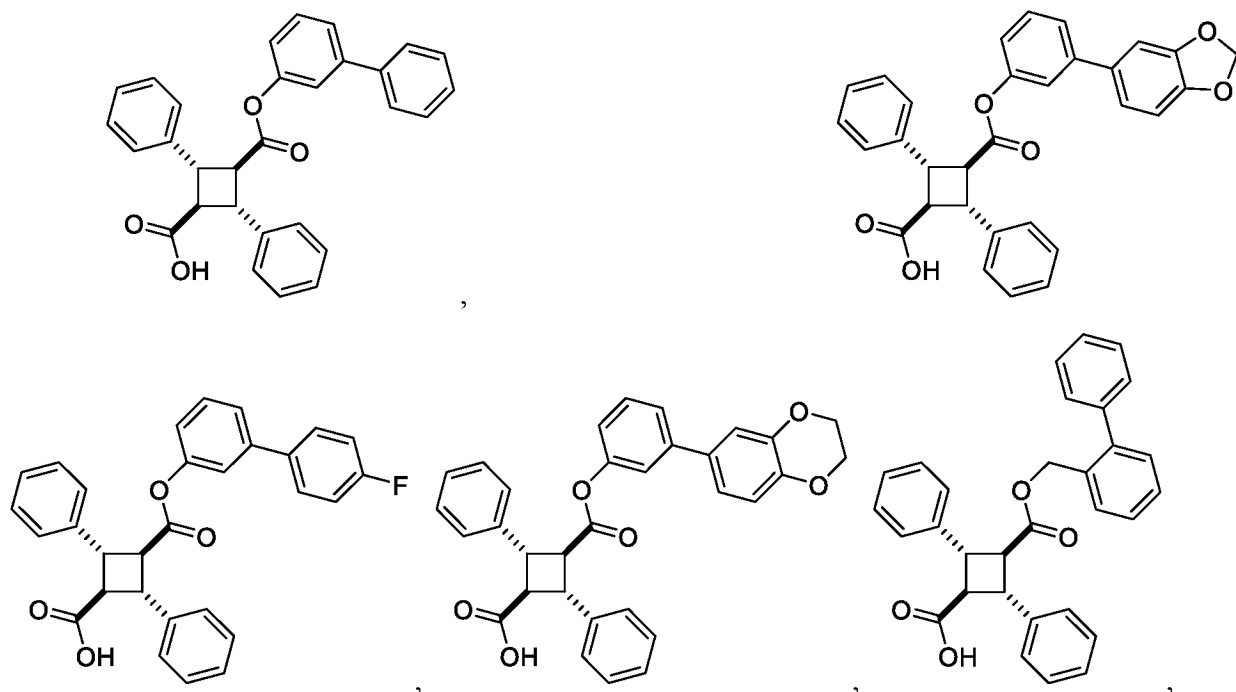




или его энантиомер или рацемат;

или его фармацевтически приемлемая соль.

45. Соединение по п. 1 или 35, имеющее структуру:



или его энантиомер или рацемат;

или его фармацевтически приемлемая соль.

46. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп. 1-45 и фармацевтически приемлемый носитель.

47. Способ ингибирования связывания белка, связывающего жирные кислоты (БСЖК), с лигандом БСЖК в клетке, включающий контактирование БСЖК с соединением по любому из пп. 1-45.

48. Способ по п. 47, отличающийся тем, что лиганд БСЖК представляет собой

эндоканнабиноид.

49. Способ по п. 47, отличающийся тем, что лиганд БСЖК представляет собой анандамид (AEA) или 2-арахидоноилглицерин (2-AG).

50. Способ по любому из пп. 47-49, отличающийся тем, что БСЖК представляет собой FABP5 или FABP7.

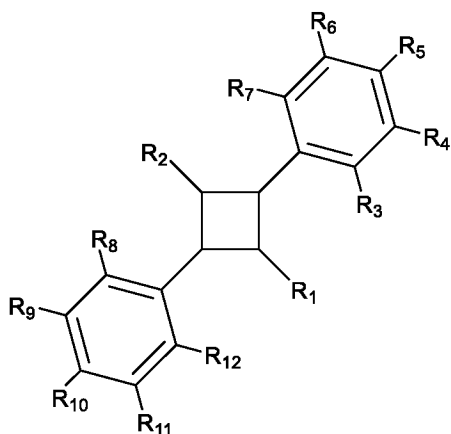
51. Способ лечения боли у субъекта, включающий введение субъекту соединения по любому из пп. 1-45.

52. Способ по п. 51, отличающийся тем, что боль представляет собой ноцицептивную боль, нейрогенную боль, воспалительную боль или хроническую боль.

53. Способ по п. 51 или 52, отличающийся тем, что соединение вводят в количестве, эффективном для ингибирования связывания БСЖК с лигандом БСЖК у субъекта.

54. Способ по любому из пп. 51-53, отличающийся тем, что БСЖК представляет собой FABP5 или FABP7.

55. Способ лечения рака у субъекта, включающий введение субъекту эффективного количества соединения, имеющего структуру:



где

один из R₁ или R₂ представляет собой –C(=O)OH, и другой из R₁ или R₂ представляет собой –C(=O)OR₁₃ или –C(=O)O-алкил-R₁₄,

где

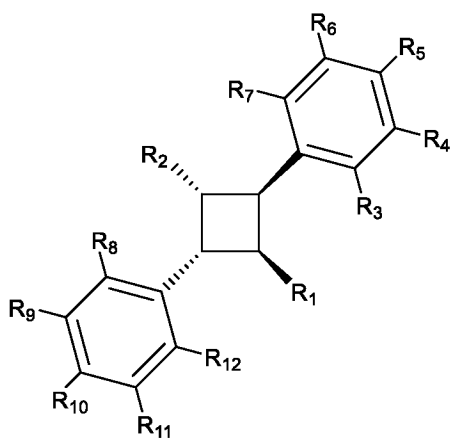
R₁₃ представляет собой циклоалкил, арил или гетероарил, и

R₁₄ представляет собой циклоалкил, арил или гетероарил; и

R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈, R₉, R₁₀, R₁₁ и R₁₂ каждый независимо представляют собой H, -OH, -OR₁₅ или галоген,

где R₁₅ представляет собой H, C₁₋₁₀-алкил, C₂₋₁₀-алкенил, C₂₋₁₀-алкинил, арил или гетероарил,

при этом, если соединение имеет стереохимию структуры I



I

то

один из R_1 или R_2 представляет собой $-C(=O)OH$, и другой из R_1 или R_2 представляет собой $-C(=O)OR_{13}$ или $-C(=O)O$ -алкил- R_{14} ,

где

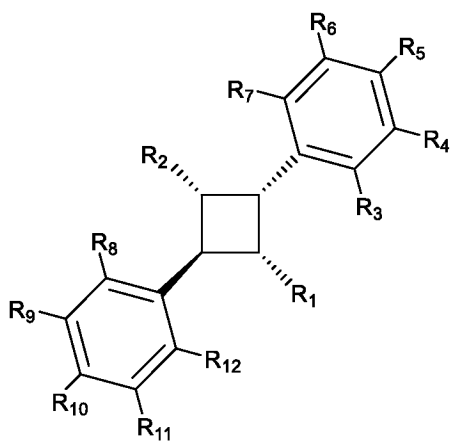
R_{13} представляет собой циклоалкил, арил или гетероарил, и

R_{14} представляет собой циклоалкил, арил или гетероарил; и

$R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}$ и R_{12} каждый независимо представляют собой H , $-OH$, $-OR_{15}$ или галоген,

где R_{15} представляет собой H , C_{1-10} -алкил, C_{2-10} -алкенил, C_{2-10} -алкинил, арил или гетероарил,

при этом, если соединение имеет стереохимию структуры II



II

то

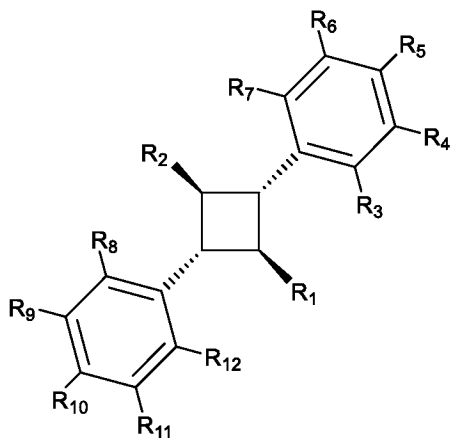
один из R_1 или R_2 представляет собой $-C(=O)OH$, и другой из R_1 или R_2 представляет собой $-C(=O)OR_{13}$ или $-C(=O)O$ -алкил- R_{14} ,

где

R_{13} представляет собой циклоалкил, арил или гетероарил, и
 R_{14} представляет собой циклоалкил, арил или гетероарил; и
 $R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}$ и R_{12} каждый независимо представляют собой H, -OH, $-OR_{15}$ или галоген,

где R_{15} представляет собой H, C_{1-10} -алкил, C_{2-10} -алкенил, C_{2-10} -алкинил, арил или гетероарил,

при этом, если соединение имеет стереохимию структуры III



III

то

один из R_1 или R_2 представляет собой $-C(=O)OH$, и другой из R_1 или R_2 представляет собой $-C(=O)OR_{13}$ или $-C(=O)O$ -алкил- R_{14} ,

где

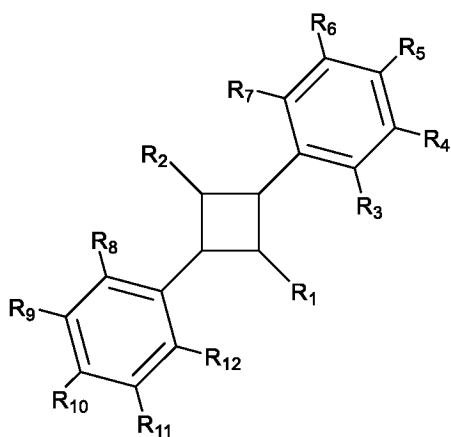
R_{13} представляет собой циклоалкил, арил или гетероарил, и
 R_{14} представляет собой циклоалкил, арил или гетероарил; и
 $R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}$ и R_{12} каждый независимо представляют собой H, -OH, $-OR_{15}$ или галоген,

где R_{15} представляет собой H, C_{1-10} -алкил, C_{2-10} -алкенил, C_{2-10} -алкинил, арил или гетероарил,

или его энантиомера или рацемата;

или его фармацевтически приемлемой соли.

56. Способ лечения рака у субъекта, включающий введение субъекту эффективного количества соединения, имеющего структуру:



где

один из R_1 или R_2 представляет собой $-C(=O)OH$, и другой из R_1 или R_2 представляет собой $-C(=O)OR_{13}$ или $-C(=O)O$ -алкил- R_{14} ,

где

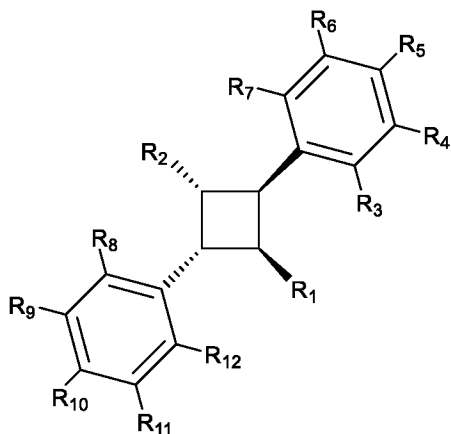
R_{13} представляет собой циклоалкил, арил или гетероарил, и

R_{14} представляет собой циклоалкил, арил или гетероарил; и

$R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}$ и R_{12} каждый независимо представляют собой H , $-OH$, $-OR_{15}$ или галоген,

где R_{15} представляет собой H , C_{1-10} -алкил, C_{2-10} -алкенил, C_{2-10} -алкинил, арил или гетероарил,

при этом, если соединение имеет стереохимию структуры I



I

то

один из R_1 или R_2 представляет собой $-C(=O)OH$, и другой из R_1 или R_2 представляет собой $-C(=O)OR_{13}$ или $-C(=O)O$ -алкил- R_{14} ,

где

R_{13} представляет собой циклоалкил, арил или гетероарил, и

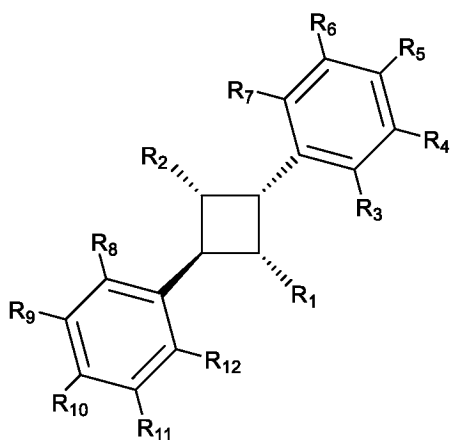
R_{14} представляет собой циклоалкил, арил или гетероарил; и

$R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}$ и R_{12} каждый независимо представляют собой H, -OH, $-OR_{15}$ или галоген,

где R_{15} представляет собой H, C_{1-10} -алкил, C_{2-10} -алкенил, C_{2-10} -алкинил, арил или гетероарил,

причем, если один из R_1 или R_2 представляет собой $-C(=O)OH$, и $R_4, R_5, R_6, R_7, R_9, R_{10}, R_{11}$ и R_{12} каждый представляют собой H и R_3 и R_8 каждый представляют собой $-OCH_3$, то другой из R_1 или R_2 отличается от $-C(=O)OR_{13}$, где R_{13} представляет собой 1-нафталин, или $-C(=O)O$ -алкил- R_{14} , где алкил представляет собой C_1 -алкил и R_{14} представляет собой 9-флуорен,

при этом, если соединение имеет стереохимию структуры II



II

то

один из R_1 или R_2 представляет собой $-C(=O)OH$, и другой из R_1 или R_2 представляет собой $-C(=O)OR_{13}$ или $-C(=O)O$ -алкил- R_{14} ,

где

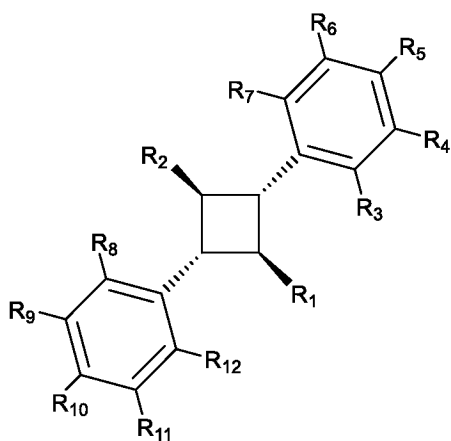
R_{13} представляет собой циклоалкил, арил или гетероарил, и

R_{14} представляет собой циклоалкил, арил или гетероарил; и

$R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}$ и R_{12} каждый независимо представляют собой H, -OH, $-OR_{15}$ или галоген,

где R_{15} представляет собой H, C_{1-10} -алкил, C_{2-10} -алкенил, C_{2-10} -алкинил, арил или гетероарил,

при этом, если соединение имеет стереохимию структуры III



III

то

один из R_1 или R_2 представляет собой $-C(=O)OH$, и другой из R_1 или R_2 представляет собой $-C(=O)OR_{13}$ или $-C(=O)O$ -алкил- R_{14} ,

где

R_{13} представляет собой циклоалкил, арил или гетероарил, и

R_{14} представляет собой циклоалкил, арил или гетероарил; и

$R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}$ и R_{12} каждый независимо представляют собой H , $-OH$, $-OR_{15}$ или галоген,

где R_{15} представляет собой H , C_{1-10} -алкил, C_{2-10} -алкенил, C_{2-10} -алкинил, арил или гетероарил,

или его энантиомера или рацемата;

или его фармацевтически приемлемой соли.

57. Способ по п. 55 или 56, отличающийся тем, что рак представляет собой рак простаты, рак кожи или рак молочной железы.

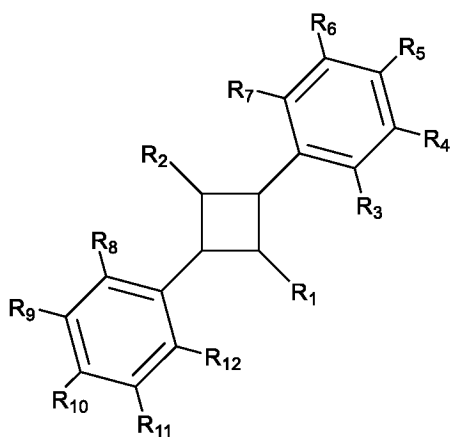
58. Способ по любому из пп. 55-57, отличающийся тем, что рак представляет собой лекарственно-устойчивый рак простаты.

59. Способ по любому из пп. 55-58, отличающийся тем, что рак представляет собой метастатический рак простаты.

60. Способ по любому из пп. 55-59, дополнительно включающий введение субъекту таксана в комбинации с указанным соединением.

61. Способ по п. 60, отличающийся тем, что таксан представляет собой доцетаксел или кабазитаксел.

62. Способ лечения у субъекта боли без побочных эффектов чрезмерного ингибирования FABP3, включающий введение субъекту эффективного количества соединения, имеющего структуру:



где

один из R_1 или R_2 представляет собой $-C(=O)OH$, и другой из R_1 или R_2 представляет собой $-C(=O)OR_{13}$ или $-C(=O)O$ -алкил- R_{14} ,

где

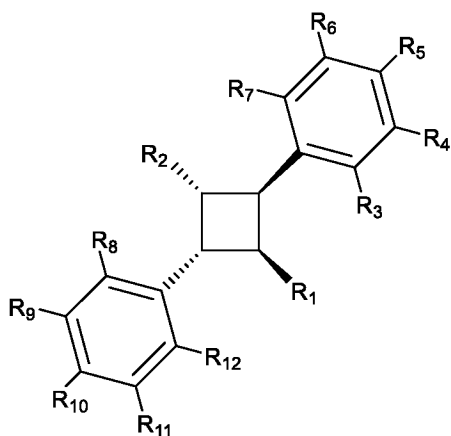
R_{13} представляет собой циклоалкил, арил или гетероарил, и

R_{14} представляет собой циклоалкил, арил или гетероарил; и

$R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}$ и R_{12} каждый независимо представляют собой H , $-OH$, $-OR_{15}$ или галоген,

где R_{15} представляет собой H , C_{1-10} -алкил, C_{2-10} -алкенил, C_{2-10} -алкинил, арил или гетероарил,

при этом, если соединение имеет стереохимию структуры I



I

то

один из R_1 или R_2 представляет собой $-C(=O)OH$, и другой из R_1 или R_2 представляет собой $-C(=O)OR_{13}$ или $-C(=O)O$ -алкил- R_{14} ,

где

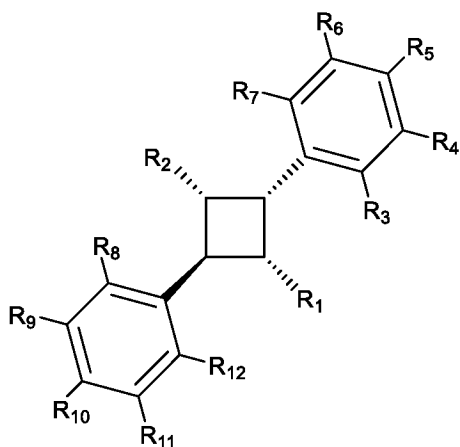
R_{13} представляет собой циклоалкил, арил или гетероарил, и

R_{14} представляет собой циклоалкил, арил или гетероарил; и

$R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}$ и R_{12} каждый независимо представляют собой H, -OH, $-OR_{15}$ или галоген,

где R_{15} представляет собой H, C_{1-10} -алкил, C_{2-10} -алкенил, C_{2-10} -алкинил, арил или гетероарил,

при этом, если соединение имеет стереохимию структуры II



II

то

один из R_1 или R_2 представляет собой $-C(=O)OH$, и другой из R_1 или R_2 представляет собой $-C(=O)OR_{13}$ или $-C(=O)O$ -алкил- R_{14} ,

где

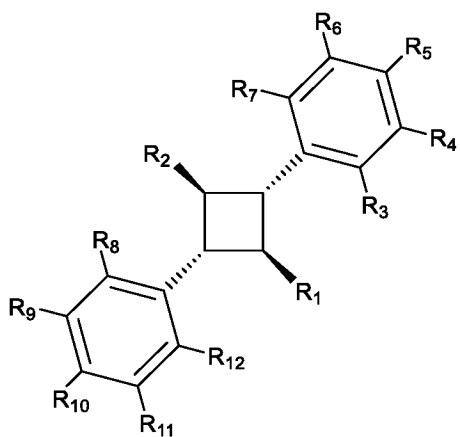
R_{13} представляет собой циклоалкил, арил или гетероарил, и

R_{14} представляет собой циклоалкил, арил или гетероарил; и

$R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}$ и R_{12} каждый независимо представляют собой H, -OH, $-OR_{15}$ или галоген,

где R_{15} представляет собой H, C_{1-10} -алкил, C_{2-10} -алкенил, C_{2-10} -алкинил, арил или гетероарил,

при этом, если соединение имеет стереохимию структуры III



III

то

один из R_1 или R_2 представляет собой $-C(=O)OH$, и другой из R_1 или R_2 представляет собой $-C(=O)OR_{13}$ или $-C(=O)O$ -алкил- R_{14} ,

где

R_{13} представляет собой циклоалкил, арил или гетероарил, и

R_{14} представляет собой циклоалкил, арил или гетероарил; и

$R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}$ и R_{12} каждый независимо представляют собой H , $-OH$, $-OR_{15}$ или галоген,

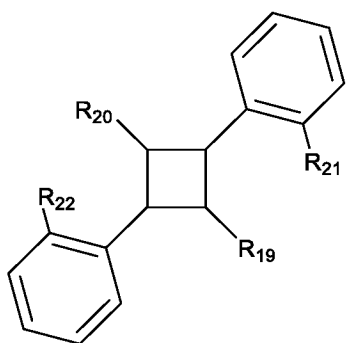
где R_{15} представляет собой H , C_{1-10} -алкил, C_{2-10} -алкенил, C_{2-10} -алкинил, арил или гетероарил,

или его энантиомера или рацемата;

или его фармацевтически приемлемой соли.

63. Способ по п. 62, отличающийся тем, что боль представляет собой ноцицептивную боль, нейрогенную боль, воспалительную боль или хроническую боль.

64. Способ по любому из пп. 55, 56 или 62, включающий введение субъекту эффективного количества соединения, имеющего структуру:



где

один из R_{19} или R_{20} представляет собой $-C(=O)OH$ и другой из R_{19} или R_{20} представляет собой $-C(=O)OR_{23}$ или $-C(=O)O$ -алкил- R_{24} ,

где

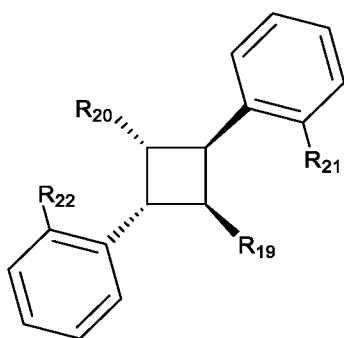
R_{23} представляет собой циклоалкил, арил или гетероарил, и

R_{24} представляет собой циклоалкил, арил или гетероарил; и

R_{21} и R_{22} каждый независимо представляют собой H , $-OH$, $-OR_{25}$ или галоген

где R_{25} представляет собой H , C_{1-10} -алкил, C_{2-10} -алкенил, C_{2-10} -алкинил, арил или гетероарил,

при этом, если соединение имеет стереохимию структуры VII



VII

то

один из R_{19} или R_{20} представляет собой $-C(=O)OH$ и другой из R_{19} или R_{20} представляет собой $-C(=O)OR_{23}$ или $-C(=O)O$ -алкил- R_{24} ,

где

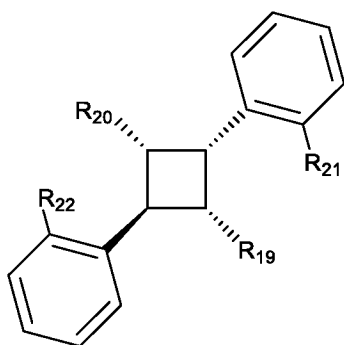
R_{23} представляет собой циклоалкил, арил или гетероарил, и

R_{24} представляет собой циклоалкил, арил или гетероарил; и

R_{21} и R_{22} каждый независимо представляют собой H , $-OH$, $-OR_{25}$ или галоген

где R_{25} представляет собой H , C_{1-10} -алкил, C_{2-10} -алкенил, C_{2-10} -алкинил, арил или гетероарил,

при этом, если соединение имеет стереохимию структуры VIII



VIII

то

один из R_{19} или R_{20} представляет собой $-C(=O)OH$ и другой из R_{19} или R_{20} представляет собой $-C(=O)OR_{23}$ или $-C(=O)O$ -алкил- R_{24} ,

где

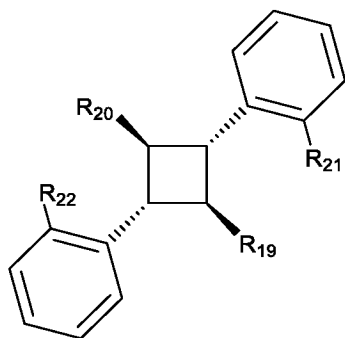
R_{23} представляет собой циклоалкил, арил или гетероарил, и

R_{24} представляет собой циклоалкил, арил или гетероарил; и

R_{21} и R_{22} каждый независимо представляют собой H , $-OH$, $-OR_{25}$ или галоген

где R_{25} представляет собой H , C_{1-10} -алкил, C_{2-10} -алкенил, C_{2-10} -алкинил, арил или гетероарил,

при этом, если соединение имеет стереохимию структуры IX



IX

то

один из R_{19} или R_{20} представляет собой $-C(=O)OH$ и другой из R_{19} или R_{20} представляет собой $-C(=O)OR_{23}$ или $-C(=O)O$ -алкил- R_{24} ,

где

R_{23} представляет собой циклоалкил, арил или гетероарил, и

R_{24} представляет собой циклоалкил, арил или гетероарил; и

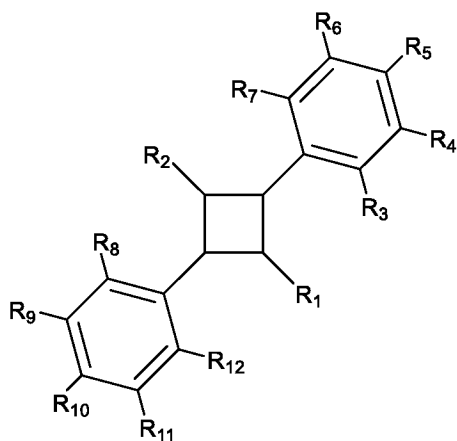
R_{21} и R_{22} каждый независимо представляют собой H, -OH, -OR₂₅ или галоген

где R_{25} представляет собой H, C₁₋₁₀-алкил, C₂₋₁₀-алкенил, C₂₋₁₀-алкинил, арил или гетероарил,

или его энантиомера или рацемата;

или его фармацевтически приемлемой соли.

65. Способ по п. 55, 56 или 62, включающий введение субъекту эффективного количества соединения, имеющего структуру:



где

один из R_1 или R_2 представляет собой $-C(=O)OH$, и другой из R_1 или R_2 представляет собой $-C(=O)OR_{13}$ или $-C(=O)O$ -алкил- R_{14} ,

где

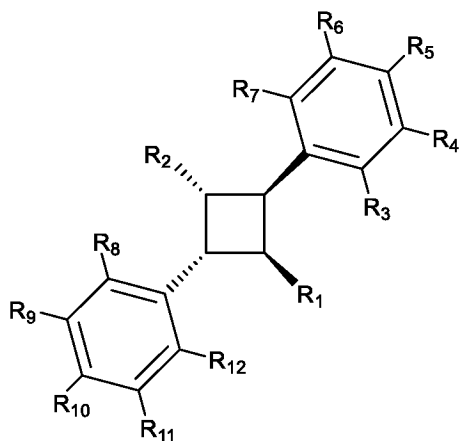
R_{13} представляет собой циклоалкил, арил или гетероарил, и

R_{14} представляет собой циклоалкил, арил или гетероарил; и

$R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}$ и R_{12} каждый независимо представляют собой H, -OH, -OR₁₅ или галоген,

где R_{15} представляет собой H, C₁₋₁₀-алкил, C₂₋₁₀-алкенил, C₂₋₁₀-алкинил, арил или гетероарил,

при этом, если соединение имеет стереохимию структуры I



I

то

один из R_1 или R_2 представляет собой $-C(=O)OH$, и другой из R_1 или R_2 представляет собой $-C(=O)OR_{13}$ или $-C(=O)O$ -алкил- R_{14} ,

где

R_{13} представляет собой циклоалкил, арил или гетероарил, и

R_{14} представляет собой циклоалкил, арил или гетероарил; и

$R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}$ и R_{12} каждый независимо представляют собой H, -OH, -OR₁₅ или галоген,

где R_{15} представляет собой H, C₁₋₁₀-алкил, C₂₋₁₀-алкенил, C₂₋₁₀-алкинил, арил или гетероарил,

причем, если один из R_1 или R_2 представляет собой $-C(=O)OH$, и $R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}$ и R_{12} каждый представляют собой H, то другой из R_1 или R_2 отличается от $-C(=O)OR_{13}$, где R_{13} обозначает метил, 2-пропил, пентил, октил, $-CH_2C(O)CH_3$, 1-нафталин, 2-нафталин, 2-индан, 2-метилфенил, 2-йодфенил, 2-этинилфенил, 2-(1,1'-бифенил), 3-(1,1'-бифенил), 4-(1,1'-бифенил), 2-(2'-гидрокси-1,1'-бифенил), 2,4,5-трихлорфенил, 2-фенилциклогексил, 1-нафталин-6-ацетамид, 1-нафталин-5-этин, циклогексил, 3-[1-(3,6,9-триоксадодеканил)-1,2,3-триазол-4-ил]фенил, или $-C(=O)O$ -алкил- R_{14} , где алкил представляет собой разветвленный C₂-алкил и R_{14} представляет собой фенил, или алкил представляет собой C₁-алкил и R_{14} представляет собой фенил, 4-

метоксифенил, 4-фторфенил, 4-бромфенил или 9-флуорен,

причем, если один из R_1 или R_2 представляет собой $-C(=O)OH$, и $R_4, R_5, R_6, R_7, R_9, R_{10}, R_{11}$ и R_{12} каждый представляют собой H и R_3 и R_8 каждый представляют собой $-OCH_3$, то другой из R_1 или R_2 отличается от $-C(=O)OR_{13}$, где R_{13} представляет собой 1-нафталин, 2-нафталин, 2-фенилциклогексил, или $-C(=O)O$ -алкил- R_{14} , где алкил представляет собой C_1 -алкил и R_{14} представляет собой 9-флуорен,

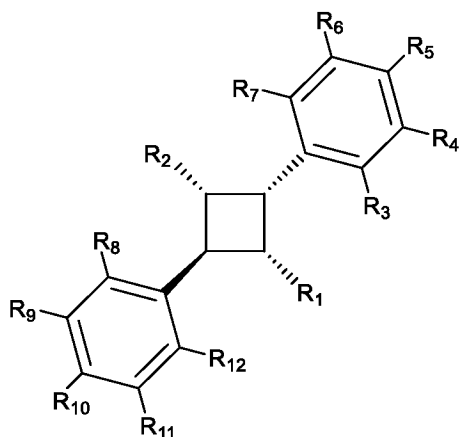
причем, если один из R_1 или R_2 представляет собой $-C(=O)OH$, и $R_4, R_5, R_6, R_7, R_9, R_{10}, R_{11}$ и R_{12} каждый представляют собой H и R_3 и R_8 обозначают каждый $-Cl$ или $-Br$, то другой из R_1 или R_2 отличается от $-C(=O)OR_{13}$, где R_{13} представляет собой 2-фенилциклогексил,

причем, если один из R_1 или R_2 представляет собой $-C(=O)OH$, и $R_4, R_5, R_6, R_9, R_{10}$ и R_{11} каждый представляют собой H и R_3, R_7, R_8 и R_{12} обозначают каждый $-Cl$, то другой из R_1 или R_2 отличается от $-C(=O)OR_{13}$, где R_{13} представляет собой 2-фенилциклогексил,

причем, если один из R_1 или R_2 представляет собой $-C(=O)OH$, и $R_3, R_4, R_6, R_7, R_8, R_9, R_{11}$ и R_{12} каждый представляют собой H и R_5 и R_{10} обозначают каждый $-OH$, то другой из R_1 или R_2 отличается от $-C(=O)OR_{13}$, где R_{13} представляет собой 1-нафталин,

причем, если один из R_1 или R_2 представляет собой $-C(=O)OH$, и $R_3, R_6, R_7, R_8, R_{11}$ и R_{12} каждый представляют собой H , R_4 и R_9 обозначают каждый OCH_3 , и R_5 и R_{10} обозначают каждый $-OH$, то другой из R_1 или R_2 отличается от $-C(=O)OR_{13}$, где R_{13} представляет собой 1-нафталин,

при этом, если соединение имеет стереохимию структуры II



II

то

один из R_1 или R_2 представляет собой $-C(=O)OH$, и другой из R_1 или R_2 представляет собой $-C(=O)OR_{13}$ или $-C(=O)O$ -алкил- R_{14} ,

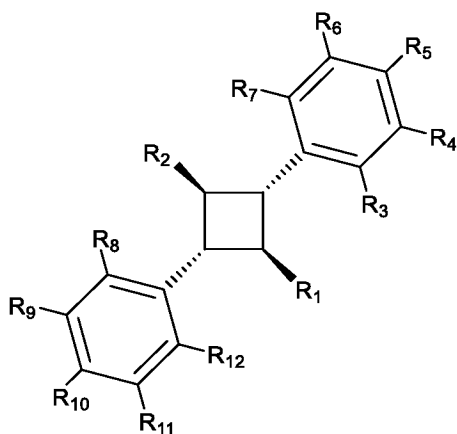
где

R_{13} представляет собой циклоалкил, арил или гетероарил, и
 R_{14} представляет собой циклоалкил, арил или гетероарил; и
 $R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}$ и R_{12} каждый независимо представляют собой H, -
 OH, $-OR_{15}$ или галоген,

где R_{15} представляет собой H, C_{1-10} -алкил, C_{2-10} -алкенил, C_{2-10} -алкинил, арил или гетероарил,

причем, если один из R_1 или R_2 представляет собой $-C(=O)OH$, и $R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}$ и R_{12} каждый представляют собой H, то другой из R_1 или R_2 отличается от $-C(=O)OR_{13}$, где R_{13} обозначает метил, 2-пропил, пентил, октил, $-CH_2C(O)CH_3$, 1-нафталин, 2-нафталин или 2-метилфенил, или $-C(=O)O$ -алкил- R_{14} , где алкил представляет собой разветвленный C_2 -алкил и R_{14} представляет собой фенил,

при этом, если соединение имеет стереохимию структуры III



III

то

один из R_1 или R_2 представляет собой $-C(=O)OH$, и другой из R_1 или R_2 представляет собой $-C(=O)OR_{13}$ или $-C(=O)O$ -алкил- R_{14} ,

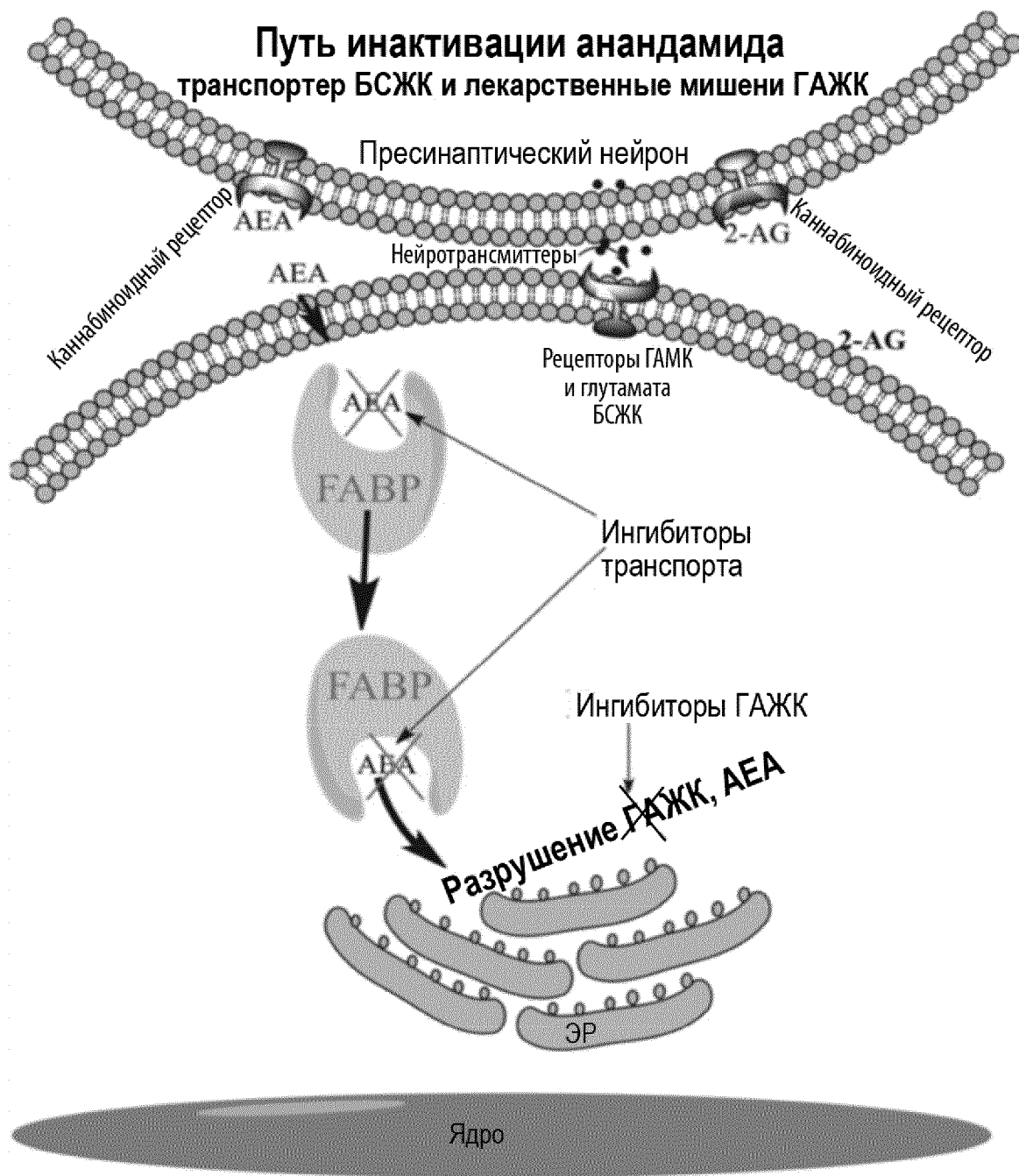
где

R_{13} представляет собой циклоалкил, арил или гетероарил, и
 R_{14} представляет собой циклоалкил, арил или гетероарил; и
 $R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}$ и R_{12} каждый независимо представляют собой H, -
 OH, $-OR_{15}$ или галоген,

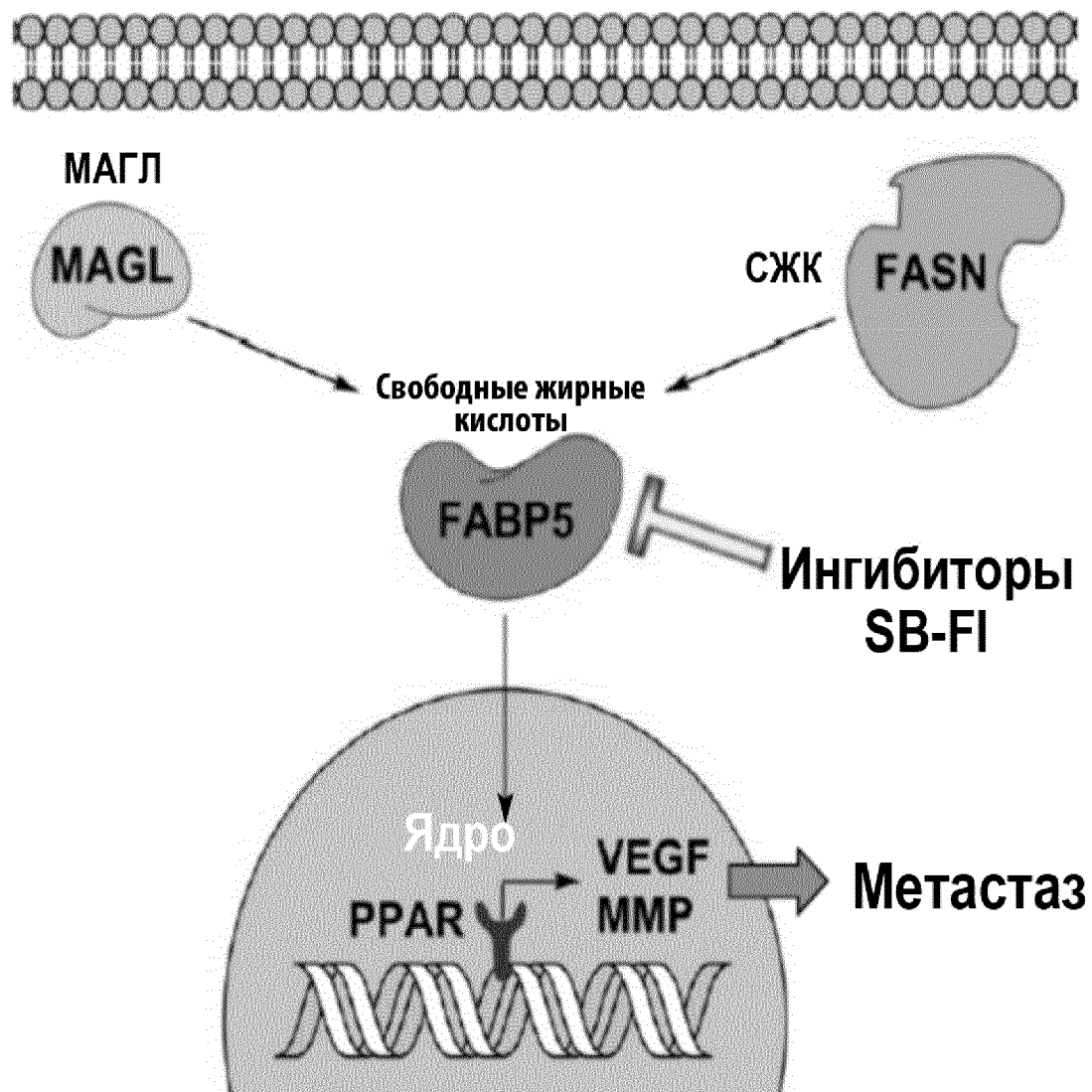
где R_{15} представляет собой H, C_{1-10} -алкил, C_{2-10} -алкенил, C_{2-10} -алкинил, арил или гетероарил,

или его энантиомера или рацемата;

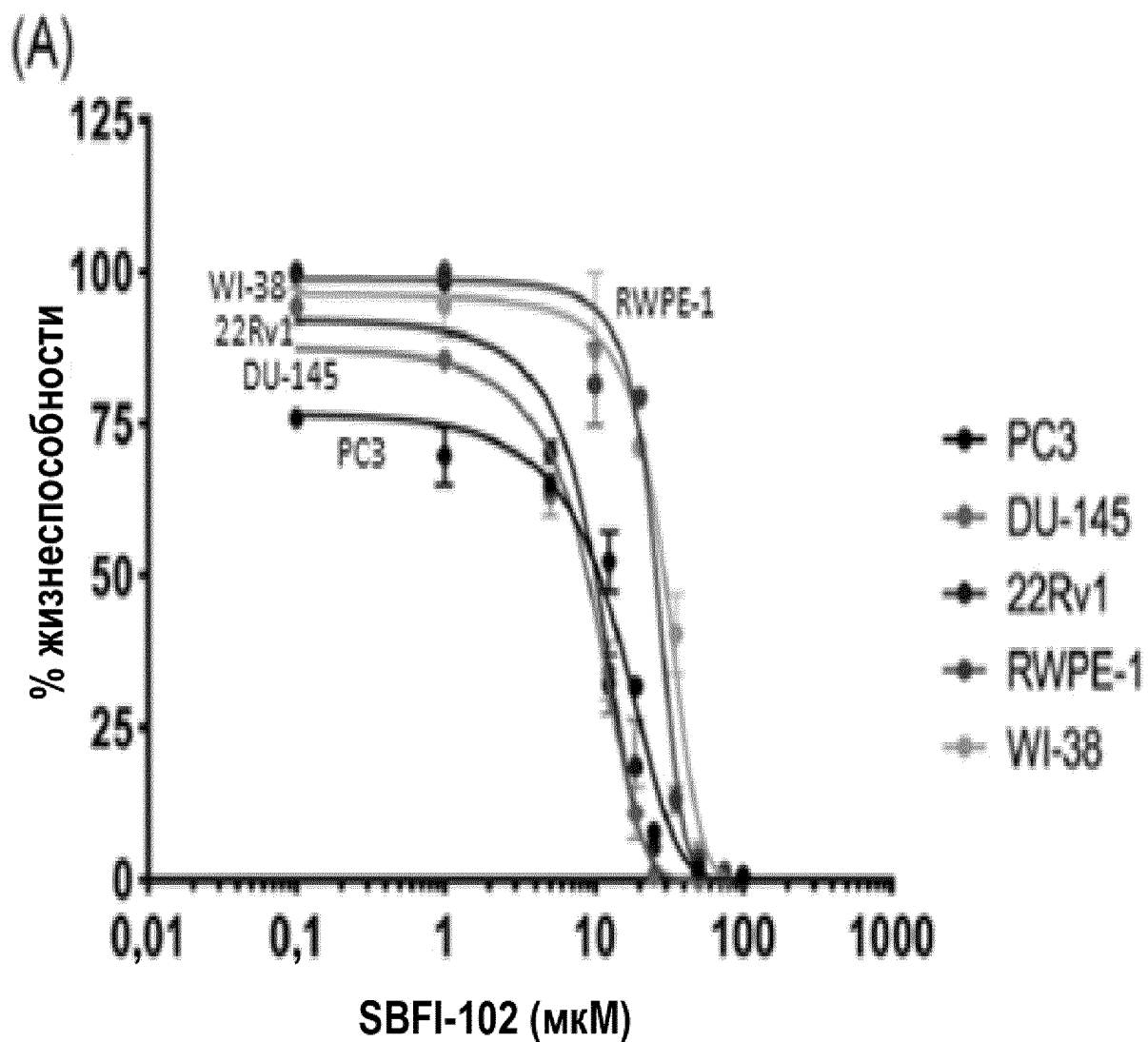
или его фармацевтически приемлемой соли.



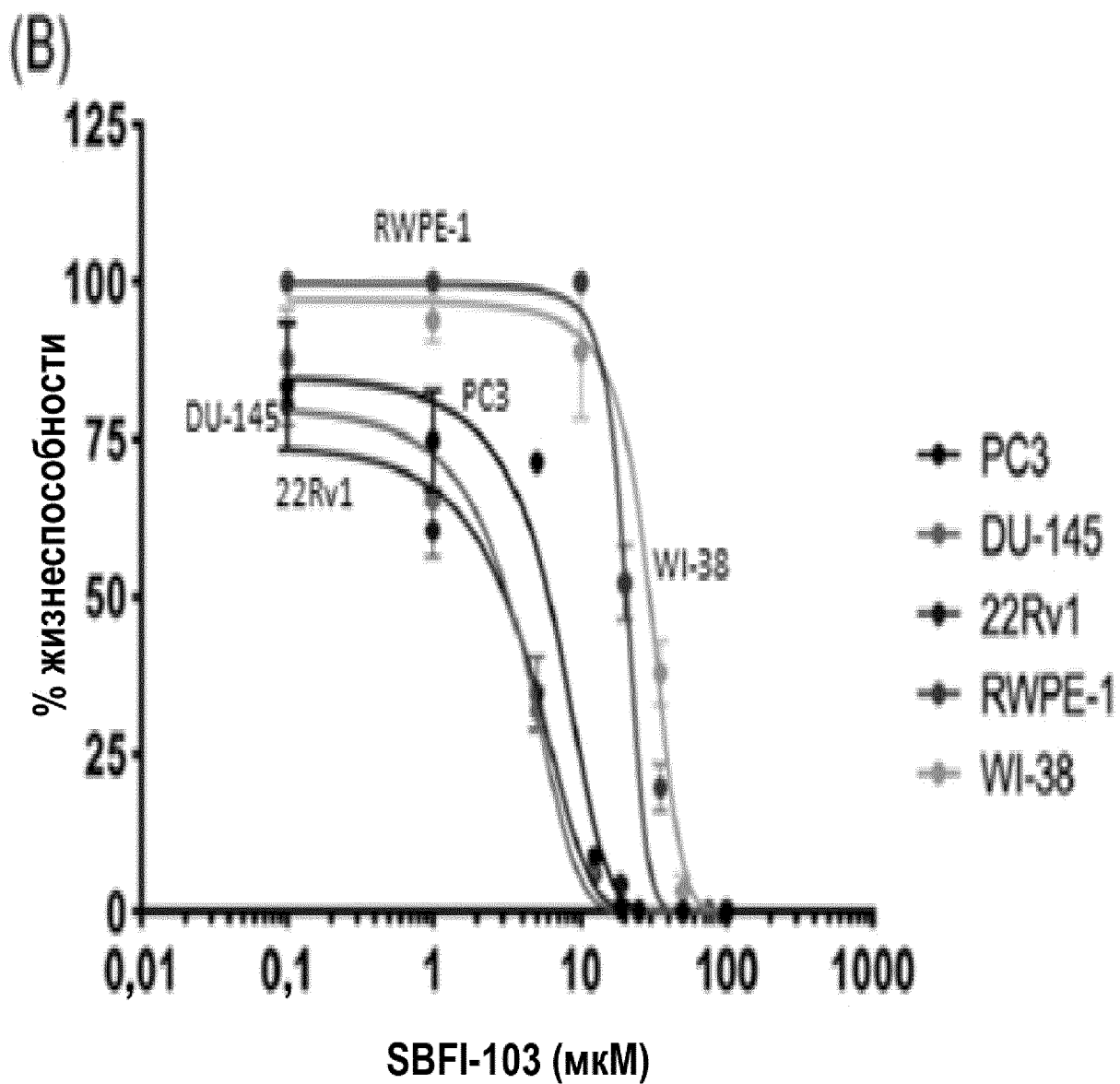
Фиг. 1



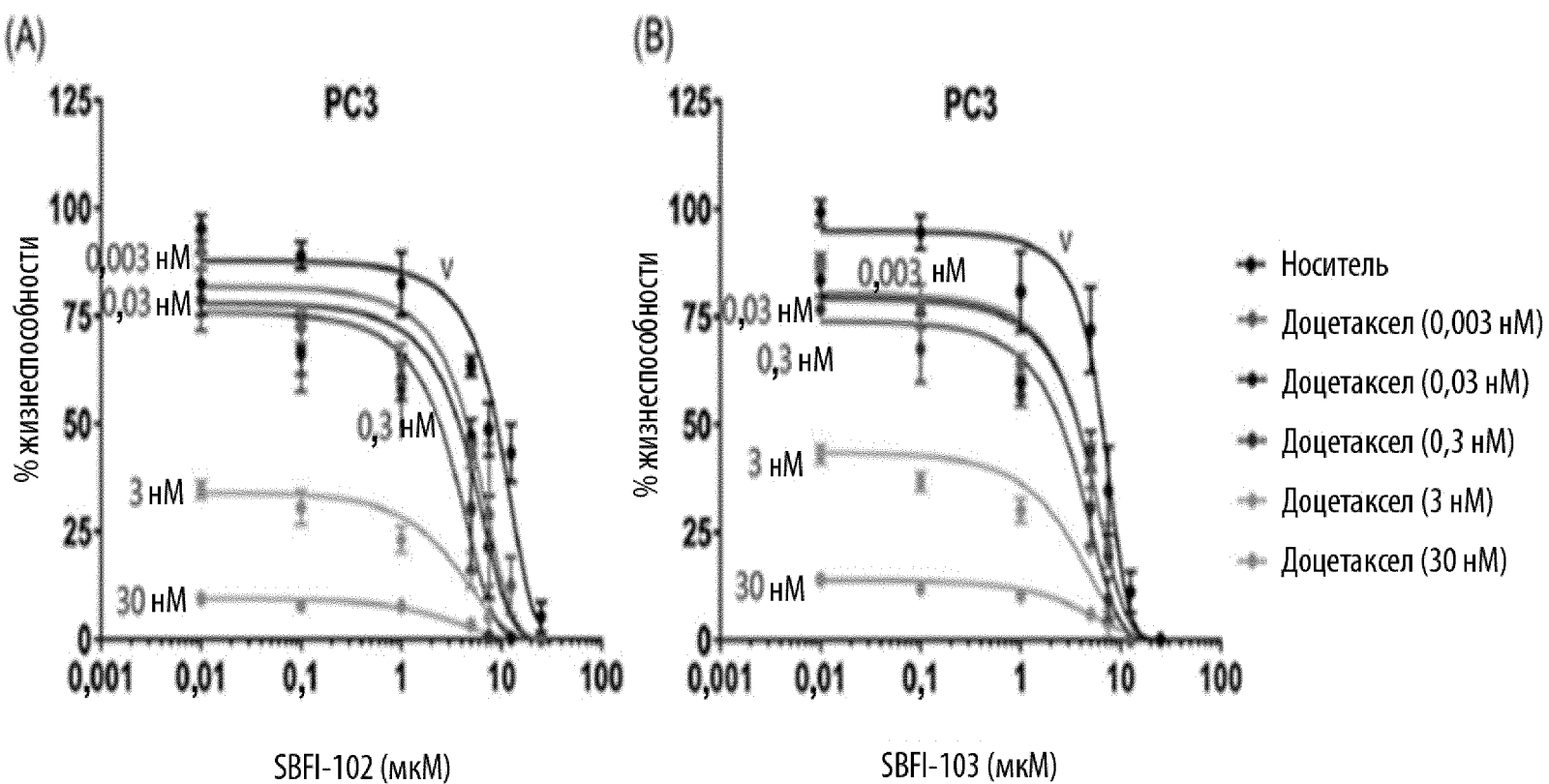
Фиг. 2



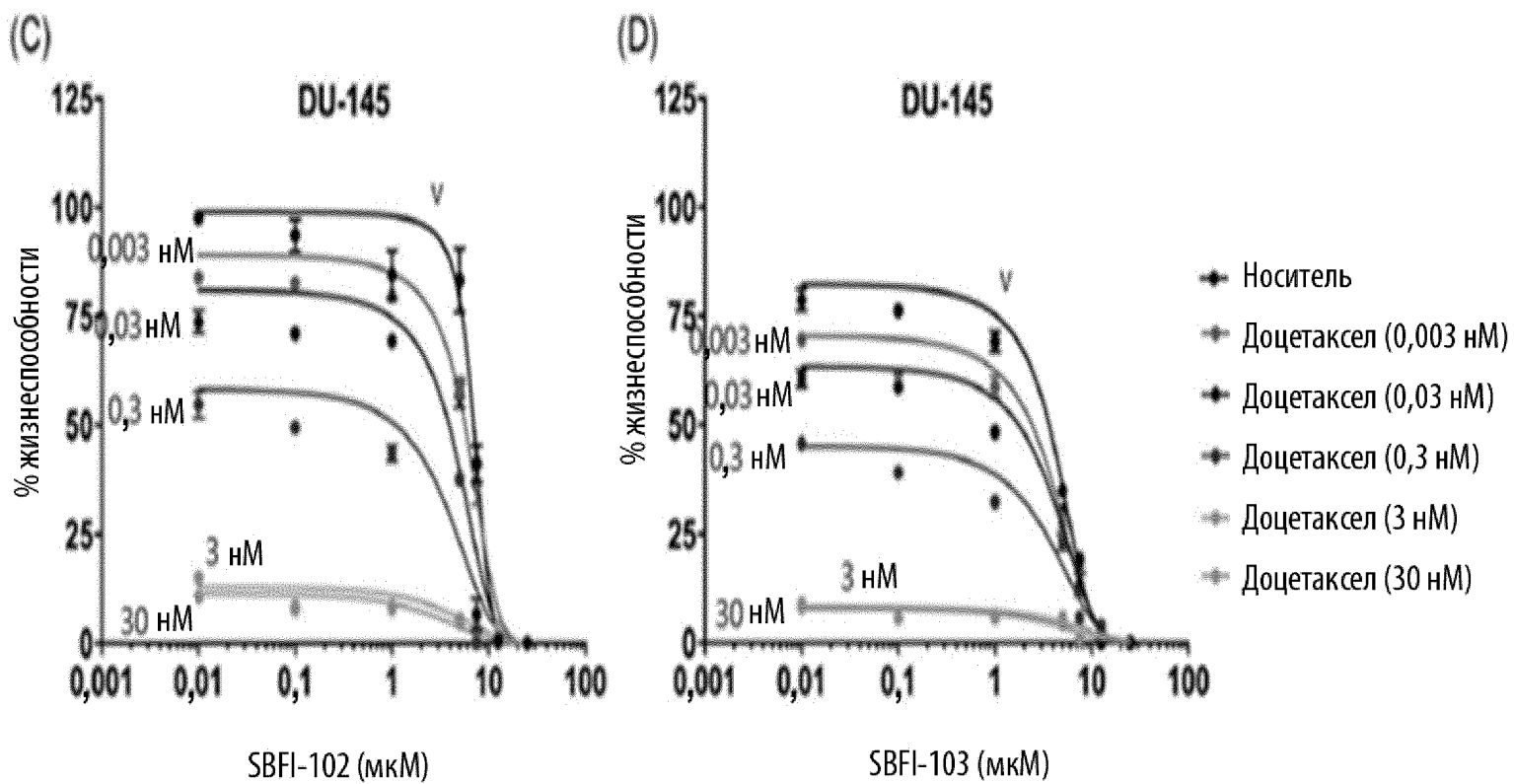
Фиг. 3А



Фиг. 3В

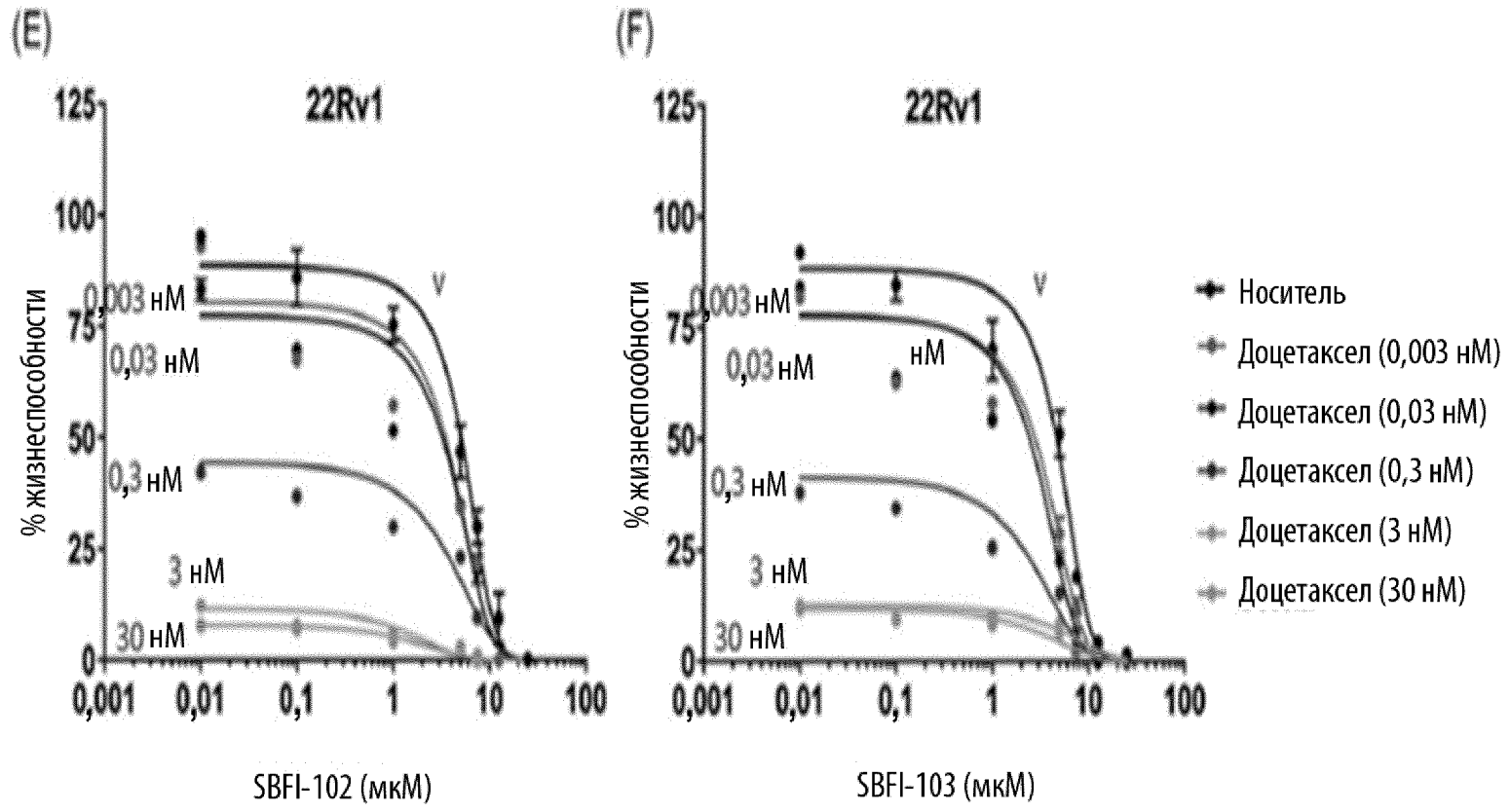


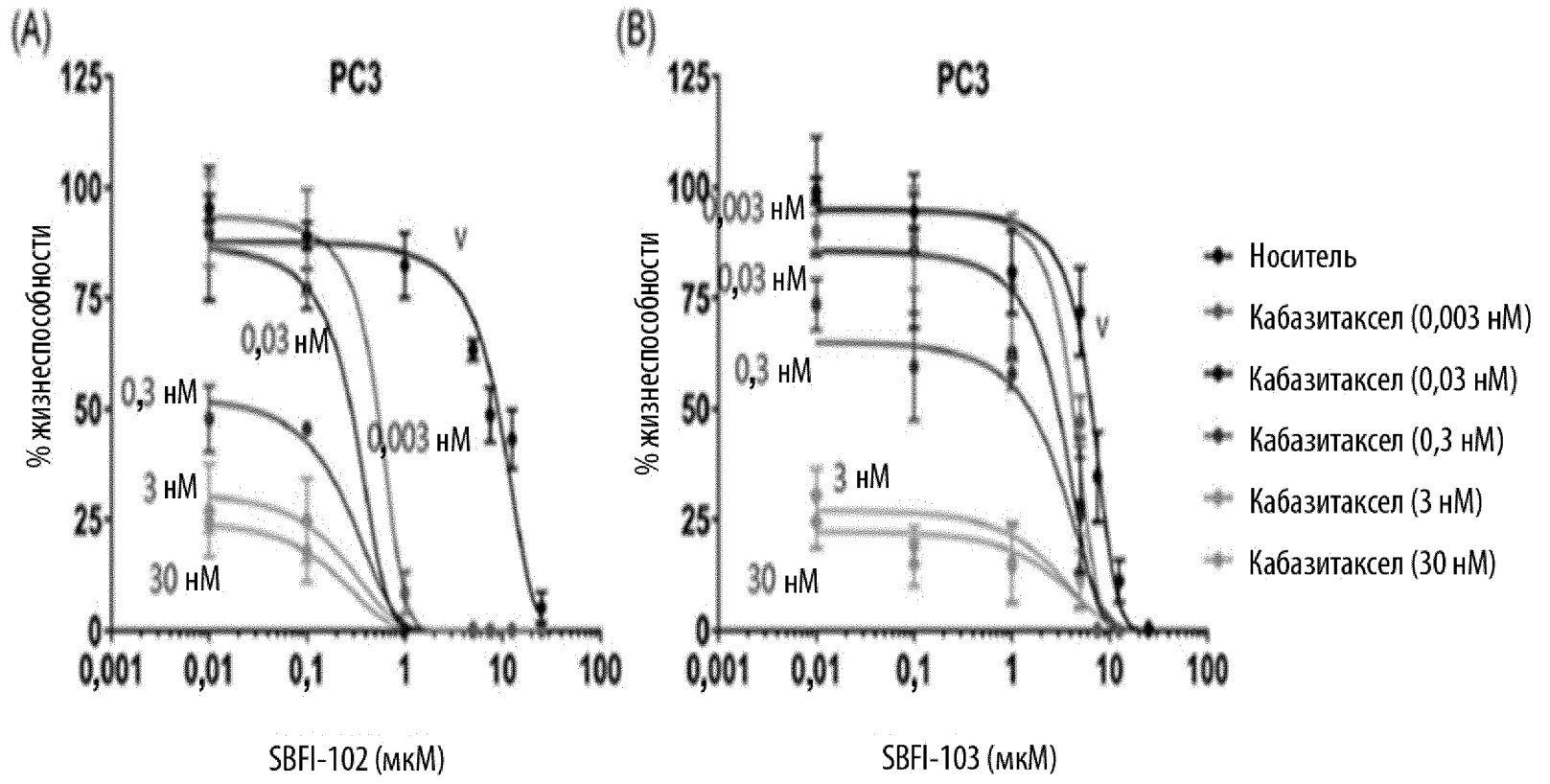
ФИГ. 4А-В



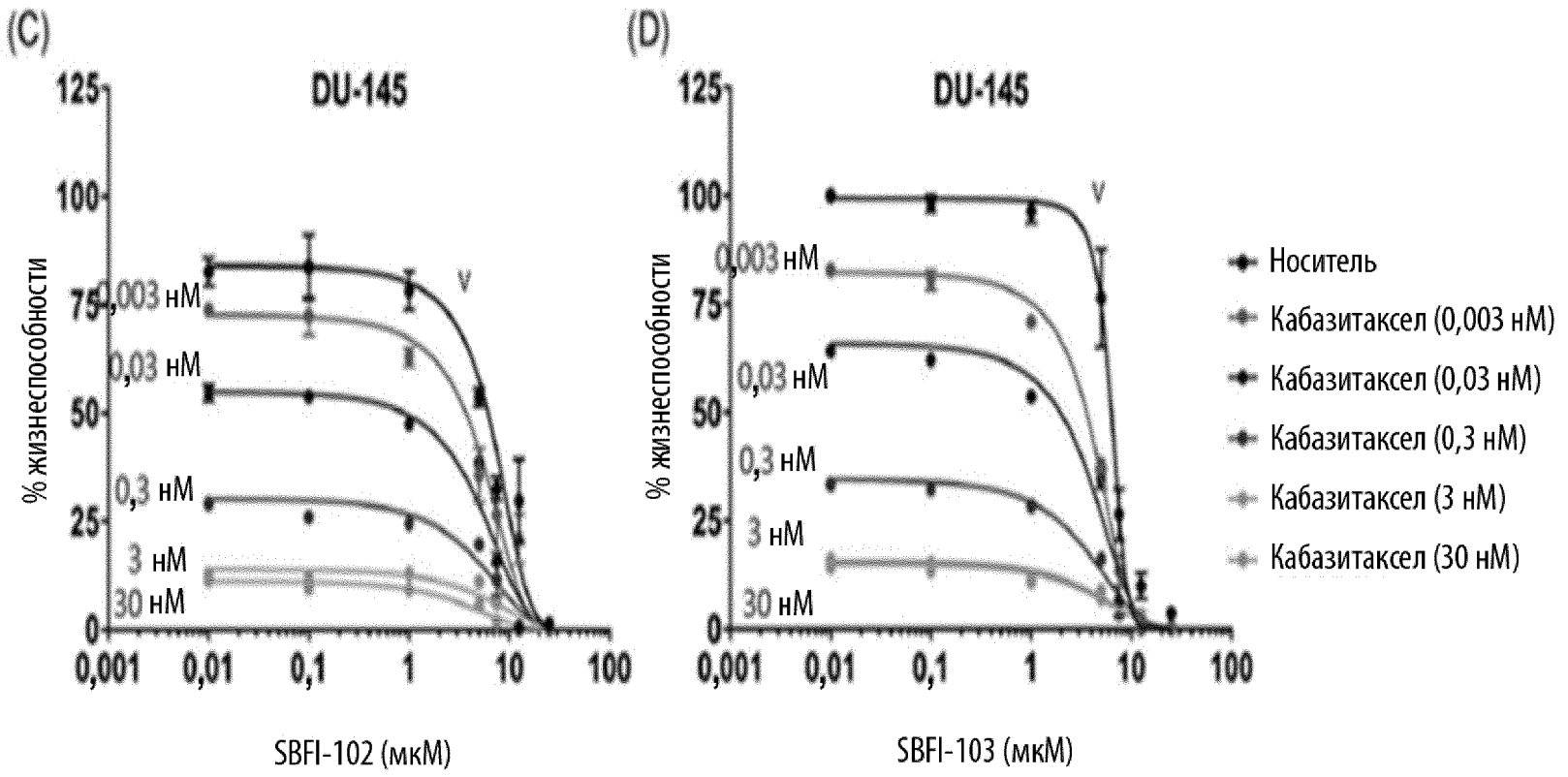
ФИГ. 4С-Д

ФИГ. 4E-F

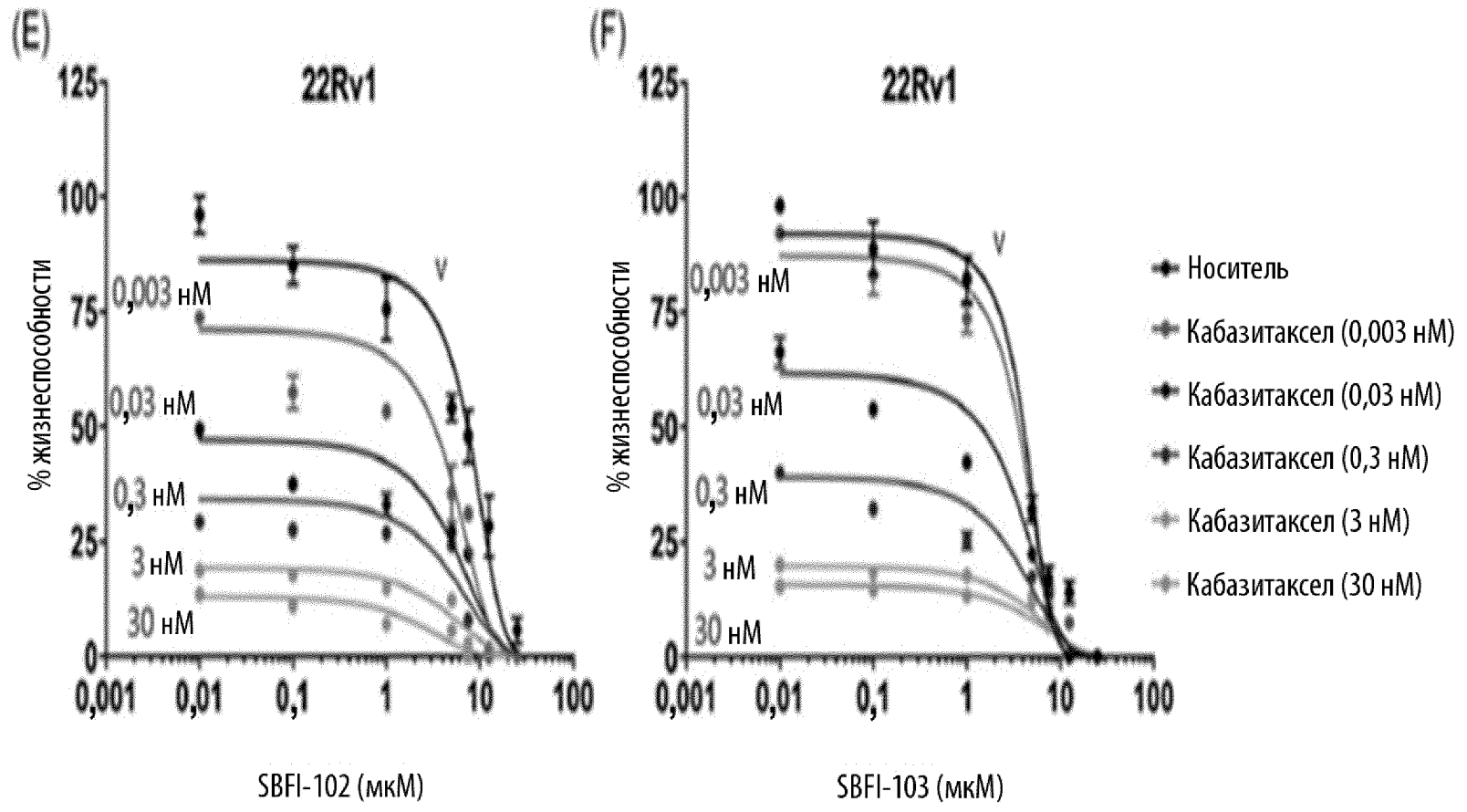




ФИГ. 5А-В

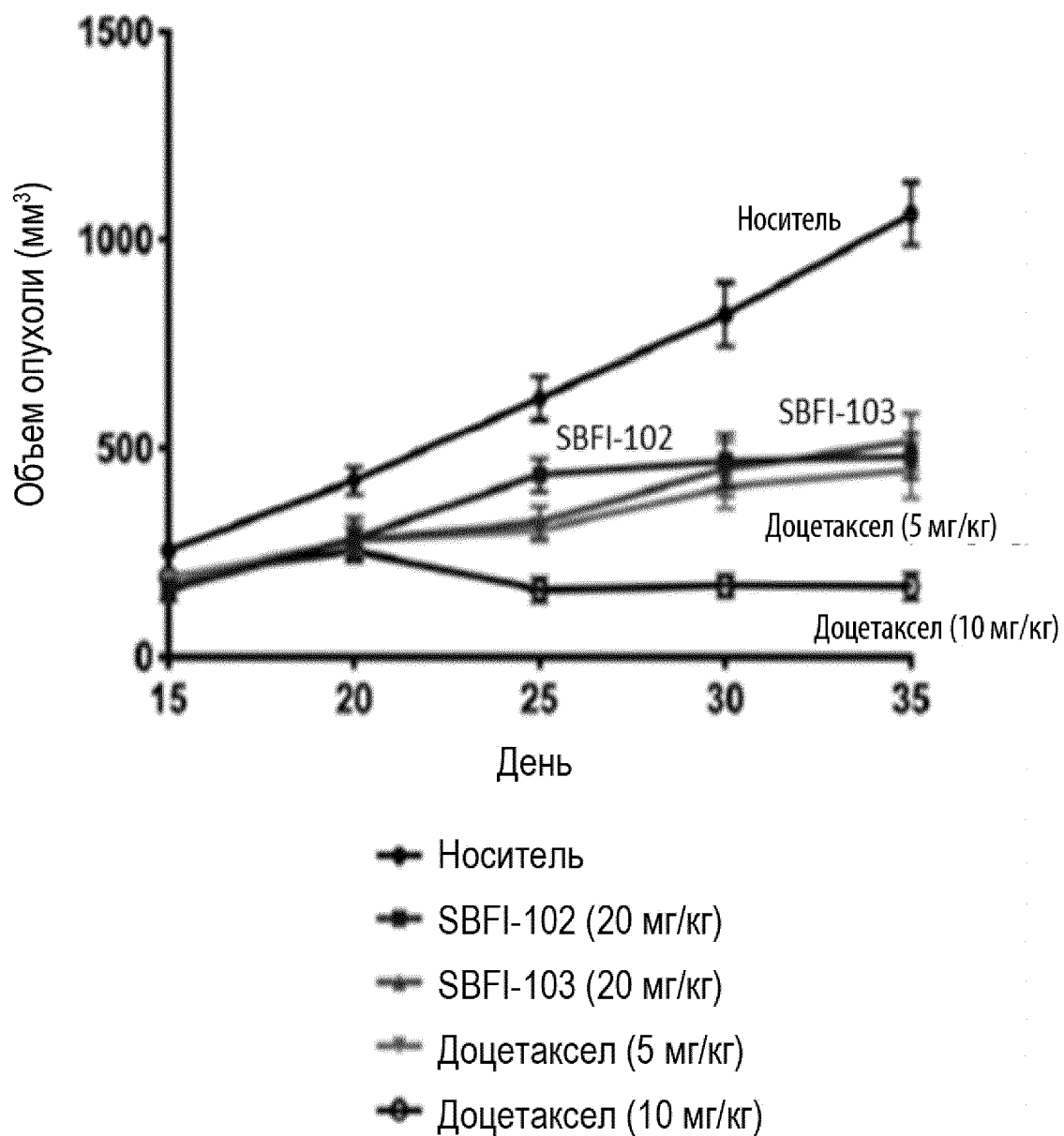


ФИГ. 5С-Д

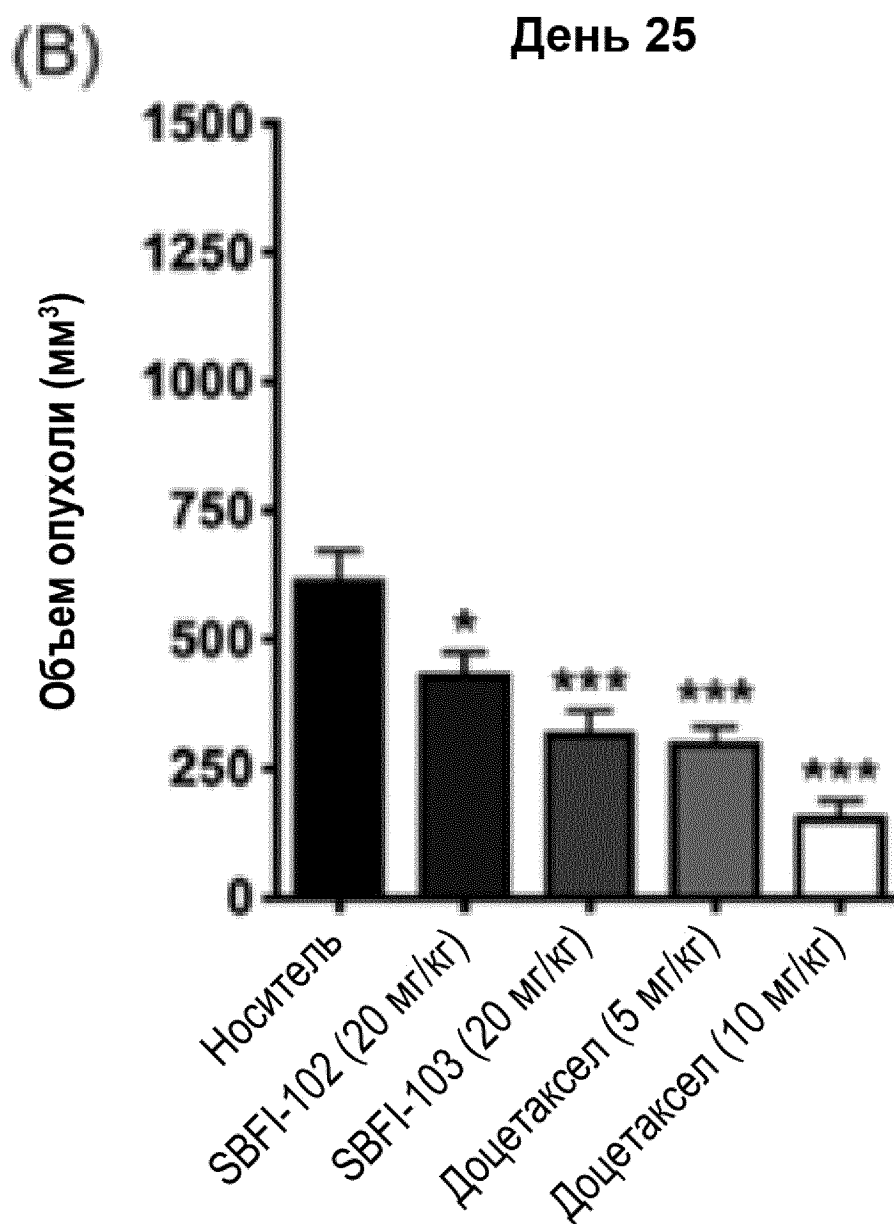


ФИГ. 5E-F

(A)



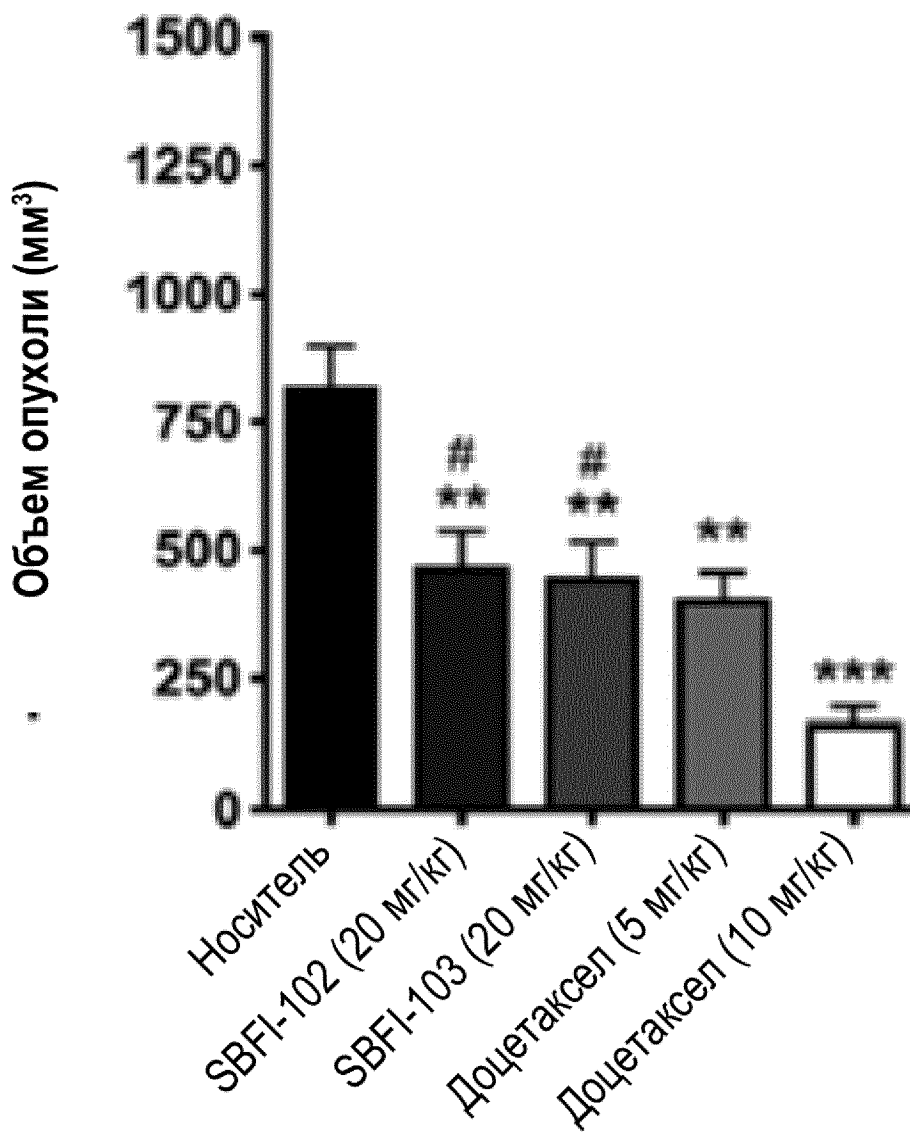
Фиг. 6А



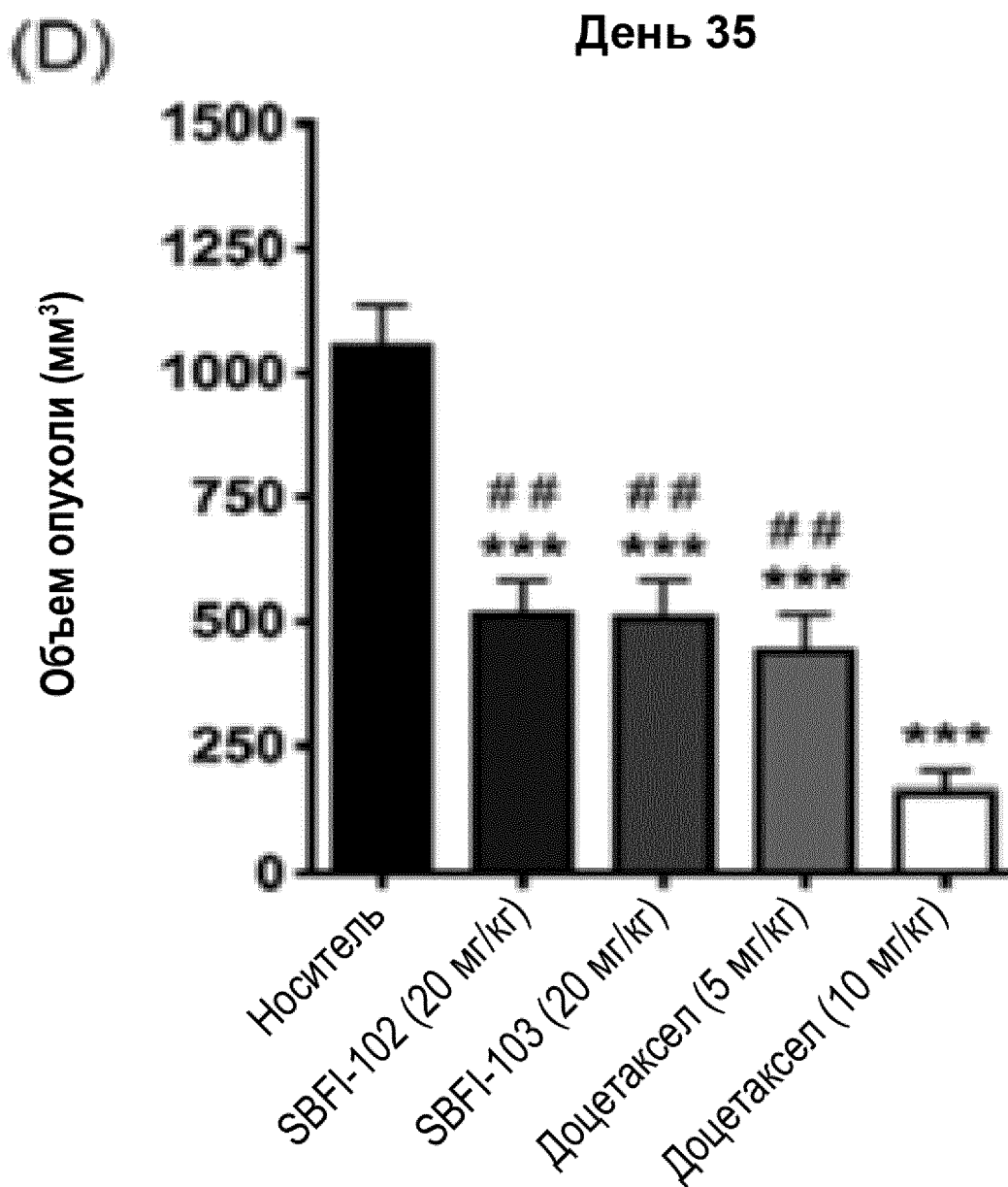
Фиг. 6В

(С)

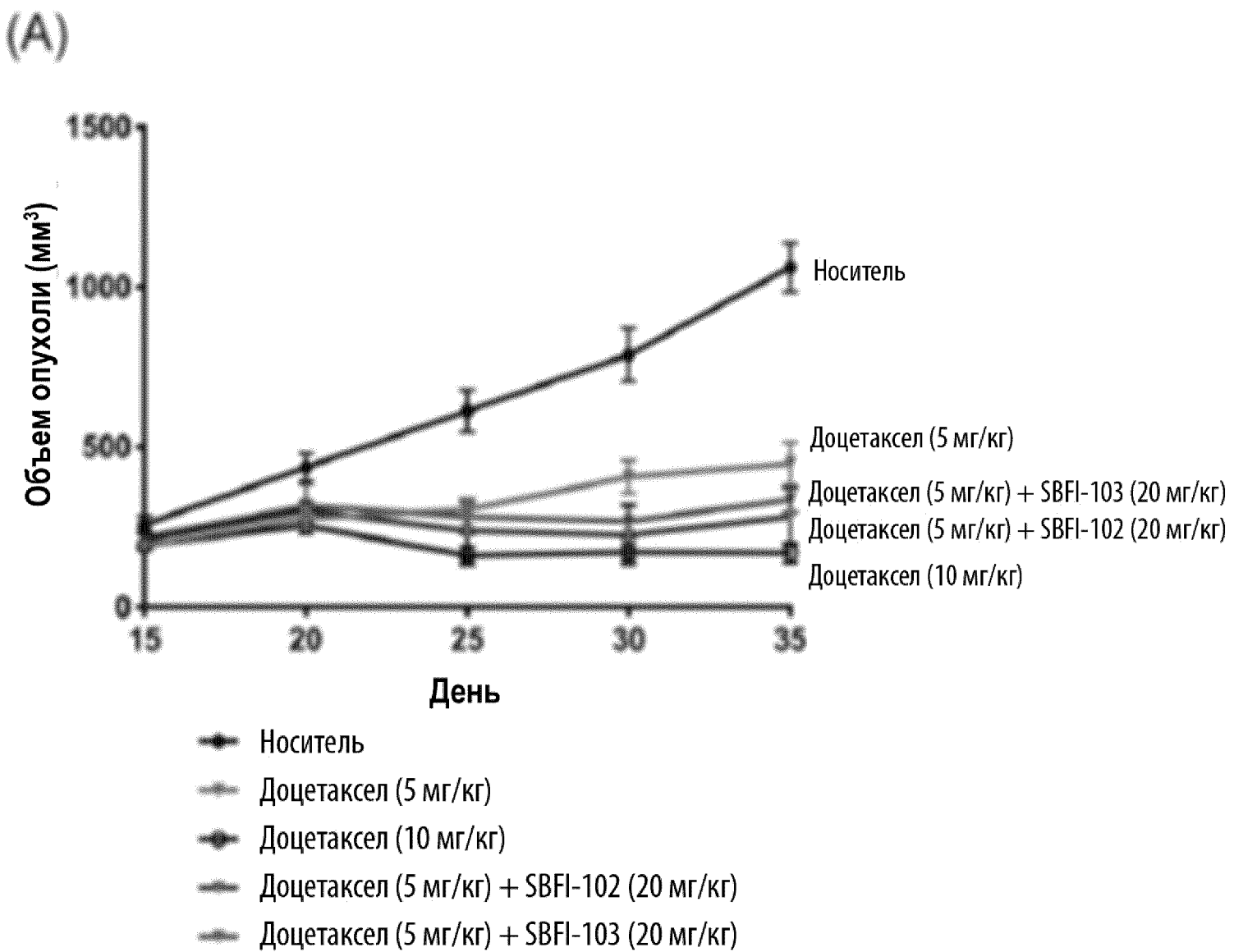
День 30



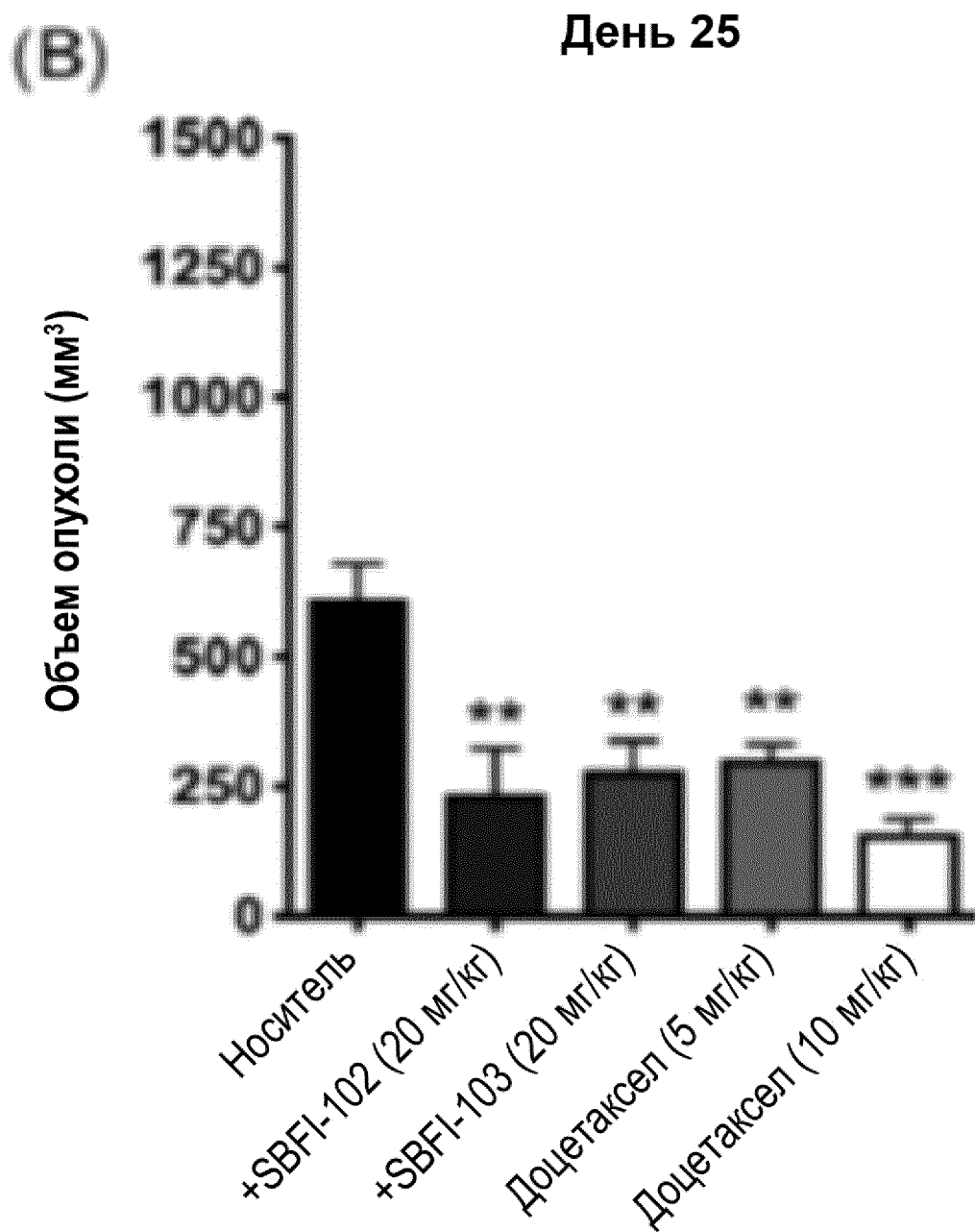
Фиг. 6С



Фиг. 6D



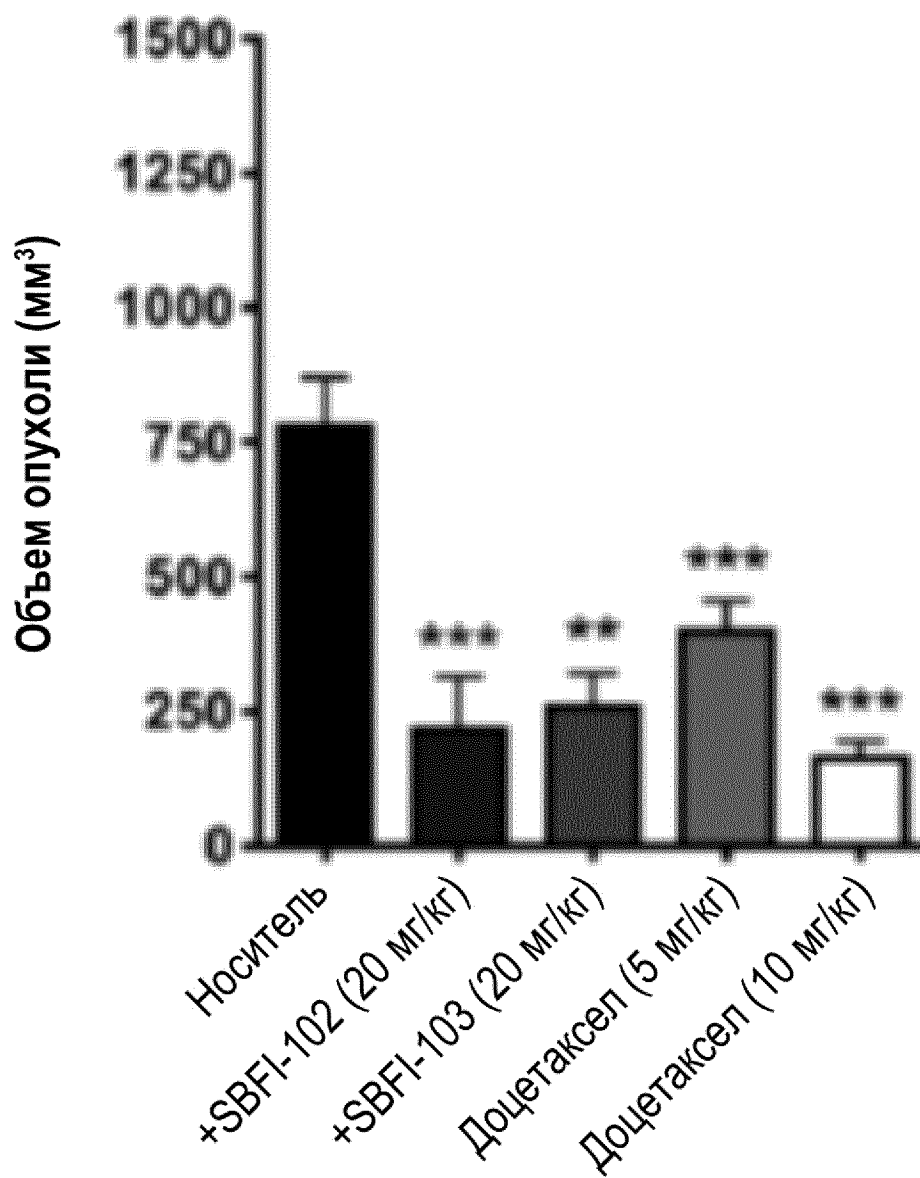
ФИГ. 7А



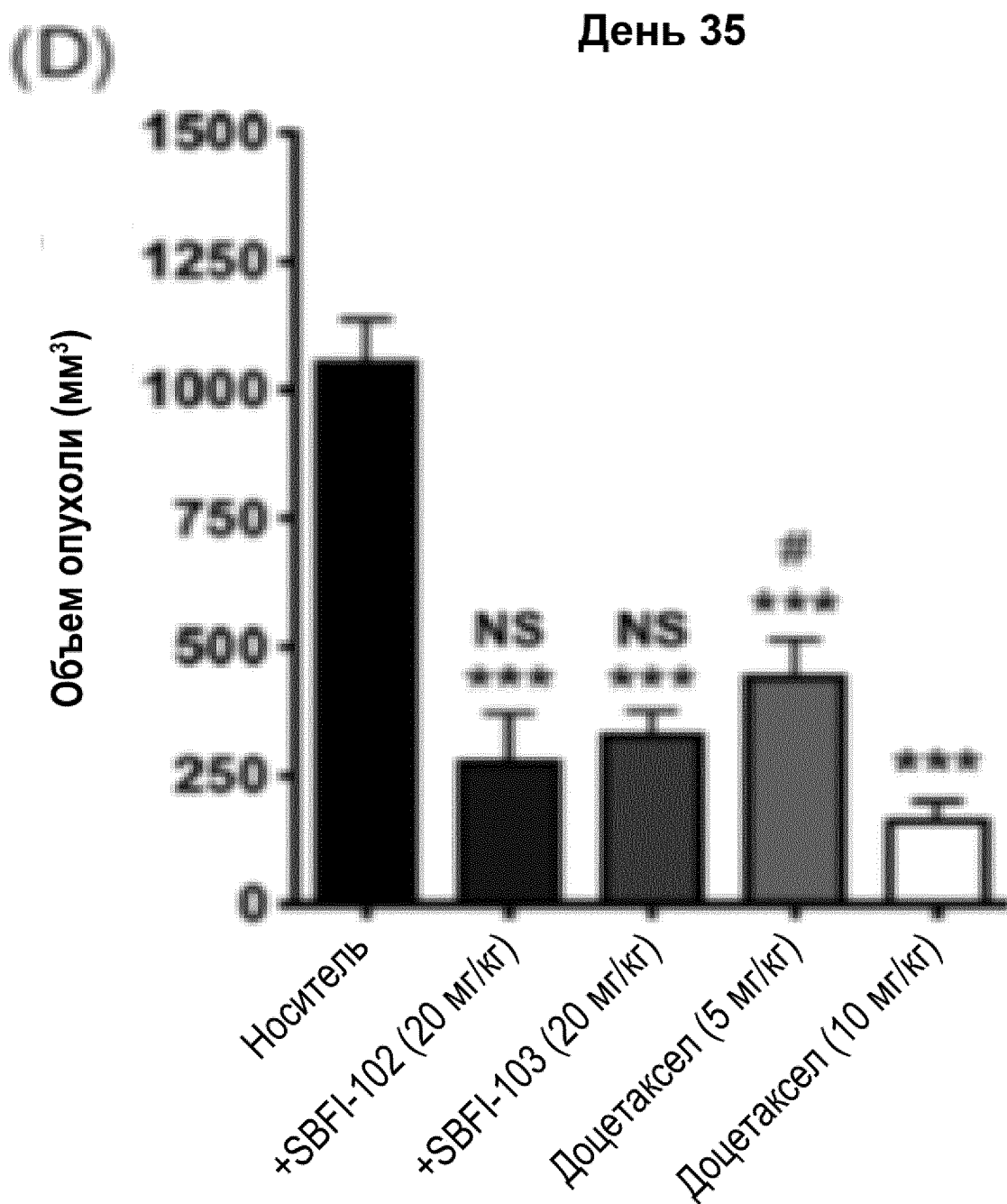
Фиг. 7B

(C)

День 30



Фиг. 7С



Фиг. 7D