

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(11) 043365

(13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2023.05.18

(21) Номер заявки
201892045

(22) Дата подачи заявки
2017.03.10

(51) Int. Cl. C07C 69/753 (2006.01)
C07C 69/757 (2006.01)
C07C 205/55 (2006.01)
C07C 233/25 (2006.01)
C07D 309/06 (2006.01)
C07D 249/06 (2006.01)
A61K 31/216 (2006.01)
A61K 31/35 (2006.01)
A61K 31/167 (2006.01)
A61K 31/4192 (2006.01)
A61P 43/00 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)

(54) ПРОИЗВОДНЫЕ α -ТРУКСИЛЛОВОЙ КИСЛОТЫ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ КОМПОЗИЦИИ С НИМИ

(31) 62/307,262

(32) 2016.03.11

(33) US

(43) 2019.04.30

(86) PCT/US2017/021711

(87) WO 2017/156354 2017.09.14

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:

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

(72) Изобретатель:

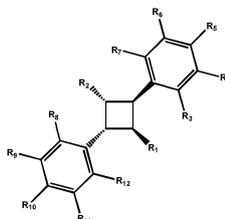
Одзима Ивао, Дойч Дейл, Качоха
Мартин, Ху Кунчжэнь, Тун Саймон,
Элмес Мэтью, Янь Су (US)

(74) Представитель:

Фелицына С.Б. (RU)

(56) WO-A1-2014015276

(57) В изобретении описано соединение и способ ингибирования активности белка, связывающего жирные кислоты (FABP), включающий контактирование FABP с указанным соединением, имеющим структуру



B1

043365

043365 B1

Область техники, к которой относится изобретение

Изобретение относится к производным α -труксилловой кислоты и способу ингибирования активности белка, связывающего жирные кислоты (FABP).

В тексте настоящей заявки в скобках приведены некоторые литературные ссылки. Полная библиография этих публикаций приведена непосредственно перед Формулой изобретения. Полный текст указанных публикаций включен в настоящий текст посредством ссылки для более полного описания предшествующего уровня техники в той области, к которой относится настоящее изобретение.

Настоящее изобретение было сделано при поддержке правительства в рамках грантов DA032232, DA026953 и DA016419 от Национального института здравоохранения США. Правительство обладает определенными правами на настоящее изобретение.

Предшествующий уровень техники

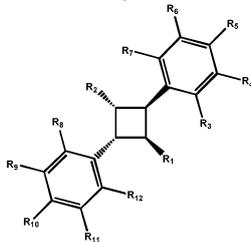
Липидам, вследствие их нерастворимости в воде, требуются различные белки, связывающие жирные кислоты (FABP), шапероны или переносчики, для проникновения внутрь клеток (Furuhashi, M et al. 2008). Белки FABP являются частью пути инактивации анандамида гидролазой амидов жирных кислот (FAAH) - ферментом, локализованным в клетке на эндоплазматическом ретикулуме. Эндоканнабиноид анандамид (арахиноил этаноламид или AEA) представляет собой незаряженный нейромодуляторный липид, который дезактивируется при клеточном захвате белками FABP и последующем гидролизе посредством FAAH до этаноламина и арахидоновой кислоты.

Каннабиноиды, такие как анандамид, обладают широким спектром действия на центральную нервную систему (ЦНС) и влияют, например, на движение, память, ноцицепцию, эндокринную регуляцию, терморегуляцию, чувственное восприятие, когнитивные функции и настроение. Кроме того, генетические и фармакологические исследования выявили большую роль эндоканнабиноидной сигнальной системы в различных физиологических процессах, включая высвобождение нейромодуляторов, усвоение двигательных навыков, синаптическую пластичность, аппетит и ощущение боли. Анандамид оказывает большую часть своих фармакологических эффектов посредством связывания и активации каннабиноидного рецептора (CB-1 и CB-2) в ЦНС. Повышение внеклеточной концентрации анандамида, вызванное ингибированием FABP, запускает активацию каннабиноидного рецептора 1 типа (CB-1), что приводит к облегчению нейрогенной и воспалительной боли.

Недавно было показано, что анандамид (эндоканнабиноид) использует FABP, такие как FABP5 (E-FABP) и FABP7 (B-FABP) как внутриклеточные переносчики (Kaczocha, M. et al. 2009). FABP представляют собой мишень для лекарственных препаратов, так же как и FAAH, поскольку ингибиторы каждого из них уменьшают гидролиз анандамида и его поступление внутрь клеток, что повышает внеклеточную концентрацию анандамида (фиг. 1) (Howlett, A.C. et al. 2011; Kaczocha, M. et al. 2012; Ahn, K. et al. 2009). Описано мало специфичных ингибиторов FABP. Имеются ингибиторы, специально созданные для FABP4, такие как BMS309403, которые играют важную роль благодаря защитному действию, которое они проявляют при метаболическом синдроме и атеросклерозе (Barf, T. et al. 2009; Sulsky, R. et al. 2007). BMS309403 связывается также с другими FABP, такими как FABP5 и FABP7, которые переносят анандамид, что делают и другие ингибиторы, изначально созданные для ингибирования гипотетического трансмембранного переносчика анандамида (Kaczocha, M. et al. 2012).

Краткое описание изобретения

В настоящем изобретении описано соединение, имеющее структуру



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

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

R_{14} представляет собой CF_3 или арил; и

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

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

где алкил в $-C(=O)O$ -алкил- R_{14} представляет собой C_1-C_6 -алкил;

где арил представляет собой устойчивое моноциклическое, бициклическое или полициклическое углеродное кольцо, содержащее до 10 атомов в каждом кольце, где по меньшей мере одно кольцо является ароматическим, и может быть незамещенным или замещенным;

где циклоалкил означает циклические алканы, содержащие от 3 до 8 атомов углерода, и может быть незамещенным или замещенным;

где гетероарил означает устойчивое моноциклическое, бициклическое или полициклическое кольцо, содержащее до 10 атомов в каждом кольце, где по меньшей мере одно кольцо является ароматическим и содержит от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из O, N и S;

где когда один из R_1 или R_2 представляет собой $-C(=O)OH$, и $R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}$ и R_{12} , каждый, представляют собой H, тогда другой из R_1 или R_2 отличается от $-C(=O)OR_{13}$, где R_{13} представляет собой 1-нафталин или 2-нафталин или $-C(=O)O$ -алкил- R_{14} где алкил представляет собой C_2 алкил, и R_{14} представляет собой фенил,

или его энантиомер или рацемат;

или его фармацевтически приемлемая соль.

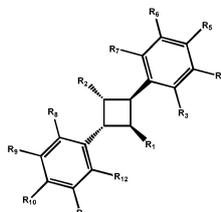
Краткое описание чертежей

Фиг. 1 - схема, показывающая инактивацию анандамида и FABP лекарственную мишень. Анандамид пересекает мембрану посредством диффузии, но требуется FABP для его транспортировки через цитоплазму к эндоплазматическому ретикулуму для разрушения под действием FAAH. FABP ингибиторы предотвращают доставку АЕА к FAAH для разрушения, что приводит к повышению уровня АЕА у рецептора.

Фиг. 2 - столбцовые диаграммы, показывающие время задержки (сек) для фонового режима, полного адьюванта Фрейнда (CFA), носителя, соединения А, соединения В, соединения С и соединения D; и содержание (мкг/мл) соединения В и соединения А. Соединение А представляет собой соединение 3, соединение В представляет собой метиловый эфир соединения 3, соединение С представляет собой соединение 3а, соединение D представляет собой соединение 4а.

Подробное описание изобретения

В настоящем изобретении описано соединение, имеющее структуру



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

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

R_{14} представляет собой CF_3 или арил; и

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

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

где алкил в $-C(=O)O$ -алкил- R_{14} представляет собой C_1-C_6 -алкил;

где арил представляет собой устойчивое моноциклическое, бициклическое или полициклическое углеродное кольцо, содержащее до 10 атомов в каждом кольце, где по меньшей мере одно кольцо является ароматическим, и может быть незамещенным или замещенным;

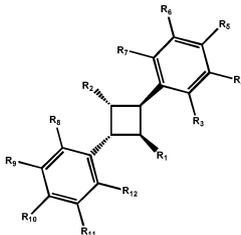
где циклоалкил означает циклические алканы, содержащие от 3 до 8 атомов углерода, и может быть незамещенным или замещенным;

где гетероарил означает устойчивое моноциклическое, бициклическое или полициклическое кольцо, содержащее до 10 атомов в каждом кольце, где по меньшей мере одно кольцо является ароматическим и содержит от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из O, N и S; где когда один из R_1 или R_2 представляет собой $-C(=O)OH$, и $R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}$ и R_{12} , каждый, представляют собой H, тогда другой из R_1 или R_2 отличается от $-C(=O)OR_{13}$, где R_{13} представляет собой 1-нафталин или 2-нафталин или $-C(=O)O$ -алкил- R_{14} , где алкил представляет собой C_2 алкил, и R_{14} представляет собой фенил,

или его энантиомер или рацемат;

или его фармацевтически приемлемая соль или сложный эфир.

В настоящем изобретении описано соединение, имеющее структуру



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

где R_{13} представляет собой циклогексил, фенил, бифенил или инданил, и R_{14} представляет собой CF_3 , фенил или флуоренил; и $R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}$ и R_{12} , каждый независимо, представляют собой, $H-OR_{15}$ или галоген,

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

где когда один из R_1 или R_2 представляет собой $-C(=O)OH$, и $R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}$ и R_{12} , каждый, представляют собой H , тогда другой из R_1 или R_2 отличается от $-C(=O)OR_{13}$, где R_{13} представляет собой 1-нафталин или 2-нафталин или $-C(=O)O$ -алкил- R_{14} , где алкил представляет собой C_2 алкил, и R_{14} представляет собой фенил,

или его энантиомер или рацемат;

или его фармацевтически приемлемая соль.

В некоторых вариантах осуществления описано соединение, в котором когда один из R_1 или R_2 представляет собой $-C(=O)OH$, и $R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}$ и R_{12} , каждый, представляют собой H , тогда другой из R_1 или R_2 отличается от $-C(=O)OR_{13}$, где R_{13} представляет собой толил, 1-нафталин или 2-нафталин или $-C(=O)O$ -алкил- R_{14} , где алкил представляет собой C_2 алкил, и R_{14} представляет собой фенил.

В некоторых вариантах осуществления описано соединение, в котором когда один из R_1 или R_2 представляет собой $-C(=O)OH$, а другой из R_1 или R_2 представляет собой $-C(=O)OR_{13}$, где R_{13} представляет собой 1-нафталин или 2-нафталин, тогда один из $R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}$ и R_{12} отличается от $-H$.

В некоторых вариантах осуществления описано соединение, в котором когда один из R_1 или R_2 представляет собой $-C(=O)OH$, а другой из R_1 или R_2 представляет собой $-C(=O)OR_{13}$, где R_{13} представляет собой 1-нафталин или 2-нафталин, тогда два из $R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}$ и R_{12} отличаются от $-H$.

В некоторых вариантах осуществления описано соединение, в котором когда один из R_1 или R_2 представляет собой $-C(=O)OH$, а другой из R_1 или R_2 представляет собой $-C(=O)OR_{13}$, где R_{13} представляет собой 1-нафталин или 2-нафталин, тогда четыре из $R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}$ и R_{12} отличаются от $-H$.

В некоторых вариантах осуществления описано соединение, в котором

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

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

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

В некоторых вариантах осуществления описано соединение, в котором

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

где R_{14} представляет собой CF_3 , арил или флуоренил; и

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

В некоторых вариантах осуществления описано соединение, в котором

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

где R_{14} представляет собой CF_3 , арил или флуоренил; и

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

В некоторых вариантах осуществления описано соединение, в котором

один из R_1 или R_2 представляет собой $-C(=O)O$ - CH_3 - R_{14} ,

где R_{14} представляет собой CF_3 , арил или флуоренил; и

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

В некоторых вариантах осуществления описано соединение, в котором

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

где R_{14} представляет собой CF_3 , фенил или флуоренил; и

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

В некоторых вариантах осуществления описано соединение, в котором

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

где R_{13} представляет собой циклогексил, фенил, бифенил или инданил; и

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

В некоторых вариантах осуществления описано соединение, в котором арил представляет собой замещенный арил.

В некоторых вариантах осуществления описано соединение, в котором арил имеет заместитель, представляющий собой галоген, $-OH$, гетероарил, C_2 - C_6 алкинил или $-O$ (алкил).

В некоторых вариантах осуществления описано соединение, в котором арил имеет заместитель, представляющий собой амид, арил или гидроксиприл.

В некоторых вариантах осуществления описано соединение, в котором арил имеет заместитель, представляющий собой $F, Cl, Br, -OH$, триазолил, C_2 алкил или $-OCH_3$.

В некоторых вариантах осуществления описано соединение, в котором арил имеет заместитель, представляющий собой $F, Cl, Br, -OH, I, -NHC(O)CH_3$, триазолил, C_2 алкил, фенил, o -гидроксифенил или

-OCH₃.

В некоторых вариантах осуществления описано соединение, в котором гетероарил представляет собой замещенный гетероарил.

В некоторых вариантах осуществления описано соединение, в котором гетероарил имеет заместитель, представляющий собой галоген, -ОН, гетероарил, C₂-C₆-алкинил или -O(алкил).

В некоторых вариантах осуществления описано соединение, в котором гетероарил имеет заместитель, представляющий собой амид, арил или гидроксиарил.

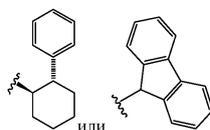
В некоторых вариантах осуществления описано соединение, в котором гетероарил имеет заместитель, представляющий собой F, Cl, Br, -ОН, триазолил, C₂ алкил или -OCH₃.

В некоторых вариантах осуществления описано соединение, в котором гетероарил имеет заместитель, представляющий собой F, Cl, Br, -ОН, I, -NHC(O)CH₃, триазолил, C₂ алкил, фенил, о-гидроксифенил или -OCH₃.

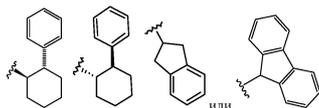
В некоторых вариантах осуществления описано соединение, в котором циклоалкил представляет собой замещенный циклоалкил.

В некоторых вариантах осуществления описано соединение, в котором циклоалкил имеет заместитель, представляющий собой фенил или конденсированную бензогруппу.

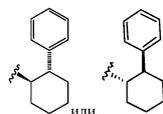
В некоторых вариантах осуществления описано соединение, в котором циклоалкил представляет собой:



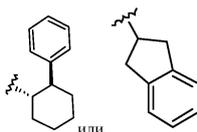
В некоторых вариантах осуществления описано соединение, в котором циклоалкил представляет собой



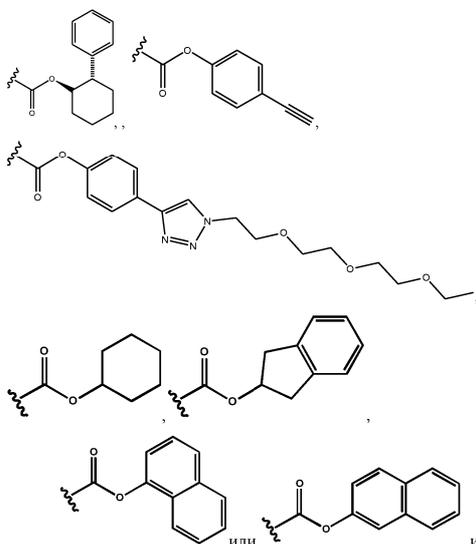
В некоторых вариантах осуществления описано соединение, в котором циклоалкил представляет собой



В некоторых вариантах осуществления описано соединение, в котором циклоалкил представляет собой



В некоторых вариантах осуществления описано соединение, в котором один из R₁ или R₂ представляет собой



другой из R₁ или R₂ представляет собой -C(=O)OH.

R_{12} , каждый, представляют собой -H; и R_7 и R_8 , каждый, представляют собой F, Br, Cl или $-OR_{15}$, где R_{15} представляет собой -H или C_{1-6} алкил.

В некоторых вариантах осуществления описано соединение, в котором R_3 , R_4 , R_6 , R_7 , R_8 , R_9 , R_{11} и R_{12} , каждый, представляют собой -H; и R_5 и R_{10} , каждый, представляют собой Cl или $-OR_{15}$, где R_{15} представляет собой -H или CH_3 .

В некоторых вариантах осуществления описано соединение, в котором R_3 , R_4 , R_7 , R_8 , R_9 и R_{12} , каждый, представляют собой -H; и R_5 , R_6 , R_{10} и R_{11} , каждый, представляют собой галоген или $-OR_{15}$, где R_{15} представляет собой -H, C_{1-10} алкил, C_{2-10} алкенил, C_{2-10} алкинилил или гетероарил.

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

В некоторых вариантах осуществления описано соединение, в котором R_3 , R_4 , R_7 , R_8 , R_9 и R_{12} , каждый, представляют собой -H; и R_5 , R_6 , R_{10} и R_{11} , каждый, представляют собой $-OR_{15}$, где R_{15} представляет собой -H или C_{1-6} алкил.

В некоторых вариантах осуществления описано соединение, в котором R_3 , R_4 , R_7 , R_8 , R_9 и R_{12} , каждый, представляют собой -H; и R_5 , R_6 , R_{10} и R_{11} , каждый, представляют собой $-OR_{15}$, где R_{15} представляет собой -H или CH_3 .

В некоторых вариантах осуществления описано соединение, в котором один из R_1 или R_2 представляет собой $-C(=O)OH$, а другой из R_1 или R_2 представляет собой $-C(=O)OR_{13}$ или $-C(=O)O$ -алкил- R_{14} , где R_{13} представляет собой циклоалкил или арил, и R_{14} представляет собой CF_3 или арил; и R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} , R_{11} и R_{12} , каждый независимо, представляют собой, H или $-OR_{15}$,

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

или его энантиомер или рацемат;

или его фармацевтически приемлемая соль.

В некоторых вариантах осуществления описано соединение, в котором один из R_1 или R_2 представляет собой $-C(=O)OH$, а другой из R_1 или R_2 представляет собой $-C(=O)OR_{13}$ или $-C(=O)O$ -алкил- R_{14} , где R_{13} представляет собой циклоалкил или арил, и R_{14} представляет собой CF_3 или арил; и R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} , R_{11} и R_{12} , каждый независимо, представляют собой, H или $-OR_{15}$,

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

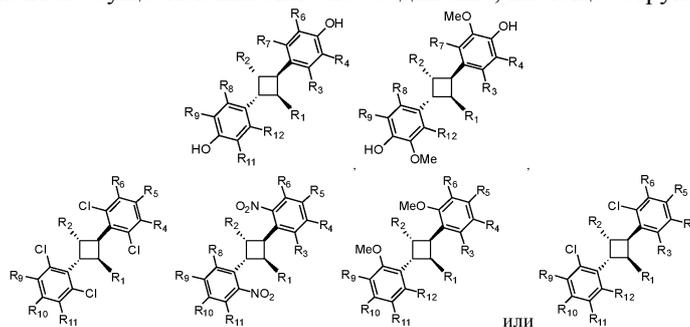
или его энантиомер или рацемат;

или его фармацевтически приемлемая соль.

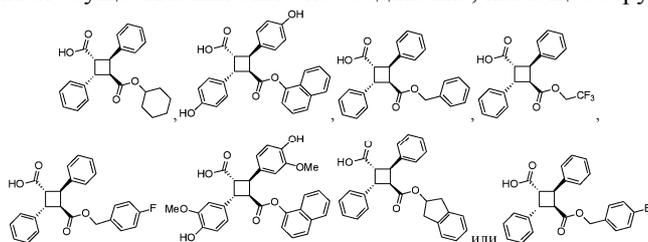
В некоторых вариантах осуществления описано соединение, в котором R_3 такой же как R_8 , R_4 такой же как R_9 , R_5 такой же как R_{10} , R_6 такой же как R_{11} , и R_7 такой же как R_{12} .

В некоторых вариантах осуществления описано соединение, в котором R_3 , R_7 и R_8 такие же как R_{12} , R_4 , R_6 , и R_9 такие же как R_{11} , и R_5 такой же как R_{10} .

В некоторых вариантах осуществления описано соединение, имеющее структуру



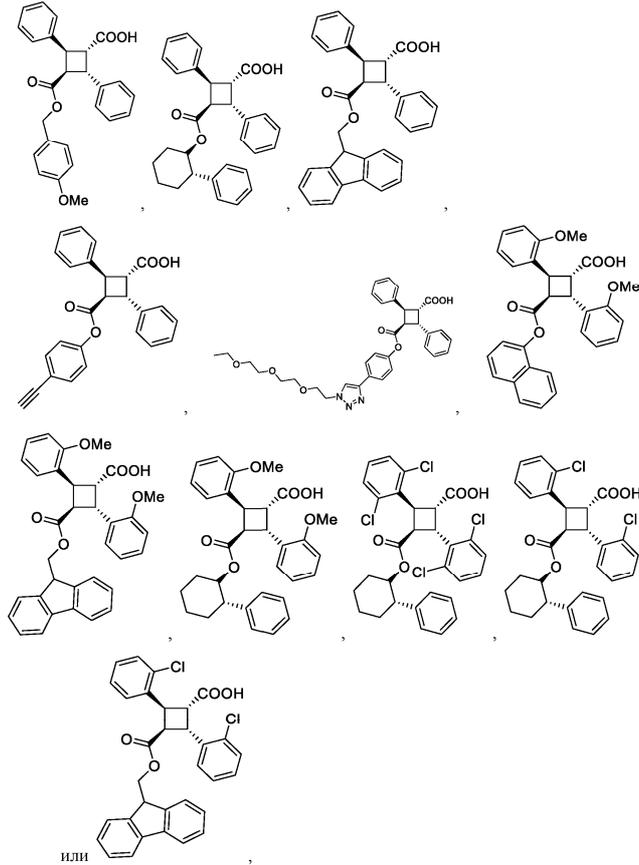
В некоторых вариантах осуществления описано соединение, имеющее структуру



или его энантиомер или рацемат;

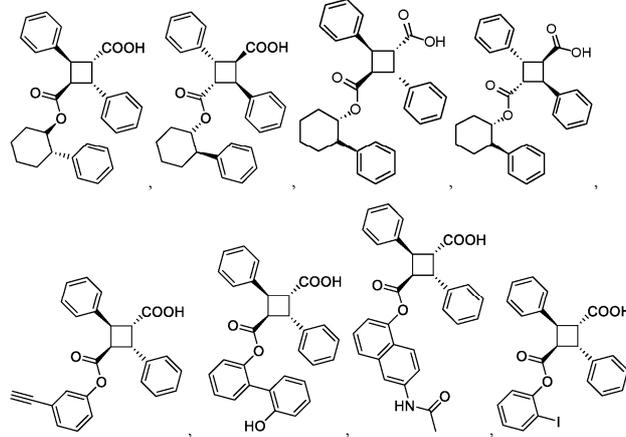
или его фармацевтически приемлемая соль.

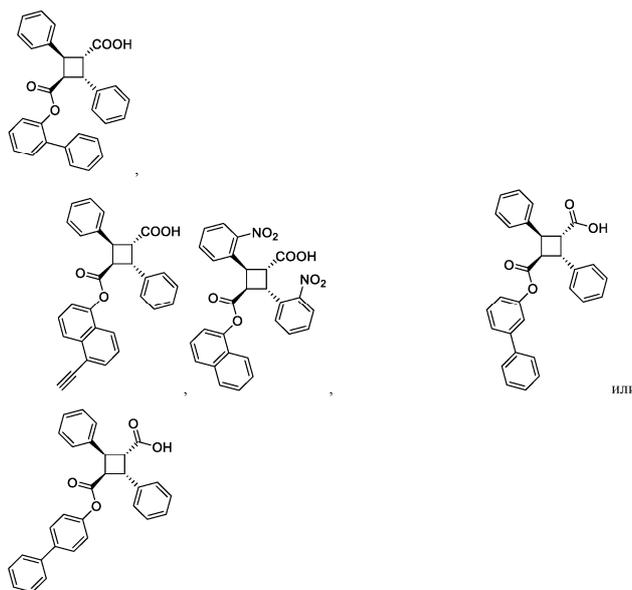
В некоторых вариантах осуществления описано соединение, имеющее структуру



или его энантиомер или рацемат;
или его фармацевтически приемлемая соль.

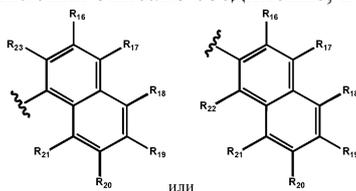
В некоторых вариантах осуществления описано соединение, имеющее структуру





или его энантиомер или рацемат;
или его фармацевтически приемлемая соль.

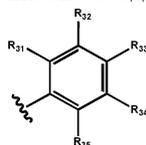
В некоторых вариантах осуществления описано соединение, в котором R_{13} представляет собой



где, каждый, из R_{16} , R_{17} , R_{18} , R_{19} , R_{20} , R_{21} , R_{22} и R_{23} , каждый независимо, представляют собой, H, галоген, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{NHR}_{24}$, $-\text{NR}_{24}\text{R}_{25}$, $-\text{SR}_{27}$, SO_2R_{28} , $-\text{OR}_{29}$, $-\text{CO}_2\text{R}_{30}$, CF_3 , -алкил- $\text{NR}_{24}\text{R}_{25}$, -алкил- OR_{29} , C_{1-10} алкил, C_{2-10} алкенил, C_{2-10} алкинил, арил, гетероарил или гетероцикл;

где R_{24} , R_{25} , R_{26} , R_{21} , R_{27} , R_{28} , R_{29} и R_{30} , каждый независимо, представляют собой, H, CF_3 , C_{1-10} алкил, C_{2-10} алкенил, C_{2-10} алкинил, гетероалкил, циклогетероалкил, арил, гетероарил или гетероцикл.

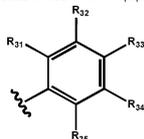
В некоторых вариантах осуществления описано соединение, в котором R_{13} представляет собой



где, каждый, из R_{31} , R_{32} , R_{33} , R_{34} и R_{35} , каждый независимо, представляют собой, H, галоген, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{NHR}_{24}$, $-\text{NR}_{24}\text{R}_{25}$, $-\text{SR}_{27}$, SO_2R_{28} , $-\text{OR}_{29}$, $-\text{CO}_2\text{R}_{30}$, CF_3 , -алкил- $\text{NR}_{24}\text{R}_{25}$, -алкил- OR_{29} , C_{1-10} алкил, C_{2-10} алкенил, C_{2-10} алкинил, арил, гетероарил или гетероцикл;

где R_{24} , R_{25} , R_{26} , R_{21} , R_{27} , R_{28} , R_{29} и R_{30} , каждый независимо, представляют собой, H, CF_3 , C_{1-10} алкил, C_{2-10} алкенил, C_{2-10} алкинил, гетероалкил, циклогетероалкил, арил, гетероарил или гетероцикл.

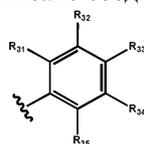
В некоторых вариантах осуществления описано соединение, в котором R_{14} представляет собой



где, каждый, из R_{31} , R_{32} , R_{33} , R_{34} и R_{35} , каждый независимо, представляют собой, H, галоген, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{NHR}_{24}$, $-\text{NR}_{24}\text{R}_{25}$, $-\text{SR}_{27}$, SO_2R_{28} , $-\text{OR}_{29}$, $-\text{CO}_2\text{R}_{30}$, CF_3 , -алкил- $\text{NR}_{24}\text{R}_{25}$, -алкил- OR_{29} , C_{1-10} алкил, C_{2-10} алкенил, C_{2-10} алкинил, арил, гетероарил или гетероцикл;

где R_{24} , R_{25} , R_{26} , R_{21} , R_{27} , R_{28} , R_{29} и R_{30} , каждый независимо, представляют собой, H, CF_3 , C_{1-10} алкил, C_{2-10} алкенил, C_{2-10} алкинил, гетероалкил, циклогетероалкил, арил, гетероарил или гетероцикл.

В некоторых вариантах осуществления описано соединение, в котором R_{14} представляет собой



где, каждый, из R_{31} , R_{32} , R_{34} и R_{35} , каждый независимо, представляют собой, H, галоген, $-NO_2$, $-CN$, $-NHR_{24}$, $-NR_{24}R_{25}$, $-SR_{27}$, SO_2R_{28} , $-OR_{29}$, $-CO_2R_{30}$, CF_3 , $-алкил-NR_{24}R_{25}$, $-алкил-OR_{29}$, $C_{1-10}алкил$, $C_{2-10}алкенил$, $C_{2-10}алкинил$, арил, гетероарил, или гетероцикл;

где R_{24} , R_{25} , R_{26} , R_{21} , R_{27} , R_{28} , R_{29} и R_{30} , каждый независимо, представляют собой H, CF_3 , $C_{1-10}алкил$, $C_{2-10}алкенил$, $C_{2-10}алкинил$, гетероалкил, циклогетероалкил, арил, гетероарил или гетероцикл; и

R_3 представляет собой галоген или $-OR_{29}$,

где R_{29} представляет собой H или $C_{1-10}алкил$,

В некоторых вариантах осуществления триазол имеет заместитель, представляющий собой полиэфир.

В некоторых вариантах осуществления R_{13} отличается от нафтила. В некоторых вариантах осуществления R_{14} отличается от нафтила. В некоторых вариантах осуществления R_{13} и R_{14} , оба, отличаются от нафтила.

В некоторых вариантах осуществления R_{13} представляет собой циклоалкил, или моноарил.

В некоторых вариантах осуществления R_{14} представляет собой CF_3 или арил.

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

где R_{14} представляет собой CF_3 или арил и алкил в $-C(=O)O-алкил-R_{14}$ является неразветвленным.

В настоящем изобретении также описана фармацевтическая композиция, содержащая соединение по настоящему изобретению и фармацевтически приемлемый носитель.

В настоящем изобретении также описана соль любого из описанных выше соединений.

В настоящем изобретении также описан сложный эфир любого из описанных выше соединений.

В настоящем изобретении также описан энантиомер любого из описанных выше соединений.

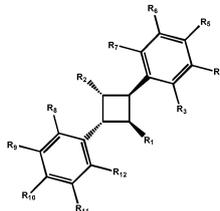
В некоторых вариантах осуществления описан способ ингибирования активности белка, связывающего жирные кислоты (FABP), включающий контакт FABP с соединением по настоящему изобретению.

В некоторых вариантах осуществления описан способ, в котором соединение по настоящему изобретению ингибирует связывание FABP лиганда с FABP.

В некоторых вариантах осуществления описан способ, в котором FABP лиганд представляет собой эндоканнабиноидный лиганд.

В некоторых вариантах осуществления описан способ, в котором FABP лиганд представляет собой анандамид (AEA) или 2-арахидоноилглицерин (2-AG).

В некоторых вариантах осуществления описан способ ингибирования активности белка, связывающего жирные кислоты (FABP), включающий контакт FABP с соединением, имеющим структуру



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

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

R_{14} представляет собой CF_3 или арил; и

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

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

где алкил в $-C(=O)O-алкил-R_{14}$ представляет собой $C_1-C_6-алкил$;

где арил представляет собой устойчивое моноциклическое, бициклическое или полициклическое углеродное кольцо, содержащее до 10 атомов в каждом кольце, где по меньшей мере одно кольцо является ароматическим, и может быть незамещенным или замещенным;

где циклоалкил означает циклические алканы, содержащие от 3 до 8 атомов углерода и может быть незамещенным или замещенным;

где гетероарил означает устойчивое моноциклическое, бициклическое или полициклическое кольцо, содержащее до 10 атомов в каждом кольце, где по меньшей мере одно кольцо является ароматическим и содержит от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из O, N и S;

где когда один из R_1 или R_2 представляет собой $-C(=O)OH$, и R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} , R_{11} и R_{12} , каждый, представляют собой H, тогда другой из R_1 или R_2 отличается от $-C(=O)OR_{13}$, где R_{13} представляет собой 1-нафтил или 2-нафтил или $-C(=O)O-алкил-R_{14}$, где алкил представляет собой разветвленный C_2 алкил, и R_{14} представляет собой фенил,

или с его энантиомером или рацематом;

или с его фармацевтически приемлемой солью.

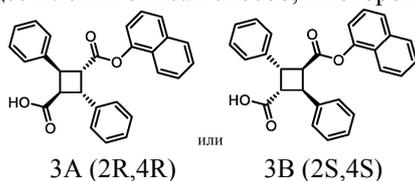
В некоторых вариантах осуществления описан указанный способ, в котором соединение по настоящему изобретению ингибирует связывание FABP лиганда с FABP.

В некоторых вариантах осуществления описан указанный способ, в котором FABP лиганд представляет собой эндоканнабиноидный лиганд.

В некоторых вариантах осуществления описан указанный способ, в котором FABP лиганд представляет собой анандамид (AEA) или 2-арахидоноилглицерин (2-AG).

В некоторых вариантах осуществления описан указанный способ, в котором когда один из R_1 или R_2 представляет собой $-C(=O)OH$, и $R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}$ и R_{12} , каждый, представляют собой H, тогда другой из R_1 или R_2 отличается от $-C(=O)OR_{13}$, где R_{13} представляет собой 1-нафталин или 2-нафталин или $-C(=O)O$ -алкил- R_{14} , где алкил представляет собой C_2 алкил, и R_{14} представляет собой фенил.

В некоторых вариантах осуществления описан способ, в котором соединение имеет структуру



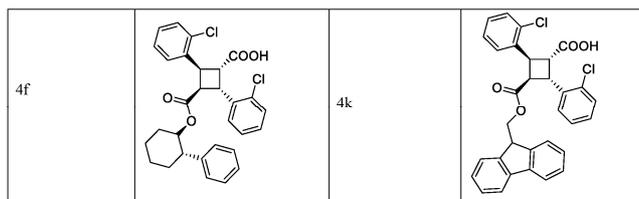
или его фармацевтически приемлемая соль.

Соединение 3 представляет собой рацемическую смесь изображенных выше соединений 3A и 3B.

Соединения по настоящему изобретению включают следующие.

Соединение	Структура соединения	Соединение	Структура соединения
3f		3m	
4d		3c	
3a		3d	
3r		3l	
3b		3f	

3l-A		3t	
3l-B		3j	
3q		3o	
3k		3e	
3g		4b	
3p		4a	
4j		3i	
4e		3h	
4g		4c	



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

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

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

В некоторых вариантах осуществления описан способ ингибирования активности белка, связывающего жирные кислоты (FABP), где соединение ингибирует связывание FABP лиганда с FABP.

В некоторых вариантах осуществления описан способ ингибирования активности белка, связывающего жирные кислоты (FABP), где FABP лиганд представляет собой эндоканнабиноидный лиганд.

В некоторых вариантах осуществления описан способ ингибирования активности белка, связывающего жирные кислоты (FABP), где FABP лиганд представляет собой анандамид (AEA) или 2-арахидоноилглицерин (2-AG).

В некоторых вариантах осуществления описан способ лечения неврологического расстройства, которое негативно воздействует по меньшей мере на одно из следующих: движение, память, настроение, аппетит, ноцицепция, эндокринная регуляция, терморегуляция, чувственное восприятие или когнитивные функции.

В некоторых вариантах осуществления описан способ лечения неврологического расстройства, связанного с наркотической зависимостью, депрессией, компульсивным поведением, невропатической болью или двигательным расстройством.

В некоторых вариантах осуществления описан способ лечения наркотической зависимости, депрессии, компульсивного поведения, невропатической боли, воспалительной боли или двигательного расстройства.

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

В некоторых вариантах осуществления описан способ лечения субъекта, страдающего от неврологического расстройства, которое негативно воздействует по меньшей мере на одно из следующих: движение, память, настроение, аппетит, ноцицепция, эндокринная регуляция, терморегуляция, чувственное восприятие или когнитивные функции, включающий введение субъекту соединения по настоящему изобретению.

В некоторых вариантах осуществления описан способ лечения субъекта, страдающего от неврологического расстройства, связанного с наркотической зависимостью, депрессией, компульсивным поведением, невропатической болью или двигательным расстройством, включающий введение субъекту соединения по настоящему изобретению.

В некоторых вариантах осуществления описан способ лечения субъекта, страдающего от наркотической зависимости, депрессии, компульсивного поведения, невропатической боли, воспалительной боли или двигательного расстройства, включающий введение субъекту соединения по настоящему изобретению.

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

При использовании в настоящем тексте, термин "эндоканнабиноид" включает любую молекулу, активирующую каннабиноидные рецепторы. Примерами таких рецепторов являются CB1 и CB2. Примерами эндоканнабиноидов являются арахидоноил этаноламид (AEA) и 2-арахидоноил глицерин (2-AG).

При использовании в настоящем тексте термин "белок, связывающий жирные кислоты" или "БСЖК" или "FABP" означает белки, связывающие жирные кислоты (FABP), которые играют роль внутриклеточных транспортеров, переносящих каннабиноиды (и, в широком смысле, амиды жирных кислот (FAA)) к FAАН, где каннабиноиды гидролизуются и разлагаются. Кроме того, поглощение эндоканнабиноидов (и, в широком смысле, FAA) клеткой и последующий гидролиз эндоканнабиноидов (и, в широком смысле, FAA) усиливается под действием FABP, и ингибирование взаимодействия эндоканнабиноидов (и, в широком смысле, FAA) с FABP уменьшает поглощение клеткой эндоканнабиноидов (и, в широком смысле, FAA) и их гидролиз. FABP белки включают, например, белок 1, связывающий жирные кислоты (FABP 1), белок 2, связывающий жирные кислоты (FABP 2), белок 3, связывающий жирные ки-

слоты (FABP 3), белок 4, связывающий жирные кислоты (FABP 4), белок 5, связывающий жирные кислоты (FABP 5), белок 6, связывающий жирные кислоты (FABP 6), белок 7, связывающий жирные кислоты (FABP 7), белок 8, связывающий жирные кислоты (FABP 8), белок 9, связывающий жирные кислоты (FABP 9), белок 10, связывающий жирные кислоты (FABP 10), белок 11, связывающий жирные кислоты (FABP 11), белок FABP 5-like 1, связывающий жирные кислоты (FABP 5-like 1), белок 5-like 2, связывающий жирные кислоты (FABP 5-like 2), белок 5-like 3, связывающий жирные кислоты (FABP 5-like 3), белок 5-like 4, связывающий жирные кислоты (FABP 5-like 4), белок 5-like 5, связывающий жирные кислоты (FABP 5-like 5), белок 5-like 6, связывающий жирные кислоты (FABP 5-like 6), и белок 5-like 7, связывающий жирные кислоты (FABP 5-like 7) (см. Chmurzynska et al. 2006 и Международную заявку на патент PCT WO 2010/083532 A1, содержание каждой из которых включено в настоящий текст посредством ссылки).

При использовании в настоящем тексте термин "терапевтическое средство" означает любое средство, которое может применяться для лечения заболевания или которое обеспечивает благоприятное для субъекта терапевтическое действие.

При использовании в настоящем тексте, выражение "ингибирует взаимодействие" означает любое нарушение, частичное или полное, естественного влияния FABP на метаболизм эндоканнабиноидов.

При использовании в настоящем тексте термин "активность" означает активацию, выработку, экспрессирование, синтез, внутриклеточное действие и/или патологический или аномальный эффект указанной молекулы, как вне, так и/или внутри клетки. Такие молекулы включают (но не ограничиваются только ими) цитокины, ферменты, факторы роста, профакторы роста, активные факторы роста и проферменты. Молекулы, такие как цитокины, ферменты, факторы роста, профакторы роста, активные факторы роста и проферменты, могут вырабатываться, экспрессироваться или синтезироваться внутри клетки, в которой они осуществляют свое действие. Такие молекулы могут также транспортироваться из клетки в межклеточный матрикс, где они могут оказывать действие на межклеточный матрикс или на соседние клетки. Следует понимать, что активация неактивных цитокинов, ферментов и проферментов может происходить внутри и/или вне клетки, и что как активные, так и неактивные формы могут присутствовать в любой точке внутри и/или вне клетки. Следует также понимать, что клетки могут иметь фоновый уровень таких молекул для нормального функционирования, и что аномально высокие или низкие концентрации таких активных молекул могут приводить к патологическим или аномальным эффектам, которые можно корректировать фармакологическим вмешательством.

При использовании в настоящем тексте термин "лечение" означает уменьшение, замедление, остановку, предотвращение, обращение или какое-либо иное положительное действие на развитие заболевания или нарушения, или на симптом заболевания или нарушения.

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

В некоторых вариантах осуществления, если в соединении по настоящему изобретению присутствует элемент хиральности или другая форма центра изомерии, все формы такого изомера или изомеров, включая энантиомеры и диастереомеры, входят в объем настоящего изобретения.

В некоторых вариантах осуществления, если в соединении по настоящему изобретению присутствует элемент хиральности или другая форма центра изомерии, только энантиомерные формы входят в объем настоящего изобретения.

Соединения, содержащие хиральный центр, можно применять в виде рацемической смеси, энантиомерно обогащенной смеси, или рацемическую смесь можно разделять с применением хорошо известных методов и использовать индивидуальный энантиомер. Соединения, описанные в настоящем изобретении, находятся в рацемической форме или в форме индивидуальных энантиомеров. В примере 6 описан способ получения индивидуальных энантиомеров каждого из описанных в настоящем тексте соединений. Способ получения индивидуальных энантиомеров описан также в WO 2014/015276, опубликованном 23 января 2014 г., содержание которого включено в настоящий текст посредством ссылки.

При использовании в настоящем тексте "энантиомеры" представляют собой неидентичные, несомещаемые зеркальные отражения друг друга. Для любого хирального соединения существует только одна пара энантиомеров. Энантиомеры можно разделить с применением известных методов, включая описанные в работе Pure and Applied Chemistry 69, 1469-1474, (1997) IUPAC.

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

Соединения по настоящему изобретению могут иметь спонтанные таутомерные формы. В случае, когда соединения могут существовать в разных таутомерных формах, таких как кето-енольная таутомерия, каждая таутомерная форма входит в объем настоящего изобретения, независимо от того наблюдается ли равновесие между формами или существует преимущественно одна форма.

На изображенных в настоящем тексте структурах соединений атомы водорода не показаны у атомов углерода, имеющих менее четырех связей с неводородными атомами.

Однако следует понимать, что у таких атомов углерода присутствует необходимое количество атомов водорода для удовлетворения правила октета.

В настоящем изобретении описаны также изотопные варианты описанных соединений, включая те случаи, когда изотопный атом представляет собой ^2H и/или когда изотопный атом представляет собой ^{13}C . Соответственно, в описанных в настоящем тексте соединениях водород может быть обогащен дейтериевым изотопом. Следует понимать, что настоящее изобретение охватывает все такие изотопные формы.

Следует понимать, что структуры, описанные в вариантах способов, представленных выше в настоящем тексте, могут быть такими же, как структуры соединений, описанных выше в настоящем тексте.

Следует понимать, что в случаях указания в настоящем тексте числового интервала, настоящее изобретение охватывает каждое числовое значение внутри интервала, включая нижний и верхний предел, если иное не указано особо.

За исключением специально оговоренных случаев, если структура соединения по настоящему изобретению включает асимметрический атом углерода, следует понимать, что данное соединение существует в виде рацемата, рацемической смеси и отдельного энантиомера. Все такие изомерные формы данных соединений входят в объем настоящего изобретения. За исключением специально оговоренных случаев, каждый, стереогенный атом углерода может иметь R или S конфигурацию. Соответственно, следует понимать, что изомеры, возникающие вследствие такой асимметрии (например, все энантиомеры и диастереомеры) входят в объем настоящего изобретения, если не указано иное. Такие изомеры можно получить в практически чистом виде классическими методами разделения и стереохимически контролируемым синтезом, например как описано в работе "Enantiomers, Racemates and Resolutions" by J. Jacques, A. Collet and S. Wilen, Pub. John Wiley & Sons, NY, 1981. Например, разделение можно осуществить методом препаративной хроматографии на хиральной колонке.

Настоящее изобретение охватывает также все изотопы атомов, присутствующих в описанных в настоящем изобретении соединениях. Изотопы включают атомы, имеющие одинаковый атомный номер, но различную массу. В качестве примера и не ограничиваясь только этим примером, изотопы водорода включают тритий и дейтерий. Изотопы углерода включают C-13 и C-14.

Следует отметить, что любое указание углерода в структурах в настоящей заявке, если нет дополнительных уточнений, включает все изотопы углерода, такие как ^{12}C , ^{13}C или ^{14}C . Кроме того, любые соединения, содержащие ^{13}C или ^{14}C , могут иметь структуру любого из соединений, описанных в настоящем тексте.

Следует также отметить, что любое указание водорода в структурах в настоящей заявке, если нет дополнительных уточнений, включает все изотопы водорода, такие как ^1H , ^2H или ^3H . Кроме того, любые соединения, содержащие ^2H или ^3H , могут иметь структуру любого из соединений, описанных в настоящем тексте.

Изотопно меченые соединения можно, в частности, получить обычными методами, известными квалифицированным специалистам в данной области, с использованием изотопно меченых реагентов вместо немеченых изотопами реагентов.

В соединениях, применяемых согласно способу по настоящему изобретению, заместители могут иметь или не иметь заместители, если иное не указано особо.

В соединениях, применяемых согласно способу по настоящему изобретению, алкильные, гетероалкильные, моноциклические, бициклические, арильные, гетероарильные и гетероциклические группы могут иметь дополнительные заместители вследствие замены одного или больше атомов водорода на альтернативные неводородные группы. Они включают (но не ограничиваются только ими) галоген, гидроксигруппу, меркаптогруппу, аминогруппу, карбоксигруппу, цианогруппу, карбамоильную группу, аминокарбамоильную и аминотиокарбамоильную группу.

Следует понимать, что заместители и расположение заместителей в соединениях, применяемых в способе по настоящему изобретению, могут быть выбраны квалифицированным специалистом в данной области для получения соединений, которые химически устойчивы и могут быть синтезированы известными в данной области способами из легко доступных исходных соединений. Если заместитель сам замещен более чем одной группой, следует понимать, что эти несколько групп могут находиться у одного атома углерода или у разных атомов углерода, при условии, что образуется устойчивая структура.

При выборе соединений, применяемых в способе по настоящему изобретению, квалифицированному специалисту в данной области будет понятно, что различные заместители, например R_1 , R_2 и т.д. следует выбирать в соответствии с хорошо известными принципами совместимости в химической структуре.

При использовании в настоящем тексте, термин "алкил" включает разветвленные и линейные насыщенные алифатические углеводородные группы, имеющие указанное число атомов углерода, и они могут быть замещенными или незамещенными. Так, C_1-C_n , как в " C_1-C_n алкил", включает индивидуальные группы, каждая из которых содержит 1, 2, ..., n-1 или n атомов углерода в линейном или разветвленном варианте расположения. Например, C_1-C_6 , как в " C_1-C_6 -алкил", включает индивидуальные группы, каждая из которых содержит 1, 2, 3, 4, 5 или 6 атомов углерода в линейном или разветвленном варианте расположения, и, в частности, включает метил, этил, n-пропил, изопропил, n-бутил, трет-бутил, пентил, гексил и октил.

При использовании в настоящем тексте, термин "алкенил" означает неароматический углеводородный радикал, линейный или разветвленный, содержащий по меньшей мере 1 углерод-углеродную двойную связь, при этом может присутствовать до максимально возможного количества неароматических углерод-углеродных двойных связей, и данный радикал может быть замещенным или незамещенным. Например, "C₂-C₆-алкенил" означает алкенильный радикал, содержащий 2, 3, 4, 5 или 6 атомов углерода и до 1, 2, 3, 4 или 5 углерод-углеродных двойных связей, соответственно. Алкенильные группы включают этенил, пропенил, бутенил и циклогексенил.

Термин "алкинил" означает углеводородный радикал, линейный или разветвленный, содержащий по меньшей мере 1 углерод-углеродную тройную связь, при этом может присутствовать до максимально возможного количества углерод-углеродных тройных связей, и данный радикал может быть замещенным или незамещенным. Например, "C₂-C₆-алкинил" означает алкинильный радикал, содержащий 2 или 3 атома углерода и 1 углерод-углеродную тройную связь, или содержащий 4 или 5 атомов углерода и до 2 углерод-углеродных тройных связей, или содержащий 6 атомов углерода и до 3 углерод-углеродных тройных связей. Алкинильные группы включают этинил, пропинил и бутинил.

Термины "алкилен", "алкенилен" и "алкинилен" означают, соответственно, двухвалентный алкановый, алкеновый и алкиновый радикал. Следует понимать, что алкилен, алкенилен и алкинилен могут быть линейными или разветвленными. Алкилен, алкенилен и алкинилен могут быть замещенными или незамещенными.

При использовании в настоящем тексте, термин "гетероалкил" включает разветвленные и линейные насыщенные алифатические углеводородные группы, содержащие указанное количество атомов углерода и по меньшей мере 1 гетероатом в составе основной или боковой цепи.

При использовании в настоящем тексте, термин "гетероцикл" или "гетероциклил" означает 5-10-членное неароматическое кольцо, содержащее от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из O, N и S, и включает бициклические группы. Таким образом, термин "гетероциклил" включает (но не ограничивается только ими) следующие группы: имидазолил, пиперазинил, пиперидинил, пирролидинил, морфолинил, тиоморфолинил, тетрагидропиранил, дигидропиперидинил, тетрагидротииофенил и т.п. Если гетероцикл содержит азот, следует понимать, что настоящее описание охватывает также его соответствующие N-оксиды.

При использовании в настоящем тексте, термин "циклоалкил" означает циклические алканы, содержащие от 3 до 8 атомов углерода или любое число атомов углерода в этом диапазоне (т.е., циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил или циклооктил).

При использовании в настоящем тексте, термин "моноцикл" включает любые устойчивые полиатомные углеродные кольца, содержащие до 10 атомов, и они могут быть незамещенными или замещенными. Примеры таких неароматических моноциклических элементов включают (но не ограничиваются только ими) циклобутил, циклопентил, циклогексил и циклогептил. Примеры таких ароматических моноциклических элементов включают (но не ограничиваются только им) фенил.

При использовании в настоящем тексте, термин "бицикл" включает любые устойчивые полиатомные углеродные кольца, содержащие до 10 атомов, которые сконденсированы с полиатомным углеродным кольцом, содержащим до 10 атомов, при этом каждое кольцо независимо может быть незамещенным или замещенным. Примеры таких неароматических бициклических элементов включают (но не ограничиваются только им) декагидронафталин. Примеры таких ароматических бициклических элементов включают (но не ограничиваются только им): нафталин.

При использовании в настоящем тексте, термин "арил" включает любое устойчивое моноциклическое, бициклическое или полициклическое углеродное кольцо, содержащее до 10 атомов в каждом кольце, где по меньшей мере одно кольцо является ароматическим, и может быть незамещенным или замещенным. Примеры таких арильных элементов включают фенил, п-толуенил (4-метилфенил), нафтил, тетрагидронафтил, инданил, бифенил, фенантринил, антринил или аценафтил. В случаях, когда арильный заместитель является бициклическим, и одно кольцо не является ароматическим, следует понимать, что присоединение данного заместителя осуществляется через ароматическое кольцо.

При использовании в настоящем тексте, термин "полициклический" относится к ненасыщенным или частично ненасыщенным структурам, состоящим из нескольких сконденсированных циклов, которые могут быть незамещенными или замещенными.

Термин "алкиларил" означает алкильные группы, как описано выше, в которых одна или больше связей с водородом заменены на связь с описанной выше арильной группой. Следует понимать, что "арилалкильная" группа связана с остальной частью молекулы через связь от алкильной группы, и что арильная группа играет роль заместителя у алкильной группы. Примеры арилалкильных фрагментов включают (но не ограничиваются только ими) бензил (фенилметил), п-трифторметилбензил (4-трифторметил-фенилметил), 1-фенилэтил, 2-фенилэтил, 3-фенилпропил, 2-фенилпропил и т.п.

Термин "гетероарил", при использовании в настоящем тексте, означает устойчивое моноциклическое, бициклическое или полициклическое кольцо, содержащее до 10 атомов в каждом кольце, где по меньшей мере одно кольцо является ароматическим и содержит от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из O, N и S. Бициклические ароматические гетероарильные группы включают фе-

нильные, пиридиновые, пиримидиновые или пиридазиновые кольца, которые (а) сконденсированы с 6-членным ароматическим (ненасыщенным) гетероциклическим кольцом, содержащим один атом азота; (b) сконденсированы с 5- или 6-членным ароматическим (ненасыщенным) гетероциклическим кольцом, содержащим два атома азота; (с) сконденсированы с 5-членным ароматическим (ненасыщенным) гетероциклическим кольцом, содержащим один атом азота вместе с одним атомом кислорода или одним атомом серы; или (d) сконденсированы с 5-членным ароматическим (ненасыщенным) гетероциклическим кольцом, содержащим один гетероатом, выбранный из O, N или S. Гетероарильные группы в рамках настоящего изобретения включают (но не ограничиваются только ими): бензоимидазолил, бензофуранил, бензофуразанил, бензопиразолил, бензотриазолил, бензотиофенил, бензоксазолил, карбазолил, карболинил, циннолинил, фуранил, индолинил, индолил, индолазинил, индазолил, изобензофуранил, изоиндолил, изохинолил, изотиазолил, изоксазолил, нафтопиридинил, оксадиазолил, оксазолил, оксазолин, изоксазолин, оксетанил, пиранил, пиразинил, пиразолил, пиридазинил, пиридопиридинил, пиридазинил, пиридил, пиримидил, пирролил, хиназолинил, хинолил, хиноксалинил, тетразолил, тетразолопиридил, тиadiaзолил, тиазолил, тиенил, триазолил, азетидинил, азиридинил, 1,4-диоксанил, гескагидроазепинил, дигидробензоимидазолил, дигидробензофуранил, дигидробензотиофенил, дигидробензоксазолил, дигидрофуранил, дигидроимидазолил, дигидроиндолил, дигидроизооксазолил, дигидроизотиазолил, дигидрооксадиазолил, дигидрооксазолил, дигидропиразинил, дигидропиразолил, дигидропиридинил, дигидропиримидинил, дигидропирролил, дигидрохинолинил, дигидротетразолил, дигидротиадиолил, дигидротиазолил, дигидротиенил, дигидротриазолил, дигидроазетидинил, метилendioксибензоил, тетрагидрофуранил, тетрагидротиенил, акридинил, карбазолил, циннолинил, хиноксалинил, пиразолил, индолил, бензотриазолил, бензотиазолил, бензоксазолил, изоксазолил, изотиазолил, фуранил, тиенил, бензотиенил, бензофуранил, хинолинил, изохинолинил, оксазолил, изоксазолил, индолил, пиразинил, пиридазинил, пиридинил, пиримидинил, пирролил, тетрагидрохинолин. В случаях, когда гетероарильный заместитель является бициклическим, и одно кольцо неароматическое или не содержит гетероатомов, следует понимать, что присоединение осуществляется через ароматическое кольцо или через кольцо, содержащее гетероатом, соответственно. Если гетероарил содержит атомы азота, следует понимать, что настоящее изобретение включает также соответствующие N-оксиды.

Термин "алкилгетероарил" означает алкильные группы, как описано выше, в которых одна или больше связей с водородом заменены на связь с описанной выше гетероарильной группой. Следует понимать, что "алкилгетероарильная" группа соединена с остальной частью молекулы через связь от алкильной группы, и что гетероарильная группа играет роль заместителя в алкильной группе. Примеры алкилгетероарильных фрагментов включают (но не ограничиваются только ими) $-\text{CH}_2-(\text{C}_3\text{H}_4\text{N})$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-(\text{C}_5\text{H}_4\text{N})$ и т.п.

Термин "гетероцикл" или "гетероциклил" означает моно- или полициклическую систему, которая может быть насыщенной или содержать одну или две точки ненасыщенности, и которая содержит один или больше гетероатомов. Предпочтительные гетероатомы включают N, O и/или S, включая N-оксиды, оксиды и диоксиды по атому серы. Предпочтительно, цикл является 3-10-членным и является насыщенным или содержит одну или две точки ненасыщенности. Гетероцикл может быть незамещенным или замещенным, при этом допустимы несколько точек ненасыщенности. Такие циклы могут необязательно быть сконденсированы с одним или больше другими "гетероциклическими" кольцами (кольцом), гетероарильными циклами (циклом), арильными циклами (циклом), или циклоалкильными циклами (циклом). Примеры гетероциклов включают (но не ограничиваются только ими) тетрагидрофуран, пиран, 1,4-диоксан, 1,3-диоксан, пиперидин, пиперазин, пирролидин, морфолин, тиоморфолин, тетрагидротиопиран, тетрагидротиофен, 1,3-оксатиолан и т.п.

Алкильные, алкенильные, алкинильные, арильные, гетероарильные и гетероциклильные заместители могут быть замещенными или незамещенными, если иное не указано особо. В соединениях по настоящему изобретению, алкильные, алкенильные, алкинильные, арильные, гетероциклильные и гетероарильные группы могут быть дополнительно замещены посредством замены одного или больше атомов водорода на альтернативные неводородные группы. Они включают (но не ограничиваются только ими) галоген, гидроксигруппу, меркаптогруппу, аминогруппу, карбоксигруппу, цианогруппу и карбамоильную группу.

При использовании в настоящем тексте термин "галоген" означает F, Cl, Br и I.

Термины "замещение", "замещенный" и "заместитель" относятся к описанной выше функциональной группе, в которой одна или больше связей с атомом водорода заменены на связь с неводородным или неуглеродным атомом, при условии, что сохраняются нормальные значения валентностей и что такая замена приводит к устойчивому соединению. Замещенные группы включают также группы, в которых одна или больше связей с атомами углерода или водорода заменены на одну или больше связей, включая двойные или тройные связи, с гетероатомом. Примеры групп-заместителей включают описанные функциональные группы, галогены (т.е. F, Cl, Br и I); алкильные группы, такие как метил, этил, n-пропил, изопропил, n-бутил, трет-бутил и трифторметил; гидроксил; алкоксигруппы, такие как метокс-, этокси-, n-пропокси- и изопропоксигруппы; арилоксигруппы, такие как феноксигруппы; арилалкилоксигруппы, такие как бензилокси-(фенилметокси) и p-трифторметилбензилокси-(4-трифторметилфенилметокси)

группы; гетероарилксогруппы; сульфонильные группы, такие как трифторметансульфонил, метансульфонил и *p*-толуолсульфонил; нитрогруппа, нитрозил; меркаптогруппа; сульфанильные группы, такие как метилсульфанил, этилсульфанил и пропилсульфанил; цианогруппа; аминогруппы, такие как amino-, метиламино-, диметиламино-, этиламино- и диэтиламиногруппа; и карбоксил. Когда описаны или заявлены несколько фрагментов-заместителей, замещенное соединение может быть независимо замещено одним или больше из описанных или заявленных фрагментов-заместителей, однократно или несколько раз. Под выражением "независимо замещено" понимается, что указанные (два или больше) заместители могут быть одинаковыми или разными.

Термин "толил" относится к одной из трех изомерных групп C_6H_5 -, являющихся производными толуола.

Термин "нафталин" означает бициклический ароматический углеводород, состоящий из сопряженной пары бензольных колец.

Следует понимать, что заместители и расположение заместителей в соединениях по настоящему изобретению могут быть выбраны квалифицированным специалистом в данной области для получения соединений, которые химически устойчивы и могут быть синтезированы известными в данной области способами из легкодоступных исходных соединений. Если заместитель сам замещен более чем одной группой, следует понимать, что эти несколько групп могут находиться у одного атома углерода или у разных атомов углерода, при условии, что образуется устойчивая структура.

При выборе соединений по настоящему изобретению, квалифицированному специалисту в данной области будет понятно, что различные заместители, например R_1 , R_2 и т.д. следует выбирать в соответствии с хорошо известными принципами совместимости в химической структуре. Различные группы R , присоединенные к ароматическим кольцам описанных в настоящем тексте соединений, можно добавлять к указанным кольцам стандартными способами, например, описанными в работе *Advanced Organic Chemistry: Part B: Reaction and Synthesis*, Francis Carey and Richard Sundberg, (Springer) 5th ed. Edition. (2007), содержание которой включено в настоящий текст посредством ссылки.

Соединения, применяемые в способе по настоящему изобретению, можно получить способами, хорошо известными в органическом синтезе и знакомыми квалифицированному специалисту в данной области. Однако это может быть не единственным путем синтеза или получения целевых соединений.

Соединения, применяемые в способе по настоящему изобретению, можно получить по методикам, описанным в *Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry*, A.I. Vogel, A.R. Tatchell, B.S. Furnis, A.J. Hannaford, P.W.G. Smith, (Prentice Hall) 5th Edition (1996), *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*, Michael B. Smith, Jerry March, (Wiley-Interscience) 5th Edition (2007), и в приведенных там литературных источниках, которые включены в настоящий текст посредством ссылки. Однако это может быть не единственным путем синтеза или получения целевых соединений.

Другой аспект настоящего изобретения представляет собой соединение, применяемое в способе по настоящему изобретению, в составе фармацевтической композиции.

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

При использовании в настоящем тексте, термин "фармацевтически активный агент" означает любое вещество или соединение, которое подходит для введения субъекту и обладает биологической активностью или оказывает другой прямой эффект в лечении, облегчении, диагностировании или профилактике заболевания, или воздействует на структуру или какую-либо функцию субъекта. Фармацевтически активные агенты включают (но не ограничиваются только ими) вещества и соединения, описанные в *Physicians' Desk Reference (PDR Network, LLC; 64th edition; November 15, 2009)* и "Approved Drug Products with Therapeutic Equivalence Evaluations" (U.S. Department Of Health and Human Services, 30th edition, 2010), которые включены в настоящий текст посредством ссылки. Фармацевтически активные агенты, которые имеют карбоксильные группы, могут быть модифицированы согласно настоящему изобретению с помощью стандартных реакций этерификации и способов, легко доступных и известных квалифицированным специалистам в области химического синтеза. Когда фармацевтически активный агент не содержит карбоксильную группу, квалифицированный специалист в данной области может спланировать синтез и ввести карбоксильную группу в фармацевтически активный агент, и далее можно провести этерификацию, при условии, что такая модификация не мешает проявлению биологической активности данного фармацевтически активного агента.

Соединения, применяемые в способе по настоящему изобретению, могут находиться в солевой форме. При использовании в настоящем тексте, "соль" представляет собой соль описанных соединений, которая была модифицирована посредством получения солей указанных соединений с кислотой или основанием. В случае соединений, применяемых для лечения инфекции или заболевания, вызываемого патогеном, соль должна быть фармацевтически приемлемой. Примеры фармацевтически приемлемых солей включают (но не ограничиваются только ими) соли минеральных или органических кислот с основными остатками, такими как амины; щелочные или органические соли с кислотными остатками, такими как фенолы. Соли можно получать с применением органической или неорганической кислоты. Такие соли с кислотами представляют собой хлориды, бромиды, сульфаты, нитраты, фосфаты, сульфонаты,

формиаты, тартраты, малеаты, малаты, цитраты, бензоаты, салицилаты, аскорбаты и т.п. Фенолятные соли представляют собой соли с щелочно-земельными металлами, натрием, калием или литием. Термин "фармацевтически приемлемая соль" в этом отношении относится к относительно нетоксичным солям соединений по настоящему изобретению с неорганическими и органическими кислотами или образующимся при добавлении основания. Эти соли можно получать *in situ* при финальном выделении и очистке соединений по настоящему изобретению, или путем отдельной реакции очищенного соединения по настоящему изобретению в форме свободного основания или кислоты с подходящей органической или неорганической кислотой или основанием, и выделения полученной таким образом соли. Репрезентативные соли включают гидробромидные, гидрохлоридные, сульфатные, бисульфатные, фосфатные, нитратные, ацетатные, валератные, олеатные, пальмитатные, стеаратные, лауратные, бензоатные, лактатные, фосфатные, тозилатные, цитратные, малеатные, фумаратные, сукцинатные, тартратные, нафтилатные, мезилатные, глюкогептонатные, лактобионатные и лаурилсульфонатные соли и т.п. (см., например, Berge et al. (1977) "Pharmaceutical Salts", J. Pharm. Sci. 66:1-19).

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

Соединения, применяемые в способе по настоящему изобретению, можно вводить в различных формах, включая формы, подробно описанные в настоящем тексте. Лечение с применением соединения по настоящему изобретению может представлять собой компонент комбинированной терапии или вспомогательной терапии, т.е. субъект или пациент, нуждающийся в лекарственном средстве, получает другое лекарственное средство против определенного заболевания в комбинации с одним или больше соединениями по настоящему изобретению. Такая комбинированная терапия может осуществляться последовательно, пациент получает сначала одно лекарственное средство и затем другое, или оба лекарственных средства могут вводиться одновременно. Их можно вводить независимо одним и тем же способом или двумя или больше разными способами введения, в зависимости от применяемой дозированной формы.

При использовании в настоящем тексте, "фармацевтически приемлемый носитель" означает фармацевтически приемлемый растворитель, суспендирующий агент или носитель для введения соединений по настоящему изобретению животным или людям. Носитель может быть жидким или твердым, и его выбирают с учетом планируемого способа введения. Липосомы также представляют собой фармацевтически приемлемый носитель, так же как и носители с замедленным высвобождением.

Дозировка вводимых для лечения соединений будет варьироваться в зависимости от таких факторов, как фармакодинамические характеристики конкретного хемотерапевтического средства и способ его введения; возраст, пол, уровень метаболизма, эффективность всасывания, состояние здоровья и вес пациента; природа и степень тяжести симптомов; другие параллельно применяемые методы лечения; частота введения и желаемый терапевтический эффект.

Дозированная форма соединений, применяемых в способе по настоящему изобретению, может содержать только указанное соединение или его смеси с дополнительными противоопухолевыми агентами. Соединения можно вводить в виде дозированных форм для перорального введения, таких как таблетки, капсулы, пилюли, порошки, гранулы, эликсиры, настойки, суспензии, сиропы и эмульсии. Соединения можно также вводить внутривенно (струйное или инфузионное введение), интраперитонеально, подкожно или внутримышечно, или вводить напрямую, например посредством инъекции, местного нанесения или другими способами, внутрь или наружно на сайт заболевания или поражения; все применяемые дозированные формы хорошо известны квалифицированным специалистам в области фармацевтики.

Соединения, применяемые в способе по настоящему изобретению, можно вводить в смеси с подходящими фармацевтическими разбавителями, наполнителями, вспомогательными соединениями, или в носителях, таких как новые программируемые многокамерные наносферы с замедленным высвобождением (в целом именуемые в настоящем тексте фармацевтически приемлемым носителем), надлежащим образом выбранными в соответствии с планируемым способом введения и с общепринятой фармацевтической практикой. Форма для однократного приема имеет вид, подходящий для перорального, назального, ректального, наружного, внутривенного или прямого инъекционного, или для парентерального введения. Соединения можно вводить в чистом виде или в смеси с фармацевтически приемлемым носителем. Этот носитель может быть твердым или жидким, и тип носителя в целом выбирают в зависимости от планируемого способа введения. Действующее вещество можно вводить совместно в форме таблетки или капсулы, липосомы, в виде гранулированного порошка или в жидкой форме. Примеры подходящих твердых носителей включают лактозу, сахарозу, желатин и агар. Капсулы и таблетки легко приготовить, и их можно сделать легкими для проглатывания или жевания; другие твердые формы включают гранулы и порошки. Таблетки могут содержать подходящие связующие вещества, лубриканты, разбавители, разрыхлители, красители, ароматизаторы, антислеживающие добавки и вещества, понижающие температуру замерзания. Примеры подходящих жидких дозированных форм включают растворы или суспензии в воде, фармацевтически приемлемых жирах и маслах, спиртах или других органических растворителях, включая сложные эфиры, эмульсии, сиропы или эликсиры, суспензии, растворы и/или суспензии, приго-

товленные из нешипучих гранул, и шипучие препараты, приготовленные растворением шипучих гранул. Такие жидкие дозированные формы могут содержать, например, подходящие растворители, консерванты, эмульгаторы, суспендирующие добавки, разбавители, подсластители, загустители и вещества, понижающие температуру замерзания. Пероральные дозированные формы необязательно содержат ароматизаторы и красители. Парентеральные и внутривенные препараты могут также включать минералы и другие материалы для придания им совместимости с выбранным типом инъекции или системы доставки.

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

Таблетки могут содержать подходящие связующие вещества, лубриканты, разрыхлители, красители, ароматизаторы, антислеживающие добавки и вещества, снижающие температуру замерзания. Например, для перорального введения в однократной дозированной форме таблетки или капсулы, активный лекарственный компонент можно комбинировать с пероральным, нетоксичным, фармацевтически приемлемым инертным носителем, таким как лактоза, желатин, агар, крахмал, сахароза, глюкоза, метилцеллюлоза, стеарат магния, дикальция фосфат, сульфат кальция, маннит, сорбит и т.п. Подходящие связующие вещества включают крахмал, желатин, натуральные сахара, такие как глюкоза или бета-лактоза, кукурузные подсластители, натуральные и синтетические смолы, такие как смола акации, трагакантовая камедь или алгинат натрия, карбоксиметилцеллюлозу, полиэтиленгликоль, воска и т.п. Лубриканты, применяемые в таких дозированных формах, включают олеат натрия, стеарат натрия, стеарат магния, бензоат натрия, ацетат натрия, хлорид натрия и т.п. Разрыхлители включают (но не ограничиваются только ими) крахмал, метилцеллюлозу, агар, бентонит, ксантановую камедь и т.п.

Соединения, применяемые в способе по настоящему изобретению, можно также вводить в форме липосомной системы доставки, такой как маленькие моноламеллярные везикулы, большие моноламеллярные везикулы и многоламеллярные везикулы. Липосомы можно формировать из различных фосфолипидов, таких как лецитин, сфингомиелин, протеолипиды, белок-инкапсулированные везикулы, или из холестерина, стеариламина или фосфатидилхолинов. Соединения можно вводить как компоненты эмульсий, нацеленных на определенные ткани.

Соединения, применяемые в способе по настоящему изобретению, можно также сшивать с растворимыми полимерами как нацеливаемыми носителями лекарств или как пролекарствами. Такие полимеры включают поливинилпирролидон, сополимер пирана, полигидроксилпропилметакриламид-фенол, полигидроксиэтиласпартамид-фенол или полиэтиленоксид-полилизин, замещенный пальмитоильными остатками. Кроме того, соединения можно сшивать с классом биоразлагаемых полимеров, которые могут обеспечить контролируемое высвобождение лекарственного средства, например полимолочная кислота, полигликолевая кислота, сополимеры полимолочной и полигликолевой кислоты, поли-эпсилон-капролактон, полигидроксимасляная кислота, полиортоэфир, полиацетали, полидигидропираны, полицианоацилаты и сшитые или амфипатические блок-сополимеры гидрогелей.

Желатиновые капсулы могут содержать активные ингредиенты и порошкообразные носители, такие как лактоза, крахмал, производные целлюлозы, стеарат магния, стеариновая кислота и т.п. Похожие разбавители можно применять для изготовления прессованных таблеток. Таблетки и капсулы можно производить в виде продуктов с немедленным высвобождением или в виде продуктов с замедленным высвобождением, чтобы обеспечить непрерывное высвобождение лекарственного средства в течение нескольких часов. На прессованные таблетки можно наносить покрытие из сахара или пленочное покрытие для маскировки любых неприятных вкусов и для защиты таблетки от воздействия атмосферы, или можно наносить на таблетки покрытие, растворяющееся в кишечнике, для селективного распада в желудочно-кишечном тракте.

Для перорального введения в виде жидкой дозированной формы, пероральные лекарственные компоненты комбинируют с подходящим для перорального приема нетоксичным фармацевтически приемлемым инертным носителем, таким как этанол, глицерин, вода и т.п. Примеры подходящих жидких дозированных форм включают растворы или суспензии в воде, фармацевтически приемлемых жирах или маслах, спиртах или других органических растворителях, включая сложные эфиры, эмульсии, сиропы или эликсиры, суспензии, растворы и/или суспензии, приготовленные из нешипучих гранул и шипучие препараты, приготовленные из шипучих гранул. Такие жидкие дозированные формы могут содержать,

например, подходящие растворители, консерванты, эмульгаторы, суспендирующие агенты, разбавители, подсластители, загустители и вещества, понижающие температуру плавления.

Жидкие дозированные формы для перорального введения могут содержать красители и ароматизаторы для улучшения согласия пациента. В целом, вода, подходящее масло, солевой раствор, водный раствор декстрозы (глюкозы) и растворы родственных Сахаров и гликоли, такие как пропиленгликоль или полиэтиленгликоли, являются подходящими носителями для растворов, предназначенных для парентерального введения. Растворы для парентерального введения предпочтительно содержат водорастворимую соль действующего вещества, подходящие стабилизаторы и, при необходимости, буферные вещества. Антиоксиданты, такие как бисульфит натрия, сульфит натрия или аскорбиновая кислота, по отдельности или в комбинации, являются подходящими стабилизаторами. Также применяют лимонную кислоту и ее соли и натриевую соль ЭДТА. Кроме того, растворы для парентерального введения могут содержать консерванты, такие как бензалконий хлорид, метил- или пропилпарабен и хлорбутанол. Подходящие фармацевтические носители описаны в Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, стандартном справочнике в данной области.

Соединения, применяемые в способе по настоящему изобретению, можно также вводить назально с применением подходящих назальных носителей, или чрескожно, применяя хорошо известные квалифицированному специалисту в данной области формы чрескожных пластырей. Для введения с помощью чрескожных систем доставки, введение должно быть предпочтительно непрерывным, без интервалов между введениями.

Формы для парентерального и внутривенного введения могут также включать минералы и другие материалы, такие как солютол и/или этанол, чтобы сделать их совместимыми с выбранным типом системы для инъекции или доставки.

Соединения и композиции по настоящему изобретению можно вводить в составе дозированных форм для перорального приема, таких как таблетки, капсулы, пилюли, порошки, гранулы, эликсиры, настойки, суспензии, сиропы и эмульсии. Соединения по настоящему изобретению можно также вводить внутривенно (струйное или инфузионное введение), интраперитонеально, подкожно или внутримышечно, или вводить напрямую, например посредством местного нанесения, инъекции или другими способами, на пораженную область, такую как рана, включая поражения кожи; все применяемые дозированные формы хорошо известны квалифицированным специалистам в области фармацевтики.

Частные примеры фармацевтически приемлемых носителей и вспомогательных веществ, которые можно применять для приготовления дозированных форм для перорального приема по настоящему изобретению, описаны в Патенте США № 3,903,297, выданном Robert 2 сентября 1975г. Методики и композиции для приготовления дозированных форм, которые могут применяться по настоящему изобретению, описаны в следующих литературных источниках: 7 Modern Pharmaceutics, Chapters 9 and 10 (Banker & Rhodes, Editors, 1979); Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets (Lieberman et al., 1981); Ansel, Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms 2nd Edition (1976); Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th ed. (Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985); Advances in Pharmaceutical Sciences (David Ganderton, Trevor Jones, Eds., 1992); Advances in Pharmaceutical Sciences Vol 7. (David Ganderton, Trevor Jones, James McGinity, Eds., 1995); Aqueous Polymeric Coatings for Pharmaceutical Dosage Forms (Drugs and the Pharmaceutical Sciences, Series 36 (James McGinity, Ed., 1989); Pharmaceutical Particulate Carriers: Therapeutic Applications: Drugs and the Pharmaceutical Sciences, Vol. 61 (Alain Rolland, Ed., 1993); Drug Delivery to the Gastrointestinal Tract (Ellis Horwood Books in the Biological Sciences. Series in Pharmaceutical Technology; J. G. Hardy, S.S. Davis, Clive G. Wilson, Eds.); Modern Pharmaceutics Drugs and the Pharmaceutical Sciences, Vol 40 (Gilbert S. Banker, Christopher T. Rhodes, Eds.). Все перечисленные публикации включены в настоящий текст посредством ссылки.

Термин "пролекарство" при использовании в настоящем тексте означает любое соединение, которое после введения в биологическую систему генерирует соединение по настоящему изобретению в результате спонтанных химических реакций, катализируемых ферментами химических реакций, фотолиза и/или метаболических химических реакций. Таким образом, пролекарство - это ковалентно модифицированный аналог или латентная форма соединения по настоящему изобретению.

Действующее вещество можно вводить перорально в составе твердых дозированных форм, таких как капсулы, таблетки, порошки и жевательная резинка; или в составе жидких дозированных форм, таких как эликсиры, сиропы и суспензии, включая (но не ограничиваясь только ими) полоскания для рта и зубную пасту. Его можно также вводить парентерально в составе стерильных жидких дозированных форм.

Твердые дозированные формы, такие как капсулы и таблетки, могут иметь растворимое в кишечнике покрытие для предотвращения высвобождения действующих веществ до того, как они достигнут тонкого кишечника. Вещества, которые можно применять для получения растворимого в кишечнике покрытия, включают (но не ограничиваются только ими) сахара, жирные кислоты, белковые вещества, такие как желатин, воска, шеллак, ацетат-фталат целлюлозы (CAP), сополимеры метилакрилата с метакриловой кислотой, ацетат-сукцинат целлюлозы, фталат гидроксипропилметилцеллюлозы, ацетат-сукцинат гидроксипропилметилцеллюлозы (ацетат-сукцинат гипромеллозы), поливинилацетат-фталат (PVAP) и сополимеры метилметакрилата с метакриловой кислотой.

Соединения и композиции по настоящему изобретению можно наносить в качестве покрытия на стенты для временного или постоянного имплантирования в сердечнососудистую систему пациента.

Каждый описанный в настоящем тексте вариант осуществления применителен к каждому из остальных описанных вариантов осуществления. Таким образом, все комбинации различных элементов, описанных в настоящем тексте, входят в объем настоящего изобретения.

Настоящее изобретение будет лучше понятно в совокупности с приведенной далее "Экспериментальной частью", но квалифицированному специалисту в данной области будет понятно, что подробно описанные частные детали экспериментов являются только иллюстративными для настоящего изобретения, которое более полно описано в прилагающейся "Формуле изобретения".

Экспериментальная часть.

Материалы и методы.

Квалифицированным специалистам в области органического синтеза будет понятно, что можно применять модификации общих методик и путей синтеза, описанных в настоящем тексте, для получения дополнительных производных и структурно диверсифицированных соединений. Подходящие органические трансформации описаны в книге March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure (Wiley-Interscience; 6th edition, 2007), содержание которой включено в настоящий текст посредством ссылки.

Высокоскоростной флуоресцентный анализ замещения с NBD-стеаратом.

FABP5 очищали и делипидизировали согласно описанной ранее методике (Kaczocha, M. et al. 2012). FABP5 (30 мкг), NBD-стеарат (1 мкМ) и испытуемое конкурирующее соединение инкубировали в 30 мМ Tris-HCl, 100 мМ NaCl буфере (pH 7,6). Конкурирующие соединения включали арахидоновую кислоту, BMS309403, 48 тестируемых соединений из библиотеки ChemDiv, соединение 26 и соединение 49. Начальный тест проводили с буфером (30 мМ Tris-HCl буфер), отрицательным контролем (буфер и NBD-стеарат), положительным контролем (буфер, NBD-стеарат, FABP5) и лунками с добавленными тестируемыми соединениями (арахидоновая кислота или одно из 48 тестируемых соединений) в концентрации 10 мкМ. Тестируемые соединения, которые демонстрировали сильное статистически значимое ингибирование, затем подвергали флуоресцентному анализу при 10 мкМ и тестировали в трех повторах для подтверждения их эффективности. Наиболее эффективное тестируемое соединение и BMS309403 испытывали в повышающихся концентрациях (0,01-50 мкМ), так же как и соединение 26 и 1-нафтиловый эфир у-труксилловой кислоты, которые были открыты после данного теста. Флуоресцентный анализ проводили в лунках 96-луночного микропланшета Optilux (BD Biosciences, Franklin Lakes, NJ), и падение интенсивности флуоресценции измеряли с помощью спектрофотометра FLUOstar OPTIMA с длиной волны возбуждения и испускания 460 нм и 544 нм, соответственно. Для наиболее эффективных из протестированных соединений вычисляли значения IC_{50} с помощью программы GraphPad Prism. GraphPad Prism применяли также для определения K_i селективных конкурирующих соединений по уравнению $K_i = IC_{50} / (1 + ([NBD\text{-стеарат}] / K_d))$. Значение K_d NBD-стеарата для FABP5 было определено ранее посредством инкубирования FABP5 с возрастающими концентрациями NBD-стеарата. Анализ односайтового связывания в GraphPad Prism показал, что K_d NBD-стеарата для FABP5 составляет 0,16 мкМ (Kaczocha, M. et al. 2012).

Пэтч-кламп электрофизиология в срезах мозга.

DR нейроны визуализировали с применением прямого микроскопа (BX 51 WI, Olympus, Tokyo, Japan), оснащенного системой дифференциального интерференционного контраста и инфракрасной системой формирования изображений. Соматические значения с DR нейронов получали с помощью электродов (3-5 МОм), заполненных внутренним раствором на основе глюконата калия, имеющим состав: 120 мМ глюконат калия, 10 мМ KCl, 10 мМ Na₂-фосфокреатин, 10 мМ HEPES, 1 мМ MgCl₂, 1 мМ EGTA, 2 мМ Na₂-АТФ, 0,25 мМ Na-GTP, pH 7,3 (регулировка с помощью KOH; осмолярность от 280 до 290 мОсмоль/л). Все значения регистрировали в присутствии антагониста ГАМК_A рецептора пикротоксина (100 мкМ). Возбуждающий постсинаптический ток (EPSC) индуцировали единичным стимулированием (интенсивность от 1 до 10 В, продолжительность от 100 до 200 мкс) через стеклянный стимулирующий электрод. EPSC амплифицировали с применением Multiclamp 700B (Molecular Devices, Union City, CA, USA) и регистрировали с помощью программы pClamp 10 (Molecular Devices).

Анализ полученных данных.

Амплитудное значение EPSC определяли путем измерения среднего значения тока за период 2 мс в пике каждого EPSC и вычитали из базового уровня тока, определяемого за период времени 5 мс перед стимулированием. Все амплитудные значения EPSC нормализовали по средней базовой амплитуде, измеренной по меньшей мере за 10 мин до введения лекарственного средства. Результаты в тексте и на фигурах приведены как среднее значение \pm SEM (стандартная погрешность среднего значения). Статистический анализ проводили с применением парного критерия Стьюдента.

Поглощение АЕА.

Анализ поглощения АЕА в клетках дикого типа и HeLa клетках с выключенным геном FABP5 проводили в точном соответствии с описанной методикой (Kaczocha, M. et al. 2012).

ФААН ферментный анализ.

Ферментный анализ по скорости гидролиза [^{14}C]АЕА в присутствии соединения или ФААН ингибитора проводили в HeLa гомогенатах, экспрессирующих крысиный ФААН, согласно описанной методике (Kaczocha, M. et al. 2009).

Трансактивация PPAR.

Анализ трансактивации PPAR α и PPAR γ проводили на клетках HeLa в точном соответствии с описанной методикой (Kaczocha, M. et al. 2012). Вкратце, клетки трансфицировали PPAR репортерной системой, инкубировали с GW7647, розиглитазоном или соединением в течение 6 ч, после чего измеряли активность люциферазы и β -галактозидазы с помощью люцинометра, согласно описанной методике (Kaczocha, M. et al. 2012).

Животные.

Для всех экспериментов использовали самцов мышей линии C57B16 (22-30г, Taconic Farms). Животных содержали группой при комнатной температуре и поддерживали цикл 12:12 ч свет:темнота, с неограниченным доступом к воде и пище. Животным давали привыкнуть к помещению, в котором проводился эксперимент, в течение одной недели перед тестом. Все эксперименты одобрены Комитетом по защите и использованию животных университета Stony Brook. Экспериментатор не знал, какое средство получает каждое животное.

Вызванная каррагинаном эдема лап и термическая гипералгезия.

Эдему лап вызывали посредством инъекирования 1%-ного раствора λ -каррагинана (20 мкл, в стерильном солевом растворе) в подошвенную поверхность левой задней лапы, а в правую заднюю лапу вводили контрольный солевой раствор, применяя иглу 27 калибра. Измеряли диаметр лап до инъекции каррагинана и через 4 ч после инъекции, применяя электронный кронциркуль (Fisher), и значения фиксировали с точностью до ближайших $\pm 0,01$ мм. Соединение (20 мг/кг, интраперитонеально) растворяли в смеси этанол: эмульфор: солевой раствор (1:1:18), что требовало использования ультразвуковой бани и аккуратного нагрева для солюбилизации, и вводили за 45 мин до инъекции каррагинана. Антагонисты каннабиноидного рецептора, римоабант и SR $_{144528}$ (3 мг/кг, интраперитонеально), в смеси этанол: эмульфор: солевой раствор (1:1:18), инъекировали за 15 мин до FАВР ингибитора. Эдема оценивается как изменение диаметра лапы через 4 ч в сравнении с базовым значением. Изменение диаметра противоположных лап, в которые вводили солевой раствор, пренебрежимо мало. Термическая гипералгезия измеряется как задержка отдергивания лапы от сфокусированного луча теплового излучения, направленного на подошвенную поверхность задней лапы, которую измеряют с помощью подошвенного аппарата Харгрейвса (Ugo Basile), работающего на интенсивности 3,0. Для каждой мыши определяли среднюю задержку для трех тестов, проводившихся с интервалом 5 мин. Мышам давали привыкнуть к камере для проведения эксперимента в течение 30 мин. Время прекращения теста устанавливали равным 30 секундам.

Тест с формалином.

Мышам давали привыкнуть к камере для проведения эксперимента (бокс из плексигласа, 25 см \times 25 см \times 25 см) в течение 30 мин перед инъекированием формалина. Затем мышам делали инъекцию формалина (2,5% в солевом растворе, 20 мкл) в подошвенную поверхность правой задней лапы, используя иглу 27 калибра. Животных сразу помещали обратно в камеру для наблюдения и регистрировали болевое поведение (время, проводимое в процессе облизывания или покусывания лапы) в течение 60 мин. Тест с формалином состоит из двух фаз, первая из которых (0-5 мин) отражает активацию болевого рецептора, а вторая фаза (15-45 мин) отражает воспалительный болевой ответ.

Статистический анализ.

Данные о поведении приведены в виде средних значений \pm S.E.M. (стандартная погрешность среднего значения) для групп, получавших носитель и ингибитор, каждая из которых состояла по меньшей мере из 6 животных. Статистическую значимость отличий между группами на носителе и на ингибиторе определяли с помощью критерия Стьюдента для одной выборки или однофакторного дисперсионного анализа с последующим применением апостериорного критерия Даннетта. Во всех случаях различия с $p < 0,05$ считаются статистически значимыми.

Пример 1. Синтез моноэфиров α -труксилловой кислоты.

Аналитические методы.

ЯМР спектры регистрировали на спектрометре Bruker Ascend 700 с рабочей частотой 700 МГц для спектров ^1H и 175 МГц для спектров ^{13}C , спектрометре Bruker 500 Advance с рабочей частотой 500 МГц и 125 МГц для спектров ^1H и ^{13}C , соответственно, спектрометре Bruker 400 Nanobay с рабочей частотой 400 МГц, 100 МГц и 376 МГц для спектров ^1H , ^{13}C и ^{19}F , соответственно. Значения химсдвигов приведены с использованием в качестве стандарта пиков остаточных растворителей (^1H : CDCl_3 , δ 7,26; $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$, δ 2,50; CD_3OD , δ 3,31; CD_3CN , δ 1,94) и ^{13}C сигналов растворителей (CDCl_3 , δ 77,16; $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$, δ 39,52; CD_3OD , δ 49,00). Значения химсдвигов для пиков приведены в м.д., и мультиплетность обозначена как: s = синглет, уш. = уширенный, d = дублет, t = триплет, кв = квартет, м = мультиплет; значения констант спин-спинового взаимодействия указаны в Герцах (Гц), указано число протонов. Масс-спектры высокого

разрешения (HRMS) записывали с помощью Mass Spectrometry Services в Univ. of Illinois at Urbana-Champaign, и их регистрировали на масс-спектрометре Waters Q-TOF Ultima ESI. Упаривание при пониженном давлении проводили с помощью роторного испарителя при 25-30°C при соответствующем давлении. Сокращение *rt* означает "комнатная температура".

Материалы.

Все реакции, нечувствительные к воздуху и влаге, проводили в атмосфере окружающей среды, перемешивали на магнитной мешалке и контролировали методом тонкослойной хроматографии (ТСХ) на ТСХ пластинках Agela Technologies с нанесенным слоем силикагеля 60 F254 толщиной 250 мкм и визуализировали в УФ-свете. Флэш-хроматографию проводили на силикагеле SiliaFlash® 40-63 мкм 60 Å в потоке элюента под давлением 0,3-0,5 бар. Все манипуляции, чувствительные к воздуху и влаге, проводили в стеклянной посуде, высушенной в термошкафу, включая применение стандартных методик с аппаратурой Шленка и перчаточным боксом в атмосфере азота. Диэтиловый эфир и ТГФ перегоняли из темно-фиолетового раствора натрия бензофенонкетила. Метиленхлорид, хлороформ и ацетонитрил сушили над СаН₂ и перегоняли. Метиленхлорид дегазировали в ходе трех циклов замораживание-откачка-оттаивание. Все остальные реактивы использовали без дополнительной очистки. Все дейтерированные растворители покупали в Cambridge Isotope Laboratories.

Химический синтез.

α -2,4-Дифенилциклобутен-1,3-дикарбоновая кислота (1a).

Е-коричную кислоту (1 г, 6,7 ммоль) помещали в чашку из стекла Pyrex и подвергали воздействию света с длиной волны 350 нм и интенсивностью 280 нВт/см² в течение 5 дней с периодическим встряхиванием. Этот процесс проводили в твердом состоянии и контролировали методом ¹Н ЯМР. После окончания фотореакции, полученное белое твердое вещество промывали диэтиловым (20 мл), получая α -труксилловую кислоту.

Аналогичным образом были синтезированы и охарактеризованы другие моноэфиры 1b-1f, исходя из соответствующей замещенной (Е)-коричной кислоты.

α -2,4-бис-(2-Метоксифенил)циклобутен-1,3-дикарбоновая кислота (1b).

Белое твердое вещество, ¹Н ЯМР (700 МГц, ДМСО-d₆) δ 3,74-3,79 (м, 8 Н), 4,42 (дд, J=10,1, 7,6 Гц, 2Н), 7,20-7,24 (м, 2Н), 7,25-7,28 (м, 2Н), 11,90 (с, 2Н). ¹³С ЯМР (175 МГц, ДМСО-d₆) δ 36,0, 44,6, 55,4, 110,5, 120,1, 127,1, 127,5, 127,9, 157,2, 173,4.

α -2,4-бис-(2-Хлорфенил)циклобутен-1,3-дикарбоновая кислота (1c).

Белое твердое вещество, ¹Н ЯМР (700 МГц, ДМСО-d₆) δ 3,89 (д, J=6,3 Гц, 2Н), 4,63 (д, J=6,3 Гц, 2Н), 7,08 (тд, J=7,6, 1,3 Гц, 2Н), 7,12 (т, J=7,0 Гц, 2Н), 7,19-7,24 (м, 2Н), 7,33 (д, J=7,6 Гц, 2Н), 12,58 (с, 2Н).

α -2,4-бис-(2,6-дихлорфенил)циклобутен-1,3-дикарбоновая кислота (1d).

Белое твердое вещество; ¹Н ЯМР (700 МГц, ДМСО-d₆) δ 3,90 (д, J=6,3 Гц, 2Н), 4,64 (д, J=6,3 Гц, 2Н), 7,06 - 7,06 (м, 4Н), 7,20-7,25 (м, 2Н), 7,33 (д, J=7,6 Гц, 2Н), 12,59 (с, 2Н).

α -2,4-бис-(2-Бромфенил)циклобутен-1,3-дикарбоновая кислота (1e).

Белое твердое вещество; ¹Н ЯМР (700 МГц, ДМСО-d₆) 3,86 (дд, J=4,0, 2,4 Гц, 2Н), 4,63 (д, J=6,4 Гц, 2Н), 6,99-7,04 (м, 2Н), 7,16 (т, J=7,5 Гц, 2Н), 7,33 (д, J=7,7 Гц, 2Н), 7,40 (д, J=7,7 Гц, 2Н), 12,58 (с, 2Н); ¹³С ЯМР (175 МГц, ДМСО-d₆) δ 42,6, 43,9, 124,7, 127,1, 128,5, 129,1, 132,3, 137,8, 173,6; HRMS (ESI) m/z: вычислено для C₁₈H₁₅Br₂O₄H⁺, 451,9259, найдено, 451,9261; (Δ =0,44 м.д.)

Бензил α -2,4-дифенилциклобутан-1,3-дикарбоксилат (3a) и дибензил α -2,4-дифенилциклобутан-1,3-дикарбоксилат (5a).

К α -труксилловой кислоте (1a, 200 мг, 0,66 ммоль), суспензированной в тионилхлориде (3 мл), добавляли три капли ДМФА, и полученную смесь кипятили 3 ч при перемешивании. Избыток тионилхлорида и ДМФА удаляли в вакууме, получая соответствующий дихлорангидрид α -труксилловой кислоты (2a) в виде светло-желтого твердого вещества, которое напрямую использовали в последующей реакции. В раствор 2a в ТГФ (10 мл) добавляли бензиловый спирт (0,53 ммоль, 0,8 экв.) и пиридин (4,0 ммоль), и реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч. Реакцию гасили добавлением дистиллированной воды (10 мл) при перемешивании в течение 30 мин. Полученный раствор разбавляли этилацетатом (15 мл) и промывали водным раствором сульфата меди (5 мл×3) и водой (5 мл×3). Органический слой отделяли, сушили над MgSO₄ и упаривали в вакууме. Сырую смесь очищали методом флэш-хроматографии на силикагеле, применяя смесь (гексан/АсОEt/АсОН = 79/20/1) в качестве элюента и получая моноэфир 3a и диэфир 5a.

3a, белое твердое вещество, 61% выход; ¹Н ЯМР (300 МГц, ацетон-d₆) δ 7,50-7,19 (м, 13Н), 7,05 (с, 2Н), 4,83 (д, J=12,3 Гц, 1Н), 4,66 (д, J=12,2 Гц, 1Н), 4,55-4,41 (м, 2Н), 4,10-3,96 (м, 2Н); ¹³С ЯМР (101 МГц, ацетон-d₆) δ 172,20, 171,56, 139,37, 139,32, 135,97, 128,32, 128,27, 128,21, 128,08, 127,85, 127,75, 127,64, 126,95, 126,81, 65,92, 46,69, 46,23, 41,76, 41,47.

5a, белое твердое вещество, 13% выход; ¹Н ЯМР (500 МГц, ацетон-d₆) δ 3,99-4,17 (м, 2Н), 4,52 (дд, J=10,38, 7,32 Гц, 2Н), 4,64 (д, J=12,21 Гц, 2Н), 4,81 (д, J=12,51 Гц, 2Н), 6,98-7,08 (м, 4Н), 7,23-7,30 (м,

7 Н), 7,30-7,36 (м, 4Н), 7,36-7,45 (м, 4Н); ^{13}C ЯМР (126 МГц, ацетон- d_6) δ 42,6, 47,5, 66,9, 128,0, 128,7, 128,8, 129,1, 129,2, 129,3, 136,9, 140,1, 172,3; HRMS (ESI) m/z вычислено для $\text{C}_{32}\text{H}_{28}\text{O}_4\text{H}^+$: 477,206, найдено 477,2059 ($\Delta=0,34$ м.д.)

Аналогичным образом были синтезированы и охарактеризованы другие моноэфирные 3b-3г и диэфиры 5b-5е, исходя из α -2,4-дифенилциклобутан-1,3-дикарбоновой кислоты (1a).

4-Метоксибензил α -2,4-дифенилциклобутан-1,3-дикарбоксилат (3b) и ди(4-метокси)бензил α -2,4-дифенилциклобутан-1,3-дикарбоксилат (5b).

3b, белое твердое вещество, 40% выход; т.пл. 99-102°C; ^1H ЯМР (500 МГц, ацетон- d_6) δ 3,78 (с, 3Н), 3,93-4,07 (м, 2Н), 4,40-4,50 (м, 2Н), 4,58 (д, $J=11,9$ Гц, 1Н), 4,74 (д, $J=11,9$ Гц, 1Н), 6,79-6,87 (м, 2Н), 6,93-7,03 (м, 2Н), 7,21-7,39 (м, 8Н), 7,41 (д, $J=7,32$ Гц, 2Н); ^{13}C ЯМР (126 МГц, ацетон- d_6) δ 42,4, 42,7, 47,1, 47,6, 55,6, 66,7, 114,6, 127,7, 127,8, 128,6, 128,7, 129,1, 129,2, 130,9, 140,3, 160,6, 172,5, 173,1; HRMS (ESI) m/z вычислено для $\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{O}_5\text{H}^+$: 434,1962, найдено 434,1964 ($\Delta=0,42$ м.д.).

5b, белое твердое вещество, 12% выход; т.пл. 145-148°C; ^1H ЯМР (500 МГц, ацетон- d_6) δ 3,78 (с, 6 Н), 3,97-4,08 (м, 2Н), 4,47 (дд, $J=10,38, 7,32$ Гц, 2Н), 4,56 (д, $J=12,2$ Гц, 2Н), 4,73 (д, $J=12,2$ Гц, 2Н), 6,78 - 6,86 (м, 4Н), 6,93-7,01 (м, 4Н), 7,23-7,30 (м, 2Н), 7,30-7,40 (м, 8 Н); ^{13}C ЯМР (126 МГц, ацетон- d_6) δ 42,5, 47,5, 55,6, 66,7, 114,6, 127,9, 128,6, 129,3, 130,9, 140,1, 160,6, 172,3; HRMS (ESI) m/z вычислено для $\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{O}_5\text{H}^+$: 554,2536, найдено 544,2537 ($\Delta=0,2$ м.д.).

4-Фторбензил α -2,4-дифенилциклобутан-1,3-дикарбоксилат (3с) и ди(4-фторбензил) α -2,4-дифенилциклобутан-1,3-дикарбоксилат (5с).

3с: белое твердое вещество, 34% выход; т.пл. 145-148°C; ^1H ЯМР (500 МГц, ацетон- d_6) δ 4,03 (дд, $J=10,38, 7,32$ Гц, 2Н), 4,35-4,58 (м, 2Н), 4,68 (д, $J=12,21$ Гц, 1Н), 4,80 (д, $J=12,21$ Гц, 1Н), 6,93-7,14 (м, 4Н), 7,21-7,45 (м, 10Н), 10,63 (ушир.с, 1Н); ^{13}C ЯМР (126 МГц, ацетон- d_6) δ 42,4, 42,7, 47,2, 47,6, 66,1, 115,8, 116,0, 127,8, 127,9, 128,6, 128,7, 129,2, 129,3, 131,2, 131,3, 133,1, 140,2, 140,3, 162,4, 164,3, 172,4, 173,0; HRMS (ESI) m/z вычислено для $\text{C}_{25}\text{H}_{21}\text{FO}_4(\text{M}+\text{H})^+$: 405,1497, найдено 405,1502 ($\Delta=1,3$ м.д.).

5с: белое твердое вещество, 15% выход; т.пл. 103-105°C; ^1H ЯМР (500 МГц, ацетон- d_6) δ 4,06 (дд, $J=10,53, 7,48$ Гц, 2Н), 4,51 (дд, $J=10,38, 7,32$ Гц, 2Н), 4,66 (д, $J=12,36$ Гц, 2Н), 4,78 (д, $J=12,36$ Гц, 2Н), 6,93-7,17 (м, 8 Н), 7,20-7,44 (м, 10 Н); ^{13}C ЯМР (126 МГц, ацетон- d_6) δ 42,5, 47,4, 66,1, 115,8, 116,0, 128,0, 128,6, 129,3, 131,3, 131,3, 133,1, 133,1, 140,0, 162,4, 164,3, 172,2; HRMS (ESI) m/z вычислено для $\text{C}_{32}\text{H}_{26}\text{F}_2\text{O}_4\text{H}^+$: 513,1872, найдено 513,1882 ($\Delta=2,0$ м.д.).

4-Бромбензил α -2,4-дифенилциклобутан-1,3-дикарбоксилат (3d).

Белое твердое вещество, 44% выход; т.пл. 175-177°C; ^1H ЯМР (500 МГц, ацетон- d_6) δ 3,92-4,11 (м, 2Н), 4,40-4,57 (м, 2Н), 4,69 (д, $J=12,66$ Гц, 1Н), 4,78 (д, $J=12,66$ Гц, 1Н), 6,96 (д, $J=8,54$ Гц, 2Н), 7,20-7,29 (м, 2Н), 7,32 (т, $J=7,48$ Гц, 4Н), 7,35 - 7,40 (м, 2Н), 7,40-7,49 (м, 4Н); ^{13}C ЯМР (126 МГц, ацетон- d_6) δ 42,4, 42,7, 47,2, 47,5, 66,0, 122,3, 127,8, 127,9, 128,6, 128,7, 129,2, 129,3, 131,0, 132,3, 136,4, 140,2, 140,3, 172,4, 173,1; HRMS (ESI) m/z вычислено для $\text{C}_{25}\text{H}_{21}\text{BrO}_4\text{H}^+$: 465,0696, найдено 465,0697 ($\Delta=0,27$ м.д.).

Ди-тетрагидропиран-4-метил α -2,4-дифенилциклобутан-1,3-дикарбоксилат (5d).

Белое твердое вещество, 21% выход; ^1H ЯМР (500 МГц, ацетон- d_6) δ 0,91-1,10 (м, 4Н), 1,16-1,31 (м, 4Н), 1,38-1,55 (м, 2Н), 3,17 (тт, $J=11,71, 2,33$ Гц, 4Н), 3,58 (д, $J=6,41$ Гц, 4Н), 3,67-3,81 (м, 4Н), 3,90-4,08 (м, 2Н), 4,48 (дд, $J=10,38, 7,32$ Гц, 2Н), 7,19-7,31 (м, 2Н), 7,31-7,46 (м, 8Н); ^{13}C ЯМР (126 МГц, ацетон- d_6) δ 35,2, 42,5, 47,7, 67,8, 67,8, 69,4, 127,9, 128,7, 129,3, 140,3, 172,3; HRMS (ESI) m/z вычислено для $\text{C}_{30}\text{H}_{36}\text{O}_6\text{H}^+$: 493,2585, найдено 493,2591 ($\Delta=1,24$ м.д.).

Бифенил-2-ил α -2,4-дифенилциклобутан-1,3-дикарбоксилат (3g).

Белое твердое вещество, 21% выход; т.пл. 195-196°C; ^1H ЯМР (500 МГц, ацетон- d_6) δ 3,81 (дт, $J=11,67, 10,49$ Гц, 2Н), 4,39 (т, $J=10,07$ Гц, 1Н), 4,68 (т, $J=10,68$ Гц, 1Н), 5,99 (дд, $J=8,09, 1,07$ Гц, 1Н), 7,11-7,19 (м, 3Н), 7,20-7,28 (м, 2Н), 7,28-7,40 (м, 11 Н), 7,40-7,46 (м, 2Н); ^{13}C ЯМР (126 МГц, ацетон- d_6) δ 42,3, 45,4, 46,8, 47,0, 123,4, 127,1, 127,4, 128,1, 128,4, 129,2, 129,3, 129,6, 129,8, 131,3, 135,8, 138,5, 139,2, 143,2, 148,7, 170,6, 172,9; HRMS (ESI) m/z вычислено для $\text{C}_{30}\text{H}_{24}\text{O}_4\text{H}^+$: 449,1747, найдено 449,1754 ($\Delta=1,55$ м.д.).

Бифенил-3-ил α -2,4-дифенилциклобутан-1,3-дикарбоксилат (3h).

Белое твердое вещество, ^1H ЯМР (500 МГц, ацетон- d_6) δ 4,14 (дд, $J=10,8, 7,2$ Гц, 1Н), 4,29-4,35 (м, 1Н), 4,61 (дд, $J=10,8, 7,2$ Гц, 1Н), 4,67 (дд, $J=10,8, 7,2$ Гц, 1Н), 6,53 (т, $J=1,9$ Гц, 1Н), 6,55-6,57 (м, 1Н), 7,29 (д, $J=7,4$ Гц, 1Н), 7,33 (д, $J=7,9$ Гц, 1Н), 7,36 - 7,41 (м, 4Н), 7,44-7,55 (м, 9 Н), 7,59 (д, $J=7,5$ Гц, 2Н).

Ди-бифенил-3-ил α -2,4-дифенилциклобутан-1,3-дикарбоксилат (5e).

Белое твердое вещество, ^1H ЯМР (500 МГц, ацетон- d_6) δ 4,45 (дд, $J=10,8, 7,3$ Гц, 2Н), 4,81 (дд, $J=10,6, 7,4$ Гц, 2Н), 6,53 (м, 2Н), 6,54-6,58 (м, 2Н), 7,34 (т, $J=7,6$ Гц, 2Н), 7,39 (м, 4Н), 7,43-7,55 (м, 14Н), 7,65 (д, $J=7,6$ Гц, 4Н).

2'-НО-бифенил-2-ил α -2,4-дифенилциклобутан-1,3-дикарбоксилат (3j).

2'-TIPSO-бифенил-2-ил α -2,4-дифенилциклобутан-1,3-дикарбоксилат (3j-i) получали аналогично 3a. Сырой продукт очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, используя смесь этилаце-

тат/гексан (от 30 до 50%) в качестве элюента и получая 3j-i в виде белого твердого вещества (59% выход). Защитную TIPS группу в 3j-i удаляли воздействием TBAF в ТГФ, получая целевой продукт 3j в виде белого твердого вещества (168 мг, 99%). Температура плавления: 55,0-57,0°C. ¹H ЯМР (500 МГц, ацетон) δ 10,67 (с, 1H), 8,21 (с, 1H), 7,48 (д, J=7,4 Гц, 2H), 7,43 (т, J=7,5 Гц, 2H), 7,26 (дддд, J=17,1, 15,4, 9,2, 6,6, 2,8 Гц, 12H), 7,11 (дд, J=7,5, 1,5 Гц, 1H), 7,03 (д, J=8,1 Гц, 1H), 6,93 -6,87 (м, 1H), 6,15 (дд, J=8,0, 1,0 Гц, 1H), 4,51 (дд, J=10,5, 6,8 Гц, 1H), 4,37 (дд, J=10,4, 7,3 Гц, 1H), 4,11 (дд, J=10,5, 6,9 Гц, 1H), 3,99 (дд, J=10,5, 7,3 Гц, 1H). HRMS (ESI) m/z: вычислено для C₃₀H₂₅O₅H⁺: 465,1697, найдено, 465,1699 (Δ=0,43 м.д.).

2,4,5-Трихлорбензил α-2,4-дифенилциклобутан-1,3-дикарбоксилат (3k).

Белое твердое вещество, 70% выход; т.пл. 191-193°C; ¹H ЯМР (700 МГц, ацетон-d₆) δ 4,14 (дд, J=10,7, 7,3 Гц, 1H), 4,38 (дд, J=10,7, 7,1 Гц, 1H), 4,60 (дд, J=10,7, 7,1 Гц, 1H), 4,68 (дд, J=10,7, 7,3 Гц, 1H), 6,03 (с, 1H), 7,27 (т, J=7,4 Гц, 1H), 7,36 (т, J=7,6 Гц, 2H), 7,41 (т, J=7,3 Гц, 1H), 7,48 (дт, J=15,1, 9,8 Гц, 4H), 7,57 (д, J=7,5 Гц, 2H), 7,70 (д, J=7,6 Гц, 1H), 10,75 (с, 1H); ¹³C ЯМР (175 МГц, ацетон-d₆) δ 171,9, 169,2, 145,9, 139,1, 138,8, 130,9, 130,7, 129,8, 129,0, 128,8, 127,8, 127,5, 127,0, 126,3, 125,0, 46,5, 45,9, 42,0, 41,2; HRMS (ESI) m/z вычислено для C₂₄H₁₈Cl₃O₄H⁺: 475,0265; найдено, 475,0264 (Δ=0,21 м.д.).

(1R,2S)-2-Фенилциклогексил α-2,4-дифенилциклобутан-1,3-дикарбоксилат (3l).

Белое твердое вещество, 61% выход; т.пл. 192-193°C; ¹H ЯМР (700 МГц, хлороформ-d) δ 0,80 (кв.д, J=12,8, 3,7 Гц, 1H), 1,22-1,39 (м, 2H), 1,47-1,59 (м, 2H), 1,64-1,76 (м, 2H), 1,90 (д, J=13,4 Гц, 1H), 2,57 (тд, J=12,3, 3,6 Гц, 1H), 3,65 (ддд, J=19,6, 9,9, 6,1 Гц, 2H), 3,96 (дд, J=10,0, 8,0 Гц, 1H), 4,24 - 4,32 (м, 1H), 4,69 (тд, J=10,8, 4,2 Гц, 1H), 7,00 (д, J=6,9 Гц, 2H), 7,07 (д, J=7,6 Гц, 2H), 7,15 (д, J=7,1 Гц, 2H), 7,20-7,29 (м, 7 H), 7,31 (дд, J=15,5, 8,0 Гц, 2H), 10,64 (с, 1H). ¹³C ЯМР (175 МГц, хлороформ-d) δ 24,7, 25,8, 31,4, 33,7, 40,6, 42,3, 46,1, 47,3, 49,9, 76,9, 126,7, 126,8, 127,1, 127,3, 127,6, 128,5, 128,6, 138,6, 139,2, 143,2, 171,0, 177,7; HRMS (ESI) m/z: вычислено для C₃₀H₃₁O₄H⁺: 455,2217; найдено, 455,2221 (Δ 0,81 м.д.).

Индан-2-ил α-2,4-дифенилциклобутан-1,3-дикарбоксилат (3m).

Белое твердое вещество, 34% выход; ¹H ЯМР (500 МГц, ацетон-d₆) δ 2,05 (дт, J=4,35, 2,25 Гц, 1H), 2,10 (дд, J=17,09, 2,44 Гц, 1H), 2,74 (дд, J=16,94, 2,59 Гц, 1H), 2,87 (дд, J=16,94, 6,26 Гц, 1H), 3,11 (дд, J=17,09, 6,41 Гц, 1H), 3,90 (дд, J=10,68, 6,71 Гц, 1H), 3,97-4,07 (м, 1H), 4,36-4,48 (м, 2H), 5,14-5,21 (м, 1H), 7,05-7,18 (м, 4H), 7,19-7,25 (м, 1H), 7,27-7,37 (м, 7H), 7,40 (д, J=7,32 Гц, 2H); ¹³C ЯМР (126 МГц, ацетон-d₆) δ 39,8, 40,0, 42,3, 42,6, 46,9, 47,5, 76,0, 125,3, 125,5, 127,3, 127,4, 127,7, 127,9, 128,7, 128,7, 129,1, 129,2, 140,1, 140,4, 141,4, 173,1; HRMS (ESI) m/z вычислено для C₂₇H₂₄O₄H⁺: 413,1747, найдено 413,1749 (Δ 0,43 м.д.).

Хинолин-8-ил α-2,4-дифенилциклобутан-1,3-дикарбоксилат (3n).

Белое твердое вещество, 39% выход; ¹H ЯМР (700 МГц, ацетон-d₆) δ 4,06 (т, J=10,4 Гц, 1H), 4,38 (т, J=10,4 Гц, 1H), 4,64 (т, J=10,4 Гц, 1H), 4,92 (т, J=10,4 Гц, 1H), 6,41 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,37 (т, J=7,4 Гц, 1H), 7,52-7,43 (м, 7H), 7,60 (дд, J=8,3, 4,2 Гц, 1H), 7,65 (дд, J=7,3, 4,3 Гц, 4H), 7,86 (д, J=8,2 Гц, 1H), 8,41 (дд, J=8,2, 1,5 Гц, 1H), 8,94 (дд, J=4,3, 1,5 Гц, 1H), 10,75 (с, 1H).

6-Ацетамидонафт-1-ил α-2,4-дифенилциклобутан-1,3-дикарбоксилат (3o).

¹H ЯМР (500 МГц, ацетон-d₆) δ 2,13 (с, 3H), 4,15 (дд, J=10,1, 7,4 Гц, 1H), 4,54 (дд, J=10,7, 7,2 Гц, 1H), 4,68 (дд, J=10,7, 7,2 Гц, 1H), 6,33 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,14 (д, J=9,0 Гц, 1H), 7,28 (дд, J=14,9, 7,3 Гц, 2H), 7,36-7,44 (м, 4H), 7,47 (т, J=7,4 Гц, 2H), 7,55 (д, J=7,4 Гц, 2H), 7,62 (т, J=9,0 Гц, 3H), 8,37 (с, 1H), 9,34 (с, 1H).

5-Этинилнафт-1-ил α-2,4-дифенилциклобутан-1,3-дикарбоксилат (3p).

Белое твердое вещество, 44% выход; т.пл. 220-221°C; ¹H ЯМР (500 МГц, ацетон-d₆) δ 4,06 (с, 1H), 4,11 (дд, J=10,7, 7,2 Гц, 1H), 4,53 (дд, J=10,7, 7,2 Гц, 1H), 4,64 (дд, J=10,7, 7,2 Гц, 1H), 4,68 (дд, J=10,7, 7,2 Гц, 1H), 6,48 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,26 (м, 3H), 7,34 (т, J=7,6 Гц, 2H), 7,42 (м, 4H), 7,51 (д, J=7,5 Гц, 2H), 7,60 (д, J=7,2 Гц, 2H), 7,67 (д, J=6,8 Гц, 1H), 8,11 (д, J=8,4 Гц, 1H), 10,70 (с, 1H). ¹³C ЯМР (176 МГц, ацетон-d₆) δ 41,61, 42,11, 46,41, 46,77, 80,96, 83,68, 118,80, 119,77, 122,72, 123,45, 125,70, 126,49, 126,72, 126,92, 127,46, 127,85, 128,26, 128,27, 128,80, 131,41, 134,15, 139,18, 139,47, 147,18, 170,69, 172,12.

9-Флуоренилметил α-2,4-дифенилциклобутан-1,3-дикарбоксилат (3q).

Белое твердое вещество, 35% выход; т.пл. 180-181°C; ¹H ЯМР (700 МГц, хлороформ-d) δ 3,85 (т, J=6,7 Гц, 1H), 4,00 (ддд, J=18,4, 10,8, 7,4 Гц, 2H), 4,08 (д, J=6,6 Гц, 2H), 4,37 (дд, J=10,8, 6,6 Гц, 1H), 4,47 (дд, J=10,8, 7,4 Гц, 1H), 7,25-7,39 (м, 12 H), 7,40-7,48 (м, 4H), 7,80 (д, J=7,5 Гц, 2H); ¹³C ЯМР (700 МГц, хлороформ-d) δ 41,6, 41,8, 46,3, 46,7, 47,2, 66,6, 120,1, 125,0, 125,1, 127,2, 127,4, 127,5, 128,6, 128,7, 138,3, 138,4, 141,3, 141,4, 143,6, 144,1, 171,9, 177,2. HRMS (ESI) m/z: вычислено для C₃₂H₂₇O₄H⁺: 475,1904; найдено, 475,1907 (Δ=0,63 м.д.).

2,2,2-Трифторэтил α-2,4-дифенилциклобутан-1,3-дикарбоксилат (3r).

Белое твердое вещество, 51% выход; ¹H ЯМР (300 МГц, ацетон-d₆) δ 7,55-7,16 (м, 10H), 4,64-4,29 (м, 3H), 4,22-3,98 (м, 3H); ¹³C ЯМР (101 МГц, ацетон) δ 172,00, 170,31, 138,93, 138,72, 128,35, 128,24, 127,69, 127,46, 127,02, 126,94, 124,64, 121,89, 60,44, 60,08, 59,71, 59,36, 46,24, 46,00, 41,71, 41,36.

Циклогексил α -2,4-дифенилциклобутан-1,3-дикарбоксилат (3s).

Белое твердое вещество, 68% выход; ^1H ЯМР (300 МГц, ацетон- d_6): δ 0,88 (м, 1H), 1,22 (м, 5H), 1,42 (ушир.с, 2H), 1,60 (м, 2H), 3,90-4,05 (м, 2H), 4,45 (м, 3H), 7,24-7,44 (м, 10 H); ^{13}C ЯМР (100 МГц, ацетон- d_6) δ 23,207, 23,262, 25,081, 30,756, 31,188, 41,501, 41,660, 46,174, 46,789, 72,035, 126,753, 126,776, 127,756, 128,161, 128,184, 139,442, 139,573, 170,866, 172,183; HRMS (ESI) m/z вычислено для $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{O}_4\text{H}^+$: 379,1909, найдено 379,1909 (Δ 0 м.д.).

3-[1-(3,6,9-Триокса-додеканил)-1,2,3-триазол-4-ил]фенил α -2,4-дифенилциклобутан-1,3-дикарбоксилат (3t).

В раствор 3f в ТГФ (8 мл) и воде (1,5 мл) добавляли сульфат меди пентагидрат, аскорбиновую кислоту и 1-азидо-2-(2-(2-этоксизетокси)этоксид)этан, и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. После окончания реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали три раза дихлорметаном. Сырой продукт очищали методом флэш-хроматографии на силикагеле с 3,5% метанола в ДХМ в качестве элюента, получая 3t (180 мг, 94% выход) в виде белого твердого вещества, т.пл. 93-95°C; ^1H ЯМР (500 МГц, ацетон- d_6) δ 1,07 (т, $J=7,02$ Гц, 6 H), 3,39 (кв, $J=7,02$ Гц, 4H), 3,43-3,49 (м, 4H), 3,49-3,55 (м, 4H), 3,55-3,61 (м, 4H), 3,61-3,71 (м, 4H), 3,93 (т, $J=5,19$ Гц, 4H), 4,06-4,19 (м, 2H), 4,27-4,36 (м, 2H), 4,54-4,72 (м, 8H), 6,28-6,43 (м, 2H), 6,96 (т, $J=1,83$ Гц, 2H), 7,21-7,32 (м, 4H), 7,33-7,44 (м, 6H), 7,44-7,54 (м, 8 H), 7,57 (д, $J=7,32$ Гц, 4H), 7,69 (д, $J=7,93$ Гц, 2H), 8,22 (с, 2H); ^{13}C ЯМР (126 МГц, ацетон- d_6) δ 15,6, 42,3, 42,9, 47,0, 47,6, 51,0, 66,8, 70,1, 70,6, 71,2, 71,3, 119,5, 121,7, 122,4, 123,4, 127,8, 128,3, 128,7, 129,0, 129,2, 129,5, 130,4, 133,7, 140,1, 140,2, 146,8, 152,1, 171,3, 173,1; HRMS (ESI) m/z вычислено для $\text{C}_{34}\text{H}_{37}\text{O}_7\text{H}^+$: 600,2704, найдено 600,2705 ($\Delta=0,13$ м.д.).

1-Нафтил α -2,4-ди(3-метокси-4-триэтилсилокси)циклобутан-1,3-дикарбоксилат (4a-i).

Белое твердое вещество, 26% выход; ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ м.д. 0,55-0,77 (м, 13 H), 0,82-1,05 (м, 18 H), 3,75 (с, 3 H), 3,70 (с, 3 H), 3,96 (дд, $J=10,34$, 7,36 Гц, 1H), 4,26 (дд, $J=10,24$, 7,26 Гц, 1H), 4,37-4,61 (м, 2H), 6,40 (д, $J=7,45$ Гц, 1H), 6,63-6,76 (м, 1H), 6,76-6,95 (м, 5H), 7,14-7,46 (м, 4H), 7,59 (д, $J=8,01$ Гц, 1H), 7,73 (д, $J=8,01$ Гц, 1H).

1-Нафтил α -2,4-ди(3-метокси-4-гидрокси)циклобутан-1,3-дикарбоксилат (4a).

В раствор 4a-i (56 мг, 0,08 ммоль) в смеси 20:1 тетрагидрофуран:уксусная кислота (2,0 мл), добавляли 1,0 М раствор ТВАФ в ТГФ (0,27 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре два часа. После завершения, реакционную смесь разбавляли этилацетатом (30 мл), три раза промывали водой (15 мл) и сушили над безводным сульфатом магния. Сырой продукт очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле, применяя 3% метанола в дихлорметане в качестве элюента, получая 4a в виде белого твердого вещества с 83% выходом; ^1H ЯМР (400 МГц, ацетон- d_6) δ м.д. 3,79 (с, 3H) 3,89 (с, 3H) 4,02 (дд, $J=10,29$, 7,53 Гц, 1H) 4,43 (дд, $J=10,29$, 7,53 Гц, 1H) 4,51 - 4,67 (м, 2H) 6,66 (д, $J=7,53$ Гц, 1H) 6,82 (д, $J=8,03$ Гц, 1H) 6,88-6,99 (м, 2H) 7,04 (ушир.с, 1H) 7,07-7,15 (м, 2H) 7,20 (с, 1H) 7,34 (д, $J=7,78$ Гц, 2H) 7,46 (с, 1H) 7,72 (д, $J=8,03$ Гц, 1H) 7,85 (с, 1H); HRMS (ESI) m/z вычислено для $\text{C}_{30}\text{H}_{26}\text{O}_8\text{H}^+$: 515,1700, найдено 515,1743 ($\Delta=-8,34$ м.д.).

1-Нафтил α -2,4-ди(2-метоксифенил)циклобутан-1,3-дикарбоксилат (4b).

Белое твердое вещество, 35% выход; т.пл. 183,5-185,0°C. ^1H ЯМР (500 МГц, ацетон- d_6) δ 3,90 (с, 1H), 4,16-4,21 (дд, $J=8,00$, 10,50 Гц, 1H), 4,46-4,49 (дд, $J=8,00$, 10,50 Гц, 1H), 4,85-4,88 (дд, $J=8,00$, 10,50 Гц, 1H), 4,85-4,88 (дд, $J=8,00$, 10,50 Гц, 1H), 4,91-4,95 (дд, $J=8,00$, 10,50 Гц, 1H), 6,45-6,49 (д, $J=7,5$ Гц, 1H), 7,01-7,04 (м, 2H), 7,07-7,12 (м, 2H), 7,28-7,31 (тд, $J=4,45$, 24 Гц, 1H), 7,33-7,36 (т, $J=7,70$ Гц, 1H), 7,39-7,41 (м, 3H), 7,47-7,52 (м, 2H), 7,54-7,56 (д, $J=7,00$ Гц, 1H), 7,72-7,74 (д, $J=8,00$ Гц, 1H), 7,88-7,89 (д, $J=8,00$ Гц, 1H). ^{13}C ЯМР (125 МГц, хлороформ- d) δ 37,33, 37,62, 44,32, 45,46, 55,12, 55,49, 110,32, 110,48, 117,59, 120,74, 125,30, 134,41, 146,62, 157,55, 157,78, 171,30, 177,82. HRMS (ESI) m/z : вычислено для $\text{C}_{30}\text{H}_{27}\text{O}_6\text{H}^+$, 483,1802; найдено, 483,1807 ($\Delta=1,03$ м.д.).

1-Нафтил α -2,4-ди(2-нитрофенил)циклобутан-1,3-дикарбоксилат (4c).

Белое твердое вещество, 38% выход; т.пл. 189,0-190,0°C. ^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 4,37 (с, 1H), 4,68 (с, 1H), 4,89 (с, 1H), 5,04 (с, 1H), 7,79 (м, 15 H), 13,23 (с, 1H). ^{13}C ЯМР (125 МГц, ДМСО- d_6) δ 40,3, 40,7, 42,2, 43,0, 118,1, 121,3, 124,5, 125,7, 126,4, 128,0, 129,6, 132,2, 132,4, 133,0, 146,3, 148,9, 171,1, 173,6.

1-Нафтил α -2,4-ди(4-трет-бутилдиметилсилилоксифенил)циклобутан-1,3-дикарбоксилат (4d-i).

Белое твердое вещество, 64% выход; т.пл. 169-170°C; ^1H ЯМР (300 МГц, ацетон- d_6) δ 0,24 (с, 6H), 0,27 (с, 6H), 1,01 (с, 9H), 1,04 (с, 9H), 4,04 (м, 1H), 4,45 (м, 1H), 4,60 (м, 2H), 6,50 (д, $J=7,50$ Гц, 1H), 6,64 (м, 4H), 7,30 (м, 8H), 7,74 (д, $J=8,19$ Гц, 1H), 7,89 (д, $J=8,19$ Гц, 1H); ^{13}C ЯМР (100 МГц, ацетон- d_6) δ -5,2, -5,1, 17,9, 17,9, 25,2, 40,9, 41,4, 46,9, 47,1, 117,9, 119,7, 120,1, 121,4, 125,2, 125,7, 126,2, 126,3, 127,7, 129,0, 129,4, 132,0, 132,2, 134,5, 146,8, 154,7, 155,1, 170,7, 172,2.

1-Нафтил α -2,4-ди(4-трет-бутилдиметилсилилоксифенил)циклобутан-1,3-дикарбоксилат (4d).

В раствор соединения 4d-i (94 мг, 0,14 ммоль) в ТГФ (10 мл) и уксусной кислоте (0,5 мл) добавляли 1 М раствор ТВАФ (0,5 мл), и реакционную смесь упаривали после завершения. Реакционную смесь очищали методом флэш-хроматографии, получая 4d в виде белого твердого вещества (48 мг, 76%);

т.пл. >230°C; ^1H ЯМР (300 МГц, ацетон- d_6) δ 4,00 (дд, $J=10,0$, 7,5 Гц, 1H), 4,40 (дд, $J=10,2$, 7,5 Гц, 1H), 4,62-4,51 (м, 2H), 6,61 (д, $J=7,5$ Гц, 1H), 6,88 (кв, $J=7,6$ Гц, 4H), 7,15 (д, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,49-7,43 (м, 7H), 7,73 (д, $J=8,1$ Гц, 1H), 7,87 (д, $J=8,2$ Гц, 1H), 8,30 (с, 1H), 8,49 (с, 1H); ^{13}C ЯМР (100 МГц, ацетон- d_6) δ 40,97, 41,40, 47,03, 47,40, 115,06, 115,54, 118,05, 121,56, 125,25, 125,62, 126,14, 126,24, 126,93, 127,56, 128,99, 129,42, 129,99, 130,25, 134,47, 146,95, 156,45, 156,94, 170,85, 172,27.

(1R,2S)-2-Фенилциклогексил α -2,4-ди(2-метоксифенил)циклобутан-1,3-дикарбоксилат (4e).

Белое твердое вещество, 48% выход; т.пл. 163,0-165,0°C. ^1H ЯМР (500 МГц, хлороформ- d) δ 0,72 (тд, $J=12,8$, 3,4 Гц, 1H), 1,27 (ддд, $J=40,6$, 20,3, 8,1 Гц, 2H), 1,39 -1,56 (м, 2H), 1,66 (т, $J=13,7$ Гц, 2H), 1,82 (д, $J=13,2$ Гц, 1H), 2,51 - 2,40 (м, 1H), 3,60 (с, 3H), 3,67 (с, 4H), 3,81 (дд, $J=10,5$, 6,2 Гц, 1H), 3,85 - 3,93 (м, 1H), 4,39-4,29 (м, 1H), 4,69 (дд, $J=10,7$, 6,6 Гц, 1H), 6,71 (д, $J=8,1$ Гц, 1H), 6,76 (д, $J=8,1$ Гц, 1H), 6,82 (т, $J=7,4$ Гц, 1H), 6,87 (д, $J=6,8$ Гц, 1H), 6,94 (т, $J=7,4$ Гц, 1H), 7,09 (дд, $J=16,6$, 7,2 Гц, 3H), 7,13-7,24 (м, 5 H). ^{13}C ЯМР (125 МГц, хлороформ- d) δ 24,7, 25,8, 31,4, 37,2, 44,5, 45,8, 54,9, 55,2, 76,0, 110,0, 110,1, 120,2, 126,4, 127,5, 128,0, 143,2, 157,3, 171,6, 178,5. HRMS (ESI) m/z : вычислено для $\text{C}_{32}\text{H}_{35}\text{O}_6\text{H}^+$, 515,2428, найдено, 515,2434 ($\Delta=1,2$ м.д.).

(1R,2S)-2-Фенилциклогексил α -2,4-ди(2-хлорфенил)циклобутан-1,3-дикарбоксилат (4f).

Белое твердое вещество, 30% выход; ^1H ЯМР (500 МГц, хлороформ- d) δ 1,32-1,6 (м, 4H), 1,80 (д, $J=12,7$ Гц, 1H), 1,85-2,02 (м, 2H), 2,15-2,33 (м, 1H), 2,64-2,81 (м, 1H), 3,52 (т, $J=8,4$ Гц, 1H), 3,50-3,77 (м, 2H), 4,48 (дд, $J=16,4$, 9,8 Гц, 1H), 4,75-4,89 (м, 1H), 5,16 (дт, $J=17,2$, 7,6 Гц, 1H), 6,78-6,96 (м, 2H), 6,99 (т, $J=7,5$ Гц, 1H), 7,02-7,11 (м, 3H), 7,13-7,31 (м, 7H). ^{13}C ЯМР (125 МГц, хлороформ- d) δ 24,9, 25,9, 32,2, 41,5, 49,7, 49,9, 126,2, 126,6, 127,5, 127,7, 128,0, 128,5, 129,7, 134,7, 143,0, 171,0. HRMS (ESI) m/z : вычислено для $\text{C}_{30}\text{H}_{29}\text{Cl}_2\text{O}_4\text{H}^+$, 523,1437, найдено, 523,1443 ($\Delta=0,10$ м.д.).

(1R,2S)-2-Фенилциклогексил α -2,4-ди(2,6-дихлорфенил)циклобутан-1,3-дикарбоксилат (4g).

Белое твердое вещество, 30% выход; т.пл. 209,0-201,5°C. ^1H ЯМР (700 МГц, хлороформ- d) δ 1,40 (дд, $J=14,4$, 11,3 Гц, 1H), 1,44-1,61 (м, 3H), 1,79 (д, $J=13,2$ Гц, 1H), 1,88 (д, $J=10,1$ Гц, 1H), 1,97 (д, $J=13,4$ Гц, 1H), 2,18-2,26 (м, 1H), 2,76 (тд, $J=12,1$, 3,6 Гц, 1H), 4,45-4,52 (м, 1H), 4,70-4,78 (м, 1H), 5,04 (дд, $J=11,6$, 9,3 Гц, 1H), 5,21 (тд, $J=10,4$, 4,2 Гц, 1H), 5,27 (дд, $J=11,8$, 8,1 Гц, 1H), 6,95 (т, $J=8,0$ Гц, 1H), 6,99 (т, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,04 (д, $J=8,0$ Гц, 2H), 7,12 (д, $J=7,5$ Гц, 2H), 7,20 (т, $J=7,1$ Гц, 1H), 7,30-7,25 (м, 5 H). ^{13}C ЯМР (175 МГц, хлороформ- d) δ 25,0, 25,9, 32,1, 42,3, 49,8, 76,7, 126,6, 127,8, 128,1, 128,5, 129,0, 134,1, 134,3, 143,3, 171,5, 177,5. HRMS (ESI) m/z : вычислено для $\text{C}_{30}\text{H}_{27}\text{Cl}_4\text{O}_4\text{H}^+$, 591,0658, найдено, 591,0661 ($\Delta=0,50$ м.д.).

(1R,2S)-2-Фенилциклогексил α -2,4-ди(2-бромфенил)циклобутан-1,3-дикарбоксилат (4h).

Белое твердое вещество, 29% выход; т.пл. 136,0-138,0°C; ^1H ЯМР (500 МГц, ацетон- d_6) δ 1,33 - 1,44 (м, 1H), 1,44-1,54 (м, 2H), 1,62 (дд, $J=12,9$, 3,1 Гц, 1H), 1,76 (д, $J=12,9$ Гц, 1H), 1,86 (дд, $J=28,6$, 11,6 Гц, 2H), 2,09 (с, 1H), 2,16 (д, $J=9,6$ Гц, 1H), 2,71 (тд, $J=12,2$, 3,6 Гц, 1H), 3,61 (дд, $J=10,1$, 7,5 Гц, 1H), 3,74 (дд, $J=10,0$, 7,6 Гц, 1H), 4,44-4,54 (м, 1H), 4,82 (дд, $J=9,6$, 7,7 Гц, 1H), 5,10 (тд, $J=10,2$, 4,0 Гц, 1H), 7,01 (дд, $J=12,9$, 7,1 Гц, 3H), 7,11 (дт, $J=15,3$, 7,4 Гц, 4H), 7,21 (д, $J=3,9$ Гц, 4H), 7,34 (д, $J=7,7$ Гц, 1H), 7,41 (д, $J=7,8$ Гц, 1H). ^{13}C ЯМР (125 МГц, ацетон- d_6) δ 25,4, 26,5, 32,9, 34,7, 43,4, 50,4, 76,9, 125,7, 125,9, 127,2, 127,9, 128,4, 129,1, 139,0, 144,1, 171,9, 173,2. HRMS (ESI) m/z : вычислено для $\text{C}_{30}\text{H}_{29}\text{Br}_2\text{O}_4\text{H}^+$, 611,0427, найдено, 611,0424 ($\Delta=0,49$ м.д.).

(1R,2S)-2-Фенилциклогексил α -2,4-ди(2-нитрофенил)циклобутан-1,3-дикарбоксилат (4i).

Белое твердое вещество, 36% выход; т.пл. 200,0-202,0°C; ^1H ЯМР (500 МГц, ацетон- d_6) δ 1,35-1,45 (м, 1H), 1,49 (дд, $J=21,7$, 11,8 Гц, 2H), 1,64 (дд, $J=12,9$, 2,9 Гц, 1H), 1,77 (д, $J=12,9$ Гц, 1H), 1,86 (дд, $J=25,5$, 11,5 Гц, 2H), 1,96 (с, 1H), 2,70 (тд, $J=12,2$, 3,4 Гц, 1H), 3,73 (дд, $J=10,4$, 6,0 Гц, 1H), 3,92 (т, $J=9,6$ Гц, 1H), 4,76 (т, $J=9,4$ Гц, 1H), 4,85 (дд, $J=10,0$, 6,0 Гц, 1H), 5,01 - 5,13 (м, 1H), 7,14 (д, $J=7,6$ Гц, 2H), 7,20 (д, $J=4,1$ Гц, 4H), 7,34-7,25 (м, 2H), 7,37 (т, $J=7,4$ Гц, 2H), 7,52 (т, $J=7,5$ Гц, 1H), 7,68 (д, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,72 (д, $J=8,0$ Гц, 1H). ^{13}C ЯМР (125 МГц, ацетон- d_6) δ 25,4, 26,5, 32,8, 34,4, 40,9, 50,5, 77,3, 125,2, 125,5, 127,2, 128,5, 128,8, 129,1, 130,1, 130,2, 134,0, 144,0, 149,7, 151,0, 171,4. HRMS (ESI-TOF) (m/z): вычислено для $\text{C}_{30}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}_8\text{H}^+$, 545,1918, найдено, 545,1921 ($\Delta = 0,55$ м.д.).

9-Флуоренилметил α -2,4-ди(2-метоксифенил)циклобутан-1,3-дикарбоксилат (4j).

Белое твердое вещество, 70% выход; т.пл. 160,0-162,0°C; ^1H ЯМР (500 МГц, хлороформ- d) δ 3,76 (д, $J=11,6$ Гц, 4H), 3,80 (с, 3H), 3,96 (дд, $J=10,6$, 8,0 Гц, 1H), 4,06 (дд, $J=10,4$, 7,8 Гц, 1H), 4,17 - 4,10 (м, 2H), 4,66 (дд, $J=10,5$, 7,1 Гц, 1H), 4,72 (дд, $J=10,4$, 7,8 Гц, 1H), 6,82 (д, $J=8,1$ Гц, 1H), 6,86 (д, $J=8,1$ Гц, 1H), 7,00 (кв, $J=7,1$ Гц, 2H), 7,24 (т, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,36-7,27 (м, 5 H), 7,41 (т, $J=6,9$ Гц, 3H), 7,51 (д, $J=7,5$ Гц, 1H), 7,77 (д, $J=7,5$ Гц, 2H). ^{13}C ЯМР (125 МГц, хлороформ- d) δ 37,1, 37,7, 44,6, 46,9, 55,2, 55,3, 66,4, 110,1, 110,3, 120,0, 125,1, 127,1, 127,7, 141,2, 141,3144,0, 144,4, 157,5, 157,6, 172,6, 178,6. HRMS (ESI) m/z : вычислено для $\text{C}_{34}\text{H}_{31}\text{O}_6\text{H}^+$, 538,2208; найдено, 538,2228 ($\Delta=3,72$ м.д.).

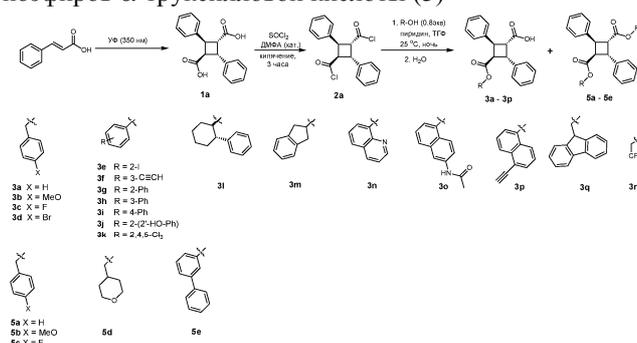
9-Флуоренилметил α -2,4-ди(2-хлорфенил)циклобутан-1,3-дикарбоксилат (4k).

Белое твердое вещество, 55% выход; т.пл. 186,5-187,5°C. ^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 4,01 (дд, $J=9,7$, 7,0 Гц, 1H), 4,10-4,20 (м, 1H), 4,23 (т, $J=7,0$ Гц, 1H), 4,38 (п, $J=10,6$ Гц, 2H), 4,60-4,70 (м, 1H), 4,70-4,82 (м, 1H), 7,04-7,20 (м, 4H), 7,26 (дт, $J=24,3$, 8,7 Гц, 4H), 7,34 (д, $J=6,2$ Гц, 1H), 7,37-7,46 (м, 3H), 7,62

(τ , $J=7,5$ Гц, 2H), 7,87 (дд, $J=7,1, 3,2$ Гц, 2H), 12,74 (с, 1H). ^{13}C ЯМР (125 МГц, DMCO-d_6) δ 41,2, 41,6, 42,5, 46,2, 66,2, 120,2, 125,2, 133,5, 140,7, 143,4, 143,6, 172,1, 173,7. HRMS (ESI) m/z : вычислено для $\text{C}_{32}\text{H}_{25}\text{Cl}_2\text{O}_4\text{H}^+$, 543,1124, найдено, 543,1123 ($\Delta=0,18$ м.д.).

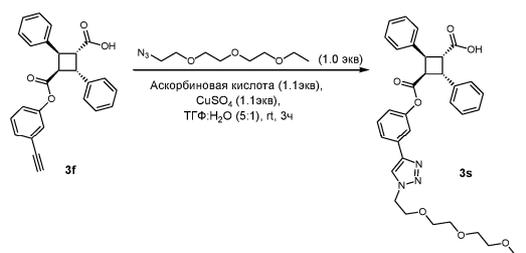
Как показано на схеме 1, общая методика синтеза моноэфиров α -труксилловой кислоты 3 начинается с фотохимической реакции транс-коричной кислоты при облучении в твердом состоянии светом с длиной волны 360 нм в течение 3-5 дней, в зависимости от масштаба. Данная реакция протекает через [2+2] циклоприсоединение по типу "голова-к-хвосту" с получением α -труксилловой кислоты (1a) с выходом 93-95%. Реакция 1a с тионилхлоридом в присутствии каталитического количества диметилформамида (DMF) при кипячении дала дихлорангидрид α -труксилловой кислоты (2a), который использовали напрямую в следующей реакции.

Схема 1. Синтез моноэфиров α -труксилловой кислоты (3)



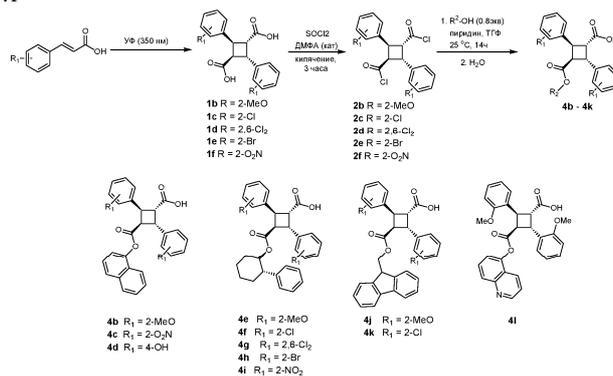
Соединение 3s синтезировали из 3f с помощью медь-катализируемой клик-реакции (схема 2).

Схема 2. Синтез 3s



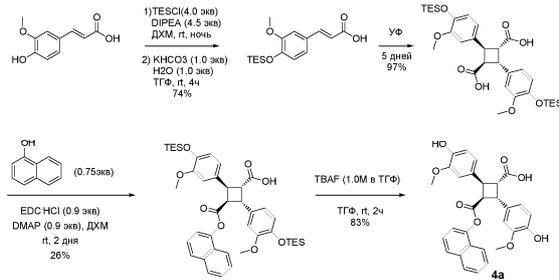
Серию моноэфиров α -труксилловой кислоты 4, имеющих заместители в фенильных фрагментах, синтезировали аналогично соединению 3 из соответствующих замещенных транс-коричных кислот, как показано на схеме 3.

Схема 3. Синтез 4b-4l



Соединение 4a синтезировали из коммерчески доступной 4-гидрокси-3-метоксикоричной кислоты с модификацией на стадии моноэтерификации, где водорастворимый карбодиимид, EDC.HCl, применяли в качестве конденсирующего реагента (схема 4).

Схема 4. Синтез 4а



Было обнаружено, что соединение 3I (рацемическое) имеет аффинность связывания с FABP5 выше в 4-5 раз, чем 3A. Однако, 3I имеет четыре возможных стереоизомера вследствие наличия хирального центра в своем сложноэфирном фрагменте, а также в фрагменте α -труксилловой кислоты. Поэтому была произведена попытка выделения всех четырех стереоизомеров 3I с использованием двух чистых энантиомеров 2-фенил-1-циклогексанола и дробной кристаллизации. Эта попытка привела к успешному выделению двух чистых стереоизомеров 3I-A и 3I-B, содержащих (1R,2S)-2-фенилциклогекс-1-ил и (1S,2R)-2-фенилциклогекс-1-ил группы, соответственно. Также, была получена диастереомерная смесь 3I-A и 3I-C, а также 3I-B и 3I-D, и все эти образцы анализировали методом флуоресцентного замещения. Интересно, что все эти четыре образца показали одинаковую аффинность связывания с FABP5 в пределах стандартной погрешности. Методики синтеза стереоизомеров 3I проиллюстрированы на схеме 5, и структуры всех диастереомеров приведены на схеме 6.

Схема 5. Синтез 3I

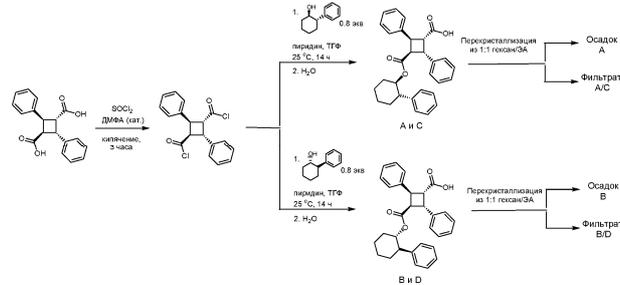
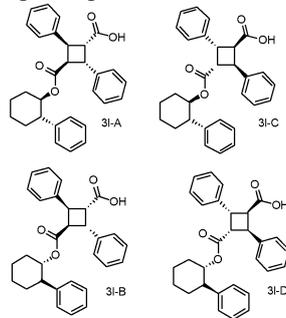


Схема 6. Структуры каждого диастереомера от 3I-A до 3I-D



Пример 2. Определение K_i .

Определение K_i проводили на основе данных тестов DAUDA или NBD-стеарат замещения (см. табл. 1).

Таблица 1

In vitro аффинность (K_i) ингибиторов FABP			
Соединение	FABP3 K_i	FABP5 K_i	FABP7 K_i
3	2,70 ± 0,42 мкМ	0,81 ± 0,09 мкМ	0,45 ± 0,07 мкМ
3-A	3,26 ± 0,70 мкМ	0,78 ± 0,14 мкМ	0,89 ± 0,24 мкМ
3-B	2,82 ± 0,10 мкМ	0,80 ± 0,14 мкМ	0,66 ± 0,16 мкМ
3a	>10 мкМ	3,81 ± 0,53 мкМ	0,53 ± 0,12 мкМ
3b	>10 мкМ	2,15 ± 0,10 мкМ	1,14 ± 0,06 мкМ
3c	>10 мкМ	2,42 ± 0,18 мкМ	1,65 ± 0,21 мкМ
3d	>10 мкМ	1,58 ± 0,16 мкМ	1,25 ± 0,03 мкМ
3e	1,18 ± 0,10 мкМ	1,34 ± 0,21 мкМ	0,94 ± 0,34 мкМ
3f	>10 мкМ	0,89 ± 0,15 мкМ	0,78 ± 0,12 мкМ
3g	0,70 ± 0,42 мкМ	0,77 ± 0,08 мкМ	0,35 ± 0,12 мкМ
3h	9,75 ± 0,79 мкМ	0,85 ± 0,22 мкМ	0,74 ± 0,17 мкМ
3i	3,93 ± 0,16 мкМ	2,52 ± 0,36 мкМ	2,27 ± 0,03 мкМ
3j	3,52 ± 0,53 мкМ	1,59 ± 0,43 мкМ	0,54 ± 0,18 мкМ
3k	2,98 ± 0,85 мкМ	0,80 ± 0,11 мкМ	0,54 ± 0,02 мкМ
3l	1,08 ± 0,37 мкМ	0,21 ± 0,02 мкМ	0,40 ± 0,03 мкМ
3l-A	---	0,20 ± 0,03 мкМ	---
3l-B	---	0,18 ± 0,03 мкМ	---
3l-C	---	0,21 ± 0,02 мкМ	---
3l-D	---	0,18 ± 0,01 мкМ	---
3m	>10 мкМ	1,57 ± 0,15 мкМ	2,41 ± 0,09 мкМ
3o	2,82 ± 0,18 мкМ	0,97 ± 0,18 мкМ	1,12 ± 0,45 мкМ
3p	4,94 ± 0,31 мкМ	3,92 ± 0,75 мкМ	1,03 ± 0,22 мкМ
3q	>10 мкМ	2,56 ± 0,16 мкМ	2,70 ± 0,62 мкМ
3r	>10 мкМ	>10 мкМ	1,59 ± 0,24 мкМ
3s	>10 мкМ	2,17 ± 0,32 мкМ	0,50 ± 0,11 мкМ
3t	>10 мкМ	>10 мкМ	1,06 ± 0,07 мкМ
4a	1,06 ± 0,19 мкМ	>10 мкМ	2,12 ± 0,19 мкМ
4b	0,69 ± 0,17 мкМ	0,55 ± 0,05 мкМ	0,67 ± 0,04 мкМ
4d	2,30 ± 0,47	>10 мкМ	1,06 ± 0,34
4e	0,40 ± 0,08 мкМ	0,68 ± 0,06 мкМ	0,40 ± 0,03 мкМ
4f	>10 мкМ	1,70 ± 0,33 мкМ	>10 мкМ
4g	>10 мкМ	1,23 ± 0,18 мкМ	6,32 ± 0,96 мкМ
4h	>10 мкМ	2,76 ± 0,16 мкМ	>10 мкМ
4j	>10 мкМ	1,72 ± 0,12 мкМ	>10 мкМ
4k	>10 мкМ	0,89 ± 0,05 мкМ	3,54 ± 0,77 мкМ

1: незамещенная и замещенная α -труксилловая кислота;

3: моноэфир α -труксилловой кислоты;

4: замещенный моноэфир α -труксилловой кислоты.

*Все значения получены в тестах DAUDA, ANS или в флуоресцентном анализе связывания NBD-стеарата. Значения K_i представляют собой средние значения \pm S.E. (стандартное отклонение) для по меньшей мере трех экспериментов.

Соединения из табл. 1 показывают неожиданную селективность в отношении FABP3, FABP5 или FABP7. Соединения в ней селективны в отношении одного из FABP3, FABP5 или FABP7, или селективны для FABP5 и FABP7, но не для FABP3.

Пример 3. Поглощение АЕА клетками.

Ранее было показано, что белки FABP являются внутриклеточными носителями, переносящими эндоканнабиноиды и родственные N-ацилэтаноламины к внутриклеточным сайтам, таким как FAAH, для гидролиза (Kaczocha, M. et al. 2009; Kaczocha, M. et al. 2012). Фармакологическое или генетическое ингибирование FABP уменьшает катаболизм АЕА в клетках, подтверждая важную роль этих белков в инактивации эндоканнабиноидов. Поэтому исследовали - снижают ли FABP-ингибиторы по настоящему избирательно поглощение АЕА-клетками, опосредуемое белками FABP.

Соединения, показанные в табл. 1, ингибируют накопление АЕА в клетке и не снижают поглощение АЕА клетками с выключенным геном FABP5 - основного FABP, экспрессируемого в клетках HeLa. Кроме того, данные соединения не ингибируют FAAH. Соответственно, соединения, представленные в табл. 1, селективно ингибируют FABP.

Пример 4. Антиноцицептивное и противовоспалительное действие у мышей.

Аналогично агонистам каннабиноидного рецептора, ингибиторы инактивации эндоканнабиноидов оказывают противовоспалительное и антиноцицептивное действие (Cravatt, V.F. et al. 2001; Lichtman, A.H. 1990). Важно, что FAAH-ингибиторы не обладают вредными психотропными эффектами агонистов каннабиноидных рецепторов (Cravatt, V.F. et al. 2004), что подчеркивает терапевтическое преимущество фармакологически нацеленной инактивации эндоканнабиноида. Поскольку ингибирование переноса АЕА к FAAH уменьшает инактивацию АЕА, авторы настоящего изобретения выдвигают гипотезу, что FABP ингибиторы могут также обладать антиноцицептивными и противовоспалительными свойствами. Соединения по настоящему изобретению исследовали с использованием двух ноцицептивных моделей: тест с формалином и вызываемую каррагинаном термическую гипералгезию.

В тесте с формалином, инъекция формалина приводит к наступлению двух разделенных во времени фаз боли, где первая фаза (0-5 мин) представляет собой активацию болевого рецептора, а вторая фаза (15-45 мин) соответствует воспалительной боли и общей сенситизации. Соединения 4-, приведенные в табл. 1, уменьшают болевое поведение во время первой фазы теста с формалином.

Соединения по настоящему изобретению облегчают воспалительную боль, вызванную инъекцией λ -каррагинана. Соединения, приведенные в табл. 1 (20 мг/кг, интраперитонеально), уменьшают вызванную каррагинаном термическую гипералгезию и отек лап.

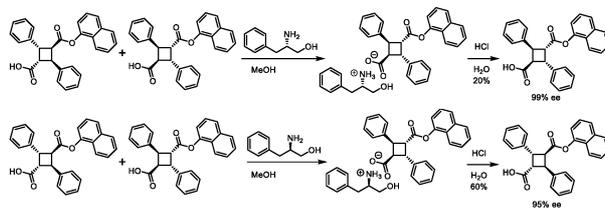
Пример 5. Дополнительные *in vivo* исследования на мышах и фармакокинетические данные.

Соединения, приведенные в табл. 1, вводят посредством однократной инъекции и анализируют концентрации в плазме и мозге в течение 24 ч. Соединения, указанные в табл. 1, также облегчают первую и вторую фазы боли у мышей, вызванной формалином. Соединения, указанные в табл. 1, ослабляют симптомы принятию вынужденной позы из-за боли, вызванной уксусной кислотой. Соединения, указанные в табл. 1, также повышают концентрацию в мозге эндоканнабиноида анандамида (АЕА).

Пример 6. Оптическое расщепление моноэфиров α -труксилловой кислоты.

Как показано ниже (схема 7), исходя из рацемической смеси, можно получить высокий энантиомерный избыток каждого из двух энантиомеров соединения 17 посредством хирального расщепления через перекристаллизацию.

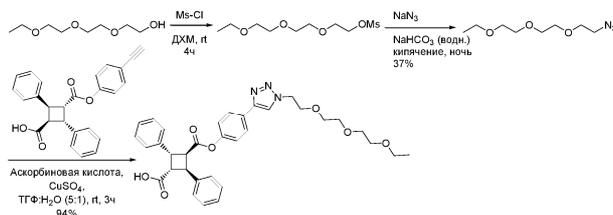
Схема 7



Пример 7. Синтез ПЭГ-аналога.

Как показано ниже (схема 8), ПЭГ-аналоги можно получить посредством клик-реакции. На приведенном ниже примере показан ПЭГ-аналог, который был получен из ПЭГ-азида и алкин-содержащего моноэфира α -труксилловой кислоты.

Схема 8



Обсуждение.

Разработка соединений на основе труксилловой кислоты, нацеленных на раннюю фазу (ответ в виде нейрогенной боли) и позднюю фазу (ответ в виде воспалительной боли), одновременно изучалась на основе структуры природного вещества (-)-инкарвиллатеина. Это природное вещество впервые было выделено из растения вида *Incarvillea sinensis*, которое применяется в традиционной китайской медицине для лечения ревматизма и боли. Интересно, что у выделенного (-)-инкарвиллатеина были обнаружены антиноцицептивные свойства на таком же уровне активности, как у морфина.

Недавно было проведено исследование (Chi, Y. et al. 2005) по идентификации потенциальных лидов для целей коммерциализации, фокусирующихся на производных диэфиров и дикарбоновых кислот. Несмотря на неидентификацию мишеней, диэфирные и дикарбоксильные производные α и β -труксилловой кислоты были спроектированы, синтезированы и протестированы в отношении ранней и поздней стадии боли в мышечных моделях с введением формалина, для изучения действия каждого аналога *in vivo*. Результаты SAR исследования ясно показывают, что α -труксилловая кислота в отдельности представляет собой наилучший антиноцицептивный агент как на ранней, так и на поздней стадии боли. Хотя парагид-

роксильная функционализация в фенильном цикле слегка улучшала облегчение на поздней стадии боли, она резко уменьшала облегчение на ранней стадии боли.

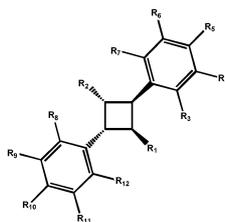
Как описано в настоящем тексте, моноэфир α -2,4-дифенил-циклобутан-1,3-дикарбоновой кислоты являются обратимыми ингибиторами FАВР. Эти соединения связываются с FАВР и блокируют перенос эндоканнабиноидов в клетке, и тем самым повышают эндогенный уровень эндоканнабиноида анандамида благодаря разложению посредством FААН. Повышенная концентрация анандамида приводит к активации посредством СВ1-пути, приводя к антиноцицептивному ослаблению боли и уменьшению воспаления, что было обнаружено в мышинной модели, индуцированной формалином (in vivo результаты).

Литература.

- Ahn, K. et al. (2009) Discovery and characterization of a highly selective FААН inhibitor Ibat reduces inflammatory pain. *Chem Biol* 16, 411-420.
- Barf, T., Lehmann, F., Hammer, K., Haile, S., Axen, E., Medina, C., Uppenberg, J., Svensson, S., Rondahl, L., and Lundback, T. (2009) N-Benzyl-indolocarboxylic acids: Design and synthesis of potent and selective adipocyte fatty-acid binding protein (A-F ABP) inhibitors. *Bioorg Med Chem Lett*, 19, 1745-1748.
- Chi, Y. M., Nakamura, M., Yoshizawa, T., Zhao, X. Y., Yan, W. M., Hashimoto, F., Kinjo, J., Nohara, T., and Sakurada, S. (2005) Anti-inflammatory activities of alpha-truxillic acid derivatives and their monomer components. *Biol Pharm Bull* 28, 1776-1778.
- Chi, Y. M., Nakamura, M., Zhao, X. Y., Yoshizawa, T., Yan, W. M., Hashimoto, F., Kinjo, I., Nohara, T., and Sakurada, S. (2006) Antinociceptive activities of alpha-truxillic acid and beta-truxinic acid derivatives. *Biol Pharm Bull* 29, 580-584.
- Chmurzynska, A. et al. (2006) Chmurzynska A (2006) The multigene family of fatty acid-binding proteins (FABPs): function, structure and polymorphism. *J Appl Genet* 47, 39-48.
- Cravatt BF, Demarest K, Patricelli MP, Bracey MH, Giang DK, et al. (2001) Supersensitivity to anandamide and enhanced endogenous cannabinoid signaling in mice lacking fatty acid amide hydrolase. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 98: 9371-9376.
- Cravatt BF, Lichtman AH (2004) The endogenous cannabinoid system and its role in nociceptive behavior. *Journal of neurobiology* 61, 149-160.
- Furuhashi, M. and Hotamisligil, G. S. (2008) Fatty acid-binding proteins: role in metabolic diseases and potential as drug targets. *Nat Rev Drug Discov* 7, 489-503.
- Howlett, A. C., Reggio, P. H., Childers, S. R., Hampson, R. E., Ulloa, N. M., and Deutsch, D. G. (2011) Endocannabinoid tone versus constitutive activity of cannabinoid receptors. *Br J Pharmacol* 163, 1329-1343.
- Kaczocha, M., Glaser, S. T., and Deutsch, D. G. (2009) Identification of intracellular carriers for the endocannabinoid anandamide. *Proc Natl Acad Sci USA* 106, 6375-6380.
- Kaczocha, M., Vivieca, S., Sun, J., Glaser, S. T., and Deutsch, D. G. (2012) Fatty Acid-binding Proteins Transport N-Acylethanolamines to Nuclear Receptors and Are Targets of Endocannabinoid Transport Inhibitors. *J Biol Chem* 287, 3415-3424.
- Lichtman AH, Martin BR (1990) Spinal action of cannabinoid-induced antinociception. *NIDA Res Monogr* 105: 422-424.
- Nakamura M, Chi YM, Yan WM, Nakasugi Y, Yoshizawa T, et al. (1999) Strong Antinociceptive Effect of Incarvilleine, a Novel Monoterpene Alkaloid from *Incarvillea sinensis*. *J Nat Prod* 62: 1293-1294.
- Shoichet BK (2004) Virtual screening of chemical libraries. *Nature* 432: 862-865.
- Sulsky, R. et al. (2007) Potent and selective biphenyl azole inhibitors of adipocyte fatty acid binding protein (aFABP). *Bioorg Med Chem Lett* 17, 3511-3515.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение, имеющее структуру



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

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

R_{14} представляет собой CF_3 или арил; и $R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}$ и R_{12} , каждый независимо, представляют собой H, $-OR_{15}$ или галоген,

где R_{15} представляет собой H, C_{1-10} алкил, C_{2-10} алкенил, C_{2-10} алкинил или гетероарил, алкил в $-C(=O)O$ -алкил- R_{14} представляет собой C_1-C_6 -алкил;

арил представляет собой устойчивое моноциклическое, бициклическое или полициклическое углеродное кольцо, содержащее до 10 атомов в каждом кольце, где по меньшей мере одно кольцо является ароматическим и является незамещенным или замещенным галогенами, выбранными из F, Cl, Br и I; алкильными группами, выбранными из метила, этила, н-пропила, изопропила, н-бутила, трет-бутила и трифторметила; гидроксильной группой; алкоксигруппами, выбранными из метокси, этокси, н-пропокси и изопропокси; арилоксигруппами, выбранными из фенокси; арилалкилоксигруппами, выбранными из бензилокси (фенилметокси) и п-трифторметилбензилокси (4-трифторметилфенилметокси); гетероарилоксигруппами; сульфонильными группами, выбранными из трифторметансульфонила, метансульфонила и п-толуолсульфонила; нитрогруппой, нитрозилем; меркаптогруппой; сульфанильными группами, выбранными из метилсульфанила, этилсульфанила и пропилсульфанила; цианогруппой; аминогруппами, выбранными из amino, метиламино, диметиламино, этиламино и диэтиламиногруппы; и карбоксильной группой;

циклоалкил означает циклические алканы, содержащие от 3 до 8 атомов углерода, и является незамещенным или замещенным галогенами, выбранными из F, Cl, Br и I; алкильными группами, выбранными из метила, этила, н-пропила, изопропила, н-бутила, трет-бутила и трифторметила; гидроксильной группой; алкоксигруппами, выбранными из метокси, этокси, н-пропокси и изопропокси; арилоксигруппами, выбранными из фенокси; арилалкилоксигруппами, выбранными из бензилокси (фенилметокси) и п-трифторметилбензилокси (4-трифторметилфенилметокси); гетероарилоксигруппами; сульфонильными группами, выбранными из трифторметансульфонила, метансульфонила и п-толуолсульфонила; нитрогруппой, нитрозилем; меркаптогруппой; сульфанильными группами, выбранными из метилсульфанила, этилсульфанила и пропилсульфанила; цианогруппой; аминогруппами, выбранными из amino, метиламино, диметиламино, этиламино и диэтиламиногруппы; и карбоксильной группой;

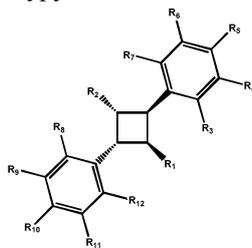
гетероарил означает устойчивое моноциклическое, бициклическое или полициклическое кольцо, содержащее до 10 атомов в каждом кольце, где по меньшей мере одно кольцо является ароматическим и содержит от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из O, N и S;

где когда один из R_1 или R_2 представляет собой $-C(=O)OH$ и $R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}$ и R_{12} , каждый, представляют собой H, тогда другой из R_1 или R_2 отличается от $-C(=O)OR_{13}$, где R_{13} представляет собой 1-нафтил или 2-нафтил или $-C(=O)O$ -алкил- R_{14} , где алкил представляет собой C_2 алкил и R_{14} представляет собой фенил,

или его энантиомер или рацемат;

или его фармацевтически приемлемая соль.

2. Соединение по п.1, имеющее структуру



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

где R_{13} представляет собой циклогексил, фенил, бифенил или инданил и

R_{14} представляет собой CF_3 , фенил или флуоренил; и

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

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

когда один из R_1 или R_2 представляет собой $-C(=O)OH$ и $R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}$ и R_{12} , каждый, представляют собой H, тогда другой из R_1 или R_2 отличается от $-C(=O)OR_{13}$, где R_{13} представляет собой 1-нафтил или 2-нафтил, или $-C(=O)O$ -алкил- R_{14} , где алкил представляет собой разветвленный C_2 алкил, и R_{14} представляет собой фенил,

или его энантиомер или рацемат;

или его фармацевтически приемлемая соль.

3. Соединение по п.1 или 2, в котором когда один из R_1 или R_2 представляет собой $-C(=O)OH$ и $R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}$ и R_{12} , каждый, представляют собой H, тогда другой из R_1 или R_2 отличается от $-C(=O)OR_{13}$, где R_{13} представляет собой толил, 1-нафтил или 2-нафтил, или $-C(=O)O$ -алкил- R_{14} , где алкил представляет собой разветвленный C_2 алкил и R_{14} представляет собой фенил.

4. Соединение по п.1 или 2, в котором когда один из R_1 или R_2 представляет собой $-C(=O)OH$, а другой из R_1 или R_2 представляет собой $-C(=O)OR_{13}$, где R_{13} представляет собой 1-нафтил или 2-нафтил, тогда один из $R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}$ и R_{12} отличается от -H; или

в котором, когда один из R_1 или R_2 представляет собой $-C(=O)OH$, а другой из R_1 или R_2 представляет собой $-C(=O)OR_{13}$, где R_{13} представляет собой 1-нафтил или 2-нафтил, тогда два из $R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}$ и R_{12} отличаются от -H; или

когда один из R_1 или R_2 представляет собой $-C(=O)OH$, а другой из R_1 или R_2 представляет собой $-C(=O)OR_{13}$, где R_{13} представляет собой 1-нафтил или 2-нафтил, тогда четыре из $R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}$ и R_{12} отличаются от -H.

5. Соединение по любому из пп.1-4, в котором один из R_1 или R_2 представляет собой $C(=O)OR_{13}$, где R_{13} представляет собой циклогексил, фенил, бифенил или инданил; и другой из R_1 или R_2 представляет собой $-C(=O)OH$.

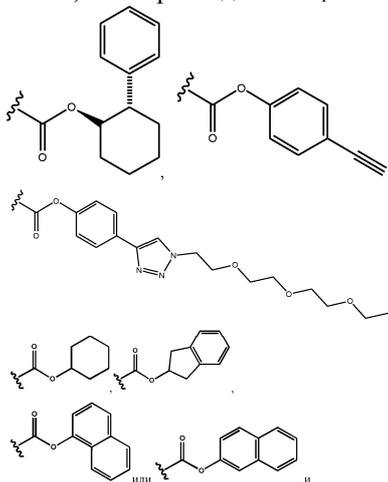
6. Соединение по любому из пп.1-4, в котором один из R_1 или R_2 представляет собой $-C(=O)O$ -алкил- R_{14} , где R_{14} представляет собой CF_3 , фенил или флуоренил; и другой из R_1 или R_2 представляет собой $-C(=O)OH$.

7. Соединение по п.5 или 6, в котором фенил представляет собой замещенный фенил, где фенил имеет заместитель, представляющий собой галоген, C_2 - C_6 алкинил или $-O$ (алкил).

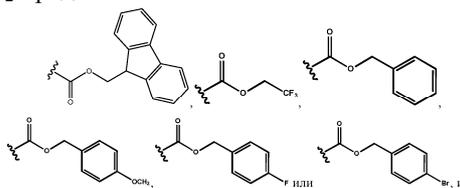
8. Соединение по п.7, в котором фенил имеет заместитель, представляющий собой F, Cl, Br, -OH, I, триазолил, C_2 алкинил, фенил или $-OCH_3$.

9. Соединение по п.5 или 6, в котором циклогексил представляет собой замещенный циклогексил, в котором циклогексил имеет заместитель, представляющий собой фенил.

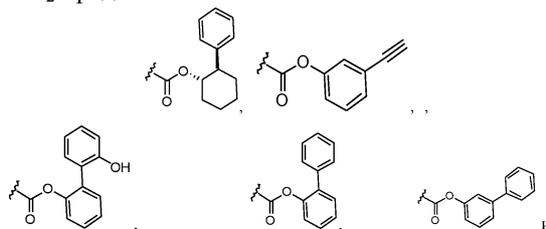
10. Соединение по любому из пп.1-4, в котором один из R_1 или R_2 представляет собой



другой из R_1 или R_2 представляет собой $-C(=O)OH$; или
в котором один из R_1 или R_2 представляет собой



другой из R_1 или R_2 представляет собой $-C(=O)OH$; или
в котором один из R_1 или R_2 представляет собой



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

11. Соединение по любому из пп.1-10, в котором $R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}$ и R_{12} , каждый независимо, представляют собой -H, галоген или $-OR_{15}$,

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

12. Соединение по любому из пп.1-10, в котором один из $R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}$ и R_{12} отличается от -H.

13. Соединение по любому из пп.1-10, в котором два из $R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}$ и R_{12} отличаются от -H или в котором четыре из $R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}$ и R_{12} отличаются от -H.

14. Соединение по любому из пп.1-10, в котором $R_3, R_4, R_6, R_7, R_8, R_9, R_{11}$ и R_{12} , каждый, представляют собой -H и R_5 и R_{10} , каждый, представляют собой галоген или $-OR_{15}$,

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

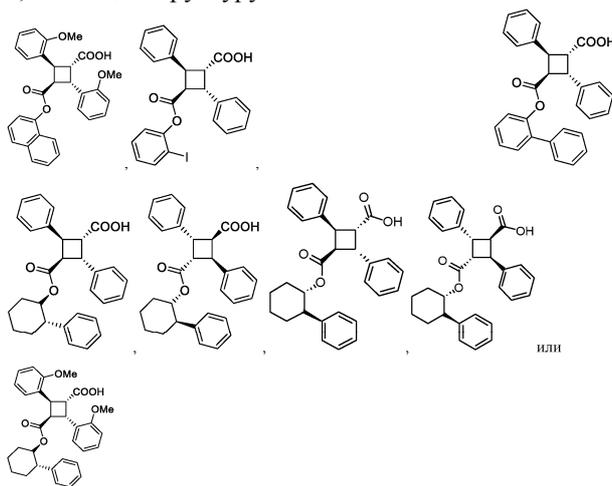
в котором $R_4, R_5, R_6, R_9, R_{10}$ и R_{11} , каждый, представляют собой -H; R_3 и R_{12} , каждый, представляют собой -H, галоген или $-OR_{15}$ и R_7 и R_8 , каждый, представляют собой галоген или $-OR_{15}$,

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

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

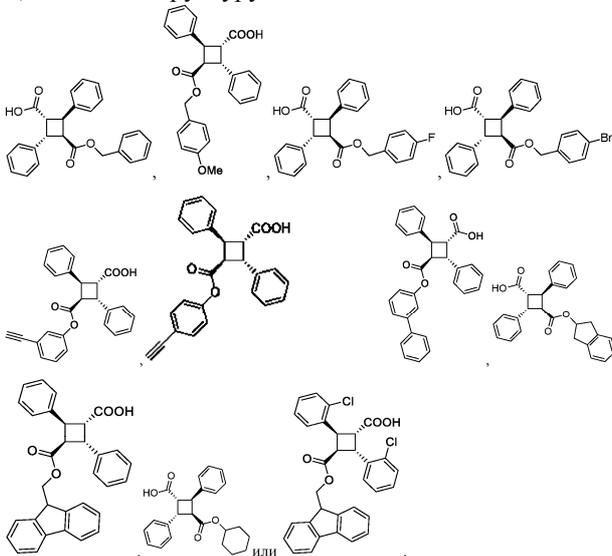
где R_{15} представляет собой -H, C_{1-10} алкил, C_{2-10} алкенил или C_{2-10} алкинил.

15. Соединение по п.1, имеющее структуру



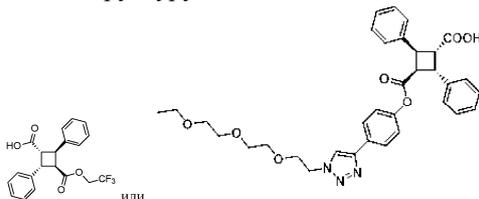
или его энантиомер или рацемат, или его фармацевтически приемлемая соль.

16. Соединение по п.1, имеющее структуру



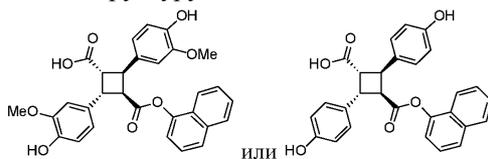
или его энантиомер или рацемат, или его фармацевтически приемлемая соль.

17. Соединение по п.1, имеющее структуру



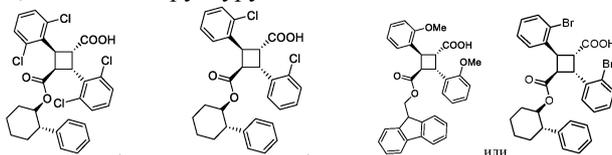
или его энантиомер или рацемат, или его фармацевтически приемлемая соль.

18. Соединение по п.1, имеющее структуру



или его энантиомер или рацемат, или его фармацевтически приемлемая соль.

19. Соединение по п.1, имеющее структуру



или его энантиомер или рацемат, или его фармацевтически приемлемая соль.

20. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп.1-19 и фармацевтически приемлемый носитель.

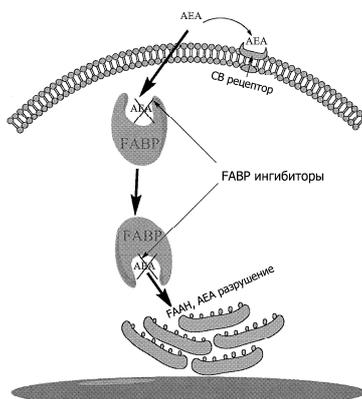
21. Применение фармацевтической композиции по п.20 для ингибирования активности белка, связывающего жирные кислоты (FABP).

22. Способ ингибирования активности белка, связывающего жирные кислоты (FABP), включающий контактирование FABP с соединением по любому из пп.1-19.

23. Способ по п.22, где указанное соединение ингибирует связывание FABP лиганда с FABP.

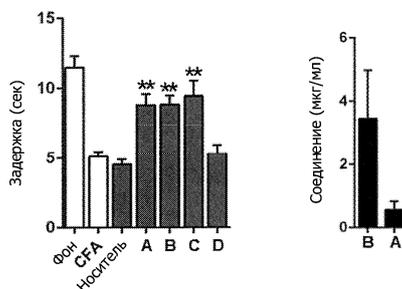
24. Способ по п.23, где FABP лиганд представляет собой эндоканнабиноидный лиганд, анандамид (AEA) или 2-арахиноилглицерин (2-AG).

25. Применение соединения по любому из пп.1-19 для изготовления лекарственного средства для ингибирования активности белка, связывающего жирные кислоты (FABP).



AEA (Анандамид), FAAH (гидролаза амидов жирных кислот), FABP (белок, связывающий жирные кислоты), СВ (каннабиноидный рецептор)

Фиг. 1



Фиг. 2



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

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