

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(11) 041727

(13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2022.11.28

(21) Номер заявки
201790070

(22) Дата подачи заявки
2015.06.24

(51) Int. Cl. C07H 15/203 (2006.01)
C07C 233/05 (2006.01)
C07D 309/10 (2006.01)
C07D 311/08 (2006.01)
C07D 307/20 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)

(54) БИФЕНИЛАМИДЫ, СОДЕРЖАЩИЕ МОДИФИЦИРОВАННЫЕ ПРОСТЫЕ ЭФИРНЫЕ ГРУППЫ, В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРОВ HSP90 И СТИМУЛЯТОРОВ HSP70

(31) 62/016,473

(32) 2014.06.24

(33) US

(43) 2017.10.31

(86) PCT/US2015/037478

(87) WO 2015/200514 2015.12.30

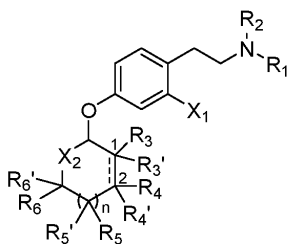
(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ДЗЕ ЮНИВЕРСИТИ ОФ КАНЗАС
(US)

(72) Изобретатель:
Благг Брайан С. Дж., Добровски
Рик Т., Аниика Мерси (US)

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(56) WO-A1-2013119985

(57) В настоящем изобретении предложены соединения формулы



(III)

где n , X_2 , X_1 , R_3 , R_3' , R_4 , R_4' , R_5 , R_5' , R_6 и R_6' такие, как определено в настоящем изобретении. Также предложены фармацевтические композиции, содержащие соединения. Согласно некоторым аспектам указанные соединения можно применять для лечения заболеваний, включая диабетическую периферическую нейропатию или рак.

B1

041727

041727

B1

Настоящая заявка испрашивает приоритет на основании предварительной заявки на патент США №62/016473, поданной 14 июня 2014 года, содержание которой включено в настоящую заявку во всей полноте посредством ссылки.

Работа над настоящим изобретением велась при поддержке правительственных грантов CA109265, DK095911 и NS075311, вручаемых Национальным институтом здравоохранения. За правительством закреплены определенные права на настоящее изобретение.

Уровень техники

I. Область техники

Настоящее изобретение относится в целом к областям биологии, химии и медицины. Более конкретно, оно относится к соединениям, композициям и способам для лечения и предотвращения заболеваний, связанных с нарушенной регуляцией белка Hsp90, у пациента.

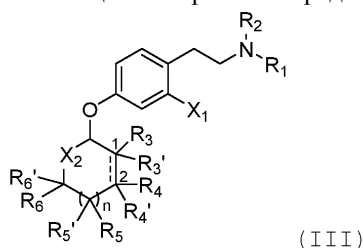
II. Описание родственного уровня техники

Некерс (Neckers) с сотрудниками сообщили, что ингибитор ДНК-гиразы, новобиоцин, и родственные природные продукты связываются с С-терминальным нуклеотид-связывающим карманом Hsp90 с низкой аффинностью ($IC_{50} \sim 700$ мкМ) (Maggi, et al., 2000). Последующие модификации новобиоцина, включая модификации кумаринового остова и бензамидной боковой цепи, обеспечивали несколько соединений с повышенной ингибирующей активностью (Zhao, et al., 2014; Shelton, et al., 2009; Cohen, et al., 2012; Burlison, et al., 2008; Burlison and Blagg, 2006; Burlison, et al., 2006; Donnelly, et al., 2008; Yu, et al., 2005a). В предыдущих исследованиях было показано, что кумариновое ядро новобиоцина может быть заменено на бифенильное ядро (Kusuma, et al., 2012). Несмотря на то, что первоначальные бифенильные аналоги содержали фрагмент сахара новобиозы, синтез указанной сахарной группы является затруднительным, и для ее получения требуется до 10 стадий (Yu, et al., 2005b; Beaver, et al., 2008; Zhao, et al., 2011). Таким образом, замена указанной группы и сохранение при этом активности или других фармакологических свойств была бы интересной с коммерческой точки зрения. В целом, к разработке новых новобиоциновых соединений сохраняется интерес вследствие разнообразных профилей биологической активности указанных соединений, широкого диапазона возможных заболеваний и нарушений, которые могут поддаваться лечению или предотвращению при применении указанных соединений, и факторов, связанных с производством и системой поставок.

Краткое описание изобретения

В настоящем изобретении предложены бифенильные ингибиторы Hsp90, содержащие модифицированные простые эфирные группы, обладающие терапевтическими свойствами, содержащие их фармацевтические композиции, способы их получения и способы их применения.

Согласно некоторым аспектам в настоящем изобретении предложены соединения формулы



где

связь между атомом 1 и атомом 2 представляет собой простую связь или двойную связь;

X_1 представляет собой арил_(C6-12), гетероарил_(C1-12) или замещенную форму любой из указанных групп;

X_2 представляет собой $-CH_2-$;

R_1 представляет собой ацил_(C1-12) или замещенный ацил_(C1-12);

R_2 представляет собой водород, алкил_(C1-12) или замещенный алкил_(C1-12);

каждый R_3 и R_3' независимо представляет собой водород или гидроксигруппу;

каждый R_4 и R_4' независимо представляет собой водород, гидроксигруппу, алкокси_(C7-12), или замещенный алкокси_(C7-12);

каждый R_5 и R_5' независимо представляет собой водород, гидроксигруппу или замещенный алкокси_(C7-12);

каждый R_6 и R_6' независимо представляет собой водород, алкил_(C1-12) или замещенный алкил_(C1-12); и

n равен 0 или 1;

где термин "замещенный", если используют для модификации группы, означает, что один или более атомов водорода независимо заменены на $-CH_3$, $-CF_3$, $-OH$, $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-NH_2$, $-NO_2$, $-CO_2H$, $-CO_2CH_3$, $-CN$, $-SH$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-C(O)CH_3$, $-NHCH_3$, $-NHCH_2CH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NHCH_3$, $-C(O)N(CH_3)_2$, $-OC(O)CH_3$, $NHC(O)CH_3$, $-S(O)_2OH$ или $-S(O)_2NH_2$; и

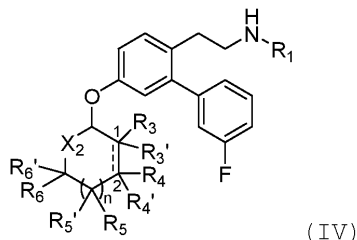
где термин "арил" относится к одной или более шестичленным ароматическим кольцевым структурам, где все атомы в кольце представляют собой атомы углерода, и где группа не содержит атомы, отличные от углерода и водорода, в случае наличия более чем одного кольца, кольца могут быть конденсирован-

ными или неконденсированными, но термин не исключает наличие одной или более алкильных или аралкильных групп, присоединенных к первому ароматическому кольцу или любому присутствующему дополнительному ароматическому кольцу, причем термин "аралкил" относится к группе -алкандиил-арил; и

термин "гетероарил" относится к химической группе с одновалентной ароматической группой с ароматическим атомом углерода или атомом азота в качестве точки присоединения, причем указанный атом углерода или атом азота являются частью одного или более ароматических кольцевых структур, в которых один, два, три или четыре атома кольца представляют собой азот, кислород или серу;

или его фармацевтически приемлемая соль.

В некоторых вариантах реализации указанное соединение определено как



где

связь между атомом 1 и атомом 2 представляет собой простую связь или двойную связь;

X_2 представляет собой $-CH_2-$;

R_1 представляет собой ацил_(C1-12) или замещенный ацил_(C1-12);

каждый R_3 и R_3' независимо представляет собой водород или гидроксигруппу;

каждый R_4 или R_4' независимо представляет собой водород, гидроксигруппу, алкокси_(C7-12) или замещенный алкокси_(C7-12);

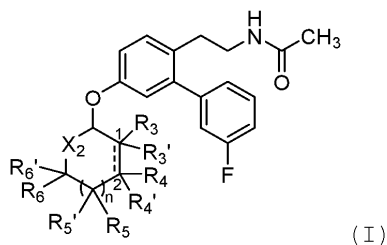
каждый R_5 и R_5' независимо представляет собой водород, гидроксигруппу или замещенный алкокси_(C7-12);

каждый R_6 и R_6' независимо представляет собой водород, алкил_(C1-12) или замещенный алкил_(C1-12); и

n равен 0 или 1;

или его фармацевтически приемлемая соль.

В некоторых вариантах реализации указанное соединение определено как



где

связь между атомом 1 и атомом 2 представляет собой простую связь или двойную связь;

X_2 представляет собой $-CH_2-$;

каждый R_3 и R_3' независимо представляет собой водород или гидроксигруппу;

каждый R_4 и R_4' независимо представляет собой водород, гидроксигруппу, алкокси_(C7-12) или замещенный алкокси_(C7-12);

каждый R_5 и R_5' независимо представляет собой водород, гидроксигруппу или замещенный алкокси_(C7-12);

каждый R_6 и R_6' независимо представляет собой водород, алкил_(C1-12) или замещенный алкил_(C1-12); и

n равен 0 или 1;

или его фармацевтически приемлемая соль.

В некоторых вариантах реализации указанное соединение отличается тем что R_1 представляет собой ацил_(C1-12).

В некоторых вариантах реализации указанное соединение отличается тем что R_3 и R_3' представляют собой водород.

В некоторых вариантах реализации указанное соединение отличается тем что R_4 и R_4' представляют собой водород.

В некоторых вариантах реализации указанное соединение отличается тем что R_4 представляет собой алкокси_(C7-12) или замещенный алкокси_(C7-12).

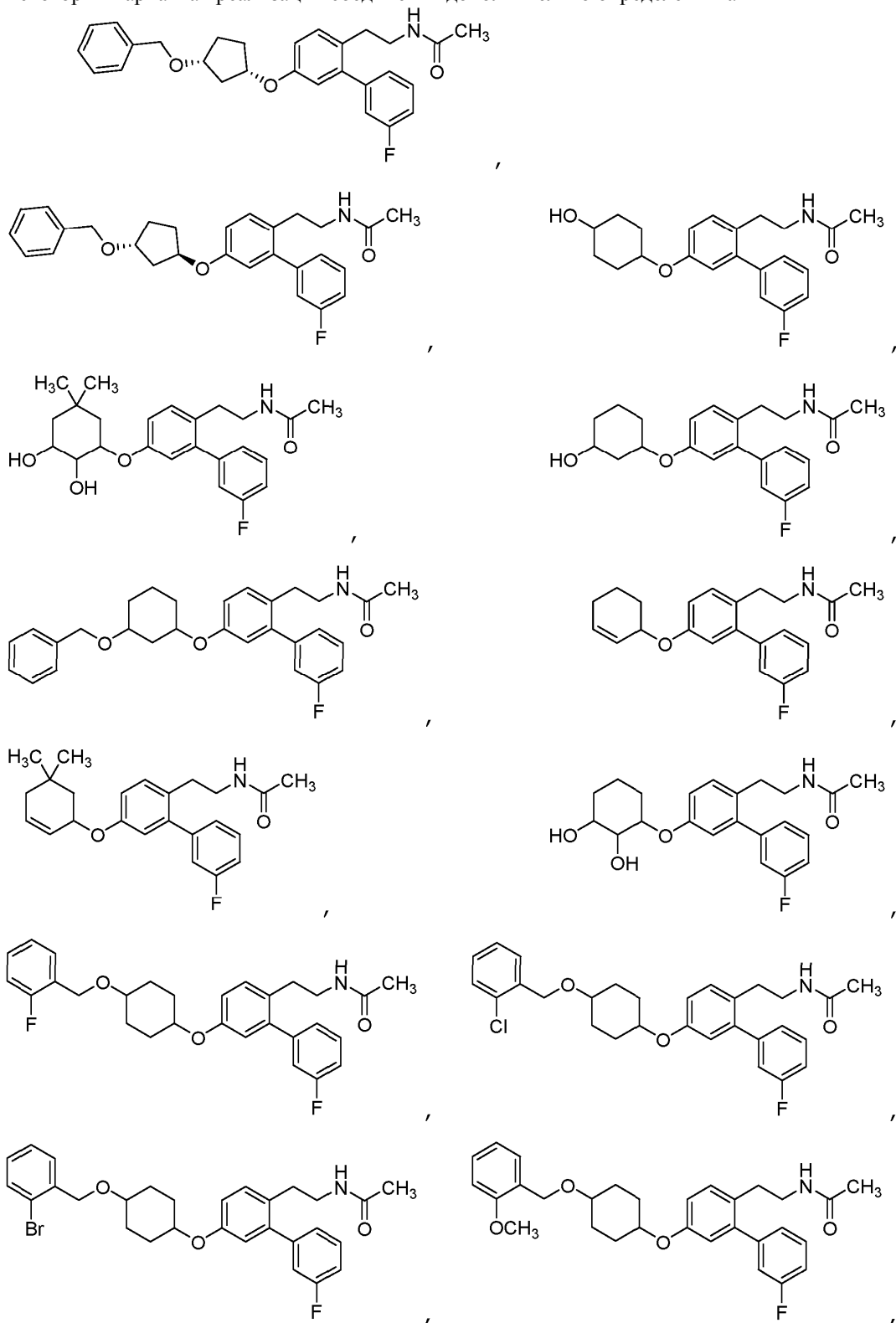
В некоторых вариантах реализации указанное соединение отличается тем что R_5 представляет собой замещенный алкокси_(C7-12).

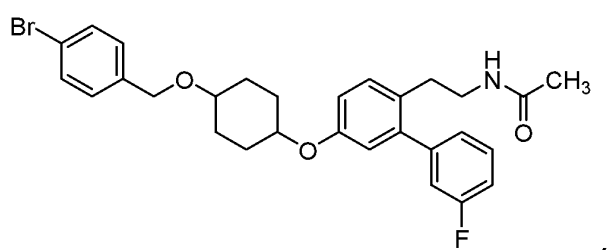
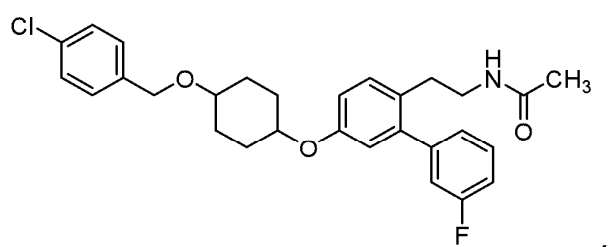
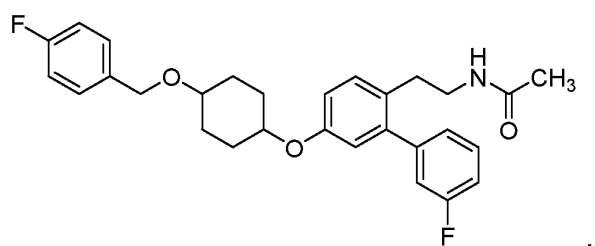
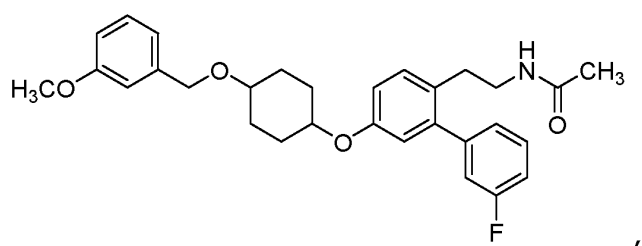
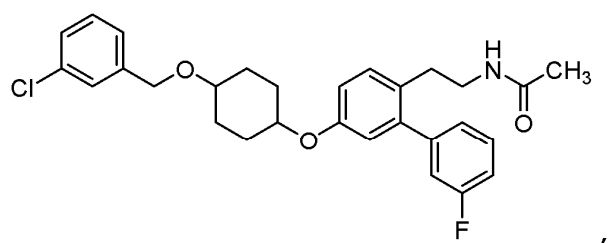
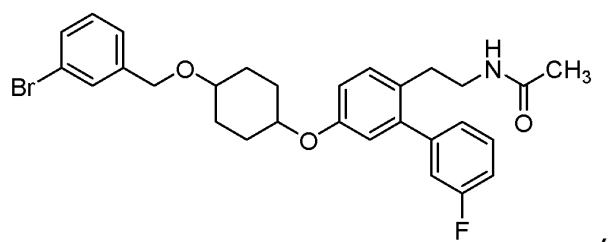
В некоторых вариантах реализации указанное соединение отличается тем что R_5 представляет собой 2-фторфенилметокси, 2-бромфенилметокси, 2-хлорфенилметокси, 2-метоксифенилметокси, 3-

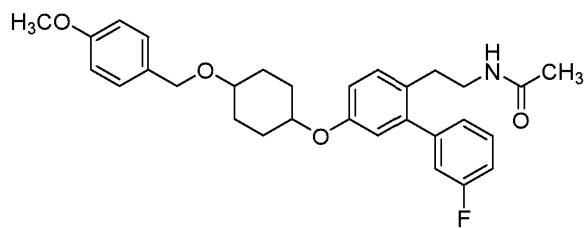
бромфенилметокси, 3-хлорфенилметокси, 3-метоксифенилметокси, 4-фторфенилметокси, 4-хлорфенилметокси, 4-бромфенилметокси, 4-метоксифенилметокси, 4-трифторметилфенилметокси, 2,6-дихлорфенилметокси, 4-хлор-2-метоксифенилметокси, 2-метокси-4-метилфенилметокси или 2-бром-4-хлорфенилметокси.

В некоторых вариантах реализации указанное соединение отличается тем что R_6 и R_6' представляют собой алкил_(C1-12) или замещенный алкил_(C1-12).

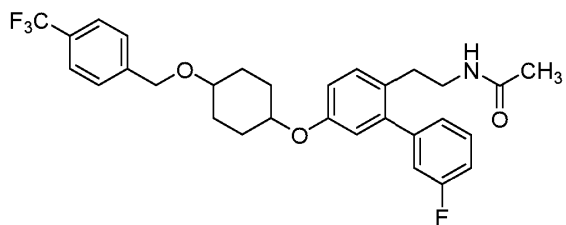
В некоторых вариантах реализации соединения дополнительно определены как



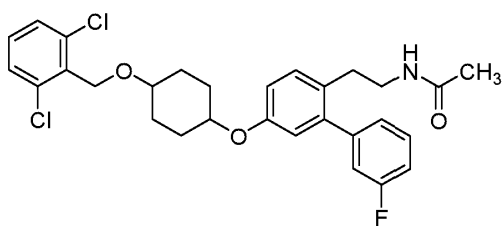




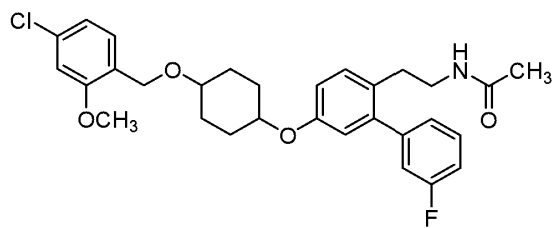
,



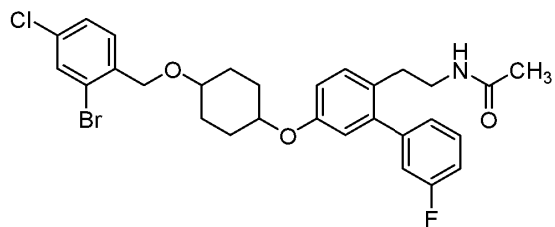
,



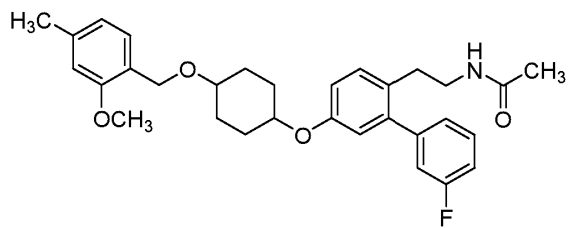
,



,



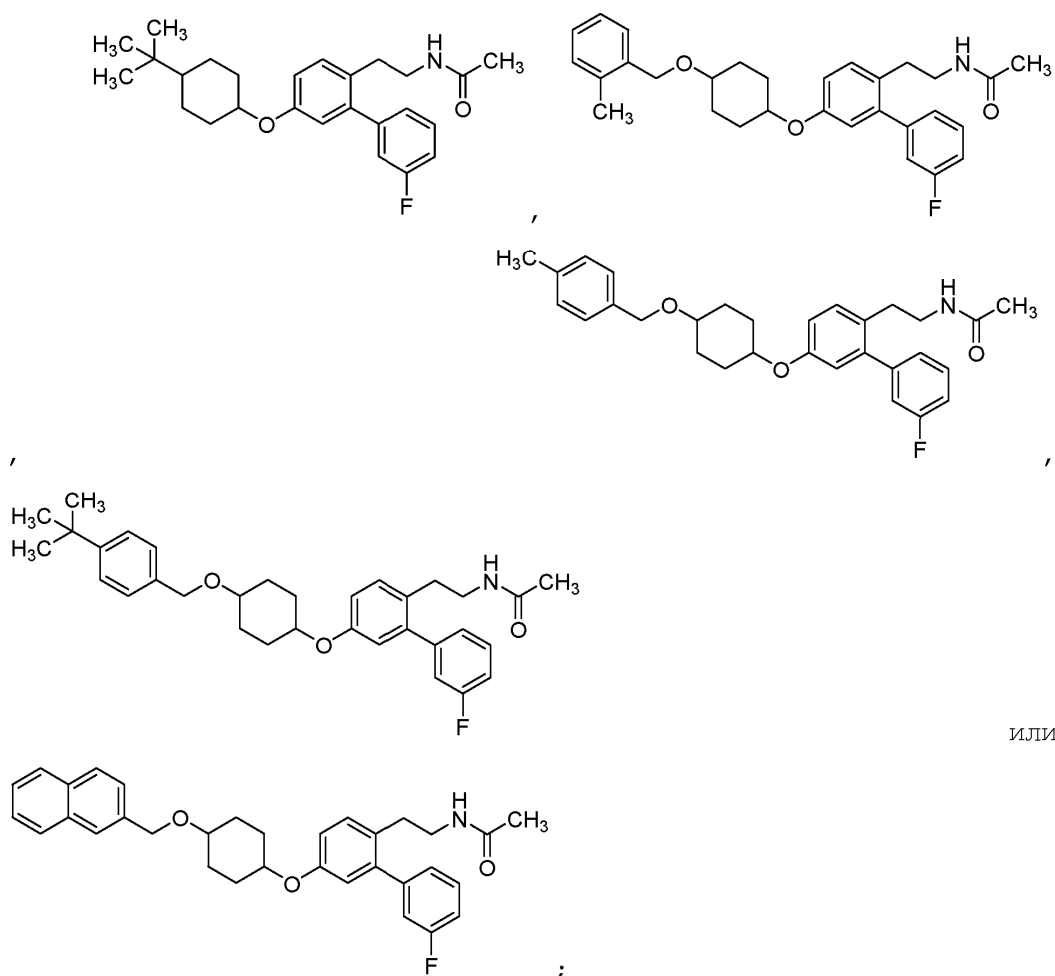
ИЛИ



;

или его фармацевтически приемлемая соль.

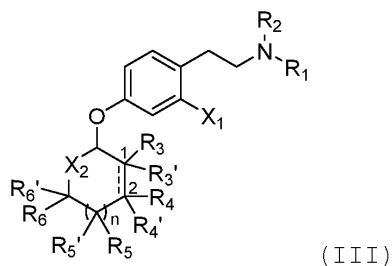
В некоторых вариантах реализации соединения дополнительно определены как



ИЛИ

или его фармацевтически приемлемая соль.

Согласно некоторым аспектам в настоящем изобретении предложены соединения формулы



где

связь между атомом 1 и атомом 2 представляет собой простую связь или двойную связь;

X_1 представляет собой арил_(C6-12), гетероарил_(C1-12) или замещенную форму любой из указанных групп;

X_2 представляет собой $-CH_2-$;

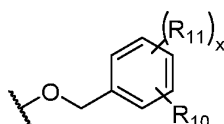
R_1 представляет собой ацил_(C1-12) или замещенный ацил_(C1-12);

R_2 представляет собой водород, алкил_(C1-12) или замещенный алкил_(C1-12);

каждый R_3 и R_3' независимо представляет собой водород или гидроксигруппу;

каждый R_4 или R_4' независимо представляет собой водород, гидроксигруппу, алкокси_(C7-12) или замещенный алкокси_(C7-12);

каждый R_5 и R_5' независимо представляет собой водород, гидроксигруппу; или группу формулы



где

R_{10} и R_{11} представляют собой amino, карбокси, циано, галоген, гидроксид, гидроксисульфонил или сульфонамид; или

алкил_(C1-8), арил_(C6-8), ацил_(C1-8), алкокси_(C1-8), ацилокси_(C1-8), амидо_(C1-8), алкиламино_(C1-8), диалкиламино_(C2-8) или замещенную форму любой из указанных групп; и

x равен 0, 1, 2, 3 или 4;

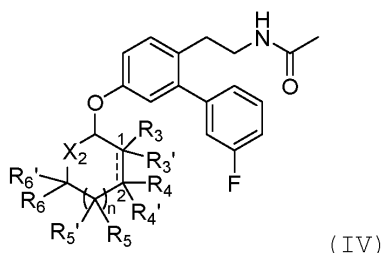
каждый R_6 и R_6' независимо представляет собой водород, алкил_(C1-12) или замещенный алкил_(C1-12); и n равен 0 или 1;

где термин "замещенный", если используют для модификации группы, означает, что один или более атомов водорода независимо заменены на -OH, -F, -Cl, -Br, -I, -NH₂, -NO₂, -CO₂H, -CO₂CH₃, -CN, -SH, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -C(O)CH₃, -NHCH₃, -NHCH₂CH₃, -N(CH₃)₂, -C(O)NH₂, -C(O)NHCH₃, -C(O)N(CH₃)₂, -OC(O)CH₃, -NHC(O)CH₃, -S(O)₂OH или -S(O)₂NH₂; и

где термин "гетероарил" относится к химической группе с одновалентной ароматической группой с ароматическим атомом углерода или атомом азота в качестве точки присоединения, причем указанный атом углерода или атом азота являются частью одного или более ароматических кольцевых структур, в которых один, два, три или четыре атома кольца представляют собой азот, кислород или серу;

или его фармацевтически приемлемая соль.

Согласно некоторым аспектам в настоящем изобретении предложены соединения формулы



где

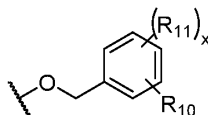
связь между атомом 1 и атомом 2 представляет собой простую связь или двойную связь;

X_2 представляет собой -CH₂-;

каждый R_3 и R_3' независимо представляет собой водород или гидроксид;

каждый R_4 или R_4' независимо представляет собой водород, гидроксид, алкокси_(C7-12) или замещенный алкокси_(C7-12);

каждый R_5 и R_5' независимо представляет собой водород, гидроксид; или группу формулы



где

R_{10} и R_{11} представляют собой amino, карбокси, циано, галоген, гидроксид, гидроксисульфонил или сульфонамид; или

алкил_(C1-8), арил_(C6-8), ацил_(C1-8), алкокси_(C1-8), ацилокси_(C1-8), амидо_(C1-8), алкиламино_(C1-8), диалкиламино_(C2-8) или замещенную форму любой из указанных групп; и

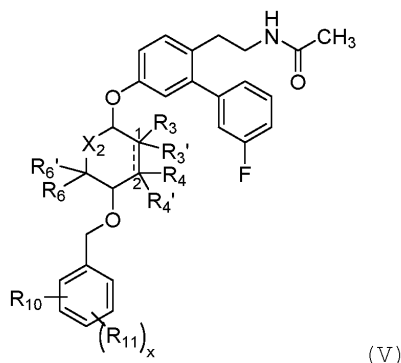
x равен 0, 1, 2, 3 или 4;

каждый R_6 и R_6' независимо представляет собой водород, алкил_(C1-12), замещенный алкил_(C1-12); и

n равен 0 или 1;

или его фармацевтически приемлемая соль.

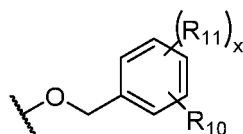
Согласно некоторым аспектам в настоящем изобретении предложены соединения формулы



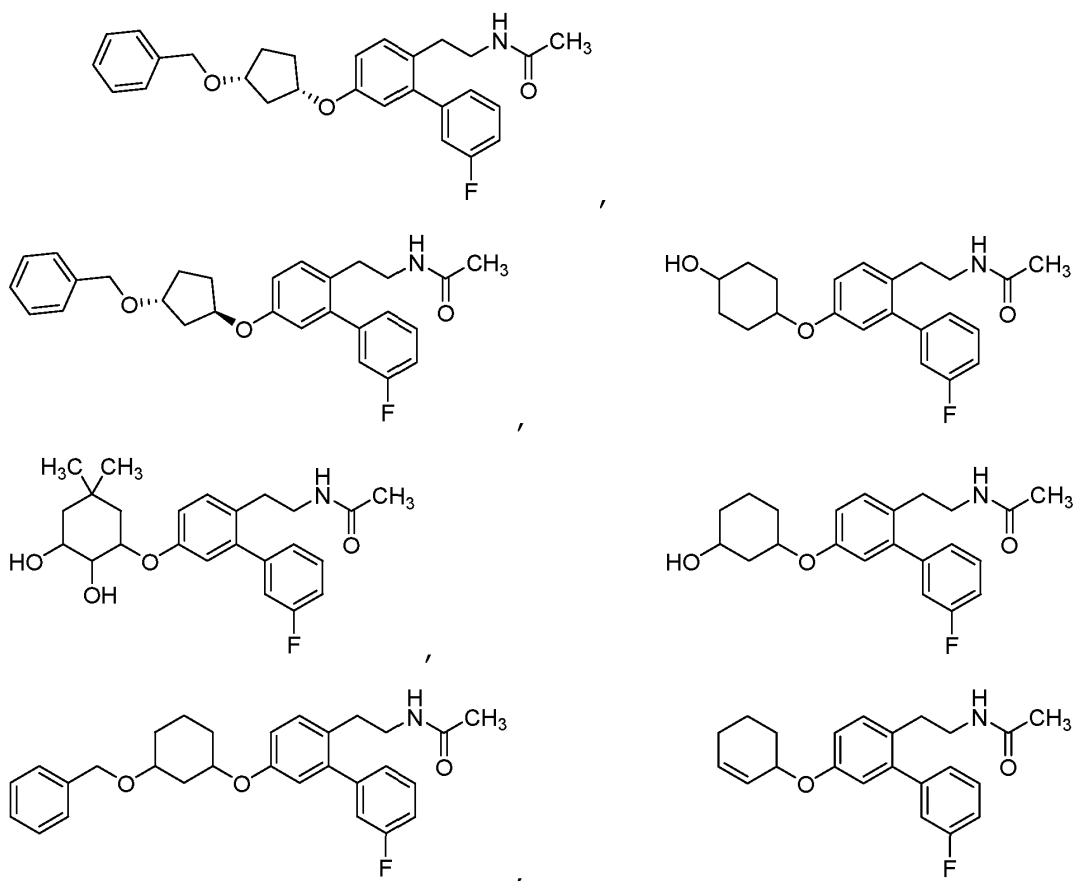
где

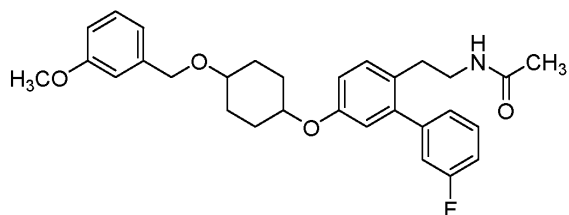
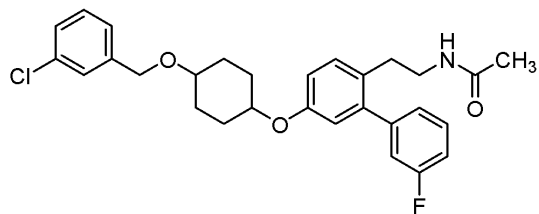
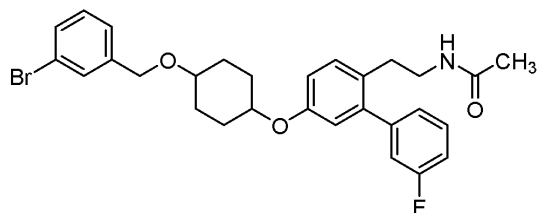
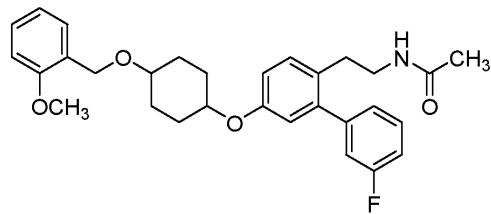
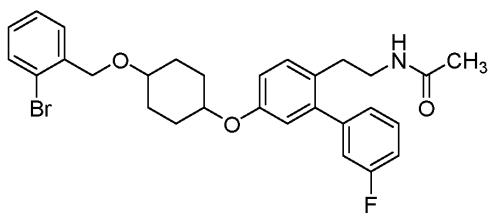
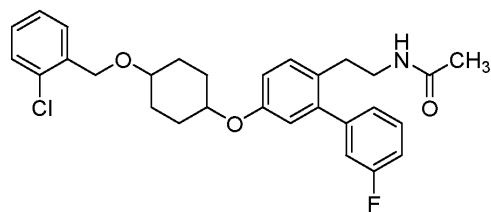
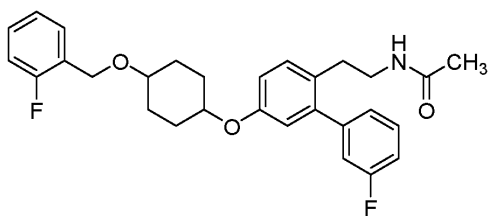
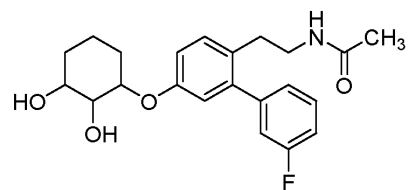
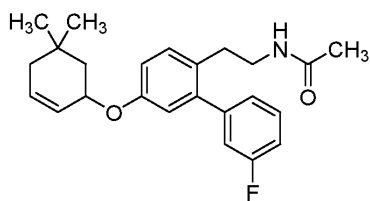
связь между атомом 1 и атомом 2 представляет собой простую связь или двойную связь;

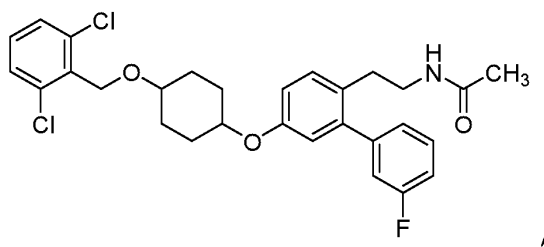
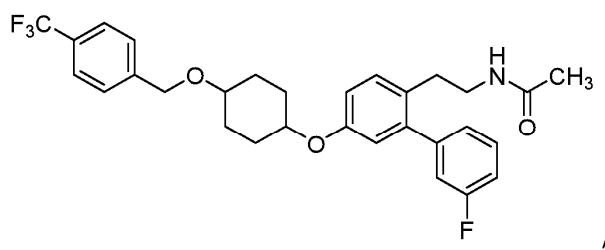
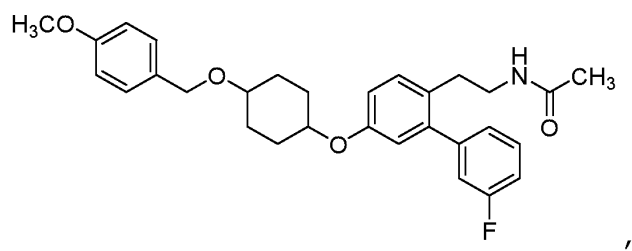
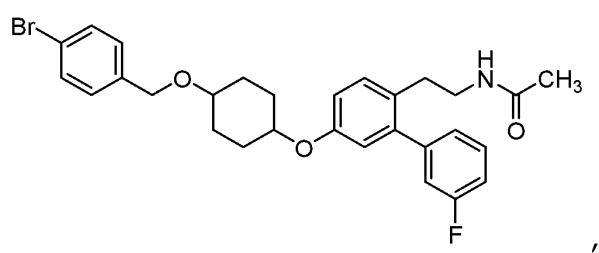
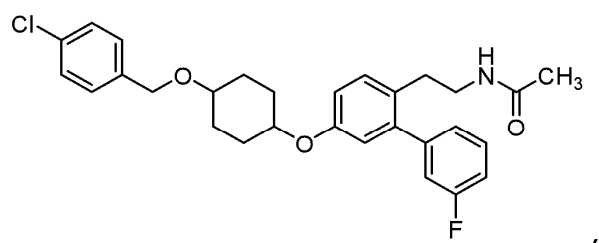
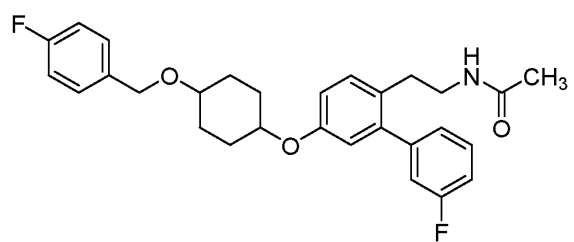
X_2 представляет собой $-CH_2-$;
 каждый R_3 и R_3' независимо представляет собой водород или гидроксигруппу;
 каждый R_4 или R_4' независимо представляет собой водород, гидроксигруппу, алкокси $_{(C7-12)}$ или замещенный алкокси $_{(C7-12)}$;
 каждый R_6 и R_6' независимо представляет собой водород, алкил $_{(C1-12)}$ или замещенный алкил $_{(C1-12)}$; и
 R_{10} и R_{11} представляют собой амино, карбокси, циано, галоген, гидроксигруппу, гидроксисульфони́л или сульфони́д; или
 алкил $_{(C1-8)}$, арил $_{(C6-8)}$, ацил $_{(C1-8)}$, алкокси $_{(C1-8)}$, ацилокси $_{(C1-8)}$, амидо $_{(C1-8)}$, алкиламино $_{(C1-8)}$, диалкиламино $_{(C2-8)}$ или замещенную форму любой из указанных групп; и
 x равен 0, 1, 2, 3 или 4;
 или его фармацевтически приемлемая соль.
 В некоторых вариантах реализации R_3 и R_3' представляют собой водород.
 В некоторых вариантах реализации R_4 и R_4' представляют собой водород.
 В некоторых вариантах реализации R_5 представляет собой

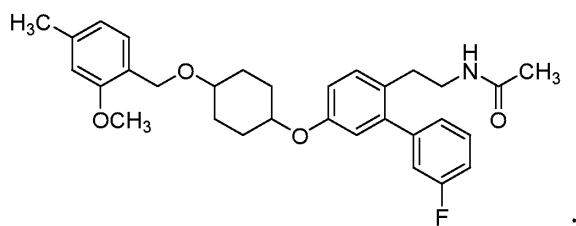
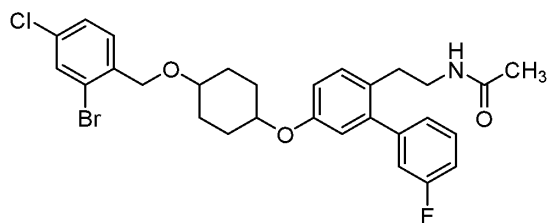
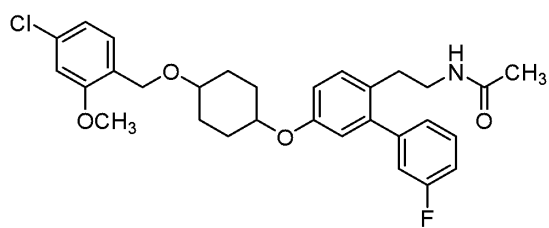


где
 R_{10} и R_{11} представляют собой амино, карбокси, циано, галоген, гидроксигруппу, гидроксисульфони́л или сульфони́д; или
 алкил $_{(C1-8)}$, арил $_{(C6-8)}$, ацил $_{(C1-8)}$, алкокси $_{(C1-8)}$, ацилокси $_{(C1-8)}$, амидо $_{(C1-8)}$, алкиламино $_{(C1-8)}$, диалкиламино $_{(C2-8)}$ или замещенную форму любой из указанных групп; и
 x равен 0, 1, 2, 3 или 4.
 В некоторых вариантах реализации R_{10} представляет собой галоген, алкил $_{(C1-8)}$, замещенный алкил $_{(C1-8)}$, алкокси $_{(C1-8)}$ или замещенный алкокси $_{(C1-8)}$.
 В некоторых вариантах реализации R_{11} представляет собой галоген, алкил $_{(C1-8)}$, замещенный алкил $_{(C1-8)}$, алкокси $_{(C1-8)}$ или замещенный алкокси $_{(C1-8)}$.
 В некоторых вариантах реализации R_6 и R_6' представляют собой алкил $_{(C1-12)}$ или замещенный алкил $_{(C1-12)}$.
 В некоторых вариантах реализации соединения дополнительно определены как









ИЛИ

или его фармацевтически приемлемая соль.

Согласно некоторым аспектам в настоящем изобретении предложена фармацевтическая композиция для лечения заболевания или нарушения, связанного с нарушенной регуляцией белка теплового стресса 90 (Hsp90), содержащая

(А) соединение по настоящему изобретению; и

(В) фармацевтически приемлемый носитель.

В некоторых вариантах реализации фармацевтические композиции предназначены для введения при помощи следующих способов: перорального, в жировую ткань, внутриаириального, внутрисуставного, интракраниального, внутрикoжного, внутриячагового, внутримышечного, интраназального, внутриязного, внутрияикардияльного, интраперитонеального, внутрияиплеврального, внутрь простаты, прямой кишки, интратекального, внутриятрахеального, внутрияопухолевого, внутрь пуповины, внутрияинального, внутрияивенного, внутрияипузырного, внутрь стекловидного тела, в виде липосом, локального, чресслизистого, парентерального, ректального, субкoнъюнктивального, подкожного, подъязычного, местного, трансбукального, чрескожного, вагинального, в виде кремов, в составе липидных композиций, при помощи катетера, лаважа, непрерывной инфузии, инфузии, ингаляции, инъекции, местной доставки или локализованной перфузии. В некоторых вариантах реализации фармацевтические композиции предназначены для перорального, внутриаириального или внутрияивенного введения. В некоторых вариантах реализации фармацевтические композиции получают в виде стандартной дозы.

Согласно другому аспекту в настоящем изобретении предложены способы лечения заболевания или нарушения, связанного с нарушенной регуляцией белка Hsp90, у пациента, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения или композиции согласно настоящему изобретению. В некоторых вариантах реализации заболевание или нарушение представляет собой неврологическое нарушение. В других вариантах реализации заболевание или нарушение представляет собой диабет или осложнение при диабете. В некоторых вариантах реализации заболевание или нарушение представляет собой осложнение при диабете. В некоторых вариантах реализации осложнение при диабете представляет собой нейропатию, нефропатию, ретинопатию или васкулопатию. В некоторых вариантах реализации осложнение при диабете представляет собой нейропатию. В некоторых вариантах реализации заболевание или нарушение представляет собой диабетическую периферическую нейропатию. В других вариантах реализации заболевание или нарушение представляет собой рак.

В некоторых вариантах реализации заболевание или нарушение связано с нарушенной регуляцией белка Hsp70. В некоторых вариантах реализации заболевание или нарушение связано с нарушенной регуляцией белка Hsp90. В некоторых вариантах реализации пациент представляет собой млекопитающее. В некоторых вариантах реализации пациент представляет собой человека. В некоторых вариантах реализации соединение вводят пациенту один раз. В других вариантах реализации соединение вводят пациенту два или более раз.

Согласно другому аспекту в настоящем изобретении предложены способы повышения экспрессии белка Hsp70, включающие приведение в контакт белка с эффективным количеством соединения или композиции согласно настоящему изобретению, которое является достаточным для повышения экспрес-

сии белка Hsp70. В некоторых вариантах реализации белок приводят в контакт *in vitro*. В других вариантах реализации белок приводят в контакт *in vivo*. В некоторых вариантах реализации эффективное количество соединения или композиции является достаточно эффективным для повышения экспрессии белка Hsp70 по меньшей мере на 50%. В некоторых вариантах реализации повышение экспрессии белка Hsp70 составляет более 100%. В некоторых вариантах реализации экспрессия белка Hsp70 является достаточной для излечения заболевания или нарушения. В некоторых вариантах реализации заболевание или нарушение представляет собой нейродегенеративное заболевание. В некоторых вариантах реализации нейродегенеративное заболевание связано с неправильно упакованными белками, демиелинизацией, воспалением и нейропатией. В некоторых вариантах реализации нейродегенеративное заболевание представляет собой диабетическую периферическую нейропатию. В некоторых вариантах реализации повышение экспрессии белка Hsp70 приводит к модуляции экспрессии одного или более продуктов последующих стадий пути. В других вариантах реализации повышение экспрессии белка Hsp70 приводит к модуляции активности одного или более продуктов последующих стадий пути.

Согласно другому аспекту в настоящем изобретении предложены способы ингибирования белка Hsp90, включающие приведение в контакт белка с эффективным количеством соединения или композиции согласно настоящему изобретению, которое является достаточным для ингибирования активности белка Hsp90. В некоторых вариантах реализации белок приводят в контакт *in vitro*. В других вариантах реализации белок приводят в контакт *in vivo*. В некоторых вариантах реализации эффективное количество соединения или композиции является достаточно эффективным для ингибирования экспрессии белка Hsp90 по меньшей мере на 50%. В некоторых вариантах реализации ингибирование экспрессии белка Hsp90 составляет более 75%. В некоторых вариантах реализации ингибирование экспрессии белка Hsp90 является достаточным для излечения заболевания или нарушения. В некоторых вариантах реализации заболевание или нарушение представляет собой рак или гиперпролиферативное нарушение. В других вариантах реализации заболевание или нарушение связано с клеткой с высоким уровнем пролиферации. В некоторых вариантах реализации ингибирование экспрессии белка Hsp90 приводит к модуляции экспрессии одного или более продуктов последующих стадий пути. В других вариантах реализации ингибирование экспрессии белка Hsp90 приводит к модуляции активности одного или более продуктов последующих стадий пути.

Другие задачи, отличительные признаки и преимущества настоящего изобретения станут понятны после изучения последующего подробного описания. Следует понимать, тем не менее, что подробное описание и конкретные примеры, в которых указаны конкретные варианты реализации изобретения, приведены исключительно в качестве иллюстрации, так как после изучения подробного описания специалистам в данной области техники будут понятны различные изменения и модификации, не выходящие за рамки сущности и объема изобретения. Следует отметить, что если конкретное соединение описано при помощи одной конкретной обобщенной формы, это не означает, что оно не может принадлежать к другой общей формуле.

Краткое описание фигур

Последующие чертежи составляют часть настоящего описания и включены для дополнительной демонстрации определенных аспектов настоящего изобретения. Изобретение станет более понятным после изучения одного из указанных чертежей совместно с подробным описанием конкретных вариантов реализации, предложенных в настоящем изобретении.

На фиг. 1 показаны результаты исследования люциферазы, в котором проводили оценку повышения уровня Hsp70 под действием соединений 33-48 и 81-82 и сравнение с KU-596 (1, положительный контроль) и ДМСО (отрицательный контроль), где уровню при использовании отрицательного контроля присвоено значение 100. Результаты приведены как среднее $\pm$ стандартная ошибка среднего (СОС) ($n=3-9$) для четырех концентраций соединения: 10, 100, 500 и 1000 нМ. Соединение 44 обеспечивало наивысший уровень экспрессии Hsp70 в концентрациях 500 и 1000 нМ.

На фиг. 2 показаны результаты исследования люциферазы, в котором проводили оценку повышения уровня Hsp70 под действием аналогов 49-68 и 75, где ДМСО (отрицательный контроль) присваивали значение 100. Результаты приведены как среднее $\pm$ стандартная ошибка среднего (СОС) ($n=3-9$) для четырех концентраций соединения: 10, 100, 500 и 1000 нМ. Пара-замещенные аналоги (57-63) обеспечивали более выраженное повышение уровня Hsp70 по сравнению с соответствующими орто-замещенными (49-51) и мета-замещенными производными (55-56). Также проводили исследование соединения 75, которое представляет собой пара-замещенный аналог, содержащий циклогексил-цис-диол, наблюдали хорошее повышение уровня Hsp70.

На фиг. 3А и 3В показано повышение уровня экспрессии белка Hsp70 под действием некоторых соединений, описанных в настоящем изобретении. На фиг. 3А показан типовой гель, применявшийся в анализе иммуноблоттинга. В анализе иммуноблоттинга клетки 50B11 обрабатывали в течение 24 ч указанными аналогами в концентрации 1 мкМ или 250 нМ гелданамицином (GDA) в качестве положительного контроля. На фиг. 3В показаны результаты денситометрической количественной оценки экспрессии Hsp70 для трех экспериментов. Результаты приведены как среднее $\pm$ стандартная ошибка среднего (СОС)

($n=6$). В соответствии с повышением активности люциферазы под действием промотора Hsp70 соединение 44 также повышало экспрессию белка Hsp70. Соединение 59 было менее эффективным, несмотря на выраженное повышение уровня активности люциферазы, но присоединение цис-диола к циклогексильному кольцу (75) повышало уровень экспрессии белка Hsp70. Остальные пара-замещенные и орто-замещенные соединения имели схожую эффективность.

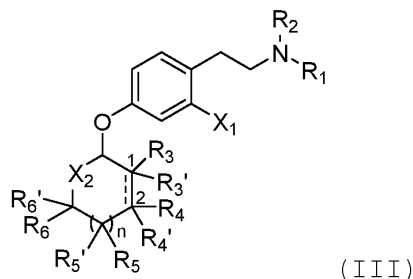
На фиг. 4 показана митохондриальная функция при применении соединений 59, 74 и 75. Клетки 50B11 обрабатывали в течение 24 ч ДМСО (1), 10 нМ (2, 6, 10), 100 нМ (3, 7, 11), 500 нМ (4, 8, 12) или 1000 нМ (5, 9, 13) соединениями 74 (2-5), 75 (6-9) или 59 (10-13). Митохондриальное дыхание измеряли в интактных клетках при помощи анализатора внеклеточных потоков XF96, который обеспечивает одновременное измерение скорости митохондриального потребления кислорода (OCR) и скорости внеклеточного подкисления (ECAR) в качестве показателя гликолитической активности. Результаты показаны на графике зависимости OCR от ECAR. В каждом квадранте указано суммарное действие лекарственных средств на окислительное фосфорилирование и гликолиз. Результаты приведены как среднее $\pm$ стандартная ошибка среднего (COC) ($n=6$). Несмотря на то, что соединения 74 и 75 обеспечивали эквивалентное повышение уровня Hsp70, 75 было более эффективным в отношении зависящего от дозы повышения окислительного фосфорилирования и гликолиза по сравнению с 59 и 75.

Описание иллюстративных вариантов реализации

В настоящем изобретении предложены стимуляторы Hsp70 на основе бифениламида и кумарина с модифицированными простыми эфирными группами, включая аналоги новобиоцина, обладающие антипролиферативными свойствами, содержащие их фармацевтические композиции, способы их получения и способы их применения. В некоторых вариантах реализации соединения, предложенные в настоящем описании, также можно применять в качестве ингибиторов С-конца белка Hsp90. Белок Hsp90 связан с различными целевыми клеточными процессами, регуляция которых нарушается при пролиферативных заболеваниях, а также при других нарушениях. Таким образом, соединения, предложенные в настоящем описании, также можно применять для лечения неврологических нарушений и осложнений при диабете, таких как диабетическая периферическая нейропатия.

I. Соединения и способы синтеза

Согласно некоторым аспектам в настоящем изобретении предложены соединения формулы



(III)

где

связь между атомом 1 и атомом 2 представляет собой простую связь или двойную связь;

X_1 представляет собой арил_(C6-12), гетероарил_(C1-12) или замещенную форму любой из указанных групп;

X_2 представляет собой $-CH_2-$;

R_1 представляет собой ацил_(C1-12) или замещенный ацил_(C1-12);

R_2 представляет собой водород, алкил_(C1-12) или замещенный алкил_(C1-12);

каждый R_3 и R_3' независимо представляет собой водород или гидроксиль;

каждый R_4 и R_4' независимо представляет собой водород, гидроксиль, аралкокси_(C7-12), или замещенный аралкокси_(C7-12);

каждый R_5 и R_5' независимо представляет собой водород, гидроксиль или замещенный аралкокси_(C7-12);

каждый R_6 и R_6' независимо представляет собой водород, алкил_(C1-12) или замещенный алкил_(C1-12); и

n равен 0 или 1;

где термин "замещенный", если используют для модификации группы, означает, что один или более атомов водорода независимо заменены на $-CH_3$, $-CF_3$, $-OH$, $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-NH_2$, $-NO_2$, $-CO_2H$, $-CO_2CH_3$, $-CN$, $-SH$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-C(O)CH_3$, $-NHCH_3$, $-NHCH_2CH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NHCH_3$, $-C(O)N(CH_3)_2$, $-OC(O)CH_3$, $NHC(O)CH_3$, $-S(O)_2OH$ или $-S(O)_2NH_2$; и

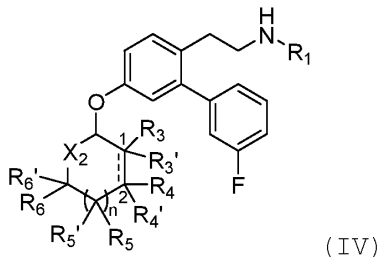
где термин "арил" относится к одной или более шестичленным ароматическим кольцевым структурам, где все атомы в кольце представляют собой атомы углерода, и где группа не содержит атомы, отличные от углерода и водорода, в случае наличия более чем одного кольца, кольца могут быть конденсированными или неконденсированными, но термин не исключает наличие одной или более алкильных или аралкильных групп, присоединенных к первому ароматическому кольцу или любому присутствующему дополнительному ароматическому кольцу, причем термин "аралкил" относится к группе -алкандиил-

арил; и

термин "гетероарил" относится к химической группе с одновалентной ароматической группой с ароматическим атомом углерода или атомом азота в качестве точки присоединения, причем указанный атом углерода или атом азота являются частью одного или более ароматических кольцевых структур, в которых один, два, три или четыре атома кольца представляют собой азот, кислород или серу;

или его фармацевтически приемлемая соль.

В некоторых вариантах реализации указанное соединение определено как



где

связь между атомом 1 и атомом 2 представляет собой простую связь или двойную связь;

X_2 представляет собой $-CH_2-$;

R_1 представляет собой ацил_(C1-12) или замещенный ацил_(C1-12);

каждый R_3 и R_3' независимо представляет собой водород или гидрокси;

каждый R_4 или R_4' независимо представляет собой водород, гидрокси, аралкокси_(C7-12) или замещенный аралкокси_(C7-12);

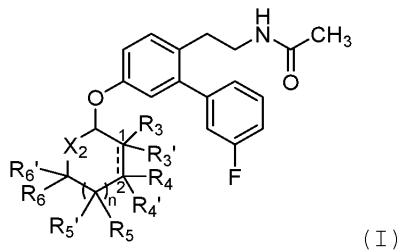
каждый R_5 и R_5' независимо представляет собой водород, гидрокси или замещенный аралкокси_(C7-12);

каждый R_6 и R_6' независимо представляет собой водород, алкил_(C1-12) или замещенный алкил_(C1-12); и

n равен 0 или 1;

или его фармацевтически приемлемая соль.

В некоторых вариантах реализации указанное соединение определено как



где

связь между атомом 1 и атомом 2 представляет собой простую связь или двойную связь;

X_2 представляет собой $-CH_2-$;

каждый R_3 и R_3' независимо представляет собой водород или гидрокси;

каждый R_4 и R_4' независимо представляет собой водород, гидрокси, аралкокси_(C7-12) или замещенный аралкокси_(C7-12);

каждый R_5 и R_5' независимо представляет собой водород, гидрокси или замещенный аралкокси_(C7-12);

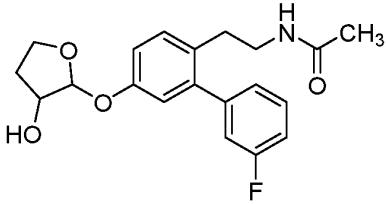
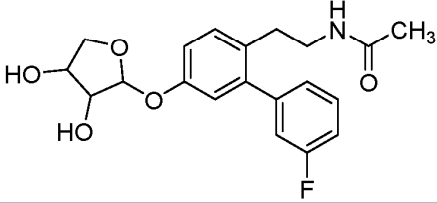
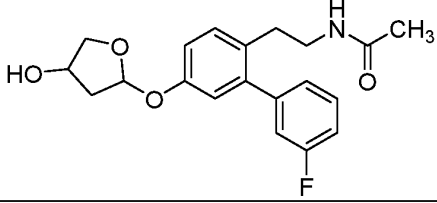
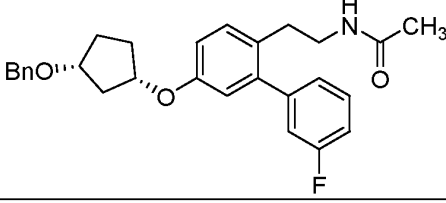
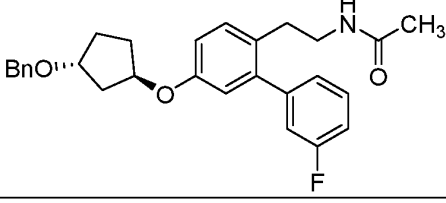
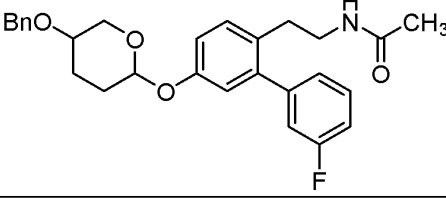
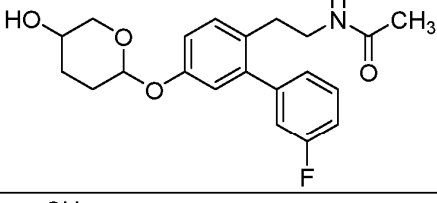
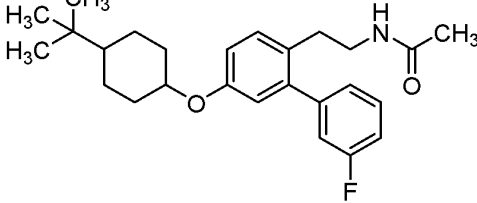
каждый R_6 и R_6' независимо представляет собой водород, алкил_(C1-12) или замещенный алкил_(C1-12); и

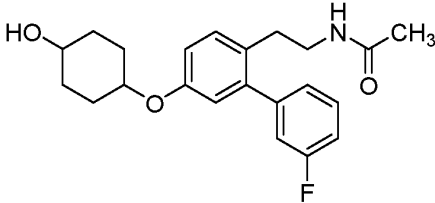
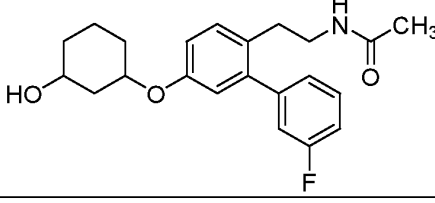
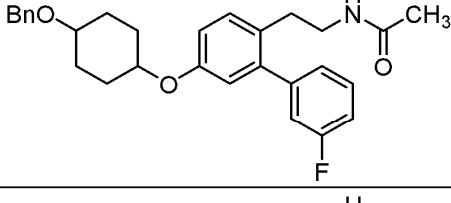
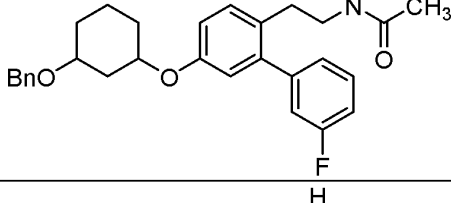
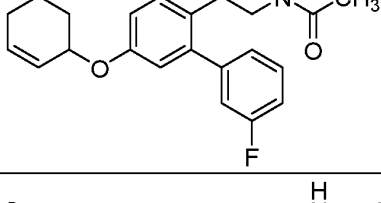
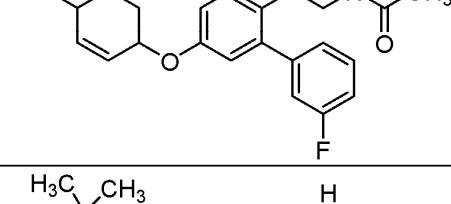
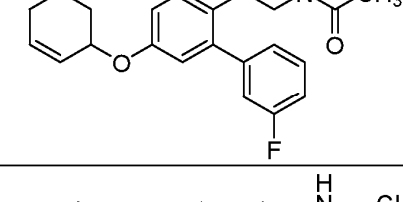
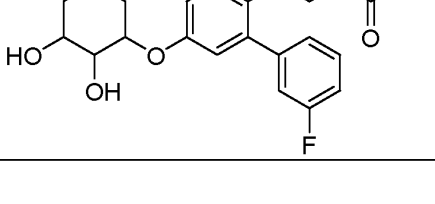
n равен 0 или 1;

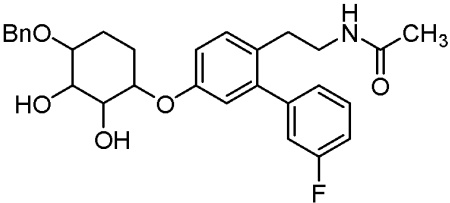
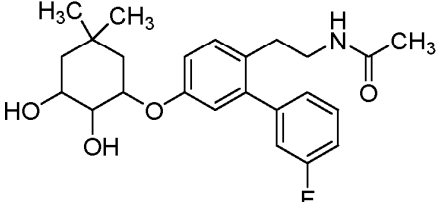
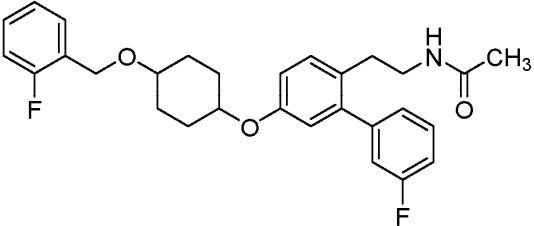
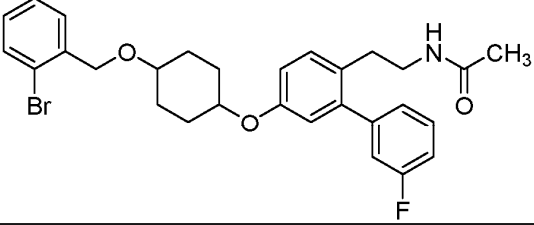
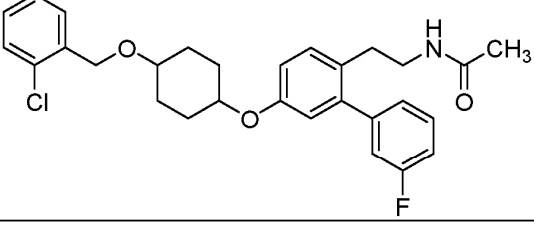
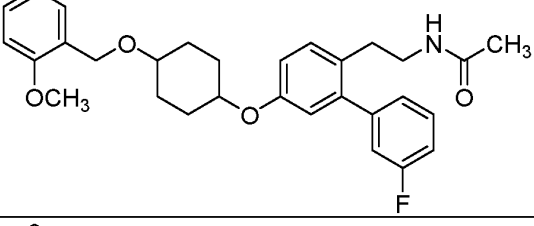
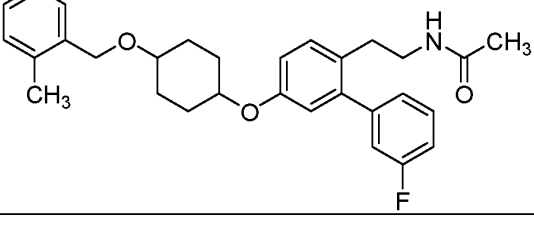
или его фармацевтически приемлемая соль.

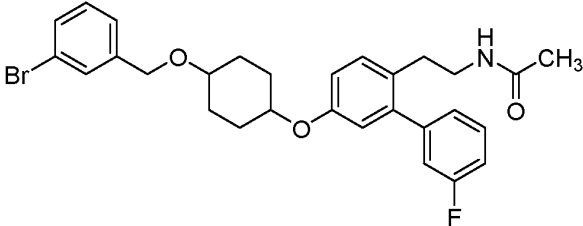
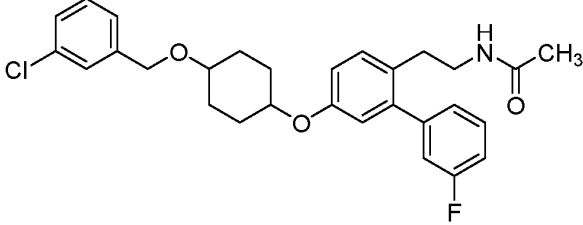
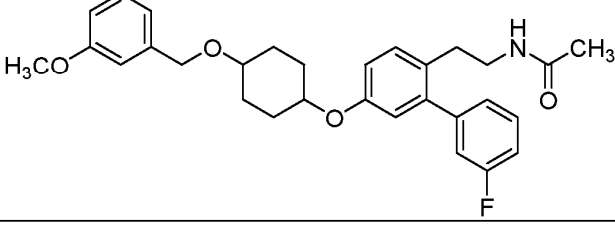
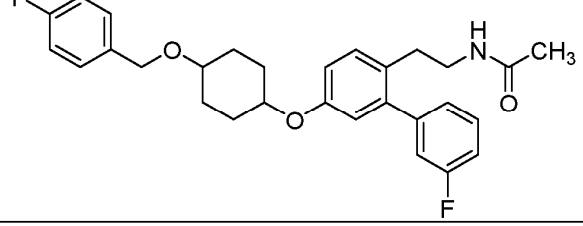
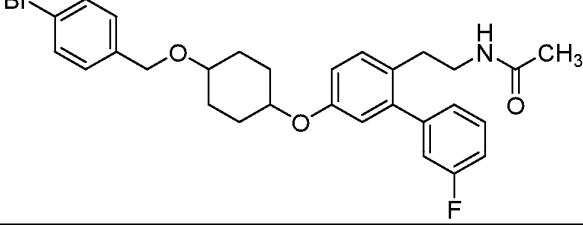
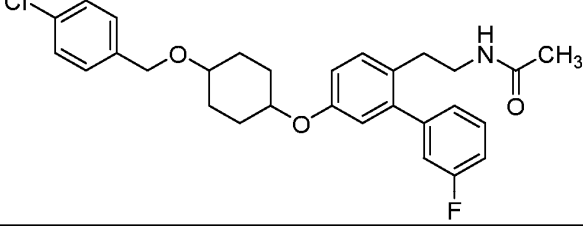
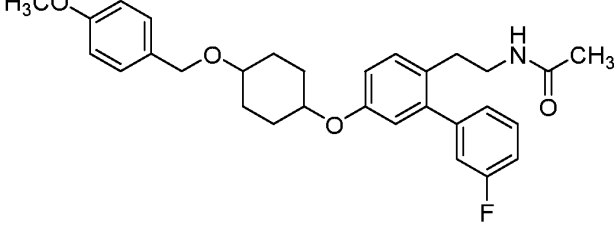
Соединения, предложенные в настоящем изобретении можно получать при помощи способов, указанных в разделе примеров. Указанные способы можно дополнительно модифицировать и оптимизировать согласно принципам и техникам органической химии, которые используют специалисты в данной области техники. Указанные принципы и техники описаны, например, в March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure (2007), содержание которой включено в настоящую заявку посредством ссылки.

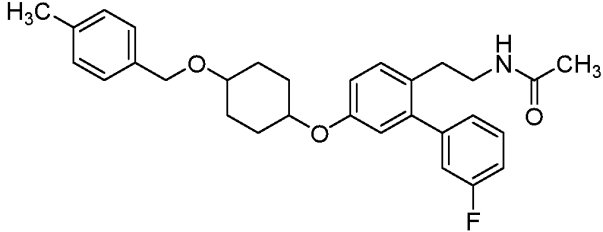
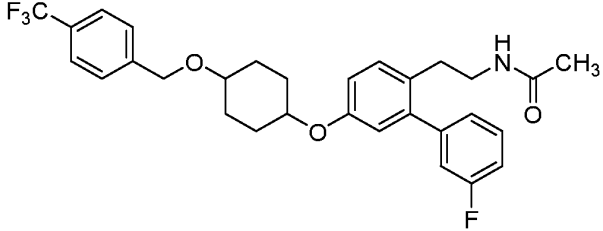
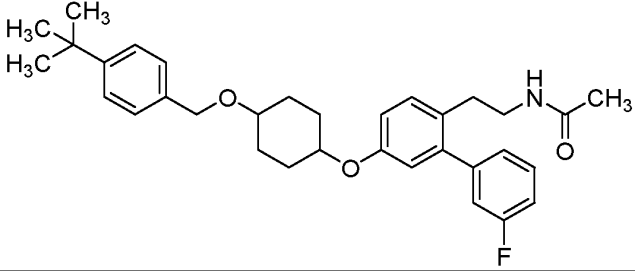
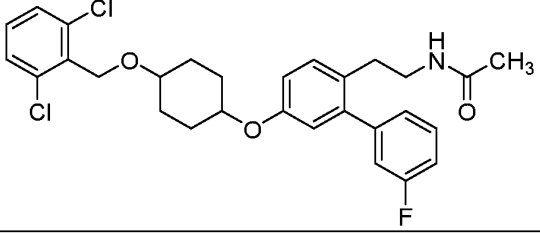
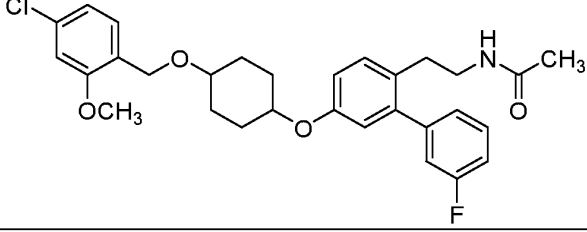
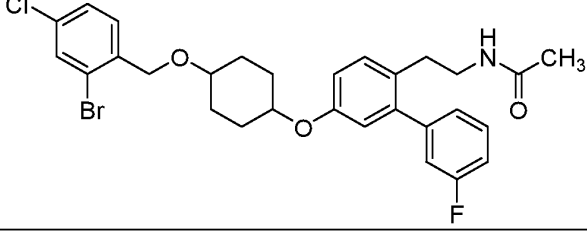
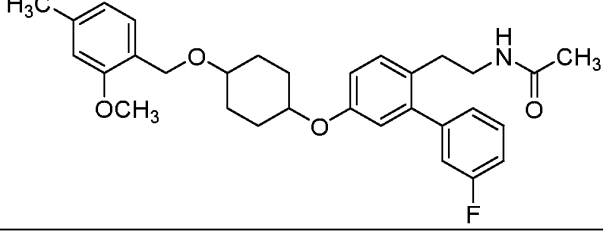
Таблица 1. Примеры соединений на основе бифенила и кумарина, предложенных в настоящем описании

Номер соединения	Структура
33	
34	
35	
40	
41	
36	
47	
42	

48	
81	
44	
43	
38	
37	
39	
46	

45	
82	
49	
50	
51	
52	
53	

54	
55	
56	
57	
58	
59	
60	

61	
62	
63	
64	
65	
66	
68	

67	
74	
75	
77	
78	
79	
80	

Соединения согласно настоящему изобретению могут содержать один или более асимметрично-замещенных атомов углерода или азота, и их можно выделять в оптически-активной или рацемической форме. Таким образом, подразумеваются все хиральные диастереомерные, рацемические формы, эпимерные формы и все геометрические изомерные формы химической формулы, если конкретным образом не указана специфическая стереохимия или изомерная форма. Соединения могут существовать в виде рацематов и рацемических смесей, отдельных энантиомеров, диастереомерных смесей и отдельных диастереомеров. В некоторых вариантах реализации получают отдельных диастереомер. Хиральные центры в соединениях согласно настоящему изобретению могут иметь S- или R-конфигурацию.

Химические формулы, используемые для отображения соединений согласно настоящему изобретению, как правило, изображают только один из нескольких возможных различных таутомеров. Например, как известно, множество типов кетонных групп существуют в равновесии с соответствующими енольными группами. Аналогично множество типов иминовых групп существуют в равновесии с енаминовыми группами. Независимо от того, какой таутомер изображен для данного соединения, и независимо от

того, содержание какого является преобладающим, подразумеваются все таутомеры данной химической формулы.

Соединения согласно настоящему изобретению также могут иметь преимущество, заключающееся в том, что они могут быть более эффективными, менее токсичными, иметь более продолжительный срок действия, более высокую активность, обеспечивать меньшее количество побочных эффектов, быстрее всасываться и/или иметь улучшенный профиль фармакокинетики (например, повышенную пероральную биодоступность и/или пониженный клиренс) и/или иметь другие более эффективные фармакологические, физические или химические свойства по сравнению с соединениями, известными из уровня техники, в случае применения для показаний, указанных в настоящем изобретении, или для иных показаний.

Кроме того, подразумевается, что атомы, составляющие соединения согласно настоящему изобретению, включают все изотопные формы указанных атомов. Изотопы согласно настоящему описанию включают атомы, имеющие одинаковые атомные числа, но различные массовые числа. В качестве общего примера, но не ограничения, изотопы водорода включают тритий и дейтерий и изотопы углерода включают ^{13}C и ^{14}C .

Следует понимать, что выбор конкретного аниона или катиона, составляющего часть любой солевой формы соединения, предложенного в настоящем описании, не важен, если соль в целом является фармакологически приемлемой. Дополнительные примеры фармацевтически приемлемых солей и способов их получения и применения приведены в Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, and Use (2002), содержание которой включено в настоящую заявку посредством ссылки.

Следует понимать, что многие органические соединения могут образовывать комплексы с растворителями, в которых проводят взаимодействие, или из которых их осаждают или кристаллизуют. Указанные комплексы известны как "сольваты". Если растворитель представляет собой воду, то комплекс называют "гидратом". Также следует понимать, что многие органические соединения могут существовать более чем в одной твердой форме, включая кристаллические и аморфные формы. Все твердые формы соединений, предложенных в настоящем описании, включая любые сольваты, включены в объем настоящего изобретения.

II. Показания

A. Белок Hsp70.

В некоторых вариантах реализации соединения и композиции, предложенные в настоящем описании, можно применять для модуляции экспрессии и/или активности белков Hsp70. Белок Hsp70 функционирует как белок-шаперон, способствующий укладке белка, и имеет разнообразные биологические функции в нормальных клетках. В частности, Hsp70 связан с укладкой белка и транспортом белков в органеллы, распознаванием поврежденных белков и способствует введению меток в указанные белки для разрушения и распознает белки, имеющие определенные последовательности аминокислот, и обеспечивает транспорт указанных белков в специфические органеллы, такие как лизосомы. Не желая быть связанными какой-либо теорией, полагают, что до 30% белков взаимодействуют с Hsp70, который подтверждает их соответствующую укладку, и Hsp70 взаимодействует с гидрофобными фрагментами белков для предотвращения разрушения. Кроме того, Hsp70 также способствует выявлению белков с необратимыми повреждениями и направляет указанные белки к протеасомам для разрушения. Указанное разрушение происходит совместно с белками Bag-1 и CHIP.

Кроме того, белок Hsp70 связан с выявлением и мечением белков, которые разрушаются в организме натошак или в других условиях при низком уровне питания. В частности, известно, что наличие в указанных условиях последовательности аминокислот KFPRQ в белке запускает разрушение белка под действием лизосомы.

B. Белок Hsp90.

В некоторых вариантах реализации соединения и композиции согласно настоящему изобретению связывают с С-концом белка Hsp90 и, таким образом, предотвращают связывание естественного субстрата с белком. Hsp90 представляет собой молекулярный шаперон, который помимо помощи в укладке белка, разрушении белка и ослаблении теплового стресса, задействован в стабилизации числа белков, связанных с раком. Было показано, что ингибирование белка Hsp90 приводит к апоптозу раковых клеток. Не желая быть связанными теорией, полагают, действие белка Hsp90 при развитии и пролиферации рака осуществляется посредством нескольких различных молекулярных путей. Например, белок задействован в стабилизирующих мутантных онкогенных белках, таких как v-Src, Bcr/Ab1 и p53, стабилизирующих несколько факторов роста и сигнальных молекул, таких как EGFR, PI3K и белки АКТ, что приводит к усилению сигнального пути фактора роста и способствует стимуляции VEGF, синтазы оксида азота и матричной металлопротеиназы MMP2, которые промотируют ангиогенез и перемещение раковых клеток. Множество различных типов и подтипов рака основаны на путях, опосредованных белком Hsp90, обеспечивающим пролиферацию и развитие опухоли, таким образом, ингибиторы высококонсервативного белка Hsp90 можно применять для лечения широкого диапазона раковых заболеваний.

Кроме того, известно, что ингибирование Hsp90 приводит к активации фактора теплового шока-1 (HSF-1), который стимулирует другие белки-шапероны, такие как Hsp40 и Hsp70. Указанные белки-шапероны применяют для промотирования дезагрегации и разрушения белков, что важно при лечении

неврологических заболеваний. В частности, при связывании белка Hsp90 с ингибиторов происходит высвобождение HSF-1, который в свою очередь обеспечивает активацию других кофакторов и белков. Не желая быть связанными какой-либо теорией, полагают, что ингибирование Hsp90 запускает повышенную выработку и/или активность Hsp70. Кроме того, полагают, что Hsp90 также стабилизирует нарушенные белки при разнообразных неврологических заболеваниях. Белок Hsp90 связывается с указанными нарушенными белками и в некоторых вариантах реализации предотвращает их разрушение и/или увеличивает стабилизацию белка (Luo, et al., 2010).

С. Гиперпролиферативные заболевания.

Соединение согласно настоящему изобретению можно применять для лечения заболеваний или нарушений, возникающих в результате неестественной пролиферации клеток. Согласно некоторым аспектам указанное заболевание или нарушение представляет собой рак. Соединение согласно некоторым вариантам реализации можно применять для лечения раковых клеток, включая, но не ограничиваясь ими, клетки мочевого пузыря, крови, кости, костного мозга, мозга, груди, толстой кишки, пищевода, желудочно-кишечного тракта, десны, головы, почки, печени, легкого, носоглотки, шеи, яичников, простаты, кожи, желудка, поджелудочной железы, яичек, языка, шейки матки или матки. Кроме того, рак может принадлежать к следующим гистологическим типам, но не ограничен ими: злокачественные новообразования; карциному; недифференцированную карциному; гигантоклеточную и веретенноклеточную карциному; мелкоклеточную карциному; папиллярную карциному; плоскоклеточную карциному; лимфоэпителиальную карциному; базальноклеточную карциному; пиломатриксную карциному; переходноклеточную карциному; папиллярную переходноклеточную карциному; аденокарциному; злокачественную гастриному; холангиокарциному; печеночно-клеточную карциному; комбинированную печеночно-клеточную карциному и холангиокарциному; трабекулярную аденокарциному; аденокистозную карциному; аденокарциному аденоматозного полипа; аденокарциному, семейный полипоз толстой кишки; солидную карциному; злокачественную карциноидную опухоль; бронхиоло-альвеолярную аденокарциному; папиллярную аденокарциному; хромофобную карциному; ацидофильную карциному; оксифильную аденокарциному; базофильную карциному; светлоклеточную карциному; зернистоклеточную карциному; фолликулярную аденокарциному; папиллярную и фолликулярную аденокарциному; неинкапсулированную склерозирующую карциному; карциному коры надпочечников; карциному эндометрия; карциному из придатков кожи; апокринную аденокарциному; сальную аденокарциному; церуминозную аденокарциному; мукоэпидермоидную карциному; цистаденокарциному; папиллярную цистаденокарциному; папиллярную серозную цистаденокарциному; муцинозную цистаденокарциному; муцинозную аденокарциному; перстневидноклеточную карциному; инфильтративно-протоковую карциному; медуллярную карциному; лобулярную карциному; воспалительную карциному; болезнь Паже молочной железы; ацинозно-клеточную карциному; аденосквамозную карциному; аденокарциному с плоскоклеточной метаплазией; злокачественную тимому; злокачественную стромальную опухоль яичников; злокачественную текому; злокачественную гранулезоклеточную карциному; злокачественную андробластому; карциному из клеток Сертоли; злокачественную экстрамамиллярную параганглиому; феохромоцитому; гломангиосаркому; злокачественную меланому; амеланотическую меланому; поверхностную распространяющуюся меланому; злокачественную меланому в гигантском пигментном невусе; меланому из эпителиоидных клеток; злокачественный голубой невус; саркому; фибросаркому; злокачественную фиброзную гистиоцитому; миксосаркому; липосаркому; лейомиосаркому; рабдомиосаркому; эмбриональную рабдомиосаркому; альвеолярную рабдомиосаркому; стромальную карциному; злокачественную смешанную опухоль; смешанную мюллерову опухоль; нефробластому; гепатобластому; карциносаркому; злокачественную мезенхимому; злокачественную опухоль Бреннера; злокачественную филоидную опухоль; синовиальную карциному; злокачественную мезотелиому; дисгерминому; эмбриональную карциному; злокачественную тератому; злокачественную гиперплазию яичников; хориокарциному; злокачественную мезонефрому; гемангиосаркому; злокачественную гемангиоэндотелиому; саркому Капоши; злокачественную гемангиоперицитому; лимфангиосаркому; остеосаркому; юкстакортикальную остеосаркому; хондросаркому; злокачественную хондробластому; мезенхимальную хондросаркому; гигантоклеточную опухоль кости; саркому Юинга; злокачественную одонтогенную опухоль; амелобластную одонтосаркому; злокачественную амелобластому; амелобластную фибросаркому; злокачественную пинеалому; хордому; злокачественную глиому; эпентимому; астроцитому; протоплазматическую астроцитому; фибриллярную астроцитому; астробластому; глиобластому; олигодендроглиому; олигодендробластому; примитивную нейроэктодермальную опухоль; саркому мозжечка; ганглионейробластому; нейробластому; ретинобластому; ольфакторную нейрогенную опухоль; злокачественную менингиому; нейрофибросаркому; злокачественную неврилемому; злокачественную зернистоклеточную опухоль; злокачественную лимфому; болезнь Ходжкина; парагранулема Ходжкина; злокачественную мелкоклеточную лимфоцитарную лимфому; злокачественную крупноклеточную диффузную лимфому; злокачественную фолликулярную лимфому; грибовидный микоз; другие специфические неходжжкинские лимфомы; злокачественный гистиоцитоз; множественную миелому; саркому тучных клеток; иммунопролиферативное заболевание тонкого кишечника; лейкоз; лимфоидный лейкоз; лейкоз из клеток плазмы; эритролейкоз; лейкоз из клеток лимфосаркомы; миелоидный лейкоз; базофильный лейкоз; эозинофильный лейкоз; моноцитарный лейкоз;

тучноклеточный лейкоз; мегакариобластный лейкоз; миелоидную саркому; волосатоклеточный лейкоз. Согласно определенным аспектам опухоль может включать остеосаркому, ангиосаркому, рабдосаркому, лейомиосаркому, саркому Юинга, глиобластому, нейробластому или лейкоз.

Д. Неврологические нарушения.

Термин "нейродегенеративное заболевание или нарушение" и "неврологические нарушения" охватывает заболевание или нарушение, при котором поражена, главным образом, периферическая нервная система или центральная нервная система. Соединения, композиции и способы, предложенные в настоящем описании, можно применять для лечения неврологических или нейродегенеративных заболеваний и нарушений. В настоящем описании термины "нейродегенеративное заболевание", "нейродегенеративное нарушение", "неврологическое заболевание" и "неврологическое нарушение" используют взаимозаменяемо. Не желая быть связанными какой-либо теорией, полагают, что соединения и композиции согласно настоящему изобретению обеспечивают нейропротективное действие за счет модуляции активности Hsp90 и ингибирования тем самым прогрессирующего повреждения нейронов, которое приводит к гибели клетки.

Примеры неврологических нарушений или заболеваний включают, но не ограничиваются ими, хронические неврологические заболевания, такие как диабетическая периферическая нейропатия (включая паралич тройничного нерва, мононевропатию, множественную мононевропатию, диабетическую амиотрофию, автономную нейропатию и торакоабдоминальную нейропатию), болезнь Альцгеймера, возрастную потерю памяти, старческую немощь, возрастную деменцию, болезнь Пика, болезнь диффузных телец Леви, прогрессирующий надъядерный паралич (синдром Стила-Ричардсона), мультисистемную дегенерацию (синдром Шая-Дрейджера), заболевания моторного нейрона, включая боковой амиотрофический склероз (БАС), дегенеративные атаксии, кортикобазальную дегенерацию, комплекс Гуам БАС-паркинсонизм-деменция, подострый склерозирующий панэнцефалит, болезнь Хантингтона, болезнь Паркинсона, рассеянный склероз ("РС"), синуклеинопатии, первичную прогрессирующую афазия, стриатонигральную дегенерацию, болезнь Мачадо-Джозеф/спиноцеребеллярную атаксию 3 типа и оливопонтocereбеллярные дегенерации, болезнь Жиля де ла Туррета, бульбарный и псевдобульбарный паралич, спинальную и спино-бульбарную мышечную атрофию (болезнь Кеннеди), первичный боковой склероз, семейную спастическую параплегию, деменцию, связанную с синдромом Вернике-Корсакова (алкогольную деменцию), болезнь Верднига-Гоффмана, болезнь Кугельберга-Веландер, болезнь Тея-Сакса, болезнь Сандхофа, семейную спастическую болезнь, болезнь Вольфарта-Кугельберга-Веландер, спастический парапарез, прогрессирующую многоочаговую лейкоэнцефалопатию и прионные заболевания (включая болезнь Крейтцфельда-Якоба, болезнь Герстманна-Штраусслера-Шейнкера, куру и фатальную семейную бессонницу). Другие состояния, также включенные в способы согласно настоящему изобретению, включают возрастную деменцию и другие деменции и состояния потери памяти, включая васкулярную деменцию, диффузную болезнь белого вещества (болезнь Бинсвангера), деменцию эндокринного или метаболического происхождения, деменцию после травмы головы и диффузного повреждения мозга, деменцию боксеров и деменцию лобной доли. Также включены другие нейродегенеративные нарушения, вызванные ишемией или инфарктом головного мозга, включая эмболическую окклюзию и тромботическую окклюзию, а также интракраниальное кровоизлияние любого типа (включая, но не ограничиваясь ими, эпидуральное, субдуральное, субарахноидальное и внутримозговое) и интракраниальные и межпозвоночные очаги (включая, но не ограничиваясь ими, ушиб, пенетрацию, растяжение, сжатие и разрыв). Таким образом, термин также охватывает острые нейродегенеративные нарушения, такие как инсульт, травматическое повреждение мозга, шизофрения, повреждение периферических нервов, гипогликемия, повреждение позвоночника, эпилепсия и аноксия и гипоксия.

В некоторых вариантах реализации нейродегенеративное нарушение представляет собой амилоидоз. Амилоидоз наблюдают при болезни Альцгеймера, наследственной церебральной ангиопатии, неевропатическом наследственном амилоидозе, синдроме Дауна, макроглобулинемии, вторичной семейной средиземноморской лихорадке, синдроме Макла-Уэльса, множественной миеломе, амилоидозом, связанным с поджелудочной железой и сердцем, хронической гемодиализной артропатии и амилоидозе финского типа и типа Айова. В предпочтительных вариантах реализации нейродегенеративное нарушение, поддающееся лечению и/или предотвращению при применении способов и композиций согласно настоящему изобретению, представляет собой диабетическую периферическую нейропатию.

Е. Диабет и осложнения при диабете.

Соединения, описанные в настоящем изобретении, можно применять для лечения диабета или осложнений, возникающих при диабете. В некоторых вариантах реализации осложнение, возникающее при диабете, связано с токсичностью глюкозы. Если у субъекта с диабетом проявляется гипергликемия, то избыток глюкозы может вызывать токсичность в различных органах и тканях, включая нейроны, почки, глаза и сосуды. В некоторых вариантах реализации токсичность глюкозы приводит к повреждению чувствительных нейронов и состоянию, известному как диабетическая периферическая нейропатия. Диабетическая периферическая нейропатия может приводить к покалыванию, онемению, жжению и/или боли. Указанные симптомы могут проявляться в ступнях и ногах, но также могут поражать руки, брюшную полость и спину. Кроме того, в запущенных случаях некоторые люди сообщают о мышечной слабости,

чувствительности к прикосновениям, потере рефлексов, потере равновесия и серьезным состояниям ног, таким как язвы, инфекции и суставная боль. Несмотря на то, что токсические явления возникают при крайне высоком уровне глюкозы в крови, симптомы и состояние могут сохраняться даже после регуляции уровня глюкозы в крови. В указанных случаях традиционные способы лечения, как правило, являются паллиативными и служат для ослабления симптомов, но не излечения основного состояния. В других случаях при раннем обнаружении симптомы могут исчезать после регуляции уровня глюкозы.

Г. Заболевания, связанные с митохондриальной дисфункцией.

Помимо других функций Hsp70 играет важную роль при регуляции импорта кодируемых в ядре митохондриальных белков в матрицу митохондрии и промотировании надлежащего процессинга и укладки после импорта (Harbauer, et al., 2014). Было показано, что соединение, обладающее родственным механизмом действия с соединениями согласно настоящему изобретению, KU-32, улучшает биоэнергетику митохондрий (Ma, et al., 2014). Таким образом, соединения согласно настоящему изобретению можно применять для предотвращения или лечения заболеваний или нарушений, при которых задействована митохондриальная дисфункция.

Неограничивающие примеры указанных заболеваний включают широкий диапазон неврологических нарушений, включая нейродегенеративные заболевания, эпилепсию, психиатрические заболевания, включая депрессию, шизофрению и биполярное расстройство, заболевания, связанные с развитием нервной системы, включая аутизм и нарушения дефицита внимания, нейромышечные нарушения, включая атаксию Фридрейха, митохондриальную миопатию, мышечную дистрофию и различные формы дистонии, заболевания с истощением мышечной ткани, включая возрастное истощение мышечной ткани, связанное с диабетом истощение мышечной ткани, кахексию, связанную с раком, кахексию, связанную с диализом, кахексию, связанную с анорексией, и тяжелую миастению, нарушение функции сердечной мышцы, связанное с сердечной недостаточностью, и другие формы сердечно-сосудистых заболеваний, нарушения сетчатки, ожирение, диабет и осложнения при диабете.

III. Фармацевтические составы и способы введения

Соединения согласно настоящему изобретению можно вводить при помощи различных способов, например, перорально или путем инъекции (например, подкожной, внутривенной, интраперитонеальной и т.д.). В зависимости от способа введения активные соединения можно вводить в оболочку из материала для защиты соединения от воздействия кислот и других естественных условий, которые могут инактивировать соединение. Соединения также можно вводить путем непрерывной перфузии/инфузии в место заболевания или раны.

Для введения терапевтических соединений при помощи способа, отличного от парентерального введения, может требоваться нанесение на соединение покрытия или совместное введение соединения с материалом для предотвращения его инактивации. Например, терапевтическое соединение можно вводить пациенту в соответствующем носителе, например, в липосомах, или в разбавителе. Фармацевтически приемлемые разбавители включают солевой раствор и водные буферные растворы. Липосомы включают эмульсии CGF вода-в-масле-в-воде, а также традиционные липосомы (Strejan et al., 1984).

Терапевтическое соединение также можно вводить парентерально, интраперитонеально, интраспинально или внутрь головного мозга. Можно получать дисперсии в глицерине, жидких полиэтиленгликолях и их смесях, а также в маслах. В стандартных условиях хранения и применения указанные препараты могут содержать консервант для предотвращения роста микроорганизмов.

Фармацевтические композиции, подходящие для применения в виде инъекции, включают стерильные водные растворы (если являются водорастворимыми) или дисперсии и стерильные порошки для немедленного получения стерильных инъекционных растворов или дисперсий. Во всех случаях композиция должна быть стерильной и достаточно текучей для простоты использования в шприцах. Композиция должна быть стабильной в условиях получения и хранения и должна быть защищена от загрязняющего воздействия микроорганизмов, таких как бактерии и грибки. Носитель может представлять собой растворитель или диспергирующую среду, содержащую, например, воду, этанол, полиол (такой как глицерин, пропиленгликоль и жидкий полиэтиленгликоль и т.д.), их подходящие смеси и растительные масла. Подходящую текучесть можно поддерживать, например, путем применения покрытия, такого как лецитин, путем поддержания требуемого размера частиц в случае дисперсий и за счет применения поверхностно-активных веществ. Действие микроорганизмов можно предотвращать с применением различных антибактериальных и противогрибковых агентов, например, парабенов, хлорбутанола, фенола, аскорбиновой кислоты, тимеросала и т.д. Во многих случаях в композицию предпочтительно вводят изотонические агенты, например, сахара, хлорид натрия или многоатомные спирты, такие как маннит и сорбит. Продолжительное всасывание инъекционных композиций можно обеспечивать за счет включения в композицию агента, который отсрочивает всасывание, например, моностеарата алюминия или желатина.

Стерильные инъекционные растворы можно получать путем введения терапевтического соединения в требуемом количестве в соответствующий растворитель, при необходимости содержащий один ингредиент, приведенный выше, или их комбинацию, и последующей стерилизации путем фильтрования. В общем случае дисперсии получают путем введения терапевтических соединений в стерильный носитель, содержащий основную диспергирующую среду и другие требуемые ингредиенты, отличаю-

щиеся от тех, что приведены выше.

В случае стерильных порошков для получения стерильных инъектируемых растворов предпочтительными способами получения являются вакуумная сушка и лиофилизация, которые обеспечивают порошок активного ингредиента (т.е. терапевтического соединения) и любого дополнительного желательного ингредиента из раствора, предварительно стерилизованного путем фильтрации.

Терапевтическое соединение можно вводить перорально, например, совместно с инертным разбавителем или усваиваемым пищевым носителем. Терапевтическое соединение и другие ингредиенты также можно заключать внутрь твердых или мягких желатиновых капсул, прессовать в таблетки или включать непосредственно в рацион субъекта. В случае перорального терапевтического введения терапевтическое соединение можно вводить в состав совместно с вспомогательными веществами и применять в виде таблеток для приема внутрь, подъязычных таблеток, пастилок, капсул, эликсиров, суспензий, сиропов, обла-ток и т.д. Процентное содержание терапевтического соединения в композициях и препаратах, очевидно, может быть различным. Количество терапевтического соединения в указанных терапевтически эффективных композициях является таким, чтобы обеспечивать подходящую дозировку.

Парентеральные композиции особенно предпочтительно получают в виде стандартной лекарственной формы для простоты введения и однородности дозировки. Стандартная лекарственная форма при использовании в настоящем описании относится к физически отдельным формам, подходящим для введения в качестве стандартных дозровок для субъектов, подвергающихся лечению; где каждая форма содержит предварительно определенное количество терапевтического соединения, специально вычисленное для обеспечения целевого терапевтического действия, совместно с требуемым фармацевтическим носителем. Характеристики стандартных лекарственных форм согласно настоящему изобретению обусловлены и напрямую зависят от (а) уникальных характеристик терапевтического соединения и конкретного обеспечиваемого терапевтического действия и (b) ограничений, связанных с получением составов указанного терапевтического соединения для лечения выбранного состояния у пациента, неизбежно возникающих в данной области техники.

Терапевтические соединения также можно вводить местно на кожу, в глаза или слизистую оболочку. В качестве альтернативы, если желательная локальная доставка в легкие, то терапевтическое соединение можно вводить путем ингаляции состава в виде сухого порошка или аэрозоля.

Активные соединения вводят в терапевтически эффективной дозировке, достаточной для излечения состояния, связанного с состоянием пациента. Например, эффективность соединения можно оценивать в модельной животной системе, при помощи которой можно предсказывать эффективность при лечении заболевания у человека, такой как модельные системы, показанные в примерах и чертежах.

Фактическое дозируемое количество соединения согласно настоящему изобретению или композиции, содержащей соединение согласно настоящему изобретению, которое (которую) вводят субъекту, может быть определено с учетом физических и физиологических факторов, таких как возраст, пол, масса тела, тяжесть состояния, тип заболевания, подвергающегося лечению, предыдущие или проводимые в настоящее время терапевтические вмешательства, идиопатию субъекта и способ введения. Специалисты в данной области техники могут определять указанные факторы. Практикующие специалисты, ответственные за введение, как правило, определяют концентрацию активного(ых) ингредиента(ов) в композиции и соответствующую(е) дозу(ы) для каждого отдельного субъекта. Каждый лечащий врач может регулировать дозировку в случае каких-либо осложнений.

Эффективное количество, как правило, находится в диапазоне от примерно 0,001 мг/кг до примерно 1000 мг/кг, от примерно 0,01 мг/кг до примерно 750 мг/кг, от примерно 100 мг/кг до примерно 500 мг/кг, от примерно 1,0 мг/кг до примерно 250 мг/кг, от примерно 10,0 мг/кг до примерно 150 мг/кг при введении в виде одной или более доз в день в течение одного или нескольких дней (в зависимости от способа введения и факторов, обсуждаемых выше). Другие подходящие диапазоны дозровок включают от 1 до 10000 мг в день, от 100 до 10000 мг в день, от 500 до 10000 мг в день и от 500 до 1000 мг в день. В некоторых конкретных вариантах реализации количество составляет менее чем 10000 мг в день и находится в диапазоне от 750 до 9000 мг в день.

Эффективное количество может составлять менее чем 1 мг/кг/день, менее чем 500 мг/кг/день, менее чем 250 мг/кг/день, менее чем 100 мг/кг/день, менее чем 50 мг/кг/день, менее чем 25 мг/кг/день или менее чем 10 мг/кг/день. В качестве альтернативы эффективное количество может находиться в диапазоне от 1 до 200 мг/кг/день. Например, эффективное дозируемое количество, которое можно применять, представляет собой количество, которое является достаточным для обеспечения более чем 10% снижения количества раковых клеток. В других вариантах реализации эффективное дозируемое количество является достаточным для уменьшения объема опухоли более чем на 10% в течение данного периода времени по сравнению с объемом перед введением соединения. В других вариантах реализации эффективное количество измеряют при лечении с применением соединения и одного или более различных фармацевтических агентов или способов.

В других неограничивающих примерах доза также может составлять от примерно 1 мкг/кг массы тела, примерно 5 мкг/кг массы тела, примерно 10 мкг/кг массы тела, примерно 50 мкг/кг массы тела, примерно 100 мкг/кг массы тела, примерно 200 мкг/кг массы тела, примерно 350 мкг/кг массы тела, при-

мерно 500 мкг/кг массы тела, примерно 1 мг/кг массы тела, примерно 5 мг/кг массы тела, примерно 10 мг/кг массы тела, примерно 50 мг/кг массы тела, примерно 100 мг/кг массы тела, примерно 200 мг/кг массы тела, примерно 350 мг/кг массы тела, примерно 500 мг/кг массы тела до примерно 1000 мг/кг массы тела или более за одно введение и находиться в любом диапазоне, который можно составить из указанных значений. В неограничивающих примерах диапазонов, которые можно составить из значений, приведенных в настоящем описании, можно вводить дозу в диапазоне от примерно 5 мг/кг массы тела до примерно 100 мг/кг массы тела, от примерно 5 мкг/кг массы тела до примерно 500 мг/кг массы тела и т.д., если использовать значения, описанные выше.

В определенных вариантах реализации фармацевтическая композиция согласно настоящему изобретению может содержать, например, по меньшей мере примерно 0,01% соединения согласно настоящему изобретению. В других вариантах реализации соединение согласно настоящему изобретению может составлять от примерно 2% до примерно 75% по массе формы или, например, от примерно 25% до примерно 60%, или содержание находится в любом диапазоне, который можно составить из указанных значений.

Подразумевается введение отдельных доз или нескольких доз агентов. Специалисты в данной области техники могут определять желаемые временные интервалы доставки нескольких доз, не проводя излишнюю экспериментальную работу. Например, субъектам можно вводить две дозы в день с примерно 12-часовыми интервалами. В некоторых вариантах реализации агент вводят один раз в день.

Агент(ы) можно вводить согласно установленной схеме. При использовании в настоящем описании установленная схема относится к предварительно определенному периоду времени. Установленная схема может охватывать периоды времени, которые являются одинаковыми или которые различаются по продолжительности, но при этом схема должна быть определена предварительно. Например, установленная схема может включать введение два раза в день, каждый день, каждые два дня, каждые три дня, каждые четыре дня, каждые пять дней, каждые шесть дней, раз в неделю, раз в месяц или раз в установленное количество дней или недель в пределах указанного диапазона. В качестве альтернативы предварительно определенная установленная схема может включать введение два раза в день в течение первой недели, затем раз в день в течение нескольких месяцев и т.д. В других вариантах реализации в изобретении предполагается, что агент(ы) можно принимать перорально, и время приема лекарственного средства может зависеть или не зависеть от приема пищи. Таким образом, например, агент можно принимать каждое утро и/или каждый вечер независимо от времени предыдущего или последующего приема пищи.

IV. Определения

В случае противоречий с определениями, приведенными в каком-либо документе, содержание которого включено в настоящую заявку посредством ссылки, следует использовать определения, приведенные ниже. Тот факт, что определены только определенные термины, тем не менее, не следует рассматривать как признание того, что какой-либо другой термин, для которого определение отсутствует, является неопределенным. Напротив, предполагается, что все, используемые термины, описывают изобретение таким образом, что специалистам в данной области техники будут понятны объем и способы реализации настоящего изобретения.

A. Химические группы.

При использовании в контексте химических групп: "водород" обозначает -H; "гидроксид" обозначает -OH; "оксо" обозначает =O; "карбонил" обозначает -C(=O)-; "карбоксил" обозначает -C(=O)OH (также обозначают как -COOH или -CO₂H); "галоген-" и "галоген" независимо обозначают -F, -Cl, -Br или -I; "амино" обозначает -NH₂; "гидроксиламино" обозначает -NHOH; "нитро" обозначает -NO₂; "имино" обозначает =NH; "циано" обозначает -CN; "изоцианат" обозначает -N=C=O; "азидо" обозначает -N₃; в случае одновалентной группы "фосфат" обозначает -OP(O)(OH)₂ или депротонированную форму; в случае двухвалентной группы "фосфат" обозначает OP(O)(OH)O- или депротонированную форму; "меркапто" обозначает -SH; и "тио" обозначает =S; "сульфонил" обозначает -S(O)₂-; "гидроксисульфонил" обозначает -S(O)₂OH; "сульфонамид" обозначает -S(O)₂NH₂; и "сульфинил" обозначает -S(O)-.

На химических формулах символ "-" обозначает простую связь, "=" обозначает двойную связь и "≡" обозначает тройную связь.

Символ "----" обозначает необязательную связь, которая, если присутствует, представляет собой простую или двойную связь. Символ "====" представляет собой простую связь или двойную связь.



включает



и

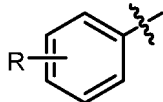
Таким образом, например, формула

Следует понимать, что ни один из атомов в указанном кольце не задействован более чем в одной двойной связи. Кроме того, следует отметить, что символ ковалентной связи "-", если он соединяет два стереогенных атома, не указывает на какую-либо предпочтительную стереохимию. Напротив, он охватывает все стереоизомеры, а также их смеси. Символ "", если он изображен перпендикулярно свя-

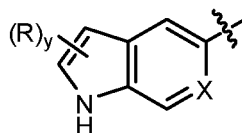
зи (например, , в случае метила) обозначает место присоединения группы. Следует отметить, что место присоединения, как правило определено таким образом для более крупных групп, чтобы помочь

читателю однозначно определить место присоединения. Символ " " обозначает простую связь, где группа, присоединенная к расширенному концу клина, находится "перед страницей". Символ " " обозначает простую связь, где группа, присоединенная к расширенному концу клина, находится "за страницей". Символ " " обозначает простую связь, где геометрия двойной связи (например, E- или Z-) не определена. Таким образом, подразумеваются оба варианта, а также их комбинации. В случае если показанный атом или структура имеет незаполненные валентности, то в настоящем изобретении подразумевается, что с указанным атомом связан атом водорода. Жирная точка рядом с атомом углерода указывает на то, что атом водорода, присоединенный к указанному атому углерода, ориентирован перед плоскостью бумаги.

Если группа "R" изображена как "плавающая группа" в системе колец, например, в формуле



то R может заменять любой атом водорода, присоединенный к любому из атомов в кольце, включая изображенный, предполагаемый или явным образом определенный атом водорода, если образуется стабильная структура. Если группа "R" изображена как "плавающая группа" в системе конденсированных колец, как, например, в формуле



то R может заменять любой атом водорода, присоединенный к любому из атомов в любом из конденсированных колец, если конкретно не указано иное. Атомы водорода, которые можно заменять, включают изображенные атомы водорода (например, атом водорода, присоединенный к атому азота в приведенной выше формуле), предполагаемые атомы водорода (например, атомы водорода в приведенной выше формуле, которые не показаны, но наличие которых подразумевается), явным образом определенные атомы водорода и необязательные атомы водорода, наличие которых зависит от значения атома в кольце (например, атом водорода, присоединенный к группе X, если X представляет собой -CH-), если образуется стабильная структура. В изображенном примере R может быть присоединен к 5-членному или 6-членному кольцу в системе конденсированных колец. В приведенной выше формуле нижний индекс "Y", указанный сразу после группы "R", указанной в скобках, представляет собой числовую переменную. Если конкретно не указано иное, указанная переменная может составлять 0, 1, 2 или любое целое число более 2, ограниченное исключительно максимальным количеством атомов водорода в кольце или системе колец, которые могут быть заменены.

В случае химических групп и классов соединений количество атомов углерода в группе или классе обозначено следующим образом: "C_n" определяет точное количество (n) атомов углерода в группе/классе. "C_{≤n}" определяет максимальное количество (n) атомов углерода, которое может присутствовать к группе/классе, где минимальное количество является наименьшим возможным для данной(го) группы/класса, например, подразумевается, что минимальное количество атомов углерода в группе "алкенил(C_{≤8})" или в классе "алкен(C_{≤8})" равно двум. Для сравнения "алкокси(C_{≤10})" обозначает алкоксигруппы, содержащие от 1 до 10 атомов углерода. "C_n-n" определяет минимальное (n) и максимальное количество (n') атомов углерода в группе. Таким образом, "алкил(C₂₋₁₀)" обозначает алкильные группы, содержащие от 2 до 10 атомов углерода. Указанные значения количества атомов углерода могут быть приведены до или после химических групп или классов, для модификации которых их используют, они могут быть указаны или не указаны в скобках, что никоим образом не изменяет их значения. Таким образом, термины "C5 олефин", "C5-олефин", "олефин(C₅)" и "олефин-C₅" являются синонимами.

Термин "замещенный", если используют для модификации группы, означает, что один или более атомов водорода независимо заменены на -CH₃, -CF₃, -OH, -F, -Cl, -Br, -I, -NH₂, -NO₂, -CO₂H, -CO₂CH₃, -CN, -SH, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -C(O)CH₃, -NHCH₃, -NHCH₂CH₃, -N(CH₃)₂, -C(O)NH₂, -C(O)NHCH₃, -C(O)N(CH₃)₂, -OC(O)CH₃, -NHC(O)CH₃, -S(O)₂OH или -S(O)₂NH₂.

Термин "арил" относится к одной или более шестичленным ароматическим кольцевым структурам, где все атомы в кольце представляют собой атомы углерода, и где группа не содержит атомы, отличные от углерода и водорода, в случае наличия более чем одного кольца, кольца могут быть конденсированными или неконденсированными, но термин не исключает наличие одной или более алкильных или аралкильных групп, присоединенных к первому ароматическому кольцу или любому присутствующему дополнительному ароматическому кольцу, причем термин "аралкил" относится к группе -алкандиил-арил; и термин "гетероарил" относится к химической группе с одновалентной ароматической группой с ароматическим атомом углерода или атомом азота в качестве точки присоединения, причем указанный атом углерода или атом азота являются частью одного или более ароматических кольцевых структур, в которых

один, два, три или четыре атома кольца представляют собой азот, кислород или серу.

В. Другие определения.

Использование форм единственного числа совместно с термином "содержащий" в формуле изобретения и/или в описании может обозначать "один", то также соответствует значению "один или более", "по меньшей мере один" и "один или более чем один".

В настоящем изобретении термин "примерно" используют для указания на то, что значение включает внутреннюю ошибку устройства, способа, применяемого для применения указанного значения или изменчивость между исследуемыми субъектами.

Термины "содержать", "иметь" и "включать" представляют собой открытые глаголы-связки. Любые грамматические или временные формы одного или более из указанных глаголов, такие как "содержит", "содержащий", "имеет", "имеющий", "включает" и "включающий", также являются открытыми. Например, любой, способ, который "содержит", "имеет" или "включает" одну или более стадий не ограничен наличием только указанной одной или более стадий, но также охватывает другие неперечисленные стадии.

Термин "эффективный", если его используют в описании и/или формуле изобретения, обозначает достаточный для достижения желаемого, ожидаемого или предполагаемого результата.

"Эффективное количество", "терапевтически эффективное количество" или "фармацевтически эффективное количество" при использовании в контексте лечения пациента или субъекта с применением соединения означают, что количество соединения при введении субъекту или пациенту для лечения заболевания является достаточным для обеспечения указанного способа лечения заболевания.

При использовании в настоящем описании термин "IC₅₀" относится к ингибирующей дозе, которая обеспечивает 50% от максимального достигаемого ответа. Указанная количественная мера является показателем количества конкретного лекарственного средства или другого вещества (ингибитора), которое требуется для ингибирования данного биологического, биохимического или химического процесса (или компонента процесса, т.е. фермента, клетки, клеточного рецептора или микроорганизма) в два раза.

"Измер" первого соединения представляет собой отдельное соединение, в котором каждая молекула содержит одинаковое количество атомов, что и первое соединение, но отличающуюся конфигурацию указанных атомов в трехмерном пространстве.

При использовании в настоящем описании термин "пациент" или "субъект" относится к живому млекопитающему, такому как человек, обезьяна, корова, овца, коза, собака, кошка, мышь, крыса, морская свинка или трансгенные виды указанных млекопитающих. В определенных вариантах реализации пациент или субъект представляет собой примата. Неограничивающими примерами субъектов-людей являются взрослые, подростки, младенцы и эмбрионы.

В общем случае при использовании в настоящем описании "фармацевтически приемлемый" относится к соединениям, материалам, композициям и/или лекарственным формам, которые по результатам тщательного медицинского исследования подходят для применения в контакте с тканями, органами и/или физиологическими жидкостями человека и животных, не вызывают избыточную токсичность, раздражение, аллергический ответ или другие проблемы или осложнения и имеют приемлемое отношение польза/риск.

"Фармацевтически приемлемые соли" обозначают соли соединений согласно настоящему изобретению, которые являются фармацевтически приемлемыми, как определено выше, и обладают целевой фармакологической активностью. Указанные соли включают соли присоединения кислот, полученные с использованием неорганических кислот, таких как хлороводородная кислота, бромоводородная кислота, серная кислота, азотная кислота, фосфорная кислота и т.д.; или органических кислот, таких как 1,2-этанedisульфокислота, 2-гидроксиэтанedisульфокислота, 2-нафталинedisульфокислота, 3-фенилпропановая кислота, 4,4'-метиленбис(3-гидрокси-2-ен-1-карбоновая кислота), 4-метилбисцикло[2.2.2]окт-2-ен-1-карбоновая кислота, уксусная кислота, алифатические одно- и двухосновные карбоновые кислоты, алифатические серные кислоты, ароматические серные кислоты, бензолedisульфокислоту, бензойную кислоту, камфорedisульфокислоту, угольную кислоту, коричную кислоту, лимонную кислоту, циклопентанпропановую кислоту, этанedisульфокислоту, фумаровую кислоту, глюкогептоновую кислоту, глюконовую кислоту, глутаминовую кислоту, гликолевую кислоту, гептановую кислоту, гексановую кислоту, гидроксинафтойную кислоту, молочную кислоту, лаурилedisульфокислоту, малеиновую кислоту, яблочную кислоту, малоновую кислоту, миндальную кислоту, метанedisульфокислоту, муконовую кислоту, о-(4-гидроксibenzoил)бензойную кислоту, щавелевую кислоту, п-хлорбензолedisульфокислоту, фенилзамещенные алкановые кислоты, пропановую кислоту, п-толуолedisульфокислоту, виноградную кислоту, салициловую кислоту, стеариновую кислоту, янтарную кислоту, винную кислоту, трет-бутилуксусную кислоту, триметилуксусную кислоту и т.д. Фармацевтически приемлемые соли также включают соли присоединения оснований, которые можно получать, если присутствующие кислые протоны способны вступать во взаимодействие с неорганическими или органическими основаниями. Приемлемые неорганические основания включают гидроксид натрия, карбонат натрия, гидроксид калия, гидроксид алюминия и гидроксид кальция. Приемлемые органические основания включают этаноламин, диэтианоламин, триэтианоламин, трометамин, N-метилглюкамин и т.д. Следует понимать, что выбор конкретного аниона или катиона, составляющего часть любой какой-либо согласно настоящему изобретению, не важен, если соль, в

целом, является фармакологически приемлемой. Дополнительные примеры фармацевтически приемлемых солей и способов их получения приведены в Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, and Use (P. H. Stahl & C. G. Wermuth ред., Verlag Helvetica Chimica Acta, 2002).

Термин "фармацевтически приемлемый носитель" при использовании в настоящем описании обозначает фармацевтически приемлемый (приемлемую) материал, композицию или носитель, такой как жидкий или твердый наполнитель, разбавитель, вспомогательное вещество, растворитель или инкапсулирующий материал, применяемый для хранения или транспортировки химического агента.

"Предотвращение" или "предотвращать" включает

(1) подавление проявления заболевания у субъекта или пациента, у которого имеется риск и/или который предрасположен к заболеванию, но который не ощущает или у которого отсутствуют какие-либо или все патологии или симптомы заболевания, и/или

(2) замедление проявления патологии или симптомов заболевания у субъекта или пациента, у которого имеется риск и/или который предрасположен к заболеванию, но который не ощущает или у которого отсутствуют какие-либо или все патологии или симптомы заболевания.

"Лечение" или "лечить" включает

(1) подавление заболевания у субъекта или пациента, который ощущает или у которого наблюдают патологию или симптомы заболевания (например, блокировку дополнительного развития патологии и/или симптомов),

(2) ослабление заболевания у субъекта или пациента, который ощущает или у которого наблюдают патологию или симптомы заболевания (например, обращение вспять патологии и/или симптомов), и/или

(3) обеспечение какого-либо поддающегося обнаружению снижения заболевания у субъекта или пациента, который ощущает или у которого наблюдают патологию или симптомы заболевания.

В настоящем описании используют следующие другие сокращения: ДМСО, диметилсульфоксид; OCR, скорость потребления кислорода; ECAR, скорость внеклеточного подкисления; MRC, максимальная дыхательная емкость; FCCP, карбонил-цианид-п-трифторметоксифенилгидразон; ДСН-ПААГ, электрофорез в полиакриламидном геле с додецилсульфатом натрия; PBST, фосфатный буферный солевой раствор, содержащий 0,1% Tween 20; HRP, пероксидаза хрена; ЭДТА, этилендиаминтетрауксусная кислота; DMEM, среда Игла в модификации Дульбекко; EtOAc, этилацетат; NMO, N-оксид N-метилморфолина; ТГФ, тетрагидрофуран; Me, метил; ЯМР, ядерный магнитный резонанс; ДМФ, N,N-диметилформамид; TBAI, йодид тетрабутиламмония; GDA, гелданамицин; или BN или Bn, бензил.

В случае противоречий с определениями, приведенными в каком-либо документе, содержание которого включено в настоящую заявку посредством ссылки, следует использовать определения, приведенные выше. Тот факт, что определены только определенные термины, тем не менее, не следует рассматривать как признание того, что какой-либо другой термин, для которого определение отсутствует, является неопределенным. Напротив, предполагается, что все, используемые термины, описывают изобретение таким образом, что специалистам в данной области техники будут понятны объем и способы реализации настоящего изобретения.

VI. Примеры

Следующие примеры включены для демонстрации предпочтительных вариантов реализации изобретения. Специалистам в данной области техники должно быть понятно, что способы, раскрытые в последующих примерах, представляют собой способы, которые, как было открыто авторами настоящего изобретения, хорошо подходят для реализации изобретения, и, таким образом, их можно рассматривать как представляющие собой предпочтительные варианты реализации. Тем не менее, специалистам в данной области техники после изучения настоящего описания должно быть понятно, что можно проводить множество изменений конкретных раскрытых вариантов реализации и при этом получать похожие или аналогичные результаты, не выходя за рамки сущности и объема изобретения.

Способы и материалы

А. Оценка митохондриальной биоэнергетики (mtBE).

Оценку скорости потребления кислорода (OCR) проводили в трансформированной клеточной линии чувствительных нейронов 50B11 с применением анализатора внеклеточных потоков XF96 (Seahorse Biosciences, North Billerica, MA). Клетки 50B11 высевали в 96-луночные планшеты в количестве 40000 клеток на лунку и выдерживали в среде DMEM с высоким содержанием глюкозы, дополненной 10% эмбриональной бычьей сывороткой (Atlas Biologics, Fort Collins, CO), 5 мкг/мл бластицина и антибиотиком, при 37°C. Поддерживающую среду заменяли на бессывороточную не содержащую буфер среду DMEM, дополненную 1 мМ пируватом и 5,5 мМ D-глюкозой, и инкубировали клетки при 37°C в комнатной атмосфере в течение одного часа перед началом исследования. После введения планшета в анализатор XF96 измеряли базовую скорость потребления кислорода (OCR), после чего добавляли 1 мкг/мл олигомицина для ингибирования АТФ-синтазы для измерения доли базовой OCR, задействованной на синтез АТФ; остаточная OCR после обработки олигомицином соответствует незадействованному дыханию (утечка протонов). Затем впрыскивали 1 мкМ протонофора FCCP для рассеяния градиента протонов по внутренней митохондриальной мембране для измерения максимальной дыхательной емкости (MRC). Конечную инъекцию 1 мкМ ротенона+1 мкМ антимицина А использовали для оценки немитохондриаль-

ного дыхания. Анализатор XF96 также измеряет скорость внеклеточного подкисления, которая является маркером гликолитической активности, одновременно с оценкой митохондриальной OCR.

После измерения дыхания собирали клетки и определяли содержание белка в каждой лунке при помощи исследования белков Bradford. Значения OCR нормировали по общему содержанию белка в каждой лунке и определяли АТФ-связанное дыхание, утечку протонов, максимальную дыхательную емкость, запасную дыхательную емкость и коэффициент дыхательного контроля согласно описанию, приведенному в Brand and Nicholls, 2011; Chowdhury, et al., 2012.

В. Исследование репортера люциферазы, анализ иммуноблоттинга и разрушение белка-клиента.

Исследование репортера люциферазы проводили с использованием 1,5 кб участка, расположенного перед стартовым кодоном гена HSPA1A человека для осуществления экспрессии люциферазы согласно приведенному ранее описанию (Chen, et al., 2007). Клетки 50B11 выращивали в 10 см чашках Петри в поддерживающей среде и трансфицировали липофектаминам. Через двадцать четыре часа после трансфекции клетки повторно высевали в 24-луночные планшеты с плотностью 2×10^5 клеток на лунке. После 6-часового периода, необходимого для прикрепления клеток, клетки обрабатывали указанными соединениями в течение 16 ч. Проводили оценку активности люциферазы и нормировали по общей концентрации белка в каждой лунке.

Клетки 50B11 обрабатывали указанными соединениями в течение 24 ч и соскабливали в буфер для лизиса, содержащий 50 mM Tris-HCl, pH 7,4, 150 mM NaCl, 1 mM ЭДТА, 1% NP-40, 0,5 mM ортованадат натрия, 40 mM NaF, 10 mM β -глицерофосфат и полные ингибиторы протеазы (Roche Diagnostics). После 15-минутного выдерживания во льду лизаты обрабатывали ультразвуком, затем центрифугировали при $10000 \times g$ в течение 10 мин при 4°C. Концентрацию белка в надосадочной жидкости определяли при помощи белкового исследования Bio-Rad и бычьего сывороточного альбумина в качестве стандарта. После проведения ДСН-ПААГ белки переносили в нитроцеллюлозу и инкубировали мембрану с 5% нежирным сухим молоком в фосфатном буферном солевом растворе, содержащем 0,1% Tween 20 (PBST), в течение 1-2 ч при комнатной температуре. В пятна вводили пробы первичных антител, распознающих Hsp70 или β -актин при 4°C в течение ночи. Мембраны промывали PBST и затем инкубировали со вторичными антителами, конъюгированными с HRP, и иммунореактивные белки визуализировали путем хемилюминесцентного детектирования (GE Healthcare Life Sciences, Little Chalfont, Buckinghamshire, UK). Пленки исследовали путем цифрового сканирования и проводили денситометрический анализ при помощи программного обеспечения ImageJ (NIH). Разрушение белка-клиента в клетках MCF7 проводили согласно приведенному ранее описанию (Urban, et al., 2010).

Пример 1. Повышение уровня Hsp70 и цитопротекторная активность соединений.

Как было показано, для цитопротекторной активности, обеспечиваемой KU-32 и KU-596, требуется Hsp70 (Kusuma, et al., 2012), поэтому проводили исследование способности соединений, описанных в настоящем изобретении, повышать уровень Hsp70 в исследовании репортера люциферазы (Baylon, et al., 1999).

На фиг. 1 показано повышение экспрессии промотора Hsp70 под действием предложенных соединений, где 44 обеспечивало максимальную экспрессию промотора Hsp70. Не желая быть связанными какой-либо теорией, полагают, что аналоги связываются с С-терминальным участком связывания, и арильное кольцо дополнительно встраивается в связывающий карман для обеспечения дополнительных взаимодействий, что было показано в исследованиях стыковки. На основании указанных исследований стыковки можно предположить, что введение заместителей в пара- и орто-положении ориентирует заместители наиболее эффективным образом (например, как показано для пара-Cl в соединении 59). С другой стороны, согласно указанным исследованиям стыковки наличие заместителей в мета-положении может быть нежелательным и обеспечивает неэффективные взаимодействия внутри связывающего кармана. На основании указанных исследований стыковки выбирали и синтезировали разнообразные замещенные бензильные группы для эмпирического подтверждения исследований стыковки. Заместители, которые модулируют электронные и стерические параметры соединения, выбирали для исследования взаимосвязи структура-активность и максимизации взаимодействий соединения в кармане.

Проводили оценку способности указанных модифицированных бензильных соединений в отношении повышения уровня Hsp70 (фиг. 2). В общем случае, пара-замещенные аналоги (57-63) обеспечивали более выраженное повышение уровня Hsp70 по сравнению с соответствующими орто-замещенными аналогами (49-53) и мета-замещенными аналогами (54-56). Указанные результаты согласуются с исследованиями стыковки, обсуждаемыми выше, где мета-замещенные аналоги обеспечивают неэффективные стерические взаимодействия со связывающим карманом. 75, которое представляет собой пара-замещенный аналог, содержащий циклогексил-цис-диол, также обеспечивало хорошее повышение уровня промотора Hsp70.

Проводили исследования остовов, 20 и 76, не содержащих сахар новиозу или имитатор сахара, было показано, что они являются неактивными, что подтверждает важность указанной группы. Получали аналоги кумарина KU-32 наиболее активных бензильных производных, которые имели более низкую активность по сравнению с биарильными аналогами (табл. 2).

Таблица 2. Незамещенные остовы 20 и 76 и соединения на основе кумарина 77-80

	10 нМ		100 нМ		500 нМ		1000 нМ	
Соединение	Средн.	СОС	Средн.	СОС	Средн.	СОС	Средн.	СОС
20	88,07	16,95	87,40	23,96	93,87	20,29	96,56	11,98
76	100,26	7,38	97,38	4,86	97,00	5,24	120,39	10,87
77	146,19	19,77	106,40	6,72	102,93	10,73	100,29	6,91
78	85,73	5,62	94,52	5,28	97,39	8,49	105,69	8,91
79	105,83	8,08	102,65	6,70	97,09	7,83	91,42	4,90
80	130,87	17,76	151,51	8,49	129,16	9,87	142,77	2,71

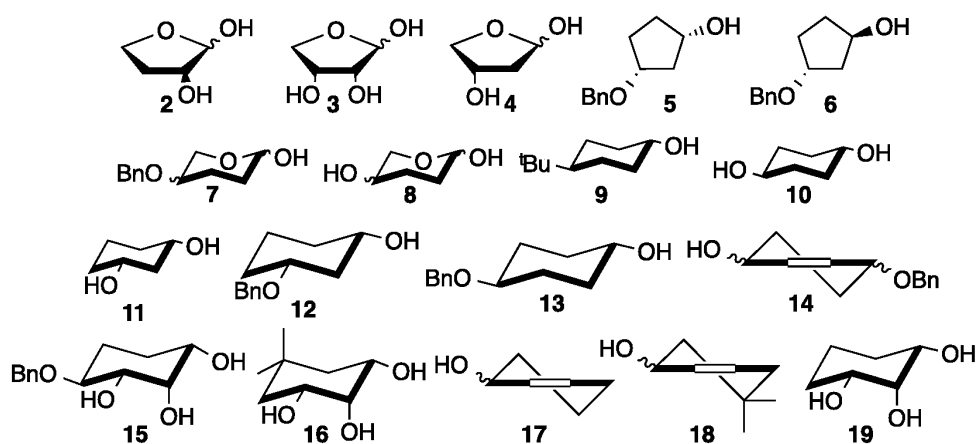
Для дополнительной оценки действия отдельных аналогов в отношении экспрессии белка Hsp70 проводили анализ иммуноблоттинга. 44 также повышало экспрессию белка Hsp70 (фиг. 3В), что согласуется с повышением активности люциферазы посредством промотора Hsp70. 59 было менее эффективным в анализе иммуноблоттинга, несмотря на выраженное повышение уровня промотора Hsp70 в активности люциферазы (фиг. 3А). В общем случае, встраивание цис-диола в циклогексильное кольцо повышало экспрессию белка Hsp70 по сравнению с повышением уровня промотора Hsp70. Остальные паразамещенные и орто-замещенные соединения обладали схожей эффективностью в исследовании активности люциферазы и анализе иммуноблоттинга.

Как было показано, нейропротекторная эффективность KU-32 в отношении улучшения симптомов диабетической периферической нейропатии связана с повышением митохондриального дыхания (Ma, et al., 2014). Для определения наличия связи экспрессии Hsp70 и действия в отношении митохондриального дыхания клетки 50B11 обрабатывали аналогами 59, 74 или 75 в течение 24 ч. Митохондриальное дыхание измеряли в интактных клетках при помощи анализатора внеклеточных потоков XF96, который обеспечивает одновременное измерение митохондриальной скорости потребления кислорода (OCR) и внеклеточной скорости подкисления (ECAR), которая является показателем гликолитической активности. Несмотря на то, что соединения 74 и 75 обеспечивали эквивалентное повышение уровня Hsp70, 75 было более эффективным в отношении зависящего от дозы повышения окислительного фосфорилирования и гликолиза по сравнению с 59 и 75. Несмотря на то, что 59 и 75 отличаются только наличием цис-диола при циклогексильном кольце, 59 снижало клеточное дыхание, и при этом 75 повышало клеточное дыхание. См., фиг. 4.

Пример 2. Соединения и синтез.

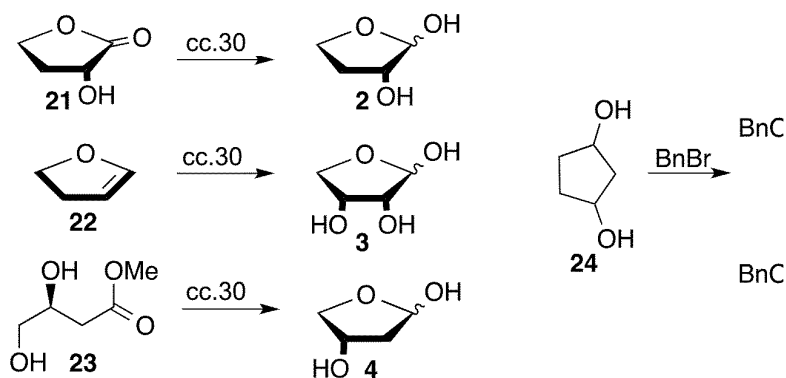
А. Синтез.

Выбирали серию упрощенных пираноз, которые хорошо имитируют конформацию "кресло" новиозы, для выявления упрощенных простых эфирных групп, которые обеспечивали поддержание активности.



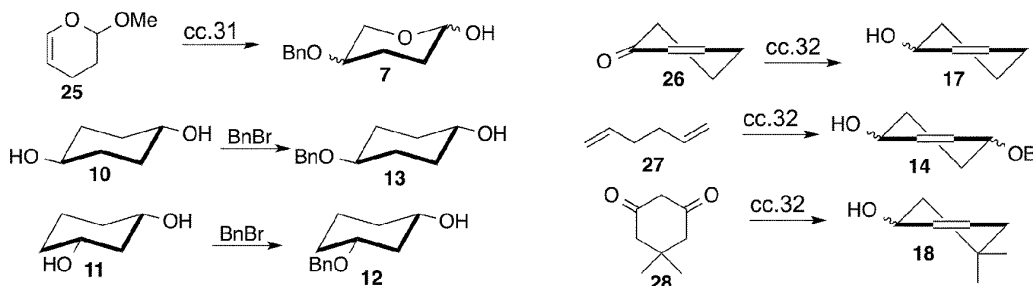
Аналоги фуранозы с сокращенным циклом могут сохранять конформации "конверт", которые могут направлять заместители в неисследованные области С-терминального связывающего кармана Hsp90. Способы синтеза сахаров могут требовать применения нескольких стадий, таким образом, применяли более упрощенные аналоги, такие как циклогексильные и цикlopентильные производные, для определения возможного проявления благоприятной активности у карбоциклического аналога. Аналоги, содержащие алкильные и арилалкильные заместители, применяли для определения ограничений связывающего кармана. Производные фуранозы 2, 3 и 4 синтезировали из 21, 22 и 23 соответственно при помощи описанных способов (Yu, et al., 2005), при этом цикlopентаны 5 и 6 получали путем монобензилирования коммерчески доступного 1,3-циклопентандиола, 24. Полученные син- и анти-изомеры разделяли путем колонной хроматографии (схема 1).

Схема 1. Синтез аналогов 5-членных колец.



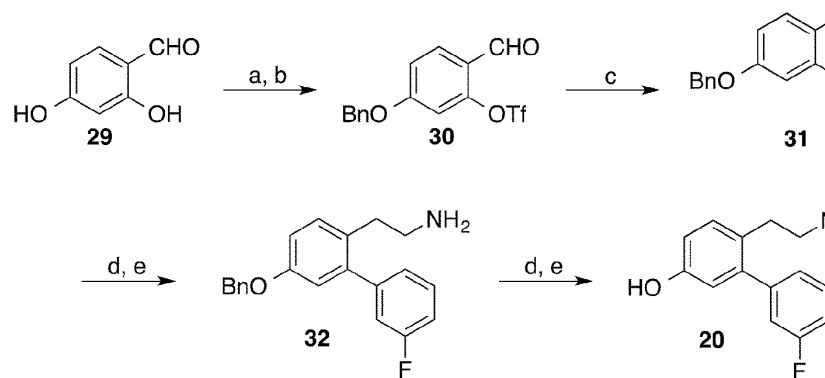
Соединение 7 получали из 3,4-дигидро-2-метоксипирана, 25, при помощи 4-стадийного способа (Beaver, et al., 2008), удаляли бензильные группы для получения 8. Производные циклогексана 9, 10 и 11 являются коммерчески доступными, при этом 12 и 13 получали путем монобензилирования 11 и 10, соответственно. Производные циклогексана 14, 17 и 18 синтезировали при помощи опубликованных способов из 27, 26 и 28 соответственно (схема 2) (Zhao, et al., 2011).

Схема 2. Синтез аналогов 6-членных колец.



Синтез фенола 20 осуществляли путем введения защитного бензила в 2,4-дигидроксibenзальдегид, 29. Полученный простой бензиловый эфир превращали в трифторметансульфонат 30 в присутствии ангидрида трифторметансульфокислоты и триэтиламина. Затем проводили реакцию сочетания по Сузуки с применением коммерчески доступной 3-фторфенилбороновой кислоты для получения биарильной системы колец, содержащейся в 31, которое затем обрабатывали по реакции Генри, затем одновременно восстанавливали нитро- и олефиновые функциональные группы с применением алюмогидрида лития для получения амина 32.

Схема 3. Синтез фенола 20.



Условия реакции:

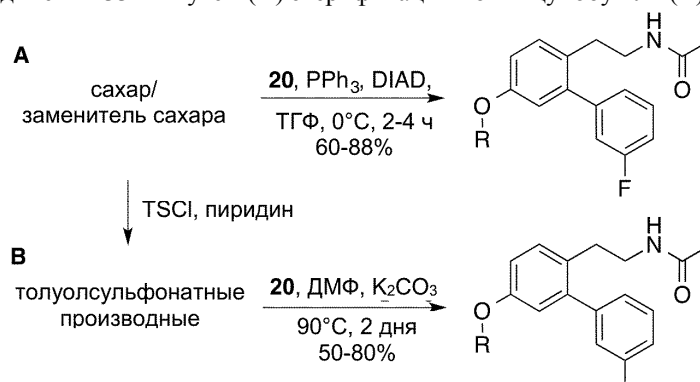
- a) BnBr, NaHCO₃, CH₃CN, 75%;
- b) (CF₃CO)₂O, Et₃N, ДХМ, 6(фторфенилбороновая кислота, Pd(PPh₃)₄, K₂CO₃, ДМФ, 90%;
- d) CH₃NO₂, N 98%;
- e) LiAlH₄, ТГФ, 30 мин;
- f) Ac₂O, Et₃N, 72% за 2 стадии;
- g) H₂, Pd/C, MeOH.

После ацилирования 32 проводили отщепление простой бензильной эфирной группы в условиях гидрирования для получения фенола 20.

Целевые соединения 33-39 получали по реакции Мицунобу между фенолом 20 и соответствующими сахарами/заменителями сахаров, при этом соединения 40-44 получали путем реакции замещения S_N2

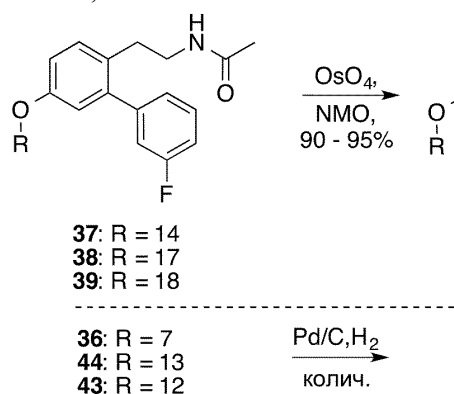
между фенолом 20 и толуолсульфонатами (схема 4).

Схема 4. Синтез соединений 33-44 путем (А) этерификации по Мицунобу или (В) замещения S_N2 .



Для получения соединений 45, 46 и 82 проводили катализируемое OsO₄ дигидроксилирование 37, 38 и 39 с образованием соответствующих диолов. Отщепление простых эфирных бензильных групп в 36, 43 и 44 путем гидрирования приводило к получению 47, 81 и 48 соответственно (схема 5).

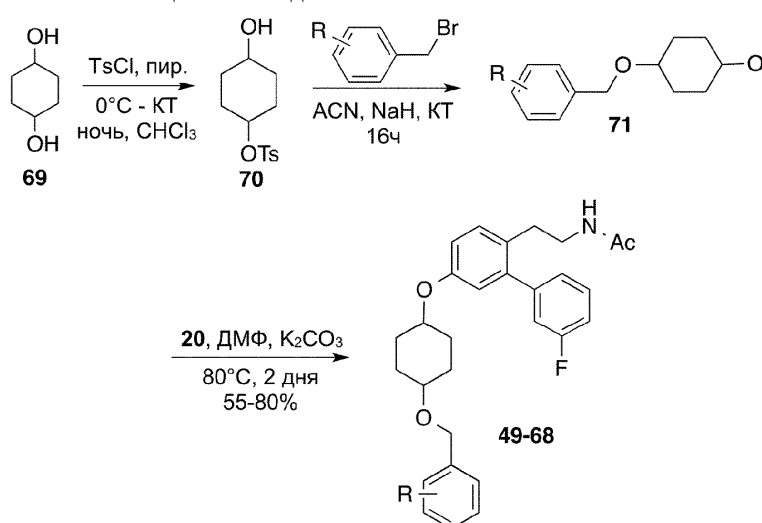
Схема 5. Синтез соединений 45-48, 81 и 82.



Для синтеза замещенных бензильных аналогов сначала проводили селективную конверсию коммерчески доступного 1,4-циклогександиола 69 в соответствующее толуолсульфонатное производное 70, затем получали простые бензильные эфиры, содержащие соответствующие замещенные бензилбромиды.

Взаимодействие по реакции S_N2 между фенолом 20 и указанными толуолсульфонатами приводило к получению 49-68 (схема 6).

Схема 6. Синтез бензилзамещенных соединений.

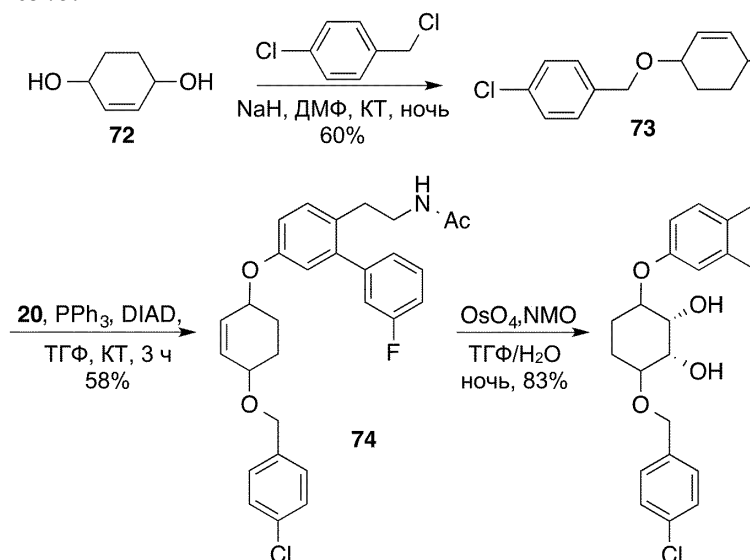


49: R = o-F; 50: o-Br; 51: R = o-Cl; 52: R = o-OCH₃; 53: R = o-CH₃; 54: R = m-E
= m-Cl; 56: R = m-OCH₃; 57: R = p-F; 58: R = p-Br; 59: R = p-Cl; 60: R = p-OCH₃
= p-CH₃; 62: R = p-CF₃; 63: R = p-tBu; 64: R = 2,6-дихлор; 65: R = 2-OCH₃, 4-Cl
= 2-Br, 4-Cl; 67: R = 2-нафталин; 68: R = 2-OCH₃, 4-CH₃

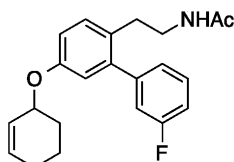
Аналогично соединение 75 синтезировали из 1,4-циклогександиола 72, как показано на схеме 7. Указанное соединение было разработано для близкой имитации 2',3'-диола, содержащегося в новизоле, для возможного увеличения взаимодействия 59 с С-терминальным связывающим карманом белка Hsp90

посредством водородных связей.

Схема 7. Синтез 75.



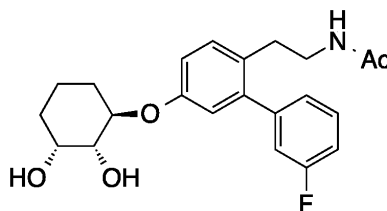
В. Определение характеристик соединений.



N-(2-(3'-фтор-5-((3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)окси)-[1,1'-бифенил]-2-ил)этил)ацетамид (38).

В раствор фенола 20 (55 мг, 0,2 ммоль), циклоалкена 17 (20 мг, 0,2 ммоль) и трифенилфосфина (104 мг, 0,4 ммоль) в ТГФ (1 мл) при 0°C медленно добавляли диизопропилазодикарбоксилат (85 мкл, 0,4 ммоль). Полученную реакцию смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч, гасили водой и экстрагировали EtOAc (2×10 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали путем колоночной хроматографии (SiO₂, 100:1, CHCl₃:MeOH) с получением 38 в виде смеси диастереомеров.

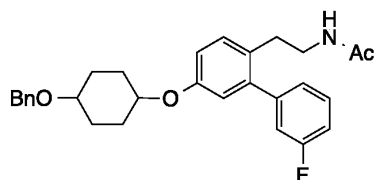
¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 7,3 (m, 1H), 7,12 (d, J=5 Гц, 1H), 6,97 (m, 2H), 6,83 (dd, J=5 Гц, 1H), 6,71 (d, 1H), 5,87 (m, 2H), 5,23 (шир.s, 1H), 4,72 (шир.s, 1H), 3,20 (q, J=3 Гц, 2H), 2,55 (t, J=3 Гц, 2H), 2,10-1,6 (m, 6H), 1,55-1,50 (m, 2H), 1,79 (s, 3H). ¹³C ЯМР (125 МГц, CDCl₃) δ 169,8, 163,4, 161,5, 156,2, 143,6, 142,0, 132,3, 130,8, 129,8, 128,0, 126,1, 124,8, 117,2, 116,2, 115,4, 114,1, 77,2, 70,9, 40,5, 31,8, 28,3, 25,1, 23,3, 18,9.



N-(2-(5-(((1R,2R,3R)-2,3-дигидроксициклогексил)окси)-3'-фтор-[1,1'-бифенил]-2-ил)этил)ацетамид (46).

В раствор 38 (7 мг, 0,032 ммоль) в смеси ТГФ/Н₂O (1:1, 1 мл) добавляли каталитические количества OsO₄ (0,0032 ммоль) и NMO (0,048 ммоль). Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Упаривали ТГФ и экстрагировали остаток EtOAc. Органический слой промывали насыщенным NaHCO₃, затем насыщенным NH₄Cl, сушили Na₂SO₄, концентрировали и очищали (50%-100% EtOAc в гексане) с получением 46.

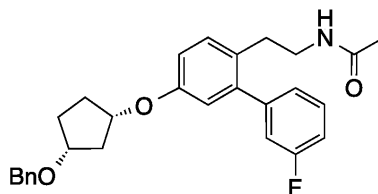
¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 7,34-7,30 (m, 1H), 7,12 (d, J=5 Гц, 1H), 7,02-6,98 (m, 2H), 6,93 (dd, J=5 Гц, 1H), 6,85 (dd, 1H), 6,72 (d, 1H), 5,21 (шир.s, 1H), 4,41-4,36 (m, 1H), 4,12 (s, 1H), 3,70-3,67 (m, 1H), 3,21 (q, J=3 Гц, 2H), 2,65 (t, J=3 Гц, 2H), 2,33 (s, 1H), 2,06 (m, 1H), 1,86 (m, 1H), 1,80 (s, 3H), 1,66 (m, 1H), 1,46 (m, 2H), 1,31 (m, 2H). ¹³C ЯМР (125 МГц, CDCl₃) δ 169,9, 163,5, 161,5, 156,1, 143,4, 142,2, 130,9, 129,9, 128,8, 124,8, 117,5, 116,2, 115,6, 114,1, 74,6 66,4, 40,5, 31,9, 29,7, 29,6 28,3, 23,3, 18,2.



N-(2-(5-((4-(бензилокси)циклогексил)окси)-3'-фтор-[1,1'-бифенил]-2-ил)этил)ацетамид (44).

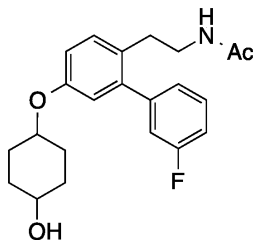
В раствор фенола 20 (45 мг, 0,16 ммоль) в ДМФ (1 мл) добавляли карбонат калия (30 мг, 0,19 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин, после чего в раствор добавляли 4-(бензилокси)циклогексил-4-метилбензолсульфонат (75 мг, 0,19 ммоль) и ТВАИ (7 мг, 0,016 ммоль) и нагревали до 90°C в течение ночи. После завершения взаимодействия в смесь добавляли дистиллированную воду (5 мл) и экстрагировали органический слой этилацетатом. После удаления растворителя на ротонном испарителе неочищенную смесь очищали путем колоночной хроматографии (силикагель, 40% EtOAc в гексане) с получением 44 (8 мг) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 7,67-7,58 (m, 4H), 7,50-7,46 (m, 2H), 7,41-7,38 (m, 4H), 7,30-7,27 (m, 5H), 7,12 (d, J=5 Гц, 1H), 7,01-6,92 (m, 3H), 6,82-6,79 (dt, J₁=10 Гц, J₂=5 Гц, 1H), 6,70-6,67 (dd, J₁=10 Гц, J₂=5 Гц, 1H), 5,24 (s, 1H), 4,48 (s, 2H), 4,25 (m, 1H), 3,44 (m, 1H), 3,33-3,15 (q, J=6,7 Гц, 2H), 2,78-2,66 (t, J=7,2 Гц, 2H), 2,07-1,80 (m, 4H), 1,79 (s, 3H), 1,69-1,61 (m, 2H), 1,50-1,46 (m, 2H). ¹³C ЯМР (100 МГц, CDCl₃) δ 169,8, 163,4, 161,5, 156,1, 155,9, 143,6, 142,0, 139,0, 132,1, 132,0, 131,9, 130,8, 129,8, 128,5, 128,4, 128,3, 128,1, 128,0, 127,4, 124,8, 117,5, 116,2, 116,0, 115,6, 115,5, 114,2, 114,1, 114,0, 75,4, 74,5, 74,3, 72,8, 70,1, 69,7, 40,5, 31,8, 30,9, 28,4, 28,3, 27,4, 27,3, 23,3. МСВР (ИЭР⁺), m/z [M+Na⁺] расчет для C₂₉H₃₂FNO₃Na 484,2264; эксперимент 484,2249.



N-(2-(5-(((1S,3R)-3-(бензилокси)циклопентил)окси)-3'-фтор-[1,1'-бифенил]-2-ил)этил)ацетамид (40).

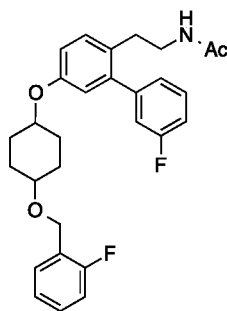
¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 7,39-7,18 (m, 6H), 7,11 (d, J=5 Гц, 1H), 6,98-6,91 (m, 2H), 6,79 (d, J=5 Гц, 1H), 6,66 (s, 1H), 5,30 (шир.s, 1H), 4,62 (m, 1H), 4,42 (s, 2H), 3,95 (m, 1H), 3,19 (q, J=3 Гц, 2H), 2,65 (t, J=3 Гц, 2H), 2,27 (dt, J=2,3 Гц, 1H), 1,98-1,95 (m, 1H), 1,92-1,81 (m, 5H), 1,79 (s, 3H). ¹³C ЯМР (125 МГц, CDCl₃) δ 169,9, 163,5, 161,5, 156,4, 143,7, 141,9, 138,6, 130,7, 129,8, 128,3, 127,4, 124,8, 117,0, 116,2, 115,1, 113,9, 78,8, 70,9, 40,5, 38,8, 31,8, 30,7, 23,3.



N-(2-(3'-фтор-5-((4-гидроксициклогексил)окси)-[1,1'-бифенил]-2-ил)этил)ацетамид (48).

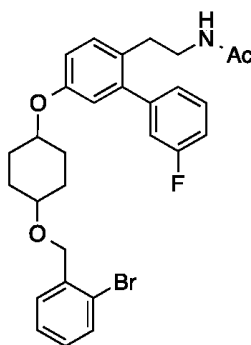
В 10 мл круглодонную колбу, содержащую метанол, добавляли 10 мг 44, затем 10 мол.% Pd(OH)₂. Полученную смесь дегазировали при помощи водорода из баллона в течение 10 мин, а затем оставляли перемешивать при комнатной температуре в атмосфере водорода в течение 8 ч. Фильтровали реакционную смесь и концентрировали с получением 48.

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 7,33-7,29 (m, 1H), 7,12 (d, J=5 Гц, 1H), 7,02-6,98 (m, 3H), 6,80 (dd, J₁=10 Гц, J₂=5 Гц, 1H), 6,68 (d, J=5 Гц, 1H), 5,19 (шир.s, 1H), 4,19 (m, 1H), 3,73 (шир.s, 1H), 3,33-3,15 (q, J=6,7 Гц, 2H), 2,76-2,64 (t, J=7,2 Гц, 2H), 2,07-1,94 (m, 4H), 1,80 (s, 3H), 1,43-1,33 (m, 4H). ¹³C ЯМР (100 МГц, CDCl₃) δ 169,8, 163,5, 161,5, 156,0, 143,6, 142,0, 130,8, 129,8, 128,2, 124,8, 117,5, 116,2, 116,0, 115,6, 114,2, 74,6, 69,0, 40,5, 31,9, 28,5, 23,3.



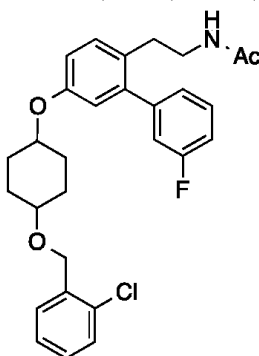
N-(2-(3'-фтор-5-((4-((2-фторбензил)окси)циклогексил)окси)-[1,1'-бифенил]-2-ил)этил)ацетамид (49).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,50-7,36 (m, 2H), 7,28-7,24 (m, 1H), 7,21-7,13 (m, 2H), 7,09-7,00 (m, 4H), 6,91-6,76 (m, 2H), 5,32 (шир.s, 1H), 4,62 (s, 2H), 4,38-4,36 (m, 1H), 4,32-4,31 (m, 1H, неосн. диаст.), 3,56-3,52 (m, 1H), 3,27 (q, $J=5$ Гц, 2H), 2,75-2,71 (t, $J=7,2$ Гц, 2H), 2,14-1,89 (m, 4H), 1,87 (s, 3H), 1,76-1,53 (m, 4H). ^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3) δ 170,1, 163,7, 161,8, 159,8, 156,2, 143,9, 142,3, 131,0, 130,6, 130,0, 129,4, 129,2, 126,4, 126,2, 125,1, 124,3, 117,8, 116,4, 115,9, 115,7, 115,2, 114,4, 114,2, 76,0, 75,1, 74,6, 73,1, 63,9, 63,5, 40,7, 32,1, 28,5, 27,6, 23,5.



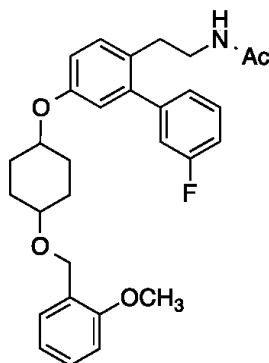
N-(2-(5-((4-((2-бромбензил)окси)циклогексил)окси)-3'-фтор-[1,1'-бифенил]-2-ил)этил)ацетамид (50).

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 7,57-7,47 (m, 2H), 7,42-7,30 (m, 2H), 7,21-7,12 (m, 2H), 7,10-7,00 (m, 3H), 6,91-6,88 (m, 1H), 6,78-6,76 (m, 1H), 5,33 (шир.s, 1H), 4,60 (s, 2H), 4,39-4,33 (m, 1H), 3,60-3,56 (m, 1H), 3,29 (q, $J=5$ Гц, 2H), 2,74 (t, $J=5$ Гц, 2H), 2,15-1,92 (m, 4H), 1,88 (s, 3H), 1,78-1,56 (m, 4H).



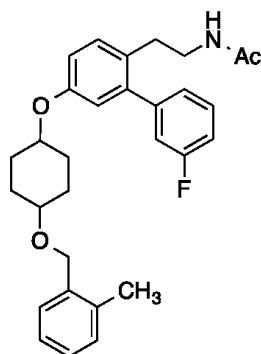
N-(2-(5-((4-((2-хлорбензил)окси)циклогексил)окси)-3'-фтор-[1,1'-бифенил]-2-ил)этил)ацетамид (51).

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 7,57-7,51 (m, 1H), 7,14-7,34 (m, 2H), 7,30-7,26 (m, 1H), 7,24-7,19 (m, 2H), 7,09-7,00 (m, 3H), 6,91-6,88 (m, 1H), 6,78-6,76 (m, 1H), 5,31 (шир.s, 1H), 4,64 (s, 2H), 4,39-4,32 (m, 1H), 3,59-3,56 (m, 1H), 3,27 (q, $J=5$ Гц, 2H), 2,74 (t, $J=5$ Гц, 2H), 2,16-1,92 (m, 4H), 1,88 (s, 3H), 1,78-1,55 (m, 4H). ^{13}C ЯМР (125 МГц, CDCl_3) δ 170,13, 163,77, 161,80, 156,38, 142,35, 137,02, 132,99, 131,10, 130,16, 130,09, 129,48, 129,39, 129,07, 128,67, 128,33, 127,06, 125,15, 117,83, 116,48, 115,92, 114,48, 114,28, 76,30, 75,39, 74,66, 73,23, 67,25, 40,79, 32,15, 27,77, 23,58.



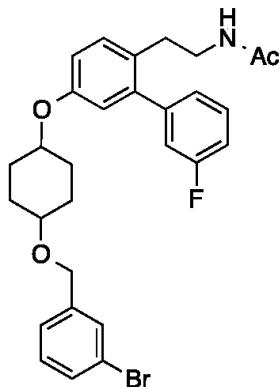
N-(2-(3'-фтор-5-((4-((2-метоксибензил)окси)циклогексил)окси)-[1,1'-бифенил]-2-ил)этил)ацетамид (52).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,33 (tt, $J=14,7, 7,3$ Гц, 3H), 7,23-7,06 (m, 3H), 7,04-6,85 (m, 6H), 6,79 (dd, $J=8,0, 5,7$ Гц, 2H), 6,69 (dd, $J=5,3, 2,2$ Гц, 1H), 5,23 (t, $J=5,5$ Гц, 1H), 4,51 (s, 2H), 4,31-4,17 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,45 (td, $J=7,9, 7,2, 3,5$ Гц, 1H), 3,19 (d, $J=6,7$ Гц, 2H), 2,65 (t, $J=7,1$ Гц, 3H), 2,04 (t, $J=4,1$ Гц, 2H), 1,90 (ddd, $J=28,1, 12,7, 6,2$ Гц, 1H), 1,79 (s, 3H), 1,67-1,58 (m, 2H), 1,55-1,41 (m, 3H). ^{13}C ЯМР (126 МГц, CDCl_3) δ 168,92, 162,45, 160,49, 155,11, 142,58, 141,00, 129,76, 128,84, 128,78, 127,41, 127,19, 127,02, 126,89, 126,36, 123,81, 119,42, 116,53, 115,16, 114,46, 112,99, 109,04, 74,57, 73,58, 63,86, 54,26, 39,52, 30,81, 27,44, 26,43, 22,19.



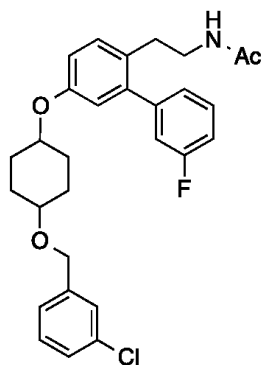
N-(2-(3'-фтор-5-((4-((2-метилбензил)окси)циклогексил)окси)-[1,1'-бифенил]-2-ил)этил)ацетамид (53).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,46-7,28 (m, 2H), 7,20 (tq, $J=6,8, 4,1, 3,1$ Гц, 4H), 7,13-7,01 (m, 3H), 6,90 (dt, $J=8,5, 3,0$ Гц, 1H), 6,78 (dd, $J=4,7, 2,7$ Гц, 1H), 5,29 (s, 1H), 4,55 (s, 2H), 4,42-4,28 (m, 1H), 3,54 (dq, $J=7,8, 3,8$ Гц, 1H), 3,29 (q, $J=6,7$ Гц, 2H), 2,75 (t, $J=7,2$ Гц, 2H), 2,37 (d, $J=1,9$ Гц, 3H), 2,13 (q, $J=2,9, 2,5$ Гц, 1H), 2,04-1,93 (m, 0H), 1,89 (s, 3H), 1,74 (dt, $J=8,7, 4,6$ Гц, 2H).



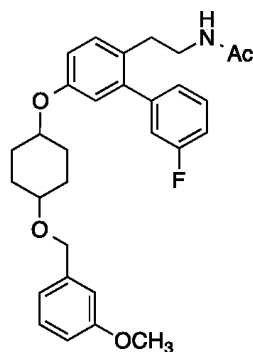
N-(2-(5-((4-((3-бромбензил)окси)циклогексил)окси)-3'-фтор-[1,1'-бифенил]-2-ил)этил)ацетамид (54).

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 7,53-7,51 (m, 1H), 7,43-7,36 (m, 2H), 7,30-7,26 (m, 1H), 7,23-7,19 (m, 2H), 7,10-7,05 (m, 2H), 7,03-6,99 (m, 1H), 6,91-6,86 (m, 1H), 6,79-6,76 (m, 1H), 5,30 (шир.s, 1H), 4,52 (s, 2H), 4,39-4,29 (m, 1H), 3,53-3,49 (m, 1H), 3,29 (q, $J=5$ Гц, 2H), 2,74 (t, $J=5$ Гц, 2H), 2,15-1,87 (m, 4H), 1,87 (s, 3H), 1,67-1,44 (m, 4H). ^{13}C ЯМР (125 МГц, CDCl_3) δ 170,12, 163,77, 156,35, 156,16, 143,92, 141,70, 131,10, 130,77, 130,72, 130,62, 130,22, 130,10, 128,45, 127,81, 126,14, 125,15, 117,84, 116,48, 115,91, 69,63, 69,24, 40,79, 32,15, 28,46, 27,74, 27,59, 23,58.



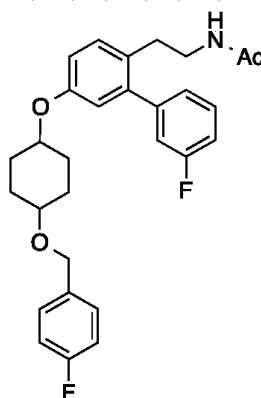
N-(2-(5-((4-((3-хлорбензил)окси)циклогексил)окси)-3'-фтор-[1,1'-бифенил]-2-ил)этил)ацетамид (55).

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 7,41-7,36 (m, 2H), 7,29-7,19 (m, 4H), 7,07-7,00 (m, 3H), 6,91-6,87 (m, 1H), 6,78-6,76 (m, 1H), 5,31 (шир.s, 1H), 4,53 (s, 2H), 4,39-4,36 (m, 1H), 3,53-3,49 (m, 1H), 3,28 (q, $J=5$ Гц, 2H), 2,73 (t, $J=5$ Гц, 2H), 2,14-2,1,87 (m, 4H), 1,87 (s, 3H), 1,75-1,52 (m, 4H). ^{13}C ЯМР (125 МГц, CDCl_3) δ 170,10, 163,76, 161,80, 156,34, 143,92, 142,34, 141,42, 134,56, 131,09, 130,16, 129,91, 128,46, 128,36, 127,78, 127,69, 125,64, 125,14, 117,83, 116,47, 115,90, 114,47, 114,31, 75,98, 74,62, 69,68, 40,78, 32,15, 28,55, 27,73, 23,57.



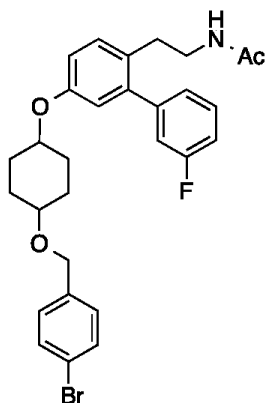
N-(2-(3'-фтор-5-((4-((3-метоксибензил)окси)циклогексил)окси)-[1,1'-бифенил]-2-ил)этил)ацетамид (56).

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 7,41-7,36 (m, 1H), 7,28-7,25 (m, 1H), 7,10 (d, $J=5$ Гц, 1H), 7,09-7,00 (m, 3H), 6,95-6,87 (m, 3H), 6,84-6,81 (m, 1H), 6,78-6,75 (m, 1H), 5,35 (шир.s, 1H), 4,54 (s, 2H), 4,37-4,30 (m, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,53-3,49 (m, 1H), 3,28 (q, $J=5$ Гц, 2H), 2,73 (t, $J=5$ Гц, 2H), 2,14-1,88 (m, 4H), 1,88 (s, 3H), 1,78-1,51 (m, 4H). ^{13}C ЯМР (125 МГц, CDCl_3) δ 170,18, 163,76, 161,80, 159,98, 156,38, 143,93, 143,88, 142,33, 140,96, 131,08, 130,16, 129,67, 128,40, 125,14, 119,97, 117,83, 116,47, 115,78, 114,47, 114,30, 113,17, 75,66, 74,77, 70,29, 55,49, 40,80, 32,13, 28,58, 27,71, 27,62, 23,54.



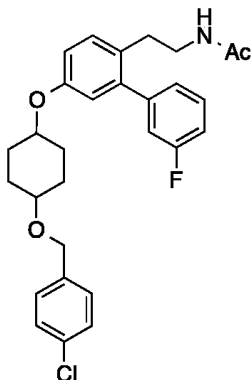
N-(2-(3'-фтор-5-((4-((4-фторбензил)окси)циклогексил)окси)-[1,1'-бифенил]-2-ил)этил)ацетамид (57).

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 7,41-7,30 (m, 3H), 7,20 (d, $J=5$ Гц, 1H), 7,10-6,99 (m, 5H), 6,90-6,87 (m, 1H), 6,78-6,75 (m, 1H), 5,33 (шир.s, 1H), 4,51 (s, 2H), 4,39-4,29 (m, 1H), 3,53-3,49 (m, 1H), 3,28 (q, $J=5$ Гц, 2H), 2,73 (t, $J=5$ Гц, 2H), 2,14-1,87 (m, 4H), 1,88 (s, 3H), 1,74-1,48 (m, 4H). ^{13}C ЯМР (125 МГц, CDCl_3) δ 170,14, 163,76, 161,79, 156,16, 143,92, 142,30, 131,09, 130,14, 129,47, 128,34, 125,14, 125,12, 117,79, 116,47, 116,30, 115,91, 115,53, 115,36, 114,47, 114,45, 114,28, 74,80, 73,06, 69,37, 40,79, 32,14, 27,74, 27,71, 27,60, 23,56.



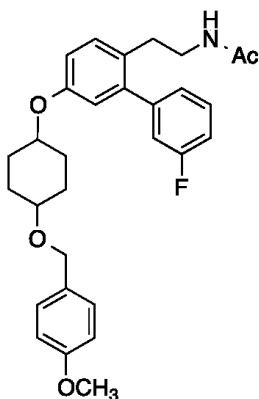
N-(2-(5-((4-бромбензил)окси)циклогексил)окси)-3'-фтор-[1,1'-бифенил]-2-ил)этил)ацетамид (58).

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 7,49-7,46 (m, 2H), 7,41-7,36 (m, 1H), 7,26-7,19 (m, 3H) 7,09-6,99 (m, 3H), 6,09-6,87 (m, 1H), 6,77 (dd, $J_1=10$ Гц, $J_2=5$ Гц, 1H), 5,30 (шир.s, 1H), 4,50 (s, 2H), 4,38-4,36 (m, 1H), 4,35-4,30 (m, 1H), 3,52-3,48 (m, 1H), 3,28 (q, $J=3$ Гц, 2H), 2,73 (t, $J=3$ Гц, 2H), 2,13-1,88 (m, 4H), 1,87 (s, 3H), 1,73-1,67 (m, 2H), 1,59-1,51 (m, 2H). ^{13}C ЯМР (125 МГц, CDCl_3) δ 170,09, 163,76, 161,80, 156,34, 143,87, 142,32, 138,30, 131,73, 131,09, 130,14, 129,35, 128,46, 125,14, 121,53, 117,82, 116,47, 116,30, 115,90, 115,77, 114,48, 75,86, 74,90, 74,64, 73,05, 69,71, 69,31, 40,78, 32,15, 28,58, 27,73, 23,57.



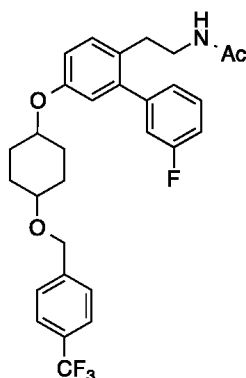
N-(2-(5-((4-хлорбензил)окси)циклогексил)окси)-3'-фтор-[1,1'-бифенил]-2-ил)этил)ацетамид (59).

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 7,37-7,32 (m, 1H), 7,29-7,22 (m, 4H), 7,16 (d, $J=5$ Гц, 1H), 7,05-6,95 (m, 3H), 6,86-6,83 (m, 1H), 6,73-6,71 (m, 1H), 5,33 (шир.s, 1H), 4,49 (s, 2H), 4,35-4,26 (m, 1H), 3,49-3,44 (m, 1H), 3,24 (q, $J=5$ Гц, 2H), 2,71 (t, $J=5$ Гц, 2H), 2,09-1,81 (m, 4H), 1,84 (s, 3H), 1,71-1,63 (m, 2H), 1,57-1,46 (m, 2H). ^{13}C ЯМР (125 МГц, CDCl_3) δ 170,15, 163,75, 161,79, 156,33, 143,91, 142,32, 137,79, 133,42, 131,07, 130,15, 129,01, 128,85, 128,78, 128,45, 125,14, 117,82, 116,46, 115,89, 114,47, 75,84, 74,89, 74,65, 73,05, 69,68, 69,28, 40,80, 32,14, 27,73, 23,53.



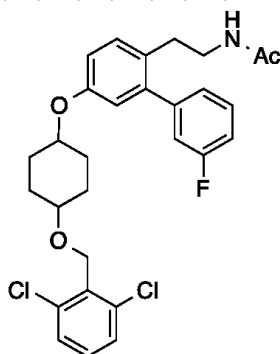
N-(2-(3'-фтор-5-((4-метоксибензил)окси)циклогексил)окси)-[1,1'-бифенил]-2-ил)этил)ацетамид (60).

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 7,61-7,51 (m, 2H), 7,49-7,46 (m, 2H), 7,41-7,35 (m, 1H), 7,20 (d, $J=5$ Гц, 1H), 7,09-6,99 (m, 3H), 6,91-6,87 (m, 1H), 6,77-6,75 (m, 1H), 5,38 (шир.s, 1H), 4,61 (s, 2H), 4,37-4,31 (m, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,55-3,51 (m, 1H), 3,28 (q, $J=5$ Гц, 2H), 2,73 (t, $J=5$ Гц, 2H), 2,15-1,86 (m, 4H), 1,87 (s, 3H), 1,75-1,53 (m, 4H). ^{13}C ЯМР (125 МГц, CDCl_3) δ 170,21, 163,77, 161,80, 159,34, 156,40, 143,88, 142,33, 131,08, 130,16, 129,34, 128,37, 125,14, 117,84, 116,48, 116,31, 115,78, 114,31, 114,07, 75,39, 74,85, 70,11, 55,57, 40,83, 32,13, 28,75, 23,52.



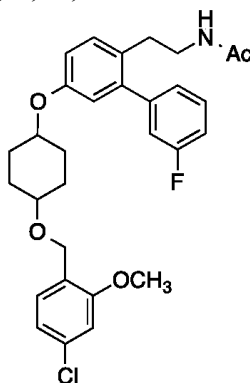
N-(2-(3'-фтор-5-((4-((4-(трифторметил)бензил)окси)циклогексил)окси)-[1,1'-бифенил]-2-ил)этил)ацетамид (62).

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 7,61 (d, $J=5$ Гц, 2H), 7,48 (t, $J=5$ Гц, 2H), 7,42-7,37 (m, 1H), 7,20 (d, $J=5$ Гц, 1H), 7,09 (d, $J=5$ Гц, 1H), 7,09-7,00 (m, 2H), 6,92-6,86 (m, 1H), 6,80-6,75 (m, 1H), 5,38 (шир.s, 1H), 4,61 (s, 2H), 4,40-4,30 (m, 1H), 3,55-3,50 (m, 1H), 3,29 (q, $J=3$ Гц, 2H), 2,74 (t, $J=3$ Гц, 2H), 2,15-1,87 (m, 4H), 1,88 (s, 3H), 1,77-1,52 (m, 4H). ^{13}C ЯМР (125 МГц, CDCl_3) δ 170,21, 163,77, 161,81, 156,34, 156,16, 143,91, 143,44, 142,35, 131,11, 130,17, 128,45, 128,36, 127,62, 125,63, 125,14, 117,82, 116,47, 115,90, 114,50, 76,11, 74,56, 69,68, 69,30, 40,84, 32,15, 28,52, 28,41, 27,73, 27,61, 23,53.



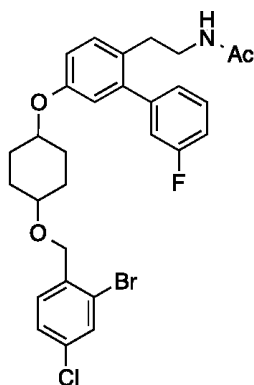
N-(2-(5-((4-(2,6-дихлорбензил)окси)циклогексил)окси)-3'-фтор-[1,1'-бифенил]-2-ил)этил)ацетамид (64).

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 7,41-7,36 (m, 1H), 7,33-7,31 (m, 1H), 7,20-7,16 (m, 2H), 7,09-6,99 (m, 3H), 6,90-6,87 (m, 1H), 6,78-6,76 (m, 1H), 5,29 (шир.s, 1H), 4,77 (s, 2H), 4,38-4,35 (m, 1H), 4,33-4,28 (m, 1H), 3,61-3,56 (m, 1H), 3,27 (q, $J=3$ Гц, 2H), 2,73 (t, $J=3$ Гц, 2H), 2,16-1,89 (m, 4H), 1,87 (s, 3H), 1,78-1,67 (m, 2H), 1,63-1,51 (m, 2H). ^{13}C ЯМР (125 МГц, CDCl_3) δ 170,08, 163,76, 161,80, 156,39, 143,89, 137,09, 134,08, 131,08, 130,13, 128,70, 125,15, 117,82, 117,79, 116,47, 115,76, 114,46, 114,30, 77,55, 77,50, 77,30, 77,05, 76,51, 74,71, 65,36, 40,77, 32,15, 28,59, 27,79, 23,58.



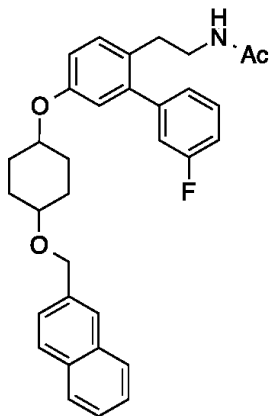
N-(2-(5-((4-(4-хлор-2-метоксибензил)окси)циклогексил)окси)-3'-фтор-[1,1'-бифенил]-2-ил)этил)ацетамид (65).

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 7,41-7,31 (m, 2H), 7,21-7,19 (m, 1H), 7,10-7,05 (m, 2H), 7,03-7,00 (m, 1H), 6,97-6,94 (m, 1H), 6,90-6,87 (m, 1H), 6,85-6,84 (m, 1H), 6,78-6,76 (m, 1H), 5,27 (шир.s, 1H), 4,53 (s, 2H), 4,38-4,29 (m, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,53-3,49 (m, 1H), 3,29 (q, $J=5$ Гц, 2H), 2,73 (t, $J=5$ Гц, 2H), 2,15-1,87 (m, 4H), 1,88 (s, 3H), 1,75-1,49 (m, 4H). ^{13}C ЯМР (125 МГц, CDCl_3) δ 131,10, 131,07, 129,49, 120,72, 117,83, 116,49, 116,32, 115,92, 115,78, 111,13, 64,74, 55,83, 40,79, 32,16, 27,77, 23,59.



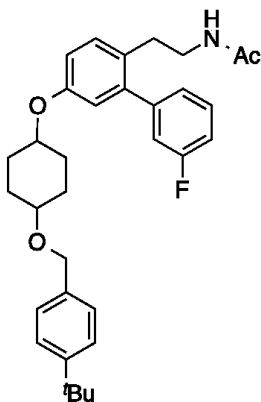
N-(2-(5-((4-(2-бром-4-хлорбензил)окси)циклогексил)окси)-3'-фтор-[1,1'-бифенил]-2-ил)этил)ацетамид (66).

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 7,56-7,54 (m, 1H), 7,50-7,44 (m, 1H), 7,41-7,36 (m, 1H), 7,32-7,30 (m, 1H), 7,21-7,19 (m, 1H), 7,09-7,00 (m, 3H), 6,91-6,87 (m, 1H), 6,78-6,76 (m, 1H), 5,30 (шир.s, 1H), 4,55 (s, 2H), 4,38-4,32 (m, 1H), 3,59-3,55 (m, 1H), 3,29 (q, $J=5$ Гц, 2H), 2,74 (t, $J=5$ Гц, 2H), 2,15-1,88 (m, 4H), 1,88 (s, 3H), 1,77-1,55 (m, 4H). ^{13}C ЯМР (125 МГц, CDCl_3) δ 170,09, 163,76, 161,80, 156,33, 143,91, 142,35, 137,27, 133,86, 132,26, 132,16, 131,10, 130,16, 129,93, 128,47, 127,90, 125,14, 122,87, 117,81, 116,47, 116,30, 115,89, 115,76, 114,48, 76,44, 69,34, 40,78, 32,16, 28,49, 28,38, 27,75, 27,69, 23,58.



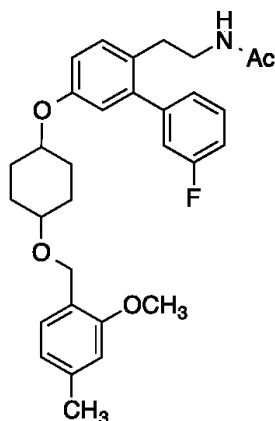
N-(2-(3'-фтор-5-((4-(нафталин-2-илметокси)циклогексил)окси)-[1,1'-бифенил]-2-ил)этил)ацетамид (67).

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 7,86-7,80 (m, 4H), 7,51-7,46 (m, 3H), 7,41-7,37 (m, 1H), 7,21 (d, $J=5$ Гц, 1H), 7,09-7,00 (m, 3H), 6,91-6,87 (m, 1H), 6,79-6,76 (m, 1H), 5,31 (шир.s, 1H), 4,73 (s, 2H), 4,39-4,31 (m, 1H), 3,58-3,55 (m, 1H), 3,29 (q, $J=5$ Гц, 2H), 2,74 (t, $J=5$ Гц, 2H), 2,17-1,89 (m, 4H), 1,88 (s, 3H), 1,77-1,55 (m, 4H). ^{13}C ЯМР (125 МГц, CDCl_3) δ 170,12, 163,76, 161,80, 156,37, 142,33, 136,77, 133,57, 133,17, 131,08, 130,15, 128,41, 128,10, 127,96, 126,34, 126,00, 125,14, 117,83, 116,47, 115,78, 114,47, 114,30, 114,27, 77,50, 75,70, 74,78, 70,58, 70,17, 40,78, 32,14, 28,73, 27,78, 27,66, 23,57.



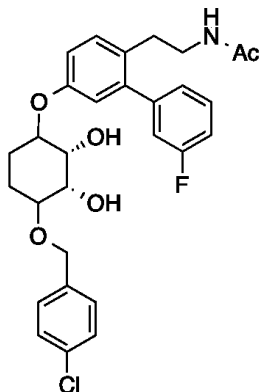
N-(2-(5-((4-(трет-бутилбензил)окси)циклогексил)окси)-3'-фтор-[1,1'-бифенил]-2-ил)этил)ацетамид (63).

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 7,40-7,36 (m, 3H), 7,31-7,27 (m, 2H), 7,20 (d, $J=5$ Гц, 1H), 7,09-6,99 (m, 3H), 6,91-6,87 (m, 1H), 6,78-6,76 (m, 1H), 5,30 (шир.s, 1H), 4,53 (s, 2H), 4,38-4,30 (m, 1H), 3,54-3,51 (m, 1H), 3,29 (q, $J=5$ Гц, 2H), 2,74 (t, $J=5$ Гц, 2H), 2,14-1,88 (m, 4H), 1,88 (s, 3H), 1,75-1,51 (m, 4H), 1,32 (s, 9H).



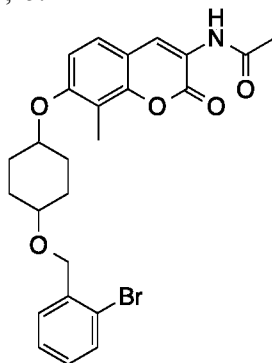
N-(2-(3'-фтор-5-((4-((2-метокси-4-метилбензил)окси)циклогексил)окси)-[1,1'-бифенил]-2-ил)этил)ацетамид (68).

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 7,41-7,36 (m, 1H), 7,31-7,26 (m, 1H), 7,20-7,18 (m, 1H), 7,10-7,05 (m, 2H), 7,03-7,00 (m, 1H), 6,90-6,87 (m, 1H), 6,79-6,76 (m, 2H), 6,69-6,68 (m, 1H), 5,28 (шир.s, 1H), 4,55 (s, 2H), 4,37-4,28 (m, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,54-3,48 (m, 1H), 3,28 (q, $J=5$ Гц, 2H), 2,73 (t, $J=5$ Гц, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,14-1,89 (m, 4H), 1,88 (s, 3H), 1,75-1,48 (m, 4H). ^{13}C ЯМР (125 МГц, CDCl_3) δ 170,10, 163,77, 161,80, 157,19, 156,43, 143,91, 142,33, 138,79, 131,07, 130,15, 128,94, 128,36, 125,15, 124,57, 121,28, 117,84, 116,48, 116,31, 115,94, 115,77, 114,46, 114,43, 111,47, 74,96, 65,07, 55,57, 40,77, 32,14, 28,80, 27,78, 23,59, 21,88.



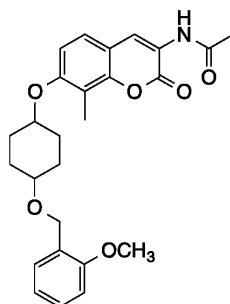
N-(2-(5-(((2R,3S)-4-((4-хлорбензил)окси)-2,3-дигидроциклогексил)окси)-3'-фтор-[1,1'-бифенил]-2-ил)этил)ацетамид (75).

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 7,41-7,27 (m, 6H), 7,20 (d, $J=5$ Гц, 1H), 7,10-7,06 (m, 2H), 7,01-6,99 (m, 1H), 6,92-6,90 (m, 1H), 6,79 (d, $J=3$, 1H), 5,29 (шир.s, 1H), 4,62 (dd, $J_1=3$ Гц, $J_2=7,5$ Гц, 2H), 4,53-4,50 (m, 1H), 4,17-4,15 (m, 1H), 4,06-4,04 (m, 1H), 3,72-3,69 (m, 1H), 3,28 (q, $J=3$ Гц, 2H), 2,74 (t, $J=3$ Гц, 2H), 2,64 (d, $J=3$ Гц, 2H), 1,94-1,72 (m, 4H), 1,88 (s, 3H). ^{13}C ЯМР (125 МГц, CDCl_3) δ 170,13, 163,78, 161,81, 156,01, 143,65, 142,49, 137,12, 133,77, 130,22, 129,17, 128,92, 125,11, 117,72, 116,45, 116,28, 115,75, 114,59, 114,42, 75,83, 72,12, 71,46, 70,52, 40,76, 23,59, 23,45.



N-(7-(((4-((2-бромбензил)окси)циклогексил)окси)-8-метил-2-оксо-2H-хромен-3-ил)ацетамид (79).

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 8,62 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,58-7,52 (m, 2H), 7,36-7,28 (m, 2H), 7,18-7,13 (m, 1H), 6,90-6,87 (m, 1H), 4,62 (s, 2H), 4,52-4,46 (m, 1H), 3,61-3,56 (m, 1H), 2,35 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,18-2,05 (m, 2H), 1,97-1,91 (m, 2H), 1,85-1,62 (m, 4H). ^{13}C ЯМР (125 МГц, CDCl_3) δ 169,45, 159,58, 157,40, 149,74, 138,48, 132,76, 129,27, 129,05, 127,70, 125,68, 124,81, 122,82, 121,43, 115,50, 113,31, 110,65, 75,63, 69,67, 28,01, 27,74, 25,02, 8,63.



N-(7-((4-((2-метоксибензил)окси)циклогексил)окси)-8-метил-2-оксо-2H-хромен-3-ил)ацетамид (80).

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 8,62 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,38-7,35 (m, 2H), 7,30-7,27 (m, 2H), 7,23-7,17 (m, 1H), 6,89-6,86 (m, 1H), 4,56 (s, 2H), 4,51-4,48 (m, 1H), 3,54-3,51 (m, 1H), 2,37 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,12-2,03 (m, 2H), 1,95-1,87 (m, 2H), 1,82-1,63 (m, 4H). ^{13}C ЯМР (125 МГц, CDCl_3) δ 169,46, 159,57, 157,39, 149,73, 136,91, 130,50, 128,71, 128,00, 126,10, 125,66, 124,81, 121,41, 115,50, 113,27, 110,62, 75,37, 73,68, 28,02, 27,67, 25,00, 19,16, 8,59.

Все соединения, составы и способы, раскрытые и заявленные в настоящем описании, можно получать и осуществлять, не проводя излишнюю экспериментальную работу, после изучения настоящего описания. Несмотря на то, что соединения, составы и способы согласно настоящему изобретению описаны при помощи предпочтительных вариантов реализации, специалистам в данной области техники должно быть понятно, что можно вносить изменения в соединения, составы и способы, а также в стадии или последовательность стадий способа, описанного в настоящем изобретении, не выходя за рамки концепции, сущности и объема изобретения. Более конкретно, следует понимать, что агенты, описанные в настоящем изобретении, можно заменять на определенные агенты, которые являются родственными с точки зрения химии и физиологии, и при этом можно достигать таких же или схожих результатов. Предполагается, что все указанные схожие заместители и модификации, очевидные для специалистов в данной области техники, не выходят за рамки сущности, объема и концепции изобретения, определенного в прилагаемой формуле изобретения.

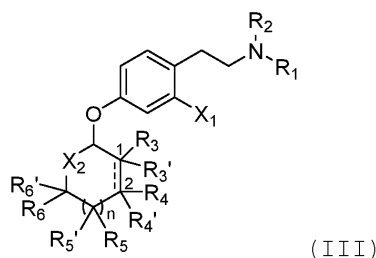
Ссылки

Содержание следующих документов в той части, в которой предложено типовое подробное описание способов или иных деталей, дополняющее описание, приведенное в настоящем изобретении, конкретным образом включено в настоящую заявку посредством ссылок.

- Baylon, et al., *J. Org. Chem.*, 12:121, 1999.
- Beaver, et al., *J. Am. Chem. Soc.*, 130:2082-2086, 2008.
- Brand and Nicholls, *Biochem. J.*, 435:297, 2011.
- Burlison, et al., *J. Am. Chem. Soc.*, 128:15529, 2006.
- Burlison and Blagg, *J. Org. Chem.*, 8:4855, 2006.
- Burlison, et al., *J. Org. Chem.*, 73:2130, 2008.
- Chowdhury, et al., *Brain*, 135:1751, 2012.
- Cohen, et al., *Ann. Surg. Oncol.*, 19(Suppl. 3):S483, 2012.
- Donnelly, et al., *J. Org. Chem.*, 2008, 73:8901.
- Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, and Use*, Stahl and Wermuth ред.), Verlag Helvetica Chimica Acta, 2002.
- Harbauer, et al., *Cell Metabolism*, 19(3):357-372, 2014.
- Kusuma, et al., *J. Med. Chem.*, 55:5797, 2012.
- Ma, et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 348:281-292, 2014.
- March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*, 2007.
- Marcu, et al., *J. Natl. Cancer Inst.*, 92:242-248, 2000.
- Shelton, et al., *Mol. Pharmacol.*, 76:1314, 2009.
- Strejan et al., *J. Neuroimmunol.*, 7:27, 1984.
- Urban, et al., *ASN Neuro.*, 2:189-199, 2010.
- Yu, et al., *J. Am. Chem. Soc.*, 127:12778, 2005a.
- Yu, et al., *J. Org. Chem.*, 70:5599-5605, 2005b.
- Yun, et al., *Biochemistry*, 43:8217-8229, 2004.
- Zhao and Blagg, In: *Inhibitors of Molecular Chaperones As Therapeutic Agents*, ред.: Timothy Machajewski, RSC Publishing: London, 2014.
- Zhao, et al., *J. Med. Chem.*, 54:3839-3853, 2011.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы



где

- связь между атомом 1 и атомом 2 представляет собой простую связь или двойную связь;
- X_1 представляет собой арил_(C6-12), гетероарил_(C1-12) или замещенную форму любой из указанных групп;
- X_2 представляет собой $-CH_2-$;
- R_1 представляет собой ацил_(C1-12) или замещенный ацил_(C1-12);
- R_2 представляет собой водород, алкил_(C1-12) или замещенный алкил_(C1-12);
- каждый R_3 и R_3' независимо представляет собой водород или гидроксигруппу;
- каждый R_4 и R_4' независимо представляет собой водород, гидроксигруппу, алкоксигруппу_(C7-12), или замещенный алкоксигруппу_(C7-12);
- каждый R_5 и R_5' независимо представляет собой водород, гидроксигруппу или замещенный алкоксигруппу_(C7-12);
- каждый R_6 и R_6' независимо представляет собой водород, алкил_(C1-12) или замещенный алкил_(C1-12); и

n равен 0 или 1;

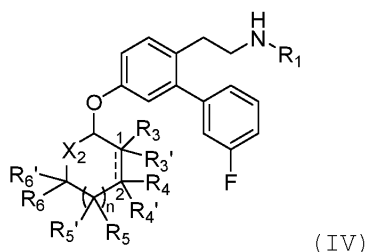
где термин "замещенный", если используют для модификации группы, означает, что один или более атомов водорода независимо заменены на $-\text{CH}_3$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OH}$, $-\text{F}$, $-\text{Cl}$, $-\text{Br}$, $-\text{I}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NO}_2$, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CO}_2\text{CH}_3$, $-\text{CN}$, $-\text{SH}$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{NHCH}_3$, $-\text{NHCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{OH}$ или $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$; и

где термин "арил" относится к одной или более шестичленным ароматическим кольцевым структурам, где все атомы в кольце представляют собой атомы углерода и где группа не содержит атомы, отличные от углерода и водорода, в случае наличия более чем одного кольца, кольца могут быть конденсированными или неконденсированными, но термин не исключает наличие одной или более алкильных или аралкильных групп, присоединенных к первому ароматическому кольцу или любому присутствующему дополнительному ароматическому кольцу, причем термин "аралкил" относится к группе -алкандиил-арил; и

термин "гетероарил" относится к химической группе с одновалентной ароматической группой с ароматическим атомом углерода или атомом азота в качестве точки присоединения, причем указанный атом углерода или атом азота являются частью одного или более ароматических кольцевых структур, в которых один, два, три или четыре атома кольца представляют собой азот, кислород или серу;

или его фармацевтически приемлемая соль.

2. Соединение по п.1, где указанное соединение определено как



где

связь между атомом 1 и атомом 2 представляет собой простую связь или двойную связь;

X_2 представляет собой $-\text{CH}_2-$;

R_1 представляет собой ацил $_{(\text{C}1-12)}$ или замещенный ацил $_{(\text{C}1-12)}$;

каждый R_3 и R_3' независимо представляет собой водород или гидроксигруппу;

каждый R_4 или R_4' независимо представляет собой водород, гидроксигруппу, аралкокси $_{(\text{C}7-12)}$ или замещенный аралкокси $_{(\text{C}7-12)}$;

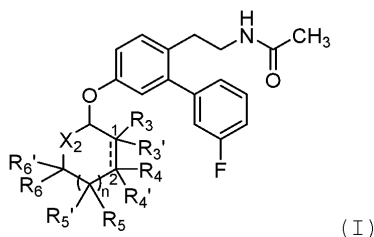
каждый R_5 и R_5' независимо представляет собой водород, гидроксигруппу или замещенный аралкокси $_{(\text{C}7-12)}$;

каждый R_6 и R_6' независимо представляет собой водород, алкил $_{(\text{C}1-12)}$ или замещенный алкил $_{(\text{C}1-12)}$; и

n равен 0 или 1;

или его фармацевтически приемлемая соль.

3. Соединение по п.1 или 2, где указанное соединение определено как



где

связь между атомом 1 и атомом 2 представляет собой простую связь или двойную связь;

X_2 представляет собой $-\text{CH}_2-$;

каждый R_3 и R_3' независимо представляет собой водород или гидроксигруппу;

каждый R_4 и R_4' независимо представляет собой водород, гидроксигруппу, аралкокси $_{(\text{C}7-12)}$ или замещенный аралкокси $_{(\text{C}7-12)}$;

каждый R_5 и R_5' независимо представляет собой водород, гидроксигруппу или замещенный аралкокси $_{(\text{C}7-12)}$;

каждый R_6 и R_6' независимо представляет собой водород, алкил $_{(\text{C}1-12)}$ или замещенный алкил $_{(\text{C}1-12)}$; и

n равен 0 или 1;

или его фармацевтически приемлемая соль.

4. Соединение по п.1 или 2, где R_1 представляет собой ацил $_{(\text{C}1-12)}$.

5. Соединение по любому из пп.1-4, где R_3 и R_3' представляют собой водород.

6. Соединение по любому из пп.1-5, где R_4 и R_4' представляют собой водород.

7. Соединение по любому из пп.1-5, где R_4 представляет собой аралкокси $_{(\text{C}7-12)}$ или замещенный

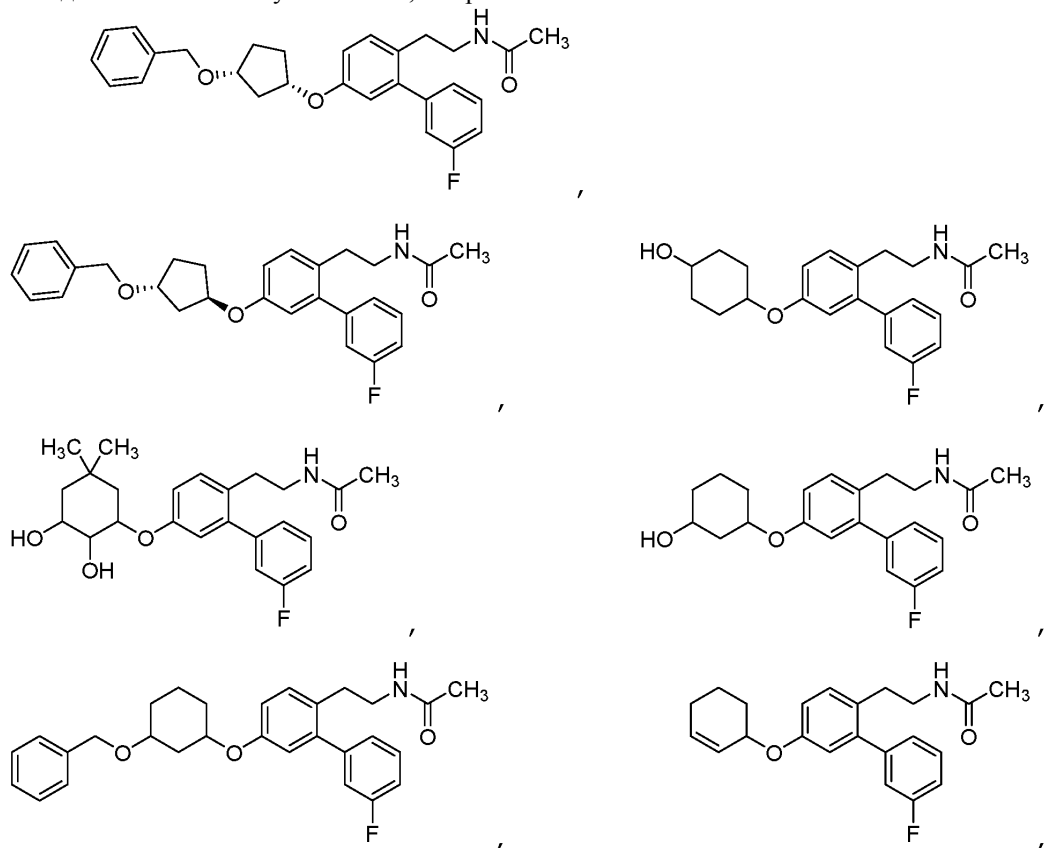
аралкокси_(C7-12).

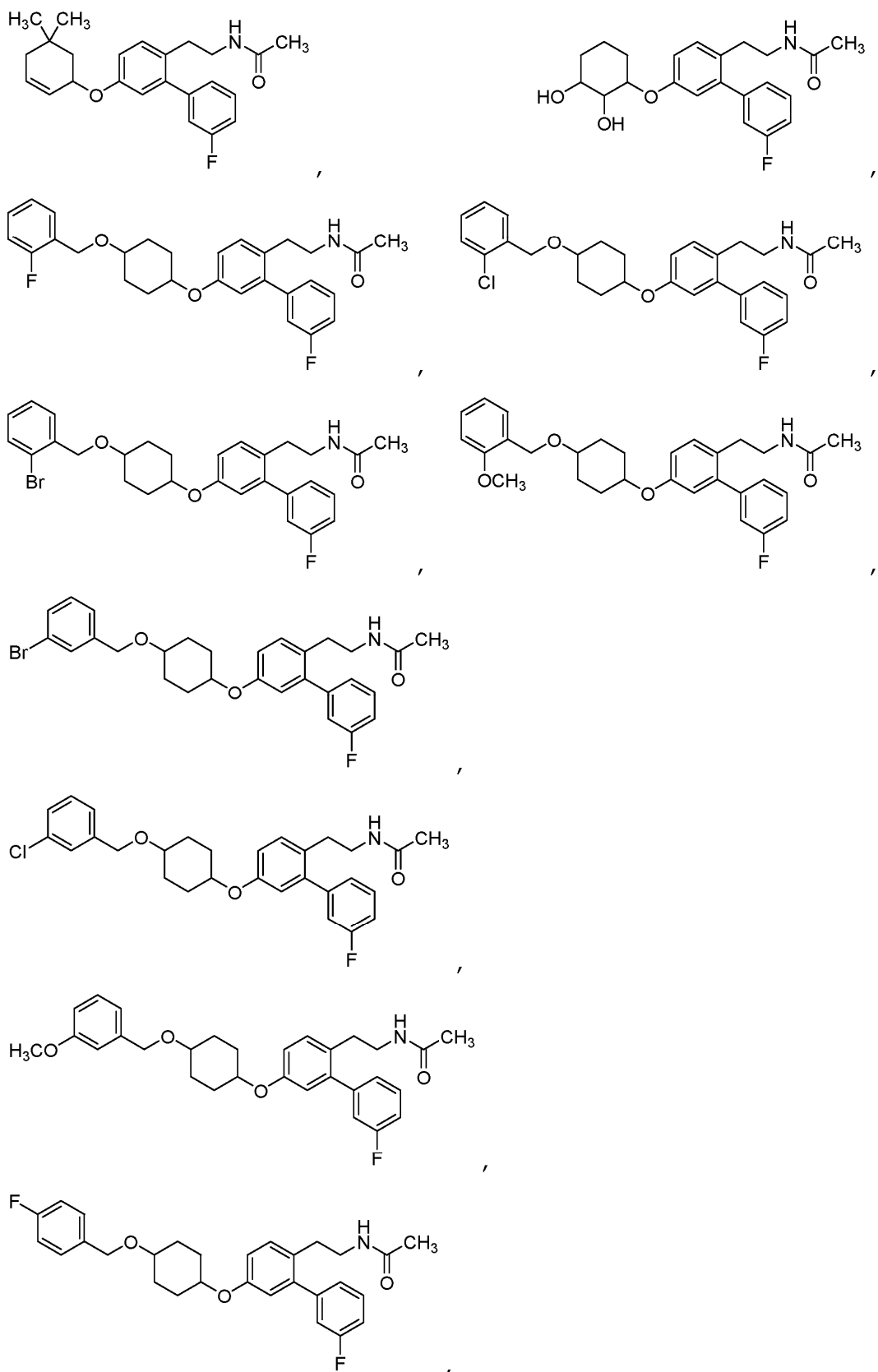
8. Соединение по любому из пп.1-7, где R₅ представляет собой замещенный аралкокси_(C7-12).

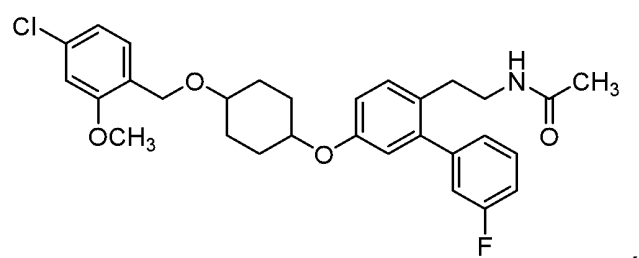
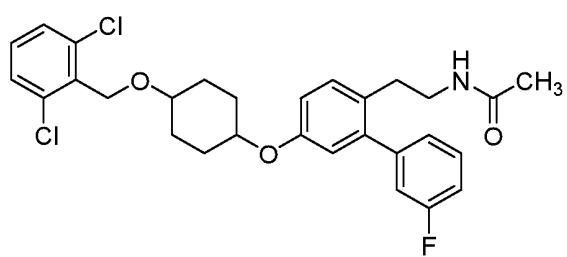
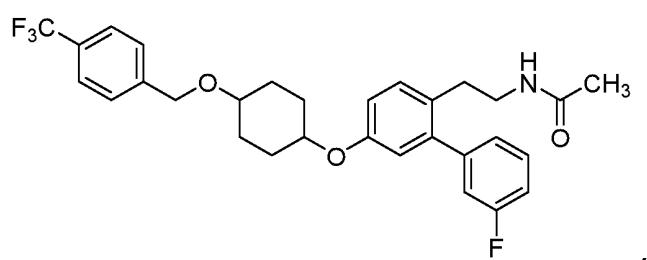
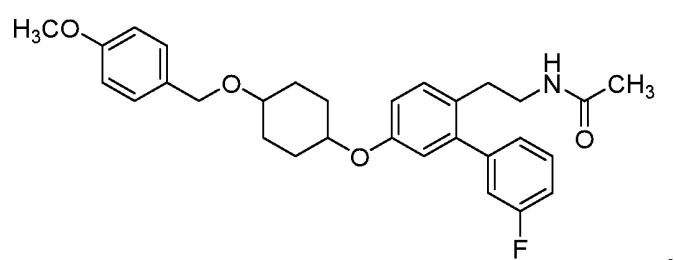
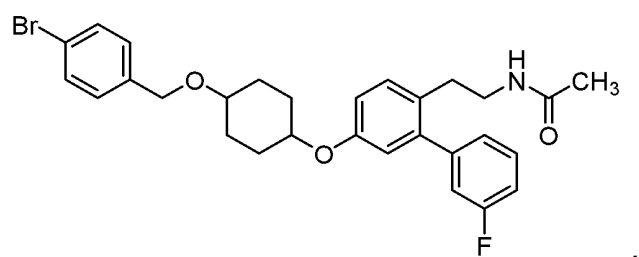
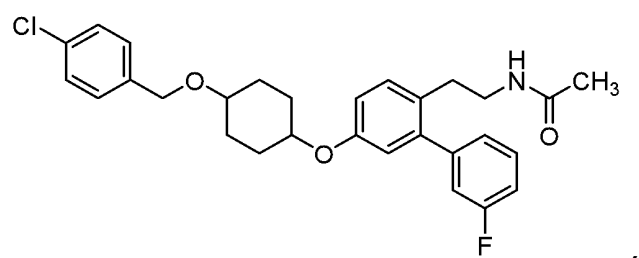
9. Соединение по п.8, где R₅ представляет собой 2-фторфенилметокси, 2-бромфенилметокси, 2-хлорфенилметокси, 2-метоксифенилметокси, 3-бромфенилметокси, 3-хлорфенилметокси, 3-метоксифенилметокси, 4-фторфенилметокси, 4-хлорфенилметокси, 4-бромфенилметокси, 4-метоксифенилметокси, 4-трифторметилфенилметокси, 2,6-дихлорфенилметокси, 4-хлор-2-метоксифенилметокси, 2-метокси-4-метилфенилметокси или 2-бром-4-хлорфенилметокси.

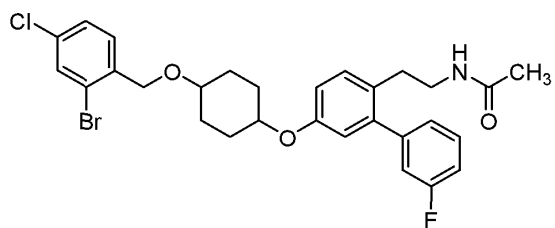
10. Соединение по любому из пп.1-9, где R₆ и R₆' представляют собой алкил_(C1-12) или замещенный алкил_(C1-12).

11. Соединение по любому из пп.1-10, выбранное из

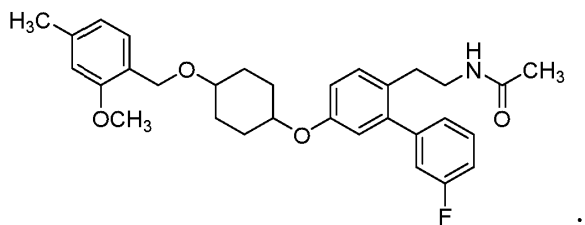








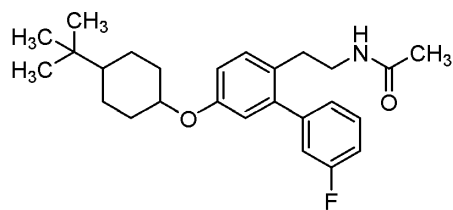
ИЛИ



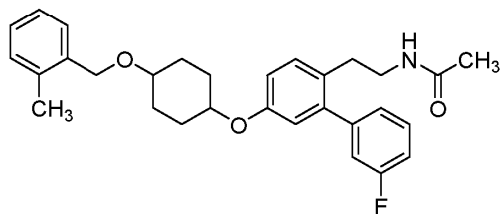
;

или его фармацевтически приемлемая соль.

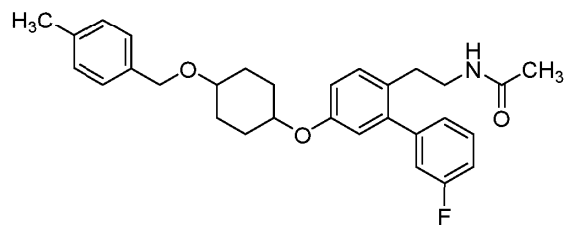
12. Соединение формулы



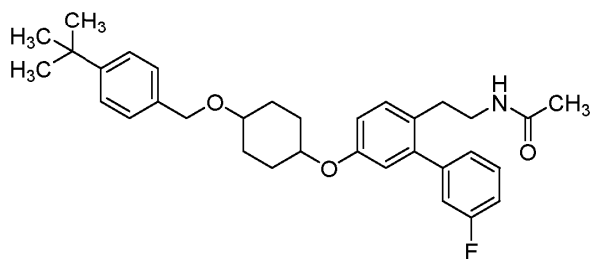
,



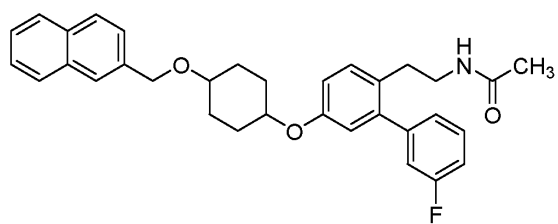
,



,



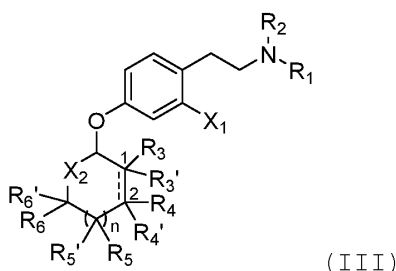
ИЛИ



;

или его фармацевтически приемлемая соль.

13. Соединение формулы



где

связь между атомом 1 и атомом 2 представляет собой простую связь или двойную связь;

X₁ представляет собой арил_(C6-12), гетероарил_(C1-12) или замещенную форму любой из указанных групп;

X₂ представляет собой -CH₂-;

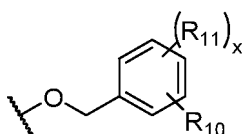
R₁ представляет собой ацил_(C1-12) или замещенный ацил_(C1-12);

R₂ представляет собой водород, алкил_(C1-12) или замещенный алкил_(C1-12);

каждый R₃ и R_{3'} независимо представляет собой водород или гидроксид;

каждый R₄ или R_{4'} независимо представляет собой водород, гидроксид, аралкокси_(C7-12) или замещенный аралкокси_(C7-12);

каждый R₅ и R_{5'} независимо представляет собой водород, гидроксид; или группу формулы



где

R₁₀ и R₁₁ представляют собой амино, карбокси, циано, галоген, гидроксид, гидроксисульфонил или сульфонамид; или

алкил_(C1-8), арил_(C6-8), ацил_(C1-8), алкокси_(C1-8), ацилокси_(C1-8), амидо_(C1-8), алкиламино_(C1-8), диалкиламино_(C2-8) или замещенную форму любой из указанных групп; и

x равен 0, 1, 2, 3 или 4;

каждый R₆ и R_{6'} независимо представляет собой водород, алкил_(C1-12) или замещенный алкил_(C1-12); и

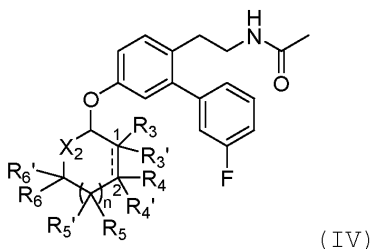
n равен 0 или 1;

где термин "замещенный", если используют для модификации группы, означает, что один или более атомов водорода независимо заменены на -OH, -F, -Cl, -Br, -I, -NH₂, -NO₂, -CO₂H, -CO₂CH₃, -CN, -SH, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -C(O)CH₃, -NHCH₃, -NHCH₂CH₃, -N(CH₃)₂, -C(O)NH₂, -C(O)NHCH₃, -C(O)N(CH₃)₂, -OC(O)CH₃, -NHC(O)CH₃, -S(O)₂OH или -S(O)₂NH₂; и

где термин "гетероарил" относится к химической группе с одновалентной ароматической группой с ароматическим атомом углерода или атомом азота в качестве точки присоединения, причем указанный атом углерода или атом азота являются частью одного или более ароматических кольцевых структур, в которых один, два, три или четыре атома кольца представляют собой азот, кислород или серу;

или его фармацевтически приемлемая соль.

14. Соединение по п.13, где соединение представляет собой



где

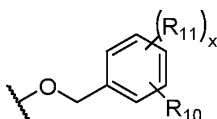
связь между атомом 1 и атомом 2 представляет собой простую связь или двойную связь;

X₂ представляет собой -CH₂-;

каждый R₃ и R_{3'} независимо представляет собой водород или гидроксид;

каждый R₄ или R_{4'} независимо представляет собой водород, гидроксид, аралкокси_(C7-12) или замещенный аралкокси_(C7-12);

каждый R₅ и R_{5'} независимо представляет собой водород, гидроксид; или группу формулы



где

R_{10} и R_{11} представляют собой amino, карбокси, циано, галоген, гидроксид, гидроксисульфонил или сульфонамид; или

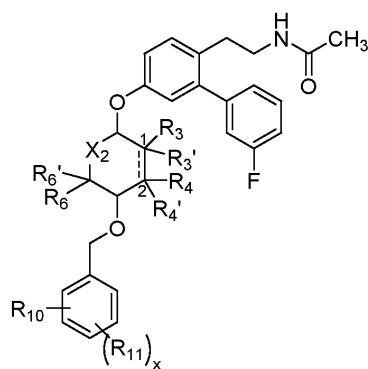
алкил_(C1-8), арил_(C6-8), ацил_(C1-8), алкокси_(C1-8), ацилокси_(C1-8), амидо_(C1-8), алкиламино_(C1-8), диалкиламино_(C2-8) или замещенную форму любой из указанных групп; и

x равен 0, 1, 2, 3 или 4;

каждый R_6 и R_6' независимо представляет собой водород, алкил_(C1-12), замещенный алкил_(C1-12); и n равен 0 или 1;

или его фармацевтически приемлемая соль.

15. Соединение по любому из пп.13 или 14, где соединение представляет собой



(V)

где

связь между атомом 1 и атомом 2 представляет собой простую связь или двойную связь;

X_2 представляет собой $-CH_2-$;

каждый R_3 и R_3' независимо представляет собой водород или гидроксид;

каждый R_4 или R_4' независимо представляет собой водород, гидроксид, алкокси_(C7-12) или замещенный алкокси_(C7-12);

каждый R_6 и R_6' независимо представляет собой водород, алкил_(C1-12) или замещенный алкил_(C1-12); и

R_{10} и R_{11} представляют собой amino, карбокси, циано, галоген, гидроксид, гидроксисульфонил или сульфонамид; или

алкил_(C1-8), арил_(C6-8), ацил_(C1-8), алкокси_(C1-8), ацилокси_(C1-8), амидо_(C1-8), алкиламино_(C1-8), диалкиламино_(C2-8) или замещенную форму любой из указанных групп; и

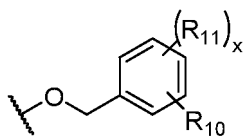
x равен 0, 1, 2, 3 или 4;

или его фармацевтически приемлемая соль.

16. Соединение по любому из пп.13-15, где R_3 и R_3' представляют собой водород.

17. Соединение по любому из пп.13-16, где R_4 и R_4' представляют собой водород.

18. Соединение по любому из пп.13, 14, где R_5 представляет собой



где

R_{10} и R_{11} представляют собой amino, карбокси, циано, галоген, гидроксид, гидроксисульфонил или сульфонамид; или

алкил_(C1-8), арил_(C6-8), ацил_(C1-8), алкокси_(C1-8), ацилокси_(C1-8), амидо_(C1-8), алкиламино_(C1-8), диалкиламино_(C2-8) или замещенную форму любой из указанных групп; и

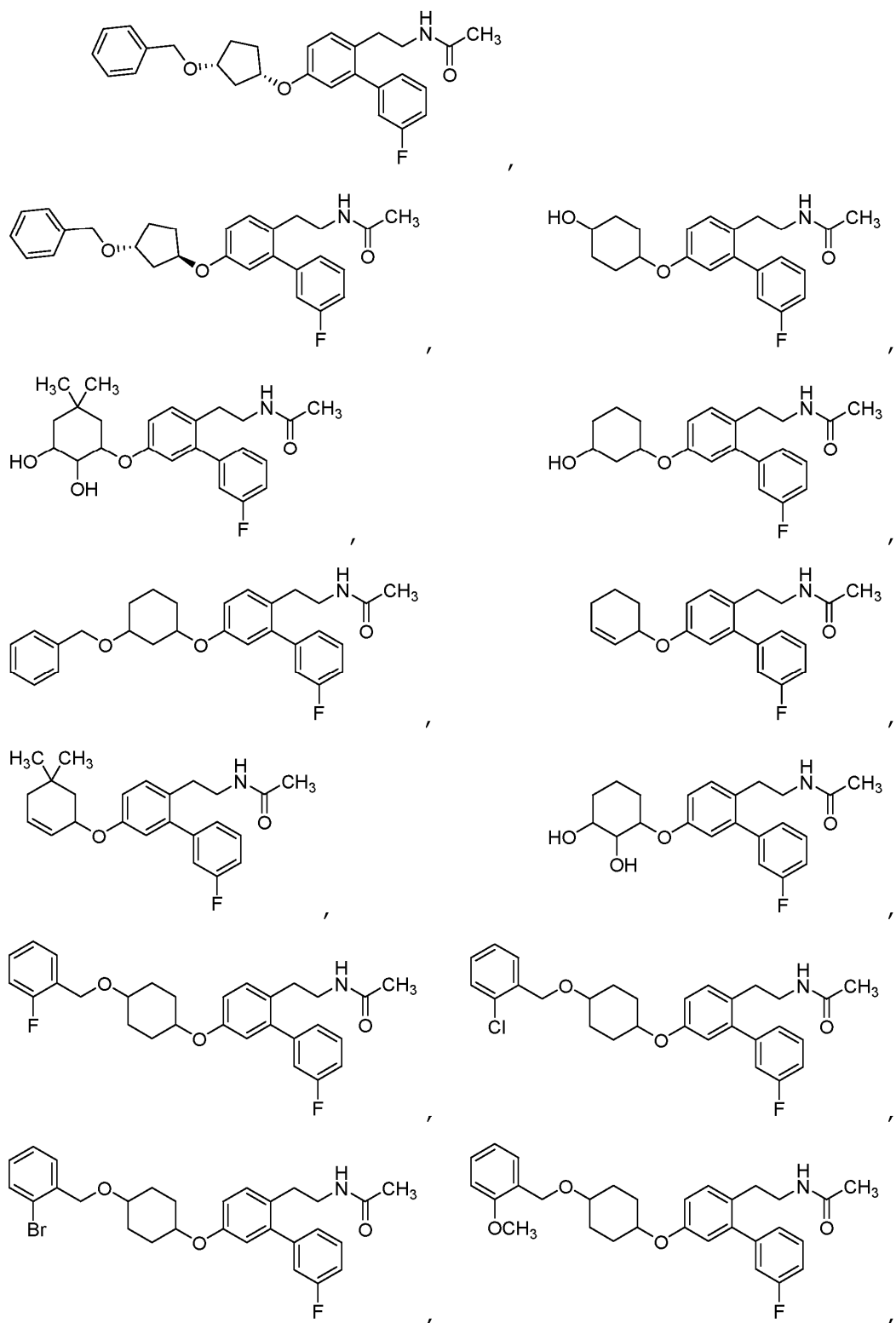
x равен 0, 1, 2, 3 или 4.

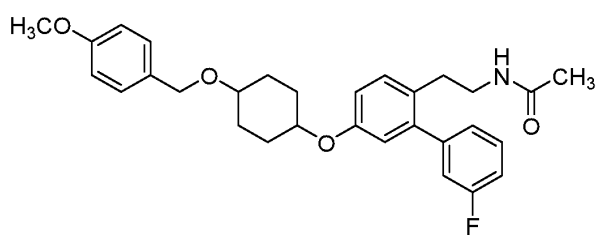
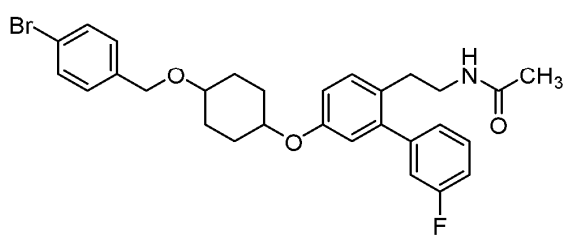
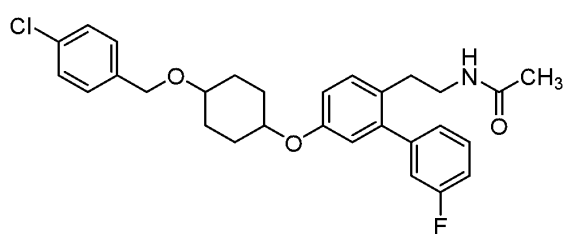
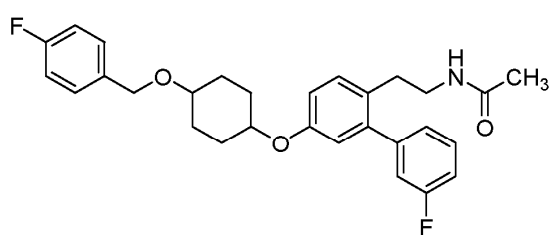
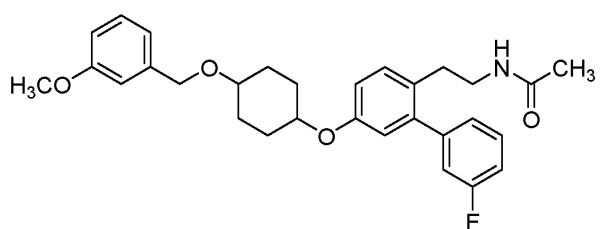
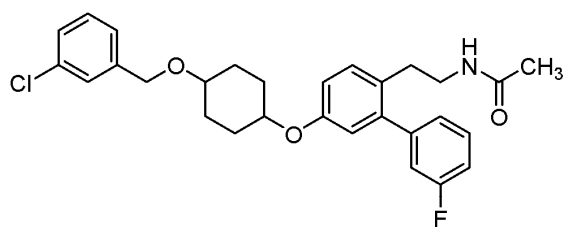
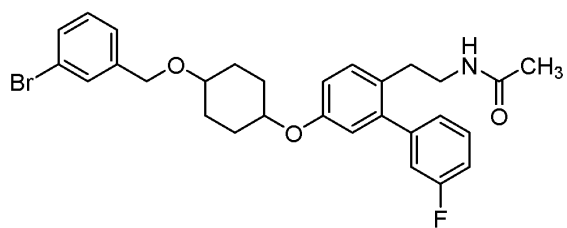
19. Соединение по п.18, где R_{10} представляет собой галоген, алкил_(C1-8), замещенный алкил_(C1-8), алкокси_(C1-8) или замещенный алкокси_(C1-8).

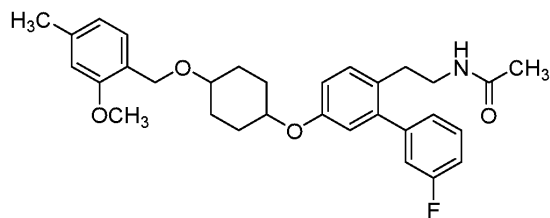
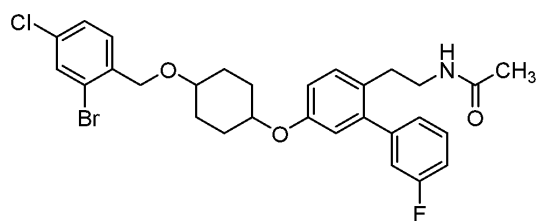
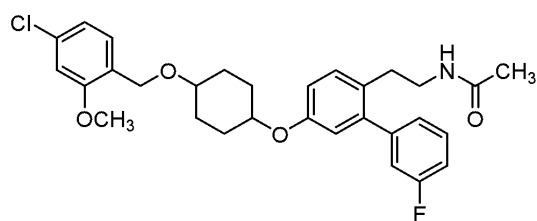
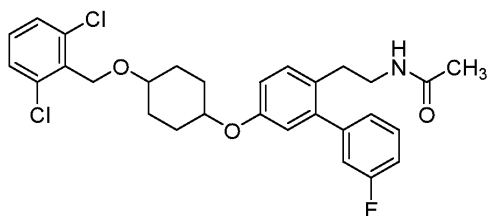
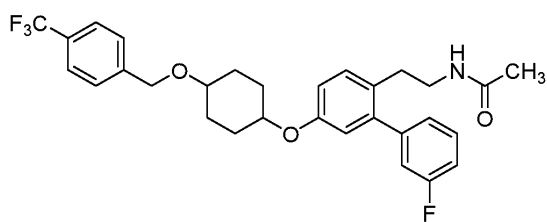
20. Соединение по любому из пп.18, 19, где R_{11} представляет собой галоген, алкил_(C1-8), замещенный алкил_(C1-8), алкокси_(C1-8) или замещенный алкокси_(C1-8).

21. Соединение по любому из пп.13-20, где R_6 и R_6' представляют собой алкил_(C1-12) или замещенный алкил_(C1-12).

22. Соединение по любому из пп.13-21, выбранное из







ИЛИ

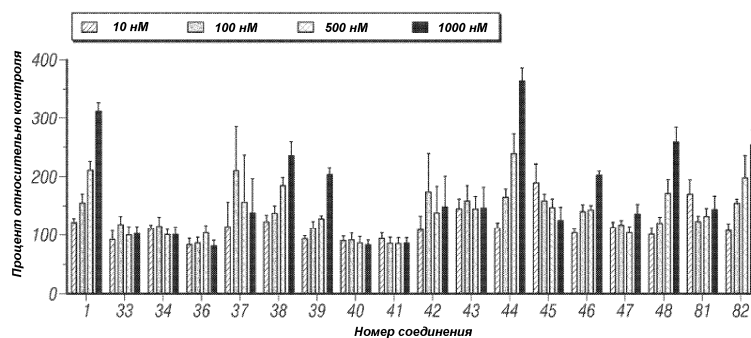
или его фармацевтически приемлемая соль.

23. Фармацевтическая композиция для лечения заболевания или нарушения, связанного с нарушенной регуляцией белка теплового стресса 90 (Hsp90), содержащая:

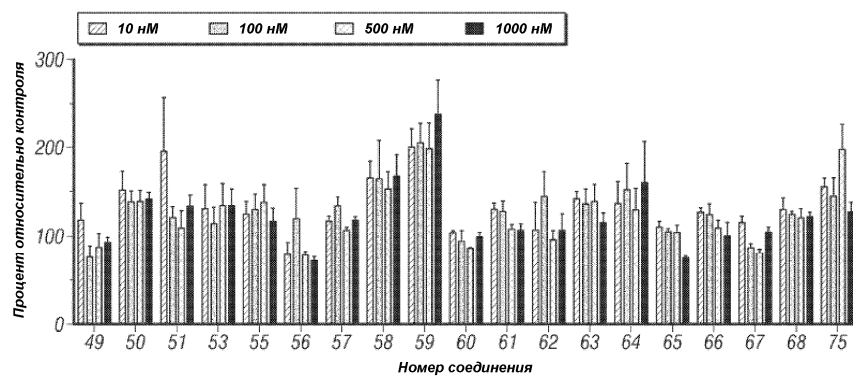
(А) соединение по любому из пп.1-22; и

(В) фармацевтически приемлемый носитель.

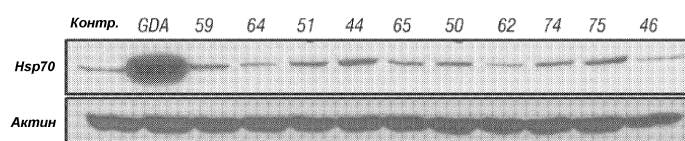
24. Способ лечения заболевания или нарушения, связанного с нарушенной регуляцией белка Hsp90, у пациента, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп.1-22 или композиции по п.23.



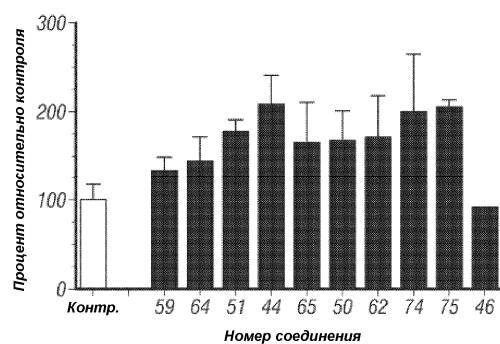
Фиг. 1



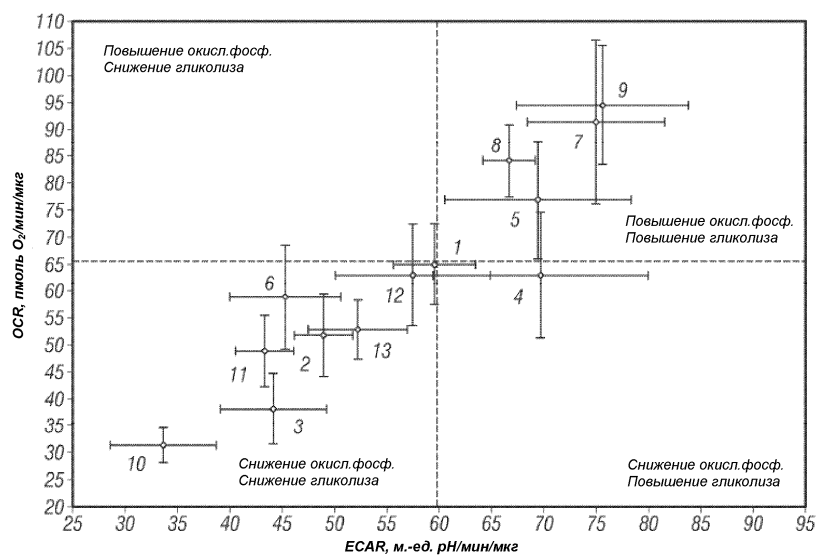
Фиг. 2



Фиг. 3А



Фиг. 3В



Фиг. 4



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

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