

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202090179** (13) **A1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2020.04.24

(22) Дата подачи заявки
2018.06.29

(51) Int. Cl. *A61K 31/405* (2006.01)
A61K 8/49 (2006.01)
A61P 17/14 (2006.01)
A61K 31/404 (2006.01)
C07D 209/18 (2006.01)
C07D 417/06 (2006.01)
C07C 255/41 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
C07D 275/03 (2006.01)
C07D 413/12 (2006.01)
C07F 9/38 (2006.01)

(54) КОМПОЗИЦИИ И СПОСОБЫ МОДУЛЯЦИИ РОСТА ВОЛОС

(31) 62/527,775; 62/654,095

(32) 2017.06.30; 2018.04.06

(33) US

(86) PCT/US2018/040385

(87) WO 2019/006359 2019.01.03

(71) Заявитель:

**ДЗЕ РИДЖЕНТС ОФ ДЗЕ
ЮНИВЕРСИТИ ОФ КАЛИФОРНИЯ
(US)**

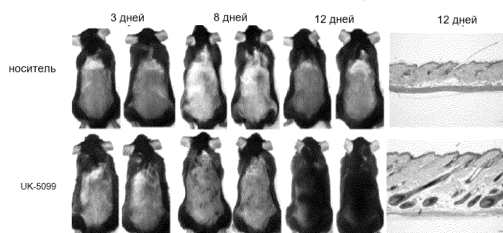
(72) Изобретатель:

**Лоури Уилльям И., Дзунг Майкл И.,
Кристофк Хитер, Лю Сяогуан (US)**

(74) Представитель:

Медведев В.Н. (RU)

(57) Настоящее изобретение относится к соединениям, которые способны ингибировать митохондриальный переносчик пирувата и стимулировать рост волос. Настоящее изобретение также относится к способам стимулирования роста волос или лечения состояний или расстройств, влияющих на рост волос, таких как облысение или алопеция.



A1

202090179

202090179

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-560141EA/085

КОМПОЗИЦИИ И СПОСОБЫ МОДУЛЯЦИИ РОСТА ВОЛОС

ПЕРЕКРЕСТНЫЕ ССЫЛКИ НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

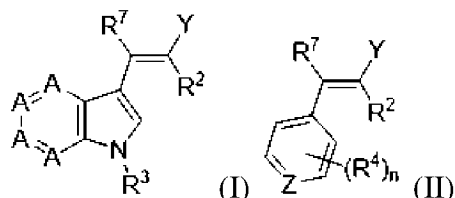
Настоящая заявка испрашивает приоритет предварительной заявки на патент США № 62/527,775, поданной 30 июня 2017 г., и предварительной заявки на патент США 62/654,095, поданной 6 апреля 2018 г. Содержание каждой из этих заявок полностью включено в настоящее описание посредством ссылки.

Уровень техники

Стволовые клетки волосяного фолликула (HFSC - англ. Hair follicle stem cells) подвергаются последовательным циклам покоя (телогена), перемежающимся короткими периодами пролиферации, коррелирующими с началом цикла роста волос (переход телогена в анаген). Хорошо известно, что пролиферация или активация HFSC является необходимым условием для продвижения цикла роста волос. Несмотря на успехи в вариантах лечения, облысение и алопеция продолжают оставаться состояниями, которые не могут быть успешно вылечены у всех людей. Некоторые из существующих методов лечения неудобны для пользователей, другие требуют хирургического вмешательства или других инвазивных процедур. Необходимы дополнительные методы лечения.

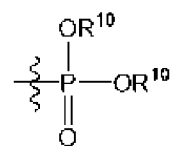
Сущность изобретения

В определенных аспектах в настоящем описании представлены соединения формулы I или II:



где:

каждый A независимо представляет собой CH, CR⁴ или N;



Y представляет собой карбоксил, сложный эфир, амид или

Z представляет собой CH, CR⁴ или N.

R² представляет собой CN или карбоксил;

R³ представляет собой H, арил, алкил или алкилацил и необязательно замещен одним или несколькими R⁵, причем каждый R⁵ независимо выбран из алкила, алкокси или галогена;

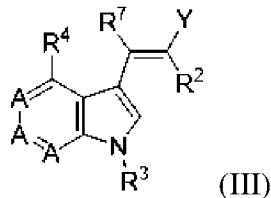
каждый представитель R⁴ независимо представляет собой алкил, карбоксил, галоген, гидроксиль, сложный эфир или CN;

R⁶ представляет собой H, алкил или циклоалкил;

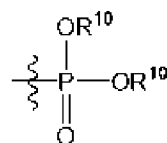
R⁷ представляет собой водород, алкил, галоген, гидроксиль, алкокси или ацилокси;

R^{10} представляет собой водород или алкил; и
 n равно 0-4;
 или их фармацевтически приемлемая соль.

В определенных вариантах осуществления изобретения в настоящем описании представлены соединения формулы III:



где:



Y представляет собой карбоксил, сложный эфир, амид или

R^2 представляет собой CN или карбоксил;

R^3 представляет собой H, арил, аралкил или аралкилацил и необязательно замещен одним или несколькими R^5 , причем каждый R^5 независимо выбран из алкила, алкокси или галогена;

каждый представитель R^4 независимо представляет собой алкил, карбоксил, галоген, гидроксил, сложный эфир или CN;

R^6 представляет собой H, алкил или циклоалкил; и

R^7 представляет собой водород, алкил, галоген, гидроксил, алкокси или ацилокси;

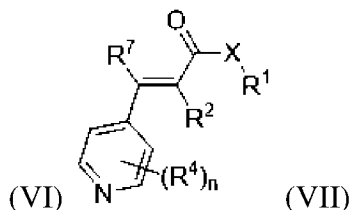
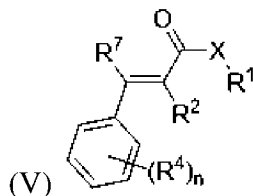
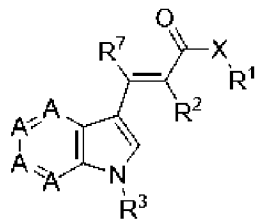
R^{10} представляет собой водород или алкил;

R^{11} представляет собой водород или алкил; и

n равно 0-4;

или их фармацевтически приемлемая соль.

В определенных вариантах осуществления изобретения в настоящем описании представлены соединения формулы V, VI или VII:



где:

каждый A независимо представляет собой CH, CR^4 или N;

X представляет собой NR^6 или O;

R^1 представляет собой H или низший алкил; или R^1 и R^6 или R^1 и R^2 вместе с атомами, которые их разделяют, образуют гетероцикл;

R^2 представляет собой CN или карбоксил;

R^3 представляет собой H, арил, аралкил или аралкилацил и необязательно замещен

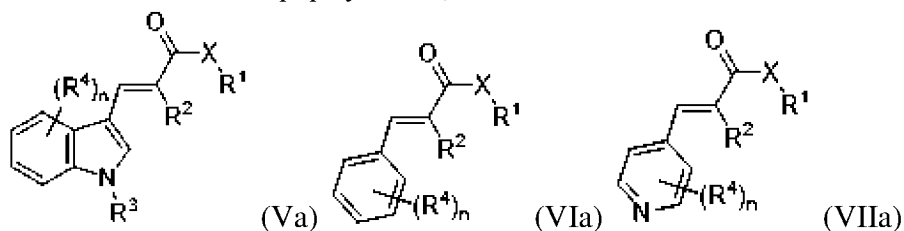
одним или несколькими R^5 , причем каждый R^5 независимо выбран из алкила, алкокси и галогена;

каждый представитель R^4 независимо представляет собой алкил, карбоксил, галоген, гидроксил или CN;

R^6 представляет собой H, алкил или циклоалкил; и

R^7 представляет собой водород, алкил, галоген, гидроксил, алкокси или ацилокси; или их фармацевтически приемлемая соль.

В определенных вариантах осуществления изобретения в настоящем описании представлены соединения формулы Va, VIa или VIIa:



где:

X представляет собой NR^6 или O;

R^1 представляет собой H или низший алкил;

R^2 представляет собой CN или карбоксил; или R^1 и R^2 вместе с атомами, которые их разделяют, образуют гетероцикл;

R^3 представляет собой H, фенил или бензил и необязательно замещен одним или несколькими R^5 , причем каждый R^5 независимо выбран из алкила, алкокси или галогена;

каждый представитель R^4 независимо выбран из алкила, карбоксила, галогена, гидроксил или CN; и

R^6 выбран из H, алкила или циклоалкила;

и их фармацевтически приемлемая соль.

В определенных аспектах в настоящем описании представлена фармацевтическая композиция, содержащая соединение настоящего описания и фармацевтически приемлемый эксципиент.

В определенных аспектах в настоящем описании представлены способы усиления продуцирования лактата в клетке, включающие приведение клетки в контакт с соединением или композицией данного описания.

В определенных аспектах в настоящем описании представлены способы ингибирования митохондриального окисления пирувата в клетке, включающие приведение клетки в контакт с ингибитором митохондриального окисления пирувата (MPO - mitochondrial pyruvate oxidation), таким как соединение настоящего изобретения. В некоторых вариантах осуществления ингибитор MPO представляет собой ингибитор митохондриального переносчика пирувата (MPC - mitochondrial pyruvate carrier). В определенных вариантах осуществления ингибирование окисления митохондриального пирувата в клетке имеет эффект усиления продуцирования лактата в клетке и/или усиления активности лактатдегидрогеназы (LDH) в клетке и стимулирования роста волос,

как описано здесь.

В определенных аспектах в настоящем описании представлены способы усиления выработки лактата в клетке, включающие приведение клетки в контакт с ингибитором МРО, таким как соединение настоящего изобретения. В некоторых вариантах осуществления ингибитор МРО представляет собой ингибитор митохондриального переносчика пирувата (МРС).

В определенных аспектах в настоящем описании представлены способы усиления активности LDH в клетке, включающие приведение клетки в контакт с ингибитором МРО, таким как соединение настоящего описания. В некоторых вариантах осуществления ингибитор МРО представляет собой ингибитор митохондриального переносчика пирувата (МРС).

В определенных аспектах в настоящем описании предоставлены способы усиления активности дегидрогеназы молочной кислоты (LDH) в клетке, включающие приведение клетки в контакт с ингибитором МРО, таким как соединение настоящего описания. В некоторых вариантах осуществления ингибитор МРО представляет собой ингибитор митохондриального переносчика пирувата (МРС). В определенных аспектах в настоящем описании представлены способы стимулирования роста волос или лечения состояния или расстройства роста волос, такого как облысение или алопеция, включающие введение пациенту соединения или композиции, как описано в настоящем документе.

В определенных аспектах в настоящем описании представлены способы стимулирования роста волос или лечения состояния или расстройства роста волос, такого как облысение или алопеция, включающие введение пациенту ингибитора МРО (например, местно, а именно с фармацевтической композицией, составленной для местного применения), такого как соединение настоящего описания. В некоторых вариантах осуществления в настоящем описании предоставлены способы стимулирования роста волос или лечения состояния или расстройства роста волос, такого как облысение или алопеция, включающие введение пациенту ингибитора МРС (например, местно, а именно с фармацевтической композицией, составленной для местного применения), такого как соединение настоящего описания. В определенных вариантах осуществления ингибирование окисления митохондриального пирувата или митохондриального переносчика пирувата в клетке имеет эффект усиления продуцирования лактата и/или усиления активности LDH в клетке и стимулирования роста волос, как описано в данном документе.

Краткое описание чертежей

ФИГ. 1А-1Е показывают, что активность лактатдегидрогеназы повышена в HFSC. **ФИГ. 1А.** ИНС-окрашивание в отношении экспрессии *Ldha* в цикле роста волос показывает белок *Ldha*, ограниченный нишей HFSC, припухлостью, обозначенной скобкой. ИНС-окрашивание в отношении *Sox9* на серийных срезах разграничивает популяцию HFSC. Масштабная полоска обозначает 20 микрометров. **ФИГ. 1В.** Иммуноблоттинг на FACS-выделенных популяциях HFSC (α 6low/Cd34+ и α 6hiCd34+) в

сравнении с общим эпидермисом (Epi) показывает дифференциальную экспрессию Ldha в нише стволовых клеток. Sox9 является маркером HFSC, а β -актин является контролем нагрузки. **ФИГ. 1С.** Колориметрический анализ активности фермента Ldh в эпидермисе показывает наибольшую активность в припухлости (скобки) и подкожном мышечном слое (скобка). Эта активность увеличивается в припухлости на разных этапах цикла роста волос. Активность обозначена фиолетовым цветом; розовый - ядерное контрастирующее окрашивание. Отметим также, что стержни развивающихся волос у пигментированных мышей показывают сильные отложения меланина, как здесь наблюдается; на волосах стержнях никогда не было пурпурного окрашивания, указывающего на активность Ldh. Масштабная полоска обозначает 50 микрометров. **ФИГ. 1D.** Активность Ldh в отсортированных клеточных популяциях, измеренная с использованием анализа с планшет-ридером, также демонстрирует наивысшую активность Ldh в двух отдельных популяциях HFSC (α hi/Cd34 и α low/Cd34) по сравнению с эпидермальными клетками (Epi) и фибробластами (FB). Каждая полоска представляет средний сигнал для каждого типа клеток, где $n=9$ мышей объединены из 3 независимых экспериментов. Показано как среднее $\pm$ SEM. Был проведен парный t-тест, $p < 0,05$ показано для каждого типа клеток по сравнению с эпидермальными клетками. **ФИГ. 1E.** HFSC и эпидермальные клетки выделяли во время телогена (день 50) с помощью FACS, а метаболиты экстрагировали и анализировали методом ЖХ-МС. Тепловые карты показывают относительные уровни метаболитов гликолитического цикла и цикла ТКК из клеток, выделенных от разных мышей, в независимых экспериментах, в каждом с клетками от трех животных. Звездочки указывают на значительную разницу в уровнях метаболитов между эпидермальными клетками и HFSC. Для e был проведен парный t-критерий; * обозначает $p < 0,05$, ** обозначает $p < 0,01$, *** обозначает $p < 0,001$, ns обозначает $p > 0,05$ и $n=9$ мышей, объединенных из 3 независимых экспериментов.

ФИГ. 2A-2C показывают валидацию основных реагентов и анализов. **ФИГ. 2A.** ИГХ (ИНС) с антителом, распознающим исключительно Ldha (так же, как используется на **ФИГ. 1A**). Внизу ИНС с антителом, распознающим множественные изоформы белка Ldh. Масштабная полоска обозначает 20 микрометров. **ФИГ. 2B.** стратегия сортировки, используемая для выделения двух популяций клеток из припухлости. Данную конкретную сортировку использовали для выделения образцов белка, показанных вестерн-блоттингом на **ФИГ. 1B**. **ФИГ. 2C.** Валидация колориметрического анализа активности фермента Ldh. Наибольшая активность фермента Ldh наблюдалась в припухлости HFSC и в мышцах. Активность обозначена пурпурным окрасом; розовый цвет означает ядерный быстрый красный контраст. В отсутствие субстрата лактата не было обнаружено никакой активности (пурпурный окрас). Справа дополнительная валидация колориметрического анализа активности фермента Ldh. Ферментативную активность подавляют, обрабатывая кожу HCl перед добавлением окрашивающего раствора с субстратным лактатом. Активность Ldh (пурпурный окрас) не обнаружена. Кожа, в которой активность фермента не ингибируется соляной кислотой (HCl), проявляет наибольшую активность фермента

Ldh в припухлости HFSC и в мышцах. Масштабная полоска обозначает 50 микромметров.

ФИГ. 3А-3Е показывают, что активность Ldh увеличивается во время активации HFSC. **ФИГ. 3А.** Анализ обогащения набора генов (GSEA - Gene Set Enrichment Analysis) по данным транскриптома РНК-секвенирования из HFSC в сравнении с общим эпидермисом показывает обогащение для связанных с гликолизом генов в HFSC (NES=1,72). **ФИГ. 3В.** GSEA на микроматричных данных транскриптома, полученного из HFSC, против общего эпидермиса показывает обогащение для связанных с гликолизом генов в HFSC (NES=1,45). Результаты были получены от трех мышей каждого состояния. **ФИГ. 3С.** Данные РНК-секвенирования, полученные из HFSC, отсортированные во время телогена или перехода телоген-анаген, показывают индукцию Ldha21. Данные представляют собой среднее значение трех отдельных животных в каждый момент времени. **ФИГ. 3Д.** Активность Ldh в отсортированных популяциях стволовых клеток, измеренная с использованием анализа с планшет-ридером, показывает повышенную активность Ldh, когда стволовые клетки активируются при переходе телогена в анаген (Tel-Ana). Каждая полоска представляет средний сигнал для каждого условия, где $n=9$ мышей, объединенных из 3 независимых экспериментов. Показано как среднее $\pm$ SEM. Был проведен парный t-тест, $p < 0,05$. **ФИГ. 3Е.** Тепловая карта, показывающая относительные уровни метаболитов гликолитического цикла и цикла ТКК, экстрагированных в состоянии покоя (телоген, день 50), активированных (телоген-анаген, день 70) и HFSC, которые вернулись в состояние покоя (анаген, день 90). Показанные данные были получены от $n=3$ животных в каждый момент времени в 3 независимых экспериментах.

ФИГ. 4А-4В показывают валидацию измерений стадии цикла роста волос. **ФИГ. 4А.** Анализ данных РНК-секвенирования для подтверждения того, что HFSC при переходе телогена в анаген действительно находились в таком переходе. Известно, что переход телогена в анаген обусловлен передачей сигналов Shh (Gli-факторы являются мишенями) и Wnt (Lef1, Axin, Ccnd1 являются мишенями) и коррелирует с повышенной пролиферацией (Ki67 и Pcpa). Кроме того, Sox4 был ранее идентифицирован как регулятор перехода телоген-анаген. $n=3$ мыши на момент времени. Показано как среднее $\pm$ SEM. Был проведен парный t-тест, $p < 0,05$. **ФИГ. 4В.** Окрашивание для Ki-67 маркирует делящиеся клетки на различных стадиях цикла роста волос. Скобки обозначают нишу HFSC. Масштабная полоска обозначает 100 микромметров.

ФИГ. 5А-5Г показывают, что делеция Mpc1 увеличивает продукцию лактата и активацию HFSC. **ФИГ. 5А.** У животных с Mpc1^{fl/fl} наблюдается пигментация и рост волос, что соответствует вступлению в цикл анагена через 8,5 недель, тогда как у животных с Mpc1^{+/+} дорсальная пигментация и рост волос на ранней стадии не проявляются. Показанные животные являются репрезентативными по меньшей мере для 12 животных каждого генотипа. **ФИГ. 5В.** Выделение FACS популяций с HFSC-припухлостью у мышей Mpc1^{+/+} по сравнению с мышами Mpc1^{fl/fl} с последующим вестерн-блоттингом показывает успешную делецию белка Mpc1 в нише стволовых клеток.

β -актин является контролем нагрузки. **ФИГ. 5C.** Анализ с помощью планшет-ридера на активность *Ldh* в отсортированных популяциях HFSC показывает повышенную активность в *Mpc1^{fl/fl}* HFSC по сравнению с *Mpc1^{+/+}* HFSC. Каждая полоска представляет средний сигнал для каждого генотипа, где $n=9$ мышей, объединены из 3 независимых экспериментов. Показано как среднее $\pm$ SEM. Был проведен парный t-тест, $p < 0,05$. **ФИГ. 5D.** Гистология на коже WT против кожи с делецией *Mpc1* показывает индукцию анагена в отсутствие *Mpc1*. Масштабная полоска обозначает 100 микрометров. Количественное определение фенотипа справа показывает процент дорсальных фолликулов в телогене, при переходе от телогена к анагену и в анаген у мышей *Mpc1^{+/+}* по сравнению с мышами *Mpc1^{fl/fl}* ($n=250$ фолликулов от 3 мышей на генотип). Показано как среднее $\pm$ SEM. Был проведен парный t-тест, $p < 0,05$. **ФИГ. 5E.** Иммуногистохимическое окрашивание Ki-67, маркера пролиферации, который активен только в HFSC в начале нового цикла роста волос, присутствует только в *Mpc1^{fl/fl}* HFSC через 8,5 недель, что согласуется с их ускоренным вступлением в новый цикл роста волос. Фосфо-S6, другой маркер, который активен только в HFSC в начале нового цикла роста волос, присутствует только в *Mpc1^{fl/fl}* HFSC. Окрашивание на Sox9 показывает, что HFSC присутствуют в нише с удаленным *Mpc1*. Изображения сняты с 60-кратным увеличением. **ФИГ. 5F.** Удаление *Mpc1* у мышей, несущих аллель *Lgr5CreER*, демонстрирует сильную индукцию цикла роста волос. Обратите внимание, что красные прямоугольники указывают на области роста новых волос. Результаты являются репрезентативными по меньшей мере для 9 животных на генотип. **ФИГ. 5G.** Количественная оценка пигментации в указанных генотипах по трем независимым пометам ($n=5$ мышей на генотип).

ФИГ. 6A-6D показывают эффекты долгосрочной делеции *Mpc1* в HFSC. **FIG.6A.** Через шесть месяцев после начала делеции *Mpc1* в HFSC (*K15CrePR;Mpc1^{fl/fl}*) у мышей, у которых отсутствует *Mpc1*, не наблюдается вредных эффектов, измеряемых по циклу роста волос (слева), патологии (в середине, Н и Е) или окрашиванию для HFSC (справа, Sox9). Масштабная полоска обозначает 100 микрометров на средней панели и 50 микрометров на правой панели. Изображения являются репрезентативными по меньшей мере для 12 животных на генотип. **ФИГ. 6B.** Чтобы продемонстрировать, что делеция *Mpc1* специфически стимулирует пролиферацию у HFSC, мы использовали *K15CrePR;Ldha^{fl/fl}* мышей, несущих аллель lox-stop-lox-Tomato, чтобы посмотреть на K15+ HFSC и пролиферацию с делецией *Mpc1* и без нее (слева). Кроме того, мы использовали *ires-GFP* в аллеле *Lgr5CreER* для окрашивания Ki-67 и GFP и искали совместную локализацию с делецией *Mpc1* и без нее (справа). Белые скобки отмечают область припухлости. Масштабные полоски обозначают 20 микрометров. **ФИГ. 6C.** Делеция *Mpc1* у мышей, несущих аллель *Lgr6CreER*, не обнаруживает преждевременной индукции цикла роста волос. **ФИГ. 6D.** Анализ активности *Ldh* на отсортированных HFSC, полученных от контрольных мышей или мышей с *Lgr6CreER*-опосредованной делецией *Mpc1*, показал повышенную активность в клетках, лишенных *Mpc1*. $n=6$ мышей на генотип,

объединенных из 2 независимых экспериментов. Показано как среднее $\pm$ SEM. Был проведен парный t-тест, $p < 0,05$.

ФИГ. 7A-7D показывают, что фармакологическое ингибирование Mps1 способствует активации HFSC. **ФИГ. 7A.** У животных, получавших местную терапию UK-5099 (20 мкМ), наблюдается пигментация и рост волос, что указывает на вхождение в анаген после 8 дней лечения. Полный анаген, на который указывает полное покрытие волосами, достигается после 14 дней лечения. Мыши, обработанные местно контрольным растворителем, не показывали ни пигментации, ни роста волос даже после 12 дней лечения. Справа, патология кожи, показывающая, что животные UK-5099 входят в ускоренный анаген через 8 недель, что типично для снижения роста фолликула и утолщения подкожной клетчатки, в то время как животные, обработанные с контрольным растворителем, не показали ничего и остались в телогене. Представленные изображения являются репрезентативными по меньшей мере для 14 мышей из 7 независимых экспериментов. Масштабная полоска обозначает 100 микрометров. **ФИГ. 7B.** График, показывающий время до наблюдаемого фенотипа у мышей в сравнении с мышами, обработанными UK-5099. $n=6$ мышей на состояние. Показано как среднее $\pm$ SEM. **ФИГ. 7C.** Анализ активности фермента Ldh в эпидермисе показывает сильную активность у HFSC с контрольным растворителем и у животных, обработанных UK-5099. Активность фермента Ldh также наблюдается в межфолликулярном эпидермисе животных, обработанных UK-5099. Активность Ldh обозначена пурпурным окрасом; розовый цвет представляет собой ядерный быстрый красный контраст. Масштабная полоска обозначает 50 микрометров. **ФИГ. 7D.** Метаболический анализ лактата у HFSC, выделенных из кожи, обработанной UK-5099, в течение 48 часов. Каждая полоска представляет средний сигнал для каждого условия, где $n=9$ мышей, объединенных из 3 независимых экспериментов. Показано как среднее $\pm$ SEM. Был проведен парный t-тест, $p < 0,05$.

ФИГ. 8 показывает влияние на продуцирование лактата определенных ингибиторов Mps1, описанных в данном документе.

ФИГ. 9 показывает влияние на продуцирование лактата определенного ингибитора Mps1, описанного в данном документе.

ФИГ. 10 показывает расчет EC50 для UK5099 и JXL020.

ФИГ. 11 показывает, что ингибиторы Mps1 настоящего изобретения вызывают рост волос.

ФИГ. 12 показывает влияние на продуцирование лактата определенных ингибиторов Mps1, описанных в данном документе.

ФИГ. 13 показывает влияние на общее количество клеток определенных ингибиторов Mps1, описанных в настоящем документе, нормализованное к обработке ДМСО.

ФИГ. 14 показывает влияние на продуцирование клеточного лактата определенных ингибиторов Mps1, описанных в настоящем документе, нормализованных к обработке ДМСО.

ФИГ. 15 показывает влияние на общее количество клеток определенных ингибиторов Mpc1, описанных в настоящем документе, нормализованное к обработке ДМСО.

ФИГ. 16 показывает влияние на продуцирование клеточного лактата определенных ингибиторов Mpc1, описанных в настоящем документе, нормализованных к обработке ДМСО.

ФИГ. 17 показывает влияние на общее количество клеток определенных ингибиторов Mpc1, описанных в настоящем документе, нормализованное к обработке ДМСО.

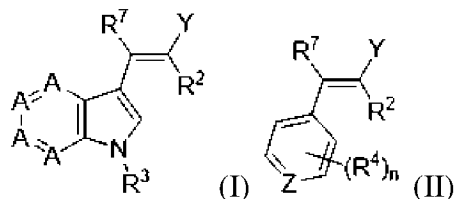
ФИГ. 18 показывает влияние на продуцирование клеточного лактата определенных ингибиторов Mpc1, описанных в настоящем документе, нормализованных к обработке ДМСО.

ФИГ. 19 показывает влияние на общее количество клеток определенных ингибиторов Mpc1, описанных в настоящем документе, нормализованное к обработке ДМСО.

ФИГ. 20 показывает роль MPC в окислении пирувата до ацетилкофермента А.

Подробное описание изобретения

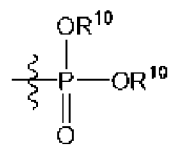
В определенных аспектах в настоящем описании представлены соединения формулы I или II:



где:

каждый А независимо представляет собой CH, CR⁴ или N;

Y представляет собой карбоксил, сложный эфир, амид или



Z представляет собой CH, CR⁴ или N.

R² представляет собой CN или карбоксил;

R³ представляет собой H, арил, алкил или алкилацил и необязательно замещен одним или несколькими R⁵, причем каждый R⁵ независимо выбран из алкила, алкокси или галогена;

каждый представитель R⁴ независимо представляет собой алкил, карбоксил, галоген, гидроксил, сложный эфир или CN;

R⁶ представляет собой H, алкил или циклоалкил;

R⁷ представляет собой водород, алкил, галоген, гидроксил, алкокси или ацилокси;

R¹⁰ представляет собой водород или алкил; и

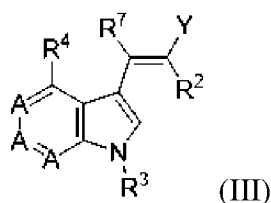
n равно 0-4;

или их фармацевтически приемлемая соль.

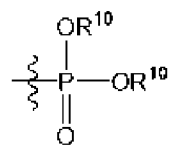
В определенных вариантах осуществления изобретения соединение представляет собой соединение формулы I. В определенных вариантах осуществления изобретения соединение представляет собой соединение формулы II.

В определенных вариантах осуществления изобретения формулы I или II, Z представляет собой CH или N.

В определенных вариантах осуществления изобретения в настоящем описании представлены соединения формулы III или IV:



где



Y представляет собой карбоксил, сложный эфир, амид или

R² представляет собой CN или карбоксил;

R³ представляет собой H, арил, алкил или алкилацил и необязательно замещен одним или несколькими R⁵, причем каждый R⁵ независимо выбран из алкила, алкокси или галогена;

каждый представитель R⁴ независимо представляет собой алкил, карбоксил, галоген, гидроксид, сложный эфир или CN;

R⁶ представляет собой H, алкил или циклоалкил; и

R⁷ представляет собой водород, алкил, галоген, гидроксид, алкокси или ацилокси;

R¹⁰ представляет собой водород или алкил;

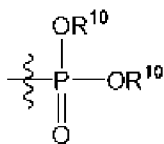
R¹¹ представляет собой водород или алкил; и

n равно 0-4;

или их фармацевтически приемлемая соль.

В определенных вариантах осуществления изобретения соединение представляет собой соединение формулы III.

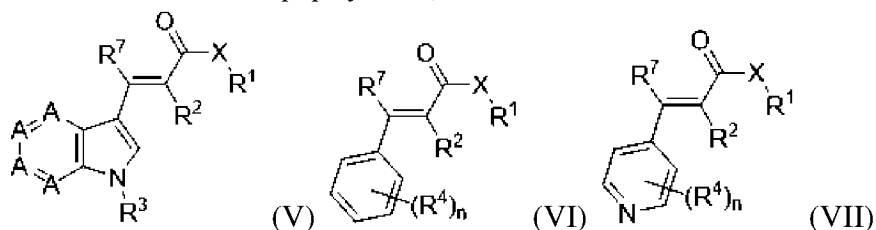
В определенных вариантах осуществления формулы I, II и III, Y является Y,



который представляет собой . В определенных вариантах осуществления изобретения R¹⁰ представляет собой H. В определенных вариантах осуществления изобретения R¹⁰ представляет собой алкил (например, этил). В определенных вариантах осуществления изобретения Y представляет собой сложный эфир или амид.

В определенных вариантах осуществления формулы I, II или III R^{11} представляет собой алкил (например, метил).

В определенных вариантах осуществления изобретения в настоящем описании представлены соединения формулы V, VI или VII:



где:

каждый A независимо представляет собой CH, CR^4 или N;

X представляет собой NR^6 или O;

R^1 представляет собой H или низший алкил; или R^1 и R^6 или R^1 и R^2 вместе с атомами, которые их разделяют, образуют гетероцикл;

R^2 представляет собой CN или карбоксил;

R^3 представляет собой H, арил, аралкил или аралкилацил и необязательно замещен одним или несколькими R^5 , причем каждый R^5 независимо выбран из алкила, алкокси и галогена;

каждый представитель R^4 независимо представляет собой алкил, карбоксил, галоген, гидроксид или CN;

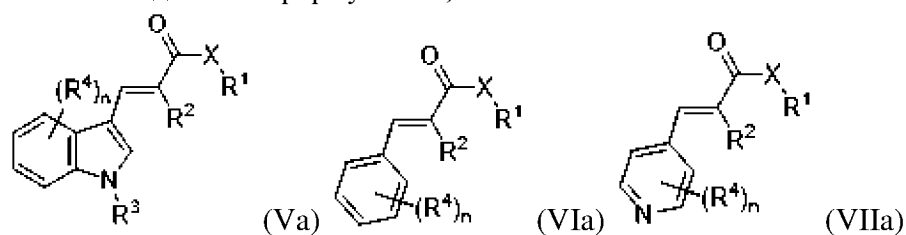
R^6 представляет собой H, алкил или циклоалкил; и

R^7 представляет собой водород, алкил, галоген, гидроксил, алкокси или ацилокси; или их фармацевтически приемлемая соль.

В определенных вариантах осуществления изобретения соединение представляет собой соединение формулы V. В определенных вариантах осуществления изобретения соединение представляет собой соединение формулы VI. В определенных вариантах осуществления изобретения соединение представляет собой соединение формулы VII.

В некоторых вариантах осуществления формулы I, II, III, V, VI или VII по меньшей мере один A представляет собой N, предпочтительно не более двух случаев, когда A представляют собой N. В некоторых предпочтительных вариантах осуществления точно один A представляет собой N, предпочтительно A связан с тем же углеродом, что и NR^3 .

В определенных вариантах осуществления изобретения в настоящем описании представлены соединения формулы Va, VIa или VIIa:



где:

X представляет собой NR^6 или O;

R^1 представляет собой H или низший алкил;

R^2 представляет собой CN или карбоксил; или R^1 и R^2 вместе с атомами, которые их разделяют, образуют гетероцикл;

R^3 представляет собой H, фенил или бензил и необязательно замещен одним или несколькими R^5 , причем каждый R^5 независимо выбран из алкила, алкокси или галогена;

каждый представитель R^4 независимо выбран из алкила, карбоксила, галогена, гидрокси или CN; и

R^6 выбран из H, алкила или циклоалкила;

и их фармацевтически приемлемая соль.

В определенных вариантах осуществления изобретения соединение представляет собой соединение формулы Va. В определенных вариантах осуществления изобретения соединение представляет собой соединение формулы VIa. В определенных вариантах осуществления изобретения соединение представляет собой соединение формулы VIIa.

В определенных вариантах осуществления формулы V, VI, VII, Va, VIa или VIIa, X представляет собой NH. В определенных вариантах осуществления X представляет собой O.

В определенных вариантах осуществления формулы V, VI, VII, Va, VIa или VIIa, R^1 представляет собой H. В определенных вариантах осуществления изобретения R^1 представляет собой низший алкил. В некоторых вариантах осуществления R^1 и R^6 вместе с атомами, которые их разделяют, составляют гетероцикл (например, морфолин).

В определенных вариантах осуществления формулы V, VI, VII, Va, VIa или VIIa, R^6 представляет собой водород.

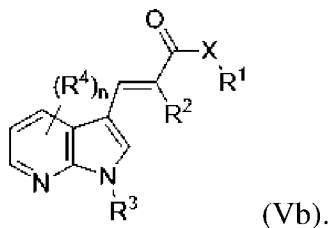
В определенных вариантах осуществления формулы V, VI, VII, Va, VIa или VIIa, R^2 представляет собой CN. В определенных вариантах осуществления изобретения R^2 представляет собой карбоксил. В некоторых вариантах осуществления R^1 и R^2 вместе с атомами, которые их разделяют, образуют гетероцикл, выбранный из тиазолидин-2,4-дион-5-илидена или 2-иминотиазолидин-4-он-5-илидена.

В определенных вариантах осуществления формулы I, II, III, V, VI, VII, Va, VIa или VIIa, R^3 представляет собой H. В определенных вариантах осуществления изобретения R^3 представляет собой фенил. В определенных вариантах осуществления изобретения R^3 представляет собой фенил и необязательно замещенный одним или несколькими R^5 . В определенных вариантах осуществления изобретения R^3 замещен одним R^5 и где R^5 представляет собой алкокси. В определенных вариантах осуществления изобретения R^3 представляет собой аралкил (например, бензил или фенетил). В определенных вариантах осуществления изобретения R^3 представляет собой аралкилацил (например, фенилацетил). В определенных вариантах осуществления изобретения R^3 представляет собой бензил. В определенных вариантах осуществления изобретения R^3 представляет собой бензил и замещен одним или несколькими R^5 . В определенных вариантах осуществления изобретения R^3 представляет собой аралкил (например, бензил или фенетил) и замещен одним или несколькими R^5 (предпочтительно на фенильном кольце). В определенных

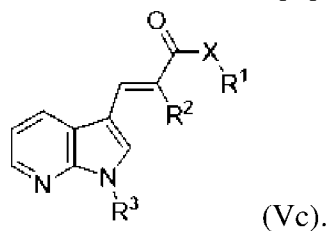
вариантах осуществления изобретения R^3 представляет собой аралкилацил (например, фенилацетил) и замещен одним или несколькими R^5 (предпочтительно на фенильном кольце). В определенных вариантах осуществления изобретения R^3 замещен одним или двумя R^5 , и причем каждый R^5 независимо выбран из фторалкила или фтора. В определенных вариантах осуществления изобретения R^3 замещен двумя R^5 , и причем каждый R^5 представляет собой трифторметил.

В определенных вариантах осуществления формулы Va, VIa или VIIa, n равно 0.

В определенных предпочтительных вариантах осуществления изобретения в настоящем описании представлены соединения формулы Vb

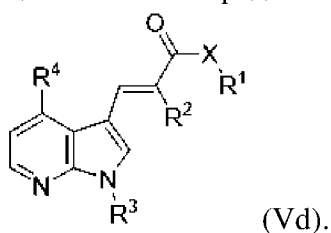


В определенных вариантах осуществления изобретения в настоящем описании представлены соединения формулы Vc

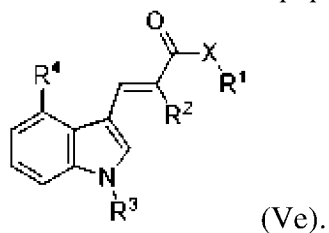


В определенных вариантах осуществления формулы Va, VIa, VIIa или Vb, n равно 1.

В определенных предпочтительных вариантах осуществления изобретения в настоящем описании представлены соединения формулы Vd



В определенных вариантах осуществления изобретения в настоящем описании представлены соединения формулы Ve



В определенных вариантах осуществления формулы Vb, Vd или Ve, R^4 выбран из галогена или галогеналкила. В определенных вариантах осуществления изобретения R^4

представляет собой галоген (например, хлор или бром). В других предпочтительных вариантах осуществления R^4 представляет собой карбоксил или сложный эфир.

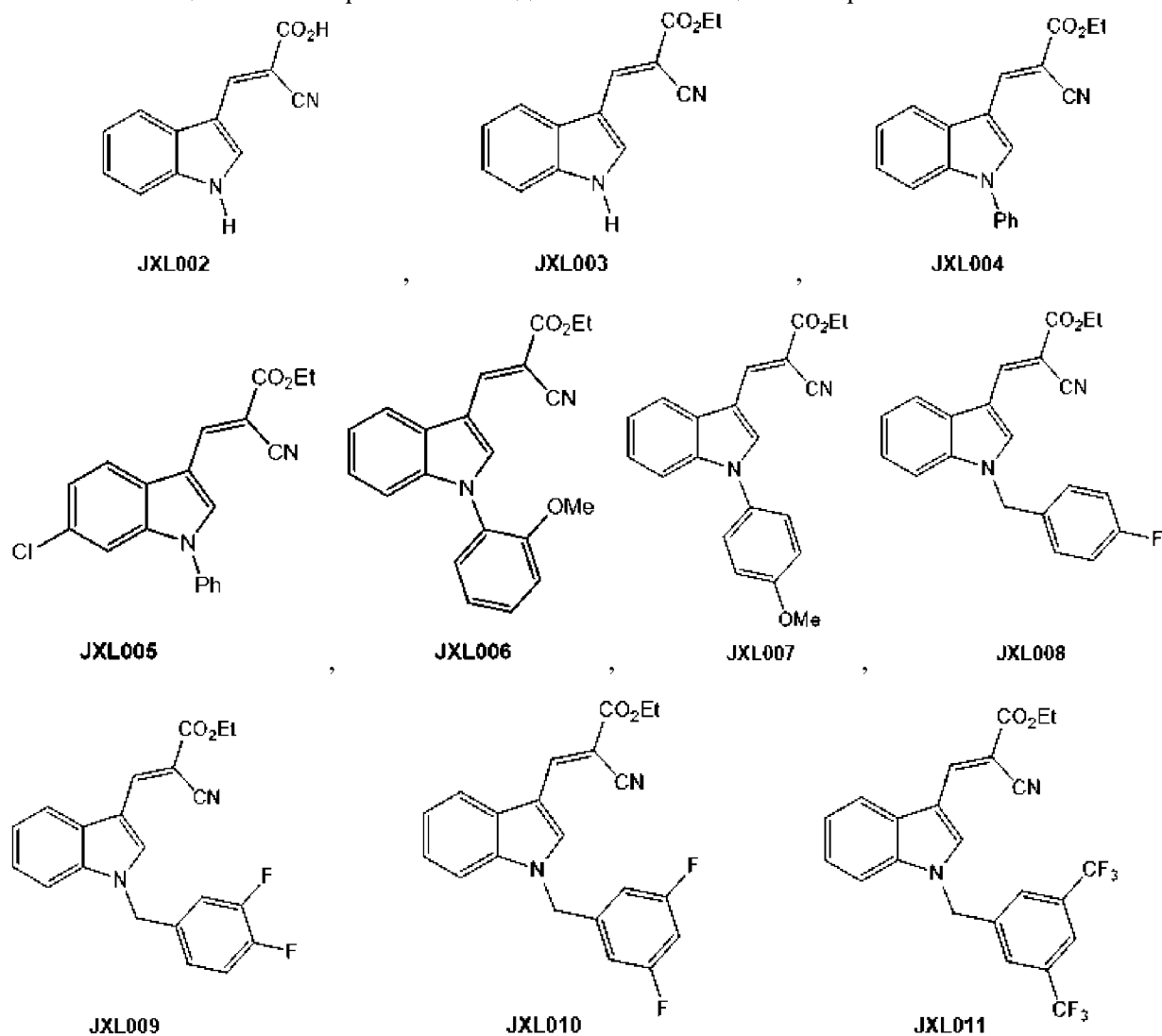
В определенных вариантах осуществления формулы VI или VIa, n равно 0. В определенных вариантах осуществления изобретения n равно 2 и R^4 выбран из галогена или галогеналкила.

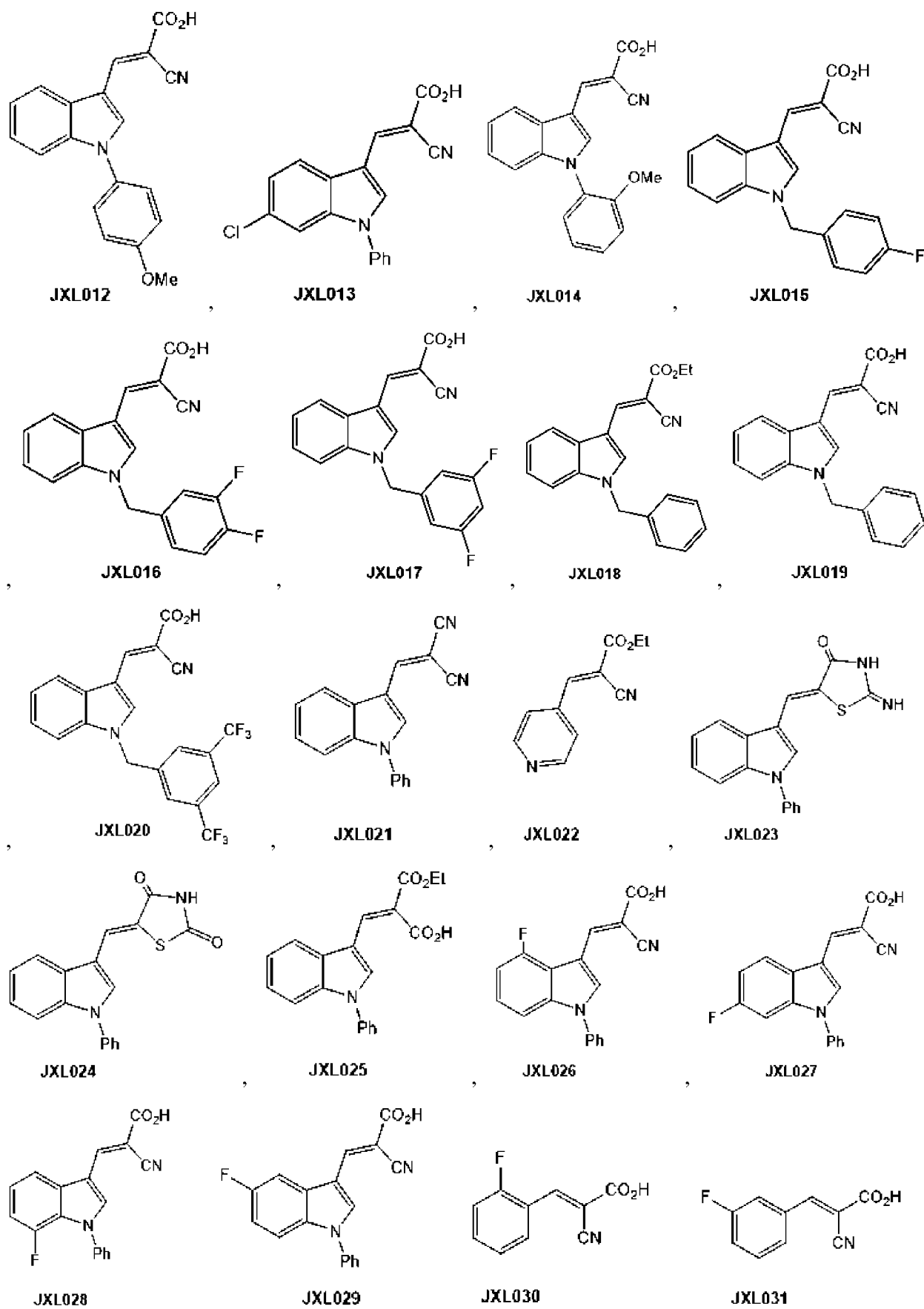
В определенных вариантах осуществления формулы I, II, III, V, VI, VII, Va, Vb, Vc, Vd, Ve, VIa или VIIa, R^7 представляет собой водород, гидроксил, галоген (например, хлор) или ацилокси (например, ацетилокси). В определенных вариантах осуществления изобретения R^7 представляет собой гидроксил, галоген (например, хлор) или ацилокси (например, ацетилокси).

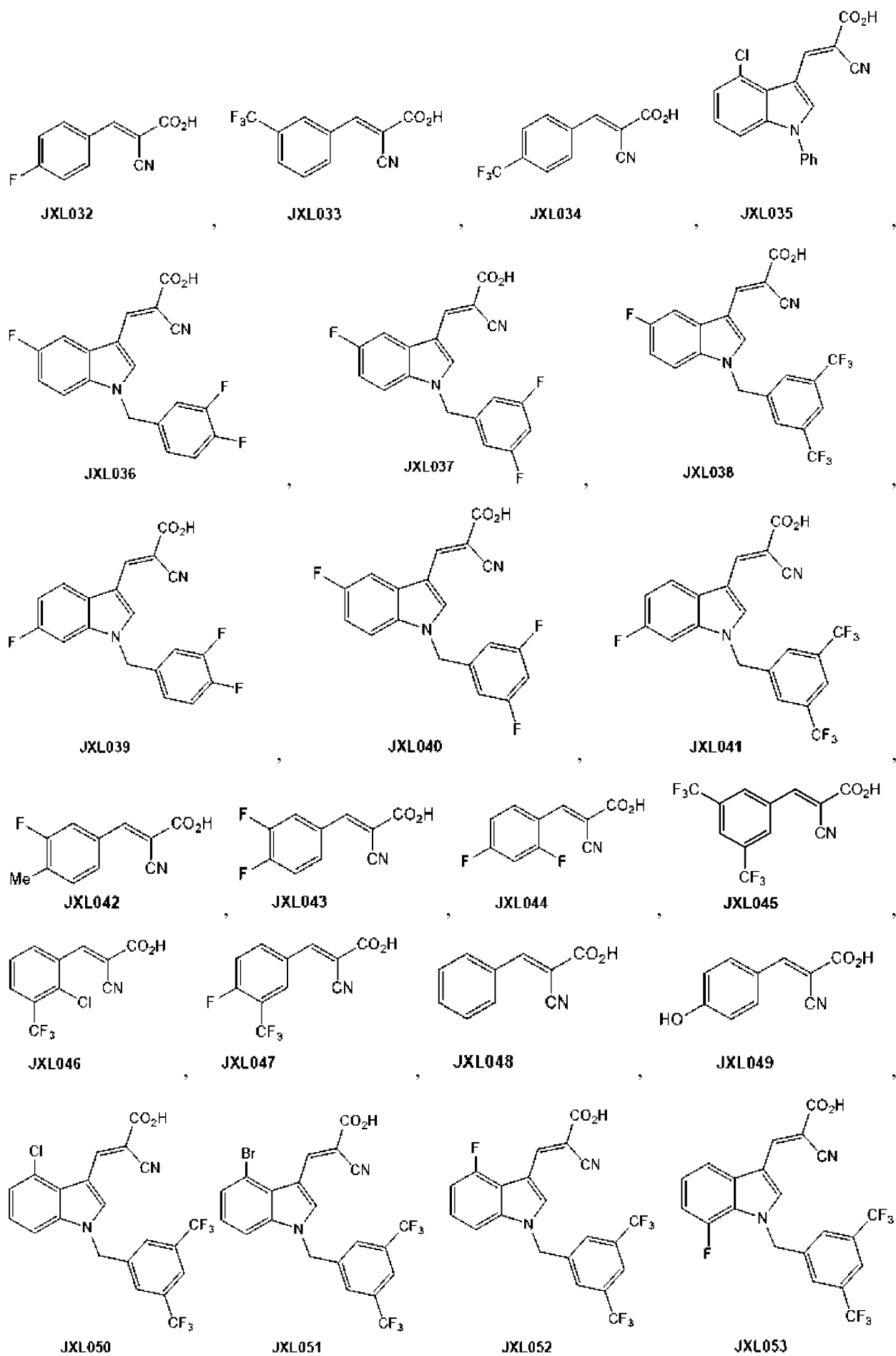
В определенных вариантах осуществления формулы I, II, III, V, VI, VII, Va, Vb, Vc, Vd, Ve, VIa или VIIa, соединение не является JXL001.

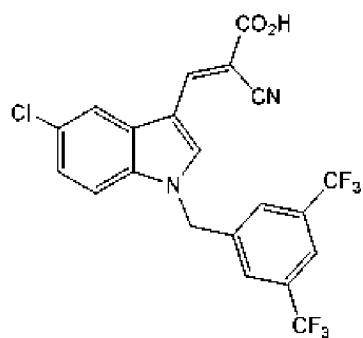
В определенных аспектах соединение настоящего изобретения представляет собой соединение из таблицы 1.

Таблица 1. Иллюстративные соединения настоящего изобретения

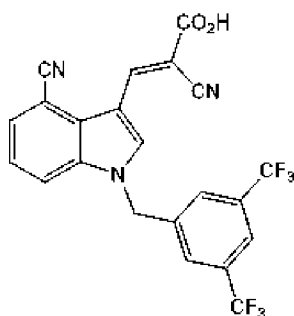




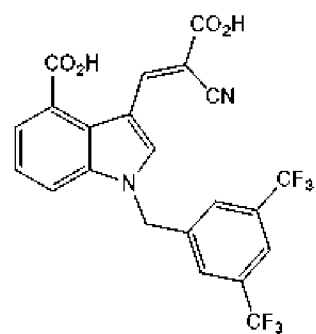




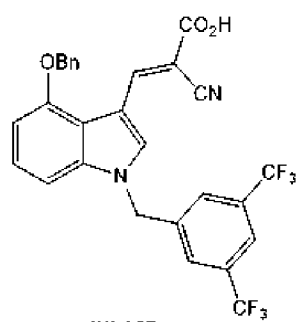
JXL054



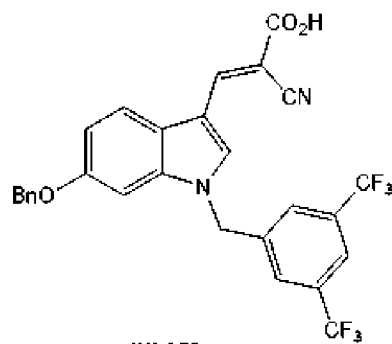
JXL055



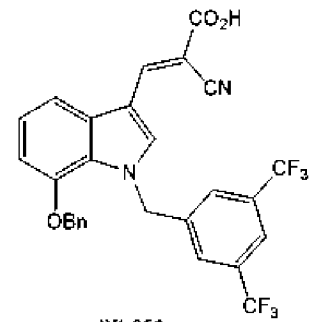
JXL056



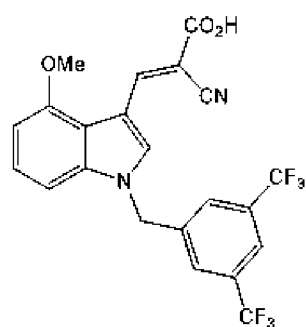
JXL057



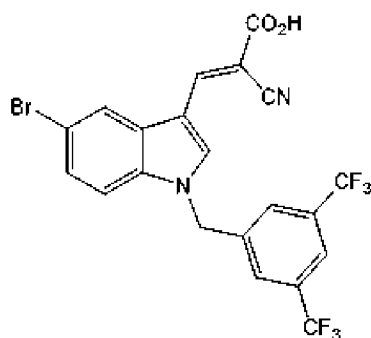
JXL058



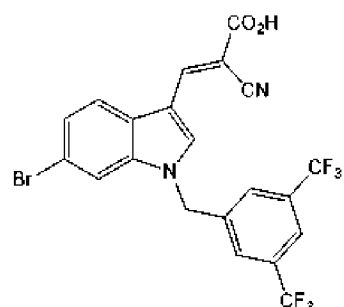
JXL059



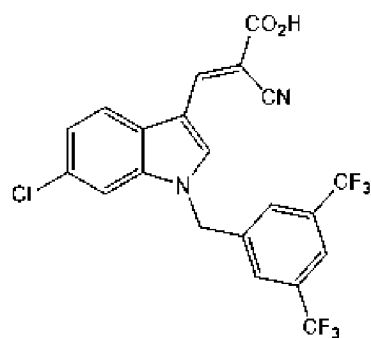
JXL060



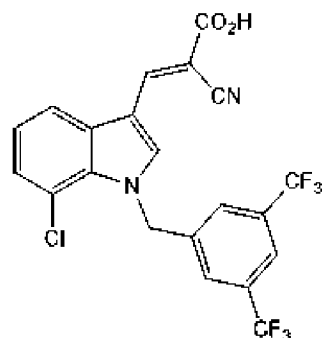
JXL061



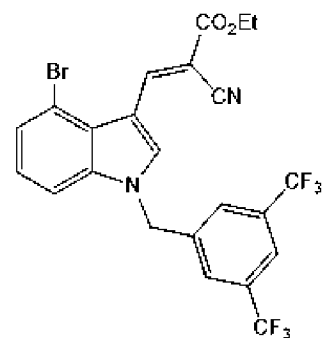
JXL062



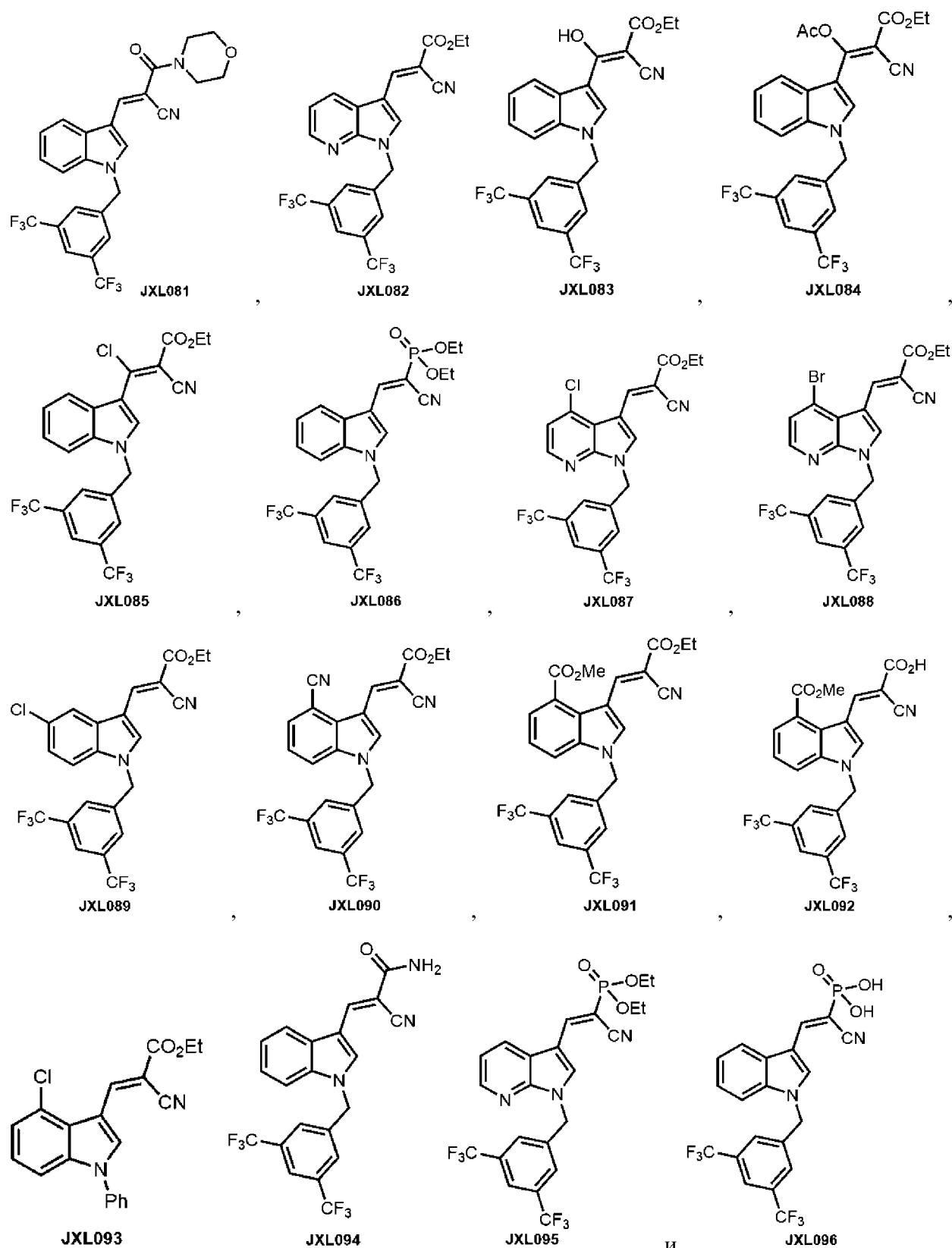
JXL063



JXL064



JXL065



В определенных аспектах в настоящем описании представлена фармацевтическая композиция, содержащая соединение настоящего описания и фармацевтически приемлемый эксципиент. В определенных вариантах осуществления фармацевтическая композиция составлена для местного введения.

В определенных аспектах в настоящем описании представлены способы усиления

продуцирования лактата в клетке, включающие приведение клетки в контакт с соединением или композицией данного описания. В определенных вариантах реализации изобретения клетка представляет собой стволовую клетку волосяного фолликула.

В определенных аспектах в настоящем описании представлены способы стимулирования роста волос или лечения состояний или расстройств роста волос, таких как облысение или алопеция, включающие введение пациенту соединения или композиции, как описано в настоящем документе.

В определенных аспектах в настоящем описании представлены способы усиления продуцирования лактата в клетке, включающие приведение клетки в контакт с ингибитором митохондриального переносчика пирувата (MPC). В определенных вариантах реализации изобретения MPC представляет собой MPC1.

В определенных аспектах в настоящем описании предоставлены способы стимулирования роста волос или лечения состояния или расстройства роста волос, такого как облысение или алопеция, включающие введение пациенту ингибитора митохондриального переносчика пирувата (MPC) (например, местно, а именно с помощью фармацевтической композиции, созданной для местного применения). В определенных вариантах реализации изобретения MPC представляет собой MPC1.

В определенных аспектах в настоящем описании представлены способы ингибирования митохондриального окисления пирувата в клетке, включающие приведение клетки в контакт с ингибитором митохондриального окисления (MPO).

В определенных аспектах в настоящем описании представлены способы стимулирования роста волос или лечения состояния или расстройства роста волос, такого как облысение или алопеция, включающие введение пациенту ингибитора митохондриального окисления (MPO) (например, местно, а именно с фармацевтической композицией, составленной для местного применения).

В определенных вариантах осуществления ингибитор MPC или MPO представляет собой соединение настоящего изобретения.

Обсуждение

Многочисленные исследования выявили уникальные сигнатуры экспрессии генов в стволовых клетках волосяного фолликула (HFSC) по сравнению с другими клетками фолликула или клетками межфолликулярного эпидермиса. Многие из этих сигнатур регулируются транскрипционными факторами, которые, как было позже показано, играют важную роль в гомеостазе HFSC.

Лактатдегидрогеназа чаще всего кодируется у млекопитающих генами *Ldha* и *Ldhb*, белковые продукты которых образуют гомо- или гетеротетрамеры для катализа NADH-зависимого восстановления пирувата в лактат и NAD^+ -зависимого окисления лактата в пируват. Методом иммуноокрашивания было обнаружено, что *in situ* покоящиеся HFSC обогащены *Ldha* (телоген) (ФИГ. 1A), и выполнение иммуногистохимического окрашивания (ИHC) антителом, которое распознает как *Ldha*, так и *Ldhb*, показало, что только *Ldha*, по-видимому, локализована в нише HFSC (ФИГ.

2A).

ИНС-анализ также показал, что экспрессия *Ldha* была преобладает в HFSC (Sox9+) на трех стадиях цикла роста волос (ФИГ. 1A). Соответственно, иммуноблоттинг лизатов, полученных из отсортированных клеток, показал сильную экспрессию *Ldha* в базальных HFSC (α 6HiCD34+) и супрабазальных (α 6LoCD34+) популяциях HFSC по отношению к общему эпидермису (Фиг. 1B) (стратегия сортировки представлена на Фиг. 2B).

Чтобы определить, коррелируют ли паттерны экспрессии *Ldha* с активностью фермента *Ldh*, для оценки уровня активности *Ldh* in situ использовали колориметрический ферментативный анализ. Обычно проводимый на белковых лизатах или аликвотах с помощью планшет-ридера, анализ активности *Ldh* был адаптирован для работы in situ на срезах замороженной ткани. Следует отметить, поскольку в анализах активности *Ldh* in situ и in vitro используется избыточное количество субстрата (лактата), результаты этих анализов отражают максимальный уровень активности *Ldh*, а не активность в стационарном состоянии.

Применение этого анализа к образцам кожи продемонстрировало, что уровень максимальной активности *Ldh* был значительно выше в HFSC, что согласуется с паттерном экспрессии *Ldha* (ФИГ. 1C). Кроме того, активность *Ldh* была повышена в HFSC в течение всего цикла роста волос (ФИГ. 1C). В качестве контроля анализы, проводимые без ферментативного субстрата (лактата) или на ткани, обработанной кислотой, дали нулевую активность (ФИГ. 2C). Для дальнейшей валидации этих результатов мы сортировали эпидермальные популяции, получали клеточные лизаты на отсортированных клетках и проводили аналогичный колориметрический ферментативный анализ на отсортированных клеточных лизатах, который также показал повышенную активность *Ldh* в HFSC (ФИГ. 1D). Чтобы лучше охарактеризовать метаболизм HFSC, мы выполнили метаболомный анализ на отсортированных популяциях кожи мыши методом жидкостной хроматографии-масс-спектрометрии (ЖХ-МС) (Фиг. 1e). Несколько гликолитических метаболитов, в том числе глюкозо/фруктозо-6-фосфат, фруктозо-бисфосфат, дигидроксиацетонфосфат, 3-фосфоглицерат и лактат, были обычно выше в HFSC по сравнению с общим эпидермисом в трех независимых экспериментах (выделенных от разных мышей в разные дни). Наоборот, большинство метаболитов цикла ТКК не отличались друг от друга между эпидермисом и HFSC (ФИГ. 1E). В совокупности эти результаты позволяют предположить, что хотя все клетки в эпидермисе широко используют цикл ТКК для генерации энергии, HFSC также обладают повышенной экспрессией *Ldha*, активностью *Ldh* и гликолитическим метаболизмом.

Таким образом, измерение метаболизма во всем цикле роста волос позволит зафиксировать любые динамические изменения, происходящие в HFSC, которые коррелируют с активацией или покоем. Анализ данных РНК-секвенирования из HFSC, выделенных во время телогена или перехода телогена в анаген, продемонстрировал не только то, что *Ldha* является преобладающей изоформой *Ldh*, экспрессируемой в HFSC (ФИГ. 3), но также индуцируется во время перехода телогена в анаген (ФИГ. 3A и 3B

(NIHGEORGSE67404 и GSE51635). Чтобы подтвердить, что клетки, анализируемые с помощью РНК-секвенирования, действительно были либо в телогене, либо в переходе телогена в анаген, были оценены важные маркеры этого перехода, включая пути Shh и Wnt (Gli1, 2, 3; Lef1, Axin1, Axin2, Ccnd1) а также маркеры пролиферации (Ki-67, *Pcna* и Sox4) (Фиг. 4А).

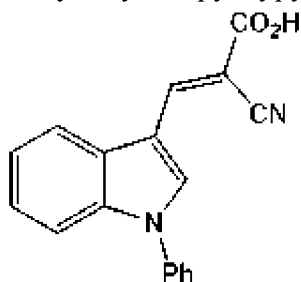
Анализ активности Ldh in vitro в отношении лизатов из отсортированных HFSC выявил умеренную индукцию активности Ldh, коррелирующую с переходом телогена в анаген (Фиг. 3D). Стадийность цикла роста волос подтверждали иммуноокрашиванием Ki-67 для определения активации HFSC (Фиг. 4B). Кроме того, результаты измерения метаболитов в стационарном состоянии, извлеченных из отсортированных HFSC, показали увеличение лактата в HFSC, когда они переходят от телогена к переходу телогена в анаген, а затем снова уменьшаются в анагене, когда HFSC возвращаются в состояние покоя (Фиг. 3E).

Чтобы определить, может ли индукция продуцирования лактата влиять на активацию HFSC или цикл роста волос, мы скрещивали животных K15CrePR с теми, которые имели фланкированные loxP-сайты для митохондриального переносчика пирувата 1 (Mpc1) (K15CrePR;Mpc1^{fl/fl}). Mpc1, как гетеродимер с Mpc2, образует митохондриальный переносчик пирувата MPC, транспортер на внутренней мембране митохондрий, необходимый для проникновения пирувата в митохондрии. Было показано, что потеря функции Mpc1 стимулирует выработку лактата за счет усиления превращения пирувата в лактат с помощью Ldh. Кроме того, ингибирование MPC приводит к снижению окисления митохондриального пирувата (МПО) до ацетил-кофермента А (ФИГ. 20).

У животных с делецией Mpc1 в HFSC мы наблюдали сильное ускорение циклов роста вентральных и дорсальных волос со всеми типичными признаками перехода телогена в анаген (ФИГ. 5А) (n=12 пар однопометников). Обработанные мифепристоном животные K15CrePR;Mpc1^{fl/fl} были единственными, у кого были обнаружены какие-либо признаки дорсального анагена к 70 дню. Вестерн-блоттинг на отсортированных HFSC подтвердил потерю белка Mpc1 (ФИГ. 5В). Важно, что очищенные HFSC, лишённые Mpc1, показали сильную индукцию активности Ldh (ФИГ. 5С). Количественная оценка цикла роста дорсальных волос на трех парах однопометников показала сильную индукцию анагена у кожи спины, лишённой Mpc1 (ФИГ. 5D, справа), и гистология показала, что индукция анагена была нормальной с типичным подкожным расширением (ФИГ. 5D). Иммуноокрашивание продемонстрировало индукцию в Mpc1-null HFSC различных маркеров активации цикла роста волос, таких как Ki-67 и pS6, в то время как экспрессия Sox9 не изменялась (ФИГ. 5Е). Долгосрочная делеция Mpc1 не приводила к aberrantным фолликулам или истощению HFSC, что оценивалось по патологии и окрашиванию на Sox9 (ФИГ. 6А). Кроме того, делеция Mpc1 с Lgr5CreER показала очень похожий фенотип как и делеция с K15CrePR (ФИГ. 5F и 5G), подтверждая тот факт, что делеция этого белка в HFSC приводит к их активации (n=12 пар однопометников). Наконец, иммунофлуоресценция для Ires-GFP трансгена Lgr5CreER вместе с Ki-67 и

отслеживание линии происхождения с помощью мышей K15CrePR;Mpc1^{fl/fl}; Isl-Tomato также продемонстрировали, что HFSC действительно пролиферативны после индукции делеции Mpc1 тамоксифеном или мифепристоном (ФИГ. 6B).

UK-5099 (также обозначаемый здесь как JXL001) является хорошо известным фармакологическим ингибитором митохондриального переносчика пирувата и, как известно, стимулирует выработку лактата в результате различных условий. UK-5099 имеет следующую структуру:



Местное лечение животных в телогене (день 50) с помощью UK-5099 привело к сильному ускорению цикла роста волос, а также к незначительной гиперпролиферации межфолликулярного эпидермиса (ФИГ. 7A). Количественная оценка цикла роста волос у по меньшей мере 6 пар животных (носитель против UK-5099) показала сильное ускорение цикла роста волос всего за 6-9 дней (ФИГ. 7B). Подобно генетической делеции Mpc1, фармакологическая блокада митохондриального переносчика пирувата с помощью UK-5099 в течение 48 часов во время телогена способствовала увеличению активности Ldh в HFSC и межфолликулярном эпидермисе, что согласуется с повышенной способностью продуцировать лактат (ФИГ. 7C). Наконец, метаболический анализ показал, что местное применение UK-5099 увеличивает общие уровни лактата в отсортированных HFSC (ФИГ. 7D).

Были синтезированы соединения, которые могут локально стимулировать повышение уровня лактата и, следовательно, запускать цикл роста волос.

Соединения обычно получают взаимодействием соответствующих альдегидов, например, для JXL001, 1-фенилиндол-3-карбоксальдегид с этилцианоацетатом в присутствии 40% водн. L-пролин дает исключительно E-изомер этил-2-циано-3-(1-фенилиндол-3-ил) пропеноата, например JXL004. Гидролиз сложного эфира с мягким гидроксидом лития дает E-изомер кислоты, например JXL001. Все остальные соединения были получены аналогичными методами с использованием конкретного альдегида. Два гетероциклических соединения, JXL023 и JXL024, были получены путем конденсации 1-фенилиндол-3-карбоксальдегида с тиазолидин-2,4-дионом и 2-иминотиазолидин-4-оном. Структуры всех соединений были определены с использованием обычных методов органической химии, особенно спектров ЯМР протонов, углерода и фтора в сильных полях. В частности, измерения сочетания ³J_{C-H} показали, что все соединения имеют E-стереохимию относительно ключевой двойной связи углерод-углерод.

Чтобы определить, могут ли эти соединения стимулировать выработку клеточного лактата, мы обработали культивируемые эпителиальные клетки такими соединениями и

измерили уровни лактата в культуральной среде с использованием базового анализатора Nova Biomedical BioProfile. Вкратце, культивируемые эпителиальные клетки обрабатывали ДМСО, UK-5099 (также называемым JXL001) или некоторыми из иллюстративных соединений, раскрытых здесь, в течение 24-30 часов, и уровни лактата в среде измеряли и нормализовали по числу клеток и продолжительности эксперимента, чтобы определить скорость продуцирования клеточного лактата (нмоль лактата, млн клеток, час). Результаты, приведенные на ФИГ. 8 и 9.

Скорость продуцирования лактата обработанных клеток показана на ФИГ. 8. Как и ожидалось, поскольку они являются аналогами UK-5099, большинство новых испытанных соединений увеличивали продукцию лактата. Отдельный анализ проводили для расчета EC_{50} некоторых соединений, как показано на ФИГ. 10.

Чтобы определить эффективность соединений в цикле роста волос, мышей брили в постнатальный день 50 и местно обрабатывали соединением, раскрытым в настоящем документе, суспендированным в лосьоне через день в течение 3 недель. Как показано на ФИГ. 11, все аналоги, которые показали способность стимулировать продуцирование лактата в анализе *in vitro*, были также способны стимулировать рост волос в течение 2 недель.

Фармацевтические композиции

Композиции и способы настоящего изобретения могут быть использованы для лечения индивидуума, нуждающегося в этом. В определенных вариантах осуществления изобретения индивидуум представляет собой млекопитающее, такое как человек, или млекопитающее, не являющееся человеком. При введении животному, такому как человек, композицию или соединение предпочтительно вводят в виде фармацевтической композиции, содержащей, например, соединение изобретения и фармацевтически приемлемый носитель. Фармацевтически приемлемые носители хорошо известны в данной области и включают, например, водные растворы, такие как вода или физиологически забуференный солевой раствор, или другие растворители или носители, такие как гликоли, глицерин, масла, такие как оливковое масло, или инъекционные органические сложные эфиры. В предпочтительных вариантах осуществления изобретения, когда такие фармацевтические композиции предназначены для введения человеку, особенно для инвазивных путей введения (то есть путей, таких как инъекция или имплантация, которые обеспечивают преодолевающий перенос или диффузию через эпителиальный барьер), водный раствор не содержит пирогенов или практически не содержит пирогенов. Эксципиенты могут быть выбраны, например, для осуществления отсроченного высвобождения агента или для избирательного нацеливания на одну или несколько клеток, тканей или органов. Фармацевтическая композиция может быть в форме единичной дозы, такой как таблетка, капсула (включая вскрываемую капсулу и желатиновую капсулу), гранула, лиофильный препарат для разведения, порошок, раствор, сироп, суппозиторий, инъекция или тому подобное. Композиция также может присутствовать в системе трансдермальной доставки, например кожном пластыре.

Композиция также может присутствовать в растворе, подходящем для местного применения, таком как лосьон, крем или мазь.

Фармацевтически приемлемый носитель может содержать физиологически приемлемые агенты, которые действуют, например, для стабилизации, увеличения растворимости или увеличения абсорбции соединения, такого как соединение изобретения. Такие физиологически приемлемые агенты включают, например, углеводы, такие как глюкоза, сахароза или декстраны, антиоксиданты, такие как аскорбиновая кислота или глутатион, хелатирующие агенты, низкомолекулярные белки или другие стабилизаторы или эксципиенты. Выбор фармацевтически приемлемого носителя, включая физиологически приемлемый агент, зависит, например, от пути введения композиции. Препарат или фармацевтическая композиция могут быть самоэмульгирующей системой доставки лекарств или системой лекарственной доставки с самопроизвольным формированием микроэмульсии. Фармацевтическая композиция (препарат) также может представлять собой липосому или другую полимерную матрицу, которая может включать в себя, например, соединение изобретения. Например, липосомы, которые содержат фосфолипиды или другие липиды, являются нетоксичными, физиологически приемлемыми и метаболизируемыми носителями, которые относительно просты в изготовлении и применении.

Фраза «фармацевтически приемлемый» используется в данном документе для обозначения таких соединений, материалов, композиций и/или лекарственных форм, которые в рамках рационального медицинского решения, являются подходящими для применения в контакте с тканями людей и животных без чрезмерной токсичности, раздражения, аллергической реакции или другой проблемы или осложнения, соразмерно разумному соотношению пользы/риска.

Фраза «фармацевтически приемлемый носитель» при использовании в настоящем документе означает фармацевтически приемлемый материал, композицию или носитель, такой как жидкий или твердый наполнитель, разбавитель, эксципиент, растворитель или инкапсулирующий материал. Каждый носитель должен быть «приемлемым» в смысле совместимости с другими ингредиентами препарата и не причинять вреда пациенту. Некоторые примеры материалов, которые могут служить в качестве фармацевтически приемлемых носителей, включают: (1) сахара, такие как лактоза, глюкоза и сахароза; (2) крахмалы, такие как кукурузный крахмал и картофельный крахмал; (3) целлюлоза и ее производные, такие как натриевая соль карбоксиметилцеллюлозы, этилцеллюлоза и ацетат целлюлозы; (4) порошкообразный трагакант; (5) солод; (6) желатин; (7) тальк; (8) эксципиенты, такие как масло какао и воски для суппозиториев; (9) масла, такие как арахисовое масло, хлопковое масло, сафлоровое масло, кунжутное масло, оливковое масло, кукурузное масло и соевое масло; (10) гликоли, такие как пропиленгликоль; (11) полиолы, такие как глицерин, сорбит, маннит и полиэтиленгликоль; (12) сложные эфиры, такие как этилолеат и этиллаурат; (13) агар; (14) буферные агенты, такие как гидроксид магния и гидроксид алюминия; (15) альгиновая кислота; (16) апирогенная вода; (17)

изотонический солевой раствор; (18) раствор Рингера; (19) этиловый спирт; (20) фосфатные буферные растворы и (21) другие нетоксичные совместимые вещества, используемые в фармацевтических составах.

Фармацевтическую композицию (препарат) можно вводить субъекту любым из ряда способов введения, включая, например, пероральное введение (например, капли, как в водных или неводных растворах или суспензиях, таблетки, капсулы (включая вскрываемые капсулы и желатиновые капсулы), болюсы, порошки, гранулы, пасты для нанесения на язык); всасывание через слизистую оболочку полости рта (например, сублингвально); подкожно; трансдермально (например, в виде пластыря, нанесенного на кожу); и местно (например, в виде крема, мази или спрея, нанесенных на кожу). Соединение также может быть составлено для ингаляции. В определенных вариантах осуществления изобретения соединение может быть просто растворено или суспендировано в стерильной воде. Подробности подходящих путей введения и подходящих для них композиций можно найти, например, в патентах США №№ 6,110,973, 5,763,493, 5,731,000, 5,541,231, 5,427,798, 5,358,970 и 4,172,896, а также в цитированных в них патентах.

Составы можно удобно предоставлять в стандартной дозированной форме и можно получать любыми способами, хорошо известными в области фармации. Количество активного ингредиента, которое можно комбинировать с материалом-носителем для получения единичной дозированной формы, будет варьироваться в зависимости от организма, который лечат, конкретного способа введения. Количество активного ингредиента, которое можно комбинировать с материалом носителя для получения единичной дозированной формы, обычно будет таким количеством соединения, которое оказывает терапевтический эффект. В целом, из ста процентов это количество будет варьировать от около 1 процента до около девяноста девяти процентов активного ингредиента, предпочтительно от около 5 процентов до около 70 процентов, наиболее предпочтительно от около 10 процентов до около 30 процентов.

Способы приготовления этих составов или композиций включают стадию объединения активного соединения, такого как соединение изобретения, с носителем и, необязательно, одним или несколькими дополнительными ингредиентами. Обычно составы получают путем равномерного и тщательного объединения соединения настоящего изобретения с жидкими носителями или тонкоизмельченными твердыми носителями, или ими обоими, а затем, при необходимости, формованием продукта.

Композиции изобретения, подходящие для перорального введения, могут быть в форме капсул (включая вскрываемые капсулы и желатиновые капсулы), крахмальных капсул, пилуль, таблеток, леденцов (с использованием ароматизированной основы, обычно сахарозы и гуммиарабика или трагаканта), лиофильных препаратов, порошков, гранул или в виде раствора или суспензии в водной или неводной жидкости, или в виде жидкой эмульсии масло-в-воде или вода-в-масле, или в виде эликсира или сиропа, или в виде пастилок (с использованием инертной основы, такой как желатин и глицерин, или

сахароза и гуммиарабик) и/или в виде средств для полоскания рта и тому подобного, каждая из которых содержит заранее определенное количество соединения настоящего изобретения в качестве активного ингредиента. Композиции или соединения также можно вводить в виде болюса, электуария или пасты.

Для приготовления твердых дозированных форм для перорального введения (капсулы (включая вскрываемые капсулы и желатиновые капсулы), таблетки, пилюли, драже, порошки, гранулы и тому подобное) активный ингредиент смешивают с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми носителями, такими как цитрат натрия или фосфат дикальция и/или любым из следующего: (1) наполнители или добавки, такие как крахмалы, лактоза, сахароза, глюкоза, маннит и/или кремниевая кислота; (2) связующие, такие как, например, карбоксиметилцеллюлоза, альгинаты, желатин, поливинилпирролидон, сахароза и/или гуммиарабик; (3) увлажнители, такие как глицерин; (4) разрыхлители, такие как агар-агар, карбонат кальция, картофельный крахмал или крахмал из тапиоки, альгиновая кислота, некоторые силикаты и карбонат натрия; (5) замедляющие растворение агенты, такие как парафин; (6) ускорители абсорбции, такие как четвертичные аммониевые соединения; (7) смачивающие агенты, такие как, например, цетиловый спирт и моностеарат глицерина; (8) абсорбенты, такие как каолин и бентонитовая глина; (9) смазывающие вещества, такие как тальк, стеарат кальция, стеарат магния, твердые полиэтиленгликоли, лаурилсульфат натрия и их смеси; (10) комплексообразующие агенты, такие как модифицированные и немодифицированные циклодекстрины; и (11) красители. В случае капсул (включая вскрываемые капсулы и желатиновые капсулы), таблеток и пилюль фармацевтические композиции также могут содержать буферные агенты. Твердые композиции подобного типа также могут применяться в качестве наполнителей в мягких и твердых желатиновых капсулах с применением таких эксципиентов как лактоза или молочные сахара, а также высокомолекулярные полиэтиленгликоли и тому подобное

Таблетки можно получать путем прессования или формовки, необязательно, с одним или несколькими вспомогательными ингредиентами. Прессованные таблетки могут быть приготовлены с использованием связующего (например, желатина или гидроксипропилметилцеллюлозы), смазывающего вещества, инертного разбавителя, консерванта, дезинтегранта (например, натрий гликолята крахмала или сшитой натрий карбоксиметилцеллюлозы), поверхностно-активного или диспергирующего агента. Формованные таблетки могут быть изготовлены путем формования в подходящем аппарате смеси порошкообразного соединения, увлажненного инертным жидким разбавителем.

Таблетки и другие твердые лекарственные формы фармацевтических композиций, такие как драже, капсулы (включая вскрываемые капсулы и желатиновые капсулы), пилюли и гранулы, могут быть необязательно с насечкой или приготовлены с покрытиями и оболочками, такими как кишечнорастворимые покрытия и другие покрытия, хорошо известные в области фармацевтики. Они также могут быть составлены таким образом,

чтобы обеспечить медленное или контролируемое высвобождение в нем активного ингредиента с использованием, например, гидроксипропилметилцеллюлозы в различных пропорциях, чтобы обеспечить желаемый профиль высвобождения, другие полимерные матрицы, липосомы и/или микросферы. Они могут быть стерилизованы, например, фильтрованием через задерживающий бактерии фильтр или включением стерилизующих агентов в форме стерильных твердых композиций, которые можно растворить в стерильной воде или в некоторой другой стерильной инъекционной среде непосредственно перед использованием. Эти композиции также могут, необязательно, содержать замутнители и могут представлять собой композицию, из которой они высвобождают только активный(ые) ингредиент(ы) или предпочтительно, в определенной части желудочно-кишечного тракта, необязательно, с задержкой. Примерами заливочных композиций, которые можно использовать, являются полимерные вещества и воски. Активный ингредиент также может находиться в микроинкапсулированной форме, если это уместно, с одним или несколькими вышеописанными эксципиентами.

Жидкие лекарственные формы, пригодные для перорального введения, включают фармацевтически приемлемые эмульсии, лиофильные препараты для разведения, микроэмульсии, растворы, суспензии, сиропы и эликсиры. В дополнение к активному ингредиенту жидкие лекарственные формы могут содержать инертные разбавители, обычно используемые в данной области, такие как, например, вода или другие растворители, циклодекстрины и их производные, солюбилизующие агенты и эмульгаторы, такие как этиловый спирт, изопропиловый спирт, этилкарбонат, этилацетат, бензиловый спирт, бензилбензоат, пропиленгликоль, 1,3-бутиленгликоль, масла (в частности, хлопковое, арахисовое, кукурузное, зародышевое, оливковое, касторовое и кунжутное масла), глицерин, тетрагидрофуриловый спирт, полиэтиленгликоли и сложные эфиры жирных кислот с сорбитаном и их смеси.

Помимо инертных разбавителей, композиции для ухода за полостью рта могут также включать вспомогательные вещества, такие как смачивающие агенты, эмульгирующие и суспендирующие агенты, подсластители, ароматизаторы, красители, отдушки и консерванты.

Суспензии, в дополнение к активным соединениям, могут содержать суспендирующие агенты, такие как, например, этоксилированные изостеариловые спирты, сложные эфиры полиоксиэтиленсорбита и сорбитана, микрокристаллическую целлюлозу, метакрилат алюминия, бентонит, агар-агар и трагакант и их смеси.

Лекарственные формы для местного или трансдермального введения включают порошки, аэрозоли, мази, пасты, кремы, лосьоны, гели, растворы, пластыри и ингаляторы. Активное соединение может быть смешано в стерильных условиях с фармацевтически приемлемым носителем и с любыми консервантами, буферами или пропеллентами, которые могут потребоваться.

Мази, пасты, кремы и гели могут содержать в дополнение к активному соединению эксципиенты, такие как животные и растительные жиры, масла, воски, парафины,

крахмал, трагакант, производные целлюлозы, полиэтиленгликоли, силиконы, бентониты, кремниевую кислоту, тальк и оксид цинка или их смеси.

Порошки и аэрозоли могут содержать, в дополнение к активному соединению, эксципиенты, такие как лактоза, тальк, кремниевая кислота, гидроксид алюминия, силикаты кальция и порошок полиамидов, или смеси этих веществ. Аэрозоли могут дополнительно содержать обычные пропелленты, такие как хлорфторуглеводороды и летучие незамещенные углеводороды, такие как бутан и пропан.

Трансдермальные пластыри имеют дополнительное преимущество, заключающееся в обеспечении контролируемой доставки соединения настоящего изобретения в организм. Такие лекарственные формы могут быть изготовлены путем растворения или диспергирования активного соединения в подходящей среде. Усилители абсорбции также могут быть использованы для увеличения потока соединения через кожу. Скорость такого потока может контролироваться либо предоставлением регулирующей скорости мембраны, либо диспергированием соединения в полимерной матрице или геле.

Фразы «парентеральное введение» и «введенный парентерально», используемые в данном документе, означают способы введения, отличные от энтерального и местного введения, обычно путем инъекции, и включают, без ограничения, внутривенную, внутримышечную, внутриартериальную, интратекальную, внутрикапсулярную, интраорбитальную, внутрисердечную, внутрикожную, внутрибрюшинную, транстрахеальную, подкожную, субкутикулярную, внутрисуставную, субкапсулярную, субарахноидальную, интраспинальную и интратермальную инъекцию и инфузию. Фармацевтические композиции, подходящие для парентерального введения, содержат одно или несколько активных соединений в сочетании с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми стерильными изотоническими водными или неводными растворами, дисперсиями, суспензиями или эмульсиями или стерильными порошками, которые могут быть разведены в стерильные инъекционные растворы или дисперсии непосредственно перед применением, которые могут содержать антиоксиданты, буферы, бактериостатические агенты, растворимые вещества, которые делают состав изотоническим с кровью предполагаемого реципиента, или суспендирующими или загущающими агентами.

Примеры подходящих водных и неводных носителей, которые могут использоваться в фармацевтических композициях изобретения, включают воду, этанол, полиолы (такие как глицерин, пропиленгликоль, полиэтиленгликоль и тому подобное) и их подходящие смеси, растительные масла, такие как оливковое масло и инъекционные органические сложные эфиры, такие как этилолеат. Надлежащая текучесть может поддерживаться, например, путем использования материалов для покрытия, таких как лецитин, путем поддержания требуемого размера частиц в случае дисперсий и путем использования поверхностно-активных веществ.

Эти композиции также могут содержать вспомогательные вещества, такие как

консерванты, смачивающие агенты, эмульгирующие агенты и диспергирующие агенты. Предотвращение действия микроорганизмов может быть обеспечено включением различных антибактериальных и противогрибковых агентов, например, парабена, хлорбутанола, фенолсорбиновой кислоты и тому подобного. Также может быть желательно включать в композиции изотонические агенты, такие как сахара, хлорид натрия и тому подобное. Кроме того, пролонгированное всасывание инъекционной фармацевтической формы может быть вызвано включением агентов, которые замедляют всасывание, таких как моностеарат алюминия и желатин.

В некоторых случаях для пролонгирования действия лекарственного средства, желательно замедлять абсорбцию лекарственного средства при подкожной или внутримышечной инъекции. Это можно осуществлять посредством применения жидкой суспензии кристаллического или аморфного материала, имеющего плохую растворимость в воде. Скорость абсорбции лекарственного средства зависит от скорости его растворения, которая, в свою очередь, может зависеть от размера кристалла и кристаллической формы. Альтернативно, замедленное всасывание парентерально вводимой лекарственной формы осуществляют путем растворения или суспендирования лекарственного средства в масляном носителе.

Инъекционные депо-формы получают путем формирования микрокапсулированных матриц рассматриваемых соединений в биоразлагаемых полимерах, таких как полилактид-полигликолид. В зависимости от соотношения лекарственного средства и полимера и природы конкретного используемого полимера скорость высвобождения лекарства можно контролировать. Примеры других биологически разлагаемых полимеров включают сложные поли(ортоэфир) и поли(ангидриды). Депо-инъекционные составы также готовят путем заключения лекарственного средства в липосомы или микроэмульсии, которые совместимы с тканями организма.

Для использования в способах этого изобретения активные соединения могут быть даны сами по себе или в виде фармацевтической композиции, содержащей, например, от 0,1 до 99,5% (более предпочтительно от 0,5 до 90%) активного ингредиента в сочетании с фармацевтически приемлемым носителем.

Способы введения могут также обеспечиваться перезаряжаемыми или биоразлагаемыми устройствами. В последние годы были разработаны и испытаны *in vivo* различные полимерные устройства с медленным высвобождением для контролируемой доставки лекарств, включая белковые биофармацевтические препараты. Различные биосовместимые полимеры (включая гидрогели), включая как биоразлагаемые, так и неразлагаемые полимеры, могут быть использованы для формирования имплантата для замедленного высвобождения соединения в конкретном целевом месте.

Фактические уровни дозировки активных ингредиентов в фармацевтических композициях можно варьировать, чтобы получить количество активного ингредиента, которое эффективно для достижения желаемого терапевтического ответа для конкретного

пациента, композиции и способа введения, без токсического эффекта для пациента.

Выборный уровень дозировки будет зависеть от множества факторов, включая активность конкретного используемого соединения или комбинации соединений или их сложного эфира, соли или амида, путь введения, время введения, скорость выведения конкретного используемого(ых) соединения(й), продолжительность лечения, другие лекарственные средства, соединения и/или материалы, используемые в комбинации с применяемыми конкретным(ыми) соединением(ями), возраст, пол, вес, состояние, общее состояние здоровья и предшествующую историю болезни пациента, которого лечат, и подобные факторы, хорошо известные в данной области медицины.

Врач или ветеринар, имеющий обычные навыки в данной области, может легко определять и назначать терапевтически эффективное количество требуемой фармацевтической композиции. Например, врач или ветеринар может начинать прием доз фармацевтической композиции или соединения с уровней ниже, чем требуется для достижения желаемого терапевтического эффекта, и постепенно увеличивать дозировку до тех пор, пока не будет достигнут желаемый эффект. Под «терапевтически эффективным количеством» подразумевается количество соединения, которое является достаточным для достижения желаемого терапевтического эффекта. Обычно считается, что эффективное количество соединения будет варьироваться в зависимости от веса, пола, возраста и истории болезни субъекта. Другие факторы, которые влияют на эффективное количество, могут включать, но не ограничиваются ими, тяжесть состояния пациента, расстройство, которое лечат, стабильность соединения и, если желательно, другой тип терапевтического средства, вводимого с соединением изобретения. Большая общая доза может быть доставлена путем многократного введения агента. Методы определения эффективности и дозировки известны специалистам в данной области (Isselbacher et al. (1996) *Harrison's Principles of Internal Medicine* 13 ed., 1814-1882, включенный сюда посредством ссылки).

В общем, подходящая суточная доза активного соединения, используемого в композициях и способах изобретения, будет представлять собой такое количество соединения, которое является самой низкой дозой, эффективной для получения терапевтического эффекта. Такая эффективная доза обычно будет зависеть от описанных выше факторов.

При желании эффективную суточную дозу активного соединения можно вводить в виде одной, двух, трех, четырех, пяти, шести или более субдоз, вводимых отдельно с соответствующими интервалами в течение дня, необязательно, в единичных дозированных формах. В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения активное соединение может вводиться два или три раза в день. В предпочтительных вариантах осуществления активное соединение будет вводиться один раз в день.

Пациентом, получающим такое лечение, является любое нуждающееся животное, включая приматов, в частности людей; и другие млекопитающие, такие как лошади,

крупный рогатый скот, свиньи, овцы, кошки и собаки; птицы; и домашние животные в целом.

В определенных вариантах осуществления соединения изобретения могут вводиться отдельно или совместно с терапевтическим агентом другого типа.

Настоящее описание включает использование фармацевтически приемлемых солей соединений изобретения в композициях и способах настоящего изобретения. В определенных вариантах осуществления предполагаемые соли изобретения включают, но не ограничиваются ими, соли алкила, диалкила, триалкила или тетраалкиламмония. В определенных вариантах осуществления предполагаемые соли изобретения включают, но не ограничиваются ими, L-аргинин, бенентамин, бензатин, бетаин, гидроксид кальция, холин, динол, диэтаноламин, диэтиламин, 2-(диэтиламино)этанол, этаноламин, этилендиамин, N-метилглюкамин, гидрабамин, 1H-имидазол, литий, L-лизин, магний, 4-(2-гидроксиэтил)морфолин, пиперазин, калий, 1-(2-гидроксиэтил)пирролидин, натрий, триэтаноламин, трометамин и соли цинка. В определенных вариантах осуществления предполагаемые соли изобретения включают, но не ограничиваются ими, соли Na, Ca, K, Mg, Zn или других металлов. В некоторых вариантах предполагаемые соли изобретения включают, но не ограничиваются ими, 1-гидрокси-2-нафтойную кислоту, 2,2-дихлоруксусную кислоту, 2-гидроксиэтансульфоновую кислоту, 2-оксоглутаровую кислоту, 4-ацетамидобензойную кислоту, 4-аминосалициловую кислоту, уксусную кислоту, адипиновую кислоту, l-аскорбиновую кислоту, l-аспарагиновую кислоту, бензолсульфоновую кислоту, бензойную кислоту, (+)- камфорную кислоту, (+)- камфор-10-сульфокислоту, каприновую кислоту (декановая кислота), капроновую кислоту (гексановая кислота), каприловую кислоту (октановая кислота), угольную кислоту, коричную кислоту, лимонную кислоту, цикламиную кислоту, додецилсульфоновую кислоту, этан-1,2-дисульфоновую кислоту, этансульфоновую кислоту, муравьиную кислоту, фумаровую кислоту, галактаровую кислоту, гентизиновую кислоту, d-глюкогептоновую кислоту, d-глюконовую кислоту, d-глюкуроновую кислоту, глутаминовую кислоту, глутаровую кислоту, глицерофосфорную кислоту, гликолевую кислоту, гиппуровую кислоту, бромистоводородную кислоту, соляную кислоту, изомасляную кислоту, молочную кислоту, лактобионовую кислоту, лауриновую кислоту, малеиновую кислоту, l-яблочную кислоту, малоновую кислоту, миндальную кислоту, метансульфоновую кислоту, нафталин-1,5-дисульфоновую кислоту, нафталин-2-сульфоновую кислоту, никотиновую кислоту, азотную кислоту, олеиновую кислоту, щавелевую кислоту, пальмитиновую кислоту, памовую кислоту, фосфорную кислоту, пропионовую кислоту, l-пироглутаминовую кислоту, салициловую кислоту, себациновую кислоту, стеариновую кислоту, янтарную кислоту, серную кислоту, l-винную кислоту, тиоциановую кислоту, p-толуолсульфоновую кислоту, трифторуксусную кислоту и соли ундециленовой кислоты.

Фармацевтически приемлемые соли присоединения кислот также могут существовать в виде различных сольватов, таких как вода, метанол, этанол,

диметилформамид и тому подобное. Могут быть также приготовлены смеси таких сольватов. Источником такого сольвата может быть растворитель кристаллизации, принадлежащий к растворителю для приготовления или кристаллизации или случайный для такого растворителя.

В композициях также могут присутствовать увлажняющие агенты, эмульгаторы и смазывающие вещества, такие как лаурилсульфат натрия и стеарат магния, а также красители, антиадгезивные агенты, покрытия, подсластители, вкусовые добавки и ароматизаторы, консерванты и антиоксиданты.

Примеры фармацевтически приемлемых антиоксидантов включают: (1) водорастворимые антиоксиданты, такие как аскорбиновая кислота, гидрохлорид цистеина, бисульфат натрия, метабисульфит натрия, сульфит натрия и тому подобное; (2) маслорастворимые антиоксиданты, такие как аскорбилпальмитат, бутилированный гидроксианизол (ВНА), бутилированный гидрокситолуол (ВНТ), лецитин, пропилгаллат, альфа-токоферол и тому подобное; и (3) металлохелатирующие агенты, такие как лимонная кислота, этилендиаминтетрауксусная кислота (ЭДТА), сорбит, винная кислота, фосфорная кислота и тому подобное.

Определения

Если в настоящем документе не определено иное, научные и технические термины, используемые в данной заявке, должны иметь значения, которые обычно понимаются средними специалистами в данной области техники. Как правило, номенклатура, используемая в связи с химическими методами, методиками культуры клеток и тканей, молекулярной биологии, клеточной и онкологической биологии, нейробиологии, нейрохимии, вирусологии, иммунологии, микробиологии, фармакологии, генетики и химии белков и нуклеиновых кислот, описанными здесь, хорошо известны и широко используются в данной области.

Способы и методики настоящего описания, как правило, выполняются, если не указано иное, в соответствии с обычными способами, хорошо известными в данной области техники и описанными в различных общих и более конкретных ссылках, которые цитируются и обсуждаются в данном описании. См., например “Principles of Neural Science”, McGraw-Hill Medical, New York, N.Y. (2000); Motulsky, “Intuitive Biostatistics”, Oxford University Press, Inc. (1995); Lodish et al., “Molecular Cell Biology, 4th ed.”, W. H. Freeman & Co., New York (2000); Griffiths et al., “Introduction to Genetic Analysis, 7th ed.”, W. H. Freeman & Co., N.Y. (1999); и Gilbert et al., “Developmental Biology, 6th ed.”, Sinauer Associates, Inc., Sunderland, MA (2000).

Химические термины, используемые в данном документе, если здесь не указано иное, используются в соответствии с общепринятым применением в данной области техники, как показано в “The McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms”, Parker S., Ed., McGraw-Hill, San Francisco, C.A. (1985).

Все вышеперечисленное и любые другие публикации, патенты и опубликованные патентные заявки, упомянутые в данной заявке, специально включены в настоящий

документ посредством ссылки. В случае конфликта настоящее описание, включая его конкретные определения, будет иметь преимущественную силу.

Термин «агент» используется здесь для обозначения химического соединения (такого как органическое или неорганическое соединение, смесь химических соединений), биологической макромолекулы (такой как нуклеиновая кислота, антитело, включая их части, а также гуманизированные, химерные и человеческие антитела и моноклональные антитела, белок или его часть, например, пептид, липид, углевод), или экстракт, полученный из биологических материалов, таких как клетки бактерий и клетки или ткани , растений, грибов или животных (особенно млекопитающих). Агенты включают, например, агенты, структура которых известна, и агенты, структура которых неизвестна. Способность таких агентов ингибировать AR или способствовать деградации AR может сделать их пригодными в качестве «терапевтических агентов» в способах и композициях настоящего изобретения.

«Пациент», «субъект» или «индивидуум» используются взаимозаменяемо и относятся к человеку или животному, не являющемуся человеком. Эти термины включают млекопитающих, таких как люди, приматы, сельскохозяйственных животных (включая коров, свиней и т. д.), домашних животных (например, собак, кошек и т. д.) и грызунов (например, мышей и крыс).

«Лечение» состояния или пациента означает принятие мер для получения полезных или желаемых результатов, включая клинические результаты. В контексте данного документа и как хорошо известно в данной области, «лечение» представляет собой подход для получения благоприятных или желательных результатов, включая клинические результаты. Полезные или желательные клинические результаты могут включать, но не ограничиваются такими как, ослабление или улучшение одного или нескольких симптомов или состояний, уменьшение степени заболевания, стабилизированное (то есть не ухудшающееся) состояние заболевания, предотвращение распространения заболевания, задержка или замедление развития заболевания, улучшение или временное смягчение болезненного состояния и ремиссия (частичная или полная), определяемая или не обнаруживаемая. «Лечение» также может означать продление выживаемости по сравнению с ожидаемой выживаемостью, если лечение не проводится.

Термин «предотвращение» является общепризнанным в данной области техники, и при использовании в отношении состояния, такого как местное рецидивирование (например, боль), заболевания, такого как рак, синдрома комплекса, такого как сердечная недостаточность, или любого другого медицинского состояния, хорошо понимается в данной области техники и включает введение композиции, которая уменьшает частоту или замедляет появление симптомов медицинского состояния у субъекта по сравнению с субъектом, который не получает композиции. Таким образом, профилактика рака включает, например, уменьшение количества обнаруживаемых раковых образований в популяции пациентов, получающих профилактическое лечение по сравнению с нелеченной контрольной популяцией, и/или задержку появления выявляемых

раковых образований в леченной популяции по сравнению с нелеченными контрольными популяциями, например, статистически и/или клинически значимым количеством.

«Применение» или «введение» субстанции, соединения или агента субъекту может быть осуществлено с использованием одного из множества способов, известных специалистам в данной области. Например, соединение или агент можно вводить внутривенно, артериально, внутрикочно, внутримышечно, внутривентриально, подкожно, через глаза, сублингвально, перорально (путем приема внутрь), интраназально (путем ингаляции), внутриспинально, интрацеребрально и трансдермально (путем абсорбции, например, через кожный проток). Соединение или агент также можно соответствующим образом вводить с помощью перезаряжаемых или биоразлагаемых полимерных устройств или других устройств, например пластырей и насосов, или составов, которые обеспечивают пролонгированное, медленное или контролируемое высвобождение соединения или агента. Введение также может быть выполнено, например, один раз, много раз и/или в течение одного или нескольких продолжительных периодов.

Подходящие способы введения вещества, соединения или агента субъекту также будут зависеть, например, от возраста и/или физического состояния субъекта и химических и биологических свойств соединения или агента (например, растворимости, усвояемости, биодоступности, стабильности и токсичности). В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение или агент вводят перорально, например, субъекту путем приема внутрь. В некоторых вариантах осуществления перорально вводимое соединение или агент находится в составе с пролонгированным или замедленным высвобождением или вводится с использованием устройства для такого медленного или пролонгированного высвобождения.

Используемое здесь выражение «совместное введение» относится к любой форме введения двух или нескольких различных терапевтических агентов, так что второй агент вводят, в то время как ранее введенный терапевтический агент все еще эффективен в организме (например, два агента являются одновременно эффективными у пациента, что может включать синергетическое действие двух агентов). Например, различные терапевтические соединения могут вводиться либо в одной и той же композиции, либо в отдельных композициях, одновременно или последовательно. Таким образом, индивидуум, который получает такое лечение, может получить пользу от комбинированного действия различных терапевтических агентов.

«Терапевтически эффективное количество» или «терапевтически эффективная доза» лекарственного средства или агента представляет собой количество лекарственного средства или агента, которое при введении субъекту будет иметь предполагаемый терапевтический эффект. Полный терапевтический эффект необязательно возникает при введении одной дозы и может происходить только после введения серии доз. Таким образом, терапевтически эффективное количество может быть введено за одно или несколько введений. Точное эффективное количество, необходимое для субъекта, будет зависеть, например, от размера, состояния здоровья и возраста субъекта, а также от

характера и степени состояния, подвергаемого лечению, такого как рак или MDS. Специалист может легко определять эффективное количество для данной ситуации путем рутинных экспериментов.

Термин «ацил» является общепризнанным в данной области техники и относится к группе, представленной общей формулой гидрокарбилC(O)-, предпочтительно алкилC(O)-.

Термин «ациламино» известен в данной области техники и относится к аминогруппе, замещенной ацильной группой, и может быть представлен, например, формулой гидрокарбилC(O)NH-.

Термин «ацилокси» является общепризнанным в данной области техники и относится к группе, представленной общей формулой гидрокарбилC(O)O-, предпочтительно алкилC(O)O-.

Термин «алкокси» относится к алкильной группе, имеющей присоединенный к ней кислород. Типичные алкоксигруппы включают метокси, этокси, пропокси, трет-бутокси и тому подобное.

Термин «алкоксиалкил» относится к алкильной группе, замещенной алкоксигруппой, и может быть представлен общей формулой алкил-O-алкил.

Термин «алкил» относится к насыщенным алифатическим группам, включая алкильные группы с неразветвленной цепью, алкильные группы с разветвленной цепью, циклоалкильные (алициклические) группы, алкилзамещенные циклоалкильные группы и циклоалкилзамещенные алкильные группы. В предпочтительных вариантах осуществления алкил с неразветвленной или разветвленной цепью имеет 30 или менее атомов углерода в своей основной цепи (например, C₁₋₃₀ для неразветвленных цепей, C₃₋₃₀ для разветвленных цепей) и более предпочтительно 20 или менее.

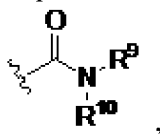
Кроме того, термин «алкил», используемый в описании, примерах и формуле изобретения, предназначен для включения как незамещенных, так и замещенных алкильных групп, последняя из которых относится к алкильным фрагментам, имеющим заместители, замещающие водород в одном или нескольких атомах углерода углеводородной цепи, включая галогеналкильные группы, такие как трифторметил и 2,2,2-трифторэтил и т. д.

Термин «C_{x-y}» или «C_x-C_y», когда он используется в сочетании с химическим фрагментом, таким как ацил, ацилокси, алкил, алкенил, алкинил или алкокси, подразумевает включение групп, которые содержат от x до y атомов углерода в цепи. C₀ алкил представляет собой водород, где группа находится в концевом положении связи, если она внутренняя. C₁₋₆ алкильная группа, например, содержит от одного до шести атомов углерода в цепи.

Используемый здесь термин «алкиламино» относится к аминогруппе, замещенной по меньшей мере одной алкильной группой.

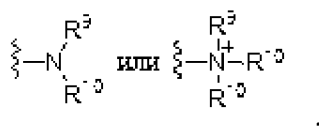
Используемый здесь термин «алкилтио» относится к тиольной группе, замещенной алкильной группой, и может быть представлен общей формулой алкилS-.

Термин «амид», используемый в настоящем документе, относится к группе



где R^9 и R^{10} каждый независимо представляет собой водород или гидрокарбильную группу, или R^9 и R^{10} , взятые вместе с атомом N, к которому они присоединены, составляют гетероцикл, имеющий от 4 до 8 атомов в кольцевой структуре.

Термины «амин» и «амино» являются общепризнанными в данной области техники и относятся как к незамещенным, так и к замещенным аминам и их солям, например фрагменту, который может быть представлен



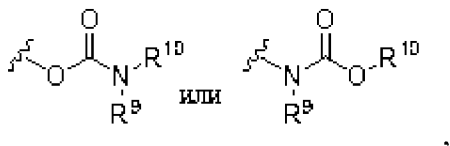
где R^9 , R^{10} и R^{10} , каждый независимо представляет собой водород или гидрокарбильную группу, или R^9 и R^{10} , взятые вместе с атомом N, к которому они присоединены, составляют гетероцикл, имеющий от 4 до 8 атомов в кольцевой структуре.

Термин «аминоалкил», используемый в данном документе, относится к алкильной группе, замещенной аминогруппой.

Используемый здесь термин «аралкил» относится к алкильной группе, замещенной арильной группой.

Используемый здесь термин «арил» относится к замещенной или незамещенной однокольцевым ароматическим группам, в которых каждый атом углерода представляет собой углерод. Предпочтительно кольцо представляет собой 5-7-членное кольцо, более предпочтительно 6-членное кольцо. Термин «арил» также включает полициклические кольцевые системы, имеющие два или несколько циклических колец, в которых два или несколько углеродов являются общими для двух соседних колец, причем по меньшей мере одно из колец является ароматическим, например, другие циклические кольца могут быть циклоалкилами, циклоалкенилами, циклоалкинилами, арилами, гетероариллами и/или гетероциклилами. Арильные группы включают бензол, нафталин, фенантрен, фенол, анилин и тому подобное.

Термин «карбамат» является принятым в данной области техники и относится к группе



где R^9 и R^{10} независимо представляют собой водород или гидрокарбильную группу.

Используемый здесь термин «карбоциклилалкил» относится к алкильной группе, замещенной карбоциклической группой.

Используемые здесь термины «карбоцикл», «карбоциклл» и «карбоциклический» относятся к неароматическому насыщенному или ненасыщенному кольцу, в котором каждый атом кольца представляет собой углерод. Предпочтительно карбоциклическое кольцо содержит от 3 до 10 атомов, более предпочтительно от 5 до 7 атомов.

Используемый здесь термин «карбоциклилалкил» относится к алкильной группе, замещенной карбоциклической группой.

Термин «карбонат» является признанным в данной области техники и относится к группе $-\text{OCO}_2-$.

Используемый здесь термин «карбокси» относится к группе, представленной формулой CO_2H .

Используемый здесь термин «сложный эфир» относится к группе $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^9$, где R^9 представляет собой гидрокарбильную группу.

Используемый здесь термин «простой эфир» относится к гидрокарбильной группе, связанной через кислород с другой гидрокарбильной группой. Соответственно, эфирный заместитель гидрокарбильной группы может представлять собой гидрокарбил-О-. Простые эфиры могут быть симметричными или несимметричными. Примеры простых эфиров включают, но не ограничиваются ими, гетероцикл-О-гетероцикл и арил-О-гетероцикл. Простые эфиры включают «алкоксиалкильные» группы, которые могут быть представлены общей формулой алкил-О-алкил.

Термины «галог» и «галоген», используемые в данном описании, означают галоген и включают хлор, фтор, бром и йод.

Используемые здесь термины «гетаралкил» и «гетероаралкил» относятся к алкильной группе, замещенной гетарильной группой.

Термины «гетероарил» и «гетарил» включают замещенные или незамещенные ароматические однокольцевые структуры, предпочтительно 5-7-членные кольца, более предпочтительно 5-6-членные кольца, чьи кольцевые структуры включают в себя по меньшей мере один гетероатом, предпочтительно от одного до четырех гетероатомов, более предпочтительно один или два гетероатома. Термины «гетероарил» и «гетарил» также включают полициклические кольцевые системы, имеющие два или несколько циклических колец, в которых два или несколько углеродов являются общими для двух соседних колец, причем по меньшей мере одно из колец является гетероароматическим, например, другие циклические кольца могут быть циклоалкилами, циклоалкенилами, циклоалкинилами, арилами, гетероарилами и/или гетероциклилами. Гетероарильные группы включают, например, пиррол, фуран, тиофен, имидазол, оксазол, тиазол, пиразол, пиридин, пиразин, пиридазин и пиримидин и тому подобное.

Используемый здесь термин «гетероатом» означает атом любого элемента, кроме углерода или водорода. Предпочтительными гетероатомами являются азот, кислород и сера.

Используемый здесь термин «гетероциклилалкил» относится к алкильной группе, замещенной гетероциклической группой.

Термины «гетероциклил», «гетероцикл» и «гетероциклический» относятся к замещенным или незамещенным неароматическим кольцевым структурам, предпочтительно 3-10-членным кольцам, более предпочтительно 3-7-членным кольцам, чьи кольцевые структуры включают по меньшей мере один гетероатом, предпочтительно от одного до четырех гетероатомов, более предпочтительно один или два гетероатома. Термины «гетероциклил» и «гетероциклический» также включают полициклические кольцевые системы, имеющие два или несколько циклических колец, в которых два или несколько углеродов являются общими для двух соседних колец, причем по меньшей мере одно из колец является гетероциклическим, например, другие циклические кольца могут быть циклоалкилами, циклоалкенилами, циклоалкинилами, арилами, гетероариллами и/или гетероциклилами. Гетероциклильные группы включают, например, пиперидин, пиперазин, пирролидин, морфолин, лактоны, лактамы и тому подобное.

Используемый здесь термин «гидрокарбил» относится к группе, которая связана через атом углерода, который не имеет заместителя $=O$ или $=S$, и обычно имеет по меньшей мере одну углерод-водородную связь и, главным образом, первичную углеродную цепь, но необязательно может включать гетероатомы. Таким образом, группы, такие как метил, этоксиэтил, 2-пиридил и даже трифторметил, считаются гидрокарбильными для целей настоящей заявки, но такие заместители, как ацетил (который имеет заместитель $=O$ на связующем углероде) и этокси (который связан через кислород, а не углерод) нет. Гидрокарбильные группы включают, но не ограничиваются ими, арил, гетероарил, карбоцикл, гетероцикл, алкил, алкенил, алкинил и их комбинации.

Используемый здесь термин «гидроксиалкил» относится к алкильной группе, замещенной гидроксигруппой.

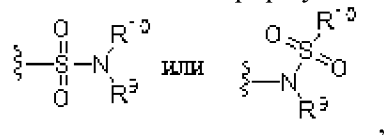
Термин «низший» при использовании в сочетании с химическим фрагментом, таким как ацил, ацилокси, алкил, алкенил, алкинил или алкокси, подразумевает включение групп, где в заместителе имеется десять или меньше атомов, предпочтительно шесть или меньше. «Низший алкил», например, относится к алкильной группе, которая содержит десять или менее атомов углерода, предпочтительно шесть или менее. В определенных вариантах осуществления ацильные, ацилокси, алкильные, алкенильные, алкинильные или алкокси заместители, определенные в данном описании, представляют собой соответственно низший ацил, низший ацилокси, низший алкил, низший алкенил, низший алкинил или низший алкокси, независимо от того, появляются ли они отдельно или в комбинации с другими заместителями, такими как в описаниях гидроксиалкил и аралкил (в этом случае, например, атомы в арильной группе не учитываются при подсчете атомов углерода в алкильном заместителе).

Термины «полициклил», «полицикл» и «полициклический» относятся к двум или нескольким кольцам (например, циклоалкилам, циклоалкенилам, циклоалкинилам, арилам, гетероарилам и/или гетероциклилам), в которых два или несколько атомов являются общими для двух соседних колец, например, кольца представляют собой «сочлененные кольца». Каждое из колец полицикла может быть замещенным или

незамещенным. В определенных вариантах осуществления каждое кольцо полицикла содержит от 3 до 10 атомов в кольце, предпочтительно от 5 до 7.

Термин «сульфат» известен в данной области техники и относится к группе $-\text{OSO}_3\text{H}$ или ее фармацевтически приемлемой соли.

Термин «сульфонамид» известен в данной области техники и относится к группе, представленной общей формулой



где R^9 и R^{10} независимо представляют собой водород или гидрокарбил.

Термин «сульфоксид» является общепризнанным в данной области техники и относится к группе $-\text{S}(\text{O})-$.

Термин «сульфонат» известен в данной области техники и относится к группе SO_3H или ее фармацевтически приемлемой соли.

Термин «сульфон» известен в данной области техники и относится к группе $-\text{S}(\text{O})_2-$.

Термин «замещенный» относится к фрагментам, имеющим заместители, замещающие водород в одном или нескольких атомах углерода основной цепи. Понятно, что «замещение» или «замещенный» включает в себя неявное условие, что такое замещение соответствует допустимой валентности замещенного атома и заместителя, и что замещение приводит к стабильному соединению, например, которое самопроизвольно не подвергается трансформации, такой как перегруппировка, циклизация, элиминация и т. д. Используемый здесь термин «замещенный» предполагает включение всех допустимых заместителей органических соединений. В широком аспекте допустимые заместители включают ациклические и циклические, разветвленные и неразветвленные, карбоциклические и гетероциклические, ароматические и неароматические заместители органических соединений. Допустимые заместители могут быть одним или несколькими и одинаковыми или разными для соответствующих органических соединений. Для целей данного изобретения гетероатомы, такие как азот, могут иметь водородные заместители и/или любые допустимые заместители органических соединений, описанных здесь, которые удовлетворяют валентности гетероатомов. Заместители могут включать любые заместители, описанные в данном документе, например, галоген, гидроксил, карбонил (такой как карбоксил, алкоксикарбонил, формил или ацил), тиокарбонил (такой как тиоэфир, тиоацетат или тиоформиат), алкоксил, фосфорил, фосфат, фосфонат, фосфинат, амино, амидо, амидин, имин, циано, нитро, азидо, сульфгидрил, алкилтио, сульфат, сульфонат, сульфоамил, сульфонамидо, сульфонил, гетероциклил, аралкил или ароматический или гетероароматический фрагмент. Специалистам в данной области будет понятно, что фрагменты, замещенные в углеводородной цепи, сами могут быть замещены, если это необходимо.

Используемый здесь термин «тиоалкил» относится к алкильной группе,

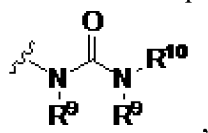
замещенной тиольной группой.

Используемый здесь термин «сложный тиозфир» относится к группе $-C(O)SR^9$ или $-SC(O)R^9$

где R^9 представляет собой гидрокарбил.

Используемый здесь термин «простой тиозфир» эквивалентен простому эфиру, в котором кислород замещен серой.

Термин «мочевина» является признанным в данной области техники и может быть представлен общей формулой



где R^9 и R^{10} независимо представляют собой водород или гидрокарбил.

Используемый здесь термин «модулировать» включает ингибирование или подавление функции или активности (такой как пролиферация клеток), а также усиление функции или активности.

Фраза «фармацевтически приемлемый» признана в данной области. В некоторых вариантах осуществления термин включает композиции, эксципиенты, вспомогательные вещества, полимеры и другие материалы и/или лекарственные формы, которые в рамках здравого медицинского заключения подходят для использования в контакте с тканями людей и животных без чрезмерной токсичности, раздражения, аллергического ответа или других проблем или осложнений, соразмерных с разумным соотношением пользы/риска.

Термин «фармацевтически приемлемая соль» или «соль» используется здесь для обозначения соли присоединения кислоты или соли присоединения основания, которая подходит для лечения пациентов или совместима с ним.

Используемый здесь термин «фармацевтически приемлемая соль присоединения кислоты» означает любую нетоксичную органическую или неорганическую соль любых основных соединений, представленных формулой I или II. Иллюстративные неорганические кислоты, которые образуют подходящие соли, включают соляную, бромистоводородную, серную и фосфорную кислоты, а также соли металлов, такие как моногидроортофосфат натрия и гидросульфат калия. Иллюстративные органические кислоты, которые образуют подходящие соли, включают моно-, ди- и трикарбоновые кислоты, такие как гликолевая, молочная, пировиноградная, малоновая, янтарная, глутаровая, фумаровая, яблочная, винная, лимонная, аскорбиновая, малеиновая, бензойная, фенилуксусная, коричная и салициловая кислоты, а также сульфоновые кислоты, такие как п-толуолсульфоновая и метансульфоновая кислоты. Могут быть образованы моно- или дикислотные соли, и такие соли могут существовать в гидратированной, сольватированной или практически безводной форме. Как правило, кислотно-аддитивные соли соединений формулы I или II более растворимы в воде и различных гидрофильных органических растворителях и обычно демонстрируют более высокие температуры плавления по сравнению с их формами свободного основания.

Выбор подходящей соли будет известен специалисту в данной области. Другие фармацевтически приемлемые соли, например оксалаты, могут быть использованы, например, для выделения соединений формулы I или II для лабораторного применения или для последующего превращения в фармацевтически приемлемую кислотно-аддитивную соль.

Термин «фармацевтически приемлемая основная аддитивная соль», как он используется здесь, означает любую нетоксичную аддитивную соль органического или неорганического основания любых кислотных соединений, представленных формулой I или II, или любых их промежуточных соединений. Иллюстративные неорганические основания, которые образуют подходящие соли, включают гидроксид лития, натрия, калия, кальция, магния или бария. Иллюстративные органические основания, которые образуют подходящие соли, включают алифатические, алициклические или ароматические органические амины, такие как метиламин, триметиламин и пиколин или аммиак. Выбор подходящей соли будет известен специалисту в данной области.

Многие из соединений, полезных в способах и композициях данного описания, имеют по меньшей мере один стереогенный центр в своей структуре. Этот стереогенный центр может присутствовать в конфигурации R или S, указанные обозначения R и S используются в соответствии с правилами, описанными в Pure Appl. Chem. (1976), 45, 11-30. В описании рассматриваются все стереоизомерные формы, такие как энантиомерные и диастереоизомерные формы соединений, солей, пролекарств или их смесей (включая все возможные смеси стереоизомеров). Смотрите, например, WO 01/062726.

Кроме того, некоторые соединения, которые содержат алкенильные группы, могут существовать в виде Z (zusammen, вместе) или E (entgegen, напротив) изомеров. В каждом случае описание включает как смесь, так и отдельные индивидуальные изомеры.

Некоторые из соединений могут также существовать в таутомерных формах. Такие формы, хотя они явно не указаны в формулах, описанных в данном документе, предназначены для включения в объем настоящего описания.

«Пролекарство» или «фармацевтически приемлемое пролекарство» относится к соединению, которое метаболизируется, например, гидролизуется или окисляется, в хозяине после введения с образованием соединения настоящего изобретения (например, соединений формулы I или II). Типичные примеры пролекарств включают соединения, которые имеют биологически лабильные или расщепляемые (защитные) группы на функциональном фрагменте активного соединения. Пролекарства включают соединения, которые можно окислять, восстанавливать, аминировать, дезаминировать, гидроксилировать, дегидроксилировать, гидролизовать, дегидролизовать, алкилировать, дезалкилировать, ацилировать, дезацилировать, фосфорилировать или дефосфорилировать для получения активного соединения. Примеры пролекарств, использующих сложный эфир или фосфорамидат в качестве биологически лабильных или расщепляемых (защитных) групп, раскрыты в патентах США 6,875,751, 7,585,851 и 7,964,580, описания которых включены в настоящий документ посредством ссылки. Пролекарства настоящего

изобретения метаболизируются с образованием соединения формулы I или II. Настоящее описание включает в свой объем пролекарства соединений, описанных здесь. Обычные процедуры выбора и приготовления подходящих пролекарств описаны, например, в «Design of Prodrugs» Ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985.

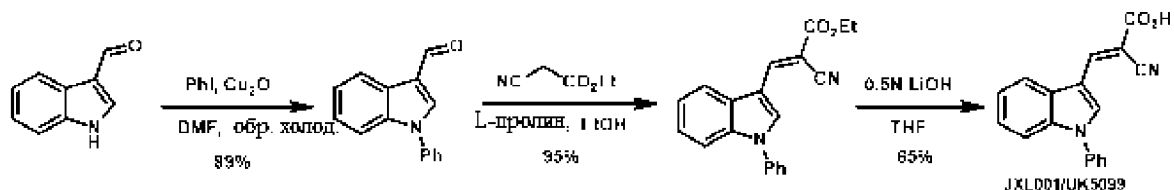
Фраза «фармацевтически приемлемый носитель» при использовании в настоящем документе означает фармацевтически приемлемый материал, композицию или носитель, такой как жидкий или твердый фильтр, разбавитель, эксципиент, растворитель или инкапсулирующий материал, пригодный для приготовления лекарственного средства для медицинского или терапевтического применения.

Используемые здесь термины «Log растворимости», «LogS» или «logS» используются в данной области для количественного определения растворимости соединения в воде. Растворимость соединения в воде значительно влияет на его характеристики всасывания и распределения. Низкая растворимость часто сопровождается плохой абсорбцией. Значение LogS представляет собой логарифм с отделенной единицей (основание 10) растворимости, измеренной в моль/литр.

Примеры

Теперь изобретение, в целом описываемое, будет более легко понято со ссылкой на следующие примеры, которые включены только в целях иллюстрации определенных аспектов и вариантов осуществления настоящего изобретения и не предназначены для ограничения изобретения.

Example 1: Приготовление примерных соединений.



К раствору индол-3-карбоксальдегида (2,8 ммоль, 411 мг) в сухом ДМФА (6 мл) последовательно добавляли Cu₂O (0,3 экв., 0,84 ммоль, 120 мг), K₂CO₃ (2,0 экв., 5,6 ммоль, 774 мг) и йодбензол (2,0 экв., 5,6 ммоль, 624 мкл). Реакционную смесь перемешивали и кипятили с обратным холодильником в течение 24 часов, после чего ТСХ показала, что реакция завершилась. После охлаждения до 21 °С реакционную смесь фильтровали через слой целита, элюируя этилацетатом. Фильтрат промывали насыщенным раствором NaCl и органическую фазу сушили сульфатом натрия и концентрировали. Остаток очищали колоночной флэш-хроматографией (гексаны/EtOAc=8:1) с получением желаемого продукта, выход: 89%, 550,7 мг.

К раствору 1-фенил-индол-3-карбальдегида (1 ммоль, 221 мг) в этаноле (1 мл) добавляли этил-2-цианоацетат (1,3 экв., 1,3 ммоль, 140 мкл) и L-пролин (40 мол.%, 0,4 ммоль, 58 мг). Реакционную смесь перемешивали при 21°С в течение 12 часов и постепенно осаждали желтое твердое вещество. После завершения реакции в реакционную пробирку добавляли ледяную воду (2 мл). Твердое вещество отделяли

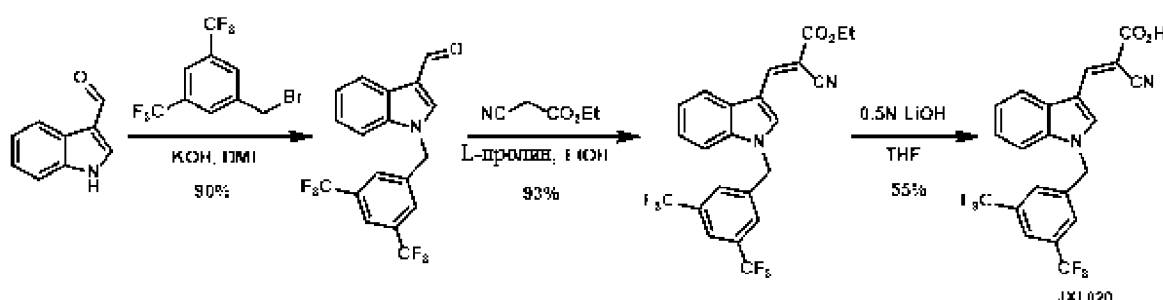
фильтрованием через воронку Бюхнера, промывали водой (2 мл × 3) и сушили, получая желаемый продукт, выход: 95%, 300 мг.

К раствору (Е)-этил-2-циано-3-(1-фенил-1Н-индол-3-ил) акрилата (0,32 ммоль, 100 мг) в ТГФ (2 мл) добавляли 0,5 н. раствор LiOH (3 экв., 0,6 ммоль, 1,2 мл). Реакционную смесь перемешивали при 21 °С в течение 1 часа. После завершения реакции, показанного с помощью ТСХ, ТГФ выпаривали. Добавляли по каплям концентрированную HCl для подкисления реакционной смеси до тех пор, пока pH не становился ниже 1, при этом выпадал желтый осадок. К реакционной смеси добавляли ледяную воду (5 мл) и твердое вещество отделяли фильтрованием через воронку Бюхнера и промывали водой (5 мл × 3). После высушивания в вакууме твердое вещество промывали 2 мл смеси растворителей (гексаны/EtOAc=5:1) от 5 до 10 раз и контролировали с помощью ТСХ до исчезновения неполярных примесей (неполярное соединение представляло собой продукт ретро-альдольной конденсации, который можно извлечь из фильтрата). Наконец, чистота продукта была проверена с помощью ЯМР, выход: 65%, 60 мг.

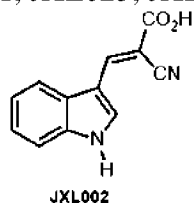
(Е)-2-Циано-3-(1-фенил-1Н-индол-3-ил)акриловая кислота (JXL001/UK5099)

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,59 (с, 1H), 8,56 (с, 1H), 8,06 (м, 1H), 7,65 (м, 4H), 7,53 (м, 2H), 7,34 (м, 2H).

¹³C ЯМР (126 МГц, ДМСО-d₆) δ 164,5, 145,6, 137,7, 136,3, 133,6, 130,5, 128,9, 128,0, 125,0, 124,9, 123,3, 119,9, 118,4, 111,9, 96,7.



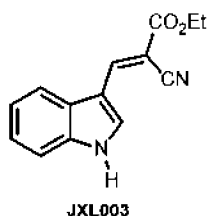
Следующие соединения были синтезированы способом, аналогичным описанному для JXL001: JXL002, JXL003, JXL004, JXL005, JXL006, JXL007, JXL012, JXL013, JXL014, JXL021, JXL025, JXL026, JXL027, JXL028, JXL029, JXL035, JXL093.



(Е)-2-Циано-3-(1Н-индол-3-ил)акриловая кислота (JXL002)

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,48 (с, 1H), 8,51 (с, 1H), 8,49 (с, 1H), 7,91 (д, J=6,5 Гц, 1H), 7,53 (д, J=7,0 Гц, 1H), 7,23 (м, 2H).

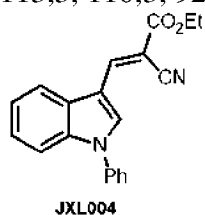
¹³C ЯМР (126 МГц, ДМСО-d₆) δ 165,0, 146,5, 136,5, 132,4, 127,3, 123,9, 122,4, 118,9, 118,8, 113,2, 110,2, 94,0.



Этил (Е)-2-циано-3-(1Н-индол-3-ил)акрилат

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 12,55 (с, 1H), 8,53 (с, 1H), 8,52 (с, 1H), 7,92 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,53 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,26 (каж. т, J=7,4 Гц, 1H), 7,22 (каж. т, J=7,4 Гц, 1H), 4,24 (q, J=7,0 Гц, 2H), 1,26 (т, J=7,0 Гц, 3H).

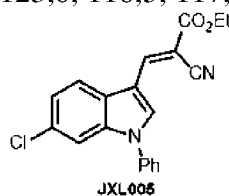
¹³C ЯМР (126 МГц, CDCl₃) δ 163,6, 147,0, 136,6, 133,0, 127,3, 124,0, 122,5, 118,9, 118,4, 113,3, 110,3, 92,6, 61,8, 14,5.



Этил (Е)-2-циано-3-(1-фенил-1Н-индол-3-ил)акрилат (JXL004)

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 8,71 (с, 1H), 8,66 (с, 1H), 7,90 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,54 (м, 6H), 7,36 (м, 2H), 4,39 (q, J=7,1 Гц, 2H), 1,42 (т, J=7,1 Гц, 3H).

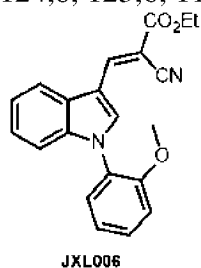
¹³C ЯМР (126 МГц, CDCl₃) δ 163,6, 145,6, 137,8, 136,4, 133,2, 129,9, 128,5, 124,8, 124,4, 123,0, 118,5, 117,9, 111,6, 111,5, 95,4, 62,0, 14,3.



Этил (Е)-3-(6-хлор-1-фенил-1Н-индол-3-ил)-2-цианоакрилат (JXL005)

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 8,67 (с, 1H), 8,58 (с, 1H), 7,81 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,60 (м, 2H), 7,52 (м, 4H), 7,34 (д, J=8,4 Гц, 1H), 4,39 (кв, J=7,1 Гц, 2H), 1,41 (т, J=7,1 Гц, 3H).

¹³C ЯМР (126 МГц, CDCl₃) δ 163,4, 145,1, 137,3, 136,8, 133,5, 130,5, 130,0, 128,8, 126,8, 124,8, 123,6, 119,5, 117,5, 111,6, 111,4, 96,4, 62,1, 14,2.

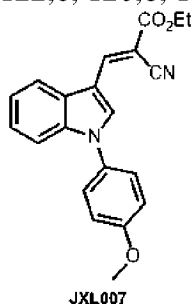


Этил (Е)-2-циано-3-(1-(2-метоксифенил)-1Н-индол-3-ил)акрилат (JXL006)

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 8,67 (с, 1H), 8,66 (с, 1H), 7,89 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,49 (каж. т, J=8,6 Гц, 1H), 7,41 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,35 (каж. т, J=7,3 Гц, 1H), 7,30 (т, J=7,5 Гц, 1H), 7,23 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,13 (м, 2H), 4,39 (кв, J=7,1 Гц, 2H), 3,81 (с, 3H), 1,41 (т, J=7,1

Гц, 3H).

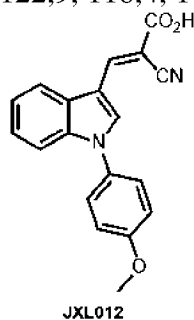
^{13}C ЯМР (126 МГц, CDCl_3) δ 163,8, 154,2, 146,0, 137,2, 135,2, 130,3, 127,8, 126,0, 124,0, 122,6, 120,8, 118,2, 118,0, 112,3, 111,8, 111,0, 94,7, 61,8, 55,7, 14,3.



Этил (Е)-2-циано-3-(1-(4-метоксифенил)-1H-индол-3-ил)акрилат (JXL007)

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 8,65 (с, 1H), 8,64 (с, 1H), 7,89 (д, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,44 (м, 3H), 7,35 (м, 2H), 7,07 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 4,38 (кв, $J=7,1$ Гц, 2H), 3,90 (с, 3H), 1,41 (т, $J=7,1$ Гц, 3H).

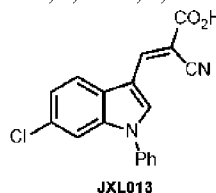
^{13}C ЯМР (126 МГц, CDCl_3) δ 163,8, 159,5, 145,6, 136,8, 133,5, 130,6, 128,3, 126,2, 124,2, 122,9, 118,4, 118,0, 115,0, 111,5, 111,1, 94,9, 61,9, 55,6, 14,2.



(Е)-2-Циано-3-(1-(4-метоксифенил)-1H-индол-3-ил)акриловая кислота (JXL012)

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8,54 (с, 1H), 8,52 (с, 1H), 8,05 (д, $J=7,7$ Гц, 1H), 7,58 (каж. д, $J=8,7$ Гц, 2H), 7,44 (м, 1H), 7,33 (м, 2H), 7,16 (каж. д, $J=8,7$ Гц, 2H), 3,82 (с, 3H).

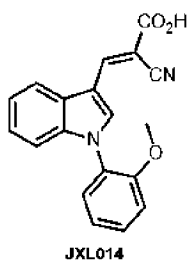
^{13}C ЯМР (126 МГц, DMSO-d_6) δ 164,7, 160,5, 136,7, 133,9, 130,5, 127,8, 126,6, 124,8, 123,2, 120,0, 119,5, 118,6, 115,6, 115,4, 111,9, 110,9, 55,9.



(Е)-3-(6-Хлор-1-фенил-1H-индол-3-ил)-2-цианоакриловая кислота (JXL013)

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 13,58 (уш. с, 1H), 8,59 (с, 1H), 8,54 (с, 1H), 8,11 (д, $J=7,5$ Гц, 1H), 7,67 (м, 4H), 7,53 (м, 2H), 7,35 (д, $J=7,5$ Гц, 1H).

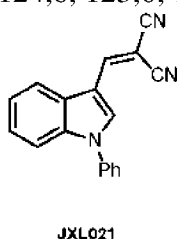
^{13}C ЯМР (126 МГц, DMSO-d_6) δ 164,3, 145,4, 137,3, 136,7, 134,4, 130,6, 129,6, 129,1, 126,7, 125,1, 123,5, 121,5, 118,2, 111,6, 111,3, 97,9.



(E)-2-Циано-3-(1-(2-метоксифенил)-1H-индол-3-ил)акриловая кислота (JXL014)

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,55 (с, 1H), 8,47 (с, 1H), 8,02 (д, J=7,4 Гц, 1H), 7,54 (м, 2H), 7,31 (м, 3H), 7,15 (м, 2H), 3,74 (с, 3H).

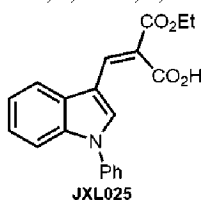
¹³C ЯМР (126 МГц, ДМСО-d₆) δ 164,6, 154,2, 145,8, 137,3, 135,1, 131,1, 128,2, 127,3, 125,7, 124,6, 123,0, 121,5, 119,3, 118,5, 113,6, 112,2, 110,8, 96,1, 56,2.



2-((1-Фенил-1H-индол-3-ил)метилден)малононитрил (JXL021)

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 8,62 (с, 1H), 8,13 (с, 1H), 7,80 (д, J=7,4 Гц, 1H), 7,61 (м, 2H), 7,53 (м, 4H), 7,40 (м, 2H).

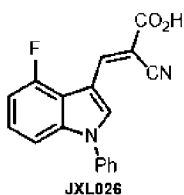
¹³C ЯМР (126 МГц, CDCl₃) δ 149,8, 137,3, 136,5, 133,6, 130,1, 128,9, 127,7, 124,9, 124,8, 123,7, 118,2, 115,1, 115,0, 111,9, 111,8, 73,7.



2-(Этоксикарбонил)-3-(1-фенил-1H-индол-3-ил)акриловая кислота (смесь E/Z изомеров, соотношение 1:1) (JXL025)

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 13,08 (уш. с, 1H), 7,87 (м, 3H), 7,61 (м, 4H), 7,52 (м, 2H), 7,30 (м, 2H), 4,26 (м, 2H), 1,23 (м, 3H).

¹³C ЯМР (126 МГц, ДМСО-d₆) δ 168,9, 167,8, 166,1, 164,9, 138,3, 136,1, 132,9, 132,1, 131,1, 130,9, 130,8, 128,5, 124,9, 124,4, 122,6, 122,2, 119,5, 111,6, 111,0, 61,7, 61,3, 14,7, 14,4.

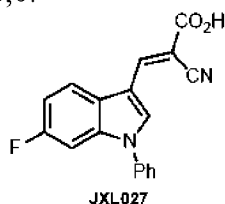


(E)-2-Циано-3-(4-фтор-1-фенил-1H-индол-3-ил)акриловая кислота (JXL026)

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,65 (с, 1H), 8,61 (с, 1H), 7,67 (м, 4H), 7,57 (м, 1H),

7,36 (м, 2H), 7,19 (м, 1H).

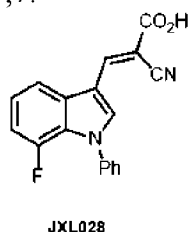
¹³C ЯМР (126 МГц, ДМСО-d₆) δ 164,4, 156,8 (д, J_{c-f}=245,6 Гц), 146,4, 138,7, 137,6, 133,4, 130,7, 129,5, 125,9, 125,4, 118,2, 116,3, 116,2, 109,5 (д, J_{c-f}=34,5 Гц), 109,2 (д, J_{c-f}=23,2 Гц), 98,0.



(E)-2-Циано-3-(6-фтор-1-фенил-1H-индол-3-ил)акриловая кислота (JXL027)

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 13,59 (уш. с, 1H), 8,62 (с, 1H), 8,59 (с, 1H), 8,16 (м, 1H), 7,66 (м, 4H), 7,56 (м, 1H), 7,36 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,25 (м, 1H).

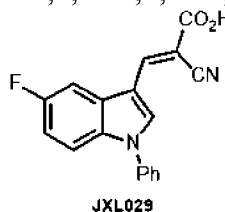
¹³C ЯМР (126 МГц, ДМСО-d₆) δ 164,6, 160,8 (д, J_{c-f}=240,0 Гц), 145,7, 137,6, 136,6, 134,4, 130,8, 129,1, 125,0, 124,7, 121,6, 118,4, 111,8 (д, J_{c-f}=24,2 Гц), 111,5, 98,7 (д, J_{c-f}=26,2 Гц), 97,7.



(E)-2-Циано-3-(7-фтор-1-фенил-1H-индол-3-ил)акриловая кислота (JXL028)

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 13,62 (уш. с, 1H), 8,56 (с, 1H), 8,47 (с, 1H), 7,89 (уш. с, 1H), 7,61 (м, 5H), 7,30 (уш. с, 1H), 7,17 (уш. с, 1H).

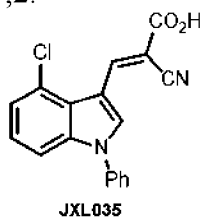
¹³C ЯМР (126 МГц, ДМСО-d₆) δ 164,4, 149,7 (д, J_{c-f}=247,5 Гц), 145,5, 139,0, 135,5, 131,9, 129,9, 129,3, 126,2, 124,3, 124,0, 118,3, 115,9, 111,8, 110,9 (д, J_{c-f}=17,4 Гц), 98,1.



(E)-2-Циано-3-(5-фтор-1-фенил-1H-индол-3-ил)акриловая кислота (JXL029)

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 13,57 (уш. с, 1H), 8,67 (с, 1H), 8,60 (с, 1H), 8,01 (д, J=9,0 Гц, 1H), 7,70 (м, 4H), 7,58 (м, 2H), 7,24 (м, 1H).

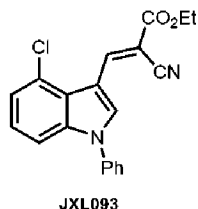
¹³C ЯМР (126 МГц, ДМСО-d₆) δ 164,6, 159,4 (д, J_{c-f}=237,8 Гц), 145,8, 137,7, 135,1, 133,1, 130,7, 129,2, 129,1, 125,2, 118,5, 113,7, 113,2 (д, J_{c-f}=26,5 Гц), 111,4, 105,7 (д, J_{c-f}=24,2 Гц), 97,2.



(E)-3-(4-Хлор-1-фенил-1H-индол-3-ил)-2-цианоакриловая кислота (JXL035)

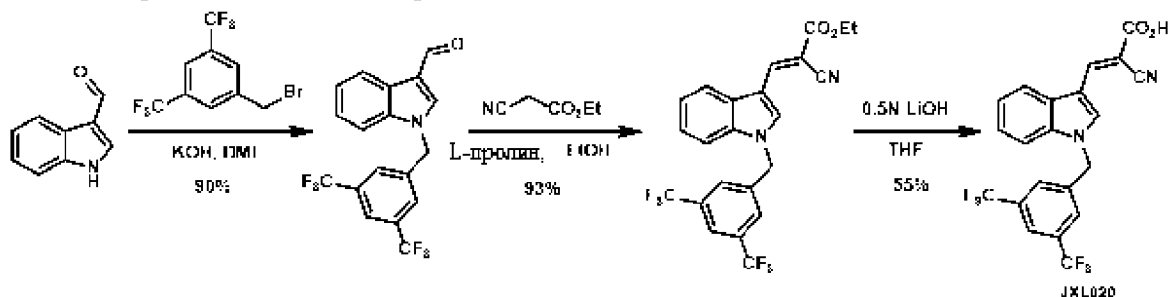
¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,22 (с, 1H), 8,68 (с, 1H), 7,64 (м, 3H), 7,59 (м, 2H), 7,48 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,38 (м, 1H), 7,32 (м, 1H).

¹³C ЯМР (126 МГц, ДМСО-d₆) δ 164,5, 146,4, 138,0, 137,4, 134,5, 130,7, 130,5, 129,5, 125,7, 125,3, 124,9, 123,7, 118,4, 111,7, 110,9, 97,5.

**Этил (E)-3-(4-хлор-1-фенил-1H-индол-3-ил)-2-цианоакрилат (JXL093)**

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 9,51 (с, 1H), 8,78 (с, 1H), 7,59 (м, 2H), 7,51 (м, 3H), 7,40 (дд, J=8,3, 0,8 Гц, 1H), 7,32 (дд, J=7,7, 0,8 Гц, 1H), 7,22 (каж. т, J=8,0 Гц, 1H), 4,38 (кв, J=7,1 Гц, 2H), 1,40 (т, J=7,1 Гц, 3H).

¹³C ЯМР (126 МГц, CDCl₃) δ 163,6, 147,6, 138,1, 137,4, 134,2, 130,1, 129,0, 126,9, 125,3, 124,6, 124,5, 124,3, 118,0, 111,8, 110,6, 96,0, 62,1, 14,3.

Экспериментальные подробности синтеза JXL020

К раствору индол-3-карбоксальдегида (3 ммоль, 435 мг) в сухом ДМФ (6 мл) добавляли 3,5-бис(трифторметил)бензилбромид (1,2 экв., 3,6 ммоль, 660 мкл) и КОН (1,2 экв. 3,6 ммоль, 200 мг) при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали при 21 °С в течение 2 часов. После завершения реакции, показанного с помощью ТСХ, в реакционную пробирку добавляли воду (6 мл). Реакционную смесь экстрагировали дихлорметаном (15 мл × 3). Объединенный органический слой сушили сульфатом натрия и концентрировали. Остаток очищали колоночной флэш-хроматографией (гексаны/EtOAc=8:1) с получением желаемого продукта, выход: 90%, 1001,7 мг.

К раствору 1-(3,5-бис (трифторметил)бензил)-1H-индол-3-карбальдегида (1 ммоль, 371 мг) в этаноле (1 мл) добавляли этил 2-цианоацетат (1,3 экв., 1,3 ммоль, 140 мкл) и L-пролин (40 мол.%, 0,4 ммоль, 58 мг). Реакционную смесь перемешивали при 21°С в течение 12 часов и постепенно осаждали желтое твердое вещество. После завершения реакции в реакционную пробирку добавляли ледяную воду (2 мл). Твердое вещество отделяли фильтрованием через воронку Бюхнера, промывали водой (2 мл × 3) и сушили, получая желаемый продукт, выход: 93%, 433 мг.

К раствору (E)-этил 3-(1-(3,5-бис(трифторметил)бензил)-1H-индол-3-ил)-2-

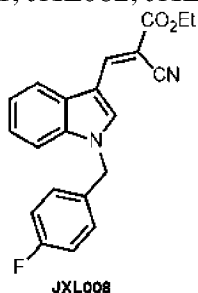
цианоакрилата (0,21 ммоль, 100 мг) в ТГФ (2 мл) добавляли 0,5 н. раствор LiOH (3 экв., 0,4 ммоль, 0,8 мл). Реакционную смесь перемешивали при 21 °С в течение 1 часа. После завершения реакции, показанного с помощью ТСХ, ТГФ выпаривали. Добавляли по каплям концентрированную HCl для подкисления реакционной смеси до тех пор, пока pH не становился ниже 1, при этом выпадало в осадок желтое твердое вещество. К реакционной смеси добавляли ледяную воду (5 мл) и твердое вещество отделяли фильтрованием через воронку Бюхнера и промывали водой (5 мл × 3). После высушивания в вакууме твердое вещество промывали 2 мл смеси растворителей (гексаны/EtOAc=5:1) от 5 до 10 раз и контролировали с помощью ТСХ до исчезновения неполярных примесей (неполярное соединение представляло собой продукт ретро-альдольной конденсации, который можно извлечь из фильтрата). Наконец, чистота продукта была проверена с помощью ЯМР, выход: 55%, 52 мг.

(Е)-3-(1-(3,5-Бис(трифторметил)бензил)-1H-индол-3-ил)-2-цианоакриловая кислота (JXL020)

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 13,37 (уш. с, 1H), 8,75 (с, 1H), 8,48 (с, 1H), 7,99 (м, 4H), 7,65 (с, 1H), 7,28 (м, 2H), 5,83 (с, 2H).

¹³C ЯМР (126 МГц, ДМСО-d₆) δ 164,7, 145,7, 140,3, 136,3, 134,8, 131,1, 130,8 (q, J=31,1 Гц), 128,9, 128,7, 127,9, 124,8, 124,3, 122,9 (q, J=273,4 Гц), 122,2, 119,3, 118,3, 95,6, 49,2.

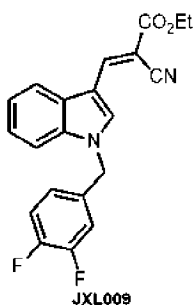
Следующие соединения были синтезированы способом, аналогичным описанному для JXL020: JXL008, JXL009, JXL010, JXL011, JXL015, JXL016, JXL017, JXL018, JXL019, JXL036, JXL037, JXL038, JXL039, JXL040, JXL041, JXL050, JXL051, JXL052, JXL053, JXL054, JXL055, JXL056, JXL057, JXL058, JXL059, JXL060, JXL061, JXL062, JXL063, JXL064, JXL065, JXL066, JXL068, JXL069, JXL072, JXL073, JXL076, JXL077, JXL078, JXL081, JXL082, JXL087, JXL088, JXL089, JXL090, JXL091.



Этил (Е)-2-циано-3-(1-(4-фторбензил)-1H-индол-3-ил)акрилат (JXL008)

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 8,60 (каж. с, 2H), 7,85 (д, J=6,8 Гц, 1H), 7,32 (м, 3H), 7,15 (м, 2H), 7,03 (каж. т, 2H), 5,39 (с, 2H), 4,37 (кв, J=7,1 Гц, 2H), 1,40 (т, J=7,1 Гц, 3H).

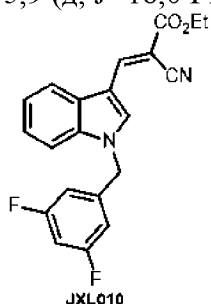
¹³C ЯМР (126 МГц, CDCl₃) δ 163,7, 162,5 (д, J_{c-f}=247,7 Гц), 145,7, 136,1, 133,8, 130,9, 128,6, 128,5, 124,0, 122,7, 118,6, 118,0, 116,0 (д, J_{c-f}=21,9 Гц), 110,9, 110,4, 94,6, 61,9, 50,7, 14,2.



Этил (Е)-2-циано-3-(1-(3,4-дифторбензил)-1Н-индол-3-ил)акрилат (JXL009)

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 8,60 (с, 1H), 8,59 (с, 1H), 7,86 (д, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,33 (м, 2H), 7,28 (с, 1H), 7,13 (м, 1H), 6,95 (м, 1H), 6,89 (м, 1H), 5,39 (с, 2H), 4,38 (кв, $J=7,1$ Гц, 2H), 1,40 (т, $J=7,1$ Гц, 3H).

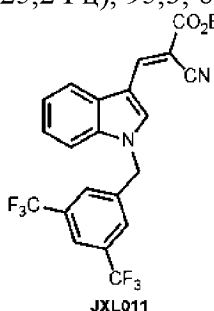
^{13}C ЯМР (126 МГц, CDCl_3) δ 163,7, 150,7 (дд, $J=251,2, 13,2$ Гц), 150,2 (дд, $J=250,4, 12,6$ Гц), 145,7, 136,1, 133,7, 132,3, 128,6, 124,3, 122,9, 122,7, 120,0, 118,8, 118,0 (д, $J=17,5$ Гц), 115,9 (д, $J=18,0$ Гц), 110,8, 110,6, 95,2, 62,1, 50,4, 14,4.



Этил (Е)-2-циано-3-(1-(3,5-дифторбензил)-1Н-индол-3-ил)акрилат (JXL010)

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 8,61 (с, 1H), 8,59 (с, 1H), 7,87 (д, $J=7,1$ Гц, 1H), 7,33 (м, 2H), 7,26 (д, $J=7,2$ Гц, 1H), 6,75 (каж. т, $J=8,7$ Гц, 1H), 6,64 (каж. д, $J=5,7$ Гц, 2H), 5,41 (с, 2H), 4,38 (кв, $J=7,1$ Гц, 2H), 1,40 (т, $J=7,1$ Гц, 3H).

^{13}C ЯМР (126 МГц, CDCl_3) δ 163,6, 163,3 (дд, $J_{\text{c-f}}=251,0, 12,5$ Гц), 145,5, 139,2, 136,0, 133,6, 128,4, 124,3, 122,9, 118,7, 118,0, 110,7, 110,6, 109,5 (дд, $J_{\text{c-f}}=19,9, 6,4$ Гц), 103,8 (т, $J_{\text{c-f}}=25,2$ Гц), 95,3, 62,0, 50,4, 14,2.

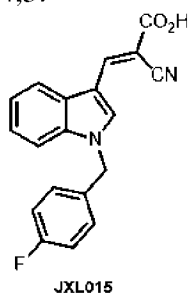


Этил (Е)-3-(1-(3,5-бис(трифторметил)бензил)-1Н-индол-3-ил)-2-цианоакрилат (JXL011)

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 8,62 (с, 1H), 8,61 (с, 1H), 7,90 (д, $J=7,7$ Гц, 1H), 7,85 (с, 1H), 7,57 (с, 2H), 7,35 (м, 2H), 7,23 (д, $J=7,8$ Гц, 1H), 5,56 (с, 2H), 4,38 (кв, $J=7,1$ Гц, 2H), 1,40 (т, $J=7,1$ Гц, 3H).

^{13}C ЯМР (126 МГц, CDCl_3) δ 163,6, 145,6, 138,1, 136,0, 133,4, 132,7 (q, $J=33,8$ Гц),

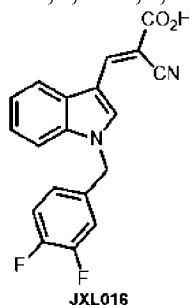
128,6, 126,8, 124,7, 123,2, 122,9 (q, $J=273,4$ Гц), 122,6, 119,0, 118,0, 111,2, 110,4, 95,9, 62,1, 50,5, 14,3.



(E)-2-Циано-3-(1-(4-фторбензил)-1H-индол-3-ил)акриловая кислота (JXL015)

^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,64 (с, 1H), 8,46 (с, 1H), 7,93 (д, $J=7,1$ Гц, 1H), 7,61 (д, $J=7,3$ Гц, 1H), 7,33 (м, 2H), 7,26 (м, 2H), 7,16 (м, 2H), 5,60 (с, 2H).

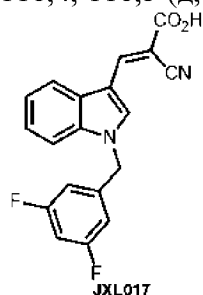
^{13}C ЯМР (126 МГц, ДМСО- d_6) δ 164,8, 162,0 (д, $J_{\text{c-f}}=244,3$ Гц), 145,6, 136,4, 134,6, 133,1, 130,0, 128,0, 124,1, 122,8, 119,2, 118,5, 116,0 (д, $J_{\text{c-f}}=21,7$ Гц), 112,0, 109,8, 95,0, 49,6.



(E)-2-Циано-3-(1-(3,4-дифторбензил)-1H-индол-3-ил)акриловая кислота (JXL016)

^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 13,34 (уш. с, 1H), 8,62 (с, 1H), 8,47 (с, 1H), 7,94 (д, $J=7,3$ Гц, 1H), 7,61 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,40 (м, 2H), 7,27 (м, 2H), 7,10 (уш. с, 1H), 5,61 (с, 2H).

^{13}C ЯМР (126 МГц, ДМСО- d_6) δ 164,8, 149,7 (дд, $J_{\text{c-f}}=253,3$, 13,6 Гц), 149,4 (дд, $J_{\text{c-f}}=246,3$, 11,6 Гц), 145,7, 136,4, 134,7, 134,5, 128,0, 124,7 (дд, $J_{\text{c-f}}=5,9$, 3,0 Гц), 124,2, 122,8, 119,2, 118,4, 118,3 (д, $J_{\text{c-f}}=17,0$ Гц), 117,1 (д, $J_{\text{c-f}}=17,6$ Гц), 112,0, 109,9, 95,0, 49,3.

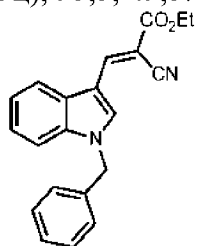


(E)-2-Циано-3-(1-(3,5-дифторбензил)-1H-индол-3-ил)акриловая кислота (JXL017)

^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,67 (с, 1H), 8,48 (с, 1H), 7,95 (д, $J=4,8$ Гц, 1H), 7,59 (д, $J=4,4$ Гц, 1H), 7,27 (м, 2H), 7,15 (с, 1H), 6,98 (уш. с, 2H), 5,65 (с, 2H).

^{13}C ЯМР (126 МГц, ДМСО- d_6) δ 164,8, 162,9 (дд, $J_{\text{c-f}}=247,0$, 12,8 Гц), 145,6, 141,4, 136,4, 134,8, 128,0, 124,2, 122,9, 119,3, 118,4, 111,9, 111,0 (д, $J_{\text{c-f}}=26,1$ Гц), 110,8, 103,8 (т, $J_{\text{c-f}}$

$f=26,5$ Гц), 95,5, 49,5.

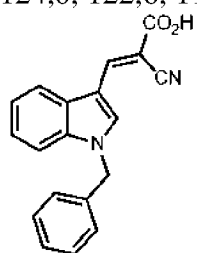


JXL018

Этил (Е)-3-(1-бензил-1Н-индол-3-ил)-2-цианоакрилат (JXL018)

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 8,61 (с, 1H), 8,60 (с, 1H), 7,85 (д, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,33 (м, 6H), 7,17 (м, 2H), 5,42 (с, 2H), 4,37 (кв, $J=7,1$ Гц, 2H), 1,40 (т, $J=7,1$ Гц, 3H).

^{13}C ЯМР (126 МГц, CDCl_3) δ 163,8, 145,7, 136,2, 135,1, 134,0, 129,0, 128,5, 128,2, 126,8, 124,0, 122,6, 118,5, 118,1, 111,0, 110,3, 94,3, 61,8, 51,4, 14,2.

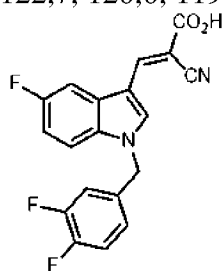


JXL019

(Е)-3-(1-Бензил-1Н-индол-3-ил)-2-цианоакриловая кислота (JXL019)

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 13,34 (уш. с, 1H), 8,65 (с, 1H), 8,48 (с, 1H), 7,93 (д, $J=6,9$ Гц, 1H), 7,60 (д, $J=6,8$ Гц, 1H), 7,25 (м, 7H), 5,62 (с, 2H).

^{13}C ЯМР (126 МГц, DMSO-d_6) δ 164,8, 145,7, 136,8, 136,5, 134,7, 129,1, 128,2, 127,6, 124,0, 122,7, 120,0, 119,2, 118,5, 112,1, 109,7, 94,7, 50,4.

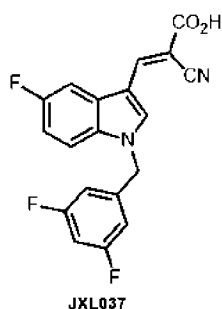


JXL036

(Е)-2-Циано-3-(1-(3,4-дифторбензил)-5-фтор-1Н-индол-3-ил)акриловая кислота (JXL036)

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8,69 (с, 1H), 8,47 (с, 1H), 7,84 (д, $J=9,6$ Гц, 1H), 7,63 (дд, $J=8,9, 4,3$ Гц, 1H), 7,41 (м, 2H), 7,14 (м, 2H), 5,61 (с, 2H).

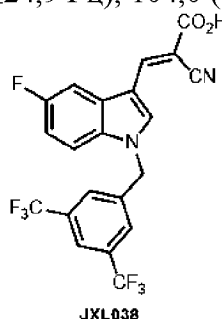
^{13}C ЯМР (126 МГц, DMSO-d_6) δ 164,9, 159,4 (д, $J_{\text{C-F}}=237,3$ Гц), 149,8 (дд, $J_{\text{C-F}}=247,1, 12,7$ Гц), 149,5 (дд, $J_{\text{C-F}}=246,6, 12,3$ Гц), 146,0, 136,1, 134,5, 133,1, 129,1, 125,0, 118,5, 118,4, 117,4, 113,6, 112,5 (д, $J_{\text{C-F}}=26,2$ Гц), 110,1, 105,2 (д, $J_{\text{C-F}}=25,1$ Гц), 95,5, 49,7.



(E)-2-Циано-3-(1-(3,5-дифторбензил)-5-фтор-1H-индол-3-ил)акриловая кислота (JXL037)

^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,71 (с, 1H), 8,48 (с, 1H), 7,85 (дд, $J=9,6$, 2,0 Гц, 1H), 7,62 (дд, $J=8,9$, 4,3 Гц, 1H), 7,16 (м, 2H), 7,00 (каж. д, $J=6,2$ Гц, 2H), 5,65 (с, 2H).

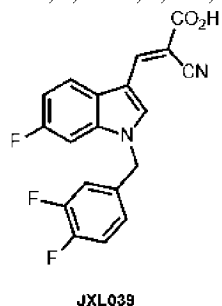
^{13}C ЯМР (126 МГц, ДМСО- d_6) δ 164,9, 163,0 (д, $J_{\text{C-F}}=247,7$ Гц), 159,3 (д, $J_{\text{C-F}}=237,6$ Гц), 145,9, 141,4, 136,3, 133,2, 129,1, 118,5, 113,6, 112,6 (д, $J_{\text{C-F}}=26,3$ Гц), 111,3, 110,2, 105,3 (д, $J_{\text{C-F}}=24,9$ Гц), 104,0 (т, $J_{\text{C-F}}=25,2$ Гц), 95,9, 49,8.



(E)-3-(1-(3,5-Бис(трифторметил)бензил)-5-фтор-1H-индол-3-ил)-2-цианоакриловая кислота (JXL038)

^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,80 (с, 1H), 8,49 (с, 1H), 8,06 (с, 1H), 8,04 (с, 2H), 7,86 (дд, $J=9,6$, 2,1 Гц, 1H), 7,69 (дд, $J=8,9$, 4,3 Гц, 1H), 7,17 (дт, $J=9,0$, 2,2 Гц, 1H), 5,83 (с, 2H).

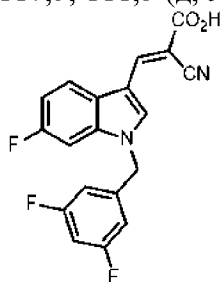
^{13}C ЯМР (126 МГц, ДМСО- d_6) δ 164,8, 159,3 (д, $J_{\text{C-F}}=237,5$ Гц), 145,9, 140,3, 136,2, 133,1, 131,1 (кв, $J_{\text{C-F}}=33,1$ Гц), 129,1, 123,6 (кв, $J_{\text{C-F}}=272,2$ Гц), 118,4, 113,5, 112,7, 112,5, 110,4, 105,5, 105,3, 96,1, 49,6.



(E)-2-Циано-3-(1-(3,4-дифторбензил)-6-фтор-1H-индол-3-ил)акриловая кислота (JXL039)

^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,64 (с, 1H), 8,46 (с, 1H), 7,99 (дд, $J=8,7$, 5,1 Гц, 1H), 7,58 (дд, $J=9,8$, 1,8 Гц, 1H), 7,43 (м, 2H), 7,12 (м, 2H), 5,57 (с, 2H).

^{13}C ЯМР (126 МГц, ДМСО- d_6) δ 164,8, 160,3 (д, $J_{\text{C-F}}=239,3$ Гц), 149,8 (дд, $J_{\text{C-F}}=239,3$, 25,2 Гц), 149,6 (дд, $J_{\text{C-F}}=246,3$, 25,2 Гц), 145,8, 136,8, 135,3, 134,5, 125,1, 125,0, 124,6, 121,1, 118,5, 117,5, 111,3 (д, $J_{\text{C-F}}=23,9$ Гц), 110,2, 98,7 (д, $J_{\text{C-F}}=26,5$ Гц), 96,2, 49,4.

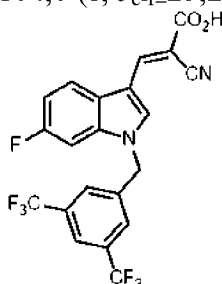


JXL040

(E)-2-Циано-3-(1-(3,5-дифторбензил)-6-фтор-1H-индол-3-ил)акриловая кислота (JXL040)

^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,65 (с, 1H), 8,46 (с, 1H), 8,00 (дд, $J=8,6$, 5,2 Гц, 1H), 7,57 (д, $J=9,7$ Гц, 1H), 7,15 (м, 2H), 7,03 (с, 1H), 7,02 (с, 1H), 5,62 (с, 2H).

^{13}C ЯМР (126 МГц, ДМСО- d_6) δ 164,8, 163,0 (д, $J_{\text{C-F}}=239,4$ Гц), 162,9 (д, $J_{\text{C-F}}=248,6$ Гц), 160,4 (д, $J_{\text{C-F}}=239,4$ Гц), 145,5, 141,3, 136,8, 135,2, 124,6, 121,1, 118,4, 111,3, 111,1, 110,3, 104,0 (т, $J_{\text{C-F}}=25,2$ Гц), 98,7 (д, $J_{\text{C-F}}=26,5$ Гц), 96,9, 49,6.

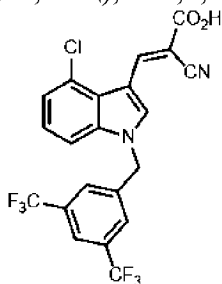


JXL041

(E)-3-(1-(3,5-Бис(трифторметил)бензил)-6-фтор-1H-индол-3-ил)-2-цианоакриловая кислота (JXL041)

^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,74 (с, 1H), 8,48 (с, 1H), 8,06 (каж. с, 3H), 8,01 (дд, $J=8,7$, 5,1 Гц, 1H), 7,66 (дд, $J=9,8$, 2,0 Гц, 1H), 7,13 (дт, $J=9,3$, 2,1 Гц, 1H), 5,78 (с, 2H).

^{13}C ЯМР (126 МГц, ДМСО- d_6) δ 164,7, 159,9 (д, $J_{\text{C-F}}=264,6$ Гц), 145,8, 140,2, 136,8, 135,3, 131,1 (кв, $J_{\text{C-F}}=33,3$ Гц), 129,1, 124,5, 123,6 (кв, $J_{\text{C-F}}=273,7$ Гц), 122,5, 121,2, 118,4, 111,4 (д, $J_{\text{C-F}}=25,2$ Гц), 110,4, 98,6 (д, $J_{\text{C-F}}=27,2$ Гц), 96,7, 49,4.

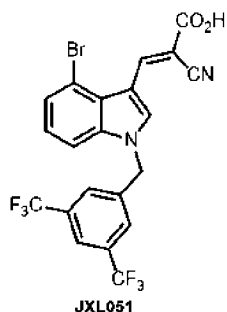


JXL050

(E)-3-(1-(3,5-Бис(трифторметил)бензил)-4-хлор-1H-индол-3-ил)-2-цианоакриловая кислота (JXL050)

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,20 (с, 1H), 8,90 (с, 1H), 8,06 (м, 3H), 7,72 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,32 (м, 2H), 5,86 (с, 2H).

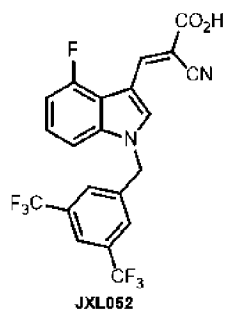
¹³C ЯМР (126 МГц, ДМСО-d₆) δ 164,7, 146,7, 140,0, 138,0, 135,6, 131,1 (q, J_{c-f}=33,1 Гц), 129,1, 125,6, 125,1, 124,7, 124,5, 123,7, 123,6 (q, J_{c-f}=273,7 Гц), 122,5, 111,6, 109,9, 96,7, 49,6.



(E)-3-(1-(3,5-Бис(трифторметил)бензил)-4-бром-1H-индол-3-ил)-2-цианоакриловая кислота (JXL051)

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,37 (с, 1H), 8,91 (с, 1H), 8,07 (каж. с, 3H), 7,77 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,51 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,23 (т, J=8,0 Гц, 1H), 5,85 (с, 2H).

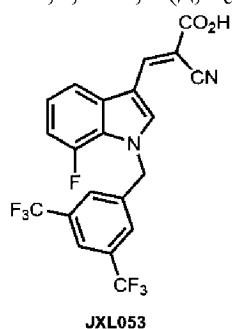
¹³C ЯМР (126 МГц, ДМСО-d₆) δ 164,7, 146,3, 140,0, 138,0, 135,8, 131,0 (q, J_{c-f}=33,1 Гц), 129,1, 127,9, 125,4, 124,9, 123,7 (q, J_{c-f}=273,2 Гц), 122,5, 118,2, 113,6, 122,1, 110,2, 96,6, 49,5.



(E)-3-(1-(3,5-Бис(трифторметил)бензил)-4-фтор-1H-индол-3-ил)-2-цианоакриловая кислота (JXL052)

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,80 (с, 1H), 8,58 (с, 1H), 8,05 (каж. с, 3H), 7,54 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,29 (д, J=12,9 Гц, 1H), 7,09 (дд, J=11,1, 8,2 Гц, 1H), 5,85 (с, 2H).

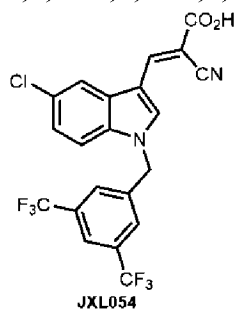
¹³C ЯМР (126 МГц, ДМСО-d₆) δ 164,5, 155,7 (д, J_{c-f}=239,4 Гц), 146,5, 140,1, 138,8, 134,5, 131,1 (кв, J_{c-f}=33,0 Гц), 129,0, 125,1 (д, J_{c-f}=7,6 Гц), 124,7, 123,6 (кв, J_{c-f}=273,5 Гц), 122,5, 118,1, 116,1 (д, J_{c-f}=18,5 Гц), 108,8, 108,5, 97,2, 49,7.



(E)-3-(1-(3,5-Бис(трифторметил)бензил)-7-фтор-1H-индол-3-ил)-2-цианоакриловая кислота (JXL053)

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,73 (уш. с, 1H), 8,48 (уш. с, 1H), 8,06 (уш. с, 1H), 7,89 (уш. с, 2H), 7,78 (уш. с, J=7,4 Гц, 1H), 7,22 (уш. с, 1H), 7,10 (уш. с, 1H), 5,89 (с, 2H).

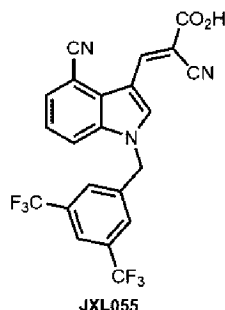
¹³C ЯМР (126 МГц, ДМСО-d₆) δ 164,6, 159,7 (д, J_{c-f}=245,7 Гц), 145,6, 141,0, 136,2, 132,1, 130,0 (кв, J_{c-f}=33,0 Гц), 128,4, 123,9, 123,8, 123,6 (кв, J_{c-f}=273,3 Гц), 122,4 (д, J_{c-f}=18,9 Гц), 118,1, 115,8, 110,6, 110,2 (д, J_{c-f}=18,9 Гц), 97,3, 52,0.



(E)-3-(1-(3,5-Бис(трифторметил)бензил)-5-хлор-1H-индол-3-ил)-2-цианоакриловая кислота (JXL054)

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,78 (с, 1H), 8,51 (с, 1H), 8,12 (с, 1H), 8,06 (с, 1H), 8,03 (с, 2H), 7,70 (д, J=7,4 Гц, 1H), 7,33 (д, J=7,0 Гц, 1H), 5,83 (с, 2H).

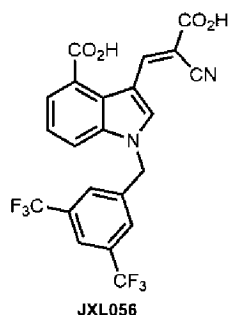
¹³C ЯМР (126 МГц, ДМСО-d₆) δ 164,7, 145,7, 140,2, 135,9, 135,1, 131,1 (q, J_{c-f}=33,0 Гц), 129,3, 129,0, 127,9, 124,4, 123,6 (q, J_{c-f}=274,0 Гц), 122,5, 119,5, 118,4, 113,6, 109,9, 96,9, 49,5.



(E)-3-(1-(3,5-Бис(трифторметил)бензил)-4-циано-1H-индол-3-ил)-2-цианоакриловая кислота (JXL055)

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,03 (с, 1H), 9,00 (с, 1H), 8,09 (м, 4H), 7,80 (д, J=7,3 Гц, 1H), 7,47 (т, J=7,8 Гц, 1H), 5,90 (с, 2H).

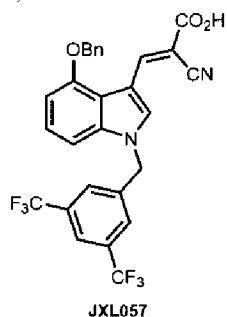
¹³C ЯМР (126 МГц, ДМСО-d₆) δ 164,4, 144,4, 139,9, 136,7, 131,1 (q, J_{c-f}=33,0 Гц), 129,7, 129,2, 126,6, 124,3, 123,6 (q, J_{c-f}=273,7 Гц), 122,7, 118,6, 117,9, 117,8, 109,3, 101,7, 98,1, 49,5.



(E)-1-(3,5-Бис(трифторметил)бензил)-3-(2-карбокси-2-циановинил)-1H-индол-4-карбоновая кислота (JXL056)

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,26 (уш. с, 1H), 8,88 (уш. с, 1H), 8,05 (каж. с, 3H), 7,94 (уш. с, 1H), 7,76 (уш. с, 1H), 7,37 (уш. с, 1H), 5,85 (с, 2H).

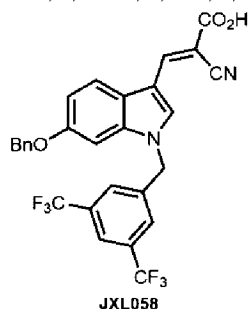
¹³C ЯМР (126 МГц, ДМСО-d₆) δ 169,3, 165,0, 150,6, 140,2, 137,7, 136,0, 131,1 (q, J_{c-f}=33,0 Гц), 129,0, 125,9, 125,2, 124,7, 123,6 (q, J_{c-f}=273,7 Гц), 123,5, 122,5, 118,3, 116,1, 110,1, 96,4, 49,3.



(E)-3-(4-(Бензилокси)-1-(3,5-бис(трифторметил)бензил)-1H-индол-3-ил)-2-цианоакриловая кислота (JXL057)

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,15 (с, 1H), 8,72 (с, 1H), 8,04 (с, 1H), 7,99 (с, 2H), 7,54 (уш. с, 3H), 7,37 (уш. с, 2H), 7,28 (м, 2H), 6,95 (с, 1H), 5,81 (с, 2H), 5,28 (с, 2H).

¹³C ЯМР (126 МГц, ДМСО-d₆) δ 165,0, 153,7, 148,6, 140,5, 137,9, 133,4, 131,2 (q, J_{c-f}=32,8 Гц), 128,9, 128,8, 128,1, 127,5, 125,4, 124,7, 123,6 (q, J_{c-f}=273,7 Гц), 122,3, 118,5, 117,0, 110,5, 105,6, 105,2, 95,5, 70,0, 49,5.

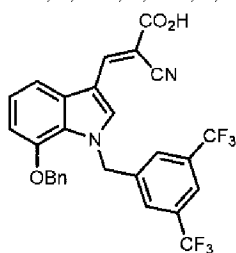


(E)-3-(6-(Бензилокси)-1-(3,5-бис(трифторметил)бензил)-1H-индол-3-ил)-2-цианоакриловая кислота (JXL058)

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,63 (с, 1H), 8,43 (с, 1H), 8,05 (с, 1H), 8,03 (с, 2H), 7,86 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,32 (м, 6H), 6,97 (д, J=8,3 Гц, 1H), 5,77 (с, 2H), 5,09 (с, 2H).

¹³C ЯМР (126 МГц, ДМСО-d₆) δ 165,0, 156,7, 146,1, 140,5, 137,5, 137,3, 134,3, 131,0

(q, $J_{c-f}=32,8$ Гц), 128,9, 128,8, 128,3, 128,2, 126,9, 123,6 (q, $J_{c-f}=273,4$ Гц), 122,4, 121,9, 118,5, 113,3, 110,5, 96,8, 95,6, 70,2, 49,2.

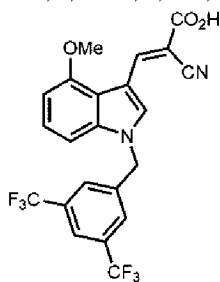


JXL059

(E)-3-(7-(Бензилокси)-1-(3,5-бис(трифторметил)бензил)-1H-индол-3-ил)-2-цианоакриловая кислота (JXL059)

^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,61 (уш. с, 1H), 8,45 (уш. с, 1H), 7,97 (уш. с, 1H), 7,60 (уш. с, 2H), 7,51 (уш. с, 1H), 7,25 (уш. с, 2H), 7,16 (уш. с, 2H), 6,91 (уш. с, 1H), 5,94 (с, 2H), 5,13 (с, 2H).

^{13}C ЯМР (126 МГц, ДМСО- d_6) δ 164,8, 146,6, 145,7, 142,3, 136,6, 135,4, 130,7 (q, $J_{c-f}=32,8$ Гц), 130,5, 128,8, 128,4, 128,0, 127,5, 125,7, 124,1, 123,6 (q, $J_{c-f}=273,7$ Гц), 121,8, 118,3, 111,8, 110,3, 107,1, 96,2, 70,3, 52,4.

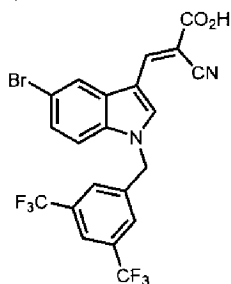


JXL060

(E)-3-(1-(3,5-Бис(трифторметил)бензил)-4-метокси-1H-индол-3-ил)-2-цианоакриловая кислота (JXL060)

^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,99 (с, 1H), 8,71 (с, 1H), 8,05 (с, 1H), 8,00 (с, 2H), 7,24 (каж. с, 2H), 6,82 (д, $J=6,0$ Гц, 1H), 5,81 (с, 2H), 3,92 (с, 3H).

^{13}C ЯМР (126 МГц, ДМСО- d_6) δ 165,0, 154,8, 148,6, 140,5, 137,8, 133,3, 131,0 (q, $J_{c-f}=32,8$ Гц), 128,9, 125,4, 123,6 (q, $J_{c-f}=273,7$ Гц), 122,5, 118,5, 116,8, 110,5, 105,0, 104,3, 95,3, 56,2, 49,5.



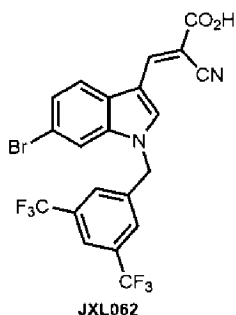
JXL061

(E)-3-(1-(3,5-Бис(трифторметил)бензил)-5-бром-1H-индол-3-ил)-2-цианоакриловая кислота (JXL061)

^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,75 (с, 1H), 8,49 (с, 1H), 8,25 (с, 1H), 8,06 (с, 1H),

8,02 (м, 3H), 7,64 (каж. с, 1H), 7,44 (каж. с, 1H), 5,82 (с, 2H).

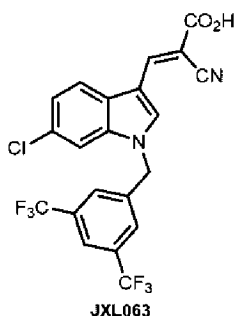
¹³C ЯМР (126 МГц, ДМСО-d₆) δ 164,7, 145,3, 140,3, 135,5, 135,3, 131,1 (q, J_{c-f}=32,8 Гц), 129,8, 128,9, 127,0, 124,7, 123,6 (q, J_{c-f}=274,0 Гц), 122,5, 122,3, 118,5, 113,9, 109,9, 97,7, 49,5.



(E)-3-(1-(3,5-Бис(трифторметил)бензил)-6-бром-1H-индол-3-ил)-2-цианоакриловая кислота (JXL062)

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,72 (с, 1H), 8,47 (с, 1H), 8,06 (с, 2H), 8,03 (с, 1H), 7,94 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,39 (д, J=7,9 Гц, 1H), 5,81 (с, 2H).

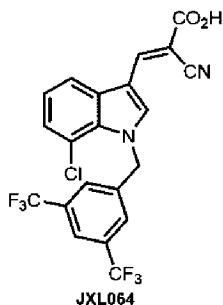
¹³C ЯМР (126 МГц, ДМСО-d₆) δ 164,7, 145,6, 140,2, 137,4, 135,3, 131,1 (q, J_{c-f}=32,8 Гц), 129,1, 127,0, 125,9, 123,6 (q, J_{c-f}=274,0 Гц), 122,5, 121,5, 118,2, 117,2, 114,8, 110,3, 96,9, 49,3.



(E)-3-(1-(3,5-Бис(трифторметил)бензил)-6-хлор-1H-индол-3-ил)-2-цианоакриловая кислота (JXL063)

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,75 (с, 1H), 8,47 (с, 1H), 8,05 (м, 3H), 8,00 (д, J=7,4 Гц, 1H), 7,89 (с, 1H), 7,28 (д, J=6,5 Гц, 1H), 5,81 (с, 2H).

¹³C ЯМР (126 МГц, ДМСО-d₆) δ 164,7, 145,6, 140,2, 137,0, 135,4, 131,1 (q, J_{c-f}=32,8 Гц), 129,2, 129,0, 126,7, 123,6 (q, J_{c-f}=274,0 Гц), 123,3, 122,5, 121,2, 118,2, 111,9, 110,3, 97,0, 49,3.

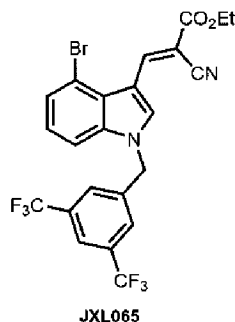


(E)-3-(1-(3,5-Бис(трифторметил)бензил)-7-хлор-1H-индол-3-ил)-2-

цианоакриловая кислота (JXL064)

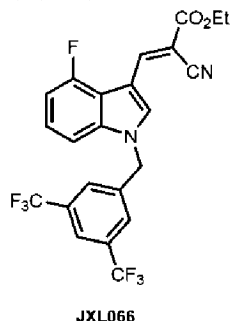
^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,69 (с, 1H), 8,50 (с, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,97 (д, $J=7,5$ Гц, 1H), 7,73 (с, 2H), 7,32 (д, $J=7,1$ Гц, 1H), 7,25 (м, 1H), 6,14 (с, 2H).

^{13}C ЯМР (126 МГц, ДМСО- d_6) δ 164,5, 145,1, 142,1, 136,9, 131,5, 131,2 (q, $J_{\text{c-f}}=32,8$ Гц), 127,6, 126,1, 124,1, 123,6 (q, $J_{\text{c-f}}=274,0$ Гц), 122,5, 122,0, 118,8, 118,0, 116,9, 110,3, 97,9, 51,8.

**Этил(Е)-3-(1-(3,5-бис(трифторметил)бензил)-4-бром-1H-индол-3-ил)-2-цианоакрилат (JXL065)**

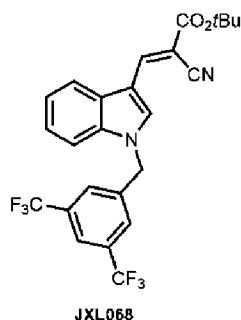
^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,67 (с, 1H), 8,71 (с, 1H), 7,86 (с, 1H), 7,56 (с, 2H), 7,52 (д, $J=7,4$ Гц, 1H), 7,17 (м, 2H), 5,55 (с, 2H), 4,37 (кв, $J=7,1$ Гц, 2H), 1,40 (т, $J=7,1$ Гц, 3H).

^{13}C ЯМР (126 МГц, ДМСО- d_6) δ 163,4, 146,9, 137,6, 137,4, 134,3, 132,7 (q, $J_{\text{c-f}}=33,9$ Гц), 128,2, 126,7, 125,6, 125,1, 122,8 (q, $J_{\text{c-f}}=273,4$ Гц), 122,7, 118,0, 114,9, 111,8, 109,9, 96,3, 62,2, 50,6, 14,3.

**Этил (Е)-3-(1-(3,5-бис(трифторметил)бензил)-4-фтор-1H-индол-3-ил)-2-цианоакрилат (JXL066)**

^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,86 (с, 1H), 8,61 (с, 1H), 7,86 (с, 1H), 7,56 (с, 2H), 7,23 (м, 1H), 7,01 (м, 2H), 5,54 (с, 2H), 4,37 (кв, $J=7,1$ Гц, 2H), 1,39 (т, $J=7,1$ Гц, 3H).

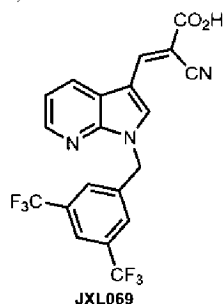
^{13}C ЯМР (126 МГц, ДМСО- d_6) δ 163,1, 157,4 (д, $J=243,9$ Гц), 147,4, 138,2 (д, $J=10,1$ Гц), 137,8, 133,2, 132,7 (кв, $J_{\text{c-f}}=33,9$ Гц), 126,7, 125,3, 122,8 (кв, $J_{\text{c-f}}=273,4$ Гц), 122,7, 117,9, 116,9 (д, $J_{\text{c-f}}=17,6$ Гц), 110,0, 109,0 (д, $J_{\text{c-f}}=19,5$ Гц), 106,6, 97,1, 62,2, 50,7, 14,3.



трет-Бутил (Е)-3-(1-(3,5-бис(трифторметил)бензил)-1H-индол-3-ил)-2-цианоакрилат (JXL068)

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 8,57 (с, 1H), 8,54 (с, 1H), 7,86 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,84 (с, 1H), 7,56 (с, 2H), 7,33 (м, 2H), 7,22 (д, J=7,4 Гц, 1H), 5,55 (с, 2H), 1,59 (с, 9H).

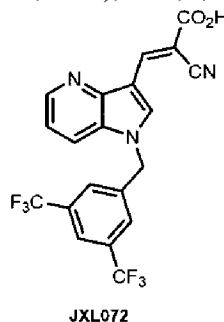
¹³C ЯМР (126 МГц, CDCl₃) δ 162,4, 144,7, 138,2, 135,9, 133,0, 132,7 (q, J_{c-f}=32,8 Гц), 128,6, 126,7, 124,5, 123,0, 122,9 (q, J_{c-f}=277,2 Гц), 122,6, 119,0, 118,2, 111,1, 110,4, 97,7, 82,9, 50,4, 28,1.



(Е)-3-(1-(3,5-Бис(трифторметил)бензил)-1H-пирроло[2,3-в]пиридин-3-ил)-2-цианоакриловая кислота (JXL069)

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,85 (с, 1H), 8,47 (м, 3H), 8,09 (с, 2H), 8,04 (с, 1H), 7,35 (дд, J=7,1, 4,6 Гц, 1H), 5,84 (с, 2H).

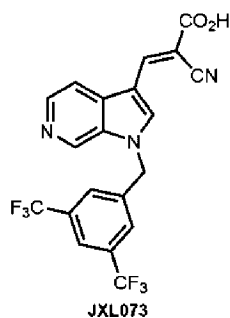
¹³C ЯМР (126 МГц, ДМСО-d₆) δ 185,9, 164,6, 147,8, 146,1, 145,5, 141,0, 135,2, 131,0 (q, J_{c-f}=32,8 Гц), 129,4, 126,9, 123,6 (q, J_{c-f}=274,0 Гц), 122,3, 120,1, 119,1, 118,2, 97,1, 47,8.



(Е)-3-(1-(3,5-Бис(трифторметил)бензил)-1H-пирроло[3,2-в]пиридин-3-ил)-2-цианоакриловая кислота (JXL072)

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,94 (с, 1H), 8,68 (с, 1H), 8,54 (с, 1H), 8,11 (м, 4H), 7,35 (с, 1H), 5,87 (с, 2H).

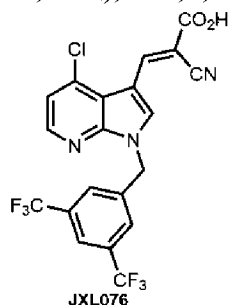
¹³C ЯМР (126 МГц, ДМСО-d₆) δ 164,5, 145,9, 144,2, 140,1, 135,9, 131,1 (q, J_{c-f}=32,8 Гц), 129,6, 129,2, 124,7, 123,6 (q, J_{c-f}=274,0 Гц), 122,5, 120,0, 119,5, 117,9, 110,1, 97,2, 49,8.



(E)-3-(1-(3,5-Бис(трифторметил)бензил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-3-ил)-2-цианоакриловая кислота (JXL073)

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,14 (с, 1H), 8,96 (с, 1H), 8,55 (с, 1H), 8,40 (д, J=5,1 Гц, 1H), 8,19 (с, 2H), 8,11 (каж. с, 2H), 5,95 (с, 2H).

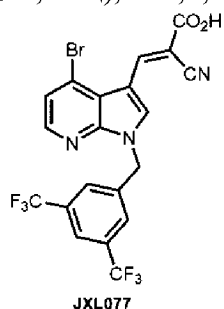
¹³C ЯМР (126 МГц, ДМСО-d₆) δ 164,5, 145,5, 140,7, 139,9, 138,1, 134,5, 133,6, 131,1 (q, J_{c-f}=32,8 Гц), 129,4, 127,2, 123,6 (q, J_{c-f}=274,0 Гц), 122,7, 118,0, 114,6, 109,7, 97,9, 49,8.



(E)-3-(1-(3,5-Бис(трифторметил)бензил)-4-хлор-1H-пирроло[2,3-б]пиридин-3-ил)-2-цианоакриловая кислота (JXL076)

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,00 (с, 1H), 8,98 (с, 1H), 8,36 (с, 1H), 8,12 (с, 2H), 8,04 (уш. с, 1H), 7,47 (уш. с, 1H), 5,85 (с, 2H).

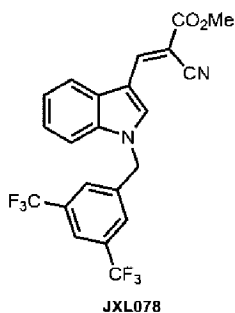
¹³C ЯМР (126 МГц, ДМСО-d₆) δ 164,4, 148,7, 145,8, 145,7, 140,2, 136,1, 135,3, 131,0 (q, J_{c-f}=32,8 Гц), 129,5, 123,6 (q, J_{c-f}=274,0 Гц), 122,4, 120,4, 117,7, 116,8, 108,2, 98,1, 48,2.



(E)-3-(1-(3,5-Бис(трифторметил)бензил)-4-бром-1H-пирроло[2,3-б]пиридин-3-ил)-2-цианоакриловая кислота (JXL077)

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,17 (с, 1H), 9,02 (с, 1H), 8,27 (д, J=5,0 Гц, 1H), 8,12 (с, 2H), 8,05 (с, 1H), 7,63 (д, J=5,0 Гц, 1H), 5,85 (с, 2H).

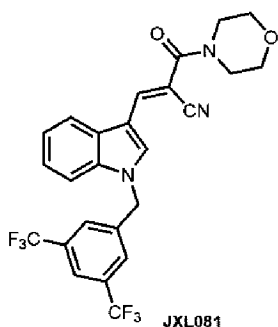
¹³C ЯМР (126 МГц, ДМСО-d₆) δ 164,4, 148,2, 145,5, 145,3, 140,2, 135,4, 131,0 (q, J_{c-f}=32,8 Гц), 129,6, 124,9, 123,7, 123,6 (q, J_{c-f}=274,0 Гц), 122,4, 118,4, 117,7, 108,6, 97,9, 48,2.



Метил (Е)-3-(1-(3,5-бис(трифторметил)бензил)-1Н-индол-3-ил)-2-цианоакрилат (JXL078)

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 8,62 (с, 1H), 8,61 (с, 1H), 7,89 (д, J=7,7 Гц, 1H), 7,84 (с, 1H), 7,57 (с, 2H), 7,35 (м, 2H), 7,24 (м, 1H), 5,55 (с, 2H), 3,92 (с, 3H).

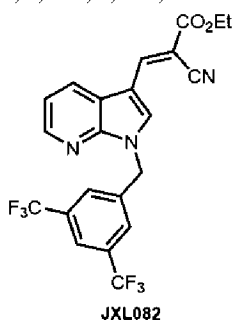
¹³C ЯМР (126 МГц, CDCl₃) δ 164,5, 145,8, 138,1, 136,0, 133,5, 132,7 (q, J_{c-f}=32,8 Гц), 128,6, 126,8, 124,7, 123,9, 123,6 (q, J_{c-f}=274,0 Гц), 123,2, 119,1, 118,0, 111,2, 110,5, 95,4, 53,0, 50,5.



(Е)-3-(1-(3,5-Бис(трифторметил)бензил)-1Н-индол-3-ил)-2-(морфолин-4-карбонил)акрилонитрил (JXL081)

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 8,48 (с, 1H), 8,34 (с, 1H), 7,84 (с, 2H), 7,56 (каж. с, 2H), 7,32 (м, 2H), 7,22 (м, 1H), 5,54 (с, 2H), 3,77 (уш. с, 8H).

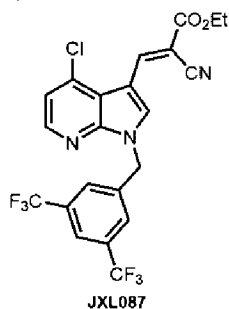
¹³C ЯМР (126 МГц, CDCl₃) δ 164,0, 145,2, 138,4, 135,8, 132,7 (q, J_{c-f}=34,0 Гц), 131,8, 128,4, 126,8, 125,0, 124,5, 123,1 (q, J_{c-f}=273,3 Гц), 122,8, 121,8, 119,0, 118,6, 111,4, 110,3, 98,1, 66,7, 50,3, 50,0.



Этил (Е)-3-(1-(3,5-бис(трифторметил)бензил)-1Н-пирроло[2,3-в]пиридин-3-ил)-2-цианоакрилат (JXL082)

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 8,64 (с, 1H), 8,51 (с, 1H), 8,48 (дд, J=4,6, 1,2 Гц, 1H), 8,21 (дд, J=7,9, 1,2 Гц, 1H), 7,83 (с, 1H), 7,77 (с, 2H), 7,34 (дд, J=7,9, 4,6 Гц, 1H), 5,69 (с, 2H), 4,38 (кв, J=7,1 Гц, 2H), 1,40 (т, J=7,1 Гц, 3H).

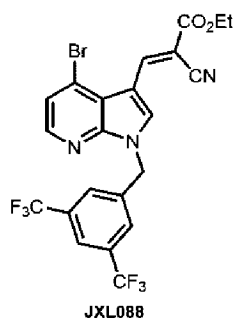
^{13}C ЯМР (126 МГц, CDCl_3) δ 163,3, 147,6, 145,7, 145,0, 138,5, 132,7, 132,3 (q, $J_{\text{c-f}}=33,6$ Гц), 127,9, 127,7, 123,1 (q, $J_{\text{c-f}}=273,3$ Гц), 122,5, 120,3, 119,0, 117,6, 109,4, 97,0, 62,3, 48,3, 14,3.



Этил (Е)-3-(1-(3,5-бис(трифторметил)бензил)-4-хлор-1Н-пирроло[2,3-в]пиридин-3-ил)-2-цианоакрилат (JXL087)

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 9,22 (с, 1H), 8,77 (с, 1H), 8,32 (д, $J=5,2$ Гц, 1H), 7,83 (с, 1H), 7,77 (с, 2H), 7,31 (д, $J=5,2$ Гц, 1H), 5,67 (с, 2H), 4,37 (кв, $J=7,1$ Гц, 2H), 1,39 (т, $J=7,1$ Гц, 3H).

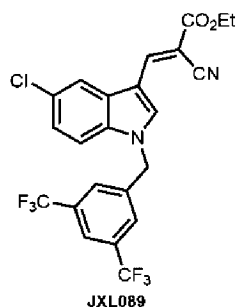
^{13}C ЯМР (126 МГц, CDCl_3) δ 163,0, 148,5, 146,2, 145,4, 138,1, 137,4, 133,1, 132,4 (q, $J_{\text{c-f}}=33,7$ Гц), 128,0, 122,9 (q, $J_{\text{c-f}}=273,4$ Гц), 122,6, 121,8, 117,6, 117,2, 109,7, 97,8, 62,4, 48,6, 14,3.



Этил (Е)-3-(1-(3,5-бис(трифторметил)бензил)-4-бром-1Н-пирроло[2,3-в]пиридин-3-ил)-2-цианоакрилат (JXL088)

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 9,40 (с, 1H), 8,78 (с, 1H), 8,22 (д, $J=5,1$ Гц, 1H), 7,83 (с, 1H), 7,77 (с, 2H), 7,49 (д, $J=5,1$ Гц, 1H), 5,67 (с, 2H), 4,37 (кв, $J=7,1$ Гц, 2H), 1,39 (т, $J=7,1$ Гц, 3H).

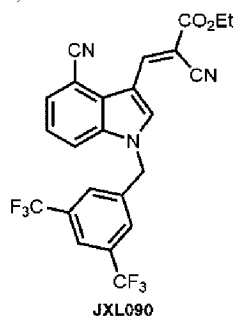
^{13}C ЯМР (126 МГц, CDCl_3) δ 163,1, 148,1, 145,7, 145,1, 138,1, 137,4, 133,4, 132,4 (q, $J_{\text{c-f}}=33,7$ Гц), 123,7, 122,9 (q, $J_{\text{c-f}}=273,4$ Гц), 122,6, 119,7, 117,6, 110,0, 101,4, 97,4, 62,4, 48,6, 14,3.



Этил (E)-3-(1-(3,5-бис(трифторметил)бензил)-5-хлор-1H-индол-3-ил)-2-цианоакрилат (JXL089)

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 8,60 (с, 1H), 8,50 (с, 1H), 7,85 (с, 1H), 7,83 (с, 1H), 7,55 (с, 2H), 7,28 (дд, $J=8,7, 1,7$ Гц, 1H), 7,14 (д, $J=8,7$ Гц, 1H), 5,54 (с, 2H), 4,38 (кв, $J=7,1$ Гц, 2H), 1,40 (т, $J=7,1$ Гц, 3H).

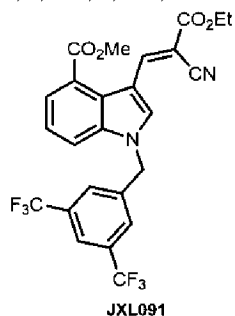
^{13}C ЯМР (126 МГц, CDCl_3) δ 163,2, 144,8, 137,7, 134,3, 134,1, 132,8 (q, $J_{\text{C-F}}=33,7$ Гц), 129,7, 129,3, 126,7, 125,1, 122,8 (q, $J_{\text{C-F}}=273,4$ Гц), 122,7, 118,9, 117,7, 111,6, 110,6, 96,9, 62,3, 50,6, 14,3.



Этил (E)-3-(1-(3,5-бис(трифторметил)бензил)-4-циано-1H-индол-3-ил)-2-цианоакрилат (JXL090)

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 9,29 (с, 1H), 8,78 (с, 1H), 7,87 (с, 1H), 7,68 (дд, $J=7,4, 0,8$ Гц, 1H), 7,56 (с, 2H), 7,49 (дд, $J=8,4, 0,8$ Гц, 1H), 7,38 (дд, $J=8,4, 7,4$ Гц, 1H), 5,62 (с, 2H), 4,38 (кв, $J=7,1$ Гц, 2H), 1,40 (т, $J=7,1$ Гц, 3H).

^{13}C ЯМР (126 МГц, CDCl_3) δ 162,6, 144,3, 137,3, 136,2, 135,1, 132,9 (q, $J_{\text{C-F}}=33,7$ Гц), 129,4, 127,3, 126,7, 124,1, 123,0, 122,8 (q, $J_{\text{C-F}}=273,4$ Гц), 117,9, 117,5, 115,4, 110,7, 103,5, 98,6, 62,4, 50,6, 14,3.

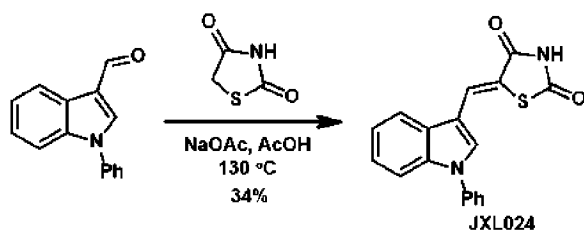


Метил (E)-1-(3,5-бис(трифторметил)бензил)-3-(2-циано-3-этоксипроп-1-ен-1-ил)-1H-индол-4-карбоксилат (JXL091)

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 9,36 (с, 1H), 8,71 (с, 1H), 7,93 (дд, 1H, $J=7,4, 1,1$ Гц, 1H), 7,85 (с, 1H), 7,55 (с, 2H), 7,40 (дд, $J=8,3, 1,1$ Гц, 1H), 7,34 (дд, $J=8,3, 7,4$ Гц, 1H), 5,58 (с, 2H), 4,37 (кв, $J=7,1$ Гц, 2H), 4,04 (с, 3H), 1,40 (т, $J=7,1$ Гц, 3H).

^{13}C ЯМР (126 МГц, CDCl_3) δ 167,8, 163,5, 150,1, 137,8, 137,2, 134,9, 132,8 (q, $J_{\text{C-F}}=33,7$ Гц), 126,7, 125,8, 125,1, 123,6, 122,8 (q, $J_{\text{C-F}}=273,4$ Гц), 122,7, 121,7, 118,0, 114,6, 111,3, 96,4, 62,1, 52,6, 50,5, 14,3.

Экспериментальные подробности синтеза JXL024



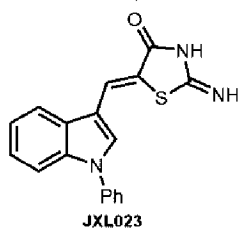
К раствору 1-фенил-1H-индол-3-карбальдегида (0,4 ммоль, 90 мг) в AcOH (3 мл) добавляли тиазолидин-2,4-дион (1 экв., 0,4 ммоль, 46,8 мг) и NaOAc (3 экв., 98 мг). Реакционную смесь перемешивали при кипячении с обратным холодильником в течение 24 часов. После охлаждения до 21 °С реакционную смесь фильтровали вакуумной фильтрацией и промывали AcOH (3 мл × 3) и водой (5 мл × 3). После сушки в вакууме получали желаемый продукт, выход: 34%, 44 мг.

(Z)-5-((1-Фенил-1H-индол-3-ил)метилен)тиазолидин-2,4-дион (JXL024)

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 7,98 (м, 2H), 7,79 (с, 1H), 7,66 (каж. д, J=7,7 Гц, 2H), 7,62 (каж. т, J=7,7 Гц, 2H), 7,54 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,49 (т, J=7,1 Гц, 1H), 7,30 (м, 2H).

¹³C ЯМР (126 МГц, ДМСО-d₆) δ 172,5, 169,5, 138,4, 136,2, 130,5, 129,9, 128,3, 128,2, 125,0, 124,6, 122,4, 121,5, 121,4, 119,6, 113,0, 111,5.

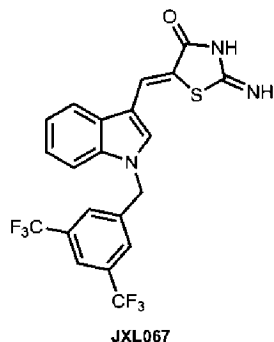
Следующие соединения были синтезированы путем, аналогичным описанному для JXL024: JXL067, JXL070, JXL072, JXL074, JXL075.



(Z)-2-Имино-5-((1-фенил-1H-индол-3-ил)метилен)тиазолидин-4-он (JXL023)

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,94 (уш. с, 1H), 9,33 (уш. с, 1H), 8,97 (с, 1H), 7,64 (м, 10H).

¹³C ЯМР (126 МГц, ДМСО-d₆) δ 180,9, 174,8, 172,5, 138,6, 136,2, 130,5, 129,3, 128,1, 126,3, 124,8, 124,5, 122,2, 120,3, 119,7, 113,5, 111,5.

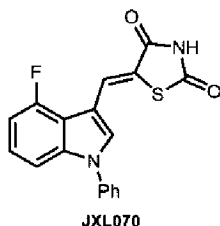


(Z)-5-((1-(3,5-Бис(трифторметил)бензил)-1H-индол-3-ил)метилен)-2-иминотиазолидин-4-он (JXL067)

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,21 (с, 1H), 9,01 (с, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,94 (уш. с, 3H), 7,86 (д, J=7,7 Гц, 1H), 7,81 (с, 1H), 7,58 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,24 (м, 1H), 7,19 (м, 1H),

5,76 (с, 2H).

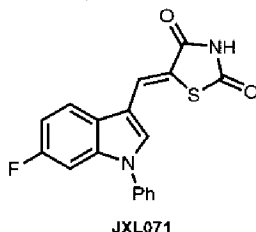
¹³C ЯМР (126 МГц, ДМСО-d₆) δ 180,0, 174,9, 141,4, 136,5, 131,0 (q, J_{c-f}=32,8 Гц), 130,4, 128,5, 127,9, 125,1, 123,8, 123,6 (q, J_{c-f}=274,0 Гц), 122,1, 121,7, 120,8, 119,3, 111,8, 111,3, 48,9.



(Z)-5-((4-Фтор-1-фенил-1H-индол-3-ил)метилен)тиазолидин-2,4-дион (JXL070)

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,45 (уш. с, 1H), 8,11 (с, 1H), 7,83 (с, 1H), 7,65 (м, 4H), 7,52 (с, 1H), 7,32 (м, 2H), 7,12 (м, 1H).

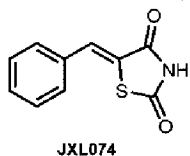
¹³C ЯМР (126 МГц, ДМСО-d₆) δ 168,0, 167,7, 156,9 (д, J_{c-f}=245,7 Гц), 138,7 (д, J_{c-f}=10,1 Гц), 137,9, 130,8, 130,5, 128,8, 125,5, 125,4, 124,3, 120,0, 116,2 (д, J_{c-f}=18,9 Гц), 110,7, 108,5, 108,1 (д, J_{c-f}=18,9 Гц).



(Z)-5-((6-Фтор-1-фенил-1H-индол-3-ил)метилен)тиазолидин-2,4-дион (JXL071)

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,42 (с, 1H), 8,06 (каж. с, 2H), 7,85 (с, 1H), 7,67 (м, 2H), 7,62 (м, 2H), 7,50 (м, 1H), 7,31 (д, J=9,6 Гц, 1H), 7,16 (т, J=8,5 Гц, 1H).

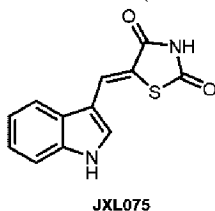
¹³C ЯМР (126 МГц, ДМСО-d₆) δ 168,0, 167,7, 160,6 (д, J_{c-f}=245,7 Гц), 138,0, 136,3 (д, J_{c-f}=12,6 Гц), 131,0, 130,6, 128,5, 125,0, 124,8, 123,5, 121,3 (д, J_{c-f}=10,0 Гц), 120,0, 112,6, 111,1 (д, J_{c-f}=18,9 Гц), 98,2 (д, J_{c-f}=18,9 Гц).



(Z)-5-Бензилидентиазолидин-2,4-дион (JXL074)

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,60 (уш. с, 1H), 7,77 (с, 1H), 7,58 (каж. д, J=7,3 Гц, 2H), 7,51 (каж. т, J=7,4 Гц, 2H), 7,46 (м, 1H).

¹³C ЯМР (126 МГц, ДМСО-d₆) δ 168,4, 167,8, 133,5, 132,3, 130,9, 130,5, 129,8, 124,0.

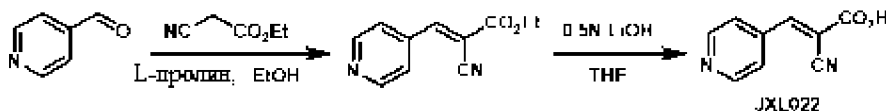


(Z)-5-((1H-Индол-3-ил)метилен)тиазолидин-2,4-дион (JXL075)

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,28 (с, 1H), 12,11 (с, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,87 (д, J=7,3 Гц, 1H), 7,72 (с, 1H), 7,48 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,23 (м, 1H), 7,18 (м, 1H).

¹³C ЯМР (126 МГц, ДМСО-d₆) δ 168,2, 167,8, 136,7, 129,1, 127,3, 125,0, 123,5, 121,5, 118,8, 116,7, 112,9, 110,9.

Экспериментальные подробности синтеза JXL022



К раствору 4-пиридинкарбоксальдегида (1 ммоль, 107 мг) в этаноле (1 мл) добавляли этил 2-цианоацетат (1,3 экв., 1,3 ммоль, 140 мкл) и L-пролин (40 мол.%, 0,4 ммоль, 58 мг). Реакционную смесь перемешивали при 21°C в течение 12 часов и постепенно осаждали желтое твердое вещество. После завершения реакции в реакционную пробирку добавляли ледяную воду (2 мл). Твердое вещество отделяли фильтрованием через воронку Бюхнера, промывали водой (2 мл × 3) и сушили, получая желаемый продукт, этил (E)-2-циано-3-(пиридин-4-ил)акрилат, который использовали на следующем этапе без дальнейшей очистки.

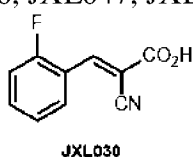
К раствору (E)-2-циано-3-(пиридин-4-ил)акрилата (0,21 ммоль, 42,4 мг) в ТГФ (2 мл) добавляли 0,5 н. раствор LiOH (3 экв., 0,4 ммоль, 0,8 мл). Реакционную смесь перемешивали при 21 °С в течение 1 часа. После завершения реакции, показанного с помощью ТСХ, ТГФ выпаривали. Добавляли по каплям концентрированную HCl для подкисления реакционной смеси до тех пор, пока pH не становился ниже 1, при этом выпадало в осадок желтое твердое вещество. К реакционной смеси добавляли ледяную воду (5 мл) и твердое вещество отделяли фильтрованием через воронку Бюхнера и промывали водой (5 мл × 3). После высушивания в вакууме твердое вещество промывали 2 мл смеси растворителей (гексаны/EtOAc=5:1) от 5 до 10 раз и контролировали с помощью ТСХ до исчезновения неполярных примесей. Наконец, чистота продукта была проверена с помощью ЯМР, выход: 64%, 23,4 мг.

Этил (E)-2-циано-3-(пиридин-4-ил)акрилат (JXL022)

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 8,81 (д, J=5,2 Гц, 2H), 8,18 (с, 1H), 7,74 (д, J=5,2 Гц, 2H), 4,41 (кв, J=7,1 Гц, 2H), 1,41 (т, J=7,1 Гц, 3H).

¹³C ЯМР (126 МГц, CDCl₃) δ 161,2, 152,0, 151,0, 137,9, 123,2, 114,2, 108,2, 63,2, 14,0.

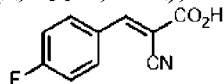
Следующие соединения были синтезированы способом, аналогичным описанному для JXL022: JXL030, JXL031, JXL032, JXL033, JXL034, JXL042, JXL43, JXL044, JXL045, JXL046, JXL047, JXL048, JXL049.



(E)-2-Циано-3-(2-фторфенил)акриловая кислота (JXL030)

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,49 (с, 1H), 8,31 (т, J=7,4 Гц, 1H), 7,63 (м, 1H), 7,36 (т, J=7,4 Гц, 1H), 7,29 (м, 1H).

¹³C ЯМР (126 МГц, ДМСО-d₆) δ 162,9, 161,5 (д, J_{c-f}=256,2 Гц), 145,4 (д, J_{c-f}=7,8 Гц), 135,0 (д, J_{c-f}=9,2 Гц), 128,7, 124,7, 119,8 (д, J_{c-f}=10,9 Гц), 115,8 (д, J_{c-f}=21,9 Гц), 114,9, 105,9.

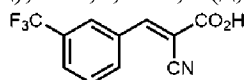


JXL032

(E)-2-Циано-3-(4-фторфенил)акриловая кислота (JXL032)

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,30 (с, 1H), 8,10 (м, 2H), 7,29 (м, 2H).

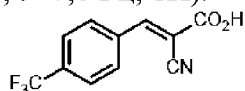
¹³C ЯМР (126 МГц, ДМСО-d₆) δ 165,2 (д, J_{c-f}=255,2 Гц), 163,5, 153,1, 133,3 (д, J_{c-f}=9,3 Гц), 128,3, 116,0 (д, J_{c-f}=22,4 Гц), 115,3, 103,2.



JXL033

(E)-2-циано-3-(3-(трифторметил)фенил)акриловая кислота (JXL033)

¹H ЯМР (500 МГц, CD₃OD) δ 8,24 (с, 1H), 8,17 (м, 2H), 7,80 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,70 (каж. т, J=7,8 Гц, 1H).

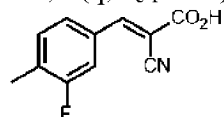


JXL034

(E)-2-Циано-3-(4-(трифторметил)фенил)акриловая кислота (JXL034)

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,39 (с, 1H), 8,17 (д, J=7,7 Гц, 2H), 7,84 (д, J=7,7 Гц, 2H).

¹³C ЯМР (126 МГц, ДМСО-d₆) δ 162,8, 152,6, 135,4, 133,1 (q, J_{c-f}=32,9 Гц), 131,0, 125,7, 123,7 (q, J_{c-f}=272,2 Гц), 114,8, 106,7.

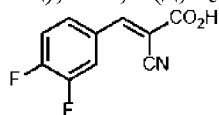


JXL042

(E)-2-Циано-3-(3-фтор-4-метилфенил)акриловая кислота (JXL042)

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,28 (с, 1H), 7,78 (м, 2H), 7,49 (т, J=8,0 Гц, 1H), 2,30 (с, 3H).

¹³C ЯМР (126 МГц, ДМСО-d₆) δ 163,6, 160,9 (д, J_{c-f}=244,6 Гц), 153,5, 133,0, 131,6 (д, J_{c-f}=7,5 Гц), 130,8 (д, J_{c-f}=17,6 Гц), 127,2, 117,9 (д, J_{c-f}=23,9 Гц), 116,4, 104,5, 15,0.

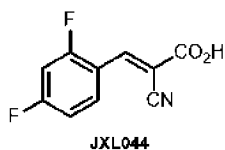


JXL043

(E)-2-Циано-3-(3,4-дифторфенил)акриловая кислота (JXL043)

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,32 (с, 1H), 8,09 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,94 (уш. с, 1H), 7,67 (д, J=8,8 Гц, 1H).

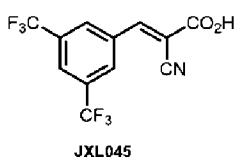
¹³C ЯМР (126 МГц, ДМСО-d₆) δ 163,3, 152,3, 152,2 (дд, J_{c-f}=255,4, 12,6 Гц), 149,9 (дд, J_{c-f}=248,2, 12,6 Гц), 129,8, 128,8, 120,1 (д, J_{c-f}=17,6 Гц), 119,1 (д, J_{c-f}=17,6 Гц), 116,3, 105,8.



(E)-2-Циано-3-(2,4-дифторфенил)акриловая кислота (JXL044)

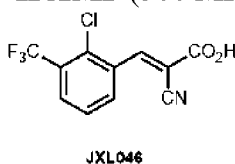
¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 14,2 (уш. с, 1H), 8,27 (с, 1H), 8,24 (м, 1H), 7,52 (м, 1H), 7,35 (дт, J=8,6, 2,2 Гц, 1H).

¹³C ЯМР (126 МГц, ДМСО-d₆) δ 165,5 (дд, J_{c-f}=255,8, 12,6 Гц), 163,1, 161,9 (дд, J_{c-f}=270,5, 12,6 Гц), 145,1, 131,1, 117,0, 115,9, 113,5 (д, J_{c-f}=22,7 Гц), 106,8, 105,6 (т, J_{c-f}=26,5 Гц).



(E)-3-(3,5-бис(трифторметил)фенил)-2-цианоакриловая кислота (JXL045)

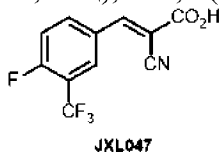
¹H ЯМР (500 МГц, CD₃OD) δ 8,59 (с, 2H), 8,48 (с, 1H), 8,19 (с, 1H).



(E)-3-(2-Хлор-3-(трифторметил)фенил)-2-цианоакриловая кислота (JXL046)

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,50 (с, 1H), 8,23 (д, J=7,7 Гц, 1H), 8,05 (д, J=7,4 Гц, 1H), 7,75 (каж. т, J=7,9 Гц, 1H).

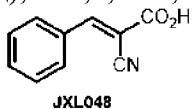
¹³C ЯМР (126 МГц, ДМСО-d₆) δ 162,6, 150,5, 134,4, 133,5, 132,1, 131,2, 128,9, 128,3 (q, J_{c-f}=30,2 Гц), 123,1 (q, J_{c-f}=274,1 Гц) 115,1, 111,1.



(E)-2-Циано-3-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)акриловая кислота (JXL047)

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,46 (дд, J=7,1, 1,8 Гц, 1H), 8,44 (с, 1H), 8,40 (м, 1H), 7,75 (м, 1H).

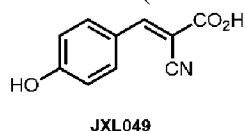
¹³C ЯМР (126 МГц, ДМСО-d₆) δ 163,3, 161,1 (д, J_{c-f}=262,1 Гц), 152,2, 137,6 (д, J_{c-f}=10,1 Гц), 130,5, 129,3, 122,6 (кв, J_{c-f}=272,8 Гц), 118,9 (д, J_{c-f}=21,2 Гц), 118,2 (квд, J_{c-f}=32,9, 12,6 Гц), 116,2, 106,3.



(E)-2-Циано-3-фенилакриловая кислота (JXL048)

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,33 (с, 1H), 8,02 (м, 2H), 7,59 (м, 3H).

¹³C ЯМР (126 МГц, ДМСО-d₆) δ 163,7, 154,9, 133,6, 132,0, 131,1, 129,8, 116,5, 104,3.

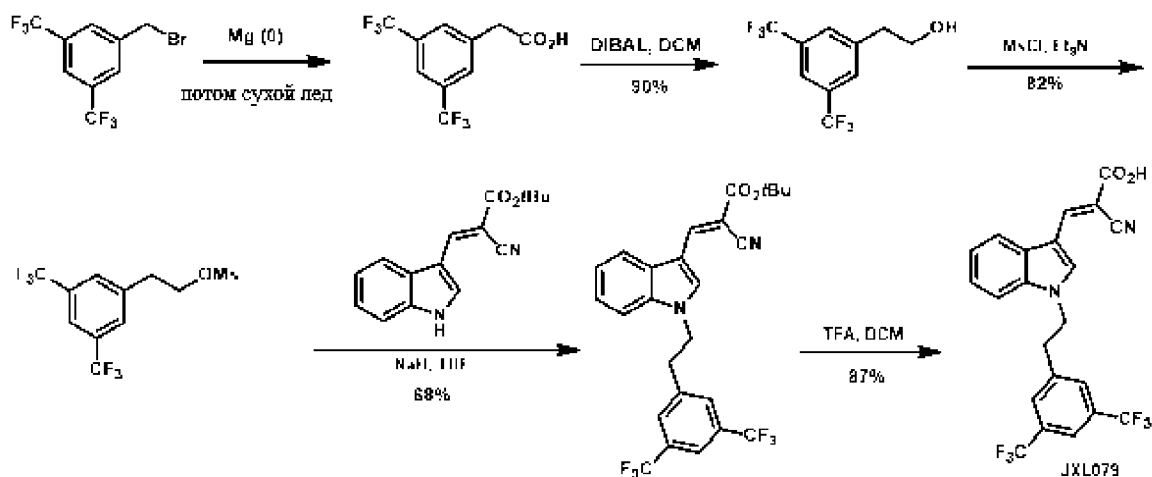


(E)-2-циано-3-(4-гидроксифенил)акриловая кислота (JXL049)

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,16 (с, 1H), 7,95 (д, J=8,8 Гц, 2H), 6,92 (д, J=8,8 Гц, 2H).

¹³C ЯМР (126 МГц, ДМСО-d₆) δ 164,2, 163,0, 153,7, 133,6, 122,8, 117,2, 116,3, 99,2.

Экспериментальные подробности синтеза JXL079



Колбу, содержащую порошок Mg (10 ммоль, 240 мг) и мешалку, герметично закрывали, вакуумировали и снова заполняли аргоном три раза. В реакционную колбу добавляли безводный диэтиловый эфир (32 мл) и бис(трифторметил)бензилбромид (8 ммоль, 1,46 мл). Реакционную смесь перемешивали и кипятили с обратным холодильником в течение 30 минут, а затем в реакционную колбу добавляли молотый порошок сухого льда (5 г). Через 1 ч реакция была завершена, как показано с помощью ТСХ. Избыток порошка Mg отфильтровывали и растворитель выпаривали в вакууме. К остатку добавляли 1 н. HCl (20 мл), осадок отфильтровывали и сушили с получением желаемой карбоновой кислоты.

Колбу с мешалкой закрывали, вакуумировали и трижды заполняли аргоном. В колбу добавляли безводный дихлорметан (20 мл) и DIBAL (1 М в гексанах, 6 ммоль, 6 мл). Неочищенную карбоновую кислоту (2 ммоль, 544 мг), растворенную в сухом дихлорметане (10 мл), добавляли в реакционную колбу при -78 °С. Через 2 часа реакция завершалась, как показано с помощью ТСХ, и затем ее гасили добавлением нас. раствора хлорида аммония (10 мл). Полученную смесь экстрагировали дихлорметаном (20 мл × 3) и органические фазы объединяли и упаривали на роторном испарителе. Остаток очищали колоночной флэш-хроматографией (гексаны:этилацетат=10:1) с получением желаемого продукта **2-(3,5-бис(трифторметил)фенил)этан-1-ола** (выход: 90%, 464 мг).

К раствору 2-(3,5-бис(трифторметил)фенил)этан-1-ола (0,2 ммоль, 51,6 мг) в

дихлорметане (2 мл) добавляли триэтиламин (0,22 ммоль, 31 мкл) и мезилхлорид (MsCl, 0,2 ммоль, 17 мкл) при 0 °С. После перемешивания в течение 1 часа реакция была завершена, как показано с помощью ТСХ. Растворитель удаляли, пропуская воздух над открытой колбой. Остаток очищали колоночной флэш-хроматографией (гексаны:этилацетат=10:1), получая требуемый продукт **3,5-бис(трифторметил)фенетил метансульфонат** (выход: 82%, 55,1 мг).

Колбу, содержащую NaN (60%, 0,22 ммоль, 8,8 мг) и мешалку, герметично закрывали, вакуумировали и заполняли аргоном три раза. Безводный ТГФ (3 мл) и раствор *трет*-бутил (Е)-2-циано-3-(1Н-индол-3-ил)акрилата (0,2 ммоль, 53,6 мг) в ТГФ (2 мл) добавляли в реакционную колбу. Реакционную смесь перемешивали в течение 30 минут и затем добавляли 3,5-бис(трифторметил)фенетилметансульфонат (0,164 ммоль, 55,1 мг) в 2 мл ТГФ. Реакционную смесь перемешивали в течение 24 часов и гасили насыщ. раствором NH₄Cl. Полученную смесь экстрагировали дихлорметаном (4 мл × 3) и органические фазы объединяли и упаривали на роторном испарителе. Остаток очищали колоночной флэш-хроматографией (гексаны:этилацетат=10:1), получая требуемый продукт ***трет*-бутил (Е)-3-(1-(3,5-бис(трифторметил)фенетил)-1Н-индол-3-ил)-2-циано-акрилат** (выход: 68%, 69 мг).

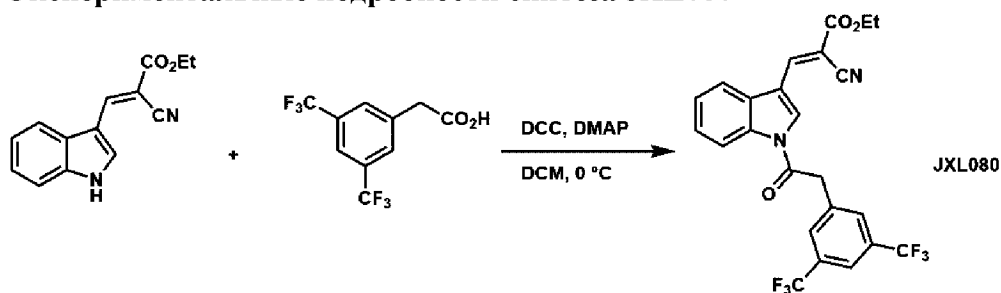
К раствору метил-*трет*-бутил (Е)-3-(1-(3,5-бис(трифторметил)фенетил)-1Н-индол-3-ил)-2-цианоакрилата (0,1 ммоль, 50,8 мг) в дихлорметане (2 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (3 экв., 0,3 ммоль, 34 мкл). Реакционную смесь перемешивали при 21 °С в течение 30 мин и выпадало твердое вещество желтого цвета. После завершения реакции, как показано с помощью ТСХ, реакционный растворитель выпаривали, пропуская воздух через открытую колбу. Твердое вещество промывали 2 мл смеси растворителей (гексаны/EtOAc=5:1) от 5 до 10 раз и контролировали с помощью ТСХ, пока все неполярные примеси не исчезли. Наконец, чистота продукта была проверена с помощью ЯМР, выход: 87%, 39 мг.

(Е)-3-(1-(3,5-Бис(трифторметил)фенэтил)-1Н-индол-3-ил)-2-цианоакриловая кислота (JXL079)

¹H ЯМР (500 МГц, CD₃OD) δ 8,51 (с, 1H), 8,14 (с, 1H), 7,83 (д, J=7,3 Гц, 1H), 7,74 (с, 1H), 7,52 (м, 3H), 7,31 (м, 2H), 4,64 (т, J=6,4 Гц, 2H), 3,35 (т, J=6,3 Гц, 2H).

¹³C ЯМР (126 МГц, CD₃OD) δ 165,3, 145,3, 141,1, 136,1, 133,6, 131,3 (q, J_{c-f}=32,8 Гц), 129,3, 128,3, 123,7, 123,3 (q, J_{c-f}=272,5 Гц), 122,3, 120,3, 118,1, 117,6, 110,6, 109,6, 94,1, 47,8, 35,0.

Экспериментальные подробности синтеза JXL080



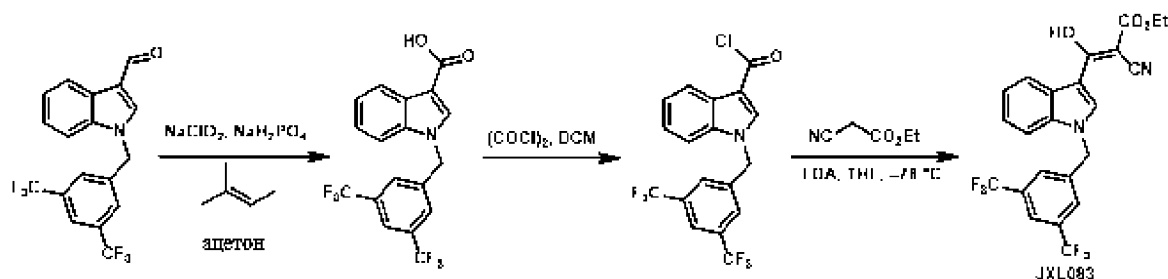
К раствору этил (Е)-2-циано-3-(1Н-индол-3-ил)акрилата (0,5 ммоль, 112 мг) в дихлорметане (5 мл) добавляли 2-(3,5-бис(трифторметил)фенил)уксусную кислоту (0,55 ммоль, 150 мг), DMAP (каталитическое количество, 6 мг) и DCC (0,5 ммоль, 103 мг) при 0 °С. Смеси давали нагреться до 21 °С и перемешивали в течение ночи. Белый осадок отфильтровывали, и полученный раствор концентрировали в вакууме. Твердое вещество очищали колоночной флэш-хроматографией (гексаны:этилацетат=10:1), получая желаемый продукт (выход: 78%, 192,6 мг).

Этил (Е)-3-(1-(2-(3,5-бис(трифторметил)фенил)ацетил)-1Н-индол-3-ил)-2-цианоакрилат (JXL080)

¹Н ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 8,90 (с, 1Н), 8,52 (с, 1Н), 8,49 (д, J=8,1 Гц, 1Н), 7,88 (с, 1Н), 7,86 (с, 2Н), 7,78 (д, J=7,5 Гц, 1Н), 7,47 (м, 2Н), 4,50 (с, 2Н), 4,41 (кв, J=7,1 Гц, 2Н), 1,43 (т, J=7,1 Гц, 3Н).

¹³С ЯМР (126 МГц, CDCl₃) δ 168,0, 162,2, 144,2, 135,6, 134,4, 132,3 (q, J_{c-f}=33,6 Гц), 130,1, 129,8, 128,8, 127,8, 127,3, 125,5, 123,1 (q, J_{c-f}=273,3 Гц), 118,3, 117,1, 117,0, 115,9, 101,8, 62,8, 41,9, 14,3.

Экспериментальные подробности синтеза JXL083



К раствору 1-(3,5-бис (трифторметил)бензил)-1Н-индол-3-карбальдегида (10 ммоль, 3,71 г) в ацетоне (60 мл) добавляли 2-метил-2-бутен (9 мл), NaH₂PO₄ (3 экв., 4,4 г) и NaClO₂ (6,6 ммоль, 6 г) в 6 мл воды. Реакционную смесь перемешивали при 21 °С в течение 24 часов. После завершения реакции, как показано с помощью ТСХ, реакционный растворитель выпаривали на ротаторном испарителе. Сырой материал растворяли в этилацетате (30 мл) и воде (30 мл) и экстрагировали этилацетатом (30 мл × 3). Органическую фазу объединяли, сушили сульфатом натрия и упаривали на ротаторном испарителе. Твердое вещество очищали колоночной флэш-хроматографией (гексаны:этилацетат=2:1), получая требуемый продукт **1-(3,5-бис(трифторметил)бензил)-1Н-индол-3-карбоновую кислоту** (выход: 89%, 3,44 г).

Круглодонную колбу объемом 100 мл с мешалкой, содержащей карбоновую кислоту (5 ммоль, 1935 мг) из предыдущего этапа, герметично закрывали, вакуумировали и снова заполняли аргоном три раза. В колбу добавляли 50 мл дихлорметана и по каплям оксалилхлорид (25 ммоль, 2,1 мл). Реакционную смесь перемешивали при 21 °С в течение 1,5 ч. Реакционный растворитель выпаривали в вакууме и полученное соединение использовали для следующей стадии.

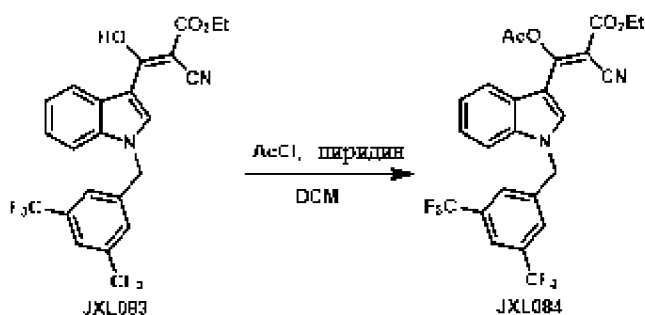
Закрывали 100 мл круглодонную колбу с мешалкой, вакуумировали и снова

заполняли аргоном три раза. Диизопропиламин (5,5 ммоль, 765 мкл) и ТГФ (10 мл) добавляли в колбу и охлаждали ее до $\sim 78^\circ\text{C}$. В колбу медленно добавляли $n\text{-BuLi}$ (2,5 М в гексане, 5 ммоль, 2 мл). После перемешивания смеси в течение 30 минут в колбу медленно добавляли раствор этил 2-цианоацетата (5 ммоль, 590 мкл) в ТГФ (10 мл). После перемешивания смеси в течение 1 часа к реакционной смеси медленно добавляли раствор ацилхлорида (5 ммоль с предыдущей стадии) в ТГФ (5 мл). Через 1 ч реакцию гасили добавлением водного 1 М раствора HCl (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (10 мл $\times$ 3). Органическую фазу объединяли, сушили сульфатом натрия и упаривали ротаторным испарителем. Твердое вещество очищали колоночной флэш-хроматографией (гексаны:этилацетат=10:1), получая требуемый продукт **Этил (Z)-3-(1-(3,5-бис(трифторметил)бензил)-1H-индол-3-ил)-2-циано-3-гидроксиакрилат (JXL083)** (выход: 80%, 1,93 г).

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 14,61 (с, 1H), 8,67 (с, 1H), 8,31 (дд, $J=7,0$ 1,3 Гц, 1H), 7,84 (с, 1H), 7,57 (с, 2H), 7,33 (м, 2H), 7,21 (д, $J=7,4$ Гц, 1H), 5,53 (с, 2H), 4,40 (кв, $J=7,1$ Гц, 2H), 1,41 (т, $J=7,1$ Гц, 3H).

^{13}C ЯМР (126 МГц, CDCl_3) δ 179,1, 172,2, 138,1, 136,0, 135,7, 132,7 (q, $J_{\text{C-F}}=33,6$ Гц), 126,9, 124,5, 123,7, 123,6, 122,6, 122,9 (q, $J_{\text{C-F}}=273,4$ Гц), 121,8, 118,3, 110,1, 109,6, 73,1, 62,3, 50,4, 14,3.

Экспериментальные подробности синтеза JXL084

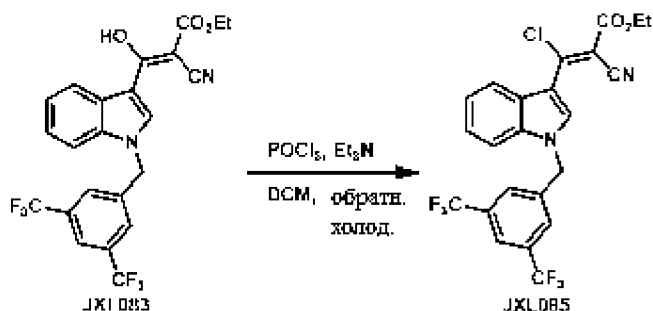


К раствору **JXL083** (0,5 ммоль, 240 мг) в дихлорметане (10 мл) добавляли пиридин (0,5 ммоль, 40 мкл) и ацетилхлорид (1,0 ммоль, 84 мкл). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа, и ТСХ показала, что реакция завершилась. Реакционный растворитель выпаривали, пропуская воздух над открытой колбой. Остаток очищали колоночной флэш-хроматографией (гексаны:этилацетат=10:1) с получением желаемого продукта **Этил (Z)-3-ацетокси-3-(1-(3,5-бис(трифторметил)бензил)-1H-индол-3-ил)-2-цианоакрилат (JXL084)** (выход: 86%, 225 мг).

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 8,56 (с, 1H), 7,90 (м, 1H), 7,85 (с, 1H), 7,61 (с, 2H), 7,32 (м, 2H), 7,24 (м, 1H), 5,51 (с, 2H), 4,29 (кв, $J=7,1$ Гц, 2H), 2,48 (с, 3H), 1,36 (т, $J=7,1$ Гц, 3H).

^{13}C ЯМР (126 МГц, CDCl_3) δ 166,9, 161,4, 137,7, 136,2, 135,5, 132,8 (q, $J_{\text{C-F}}=33,9$ Гц), 127,0, 126,7, 124,6, 123,6, 122,8 (q, $J_{\text{C-F}}=273,4$ Гц), 122,7, 121,8, 117,7, 110,7, 109,8, 89,3, 61,8, 50,5, 29,7, 21,3, 14,2.

Экспериментальные подробности синтеза JXL085

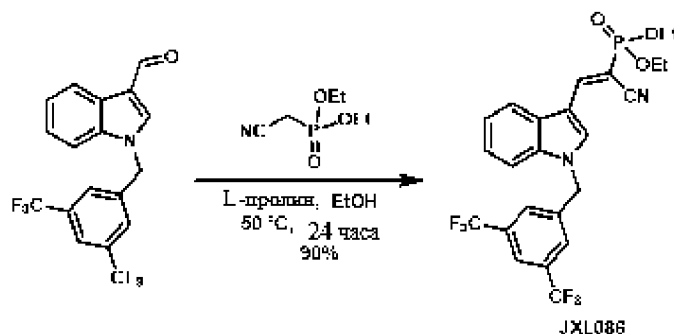


К раствору **JXL083** (0,5 ммоль, 240 мг) в дихлорметане (10 мл) добавляли триэтиламин (1,0 ммоль, 139,5 мкл) и фосфорилхлорид (0,55 ммоль, 520 мкл). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа при кипячении с обратным холодильником, и ТСХ показала, что реакция завершилась. Реакционный растворитель выпаривали, пропуская воздух над открытой колбой. Остаток очищали колоночной флэш-хроматографией (гексан:этилацетат=10:1) с получением желаемого продукта **Этил (Z)-3-(1-(3,5-бис(трифторметил)бензил)-1H-индол-3-ил)-3-хлор-2-цианоакрилат (JXL085)** (выход: 84%, 210 мг).

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 7,91 (с, 1H), 7,85 (с, 1H), 7,77 (м, 1H), 7,65 (с, 2H), 7,63 (с, 1H), 7,30 (м, 2H), 5,48 (с, 2H), 4,18 (кв, J=7,1 Гц, 2H), 1,18 (т, J=7,1 Гц, 3H).

¹³C ЯМР (126 МГц, CDCl₃) δ 161,0, 155,6, 138,1, 136,2, 135,4, 133,4, 132,7 (q, J_{c-f}=33,7 Гц), 127,1, 126,6, 124,5, 124,3, 122,8 (q, J_{c-f}=273,4 Гц), 121,5, 115,8, 122,1, 110,4, 102,5, 62,4, 50,0, 13,9.

Экспериментальные подробности синтеза JXL086



Диэтил (E)-(2-(1-(3,5-бис(трифторметил)бензил)-1H-индол-3-ил)-1-циановинил)фосфонат (JXL086)

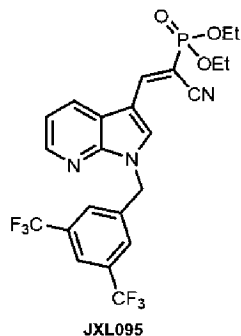
К раствору 1-(3,5-бис (трифторметил)бензил)-1H-индол-3-карбоксальдегида (1 ммоль, 371 мг) в этаноле (3 мл) добавляли диэтилцианометилфосфат (1,3 экв., 1,3 ммоль, 204 мкл) и L-пролин (40% мол., 0,4 ммоль, 58 мг). Реакционную смесь перемешивали при 50 °C в течение 24 часов. После завершения реакции, как указано методом ТСХ, реакционный растворитель выпаривали, пропуская воздух через открытую колбу. Твердое вещество очищали колоночной флэш-хроматографией (гексан:этилацетат=2:1), получая желаемый продукт **JXL086** (выход: 90%, 477 мг).

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 8,55 (с, 1H), 8,33 (д, J=19,7 Гц, 1H), 7,86 (д, J=7,9 Гц,

1H), 7,83 (с, 1H), 7,58 (с, 2H), 7,31 (м, 2H), 7,22 (м, 1H), 5,54 (с, 2H), 4,21 (м, 4H), 1,39 (т, J=7,0 Гц, 6H).

¹³C ЯМР (126 МГц, CDCl₃) δ 149,8, 138,3, 135,8, 132,7 (кв, J_{c-f}=33,7 Гц), 132,6, 128,2, 126,8, 124,5, 123,0, 122,9 (кв, J_{c-f}=273,4 Гц), 122,5, 119,0, 117,8 (д, J_{c-p}=11,3 Гц), 112,2 (д, J_{c-p}=18,9 Гц), 110,3, 91,6 (д, J_{c-p}=207,9 Гц), 63,2, 50,4, 16,3.

JXL095 был синтезирован тем же путем, что и **JXL086**.

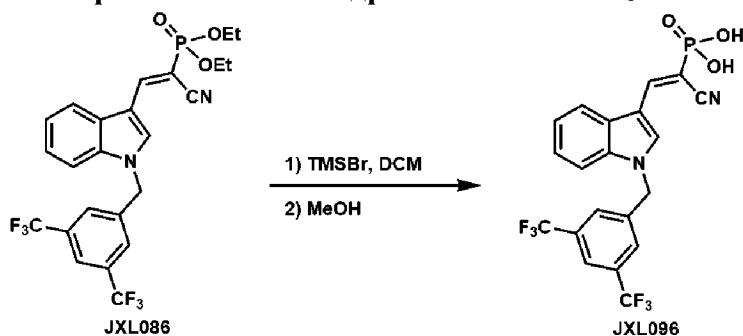


Диэтил (E)-(2-(1-(3,5-бис(трифторметил)бензил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-1-циановинил)фосфонат (JXL095)

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 8,58 (с, 1H), 8,46 (дд, J=4,7, 1,4 Гц, 1H), 8,24 (д, J=19,5 Гц 1H), 8,20 (дд, J=8,0, 1,4 Гц, 1H), 7,82 (с, 1H), 7,77 (с, 2H), 7,32 (дд, J=8,0, 4,7 Гц, 1H), 5,67 (с, 2H), 4,22 (м, 4H), 1,40 (т, J=7,1 Гц, 6H).

¹³C ЯМР (126 МГц, CDCl₃) δ 149,2 (д, J_{c-p}=8,2 Гц), 147,4, 145,6, 138,6, 132,4 (кв, J_{c-f}=33,7 Гц), 132,0, 127,9, 127,8, 123,0 (кв, J_{c-f}=273,4 Гц), 122,4, 119,9, 118,9, 117,4 (д, J_{c-p}=11,3 Гц), 110,5 (д, J_{c-p}=19,5 Гц), 92,8 (д, J_{c-p}=205,1 Гц), 63,4, 48,3, 16,3.

Экспериментальные подробности синтеза JXL096



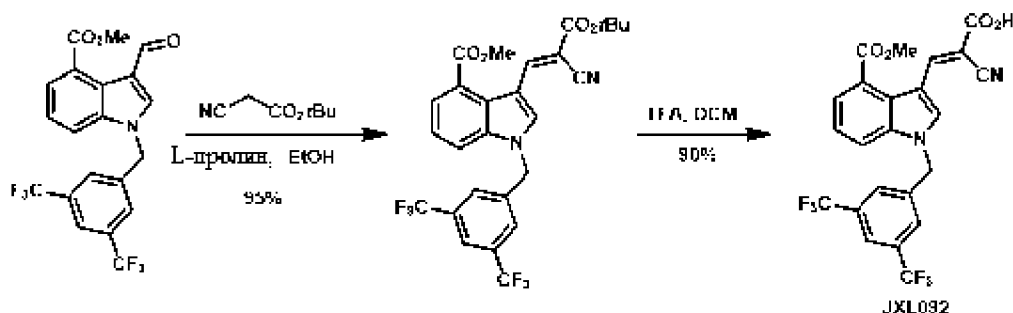
(E)-(2-(1-(3,5-Бис(трифторметил)бензил)-1H-индол-3-ил)-1-циановинил)фосфовая кислота (JXL096)

Раствор **JXL086** (30 мг, 0,057 ммоль) в дихлорметане (2 мл) охлаждали до 0 °С и по каплям добавляли бромтриметилсилан (40 мкл, 0,3 ммоль) в атмосфере аргона. Смесь нагревали до 21 °С и перемешивали в течение 12 часов. Растворитель выпаривали в вакууме и полученный остаток затем растворяли в метаноле (2 мл). Смесь перемешивали при 21 °С в течение 2 часов. Выпаривание всех летучих веществ в вакууме дало фосфорную кислоту **JXL096** (выход: 92%, 25 мг).

¹H ЯМР (500 МГц, CD₃OD) δ 8,58 (с, 1H), 8,25 (д, J=19,6 Гц, 1H), 7,90 (с, 1H), 7,87 (м, 1H), 7,76 (с, 2H), 7,45 (м, 1H), 7,31 (м, 2H), 5,75 (с, 2H).

^{13}C ЯМР (126 МГц, CD_3OD) δ 146,7 ($J_{\text{с-р}}=7,2$ Гц), 140,2, 136,1, 132,1, 131,9 (кв, $J_{\text{с-ф}}=33,7$ Гц), 128,0, 127,2, 123,8, 122,3, 123,2 (кв, $J_{\text{с-ф}}=273,4$ Гц), 121,4, 118,2, 117,4 (д, $J_{\text{с-р}}=11,3$ Гц), 111,5 ($J_{\text{с-р}}=18,4$ Гц), 110,5, 94,6 (д, $J_{\text{с-р}}=201,2$ Гц), 49,1.

Экспериментальные подробности синтеза JXL092



К раствору метил 1-(3,5-бис(трифторметил) бензил)-3-формил-1H-индол-4-карбоксилата (1 ммоль, 429 мг) в этаноле (3 мл) добавляли *tert*-бутил 2-цианоацетат (1,3 экв., 1,3 ммоль, 183 мкл) и L-пролин (40 мол.%, 0,4 ммоль, 58 мг). Реакционную смесь перемешивали при 21 °С в течение 12 ч, и желтое твердое вещество постепенно выпадало в осадок. После завершения реакции в реакционную смесь добавляли ледяную воду (2 мл). Твердое вещество отделяли фильтрованием через воронку Бюхнера, промывали водой (2 мл $\times$ 3) и сушили, получая желаемый продукт, выход: 95%, 524 мг.

(E)-3-(1-(3,5-Бис(трифторметил)бензил)-4-(метоксикарбонил)-1H-индол-3-ил)-2-цианоакриловая кислота (JXL092)

К раствору метил (E)-1-(3,5-бис(трифторметил) бензил)-3-(3-(трет-бутоксид)-2-циано-3-оксопроп-1-ен-1-ил)-1H-индол-4-карбоксилата (0,5 ммоль, 276 мг) в дихлорметане (2 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (3 экв., 1,5 ммоль, 0,2 мл). Реакционную смесь перемешивали при 21 °С в течение 30 мин и выпадало твердое вещество желтого цвета. После завершения реакции, как показано с помощью ТСХ, реакционный растворитель выпаривали, пропуская воздух через открытую колбу. Твердое вещество промывали 2 мл смеси растворителей (гексаны/ EtOAc =5:1) от 5 до 10 раз и контролировали с помощью ТСХ, пока все неполярные примеси не исчезли. Наконец, чистота продукта была проверена с помощью ЯМР, выход: 90%, 223 мг.

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 9,09 (с, 1H), 8,58 (с, 1H), 7,75 (д, $J=7,5$ Гц, 1H), 7,68 (с, 1H), 7,47 (с, 2H), 7,34 (д, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,20 (каж. т, $J=7,9$ Гц, 1H), 5,51 (с, 2H), 3,87 (с, 3H).

^{13}C ЯМР (126 МГц, CDCl_3) δ 167,8, 165,1, 149,5, 138,2, 137,2, 134,8, 132,3 (q, $J_{\text{с-ф}}=33,7$ Гц), 126,8, 126,2, 125,5, 124,8, 123,3, 122,8 (q, $J_{\text{с-ф}}=273,4$ Гц), 122,3 118,2, 114,7, 110,9, 97,2, 52,4, 50,2.

Экспериментальные подробности синтеза JXL094

Скорости выработки лактата обработанными клетками показаны на ФИГ. 8, 9 и 12. Как и ожидалось, исходя из настоящего описания, поскольку они являются аналогами UK-5099, большинство новых соединений анализировали на увеличение продуцирования лактата. Кроме того, общее количество клеток после обработки аналогами UK-5099 показано на Фигуре 13. Большинство соединений переносились клетками. Отдельный

анализ проводили для расчета EC50 некоторых соединений, как показано на ФИГ. 10.

Example 3: In vivo тест Иллюстративных Соединений

Чтобы определить эффективность соединений в цикле роста волос, мышей брили на 50 день после родов и через день местно обрабатывали соединением, раскрытым в этом документе, суспендированным в лосьоне через день в течение 2 недель, и фотографировали. Как показано на ФИГ. 11, все аналоги, которые показали способность стимулировать продуцирование лактата в анализе *in vitro*, были также способны стимулировать рост волос в течение 2 недель.

Включение признаков путем ссылки

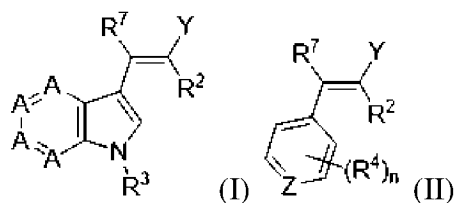
Все публикации, патенты, упомянутые в данном документе, включены в данный документ посредством ссылки в той же степени, в которой каждая индивидуальная публикация, патент, специфично и индивидуально указана для включения посредством ссылки. В случае конфликта настоящая заявка, включая любые определения в этом документе, будет иметь преимущественную силу.

Эквиваленты

Хотя были обсуждены конкретные варианты осуществления предмета изобретения, приведенное выше описание является иллюстративным, а не ограничивающим. Многие варианты изобретения станут очевидными для специалистов в данной области техники после рассмотрения этого описания и формулы изобретения ниже. Полный объем изобретения должен быть определен посредством ссылки на формулу изобретения вместе с их полным объемом эквивалентов и описания вместе с такими вариантами.

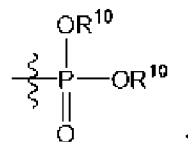
ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы I или II,



где:

каждый A независимо представляет собой CH, CR⁴ или N;



Y представляет собой карбоксил, сложный эфир, амид или

Z представляет собой CH, CR⁴ или N.

R² представляет собой CN или карбоксил;

R³ представляет собой H, арил, аралкил или аралкилацил и необязательно замещен одним или несколькими R⁵, причем каждый R⁵ независимо выбран из алкила, алкокси или галогена;

каждый представитель R⁴ независимо представляет собой алкил, карбоксил, галоген, гидроксид, сложный эфир или CN;

R⁷ представляет собой водород, алкил, галоген, гидроксид, алкокси или ацилокси;

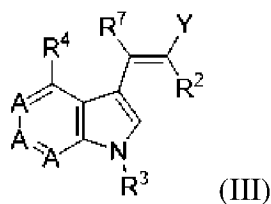
R¹⁰ представляет собой водород или алкил; и

n равно 0-4;

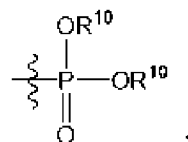
или их фармацевтически приемлемая соль.

2. Соединение по п. 1, где Z представляет собой CH или N.

3. Соединение по п. 1, представляющее собой соединение формулы III,



где



Y представляет собой карбоксил, сложный эфир, амид или

R² представляет собой CN или карбоксил;

R³ представляет собой H, арил, аралкил или аралкилацил и необязательно замещен одним или несколькими R⁵, причем каждый R⁵ независимо выбран из алкила, алкокси или галогена;

каждый представитель R⁴ независимо представляет собой алкил, карбоксил,

галоген, гидроксид, сложный эфир или CN;

R^6 представляет собой H, алкил или циклоалкил; и

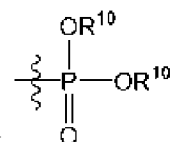
R^7 представляет собой водород, алкил, галоген, гидроксил, алкокси или ацилокси;

R^{10} представляет собой водород или алкил

R^{11} представляет собой H или алкил; и

n равно 0-4;

или их фармацевтически приемлемая соль.



4. Соединение по любому из пп. 1-3, где Y представляет собой

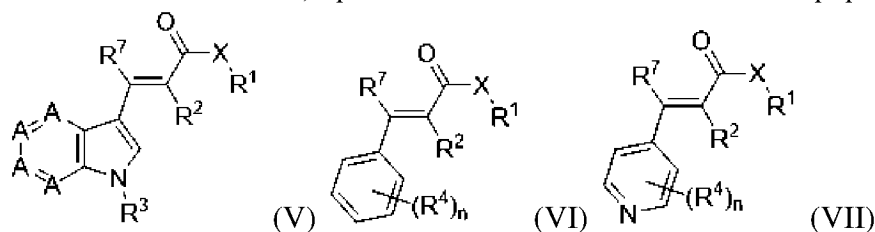
5. Соединение по п. 4, где R^{10} представляет собой H.

6. Соединение по п. 4, где R^{10} представляет собой алкил (например, этил).

7. Соединение по любому из пп. 1-3, где Y представляет собой сложный эфир или амид.

8. Соединение по любому из пп. 3-7, где R^{11} представляет собой алкил (например, метил).

9. Соединение по п. 1, представляющее собой соединение формулы V, VI или VII,



где:

каждый A независимо представляет собой CH, CR^4 или N;

X представляет собой NR^6 или O;

R^1 представляет собой H или низший алкил; или R^1 и R^6 или R^1 и R^2 вместе с атомами, которые их разделяют, образуют гетероцикл;

R^2 представляет собой CN или карбоксил;

R^3 представляет собой H, арил, аралкил или аралкилацил и необязательно замещен одним или несколькими R^5 , причем каждый R^5 независимо выбран из алкила, алкокси или галогена;

каждый представитель R^4 независимо представляет собой алкил, карбоксил, галоген, гидроксид или CN;

R^6 представляет собой H, алкил или циклоалкил;

R^7 представляет собой водород, алкил, галоген, гидроксил, алкокси или ацилокси;

и

n равно 0-4;

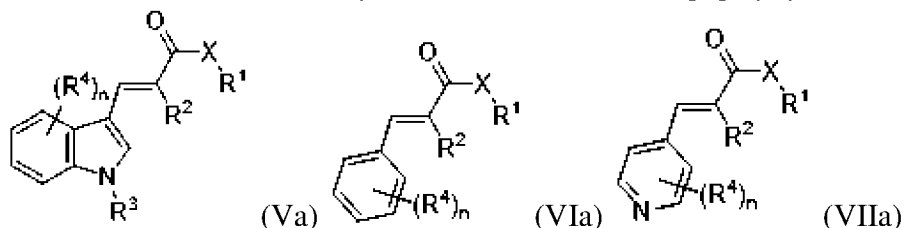
или их фармацевтически приемлемая соль.

10. Соединение по любому из пп. 1-9, где по меньшей мере один A представляет

с собой N.

11. Соединение по любому из пп. 1-10, где ровно один А представляет собой Н.

12. Соединение по любому из пп. 1-11, имеющее формулу Va, VIa или VIIa:



где:

X представляет собой NR^6 или O;

R^1 представляет собой H или низший алкил;

R^2 представляет собой CN или карбоксил; или R^1 и R^2 вместе с атомами, которые их разделяют, образуют гетероцикл;

R^3 представляет собой H, фенил или бензил и необязательно замещен одним или несколькими R^5 , причем каждый R^5 независимо выбран из алкила, алкокси или галогена;

каждый представитель R^4 независимо выбран из алкила, карбоксила, галогена, гидрокси или CN; и

R^6 выбран из H, алкила или циклоалкила;

n равно 0-4;

или их фармацевтически приемлемая соль.

13. Соединение по любому из пп. 8-12, где X представляет собой NH.

14. Соединение по любому из пп. 8-12, где X представляет собой O.

15. Соединение по любому из пп. 9-12, где R^1 представляет собой H.

16. Соединение по любому из пп. 9-12, где R^1 представляет собой низший алкил.

17. Соединение по любому из пп. 9-12, где R^1 и R^6 вместе с атомами, которые их разделяют, составляют гетероцикл (например, морфолин).

18. Соединение по любому из пп. 9-13, где R^6 представляет собой водород.

19. Соединение по любому из пп. 9-18, где R^2 представляет собой CN.

20. Соединение по любому из пп. 9-18, где R^2 представляет собой карбоксил.

21. Соединение по любому из пп. 9-13, где R^1 и R^2 вместе с атомами, которые их разделяют, составляют гетероцикл, выбранный из тиазолидин-2,4-дион-5-илидена или 2-иминотиазолидин-4-он-5-илидена.

22. Соединение по любому из пп. 12-21, имеющее формулу Va.

23. Соединение по любому из пп. 12-21, имеющее формулу VIa.

24. Соединение по любому из пп. 1-23, где R^3 представляет собой H.

25. Соединение по любому из пп. 1-23, где R^3 представляет собой фенил.

26. Соединение по любому из пп. 1-23, где R^3 представляет собой фенил и замещен одним или несколькими R^5 .

27. Соединение по п. 26, где R^3 замещен одним R^5 и где R^5 представляет собой алкокси.

28. Соединение по п. 26 или 27, где R^3 представляет собой аралкил (например, бензил или фенетил).

29. Соединение по п. 26 или 27, где R^3 представляет собой аралкил.

30. Соединение по п. 26 или 27, где R^3 представляет собой аралкилацил (например, фенилацетил).

31. Соединение по п. 26 или 27, где R^3 представляет собой бензил.

32. Соединение по п. 26 или 27, где R^3 представляет собой бензил и замещен одним или несколькими R^5 .

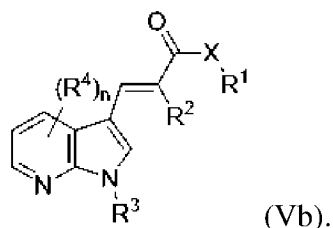
33. Соединение по п. 26 или 27, где R^3 представляет собой аралкил (например, бензил или фенетил) и замещен одним или несколькими R^5 (предпочтительно на фенильном кольце).

34. Соединение по п. 26 или 27, где R^3 представляет собой аралкилацил (например, фенилацетил) и замещен одним или несколькими R^5 (предпочтительно на фенильном кольце).

35. Соединение по любому из пп. 32-33, где R^3 замещен одним или двумя R^5 , и причем каждый R^5 независимо выбран из фторалкила или фтора.

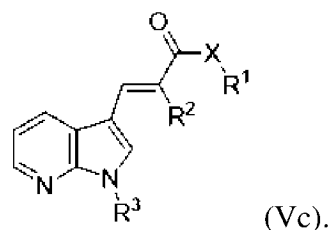
36. Соединение по п. 35, где R^3 замещен двумя R^5 , и причем каждый R^5 представляет собой трифторметил.

37. Соединение по любому из пп. 9-36, представленное формулой Vb:



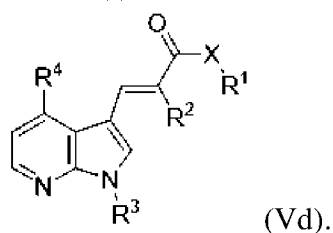
38. Соединение по любому из пп. 12-37, где n равно 0.

39. Соединение по п. 38, представленное формулой Vc:

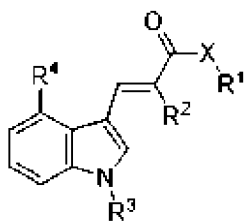


40. Соединение по любому из пп. 12-37, где n равно 1.

41. Соединение по п. 40, представленное формулой Vd:



42. Соединение по п. 40, представленное формулой Ve:



(Ve).

43. Соединение по любому из пп. 40-42, где R^4 выбран из галогена или галогеналкила.

44. Соединение по п. 43, где R^4 представляет собой галоген (например, хлор или бром).

45. Соединение по любому из пп. 9-21, имеющее формулу VI.

46. Соединение по любому из пп. 9-21, имеющее формулу VIa.

47. Соединение по п. 45 или 46, где n равно 0.

48. Соединение по п. 45 или 46, где n равно 2 и R^4 выбран из галогена или галогеналкила.

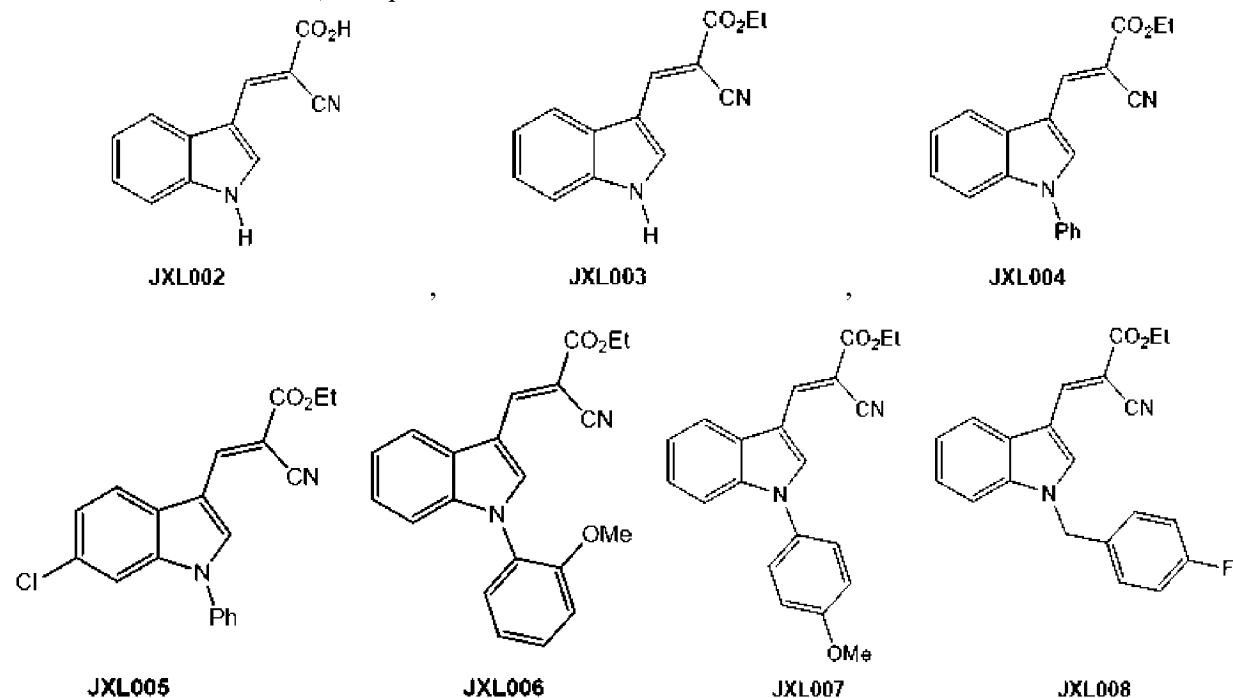
49. Соединение по любому из пп. 9-21, имеющее формулу VII.

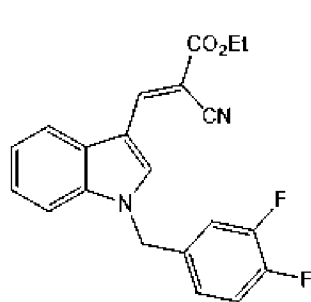
50. Соединение по любому из пп. 9-21, имеющее формулу VIIa.

51. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где R^7 представляет собой водород, гидроксил, галоген (например, хлор) или ацилокси (например, ацетилокси).

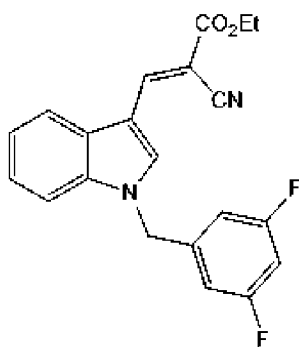
52. Соединение по п. 51, где R^7 представляет собой гидроксил, галоген (например, хлор) или ацилокси (например, ацетилокси).

53. Соединение, выбранное из

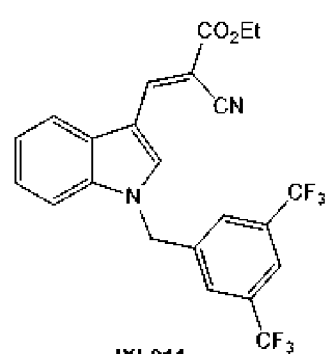




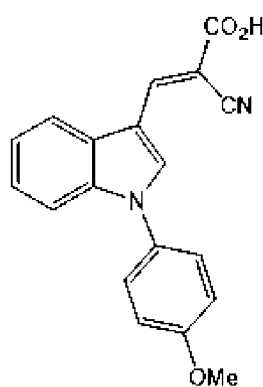
JXL009



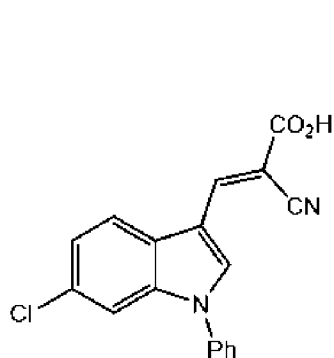
JXL010



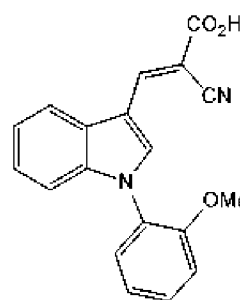
JXL011



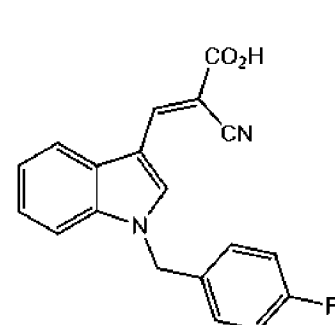
JXL012



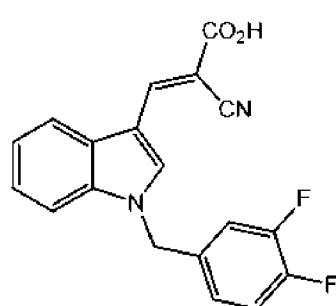
JXL013



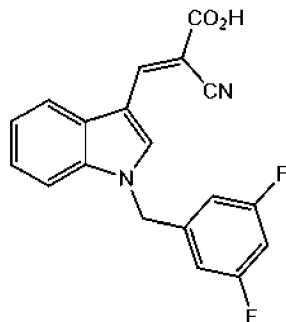
JXL014



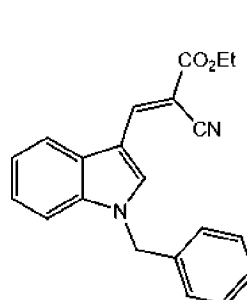
JXL015



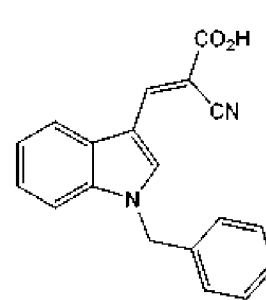
JXL016



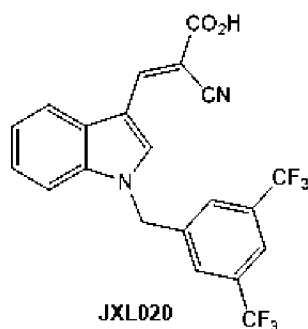
JXL017



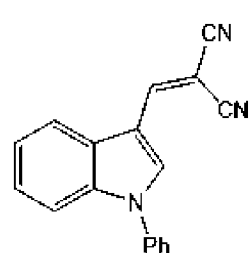
JXL018



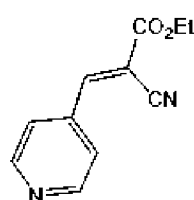
JXL019



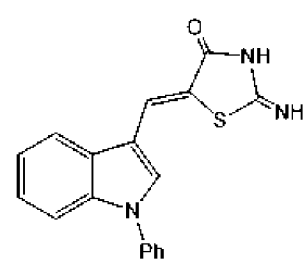
JXL020



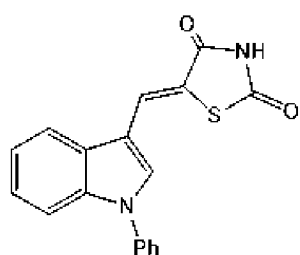
JXL021



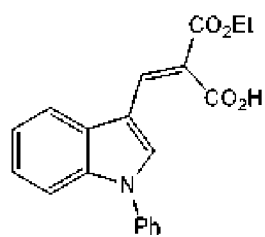
JXL022



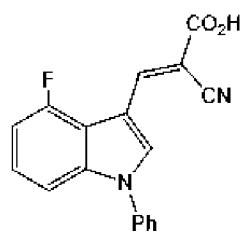
JXL023



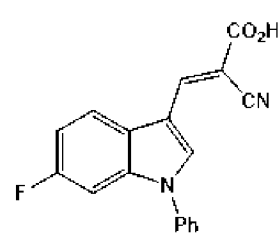
JXL024



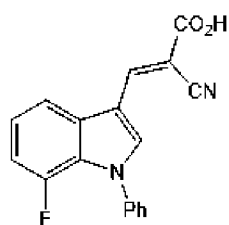
JXL025



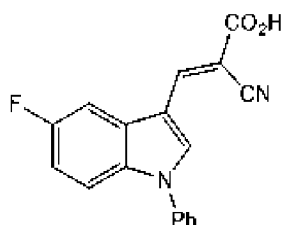
JXL026



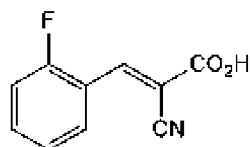
JXL027



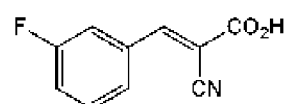
JXL028



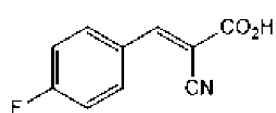
JXL029



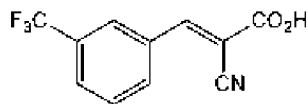
JXL030



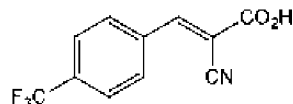
JXL031



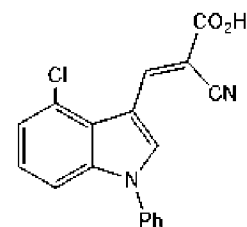
JXL032



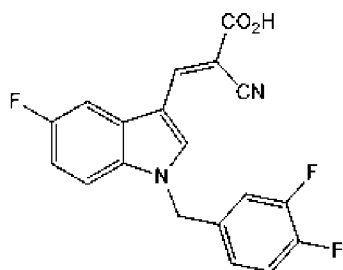
JXL033



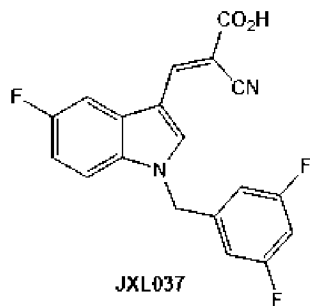
JXL034



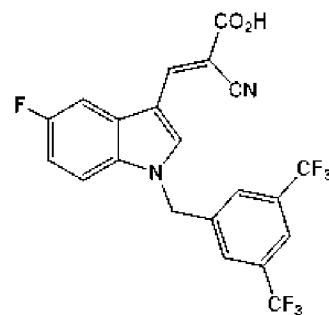
JXL035



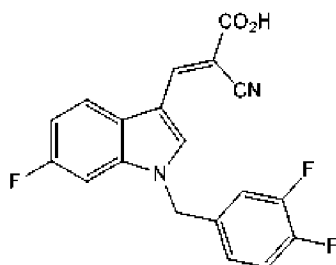
JXL036



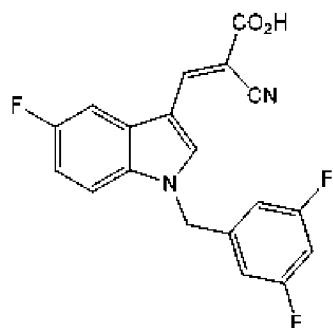
JXL037



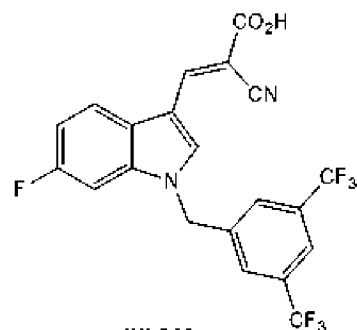
JXL038



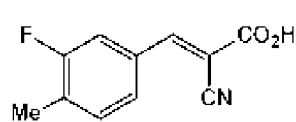
JXL039



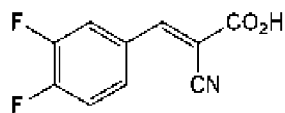
JXL040



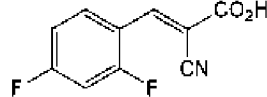
JXL041



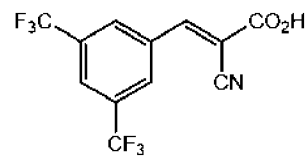
JXL042



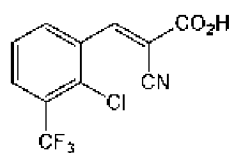
JXL043



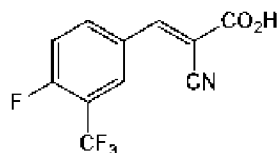
JXL044



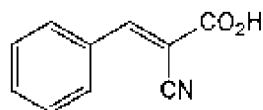
JXL045



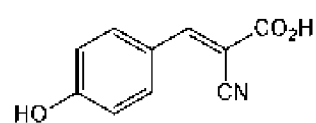
JXL046



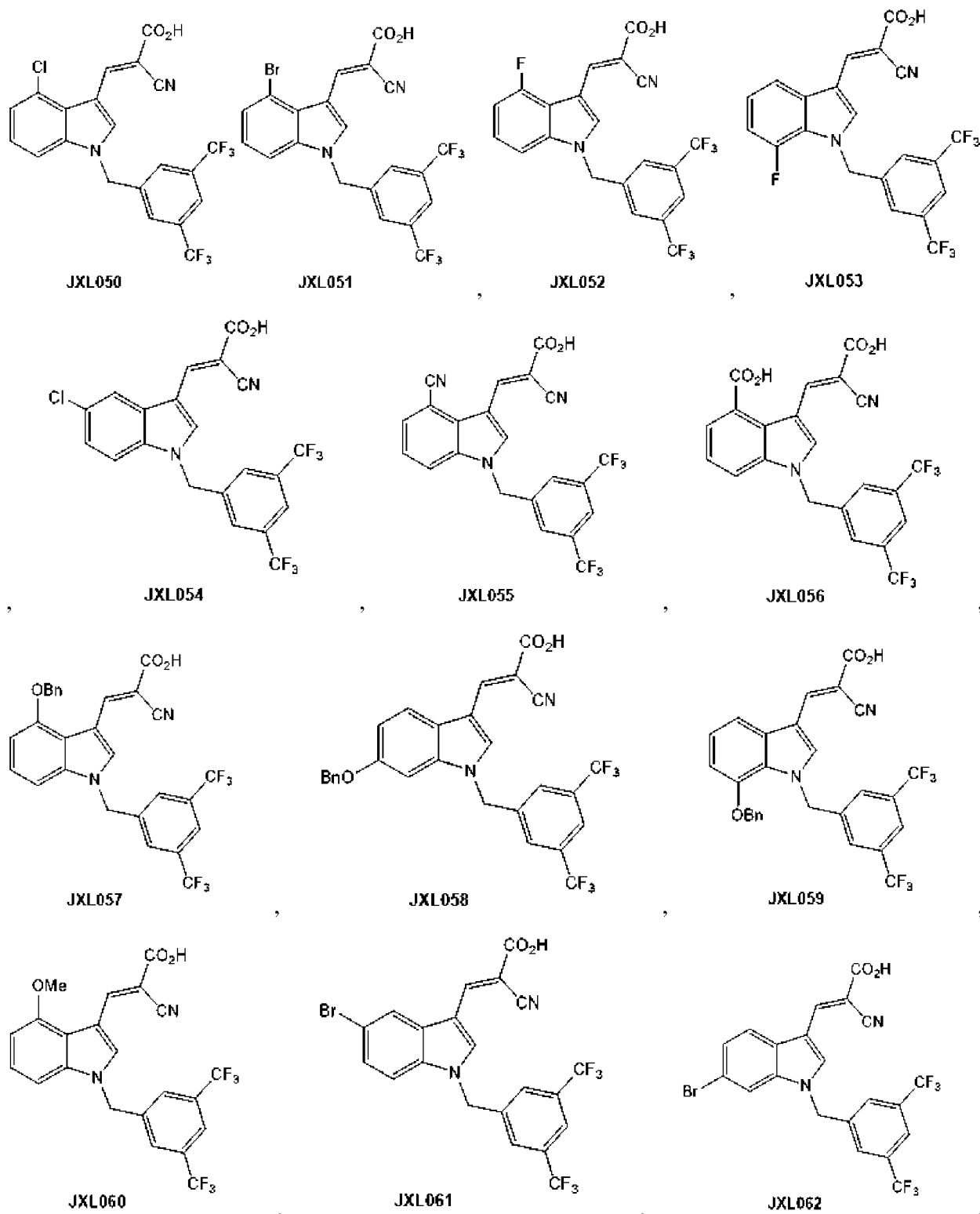
JXL047

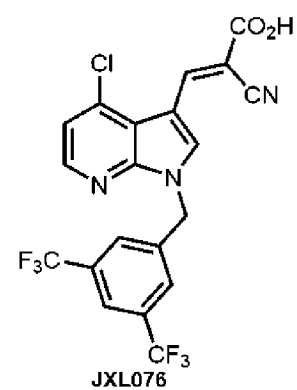
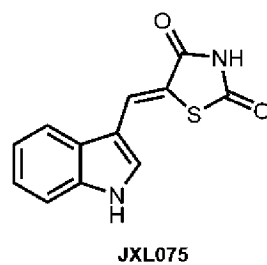
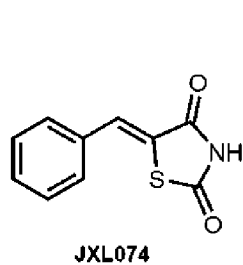
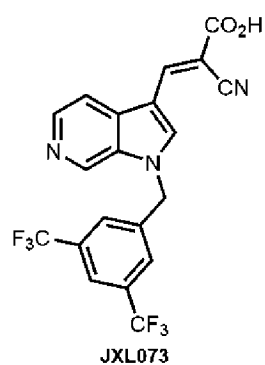
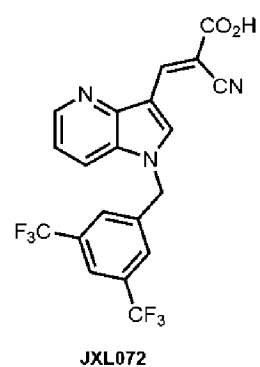
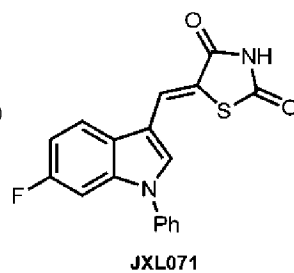
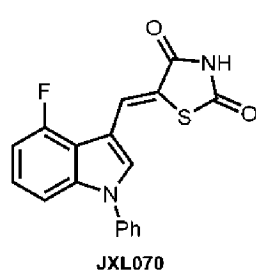
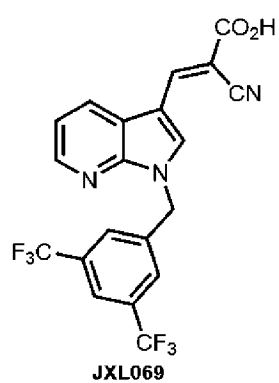
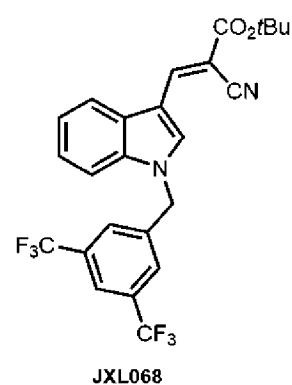
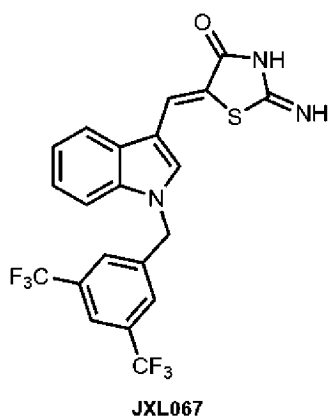
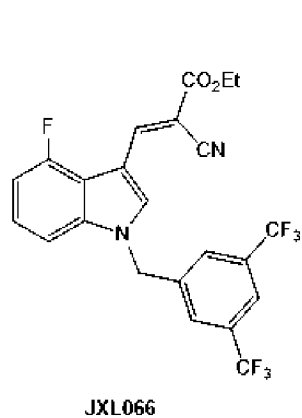
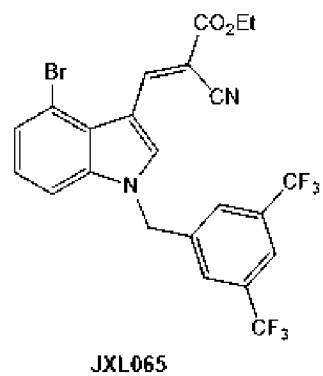
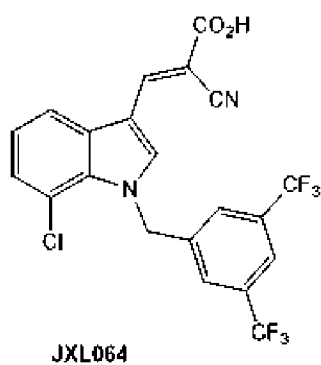
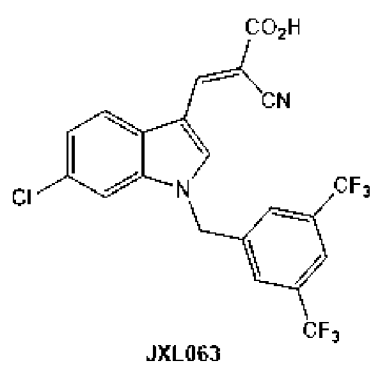


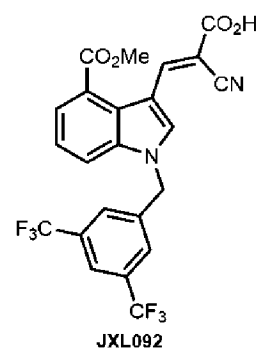
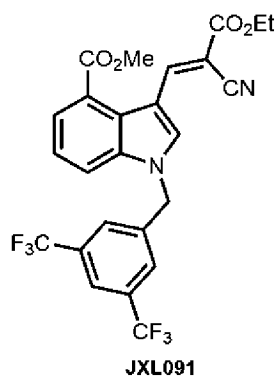
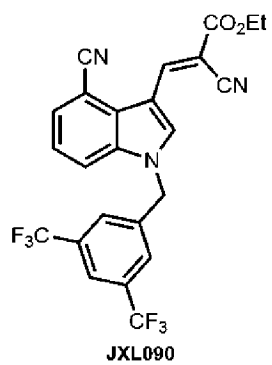
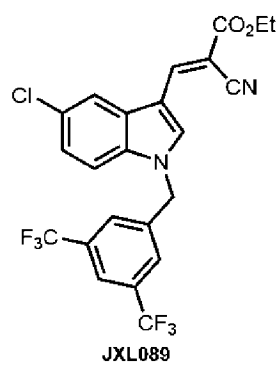
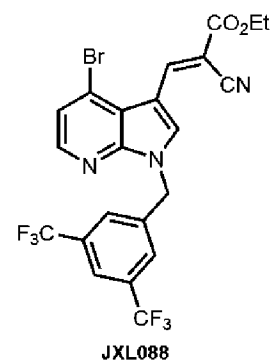
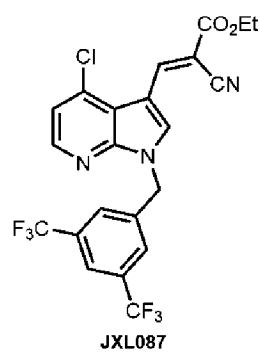
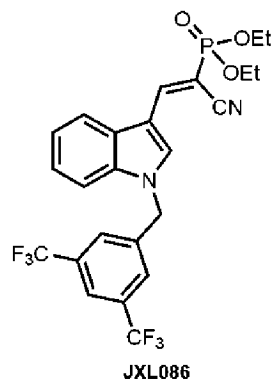
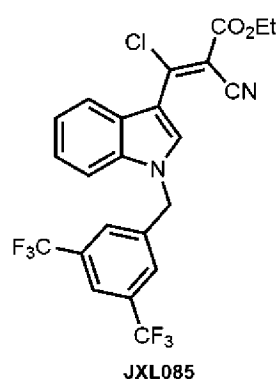
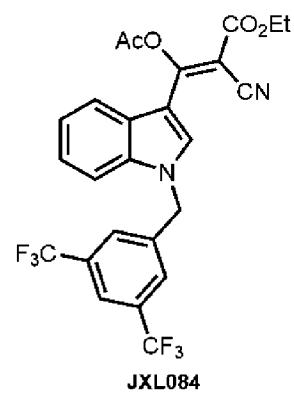
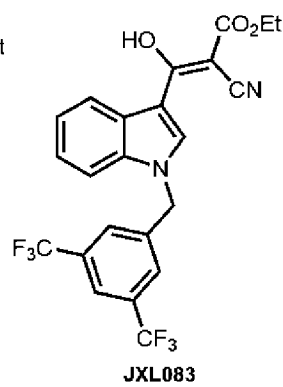
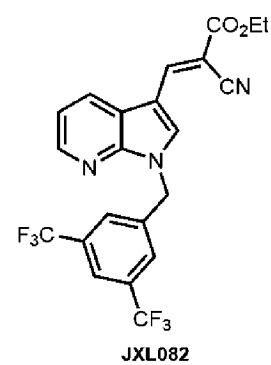
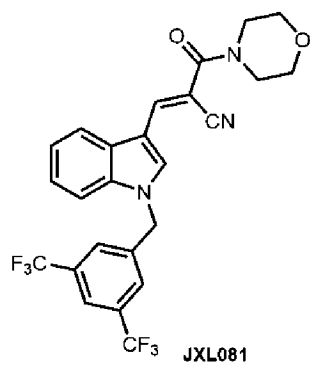
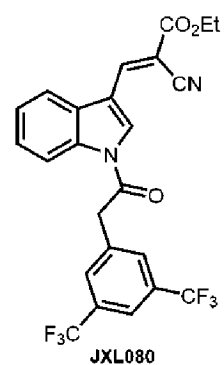
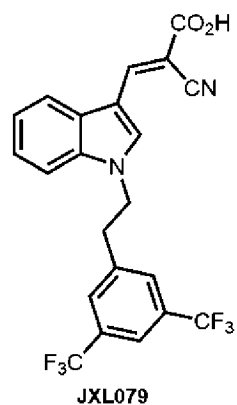
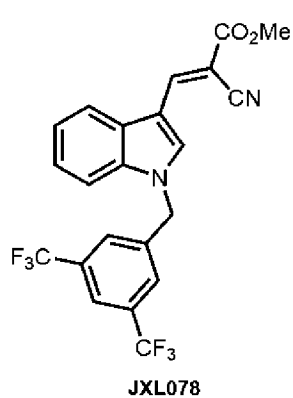
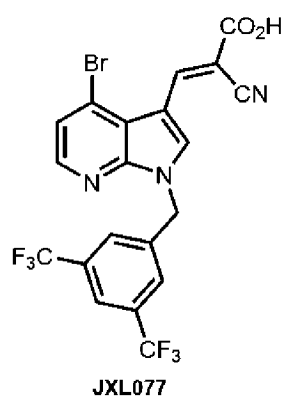
JXL048

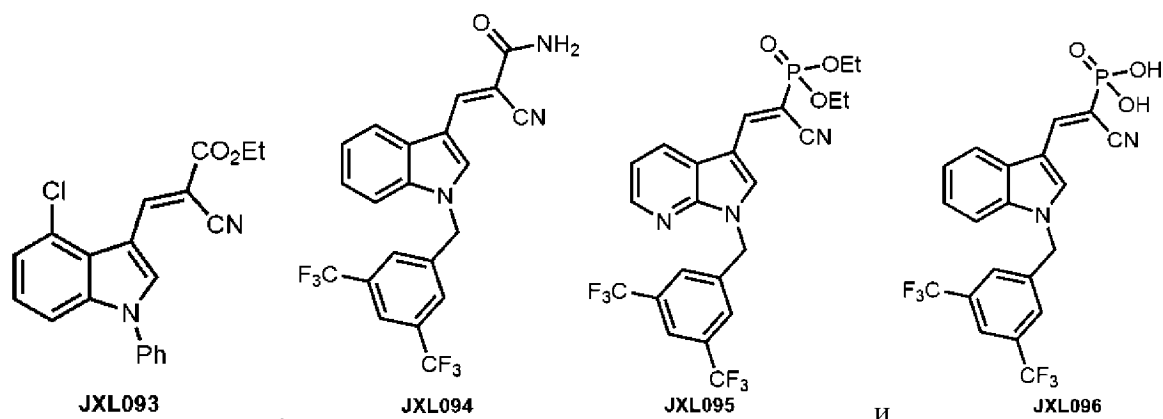


JXL049









54. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из предыдущих пунктов и фармацевтически приемлемый эксципиент.

55. Фармацевтическая композиция по п. 54, составленная для местного применения.

56. Способ усиления продуцирования лактата в клетке, включающий приведение клетки в контакт с ингибитором МРО, таким как ингибитор МРС.

57. Способ повышения продуцирования лактата в клетке, включающий приведение клетки в контакт с соединением или композицией по любому из пп. 1-55.

58. Способ по п. 56 или 57, в котором клетка представляет собой стволовую клетку волосяного фолликула.

59. Способ стимулирования роста волос, включающий введение пациенту соединения или композиции по любому из пп. 1-55.

60. Способ лечения состояния или расстройства, влияющего на рост волос, включающий введение пациенту соединения или композиции по любому из пп. 1-55.

61. Способ по п. 60, в котором условием или расстройством является облысение или алопеция.

62. Способ стимулирования роста волос, включающий введение пациенту (например, местно) ингибитора МРС.

63. Способ лечения состояния или расстройства, влияющего на рост волос, включающий введение пациенту (например, местно) ингибитора МРС.

64. Способ по п. 63, в котором условием или расстройством является облысение или алопеция.

65. Способ по любому из пп. 62-65, в котором ингибитор МРС представляет собой соединение или композицию по любому из пп. 1-55.

66. Способ стимулирования роста волос, включающий введение пациенту (например, местно) ингибитора МРО.

67. Способ лечения состояния или расстройства, влияющего на рост волос, включающий введение пациенту (например, местно) ингибитора МРО.

68. Способ по п. 67, в котором условием или расстройством является облысение или алопеция.

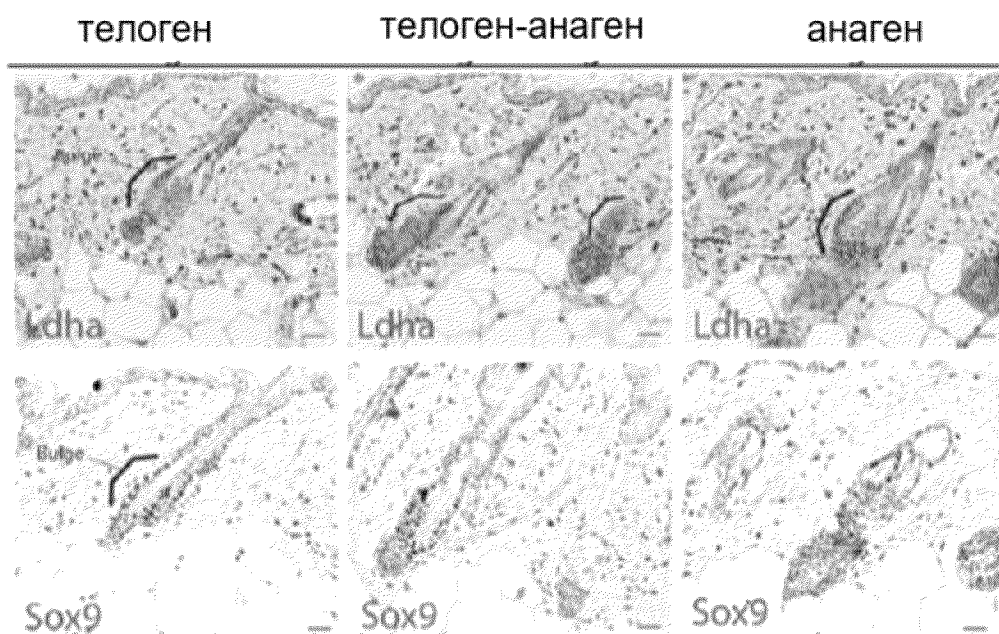
69. Способ по любому из пп. 66-68, в котором ингибитор МРС представляет собой

соединение или композицию по любому из пп. 1-55.

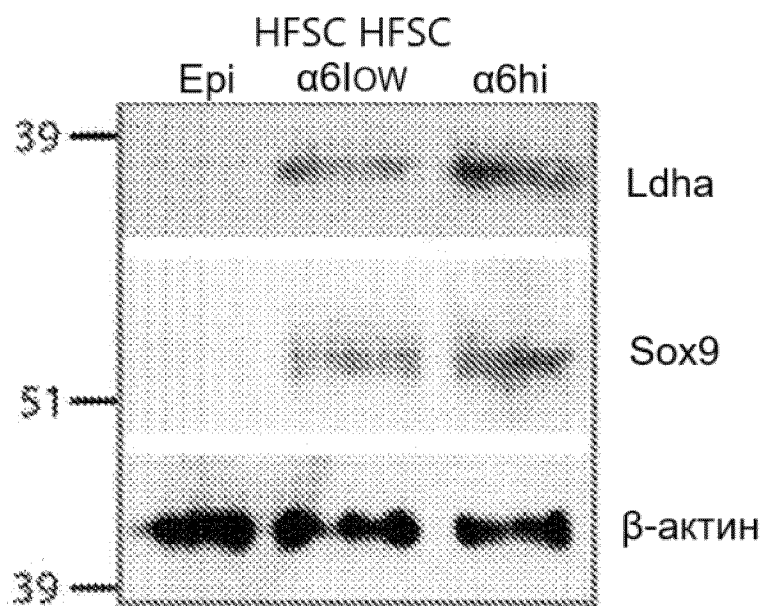
По доверенности

1/25

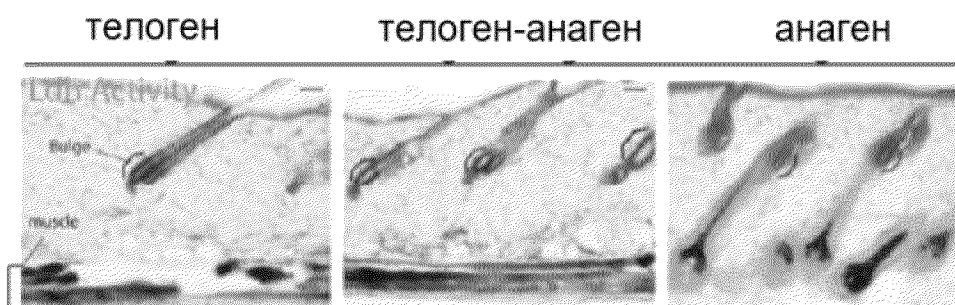
a



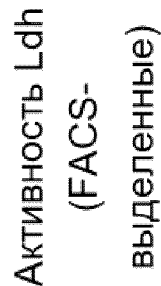
ФИГ. 1А.



ФИГ. 1В.



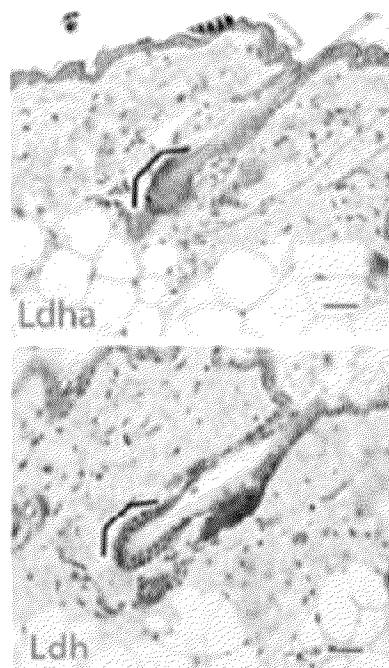
ФИГ. 1С.



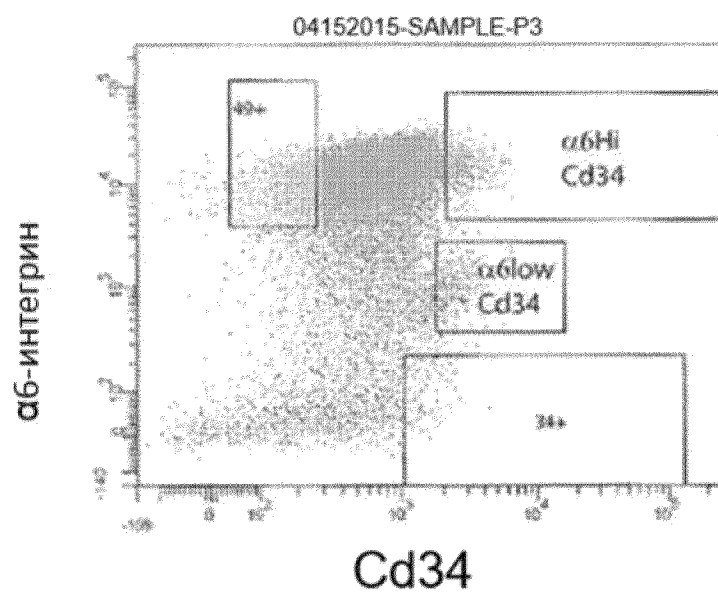
ФИГ. 1D.



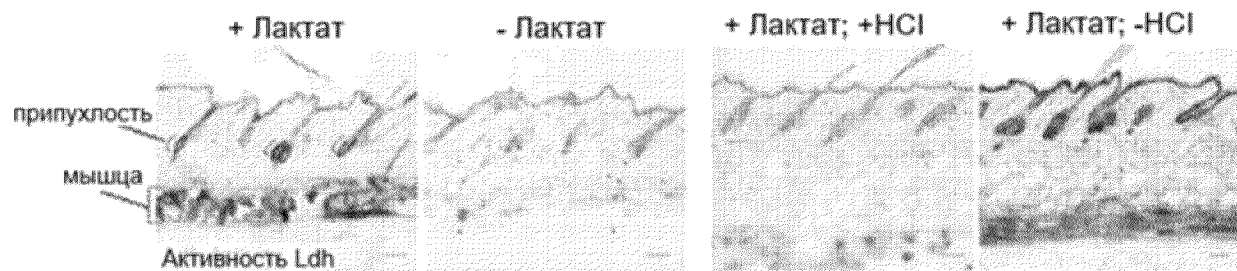
ФИГ. 1Е.



ФИГ. 2А.

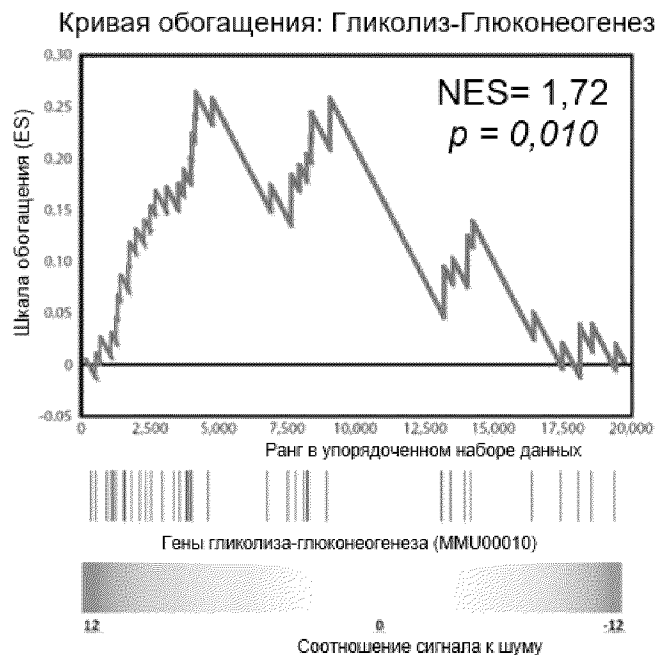


ФИГ. 2В.



ФИГ. 2С.

HFSC в телогене по сравнению с тело- ана (РНК-секвенир.)



ГЕН СИМВОЛ	РАНГ В СПИСОК ГЕНОВ	РАНГОВЫЙ КРИТЕРИЙ ШКАЛА
Ldha	341	3,39
Aldoa	501	2,90
Aldh1a3	869	2,30
Aldh3a2	1046	2,09
Hkdc1	1097	2,05
Pdhb	1191	1,95
Tpi1	1472	1,71
Fbp1	1511	1,68
Adh5	1735	1,54
Aldh7a1	2020	1,36
Gm5506	2210	1,28

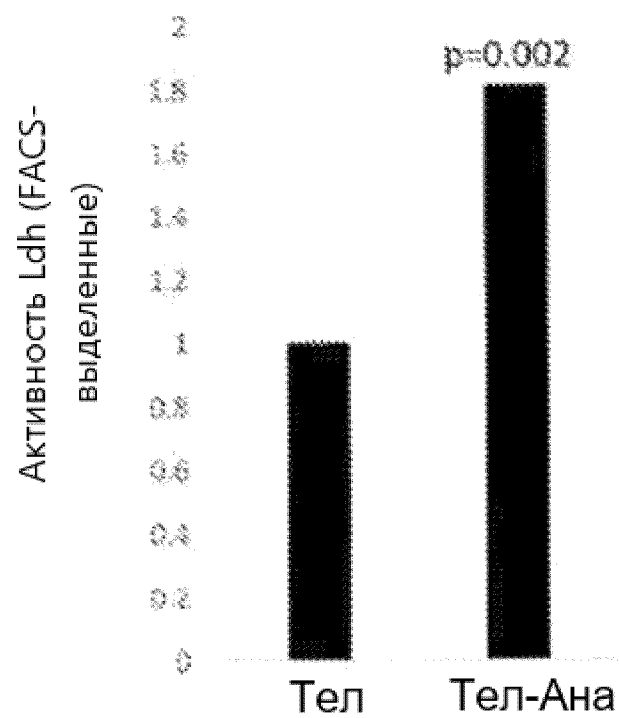
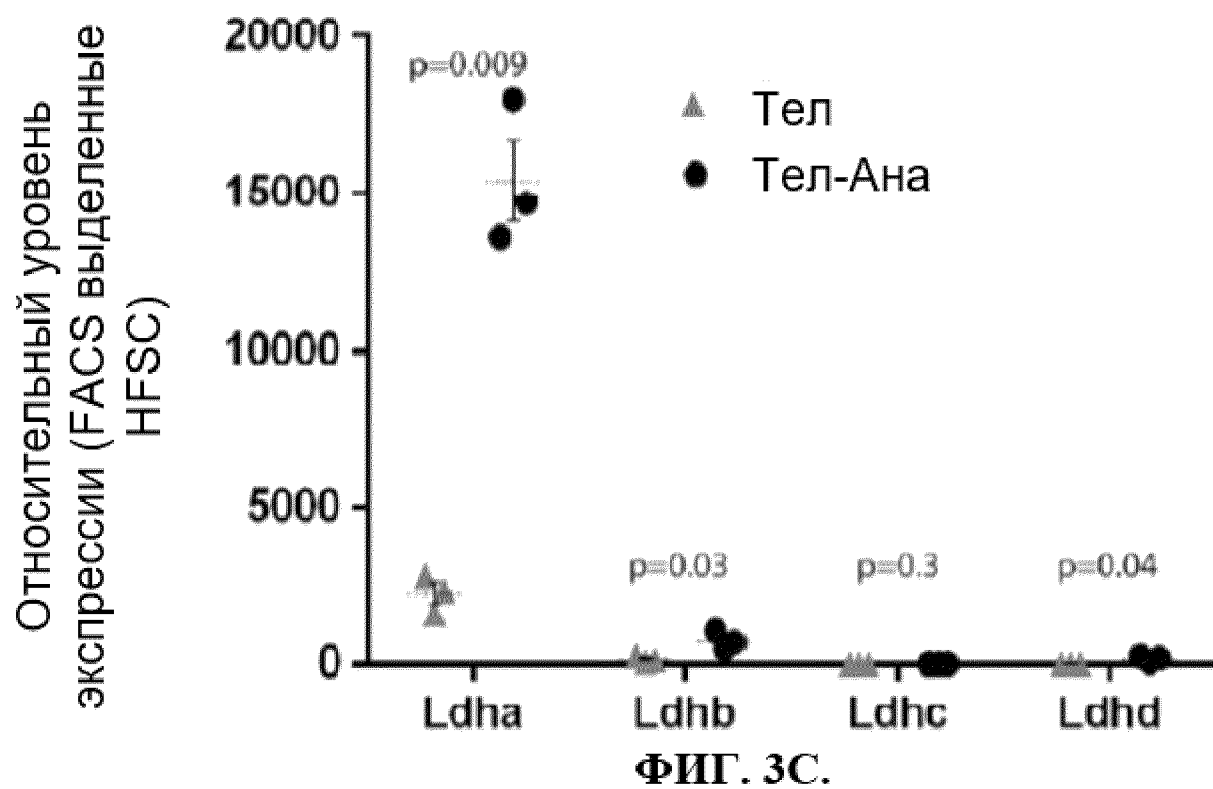
ФИГ. 3А.

HFSC в телогене по сравнению с тело- ана (микроматрица)



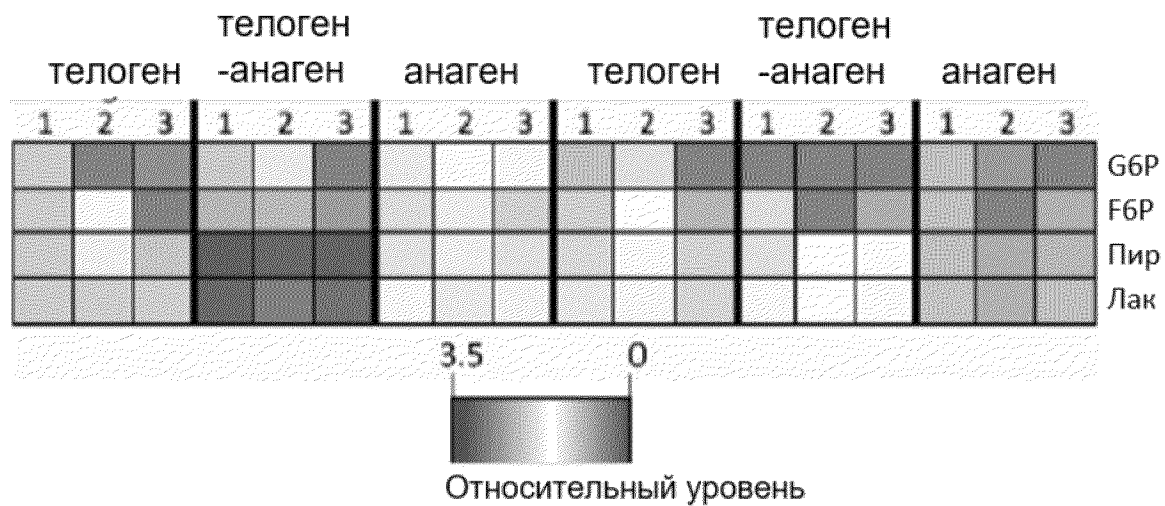
ГЕН СИМВОЛ	РАНГ В СПИСОК ГЕНОВ	РАНГОВЫЙ КРИТЕРИЙ ШКАЛА
Pgam1	58	21,9
Pkm2	92	16,2
Pfkf	234	9,6
Gapdh	262	8,9
Ldha	342	7,4
Eno1	993	3,9
Hkdc1	1676	2,8
Pgm2	1735	2,7
Fbp1	1919	2,5
Adpgk	2265	2,2
Adh5	2265	2,1
Acsc2	2418	2,0
Hk3	2734	1,9
Pgk1	2791	1,9
Pklr	3234	1,7

ФИГ. 3В.

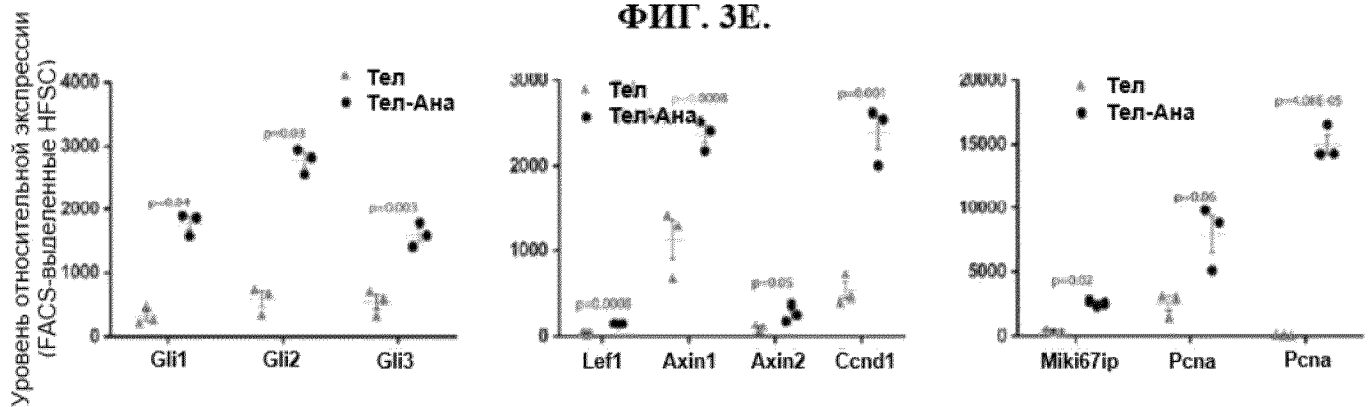


отсортированные HFSC

общий эпидермис



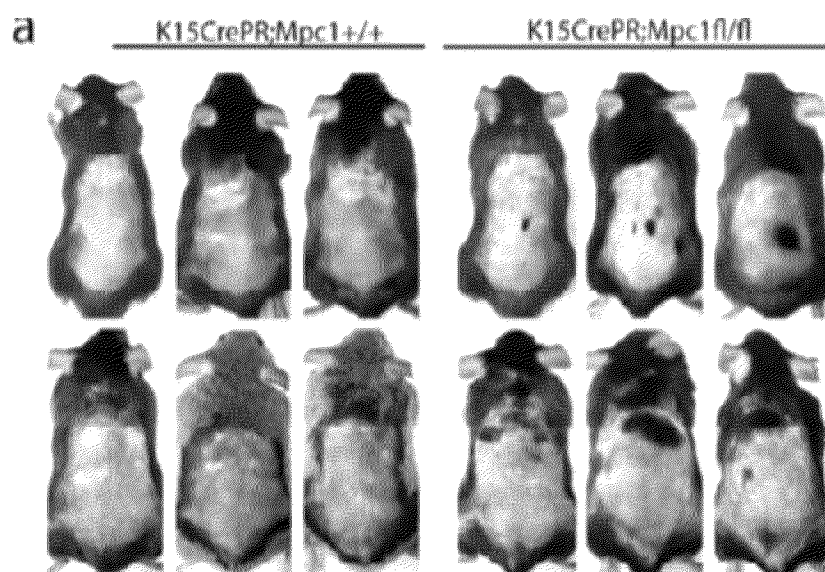
ФИГ. 3Е.



ФИГ. 4А.



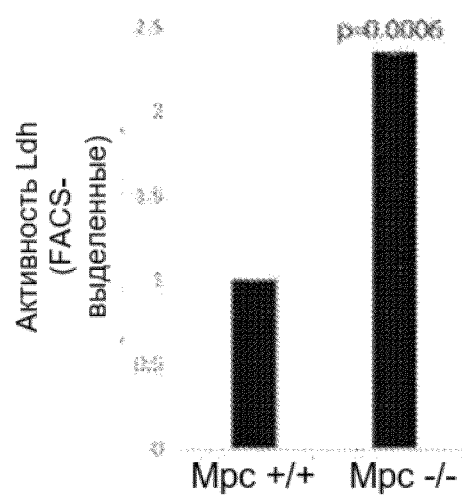
ФИГ. 4В.



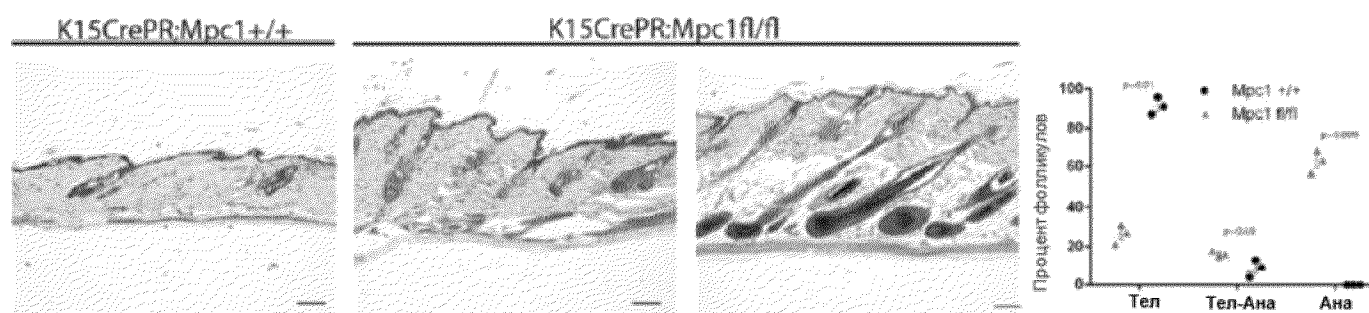
ФИГ. 5А.



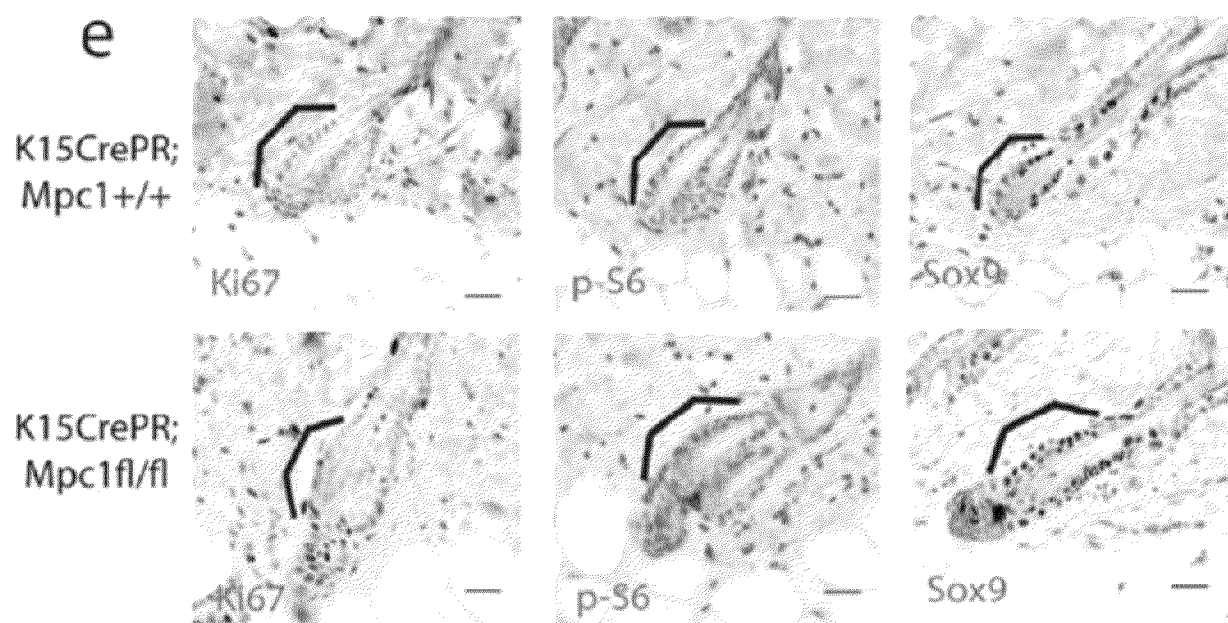
ФИГ. 5В.



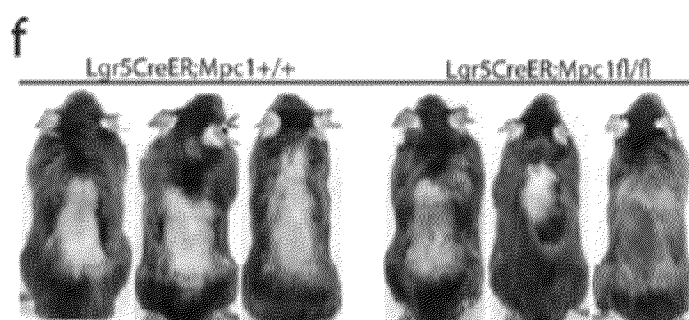
ФИГ. 5С.



ФИГ. 5D.

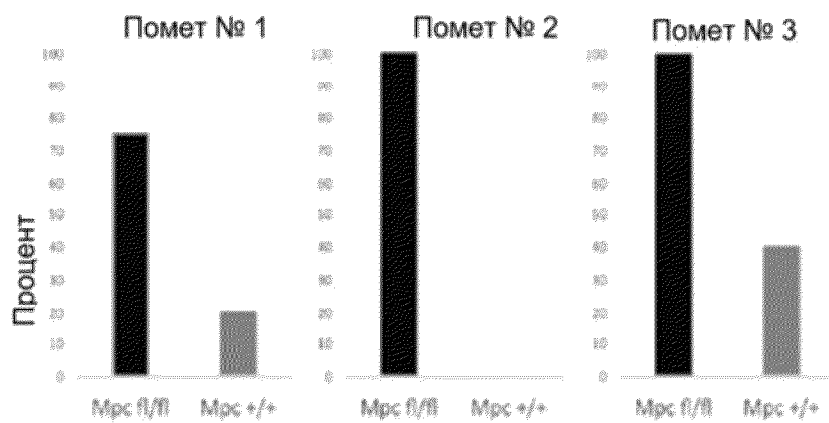


ФИГ. 5E.

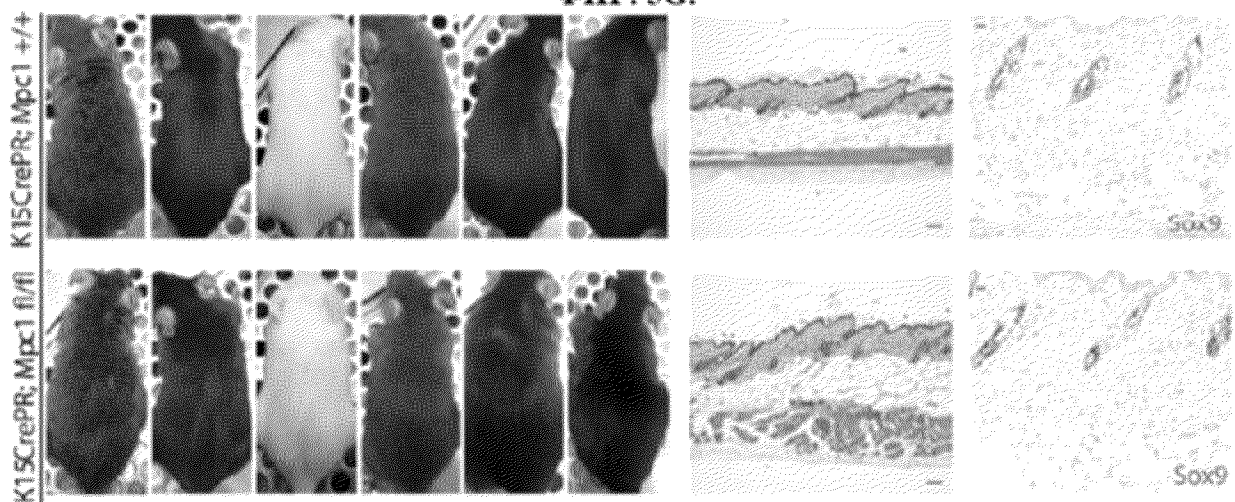


ФИГ. 5F.

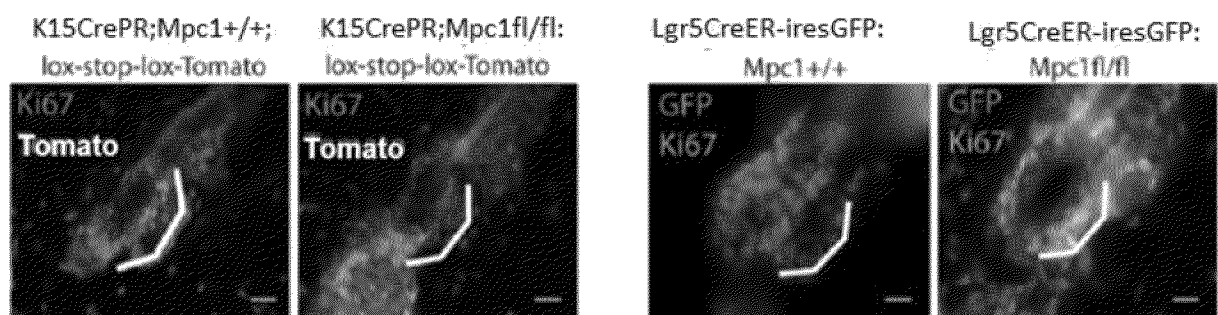
9/25



ФИГ. 5G.

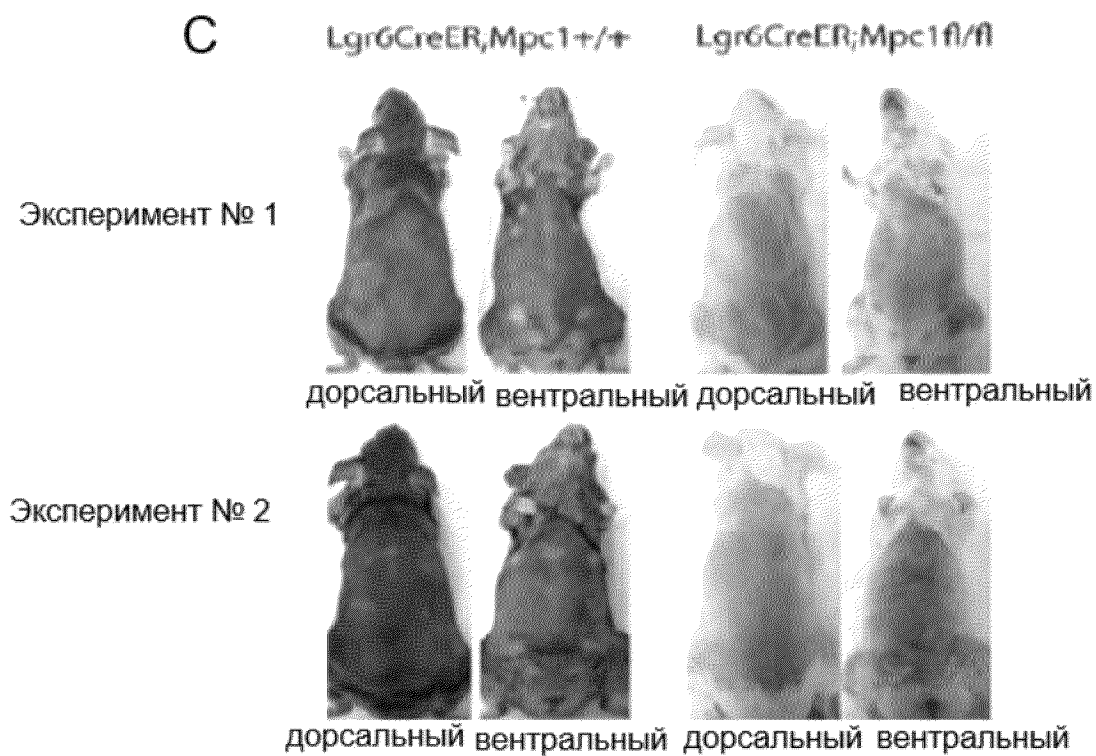


ФИГ. 6A.

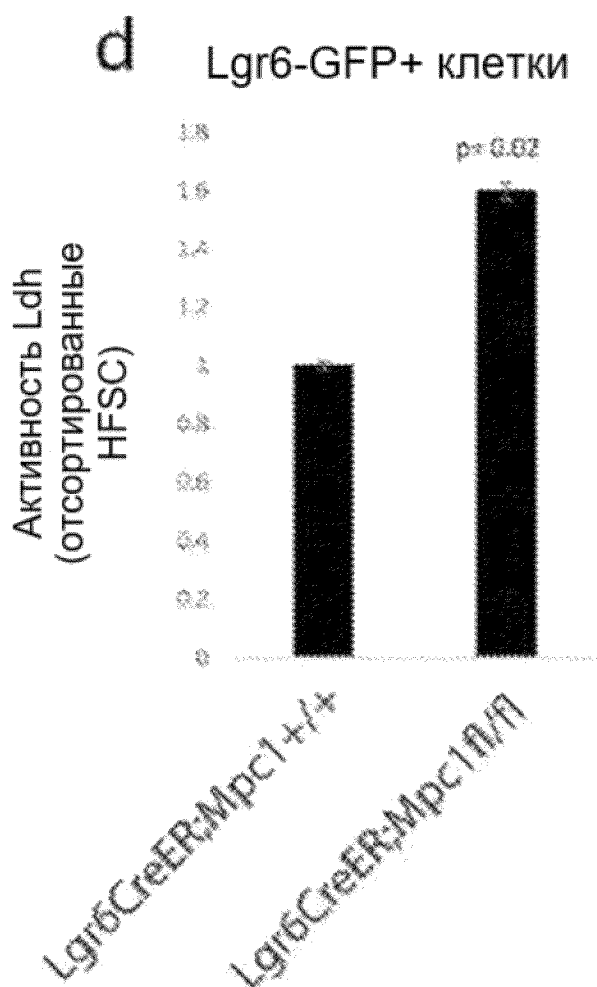


ФИГ. 6B.

10/25

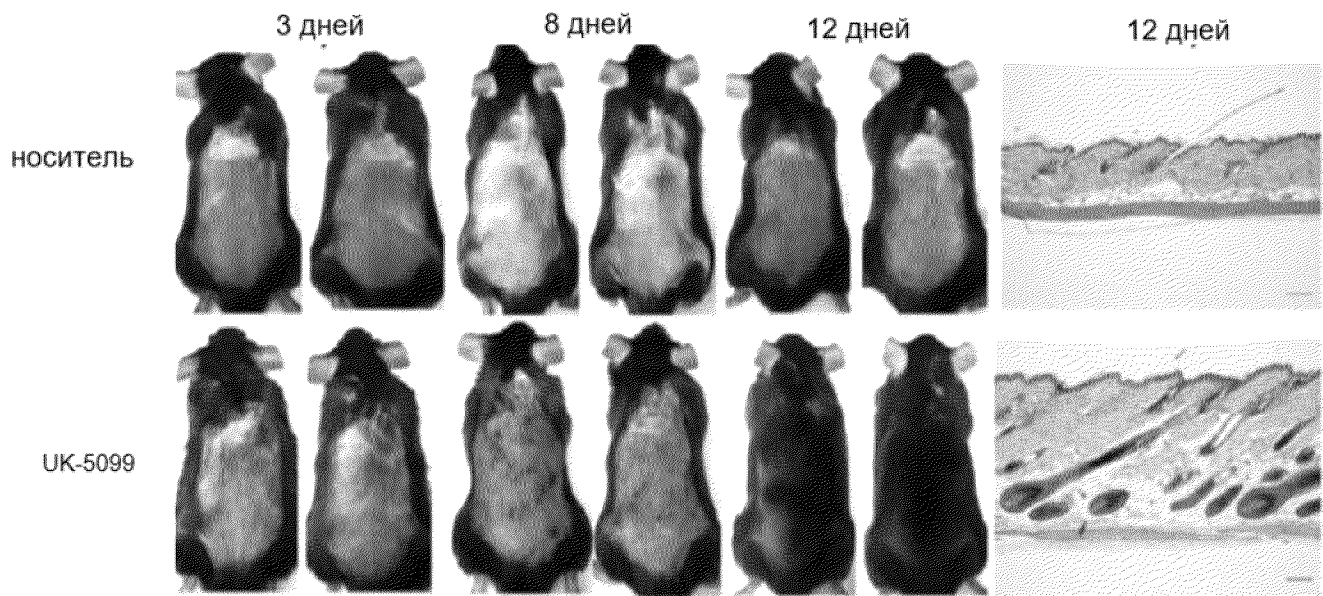


ФИГ. 6C.

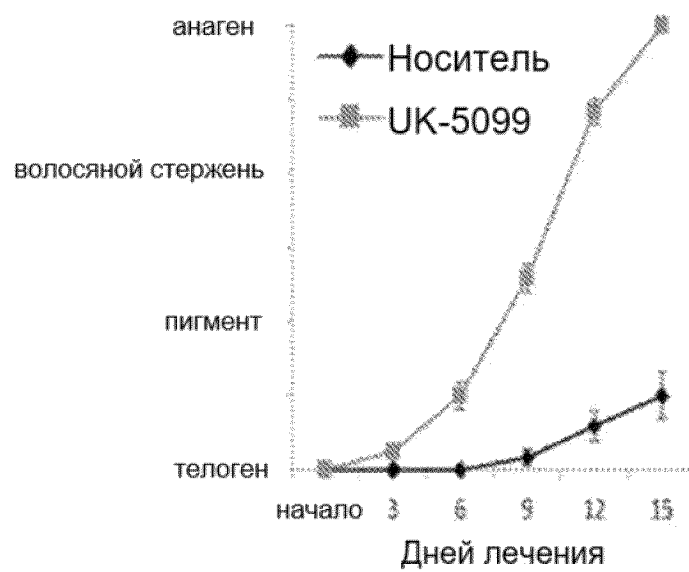


ФИГ. 6D.

11/25



ФИГ. 7А.



ФИГ. 7В.

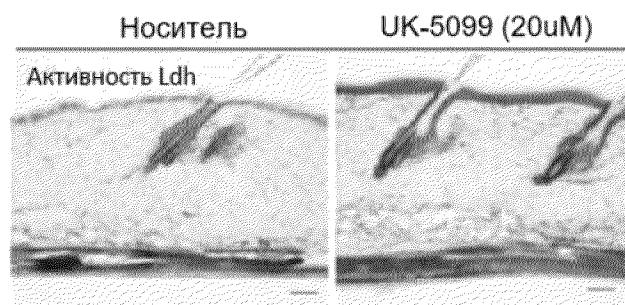
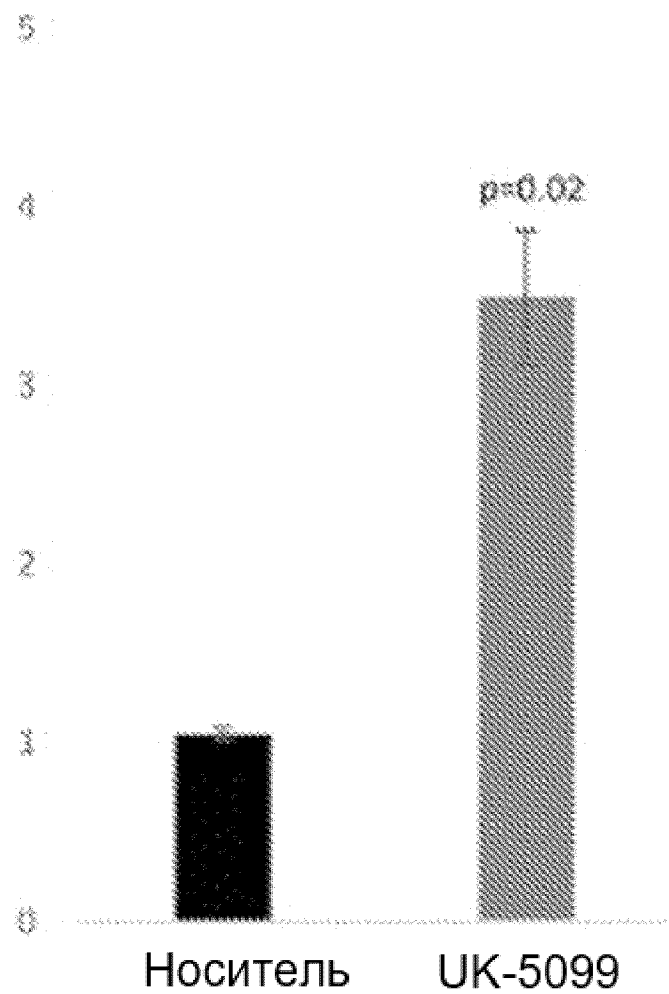
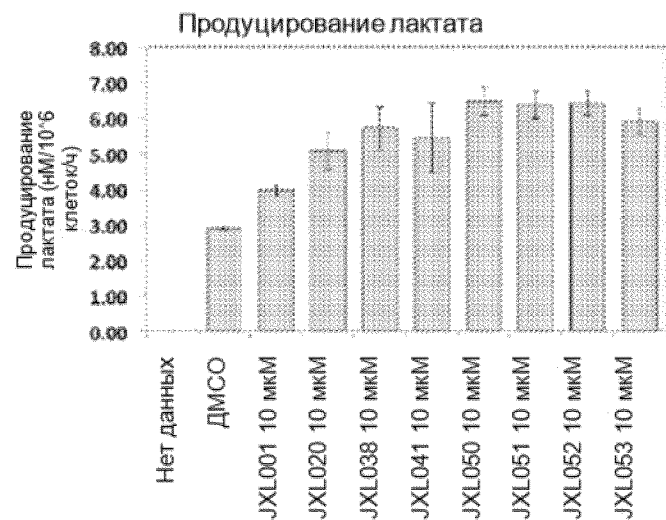
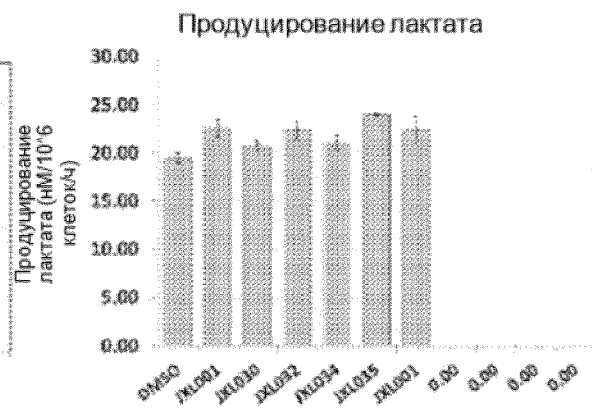
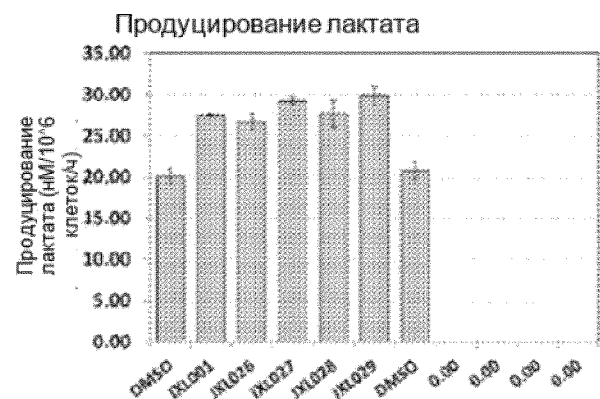
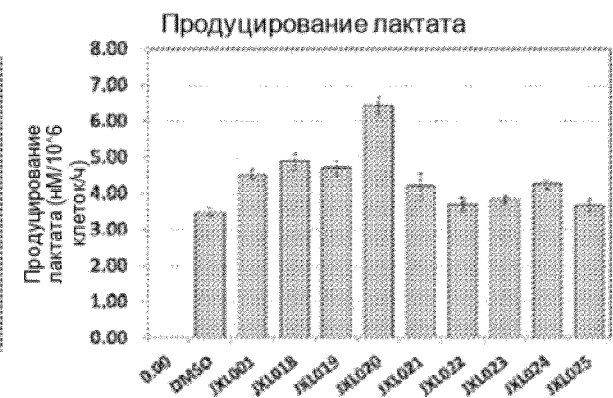
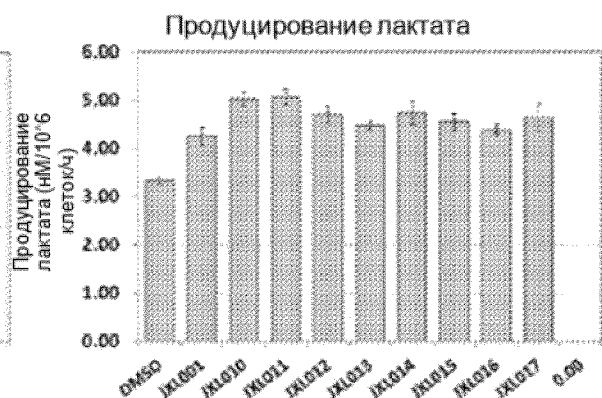
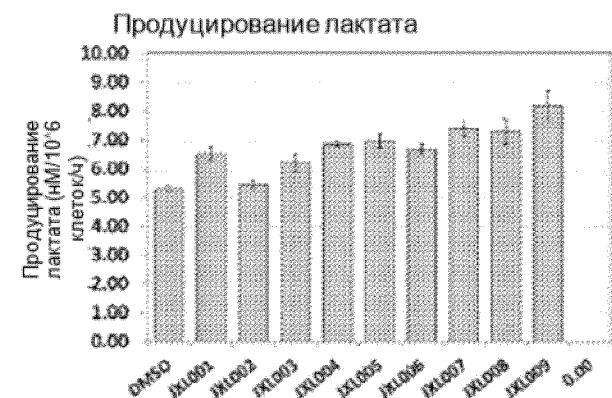


FIG.7C.

относительный уровень лактата

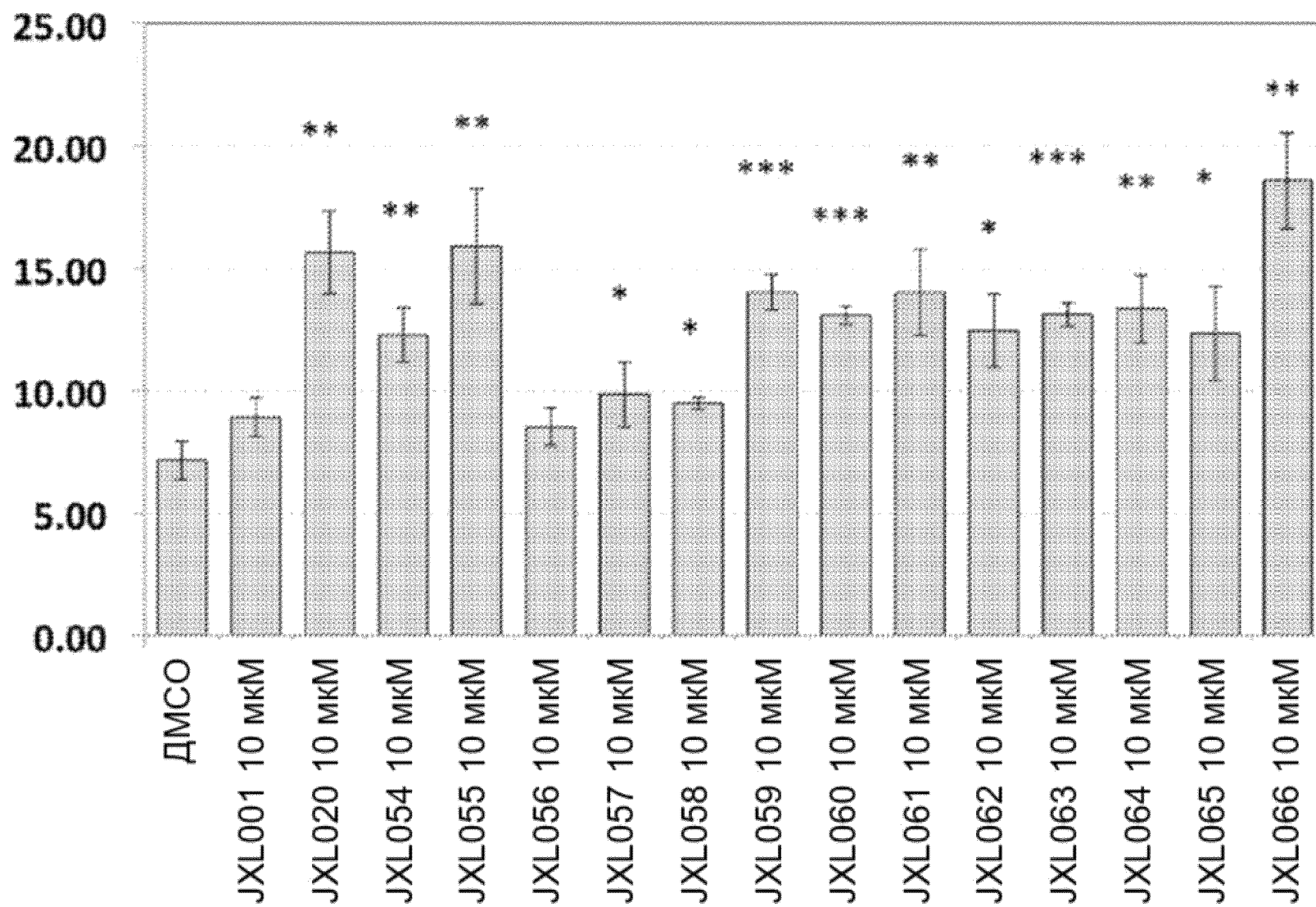


ФИГ. 7D.

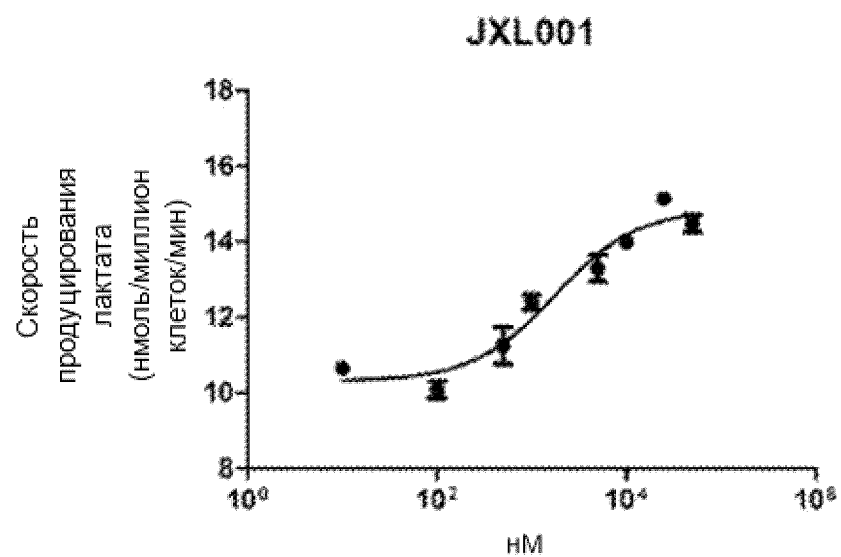


ФИГ. 8

Продукция
лактата (нМ/10⁶
клеток/ч)

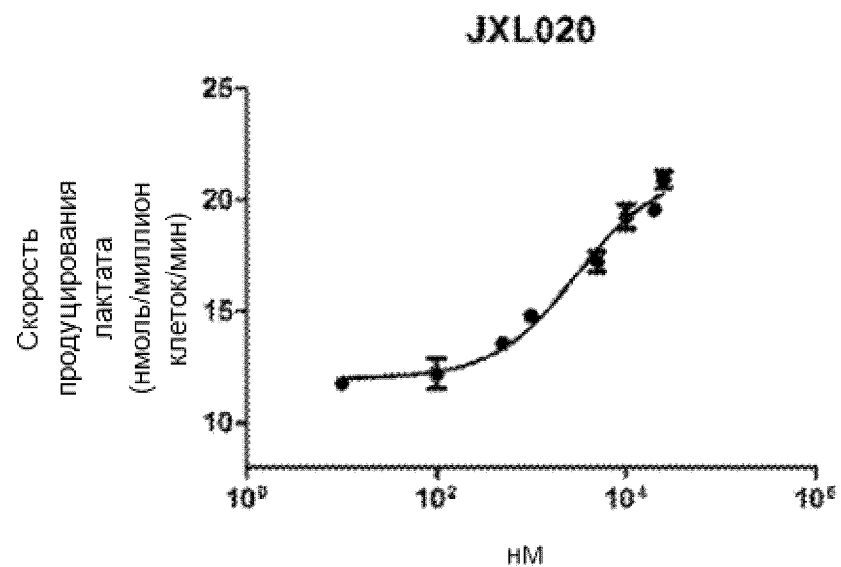


ФИГ. 9



EC50	1770	(нМ)
------	------	------

R квадрат	0,9139
-----------	--------



EC50	3014	(нМ)
------	------	------

R квадрат	0,9584
-----------	--------

ФИГ. 10

Носитель



JXL001



JXL006



JXL014



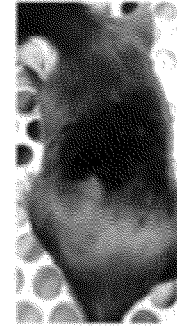
JXL016



JXL020



JXL024



Носитель



JXL001



JXL020



JXL024



JXL027



JXL029

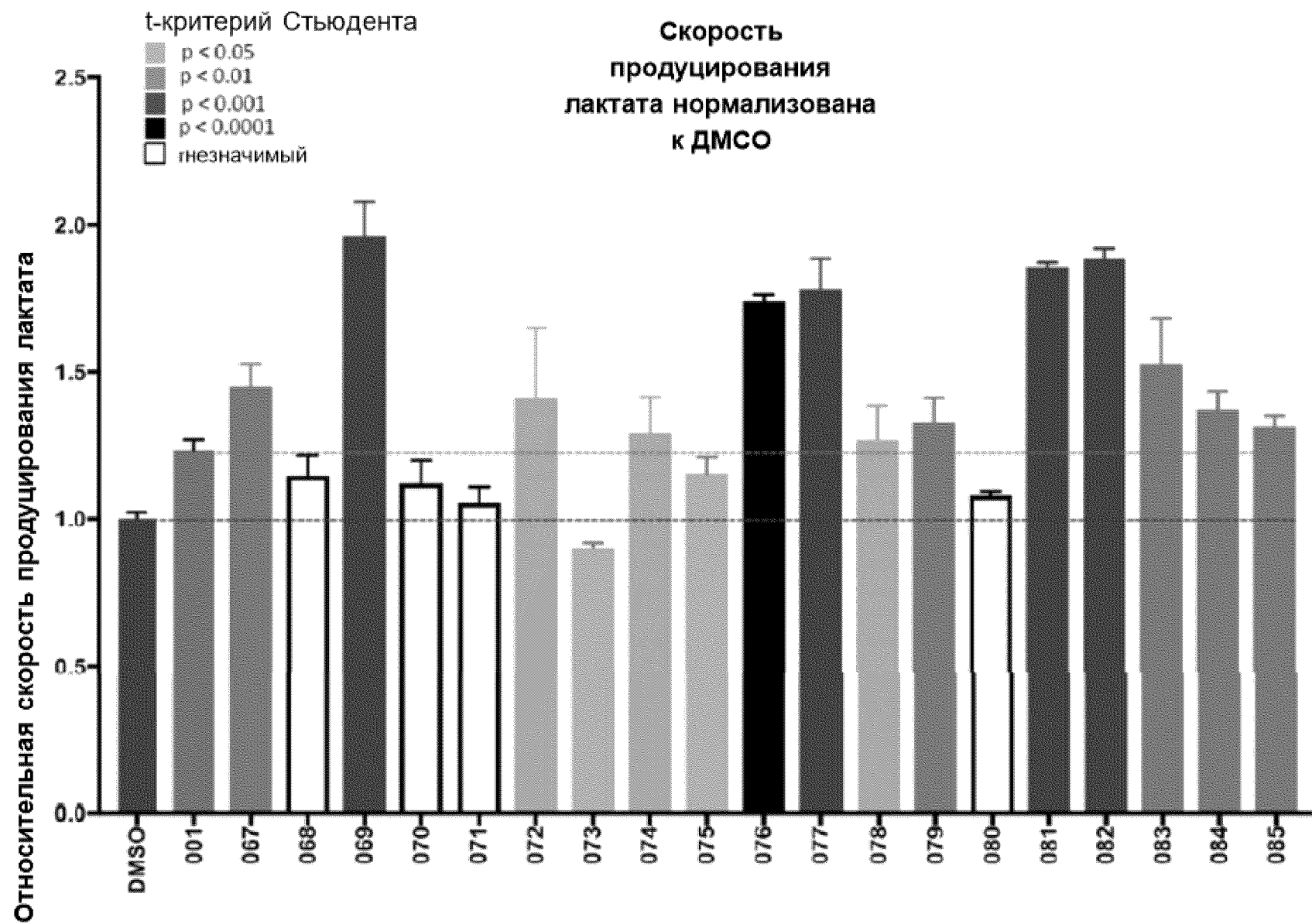


JXL035

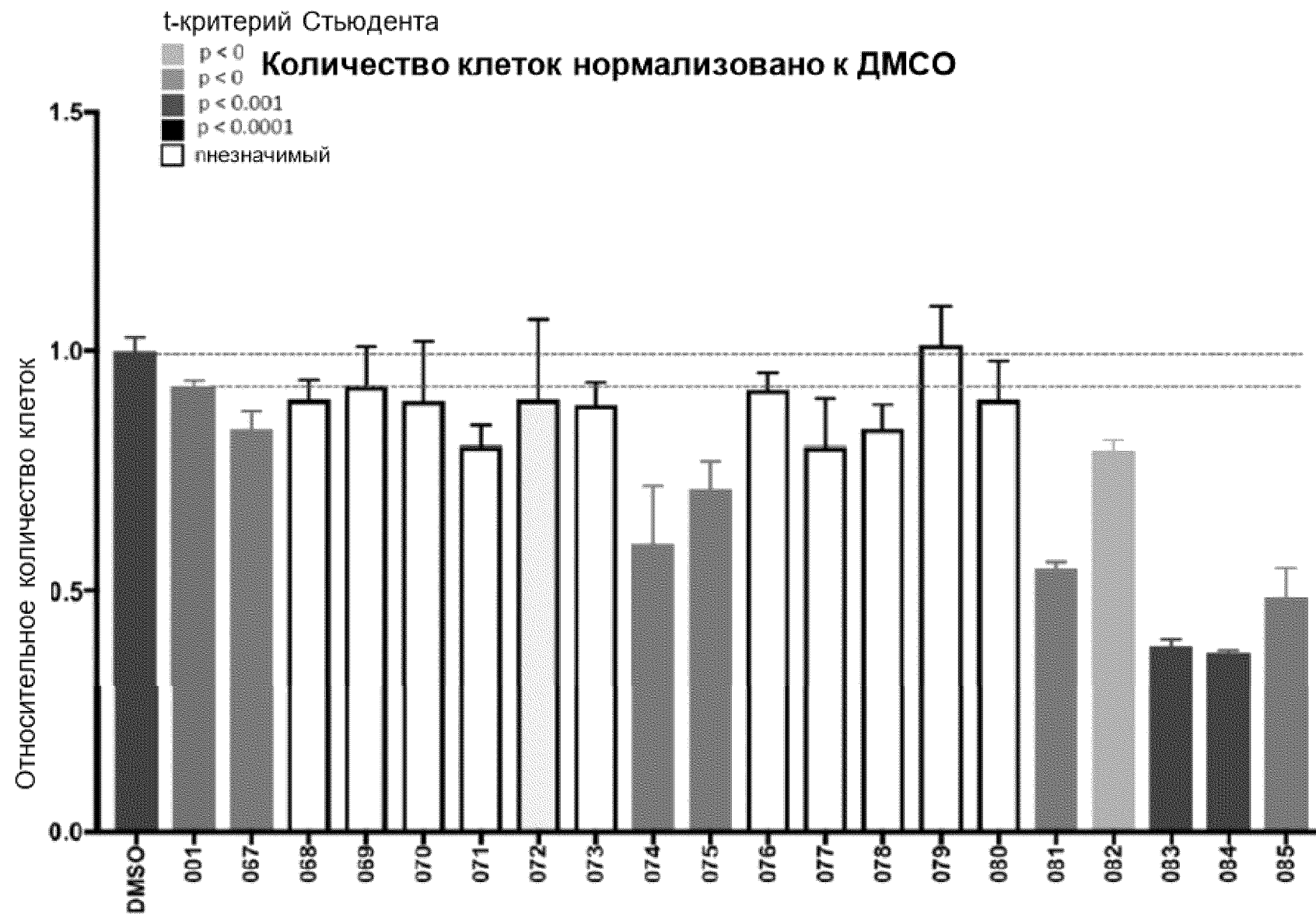


16/25

ФИГ. 11

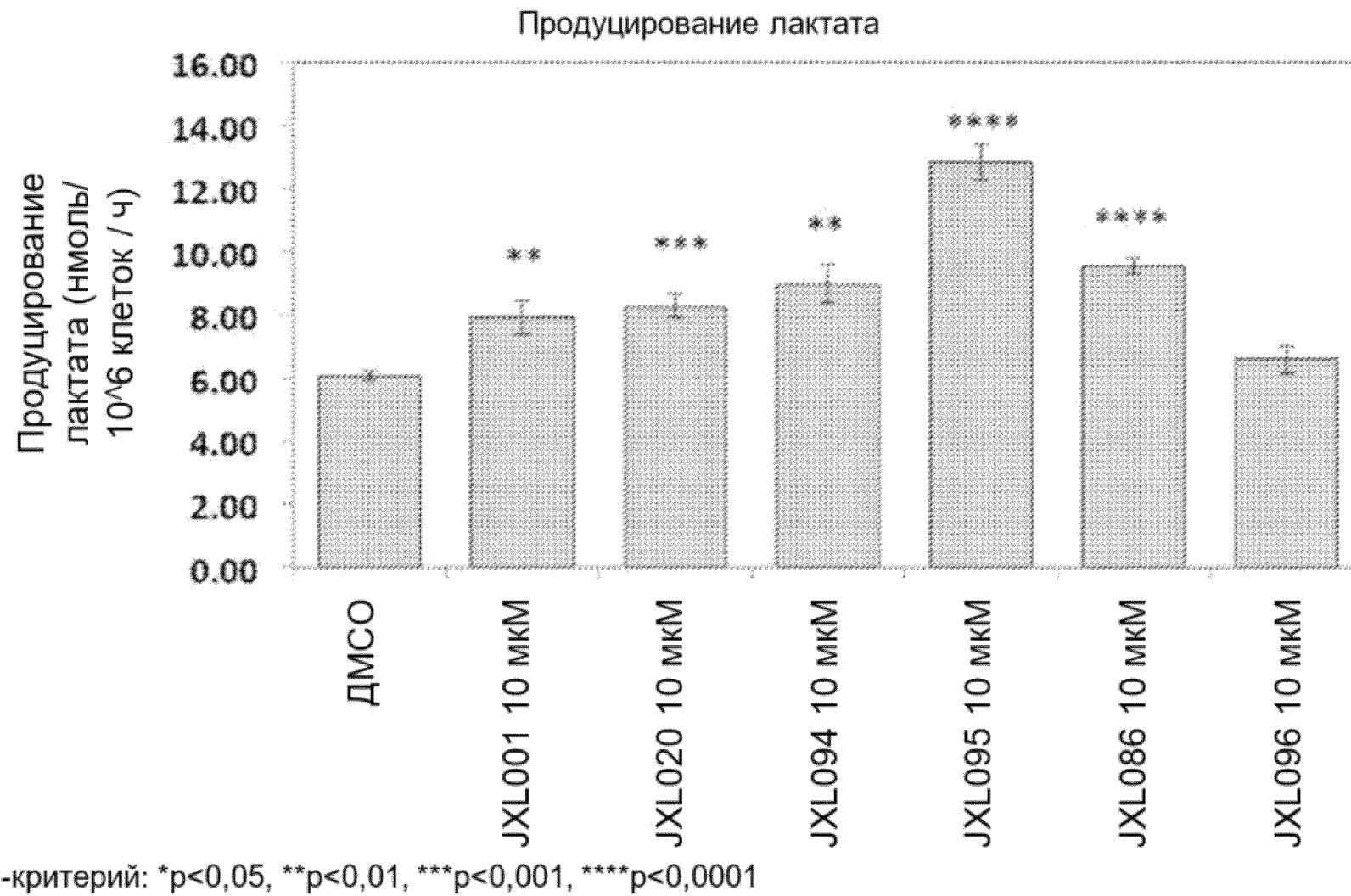


ФИГ. 12



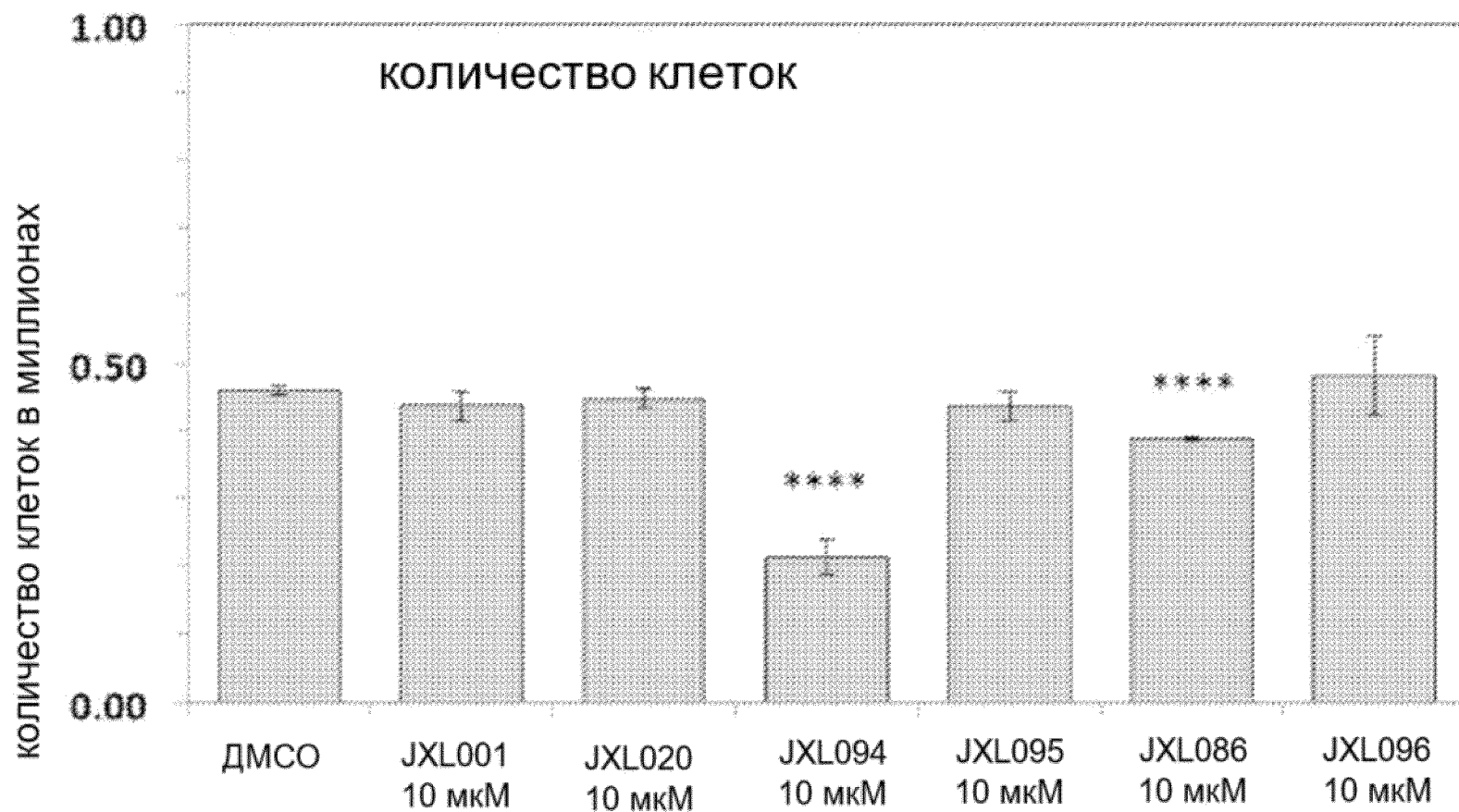
ФИГ. 13

5/31/18 t=30 час 10 мкМ лечение



ФИГ. 14

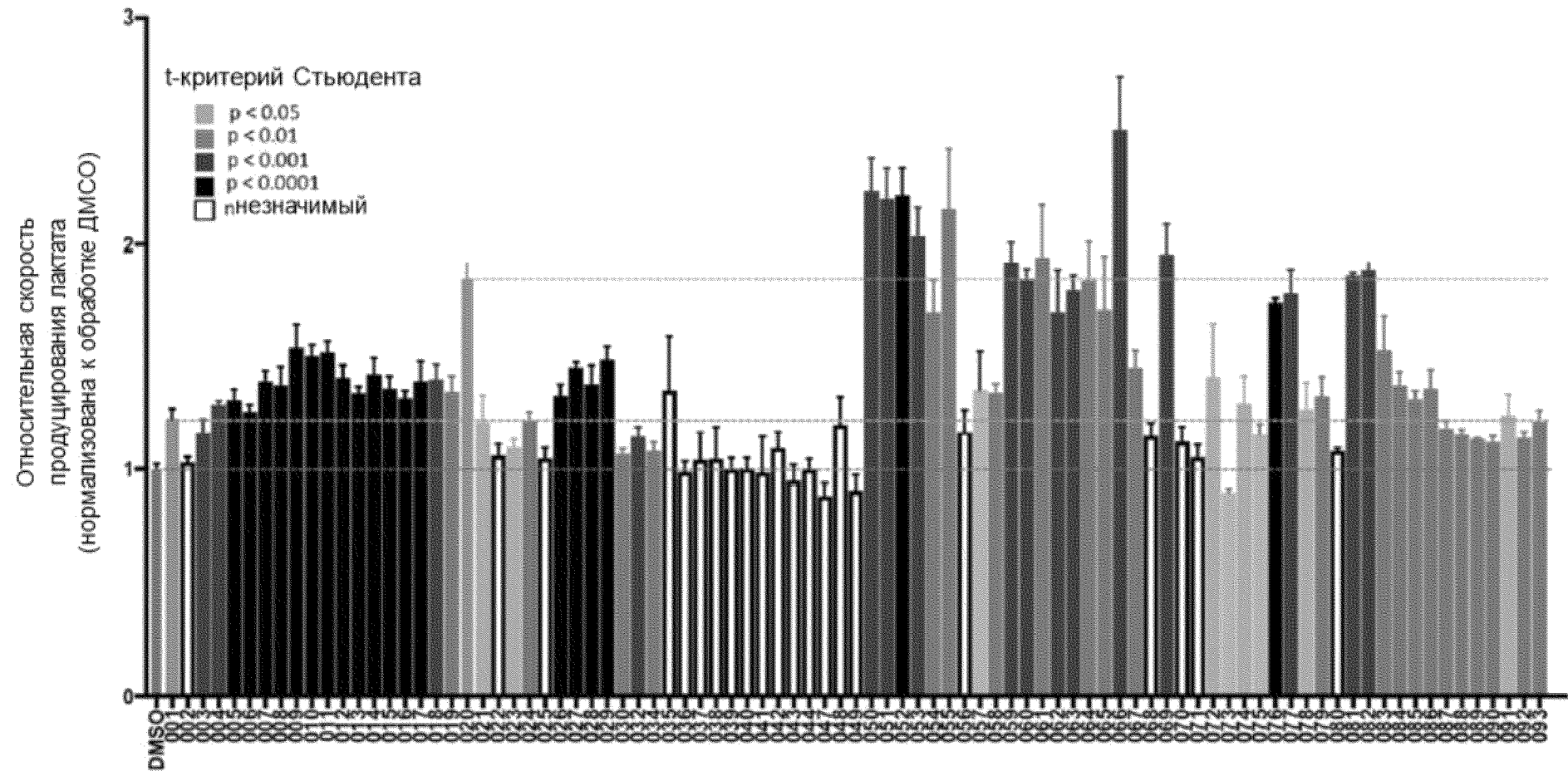
5/31/18t=30 ч 10 мкМ лечение



t-критерий: * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$, **** $p < 0,0001$

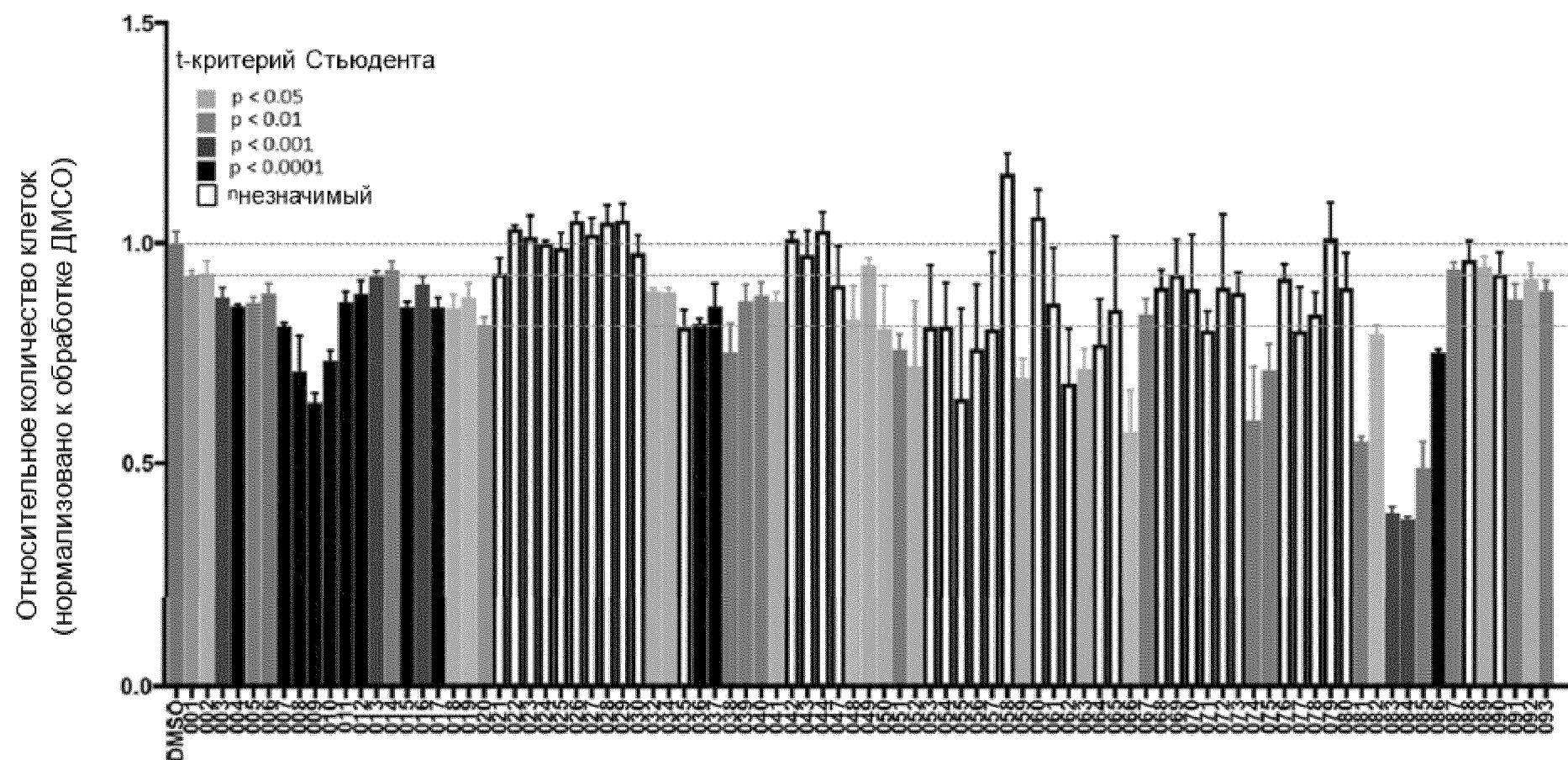
ФИГ. 15

Относительный LPR, JXL001-093



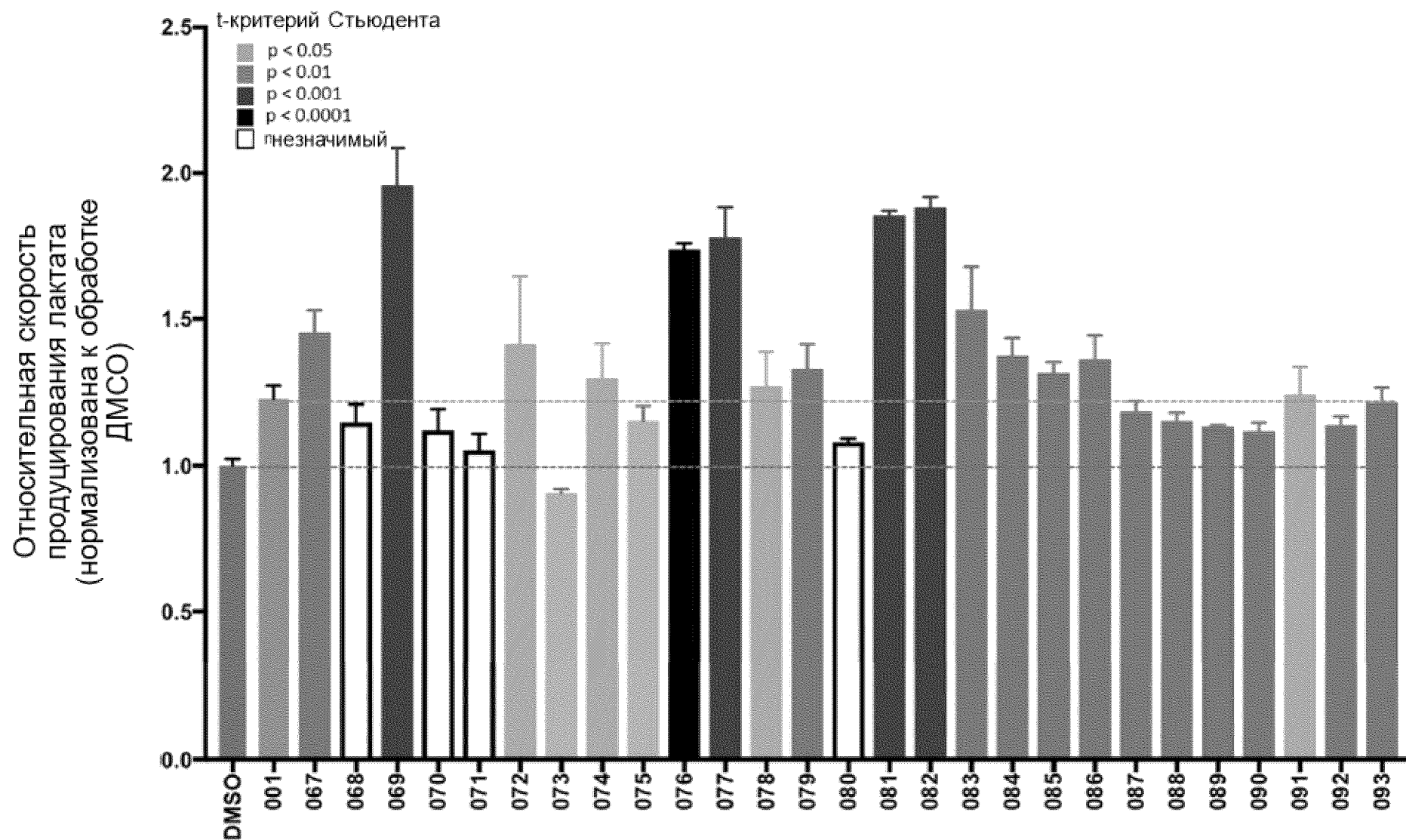
ФИГ. 16

Относительное количество клеток, JXL001-093



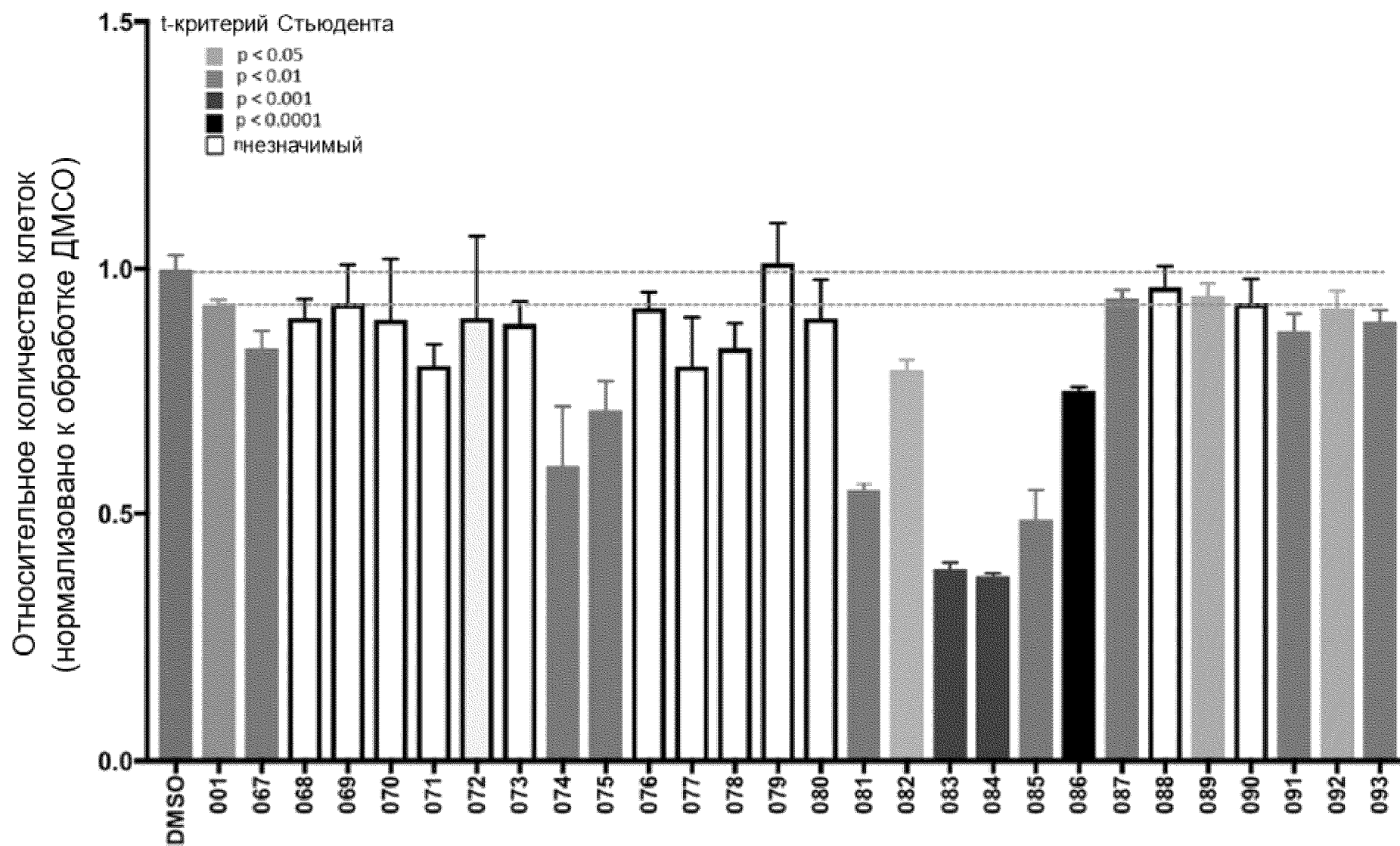
ФИГ. 17

Относительный LPR, JXL001, 067-093

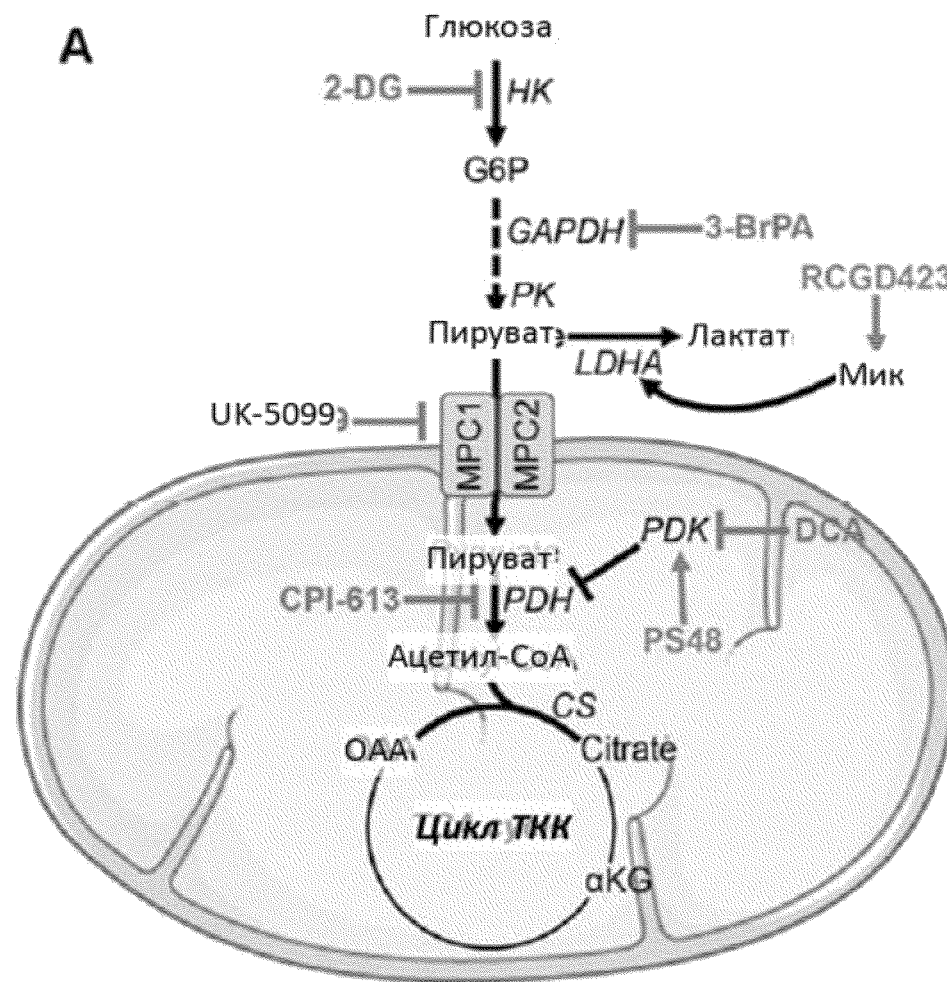


ФИГ. 18

Относительное количество клеток, JXL001, 067-093



ФИГ. 19



ФИГ. 20