

Область изобретения

Настоящее изобретение касается ингибиторов гидролазы жирных кислот. Более конкретно, изобретение касается ингибиторов гидролазы жирных кислот такого типа, который имеет гетероциклическую головную группу, присоединенную к хвостовой области.

Уровень техники

Гидролаза амидов жирных кислот (ГАЖК) представляет собой интегральный мембранный белок, который гидролизирует широкий диапазон олеил- и арахидониламидов, СВ1-агонист 2-арахидонилглицерина, соответствующего 1-арахидонилглицерина и 1-олеилглицерина, а также метиларахидонат, что иллюстрирует диапазон субстратов - биологически активных амидов или сложных эфиров жирных кислот. (W. Lang, et al. J. Med. Chem., 1999, 42, 896-902; S.K. Goparaju, et al. FEBS Lett., 1998, 442, 69-73; Y. Kurahashi, et al. Biochem. Biophys. Res. Commun., 1997, 237, 512-515; T. Bisogno, et al. Biochem. J., 1997, 322, 671. Di Marzo, V., T. Bisogno, et al. Biochem. J., 1998, 331, 15-19). Распределение ГАЖК в ЦНС предполагает, что она также осуществляет деструкцию нейромодуляторных амидов жирных кислот на участках (сайтах) их действия и глубоко вовлекается в их регулирование (E.A. Thomas, et al. J. Neurosci. Res., 1997, 50, 1047-1052).

Хотя ряд первичных амидов жирных кислот гидролизуется ферментом, ГАЖК, по-видимому, наиболее эффективно воздействует на субстраты арахидонила и олеила (B.F. Cravat, et al. Nature, 1996, 384, 83-87; D.K. Giang, et al. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1997, 94, 2238-2242). В ранних исследованиях ГАЖК упоминался как гидролаза олеамида и амидогидролаза анандамида.

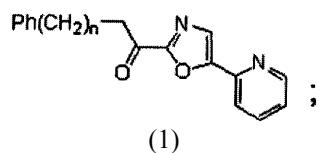
Класс ингибитора ГАЖК, представленного формулой (1), был описан Дэйлом Боджером (Dale Boger, патент US 6462054).

Имеется необходимость в ингибиторах ГАЖК, имеющих головную группу, присоединенную к хвостовой области, причем головная группа содержит один или более гетероциклов для достижения повышенной активности в отношении ингибирования гидролазы амидов жирных кислот.

Сущность изобретения

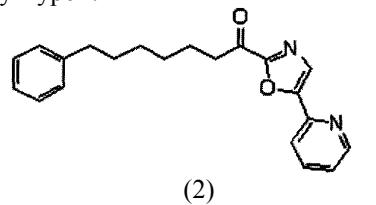
Изобретение направлено на создание усовершенствованных конкурентных ингибиторов ГАЖК, которые содержат α -кетогетероциклический фармакофор и связывающую подгруппу, имеющую π -ненасыщенность. Эти α -кетогетероциклический фармакофор и связывающая подгруппа присоединены друг к другу предпочтительно углеводородной цепью. Усовершенствование заключается в использовании гетероциклического фармакофора, выбранного из оксазолов, включающих арилзамещенные заместители в их 5 положении. Улучшенные конкурентные ингибиторы ГАЖК проявляют повышенную активность по отношению к обычным конкурентным ингибиторам ГАЖК.

В одном аспекте изобретение направлено на создание ингибитора гидролазы амидов жирных кислот, представленного следующей формулой:



где n - целое число от 2 до 8.

В следующем предпочтительном варианте осуществления ингибитор гидролазы амидов жирных кислот представлен следующей структурой:



В следующем аспекте изобретения предложены способы ингибирования гидролазы амидов жирных кислот. Способ включает стадию контакта гидролазы амидов жирных кислот с ингибитором описанного выше типа при его ингибирующей концентрации.

Краткое описание чертежей

На фиг. 1 представлены таблицы, в которых приведены величины K_i для различных исследованных соединений.

На фиг. 2 представлено продолжение второй таблицы фиг. 1, в которой приведены величины K_i для 4- и 5-гетероарилзамещенных α -кетооксазольных ингибиторов ГАЖК.

На фиг. 3 представлена таблица, в которой приведены величины K_i для α -кетооксазолпиридиновых ингибиторов ГАЖК.

На фиг. 4 представлена таблица, показывающая систематическое изменение в боковой цепи и ее влияние на активность указанных соединений. В этом ряду соединений указана головная группа, приведенная в качестве примера.

На фиг. 5 приведена таблица, в которой представлены ингибиторы первого поколения и их величины IC₅₀ с ГАЖК.

На фиг. 6 приведена таблица, в которой представлены ингибиторы второго поколения и их величины IC₅₀ с ГАЖК.

На фиг. 7 представлен ряд реакций, иллюстрирующих синтез замещенных оксазольных ингибиторов.

На фиг. 8 представлена гистограмма, показывающая уменьшенные тепловые болевые отклики через 60 мин после инъекции OL-135 (10 мг/кг, i.p.), при испытании по удалению хвоста.

На фиг. 9 представлена гистограмма, показывающая уменьшенные тепловые болевые отклики через 60 мин после инъекции OL-135 (10 мг/кг, i.p.), при испытании горячей пластины.

На фиг. 10 представлена гистограмма, которая показывает блокирование SR 141716A болеутоляющих эффектов OL-135 при испытании погружением хвоста.

На фиг. 11 представлена гистограмма, которая показывает блокирование SR 141716A болеутоляющих эффектов OL-135 при испытании горячей пластины.

Подробное описание

Разработаны улучшенные конкурентные ингибиторы ГАЖК с использованием α -кетогетероциклического фармакофора и связывающей подгруппы, имеющей π -ненасыщенность. α -Кетогетероциклический фармакофор и связывающая подгруппа присоединены к друг другу предпочтительно углеводородной цепью. Усовершенствование заключается в использовании гетероциклического фармакофора, выбранного из оксазолов, которые включают алкильные или арильные заместители в 5 положениях. Усовершенствованные конкурентные ингибиторы ГАЖК проявляют повышенную активность по сравнению с обычными конкурентными ингибиторами ГАЖК, в которых используют гетероциклические фармакофоры, не содержащие азот, и/или гетероциклические фармакофоры, в которых отсутствуют арильные или алкильные заместители.

Описанные здесь усовершенствованные конкурентоспособные ингибиторы подтверждают, что введение ненасыщенности в цепь жирной кислоты увеличивает потенциал ингибитора. Введение бензольного кольца оказалось особенно эффективным. Точно так же было подтверждено, что электрофильный карбонил требуется для сильного ингибирования фермента со стороны описанных здесь конкурентных ингибиторов ГАЖК.

Методики

Исследование ингибирования.

Все испытания ферментов были выполнены при 20-23°C с использованием солюбилизированного мембранных экстракта плазмы печени, содержащего ГАЖК, в буферном растворе для реакции, содержащем 125 mM Tris, 1 mM ЭДТА (EDTA), 0,2% глицерина, 0,02% Triton X-100, 0,4 mM HEPES и имеющим pH 9,0 (M.P. Patricelli, et al. Bioorg. Med. Chem. Lett., 1998, 8, 613-618; и J.E. Patterson, et al. J. Am. Chem. Soc., 1996, 118, 5938-5945). Начальные скорости гидролиза отслеживали путем контроля за разложением ¹⁴C-олеамида до олеиновой кислоты, как было описано ранее (B.F. Cravatt, et al. Science, 1995, 268, 1506-1509; M.P. Patricelli, et al. Bioorg. Med. Chem. Lett. 1998, 8, 613-618). Ингибирование было обратимым, соответствие по методу независимых от времени линейных наименьших квадратов использовали для построения всех кривых прохождения реакции, и величины R² всегда составляли >0,97. Величины IC₅₀ были определены для ингибирования, наблюдаемого при 3-5 различных концентрациях ингибитора (от трех или более испытаний при каждой концентрации ингибитора) с использованием формулы IC₅₀=[I]/[(K₀/K_i-1], где K₀ - скорость контрольной реакции без ингибитора, а K_i - скорость реакции в присутствии ингибитора при концентрации [I] (K. Conde-Frieboes, et al. J. Am. Chem. Soc., 1996, 118, 5519-5525). Величины K_i были определены методом Диксона (Dixon) (точки пересечения с осью x взвешенных линейных аппроксимаций [I] по отношению к графикам обратной скорости (1/скорость) при постоянной концентрации субстрата, преобразованные в величины K_i с использованием формулы K_i=-x_{int}/[1+[S]/K_m]). В предыдущей работе показано, что ферменты крысы и человека очень близки (84%), проявляют почти идентичные специфичности к субстрату и включают идентичные обобщающие типичные последовательности нуклеотидов амидазы и связывающие SH3 домены, позволяя предположить, что наблюдения, проведенные для ГАЖК крысы, будут подобны или идентичны для ГАЖК человека (B.F. Cravatt, et al. Nature, 1996, 384, 83-87; и D.K. Giang, et al. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1997, 94, 2238-2242).

Подробное описание чертежей

На фиг. 1 представлены две таблицы, в которых приведены величины K_i для различных исследованных составов. В первой таблице показано, что оксазол является более чем в 1000 раз более сильно-действующим, чем тиазол. Во второй таблице показаны изменения в гетероцикле в 4- и 5-м положениях головной группы оксазола и их действие на величины K_i.

На фиг. 2 приведено продолжение второй таблицы фиг. 1. Одна тенденция, отмеченная для приведенных данных, заключается в увеличении активности с гетероциклами, содержащими азот.

На фиг. 3 представлена таблица величин K_i для α -кетооксазолпиридиновых ингибиторов ГАЖК. Явные тенденции отмечены в сноске к таблице. Как видно из фиг. 2, для соединений с головной оксазольной группой, замещенной арилом в 4- и 5-м положениях, введение в кольцо основного азота приводит к значительному увеличению активности. С изменением положения азота не наблюдается никакого существенного изменения величины K_i .

На фиг. 4 представлена таблица, в которой показаны модификации в боковой цепи жирных кислот и их влияние на K_i . Тенденция здесь немного отличается от той, которая установлена для ранее исследованного оксазолпиридинового ингибитора. Насыщенная группа додеканоила в этом 5-(2-пиридинил)замещенном оксазоле дает более низкую величину K_i , чем предпочтительная боковая цепь алкилфенила.

Различие между соединениями 185 и 200 составляет лишь фактор, равный двум.

На фиг. 5 представлена таблица, в которой показаны ингибиторы первого поколения и их IC_{50} с ГАЖК. Для этого фермента ценность величины IC_{50} является приблизительно в 10 раз большей, чем соответствующие величины K_i . Трифторметилкетон включен для сравнения с разработанными ингибиторами. Величины IC_{50} хорошо соответствуют величинам K_i соединений.

На фиг. 6 представлена таблица, в которой показаны ингибиторы второго поколения и величины их IC_{50} с ГАЖК. Ингибиторы второго поколения показывают более сильные изменения величины их IC_{50} по сравнению с соответствующими величинами K_i .

На фиг. 7 представлена последовательность реакций, которая иллюстрирует синтез замещенных оксазольных ингибиторов. Первая реакция в верхней части страницы показывает ацилирование в положение 2 оксазола. Сначала в оксазол вводят литий взаимодействием с н-бутиллитием, осуществляют трансметаллирование взаимодействием с хлоридом цинка, получают купрат присоединением йодида меди (I), а затем купрат ацилируют хлоридом кислоты. Остальные две реакции показывают ретросинтез гетероцикла с замещением в 4- или 5-м положении. В последней реакции X представляет собой галоген или какую-либо другую уходящую группу.

На фиг. 8 представлена гистограмма, показывающая уменьшенные тепловые болевые отклики через 60 мин после инъекции OL-135 (10 мг/кг, i.p.) при испытании по удалению хвоста. При этом введение основы не дает никакого эффекта, в то время как после введения OL-135 наблюдается выраженная задержка реакции [$p<0,001$; $N=12$ мышей в группе; результаты показаны как средние значения \pm стандартное отклонение].

На фиг. 9 представлена гистограмма, показывающая уменьшенные тепловые болевые отклики через 60 мин после инъекции OL-135 (10 мг/кг, i.p.) при испытании горячей пластиною. При этом введение основы не дает никакого эффекта, а после введения OL-135 наблюдается некоторая задержка реакции [$p<0,01$; $N=12$ мышей в группе; результаты показаны как средние значения \pm стандартное отклонение].

На фиг. 10 представлена гистограмма, которая показывает блокирование болеутоляющих эффектов OL-135 веществом SR 141716A при испытании путем погружения хвоста. Мыши получили i.p. инъекцию основы или SR 141716A (3 мг/кг); 10 мин спустя всем мышам вводили OL-135 (10 мг/кг, i.p.) и затем оценивали в испытании погружением хвоста через 1 ч после второй инъекции ($p<0,001$ для мышей с введенным OL-135, которым предварительно вводили основу, либо по сравнению с их прединъекционным базовым временем задержки, либо по сравнению с мышами с введенным OL-135, которые предварительно были обработаны SR 141716A). Результаты представлены как средние значения \pm стандартные отклонения, $N=6$ мышей в группе.

На фиг. 11 представлена гистограмма, которая показывает блокирование SR 141716A болеутоляющих эффектов OL-135 при испытании горячей пластиною. Мыши получили i.p. инъекцию основы или SR 141716A (3 мг/кг); через 10 мин всем мышам вводили OL-135 (10 мг/кг, i.p.) и затем оценивали в испытании горячей пластиною через 1 ч после второй инъекции ($p<0,001$ для мышей с введенным OL-135, которым предварительно вводили основу, либо по сравнению с их прединъекционным базовым временем задержки, либо по сравнению с мышами, получившими OL-135, которые предварительно были обработаны SR 141716A). Результаты представлены как средние величины \pm стандартные отклонения, $N=6$ мышей в группе.

Экспериментальная часть

1-Оксо-1-[5-(2-пиридинил)оксазол-2-ил]-2-фенилэтан (195).

Это вещество получали из 5-(2-пиридинил)оксазола и фенилуксусной кислоты с использованием процедуры, рассмотренной ниже. К раствору 5-(2-пиридинил)оксазола (Giardina, et al. J. Med. Chem., 1997, 40, 1794-1807), 94,4 мг, 0,65 ммоля, 1,0 экв., в безводном ТГФ (5,0 мл) при -78°C по каплям добавляли раствор BuLi в смеси гексанов (2,5 М, 0,29 мл, 0,725 ммоля, 1,1 экв.) в атмосфере N_2 , и полученный раствор перемешивали при -78°C в течение 20 мин. К этой смеси добавляли раствор ZnCl_2 в ТГФ (0,5 М, 2,60 мл, 1,30 ммоля, 2,0 экв.), и смесь подогревали до 0°C . После перемешивания при 0°C в течение 45 мин к смеси добавляли CuI (107 мг, 0,56 ммоля, 1,0 экв.). Полученную смесь затем перемешивали при 0°C в тече-

ние 10 мин и к этой смеси по каплям добавляли раствор 2-фенилэтан-1-оилхлорида в безводном ТГФ (3,0 мл), и смесь перемешивали еще 1 ч при 0°C. Реакционную смесь разбавляли смесью 1:1 гексана и этил-ацетата (60 мл) и промывали последовательно 15% NH₄OH (2×30 мл), водой (30 мл) и насыщенным водным раствором NaCl (30 мл). Органический слой сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали. Колоночной хроматографией (SiO₂, 1,5×12 см, 20% EtOAc-гексаны) получали соединение 195 (5,7 мг, 0,022 ммоля, 3%) в виде желтого масла: MALDI-FTMS (NBA-NaI) m/z 265,0963 (C₁₆H₁₂N₂O₂+H⁺ по расчету дает 265,0971).

1-Оксо-1-[5-(2-пиридинил)оксазол-2-ил]-3-фенилпропан (196).

Это вещество получали из 5-(2-пиридинил)оксазола и гидрокоричной (β-фенилпропионовой) кислоты с использованием процедуры, описанной для соединения 195. Колоночной хроматографией (SiO₂, 1,5×12 см, 20% EtOAc-гексаны) получали соединение 196 (46,9 мг, 0,169 ммоля, 26%) в виде желтого кристаллического порошка: T_{пл}=67-70°C; MALDI-FTMS (NBA-NaI) m/z 279,1120 (C₁₇H₁₄N₂O₂+H⁺ по расчету дает 279,1128).

1-Оксо-1-[5-(2-пиридинил)оксазол-2-ил]-4-фенилбутан (197).

Это вещество получали из 5-(2-пиридинил)оксазола и 4-фенилмасляной кислоты с использованием процедуры, описанной для соединения 195. Колоночной хроматографией (SiO₂, 1,5×12 см, 20% EtOAc-гексаны) получали соединение 197 (28,3 мг, 0,097 ммоля, 15%) в виде желтого кристаллического порошка: T_{пл}=69-72°C; MALDI-FTMS (NBA-NaI) m/z 293,1287 (C₁₈H₁₆N₂O₂+H⁺ по расчету дает 293,1284).

1-Оксо-1-[5-(2-пиридинил)оксазол-2-ил]-5-фенилпентан (198).

Это вещество получали из 5-(2-пиридинил)оксазола и 5-фенилпентановой кислоты с использованием процедуры, описанной для соединения 195. Колоночной хроматографией (SiO₂, 1,5×12 см, 20% EtOAc-гексаны) получали соединение 198 (39,5 мг, 0,129 ммоля, 20%) в виде желтого кристаллического порошка: T_{пл}=49-51°C; MALDI-FTMS (NBA-NaI) m/z 307,1440 (C₁₉H₁₈N₂O₂+H⁺ по расчету дает 307,1441).

1-Оксо-1-[5-(2-пиридинил)оксазол-2-ил]-6-фенилгексан (199).

Это вещество получали из 5-(2-пиридинил)оксазола и 6-фенилгексановой кислоты с использованием процедуры, описанной для соединения 195. Колоночной хроматографией (SiO₂, 1,5×12 см, 20% EtOAc-гексаны) получали соединение 199 (50,0 мг, 0,156 ммоля, 24%) в виде бледно-желтого кристаллического порошка: T_{пл}=43,5-45,5°C; MALDI-FTMS (NBA-NaI) m/z 321,1607 (C₂₀H₂₀N₂O₂+H⁺ по расчету дает 321,1597).

1-Оксо-1-[5-(2-пиридинил)оксазол-2-ил]-7-фенилгептан (200).

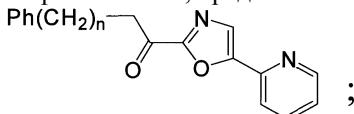
Это вещество получали из 5-(2-пиридинил)оксазола и 7-фенилгептановой кислоты с использованием процедуры, описанной для соединения 195. Колоночной хроматографией (SiO₂, 1,5×12 см, 20% EtOAc-гексаны) получали соединение 200 (70,9 мг, 0,212 ммоля, 33%) в виде бледно-желтого кристаллического порошка: T_{пл}=45-48°C; MALDI-FTMS (NBA-NaI) m/z 335,1756 (C₂₁H₂₂N₂O₂+H⁺ по расчету дает 335,1754).

1-Оксо-1-[5-(2-пиридинил)оксазол-2-ил]-8-фенилоктан (201).

Это вещество получали из 5-(2-пиридинил)оксазола и 8-фенилоктановой кислоты с использованием процедуры, описанной для соединения 195. Колоночной хроматографией (SiO₂, 1,5×12 см, 20% EtOAc-гексаны) получали соединение 201 (62,6 мг, 0,180 ммоля, 28%) в виде бледно-желтого кристаллического порошка: T_{пл}=72-73°C; MALDI-FTMS (NBA-NaI) m/z 349,1905 (C₂₂H₂₄N₂O₂+H⁺ по расчету дает 349,1910).

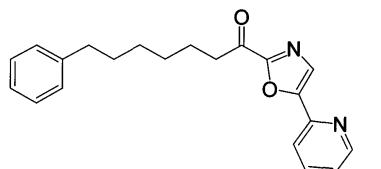
ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Ингибитор гидролазы амидов жирных кислот, представленный следующей структурой:

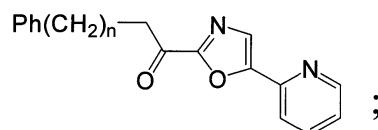


где n - целое число от 2 до 8.

2. Ингибитор гидролазы амидов жирных кислот по п.1, отличающийся тем, что ингибитор представлен следующей формулой:

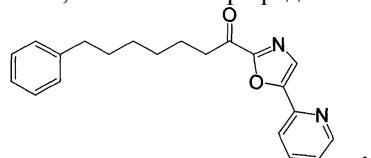


3. Способ ингибирования гидролазы амидов жирных кислот, включающий контактирование гидролазы амидов жирных кислот с ингибитором, концентрация которого обеспечивает ингибирование, представленным следующей структурой:



где n - целое число от 2 до 8.

4. Способ по п.3, отличающийся тем, что ингибитор представлен следующей формулой:



α -Кетооксазол, тиазол, оксадиазол и тиадиазол
ингибиторы гидролазы амидов жирных кислот (ГАЖК)

compound	R	$K_i, \mu\text{M}$	compound	R	$K_i, \mu\text{M}$
70		0.10 ± 0.06	140		0.09 ± 0.2
68		> 100	141		0.17 ± 0.03

Замещенные α -кетооксазольные ингибиторы
гидролазы амидов жирных кислот

compound	R^1	$K_i, \mu\text{M}$	compound	R^2	$K_i, \mu\text{M}$
142		0.32 ± 0.05	162		0.49 ± 0.03
143		0.018 ± 0.005	163		0.031 ± 0.006
144		0.061 ± 0.004	164		0.041 ± 0.010
145		0.056 ± 0.003	165		0.078 ± 0.014
146			166		
147			167		
148			168		

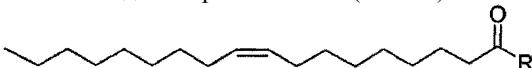
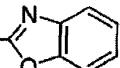
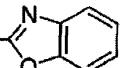
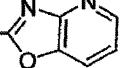
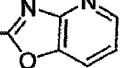
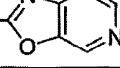
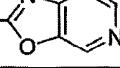
Фиг. 1

Замещенные α -кетооксазольные ингибиторы гидролазы
амидов жирных кислот (ГАЖК)

compound	R ¹	K _i , μ M	compound	R ²	K _i , μ M
149			169		
150		8.6 \pm 2.1	170		
151		0.89 \pm 0.03	171		
152		0.054 \pm 0.004	172		
153			173		
154		0.016 \pm 0.002	174		
155		0.047 \pm 0.006	175		
156			176		
157			177		
158		13.2 \pm 4.1	178		
159		0.61 \pm 0.09	179		
160			180		
161			181		

Фиг. 2

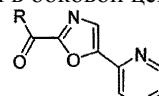
α-Кетооксазолпиридиновые ингибиторы гидролазы
амидов жирных кислот (ГАЖК)

					
соединение	R	$K_i, \mu\text{M}$	соединение	R	$K_i, \mu\text{M}$
83		0.37 ±0.13	84		> 100
89		0.0023 ±0.0001	90		0.0072 ±0.0016
91		0.0037 ±0.0010	92		0.011 ±0.004

- Увеличение активности с введением основного азота
- Увеличение активности са. 200x и N4 > N6 > N5 > N7
- Отсутствие чувствительности к положению дополнительного атома азота

Фиг. 3

Модификации в боковой цепи жирных кислот

					
соединение	R	$K_i, \mu\text{M}$	соединение	R	$K_i, \mu\text{M}$
182	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{16}$	0.059 ±0.014	195	$\text{Ph}(\text{CH}_2)$	17.4 ±4.6
183	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{14}$	0.021 ±0.005	196	$\text{Ph}(\text{CH}_2)_2$	0.20 ±0.6
184	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{12}$	0.013 ±0.005	197	$\text{Ph}(\text{CH}_2)_3$	0.12 ±0.02
185	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{10}$	0.0022 ±0.0005	198	$\text{Ph}(\text{CH}_2)_4$	0.033 ±0.002
186	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_9$	0.0033 ±0.0006	199	$\text{Ph}(\text{CH}_2)_5$	0.011 ±0.003
187	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_8$	0.0090 ±0.026	200	$\text{Ph}(\text{CH}_2)_6$	0.0047 ±0.0013
188	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_7$	0.041 ±0.004	201	$\text{Ph}(\text{CH}_2)_7$	0.0075 ±0.0034
189	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_6$	0.049 ±0.005	202	$\text{Ph}(\text{CH}_2)_8$	0.0078 ±0.0021
190	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_5$	0.17 ±0.07			$\text{Ph}(\text{CH}_2)_9$
191	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_4$	0.94 ±0.3			$\text{Ph}(\text{CH}_2)_{10}$
192	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3$	3.0 ±0.9			
193	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_2$	11.4 ±2.2			
194	CH_3CH_2	47.6 ±10.4			
203	$\text{CH}_2=\text{CH}(\text{CH}_2)_7$	0.011 ±0.001	204	$\text{HC}\equiv\text{C}(\text{CH}_2)_7$	0.023 ±0.011
205					0.010 ±0.001

Фиг. 4

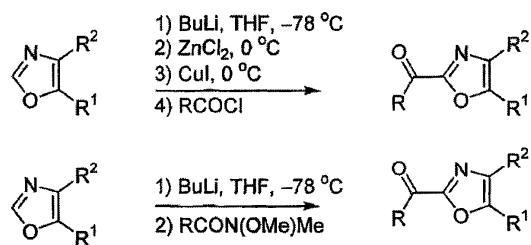
Ингибиторы Первого Поколения	IC_{50}	ГАЖК
	41	5 μ M
	83	10 μ M
	89	0.044 μ M
	119	0.007 μ M
	118	0.0025 μ M
	117	0.0035 μ M
	104	0.0029 μ M
	53	0.001 μ M

Фиг. 5

Ингибиторы Второго Поколения	IC_{50}	ГАЖК
	70	2.3 μ M
	143	0.15 μ M
	205	0.05 μ M
	201	0.01 μ M

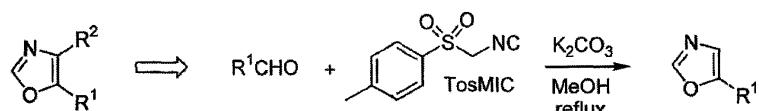
Фиг. 6

Harn, N. K.; Gramer, C. J.; Anderson, B. A. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 9453.



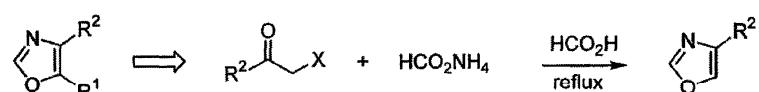
Boger, D. L. et al. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2000**, *97*, 5049.

Van Leusen, A. M.; Hoogenboom, B. E.; Siderius, H. *Tetrahedron Lett.* **1972**, *2369*.
 Saikachi, H.; Kitagawa, T.; Sasaki, H.; Van Leusen, A. M.
Chem. Pharm. Bull. **1979**, *27*, 793.



R² = H

R¹ = Ar



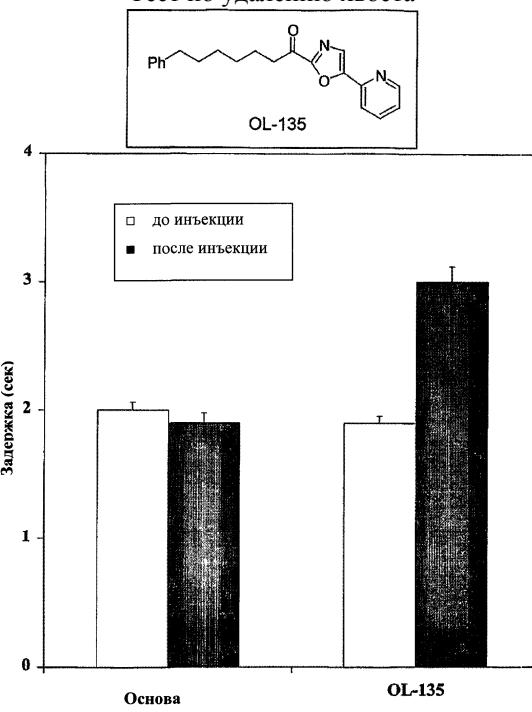
R² = Ar

R¹ = H

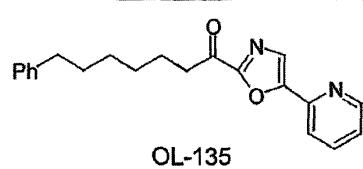
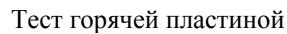
Giardina, G. A.; Sarau, H. M.; Farina, C.; Medhurst, A. D.; Grugni, M.; Raveglia, L. F.; Schmidt, D. B.; Rigolio, R.; Luttmann, M.; Vecchieti, V.; Hay, D. W. P. *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 1794.

Фиг. 7

Тест по удалению хвоста



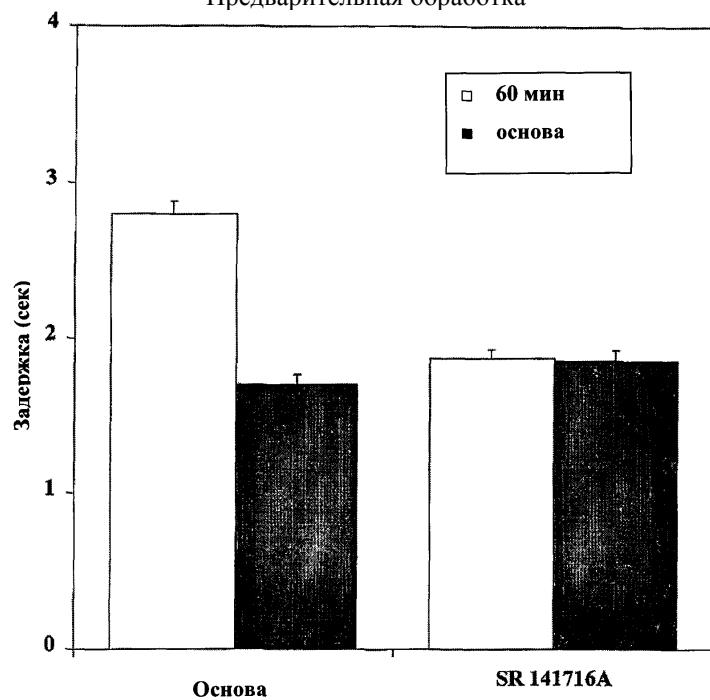
Фиг. 8



Группа	Состояние	Задержка (сек)
Основа	до инъекции	~12.5
	после инъекции	~12.8
OL-135	до инъекции	~10.5
	после инъекции	~16.5

Фиг. 9

Тест путем погружения хвоста Предварительная обработка



Фиг. 10

