

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **035494**(13) **B1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2020.06.25

(21) Номер заявки
201791585

(22) Дата подачи заявки
2011.10.26

(51) Int. Cl. **C07C 57/32** (2006.01)
C07C 59/52 (2006.01)
C07C 63/06 (2006.01)
C07C 63/08 (2006.01)
C07C 57/30 (2006.01)
A61K 31/192 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 35/04 (2006.01)

(54) СПОСОБ И ПРИМЕНЕНИЕ КОМПОЗИЦИИ ДЛЯ ИНГИБИРОВАНИЯ МИГРАЦИИ КЛЕТОК ОПУХОЛИ И ОБРАЗОВАНИЯ МЕТАСТАЗОВ

(31) **61/407,069**

(32) **2010.10.27**

(33) **US**

(43) **2018.05.31**

(62) **201370103; 2011.10.26**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
**ПРОМЕТИК ФАРМА СМТ
ЛИМИТЕД (GB)**

(72) Изобретатель:
**Ганьон Лин, Груа Брижит, Гиртс
Лилиан, Лорин Пьер, Пенне
Кристофер, Закари Було (CA)**

(74) Представитель:
Носырева Е.Л. (RU)

(56) COBURN Robert A. et al. Potential Salicylamide Antiplatelet Agents: In Vitro Antibacterial Activity against *Actinomyces viscosus*. J. Med. Chem., 1981, 24, pp. 1245-1249, с 1249, левая кол. - пример получения 5-п-гексилсалициловой кислоты (71) в смеси с растворителями этанол/вода для перекристаллизации из этой смеси

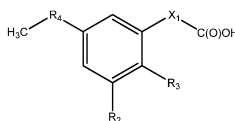
WO-A2-2004058787

ORTAR Giorgio et al. New N-Arachidonoylserotonin Analogues with Potential "Dual" Mechanism of Action against Pain. J. Med. Chem., 2007, 50, pp. 6554-6569, с 6563 левая кол., получение соединения 41, которое находится в смеси с водой

WO-A2-2005010202

US-A-5605930

(57) Заявленное изобретение относится к способу ингибирования миграции клеток опухоли и образования метастазов у субъекта, страдающего раком, включающему введение соединения, представленного формулой IA, или его фармацевтически приемлемой соли:



Формула IA,

где R₂ и R₃ независимо выбраны из H, OH, F или Cl; X₁ представляет собой (CH₂)_n, где n представляет собой 0, 1 или 2; и R₄ представляет собой (CH₂)_{m1}, (CH₂)_{q1}CH=CH или CH=CH(CH₂)_{q1}, где m1 представляет собой 4, 5 или 6 и q1 представляет собой 2 или 3. Заявленное изобретение также относится к применению фармацевтической композиции, содержащей соединение, представленное формулой IA, или его фармацевтически приемлемую соль, и фармацевтически приемлемый носитель, для ингибирования миграции клеток опухоли и образования метастазов у субъекта, страдающего раком.

B1**035494****035494****B1**

Область техники

Настоящее изобретение относится к области медицины. В частности, настоящее изобретение относится к соединениям, фармацевтическим композициям и их применению для лечения раковых заболеваний.

Уровень техники

"Рак" относится более чем к ста различным клиническим формам этого заболевания. Рак может возникать почти в каждой ткани организма, а в некоторых из них могут появляться даже несколько типов рака. Рак характеризуется патологическим ростом клеток, которые могут поражать ткань своего происхождения или распространяться в другие очаги. Фактически серьезность конкретного рака, или степень злокачественности, основывается на предрасположенности раковых клеток к инвазии и их способности распространяться. То есть, различные раковые заболевания у человека (например, карциномы) заметно отличаются по их способности распространяться из первичного очага или опухоли и метастазировать по всему организму. Действительно, процесс метастаза опухоли является губительным для выживаемости онкологического пациента. Хирург может удалить первичную опухоль, но метастазировавший рак обычно достигает слишком многих участков для возможности хирургического лечения. Для успешного метастазирования раковые клетки должны отделиться от первоначального расположения, проникнуть в кровеносный или лимфатический сосуд, перенестись в кровотоке к новому месту и образовать опухоль.

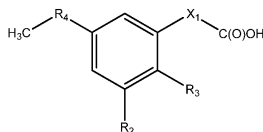
Двенадцать основных видов рака представляют рак простаты, рак молочной железы, рак легких, рак ободочной и прямой кишок, рак мочевого пузыря, неходжкинская лимфома, рак матки, меланома, рак почек, лейкоз, рак яичников и рак поджелудочной железы. Зачастую раковые заболевания могут более или менее эффективно лечиться химиотерапевтическими средствами (также упоминаемыми как цитотоксические лекарства). Однако, химиотерапевтические средства имеют два основных ограничения. Во-первых, химиотерапевтические средства не являются специфичными для раковых клеток и, в частности, при высоких дозах, они являются токсичными для нормальных быстро делящихся клеток. Во-вторых, с течением времени и при повторном применении у раковых клеток вырабатывается устойчивость к химиотерапевтическим средствам, в результате чего пропадает дальнейшая польза для пациента. Позже были исследованы другие способы лечения, направленные на ограничения, с которыми связано применение химиотерапевтических средств. Альтернативными хорошо изученными способами лечения являются хирургическое вмешательство, облучение и иммунотерапия. Однако эти способы лечения также обладают существенными ограничениями, особенно при раковых заболеваниях на поздней стадии. Так, например, хирургия имеет ограниченную способность полностью удалять обширные метастазы, облучение имеет ограниченную способность селективно доставлять радиацию и проникать в раковые клетки, а иммунотерапия (например, применение одобренных цитокинов) ограничена балансом между эффективностью и токсичностью. Поэтому исследуются другие относительно новые терапевтические подходы. Эти подходы включают применение ингибиторов протеинкиназы (неселективные и, следовательно, токсичные и предрасположенные к лекарственной устойчивости), агентов ангиогенеза (ограниченная эффективность и токсичность) и генной терапии (в настоящее время не достигла существенного успеха). Следовательно, все еще существует потребность в новых соединениях, которые являются эффективными (например, снижают размер опухоли и/или распространение метастазов) и обладают пониженной токсичностью, для лечения рака.

Настоящее изобретение направлено на удовлетворение потребности в соединениях, фармацевтических композициях и способах лечения для лечения раковых заболеваний. Дополнительные особенности настоящего изобретения станут понятными из обзора настоящего раскрытия, фигур и описания настоящего изобретения, представленных здесь.

Сущность изобретения

Настоящее изобретение относится к применению соединений и их композиций для лечения различных видов рака, включая, но не ограничиваясь этим, рак мочевого пузыря, рак молочной железы, рак ободочной и прямой кишок, рак почек, меланому, неходжкинскую лимфому, лейкоз, рак яичников, рак поджелудочной железы, рак простаты и рак матки.

Конкретный аспект настоящего изобретения относится к способу ингибирования миграции клеток опухоли и образования метастазов у субъекта, страдающего раком, который включает введение соединения, представленного формулой IA, или его фармацевтической приемлемой соли:



Формула IA,

где R₂ и R₃ независимо выбраны из H, OH, F или Cl;

X₁ представляет собой (CH₂)_n, где n представляет собой 0, 1 или 2; и

R_4 представляет собой $(CH_2)_{m1}$, $(CH_2)_{q1}CH=CH$ или $CH=CH(CH_2)_{q1}$, где $m1$ представляет собой 4, 5 или 6 и $q1$ представляет собой 2 или 3.

Еще один аспект настоящего изобретения относится к способу, где фармацевтически приемлемая соль представляет собой соль присоединения основания.

Еще один аспект настоящего изобретения относится к способу, где соль присоединения основания содержит противоион металла, который представляет собой натрий, калий, кальций, магний или литий. В предпочтительном варианте воплощения противоион металла представляет собой натрий.

Еще один аспект настоящего изобретения относится к способу, где соединение представляет собой любое из следующих соединений:

	Структура
Соединение I	
Соединение II	
Соединение III	
Соединение IV	
Соединение V	
Соединение VI	
Соединение VII	
Соединение VIII	
Соединение IX	
Соединение X	
Соединение XIII	
Соединение XXXVII	

Еще один аспект настоящего изобретения относится к способу, где соединение представляет собой соединение I, II, VIII, X или XIII. В предпочтительном варианте воплощения соединение представляет собой соединение I. В еще одном предпочтительном варианте воплощения соединение представляет собой соединение X.

Еще один аспект настоящего изобретения относится к способу, где соединение вводят в комбинации с противораковым средством, где указанное противораковое средство представляет собой декарбазин, доксорубин, даунорубин, циклофосфамид, бусульфекс, бусульфид, винбластин, винкристин, блеомицин, этопозид, топотекан, иринотекан, таксотер, таксол, 5-фторурацил, метотрексат, гемцитабин, цисплатин, карбоплатин, хлорамбуцил или любую их комбинацию.

Еще один аспект настоящего изобретения относится к способу, где рак представляет собой рак мочевого пузыря, рак молочной железы, рак ободочной и прямой кишки, рак почек, меланому, неходжкинскую лимфому, лейкоз, рак яичников, рак поджелудочной железы, рак простаты или рак матки, а субъект представляет собой пациента-человека. В предпочтительном варианте воплощения рак представляет собой рак мочевого пузыря, рак молочной железы, рак ободочной и прямой кишки, меланому, неходжкинскую лимфому, лейкоз, рак яичника, рак поджелудочной железы, рак простаты или рак матки.

Настоящее изобретение также относится к применению фармацевтической композиции, содержащей соединение, представленное формулой IA, или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель, для ингибирования миграции клеток опухоли и образования метастазов у субъекта, страдающего раком.

Еще один аспект настоящего изобретения относится к применению фармацевтической композиции, содержащей соединение, представленное формулой IA, или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель, для производства лекарственного средства для ингибирования миграции клеток опухоли и образования метастазов у субъекта, страдающего раком.

Еще один аспект настоящего изобретения относится к применению, где указанная композиция дополнительно содержит противораковое средство, где указанное противораковое средство представляет

собой декарбазин, доксорубин, даунорубин, циклофосфамид, бусуфлекс, бусульфан, винбластин, винкристин, блеомицин, этопозид, топотекан, иринотекан, таксотер, таксол, 5-фторурацил, метотрексат, гемцитабин, цисплатин, карбоплатин, хлорамбуцил или любую их комбинацию.

Еще один аспект настоящего изобретения относится к применению, где рак представляет собой рак мочевого пузыря, рак молочной железы, рак ободочной и прямой кишок, рак почки, меланому, неходжкинскую лимфому, лейкоз, рак яичника, рак поджелудочной железы, рак простаты или рак матки, а субъект представляет собой пациента-человека. В предпочтительном варианте воплощения рак представляет собой рак мочевого пузыря, рак молочной железы, рак ободочной и прямой кишок, меланому, неходжкинскую лимфому, лейкоз, рак яичника, рак поджелудочной железы, рак простаты или рак матки.

Дополнительные аспекты настоящего изобретения станут понятными специалистам в данной области из следующего описания, формулы изобретения и обобщений, представленных здесь.

Краткое описание фигур

Фиг. 1 является гистограммой, демонстрирующей влияние Соединения XVII на выработку ИЛ-12 *in vitro* (клетки RAW.264) в невоспалительных и воспалительных условиях.

Фиг. 2 является гистограммой, демонстрирующей влияние соединения I на TGF-индуцированную выработку CTGF в мезангиальных клетках человека *in vitro*.

Фиг. 3 является линейным графиком, демонстрирующим противоопухолевую эффективность деканоата натрия, доксорубина и их комбинации на первичную опухоль B16F10 у мышей.

Фиг. 4 является линейным графиком, демонстрирующим противоопухолевую эффективность гемцитабина с соединением XV на рак ортотопической поджелудочной железы Panc02 у мышей.

Фиг. 5 является линейным графиком, демонстрирующим противоопухолевую эффективность перорального введения соединения XV и циклофосфамида на рак молочной железы DA-3 у мышей.

Фиг. 6 является линейным графиком, демонстрирующим влияние перорального введения деканоата натрия и ацетилсалициловой кислоты (Aspirin™) (положительный контроль) на клетки первичной опухоли P815 у мышей.

Фиг. 7 является линейным графиком, демонстрирующим противоопухолевую эффективность деканоата натрия, соединения XV и ацетилсалициловой кислоты (Aspirin™) на первичную опухоль P815 у мышей.

Фиг. 8 является линейным графиком, демонстрирующим противоопухолевую эффективность деканоата натрия, соединения I, соединения II и ацетилсалициловой кислоты (Aspirin™) на первичную опухоль P815 у мышей.

Фиг. 9 является гистограммой, демонстрирующей антиметастатическую эффективность деканоата натрия и ацетилсалициловой кислоты (Aspirin™) на первичную опухоль P815 у мышей.

Фиг. 10 является гистограммой, демонстрирующей антиметастатическую эффективность соединения XV и ацетилсалициловой кислоты (Aspirin™) на первичную опухоль P815 у мышей.

Фиг. 11 является линейным графиком, демонстрирующим противоопухолевую эффективность деканоата натрия, гемцитабина и их комбинации на первичную опухоль LL/2 у мышей.

Фиг. 12 является линейным графиком, демонстрирующим противоопухолевую эффективность деканоата натрия, 5-фторурацила и их комбинации на первичную опухоль CT-26WT у мышей.

Фиг. 13 представляет линейный график, демонстрирующий противоопухолевую эффективность соединения XV, 5-фторурацила и их комбинации на первичную опухоль CT-26WT у мышей.

Фиг. 14 представляет линейный график, демонстрирующий противоопухолевую эффективность деканоата натрия, циклофосфамида и их комбинации на ксенотрансплантат опухоли простаты человека PC-3 у мышей.

Фиг. 15 представляет линейный график, демонстрирующий противоопухолевую эффективность перорального введения циклофосфамида (положительный контроль) и комбинации циклофосфамида с соединением XV на ксенотрансплантат рака опухоли человека PC-3 у мышей.

Фиг. 16 представляет линейный график, демонстрирующий противоопухолевую эффективность деканоата натрия, паклитаксела и их комбинации на рак поджелудочной железы Panc02 у мышей.

Фиг. 17 представляет линейный график, демонстрирующий противоопухолевую эффективность соединения XVII и ацетилсалициловой кислоты (Aspirin™) на первичную опухоль P815 у мышей.

Фиг. 18 представляет гистограмму, демонстрирующую антиметастатическую эффективность соединения XVII и ацетилсалициловой кислоты (Aspirin™) на метастаз в печень P815 у мышей.

Фиг. 19 представляет линейный график, демонстрирующий противоопухолевую эффективность деканоата натрия, Abraxane™ и их комбинации на опухоль поджелудочной железы человека MiaPaca-2 у мышей.

Фиг. 20 представляет гистограмму, демонстрирующую влияние соединения XVII на E-кадгерин в нормальных клетках НК-2 и TGF-β-индуцированных клетках EMT. ПЦР в реальном времени с использованием анализа генной экспрессии TaqMan® E-кадгерина человека, нормализованного к эндогенному контрольному образцу глицеральдегид 3-фосфат дегидрогеназы (GAPDH) человека; эталоном являются TGF-β-обработанные клетки в течение 24 ч (количественное выражение (RQ)=1)).

*обозначает $p < 0,05$, и

**обозначает $p < 0,01$ (t-критерий).

Фиг. 21 представляет гистограмму, демонстрирующую влияние соединения XVII на CTGF в нормальных клетках НК-2 и TGF- β -индуцированных клетках EMT. ПЦР в реальном времени с использованием анализа генной экспрессии TaqMan® CTGF человека, нормализованного к эндогенному контрольному образцу глицеральдегид 3-фосфат дегидрогеназы (GAPDH) человека; эталоном являются TGF- β -обработанные клетки в течение 24 ч (количественное выражение (RQ)=1)).

*обозначает $p < 0,05$, и

**обозначает $p < 0,01$ (t-критерий).

Фиг. 22 представляет гистограмму, демонстрирующую влияние Соединения XVII на коллаген 1 в нормальных клетках НК-2 и TGF- β -индуцированных клетках EMT. ПЦР в реальном времени с использованием анализа генной экспрессии TaqMan® коллагена 1 человека, нормализованного к эндогенному контрольному образцу глицеральдегид 3-фосфат дегидрогеназы (GAPDH) человека; эталоном являются TGF- β -обработанные клетки в течение 24 ч (количественное выражение (RQ)=1)).

**обозначает $p < 0,01$ (t-критерий).

Фиг. 23 представляет гистограмму, демонстрирующую влияние деканоата натрия на CTGF и экспрессию коллагена 1 в нормальных клетках НК-2 и TGF- β -индуцированных клетках EMT. ПЦР в реальном времени с использованием анализа генной экспрессии TaqMan® CTGF человека и анализа генной экспрессии TaqMan® коллагена 1, нормализованного к эндогенному контрольному образцу глицеральдегид 3-фосфат дегидрогеназы (GAPDH) человека; эталоном являются TGF- β -обработанные клетки в течение 24 ч (количественное выражение (RQ)=1)). Деканоат натрия добавляли при концентрации 0,5 мМ.

Фиг. 24 представляет гистограмму, демонстрирующую влияние соединения I на CTGF и экспрессию коллагена 1 в нормальных клетках НК-2 и TGF- β -индуцированных клетках EMT. ПЦР в реальном времени с использованием анализа генной экспрессии TaqMan® CTGF человека и анализа генной экспрессии TaqMan® коллагена 1 α 1, нормализованного к эндогенному контрольному образцу глицеральдегид 3-фосфат дегидрогеназы (GAPDH) человека; эталоном являются TGF- β -обработанные клетки в течение 24 ч (количественное выражение (RQ)=1)). Соединение I добавляли при концентрации 0,5 мМ.

Подробное описание изобретения

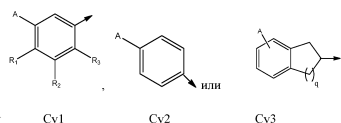
В настоящем изобретении описаны соединения формулы I, формулы I.1, формулы I.2, формулы IA, формулы IB, формулы IC и формулы II, а также композиции, включающие их, для применения при лечении раковых заболеваний. Некоторые соединения по настоящему изобретению могут быть широко классифицированы как замещенные фенил (фенокси, тиофенокси, анилино) бензойные, уксусные или пропиевые кислоты.

A) Соединения настоящего изобретения.

В соответствии с одним аспектом настоящее изобретение относится к фармацевтическому применению для лечения рака соединений, представленных формулой I, или их фармацевтически приемлемых солей:



Формула I



где Cu является

где $\rightarrow$ представляет ковалентную связь, соединяющую Cu с Q;

q равно 1, 2 или 3;

A является

- 1) $\text{C}_1\text{-C}_8$ алкилом,
- 2) $\text{C}_2\text{-C}_6$ алкенилом,
- 3) $\text{C}_1\text{-C}_7$ алкил-Y-,
- 4) $\text{C}_1\text{-C}_7$ алкил-OC(O)-,
- 5) фенил-O-фенил- CH_2 -Y или
- 6) $\text{C}_1\text{-C}_7$ алкил-CH(OH)-;

R_1 , R_2 и R_3 , независимо, выбраны из H, F, Cl или OH;

если Cu является Cu1 и Cu2, то Q является

- 1) C(O)OH,
- 2) $\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$,
- 3) $(\text{CH}_2)_m\text{-C}(\text{O})\text{OH}$,
- 4) $\text{ZCH}(\text{C}(\text{O})\text{OH})\text{C}_1\text{-C}_8$ алкилом,
- 5) $\text{Z}(\text{CH}_2)_m\text{C}(\text{O})\text{OH}$,

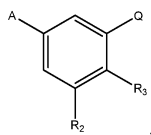
- 6) $\text{CH}(\text{R}^c)\text{C}(\text{O})\text{OH}$,
 7) $\text{CH}(\text{фенил})\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$,
 8) $\text{CH}(\text{R}^c)\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$ или
 9) $\text{CH}_2\text{CH}(\text{C}(\text{O})\text{OH})\text{C}_1\text{-C}_8$ алкилом, где
 m равно 1 или 2;
 фенил замещен заместителем R^d ;
 Y является O, S, NR^aR^b или $\text{C}(\text{O})$;
 Z является O, S или NR^aR^b ;
 если Cu является Cu_3 , то Q является $\text{C}(\text{O})\text{OH}$;
 R^a и R^b , независимо, выбраны из:

- 1) H или
 2) $\text{C}_1\text{-C}_3$ алкила;
 R^c является
 1) H,
 2) $\text{C}_1\text{-C}_4$ алкилом,
 3) $\text{C}_2\text{-C}_4$ алкенилом или
 4) $\text{C}_2\text{-C}_4$ алкинилом;

- R^d является
 1) OR^e ,
 2) галогеном,
 3) CF_3 или
 4) фенилом; и
 R^e является

- 1) H или
 2) $\text{C}_1\text{-C}_4$ алкилом.

В соответствии с другим аспектом настоящее изобретение относится к фармацевтическому применению для лечения рака соединений, представленных формулой I.1, или их фармацевтически приемлемых солей:

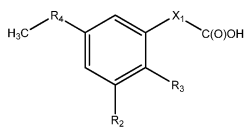


Формула I.1

- где A является
 1) $\text{C}_1\text{-C}_8$ алкилом или
 2) $\text{C}_2\text{-C}_6$ алкенилом,
 R_2 и R_3 , независимо, выбраны из H, F, Cl или OH;

- Q является
 1) $\text{C}(\text{O})\text{OH}$,
 2) $\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$,
 3) $(\text{CH}_2)_m\text{-C}(\text{O})\text{OH}$ или
 4) $\text{CH}(\text{R}^c)\text{C}(\text{O})\text{OH}$, где m равно 1; и
 R^c является $\text{C}_1\text{-C}_4$ алкилом.

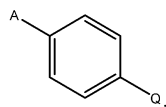
В соответствии с другим аспектом настоящее изобретение относится к фармацевтическому применению для лечения рака соединений, представленных формулой IA, или их фармацевтически приемлемых солей:



Формула IA

- где R_2 и R_3 , независимо, выбраны из H, OH, F или Cl;
 X_1 является $\text{CH}(\text{CH}_3)$, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ или $(\text{CH}_2)_n$, где n равно 0, 1 или 2; и
 R_4 является $(\text{CH}_2)_{m1}$, $(\text{CH}_2)_{q1}\text{CH}=\text{CH}$ или $\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)$, где $m1$ равно 3, 4, 5 или 6, и $q1$ равно 1, 2 или 3.

В соответствии с другим аспектом настоящее изобретение относится к фармацевтическому применению для лечения рака соединений, представленных формулой I.2, или их фармацевтически приемлемых солей:



Формула I.2

где Y является O, S или NR^aR^b ;

A является

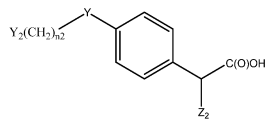
- 1) $\text{C}_1\text{-C}_8$ алкилом,
- 2) $\text{C}_2\text{-C}_6$ алкенилом,
- 3) $\text{C}_1\text{-C}_7$ алкил-Y- или
- 4) фенил-O-фенил- $\text{CH}_2\text{-Y}$;

Q является

- 1) $\text{CH}(\text{фенил})\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$ или
 - 2) $\text{CH}(\text{R}^c)\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$, где фенил замещен заместителем R^d ;
- R^a и R^b , независимо, выбраны из

- 1) H или
- 2) $\text{C}_1\text{-C}_3$ алкила; R^c является
- 1) H,
- 2) $\text{C}_1\text{-C}_4$ алкилом,
- 3) $\text{C}_2\text{-C}_4$ алкенилом или
- 4) $\text{C}_2\text{-C}_4$ алкинилом; R^d является
- 1) OR^e ,
- 2) галогеном,
- 3) CF_3 или
- 4) фенилом; и R^e является
- 1) H или
- 2) $\text{C}_1\text{-C}_4$ алкилом.

В соответствии с другим аспектом настоящее изобретение относится к фармацевтическому применению для лечения рака соединений, представленных формулой IB, или их фармацевтически приемлемых солей:

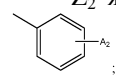


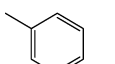
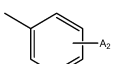
Формула IB

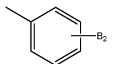
где n_2 равно 0, 1 или 2;

Y является O, NH, $\text{NC}_1\text{-C}_3$ алкилом или S;

Y_2 является CH_3 или фенилом, замещенным R_d ;

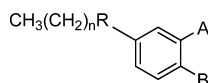
Z_2 является H, $\text{C}_1\text{-C}_4$ алкилом, $\text{C}_2\text{-C}_4$ алкенилом, $\text{C}_2\text{-C}_4$ алкинилом или , если Y_2 является ; или

Z_2 является  или , если Y_2 является разветвленным или прямым $\text{C}_1\text{-C}_4$ алкилом; или

Z_2 является , если Y_2 является CH_3 ;

R_d является OH, F, Cl, Br, CF_3 , $\text{OC}_1\text{-C}_4$ алкилом или фенилом; A_2 является OH, F, Cl, Br, CF_3 , фенилом или $\text{OC}_1\text{-C}_4$ алкилом; и B_2 является F, Cl, Br, CF_3 или фенилом.

В соответствии с другим аспектом, настоящее изобретение относится к фармацевтическому применению для лечения рака соединений, представленных формулой IC, или их фармацевтически приемлемых солей:



Формула IC

где n равно 2, 3, 4, 5, или 6;

R является $\text{-C}(\text{O})\text{-}$, $\text{-OC}(\text{O})\text{-}$, $\text{-CH}(\text{OH})\text{-}$, NH, $\text{NC}_1\text{-C}_3$ алкилом, O, S или CH_2 ;

A является $(\text{CH}_2)_m\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $\text{W}(\text{CH}_2)_m\text{C}(\text{O})\text{OH}$ или $\text{YCH}(\text{C}(\text{O})\text{OH})(\text{CH}_2)_p\text{CH}_3$, если B является H;

B является $(\text{CH}_2)_m\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $\text{W}(\text{CH}_2)_m\text{C}(\text{O})\text{OH}$ или $\text{YCH}(\text{C}(\text{O})\text{OH})(\text{CH}_2)_p\text{CH}_3$, если A является H; или

А и В ковалентно связаны с образованием 5- 6- или 7-членного циклоалкила, замещенного группой C(O)OH;

W является O, S или NH;

Y является O, S, NH или CH₂;

m равно 0, 1 или 2; и

r равно 1, 2, 3, 4, 5, 6 или 7.

При использовании здесь термин "алкил" предназначен включать как разветвленные, так и прямые насыщенные алифатические углеводородные группы, имеющие определенное количество атомов углерода, например, C₁-C₈, как в C₁-C₈ алкиле, описывается как включающий группы, имеющие 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8; C₁-C₇, как в C₁-C₇ алкиле, описывается как включающий группы, имеющие 1, 2, 3, 4, 5, 6 или 7; C₁-C₆, как в C₁-C₆ алкиле, описывается как включающий группы, имеющие 1, 2, 3, 4, 5 или 6 атомов углерода в линейном или разветвленном расположении; например, C₁-C₄, как в C₁-C₄ алкиле, описывается как включающий группы, имеющие 1, 2, 3 или 4 атома углерода в линейном или разветвленном расположении; или C₁-C₃, как в C₁-C₃ алкиле, описывается как включающий группы, имеющие 1, 2 или 3. Примеры алкилов, описанных выше, включают, не ограничиваясь этим, метил, этил, н-пропил, изо-пропил, н-бутил, трет-бутил, изо-бутил, пентил, гексил, гептил и октил.

При использовании здесь термин "алкенил" обозначает ненасыщенные прямые или разветвленные углеводородные группы, имеющие определенное количество атомов углерода, в которых по меньшей мере два из углеродных атомов связаны друг с другом двойной связью и имеющие E или Z региохимию, а также их комбинации. Например, C₂-C₆, как в C₂-C₆ алкениле, описывается как включающий группы, имеющие 2, 3, 4, 5 или 6 атомов углерода в линейном или разветвленном расположении, по меньшей мере два из этих атомов углерода связаны друг с другом двойной связью, или C₂-C₄, как в C₂-C₄ алкениле, описывается как включающий группы, имеющие 2, 3 или 4 атома углерода в линейном или разветвленном расположении, по меньшей мере два из этих атомов углерода связаны друг с другом двойной связью. Примеры алкенила включают этенил (винил), 1-пропенил, 2-пропенил и 1-бутенил.

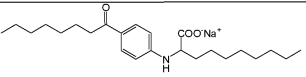
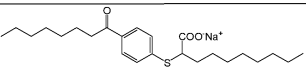
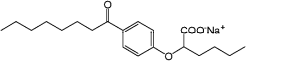
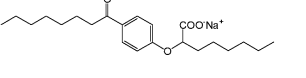
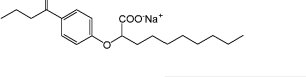
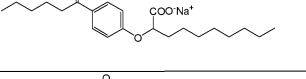
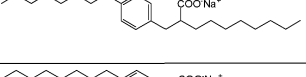
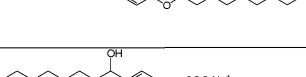
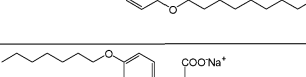
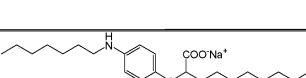
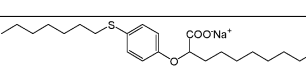
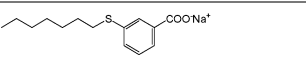
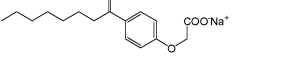
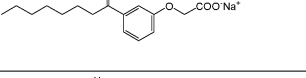
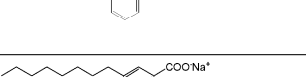
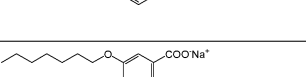
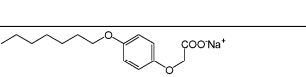
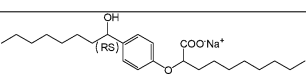
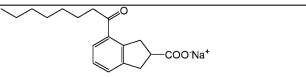
При использовании в настоящем документе термин "алкинил" обозначает ненасыщенные углеводородные группы прямого строения, имеющие определенное количество атомов углерода, в которых по меньшей мере два атома углерода связаны друг с другом тройной связью. Например, C₂-C₄, как в C₂-C₄ алкиниле, описывается как включающий группы, имеющие 2, 3 или 4 атома углерода в цепи, по меньшей мере два из этих атомов углерода связаны друг с другом тройной связью. Примеры таких алкинилов включают этинил, 1-пропинил, 2-пропинил и тому подобные.

При использовании здесь термин "галоген" обозначает фтор, хлор или бром.

Примеры соединений формулы I включают, не ограничиваясь этим, соединения с I по XLI, перечисленные далее в табл. 1. Конкретные примеры соединений формулы IA включают, не ограничиваясь этим, соединения с I по XIII. Конкретные примеры соединений формулы IB включают, не ограничиваясь этим, соединения с XIV по XVI. Конкретные примеры соединений формулы IC включают, не ограничиваясь этим, соединения с XVII по XLI.

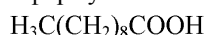
Таблица 1. Примеры соединений формулы I

	Структура
Соединение I	
Соединение II	
Соединение III	
Соединение IV	
Соединение V	
Соединение VI	
Соединение VII	
Соединение VIII	
Соединение IX	
Соединение X	
Соединение XI	
Соединение XII	
Соединение XIII	
Соединение XIV	
Соединение XV	
Соединение XVI	
Соединение XVII	
Соединение XVIII	
Соединение XIX	
Соединение XX	

Соединение XXI	
Соединение XXII	
Соединение XXIII	
Соединение XXIV	
Соединение XXV	
Соединение XXVI	
Соединение XXVII	
Соединение XXVIII	
Соединение XXIX	
Соединение XXX	
Соединение XXXI	
Соединение XXXII	
Соединение XXXIII	
Соединение XXXIV	
Соединение XXXV	
Соединение XXXVI	
Соединение XXXVII	
Соединение XXXVIII	
Соединение XXXIX	
Соединение XL	
Соединение XLI	

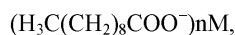
Авторы заявки ранее описали соединения, структура которых родственна со структурой некоторых соединений настоящего изобретения. Например, сделана ссылка на соединения, описанные в табл. 2 международной заявки РСТ № РСТ/CA2010/000677, зарегистрированной 03 мая 2010 года, озаглавленной "Замещенные ароматические соединения и их фармацевтическое применение", которая включена в настоящий документ путем ссылки в полном объеме. Соответственно, в конкретных вариантах воплощения любое или все соединения с I по XV и XVIII, описанные в табл. 2 заявки РСТ/CA2010/000677, исключены из рамок настоящего изобретения. В другом конкретном варианте воплощения применение для лечения рака почек и/или для лечения почечно-клеточной карциномы любого или всех соединений с I по XIII, описанных в табл. 1 настоящей заявки, исключено из рамок настоящего изобретения. Точно так же, в конкретных вариантах воплощения применение соединений формулы I, формулы I.1, формулы I.2, формулы IA, формулы IB и/или соединений формулы IC для лечения рака почек и/или для лечения почечно-клеточной карциномы, исключено из рамок настоящего изобретения.

Помимо соединений, описанных формулой I, формулой I.1, формулой I.2, формулой IA, формулой IB и формулой IC выше, дополнительный аспект настоящего изобретения относится к применению фармацевтически приемлемых солей соединения формулы II:



Формула II.

В предпочтительных вариантах воплощения соединение формулы II является деканоатной солью металла, представленной формулой IIА:



Формула IIА

где $n = 1$, если М является Na^+ или K^+ , и $n = 2$, если М является Ca^{++} или Mg^{++} .

Конкретные примеры фармацевтически приемлемых деканоатных солей металлов по настоящему изобретению включают, не ограничиваясь этим: $\text{H}_3\text{C}(\text{CH}_2)_8\text{COO}^-\text{Na}^+$; $\text{H}_3\text{C}(\text{CH}_2)_8\text{COO}^-\text{K}^+$; $(\text{H}_3\text{C}(\text{CH}_2)_8\text{COO}^-)_2\text{Ca}^{++}$ и $(\text{H}_3\text{C}(\text{CH}_2)_8\text{COO}^-)_2\text{Mg}^{++}$.

В конкретных вариантах воплощения применение соединений формулы II или IIА для лечения рака поджелудочной железы исключено из рамок настоящего изобретения. В конкретных вариантах воплощения соединения формулы II или IIА (например, $\text{H}_3\text{C}(\text{CH}_2)_8\text{COO}^-\text{Na}^+$) предназначены только для применения в монотерапии рака. В конкретных вариантах воплощения применение соединений формулы II или IIА (например, $\text{H}_3\text{C}(\text{CH}_2)_8\text{COO}^-\text{Na}^+$) в комбинации с другим химиотерапевтическим средством (например, гемцитабином) исключено из рамок настоящего изобретения. В конкретных вариантах воплощения применение деканоата натрия ($\text{H}_3\text{C}(\text{CH}_2)_8\text{COO}^-\text{Na}^+$) для лечения рака поджелудочной железы исключено из рамок настоящего изобретения.

Соли.

При использовании здесь термин "фармацевтически приемлемая соль" обозначает соли присоединения оснований. Примеры фармацевтически приемлемых солей описаны также, например, в публикации Berge et al., "Pharmaceutical Salts", J. Pharm. Sci. 66, 1-19 (1977). Фармацевтически приемлемые соли могут быть синтезированы из исходного агента, который содержит кислотный фрагмент, обычными химическими способами. В общем такие соли получают взаимодействием форм свободной кислоты этих агентов со стехиометрическим количеством соответствующего основания в воде или в органическом растворителе, или в их смеси. Соли могут быть получены *in situ* во время окончательного выделения или очистки агента, или отдельной реакцией очищенного соединения настоящего изобретения в форме его свободной кислоты с заданным соответствующим основанием и выделением образовавшейся таким образом соли.

В одном варианте воплощения фармацевтически приемлемой солью соединений формулы I, формулы I.1, формулы I.2, формулы IA, формулы IB, формулы IC и формулы II является натриевая, калиевая, кальциевая, магниевая или литиевая соль присоединения основания. В предпочтительном варианте воплощения солью присоединения основания является натриевая соль. В некоторых вариантах воплощения соединения являются натриевыми солями, перечисленными выше в табл. 1. Предпочтительно соединение выбрано из соединений I, II, VIII, XIII, XV, XVII, XVIII, XIX и XX, описанных здесь. Более предпочтительно соединениями являются соединения I, II, XV, XVII и XIX, описанные здесь.

Все кислотные, солевые и другие ионные и неионные формы описанных соединений включены в качестве соединений настоящего изобретения. Например, если соединение изображено здесь в виде кислоты, то включены также солевые формы этого соединения. Точно так же, если соединение изображено в виде соли, то включены также кислотные формы.

Пролечарства.

В некоторых вариантах воплощения соединения настоящего изобретения, представленные общей формулой I, формулой I.1, формулой I.2, формулой IA, формулой IB, формулой IC и формулой II, где указанные соединения присутствуют в форме свободной карбоновой кислоты, могут включать также все

фармацевтически приемлемые соли, изостерические эквиваленты, такие как тетразол, и их пролекарственные формы. Примеры последних включают фармацевтически приемлемые сложные эфиры или амиды, полученные реакцией спиртов или аминов, включая аминокислоты, со свободными кислотами, описанными формулой I, формулой I.1, формулой I.2, формулой IA, формулой IB, формулой IC и формулой II.

Хиральность.

Соединения настоящего изобретения, их фармацевтически приемлемые соли или их пролекарства могут содержать один или более асимметричных центров, хиральных осей и хиральных плоскостей, и поэтому могут образовывать энантиомеры, диастереомеры и другие стереоизомерные формы, и могут определяться в терминах абсолютной стереохимии, таких как (R)- или (S)-, или как (D)- или (L)- для аминокислот. Настоящее изобретение включает все такие возможные изомеры, а также их рацемические и оптически чистые формы. Оптически активные (+) и (-), (R)- и (S)- или (D)- и (L)-изомеры могут быть получены с использованием хиральных синтонов или хиральных реагентов, или разделены при помощи стандартных методик, таких как обращенно-фазовая ВЭЖХ. Рацемические смеси могут быть получены, а затем разделены на отдельные оптические изомеры, или эти оптические изомеры могут быть получены хиральным синтезом. Энантиомеры могут быть разделены способами, известными специалистам в данной области, например, образованием диастереоизомерных солей, которые затем могут быть разделены кристаллизацией, газожидкостной или жидкостной хроматографией, селективной реакцией одного энантиомера с энантиомер-специфичным реагентом. Специалистам в данной области понятно также, что если заданный энантиомер превращен в другой химический объект путем разделения, то затем необходимо выполнить дополнительный этап для получения заданной энантиомерной формы. Альтернативно конкретные энантиомеры могут быть синтезированы путем асимметричного синтеза с использованием оптически активных реагентов, субстратов, катализаторов или растворителей или путем превращения одного энантиомера в другой посредством асимметричного превращения.

Некоторые соединения настоящего изобретения могут существовать в цвиттер-ионной форме, и настоящее изобретение включает цвиттер-ионные формы этих соединений и их смеси.

Гидраты.

Кроме того, соединения настоящего изобретения могут существовать в гидратированной и безводной формах. Гидраты любых формул, описанных здесь, включены в качестве соединений настоящего изобретения, которые могут существовать в виде моногидрата или в форме полигидрата.

Б) Способы получения.

В общем все соединения настоящего изобретения могут быть получены любыми обычными способами с использованием легкодоступных и/или получаемых стандартными способами исходных материалов, реагентов и стандартных методик синтеза. Особый интерес представляет работа Hundertmark, T.; Litke, A.F.; Buchwald, S.L.; Fu, G.C. Org. Lett. 12, 1729-1731 (2000).

В разделе иллюстративных примеров далее представлены общие схемы и конкретные, но не ограничивающие, примеры синтеза соединений I, II, IV, V, VII, VIII, X, XI, XIV, XV, XVI, XVII, XVIII, XIX и XX.

В) Фармацевтические применения.

Как указано и представлено на примерах здесь, соединения настоящего изобретения обладают благоприятными фармацевтическими свойствами, и эти соединения могут иметь полезное фармакологическое применение у пациентов. Медицинские и фармацевтические применения, предполагаемые авторами настоящего изобретения, включают, не ограничиваясь этим, предупреждение и/или лечение различных раковых заболеваний. В одном варианте воплощения рак выбран из рака мочевого пузыря, рака молочной железы, рака ободочной и прямой кишок, рака почек, меланомы, неходжкинской лимфомы, лейкоза, рака яичников, рака поджелудочной железы, рака простаты и рака матки. В другом варианте воплощения рак выбран из рака молочной железы, рака ободочной и прямой кишок, лейкоза, меланомы и рака поджелудочной железы.

Термин "субъект" включает живые организмы, в которых может возникнуть рак, или которые восприимчивы к такому заболеванию. Термин "субъект" включает животных, таких как млекопитающие или птицы. Предпочтительно субъектом является млекопитающее. Более предпочтительно субъектом является человек. Наиболее предпочтительно субъектом является пациент-человек, нуждающийся в таком лечении.

При использовании здесь "предупреждение" или "профилактика" относится по меньшей мере к снижению вероятности риска (или восприимчивости) возникновения заболевания или расстройства (то есть исключение развития по меньшей мере одного из клинических симптомов заболевания у пациента, который может подвергаться или быть предрасположенным к этому заболеванию, но еще не страдает им или не проявляет симптомов этого заболевания). Биологические и физиологические параметры для идентификации таких пациентов представлены здесь и хорошо известны врачам.

Термин "лечить" или "лечение" субъекта включает применение или введение соединения настоящего изобретения субъекту (или применение или введение соединения настоящего изобретения в клетку или ткань субъекта) с целью отсрочки, стабилизации, исцеления, залечивания, смягчения, облегчения,

изменения, лечения, уменьшения ухудшения, улучшения, налаживания или воздействия на заболевание или состояние, симптом этого заболевания или состояния, или риск этого заболевания или состояния (или предрасположенность к нему). Термин "лечение" относится к любому показателю успешности лечения или улучшения поражения, патологии или состояния, включая все объективные или субъективные параметры, такие как ослабление боли или выраженности симптома; ремиссию; снижение скорости ухудшения; снижение степени заболевания; стабилизацию, уменьшение симптомов или улучшение переносимости пациентом этого поражения, патологии или состояния; замедление скорости дегенерации или ухудшения; получение конечной точки дегенерации, меньше подтачивающей здоровье; или улучшение физического или умственного здоровья пациента. В некоторых вариантах воплощения термин "лечение" может включать увеличение средней вероятной продолжительности жизни пациента и/или увеличение времени до возникновения необходимости дополнительного лечения (например, диализа или трансплантации почки для пациента, страдающего раком почек).

Ссылки на лечение здесь распространяются на профилактику, а также терапию развившегося рака. Соответственно, соединения настоящего изобретения могут использоваться после хирургического удаления первичной опухоли, до хирургической операции, перед или после агрессивной химиотерапии или даже в состоянии ремиссии пациента. Соединения настоящего изобретения, предположительно, обладают относительно низкой токсичностью по сравнению со стандартными противораковыми терапиями, что позволяет более свободно использовать их в профилактике, чем это рекомендуется при стандартных способах лечения.

Кроме того, в одном варианте воплощения соединения настоящего изобретения предназначены для применения в монотерапии для лечения рака. В других вариантах воплощения соединения настоящего изобретения используются в комбинации с уже одобренными противораковыми средствами, такими как химиотерапевтические средства, цитокины, средства лучевой терапии и так далее. Примеры противораковых средств, которые могут использоваться в комбинации с соединениями настоящего изобретения, включают, не ограничиваясь этим, декарбазин, доксорубин, даунорубин, пиклофосфамид, бусульфен, бусульфен, винбластин, винкристин, блеомицин, этопозид, топотекан, иринотекан, таксотер, таксол, 5-фторурацил, метотрексат, гемцитабин, цисплатин, карбоплатин и хлорамбуцил.

Соответственно, способ лечения по настоящему изобретению может также включать совместное введение по меньшей мере одного соединения по настоящему изобретению, или его фармацевтически приемлемой соли, вместе с введением другого терапевтически эффективного средства. Поэтому дополнительный аспект настоящего изобретения относится к способам параллельного терапевтического лечения субъекта, включающим введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества первого агента и второго агента, где первый агент является таким, как описано в формуле I, формуле I.1, формуле I.2, формуле IA, формуле IB, формуле IC или формуле II, а второй агент предназначен для предупреждения или лечения любого из расстройств и заболеваний, описанных ранее здесь. При использовании здесь термин "сопутствующий" или "совместно", как в выражениях "сопутствующее терапевтическое лечение" или "совместно с", включает введение первого агента в присутствии второго агента. Способ сопутствующего терапевтического лечения включает способы, в которых первый, второй, третий или дополнительные агенты вводятся совместно. Способ сопутствующего терапевтического лечения включает также способы, в которых первый или дополнительные агенты вводятся в присутствии второго или дополнительных агентов, где второй или дополнительные агенты, например, могут вводиться заранее. Способ сопутствующего терапевтического лечения может осуществляться поэтапно различными исполнителями. Например, один исполнитель может вводить субъекту первый агент, а второй исполнитель может вводить субъекту второй агент, и этапы введения могут осуществляться одновременно или почти одновременно, или в разное время, настолько, насколько первый агент (и/или дополнительные агенты) после его введения находится в присутствии второго агента (и/или дополнительных агентов). Исполнитель и субъект могут быть одного и того же вида (например, человек).

Соответственно, настоящее изобретение относится также к способу предупреждения, уменьшения или исключения симптома или осложнения любого из упомянутых выше заболеваний или состояний. Этот способ включает введение субъекту, нуждающемуся в этом, первой фармацевтической композиции, включающей по меньшей мере одно соединение настоящего изобретения, и второй фармацевтической композиции, включающей один или более дополнительных активных компонентов, где все активные компоненты вводятся в количестве, достаточном для ингибирования, уменьшения или исключения одного или более симптомов или осложнений заболевания или состояния, подлежащего лечению. В одном аспекте введение первой и второй фармацевтической композиции разделено во времени по меньшей мере примерно на две минуты. Предпочтительно первым агентом является соединение формулы I или формулы II, как описано здесь, или его фармацевтически приемлемая соль, например, натриевая соль. Второй агент может быть выбран из списка соединений, представленных здесь выше.

ИЛ-12 и воспаление.

В данной области техники хорошо известно, что хроническое воспаление ускоряет развитие рака и что эти два процесса возникают вместе зачастую в результате активации пути фактора транскрипции NFkB; смотри, например, M. Philip et al., in *Seminars in Cancer Biology* 14, 433-439 (2004). Соединения,

описанные в настоящем изобретении, увеличивают ИЛ-12 при воспалительном процессе, таком как рак. Это было продемонстрировано увеличением выработки ИЛ-12 в клеточной линии макрофагов, обработанной LPS (RAW264.7). ИЛ-12 является ключевым регулятором баланса Т-хелпера (Th1/Th2), который критически искажается, в ту или иную сторону, при некоторых инфекциях, аутоиммунных заболеваниях, атопии и опухолях; I.J. Elenkov et al., in *Ann. NY Acad. Sci.* 917, 94-105 (2000). Низкие уровни ИЛ-12 связаны с ростом опухоли, в отличие от регрессии опухоли, наблюдаемой при введении ИЛ-12, доставляемого *in situ* или системно; M.P. Colombo et al., in *Cancer Res.* 56, 2531-2534 (1996). Более того, ИЛ-12 может увеличивать цитолитическую активность лимфоцитов у онкологических пациентов; R.J. Soiffer et al., in *Blood* 82, 2790-2796 (1993), и противоопухолевую активность НК-клеток. Было показано, что ИЛ-12 обладает потенциальным противоопухолевым действием в моделях меланомы, саркомы, рака почек, яичников, ренального рака, рака легких, ободочной и прямой кишки и рака молочной железы на мышах; M.J. Robertson et al., in *The Oncologist* 1, 88-97 (1996). Существующие данные показывают, что Т-клетки CD4, Т-клетки CD8, НК-клетки и интерферон γ (IFN- γ) могут способствовать противоопухолевому действию терапии ИЛ-12.

Результаты доклинических исследований позволяют предположить несколько потенциальных стратегий использования ИЛ-12 в противораковой терапии. ИЛ-12 может вызывать регрессию устоявшихся, массивных опухолей у мышей, но в большинстве доклинических моделей ИЛ-12 более эффективен у животных с небольшой опухолью. Поэтому, несмотря на то, что безопасность терапии ИЛ-12 должна быть подтверждена с участием пациентов с распространенным раком, ИЛ-12 может доказать более высокую эффективность в контексте минимального остаточного заболевания. Пациенты с высоким риском рецидива болезни после хирургической резекции первичных солидных опухолей или пациенты со злокачественными образованиями на стадии полной ремиссии после проведения химиотерапии, или пациенты с минимальным остаточным заболеванием после трансплантации стволовых клеток аутологической и аллогенной периферической крови могут стать подходящими кандидатами для лечения при помощи ИЛ-12. Его можно использовать также в качестве иммуоадьюванта. Однако, системное введение ИЛ-12 демонстрирует дозоограниченную токсичность. Соединения настоящего изобретения, которые усиливают выработку ИЛ-12 в локализованных воспалительных процессах, таких как опухоли, обладают важным преимуществом над системным введением ИЛ-12, ограничивая токсичность, сопровождающую применение ИЛ-12.

В некоторых вариантах воплощения соединения и композиции настоящего изобретения являются полезными для: (i) стимулирования и/или усиления выработки ИЛ-12 в воспалительных условиях, таких как рак; (ii) стимулирования цитолитической противоопухолевой активности лимфоцитов и/или НК-клеток; и/или (iii) индуцирования регрессии развившихся опухолей и/или первичных солидных опухолей.

CTGF и прогрессирование рака.

Фактор роста соединительной ткани (CTGF) представляет собой ценную мишень для терапевтического вмешательства при лечении рака. CTGF является членом семейства CCN секретируемых, матрикс-связанных белков, кодируемых промежуточными ранними генами. CTGF играет различные роли в ангиогенезе и росте опухоли. Было показано, что экспрессия CTGF связана с развитием и прогрессированием опухоли. Например, уровень экспрессии CTGF положительно коррелирует с костным метастазом при раке молочной железы, Y. Kang et al., in *Cancer Cell.* 3, 537-549 (2003); ростом глиобластомы, L.H. Pan et al., in *Neurol. Res.* 24, 677-6583 (2002); неблагоприятным прогнозом при аденокарциноме пищевода, A. Koliopoulos et al., in *World J. Surg.* 26, 420-427 (2002); агрессивным поведением клеток рака поджелудочной железы, C. Wenger et al., in *Oncogene* 18, 1073-1080 (1999); и инвазивной меланомой, M. Jubb et al., in *Br. J. Dermatol.* 139, 192-197 (1998). Предполагается, что CTGF является многофункциональным сигнальным модулятором, участвующим в широком ряде биологических или патологических процессов, таких как ангиогенез, остеогенез, заболевания почек, кожные расстройства и развитие опухоли. Существует по меньшей мере 21 вид различных опухолей или рака человека, экспрессирующих CTGF, указывая на его влияние на биологию и прогрессирование рака. Особый интерес представляет тот факт, что CTGF экспрессируется в клетках опухоли человека или окружающих стромальных клетках, включая острый лимфобластный лейкоз, клетки рака молочной железы, рак шейки матки, рак шейки матки, хондросаркому, фиброгистиоцитарную и васкулярную опухоль кожи, рак пищевода, рак желудка, глиобластому и глиомы, гепатоцеллюлярные карциномы, ларингеальную плоскоклеточную карциному, немелкоклеточный рак легких, меланому, миофибробластические опухоли, SSC рта, рак яичников, рак поджелудочной железы, рак простаты, рабдомиосаркому и опухоль Вильмса; C.-Y. Chu et al., in *J. Biomed. Sci.* 15, 675-685 (2008).

Как показано далее в примерах, соединения настоящего изобретения могут ингибировать TGF-индуцированную выработку CTGF в NHDF (нормальных фибробластах кожи человека). Эти результаты позволяют предположить способность соединений настоящего изобретения оказывать противоопухолевое действие за счет ингибирования выработки и экспрессии CTGF. Следовательно, соединения настоящего изобретения могут обладать многонаправленным действием на рост опухоли и метастазы за счет ингибирования CTGF-опосредованной активности.

Соответственно, в некоторых вариантах воплощения соединения и композиции настоящего изобретения являются полезными для:

- (i) ингибирования TGF-индуцированной выработки CTGF;
- (ii) ингибирования CTGF-опосредованной активности у пациентов, включая, но не ограничиваясь этим, ингибирование ангиогенеза, и ингибирование эпителиально-мезенхимального перехода (ЭМП); и/или
- (iii) ингибирования миграции клеток опухоли и последующего инициирования и образования вторичных опухолей или метастазов.

Дополнительные аспекты настоящего изобретения относятся к лекарствам с новым механизмом противоракового действия, например, индуцирования интерлейкин-12 (ИЛ-12) и/или ингибирования фактора роста соединительной ткани (CTGF). Соединения/лекарства настоящего изобретения обладают пониженной токсичностью при лечении раковых заболеваний, что представлено далее на примерах. Настоящее изобретение охватывает также способ лечения, где лечащий врач делает разумный выбор соединений и комбинации соединений, обладающих соответствующей противораковой активностью(-ями), которые выбираются так, чтобы либо отличаться по механизму действия от стандартных, продающихся в настоящее время химиотерапевтических средств, либо обеспечивать синергетическую активность при использовании в комбинации со стандартными химиотерапевтическими средствами. С такими способами становится возможным обеспечивать новую, более устойчивую (например, менее предрасположенную к лекарственной устойчивости), менее токсичную терапию для лечения некоторых видов рака. Более того, эндогенное усиление ИЛ-12 и/или ингибирование CTGF не является пагубным для нормальной клеточной функции, и поэтому противораковая терапия при помощи соединений настоящего изобретения, предположительно, является относительно нетоксичной, особенно по сравнению со стандартными химиотерапевтическими средствами.

Г) Фармацевтические композиции и рецептуры.

Родственный аспект настоящего изобретения относится к фармацевтическим композициям, включающим терапевтически эффективное количество одного или более соединений настоящего изобретения, описанных здесь (например, соединения формулы I, формулы I.1, формулы I.2, формулы IA, формулы IB, формулы IC и формулы II). Как указано здесь выше, фармацевтические композиции настоящего изобретения могут быть полезны для предупреждения и/или лечения различных видов рака; для стимулирования и/или усиления выработки ИЛ-12 в воспалительных условиях, таких как рак; для стимулирования цитолитической противоопухолевой активности лимфоцитов и/или NK-клеток; для индуцирования регрессии развившихся опухолей и/или первичных солидных опухолей; и/или для ингибирования TGF-индуцированной выработки CTGF и результирующего ингибирования CTGF-опосредованной активности в организме пациента.

При использовании здесь термин "терапевтически эффективное количество" обозначает количество соединения, которое, при введении субъекту для лечения или предупреждения конкретного расстройства, заболевания или состояния, является достаточным для осуществления такого лечения или предупреждения этого расстройства, заболевания или состояния. При использовании здесь термин "терапевтически эффективное количество" дополнительно обозначает такое количество соединения, которое стимулирует и/или усиливает выработку ИЛ-12 в воспалительных условиях, таких как рак; стимулирует цитолитическую противоопухолевую активность лимфоцитов и/или NK-клеток; вызывает регрессию развившихся опухолей и/или первичных солидных опухолей; ингибирует TGF-индуцированную выработку CTGF; и/или ингибирует CTGF-опосредованную активность в организме пациента. Дозы и терапевтически эффективные количества могут варьироваться, например, в зависимости от различных факторов, включая активность конкретного используемого средства, возраст, вес тела, общее состояние здоровья, пол и питание субъекта, время введения, способ введения, скорость экскреции и любые лекарственные комбинации, если это применимо, ожидаемое лечащим врачом действие на пациента (например, общая или частичная реакция, подтвержденная факторами, которые включают снижение опухолевой массы и/или размера опухоли, а также увеличение продолжительности жизни и/или качества жизни, которое связано со снижением количества и/или продолжительности лечения стандартными, но более токсичными противораковыми средствами), свойства соединения (например, биодоступность, устойчивость, действенность, токсичность и так далее) и конкретное расстройство(а), которыми страдает субъект. Кроме того, терапевтически эффективное количество может зависеть от параметров крови пациента (например, липидного профиля, уровня инсулина, гликемии), степени болезненного состояния, функции органа или лежащего в основе заболевания или осложнений. Такие соответствующие дозы могут быть определены с использованием любых доступных анализов, включая анализы, описанные здесь. При введении людям одного или более соединений настоящего изобретения врач может, например, предписать сначала относительно низкую дозу с последующим увеличением дозы до получения соответствующей реакции. Доза, подлежащая введению, в конечном итоге, находится на усмотрении онколога. В общем, однако, эта доза находится в диапазоне от около 1 до около 100 мг/кг в день при пероральном введении, и в диапазоне от около 0,01 до около 10 мг/кг в день - при внутривенном или подкожном введении.

При использовании здесь термин "фармацевтическая композиция" относится к присутствию по

меньшей мере одного соединения настоящего изобретения, соответствующего формуле I, формуле I.1, формуле I.2, формуле IA, формуле IB, формуле IC или формуле II, как описано здесь, и по меньшей мере одного фармацевтически приемлемого носителя, разбавителя, среды или формообразующего средства. При использовании здесь термин "фармацевтически приемлемый носитель", "фармацевтически приемлемый разбавитель" или "фармацевтически приемлемое формообразующее средство" обозначает, без ограничений, любые адъюванты, носители, формообразующие средства, глиданты, подсластители, разбавители, консерванты, красители/пигменты, ароматизаторы, поверхностно активные вещества, увлажняющие средства, диспергирующие средства, суспендирующие средства, стабилизаторы, изотонические средства, растворители, эмульгаторы или средства инкапсуляции, такие как липосомы, циклодекстрины, инкапсулирующие полимерные системы доставки или полиэтиленгликолевые матрицы, которые являются применимыми для использования субъектами, предпочтительно людьми. Предпочтительно он относится к соединению или композиции, которая уже одобрена или может быть одобрена регулирующим органом федерального или государственного руководства или перечислена в Фармакопее США или других общепринятых фармакопеех для применения для животных и, в частности, для людей. Фармацевтически приемлемой средой может быть растворитель или дисперсионная среда, содержащая, например, воду, этанол, полиол (например, глицерин, пропиленгликоль и жидкий полиэтиленгликоль), их соответствующие смеси и растительные масла. Дополнительные примеры фармацевтически приемлемых сред включают, не ограничиваясь этим: воду для инъекций марки USP; водные носители, такие как, но не ограничиваясь этим, раствор хлорида натрия для инъекций, раствор Рингера для инъекций, раствор декстрозы для инъекций, раствор декстрозы и хлорида натрия для инъекций и молочнокислый раствор Рингера; смешивающиеся с водой носители, такие как, но не ограничиваясь этим, этиловый спирт, полиэтиленгликоль и полипропиленгликоль; и неводные носители, такие как, но не ограничиваясь этим, кукурузное масло, хлопковое масло, арахисовое масло, кунжутное масло, этилолеат, изопропилмиристат и бензилбензоат. Предотвращение заражения микроорганизмами может быть достигнуто добавлением антибактериальных и противогрибковых средств, например, парабенов, хлорбутанола, фенола, аскорбиновой кислоты, тимеросала и тому подобных. Во многих случаях в композицию включаются изотонические агенты, например, сахара, хлорид натрия или многоатомные спирты, такие как маннит и сорбит. Пролонгированное поглощение инъектируемых композиций может быть осуществлено за счет включения в композиции агентов, замедляющих абсорбцию, например, моностеарата алюминия или желатина.

Композиция настоящего изобретения может включать одно или более соединений формулы I, формулы I.1, формулы I.2, формулы IA, формулы IB, формулы IC или формулы II, как описано здесь, или их фармацевтически приемлемых производных, солей, пролекарств, аналогов и изомеров или энантиомеров. Композиции активного соединения могут быть составлены так, чтобы получить фармацевтическую композицию в форме, пригодной для энтерального, мукозального (включая сублингвального, пульмонального и ректального), парентерального (включая внутримышечное, внутрикожное, подкожное и внутривенное) или локального (включая мази, кремы или лосьоны) введения. Композиции могут быть, если это уместно, удобно представлены в единичных лекарственных формах и могут быть получены любым из способов, хорошо известных в области составления фармацевтических композиций. Все способы включают этап смешивания активного фармацевтического компонента с жидкими носителями или тонко измельченными твердыми носителями, или ими обоими, в зависимости от того, что необходимо. Если это уместно, то описанные выше композиции могут быть адаптированы так, чтобы обеспечивать замедленное высвобождение активного фармацевтического компонента. Композиции с замедленным высвобождением, хорошо известные в данной области, включают применение болюсной инъекции, непрерывной инфузии, биосовместимых полимеров или липосом.

Д) Наборы.

Соединение(я) настоящего изобретения может быть упаковано в составе набора, необязательно включающего тару (например, упаковку, коробку, пробирку и так далее). Набор может серийно использоваться в соответствии со способами, описанными здесь, и может включать инструкции по применению в соответствии со способом настоящего изобретения. Дополнительные компоненты набора могут включать кислоты, основания, буферные средства, неорганические соли, растворители, антиоксиданты, консерванты или комплексообразователи металлов. Дополнительные компоненты набора представлены в виде чистых композиций или в виде водных или органических растворов, которые включают один или более дополнительных компонентов набора. Любые или все компоненты набора, необязательно, дополнительно включают буферы.

Соединение(я) настоящего изобретения могут вводиться или не вводиться пациенту одновременно или одним способом введения. Поэтому способы настоящего изобретения охватывают наборы, которые, при использовании лечащим врачом, могут упростить введение пациенту соответствующих количеств двух или более активных компонентов.

Стандартный набор настоящего изобретения включает единичную лекарственную форму по меньшей мере одного соединения по настоящему изобретению, описанного формулой I, формулой I.1, формулой I.2, формулой IA, формулой IB, формулой IC или формулой II, как описано здесь, и его фармацевтически приемлемой соли, и единичную лекарственную форму по меньшей мере одного дополни-

тельного активного компонента. Примеры дополнительных активных компонентов, которые могут использоваться в сочетании с соединениями настоящего изобретения, включают, не ограничиваясь этим, любые противораковые средства, указанные здесь выше, которые могут использоваться в комбинации с соединением(ями) настоящего изобретения.

Наборы настоящего изобретения могут дополнительно включать фармацевтически приемлемые жидкие носители, которые могут использоваться для введения одного или более активных компонентов. Например, если активный компонент представлен в твердой форме, которую нужно восстановить для парентерального введения, набор может включать герметичный контейнер с соответствующим жидким носителем, в котором можно растворить активный компонент для получения не содержащего твердых частиц стерильного раствора, подходящего для парентерального введения. Примеры фармацевтически приемлемых жидких носителей представлены здесь ранее.

Примеры

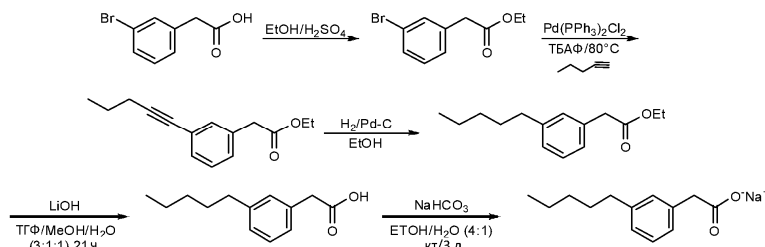
Следующие примеры дополнительно иллюстрируют практическое осуществление настоящего изобретения, но они не предназначены для его ограничения.

Приборы.

Все ВЭЖХ хроматограммы и масс-спектры были записаны на приборе HP 1100 LC-MS Agilent с использованием аналитической колонки C18 (250×4,6 мм, 5 мкм) с градиентом за 5 мин 15-99% CH₃CN-H₂O с 0,01% ТФК в качестве элюента, при скорости потока 2 мл/мин.

Пример 1. Получение замещенных соединений фенилуксусной кислоты.

Соединение I. Синтез натриевой соли (3-пентилфенил)уксусной кислоты с использованием модифицированного способа Соногашира:



Этап 1. К раствору/суспензии 3-бромфенилуксусной кислоты (5,02 г, 23,33 ммоль) в этаноле (100 мл) при комнатной температуре добавили концентрированную серную кислоту (1 мл). Затем бесцветный раствор перемешивали в течение ночи при 80°C. Раствор концентрировали под пониженным давлением. Остаток разбавили этилацетатом (25 мл), водой (25 мл) и разделили два слоя. Водный слой экстрагировали этилацетатом (2×25 мл) и насыщенным солевым раствором (20 мл). Объединенные органические слои промыли насыщенным раствором NaHCO₃ (2×25 мл), насыщенным солевым раствором (25 мл) и высушили над сульфатом натрия. После фильтрации раствора его упарили до сухости. В результате получили светлое желтое маслянистое вещество (5,4 г, 95%). ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 1.26 (t, J=4.7 Hz, 3H), 3.57 (s, 2H), 4.15 (q, J=7.0 и 14.3 Hz, 2H), 7.17-7.26 (m, 2H), 7.38-7.44 (m, 1H), 7.44 (d, J=1.56 Hz, 1H).

Этап 2. Смесь этил(3-бромфенил)ацетата (0,3 г, 1,24 ммоль) и гидрата тетрабутиламмония фторида (0,97 г, 3,72 ммоль) обработали PdCl₂(PPh₃)₂ (26 мг, 0,037 ммоль; 3 мол.%) и 1-пентином (367 мкл, 3,72 ммоль) в закрытой пробирке. Пробирку нагревали при 80°C в течение 2 ч. Смесь обработали водой и экстрагировали диэтиловым эфиром. Органический экстракт высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и выпарили in vacuo для получения неочищенного продукта. В результате очистки на колонке Biotage™ 25 M (диоксид кремния), элюируя этилацетатом/гексаном от 0:1 до 2:98, получили этил (3-(пентин-1-ил)фенил)ацетат в виде бледножелтого маслянистого вещества (0,23 г, 79%).

Этап 3. К этил[3-[пентин-1-ил]фенил]ацетату (0,23 г, 0,98 ммоль) в этаноле (5 мл) под атмосферой азота добавили Pd на углеводе (10%, 25 мг, 10% вес/вес). Смесь энергично перемешивали под атмосферой водорода при комнатной температуре в течение ночи. Раствор отфильтровали и промыли палладий на углеводе этанолом (20 мл). Фильтрат концентрировали силикагелем. Неочищенный продукт очистили флэш-хроматографией, используя 10% смесь гексанов/этилацетата. Получили прозрачное маслянистое вещество (0,21 г, 90%).

Этап 4. К раствору этого сложного эфира (0,2 г, 0,9 ммоль) в тетрагидрофуране (5 мл), метаноле (1,5 мл) и воде (1,5 мл) добавили гидроксид лития (0,09 г, 3,6 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Нерастворимые вещества отфильтровали, а фильтрат концентрировали под пониженным давлением. Остаток затем обработали 2 M HCl и экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу высушили над сульфатом натрия и выпарили под пониженным давлением. Неочищенный материал очистили на колонке 40 L Biotage™ (диоксид кремния), используя этилацетат/гексаны (от 0:10 до 4:6) в качестве элюента. В результате получили чистую (3-пентилфенил)уксусную кислоту (0,19 г, 99%) в виде белого вязкого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 0.90 (t, J=7.0 Hz, 3H), 1.28-1.38 (m, 4H), 1.61 (qt, J=7.6 Hz, 15.0 Hz, 2H), 2.58 (t, J=7.6 Hz, 2H), 3.56 (s, 2H), 7.07 (m, 3H), 7.20 (m, 1H); MCHP (ESI): m/z 207 (MH⁺); ВЭЖХ: 4,3 мин.

Этап 5. К перемешанному раствору этой кислоты (0,19 г, 0,82 ммоль) в этаноле (4 мл) и воде (1 мл) добавили бикарбонат натрия (0,07 г, 0,82 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Растворитель выпарили, а белое вязкое вещество растворили в воде, а раствор лиофилизировали. В результате получили чистую натриевую соль (3-пентилфенил)уксусной кислоты (0,17 г, 92%) в виде твердого белого вещества. Т.пл. 124-126°C; ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 0.89 (t, $J=6.8$ Hz, 3H), 1.28-1.37 (m, 4H), 1.60 (qt, $J=7.4$ Hz, 15.0 Hz, 2H), 2.56 (t, $J=7.6$ Hz, 2H), 3.43 (s, 2H), 6.96 (m, 1H), 7.12 (m, 3H); МСНР (ESI): m/z 207 (MH^+); ВЭЖХ: 4,3 мин.

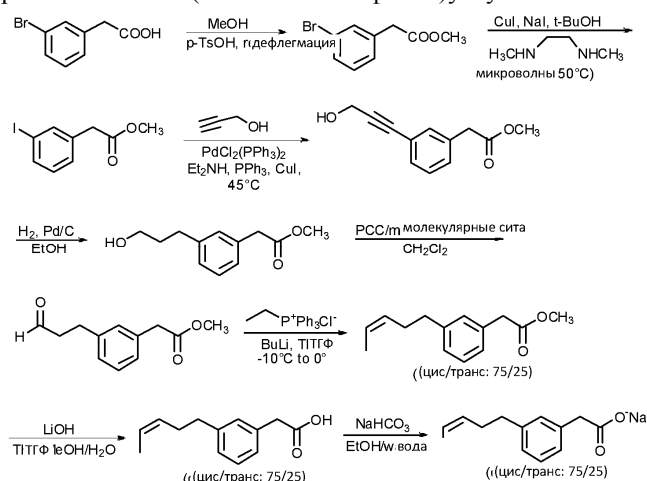
Соединение II. Натриевая соль 3-(3-пентилфенил)пропионовой кислоты.

Указанное выше соединение получили так, как и соединение I, начиная с этилового эфира 3-оксо-3-бромфенилпропионовой кислоты. Кетоную группу и двойную связь одновременно восстановили при помощи палладия на углеороде в этаноле под давлением водорода. Твердое белое вещество; ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7.14-7.10 (m, 1H), 7.04-7.00 (m, 2H), 6.95-6.93 (m, 1H), 2.88-2.84 (m, 2H), 2.55 (t, $J=7.4$ Hz, 2H), 2.44-2.40 (m, 2H), 1.63-1.55 (m, 2H), 1.35-1.28 (m, 4H), 0.90 (m, 3H); ^{13}C ЯМР (101 МГц, CD_3OD): δ 179.3, 141.2, 140.8, 126.7, 126.4, 124.0, 123.8, 38.6, 34.2, 31.2, 29.9, 29.8, 20.9, 11.7; МСНР (ESI): m/z 203 ($\text{MH}^+ - \text{CO} - \text{NaOH}$); ВЭЖХ: 4,5 мин.

Соединение IV. Натриевая соль E-(3-пент-1-енил-фенил)уксусной кислоты.

Указанное выше соединение получили так, как и соединение I, начиная с метилового эфира E-(3-пент-1-енил-фенил)уксусной кислоты. Последний получили взаимодействием метилового эфира 3-бромфенилуксусной кислоты с пинаколовым эфиром транс-1-пентенилбороновой кислоты в условиях Сузуки. Твердое белое вещество; ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 7.32 (s, 1H), 7.11-7.18 (m, 3H), 6.35 (d, $J=15.7$ Hz, 1H), 6.20-6.27 (m, 1H), 3.44 (s, 2H), 2.19 (m, 2H), 1.45-1.54 (m, 2H), 0.96 (t, $J=7.4$, 3H); ^{13}C ЯМР (101 МГц, CD_3OD): δ 179.26, 138.25, 137.92, 130.32, 130.04, 128.06, 127.59, 126.60, 123.52, 45.21, 35.06, 22.52, 12.89; МСНР (ESI): m/z 205 (MH^+); ВЭЖХ: 4,1 мин.

Соединение V. Натриевая соль E/Z-(3-пент-3-енил-фенил)уксусной кислоты.



Этап 1. К раствору (3-бромфенил)уксусной кислоты (12,2 г, 56,8 ммоль) в метаноле (150 мл) добавили п-толуолсульфоновую кислоту (5,4 г, 28,4 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при дефлегмации в течение 3 ч. Растворитель выпарили, а остаток растворили в смеси этилацетата/воды (3:2). Органический слой высушили над сульфатом натрия и концентрировали. Остаток очистили, используя слой диоксида кремния и элюируя смесью гексанов/этилацетата (9:1). В результате получили метиловый эфир (3-бромфенил)уксусной кислоты в виде бесцветного маслянистого вещества (11,7 г, 90%). ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 7.46 (m, 1H), 7.41 (m, 1H), 7.22 (m, 2H), 3.68 (s, 3H), 3.65 (s, 2H); МСНР (ESI): m/z =229 (MH^+); ВЭЖХ: 3,8 мин.

Этап 2. К раствору этого сложного эфира (6,0 г, 26,2 ммоль) в трет-бутаноле (24 мл) под азотом добавили йодид натрия (7,8 г, 52,4 ммоль), N,N'-диметилэтилендиамин (0,3 мл, 2,6 ммоль) и йодид меди (0,3 г, 1,3 ммоль). Реакционную смесь нагревали в микроволновом реакторе при 145°C в течение 1 ч. Добавили воду (100 мл) и экстрагировали продукт этилацетатом (3×50 мл). Органический слой высушили над сульфатом натрия и концентрировали. Остаток очистили флэш-хроматографией на силикагеле при помощи смеси гексанов/этилацетата (8:2). В результате получили метиловый эфир 3-йодфенилуксусной кислоты в виде бесцветного маслянистого вещества (6,6 г, 86%). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7.63 (m, 1H), 7.58-7.61 (m, 1H), 7.23-7.26 (m, 1H), 7.05 (dd, $J=7.8$ Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.56 (s, 2H); МСНР (ESI): m/z =277 (MH^+).

Этап 3. Этот сложный йодэфир (6,2 г, 22,5 ммоль) смешали с хлоридом палладия (0,16 г, 0,22 ммоль), трифенилфосфином (59,0 мг, 0,22 ммоль) и диэтиламином (60 мл) под азотом. К этой смеси добавили йодид меди (I) (43 мг, 0,22 ммоль) и пропаргиловый спирт (1,57 г, 28,1 ммоль) и перемешивали реакционную смесь в течение ночи при 45°C. Диэтиламин удалили под пониженным давлением и доба-

вили 100 мл воды. Затем смесь экстрагировали этилацетатом (3×30 мл), а неочищенный продукт очистили флэш-хроматографией, используя смесь этилацетата/гексанов (30%). В результате получили чистый метиловый эфир [3-(3-гидроксипроп-1-инил)фенил]уксусной кислоты в виде коричневатого маслянистого вещества (3,8 г, 84%). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ=7.33-7.37 (m, 2H), 7.23-7.30 (m, 2H), 4.49 (d, J=6.1 Hz, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.60 (s, 2H), 1.68 (t, J=6.3 Hz, 1H); МСНР (ESI): m/z=227 (MNa⁺); ВЭЖХ: 2,7 мин.

Этап 4. К этому метиловому эфиру (3,8 г, 18,7 ммоль) в этаноле (70 мл) под азотом добавили 10% палладий на углероде (0,30 г). Атмосферу заменили на водород. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Раствор отфильтровали и промыли палладий на углероде этанолом (50 мл). Фильтрат концентрировали, а неочищенный продукт очистили флэш-хроматографией, используя смесь гексанов/этилацетата (3:2). В результате получили чистый метиловый эфир 3-(3-гидроксипропил)фенилуксусной кислоты в виде бесцветного маслянистого вещества (3,20 г, 82%). ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ=7.21 (t, J=7.6 Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.07 (m, 2H), 3.67 (s, 3H), 3.61 (s, 2H), 3.56 (t, J=7.6 Hz, 2H), 2.66 (t, J=7.6 Hz, 2H), 1.78-1.85 (m, 2H); МСНР (ESI): m/z=209 (MH⁺); ВЭЖХ: 2,6 мин.

Этап 5. При 0°C под азотом пиридиния хлорхромат (1,44 г, 6,70 ммоль) и молекулярные сита добавили к раствору этого метилового эфира (0,9 г, 4,4 ммоль) в сухом дихлорметане (20 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 20 мин при 0°C и в течение 3 ч при комнатной температуре. Добавили эфир (20 мл) и осадок отфильтровали и промыли эфиром (40 мл). Фильтрат выпарили для получения метилового эфира [3-(3-оксипропил)фенил]уксусной кислоты в виде коричневатого маслянистого вещества (0,9 г, 97%). Этот альдегид использовали на следующем этапе без дополнительной очистки. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ=9.82 (t, J=1.4 Hz, 1H), 7.24-7.28 (m, 2H), 7.11 (m, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.60 (s, 2H), 2.95 (t, J=7.6 Hz, 2H), 2.80 (t, J=7.0 Hz, 2H).

Этап 6. Этот альдегид (0,9 г, 4,3 ммоль) растворили в тетрагидрофуране (9 мл). В отдельную колбу, содержащую раствор (этил)трифенилфосфония бромид (2,1 г, 5,6 ммоль) в сухом тетрагидрофуране (17 мл), при -10°C добавили раствор 2,3 М н-бутиллития (1,94 мл, 5,8 ммоль). Оранжевый раствор перемешивали при этой температуре в течение 20 мин и при 0°C в течение 40 мин. К этому раствору добавили полученный альдегид и перемешивали смесь в течение 1 ч при 0°C и при комнатной температуре в течение ночи. Добавили воду (30 мл) и экстрагировали органический слой эфиром (3×30 мл). Объединенные эфирные слои промыли насыщенным соевым раствором и высушили. Растворитель выпарили, а остаток очистили, используя смесь петролейного эфира/этилацетата (95%) в качестве элюента. В результате получили чистый метиловый эфир E/Z-(3-пент-3-енил-фенил)уксусной кислоты в виде бесцветного маслянистого вещества (0,25 г, 27%). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ=7.13-7.18 (m, 1H), 7.06-7.08 (m, 3H), 5.31-5.44 (m, 2H), 3.62 (s, 3H), 3.52 (d, J=7.2 Hz, 2H), 2.57 (t, J=7.8 Hz, 2H), 2.25-2.31 (m, 2H), 1.57 (dd, J=3,3, 1.4 Hz, 3H).

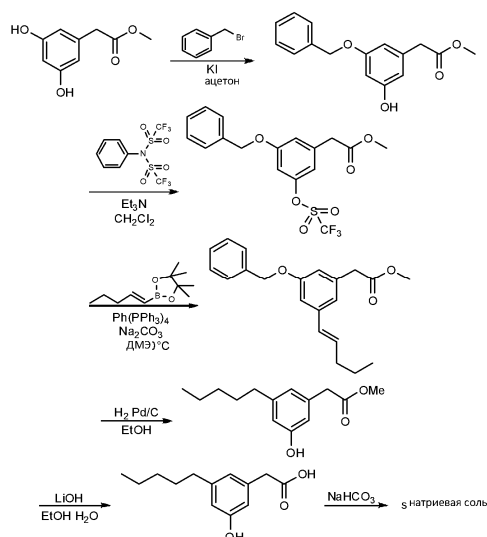
Этап 7. К раствору этого олефина (0,13 г, 0,60 ммоль) в тетрагидрофуране (3 мл), метаноле (1,5 мл) и воде (1,5 мл) добавили гидроксид лития (73 мг, 3,1 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Растворитель концентрировали, подкислили 2 М раствором хлороводородной кислоты и экстрагировали этилацетатом (3×15 мл). Органическую фазу высушили и выпарили под высоким вакуумом. Неочищенный продукт очистили на слое диоксида кремния при помощи этилацетата/гексанов (20%). В результате получили чистую E/Z-(3-пент-3-енилфенил)уксусную кислоту (0,12 г, 100%) в виде бесцветного маслянистого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ=10.70-11.50 (br s, 1H), 7.26-7.30 (m, 1H), 7.13-7.20 (m, 3H), 5.44-5.53 (m, 2H), 3.65 (s, 2H), 2.67-2.71 (m, 2H), 2.33-2.42 (m, 2H), 1.58-1.68 (m, 3H).

Этап 8. К перемешанному раствору этой кислоты (0,12 г, 0,6 ммоль) в этаноле (3 мл) и воде (2 мл) добавили бикарбонат натрия (50 мг, 0,6 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Растворитель концентрировали, а остаток разбавили водой (70 мл) и лиофилизировали раствор. В результате получили чистую натриевую соль E/Z-(3-пент-3-енилфенил)уксусной кислоты в виде твердого белого вещества (0,14 г, 90%). ¹H ЯМР (400 МГц, D₂O): (основной, E-изомер) δ=7.12 (dd, J=7.4 Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.99 (d, J=7.4 Hz, 1H), 6.95 (d, J=7.6 Hz, 1H), 5.27-5.38 (m, 2H), 3.33 (s, 2H), 2.53-2.48 (m, 2H), 2.13-2.24 (m, 2H), 1.35-1.44 (m, 3H).

Соединение VII. Натриевая соль 3-(4-фтор-3-пентилфенил)пропионовой кислоты.

Указанное выше соединение получили так, как и соединение I, начиная с E-метил 3-(3-бром-4-фторфенил)акрилата. Последний получили смешиванием раствора 3-бром-4-фторбензальдегида и этоксикарбонилметилентрифенилфосфорана в сухом дихлорметане при комнатной температуре. Твердое белое вещество; ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ=6.67-6.74 (m, 2H), 6.58 (m, 1H), 2.49 (t, J=7.6 Hz, 2H), 2.23 (t, J=7.4 Hz, 2H), 2.15 (m, 2H), 1.25 (m, 2H), 0.99-1.06 (m, 4H), 0.61 (t, J=6.7 Hz, 3H); ¹³C ЯМР (101 МГц, D₂O): δ=182.38, 160.69, 158.28, 137.37, 130.34, 129.58, 126.84, 114.99, 39.68, 31.51, 29.92, 28.90, 22.31, 16.66; МСНР (ESI): m/z 221 (MH⁺-H₂O); ВЭЖХ: 4,5 мин.

Соединение VII. Натриевая соль [3-гидрокси-5-пентилфенил]уксусной кислоты.



Этап 1. Раствор метил [3,5-дигидроксифенил]ацетата (2,1 г, 11,5 ммоль) в ацетоне (100 мл) обрабатывали карбонатом калия (2,4 г, 17,4 ммоль), йодидом калия (0,38 г, 2,31 ммоль) и бензилбромидом (1,5 мл, 12,7 ммоль) и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь разбавили водой и экстрагировали дихлорметаном (×3). Объединенные органические экстракты высушили над сульфатом натрия и выпарили *in vacuo*. Неочищенный материал очистили на колонке Biotage™ 40 M (диоксид кремния), элюируя 40% смесью этилацетата/гексана для получения метил [3-бензилокси-5-гидроксифенил]ацетата (1,0 г, 33%). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7.32-7.42 (m, 5H), 6.48 (d, J=1.4 Hz, 1H), 6.38-6.39 (m, 2H), 4.99 (s, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.53 (s, 2H).

Этап 2. Раствор этого бензильного эфира (1,04 г, 3,8 ммоль) в дихлорметане (15 мл) при 0°C обрабатывали N-фенил-бис(трифторсульфонил)имидом (1,40 г, 3,9 ммоль), а затем медленно добавляли триэтиламин (0,6 мл, 4,1 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч, а затем при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавили водой, а затем экстрагировали диэтиловым эфиром (×2). Объединенные органические экстракты промыли 1 М водным раствором гидроксида натрия, водой (×2) и насыщенным водным раствором хлорида натрия, затем высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и выпарили *in vacuo* для получения неочищенного продукта. В результате очистки на колонке Biotage™ 40 M (диоксид кремния), элюируя этилацетатом/гексаном от 0:1 до 1:4, получили метил [3-бензилокси-5-трифторметансульфонилоксифенил]ацетат (1,2 г, 79%). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7.36-7.46 (m, 5H), 6.98 (s, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.84 (s, 1H), 5.06 (s, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.63 (s, 2H).

Этап 3. Раствор пинакольного эфира E-1-пентен-1-илбороновой кислоты (0,8 г, 3,9 ммоль) в диметоксиэтаноле (5 мл) обрабатывали раствором трифлата (1,2 г, 3,0 ммоль) в диметоксиэтаноле (5 мл). Раствор обрабатывали палладием в нулевой степени окисления (0,7 г, 0,6 ммоль) и 2 М водным раствором карбоната натрия (1,3 мл, 2,6 ммоль). Затем смесь нагревали при 90°C в течение 3 дней. Реакционную смесь охладили до комнатной температуры и отфильтровали через целит. Фильтрат выпарили *in vacuo*, а неочищенный материал очистили на колонке Biotage™ 25 M (диоксид кремния), элюируя этилацетатом/гексаном от 0:1 до 5:95 для получения метил [3-бензилокси-5-[пент-1-енил]фенил]ацетата (0,4 г, 40%). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7.36-7.47 (m, 5H), 6.90-6.92 (m, 2H), 6.79 (dd, J=2.0, 2.0 Hz, 1H), 6.35 (d, J=15.9 Hz, 1H), 6.24 (dt, J=15.9, 6.8 Hz, 1H), 5.07 (s, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.59 (s, 2H), 2.20 (td, J=7.4, 6.8 Hz, 2H), 1.51 (dt, J=7.4 Hz, 2H), 0.98 (t, J=7.4 Hz, 3H).

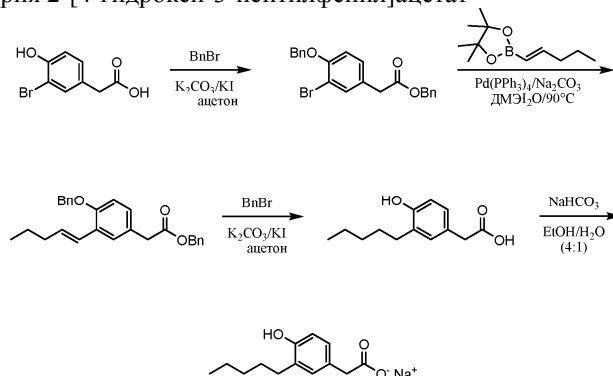
Этап 4. Раствор этого алкена (0,4 г, 1,2 ммоль) в этаноле (13 мл) обрабатывали 1% палладием на углеводе (40 мг). Смесь перемешивали под атмосферой водорода (1 атм.) при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь отфильтровали, выпарили *in vacuo* и очистили на колонке Biotage™ 25 S (диоксид кремния), элюируя этилацетатом/гексаном от 0:1 до 15:85, для получения метил [3-гидрокси-5-пентилфенил]ацетата (0,3 г, 93%). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 6.64 (s, 1H), 6.58-6.60 (m, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.55 (s, 2H), 2.51 (t, J=7.7 Hz, 2H), 1.55-1.59 (m, 2H), 1.28-1.34 (m, 4H), 0.88 (t, J=7.0 Hz, 3H).

Этап 5. Раствор этого сложного эфира (0,3 г, 1,3 ммоль) в этаноле (12 мл) обрабатывали водой (3 мл) и гидроксидом лития (155 мг, 6,4 ммоль) и энергично перемешивали смесь при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь разбавили водой (100 мл), промыли дихлорметаном, затем подкислили до pH 1 при помощи 1 М хлороводородной кислоты и экстрагировали дихлорметаном (×3). Объединенные органические экстракты высушили над сульфатом натрия (0,3 г, 95%). Материал использовали без дополнительной очистки. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 6.66 (s, 1H), 6.58-6.59 (m, 2H), 3.55 (s, 2H), 2.52 (t, J=7.7 Hz, 2H), 1.55-1.59 (m, 2H).

Этап 6. Раствор этой кислоты (0,27 г, 1,23 ммоль) в этаноле (6 мл) и воде (6 мл) обрабатывали бикарбонатом натрия (0,1 г, 1,2 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в те-

чение нескольких часов. Растворитель концентрировали *in vacuo*, а раствор разбавили водой, отфильтровали (0,2 мкм) и лиофилизировали для получения натрия [3-гидрокси-5-пентилфенил]ацетата в виде твердого белого вещества (0,3 г, 95%). Т.пл. 263-266°C; ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 6.63 (s, 1H), 6.58 (s, 1H), 6.42 (s, 1H), 3.36 (s, 2H), 2.48 (t, $J=7.6$ Hz, 2H), 1.55-1.62 (m, 2H), 1.26-1.38 (m, 4H), 0.89 (t, $J=6.8$ Hz, 3H); ^{13}C ЯМР (101 МГц, CD_3OD): δ 177.79, 155.31, 142.36, 137.62, 119.08, 111.66, 111.18, 43.70, 34.17, 29.95, 29.56, 20.87, 11.64; МСНР (ESI): m/z 445.2 ($2\text{M}-2\text{Na}^++3\text{H}^+$), m/z 223 ($\text{M}-\text{Na}^++2\text{H}^+$); ВЭЖХ: 3,5 мин.

Соединение IX. Натрия 2-[4-гидрокси-3-пентилфенил]ацетат



Смесь 2-[3-бром-4-гидроксифенил]уксусной кислоты (2,0 г, 8,7 ммоль), карбоната калия (3,7 г, 26,7 ммоль) и йодида калия (577 мг, 3,5 ммоль) в ацетоне (25 мл) обработали бензилбромидом (2,6 мл, 22,0 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 3 дней. Реакционную смесь разделили между этилацетатом (100 мл) и 1 М хлороводородной кислотой (100 мл), а затем органическую фазу промыли насыщенным раствором хлорида натрия (50 мл), высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и выпарили *in vacuo* для получения неочищенного продукта. В результате очистки на системе BiotageTM SP1 (диоксид кремния 40М; элюируя 0-50% этилацетата за 25CV (25 общих объемов колонки)) получили бензил 2-[4-бензилокси-3-бромфенил]ацетат (3,4 г, 94%) в виде бесцветного маслянистого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7.47-7.52 (m, 3H), 7.32-7.42 (m, 8H), 7.15 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 6.89 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 5.15 (s, 2H), 5.14 (s, 2H), 3.59 (s, 2H). Реакцией сочетания Сузуки бензил 2-[4-бензилокси-3-бромфенил]ацетата (3,1 г, 7,5 ммоль), согласно стандартному протоколу, получили бензил (E)-2-[4-бензилокси-3-[пент-1-енил]фенил]ацетат (2,2 г, 72%). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7.32-7.47 (m, 11H), 7.08 (dd, $J=8.3$, 2.2 Hz, 1H), 6.89 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 6.77 (d, $J=16.0$ Hz, 1H), 6.23 (dt, $J=16.0$, 7.0 Hz, 1H), 5.15 (s, 2H), 5.10 (s, 2H), 3.62 (s, 2H), 2.21 (tdd, $J=7.2$, 7.2, 1.4 Hz, 2H), 1.50 (qt, $J=7.4$, 7.2 Hz, 2H), 0.97 (t, $J=7.4$ Hz, 3H). Раствор этого сложного эфира (2,2 г, 5,4 ммоль) в этилацетате (20 мл) затем обработали палладием на углеводе (10% вес/вес Pd; 215 мг). Смесь тщательно дегазировали *in vacuo* под водородом. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре под атмосферой водорода (1 атм.) в течение 17 ч, затем отфильтровали через целит и выпарили *in vacuo* для получения неочищенного продукта. В результате очистки на системе BiotageTM SP1 (картридж из диоксида кремния 25М; элюируя 0-50% этилацетата за 30CV получили 2-[4-гидрокси-3-пентилфенил]уксусную кислоту (1,1 г, 91%). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7.02 (d, $J=2.3$ Hz, 1H), 6.97 (dd, $J=8.1$, 2.2 Hz, 1H), 6.63 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 3.34 (s, 2H), 2.53 (t, $J=7.8$ Hz, 2H), 1.56-1.63 (m, 2H), 1.31-1.37 (m, 4H), 0.89 (t, $J=7.0$ Hz, 3H); ^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3): δ 178.60, 153.19, 131.34, 129.40, 127.98, 125.32, 115.61, 40.55, 32.01, 30.17, 29.64, 22.80, 14.29. Полученную кислоту (1,1 г, 5,1 ммоль) затем преобразовали в натриевую соль стандартным способом и получили натрия 2-[4-гидрокси-3-пентилфенил]ацетат (1,3 г, количественный выход) в виде твердого белого вещества. Т.пл. 193-197°C; ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 7.01 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 6.93 (dd, $J=8.1$, 2.3 Hz, 1H), 6.71 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 3.55 (s, 2H), 2.56 (t, $J=7.8$ Hz, 2H), 1.54-1.59 (m, 2H), 1.28-1.38 (m, 4H), 0.90 (t, $J=7.0$ Hz, 3H); ^{13}C ЯМР (101 МГц, CD_3OD): δ 180.18, 153.17, 130.54, 128.83, 128.74, 127.08, 114.45, 44.44, 31.83, 30.08, 29.72, 22.51, 13.28; МСНР (ESI): m/z 445.6 ($2\text{M}-2\text{Na}^++3\text{H}^+$), 223.2 ($\text{M}-\text{Na}^++2\text{H}^+$), 177.2 (ион тропиля); ВЭЖХ: 2,2 мин.

Соединение X. Натриевая соль (2-гидрокси-5-пентилфенил)уксусной кислоты.

Указанное выше соединение получили так, как и соединение I, начиная с метилового эфира 5-бром-2-метоксифенилуксусной кислоты. Деметилирование метокси-группы выполнили при помощи раствора трибромида бора (1 М/ CH_2Cl_2) при -78°C в течение 1 ч, затем при 0°C в течение 20 мин. Твердое белое вещество; ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 6.88 (m, 2H), 6.71 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 3.50 (s, 2H), 2.49 (t, $J=7.6$ Hz, 2H), 1.54-1.62 (m, 2H), 1.29-1.38 (m, 4H), 0.91 (t, $J=7.0$ Hz, 3H); ^{13}C ЯМР (101 МГц, CD_3OD): δ 180.08, 154.04, 134.03, 130.26, 127.36, 124.15, 116.57, 42.48, 34.91, 31.60, 31.42, 22.45, 13.24; МСНР (ESI): m/z 177 ($\text{MH}^+-\text{CO}-\text{NaOH}$); ВЭЖХ: 3,7 мин.

Соединение XI. Натриевая соль 4-пентилбензойной кислоты.

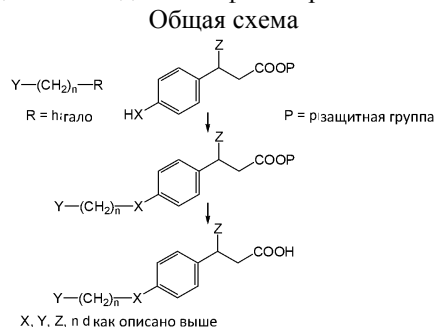
Указанное выше соединение получили так, как и соединение I, начиная с 4-пентилбензойной кислоты. Твердое белое вещество; ^1H ЯМР (400 МГц, D_2O): δ 7.61 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 7.12 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 2.46

(t, J=7.5 Hz, 2H), 1.38-1.45 (m, 2H), 1.04-1.15 (m, 4H), 0.65 (t, J=7.0 Hz, 3H); ^{13}C ЯМР (101 MHz, D_2O): δ 175.79, 147.29, 133.55, 129.15, 128.47, 35.07, 30.81, 30.45, 22.00, 13.42; МСНР (ESI): m/z 193 ($\text{M}-\text{Na}^++2\text{H}^+$); ВЭЖХ: 4,3 мин.

Соединение XIII. Натриевая соль 3-гексилбензоата.

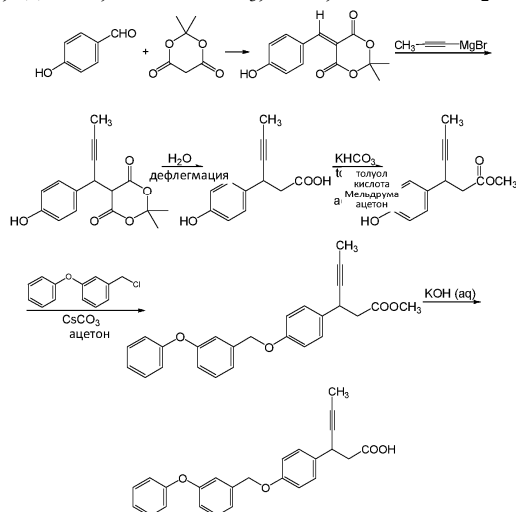
3-Гексилбензойную кислоту преобразовали в натриевую соль стандартным способом. Т.пл. 197-199°C; ^1H ЯМР (400 MHz, CDCl_3): δ 7.79 (s, 1H), 7.75 (ddd, J=7.0, 1.7, 1.7 Hz, 1H), 7.25 (dd, J=7.6, 7.0 Hz, 1H), 7.21 (ddd, J=7.6, 1.8, 1.8 Hz, 1H), 2.63 (t, J=7.5 Hz, 2H), 1.63 (tt, J=7.5, 7.0 Hz, 2H), 1.27-1.38 (m, 6H), 0.89 (t, J=7.5 Hz, 3H); ^{13}C ЯМР (101 MHz, CDCl_3): δ 174.64, 142.29, 137.65, 130.28, 129.13, 127.47, 126.50, 35.73, 31.74, 31.55, 28.89, 22.52, 13.28; МСНР (ESI): m/z 207.2 ($\text{M}-\text{Na}^++2\text{H}^+$); ВЭЖХ: 3,0.

Пример 2. Получение замещенных соединений фенилпропионовой кислоты.



Соединение XIV. (±)3-(4-[4-метоксифенил]метокси)фенил)-гекс-4-иновая кислота.

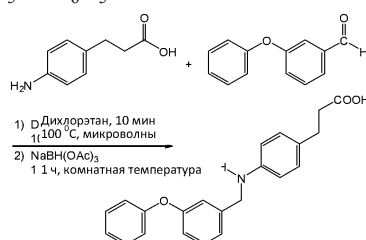
Иллюстративный способ, где n=1, Z=-C≡C-CH₃, X=O, и Y=3-O-CH₂-C₆H₅-O-C₆H₅.



В 2-литровую колбу загрузили 4-гидроксibenзальдегид (50 г, 409 ммоль) и воду (400 мл). Температуру реакционной смеси поддерживали при 75°C и добавили кислоту Мельдрума (62 г, 430 ммоль) в виде суспензии в воде (400 мл). Смесь перемешивали в течение 2 ч, затем охладили на ледяной бане в течение 2 ч. Продукт отфильтровали, промыли холодной водой и высушили под вакуумом. В результате получили 5-(4-гидроксibenзилден)-2,2-диметил-[1,3]диоксан-4,6-дион (95 г, 94%) в виде твердого желтого вещества. ^1H ЯМР (500 MHz) ($\text{DMCO}-d_6$) δ 9.75 (br, s, 1H); 8.27 (s, 1H); 8.24 (d, 2H, J=10 Hz); 6.98 (d, 2H, J=10 Hz); 1.76 (s, 6H). MS ESI m/e: 519 ($2\text{M}+\text{Na}$). Это соединение растворили в безводном тетрагидрофуране (350 мл) и медленно добавили к раствору 1-пропилмагния бромида в тетрагидрофуране (0,5 н., 600 мл). Реакционная смесь стала желтой суспензией, которую перемешивали в течение 15 мин. Ее погасили водным раствором хлорида аммония (0,6 н., 750 мл) и разбавили гексанами (800 мл). Водный слой затем подкислили до pH 2 при помощи насыщенного раствора гидросульфата калия и экстрагировали этилацетатом (2×400 мл). Объединенные экстракты промыли насыщенным солевым раствором, высушили над сульфатом магния, отфильтровали и концентрировали для получения (±)-5-[1-(4-гидроксифенил)бут-2-инил]-2,2-диметил-[1,3]-диоксан-4,6-диона (37,0 г, 91%) в виде бледно-желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (500 MHz) (ацетон- d_6) δ 8.26 (s, 1H); 7.39 (d, 2H, J=8.5 Hz); 6.76 (d, 2H, J=8.4 Hz); 4.73 (br, s, 1H); 4.46 (d, 1H, J=2.4 Hz); 1.82 (s, 3H); 1.81 (s, 3H); 1.64 (s, 3H). MS ESI m/e: 599 ($2\text{M}+\text{Na}$). Это фенольное производное (37 г) суспендировали в смеси диэтилкетона (160 мл) и воды (80 мл), затем нагревали с дефлегматором в течение 48 ч. Водный слой насытили хлоридом натрия и отделили. Органический слой высушили над сульфатом магния, отфильтровали и концентрировали до бледно-коричневого маслянистого вещества, которое кристаллизовали из горячего этилацетататексанов (1:2). В результате получили (±)3-(4-гидроксифенил)-гекс-4-иновую (20,0 г, 77%) в виде белого порошка. ^1H ЯМР (500 MHz) ($\text{DMCO}-$

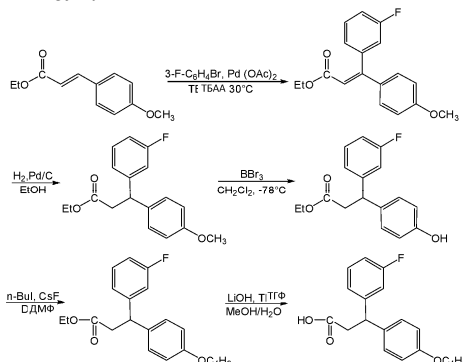
d_6) δ 12.2 (s, 1H); 9.27 (s, 1H); 7.12 (d, 2H, $J=8.5$ Hz); 6.67 (d, 2H, $J=8.6$ Hz); 3.87 (m, 1H); 2.54 (m, 2H); 1.82 (d, 3H, $J=2.4$ Hz); MS ESI m/e : 205 (M+H); 227 (M+Na). Эту кислоту (23,5 г, 115 ммоль) растворили в ацетоне (230 мл) и обработали бикарбонатом калия (11,5 г, 115 ммоль). Через 15 мин добавили метилиодид (5 мл, 80 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при 40°C в течение ночи. Добавили дополнительное количество метилиодида (3 мл, 48 ммоль) и продолжали нагревание в течение 24 ч. Нерастворимые вещества удалили фильтрацией и промыли ацетоном. Фильтрат концентрировали до маслянистого вещества, которое очистили на силикагеле, используя 2,5% раствор метанола в дихлорметане в качестве элюента. В результате получили метиловый эфир 3-(4-гидроксифенил)гекс-4-иновой кислоты (21,5 г, 85%) в виде бледножелтого маслянистого вещества. ^1H ЯМР (500 МГц) (ацетон- d_6) δ 8.2 (br, s, 1H); 7.20 (d, 2H, $J=9.5$ Hz); 6.77 (d, 2H, $J=9.0$ Hz); 3.98 (m, 1H); 3.60 (s, 3H); 2.65 (m, 2H); 1.78 (d, 3H, $J=2.5$ Hz). MS ESI m/e : 219.1 (M+H); 241 (M+Na). Этот фенол (0,96 г, 4,4 ммоль) и 4-метоксибензилхлорид (0,72 мл, 5,3 ммоль) растворили в ацетоне (9 мл) и обработали карбонатом цезия (1,45 г, 4,4 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Нерастворимые вещества отфильтровали, а раствор выпарили под пониженным давлением. В результате получили метиловый эфир 3-[4-(4-метоксибензилокси)-фенил]-гекс-4-иновой кислоты (1,67 г, 95%) в виде белого порошка, который использовали без дополнительной очистки. К раствору этого сложного эфира (1,7 г, 4,25 ммоль) в метаноле (30 мл) добавили 2 н. раствор гидроксида калия (водный, 3,2 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Водный раствор довели до pH 2 при помощи 1 н. HCl (водная) и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промыли водой, насыщенным соевым раствором и удалили растворитель под пониженным давлением. В результате получили твердое грязновато-белое вещество. В результате перекристаллизации из этанола получили чистую ($\pm$)3-(4-[4-метоксифенил]метокси)фенил-гекс-4-иновую кислоту (1,2 г, 73%) в виде белого порошка. ^1H ЯМР (500 МГц) (D_2O) δ 7.34-7.18 (m, 6H); 6.95 (d, 2H, $J=6.5$ Hz); 5.05 (s, 2H); 3.88 (m, 1H); 2.47 (d, 2H, $J=8.5$ Hz); 2.28 (s, 3H); 1.72 (d, 3H, $J=2.5$ Hz). MS ESI m/e : 309.1 (M+H); 331.0 (M+Na).

Соединение XV. 3-(4-(3-Феноксипензиламино)фенил)пропионовая кислота. Иллюстративный способ, где $n=1$, $Z=\text{H}$, $X=\text{NH}$, и $Y=3\text{-C}_6\text{H}_5\text{-O-C}_6\text{H}_5$



К раствору 3-феноксипензиальдегида (3,2 мл, 18,5 ммоль) в дихлорэтаноле (60 мл) добавили 3-(4-аминофенил)пропионовую кислоту (3,0 г, 18,5 ммоль). Смесь обработали ультразвуком и перенесли в пробирку для микроволновых реакций (20 мл). Реакционную смесь облучали при 100°C в течение 10 мин в микроволновом реакторе. Раствор перенесли в 500 мл круглодонную колбу и небольшими частями добавили к этой смеси триацетоксиборгидрид натрия (7,8 г, 36,9 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. К полученной суспензии добавили воду (100 мл) и отделили органический слой. Последний дважды экстрагировали водой (100 мл) и высушили над сульфатом натрия. Затем растворитель удалили, а неочищенный продукт очистили колоночной хроматографией на силикагеле, используя гексан/этилацетат (1:1) со следовыми количествами уксусной кислоты. В результате получили чистую 3-(4-(3-феноксипензиламино)фенил)пропионовую кислоту (5,5 г, 86%) в виде твердого вещества с низкой температурой плавления. ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 2.40 (t, 2H); 2.63 (t, 2H); 4.21 (s, 2H); 6.09 (bs, 1H); 6.44-6.47 (m, 2H); 6.81-6.83 (m, 1H); 6.87-6.89 (m, 2H); 6.94-6.97 (m, 2H); 7.07 (bs, 1H); 7.11-7.18 (m, 2H); 7.29-7.33 (m, 1H); 7.35-7.38 (m, 2H); 12.09 (bs, 1H); MS $m/z=348$ (M+H $^+$).

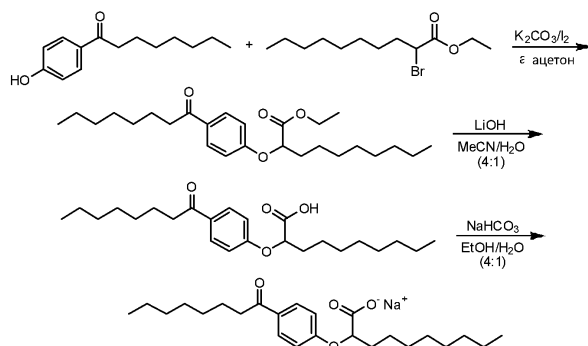
Соединение XVI. 3-(4-бутоксифенил)-3-(3-фторфенил)пропионовая кислота. Иллюстративный способ, где $n=4$, $Z=3\text{-F-C}_6\text{H}_5$, $X=0$ и $Y=\text{ноль}$.



Тетрабутиламмония бромид (1,6 г) расплавили при 135°C. К этой аммониевой соли добавили этил-4-метоксициннамат (0,6 г, 3,0 ммоль), 1-бром-3-фторбензол (0,8 г, 4,5 ммоль), ацетат палладия (20 мг, 0,1 ммоль), а затем тетрабутиламмония ацетат (2,3 г, 7,5 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 135°C в течение 30 ч. К охлажденной смеси добавили воду и трижды экстрагировали гексаном. Объединенные экстракты дважды промыли водой и насыщенным соевым раствором, а затем высушили над сульфатом натрия. Растворитель удалили под пониженным давлением, а неочищенный продукт очистили колоночной хроматографией, используя 10:1 смесь гексанов/этилацетата в качестве элюента. В результате получили чистый рацемический этиловый эфир 3-(3-фторфенил)-3-(4-метоксифенил)акриловой кислоты (0,8 г, 88%). Это соединение растворили в этаноле (50 мл) с Pd/C (10% вес/вес, 450 мг), а затем встряхивали под водородом на встряхивателе Парра в течение ночи. Нерастворимые вещества отфильтровали, а растворитель концентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт очистили колоночной хроматографией на силикагеле, используя 20:1 смесь гексанов/этилацетата в качестве элюента. В результате получили чистый этиловый эфир 3-(3-фторфенил)-3-(4-метоксифенил)пропионовой кислоты (0,4 г, 46%) в виде бесцветного маслянистого вещества. ¹H ЯМР (400 MHz, CDCl₃) δ 7.26-7.20 (m, 1H); 7.14 (d, J=8.0 Hz, 2H); 7.01 (d, J=8.0 Hz, 1H); 6.92-6.84 (m, 2H); 6.83 (d, J=8.0 Hz, 2H); 4.49 (t, J=7.8 Hz, 1H); 4.04 (q, J=8.0 Hz, 2H); 3.77 (s, 3H), 2.99 (d, J=7.8 Hz, 2H), 1.12 (t, J=8.0 Hz, 3H); MS (ES) m/z 325 (M+Na⁺). Метилловый эфир (160 мг, 0,53 ммоль) в дихлорметане (6 мл) при -78°C обработали трибромидом бора (1,0 М в дихлорметане, 0,8 мл, 0,8 ммоль). Смесь перемешивали при 0°C в течение 2 ч, а затем при комнатной температуре в течение ночи. К охлажденной смеси добавили насыщенный раствор бикарбоната натрия. Смесь трижды экстрагировали этилацетатом. Объединенные экстракты промыли водой и насыщенным соевым раствором, а затем высушили над сульфатом натрия. Затем растворитель выпарили под пониженным давлением, а неочищенный продукт очистили хроматографией на силикагеле, используя 4:1 смесь гексанов/этилацетата. В результате получили чистый этиловый эфир 3-(3-фторфенил)-3-(4-гидроксифенил)пропионовой кислоты (132 мг, 87%) в виде бесцветного маслянистого вещества. Это соединение (22 мг, 0,07 ммоль) в ДМФ (0,6 мл) обработали фторидом цезия (30 мг, 0,2 ммоль) и н-бутилийодидом (15 мг, 0,08 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Нерастворимые вещества удалили фильтрацией, а растворитель выпарили под пониженным давлением. Затем неочищенный продукт очистили хроматографией на силикагеле, используя 20:1 смесь гексанов/этилацетата в качестве элюента. В результате получили чистый этиловый эфир 3-(4-бутоксифенил)-3-(3-фторфенил)пропионовой кислоты (18 мг, 78%) в виде бесцветного маслянистого вещества. Раствор этого бутокси-эфира (46 мг, 0,12 ммоль) в тетрагидрофуране/метаноле/воде (4:1:1 объем/объем/объем, 6 мл) обработали гидроксидом лития (1 мл, 1 ммоль, 1 н.). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Добавили 1 н. раствор хлороводородной кислоты и три раза экстрагировали смесь этилацетатом. Объединенные экстракты промыли насыщенным соевым раствором и высушили над сульфатом натрия. Растворитель выпарили под пониженным давлением, а неочищенный продукт очистили хроматографией на силикагеле, используя 20:1 смесь метилхлорида/метанола в качестве элюента. В результате получили чистую 3-(4-бутоксифенил)-3-(3-фторфенил)пропионовую кислоту (25 мг, 58%) в виде твердого белого вещества. ¹H ЯМР (400 MHz, CDCl₃) δ 7.26-7.20 (m, 1H); 7.11 (d, J=8.0 Hz, 2H); 7.00 (d, J=8.0 Hz, 1H); 6.90-6.83 (m, 2H); 6.82 (d, J=8.0 Hz, 2H); 4.45 (t, J=7.8 Hz, 1H); 3.92 (t, J=8.0 Hz, 2H); 3.02 (d, J=7.8 Hz, 2H), 1.78-1.69 (m, 2H); 1.52-1.40 (m, 2H), 0.96 (t, J=8.0 Hz, 3H); MS (ES) m/z 339 (M+Na⁺).

Пример 3. Получение замещенных октаноилфеноловых соединений.

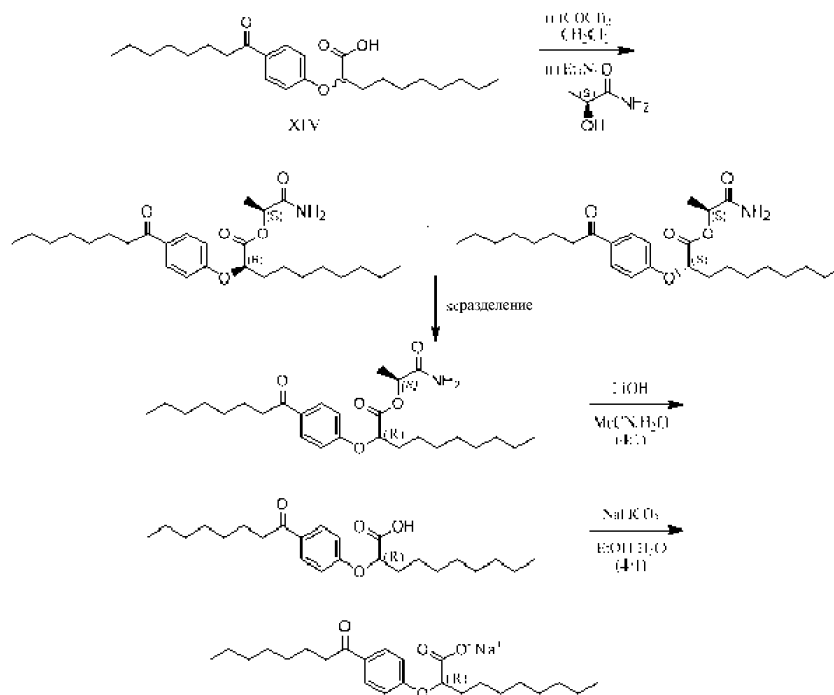
Соединение XVII. Натрия (RS)-2-[4-октаноилфенокси]деканат.



Смесь 1-[4-гидроксифенил]октан-1-она (10,0 г, 45,4 ммоль), K₂CO₃ (9,4 г, 68,1 ммоль) и йода (1,5 г, 9,1 ммоль) в ацетоне (100 мл) обработали этил 2-бромдеканатом (13,9 г, 49,9 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре под азотом в течение ночи. Растворитель выпарили in vacuo, а остаток разделили между этилацетатом и водой. Органическую фазу промыли насыщенным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом магния, отфильтровали и выпарили in vacuo. Неочищенный материал очистили на слое силикагеля, элюируя 5% этилацетата в гексане для получения этил (RS)-2-[4-октаноилфенокси]деканата (11,9 г, 62%) в виде бесцветного маслянистого вещества. ¹H ЯМР

(400 MHz, CDCl_3): δ 7.92 (d, $J=9.0$ Hz, 2H), 6.89 (d, $J=9.0$ Hz, 2H), 4.66 (dd, $J=7.5, 5.2$ Hz, 1H), 4.21 (q, $J=7.0$ Hz, 2H), 2.89 (t, $J=7.4$ Hz, 2H), 1.90-2.03 (m, 2H), 1.66-1.74 (m, 2H), 1.43-1.56 (m, 2H), 1.24-1.37 (m, 18H), 1.24 (t, $J=7.2$ Hz, 2H), 0.85-0.89 (m, 6H). Раствор этилового эфира (11,9 г, 28,3 ммоль) в смеси тетрагидрофурана (360 мл), метанола (90 мл) и воды (90 мл) обработали моногидратом гидроксида лития (5,9 г, 141,5 ммоль) и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 20 ч. Добавили вторую порцию моногидрата гидроксида лития (2,3 г, 54,8 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре еще 3 ч. Реакционную смесь концентрировали *in vacuo*, а остаток разделили между этилацетатом и водой. Органическую фазу промыли насыщенным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом магния, отфильтровали и выпарили *in vacuo* для получения неочищенного продукта. В результате очистки на слое силикагеля, элюируя 40% этилацетата в гексане, и перекристаллизации из гексанов получили (RS)-2-[4-октаноилфенокси]декановую кислоту (9,46 г, 86%) в виде твердого белого вещества. Т.пл. 45-47°C; ^1H ЯМР (400 MHz, CDCl_3): δ 7.93 (d, $J=9.0$ Hz, 2H), 6.91 (d, $J=9.0$ Hz, 2H), 4.72 (dd, $J=6.8, 5.7$ Hz, 1H), 2.90 (t, $J=7.4$ Hz, 2H), 1.98-2.04 (m, 2H), 1.67-1.74 (m, 2H), 1.46-1.59 (m, 2H), 1.24-1.37 (m, 18H), 0.87 (t, $J=6.9$ Hz, 3H), 0.88 (t, $J=6.9$ Hz, 3H). Раствор этой кислоты (9,4 г, 24,1 ммоль) в этаноле (200 мл) обработали раствором бикарбоната натрия (2,0 г, 24,1 ммоль) в воде (50 мл) и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 5 часов. Растворители концентрировали *in vacuo*, а раствор разбавили водой (950 мл), отфильтровали (0,2 мкм) и лиофилизировали для получения натрия (RS)-2-[4-октаноилфенокси]деканата в виде твердого белого вещества (8,8 г, 88%). Т.пл. 275-280°C; ^1H ЯМР (400 MHz, CD_3OD): δ 7.96 (d, $J=9.0$ Hz, 2H), 6.97 (d, $J=9.0$ Hz, 2H), 4.72 (dd, $J=6.2, 5.9$ Hz, 1H), 2.95 (t, $J=7.4$ Hz, 2H), 1.94-1.99 (m, 2H), 1.64-1.72 (m, 2H), 1.49-1.57 (m, 2H), 1.28-1.40 (m, 18H), 0.90 (t, $J=6.9$ Hz, 3H), 0.89 (t, $J=6.9$ Hz, 3H); ^{13}C ЯМР (101 MHz, CD_3OD): δ 200.72, 177.83, 163.37, 130.20, 129.61, 114.70, 79.55, 37.94, 33.19, 31.87, 31.76, 29.45, 29.38, 29.24, 29.22, 29.16, 25.74, 24.85, 22.57, 22.52, 13.29, 13.28; МСНР (ESI): m/z 391 ($\text{M}-\text{Na}^++2\text{H}^+$); ВЭЖХ: 6 мин.

Разделение энантимеров соединения I.



Такую же процедуру повторили для (S)-изомера.

Натриевые соли (R)- и (S)-2-[4-(октаноилфенокси)]деканата.

1) Получение и разделение сложных эфиров (S)-лактамида.

Раствор (RS)-2-[4-октаноилфенокси]декановой кислоты (0,9 г, 2,4 мл) в дихлорметане (20 мл) по каплям обработали оксалилхлоридом (0,26 мл, 3,1 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 1 ч. Добавили триэтиламин (0,51 мл, 3,7 ммоль), а затем (S)-лактамид (0,5 г, 6,1 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 20 ч. Затем раствор разбавили этилацетатом (100 мл) и промыли 1 М водным раствором HCl (100 мл), водой (100 мл) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (50 мл), затем высушили над сульфатом натрия и выпарили *in vacuo*. Два диастереомера разделили на колонке Biotage™ 40 L (диоксид кремния), элюируя диэтиловым эфиром/гексаном, от 1:4 до 1:1, затем этилацетатом/гексаном, от 1:4 до 1:1. В результате получили разделенные чистые диастереомеры.

Первый диастереомер (0,51 г, 45%) в виде белого воскообразного вещества:

^1H ЯМР (400 MHz, CDCl_3): δ 7.93 (d, $J=9.0$ Hz, 2H), 6.91 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 5.68 (br s, 1H), 5.54 (br s,

1H), 5.22 (q, J=6.8 Hz, 1H), 4.77 (dd, J=7.3, 5.2 Hz, 1H), 2.88 (t, J=7.5 Hz, 2H), 1.92-2.08 (m, 2H), 1.69, (tt, J=7.3, 7.3 Hz, 2H), 1.46-1.56 (m, 2H), 1.47, (d, J=6.8 Hz, 3H), 1.23-1.38 (m, 18H), 0.86 (t, J=6.6 Hz, 6H); ¹³C ЯМР (101 МГц, CDCl₃): δ 199.15, 172.34, 170.09, 161.35, 131.47, 130.82, 114.56, 76.70, 71.16, 38.59, 32.90, 32.00, 31.93, 29.57, 29.52, 29.35 (3C), 25.26, 24.68, 22.84 (2C), 17.85, 14.29 (2C).

Второй диастереомер (0,5 г, 42%) в виде вязкого бесцветного маслянистого вещества:

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7.90 (d, J=9.0 Hz, 2H), 6.91 (d, J=9.0 Hz, 2H), 6.25 (br s, 1H), 6.15 (br s, 1H), 5.20 (q, J=6.9 Hz, 1H), 4.79 (dd, J=6.6, 5.9 Hz, 1H), 2.88 (t, J=7.5 Hz, 2H), 1.95-2.01 (m, 2H), 1.68, (tt, J=7.3, 7.3 Hz, 2H), 1.47-1.55 (m, 2H), 1.39, (d, J=6.8 Hz, 3H), 1.22-1.37 (m, 18H), 0.86 (t, J=6.8 Hz, 6H); ¹³C ЯМР (101 МГц, CDCl₃): δ 199.43, 172.71, 170.29, 161.52, 131.31, 130.60, 114.84, 76.48, 71.13, 38.59, 32.80, 32.00, 31.93, 29.58, 29.53, 29.36 (3C), 25.36, 24.76, 22.84, 17.69, 14.29 (2C).

2) Превращение диастереомеров в соответствующую натриевую соль.

Общий способ.

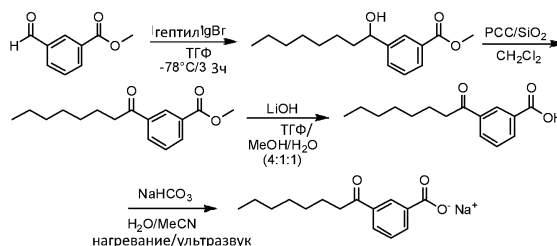
Раствор диастереомерного сложного эфира (1,7 г, 3,7 ммоль) в ацетонитриле (72 мл) обработали раствором гидроксида лития (0,5 г, 18,7 ммоль) в воде (18 мл) и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 17 ч. Реакцию погасили добавлением 1 М водного раствора HCl (150 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×100 мл). Объединенные экстракты промыли водой (150 мл) и насыщенным раствором хлорида натрия (150 мл), затем высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и выпарили *in vacuo* для получения неочищенной кислоты.

Первый энантиомер (более высокое значение R_f, силикагель).

В результате очистки на колонке Biotage™ 40 L (диоксид кремния), элюируя этилацетатом/гексаном от 1:9 до 7:3, получили очищенный энантиомер кислоты в виде твердого белого вещества (1,3 г, 87%). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 11.50 (s, 1H), 7.92 (d, J=8.8 Hz, 2H), 6.90 (d, J=9.0 Hz, 2H), 4.71 (dd, J=6.4, 5.9 Hz, 1H), 2.89 (t, J=7.4 Hz, 2H), 1.97-2.03 (m, 2H), 1.69, (tt, J=7.1, 7.1 Hz, 2H), 1.45-1.59 (m, 2H), 1.21-1.38 (m, 18H), 0.862 (t, J=7.0 Hz, 3H), 0.859 (t, J=6.8 Hz, 3H); ¹³C ЯМР (101 МГц, CDCl₃): δ 200.20, 176.59, 161.76, 131.00, 130.77, 114.83, 76.15, 38.59, 32.80, 32.03, 31.93, 29.59, 29.53, 29.39, 29.37 (2C), 25.38, 24.91, 22.89 (2C), 14.30 (2C). Раствор этой кислоты (1,3 г, 3,2 ммоль) в этаноле (20 мл) обработали раствором бикарбоната натрия (0,3 г, 3,2 ммоль) в воде (5 мл) и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 3 дней. Растворители выпарили *in vacuo* для получения неочищенной соли в виде белого воскообразного вещества. Этот материал растворили в воде (130 мл), отфильтровали (0,2 микрон; нейлон) и лиофилизировали для получения чистого энантиомера в виде твердого белого вещества (1,1 г, 97%). ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 7.91 (d, J=8.6 Hz, 2H), 6.96 (d, J=8.8 Hz, 2H), 4.46 (t, J=6.2 Hz, 1H), 2.92 (t, J=7.3 Hz, 2H), 1.90-1.95 (m, 2H), 1.66, (tt, J=7.2, 7.2 Hz, 2H), 1.44-1.61 (m, 2H), 1.24-1.39 (m, 18H), 0.890 (t, J=6.7 Hz, 3H), 0.882 (t, J=6.7 Hz, 3H); ¹³C ЯМР (101 МГц, CD₃OD): δ 200.66, 177.83, 163.37, 130.24, 129.64, 114.73, 79.59, 37.96, 33.20, 31.87, 31.76, 29.46, 29.40, 29.26, 29.22, 29.16, 25.75, 24.86, 22.57, 22.53, 13.32, 13.29; будут собраны другие данные.

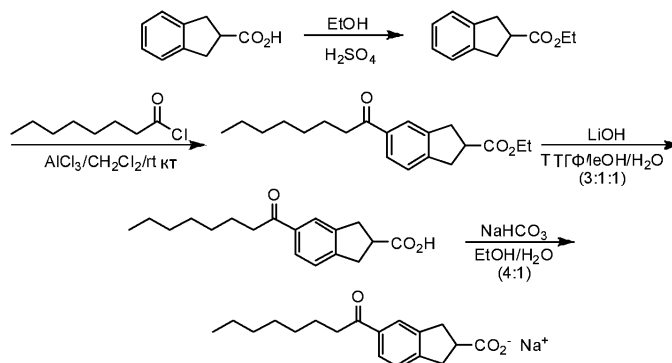
Второй энантиомер (более низкое значение R_f, силикагель).

В результате очистки на колонке Biotage™ 40 L (диоксид кремния), элюируя этилацетатом/гексаном от 1:9 до 7:3, получили очищенный энантиомер кислоты в виде твердого белого вещества (1,1 г, 87%). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 11.51 (s, 1H), 7.91 (d, J=9.0 Hz, 2H), 6.90 (d, J=9.0 Hz, 2H), 4.71 (dd, J=6.6, 5.9 Hz, 1H), 2.89 (t, J=7.5 Hz, 2H), 1.97-2.03 (m, 2H), 1.69, (tt, J=7.1, 7.1 Hz, 2H), 1.45-1.58 (m, 2H), 1.21-1.37 (m, 18H), 0.862 (t, J=7.0 Hz, 3H), 0.858 (t, J=7.0 Hz, 3H); ¹³C ЯМР (101 МГц, CDCl₃): δ 200.16, 176.47, 161.77, 131.03, 130.76, 114.84, 76.18, 38.58, 32.79, 32.02, 31.93, 29.58, 29.52, 29.37, 29.36 (2C), 25.36, 24.91, 22.84 (2C), 14.35, 14.28. Раствор этой кислоты (1,1 г, 2,7 ммоль) в этаноле (16 мл) обработали раствором бикарбоната натрия (0,2 г, 2,7 ммоль) в воде (4 мл) и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 18 ч. Растворитель выпарили *in vacuo* для получения неочищенной соли в виде прозрачного, бесцветного сиропообразного вещества. Этот материал растворили в воде (100 мл), отфильтровали (0,2 микрон; нейлон) и лиофилизировали для получения чистого энантиомера в виде твердого белого вещества (1,1 г, 99%). ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 7.91 (d, J=9.0 Hz, 2H), 6.96 (d, J=9.0 Hz, 2H), 4.46 (t, J=6.2 Hz, 1H), 2.92 (t, J=7.4 Hz, 2H), 1.90-1.95 (m, 2H), 1.66, (tt, J=7.1, 7.1 Hz, 2H), 1.45-1.61 (m, 2H), 1.24-1.39 (m, 18H), 0.890 (t, J=6.8 Hz, 3H), 0.881 (t, J=6.9 Hz, 3H); ¹³C ЯМР (101 МГц, CD₃OD): δ 200.65, 177.82, 163.37, 130.20, 129.65, 114.74, 79.58, 37.96, 33.19, 31.87, 31.76, 29.46, 29.40, 29.26, 29.22, 29.16, 25.75, 24.86, 22.57, 22.53, 13.32, 13.29.



Раствор метил 3-формилбензоата (2,0 г, 12,2 ммоль) в тетрагидрофуране (40 мл) охладили до -78°C под азотом. По каплям добавляли раствор *n*-гептилмагния бромида в тетрагидрофуране (1 М; 12,2 мл, 12,2 ммоль) за 30 мин и перемешивали реакционную смесь при -78°C в течение 3 ч. Реакцию погасили добавлением водного раствора хлороводородной кислоты (1 М) и экстрагировали смесь ($\times 3$) этилацетатом. Экстракты объединили, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и выпарили *in vacuo*. Неочищенный материал очистили на колонке Biotage™ 40 М (диоксид кремния), элюируя 10% смесью этилацетата/гексана, для получения метил (RS)-3-[1-гидроксиоктил]бензоата (2,2 г, 69%) в виде бесцветного маслянистого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7.98 (s, 1H), 7.91 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.53 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.39 (dd, $J=7.8$, 7.8 Hz, 1H), 4.65-4.71 (s, 1H), 3.89 (s, 3H), 2.33 (d, $J=3.1$ Hz, 1H), 1.62-1.80 (m, 2H), 1.18-1.41 (m, 10H), 0.85 (t, $J=6.9$ Hz, 3H). Раствор этого вторичного спирта (2,0 г, 7,5 ммоль) в дихлорметане (50 мл) обработали силикагелем (16 г) и хлорхроматом пиридиния (3,2 г, 15,0 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь отфильтровали через силикагель, а остаток промыли дихлорметаном. Объединенный фильтрат и промывочные растворы выпарили *in vacuo* для получения метил 3-октаноилбензоата (9,5 г, 86%). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 8.58-8.59 (m, 1H), 8.20-8.23 (m, 1H), 8.14-8.17 (m, 1H), 7.53-7.57 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.00 (t, $J=7.3$ Hz, 2H), 1.74 (tt, $J=7.3$, 7.3 Hz, 2H), 1.24-1.40 (m, 8H), 0.88 (t, $J=6.9$ Hz, 3H). Раствор этого метилового эфира (1,0 г, 3,8 ммоль) в тетрагидрофуране (30 мл) обработали раствором моногидрата гидроксида лития (800 мг, 19,1 ммоль) в воде (7 мл). Затем добавили метанол (7 мл) и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 24 ч. Реакционную смесь обработали водным раствором HCl (1 М) до pH ниже 5, а затем экстрагировали этилацетатом ($\times 3$). Органические экстракты объединили, промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и выпарили *in vacuo* для получения 3-октаноилбензойной кислоты (919 мг, 97%). ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 8.59 (dd, $J=1.7$, 1.2 Hz, 1H), 8.18-8.24 (m, 2H), 7.61 (ddd, $J=7.8$, 7.8, 0.4 Hz, 1H), 3.05 (t, $J=7.3$ Hz, 2H), 1.71 (tt, $J=7.3$, 7.3 Hz, 2H), 1.27-1.41 (m, 8H), 0.90 (t, $J=7.0$ Hz, 3H). Смесь этой кислоты (919 мг, 3,7 ммоль) и бикарбоната натрия (311 мг, 3,7 ммоль) обработали водой (20 мл) и нагревали реакционную смесь при обработке ультразвуком, и перемешивали до растворения основной части твердых веществ. Добавили ацетонитрил и отфильтровали смесь (0,45 мкм), и лиофилизировали для получения натрия 3-октаноилбензоата в виде твердого белого вещества (1,0 г, 100%). ^1H ЯМР (400 МГц, D_2O): δ 8.14 (s, 1H), 7.81 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.61 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.18 (dd, $J=8.0$, 7.8 Hz, 1H), 2.69 (t, $J=6.8$ Hz, 2H), 1.33 (tt, $J=7.0$, 7.0 Hz, 2H), 0.88-1.03 (m, 8H), 0.54 (t, $J=7.0$ Hz, 3H). ^{13}C ЯМР (101 МГц, D_2O): δ 203.93, 173.62, 137.25, 136.27, 133.92, 130.27, 128.59, 128.48, 38.58, 31.41, 28.82, 28.79, 24.25, 22.32, 13.60; MCHP (ESI): m/z 249 ($\text{M}-\text{Na}^++2\text{H}^+$); ВЭЖХ: 4 мин.

Соединение XIX. Натрия (RS)-5-октаноилиндан-2-карбоксилат.



Раствор индан-2-карбоновой кислоты (504 мг, 3,1 ммоль) и серной кислоты (2 мл) в сухом этаноле нагревали при 75°C в течение 3 дней. Раствор концентрировали *in vacuo*, а затем разделили между дихлорметаном и водой. pH водного слоя довели до 13-14 при помощи водного раствора гидроксида натрия (5 М) и разделили слои. Водную фазу разбавили насыщенным раствором хлорида натрия и экстрагировали ($2\times$) дихлорметаном. Объединенные органические экстракты промыли насыщенным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и выпарили *in vacuo* для получения неочищенного продукта. В результате очистки на колонке Biotage™ 25S (диоксид кремния), элюируя 3% смесью этилацетата/гексана, получили этил индан-2-карбоксилат (526 мг, 96%). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7.22-7.26 (m, 2H), 7.17-7.20 (m, 2H), 4.21 (q, $J=7.0$ Hz, 2H), 3.19-3.39 (m, 5H), 1.31 (t, $J=7.0$ Hz, 3H). Смесь этил индан-2-карбоксилата (100 мг, 0,5 ммоль) и хлорида алюминия (164 мг, 1,2 ммоль) в дихлорметане (4 мл) обработали октаноилхлоридом (0,1 мл, 0,5 ммоль) при комнатной температуре и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь вылили на смесь льда и водного раствора хлороводородной кислоты (1 М) и экстрагировали ($3\times$) дихлорметаном. Объединенные органические экстракты высушили над сульфатом магния, отфильтровали и выпарили *in vacuo*. Неочищенный материал очистили на колонке Biotage™ (диоксид кремния), элюируя 5% смесью

этилацетата/гексана для получения этил (RS)-5-октаноил-индан-2-карбоксилата (110 мг, 65%). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7.69-7.77 (m, 2H), 7.29-7.32 (m, 1H), 4.07-4.17 (m, 2H), 3.15-3.36 (m, 5H), 2.84-2.90 (m, 2H), 1.62-1.70 (m, 2H), 1.19-1.34 (m, 8H), 0.80-0.87 (m, 3H). Суспензию этого этилового эфира (82 мг, 0,3 ммоль) в смеси тетрагидрофурана (3 мл), метанола (1 мл) и воды (1 мл) обработали гидроксидом лития (43 мг, 1,8 ммоль) и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали *in vacuo*, а остаток разбавили водой. pH довели до pH 4 при помощи водного раствора HCl (1 M) и экстрагировали смесь (3 $\times$) этилацетатом. Объединенные органические экстракты высушили над сульфатом магния, отфильтровали и выпарили *in vacuo* для получения неочищенного продукта. В результате очистки на колонке BiotageTM 12 M (диоксид кремния), элюируя 2% смесью этилацетата/гексана, получили (RS)-5-октаноил-индан-2-карбоновую кислоту (60 мг, 80%). ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 7.80 (s, 1H), 7.78 (dd, $J=7.8$, 1.4 Hz, 1H), 7.30 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 3.36 (tt, $J=8.2$, 8.2 Hz, 1H), 3.24 (d, $J=8.2$ Hz, 4H), 2.96 (t, $J=7.4$ Hz, 2H), 1.67 (tt, $J=7.2$, 7.2 Hz, 2H), 1.26-1.39 (m, 8H), 0.89 (t, $J=6.9$ Hz, 3H). Раствор этой кислоты (60 мг, 0,2 ммоль) в этаноле (4 мл) и воде (1 мл) обработали бикарбонатом натрия (18 мг, 0,2 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение ночи. Растворители концентрировали *in vacuo*, а раствор разбавили водой, отфильтровали (20 мкм) и лиофилизировали для получения натрия (RS)-5-октаноил-индан-2-карбоксилата в виде твердого белого вещества (54 мг, 87%). ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 7.91 (s, 1H), 7.76 (dd, $J=7.8$, 1.6 Hz, 1H), 7.28 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 3.16-3.25 (m, 5H), 2.97 (t, $J=7.3$ Hz, 2H), 1.68 (tt, $J=7.3$, 7.3 Hz, 2H), 1.28-1.40 (m, 8H), 0.90 (t, $J=7.0$ Hz, 3H); MCHP (ESI): m/z 289 ($\text{M}-\text{Na}^++2\text{H}^+$); ВЭЖХ: 5 мин.

Соединение XXIV. Натрия (RS)-2-[4-октаноилфенокси]октаноат.

1-[4-гидроксифенил]-1-октанон (440 мг, 2,0 ммоль) и этил (RS)-2-бромоктаноат (552 мг, 2,2 ммоль) взаимодействовали согласно способу, который использовался для получения соединения I, с образованием этил (RS)-2-[4-октаноилфенокси]октаноата (605 мг, 78%). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7.91 (d, $J=9.0$ Hz, 2H), 6.88 (d, $J=9.0$ Hz, 2H), 4.66 (dd, $J=5.1$, 7.4 Hz, 1H), 4.20 (q, $J=7.0$ Hz, 2H), 2.88 (t, $J=7.5$ Hz, 2H), 1.88-2.02 (m, 2H), 1.70 (tt, $J=7.2$, 7.2 Hz, 2H), 1.41-1.56 (m, 2H), 1.25-1.37 (m, 14H), 1.23 (t, $J=7.1$ Hz, 3H), 0.87 (t, $J=7.2$ Hz, 3H), 0.86 (t, $J=7.2$ Hz, 3H); ^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3): δ 199.41, 171.48, 161.81, 131.01, 130.54 (2C), 114.77 (2C), 76.75, 61.62, 38.56, 32.90, 31.94, 31.78, 29.60, 29.38, 29.07, 25.33, 24.80, 22.85, 22.75, 14.39, 14.31, 14.26. Полученный сложный эфир (605 мг, 1,6 ммоль) омылили при помощи гидроксида лития (186 мг, 7,8 ммоль), согласно способу, который использовался для получения соединения I, с образованием (RS)-2-[4-октаноилфенокси]октановой кислоты (487 мг, 87%). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 9.70 (br s, 1H), 7.89 (d, $J=9.0$ Hz, 2H), 6.89 (d, $J=9.0$ Hz, 2H), 4.69 (dd, $J=5.9$, 6.6 Hz, 1H), 2.87 (t, $J=7.5$ Hz, 2H), 1.95-2.01 (m, 2H), 1.67 (tt, $J=7.2$, 7.2 Hz, 2H), 1.43-1.58 (m, 2H), 1.24-1.37 (m, 14H), 0.851 (t, $J=6.8$ Hz, 3H), 0.849 (t, $J=7.4$ Hz, 3H); ^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3): δ 200.38, 176.08, 161.84, 130.85, 130.78 (2C), 114.83 (2C), 76.20, 38.56, 32.79, 31.93, 31.76, 29.57, 29.35, 29.05, 25.34, 24.92, 22.84, 22.74, 14.29, 14.23. Эту кислоту (500 мг, 1,4 ммоль) затем преобразовали в натриевую соль, согласно способу, который использовался для получения соединения I, с образованием натрия (RS)-2-[4-октаноилфенокси]октаноата (404 мг, 76%) в виде твердого белого вещества. Т.пл. 165-170 $^{\circ}\text{C}$; ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 7.91 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 6.95 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 4.58 (dd, $J=6.1$, 6.3 Hz, 1H), 2.91 (t, $J=7.3$ Hz, 2H), 1.91-1.96 (m, 2H), 1.62-1.69 (m, 2H), 1.44-1.58 (m, 2H), 1.25-1.39 (m, 14H), 0.87-0.90 (m, 6H); ^{13}C ЯМР (101 МГц, CD_3OD): δ 200.50, 176.40, 162.96, 130.28 (2C), 129.94, 114.71 (2C), 78.38, 38.00, 32.98, 31.79, 31.74, 29.27, 29.20, 29.05, 25.50, 24.79, 22.56, 22.51, 13.36, 13.34; MCHP (ESI): m/z 769 (M_2H^+), 748 ($2\text{M}-\text{Na}^++2\text{H}^+$), 363 ($\text{M}-\text{Na}^++2\text{H}^+$); ВЭЖХ: 3 мин.

Соединение XXV. Натрия (RS)-2-[4-Бутирилфенокси]деканоат.

1-[4-Гидроксифенил]-1-бутанон (328 мг, 2,0 ммоль) и этил (RS)-2-бромдеканоат (614 мг, 2,2 ммоль) взаимодействовали согласно способу, который использовался для получения Соединения I, с образованием этил (RS)-2-[4-бутирилфенокси]деканоата (616 мг, 85%) в виде прозрачного, бесцветного маслянистого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7.88 (d, $J=9.0$ Hz, 2H), 6.86 (d, $J=9.0$ Hz, 2H), 4.64 (dd, $J=5.7$, 6.8 Hz, 1H), 4.17 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 2.83 (t, $J=7.3$ Hz, 2H), 1.85-1.99 (m, 2H), 1.65-1.75 (m, 2H), 1.39-1.44 (m, 2H), 1.22-1.34 (m, 10H), 1.20 (t, $J=7.2$ Hz, 3H), 0.94 (t, $J=7.4$ Hz, 3H), 0.83 (t, $J=7.0$ Hz, 3H); ^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3): δ 199.04, 171.39, 161.80, 130.98, 130.48 (2C), 114.74 (2C), 76.68, 61.55, 40.37, 32.85, 32.01, 29.53, 29.37 (2C), 25.33, 22.84, 18.11, 14.34, 14.29, 14.10. Полученный сложный эфир (616 мг, 1,70 ммоль) омылили при помощи гидроксида лития (203 мг, 8,5 ммоль) согласно способу, который использовался для получения соединения I, с образованием (RS)-2-[4-бутирилфенокси]декановой кислоты (166 мг, 29%). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 10.06 (br s, 1H), 7.91 (d, $J=9.0$ Hz, 2H), 6.90 (d, $J=9.0$ Hz, 2H), 4.70 (dd, $J=5.9$, 6.4 Hz, 1H), 2.87 (t, $J=7.3$ Hz, 2H), 1.96-2.02 (m, 2H), 1.68-1.77 (m, 2H), 1.44-1.59 (m, 2H), 1.24-1.37 (m, 10H), 0.97 (t, $J=7.4$ Hz, 3H), 0.86 (t, $J=7.0$ Hz, 3H); ^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3): δ 199.95, 176.56, 161.74, 131.03, 130.73 (2C), 114.82 (2C), 76.16, 40.47, 32.79, 32.03, 29.53, 29.39, 29.37, 25.38, 22.86, 18.26, 14.31, 14.12. Эту кислоту (166 мг, 0,5 ммоль) затем преобразовали в натриевую соль, согласно способу, который использовался для получения соединения I, с образованием натрия (RS)-2-[4-бутирилфенокси]деканоата (149 мг, 85%) в виде твердого белого вещества. Т.пл. 262-278 $^{\circ}\text{C}$; ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 7.91 (d, $J=9.0$ Hz, 2H), 6.96 (d, $J=9.0$ Hz, 2H), 4.70 (dd, $J=6.1$, 6.5 Hz, 1H), 2.90 (t, $J=7.3$ Hz,

2H), 1.88-1.93 (m, 2H), 1.67 (tq, $J=7.4$, 7.4 Hz, 2H), 1.41-1.57 (m, 2H), 1.20-1.35 (m, 10H), 0.95 (t, $J=7.4$ Hz, 3H), 0.83 (t, $J=6.9$ Hz, 3H); ^{13}C ЯМР (101 MHz, CD_3OD): δ 201.82, 178.07, 163.36, 130.53 (2C), 129.54, 114.83 (2C), 79.46, 39.99, 33.11, 31.80, 29.40, 29.27, 29.15, 25.72, 22.54, 18.30, 14.46, 14.15; МСНР (ESI): m/z 713 (M_2H^+), 669 ($2\text{M}-2\text{Na}^++3\text{H}^+$), 335 ($\text{M}-\text{Na}^++2\text{H}^+$); ВЭЖХ: 3 мин.

Соединение XXVI. Натрия (RS)-2-[4-гексаноилфенокси]деканоат.

1-[4-Гидроксифенил]-1-гексанон (384 мг, 2,0 ммоль) и этил (RS)-2-бромдеканоат (614 мг, 2,2 ммоль) взаимодействовали согласно способу, который использовался для получения Соединения I, с образованием этил (RS)-2-[4-гексаноилфенокси]деканоата (628 мг, 80%). ^1H ЯМР (400 MHz, CDCl_3): δ 7.86 (d, $J=9.0$ Hz, 2H), 6.84 (d, $J=9.0$ Hz, 2H), 4.60-4.65 (m, 1H), 4.15 (q, $J=7.0$ Hz, 2H), 2.83 (t, $J=7.3$ Hz, 2H), 1.86-1.97 (m, 2H), 1.61-1.70 (m, 2H), 1.38-1.52 (m, 2H), 1.20-1.34 (m, 14H), 1.18 (t, $J=7.2$ Hz, 3H), 0.78-0.87 (m, 6H); ^{13}C ЯМР (101 MHz, CDCl_3): δ 199.17, 171.36, 161.78, 130.95, 130.46 (2C), 114.72 (2C), 76.66, 61.51, 38.41, 32.84, 32.00, 31.76, 29.52, 29.35 (2C), 25.31, 24.41, 22.83, 22.74, 14.33, 14.26, 14.14. Полученный сложный эфир (628 мг, 1,6 ммоль) омылили при помощи гидроксида лития (193 мг, 8,0 ммоль), согласно способу, который использовался для получения соединения I, с образованием (RS)-2-[4-гексаноилфенокси]декановой кислоты (468 мг, 80%). ^1H ЯМР (400 MHz, CDCl_3): δ 7.93 (d, $J=9.0$ Hz, 2H), 6.91 (d, $J=9.0$ Hz, 2H), 5.77 (br s, 1H), 4.70 (dd, $J=5.8$, 6.6 Hz, 1H), 2.89 (t, $J=7.4$ Hz, 2H), 1.97-2.03 (m, 2H), 1.67-1.74 (m, 2H), 1.44-1.60 (m, 2H), 1.23-1.37 (m, 14H), 0.90 (t, $J=6.8$ Hz, 3H), 0.87 (t, $J=7.0$ Hz, 3H); ^{13}C ЯМР (101 MHz, CDCl_3): δ 199.76, 176.29, 161.56, 131.20, 130.70 (2C), 114.81 (2C), 76.12, 38.56, 32.78, 32.03, 31.80, 29.53, 29.40, 29.36, 25.36, 24.51, 22.87, 22.76, 14.33, 14.20. Эту кислоту (468 мг, 1,3 ммоль) затем преобразовали в натриевую соль, согласно способу, который использовался для получения соединения I, с образованием натрия (RS)-2-[4-гексаноилфенокси]деканоата (459 мг, 93%) в виде твердого белого вещества. Т.пл. 275-280°C; ^1H ЯМР (400 MHz, CD_3OD): δ 7.91 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 6.96 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 4.44-4.48 (m, 1H), 2.89-2.96 (m, 2H), 1.88-1.96 (m, 2H), 1.63-1.71 (m, 2H), 1.44-1.61 (m, 2H), 1.24-1.38 (m, 14H), 0.84-0.93 (m, 6H); ^{13}C ЯМР (101 MHz, CD_3OD): δ 200.89, 177.86, 163.36, 130.27 (2C), 129.60, 114.75 (2C), 79.54, 37.94, 33.18, 31.86, 31.49, 29.44, 29.38, 29.21, 25.73, 24.55, 22.58, 22.45, 13.36, 13.23; МСНР (ESI): m/z 769.8 (M_2H^+), 747.8 ($2\text{M}-\text{Na}^++2\text{H}^+$), 363.2 ($\text{M}-\text{Na}^++2\text{H}^+$); ВЭЖХ: 3 мин.

Соединение XLI. Натрия (RS)-4-октаноилиндан-2-карбоксилат.

Метил (RS)-4-октаноил-2-карбоксилат (71 мг, 4%) выделили как побочный продукт при получении его изомера, метил (RS)-5-октаноил-2-карбоксилата. ^1H ЯМР (400 MHz, CDCl_3): δ 7.66 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.35 (d, $J=7.4$ Hz, 1H), 7.24 (dd, $J=7.6$, 7.6 Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.64 (A от ABX, $J=18.0$, 9.4 Hz, 1H), 3.48 (B от ABX, $J=18.1$, 7.3 Hz, 1H), 3.13-3.34 (m, 3H), 2.90 (t, $J=7.5$ Hz, 2H), 1.68 (tt, $J=7.2$, 7.2 Hz, 2H), 1.24-1.38 (m, 8H), 0.86 (t, $J=6.9$ Hz, 3H); ^{13}C ЯМР (101 MHz, CDCl_3): δ 203.01, 176.79, 144.82, 143.67, 134.73, 129.30, 128.35, 127.83, 52.91, 44.06, 40.82, 38.71, 36.44, 32.73, 30.34, 30.19, 25.36, 23.64, 15.10. Этот метиловый эфир (71,0 мг, 0,24 ммоль) омылили согласно стандартному способу с образованием (RS)-4-октаноил-2-карбоновой кислоты (66,0 мг, 96%) в виде грязновато-белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 MHz, CDCl_3): δ 7.69 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.39 (d, $J=7.4$ Hz, 1H), 7.26 (dd, $J=7.6$, 7.6 Hz, 1H), 3.67 (A от ABX, $J=18.0$, 9.0 Hz, 1H), 3.56 (B от ABX, $J=18.0$, 6.9 Hz, 1H), 3.19-3.39 (m, 3H), 2.93 (t, $J=7.4$ Hz, 2H), 1.70 (tt, $J=7.3$, 7.3 Hz, 2H), 1.24-1.38 (m, 8H), 0.88 (t, $J=6.9$ Hz, 3H). Полученную кислоту (66,0 мг, 0,23 ммоль) затем преобразовали в натриевую соль согласно стандартному способу и получили натрия (RS)-4-октаноил-2-карбоксилат (70,0 мг, 99%) в виде грязновато-белого твердого вещества. Т.пл. 106-110°C; ^1H ЯМР (400 MHz, CD_3OD): δ 7.69 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.38 (d, $J=7.4$ Hz, 1H), 7.24 (dd, $J=7.6$, 7.6 Hz, 1H), 3.37-3.56 (m, 2H), 3.10-3.21 (m, 3H), 2.95 (t, $J=7.3$ Hz, 2H), 1.66 (tt, $J=7.3$, 7.3 Hz, 2H), 1.26-1.39 (m, 8H), 0.89 (t, $J=6.8$ Hz, 3H); ^{13}C ЯМР (101 MHz, CD_3OD): δ 203.56, 182.93, 145.34, 143.96, 133.93, 128.26, 126.97, 126.42, 47.62, 39.89, 38.69, 36.70, 31.76, 29.21, 29.17, 24.55, 22.52, 13.28; МСНР (ESI): m/z 577 ($2\text{M}-2\text{Na}^++3\text{H}^+$), 289 ($\text{M}-\text{Na}^++2\text{H}^+$); ВЭЖХ: 3,0 мин.

Пример 4. Влияние соединения на *in vitro* выработку ИЛ-12 в LPS-стимулированные RAW264.7.

Влияние выбранных соединений на выработку ИЛ-12 проверили на клетках RAW264.7 (макрофаг-подобных). Клетки RAW264.7 культивировали с 100 нг/мл LPS в присутствии или в отсутствие соединений в течение 21 ч в увлажненной атмосфере, состоящей из 95% воздуха и 5% диоксида углерода, при 37°C. Концентрацию ИЛ-12 в культуральной среде измерили при помощи иммуноферментного твердофазного анализа (ELISA) ИЛ-12 в соответствии с рекомендациями производителя (BD Biosciences).

В табл. 2 показано влияние иллюстративных соединений (0,5 mM, если не указано иное) на выработку ИЛ-12 в присутствии LPS (воспалительные условия). Все соединения вызывают существенное увеличение выработки ИЛ-12 в воспалительных условиях. Эти соединения не влияют на выработку ИЛ-12 в отсутствие LPS.

Таблица 2. Влияние иллюстративных соединений на выработку ИЛ-12 в присутствии LPS

	ИЛ-12 (пг/мл)	Структура
Контроль (без LPS)	≤ 2	
Контроль (+ LPS)	≤ 10	
Деканоат натрия	50	$\text{H}_3\text{C}(\text{CH}_2)_8\text{COO}^-\text{Na}^+$
Соединение I	54	
Соединение II	351	
Соединение III	62	
Соединение IV	19	
Соединение VI	53	
Соединение VII	59 (при 0,25 мМ)	
Соединение VIII	17	
Соединение IX	20	
Соединение XI	78	
Соединение XIII	18 (при 0,125 мМ)	
Соединение XV	37	
Соединение XVII	209 (при 0,05 мМ)	
Соединение XVIII	1099	
Соединение XIX	53 (при 0,05 мМ)	
Соединение XXIV	12 (при 0,02 мМ)	
Соединение XXV	73 (при 0,04 мМ)	
Соединение XXVI	54 (при 0,02 мМ)	
Соединение XLI	25 (при 0,1 мМ)	

В качестве дополнительного примера, на фиг. 1 показано влияние соединения XVII на выработку ИЛ-12 в невоспалительных и воспалительных условиях.

Эти результаты демонстрируют, что соединения формулы I, формулы I.1, формулы I.2, формулы IA, формулы IB, формулы IC и формулы II в присутствии LPS (воспалительные условия) вызывают выработку ИЛ-12. Способность стимулировать выработку ИЛ-12 обозначает, что соединения настоящего изобретения могут быть полезными при лечении рака, поскольку образующийся ИЛ-12 может i) проявлять существенную и прямую противоопухолевую активность и ii) проявлять существенную косвенную противоопухолевую активность за счет стимуляции подмножеств питолических иммунных клеток. Это подтверждается представленными выше ссылками (смотри Раздел C - ИЛ-12 и воспаление).

Пример 5. In vitro ингибирование выработки CTGF в TGF- β -стимулированных NHDF или мезангиальных клетках.

Влияние выбранных соединений на выработку CTGF проверили на нормальных фибробластах кожи человека (NHDF) или мезангиальных клетках человека. Клетки культивировали в DMEM (0,5% TCK) с 10 нг/мл TGF- β или без него в течение 48 ч, в увлажненной атмосфере, состоящей из 95% воздуха и 5% диоксида углерода, при 37°C. Измерение CTGF в культуральной среде измеряли при помощи иммуноферментного твердофазного анализа (ELISA) CTGF в соответствии с рекомендациями производителя (Prepotech). Результаты представлены в табл. 3.

Таблица 3. Влияние некоторых иллюстративных соединений на ингибирование TGF-индуцированной выработки CTGF в NHDF

	Концентрация (мкМ)	Ингибирование CTGF (%)
Деканоат натрия	500	51
Соединение I	200	54
Соединение II	100	38
Соединение III	500	46
Соединение IV	500	34
Соединение VIII	200	47
Соединение XI	500	28
Соединение XIII	125	29
Соединение XV	20	22
Соединение XVII	7,5	40
Соединение XVIII	200	49
Соединение XIX	63	45

Другой пример влияния соединения I на ингибирование TGF-индуцированной выработки CTGF в мезангиальных клетках человека представлен на фиг. 2. Соединение I вызывает существенное ($p < 0,05$) ингибирование выработки CTGF.

Эти результаты демонстрируют, что соединения формулы I, формулы I.1, формулы I.2, формулы IA, формулы IB, формулы IC и формулы II ингибируют выработку CTGF. Способность ингибировать выработку CTGF означает, что соединения настоящего изобретения могут быть полезными для лечения рака, поскольку пониженная выработка CTGF может ингибировать ангиогенез и эпителиально-мезенхимальный переход (ЭМП) и/или ингибировать миграцию клеток опухоли и, как следствие, иницирование и образование вторичных опухолей или метастазов. Это подтверждается представленными выше ссылками (смотри Раздел C - CTGF и прогрессирование раковых заболеваний).

Пример 6. Противоопухолевое действие соединений на первичную опухоль меланомы B16F10.

Самкам мышей C57BL/6 возрастом 6-8 недель в 0 день подкожной инъекцией ввели 50 мкл $3,75 \times 10^4$ жизнеспособных клеток меланомы B16F10 производства ATCC (поставщик клеточной культуры, д-р I.J. Fidler). На 14 день опухоли достигли 80 мм, и животных рандомизировали для лечения. Затем животных лечили ежедневным пероральным введением солевого раствора (отрицательный контроль) или деканоата натрия (100 мг/кг), или 5 мг/кг доксорубина (Dox, положительный контроль) на 4 день. Мышей умертвили на 12 день. Серийный объем опухоли получили двухмерным измерением диаметра при помощи штангенциркуля, используя формулу $0,4(a \times b^2)$, где "a" является главным диаметром опухоли, а "b" - вто-

ростепенным перпендикулярным диаметром.

На фиг. 3 показано влияние деканоата натрия, субтерапевтической дозы доксорубина и комбинации обоих этих соединений на клетки первичной опухоли B16F10. Деканоат натрия и доксорубин (субтерапевтическая доза) вызывают слабое (около 25%) уменьшение первичной опухоли. Комбинация деканоата натрия с доксорубином демонстрирует аддитивное уменьшение (примерно 50%) объема опухоли по сравнению с контрольным образцом. Деканоат натрия уменьшает рост опухоли меланомы и синергизирует с субтерапевтической дозой доксорубина.

Пример 7. Оценка противоопухолевой эффективности соединения XV в комбинации с гемцитабином на модели рака поджелудочной железы Panc02 у мышей.

Сингенный Panc02 является клеточной линией опухоли аденокарциномы поджелудочной железы, приобретенной у компании NCI (0507232). Клетки Panc02 являются положительными для Ki-Ras, p53, HerNEU и CDK. Panc02 выращивали в RPMI-1640, содержащей 10% бычьей сыворотки. В 0 день 50 мкл (5×10^5) жизнеспособных клеток Panc02 инъецировали в хвост поджелудочной железы мышей C57BL/6 возрастом 6-8 недель. Затем мышей лечили ежедневным пероральным введением носителя (солевой раствор, отрицательный контроль) или соединения XV и внутрибрюшинной инъекцией гемцитабина (50 мг/кг) один раз в неделю, начиная с 8 дня.

На фиг. 4 показана противоопухолевая эффективность перорального введения соединения XV (200 мг/кг) в комбинации с гемцитабином и только гемцитабина (внутрибрюшинно, 50 мг/кг) при лечении рака поджелудочной железы Panc02. Гемцитабин вызывает существенное увеличение ($p < 0,05$) выживаемости, со средним периодом выживаемости 68,5 дней, по сравнению с контрольными образцами (50 дней). Комплексная терапия увеличивает выживаемость на 30% для 12 дней и увеличивает средний период выживаемости до 77 дней.

На фиг. 16 показана противоопухолевая эффективность перорального введения деканоата натрия в комбинации с паклитакселем по сравнению только с паклитакселем (внутрибрюшинно, 10 мг/кг) при лечении рака поджелудочной железы Panc02, введенного подкожно для образования локализованных опухолей. Деканоат натрия существенно снижает ($p < 0,05$) рост опухоли с соотношением обработанного/контрольного (Т/С) значения в диапазоне 60-70%, начиная с 34-39 дня. Паклитаксел вызывает существенное снижение ($p < 0,05$) роста опухоли со значением Т/С от 40 до 55%, с 29 по 49 день. Комбинация деканоата натрия и паклитаксела вызывает существенное снижение ($p < 0,05$) роста опухоли со значением Т/С менее 40% с 23 по 49 день.

Пример 8. Противоопухолевое действие соединений на первичную опухоль молочной железы DA-3.

Сингенная опухоль DMBA3 (DA-3, модель карциномы молочной железы) возникла из предракового поражения, обработанного 7,12-диметилбензантраценом, у самок мышей BALB/c. Клетки DA-3 выращивали в монослойных культурах в пластиковых колбах в среде RPMI-1640, содержащей 0,1 мМ заменимых аминокислот, 0,1 мМ пирувата натрия, 2 мМ L-глутамин. К ней дополнительно добавили 50 мкМ 2-меркаптоэтанол и 10% плодной бычьей сыворотки. Опухоли DA-3 серийно ввели *in vivo* подкожной инокуляцией 50 мкл (1×10^5) жизнеспособных клеток опухоли для образования локализованных опухолей у мышей BALB/c возрастом 6-8 недель. Затем животных серийно контролировали мануальной пальпацией, чтобы установить наличие опухоли. Мышей обрабатывали на 11 и 18 день циклофосфамидом (100 мг/кг, внутрибрюшинная инъекция) или пероральной обработкой каждый день Соединением XV (50 мг/кг). Мышей умертвили на 22 день. Серийный объем опухоли получили двухмерными измерениями диаметра при помощи штангенциркуля, используя формулу $0,4 (a \times b^2)$, где "a" является главным диаметром опухоли, а "b" - второстепенным перпендикулярным диаметром. Опухоли прощупывались в общем через 7-10 дней после инокуляции.

На фиг. 5 показана противоопухолевая эффективность перорального введения (50 мг/кг) соединения XV и циклофосфамида (100 мг/кг, внутрибрюшинно). Соединение XV вызывает существенное ($p < 0,03$) ингибирование ($p < 0,03$) объема опухоли с соотношением обработанного/контрольного значения (Т/С) от 43% до 74%.

Пример 9. Противоопухолевое действие соединений на первичную опухоль мастоцитомы P815.

Сингенной опухолью P815 является DBA/2 (H-2^d)-производная мастоцитома, приобретенная у компании ATCC (TIB64). Клетки P815 выращивали в DMEM, содержащей 10% бычьей плодной сыворотки. В 0 день 50 мкл (5×10^5) жизнеспособных клеток P815 ввели подкожной инъекцией для образования локализованных опухолей у мышей DBA/2 возрастом 6-8 недель. Затем животных серийно контролировали мануальной пальпацией, чтобы установить наличие опухоли. Затем мышей ежедневно обрабатывали пероральным введением носителя (отрицательный контроль), ацетилсалициловой кислоты (положительный контроль, 50 мг/кг) или деканоата натрия (40-200 мг/кг). Мышей умертвили примерно на 23 день (в зависимости от эксперимента). Серийный объем опухоли получили двухмерными измерениями диаметра при помощи штангенциркуля, используя формулу $0,4 (a \times b^2)$, где "a" является главным диаметром опухоли, а "b" - второстепенным перпендикулярным диаметром. Опухоли прощупывались в общем через 3-5 дней после инокуляции.

На фиг. 6 показано влияние перорального введения деканоата натрия и ацетилсалициловой кислоты (положительный контроль) на клетки первичной опухоли P815. Деканоат натрия вызывает существенное снижение ($p < 0,05$) роста опухоли P815 (мастоцитомы). Более того, активность при этих дозах была более действенной, чем у соединения золотого стандарта, растворимой ацетилсалициловой кислоты.

Другие эксперименты провели при пероральном введении 200 мг/кг деканоата натрия и соединения XV (фиг. 7), а также деканоата натрия, соединений I и II (фиг. 8). Все соединения (при 200 мг/кг) демонстрируют одинаковую эффективность с соединением золотого стандарта, растворимой ацетилсалициловой кислотой, и вызывают существенное снижение ($p < 0,05$) роста опухоли. Соединение XVII демонстрирует более высокую эффективность по сравнению с соединением золотого стандарта, растворимой ацетилсалициловой кислотой, и вызывает существенное снижение ($p < 0,05$) роста опухоли (фиг. 17).

Известно, что клетки P815 обладают способностью метастазировать в печень. На фиг. 9 показано существенное ($p < 0,05$) снижение (50%) количества мышей с метастазами в печень при пероральном введении деканоата натрия (200 мг/кг). Соединение XV (200 мг/кг) также демонстрирует существенное ($p < 0,05$) снижение (50%) количества мышей с метастазами в печень. (фиг. 10). В другом эксперименте соединение XVII (50 мг/кг) снижает количество мышей с метастазами в печень примерно на 20% (фиг. 18).

Пример 10. Противоопухолевое действие соединений на опухоль легкого LL/2.

Сингенной опухолью LL/2 является клеточная линия опухоли легких, приобретенная у компании ATCC (CRL-1642). Клетки LL/2 выращивали в DMEM, содержащей 10% бычьей плодной сыворотки. В 0 день 50 мкл (3×10^5) жизнеспособных клеток LL/2 ввели подкожной инъекцией для образования локализованных опухолей у мышей возрастом 6-8 недель. Затем животных серийно контролировали мануальной пальпацией, чтобы установить наличие опухоли. Затем мышей ежедневно обрабатывали пероральным введением носителя (отрицательный контроль) или деканоата натрия (200 мг/кг) и внутрибрюшинной инъекцией гемцитабина (50 мг/кг) в 1, 8, 15 и 22 день. Мышей умертвили на 26 день. Серийный объем опухоли получили двухмерными измерениями диаметра при помощи штангенциркуля, используя формулу $0,4 (a \times b^2)$, где "ф" является главным диаметром опухоли, а "b" - второстепенным перпендикулярным диаметром. Опухоли прощупывались в общем через 3-5 дней после инокуляции.

На фиг. 11 показано влияние перорального введения деканоата натрия и гемцитабина (положительный контроль) на клетки первичной опухоли LL/2. Оба соединения демонстрируют слабую эффективность. Однако, при их использовании в комбинации, деканоат натрия и гемцитабин вызывают существенное снижение (Т/С около 40%) роста опухоли с 16 дня по 26 день.

Пример 11. Противоопухолевое действие соединений на первичную опухоль ободочной кишки СТ-26WT.

Сингенной опухолью СТ-26WT (СТ-26) является клеточная линия опухоли ободочной кишки, приобретенная у компании ATCC (CRL-2638). Клетки СТ-26 выращивали в RPMI, содержащей 10% бычьей плодной сыворотки. В 0 день 50 мкл (5×10^6) жизнеспособных клеток СТ-26 ввели подкожной инъекцией для образования локализованных опухолей у мышей возрастом 6-8 недель. Затем животных серийно контролировали мануальной пальпацией, чтобы установить наличие опухоли. Затем мышей ежедневно обрабатывали пероральным введением носителя (солевой раствор, отрицательный контроль) или деканоата натрия (200 мг/кг) и внутрибрюшинной инъекций 5-фторурацила (40 мг/кг) на 6, 13 и 20 день, или комбинацией обоих соединений. Мышей умертвили на 25 день. Серийный объем опухоли получили двухмерными измерениями диаметра при помощи штангенциркуля, используя формулу $0,4 (a \times b^2)$, где "a" является главным диаметром опухоли, а "b" - второстепенным перпендикулярным диаметром. Опухоли прощупывались в общем через 3-5 дней после инокуляции.

На фиг. 12 показано влияние перорального введения деканоата натрия и 5-фторурацила (положительный контроль) на клетки первичной опухоли СТ-26. Оба соединения имеют слабую эффективность. Однако, при их использовании в комбинации, деканоат натрия и 5-фторурацил вызывают существенное снижение (Т/С около 40%) роста опухоли с 16 дня по 26 день.

На фиг. 13 показано влияние перорального введения соединения XV, 5-фторурацила (положительный контроль) и комбинации обоих соединений на клетки первичной опухоли СТ-26. Соединение XV обладает слабой эффективностью (Т/С от 52% до 73%). 5-фторурацил вызывает существенное снижение ($p < 0,02$, Т/С от 52% до 73%). Однако, при их использовании в комбинации, соединение XV и 5-фторурацил вызывают существенное ($p < 0,01$) снижение (Т/С от 4% до 31%) роста опухоли с 16 дня по 26 день.

Пример 12. Противоопухолевое действие соединений на ксенотрансплантат опухоли простаты человека PC-3.

Ксеногенную опухоль простаты человека PC-3 приобрели у компании ATCC (CRL1435). Клетки PC-3 выращивали в RPMI-1640, содержащей 10% бычьей плодной сыворотки. В 0 день 50 мкл (от $1,5$ до 2×10^6) жизнеспособных клеток PC-3 ввели подкожной инъекцией для образования локализованных опухолей у самцов мышей CD1 nu/nu возрастом 6-8 недель. Затем животных серийно контролировали мануальной пальпацией, чтобы установить наличие опухоли. Когда опухоли достигли достаточного объема,

мышей рандомизировали, а затем ежедневно обрабатывали пероральным введением солевого раствора (отрицательный контроль), циклофосфамида (положительный контроль, 100 мг/кг) или деканоата натрия (200 мг/кг). Мышей умертвили на 56 день. Серийный объем опухоли получили двухмерными измерениями диаметра при помощи штангенциркуля, используя формулу $0,4 (a \times b^2)$, где "a" является главным диаметром опухоли, а "b" - второстепенным перпендикулярным диаметром.

На фиг. 14 представлено влияние деканоата натрия, циклофосфамида и их комбинации на ксенотрансплантат опухоли простаты человека РС-3. Деканоат натрия вызывает существенное уменьшение ($p < 0,05\%$, T/C < 40% с 21 по 56 день) роста опухоли. Циклофосфамид вызывает существенное уменьшение ($p < 0,05\%$, T/C < 40% с 35 по 56 день) роста опухоли. Комбинация деканоата натрия и циклофосфамида вызывает регрессию опухоли (синергетический эффект; $p < 0,05\%$, T/C < 40% с 21 по 56 день). Деканоат натрия синергизует с циклофосфамидом в ксенотрансплантате рака простаты человека РС-3 (регрессия опухоли).

На фиг. 15 показано влияние перорального введения циклофосфамида (положительный контроль) и комбинации циклофосфамида с соединением XV на ксенотрансплантат опухоли РС-3. Циклофосфамид вызывает существенное снижение ($p < 0,05$, T/C = 42-78%). Однако, при их использовании в комбинации, соединение XV и циклофосфамид вызывают существенное ($p < 0,04$) снижение (T/C от 27% до 56%) роста опухоли с 26 дня по 56 день.

Пример 13. Противоопухолевое действие соединений на ксенотрансплантат опухоли карциномы поджелудочной железы человека MiaPaca-2.

Клетки MiaPaca-2 выращивали в DMEM, содержащей 10% бычьей плодной сыворотки. В 0 день 50 мкл жизнеспособных клеток MiaPaca-2 (2×10^6) ввели подкожной инъекцией для образования локализованных опухолей у самок мышей NCR возрастом 6-7 недель. Затем животных серийно контролировали мануальной пальпацией, чтобы установить наличие опухоли. Когда опухоли достигли достаточного объема, мышей рандомизировали, а затем ежедневно обрабатывали пероральным введением деканоата натрия (400 мг/кг), Aбрахане™ (положительный контроль, внутривентральное введение от 10 до 50 мг/кг) или комбинацией Aбрахане™ и деканоата натрия. Мышей умертвили на 95 день. Серийный объем опухоли получили двухмерными измерениями диаметра при помощи штангенциркуля, используя формулу $0,4 (a \times b^2)$, где "a" является главным диаметром опухоли, а "b" - второстепенным перпендикулярным диаметром.

На фиг. 19 показано влияние комбинации Aбрахане™ и деканоата натрия, которая снижает рост опухоли карциномы поджелудочной железы человека MiaPaca-2.

Пример 14. Эпителиально-мезенхимальный переход.

Данные позволяют предположить, что раковые клетки могут подвергаться эпителиально-мезенхимальному переходу (ЭМП), чтобы мигрировать и распространяться в ткани (метастаз).

Следующий анализ был выполнен для определения влияния соединений на ЭМП. Влияние соединения XVII на TGF- β -индуцированный ЭМП было проанализировано на клетках эпителиального рака человека (НК-2). Для достижения прогрессировать ЭМП про-эпителиальный маркер Е-кадгерин и мезенхимально/про-фиброзные маркеры CTGF, и коллаген 1 анализировали количественной полимеразной цепной реакцией (ПЦР) в реальном времени. Для определения эффективности соединения XVII на ингибирование TGF- β -индуцированного ЭМП проверили способность TGF- β вызывать ЭМП в клетках НК-2. Как показано на фиг. 20, 21 и 22, ЭМП вызывается действием TGF- β , что было определено понижающей регуляцией экспрессии транскрипции Е-кадгерина и повышающей регуляцией экспрессии транскрипции CTGF и коллагена 1. Кроме того, TGF- β -индуцированный ЭМП существенно ингибировался соединением XVII в обеих клетках, что показано повышающей регуляцией Е-кадгерина и понижающей регуляцией CTGF и коллагена 1. Кроме того, соединение XVII самостоятельно способно понижать основную экспрессию CTGF и коллагена 1. Эти результаты показаны на фиг. 20, 21 и 22.

В другом эксперименте деканоат натрия и соединение I вызвали существенное ингибирование ЭМП в клетках НК-2, что демонстрируется снижением основной и TGF- β -стимулированной экспрессии CTGF и коллагена 1 (фиг. 23 и 24).

Заголовки включены сюда для ссылки и для облегчения расположения определенных разделов. Эти заголовки не предназначены для ограничения рамок концепций, описанных здесь, и эти концепции могут применяться в других разделах по всему описанию. Таким образом, настоящее изобретение не ограничивается вариантами воплощения, представленными здесь, но оно должно соответствовать широчайшим рамкам, согласующимся с принципами и новыми особенностями, описанными здесь.

Формы единственного числа включают соответствующие ссылки во множественном числе, если из контекста очевидно не следует обратное.

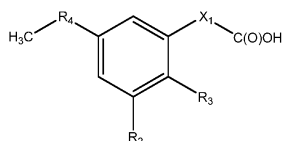
Если не указано иное, все числа, выражающие количества компонентов, условия реакции, концентрации, свойства и так далее, используемые в описании и формуле изобретения, следует понимать как измененные во всех случаях термином "около". По меньшей мере каждый числовой параметр следует толковать по меньшей мере с учетом количества указанных значащих цифр и с применением стандартных способов округления. Соответственно, если не указано обратное, числовые параметры, представ-

ленные выше в настоящем описании и приложенной формуле изобретения, являются приближениями, которые могут варьироваться в зависимости от свойств, которые будут получены. Несмотря на то, что числовые диапазоны и параметры, представленные выше в широком описании настоящих вариантов воплощения, являются приближениями, числовые значения, представленные выше в конкретных примерах, записаны максимально точно. Однако, любые числовые значения, по существу, содержат определенные погрешности, которые являются результатом вариаций в экспериментах, экспериментальных замеров, статистического анализа и так далее.

Следует понимать, что примеры и варианты воплощения, описанные здесь, представлены только для иллюстративных целей и что специалистам в данной области предлагаются различные модификации или изменения в их свете, и они являются включенными в настоящее изобретение и рамки приложенной формулы изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ ингибирования миграции клеток опухоли и образования метастазов у субъекта, страдающего раком, включающий введение соединения, представленного формулой IA, или его фармацевтически приемлемой соли:



Формула IA,

где R_2 и R_3 независимо выбраны из H, OH, F или Cl;

X_1 представляет собой $(CH_2)_n$, где n представляет собой 0, 1 или 2; и

R_4 представляет собой $(CH_2)_{m1}$, $(CH_2)_{q1}CH=CH$ или $CH=CH(CH_2)_{q1}$, где $m1$ представляет собой 4, 5 или 6 и $q1$ представляет собой 2 или 3.

2. Способ по п.1, где фармацевтически приемлемая соль представляет собой соль присоединения основания.

3. Способ по п.2, где соль присоединения основания содержит противоион металла, при этом указанный противоион металла представляет собой натрий, калий, магний, кальций или литий.

4. Способ по п.3, где противоион металла представляет собой натрий.

5. Способ по п.1, где соединение представляет собой любое из следующих соединений:

	Структура
Соединение I	
Соединение II	
Соединение III	
Соединение IV	
Соединение V	
Соединение VI	
Соединение VII	
Соединение VIII	
Соединение IX	
Соединение X	
Соединение XIII	
Соединение XXXVII	

6. Способ по п.5, где соединение представляет собой соединение I, II, VIII, X или XIII.

7. Способ по п.5, где соединение представляет собой соединение I.

8. Способ по п.5, где соединение представляет собой соединение X.

9. Способ по любому из пп.1-8, где соединение вводят в комбинации с противораковым средством, где указанное противораковое средство представляет собой декарбазин, доксорубицин, даунорубицин, циклофосфамид, бусуфлекс, бусульфан, винбластин, винкристин, блеомицин, этопозид, топотекан, иринотекан, таксотер, таксол, 5-фторурацил, метотрексат, гемцитабин, цисплатин, карбоплатин, хлорамбуцил или любую их комбинацию.

10. Способ по любому из пп.1-9, где рак представляет собой рак мочевого пузыря, рак молочной железы, рак ободочной и прямой кишок, рак почки, меланому, неходжкинскую лимфому, лейкоз, рак яичника, рак поджелудочной железы, рак простаты или рак матки, а субъект представляет собой пациента-человека.

11. Способ по п.10, где рак представляет собой рак мочевого пузыря, рак молочной железы, рак ободочной и прямой кишок, меланому, неходжкинскую лимфому, лейкоз, рак яичника, рак поджелудочной железы, рак простаты или рак матки.

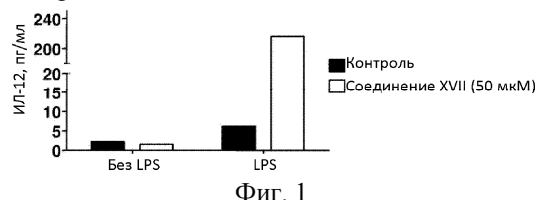
12. Применение фармацевтической композиции, содержащей соединение или его фармацевтически приемлемую соль, определенные в любом из пп.1-8, и фармацевтически приемлемый носитель, для ингибирования миграции клеток опухоли и образования метастазов у субъекта, страдающего раком.

13. Применение фармацевтической композиции, содержащей соединение или его фармацевтически приемлемую соль, определенные в любом из пп.1-8, и фармацевтически приемлемый носитель, для производства лекарственного средства для ингибирования миграции клеток опухоли и образования метастазов у субъекта, страдающего раком.

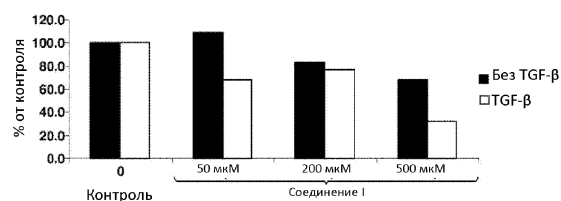
14. Применение по п.12 или 13, где указанная композиция дополнительно содержит противораковое средство, где указанное противораковое средство представляет собой декарбазин, доксорубицин, даунорубицин, циклофосфамид, бусуфлекс, бусульфан, винбластин, винкристин, блеомицин, этопозид, топотекан, иринотекан, таксотер, таксол, 5-фторурацил, метотрексат, гемцитабин, цисплатин, карбоплатин, хлорамбуцил или любую их комбинацию.

15. Применение по любому из пп.12-14, где рак представляет собой рак мочевого пузыря, рак молочной железы, рак ободочной и прямой кишок, рак почки, меланому, неходжкинскую лимфому, лейкоз, рак яичника, рак поджелудочной железы, рак простаты или рак матки, а субъект представляет собой пациента-человека.

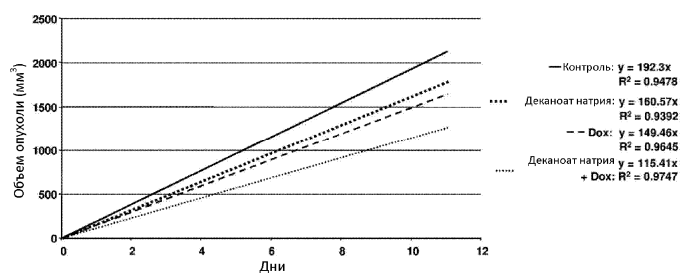
16. Применение по п.15, где рак представляет собой рак мочевого пузыря, рак молочной железы, рак ободочной и прямой кишок, меланому, неходжкинскую лимфому, лейкоз, рак яичника, рак поджелудочной железы, рак простаты или рак матки.



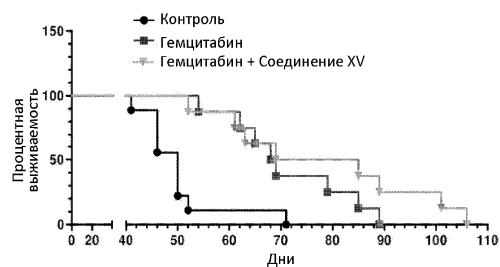
Фиг. 1



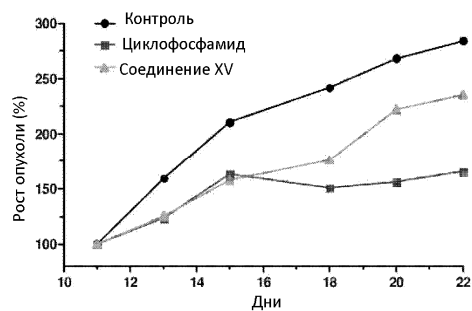
Фиг. 2



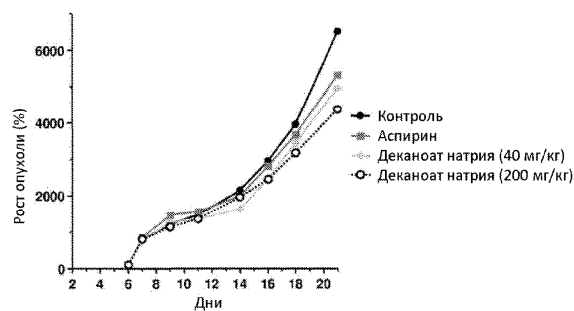
Фиг. 3



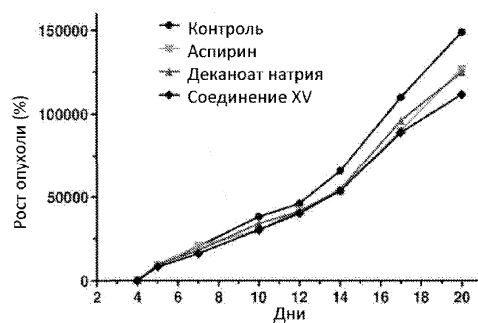
Фиг. 4



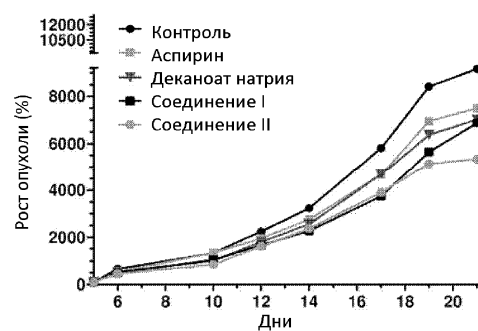
Фиг. 5



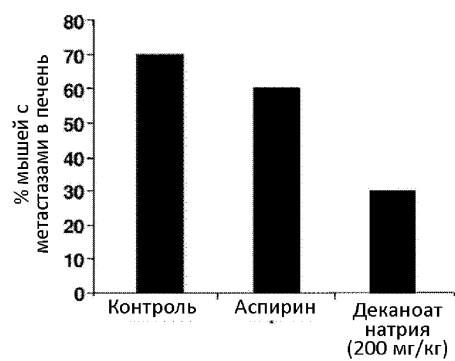
Фиг. 6



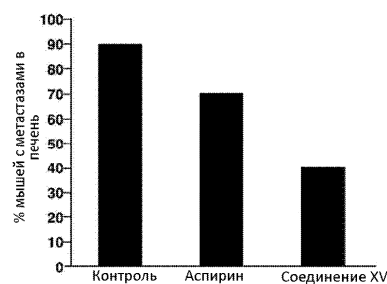
Фиг. 7



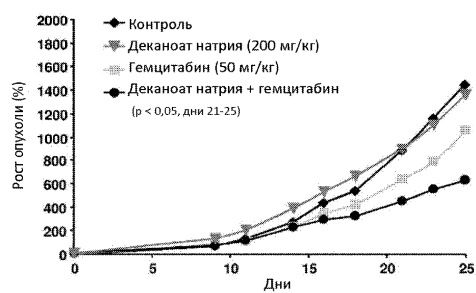
Фиг. 8



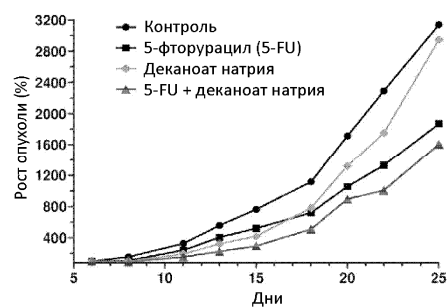
Фиг. 9



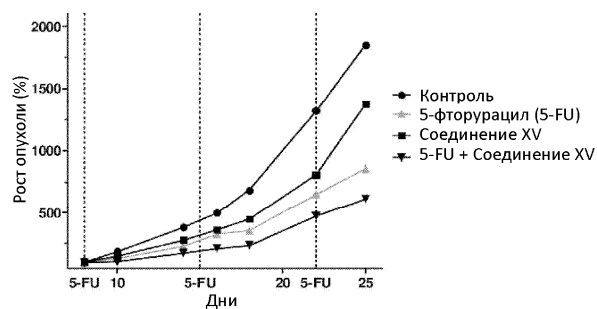
Фиг. 10



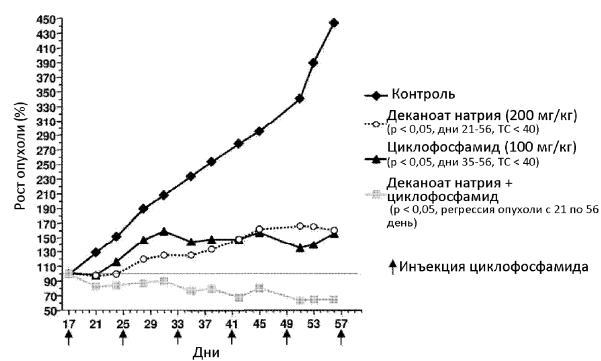
Фиг. 11



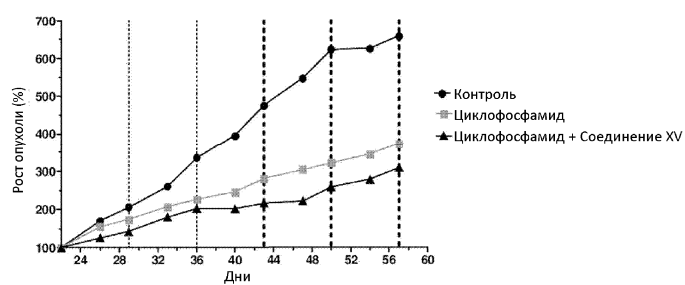
Фиг. 12'



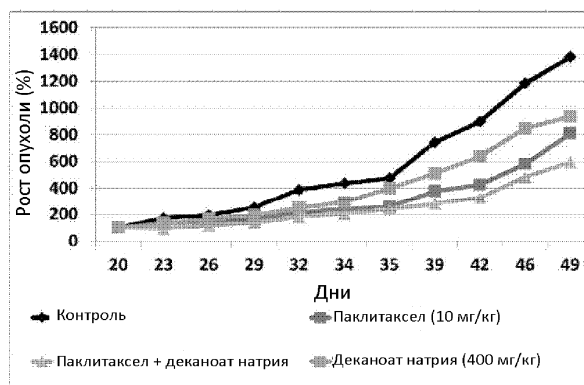
Фиг. 13



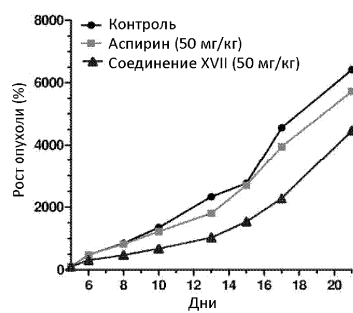
Фиг. 14



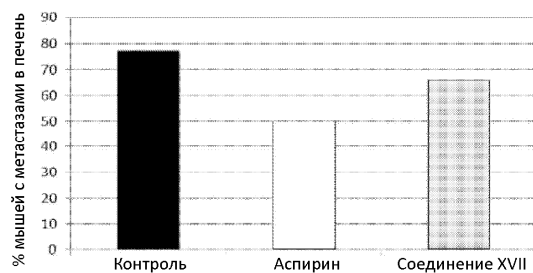
Фиг. 15



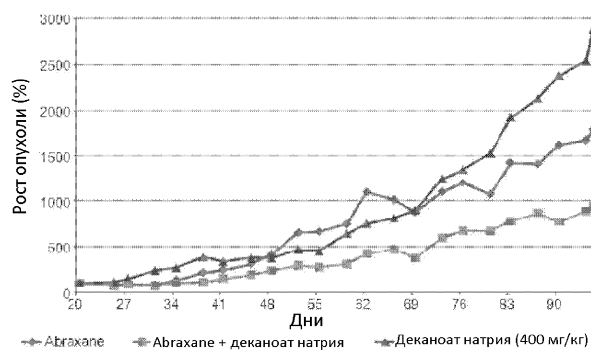
Фиг. 16



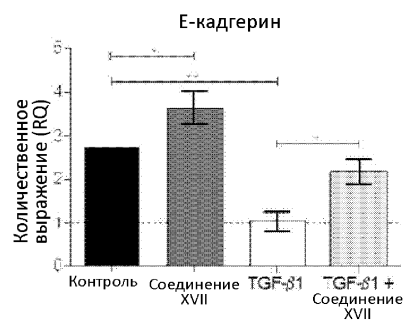
Фиг. 17



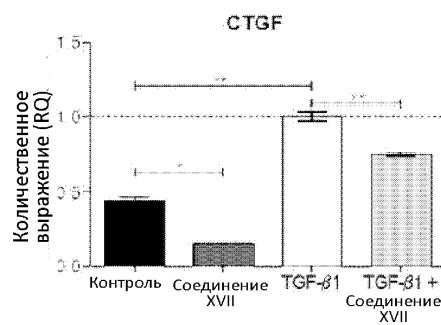
Фиг. 18



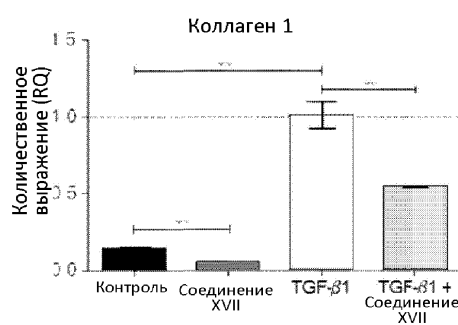
Фиг. 19



Фиг. 20

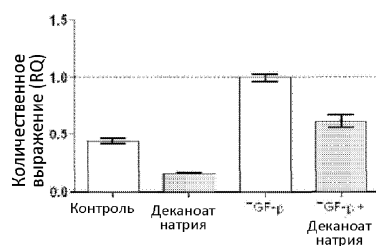


Фиг. 21

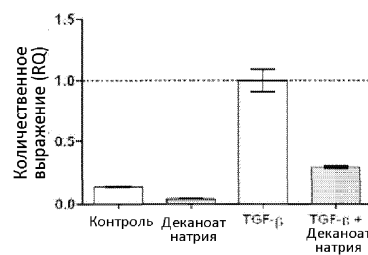


Фиг. 22

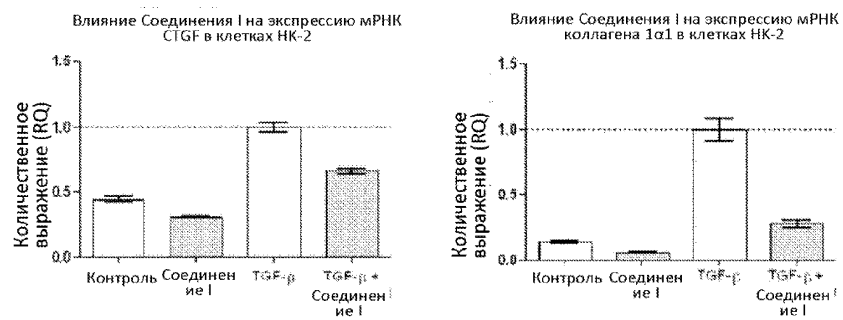
Влияние деканоата натрия на экспрессию мРНК
CTGF в клетках HK-2



Влияние деканоата натрия на экспрессию мРНК
коллагена 1 в клетках HK-2



Фиг. 23



Фиг. 24



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2