



(19) **RU** ⁽¹¹⁾ **2 209 626** ⁽¹³⁾ **C2**
(51) МПК⁷ **A 61 K 31/34, 31/36, A 61 P 35/00**

РОССИЙСКОЕ АГЕНТСТВО
ПО ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

(21), (22) Заявка: 99102174/14, 08.07.1997
(24) Дата начала действия патента: 08.07.1997
(30) Приоритет: 08.07.1996 US 60/021,285
(43) Дата публикации заявки: 10.12.2000
(46) Дата публикации: 10.08.2003
(56) Ссылки: US 4740519 A, 26.04.1988. US 5183889 A, 24.04.1990. US 4920140 A, 02.04.1993.
(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную фазу: 08.02.1999
(86) Заявка РСТ: US 97/11564 (08.07.1997)
(87) Публикация РСТ: WO 98/01132 (15.01.1998)
(98) Адрес для переписки: 129010, Москва, ул. Б.Спасская, 25, стр.3, ООО "Юридическая фирма Городисский и Партнеры", пат.пов. Н.Г.Лебедевой рег.№ 112

(71) Заявитель:
ГАЛДЕРМА РЕСЕРЧ ЭНД ДЕВЕЛОПМЕНТ,
С.Н.С. (FR)
(72) Изобретатель: ПФАЛЬ Мэгнас (US),
ЛУ Ксиан-Пинг (US), РАЙДАУТ Дэррил
(US), ЖАНГ Хонгью (US)
(73) Патентообладатель:
ГАЛДЕРМА РЕСЕРЧ ЭНД ДЕВЕЛОПМЕНТ,
С.Н.С. (FR)
(74) Патентный поверенный:
Лебедева Наталья Георгиевна

(54) ПРОИЗВОДНЫЕ АДАМАНТИЛА, ВЫЗЫВАЮЩИЕ АПОПТОЗ, И ИХ ИСПОЛЬЗОВАНИЕ В КАЧЕСТВЕ ПРОТИВОРАКОВЫХ АГЕНТОВ

(57)
Изобретение относится к медицине, а именно к использованию ретиноидных соединений, содержащих адамантил или адамантильные производные. Эти адамантилретиноидные производные пригодны для лечения многих видов рака и твердых опухолей, в основном андрогеннезависимого рака простаты, рака кожи, карциномы поджелудочной железы, рака ободочной кишки, меланомы, рака яичника, рака печени, мелкоклеточной карциномы легких, немелкоклеточной карциномы легких, цервикальной карциномы, рака мозга, рака мочевого пузыря, рака груди, нейробластомы/глиобластомы и лейкемии. Изобретение также относится к новым соединениям производным адамантила или адамантильных групп,

которые могут использоваться в качестве активных агентов для лечения или предупреждения нарушений кератинизации, кожных заболеваний и других заболеваний. Задачей изобретения является создание конкретных ретиноидов или ретиноидных соединений, обладающих усиленными свойствами, в частности противораковой активностью, предпочтительно характеризующихся способностью вызывать апоптоз раковых клеток. 12 с. и 85 з.п.ф-лы, 7 ил.

Данные результатов эксперимента по определению беззубого

Химическое название	Etz	Co	Cal	FL	GI	HN	Li	Met	Ner	Ov	Pat	Ro
all: ретиноидные соединения	9/	81	124	14	81	78	82	111	122	103	94	110
6(3) адамантил-4-метилретиноид	6	78	103	105	61	70	63	87	43	107	84	77
6(3) адамантил-4-метилретиноид-2-этилокси	9	81	104	103	97	39	48	30	85	104	52	48
6(3) адамантил-4-метилретиноид-2-этилокси-2-этилокси	4	70	1	31	69	10	30	43	28	4	40	12
6(3) адамантил-4-метилретиноид-2-этилокси-2-этилокси-2-этилокси	33	81	103	78	41	23	42	88	64	81	55	28
6(3) адамантил-4-метилретиноид-2-этилокси-2-этилокси-2-этилокси-2-этилокси	81	82	103	97	83	83	77	101	115	85	101	49
6(3) адамантил-4-метилретиноид-2-этилокси-2-этилокси-2-этилокси-2-этилокси-2-этилокси	31	105	98	74	87	25	35	17	6	56	83	100

Фиг. 1



(19) **RU** (11) **2 209 626** (13) **C2**
(51) Int. Cl.⁷ **A 61 K 31/34, 31/36, A 61 P 35/00**

RUSSIAN AGENCY
FOR PATENTS AND TRADEMARKS

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(21), (22) Application: 99102174/14, 08.07.1997
(24) Effective date for property rights: 08.07.1997
(30) Priority: 08.07.1996 US 60/021,285
(43) Application published: 10.12.2000
(46) Date of publication: 10.08.2003
(85) Commencement of national phase: 08.02.1999
(86) PCT application:
US 97/11564 (08.07.1997)
(87) PCT publication:
WO 98/01132 (15.01.1998)
(98) Mail address:
129010, Moskva, ul. B.Spasskaja, 25, str.3,
ООО "Юридическая фирма Городиский и
Партнеры", пат.пов. N.G.Lebedevoy reg.№ 112

(71) Applicant:
GALDERMA RESERCh EhND DEVELOPMENT,
S.N.S. (FR)
(72) Inventor: PFAL' Mehgnas (US),
LU Ksian-Ping (US), RAJDAUT Dehrril
(US), ZhANG Khong'ju (US)
(73) Proprietor:
GALDERMA RESERCh EhND DEVELOPMENT,
S.N.S. (FR)
(74) Representative:
Lebedeva Natal'ja Georgievna

(54) **APOPTOSIS-INDUCING DERIVATIVES OF ADAMANTYL AND THEIR USING AS ANTICANCER AGENTS**

(57) Abstract:

FIELD: medicine, oncology. SUBSTANCE: invention relates to usage of retinoid compound comprising adamantyl or adamantyl derivatives. These adamantyl-retinoid derivatives are useful for treatment of many forms of cancer and solid tumors being mainly androgen-independent prostate and skin cancer, pancreas carcinoma, colon cancer, melanoma, ovary cancer, liver cancer, lung small-cell carcinoma, lung nonsmall-cell carcinoma, cervical carcinoma, brain cancer, bladder cancer, breast cancer, neuroblastoma/glyoblastoma and leukemia. Invention relates also to novel compounds that are derivatives of adamantyl or adamantyl groups that can be used as active

agents for treatment and prophylaxis of keratinization impairments, cutaneous diseases and other sicknesses. Invention provides the development of specific retinoids or retinoid compounds eliciting the enhanced properties, in part, anticancer activity and exhibiting the preferable capacity to induce apoptosis of cancer cells. EFFECT: valuable anticancer properties of compounds. 97 cl, 7 dwg

Данные результатов экспериментов по определению противоопухолевой активности

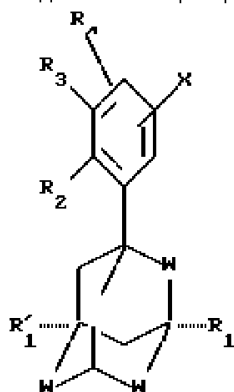
Химическое вещество	Etz	Co*	Cal	Fb	G1	HR	Lu	Mel	Nes	Ov	Pro	Pro
all-транс-ретиноевая кислота	97	51	124	14	91	79	82	111	122	103	94	115
6(11-адмантан-1-ил)-4-метоксибензоат 2-пропилового спирта	5	78	103	105	81	70	83	87	43	107	84	77
6(11-адмантан-1-ил)-4-метоксибензоат 2-пропилового спирта	8	91	104	103	87	39	48	80	65	104	52	48
6(11-адмантан-1-ил)-4-метоксибензоат 2-пропилового спирта	4	70	1	31	69	10	30	43	28	4	40	12
6(11-адмантан-1-ил)-4-метоксибензоат 2-пропилового спирта	33	81	103	78	41	23	42	88	64	87	58	28
6(11-адмантан-1-ил)-4-метоксибензоат 2-пропилового спирта	81	82	103	87	83	83	77	104	115	85	101	49
6(11-адмантан-1-ил)-4-метоксибензоат 2-пропилового спирта	31	95	59	74	87	28	38	17	6	56	68	100

Фиг.1

Текст описания в факсимильном виде (см. чертежи) Тз

Формула изобретения:

1. Способ лечения рака или предракового состояния у пациентов, нуждающихся в таком лечении, вызывающем апоптоз раковых клеток, который включает введение терапевтически эффективного количества адамантильного ретиноидоподобного соединения, имеющего одну из следующих общих формул, приведенных ниже, или его фармацевтически приемлемой соли, оптического и/или геометрического изомера; соединение общей формулы I

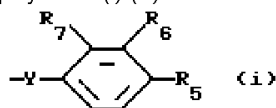


I

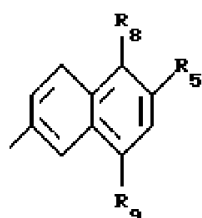
при условии, что указанное соединение формулы I не является агонистическим лигандом в отношении рецепторно-специфических рецепторов RAR- γ ,

в котором W представляет независимо -CH₂-, -O-, -S-, -SO- или -SO₂;

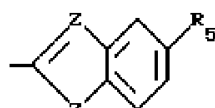
X представляет радикал, выбранный из тех, которые определены следующими формулами (i)-(iii):



(i)

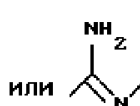
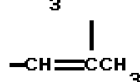
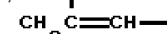


(ii)



(iii)

где Y представляет радикал -CO-V-, -CH=CH-,



V представляет атом кислорода (-O-), азарадикал (-NH-), радикал

-CH=CH- или -C $\equiv$ C-;

Z представляет радикал -CH- и Z' представляет атом кислорода или Z представляет атом азота (N) и Z' представляет азарадикал (-NH-);

R₁ представляет атом водорода, галоген или низший алкильный радикал;

R'₁ представляет атом водорода, галоген или низший алкильный радикал;

R₂ представляет гидроксильный радикал, алкильный радикал, необязательно замещенный одной или более гидроксильными или ацильными группами, алкоксирадикал, необязательно замещенный одной или более гидроксильными, алкокси или аминокарбонильными группами, и/или необязательно прерываемые одним или более атомами кислорода ацильный радикал, аминокарбонильный радикал или галоген;

R₃ представляет атом водорода, гидроксильный радикал, алкильный радикал или алкоксирадикал;

R₂ и R₃ могут вместе образовывать радикал -O-CH₂-O-;

R₄ представляет атом водорода, алкильный радикал, алкоксильный радикал или галоген;

R₅ представляет радикал -CO-R₁₀, алкильный радикал, необязательно замещенный одной или более гидроксильными группами, или галоген;

R₆ представляет атом водорода, галоген, алкоксильный радикал или гидроксильную группу;

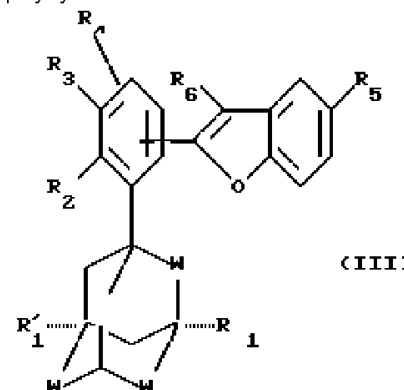
R₇ представляет атом водорода или галоген;

R₈ представляет атом водорода, галоген или алкильный радикал;

R₉ представляет атом водорода, гидроксильный радикал или атом галогена;

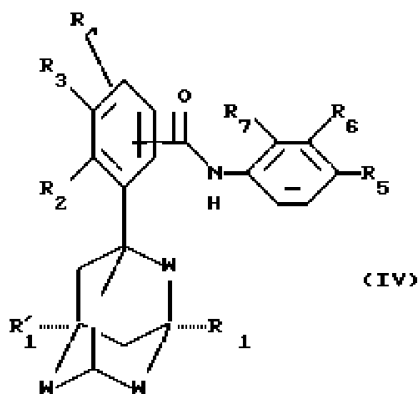
R₁₀ представляет гидроксильный радикал, алкоксирадикал, радикал формулы Nr^{g'}, где r' и r'' представляют атом водорода, необязательно замещенный аминоалкильным радикалом, моно- или полигидроксиалкильным радикалом, необязательно замещенный арильным радикалом, или аминокислота, или остаток сахара,

или соединение, имеющее общую формулу III



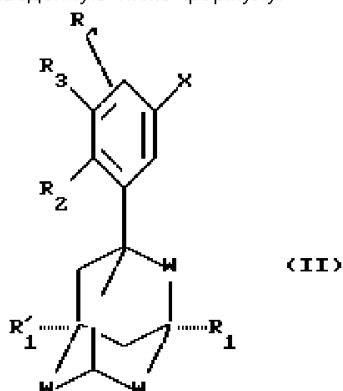
(III)

где R₁', R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆ и W такие, как определено для соединений формулы (I), или является соединением формулы IV



где R_1' , R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 и W такие, как определено для соединений формулы I.

2. Способ по п. 1, где адамантилретиниоидное соединение имеет приведенную ниже формулу:



в которой W , R_1 , R_1' , R_2 , R_3 и R_4 такие, как определено в п. 1, или включают фармацевтически приемлемые соли или их оптические или геометрические изомеры и при условии, что указанное соединение не является агонистическим лигандом в отношении специфических рецепторов RAR- γ .

3. Способ по п. 1, отличающийся тем, что адамантилретиниоидное соединение формулы I и по крайней мере два из R_2 , R_3 и R_4 не являются водородом.

4. Способ по п. 2, отличающийся тем, что по крайней мере два из R_2 , R_3 и R_4 не являются водородом.

5. Способ по п. 1, отличающийся тем, что по крайней мере два из W радикалов являются $-CH_2-$.

6. Способ по п. 5, отличающийся тем, что все три W радикала представляют $-CH_2-$.

7. Способ по п. 6, отличающийся тем, что как R_1' так и R_1 являются водородом.

8. Способ по п. 1, отличающийся тем, что соединение адамантила имеет формулу III.

9. Способ по п. 1, отличающийся тем, что соединение адамантила имеет формулу IV.

10. Способ по п. 1, отличающийся тем, что раковое заболевание, подвергающееся лечению, выбрано из группы, состоящей из рака простаты, рака кожи, рака поджелудочной железы, рака ободочной кишки, меланомы, рака яичника, рака печени, мелкоклеточной карциномы легких, немелкоклеточной карциномы легких, цервикального рака, рака груди, рака мочевого пузыря, рака мозга, нейробластомы/глиобластомы, лейкемии,

рака головы и шеи, рака почки, лимфомы и миеломы.

11. Способ по п. 1, отличающийся тем, что раковое заболевание представляет собой цервикальный рак.

12. Способ по п. 1, отличающийся тем, что он включает введение 6-[3-(1-адамантил)-4-метоксифенил]-2-нафтойной кислоты.

13. Способ по п. 1, отличающийся тем, что указанный способ включает соединение, выбранное из группы, состоящей из 6-[3-(1-адамантил)-4-метоксифенил]-2-нафтойной кислоты, 2-[3-(1-адамантил)-4-метоксифенил]-5-бензимидазол карбоновой кислоты;

6-[3-(1-адамантил)-4-гидроксиметил-фенил]-2-нафтойной кислоты; 6-[3-(1-адамантил)-4-гидрокси-5-метоксифенил]-2-нафтойной кислоты; 6-[3-(1-адамантил)-4-ацетоксиметилфенил]-2-нафтойной кислоты;

6-[3-(1-адамантил)-4,5-метилendioксифенил]-2-нафтойной кислоты; N-{6-[3-(1-адамантил)-4-метоксифенил]-2-нафталинкарбоксоил}-пиперизида; 4-{3-оксо-3-[3-(1-адамантил)-4-метоксифенил]-1-пропнил} бензойной кислоты;

4-[N-(3-(1-адамантил)-4-метоксибензоил)амидо]-2-метоксибензойной кислоты; 2-[3-(1-адамантил)-4-метоксифенил]-5-метилбензимидазол;

6-[3-(1-адамантил)-4-(1,2-дигидроксиэтил)фенил]-2-нафтойной кислоты;

6-[3-(1-адамантил)-4-гидрокси-6-метилфенил]-2-нафтойной кислоты; 6-[3-(1-адамантил)-4-метокси-6-метилфенил]-2-нафтойной кислоты;

6-[3-(1-адамантил)-4-гидроксифенил]-2-гидроксиметилнафталина;

4-[3-(1-адамантил)-4-метоксибензилокси]бензойной кислоты; 2-[3-(1-адамантил)-4-метоксифенил]-5-бензофуранкарбоновой кислоты; метилового эфира 6-[3-(1-адамантил)-4-гидроксифенил]-2-нафтойной кислоты; метилового эфира 1-метил-4-гидрокси-6-[3-(1-адамантил)-4-метоксифенил]-2-нафтойной кислоты; N-{4-[N-(3-(1-адамантил)-4-метоксибензоил)амидо]бензоил} морфолида;

4-[3-(1-адамантил)-4-метоксибензоил-окси]-2-фторбензойной кислоты; 4-гидроксикарбонил-2-фторфенилового эфира 3-(1-адамантил)-4-метоксибензойной кислоты; 6-[3-(1-адамантил)-4-этилфенил]-2-нафтойной кислоты;

6-[3-(1-адамантил)-4-(3-гидроксипропокси)-фенил]-2-нафтойной кислоты; 6-[3-(1-адамантил)-4-аминокарбонилфенил]-2-нафтойной кислоты; N-(4-карбоксифенил)-3-(1-адамантил)-3-оксопропионамида; 2-гидрокси-4-12-{3-(1-адамантил)-4-метоксифенил}-2-гидроксиэтокси} бензойной кислоты;

(S)-6-[3-(1-адамантил)-4-(2S, 3-дигидроксипропокси)фенил]-2-нафтойной кислоты; (E)-4-{3-оксо-3-[3-(1-адамантил)-4-метокси-4-(1-адамантил)фенил]проп-1-енил} бензойной кислоты; (E)-4-{3-оксо-3-[4-(2-метоксиэтоксиметокси)-3-(1-адамантил)фенил]проп-1-енил} бензойной кислоты; (E)-4-{2-[4-(6-аминокарбонилпентилокси)-3-(1-адамантил)фенил]этилен} бензойной кислоты;

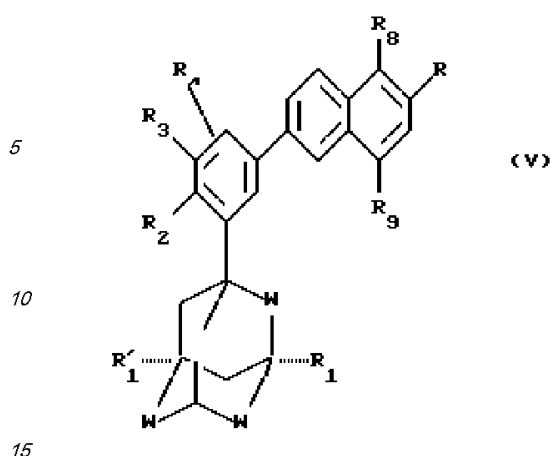
4-{3-оксо-3-[3-(1-адамантил)-4-метокси-4-(1-адамантил)фенил]проп-1-енил} бензойной кислоты; (E)-4-{3-оксо-3-[4-(2-метоксиэтоксиметокси)-3-(1-адамантил)фенил]проп-1-енил} бензойной кислоты; (E)-4-{2-[4-(6-аминокарбонилпентилокси)-3-(1-адамантил)фенил]этилен} бензойной кислоты;

4-{3-оксо-3-[3-(1-адамантил)-4-метокси-4-(1-адамантил)фенил]проп-1-енил} бензойной кислоты; (E)-4-{3-оксо-3-[4-(2-метоксиэтоксиметокси)-3-(1-адамантил)фенил]проп-1-енил} бензойной кислоты; (E)-4-{2-[4-(6-аминокарбонилпентилокси)-3-(1-адамантил)фенил]этилен} бензойной кислоты;

3-(1-адамантил)-4-метокси-N-(4-карбоксифенил)бензамидина; 4"-Эритромициновый А эфир
6-[3-(1-адамантил)-4-метоксифенил]
-2-нафтойной кислоты; 4-карбоксифениловый эфир
3-(1-адамантил)-4-(2,3-дигидроксипропокси)бензойной кислоты;
6-[3-(1-адамантил)-4-(2,3-дигидроксипропокси)фенил]
-2-нафтойной кислоты;
N-4-карбоксифенил
3-(1-адамантил)-4-метоксикарбонил)бензамид а; 6-[3-(1-адамантил)-4,5-дигидрокси-фенил]
-2-нафтойной кислоты;
6-[3-(3-метил-1-адамантил)-4,5-метилендиокси фенил]
-2-нафтойной кислоты;
6-[3-(2-окса-1-адамантил)-4,5-метилендиокси фенил]
-2-нафтойной кислоты;
6-[3-(2-окса-1-адамантил)-4-метоксифенил]
-2-нафтойной кислоты;
6-[3-(2-окса-3-метил-1-адамантил)-4-метоксифенил]
-2-нафтойной кислоты;
6-[3-(3-метил-1-адамантил)-4-метоксифенил]
-2-нафтойной кислоты;
6-[3-(3,5-диметил-1-адамантил)-4-метоксифенил]
-2-нафтойной кислоты;
6-[3-(3,5-диметил-1-адамантил)-4,5-метилендиокси фенил]
-2-нафтойной кислоты; N-{
6-[3-(1-адамантил)-4-метоксифенил]
-2-нафталинкарбоксил)гомопиперазида;
N-(2-аминоэтил)-{
6-[3-(1-адамантил)-4-метоксифенил]
-2-нафталинкарбоксамида} ;
N-16-[3-(1-адамантил)-4,5-метилендиокси]
-2-нафталинкарбоксил)пиперазида; N-{
6-[3-(1-адамантил)-4,5-метилендиокси]
-2-нафталинкарбоксил)гомопиперазида;
N-(2-аминоэтил)-{
6-[3-(1-адамантил)-4,5-метилендиокси фенил]
-2-нафталинкарбоксамида} и
6-[3-(3-метил-1-адамантил)-4-гидроксифенил]
-2-нафтойной кислоты.

14. Способ по п. 1, отличающийся тем, что способ включает введение соединения, выбранного из группы, состоящей из
6-[3-(1-адамантил)-4-метоксифенил]
-2-нафтойной кислоты,
2[3-(1-адамантил)-4-метоксифенил]
-5-бензимидазол карбоновой кислоты;
6-[3-(1-адамантил)-4-гидроксиметилфенил]
-2-нафтойной кислоты;
6-[3-(1-адамантил)-4-гидрокси-5-метоксифенил]
-2-нафтойной кислоты;
6-[3-(1-адамантил)-4-ацетокси-метилфенил]
-2-нафтойной кислоты и
6-[3-(1-адамантил)-4,5-метилендиокси фенил]
-2-нафтойной кислоты.

15. Способ по п. 1, отличающийся тем, что в нем соединение имеет формулу V, представленную ниже:



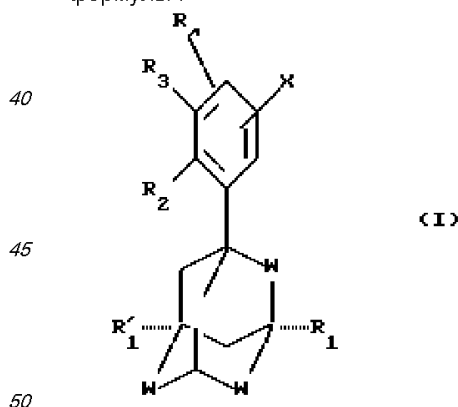
или включающее его фармацевтически приемлемую соль или геометрический и/или оптический изомер, при условии, что указанное соединение не является агонистическим лигандом специфического рецептора RAR-γ.

16. Способ по п. 15, отличающийся тем, что в нем в соединении формулы V R5 представляет гидроксикарбонильный радикал, и/или R2 представляет гидроксильный радикал, алкоксирадикал, или R2 и R3 вместе образуют -O-CH2-O радикал.

17. Способ по п. 1, отличающийся тем, что в нем ретиноидное соединение применяют системно, внутрь, парентерально, местно или в глаза.

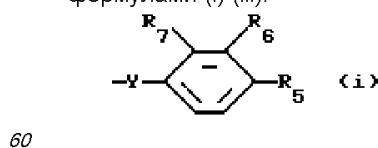
18. Способ по п. 17, отличающийся тем, что в нем терапевтическая доза находится в диапазоне 0,01 - 100 мг/кг веса тела.

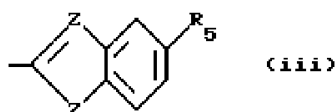
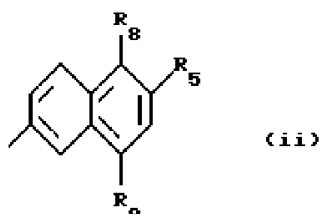
19. Адамантилретиноидное соединение, общей формулы или их фармацевтически приемлемая соль, их геометрический и/или оптический изомер; соединение общей формулы I



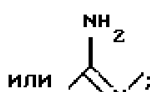
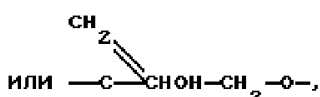
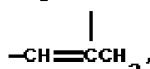
в которой W представляет независимо -CH2-, -O-, -S-, -SO- или SO2-;

X представляет радикал, выбранный из тех, которые определены следующими формулами (i)-(iii):





где Y представляет радикал $-\text{CO-V-}$, $-\text{CH}=\text{CH-}$.



V представляет атом кислорода (-O-), азарадикал (-NH-), радикал -CH=CH- или $\text{—C}\equiv\text{C—}$:

Z представляет радикал -CH- и Z' представляет атом кислорода или Z представляет атом азота (N) и Z' представляет азарадикал (-NH-);

R_1 представляет атом водорода, галоген или низший алкильный радикал;

R_1' представляет атом водорода, галоген или низший алкильный радикал:

R₂ представляет гидроксильный радикал, алкильный радикал, необязательно замещенный одной или более гидроксильной или ацильной группами, алкоксирадикал, необязательно замещенный одной или более гидроксильной, алкокси или аминокарбонильной группами, и/или необязательно прерванные одним или более количеством атомов кислорода ацильный радикал, аминокарбонильный радикал или галоген;

R_3 представляет атом водорода, галоген или гидроксильный радикал, алкильный радикал или алкоксирадикал;

R_2 и R_3 могут вместе образовывать радикал $-O-CH_2-O-$;

R₄ представляет атом водорода, алкильный радикал, алкоксильный радикал или галоген;

R₅ представляет радикал -CO-R 10, алкильный радикал, необязательно замещенный одной или более гидроксильной группой, или галоген;

R₆ представляет атом водорода, галоген, алкоксильный радикал или гидроксильную группу;

R₇ представляет атом водорода или галоген;

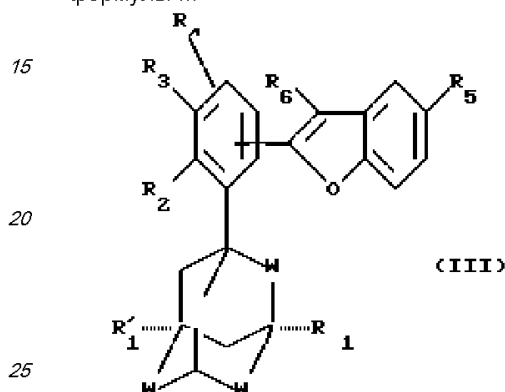
R₈ представляет атом водорода, галоген или алкильный радикал;

R_9 представляет атом водорода, гидроксильный радикал или атом галогена:

R_{10} представляет гидроксильный радикал,

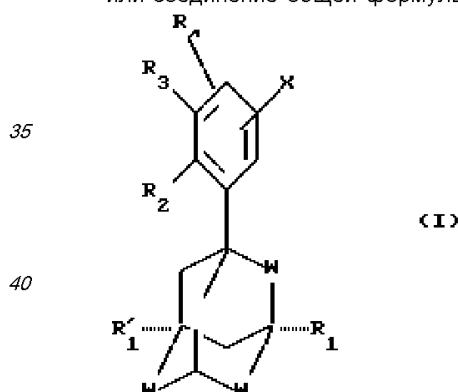
алкокси радикал, радикал формулы Nr^{r} , где r^{r} и r^{r} представляют атом водорода, необязательно замещенный аминоалкильный радикал, моно- или полигидроксисалкильный радикал, необязательно замещенный арильный радикал, или аминокислота, или остаток сахара, или же в альтернативном случае r^{r} и r^{r} , взятые вместе, образуют гетероцикл, при условии, что по крайней мере два из R_2 , R_3 и R_4 не могут быть водородом, и при дополнительном условии, что R_2 и R_3 не могут вместе образовать $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}-$;

или является соединением общей формулы III



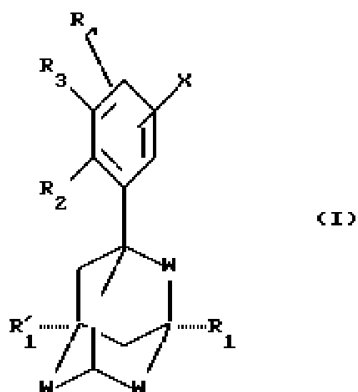
где $V, W, X, Z, Z', R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6$ такие, как определено для соединений формулы I.

или соединение общей формулы I



где V, W, X, Y, Z, Z', R¹, R₁ - R₁₀ такие, как определено выше, при условии, что по крайней мере один из W представляет -O-, -S-, -SO- или -SO₂-, и/или по крайней мере один из R¹ и R₁ является галогеном или низшим алкильным радикалом,

или является соединением общей формулы I



где V, W, X, Y, Z, Z', R₁, R₁ - R₁₀ такие, как определено выше при условии, что R₅ представляет -CO-R₁₀ и R₁₀ представляет радикал формулы Nr'r', где один из r' и r'' представляют водород, а другой представляет необязательно замещенный аминоалкильный радикал, или же, в альтернативном случае, r' и r'' взятые вместе образуют гетероцикл.

20. Адамантилретиноидное соединение по п. 19, которое представляет формулу I, где по крайней мере два из R₂, R₃ и R₄ не могут быть водородом и R₂ и R₃ не могут вместе образовать -O-CH₂-O-, или его фармакологически приемлемая соль, или геометрический и/или оптический изомер.

21. Адамантилретиноидное соединение по п. 19, которое представляет формулу III, или его фармакологически приемлемая соль, или геометрический и/или оптический изомер.

22. Адамантилретиноидное соединение формулы I по п. 19, где R₅ представляет -CO-R₁₀ и R₁₀ представляет радикал формулы Nr'r'', где один из r' и r'' представляет водород, а другой представляет необязательно замещенный аминоалкильный радикал, или же, в альтернативном случае, r' и r'' взятые вместе образуют гетероцикл.

23. Соединение по п. 22, отличающееся тем, что r' и r'', взятые вместе образуют пиперазиногруппу или ее гомолог.

24. Соединение по п. 22, которое выбрано из группы, состоящей из N-(2-диметиламиноэтил)-{ 6-[3-(1-адамантил)-4,5-метилендиоксифенил] -2-нафталинкарбоксамида} ; N-{ 6-[3-(1-адамантил)-4-метоксифенил] -2-нафталинкарбоксиол} гомопиперазида; N-(2-аминоэтил)-{ 6-[3-(1-адамантил)-4-метоксифенил] -2-нафталинкарбоксамида} ; N-{ 6-[3-(1-адамантил)-4,5-метилендиокси] -2-нафталинкарбоксиол} пиперазида; N-{ 6-[3-(1-адамантил)-4,5-метилендиоксил] -2-нафталинкарбоксиол} гомопиперазида; N-(2-аминоэтил)-{ 6-[3-(1-адамантил)-4,5-метилендиоксифенил] -2-нафталинкарбоксамида} .

25. Адамантилретиноидное соединение формулы I по п. 19, в котором по крайней мере один из W представляет -O-, -S-, -SO- или -SO₂-, и/или по крайней мере один из R'₁ и R₁ является галогеном или низшим алкильным радикалом.

26. Адамантилретиноидное соединение по п. 25, которое выбирают из группы, состоящей из метилового сложного эфира 6-[3-(3-метил-1-адамантил)-4-метоксифенил]

-2-нафтойной кислоты, метилового сложного эфира

6-[3-(2-окса-1-адамантил)-4-метоксифенил]

-2-нафтойной кислоты; метилового сложного эфира

5 6-[3-(2-окса-3-метил-1-адамантил)-4-метоксифенил] -2-нафтойной кислоты; метилового сложного эфира

6-[3-(3,5-диметил-1-адамантил)-4,5-метилендиоксифенил] -2-нафтойной кислоты;

10 метилового сложного эфира

6-[3-(3-метил-1-адамантил)-4,5-метилендиоксифенил] -2-нафтойной кислоты; метилового эфира

6-[3-(2-окса-1-адамантил)-4,5-метилендиоксифенил] -2-нафтойной кислоты;

15 6-[3-(3-метил-1-адамантил)-4-метоксифенил] -2-нафтойной кислоты;

6-[3-(3,5-диметил-1-адамантил)-4-метоксифенил] -2-нафтойной кислоты;

6-[3-(2-окса-1-адамантил)-4-метоксифенил] -2-нафтойной кислоты;

20 6-[3-(2-окса-3-метил-1-адамантил)-4-метоксифенил] -2-нафтойной кислоты;

6-[3-(3,5-диметил-1-адамантил)-4,5-метилендиоксифенил] -2-нафтойной кислоты;

6-[3-(3-метил-1-адамантил)-4,5-метилендиоксифенил] -2-нафтойной кислоты;

25 6-[3-[(2-окса-1-адамантил)-4,5-метилендиоксифенил] -2-нафтойной кислоты;

6-[3-(3-метил-1-адамантил)-4,5-метилендиоксифенил] -2-нафтойной кислоты;

6-[3-(2-окса-1-адамантил)-4,5-метилендиоксифенил] -2-нафтойной кислоты;

30 6-[3-(2-окса-1-адамантил)-4-метоксифенил] -2-нафтойной кислоты;

6-[3-(2-окса-3-метил-1-адамантил)-4-метоксифенил] -2-нафтойной кислоты;

6-[3-(3-метил-1-адамантил)-4-метоксифенил] -2-нафтойной кислоты;

35 6-[3-(3-метил-1-адамантил)-4-метоксифенил] -2-нафтойной кислоты;

6-[3-(3,5-диметил-1-адамантил)-4-метоксифенил] -2-нафтойной кислоты;

6-[3-(3,5-диметил-1-адамантил)-4,5-метилендиоксифенил] -2-нафтойной кислоты;

40 6-[3-(3-метил-1-адамантил)-4-гидроксифенил] -2-нафтойной кислоты.

27. Адамантилретиноидное соединение по п. 25, в котором по крайней мере один W представляет -O-, и/или R₁ представляет низший алкильный радикал, и/или R'₁ представляет низший алкильный радикал.

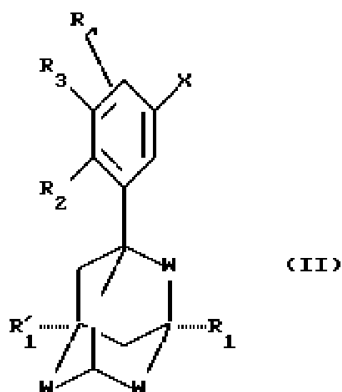
28. Соединение по п. 27, отличающееся тем, что X включает формулу (ii).

29. Соединение по п. 28, отличающееся тем, что R₈ представляет водород, и/или R₉ представляет водород, и/или R₅ представляет -CO-R₁₀.

30. Адамантилретиноидное соединение формулы I по п. 19, отличающееся тем, что R₂ представляет алкоксирадикал или гидроксильную группу, и/или R₃ представляет водород, и/или R₄ представляет водород, и/или R₂ и R₃ вместе образуют -O-CH₂-O-.

31. Адамантилретиноидное соединение по п. 21, отличающееся тем, что указанное соединение представляет 2-[3-(1-адамантил)-4-метоксифенил] -5-бензофуранкарбоновую кислоту.

32. Адамантилретиноидное соединение по п. 19, имеющее общую формулу II



где V, W, X, Y, Z и Z', R₁, R₁₀ такие, как определено выше, при условии, что по крайней мере два из R₂, R₃ и R₄ не являются водородом, и R₂ и R₃ вместе не образуют -O-CH₂-O-,

или соединение формулы II, где V, W, X, Y, Z и Z', R₁, R₁₀ такие как, определено выше, при условии, что по крайней мере один W представляет -O-, -S-, -SO- или -SO₂-, и/или по крайней мере один из R₁ и R₁₀ является галогеном или низшим алкильным радикалом; или является соединением формулы II, где R₅ представляет -CO-R₁₀ и R₁₀ представляет радикал формулы Nr¹, где r' и r'' представляют водород, и другие представляют необязательно замещенный аминоалкильный радикал, или, в альтернативном случае, r' и r'' взятые вместе образуют гетероцикл, или его фармацевтически приемлемая соль или геометрический или оптический изомер.

33. Адамантилретиноидное соединение по п. 31, отличающееся тем, что по крайней мере один из W представляет -O-, -S-, -SO- или -SO₂- и/или по крайней мере один из R₁ и R₁₀ является галогеном или низшим алкильным радикалом.

34. Соединение по п. 33, отличающееся тем, что по крайней мере один W представляет -O-, и/или R₁ представляет низший радикал, и/или R₁₀ представляет собой низший алкильный радикал.

35. Адамантилретиноидное соединение по п. 32, отличающееся тем, что X включает формулу (ii).

36. Соединение по п. 35, отличающееся тем, что R₈ представляет водород, и/или R₉ представляет водород, и/или R₅ представляет -C-R₁₀.

37. Адамантильное соединение по п. 32, отличающееся тем, что R₅ представляет -CO-R₁₀ и R₁₀ представляет радикал формулы Nr¹, где один из r' и r'' представляет водород, а другой представляет необязательно замещенный аминоалкильный радикал, или, в альтернативном случае, r' и r'', взятые вместе, образуют гетероцикл.

38. Соединение по п. 37, отличающееся тем, что r' и r'', взятые вместе, образуют пиперазиногруппу или ее гомолог.

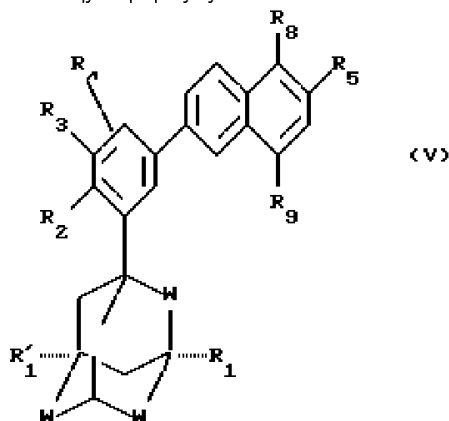
39. Соединение адамантила общей формулы II по п. 37, отличающееся тем, что R₂ представляет алкоксирадикал или гидроксильную группу, и/или R₃ представляет водород, и/или R₄ представляет водород,

и/или R₂ и R₃ вместе образуют O-CH₂-O-.

40. Соединение по п. 32, отличающееся тем, что его выбирают из группы, состоящей из

- 6-[3-(1-адамантил)-4-гидрокси-5-метоксифенил]-2-нафтойной кислоты;
- 6-[3-(1-адамантил)-4-гидрокси-6-метилфенил]-2-нафтойной кислоты;
- 6-[3-(1-адамантил)-4-метокси-6-метилфенил]-2-нафтойной кислоты;
- 6-[3-(1-адамантил)-4,5-дигидроксифенил]-2-нафтойной кислоты.

41. Адамантилретиноидное соединение по пункту 32, отличающееся тем, что соединение имеет общую формулу V



где W, R₁ и R₁₀ такие, как определено выше, при условии, что по крайней мере два из R₂, R₃ и R₄ не являются водородом и R₂ - R₃ вместе не могут образовать -O-CH₂-O-,

и/или его фармацевтически приемлемая соль или геометрический или оптический изомер.

42. Соединение по п. 41, отличающееся тем, что по крайней мере два из W фрагмента представляют -CH₂-.

43. Соединение по п. 42, в котором как R₁, так и R₁₀ оба являются водородом.

44. Соединение по п. 41, отличающееся тем, что по крайней мере один W представляет -O-, -S-, -SO- или -SO₂- и/или по крайней мере один из R₁ и R₁₀ является галогеном или низшим алкильным радикалом.

45. Фармацевтическая или косметическая композиция, содержащая терапевтически или косметически эффективное количество адамантилретиноидного соединения общей формулы I по п. 19.

46. Фармацевтическая или косметическая композиция по п. 45, отличающаяся тем, что в качестве адамантилретиноидного соединения общей формулы I используют соединение по п. 20.

47. Фармацевтическая или косметическая композиция по п. 45, отличающаяся тем, что в качестве адамантилретиноидного соединения общей формулы I используют соединение по п. 21.

48. Фармацевтическая или косметическая композиция по п. 45, отличающаяся тем, что в качестве адамантилретиноидного соединения общей формулы I используют соединение по п. 22.

49. Фармацевтическая или косметическая композиция по п. 45, отличающаяся тем, что в качестве адамантилретиноидного соединения общей формулы I используют соединение по

п. 23.

50. Фармацевтическая или косметическая композиция по п. 45, отличающаяся тем, что в качестве адамантилретиноидного соединения общей формулы I используют соединение по п. 24.

51. Фармацевтическая или косметическая композиция по п. 45, отличающаяся тем, что в качестве адамантилретиноидного соединения общей формулы I используют соединение по п. 25.

52. Фармацевтическая или косметическая композиция по п. 45, отличающаяся тем, что в качестве адамантилретиноидного соединения общей формулы I используют соединение по п. 26.

53. Фармацевтическая или косметическая композиция по п. 45, отличающаяся тем, что в качестве адамантилретиноидного соединения общей формулы I используют соединение по п. 27.

54. Фармацевтическая или косметическая композиция по п. 45, отличающаяся тем, что в качестве адамантилретиноидного соединения общей формулы I используют соединение по п. 28.

55. Фармацевтическая или косметическая композиция по п. 45, отличающаяся тем, что в качестве адамантилретиноидного соединения общей формулы I используют соединение по п. 29.

56. Фармацевтическая или косметическая композиция по п. 45, отличающаяся тем, что в качестве адамантилретиноидного соединения общей формулы I используют соединение по п. 30.

57. Фармацевтическая или косметическая композиция по п. 45, отличающаяся тем, что в качестве адамантилретиноидного соединения общей формулы I используют соединение по п. 31.

58. Фармацевтическая или косметическая композиция по п. 45, отличающаяся тем, что в качестве адамантилретиноидного соединения общей формулы I используют соединение по п. 32.

59. Фармацевтическая или косметическая композиция по п. 45, отличающаяся тем, что в качестве адамантилретиноидного соединения общей формулы I используют соединение по п. 33.

60. Фармацевтическая или косметическая композиция по п. 45, отличающаяся тем, что в качестве адамантилретиноидного соединения общей формулы I используют соединение по п. 34.

61. Фармацевтическая или косметическая композиция по п. 45, отличающаяся тем, что в качестве адамантилретиноидного соединения общей формулы I используют соединение по п. 35.

62. Фармацевтическая или косметическая композиция по п. 45, отличающаяся тем, что в качестве адамантилретиноидного соединения общей формулы I используют соединение по п. 36.

63. Фармацевтическая или косметическая композиция по п. 45, отличающаяся тем, что в качестве адамантилретиноидного соединения общей формулы I используют соединение по п. 37.

64. Фармацевтическая или косметическая композиция по п. 45, отличающаяся тем, что в качестве адамантилретиноидного соединения общей формулы I используют соединение по

п. 38.

65. Фармацевтическая или косметическая композиция по п. 45, отличающаяся тем, что в качестве адамантилретиноидного соединения общей формулы I используют соединение по п. 39.

66. Фармацевтическая или косметическая композиция по п. 45, отличающаяся тем, что в качестве адамантилретиноидного соединения общей формулы I используют соединение по п. 40.

67. Фармацевтическая или косметическая композиция по п. 45, отличающаяся тем, что в качестве адамантилретиноидного соединения общей формулы I используют соединение по п. 41.

68. Фармацевтическая или косметическая композиция по п. 45, отличающаяся тем, что в качестве адамантилретиноидного соединения общей формулы I используют соединение по п. 42.

69. Фармацевтическая или косметическая композиция по п. 45, отличающаяся тем, что в качестве адамантилретиноидного соединения общей формулы I используют соединение по п. 43.

70. Фармацевтическая или косметическая композиция по п. 45, отличающаяся тем, что в качестве адамантилретиноидного соединения общей формулы I используют соединение по п. 44.

71. Фармацевтическая или косметическая композиция по п. 45 для местного, системного, внутреннего, парентерального или глазного применения.

72. Фармацевтическая или косметическая композиция по п. 45 в форме таблетки, капсулы, сиропа, драже, суспензии, эликсира, раствора, порошка, гранулы, эмульсии, микросфер, наносфер, липидных везикул, полимерных везикул или для инъекций.

73. Фармацевтическая или косметическая композиция по п. 45 в форме мази, крема, молочка, бальзама, ориганной гигиенической подушечки, геля, спрея или лосьона.

74. Фармацевтическая или косметическая композиция по п. 45, дополнительно содержащая другое ретиноидное соединение, витамин D или его производное, кортикостероид, агент против свободных радикалов, α -гидроксид и α -кетокислоту, или их производное, или их сочетание.

75. Способ лечения или предупреждения дерматологических состояний, включающий введение терапевтически и профилактически эффективного количества ретиноидного соединения по п. 19.

76. Способ по п. 75, отличающийся тем, что дерматологические состояния связаны с нарушением кератинизации, относящийся к дифференциации и/или пролиферации.

77. Способ по п. 76, отличающийся тем, что указанное заболевание выбирают из группы, включающей угри обыкновенные, комедонные (черные) или полиморфные, угри розовые, угри узелковые, угри шаровидные, сенильные угри и вторичные угри.

78. Способ по п. 76, отличающийся тем, что нарушения кератинизации включают ихтиоз, ихтиозоподобные состояния, болезнь Дарьера, ладонно-подошвенную кератодермию, лейкоплакию, лейкоплакиоподобные состояния, кожный лихен или лихен слизистой оболочки.

79. Способ по п. 76, отличающийся тем,

что нарушение кератинизации связано с проявлением воспаления и/или иммуноаллергического компонента.

80. Способ по п. 79, отличающийся тем, что нарушение кератинизации включает все формы псориаза, кожной атопии и гипертрофии десен.

81. Способ по п. 75, отличающийся тем, что дерматологическое состояние включает пролиферацию дермы или эпидермы, которая может быть доброкачественной или злокачественной и необязательно вирусного происхождения.

82. Способ по п. 81, отличающийся тем, что указанная пролиферация дермы или эпидермы включает бородавку обычную, бородавку плоскую, бородавчатую эпидермодисплазию, цветущий папилломатоз ротовой полости и пролиферацию, вызванную ультрафиолетовой радиацией.

83. Способ по п. 75, отличающийся тем, что дерматологическое состояние включает буллезный дерматоз и/или коллагеновое заболевание.

84. Способ по п. 75, отличающийся тем, что дерматологическое состояние включает состояние, выбранное из группы, состоящей из исправления или контролирования процесса старения кожи, как фотоиндуцированного, так и естественного, актинического кератоза и пигментации и других патологий, связанных с временным или актиническим старением.

85. Способ по п. 75, отличающийся тем, что дерматологическое состояние включает стигму эпидермальной и/или дермальной атрофии, вызванной местным или системным применением кортикостероидов, или других форм кожной атрофии.

86. Способ по п. 75, отличающийся тем, что дерматологическое состояние включает нарушение процесса заживления, или предупреждения, и/или исправления пятен от растяжек.

87. Способ контролирования нарушений функционирования сальных желез, включающий введение эффективного количества ретиноидного соединения по п. 19.

5 88. Способ предупреждения раковых или предраковых состояний, включающий введение профилактически эффективного количества ретиноидного соединения по п. 19.

10 89. Способ лечения состояний, связанных с воспалением, включающий введение терапевтически эффективного количества ретиноидного соединения по п. 19.

90. Способ по п. 89, отличающийся тем, что воспалительным состоянием является артрит.

15 91. Способ лечения заболеваний вирусного происхождения, включающий введение терапевтически эффективного количества ретиноидного соединения по п. 19.

20 92. Способ предупреждения или лечения алопеции, включающий введение профилактически или терапевтически эффективного количества ретиноидного соединения по п. 19.

25 93. Способ лечения дерматологических или общих заболеваний, включая иммунологический компонент, включающий введение терапевтически эффективного количества ретиноидного соединения по п. 19.

94. Способ лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы, включающий введение терапевтически эффективного количества ретиноидного соединения по п. 19.

30 95. Способ по п. 94, отличающийся тем, что заболевание является атеросклерозом или инфарктом миокарда.

35 96. Способ лечения или предупреждения остеопороза, включающий введение профилактически или терапевтически эффективного количества ретиноидного соединения по п. 19.

97. Способ по п. 1, отличающийся тем, что он используется для лечения раковых заболеваний, не связанных с кожей.

40

45

50

55

60

Данное изобретение относится к соединениям, относящимся к ретиноидам, содержащим адамантил или производные адамантильной группы, которые вызывают апоптоз раковых клеток и таким образом могут быть использованы для лечения раковых заболеваний, включая развитые формы рака. Настоящее изобретение также относится к новым ретиноидным соединениям, содержащим адамантил или производные адамантильной группы, и их использованию в лечении и/или предупреждении рака, заболеваний, связанных с кератинизацией, кожных заболеваний и других заболеваний, требующих терапевтического лечения.

Твердые опухоли являются основной причиной смерти при раковых заболеваниях во всем мире. Общепринятые способы лечения рака включают хирургическое лечение, использование химиотерапевтических агентов и недавно возникшее иммунологическое лечение, которое обычно включает использование антител или фрагментов антител, которые могут быть конъюгированы с терапевтическими фрагментами, такими как радионуклиды. Однако, на сегодняшний день подобное лечение имеет ограниченный успех.

Хирургическое лечение в целом успешно только в том случае, когда рак диагностируется на ранней стадии, то есть до инфильтрации раковой опухоли в большинство органов, когда хирургическое вмешательство уже невозможно осуществить. Доступное сегодня химиотерапевтическое лечение также имеет ограничение в применении из-за своей способности к неспецифическому уничтожению и/или токсичности по отношению к большинству видов клеток. Также, многие опухолевые клетки со временем становятся устойчивыми к химиотерапевтическим агентам, таким образом делая невозможным лечение твердых и других видов опухолей. Например, у пациентов, которых лечили цисплатином, часто развивались опухоли, устойчивые к цисплатину. В иммунологическом лечении также существует много проблем, включающие трудности с нацеливанием антител на желаемые участки, например, на твердые опухоли, и с иммунными реакциями хозяина на используемые антитела, что связано с тем, что в настоящее время большинство терапевтических антител имеют мышинное происхождение.

Также были сообщения об использовании ретиноидов для предупреждения рака. В отличие от большинства общепринятых химиотерапевтических агентов, ретиноиды действуют через специфические пути передачи сигнала, активируя определенные рецепторы в ядре клетки. Эти рецепторы, RAR и RXRs, связываются с конкретной последовательностью ДНК, элементами каскада ретиноевой кислоты (RAREs). Кроме того, ретиноиды

взаимодействуют с другими терапевтическими факторами, в частности с активатором протеина-1 (AP-1).

Полагают, что избирательная активность определенных синтетических ретиноидов основана на способности этих молекул избирательно активировать подклассы RARs и/или RXRs в связи с конкретной последовательностью ДНК и/или белков. Из-за подобной специфичности не все ретиноиды проявляют одинаковую активность. Действительно, были синтезированы тысячи различных ретиноидов с целью определения тех ретиноидов, которые имеют оптимальную терапевтическую активность.

В настоящее время обнаружено, что большинство ретиноидов ингибирует прогрессирование опухоли или клеточной пролиферации некоторых видов рака, но непосредственно не убивает раковые клетки. Исходя из этого полагают, что преобладающее значение ретиноидов состоит в предупреждении рака, а не в его непосредственном лечении.

Один определенный класс ретиноидов или родственных ретиноидам соединений включает адамантильные производные ретиноидов. Эти соединения являются ароматическими гетероциклическими ретиноидами, содержащими группу адамантила или группу производного адамантила. В отличие от нормальных ретиноидов, таких как ретиневая кислота (*all*-транс, 9-цис или 13-цис) и ее синтетические аналоги и производные, адамантилретиноидные производные проявляют повышенную активность против конкретных опухолевых клеток как *in vitro*, так и *in vivo*.

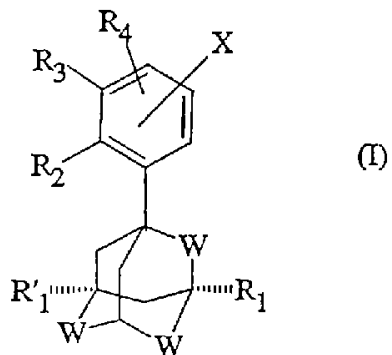
Также известно, что ретиноиды используются в лечении заболеваний, связанных с кератинизацией, и других кожных заболеваний. Например, хорошо известно применение ретиноевой кислоты, витамина D или их аналогов для местного лечения различных дерматологических заболеваний и в области косметики.

Однако, несмотря на огромное количество уже известных ретиноидов, в настоящем уровне техники остается значительная потребность в ретиноидах или ретиноидных соединениях с усиленными свойствами, в частности с повышенной терапевтической активностью.

Задачей изобретения является создание конкретных ретиноидов или ретиноидных соединений, обладающих усиленными свойствами, в частности, противораковой активностью.

Более конкретной задачей изобретения является создание классов соединений, относящихся к ретиноидам, содержащих адамантил или производные адамантила, обладающие противораковой активностью, предпочтительно характеризующиеся способностью вызывать апоптоз раковых клеток.

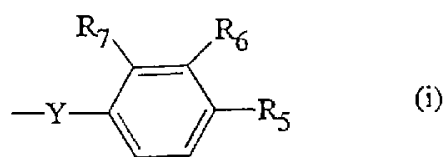
Еще одной конкретной задачей изобретения является использование адамантильного ретиноидного соединения следующей формулы в лечении рака:

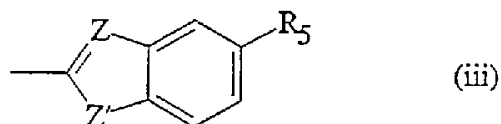
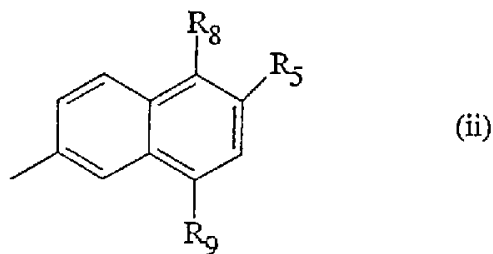


при условии, что подобное соединение не является агонистическим лигандом в отношении рецепторно-специфических рецепторов RAR- γ (определенным ниже) и в котором

W представляет независимо $-\text{CH}_2-$, $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{SO}-$ или $-\text{SO}_2-$,

X представляет радикал, выбранный из тех, которые определены следующими формулами(i)-(iii):





где

Y представляет радикал $-\text{CO}-\text{V}-$, $-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{CH}_3\text{C}=\text{CH}-$

$-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)-$, или $-\text{C}(\text{CH}_2)=$, $-\text{CHON}-\text{CH}_2-\text{O}-$, или $-\text{CH}(\text{NH}_2)-\text{N}(\text{R})_2$;

V представляет атом кислорода ($-\text{O}-$), аза радикал ($-\text{NH}-$), радикал $-\text{CH}=\text{CH}-$ или $-\text{C}\equiv\text{C}-$;

Z представляет радикал $-\text{CH}-$ и Z' представляет атом кислорода, или

Z представляет атом азота (N) и Z' представляет аза радикал ($-\text{NH}-$);

R₁ представляет атом водорода, галоген или низший алкильный радикал;

R'_1 представляет атом водорода, галоген или низший алкильный радикал:

R_2 представляет гидроксильный радикал, галоген или алкильный радикал, необязательно замещенный одной или более гидроксильной или ацильной группами, алкокси радикал, необязательно замещенный одной или более гидроксильной, алкокси или аминокарбонильной группами, и/или необязательно прерванные одним или более атомом кислорода, ацильный радикал, аминокарбонильный радикал или галоген;

R_3 представляет атом водорода, галоген или гидроксильный радикал, алкильный радикал или алкокси радикал;

R_2 и R_3 могут вместе образовывать радикал $-O-CH_2-O-$;

R_4 представляет атом водорода, алкильный радикал, алкоксильный радикал или галоген;

R_5 представляет радикал $-CO-R_{10}$, алкильный радикал, необязательно замещенный одной или более гидроксильной группой, или галоген;

R_6 представляет атом водорода, галоген, алкоксильный радикал или гидроксильную группу;

R_7 представляет атом водорода или галоген;

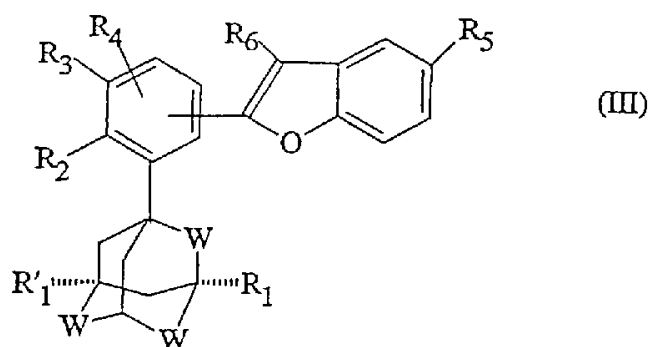
R_8 представляет атом водорода, галоген или алкильный радикал;

R_9 представляет атом водорода, гидроксильный радикал или атом галогена;

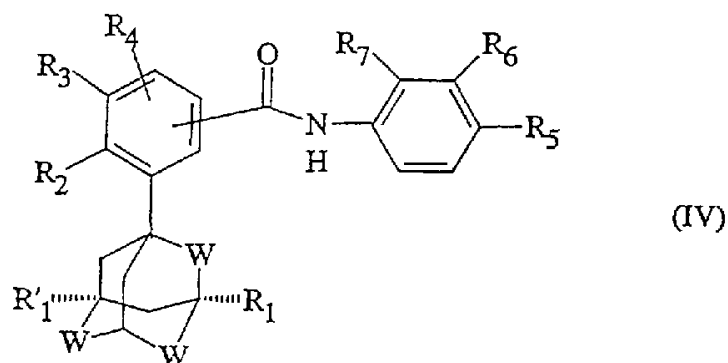
R_{10} представляет гидроксильный радикал, алкокси радикал, радикал формулы $Nr'r''$, где r' и r'' представляют атом водорода,

необязательно замещенный аминоалкильный радикал, моно- или полигидроксиалкильный радикал, необязательно замещенный арильный радикал или аминокислота или остаток сахара, или же в альтернативном случае взятые вместе образуют гетероцикл;

или соединение имеющее общую формулу (III):



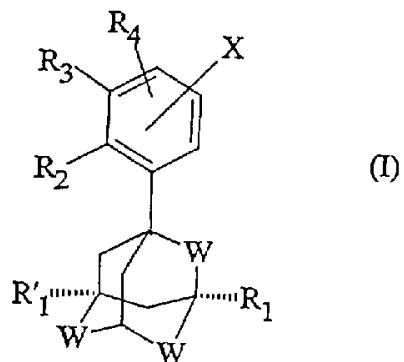
где R₁', R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆ и W такие, как определено для соединений формулы (I); или соединение, имеющее общую формулу:



где R'_1 , R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 и W такие, как определено для соединений формулы (I); Для соединений, имеющих формулу IV, R_6 предпочтительно не является водородом.

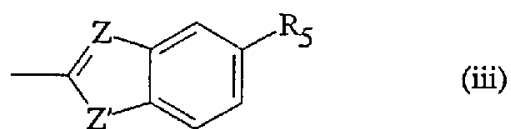
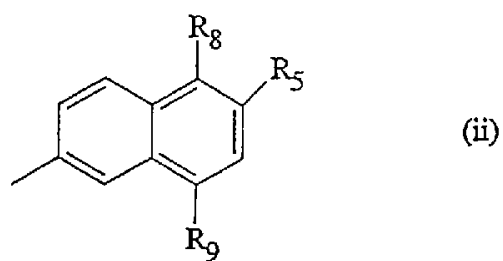
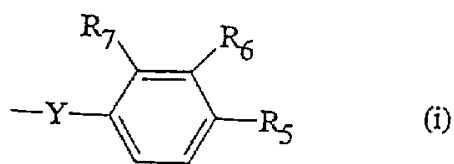
Далее задачей данного изобретения является создание новых классов ретиноидов, содержащих адамантил и адамантильные производные, имеющие желаемые фармакологические и/или косметические свойства.

Более конкретной задачей настоящего изобретения является создание новых классов ретиноидов, содержащих адамантил и адамантильные производные, обладающих желательными фармакологическими и/или косметическими свойствами, имеющими формулу, представленную ниже:



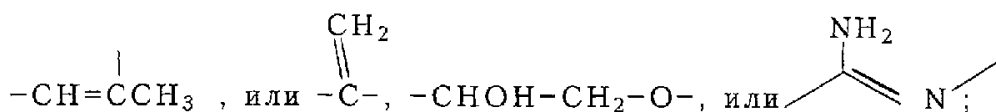
где W представляет независимо CH_2- , $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{SO}-$ или SO_2- ,

X представляет радикал, выбранный из следующих формул (i)–(iii)



где

Y представляет радикал $-\text{CO}-\text{V}-$, $-\text{CH}=\text{CH}-$, $\text{CH}_3=\text{CH}-$,



V представляет атом кислорода ($-\text{O}-$), аза радикал ($-\text{NH}-$), радикал $-\text{CH}=\text{CH}-$ или $-\text{C}\equiv\text{C}-$;

Z представляет радикал $-\text{CH}-$ и Z' представляет атом кислорода, или

Z представляет атом азота (N) и Z' представляет аза радикал ($-\text{NH}-$);

R₁ представляет атом водорода, галоген или низший алкильный радикал;

R'₁ представляет атом водорода, галоген или низший алкильный радикал:

R₂ представляет гидроксильный радикал, галоген или алкильный радикал, необязательно замещенный одной или более гидроксильной или ацильной группами, алкокси радикал, необязательно замещенный одной или более гидроксильной, алкокси или аминокарбонильной группами, и/или необязательно прерванный одним или более атомом кислорода, ацильный радикал, аминокарбонильный радикал или галоген;

R₃ представляет атом водорода, галоген или гидроксильный радикал, алкильный радикал или алкокси радикал;

R₂ и R₃ могут вместе образовывать радикал $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}-$;

R_4 представляет атом водорода, алкильный радикал, алкоксильный радикал или галоген;

R_5 представляет радикал $-\text{CO}-R_{10}$, алкильный радикал, необязательно замещенный одной или более гидроксильной группами или галоген;

R_6 представляет атом водорода, галоген, алкоксильный радикал или гидроксильную группу;

R_7 представляет атом водорода или галоген;

R_8 представляет атом водорода, галоген или алкильный радикал;

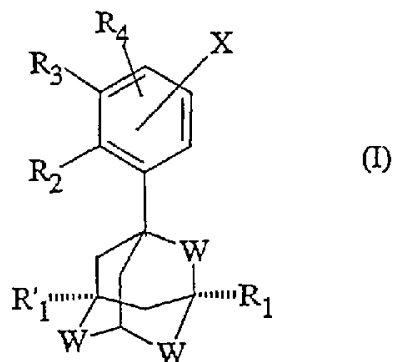
R_9 представляет атом водорода, гидроксильный радикал или атом галогена;

R_{10} представляет гидроксильный радикал, алкокси радикал, радикал формулы $\text{N}^{\text{r}}\text{r}''$, где r' и r'' представляют атом водорода, необязательно замещенный аминоалкильный радикал, моно- или полигидроксиалкильный радикал, необязательно замещенный арильный радикал или аминокислота или остаток сахара или в альтернативном случае, r' и r'' взятые вместе образуют гетероцикл;

их фармакологически приемлемые соли, их оптические и/или геометрические изомеры;

при условии, что по крайней мере два из R_2 , R_3 и R_4 не могут быть водородом и при дополнительном условии, что R_2 и R_3 не могут вместе образовывать $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}-$,

или представляет соединение общей формулы (I);



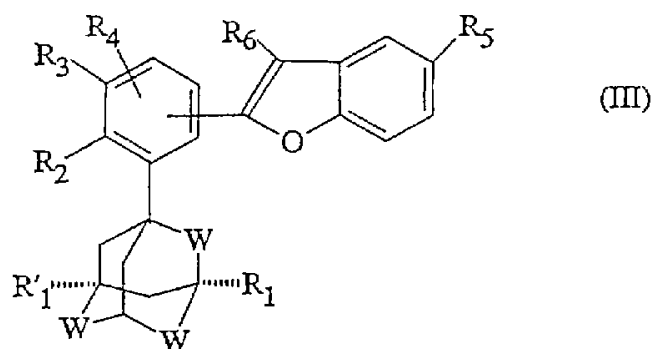
где V, W, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈, R₉, R₁₀, X, Y, Z, Z' такие, как определено выше, при условии, что по крайней мере один из W представляет -O-, -S-, -SO- или -SO₂-, и/или по крайней мере один из R₁ и R'₁ представляет галоген или низший алкильный радикал, и более предпочтительно, чтобы по крайней мере один W представлял -O- и/или R₁ представлял низший алкильный радикал и/или R'₁ представлял низший алкильный радикал;

или является соединением общей формулы (I);

где V, W, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈, R₉, R₁₀, X, Y, Z и Z' такие, как определено выше, при условии, что R₅ представляет -CO-R₁₀ и R₁₀ представляет радикал формулы Nr'g'', где g' и g'' представляют атом водорода, и другие представляют необязательно замещенный аминоалкильный радикал, или в альтернативном случае, g' и g'' взятые вместе образуют гетероцикл,

предпочтительно пиперазино или его гомолог; где предпочтительно X имеет формулу (ii) и/или R₈ предпочтительно представляет водород и/или R₉ предпочтительно представляет водород.

или является соединением формулы (III):



где R₁, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆ и W такие, как определено для соединения формулы (I).

Другой задачей настоящего изобретения является создание терапевтической и/или косметической композиции, содержащей новые ретиноидные соединения.

Еще одной задачей настоящего изобретения является создание терапевтических/профилактических/косметических способов, включающих введение новых соединений адамантила или производных адамантила в соответствии с изобретением. Такие способы включают известное использование ретиноидных соединений, в частности, использование для лечения/профилактики кератолитических ассоциированных

заболеваний, связанных с дифференциацией и/или пролиферацией или других кожных заболеваний.

Фигура 1 сравнивает активность выбранных адамантильных ретиноидов по изобретению и все-транс-ретиноевой кислоты против линий раковых клеток человека.

Фигура 2 сравнивает активность выбранных адамантильных ретиноидов по изобретению и все-транс-ретиноевой кислоты против клеточной линии небольшой карциномы легких человека.

Фигура 3 сравнивает активность выбранных адамантильных ретиноидов по изобретению и все-транс-ретиноевой кислоты против клеточных линий аденокарциномы простаты человека, метастатической аденокарциномы человека и карциномы простаты человека.

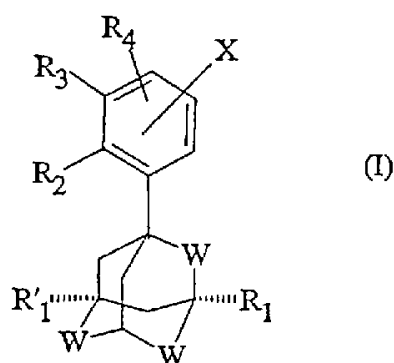
Фигура 4 сравнивает активность выбранных адамантильных ретиноидов по изобретению и все-транс-ретиноидной кислоты против клеточной линии рака печени человека.

Фигура 5 показывает влияние 6-[3-(1-адамантил)-4,5-метилendioксифенил)]-2-нафтойной кислоты на животной модели ВхР-3 рака поджелудочной железы человека.

В настоящий момент авторы данного изобретения с удивлением обнаружили, что конкретные адамантилретиноидные производные вызывают апоптоз раковых клеток. Это было совершенно неожиданным, так как в отличие от большинства общепринятых химиотерапевтических агентов, ретиноиды и также наиболее известные адамантильные ретиноиды, действуют через специфические пути передачи сигнала, активируя определенные

рецепторы в клеточном ядре. С другой стороны, неожиданно обнаружено, что конкретные раскрытые здесь адамантилретиноидные производные вызывают апоптоз раковых клеток и таким образом могут быть использованы для уничтожения раковых клеток. Следовательно, эти ретиноиды могут быть использованы для непосредственного лечения рака, включая развитые формы раковых заболеваний.

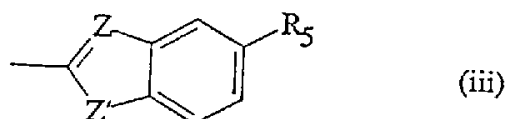
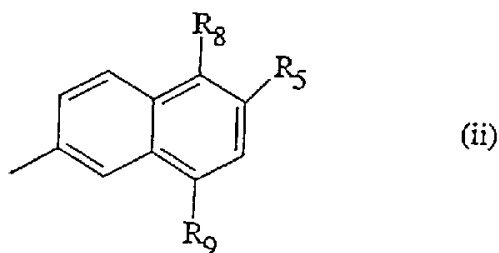
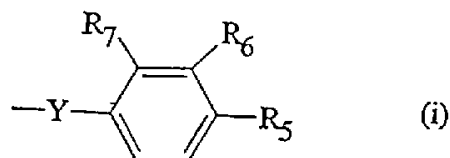
Более конкретно настоящее изобретение относится к использованию для индуцирования апоптоза адамантилретиноидных производных, имеющих следующую формулу (I):



где

W представляет независимо $-\text{CH}_2-$, $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{SO}-$ или $-\text{SO}_2-$,

X представляет радикал, выбранный из соединений следующих формул (i)–(iii)



где

Y представляет радикал $-\text{CO}-\text{V}-$, $-\text{CH}=\text{CH}-$, $\text{CH}_3\overset{|}{\text{C}}=\text{CH}-$

$-\text{CH}=\overset{|}{\text{C}}\text{CH}_3$, или $\overset{\text{CH}_2}{\underset{||}{\text{C}}}-$, $-\text{CHON}-\text{CH}_2-\text{O}-$, или NH_2
 N ;

V представляет атом кислорода ($-\text{O}-$), аза радикал ($-\text{NH}-$), радикал $-\text{CH}=\text{CH}-$ или $-\text{C}\equiv\text{C}-$;

Z представляет радикал $-\text{CH}-$ и Z' представляет атом кислорода, или

Z представляет атом азота (N) и Z' представляет аза радикал ($-\text{NH}-$);

R₁ представляет атом водорода, галоген или низший алкильный радикал;

R'_1 представляет атом водорода, галоген или низший алкильный радикал:

R_2 представляет гидроксильный радикал, галоген или алкильный радикал, необязательно замещенный одним или более гидроксильным или ацильным радикалом, алкокси радикал, необязательно замещенный одним или более гидроксильным, алкокси или аминокарбонильным радикалом, и/или необязательно прерванные одним или более атомами кислорода, ацильный радикал, аминокарбонильный радикал или галоген;

R_3 представляет атом водорода, галоген или гидроксильный радикал, алкильный радикал или алкокси радикал;

R_2 и R_3 могут вместе образовывать радикал $-O-CH_2-O-$;

R_4 представляет атом водорода, алкильный радикал, алкоксильный радикал или галоген;

R_5 представляет радикал $-CO-R_{10}$, алкильный радикал, необязательно замещенный одной или более гидроксильной группой,

R_6 представляет атом водорода, галоген, предпочтительно фтор, алкоксильный радикал или гидроксильную группу;

R_7 представляет атом водорода или галоген, предпочтительно фтор;

R_8 представляет атом водорода, галоген или алкильный радикал;

R_9 представляет атом водорода, гидроксильный радикал или атом галогена;

R_{10} представляет гидроксильный радикал, алкокси радикал, радикал формулы $Nr'r'$, где r' и r'' представляют атом водорода, необязательно замещенный аминоалкильный радикал, моно- или полигидроксиалкильный радикал, необязательно замещенный арильный радикал или аминокислота или остаток сахара, или в альтернативном случае взятые вместе образуют гетероцикл, их фармацевтически приемлемые соли или их оптические и/или геометрические изомеры, при условии, что такие соединения не включают агонистические лиганды специфических рецепторов $RAR-\gamma$.

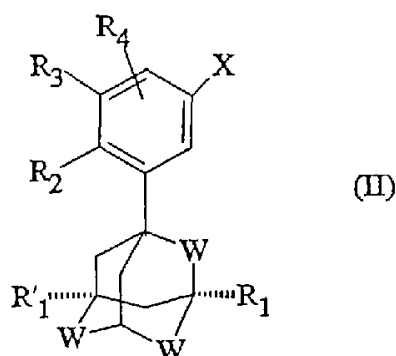
Под агонистическими лигандами специфических рецепторов $RAR-\gamma$ в представленной заявке понимают определенные лиганды, обладающие константой диссоциации лигандов типа $RAR-\alpha$, которая по крайней мере в 10 раз сильнее, чем константа диссоциации лигандов рецепторов $RAR-\gamma$, и когда эти лиганды далее индуцируют дифференциацию F9 клеток.

Известно, что *all*-транс-ретиноевая кислота и некоторые ее аналоги способны вызывать дифференциацию клеток эмбриональной тетракарциномы F9, культивируемых в присутствии агонистов $RARs$ рецепторов. Также известно, что эту дифференциацию сопровождает секреция активатора плазминогена, и она является показателем биологического ответа этих клеток на ретиноиды. (Смотри *Skin Pharmacol.*, 3:256-267 (1994)).

Способы измерения этих констант диссоциации известны в настоящем уровне техники. Например, подходящие способы раскрыты в следующих источниках, включенных здесь в качестве

ссылка. "Selective Synthetic Ligands for Nuclear Retinoic Acid Receptors Subtypes", in *Retinoids, Prodress in Reseach and Clinical Applications*, Chapter 19 (pp 261-267), Marcel Dekker Inc., edited by Maria A. Livrea and Lester Packer; "Synthetic Retinoids: Receptor Selectivity and Biological Activity", in *Pharmacol. Skin*, Basal, Karger, 1993, Vol. 5:117-127; "Selective Synthetic Ligands for Human Nuclear Retinoic Acid Receptors", in *Skin Pharmacol.*, Vol. 5:57-65 (1992); "Identification of Sinthetic Retinoids with Selectivity for Human Nuclear Retinoic Acid Receptor- γ ", in *Biochemical and Biophysical Research Communications*, Vol. 186, No. 2, Luly 1992, pp. 977-983; and "Selective High Affinity RAR- α or RAR- β Retinoic Acid Receptor Ligands", in *Molecular Pharmacology*, Vol. 40:556-562. Смотри также WO 97/13505, который раскрывает способы идентификации агонистических лигандов рецепторов RAR- γ .

Более предпочтительно вызывающие апоптоз производные формулы (I) имеют формулу (II):



в которой W , R_1 , R'_1 , R_2 , R_3 и R_4 определены выше, и где такие соединения не включают агонистические лиганды в отношении специфических рецепторов $RAR-\gamma$.

В одном предпочтительном воплощении по крайней мере два из радикалов W представляют $-\text{CH}_2-$. Еще более предпочтительно, чтобы все радикалы W представляли $-\text{CH}_2-$.

В другом предпочтительном воплощении по крайней мере один из R_1 и R'_1 представляет атом водорода. Еще более предпочтительно, чтобы и R_1 и R'_1 представляли атом водорода.

В соответствии с изобретением термин низшие алкильные радикалы относятся к радикалам, имеющим от 1 до 6 атомов углерода, в особенности метильные, этильные, пропильные, изопропильные, бутильные, трет-бутильные и гексильные радикалы.

Термин алкильные радикалы относятся к радикалам, имеющим от 1 до 20 атомов углерода, прямую или разветвленную цепь, особенно метильные, этильные, пропильные, изопропильные, бутильные, трет-бутильные, гексильные, 2-этилгексильные, октильные, додецильные, гексадецильные и октадецильные радикалы.

Термин ациловые радикалы относятся к радикалам, имеющим от 1 до 20 атомов углерода, прямую или разветвленную цепь, содержащую группу CO , таким как ацетил или бензоил.

Термин алкокси радикал относится к радикалам, имеющим от 1 до 20 атомов углерода, прямую или разветвленную цепь, содержащим алкокси группу.

Термин остаток сахара относится к остатку, в частности, глюкозы, галактозы или маннозы или в альтернативном случае глюкуроновой кислоты.

Термин моногидроксиалкильный радикал относится к радикалу, имеющему от 1 до 6 атомов углерода, особенно к гидроксиметильному, 2-гидроксиэтильному, 2-гидрокси-пропильному, 3-гидроксипропильному, 4-гидроксибутильному, 5-гидроксипентильному или 6-гидроксигексильному радикалу.

Термин полигидроксиалкильный радикал относится к радикалам, имеющим от 3 до 6 атомов углерода и от 2 до 5 гидроксильных групп, в особенности 2,3-дигидроксипропильный, 2,3,4-тригидроксибутильный или 2,3,4,5-тетрагидроксипентильный радикал или остаток пентаэритрита.

Термин арильный радикал относится к фенильному радикалу, необязательно замещенному по крайней мере одним галогеном, гидроксильной или нитро функциональной группой.

Термин аминокалкильный радикал необязательно замещенный относится к алкильному радикалу, замещенному аминокислотным остатком, аминокислотный остаток также может быть замещен по крайней мере одним алкильным радикалом, таким как аминоэтильный, метил-аминоэтильный или диметиламиноэтильный радикал.

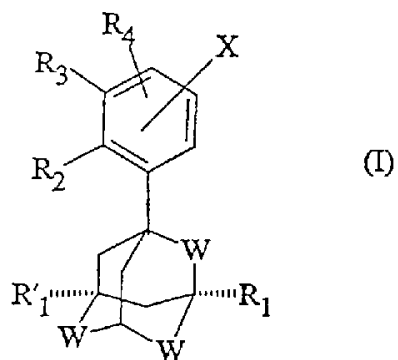
Термин аминокислотный остаток относится к остатку аминокислоты, такой как лизин, глицин или аспарагиновая кислота.

Термин гетероцикл предпочтительно относится к пиперидино, морфолино, пирролидино, пиперазину или их гомологам,

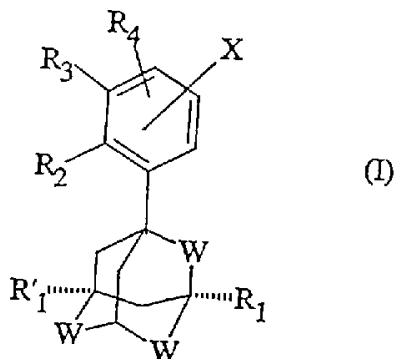
необязательно замещенным в положении 4 C_1-C_6 алкильным радикалом или моно- или полигидроксиалкильным радикалом, как определено выше.

Некоторые соединения, имеющие вышеприведенные формулы, и способы их получения раскрыты в следующих патентах и патентных заявках, включенных здесь полностью в качестве ссылок: США, 4 740 519; США 4 920 140; США 5 059 621; США 5 260 295; США 5 428 052; США 4 717 720; США 4 940 696; США 5 183 889; США 5 212 303; США Re 34440; США 4 927 928; США 5 200 550; США 5 332 856; США 5 468 897; Патент США № 5 547 983; 1992; США 5 476 860; США 5 015 758; США 5 183 889; Франция 91 05394; Патентная заявка Франции № 95 14260, поданная 1 декабря 1995; и Патентная заявка Франции № 95 14261, поданная 1 декабря 1995.

Настоящее изобретение также предлагает конкретные новые классы адамантилретиноидных производных, имеющих приведенную выше общую формулу, или их фармацевтически приемлемых солей, или оптических и/или геометрических изомеров, которые вызывают апоптоз и/или которые кроме того обладают другими желательными фармакологическими свойствами:

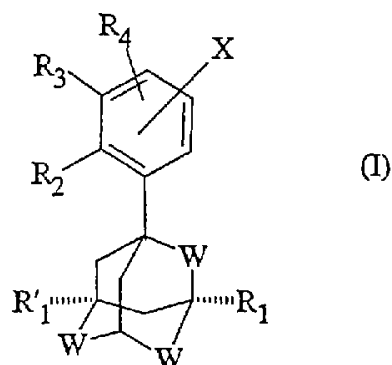


где R'_1 , R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , X и W такие, как определено выше, при условии, что по крайней мере два из R_2 , R_3 и R_4 , отличны от водорода; и при дополнительном условии, что R_2 и R_3 не могут образовывать $-O-CH_2-O-$, или соединения общей формулы I, приведенной ниже:



где W, X, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈, R₉, R₁₀, Y, V такие, как определено выше, за исключением условия, что по крайней мере один из W представляет -O-, -S-, -SO- или -SO₂- и/или по крайней мере один из R₁ и R'₁ представляет галоген или низший алкильный радикал, и предпочтительно, когда по крайней мере один из W, представляет -O- и/или R₁ представляет низший алкильный радикал и/или R'₁ представляет низший алкильный радикал, и/или также предпочтительно, когда X включает формулу (ii) и/или R₈ предпочтительно представляет водород и/или R₉ представляет водород и/или R₅ представляет -CO- R₁₀; или

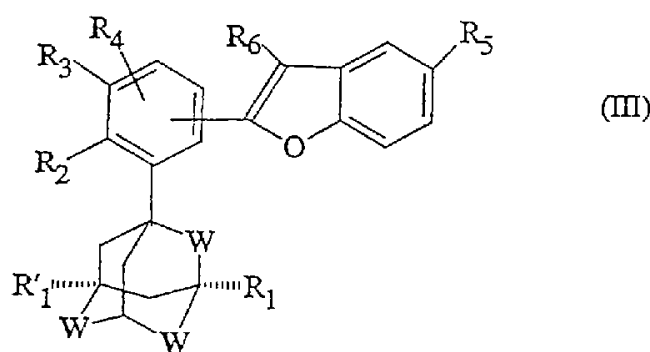
соединения общей формулы I, приведенной ниже:



где W, X, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈, R₉, R₁₀, Y, V, такие, как определено выше, за исключением условия, что R₅ представляет -CO- R₁₀ и R₁₀ представляет радикал формулы Ng'r'', где по крайней мере один из r' и r'' представляют атом водорода, а

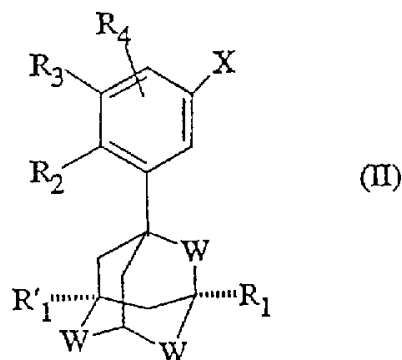
другой представляет необязательно замещенный аминоалкильный радикал, или в альтернативном случае, R' и R'' взятые вместе образуют гетероцикл, предпочтительно пиперазино или его гомолог, предпочтительно если X содержит формулу (ii) и/или более предпочтительно R_8 представляет водород и/или R_9 представляет водород. Также предпочтительными являются соединения формулы (I), в которых R_2 представляет алкокси радикал или гидроксильную группу и/или R_3 представляет водород и/или R_4 представляет водород и/или R_2 и R_3 взятые вместе образуют $-O-CO_2-O-$;

или соединения формулы (III):



где R'_1 , R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 и W такие, как определено выше;

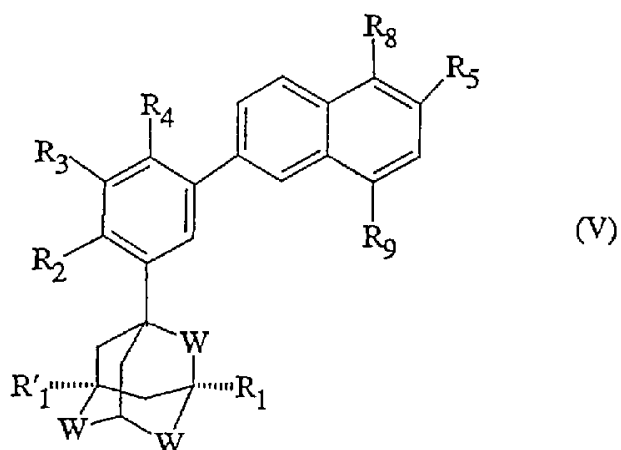
Более конкретные подклассы соединений формулы (I) включают соединения формулы (II), приведенной ниже:



где, R'_1 , R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , X и W такие, как определено выше, и по крайней мере два из R_2 , R_3 и R_4 не являются водородом, и где R_2 и R_3 не могут вместе образовывать $-O-CO_2-O$; или соединения формулы (II), где R_3 представляет $-C-O-R_{10}$ и R_{10} представляет радикал формулы $Nr'g''$, где один из g' и g'' представляет атом водорода, а другой представляет необязательно замещенный аминоалкильный радикал, или в альтернативном случае, g' и g'' взятые вместе образуют гетероцикл, предпочтительно пиперазино или его гомолог, и где, предпочтительно, R_8 представляет водород и/или R_9 представляет водород; или соединения формулы (II), в которой по крайней мере один из W представляет $-O-$, $-S-$, $-SO-$ или $-SO_2-$ и/или по крайней мере один из R_1 и R'_1 представляет галоген или низший алкильный радикал, где X предпочтительно имеет формулу (ii), более предпочтительно и/или R_8 представляет водород и/или R_9 предпочтительно представляет водород и/или R_5 представляет $-CO-R_{10}$.

Также предпочтительными являются соединения формулы (II), где R_2 представляет алкокси радикал или гидроксильную группу, и/или R_3 представляет водород, и/или R_4 представляет водород, и/или R_2 и R_3 вместе образуют $-O-CH_2-O-$.

И еще более конкретные подклассы новых ретиноидных соединений формулы (II) включают ретиноидные соединения, содержащие адамантильные группы, имеющие общую формулу приведенную ниже.



где R'_1 , R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_8 , R_9 и W такие, как определено выше, при условии, что по крайней мере два из R_2 , R_3 и R_4 отличны от водорода, и при дополнительном условии, что R_2 и R_3 вместе не образуют $-O-CH_2-O-$.

Предпочтительные соединения формулы (V) включают ретиноидные соединения, где R_5 представляет гидроксикарбонильный радикал, предпочтительно $-CO-R_{10}$, и/или соединения, где R_2 представляет гидроксильный радикал, алкокси

радикал, и/или R_8 представляет водород, и/или R_9 представляет водород, и/или R_3 представляет гидроксильный радикал или алкокси радикал, и/или R_4 представляет водород или алкильный радикал.

Другие предпочтительные соединения формулы (V) включают соединения, где по крайней мере один W представляет $-O-$, $-S-$, $-SO-$ или $-SO_2-$ и/или по крайней мере один из R'_1 и R_1 представляет галоген или низший алкильный радикал.

Новые ретиноидные производные настоящего изобретения могут быть синтезированы известными способами синтеза ретиноидов, таких, которые раскрыты в патентах и заявках, включенных здесь в виде ссылок. Кроме того, конкретные способы синтеза ретиноидов формулы (V) описаны ниже.

СХЕМА 1

В соответствии со Схемой синтеза 1 производное галоидбензола (1) (смотри графическое изображение Схемы 1) взаимодействует с нафтилгалоидом или 2-нафтилтрифторметансульфонатом (2) с образованием (3), например, через обработку (1) в сухом ТГФ с бутиллитием при -78°C с последующей обработкой хлоридом цинка, с последующей обработкой соединением (2) в присутствии никель бис(дифенилфосфино)этандинхлорида. Третичный сложный эфир или галоид полученный как производное оксаадамантила, адамантила, тиаадамантила или родственных молекул формулы (4), затем вступает в реакцию с (3) в присутствии от 0,1 до 1,3 молярных эквивалентов соответствующей кислоты (например,

серной кислоты или трифторметилсульфоновой кислоты, если X3 представляет ацетокси или мезилокси) в смешанном растворителе, предпочтительно содержащем циклогексан и либо гептан, дихлорметан, либо 1,2-дихлорэтан при температуре от 25 до 90°C.

Сложные эфиры, полученные вышеприведенными способами, где R₅ представляет группу сложного эфира, могут быть превращены, в соответствии с известными методиками, в различные аналоги, которые принимают значение, указанное для радикала R₅. Например, такие сложные эфиры включают омыленные кислоты, которые могут быть преобразованы в хлорангидриды, которые легко превращаются в амиды. В альтернативном случае, такие амиды могут быть получены непосредственным воздействием аминов на сложные эфиры, полученные, как было описано выше. Кроме того, восстановление сложных эфиров, альдегидов или амидов соответствующим восстанавливающим агентом (например, алюмогидридом лития) далее обеспечивает получение соответствующих спиртов и аминов.

Предложенный способ синтеза особенно предпочтителен, если R₂ представляет алкокси или гидроксигруппу и R₅, R₈ и R₉ не являются сильными электронодонорными группами, такими как алкокси, гидроксигруппа или алкамино, и все функциональные группы, отличные от R'₁, R₁ и W совместимы с бутиллитием, или могут быть использованы в защищенной форме, совместимой с бутиллитием.

Схема 1

couple to = взаимодействует с

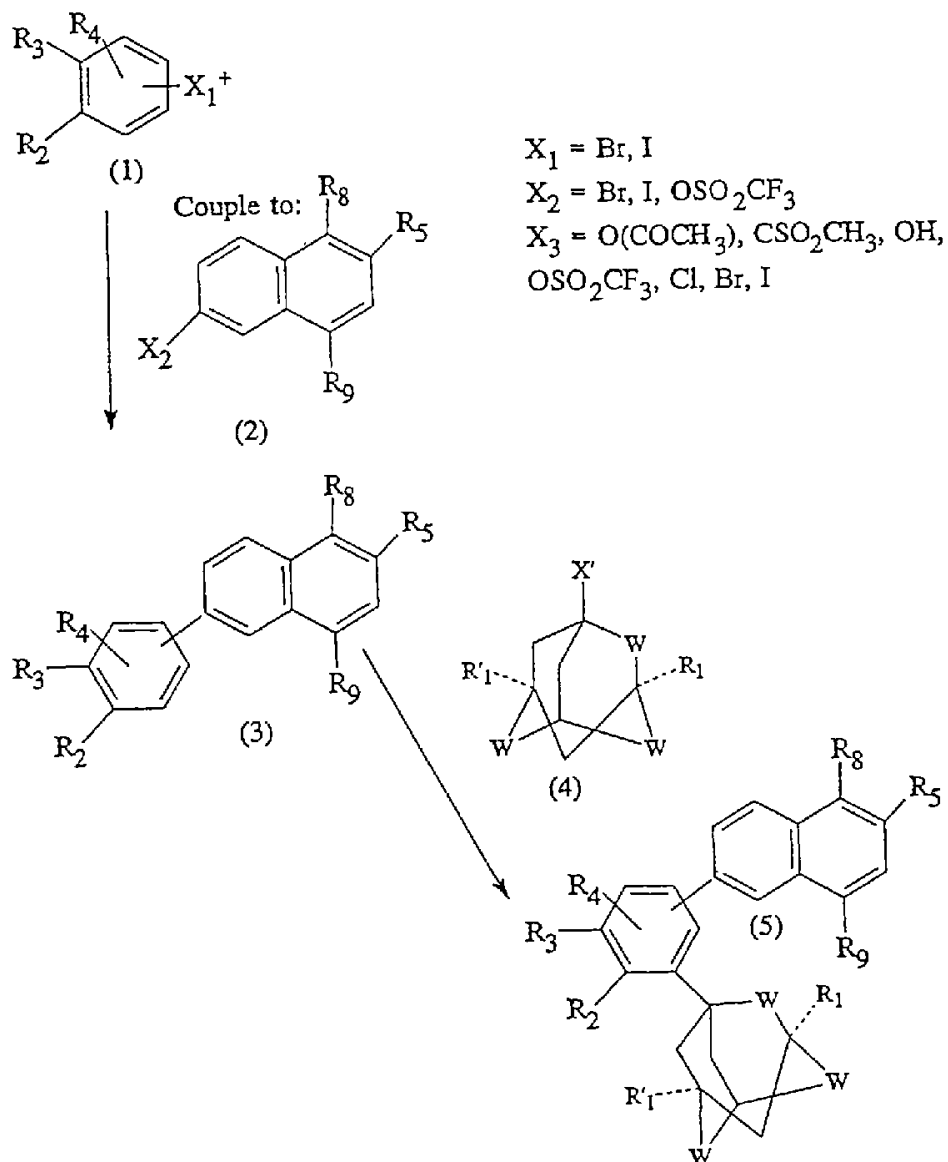


СХЕМА 2

Второй способ (Схема II) синтеза новых адамантилретиноидных соединений формулы (V) показан на схеме II. Этот способ включает реакцию третичного сложного эфира или галоида, производного оксаадамантила, адамантила, тиаадамантила или подобных им молекул формулы (3) с производным галоидбензола (1) в присутствии от 0,1 до 1,3 молярных эквивалентов соответствующих кислот (серной кислоты или трифторметилсульфоновой кислоты, если X_3 представляет ацетокси, гидроксид или мезилокси) в смешанных растворителях, содержащих циклогексан и либо гептан, дихлорметан, либо 1,2-дихлорэтан при температуре между 25 и 90°C. Полученный в результате продукт (6) затем конденсируют с 2-нафтилгалоидом или 2-нафтилтрифторметансульфонатом (2) с образованием (5), например, через обработку (6) в сухом ТГФ с бутиллитием при -78°C с последующей обработкой хлоридом цинка, с последующей обработкой (2) в присутствии никель бис(дифенилфосфино)этандихлорида.

Сложные эфиры, полученные в соответствии с вышеописанными способами, где R_5 представляет группу сложного эфира, может быть превращен, в соответствии с известными методиками, в различные аналоги, которые при этом принимают значение, указанное для радикала R_5 в общей формуле (V). Например, такие сложные эфиры включают омыленные кислоты, которые могут быть преобразованы в хлорангидриды, которые в свою очередь легко превратить в амиды. Либо подобные амиды могут быть получены

непосредственным воздействием аминов на сложные эфиры, полученные ранее. Восстановление сложных эфиров, альдегидов или амидов соответствующими восстанавливающими агентами (например, алюмогидридом лития) далее обеспечивает получение соответствующих спиртов и аминов.

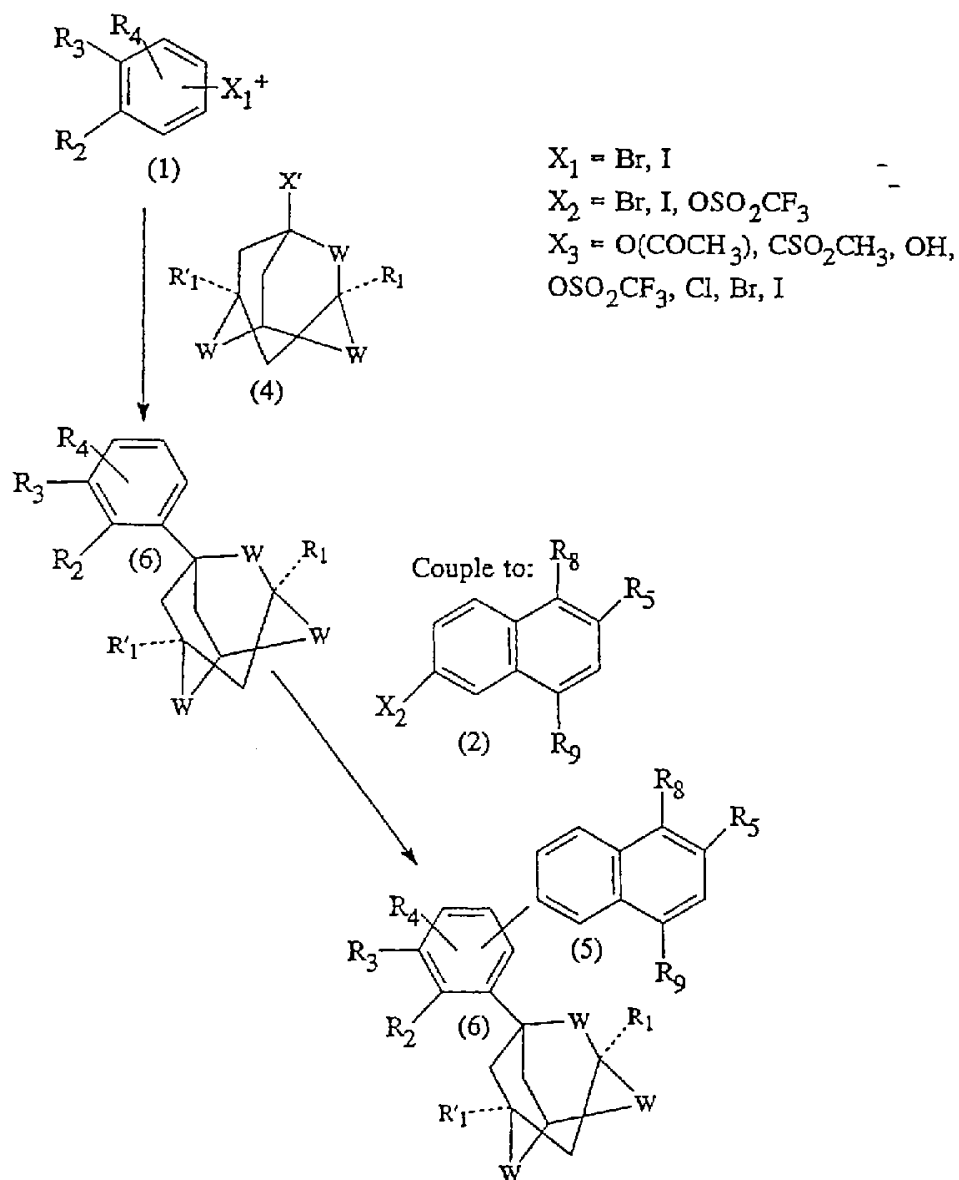
Эта схема синтеза является предпочтительной, если R_5 , R_8 и/или R_9 являются сильными электроно-донорными группами, такими как алкокси, гидроксид или алкамино, и все функциональные группы совместимы с бутиллитием, или могут быть использованы в защищенной форме, совместимой с бутиллитием.

Схема II

couple to = взаимодействует с

RU 2209626 C2

RU 2209626 C2



Представленные адамантилретиноидные производные, определенные выше, индуцирующие апоптоз, могут быть использованы для лечения многих различных видов рака. Конкретные примеры, поддающиеся лечению представленными производными ретиноида, включают, например, рак мочевого пузыря, рак мозга, головы и шеи, рак почки, рак легких, такой как мелкоклеточный рак легких и немелкоклеточный рак легких, миелома, нейробластома/глиобластома, рак яичника, рак поджелудочной железы, рак простаты, рак кожи, рак печени, меланома, рак ободочной кишки, цервикальная карцинома, рак груди и лейкемия. Кроме того, из-за своей апоптоз-индуцирующей активности представленные адамантилретиноидные производные особенно пригодны для лечения твердых опухолей и развитых форм рака, которые не поддаются большинству обычных способов лечения раковых заболеваний.

В лечении раковых заболеваний производные адамантила или производных адамантила настоящего изобретения могут назначаться любым фармакологически приемлемым способом, например, системно, внутрь, парентерально или местно. Эффективная терапевтическая доза включает дозу, достаточную для индуцирования апоптоза раковых клеток. Эта доза варьируется в зависимости от таких факторов, как состояние пациента, характер соединения, используется ли оно само по себе или в сочетании с другими видами лечения, и от других факторов. В общем, эффективная доза варьируется в пределах от 0,001 мг/кг

до 100 мг/кг веса тела, более предпочтительно от 1 мг до 50 мг/кг веса тела, и обычно назначается 1-3 дозы *per diem*.

Как уже обсуждалось, адамантилретиноидные производные по изобретению, вызывающие апоптоз, пригодны для лечения многих различных видов раковых заболеваний. Конкретные адамантилретиноидные соединения в соответствии с изобретением, показывающие подобную активность, представлены ниже. Также определены конкретные виды раковых заболеваний, против которых данные соединения проявляют активность.

RU 2209626 C2

RU 2209626 C2

СПИСОК АКТИВНЫХ СОЕДИНЕНИЙ

Название соединения	Против какого ракового заболевания активно
1. 6-[3-(1-адамантил)-4-метоксифенил]- 2-нафтойная кислота	мозга, цервикальный, головы и шеи, лейкемия, лимфома, простата, кожа
2. 2-[3-(1-адамантил)-4-метоксифенил]- 5-бензимидазол карбоновая кислота	мозга, ободочной киш- ки, лейкемия, легких, лимфома, миелома, яичника, поджелудоч- ной железы, простаты, кожи, печени
3. 6-[3-(1-адамантил)-4-гидроксиметил- фенил]-2-нафтойная кислота	мочевом пузыря, мозга, груди, цервикальный, ободочной кишки, голо- вы и шеи, лейкемия, почек, легких, миелома, яичника, поджелудоч- ной железы, простаты, кожи, печени

RU 2 2 0 9 6 2 6 C 2

RU 2 2 0 9 6 2 6 C 2

Название соединения	Против какого ракового заболевания активно
4. 6-[3-(1-адамантил)-4-гидрокси-5-метоксифенил]-2-нафтойная кислота	мозга, груди, почек, легких, лейкемия, миелома, лимфома, яичников, поджелу- дочной железы, простаты, кожи, печени
5. 6-[3-(1-адамантил)-4-ацетоксиметил-фенил]-2-нафтойная кислота	головы и шеи, лейке- мия, легких, миелома, лимфома, поджелу- дочной железы, кожи,
6. 6-[3-(1-адамантил)-4,5-метиленди-оксифенил]-2-нафтойная кислота	мозга, груди, головы и шеи, почек, лейкемия, легких, лимфома, миелома, яичника, простаты, кожи, печени
7. N-{6-[3-(1-адамантил)-4-метокси-фенил]-2-нафталинкарбоксил}-пиперизид	мозга, груди, головы и шеи, миелома, проста- ты, кожи

Название соединения	Против какого ракового заболевания активно
8. 4-{3-оксо-3-[3-(1-адамантил)-4-метоксифенил]-1-пропинил}бензойная кислота	мозга, груди, лейкемия, легких, лимфома, кожи, печени
9. 4-[N-(3-(1-адамантил)-4-метоксибензоил)амидо]-2-метоксибензойная кислота	головы и шеи, почек, яичника, кожи
10. 2-[3-(1-адамантил)-4-метоксифенил]-5-метилбензимидазол	лейкемия, лимфома, миелома
11. 6-[3-(1-адамантил)-4-(1,2-дигидроксиэтил)фенил]-2-нафтойная кислота	мозга, груди, лейкемия, поджелудочной железы, кожи
12. 6-[3-(1-адамантил)-4-гидрокси-6-метилфенил]-2-нафтойная кислота	головы и шеи, лейкемия, поджелудочной железы
13. 6-[3-(1-адамантил)-4-метокси-6-метилфенил]-2-нафтойная кислота	мозга, головы и шеи, лейкемия, поджелудочной железы

Название соединения	Против какого ракового заболевания активно
14. 6-[3-(1-адамантил)-4-гидрокси- фенил]-2-гидроксиметилнафталин	мочевого пузыря, почек, кожи
15. 4-[3-(1-адамантил)-4-метокси- бензил-окси]бензойная кислота	груди, лейкемия, простаты
16. 2-[3-(1-адамантил)-4-метоксифенил]- 5-бензофуранкарбоновая кислота	мозга, груди, простаты
17. метиловый эфир 6-[3-(1-адамантил)-4- гидроксифенил]-2-нафтойной кислоты	лейкемия
18. метиловый эфир 1-метил-4-гидрокси-6- [3-(1-адамантил)-4-метоксифенил]-2- нафтойной кислоты	лимфома, печени
19. N-{4-[N-3-(1-адамантил)-4-метокси- бензоил)амидо]бензоил}морфолид	почек, миелома, простаты, кожи
20. 4-[3-(1-адамантил)-4-метоксибензоил- окси]-2-фторбензойная кислота	лимфома, кожи

Название соединения	Против какого ракового заболевания активно
21. 4-гидроксикарбонил-2-фторфениловый эфир 3-(1-адамантил)-4-метокси- бензойной кислоты	лейкемия
22. 6-[3-(1-адамантил)-4-этилфенил]-2- нафтойная кислота	груди, лейкемия, миелома
23. 6-[3-(1-адамантил)-4-(3-гидрокси- пропокси)-фенил]-2-нафтойная кислота	груди, лейкемия, лимфома
24. 6-[3-(1-адамантил)-4-аминокарбонил- фенил]-2-нафтойная кислота	лейкемия, лимфома
25. N-(4-карбоксифенил)-3-(1-адамантил)- 3-оксопропионамид	лимфома
26. 2-гидрокси-4-{2-[3-(1-адамантил)-4- метоксифенил]-2-гидроксиэтокси}бен- зойная кислота	лимфома
27. (S)-6-[3-(1-адамантил)-4-(2S,3- дигидроксипропокси)фенил]-2- нафтойная кислота	лейкемия

Название соединения	Против какого ракового заболевания активно
28. (E) 4-{3-оксо-3-[3-метокси-4-(1-адамантил)фенил]проп-1-енил}бензойная кислота	лейкемия
29. (E) 4-{3-оксо-3-[4-(2-метоксиэтокси-метокси)-3-(1-адамантил)фенил]пропил-енил}бензойная кислота	мозга, лейкемия, легких, лимфома, простаты
30. (E) 4-{2-[4-(6-аминокарбонилпентил-окси)-3-(1-адамантил)фенил]этилен}-бензойная кислота	лимфома, миелома
31. 3-(1-адамантил)-4-метокси-N-(4-карбоксифенил)бензамидин	лейкемия
32. 4"-Эритромицин А эфир 6-[3-(1-адамантил)-4-метоксифенил]-2-нафтойной кислоты	лейкемия, лимфома
33. 4-карбоксифениловый эфир 3-(1-адамантил)-4-(2,3-дигидрокси-пропокси)бензойной кислоты	лейкемия, кожи

Название соединения	Против какого ракового заболевания активно
34. 6-[3-(1-адамантил)-4-(2,3- дигидроксипропокси)фенил]-2- нафтойная кислота	лейкемия, кожи
35. N-4-карбоксифенил 3-(1-адамантил)-4- метоксикарбонил)бензамид	лейкемия, лимфома, миелома
36. 6-[3-(1-адамантил)-4,5-дигидрокси- фенил]-2-нафтойная кислота	мозга, головы и шеи, лейкемия, лимфома, миелома, поджелудоч- ная железа
37. 6-[3-(3-метил-1-адамантил)-4,5- метилендиоксифенил]-2-нафтойная кислота	почки, лейкемия, легких, лимфома, кожи
38. 6-[3-(2-окса-1-адамантил)-4,5- метилендиоксифенил]-2-нафтойная кислота	лейкемия, кожи
39. 6-[3-(2-окса-1-адамантил)-4-метокси- фенил]-2-нафтойная кислота	почки, лимфома, кожи, печени

Название соединения	Против какого ракового заболевания активно
40. 6-[3-(2-окса-3-метил-1-адамантил)-4-метоксифенил]-2-нафтойная кислота	мочевого пузыря, груди, почки, лейкемия, легких, лимфома, яичника, простаты, кожи
41. 6-[3-(3-метил-1-адамантил)-4-метоксифенил]-2-нафтойная кислота	кожи
42. 6-[3-(3,5-диметил-1-адамантил)-4-метоксифенил]-2-нафтойная кислота	кожи
43. 6-[3-(3,5-диметил-1-адамантил)-4,5-метилендиоксифенил]-2-нафтойная кислота	простаты, груди, нейробластома
44. N-{6-[3-(1-адамантил)-4-метоксифенил]-2-нафталинкарбоксоил}гомопиперазид	мочевого пузыря, почки, эпидермальный, лейкемия, легких, нейробластома, гапато- ма, цервикальный, кожи

Название соединения	Против какого ракового заболевания активно
45. N-(2-аминоэтил)-{6-[3-(1-адамантил)- -4-метоксифенил]-2-нафталинкарбоксамид}	мочевое пузыря, почки, простаты, лейкемия, груди, легких, нейробластома, гепатома, подже- лудочной железы, цервикальный, кожи
46. N-{6-[3-(1-адамантил)-4,5-метилен- диокси]-2-нафталинкарбоксиол}пиперазид	простаты, нейробластома, гепатома
47. N-{6-[3-(1-адамантил)-4,5-метилен- диокси]-2-нафталинкарбоксиол}гомопи- перазид	мочевое пузыря, нейробластома, цервикальный, кожи
48. N-(2-аминоэтил)-{6-[3-(1-адамантил)- 4,5-метилендиоксифенил]-2-нафталин- карбоксамид}	грудь, гепатома, кожи

Название соединения

Против какого
ракового заболевания
активно

49. 6-[3-(3-метил-1-адамантил)-4-гидро-
ксифенил]-2-нафталинкарбоновая кислота груди,
нейробластома,
лейкемия

Как видно из вышеприведенного, представленные
адамантильные ретиноиды демонстрируют широкий спектр
активности против большого количества различных видов рака.

Более того, настоящее изобретение также относится к
использованию конкретных новых классов адамантилретиноидных
соединений, определенных выше, для других видов
терапевтического лечения, а также для косметического
использования.

В зависимости от природы используемых радикалов,
представленные ретиноиды, содержащие адамантил или
адамантильные производные, должны проявлять или
агонистическую активность в тестах на дифференциацию клеток
эмбриональной тетракарциномы (F9) у мышей (Cancer Research,
43, p. 5268 (1983)) и/или в тестах на ингибирование
орнитиндекарбоксилазы после индукции с ТРА у мышей (Cancer
Research, 38, p. 793-801 (1978)) или в отличии от агонистической
активности в отношении экспрессии одного или большего
количества биологических маркеров в тесте на дифференциацию

клеток эмбриональной тетракарциномы (F9) у мышей (Skin Pharmacol., 3, pp. 256–267 (1990) и/или на дифференциацию in vitro кератиноцитов человека (Anal. Biochem., 192, pp. 232–236 (1991)).

Основываясь на этих свойствах, новые ретиноидные соединения, содержащие адамантил или адамантильные производные, в соответствии с изобретением пригодны для следующих областей терапии:

(1) для лечения кожных заболеваний, связанных с нарушением кератинизации, относящихся к дифференциации и пролиферации, в частности, для лечения угрей обыкновенных, угрей комедонных (черных) и полиморфных, угрей розовых, угрей узелковых, угрей шаровидных, угрей сенильных и угрей вторичных, таких как солнечные, лекарственные и профессиональные;

(2) для лечения других видов нарушения кератинизации, в частности, ихтиоза, ихтиозоподобных состояний, болезни Дарьера, ладонно-подошвенной кератодермии, лейкоплакии и лейкоплакиоподобных состояний или кожного или слизистого (ротовой полости) лишая (лихен);

(3) для лечения других дерматологических состояний, связанных с нарушением кератинизации с проявлениями воспаления и/или иммуноаллергического компонента и, в частности, всех форм псориаза, кожного, слизистого или ногтевого, и даже псориазного ревматизма, или либо для лечения кожной атопии, такой как экзема или респираторной атопии, либо

гипертрофии десен; соединения также могут быть использованы при некоторых воспалительных состояниях без проявлений нарушения кератинизации;

(4) для лечения всех видов дермальной или эпидермальной пролиферации, как доброкачественных, так и злокачественных, вирусного и невирусного происхождения, таких как бородавка обычная, бородавка плоская и бородавчатая эпидермодисплазия, цветущего папилломатоза ротовой полости и пролиферации, которая может быть вызвана ультрафиолетовой радиацией, в частности, в случае базально-клеточной и шип-клеточной эпителиомы.

(5) для лечения других дерматологических заболеваний, таких как буллезные дерматозы и коллагеновые заболевания;

(6) для лечения некоторых офтальмологических заболеваний, в частности, корнеопатий;

(7) для исправления или контролирования процесса старения кожи, как протекающего с течением времен, так и фотоиндуцированного, или для ослабления актинического кератоза и пигментации, или других патологий, связанных с хронологическим или актиническим старением;

(8) для предупреждения или лечения стигм эпидермальной и/или дермальной атрофии, вызванных местным или системным применением кортикостероидов, или любых других форм кожной атрофии;

(9) для предупреждения или лечения нарушений процесса заживления, или для предупреждения или уничтожения пятен от растяжек;

(10) для контролирования нарушений функционирования сальных желез, таких как угревая гиперсеборея или простая себорея;

(11) для предупреждения раковых или предраковых состояний;

(12) для лечения воспалительных заболеваний, таких как артриты;

(13) для лечения любых заболеваний вирусного происхождения, проявляющихся на коже или на уровне всего организма;

(14) для предупреждения или лечения алопеции;

(15) для лечения дерматологических или общих заболеваний, содержащих иммунологический компонент;

(16) для лечения заболеваний сердечнососудистой системы, таких как атеросклероз и инфаркт миокарда; и

(17) для лечения и предупреждения остеопороза.

Для вышеприведенного терапевтического или фармацевтического применения новые соединения по изобретению могут преимущественно использоваться в сочетании с другими соединениями, проявляющими ретиноидоподобную активность, с витамином D или его производными, с кортикостероидами, с соединениями контролирующими свободные радикалы, α -гидроксид

или α -кето кислотами или их производными или с блокаторами ионных каналов.

Под “витамином D или его производными” имеются в виду, например, производные витамина D₂ или D₃ и в частности 1,25-дигидроксивитамин D₃. Под “соединениями, которые контролируют свободные радикалы”, имеются в виду, например, α -токоферол, супероксид бисмугазы, убиквинол или некоторые метал хелатирующие агенты.

Под “ α -гидроксид или α -кето кислотами или их производными” имеют в виду, например, молочную, малеиновую, лимонную, гликолевую, миндальную, винную, глицериновую или аскорбиновую кислоты или их соли, амиды или сложные эфиры.

Под “блокаторами ионных каналов” имеют в виду, например Миноксидил (2,4-диамино-6-пиперидинопиримидин-3-оксид) и его производные.

Таким образом настоящее изобретение также представляет медицинские композиции, содержащие по крайней мере один из определенных выше новых адамантилретиноидных соединений, один из их хиральных или геометрических изомеров, или один из их фармацевтически приемлемых солей, или их другие производные.

Фармацевтические/терапевтические композиции настоящего изобретения, предназначенные главным образом для лечения вышеприведенных болезненных состояний, содержат фармацевтически приемлемый наполнитель, носитель или разбавитель, совместимый со способом и режимом использования,

выбранными для данной композиции, и по крайней мере одно новое адамантильное соединение по изобретению или один из его хиральных или геометрических изомеров, или его фармацевтически приемлемую соль.

Введение соединений по изобретению может быть осуществлено любым подходящим способом, например, системно, внутрь, парентерально, местно или в глаза.

Для внутреннего применения медицинские/фармакологические композиции могут быть в форме таблеток, жестких желатиновых капсул, драже, сиропов, суспензий, растворов, эликсиров, порошков, гранул, эмульсий или полимерных или жидких микросфер или наносфер или везикул, которые обеспечивают контролируемое высвобождение. Для парентерального применения композиции могут быть в форме растворов или суспензий для перфузии или для инъекций.

Эффективная доза нового ретиноидного соединения по изобретению при вышеописанных терапевтических случаях может быть определена хорошо известными способами. В общем случае, соединения по изобретению назначаются в суточной дозе приблизительно от 0,01 мг/кг до 100 мг/кг веса тела и при скорости или режиме 1-3 дозы *per diem*.

Фармацевтические композиции для местного применения, основанные на новых соединениях по изобретению, предназначены в особенности для лечения кожных и слизистых оболочек и могут выпускаться в форме мазей, кремов, молочка, бальзама, порошков, пропитанных прокладок, растворов, гелей, спреев, лосьонов и

суспензий. Они также могут быть изготовлены в форме полимерных или липидных везикул или наносфер, или микросфер, или полимерных пластырей и гидрогелей, которые обеспечивают контролируемое высвобождение. Эти композиции для местного применения могут кроме того быть изготовлены или в безводной форме или в водной форме, в соответствии с определенным клиническим показанием.

Для глазного применения они преимущественно используются в виде раствора для промывания глаз.

Эти композиции для местного или глазного применения содержат по крайней мере один новый адамантильный ретиноид по изобретению, или один из их оптических или геометрических изомеров, либо одну из их солей в концентрации предпочтительно в диапазоне от 0,001% до 5% по весу относительно общего веса композиции.

Как обсуждалось выше, новые адамантильные соединения по изобретению также находят применение в области косметики, в частности для ухода/гигиены за телом и волосами, и в особенности для лечения кожи, склонной к образованию угрей, для роста волос и для борьбы с выпадением волос, для борьбы с повышенной жирностью кожи и волос, для защиты против вредного солнечного воздействия или в лечении физиологической сухости кожи, и для предупреждения и/или контролирования фотоиндуцированного или естественного (наступающего со временем) старения.

Для косметического применения новые соединения по изобретению могут кроме того удобно применяться в сочетании с

другими соединениями, проявляющими активность ретиноидного типа, с витамином D или его производными, с кортикостероидами, с соединениями, контролирующими свободные радикалы, с α -гидрокси или α -кето кислотами или их производными, или с блокаторами ионных каналов, причем все эти различные активные агенты такие, как определено выше.

Настоящее изобретение, таким образом, также относится к косметическим композициям, включающим косметически приемлемый наполнитель, носитель или разбавитель, подходящие для местного применения, по крайней мере одно из новых адамантилретиноидных соединений, определенных выше, или один из его хиральных или геометрических изомеров, или одну из его солей и т.д. Подобные косметические композиции преимущественно готовят в форме кремов, молочка, лосьона, мази, геля, полимерных или липидных везикул или наносфер или микросфер, мыла или шампуня.

Концентрация ретиноидного соединения в косметической композиции в соответствии с изобретением преимущественно находится в диапазоне от 0,001% до 3% по весу относительно общего веса композиции.

Медицинские и косметические композиции по изобретению могут кроме того содержать инертные или даже фармакологически или косметически активные добавки или сочетания этих добавок, и в особенности следующие: увлажняющие агенты, депигментирующие агенты, такие как гидрохинон, азелаиновая кислота, кофеиновая кислота, или коиевая кислота; смягчающие

вещества; гидрирующие или увлажняющие агенты, такие как глицерин, PEG 400, тиаморфолинон и их производные или мочевины; противосеборейные и противолуповые агенты, такие как S-карбоксиметилцистеин, S-бензилцистаин, их соли или их производные, или пероксид бензола; антибиотики, такие как эритромицин и его сложные эфиры, неомицин, клиндамицин и его сложные эфиры или тетрациклины; противогрибковые агенты, такие как кетоназол или 4,5-полиметиллен-3-изотиазолидоны; агенты, способствующие росту волос, такие как Миноксидил (2,4-диамино-6-пиперидино-пиримидин 3-оксид) и его производные, Диазоксид (7-хлор-3-метил-1,2,4-бензотиадiazин 1,1-диоксид) и фенитоин (5,5-дифенилимидазолидин-2,4-дион); нестероидные противовоспалительные агенты; каротеноиды и в особенности β -каротин; противопсориатические агенты, такие как антралин и его производные; и, наконец, эйкоза-5,8,11,14-тетраеновая и эйкоза-5,8,11-триеновая кислоты и их сложные эфиры и амиды.

Композиции по изобретению также могут содержать ароматизирующие агенты, консерванты, такие как сложные эфиры пара-гидроксibenзойной кислоты, стабилизирующие агенты, агенты, регулирующие влажность, pH-регулирующие агенты, агенты модифицирующие осмотическое давление, эмульсифицирующие агенты, УФ-А и УФ-В экранирующие агенты и антиоксиданты, такие как α -токоферол, бутилированный гидроксианизол или бутилированный гидрокситолуол.

С целью дополнительного иллюстрирования настоящего изобретения и его преимуществ приводятся следующие конкретные

примеры, причем их надо понимать как иллюстрацию, а не какое-либо ограничение.

ПРИМЕРЫ

Следующие примеры относятся к синтезу конкретных адамантильных ретиноидоподобных соединений. Все исходные материалы получены от химической компании Aldrich за исключением метилового сложного эфира 6-(4-метоксифенил)-нафтойной кислоты (который синтезирован в соответствии с патентом США 5,015,758) и 3-метил-2-окса-1-адамантанола (который синтезирован в соответствии с Stetter, *Chemische Berichte*, 99, p. 1435 (1966)).

ПРИМЕР 1

Синтез 2-окса-1-адамантанола

386,6 мг (2,54 ммоль) Бицикло[3.3.1]нонан-3,7-диона растворяют в 15 мл метанола и обрабатывают боргидридом натрия (100 мг, 2,64 ммоль) при 0°C в течение 2 часов. Раствор обрабатывают 5 мл насыщенного водного раствора бикарбоната натрия в течение 1 часа при 25°C и экстрагируют тремя порциями по 10 мл хлороформа. Объединенные хлороформные экстракты объединяют, сушат над сульфатом натрия, и удаляют растворитель под вакуумом, и очищают с помощью колоночной хроматографии (окись кремния, элюент = 50% гексана, 50% этилацетата) выход 343 мг (88%) желаемого продукта. ¹H ЯМР (CDCl₃, 500 МГц): δ 1,563 (д, 2H), 1,70-1,76 (м, 1H) 1,788 (д, 1H, J=11,1 Гц), 1,839

(д, 2Н, J=13.1 Гц), 1,925 (д, 2Н, J=13,0 Гц), 2,310 (с, 2Н, 2,690(с, 1Н), 4,283 (с, 1Н).

ПРИМЕР 2

Синтез 3-метил-1-адамантилацетата

121 мг (0,728 ммоль) 2-Метил-1-адамантианола растворяют в 0,2 мл н-гептана и 0,2 мл циклогексана. Добавляют смесь 0,2 мл (2,25 ммоль) уксусного ангидрида и 2 микролитров (0,036 ммоль) концентрированной серной кислоты и смесь перемешивают при температуре окружающей среды в течение 20,5 часа. Раствор растворяют в 10 л эфира и экстрагируют 10 мл воды. Водный слой экстрагируют 10 мл эфира. Эфирные слои объединяют, экстрагируют 2 х мл воды с последующей экстракцией 40 мл водного бикарбоната натрия (10 г/литр)) сушат над сульфатом магния и растворитель удаляют в вакууме. Продуктом является бесцветное масло с Rf0,55 (окись кремния: элюент-75% гексана, 25% этилацетата).

ПРИМЕР 3

Синтез 3,5-диметил-1-адамантилацетата

2,486 (10,2 ммоль) 3,5-Диметил-1-бромадамантиана кипятят с обратным холодильником в течение 16 часов с 2,034 г (20,7 ммоль) ацетата калия в 10 мл уксусной кислоты. Раствор выливают в 100 г льда, дают ему растопиться и экстрагируют 3 х 10 мл диэтилового эфира. Объединенные эфирные экстракты промывают насыщенным раствором бикарбоната, а затем насыщенным водным раствором

хлорида натрия, затем сушат над сульфатом натрия. Растворитель удаляют в вакууме, желаемый продукт дает выход 1,521 (67%) в виде бесцветного масла. ТСХ:Rf=0,68 (пластина с окисью кремния: элюент - 90% гексана, 10% этилацетата). ^1H ЯМР (CDCl_3 , 500 МГц): 0,858 (с, 6H), 1,115 (д, 2H, J=12,4 Гц), 1,177 (д, 2H, J=12,4 Гц), 1,260 (д, 2H, J=12,3 Гц), 1,367 (д, 2H, J=12,3 Гц), 1,714 (д, 2H, J=11,6 Гц), 1,766 (д, 2H, J=11,6 Гц), 1,939 (с, 2H), 1,976 (с, 3H), 2,191 (м, 1H).

ПРИМЕР 4

Синтез 2-окса-1-адамантилмезидага

340 мг (2,21 ммоль) 2-Окса-1-адамантанола (смотри Пример 1) и 20 мг (0,163 ммоль) 4-диметиламино-пиперидин растворяют в 5 мл сухого пиридина под аргоном при -40°C . Суспензию 565 мг (3,25 ммоль) метасульфонового ангидрида в 8 мл сухого пиридина добавляют при -40°C . Оставшийся твердый ангидрид метансульфоновой кислоты добавляют в реакционную колбу. Смесь перемешивают при 0°C и оставляют остывать до 25°C в течение 18 часов. После удаления растворителя в вакууме остаток растворяют в 20 мл дихлорметана, промывают 10 мл воды и сушат до получения 512 мг (100%) желаемого продукта. Rf=0,50 (50% этилацетат в гексане). ^1H ЯМР (CDCl_3 , 500 МГц): д 1,594 (д, 2H, J=13,0 Гц), 1,76-1,86 (м, 2H), 2,010 (д, 4H, J=12,5 Гц), 2,330 (д, 2H, J=11,9 Гц), 2,380 (с, 2H), 3,148 (с, 3H), 4,439 (с, 1H).

ПРИМЕР 5

Синтез 3-метил-2-окса-1-адамантилмезилата

Смесь 230 мг (1,37 ммоль) 3-Метил-2-окса-1-адамантанола, 20 мг (0,163 ммоль) 4-диметиламинопиридина и 350 мг (2,0 ммоль) метансульфонового ангидрида обрабатывают 10 мл сухого пиридина под аргоном при -40°C . Реакционную смесь нагревают до 0°C и доводят температуру до 25°C в течение свыше 13 часов. Растворитель удаляют в вакууме и остаток растворяют в 20 мл дихлорметана, промывают 10 мл воды, сушат над сульфатом натрия, и растворитель удаляют в вакууме, получая 341 мг сырого продукта (приблизительно 95% чистоты). ТСХ: $R_f=0,75$ (окись кремния: 50% гексана, 50% этилацетата).

ПРИМЕР 6

Синтез метилового сложного эфира 6-(3,4-метилендиоксифенил)- 2-нафтойной кислоты

Магниевую стружку (1,48 г, 61 ммоль) помещают в 250 мл в трехгорловую колбу, соединенную с конденсатором для кипячения с обратным холодильником. Колбу вакуумируют при нагревании. Вводят аргон и сухой ТГФ (100 мл). Добавляют 5-бром-1,3-бензодиоксоль (6,0 мл, 10,0 г, 49,8 ммоль) и смесь нагревают на водяной бане при 80°C . Через несколько минут инициируют реакцию и смесь кипятят с обратным холодильником в течение 3 часов. Порцию такого раствора Гриньера (50 мл, 24,9 ммоль) добавляют в раствор безводного хлорида цинка (3,46 г, 24,9 ммоль) в сухом ТГФ (40 мл) и полученную смесь перемешивают в

течение 30 минут при комнатной температуре. Раствор органического соединения переносят в колбу, содержащую 1,-бис (дифенилфосфоно)этан дихлорникель (II) (400 мг) и метил 6-бром-2-нафтоат (5,23 г, 19,9 ммоль) в сухом THF (40 мл). Реакционный раствор перемешивают при комнатной температуре в течение 18 часов. Добавляют воду (150 мл) и все экстрагируют этилацетатом (200 мл). После сушки над сульфатом натрия, концентрируют и перекристаллизации (гептан и дихлорметан) получают желаемый продукт (3,25 г, 53%) Т.п. 147-149°C.

ПРИМЕР 7

Синтез метилового сложного эфира 6-[3-(3,5-диметил-1-адамантил)-4-метоксифенил]-2-нафтойной кислоты

121 мг (0,54 ммоль) Сложного эфира, полученного в Примере 3 и 147,5 мг (0,505 ммоль) метилового сложного эфира 6-(4-метоксифенил)нафтойной кислоты) растворяют в смеси 0,4 мл циклогексана и 1 мл 1,2-дихлорэтана. При энергичном перемешивании добавляют концентрированную серную кислоту (15 микролитров, 0,27 ммоль). Смесь нагревают до 75°C в течение 5 часов при перемешивании и при 25°C перемешивают в течение 28 дней. Растворитель удаляют в вакууме, и материал очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с использованием толуола в качестве элюента, получая 157 мг (68%) желаемого продукта. Т.п. - 143-147°C.

ПРИМЕР 8

Синтез метилового сложного эфира 6-[3-(3-метил-1-адамантил)-4-метоксифенил]-2-нафтойной кислоты

36,4 мг (0,175 ммоль) Сложного эфира, полученного в Примере 2, и 51 мг (0,175 ммоль) метилового эфира 6-(4-метоксифенил)нафтойной кислоты растворяют в смеси 0,14 мл циклогексана и 0,35 мл 1,2-дихлорэтана. При энергичном перемешивании добавляют концентрированную серную кислоту (5 мкл, 0,09 ммоль). Смесь перемешивают при 90°C в течение 14 часов и при 25°C в течение 24 часов. Растворитель удаляют в вакууме, и материал очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с использованием толуола в качестве элюента, получая 15,8 мг (20,5%) желаемого продукта. Т.п. = 146-147°C.

ПРИМЕР 9

Синтез метилового сложного эфира 6-[3-(2-окса-1-адамантил)-4-метоксифенил]-2-нафтойной кислоты

142 мг (0,61 ммоль) 2-Окса-1-адамантилмезилата (из Примера 4) и 137,5 мг (0,47 ммоль) метилового сложного эфира 6-(4-метоксифенил)нафтойной кислоты растворяют в 2 мл дихлорметана и 0,2 мл циклогексана. Добавляют 80 мкл (0,9 ммоль) концентрированной трифторсульфоновой кислоты. Смесь перемешивают в течение 90 часов, растворяют в 25 мл дихлорметана, фильтруют и адсорбируют на 2 г окиси кремния. Продукт очищают с помощью колоночной хроматографии на

силикагеле с использованием толуола в качестве элюента, получая 32,3 мг (16%) желаемого продукта. ТСХ: $R_f = 0,12$ (пластина с окисью кремния: элюент – толуол).

^1H ЯМР (CDCl_3 , 500 МГц):

1,709 (д, 2H, $J=12,3$ Гц)

1,817 (д, 2H, $J=12,3$ Гц)

1,92652 (д, 2H, $J=12,7$ Гц)

1,996 (д, 1H, $J=12,5$ Гц)

2,099 (д, 2H, $J=12,2$ Гц)

2,217 (с, 2H)

2,709 (д, 2H, $J=12,7$ Гц)

3,886 (с, 3H)

3,986 (с, 3H)

4,379 (с, 1H)

6,988 (д, 2H, $J=8,4$ Гц)

7,577 (дд, 1H, $J_1=8,4$ Гц, $J_2=2,2$ Гц)

7,849 (д, 1H, $J=7,8$ Гц)

7,919 (д, 1H, $J=8,7$ Гц)

7,971 (д, 1H, $J=8,7$ Гц)

8,054 (дд, 1H, $J_1=11,1$ Гц, $J_2=1,6$ Гц)

0,076 (с, 1H)

8,079 (с, 1H)

8,600 (с, 1H).

RU 2209626 C2

RU 2209626 C2

ПРИМЕР 10

Синтез метилового сложного эфира 6-[3-(2-окса-3-метил-1-адамантил)-4-метоксифенил]-2-нафтойной кислоты

76,2 мг (0,26 ммоль) метилового сложного эфира 6-(4-метоксифенил)нафтойной кислоты и 61,3 мг (0,25 ммоль) мезилата, полученного в Примере 5, суспендируют в смеси 0,86 мл 1,2-дихлорэтана и 80 мкл циклогексана. Добавляют 30 мкл концентрированной трифторсульфоновой кислоты (0,339 ммоль), и суспензию перемешивают при 25°C в течение 5 дней. Продукт очищают используя препаративный ТСХ на пластинах с окисью кремния с толуолом в качестве элюента, получая 4,5 мг (4%) желаемого продукта. ТСХ: $R_f=0,38$ (пластина с окисью кремния: элюент – толуол). ^1H ЯМР (CDCl_3 , 500 МГц): 1,763 (с, 4H), 2,074 (с, 3H), 2,140 (с, 5H), 2,539 (с, 3H), 3,872 (с, 3H), 3,924 (с, 3H), 7,128 (д, 1H, $J=3,5$ Гц), 7,584 (д, 1H, $J=1,8$ Гц), 7,664 (дд, 1H, $J_1=1,7$ Гц, $J_2=8,7$ Гц), 7,914 (дд, 1H, $J_1=1,5$ Гц, $J_2=7,3$ Гц), 7,988 (д, 1H, $J=9,1$ Гц), 8,108 (д, 1H, $J=9,1$), 8,185 (д, 1H, $J=3,6$ Гц), 3,238 (с, 1H), 8,637 (с, 1H), МС:454 (M^+).

ПРИМЕР 11

Синтез метилового сложного эфира 6-[3-(3,5-диметил-1-адамантил)-4,5-метилендиоксифенил]-2-нафтойной кислоты

К смеси метилового эфира 6-(3,4-метилендиоксифенил)-2-нафтойной кислоты (смотри Пример 6, 70 мг, 0,23 ммоль) 3,5-диметил-1-адамантилацетата (смотри Пример 3, 63,4 мг, 0,285 ммоль) в дихлорэтано (1,2 мл) добавляют две капли циклогексана

с последующим добавлением трифторметансульфоновой кислоты (0,030 мл, 0,34 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение четырех дней. Очистка с помощью препаративной ТСХ (10% этилацетат в гексане) дает желаемый продукт (44 мг, 40%). R_f : 0,24 (10% этилацетата/гексан). ^1H ЯМР (CDCl_3 , 500 МГц): 0,899 (с, 6H), 1,233 (с, 2H), 1,395 (д, 2H, $J=13,3$ Гц), 1,463 (д, 2H, $J=12,2$ Гц), 1,681 (д, 2H, $J=12,2$ Гц), 1,741 (д, 2H, $J=12,1$ Гц), 1,929 (д, 2H, $J=1,4$ Гц), 2,18–2,20 (м, 1H), 3,990 (с, 3H), 6,012 (с, 2H), 7,078 (д, 1H, $J=1,7$ Гц), 7,099 (с, 1H), 7,743 (дд, 1H, $J_1=1,7$ Гц, $J_2=3,5$ Гц), 7,919 (д, 1H, $J=8,7$ Гц), 7,974 (с, 1H), 7,983 (д, 1H, $J=9,2$ Гц), 8,072 (д, 1H, $J=7,8$ Гц), 8,610 (с, 1H), МС: 468 (M^+).

ПРИМЕР 12

Синтез метилового эфира 6-[3-(3-метил-1-адамантил)-4,5-метилendioксифенил]-2-нафтойной кислоты

К смеси метилового сложного эфира 6-(3,4-метилендиоксифенил)-2-нафтойной кислоты (смотри Пример 6, 48,9 мг, 0,16 ммоль), 3-метил-1-адамантилацетат (смотри Пример 2, 40,2 мг, 0,193 ммоль) в дихлорэтано (1,2 мл) добавляют две капли циклогексана с последующим добавлением трифторметансульфоновой кислоты (0,020 мл, 0,227 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение четырех дней. Очистка с помощью препаративной ТСХ (10% этилацетат в гексане) дает желаемый продукт (35 мг, 48%). R_f : 0,27 (10% этилацетат в гексане). ^1H ЯМР (CDCl_3 , 500 МГц), 0,87 (с, 3H), 1,520 (с, 4H),

1,661 (д, 1Н, J=12,5 Гц), 1,737 (д, 1Н, J=12,4 Гц), 1,787 (с, 2Н), 1,984 (д, 2Н, J=11,7 Гц), 2,049 (д, 2Н, J=12,1 Гц), 2,154 (с, 2Н), 3,990 (с, 3Н), 6,012 (с, 2Н), 7,084 (с, 1Н), 7,105 (с, 1Н), 7,745 (д, 1Н, J=8,3 Гц), 7,914 (д, 1Н, J=8,6 Гц), 7,974 (с, 1Н), 7,982 (д, 1Н, J=8,4 Гц), 8,071 (д, 1Н, J=3,6 Гц), 8,610 (с, 1Н), МС:454 (М⁺).

ПРИМЕР 13

Синтез метилового эфира 6-[3-[(2-окса-1-адамантил)-4,5-метилendioксифенил]-2-нафтойной кислоты

К смеси метилового эфира 6-(3,4-метилendioксифенил)-2-нафтойной кислоты (смотри Пример 6, 22,6 мг, 0,074 ммоль), 2-окса-1-адамантилмезилата (смотри Пример 4, 50 мг, 0,22 ммоль) в дихлорэтано (1,2 мл) добавляют две капли циклогексана, с последующим добавлением трифторметансульфоновой кислоты (0,020 мл, 0,227 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение двух дней. Очистка с помощью препаративной ТСХ (10% этилацетат в гексано) дает желаемый продукт (5 мг, 15%). R_f = 0,15 (окись кремния, 10% этилацетата, 90% гексана), МС:443 (М+Н⁺).

ПРИМЕР 14

Синтез 6-[3-(3-метил-1-адамантил)-4-метоксифенил]-2-нафтойной кислоты

10 мг (0,0226 ммоль) Сложного эфира из Примера 8 растворяют в 0,5 мл н-бутанола и обрабатывают 0,1 мл 1 М

гидроксида калия в н-BuOH (0,1 ммоль гидрохлорида калия). Раствор нагревают при 105°C в течение 110 минут и охлаждают до 25°C. Реакционную смесь обрабатывают 2,5 мл воды и 0,5 мл уксусной кислоты, и летучие вещества удаляют под вакуумом. Промыв водой для удаления ацетата калия и высушив под вакуумом получают 6,6 мг (68,5%) желаемого продукта. ¹H ЯМР (DMSO-d₆, 500 МГц) 0,873 (с, 3H), 1,203 (с, 2H), 1,363 (д, 2H, J=11,9 Гц), 1,434 (д, 2H, J=11,3 Гц), 1,723 (д, 2H, J=12,0 Гц), 1,783 (д, 2H, J=11,9 Гц), 1,968 (с, 2H), 1,154 (с, 2H), 3,862 (с, 3H), 7,124 (д, 1H, J=3,7 Гц), 7,566 (д, 1H, J=2,2 Гц), 7,653 (дд, 1H, J₁=1,8 Гц, J₂=8,0 Гц), 7,88 (дд, 1H, J₁=1,4 Гц, J₂=8,7 Гц), 7,987 (дд, 1H, J₁=1,5 Гц, J₂=8,8 Гц), 8,078 (д, 1H, J=8,6 Гц), 8,162 (д, 1H, J=8,6 Гц), 8,199 (с, 1H), 8,599 (с, 1H).

ПРИМЕР 15

Синтез 6-[3-(3,5-диметил-1-адамантил)-4-метоксифенил]-2-нафтойной кислоты

Сложный эфир из Примера 7 подвергают гидролизу как описано в Примере 14, получая 35% желаемого продукта. Т.п. 258-263°C.

ПРИМЕР 16

Синтез 6-3-(2-окса-1-адамантил)-4-метоксифенил]-2-нафтойной кислоты

Сложный эфир из Примера 9 подвергают гидролизу, как описано в Примере 9 подвергают гидролизу, как описано в

Примере 14, получая 70% выход желаемого продукта. ^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 500 МГц) 1,632 (с, 2H), 1,696 (с, 2H, $J=11,8$ Гц), 1,910 (с, 2H), 1,969 (д, 2H, $J=11,6$ Гц), 2,167 (с, 2H), 2,686 (с, 2H), 3,856 (с, 3H), 4,330 (с, 1H), 7,130 (д, 1H, $J=8,6$ Гц), 7,678 (дд, 1H, $J_1=7,3$ Гц, $J_2=2,0$ Гц), 7,827 (д, 1H, $J=8,7$ Гц), 7,975 (д, 1H, $J=2,4$ Гц), 7,984 (с, 1H), 8,0686 (д, 1H, $J=8,5$ Гц), 8,138 (д, 1H, $J=8,7$ Гц), 8,147 (с, 1H), 8,562 (с, 1H).

ПРИМЕР 17

Синтез 6-[3-(2-окса-3-метил-1-адамантил)-4-метоксифенил]-2-нафтойной кислоты

Сложный эфир из Примера 10 подвергают гидролизу как описано в Примере 14, получая желаемый продукт. ^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 500 МГц) 1,763 (с, 4H), 2,073 (с, 3H), 2,141 (с, 5H), 2,539 (с, 3H Гц), 3,871 (с, 3H), 7,126 (д, 1H, $J=7,6$ Гц), 7,580 (д, 1H, $J=1,8$ Гц), 7,659 (дд, 1H, $J_1=8,1$ Гц, $J_2=1,7$ Гц), 7,895 (д, 1H, $J=9,3$ Гц), 7,974 (дд, 1H, $J_1=8,8$, $J_2=1,4$), 8,077 (д, 1H, $J=8,7$ Гц), 3,156 (д, 1H, $J=8,6$ Гц), 8,223 (с, 1H), 8,587 (с, 1H).

ПРИМЕР 18

Синтез 6-[3-(3,5-диметил-1-адамантил)-4,5-метилendioксифенил]-2-нафтойной кислоты

Сложный эфир из Примера 11 подвергают гидролизу, как описано в Примере 14, получая 78% желаемого продукта. $R_f: 0,23$ (50% этилацетат в гексане). ^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 500 МГц), 0,875

(с, 6H), 1,208 (с, 2H), 1,368 (д, 2H, J=11,5 Гц), 1,432 (д, 2H, J=12,0 Гц), 1,674 (д, 2H, J=12,0 Гц), 1,717 (д, 2H, J=12,0 Гц), 1,905 (с, 2H), 2,16-2,18 (м, 1H), 6,063 (с, 2H), 7,143 (с, 1H), 7,284 (с, 1H), 7,843 (д, 1H, J=8,5 Гц), 7,990 (д, 1H, J=9,0 Гц), 8,024 (д, 1H, J=9,0 Гц), 8,120 (д, 1H, J=8,5 Гц), 8,186 (с, 1H), 8,561 (с, 1H). МС 454 (M⁺).

ПРИМЕР 19

Синтез 6-[3-(3-метил-1-адамантил)-4,5-метилендиоксифенил]-2-нафтойной кислоты

Сложный эфир из Примера 12 подвергают гидролизу, как описано в Примере 14, получая 59% выход делаемого продукта. Rf: 0,22 (50% этилацетат в гексане). ¹H ЯМР (ДМСО-d₆, 500 МГц): 0,861 (с, 3H), 1,485 (с, 4H), 1,622 (д, 1H, J=12,4 Гц), 1,692 (д, 1H, J=12,3 Гц), 1,766 (с, 2H), 1,962 (д, 2H, J=11,5 Гц), 2,009 (д, 2H, J=12,3 Гц), 2,117 (с, 2H), 6,065 (с, 2H), 7,156 (с, 1H), 7,297 (с, 1H), 7,877 (д, 1H, J=8,3 Гц), 7,981 (д, 1H, J=8,2 Гц), 8,060 (д, 1H, J=8,6 Гц), 8,147 (д, 1H, J=3,6 Гц), 8,221 (с, 1H), 8,601 (с, 1H). МС: 440 (M⁺).

ПРИМЕР 20

Синтез 6-[3-[(2-окса-1-адамантил)-4,5-метилендиоксифенил]-2-нафтойной кислоты

Сложный эфир из Примера 13 подвергают гидролизу, как описано в Примере 14, получая 65% выход желаемого продукта. Rf: 0,16 (50% этилацетат в гексане).

ПРИМЕР 21

Получение сложного метилового эфира 6-[3-(3-метил-1-адамантил)-4-гидроксифенил]-2-нафтойной кислоты

К раствору сложного эфира, полученному в Примере 8 (129 мг, 0,29 ммоль) в безводном метиленхлориде (5 мл) добавляют 2М раствор трибромида бора (2,1 мл, 2,1 ммоль) медленно под аргоном при 0°C. Раствор перемешивают при 0°C в течение 90 минут с последующим добавлением метанола (20 мл). Через 16 часов реакционный раствор выливают в водный раствор кислого сульфата натрия (0,48 г) карбоната калия (0,8 г). Смесь экстрагируют эфиром (2 x 100 мл). Эфирный слой высушивают над сульфатом натрия и выпаривают. Колоночная хроматография на силикагеле дает желаемый продукт (83 мг, 65,6%), ¹H ЯМР (CDCl₃, 500 МГц) 0,891 (с, 3H), 1,528 (с, 4H), 1,665 (д, 1H, J=12,4), 1,754 (д, 1H, J=12,0), 1,892 (с, 2H), 2,087 (д, 2H, J=11,2 Гц), 2,155 (д, 2H, J=11,1 Гц), 2,167 (с, 2H), 3,99 (с, 3H), 6,780 (д, 1H, J=8,2), 7,430 (дд, 1H, J=2,0, J2=8,2), 7,585 (д, 1H, J=2,0), 7,774 (дд, 1H, J=1,4; 8,4), 7,918 (д, 1H, J=8,6), 7,988 (д, 1H, J=8,2), 7,996 (с, 1H), 8,069 (дд, 1H, J=1,6; 8,4), 8,612 (с, 1H).

ПРИМЕР 22

Получение 6-[3-(3-метил-1-адамантил)-4-гидроксифенил]-2-нафтойной кислоты

Раствор сложного эфира из Примера 24 (75 мг, 0,172 ммоль) в 0,25М гидроксида калия в н-бутаноле (10 мл) кипятят с обратным холодильником под аргоном в течение 4 часов. Добавляют небольшой избыток уксусной кислоты и весь объем экстрагируют метиленхлоридом. Органический слой промывают соевым раствором, сушат над сульфатом натрия и выпаривают. Колоночная хроматография на силикагеле (1:15 метанол/метиленхлорид) дает желаемый продукт с почти количественным выходом.

ПРИМЕР 23

Получение амида N-(2-аминоэтил)-{6-[3-(1-адамантил)-4-метоксифенил]-2-нафтойной кислоты}

К суспензии 6-[3-(1-адамантил)-4-метокси-фенил]-2-нафтойной кислоты (3 г, 7,27 ммоль) в сухом толуоле (20 мл) добавляют тионилхлорид (0,6 мл, 8,22 ммоль) и ДМФ (0,4 мл) под аргоном. Реакционную смесь нагревают до 100°C в течение десяти минут и добавляют еще 0,04 мл ДМФ. Через 30 минут добавляют еще тионилхлорид (0,1 мл, 1,37 ммоль) и реакционную смесь нагревают до 110°C в течение 60 минут. Растворитель и избыток тионилхлорида удаляют в вакууме. Полученный раствор перемешивают со 100 мл сухого метиленхлорида под аргоном, и затем при быстром перемешивании добавляют к смеси этилендиамина (5,25 мл, 70 ммоль) в сухом метиленхлориде под аргоном при 0°C. Раствору позволяют нагреться до температуры окружающей среды при быстром перемешивании в течение одного

часа. Реакционную смесь осторожно выливают в 350 мл 1N водной HCl при перемешивании, и метиленхлорид удаляют в вакууме. Полученный осадок (хлористоводородная соль продукта) промывают 1N HCl, водой, ТГФ и метиленхлоридом. Выход хлористоводородной соли продукта: 2,76 г, 77%. Свободное основание получают путем нейтрализации продукта водным бикарбонатом натрия, и экстракции продукта тетрагидрофураном, высушивании органического слоя над сульфатом натрия и удалении растворителя. MS 455 (M+H⁺).

ПРИМЕР 24

Получение N-{6-[3-(1-адамантил)-4-метоксифенил]-2-нафталинкарбоксил}гомопиперазида

Этот амид получают из 6-[3-(1-адамантил)-4-метоксифенил]-2-нафтойной кислоты и гомопиперазина, используя методику, аналогичную использованной в Примере 24. MS 495 (M+H⁺).

ПРИМЕР 25

Получение N-{6-[3-(1-адамантил)-4,5-метилендиокси]-2-нафталинкарбоксил}пиперазида

Этот амид получают из 6-[3-(1-адамантил)-4,5-метилендиокси]-2-нафтойной кислоты и пиперазина, используя методику Примера 24. MS 495 (M+H⁺).

ПРИМЕР 26

N{6-[3-(1-адамантил)-4,5-метилендиокси]-2-
нафталинкарбоксиол}гомопиперазид

Этот амид получают из 6-[3-(1-адамантил)-4,5-метилендиокси]-2-нафтойной кислоты и гомотиперазина, используя методику Примера 24. МС 509 ($M+H^+$).

ПРИМЕР 27

Амид N-(2-аминоэтил)-{6-[3-(1-адамантил)-4,5-
метилендиоксифенил]-2-нафтойной кислоты

Этот амид получают из 6-[3-(1-адамантил)-4,5-метилендиокси]-2-нафтойной кислоты и этилендиамина, используя методику из Примера 24. МС 469 ($M-H^+$).

ПРИМЕР 28

Амид N-(2-диметиламиноэтил)-{6-[3-(1-адамантил)-4,5-
метилендиоксифенил]-2-нафтойной кислоты

Этот амид получают из 6-[3-(1-адамантил)-4,5-метилендиокси]-2-нафтойной кислоты и 2-диметиламиноэтиламина, используя методику Примера 24. МС 495 ($M-H^+$).

ПРИМЕР 29

Противораковая активность различных адамантил-ретиноидных соединений по изобретению сравнивают с *all*-транс-ретиноевой кислотой, используя скрининговое исследование "cell-based high throughput". Конкретно в этом анализе исследуются

следующие соединения: *all*-транс-ретиноевая кислота, 6-[3-(1-адамантил)-4-метоксифенил]-2-нафтойная кислота, 2-[3-(1-адамантил)-4-метоксифенил]-5-бензимидазолкарбоновая кислота, 6-[3-(1-адамантил)-4-гидрокси-5-метоксифенил]-2-нафтойная кислота, 6-[3-(1-адамантил)-4-ацетоксиметилфенил]-2-нафтойная кислота и 6-[3-(1-адамантил)-4,5-метилендиоксифенил]-2-нафтойная кислота.

Эти соединения тестировались против набора клеточных линий опухоли человека, различного тканевого происхождения и с определенными характеристиками опухоли. Культуры опухолевых клеток подвергали воздействию вышеописанных ретиноидных соединений на определенное время. По окончании воздействия определяли процент выживания клеток, используя стандартную методику. Затем сравнивали результаты, полученные с разными соединениями, причем соединение определяли как активное, если его результат в процентах выживания был меньше 80.

Эти результаты сравниваются на Фигуре 1. Из этих результатов видно, что соединения по изобретению активны против определенных видов рака человека. В отличие от них *all*-транс-ретиноевая кислота не дала сравнимых результатов.

ПРИМЕР 30

Основываясь на предыдущих результатах различные активные соединения по изобретению, в частности, 2-[3-(1-адамантил)-4-метоксифенил]-5-бензимидазолкарбоновая кислота, 6-[3-(1-адамантил)-4-гидроксиметоксифенил]-2-нафтойная кислота, 6-

[3-(1-адамантил)-4-гидрокси-5-метоксифенил]-нафтойная кислота, 6-[3-(1-адамантил)-4,5-метилендиоксифенил]-2-нафтойная кислота и *all*-транс-ретиноевая кислота тестировались против различных клеточных линий рака человека при концентрации ретиноида в диапазоне от 10^{-9} М до 10^{-5} М. Эти результаты представлены на Фигурах 2-4 и показывают, что соединения адамантила по изобретению проявляют значительную противораковую активность. В отличие от них *all*-транс-ретиноевая кислота не показала сходных результатов.

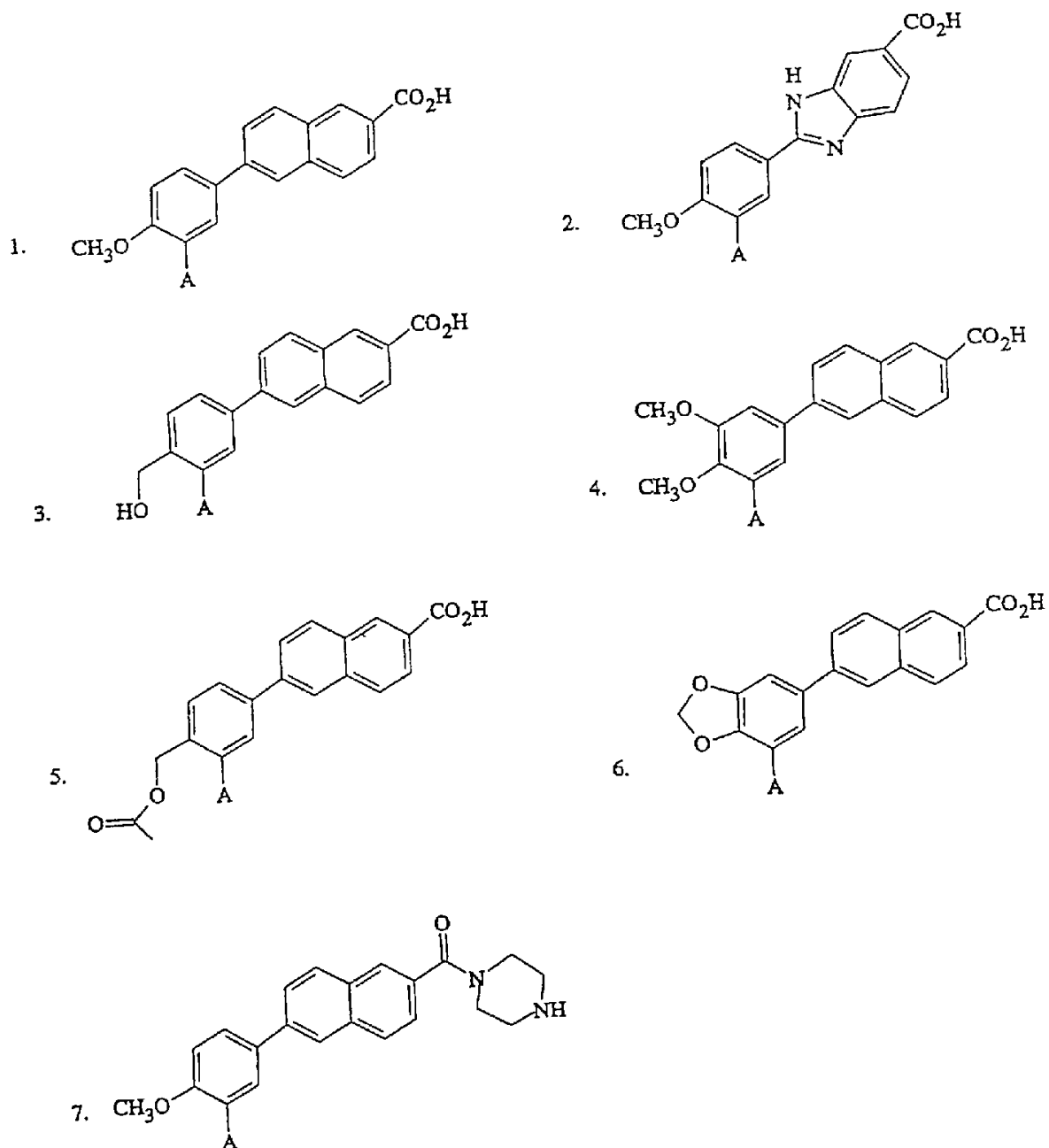
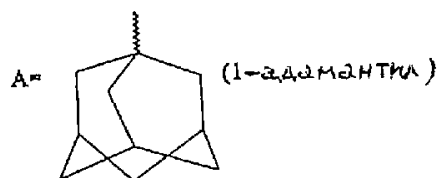
ПРИМЕР 31

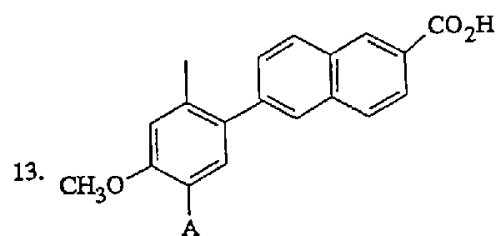
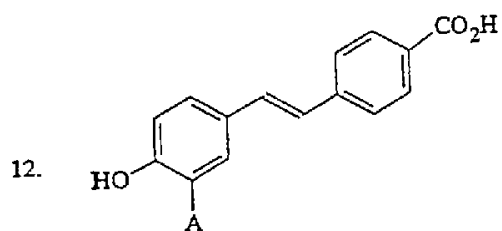
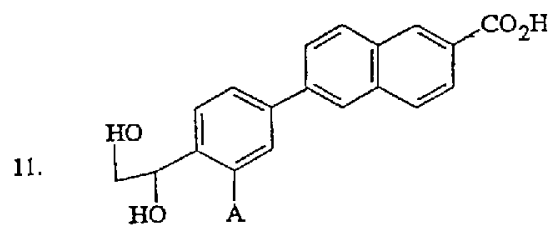
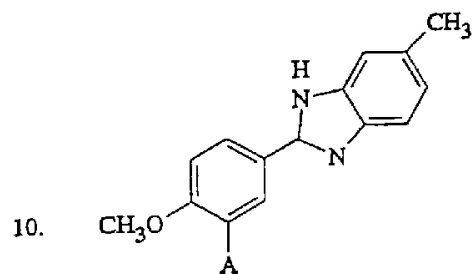
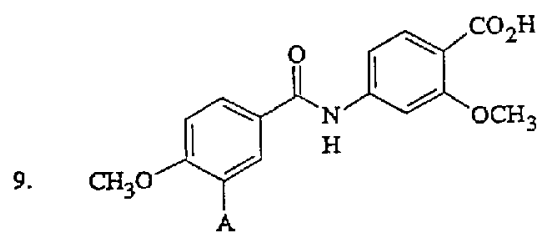
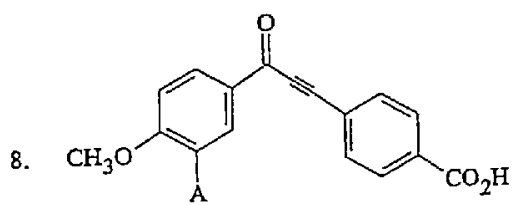
Противораковая активность соединения по изобретению 6-[3-(1-адамантил)-4,5-метилендиоксифенил]-2-нафтойной кислоты оценивалась на животной модели мыши с человеческим трансплантатом, содержащим клетки рака поджелудочной железы ВхРС-3. Первые двадцать восемь дней после инкубации опухолевых клеток мыши с трансплантатом вводили ретиноидное соединение интраперитонеально в дозе 80 мг/кг веса тела. Таким же образом контрольной группе мышей при таких же условиях вводили фармацевтически инертное вещество, использованное в готовой препаративной форме (но без ретиноидного соединения).

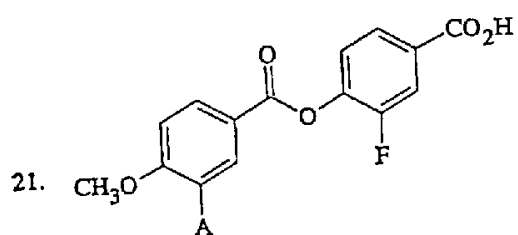
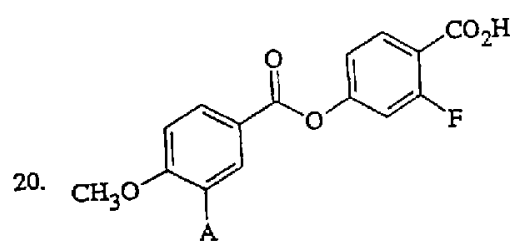
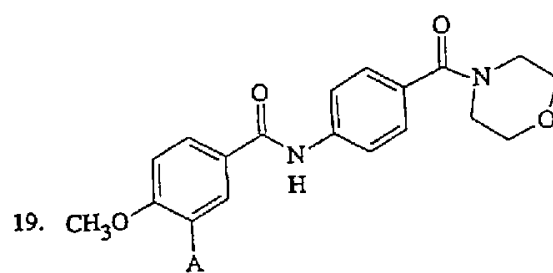
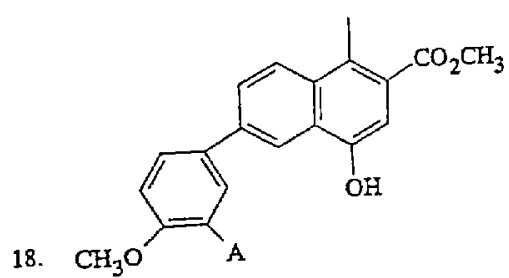
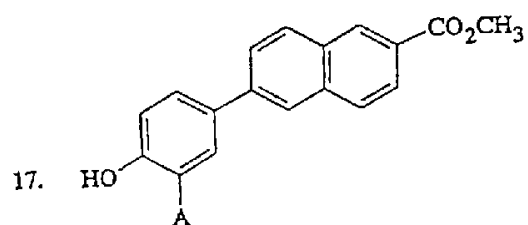
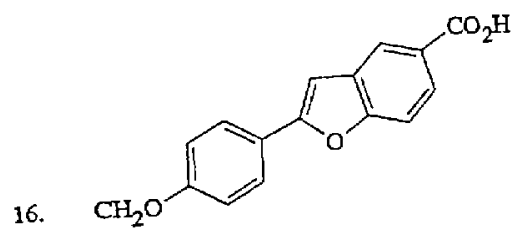
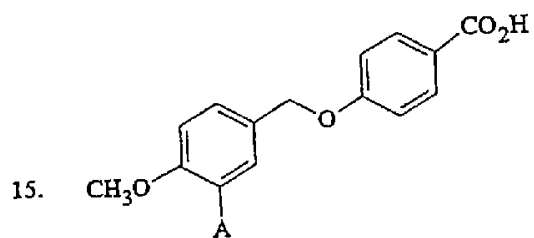
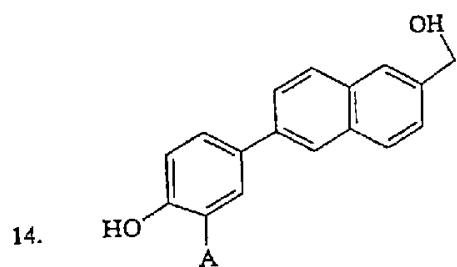
Эти результаты представлены на Фигуре 5 и показывают, что ретиноидное соединение по изобретению 6-[3-(1-адамантил)-4,5-метилендиоксифенил]-2-нафтойная кислота существенно снижает размер опухоли по сравнению с контрольной группой, которая не получала ретиноидное соединение. Таким образом, из данных

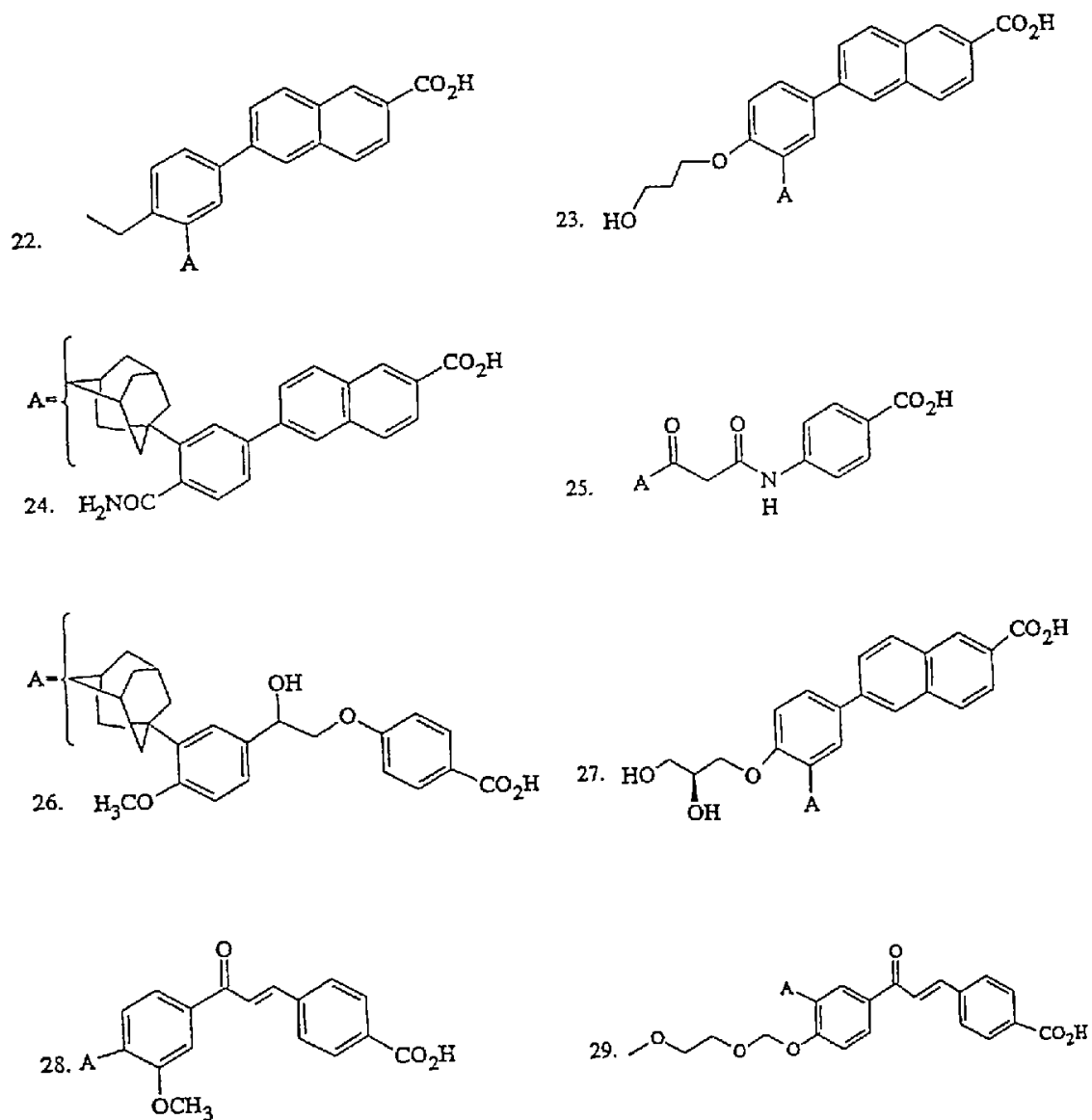
результатов становится очевидным, что противораковая активность соединений адамантила по изобретению, которая очевидно связана с апоптоз-индуцирующей активностью, наблюдается как *in vitro*, так и *in vivo*.

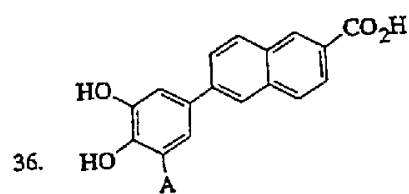
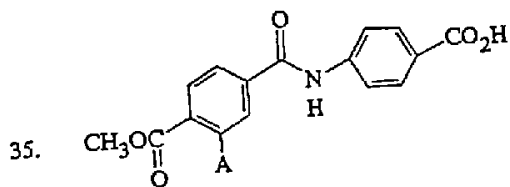
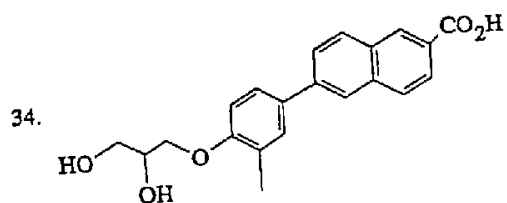
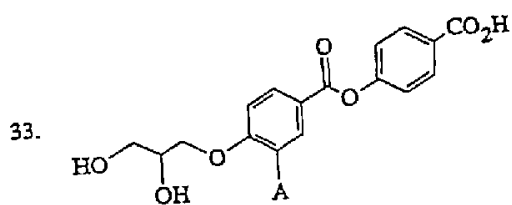
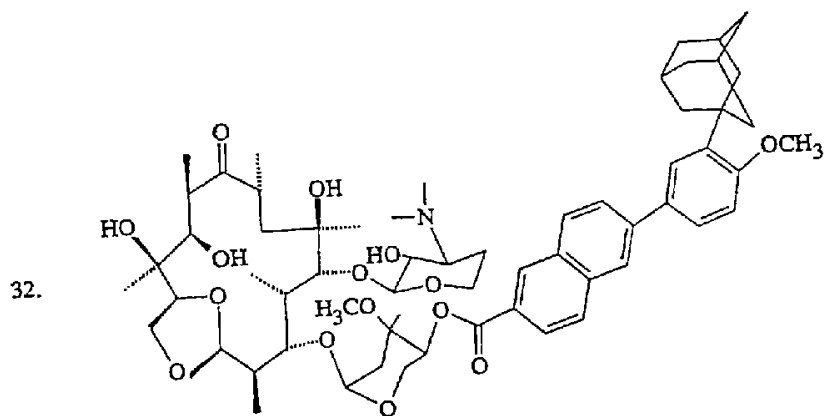
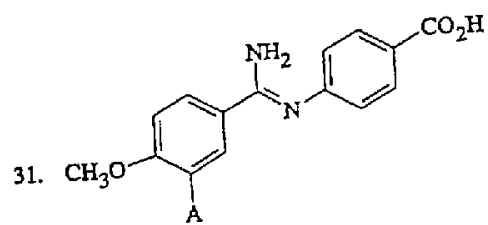
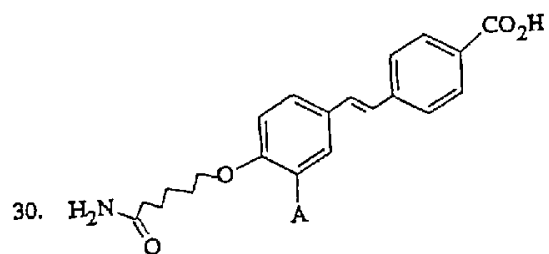
СТРУКТУРА АКТИВНЫХ СОЕДИНЕНИЙ

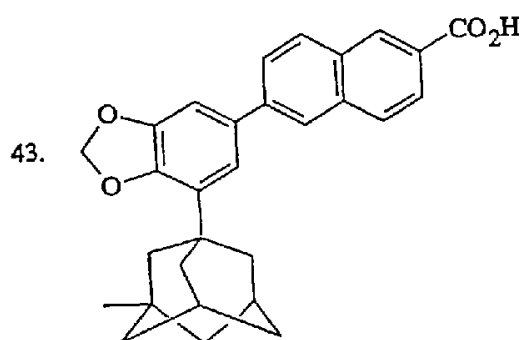
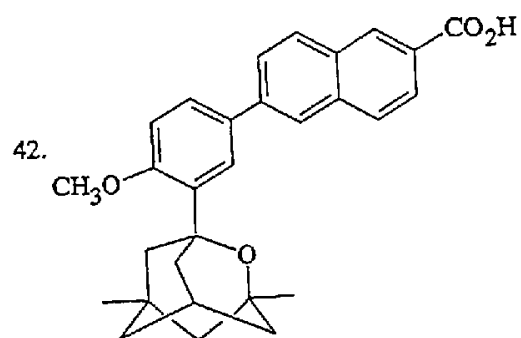
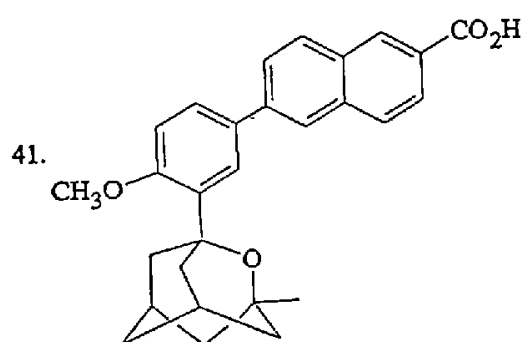
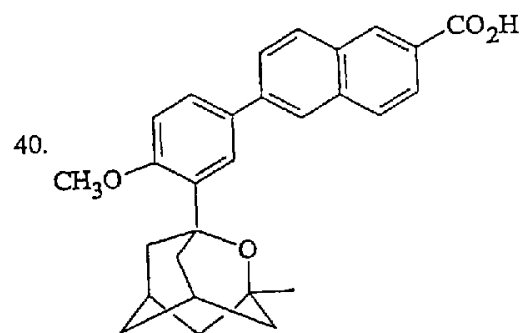
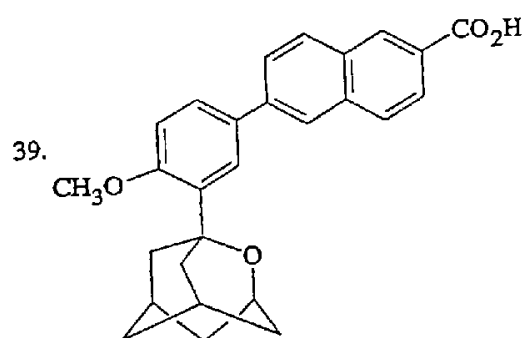
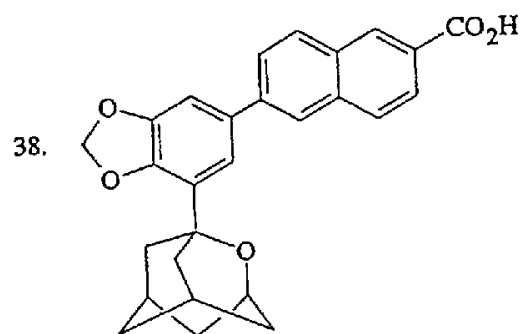
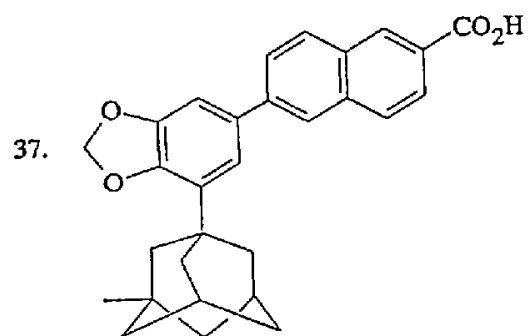


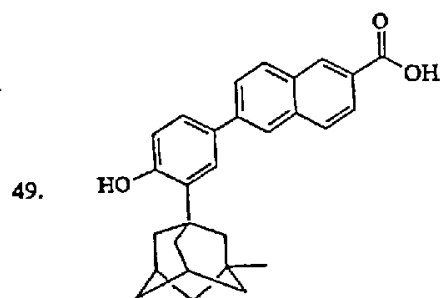
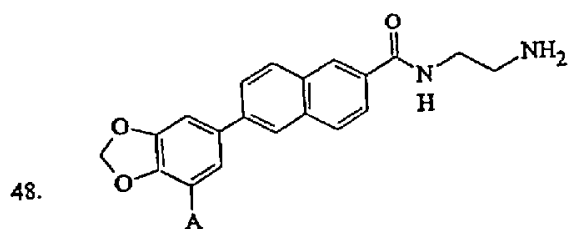
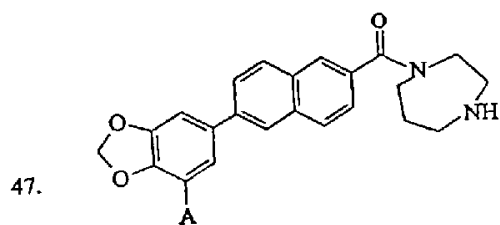
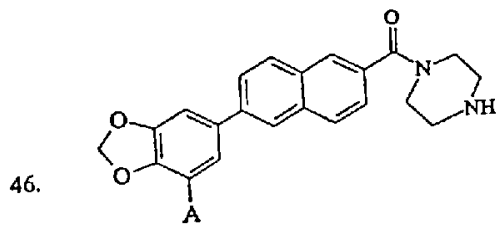
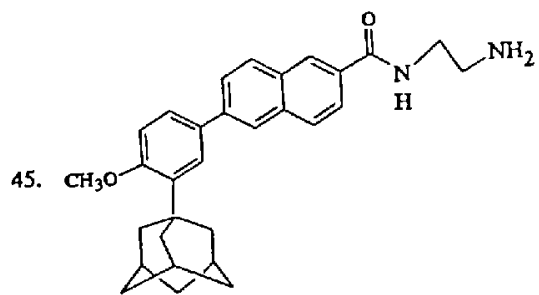
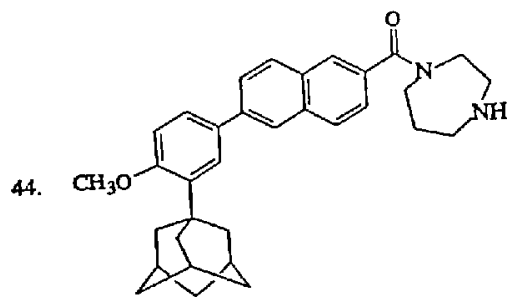






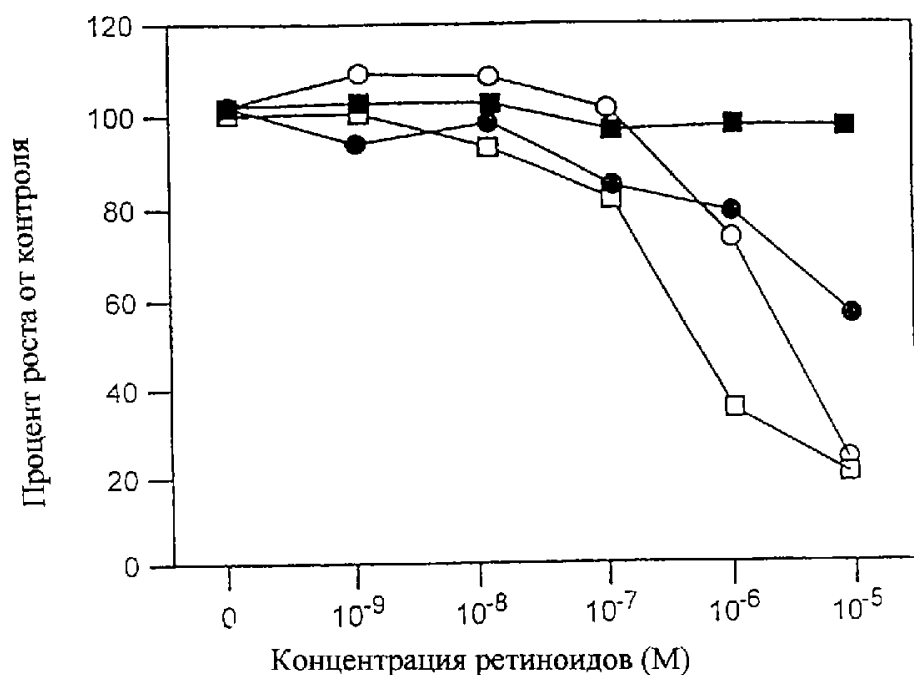






Не-мелкоклеточная карцинома легких

Клеточная линия NCI-H292 карциномы легких человека
(Легочная эпидермальная карцинома легких)

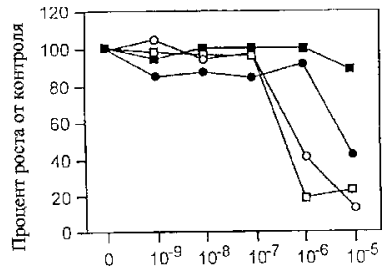


- *all*-транс-ретиноевая кислота
- 2-(3-(1-адамантил)-4-метоксифенил)-5-бензимидазола карбоновая кислота
- 6-[3-(1-адамантил)-4-гидроксиметилфенил]-2-нафтойная кислота
- 6-[3-(1-адамантил)-4-гидрокси-5-метоксифенил]-2-нафтойная кислота

Фиг.2

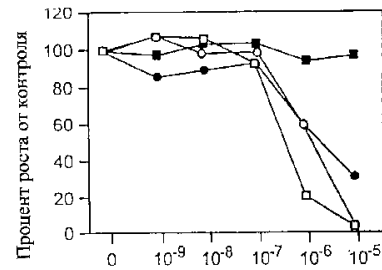
Рак простаты

Клеточная линия PC-3 Аденокарциномы простаты человека



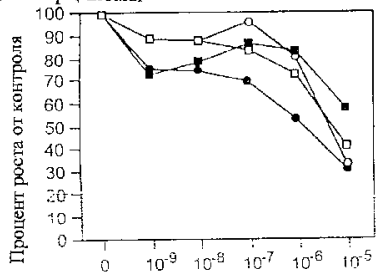
Фиг.3А

Клеточная линия DU-145 карциномы простаты человека



Фиг.3Б

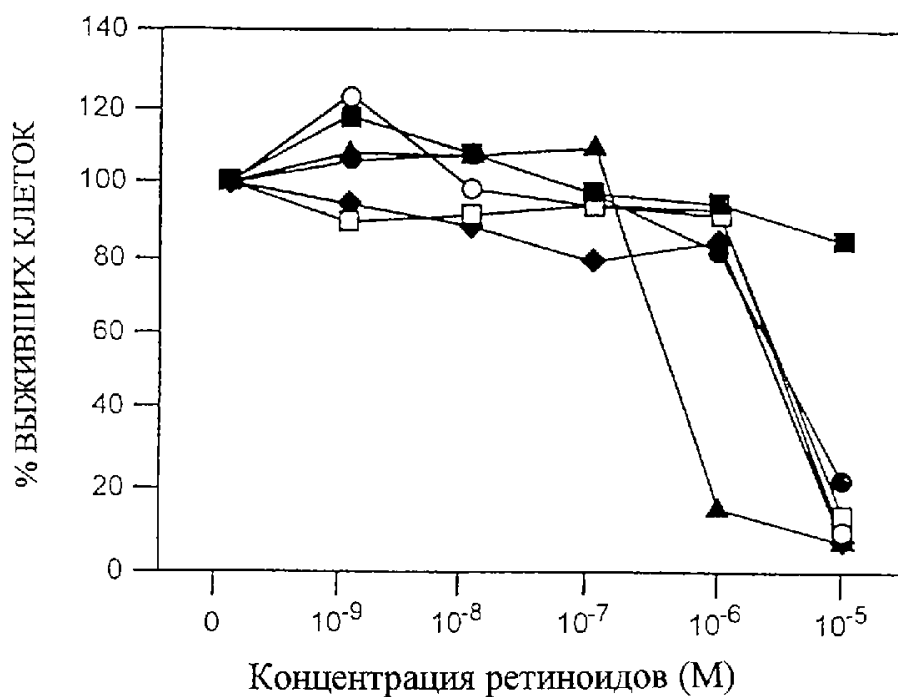
Клеточная линия LNCaP.FGC метастатической аденокарциномы простаты человека



Фиг.3С

- *all*-транс-ретиноевая кислота
- 2-(3-(1- адамантил)-4- метоксифенил)-5- бензимидазола карбоновая кислота
- 6-[3-(1- адамантил)-4- гидроксиметилфенил]-2-нафтойная кислота
- 6-[3-(1- адамантил)-4-гидрокси-5-метоксифенил]-2-нафтойная кислота

Клеточная линия SK-Нер-1 рака печени человека



- *all*-транс-ретиноевая кислота
- 2-(3-(1-адамантил)-4-метоксифенил)-5-бензимидазола карбоновая
- ▲— 6-[3-(1-адамантил)-4-гидроксиметилфенил]-2-нафтойная кислота
- ◆— 6-[3-(1-адамантил)-4-гидрокси-5-метоксифенил]-2-нафтойная кислота
- 6-[3-(1-адамантил)-4-атоксиметилфенил]-2-нафтойная кислота
- 6-[3-(1-адамантил)-4,5-метилендиоксифенил]-2-нафтойная кислота

Фиг.4

Эффект 6-[3-(адаманил)-4Б5-метилендиоксифенил]-2-
нафтойной кислоты на рак поджелудочной железы человека ВхНС-1
на модели животного in vivo

