

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(11) 022551

(13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2016.01.29

(21) Номер заявки
201270815

(22) Дата подачи заявки
2011.06.08

(51) Int. Cl. C07D 405/12 (2006.01)
C07D 405/10 (2006.01)
C07D 311/04 (2006.01)
A61K 31/453 (2006.01)
A61K 31/352 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)

(54) МОДУЛЯТОРЫ РЕЦЕПТОРОВ ЭСТРОГЕНА И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ

(31) 61/353,531

(32) 2010.06.10

(33) US

(43) 2013.06.28

(86) PCT/US2011/039669

(87) WO 2011/156518 2011.12.15

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
СЕРАГОН ФАРМАСЬЮТИКАЛС,
ИНК. (US)

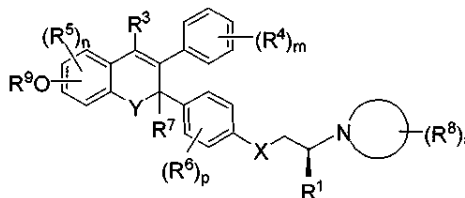
(72) Изобретатель:
Караман Мехмет, Говек Стивен П.,
Нагасава Джонни Ю., Смит Николас
Д. (US)

(74) Представитель:
Соболев А.Ю. (RU)

(56) Jain, N. et al. Novel Chromene-Derived Selective Estrogen Receptor Modulators Useful for Alleviating Hot Flushed and Vaginal Dryness, J. Med Chem., 2006, Vol. 49, p. 3056-3059
US-B1-6262270

Li, Xun et al. Synthesis of Tetracyclic Heterocompounds as Selective Estrogen Receptor Modulators. Part 3 Development of an Acid-Catalized Racemization processor (S)-2,8-(Dimethoxy)-5-{4-[2-(1-piperidinyl)ethoxy]-phenyl}-11,12-dihydro-5H-6,13-dioxabenz[3,4]cyclohepta[1,2-a]naphthalene, Organic Process Research & Development 2009, Vol. 13, p. 102-105.

(57) Описанные в изобретении соединения имеют формулу (VI) или являются фармацевтически приемлемыми солями и представляют собой модуляторы рецепторов эстрогена. Также описанными являются фармацевтические композиции и лекарственные средства, которые включают соединения, описанные здесь, наряду со способами использования таких модуляторов рецепторов эстрогена, в индивидуальном виде и в комбинации с другими соединениями, для лечения заболеваний или состояний, зависящих или опосредованных рецепторами эстрогена.



Формула (VI)

B1

022551

022551

B1

По настоящему изобретению испрашивается приоритет согласно предварительной заявке США No. 61/353,531, озаглавленной "Модуляторы рецепторов эстрогена и их применение", поданной 10 июня 2010 г., включенной в описание посредством отсылки.

Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение обеспечивает соединения, включая их фармацевтически приемлемые соли, сольваты, метаболиты, пролекарства, способы получения таких соединений, фармацевтические композиции, содержащие такие соединения, и способы применения таких соединений для лечения, предотвращения или диагностирования состояний, чувствительных к эстрогену, зависимых от рецепторов эстрогена или опосредованных рецептором эстрогена.

Сведения о предшествующем уровне техники

Рецептор эстрогена ("ЭР") представляет собой лиганд-активируемый транскрипционный регуляторный белок, который модулирует индукцию различных биологических эффектов путем его взаимодействия с эндогенными эстрогенами. Эндогенные эстрогены включают 17 β -эстрадиол и эстроны. Было обнаружено, что ЭР имеет две изоформы ЭР- α и ЭР- β .

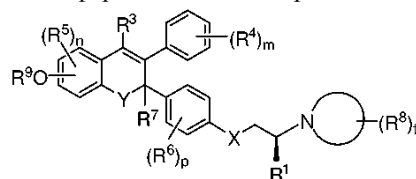
Эстрогены и рецепторы эстрогена вовлечены в целый ряд заболеваний или состояний, таких как рак молочной железы, рак легкого, рак яичников, рак толстой кишки, рак предстательной железы, рак эндометрия, рак матки, а также других заболеваний или состояний.

Сущность изобретения

В одном аспекте представленными здесь являются соединения формул (VI), (VIII) и (IX), которые ослабляют действие эстрогенов с помощью рецепторов эстрогена и/или снижают концентрацию рецепторов эстрогена и, следовательно, могут использоваться в качестве средства для лечения или профилактики заболеваний или состояний, в которых действия эстрогенов и/или рецепторов эстрогенов вовлечены в этиологию и патологию заболевания или состояния или способствуют по крайней мере одному из симптомов заболевания или состояния, и где такие действия эстрогенов и/или рецепторов эстрогена являются нежелательными. В некоторых воплощениях соединения, описанные здесь, являются соединениями, разрушающими рецептор эстрогена.

В одном аспекте соединения формул (VI), (VIII) или (IX) применяются для лечения ЭР-опосредованных заболеваний или состояний, включая, но не ограничиваясь, ЭР- α дисфункцией, связанной с раком (рак костей, рак молочной железы, рак легких, колоректальный рак, рак эндометрия, рак простаты, рак яичников и рак матки), дефектов центральной нервной системы (ЦНС) (алкоголизм, мигрень), дефекты сердечно-сосудистой системы (аневризма аорты, склонность к инфаркту миокарда, склероз аортального клапана, сердечно-сосудистые заболевания, ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия), дефекты гематологической системы (тромбоз глубоких вен), иммунные и воспалительные заболевания (болезнь Грейвса, артрит, рассеянный склероз, цирроз печени), восприимчивость к инфекции (гепатит, хронические заболевания печени), метаболические дефекты (плотность кости, холестаза, гипоспадия, ожирение, остеохондроз, остеопения, остеопороз), неврологические дефекты (болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, мигрень, головокружение), психиатрические дефекты (нервная анорексия, синдром дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ), деменция, депрессивное расстройство, психозы) и репродуктивные дефекты (возраст менархе, эндометриоз, бесплодие). В одном аспекте описанные здесь соединения формул (VI), (VIII), (IX), или их фармацевтически приемлемые соли представляют собой модуляторы рецепторов эстрогена. В некоторых воплощениях указанные соединения представляют собой антагонисты рецепторов эстрогена. В некоторых воплощениях соединения представляют собой деструктор рецептора эстрогена. В некоторых воплощениях соединение представляет собой антагонист рецептора эстрогена, а также деструктор рецептора эстрогена. В некоторых воплощениях соединение отображает минимальную или отсутствие агонистической активности рецептора эстрогена. В некоторых воплощениях в контексте лечения рака соединение может предложить улучшение терапевтической активности, характеризующейся полной или более длительной регрессией опухоли, более низкую частоту или скорость развития резистентности к лечению и/или уменьшение инвазивности опухоли.


Соединение формулы (VI) или его фармацевтически приемлемая соль представляет собой



Формула (VI)

где R^1 представляет собой H, F, C_1 - C_4 алкил или C_1 - C_4 фторалкил;
 R^3 представляет собой C_1 - C_4 алкил или C_1 - C_4 фторалкил;
каждый R^4 независимо выбирают из H, галогена, $-CN$, $-OR^9$, $-SR^9$, $-S(=O)R^{10}$, $-S(=O)_2R^{10}$, C_1 - C_4 алкила и C_1 - C_4 фторалкила;
каждый R^5 независимо выбирают из H, F, Cl, $-OH$, $-CH_3$, $-CF_3$, $-OCF_3$ и $-OCH_3$;

каждый R^6 независимо выбирают из H, F, Cl, -OH, -CH₃, -CF₃, -OCF₃ и -OCH₃;

 представляет собой азетидинил или пирролидинил;

R^7 представляет собой H;

каждый R^8 независимо выбирают из F, Cl -OH, -C₁-C₄алкила, C₁-C₄фторалкила, C₁-C₄фторалкокси и C₁-C₄алкокси;

каждый R^9 независимо выбирают из H, -C(=O) R^{10} , -C(=O)OR¹⁰, -C(=O)NHR¹⁰, C₁-C₆алкила и C₁-C₆фторалкила или

каждый R^{10} независимо выбирают из C₁-C₆алкила и C₁-C₆фторалкила;

Y представляет собой -O-;

X представляет собой -O-;

m имеет значение 0, 1, 2, 3 или 4;

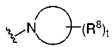
n имеет значение 0 или 1;

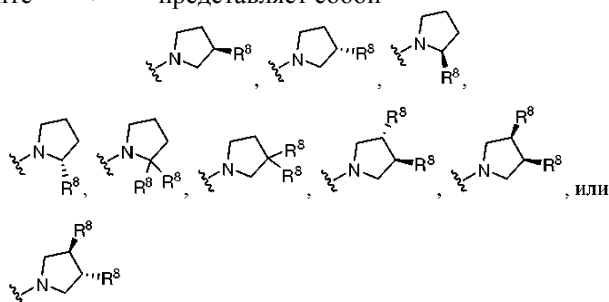
r имеет значение 0, 1 или 2;

t представляет собой 1 или 2.

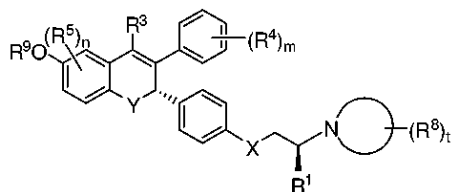
В одном из вариантов R^1 представляет собой H или C₁-C₄алкил и

r имеет значение 0.

В следующем варианте  представляет собой

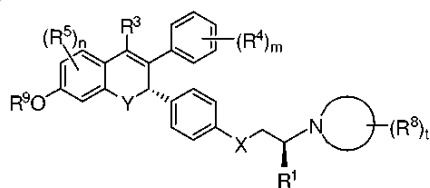


Еще один вариант предусматривает соединение формулы (VI), которое имеет структуру формулы (VIII)



Формула (VIII);

или структуру формулы (IX)



Формула (IX)

Следующий вариант рассматривает соединение, в котором

R^1 представляет собой H или -CH₃;

R^3 представляет собой -CH₃ или -CF₃;

R^9 представляет собой H или

R^1 представляет собой H или -CH₃;

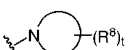
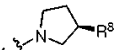
R^3 представляет собой -CH₃;

R^4 представляет собой -OH;

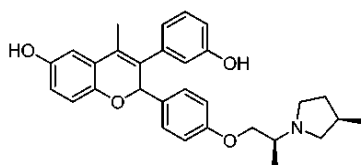
R^9 представляет собой H;

n имеет значение 0;

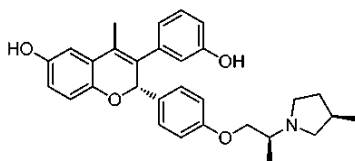
m имеет значение 1.

В одном из вариантов  представляет собой  ;
 R^8 представляет собой -CH₃.

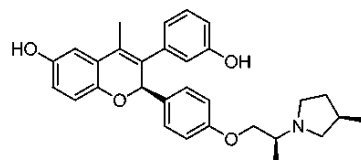
3-(3,4-дифтор-5-гидроксифенил)-4-метил-2-(4-((S)-2-((R)-3-метилпирролидин-1-ил)пропокси)фенил)-2Н-хромен-6-ол;
 3-(2-хлор-4-фторфенил)-4-метил-2-(4-((S)-2-((R)-3-метилпирролидин-1-ил)пропокси)фенил)-2Н-хромен-6-ол;
 3-(2,4-дифторфенил)-4-метил-2-(4-((S)-2-((R)-3-метилпирролидин-1-ил)пропокси)фенил)-2Н-хромен-6-ол;
 3-(4-бромфенил)-4-метил-2-(4-((S)-2-((R)-3-метилпирролидин-1-ил)пропокси)фенил)-2Н-хромен-6-ол;
 4-метил-2-(4-((S)-2-((R)-3-метилпирролидин-1-ил)пропокси)фенил)-3-(о-толил)-2Н-хромен-6-ол;
 3-(4-фтор-3-гидроксифенил)-4-метил-2-(4-((S)-2-((R)-3-метилпирролидин-1-ил)пропокси)фенил)-2Н-хромен-6-ол;
 3-(4-этинилфенил)-4-метил-2-(4-((S)-2-((R)-3-метилпирролидин-1-ил)пропокси)фенил)-2Н-хромен-6-ол;
 4-метил-2-(4-((S)-2-((R)-3-метилпирролидин-1-ил)пропокси)фенил)-3-(4-(метилсульфонил)фенил)-2Н-хромен-6-ол;
 3-(2-фтор-3-гидроксифенил)-4-метил-2-(4-((S)-2-((R)-3-метилпирролидин-1-ил)пропокси)фенил)-2Н-хромен-6-ол;
 5-фтор-3-(3-гидроксифенил)-4-метил-2-(4-((S)-2-((R)-3-метилпирролидин-1-ил)пропокси)фенил)-2Н-хромен-6-ол;
 3-(2-фтор-5-гидроксифенил)-4-метил-2-(4-((S)-2-((R)-3-метилпирролидин-1-ил)пропокси)фенил)-2Н-хромен-6-ол;
 3-(4-фторфенил)-4-метил-2-(4-((S)-2-((R)-2-метилпирролидин-1-ил)пропокси)фенил)-2Н-хромен-6-ол;
 2-(4-((S)-2-((R)-3-фторпирролидин-1-ил)пропокси)фенил)-3-(3-гидроксифенил)-4-метил-2Н-хромен-6-ол;
 3-(4-гидроксифенил)-2-(4-((S)-2-((R)-3-метилпирролидин-1-ил)пропокси)фенил)-4-(трифторметил)-2Н-хромен-6-ол;
 3-(3-гидроксифенил)-2-(4-((S)-2-((R)-3-метилпирролидин-1-ил)пропокси)фенил)-4-(трифторметил)-2Н-хромен-6-ол;
 3-(3-гидрокси-4-(трифторметил)фенил)-4-метил-2-(4-((S)-2-((R)-3-метилпирролидин-1-ил)пропокси)фенил)-2Н-хромен-6-ол;
 3-(4-гидрокси-3-(трифторметил)фенил)-4-метил-2-(4-((S)-2-((R)-3-метилпирролидин-1-ил)пропокси)фенил)-2Н-хромен-6-ол,
 или его фармацевтически приемлемая соль.
 Еще один вариант предусматривает соединение формулы (VI), которое имеет следующую структуру:



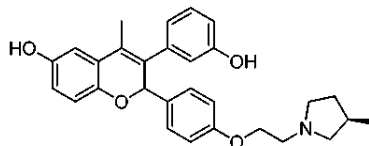
или



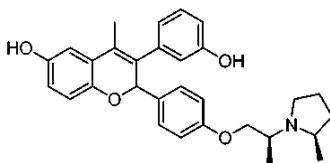
или



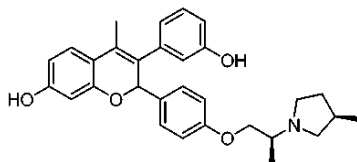
или



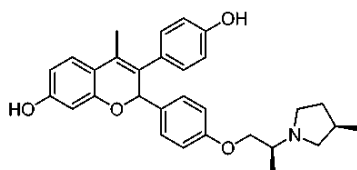
или



или



или



или его фармацевтически приемлемые соли.

Соединения, описанные здесь, представляют собой модуляторы рецепторов эстрогена. В некоторых воплощениях соединения, описанные здесь, имеют высокую специфичность по отношению к рецептору эстрогена и имеют желательную ткань-селективную фармакологическую активность. Желательная ткань-селективная фармакологическая активность включает, но не ограничивается, ЭР антагонистическую активность в клетках груди и не агонистическую активность ЭР в маточных клетках. В некоторых воплощениях соединения, описанные здесь, являются деструкторами рецепторов эстрогена, которые проявляют полную антагонистическую активность рецептора эстрогена с незначительной или минимальной активностью рецептора эстрогена.

В некоторых вариантах соединения, описанные здесь, являются деструкторами рецепторов эстрогена. В некоторых вариантах соединения, описанные здесь, являются антагонистами рецепторов эстрогена. В некоторых вариантах соединения, описанные здесь, имеют минимальную или незначительную активность рецепторов эстрогена.

Также описаны фармацевтические композиции, содержащие терапевтически эффективное количество соединения формул (VI), (VIII) или (IX) или его фармацевтически приемлемой соли и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый неактивный ингредиент. В некоторых воплощениях фармацевтическая композиция разработана для внутривенной инъекции, подкожной инъекции, перорального введения или местного введения. В некоторых воплощениях фармацевтическая композиция представляет собой таблетки, пилюли, капсулы, жидкости, суспензии, гели, дисперсии, суспензии, растворы, эмульсии, мази или лосьоны.

Фармацевтическая композиция дополнительно может содержать один или более дополнительных терапевтически активных агентов, выбранных из кортикостероидов, противорвотных средств, анальгетиков, противораковых агентов, противовоспалительных средств, ингибиторов киназы, антител, ингибиторов HSP90, ингибиторов гистондеацетилазы (HDAC), ингибиторов поли АДФ-рибозы полимеразы (PARP) и ингибиторов ароматазы.

Фармацевтические препараты, описанные здесь, вводят млекопитающим различными способами, включая, но не ограничиваясь, пероральный, парентеральный (например, внутривенные, подкожные, внутримышечные), буккальный, местный или трансдермальный пути введения. Фармацевтические препараты, описанные здесь, включают, но не ограничиваются, водные жидкие дисперсии, самоэмульгирующиеся дисперсии, твердые растворы, липосомальные дисперсии, твердые лекарственные формы, порошки, составы с немедленным высвобождением, составы с контролируемым высвобождением, быстроплавящиеся составы, таблетки, капсулы, пилюли, составы с замедленным высвобождением, составы с продленным высвобождением, составы с пульсирующим высвобождением, лекарственные формы, состоящие из множества частиц, и смесь составов с немедленным и контролируемым высвобождением.

В некоторых воплощениях соединения формул (VI), (VIII) или (IX) или их фармацевтически приемлемую соль вводят перорально.

В некоторых воплощениях соединения формул (VI), (VIII) или (IX) или их фармацевтически приемлемую соль вводят системно.

В некоторых воплощениях соединения формул (VI), (VIII) или (IX) вводят внутривенно.

В некоторых воплощениях соединения формул (VI), (VIII) или (IX) или их фармацевтически приемлемую соль вводят подкожно.

В некоторых воплощениях соединения формул (VI), (VIII) или (IX) или их фармацевтически при-

емлемую соль вводят местно. В таких воплощениях соединения или его фармацевтически приемлемая соль составляют в различные композиции для местного введения, такие как растворы, суспензии, лосьоны, гели, пасты, шампуни, скрабы, растирания, смазки, лечебные палочки, лечебные повязки, бальзамы, крема или мази. В некоторых воплощениях соединения или их фармацевтически приемлемые соли вводят местно на кожу млекопитающим.

В любом из вышеупомянутых аспектов имеются другие варианты, содержащие единичное введение эффективного количества соединения, в том числе дополнительные варианты, в которых (I) соединение вводят один раз; (II) соединение вводят млекопитающим несколько раз в течение одного дня; (III) постоянно или (IV) непрерывно.

В любом из вышеупомянутых аспектов имеются другие варианты, включающие введение несколько раз эффективного количества соединения, в том числе дополнительные варианты, в которых (I) соединение вводят непрерывно или периодически в качестве однократной дозы; (II) время между несколькими введениями составляет каждые 6 ч; (III) соединение вводят млекопитающему каждые 8 ч; (IV) соединение вводят млекопитающему каждые 12 ч; (V) соединение вводят млекопитающему каждые 24 ч. В дополнительных или альтернативных воплощениях способ включает в себя отдых от лекарств, на протяжении которого введение соединения временно приостановлено или дозы вводимого соединения временно уменьшаются, а в конце периода отдыха от лекарства дозирование соединения возобновляется. В одном из вариантов продолжительность периода отдыха от лекарства колеблется от 2 дней до 1 года. Также предлагается способ снижения активации ЭР у млекопитающего, включающий введение млекопитающему по меньшей мере одного соединения, имеющего структуру формул (VI), (VIII), (IX), или его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых воплощениях способ включает в себя уменьшение активации ЭР в клетках молочной железы, клетках легких, клетках яичников, клетках толстой кишки, клетках предстательной железы, клетках эндометрия или клетках матки млекопитающих. В некоторых воплощениях способ включает в себя снижение активации ЭР в клетках груди, клетках яичников, клетках толстой кишки, клетках предстательной железы, клетках эндометрия или клетках матки млекопитающих. В некоторых воплощениях способ снижения активации ЭР у млекопитающих включает снижение связывания эстрогенов с рецепторами эстрогена в организме млекопитающего. В некоторых воплощениях способ снижения активации ЭР у млекопитающих включает сокращение концентрации ЭР в организме млекопитающего.

В некоторых случаях описанным здесь является применение соединения или его фармацевтически приемлемой соли для лечения или профилактики заболеваний или состояний, которые являются эстроген-чувствительными, зависимыми от рецепторов эстрогена или опосредованными рецептором эстрогена. В некоторых вариантах заболевание или состояние описано здесь.

В любом из воплощений, описанных здесь, млекопитающее представляет собой человека.

В некоторых воплощениях соединения, предусмотренные здесь, используются, чтобы уменьшить, снизить или устранить активность рецепторов эстрогена. Другие объекты, особенности и преимущества соединений, способов и композиций, описанных здесь, станут очевидными из следующего подробного описания. Следует, однако, понимать, что подробное описание и конкретные примеры с указанием конкретных вариантов даны только для иллюстрации, поскольку различные изменения и модификации в пределах сущности и объема данного изобретения станут очевидными для специалистов в данной области из этого подробного описания.

Сведения, подтверждающие возможность осуществления изобретения

Альфа-эстрогеновый рецептор (ЭР- α ; NR3A1) и бета-эстрогеновый рецептор (ЭР- β ; NR3A2) представляют собой рецепторы стероидных гормонов, которые являются членами крупного надсемейства ядерных рецепторов. Ядерные рецепторы имеют общую модульную структуру, которая минимально включает в себя ДНК-связывающий домен (DBD) и лиганд-связывающий домен (LBD). Рецепторы стероидных гормонов являются растворимыми, внутриклеточными белками, которые действуют как лиганд-регулируемые транскрипционные факторы. Позвоночные животные содержат пять близкородственных рецепторов стероидных гормонов (эстрогеновый рецептор, андрогенный рецептор, прогестероновый рецептор, глюкокортикоидный рецептор, минералокортикоидный рецептор), которые регулируют широкий спектр репродуктивной и связанной с развитием активности. Активность ЭР контролируется путем связывания эндогенных эстрогенов, в том числе 17 β -эстрадиола и эстронов.

ЭР- α ген расположен в 6q25.1 и кодирует белок размером 595 АК. ЭР- β ген находится в хромосоме 14q23.3 и производит белок размером 530 АК. Однако из-за альтернативных сплайсинга и сайтов инициации трансляции, каждый из этих генов может давать начало нескольким изоформам. В дополнение к ДНК-связывающему домену (так называемый С-домен) и лиганд-связывающему домену (Е-домен) эти рецепторы содержат N-терминальный (А/В) домен, шарнирный (D) домен, который соединяет С- и Е-домены, и С-концевое продолжение (F-домен) (Gronemeyer и Laudet; Protein Profile 2: 1173-1308, 1995). В то время как С и Е домены ЭР- α и ER- β достаточно консервативны (95 и 55% идентичности аминокислотной последовательности соответственно), консервативность А/В, D и F доменов является слабой (ниже 30% идентичности аминокислотной последовательности). Оба рецептора участвуют в регуляции и

развитии женского репродуктивного тракта и также играют различные роли в центральной нервной системе, сердечно-сосудистой системе и метаболизме костной ткани.

Лигандсвязывающий карман рецепторов стероидных гормонов расположен глубоко в лигандсвязывающем домене. После связывания лиганд становится частью гидрофобного ядра этого домена. Поэтому большинство рецепторов стероидных гормонов неустойчивы в отсутствие гормонов и требуют содействия молекулярных шаперонов, таких как Hsp90, в целях поддержания гормон-связывающей компетенции. Взаимодействие с Hsp90 также контролирует ядерную транслокацию этих рецепторов. Связывание лиганда стабилизирует рецепторы и вызывает последовательные конформационные изменения, которые высвобождают молекулярные шапероны, изменяют взаимодействие между различными областями рецепторов и перестраивают взаимодействующие поверхности белка, которые позволяют этим рецепторам транслоцироваться в ядро, связывать ДНК и участвовать во взаимодействиях с перестройки комплексами хроматина и транскрипционного аппарата. Хотя ЭР может взаимодействовать с Hsp90, это взаимодействие не является обязательным для связывания гормона, апо-ЭР может быть как цитоплазматическим так и ядерным. Биофизические исследования показали, что связывание ДНК лучше, чем связывание лигандов, способствует стабильности рецепторов (Greenfield et al., *Biochemistry* 40: 6646-6652, 2001).

ЭР может взаимодействовать с ДНК либо непосредственно путем связывания с мотивом специфической последовательности ДНК, называемым эстроген-респонсивным элементом (ERE) (классический путь), либо косвенно через белок-белковые взаимодействия (неклассические пути) Welboren et al., *Endocrine-Related Cancer* 16: 1073-1089, 2009). В случае неклассического пути было показано, что ЭР имеют связь с другими факторами транскрипции, включая SP-1, AP-1 и NF-κB. Эти взаимодействия, по всей видимости, играют важную роль в способности ЭР регулировать пролиферацию и дифференцировку клеток.

Оба типа взаимодействий ДНК-ЭР могут привести к активации или репрессии гена в зависимости от транскрипционных корегуляторов, которые рекрутируются соответствующим ER-ERE комплексом (Klinge, *Steroid* 65: 227-251, 2000). Рекрутинг корегуляторов, в первую очередь, опосредован двумя поверхностями взаимодействия белка, AF2 и AF1. AF2 находится в E-домене ЭР, и его конформации непосредственно регулируются лигандом (Brzozowski et al., *Nature* 389: 753-758, 1997). Представляется, что полные агонисты промотируют рекрутинг коактиваторов, в то время как слабые агонисты и антагонисты способствуют связыванию корепрессоров. Регулирование белка с помощью AF1 является менее понятным, но может контролироваться с помощью серина фосфорилирования (Ward и Weigel, *Biofactors* 35: 528-536, 2009). Представляется, что один из вовлеченных сайтов фосфорилирования (S118) контролирует транскрипционную активность ЭР в присутствии антагонистов, таких как тамоксифен, который играет важную роль в лечении рака молочной железы. В то время как представляется, что полные агонисты фиксируют ЭР в определенной конформации, слабые агонисты, как правило, поддерживают ЭР в равновесии между различными конформациями, позволяя за счет зависимых клеток различий в репертуарах корегуляторов модулировать активность ЭР клеточно-зависимым способом (Tamrazi et al., *Mol. Endocrinol* 17: 2593-2602, 2003). Взаимодействия ЭР с ДНК являются динамичными и включают, но не ограничиваются, деградацию ЭР с помощью протеасомы (Reid et al., *Mol. Cell* 11: 695-707, 2003). Деградация ЭР при помощи лигандов обеспечивает привлекательную стратегию лечения заболевания или состояний, которые являются эстроген-чувствительными и/или устойчивыми к доступному антигормональному лечению. ЭР сигнальная система является решающей для развития и поддержания женских репродуктивных органов, включая молочные железы, овуляцию и уплотнение эндометрия. ЭР сигнальная система играет также роль в отношении массы костей, липидного метаболизма, раковых опухолей и т.д. Около 70% раков груди экспрессируют ЭР-α (ЭР-α положительный) и являются эстроген зависимыми для роста и жизнеспособности, например, яичка и эндометрических раков. ЭР-α антагонист тамоксифен был использован для лечения находящегося на ранней стадии и прогрессирующего ЭР-α положительного рака молочной железы у женщин как в пре-, так в постклимактерический период. Фулвестрант (Faslodex™) - антагонист стероидных рецепторов к эстрогену (ЭР) используют для лечения рака молочной железы у женщины, который дает более прогрессивную терапию, по сравнению с тамоксифеном. Стероидные и нестероидные ингибиторы ароматазы также используют для лечения рака молочной железы. В некоторых воплощениях стероидные и нестероидные ингибиторы ароматазы блокируют продуцирование эстрогена из андростендиона и тестостерона в постклимактерический период жизни женщины, таким образом блокируя ЭР зависимый рост раковых опухолей. В дополнение к этим антигормональным агентам прогрессирующий ЭР-позитивный рак молочной железы лечат в некоторых случаях другими методами, в том числе химиотерапией, такой как, например, антрациклины, платины, таксаны. В некоторых случаях ЭР-позитивные раки молочной железы, при которых происходит генетическая амплификация ERB-B/HER2 тирозинкиназного рецептора, лечат с помощью моноклонального антитела трастузумаб (Herceptin™) или малой молекулой пан-ERB-B ингибитора лапатиниба. Несмотря на этот перечень антигормональных, химиотерапевтических терапий, терапии на основе малых молекул и основанных на антителах таргетных терапий множества женщин с ЭР-α-позитивным раком развивается прогрессирующее ме-

тастатическое заболевание, и они нуждаются в новых лекарствах. Важно, большинство ЭР-позитивных опухолей, которые прогрессируют при существовании антигормональных, также как и других терапий, как считают, остаются зависимыми от ЭР- α для роста и жизнеспособности. Таким образом, имеется потребность в новых агентах, направленных на мишень ЭР- α , которые активны на фоне метастатического процесса и появившейся резистентности. В одном аспекте описанными здесь являются соединения, которые представляют собой селективные модуляторы рецепторов эстрогена (SERM). В конкретных воплощениях SERM, раскрытые в описании, являются селективными деструкторами эстрогенового рецептора (SERD). В некоторых воплощениях в способах анализа, основанных на клетках, соединения, раскрытые в описании, приводят к снижению уровней ЭР- α (т.е. ЭР разрушению) в стабильном состоянии и применимы для лечения эстроген-чувствительных заболеваний или состояний, которые оказываются устойчивыми к антигормональным.

С учетом ключевой роли ЭР- α в развитии и прогрессировании рака молочной железы соединения, раскрытые здесь, применимы в лечении рака молочной железы как сами по себе или в комбинации с другим агентом, который может модулировать другие критичные пути при раке груди, включая, но не ограничиваясь, те, которые нацелены на IGF1R, EGFR, erB-B2 и 3 PI3K/AKT/mTOR axis, HSP90, PARP или гистон-деацетилазы.

Отдавая центральную роль ЭР- α в развитии и прогрессировании рака молочной железы, соединения, раскрытые здесь, применимы в лечении рака молочной железы как сами по себе или в комбинации с другим агентом, который может быть использован для лечения рака молочной железы, включая, но не ограничиваясь, ароматазными ингибиторами, антрациклинами, платинами, алкилирующими агентами, содержащими нитропроизводные горчицы, таксанами. Иллюстрирующий агент, используемый для лечения рака молочной железы, включает, но не ограничивается, паклитаксел, анастрозол, экземестан, циклофосфамид, эпирубицин, фулвестрант, летрозол, гемцитабин, трастузумаб, пегфилгрстим, филграстим, тамоксифен, доксетаксел, торемифен, винорелбин, капецитабин, иксабепилон, также как и другие описанные здесь.

ЭР-связанные заболевания или состояния включают дисфункцию ЭР- α , связанную с раком (раком костей, раком молочной железы, раком легкого, раком прямой кишки, эндометрическим раком, раком простаты, раком яичек и раком матки), дефектами центральной нервной системы (ЦНС) (алкоголизм, мигрень), дефектами сердечно-сосудистой системы (аневризм аорты, восприимчивость к инфаркту миокарда, склерозу аорты клапана, сердечно-сосудистой болезни, к заболеванию коронарной артерии, гипертензии), дефектами гематологической системы (глубокий венозный тромбоз), иммунными и воспалительными заболеваниями (Болезнь Грейвса, артрит, множественный склероз, цирроз), восприимчивостью к инфекции (гепатит В, хроническое заболевание печени), метаболическим дефектам (плотность костей, холестаза, гипоспадия, ожирение, остеоартрит, остеопения, остеопороз), неврологическими дефектами (болезни Альцгеймера, болезнь Паркинсона, мигрень, головокружение), психиатрическими дефектами (неврозная анорексия, синдром дефицита внимания с гиперактивностью (СДВГ)), деменция, большое депрессивное расстройство, психоз) и репродуктивными дефектами (возрастное менархе, эндометриоз, бесплодие).

В некоторых воплощениях соединения, раскрытые здесь, используют для лечения зависимых от эстрогенового рецептора или опосредованных эстрогеновым рецептором заболеваний или состояний у млекопитающего.

В некоторых воплощениях зависимые от эстрогенового рецептора или опосредованные эстрогеновым рецептором заболевание или состояние выбирают из рака, дефектов центральной нервной системы (ЦНС), дефектов сердечно-сосудистой системы, дефектов гематологической системы, иммунных и воспалительных заболеваний, подверженности к инфекции, дефектов метаболизма, неврологических дефектов, психиатрических дефектов и репродуктивных дефектов. В некоторых воплощениях зависимые от эстрогенового рецептора или опосредованные эстрогеновым рецептором заболевание или состояние выбирают из рака костей, рака молочной железы, рака легкого, рака прямой кишки, эндометрического рака, рака простаты, рака яичка, рака матки, алкоголизма, мигрени, аневризма аорты, подверженности к инфаркту миокарда, склероза клапанной аорты, сердечно-сосудистого заболевания, заболевание коронарной артерии, гипертензии, глубокого тромбоза вен, болезни Грейвса, артрита, множественного склероза, цирроза, гепатита В, хронического заболевания печени, плотности костей, холестазы, гипоспадии, ожирения, остеоартрита, остеопении, остеопороза, болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона, мигрени, головокружения, анорексии нервоза, синдрома дефицита внимания с гиперактивностью (СДВГ), деменции, большого депрессивного расстройства, психоза, возраста менархе, эндометриоза и бесплодия. В некоторых воплощениях соединения, раскрытые здесь, используют для лечения рака у млекопитающих. В некоторых воплощениях раковое заболевание относится к раку молочной железы, раку яичка, эндометрическому раку, раку простаты или раку матки. В некоторых воплощениях раковое заболевание относится к раку молочной железы, раку легкого, раку яичка, эндометрическому раку, раку простаты или раку матки. В некоторых воплощениях раковое заболевание относится к раку молочной железы. В некоторых воплощениях раковое заболевание является гормон-зависимым заболеванием. В некоторых воплощениях

раковое заболевание является зависимым от эстрогенового рецептора. В некоторых воплощениях раковое заболевание является эстроген-чувствительным раком. В некоторых воплощениях раковое заболевание является устойчивым к антигормональному лечению. В некоторых воплощениях раковое заболевание является эстроген-чувствительным раком или зависимым от эстрогенового рецептора в случае, если оно является устойчивым к антигормональному лечению. В некоторых воплощениях раковое заболевание является гормон-чувствительным или зависимым от рецептора гормона в случае, если оно является устойчивым к антигормональному лечению. В некоторых воплощениях антигормональное лечение включает лечение с помощью по крайней мере одного агента, выбранного из тамоксифена, фулвестранта, стероидных ингибиторов ароматазы и устойчивых к ингибиторам нестероидной ароматазы. В некоторых воплощениях соединения, раскрытые здесь, используют для лечения гормонального рецептор-положительного рака молочной железы с метастазами в постклимактерическом периоде жизни женщины при прогрессировании болезни после антиэстрогеновой терапии.

В некоторых воплощениях соединения, раскрытые в описании, используются для лечения гормон-зависимых доброкачественных опухолей, или злокачественных опухолей груди, или репродуктивного тракта у млекопитающего. В некоторых воплощениях доброкачественная или злокачественная опухоль представляет собой рак молочной железы.

В некоторых воплощениях соединения, используемое в любом из способов, описанных здесь, представляет собой деструктор рецептора эстрогена; представляет собой антагонист рецептора эстрогена; имеющий минимальную или незначительную активность агониста эстрогенового рецептора или их комбинацию.

В некоторых воплощениях способы лечения с помощью соединений, описанных здесь, включают схему лечения, которая включает радиационную терапию у млекопитающих.

В некоторых воплощениях способы лечения с помощью соединений, описанных здесь, включают введение соединения до или после хирургического вмешательства.

В некоторых воплощениях способы лечения с помощью соединений, раскрытых в описании, включают введение млекопитающему по крайней мере одного дополнительного противоракового агента.

В некоторых воплощениях соединения, раскрытые в описании, используют для лечения рака у млекопитающих, где млекопитающее ранее не проходило курс химиотерапии.

В некоторых воплощениях соединения, раскрытые в описании, используют для лечения рака молочной железы у млекопитающего, где млекопитающее было пролечено от рака с помощью по крайней мере одного противоопухолевого агента.

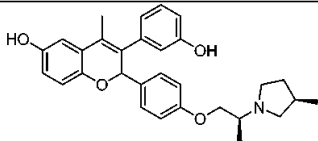
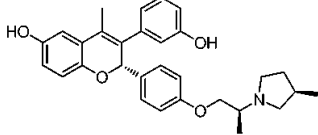
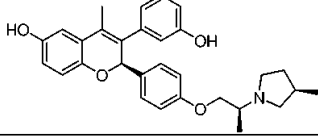
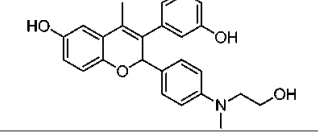
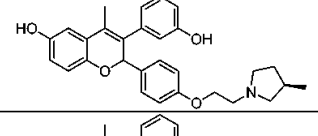
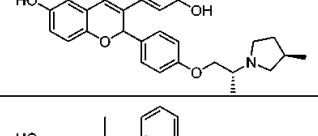
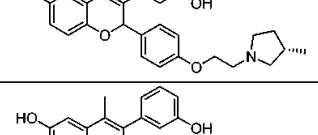
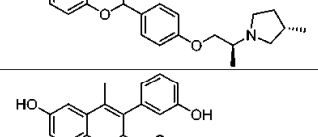
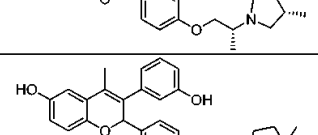
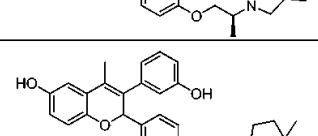
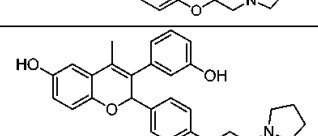
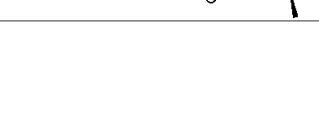
В одном воплощении рак представляет собой гормон-устойчивый рак.

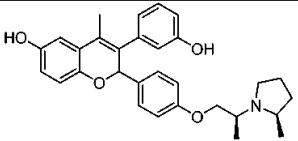
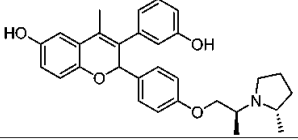
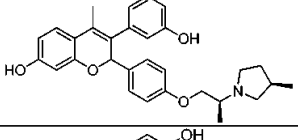
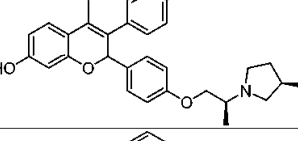
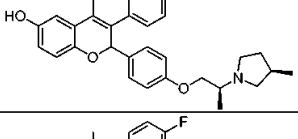
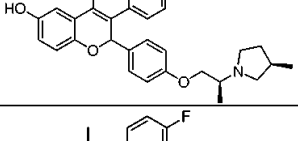
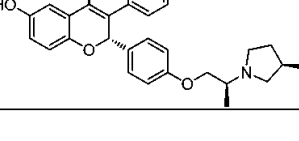
Соединения.

Соединения формул (VI), (VIII) и (IX), включая фармацевтически приемлемые соли, пролекарства, активные метаболиты и их фармацевтически приемлемые сольваты, являются модуляторами рецепторов эстрогена. В конкретных воплощениях соединения, описанные здесь, представляют собой деструкторы эстрогеновых рецепторов. В конкретных воплощениях соединения, описанные здесь, представляют собой антагонисты эстрогенного рецептора. В конкретных воплощениях соединения, описанные здесь, представляют собой деструкторы эстрогеновых рецепторов и антагонисты эстрогеновых рецепторов с минимальной или вообще без активности агониста эстрогенового рецептора.

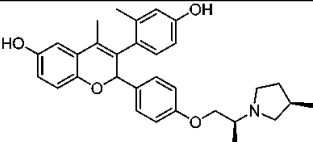
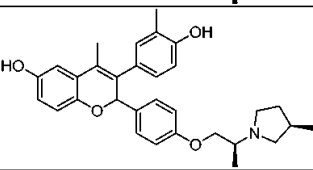
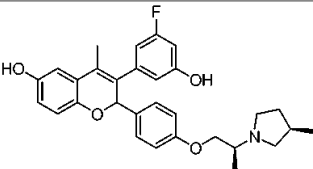
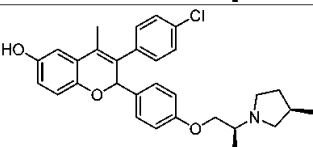
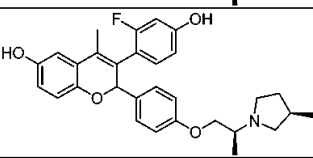
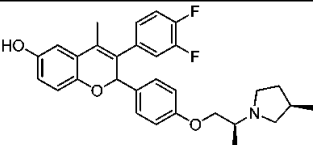
В некоторых воплощениях соединения, раскрытые в описании, представляют собой деструкторы эстрогенового рецептора и антагонисты эстрогенового рецептора, которые демонстрируют отсутствие агонизма эстрогенового рецептора; и/или антипролиферативную активность против рака молочной железы, рака яичка, эндометрического рака, цервикального рака клеточных линий; и/или максимальную или антипролиферативную активность против рака молочной железы, рака яичка, эндометрического рака, цервикальных клеточных линий *in vitro*; и/или минимальный агонизм в линии клеток эндометрия человека (Ishikawa); и/или отсутствие агонизма в линии клеток эндометрия человека (Ishikawa); и/или отсутствие агонизма в опытах на незрелой матке крысы *in vivo*; и/или инверсный агонизм в опытах на незрелой матке крысы *in vivo*; и/или противораковую активность при раке груди, раке яичка, эндометрическом раке, цервикальном раке клеточных линий в ксенотрансплантантных опытах *in vivo* или других заболеваний раком, моделированных на грызунах.

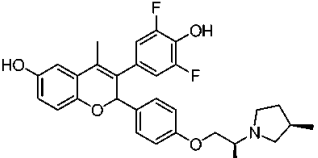
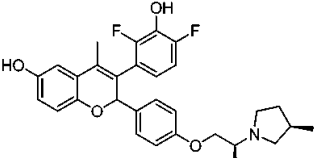
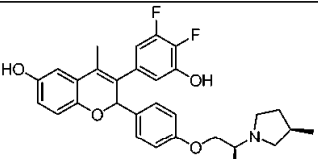
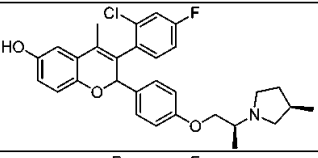
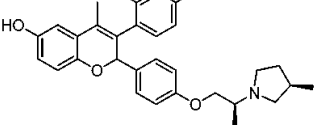
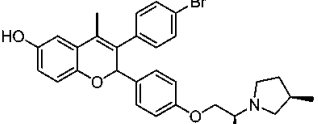
Соединения формул (VI), (VIII) и (IX) включают, но не ограничиваются, соединениями в следующей таблице:

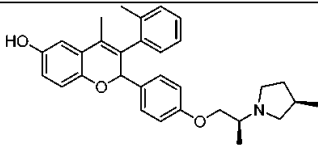
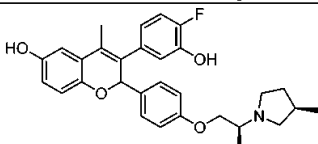
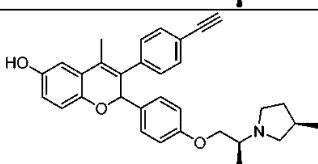
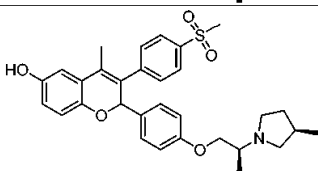
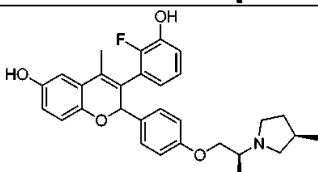
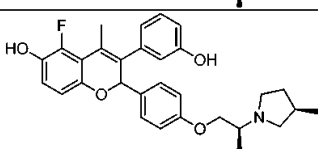
Пример	Структура	Название соединения
2		3-(3-Гидроксифенил)-4-метил-2-(4-((S)-2-((R)-3-метилпирролидин-1-ил)пропокси)фенил)-2H-хромен-6-ол
2a		(S)-3-(3-Гидроксифенил)-4-метил-2-(4-((S)-2-((R)-3-метилпирролидин-1-ил)пропокси)фенил)-2H-хромен-6-ол
2b		(R)-3-(3-Гидроксифенил)-4-метил-2-(4-((S)-2-((R)-3-метилпирролидин-1-ил)пропокси)фенил)-2H-хромен-6-ол
4		2-(4-((2-Гидроксиэтил)(метил)амино)фенил)-3-(3-гидроксифенил)-4-метил-2H-хромен-6-ол
8		3-(3-Гидроксифенил)-4-метил-2-(4-(2-((R)-3-метилпирролидин-1-ил)этоксифенил)-2H-хромен-6-ол
10		3-(3-Гидроксифенил)-4-метил-2-(4-((R)-2-((R)-3-метилпирролидин-1-ил)пропокси)фенил)-2H-хромен-6-ол
11		3-(3-Гидроксифенил)-4-метил-2-(4-(2-((S)-3-метилпирролидин-1-ил)этоксифенил)-2H-хромен-6-ол
12		3-(3-Гидроксифенил)-4-метил-2-(4-((S)-2-((S)-3-метилпирролидин-1-ил)пропокси)фенил)-2H-хромен-6-ол
13		3-(3-Гидроксифенил)-4-метил-2-(4-((R)-2-((S)-3-метилпирролидин-1-ил)пропокси)фенил)-2H-хромен-6-ол
18		2-(4-((S)-2-(3,3-Диметилпирролидин-1-ил)пропокси)фенил)-3-(3-гидроксифенил)-4-метил-2H-хромен-6-ол
19		2-(4-(2-(3,3-Диметилпирролидин-1-ил)этоксифенил)-3-(3-гидроксифенил)-4-метил-2H-хромен-6-ол
20		3-(3-Гидроксифенил)-4-метил-2-(4-(2-((R)-2-метилпирролидин-1-ил)этоксифенил)-2H-хромен-6-ол

23		3-(3-Гидроксифенил)-4-метил-2-(4-((S)-2-((R)-2-метилпирролидин-1-ил)пропокси)фенил)-2Н-хромен-6-ол
24		3-(3-Гидроксифенил)-4-метил-2-(4-((S)-2-((S)-2-метилпирролидин-1-ил)пропокси)фенил)-2Н-хромен-6-ол
27		3-(3-Гидроксифенил)-4-метил-2-(4-((S)-2-((R)-3-метилпирролидин-1-ил)пропокси)фенил)-2Н-хромен-7-ол
28		3-(4-Гидроксифенил)-4-метил-2-(4-((S)-2-((R)-3-метилпирролидин-1-ил)пропокси)фенил)-2Н-хромен-7-ол
29		4-Метил-2-(4-((S)-2-((R)-3-метилпирролидин-1-ил)пропокси)фенил)-3-фенил-2Н-хромен-6-ол
30		3-(4-Фторфенил)-4-метил-2-(4-((S)-2-((R)-3-метилпирролидин-1-ил)пропокси)фенил)-2Н-хромен-6-ол
30a		(S)-3-(4-Фторфенил)-4-метил-2-(4-((S)-2-((R)-3-метилпирролидин-1-ил)пропокси)фенил)-2Н-хромен-6-ол

30b		(R)-3-(4-Фторфенил)-4-метил-2-(4-((S)-2-((R)-3-метилпирролидин-1-ил)пропокси)фенил)-2Н-хромен-6-ол
31		3-(4-Гидроксифенил)-4-метил-2-(4-((S)-2-((R)-3-метилпирролидин-1-ил)пропокси)фенил)-2Н-хромен-6-ол
32		3-(3-Фторфенил)-4-метил-2-(4-((S)-2-((R)-3-метилпирролидин-1-ил)пропокси)фенил)-2Н-хромен-6-ол
33		3-(3-Фтор-4-гидроксифенил)-4-метил-2-(4-((S)-2-((R)-3-метилпирролидин-1-ил)пропокси)фенил)-2Н-хромен-6-ол
35		2-(2-Фтор-4-((S)-2-((R)-3-метилпирролидин-1-ил)пропокси)фенил)-3-(3-гидроксифенил)-4-метил-2Н-хромен-6-ол
39		3-(3-Гидрокси-4-метилфенил)-4-метил-2-(4-((S)-2-((R)-3-метилпирролидин-1-ил)пропокси)фенил)-2Н-хромен-6-ол
40		3-(3-Гидрокси-2-метилфенил)-4-метил-2-(4-((S)-2-((R)-3-метилпирролидин-1-ил)пропокси)фенил)-2Н-хромен-6-ол

41		3-(4-Гидрокси-2-метилфенил)-4-метил-2-(4-((S)-2-((R)-3-метилпирролидин-1-ил)пропокси)фенил)-2H-хромен-6-ол
42		3-(4-Гидрокси-3-метилфенил)-4-метил-2-(4-((S)-2-((R)-3-метилпирролидин-1-ил)пропокси)фенил)-2H-хромен-6-ол
43		3-(3-Фтор-5-гидроксифенил)-4-метил-2-(4-((S)-2-((R)-3-метилпирролидин-1-ил)пропокси)фенил)-2H-хромен-6-ол
44		3-(4-Хлорфенил)-4-метил-2-(4-((S)-2-((R)-3-метилпирролидин-1-ил)пропокси)фенил)-2H-хромен-6-ол
45		3-(2-Фтор-4-гидроксифенил)-4-метил-2-(4-((S)-2-((R)-3-метилпирролидин-1-ил)пропокси)фенил)-2H-хромен-6-ол
46		3-(3,4-Дифторфенил)-4-метил-2-(4-((S)-2-((R)-3-метилпирролидин-1-ил)пропокси)фенил)-2H-хромен-6-ол

47		3-(3,5-Дифтор-4-гидроксифенил)-4-метил-2-(4-((S)-2-((R)-3-метилпирролидин-1-ил)пропокси)фенил)-2H-хромен-6-ол
48		3-(2,4-Дифтор-3-гидроксифенил)-4-метил-2-(4-((S)-2-((R)-3-метилпирролидин-1-ил)пропокси)фенил)-2H-хромен-6-ол
49		3-(3,4-Дифтор-5-гидроксифенил)-4-метил-2-(4-((S)-2-((R)-3-метилпирролидин-1-ил)пропокси)фенил)-2H-хромен-6-ол
50		3-(2-Хлор-4-фторфенил)-4-метил-2-(4-((S)-2-((R)-3-метилпирролидин-1-ил)пропокси)фенил)-2H-хромен-6-ол
52		3-(2,4-Дифторфенил)-4-метил-2-(4-((S)-2-((R)-3-метилпирролидин-1-ил)пропокси)фенил)-2H-хромен-6-ол
54		3-(4-Бромфенил)-4-метил-2-(4-((S)-2-((R)-3-метилпирролидин-1-ил)пропокси)фенил)-2H-хромен-6-ол

56		4-Метил-2-(4-((S)-2-((R)-3-метилпирролидин-1-ил)пропокси)фенил)-3-(о-толил)-2Н-хромен-6-ол
57		3-(4-Фтор-3-гидроксифенил)-4-метил-2-(4-((S)-2-((R)-3-метилпирролидин-1-ил)пропокси)фенил)-2Н-хромен-6-ол
58		3-(4-Этинилфенил)-4-метил-2-(4-((S)-2-((R)-3-метилпирролидин-1-ил)пропокси)фенил)-2Н-хромен-6-ол
59		4-Метил-2-(4-((S)-2-((R)-3-метилпирролидин-1-ил)пропокси)фенил)-3-(4-(метилсульфонил)фенил)-2Н-хромен-6-ол
60		3-(2-Фтор-3-гидроксифенил)-4-метил-2-(4-((S)-2-((R)-3-метилпирролидин-1-ил)пропокси)фенил)-2Н-хромен-6-ол
61		5-Фтор-3-(3-гидроксифенил)-4-метил-2-(4-((S)-2-((R)-3-метилпирролидин-1-ил)пропокси)фенил)-2Н-хромен-6-ол

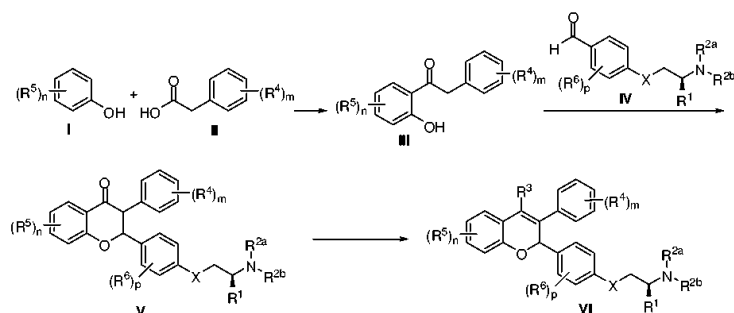
62		3-(2-Фтор-5-гидроксифенил)-4-метил-2-(4-((S)-2-((R)-3-метилпирролидин-1-ил)пропокси)фенил)-2Н-хромен-6-ол
63		3-(4-Фторфенил)-4-метил-2-(4-((S)-2-((R)-2-метилпирролидин-1-ил)пропокси)фенил)-2Н-хромен-6-ол
64		2-(4-((S)-2-((R)-3-Фторпирролидин-1-ил)пропокси)фенил)-3-(3-гидроксифенил)-4-метил-2Н-хромен-6-ол
65		3-(4-Гидроксифенил)-2-(4-((S)-2-((R)-3-метилпирролидин-1-ил)пропокси)фенил)-4-(трифторметил)-2Н-хромен-6-ол
66		3-(3-Гидроксифенил)-2-(4-((S)-2-((R)-3-метилпирролидин-1-ил)пропокси)фенил)-4-(трифторметил)-2Н-хромен-6-ол
68		3-(3-Гидрокси-4-(трифторметил)фенил)-4-метил-2-(4-((S)-2-((R)-3-метилпирролидин-1-ил)пропокси)фенил)-2Н-хромен-6-ол
69		3-(4-Гидрокси-3-(трифторметил)фенил)-4-метил-2-(4-((S)-2-((R)-3-метилпирролидин-1-ил)пропокси)фенил)-2Н-хромен-6-ол

В некоторых воплощениях фармацевтически приемлемая соль соединения включает фармацевтически приемлемую соль любого из соединений в приведенной выше таблице.

Синтез соединений.

Соединения, описанные здесь, синтезированы с использованием стандартных синтетических методов или используя способы, известные в данной области, в сочетании с методами, описанными здесь. В дополнение растворители, температура и другие условия реакции, представленные здесь, могут варьироваться. Исходные вещества, использованные для синтеза указанных соединений, либо синтезированы, либо получены из коммерческих источников, таких как, но не ограничиваясь, Sigma-Aldrich, Fluka, Acros Organics, Alfa Aesar и тому подобные. Описанные здесь соединения и другие родственные соединения, имеющие различные заместители, синтезированы с использованием методов и материалов, описанных в настоящем документе или иначе известных, в том числе из March, *Advanced Organic Chemistry* 4th Ed., (Wiley 1992); Carey и Sundberg, *Advanced Organic Chemistry* 4th Ed., Vols. A и B (Plenum 2000, 2001) и Green и Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis* 3rd Ed., (Wiley 1999). Общие методы получения соединений могут быть изменены с помощью соответствующих реагентов и условий для введения различных фрагментов, найденных в формулах, предусмотренных здесь. В некоторых воплощениях соединения получают, как описано на следующих схемах.

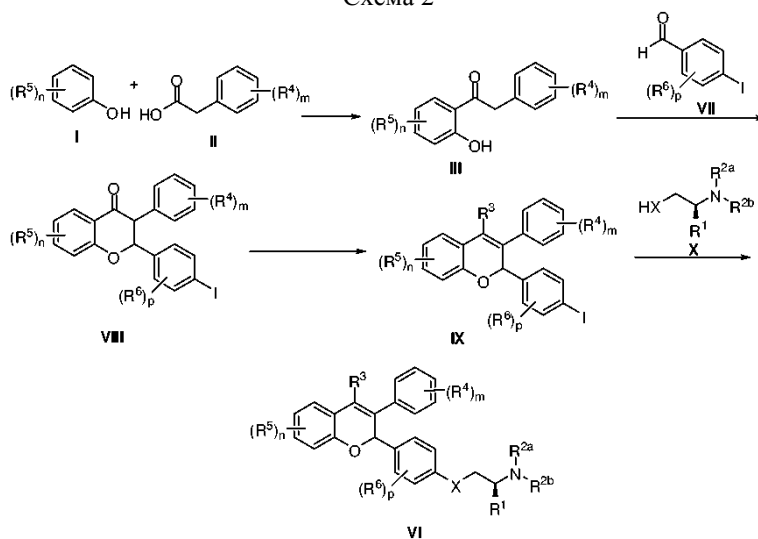
Схема 1



Обработка фенолов структуры I с помощью фенилуксусных кислот структуры II в присутствии подходящей кислоты Льюиса в подходящем растворителе обеспечивает кетоны структуры III. В некоторых воплощениях подходящая кислота Льюиса представляет собой BF₃-Et₂O. В некоторых воплощениях подходящий растворитель представляет собой толуол. В некоторых воплощениях реакцию нагревают. В некоторых воплощениях реакцию нагревают до 90°C в течение 2 ч. Кетоны структуры III взаимодействуют с бензальдегидами структуры IV в присутствии подходящего основания и подходящего растворителя, что дает соединения структуры V. В некоторых воплощениях подходящее основание представляет собой пиперидин и 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен (DBU). В некоторых воплощениях подходящий растворитель представляет собой втор-бутанол и/или изопропанол. В некоторых воплощениях кетоны структуры III взаимодействуют с бензальдегидами структуры IV в присутствии пиперидина, DBU во втор-бутаноле при кипячении в течение 3 ч и затем добавляют изопропанол и реакцию перемешивают при комнатной температуре в течение 1-3 дней. Соединения структуры V обрабатывают с помощью подходящего металлоорганического реагента, что дает третичные спирты, которые затем дегидратируют, что дает хромены структуры VI. В некоторых воплощениях подходящий металлоорганический реагент представляет собой R³-Li или R³-MgCl. В некоторых воплощениях подходящий металлоорганический реагент представляет собой метиллитий, метилмагний-хлорид или метилмагний-бромид. В некоторых воплощениях соединения структуры V растворяют в тетрагидрофуране и обрабатывают метиллитием при от -78°C до комнатной температуры в течение 1 ч или метилмагний-хлоридом при от 0°C до комнатной температуры в течение 2 ч. Полученный третичный спирт затем обрабатывают с помощью смеси уксусная кислота/вода, чтобы элиминировать до хромена.

В некоторых воплощениях соединения получают, как описано на схеме 2.

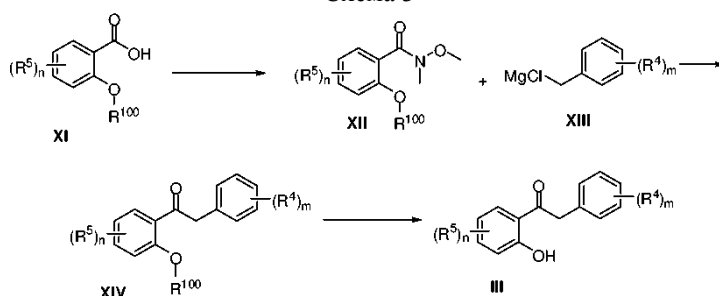
Схема 2



В некоторых воплощениях кетоны структуры III получают, как описано на схеме 1, которые затем взаимодействуют с 4-галогенбензальдегидами структуры VII в присутствии подходящего основания и подходящего растворителя, что дает соединения структуры VIII. В некоторых воплощениях подходящее основание представляет собой пиперидин и 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен (DBU). В некоторых воплощениях подходящий растворитель(и) представляет собой втор-бутанол и изопропанол. Соединения структуры VIII затем обрабатывают с помощью подходящего металлоорганического реагента с последующей дегидратацией третичного спирта, что дает хромены структуры IX. В некоторых воплощениях подходящий металлоорганический реагент представляет собой R³-Li или MgCl-R³. В некоторых воплощениях соединения структуры VIII взаимодействуют с CsF и CF₃TMS в подходящем растворителе при комнатной температуре с последующим удалением защитной TMS группы и дальнейшей дегидратацией конечного третичного спирта, что дает хромены структуры IX, где R³ представляет собой -CF₃. Хромены

структуры IX затем взаимодействуют с аминсоединениями структуры X в условиях реакции Ульмана, что дает хромены структуры VI. Условия реакции Ульмана включают использование солей меди. В некоторых воплощениях условия реакции Ульмана включают использование CuI, CS₂CO₃ и бутиронитрила с нагреванием приблизительно до 125°C. В некоторых воплощениях условия реакции Ульмана включают использование CuI, бипиридина и K₂CO₃ с нагреванием приблизительно до 140°C. В некоторых других воплощениях условия реакции Ульмана включают использование CuI, карбоната калия и бутиронитрила с нагреванием приблизительно до 125°C в течение приблизительно 5 дней. В некоторых воплощениях кетоны структуры III получают, как описано на схеме 3.

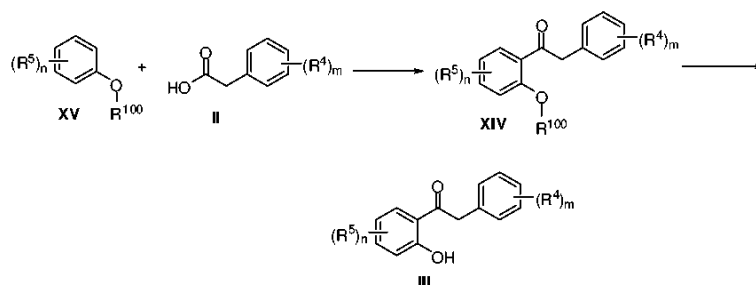
Схема 3



Соединения бензойной кислоты структуры XI превращают в амид Вейнреба структуры XII. В некоторых воплощениях соединения бензойной кислоты структуры XI обрабатывают с помощью оксалилхлорида, диметилформамида (ДМФА), дихлорметана (ДХМ) при комнатной температуре в течение 2 ч с последующей обработкой с помощью триэтиламина (Et₃N), N,O-диметилгидроксиламин-HCl, ДХМ, при от 0°C до комнатной температуры в течение 1 ч, что дает амид Вейнреба структуры XII. Амид Вейнреба структуры XII затем обрабатывают с помощью подходящих металлоорганических реагентов структуры XIII, что дает кетоны структуры XIV. В некоторых воплощениях R¹⁰⁰ защитная группа фенола. В некоторых воплощениях R¹⁰⁰ представляет собой метил. В некоторых воплощениях, когда R¹⁰⁰ представляет собой метил, то кетоны структуры XIV обрабатывают с помощью ВВг₃, ДХМ, при температуре от -78 до 0°C в течение приблизительно 30 мин, что дает кетоны структуры III.

В некоторых воплощениях кетоны структуры III получают, как описано на схеме 4.

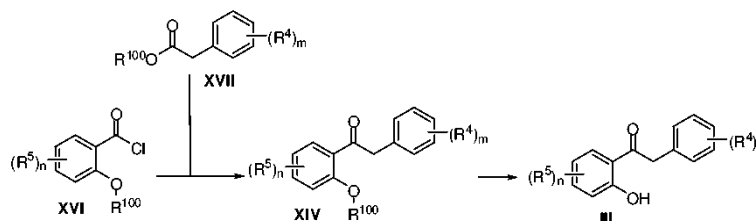
Схема 4



В некоторых воплощениях подходяще защищенные фенолы структуры XV обрабатывают с помощью полифосфорной кислоты и фенилуксусных кислот структуры II, что дает кетоны структуры XIV. В некоторых воплощениях R¹⁰⁰ представляет собой защитную группу фенола. В некоторых воплощениях R¹⁰⁰ представляет собой метил. Кетоны структуры XIV затем преобразуют в кетоны структуры III, как указано на схеме 3.

В некоторых воплощениях кетоны структуры III получают, как описано на схеме 5.

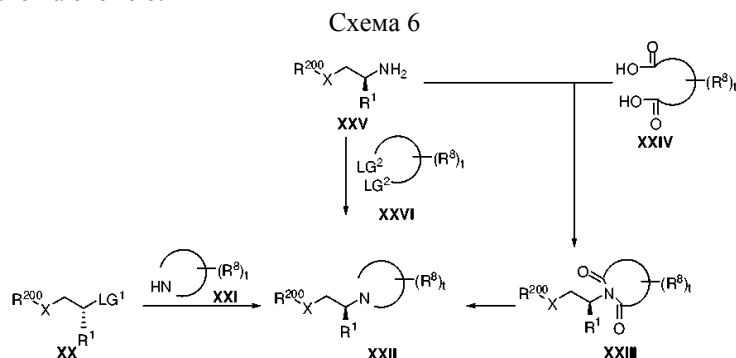
Схема 5



Алкиловые эфиры фенилуксусных кислот, такие как соединения структуры XVII, обрабатывают с помощью подходящего основания и затем подвергают взаимодействию с хлорангидами структуры XVI, что дает кето-эфиры, которые декарбоксилируют, что дает кетоны структуры XIV. В некоторых воплощениях R¹⁰⁰ представляет собой алкил. В некоторых воплощениях R¹⁰⁰ представляет собой метил. В некоторых воплощениях подходящее основание представляет собой бис-(триметилсилил)амид лития (LiHMDS). В некоторых воплощениях соединения структуры XVII обрабатывают с помощью LiHMDS в тетрагидрофуране при -78°C в течение приблизительно 15 мин и затем подвергают взаимодействию с

хлорангидридами структуры XVI при -78°C в течение приблизительно 1 ч. В некоторых воплощениях декарбоксилирование кето-эфира осуществляют, используя условия декарбоксилирования Krapcho. В некоторых воплощениях, используя условия декарбоксилирования Krapcho, включают диметилсульфоксид, солевой раствор с нагреванием приблизительно до 150°C в течение приблизительно 5 ч. Другие условия карбоксилирования включают использование концентрированной соляной кислоты в этаноле при 130°C в течение приблизительно 3 ч. R^{100} затем удаляют из кетонов структуры XIV, как описано на схеме 3, что дает кетоны структуры III.

В некоторых воплощениях, когда R^{2a} и R^{2b} , взятые вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют замещенный или незамещенный гетероцикл, замещенный или незамещенный гетероцикл получают, как описано на схеме 6.



В некоторых воплощениях замещенные или незамещенные гетероциклы структуры XXI взаимодействуют с соединениями структуры XX, где LG^1 представляет собой уходящую группу, что дает соединения структуры XXII. В некоторых воплощениях замещенные или незамещенные гетероциклы структуры XXI взаимодействуют с соединениями структуры XX в присутствии триэтиламина, дихлорметана, при комнатной температуре или в присутствии K_2CO_3 , ацетонитрила, при комнатной температуре. В некоторых воплощениях R^{200} представляет собой подходящую защитную группу для X. В некоторых воплощениях X представляет собой кислород.

Альтернативно, взаимодействие аминов структуры XXV с активированными алканами структуры XXVI, где LG^2 представляет собой подходящую уходящую группу, дает соединения структуры XXII. Подходящие уходящие группы включают хлор, бром, иод, тозилат, мезилат и трифлат.

Альтернативно, взаимодействие дикислот структуры XXIV, где LG^3 представляет собой $-\text{OH}$, с уксусным ангидридом при температуре приблизительно 85°C в течение приблизительно 30 мин обеспечивает ангидрид, который затем обрабатывают аминами структуры XXV, а затем уксусным ангидридом, что дает имиды структуры XXIII. Имиды структуры XXIII затем восстанавливают, что обеспечивает амины структуры XXII.

В одном аспекте соединения формул (I)-(XII) или (XIII) синтезированы, как описано в примерах.

В описании группы и заместители выбираются специалистом в этой области так, чтобы обеспечить стабильные остатки и соединения.

Подробное описание методик, применимых для создания защитных групп и их удаления, описанных в Greene и Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd Ed., John Wiley & Sons, New York, NY, 1999, и Kocienski, *Protective Groups*, Thieme Verlag, New York, NY, 1994, которые включены здесь в качестве ссылки для данного описания.

Дополнительные формы соединения.

В одном аспекте соединения формул (VI), (VIII), (IX) обладают одним или более стереоцентров и каждый стереоцентр существует независимо в любой конфигурации R или S. Соединения, представленные здесь, включают в себя все диастереомерные, энантиомерные и эпимерные формы, а также соответствующие смеси. Соединения и методы, предоставляемые здесь, включают все цис-, транс-, син-, анти-, (E)- и (Z)-изомеры, а также соответствующие смеси. В некоторых воплощениях соединения получают в виде их индивидуальных изомеров путем взаимодействия рацемической смеси соединений с оптически активным разделяющим агентом с образованием пары диастереомерных соединений/солей, разделяя диастереомеры и выделяя оптически чистые энантиомеры. В некоторых воплощениях разделение энантиомеров проводят, используя ковалентные диастереомерные производные соединений, описанных здесь.

В другом воплощении диастереомеры разделяют с помощью методик расщепления/разделения, основанных на различиях в растворимости. В других воплощениях разделение диастереомеров осуществляется с помощью хроматографии или путем образования диастереомерных солей и разделением их путем перекристаллизации, или хроматографии, или комбинации этих методов; Jean Jacques, Andre Collet, Samuel H. Wilen, *Enantiomers, Racemates and Resolutions*, John Wiley and Sons, Inc., 1981. В некоторых воплощениях стереоизомеры получают путем стереоселективного синтеза.

Композиции и методы, описанные здесь, включают использование аморфных форм, а также кри-

сталлических форм (также известные как полиморфы). В одном аспекте соединения, описанные здесь, находятся в виде фармацевтически приемлемых солей. Кроме того, активные метаболиты этих соединений обладают одним и тем же видом активности и входят в область применения настоящего изобретения. Кроме того, описанные здесь соединения могут существовать как в несольватированной, так и в сольватированной формах с фармацевтически приемлемыми растворителями, такими как вода, этанол и тому подобные. Сольватированные формы соединения, представленные здесь, также рассматриваются как раскрытые в настоящем изобретении.

В некоторых воплощениях соединения, описанные здесь, получают в виде пролекарства. "Пролекарство" относится к агенту, которое превращается в исходное лекарственное вещество *in vivo*. Пролекарства часто бывают полезными, в некоторых ситуациях они могут легче вводиться в отличие от исходного лекарственного вещества. Они могут быть, например, биоактивными для перорального введения, если исходное лекарственное вещество таковым не является. Пролекарство может также обладать улучшенной растворимостью в фармацевтической композиции в отличие от исходного лекарственного вещества. В некоторых воплощениях дизайн пролекарств увеличивает эффективность растворения в воде. Примеры, без ограничения, пролекарств представляют собой соединения, описанные здесь, которые входят в виде эфира ("пролекарство"), но затем метаболически гидролизуются, обеспечивая активное вещество. В некоторых воплощениях активное вещество представляет собой фенольное соединение, как описано здесь. Еще одним примером пролекарства может служить короткий пептид (полиаминокислоты), связанный с кислотной группой, где пептид метаболизируется, чтобы выявить активную часть. В некоторых воплощениях при *in vivo* введении пролекарство химически превращается в биологически, фармацевтически или терапевтически активную форму соединения. В некоторых воплощениях пролекарство ферментативно метаболизируется в одну или несколько стадий или превращений в биологически, фармацевтически или терапевтически активную форму соединения.

Пролекарства соединений, описанных здесь, включают, но не ограничиваются, простые эфиры, сложные эфиры, карбонаты, тиокарбонаты, N-ацилпроизводные, N-ацилоксиалкил производные, кватернизированные производные третичных аминов, N-основания Манниха, основания Шиффа, аминокислотные конъюгаты, эфиры фосфорной кислоты и эфиры сульфокислот; см., например, Design of Prodrugs, Bundgaard, A. Ed., Elsevier, 1985 and Method in Enzymology, Widder, K. et al., Ed.; Academic, 1985, vol. 42, p. 309-396; Bundgaard, H. "Design and Application of Prodrugs" in A Textbook of Drug Design and Development, Krosgaard-Larsen and H. Bundgaard, Ed., 1991, Chapter 5, p. 113-191 and Bundgaard, H., Advanced Drug Delivery Review, 1992, 8, 1-38, каждый из которых включен здесь в качестве ссылки. В некоторых воплощениях гидроксильная группа в соединениях описанных здесь используется для образования пролекарства, где гидроксильная группа включена в ацилоксиалкиловый эфир, алкоксикарбонилоксиалкиловый эфир, алкиловый эфир, ариловый эфир, эфиры фосфорной кислоты, сложные эфиры сахаров, простые и тому подобные.

В другом воплощении соединения, описанные здесь, являются изотопно мечеными (например, с помощью радиоизотопных) или с помощью других средств, включая, но не ограничиваясь, использование флуоресцентных или хромофорных фрагментов, биолюминесцентных меток или хемилюминесцентных меток.

Соединения, описанные здесь, включают изотопно меченные соединения, которые идентичны тем, которые перечислены в различных формулах и структурах, представленных здесь, за исключением того, что один или несколько атомов заменены атомом, имеющим атомную массу или массовое число, отличное от атомной массы или массового числа, наиболее часто встречающейся в природе. Примеры изотопов, которые могут быть включены в настоящие соединения, включают изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, фтора и хлора, такие как, например, ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{35}S , ^{18}F , ^{36}Cl . В одном аспекте изотопно меченные соединения, описанные здесь, например те, в которые включены радиоактивные изотопы, такие как ^3H и ^{14}C , являются полезными для анализа распределения в тканях лекарственного средства и/или субстрата. В одном аспекте замещение изотопом, таким как дейтерий, обеспечивает определенные терапевтические преимущества, вытекающие из большей метаболической стабильности, такие как, например, повышение периода полураспада *in vivo* или снижение требуемой дозировки.

В дополнительных или других воплощениях соединения, описанные здесь, метаболизируются при введении в организм нуждающегося в этом, что обеспечивает метаболит, который затем используется для достижения требуемого эффекта, в том числе требуемого терапевтического эффекта.

"Фармацевтически приемлемый", как описано здесь, относится к веществу, такому как носитель или разбавитель, который не уничтожает биологическую активность или свойства соединения и является относительно нетоксичным, т.е. вещество может быть введено субъекту, не вызывая нежелательных биологических эффектов или взаимодействующих негативным образом с любым из компонентов композиции, в которой оно содержится.

Термин "фармацевтически приемлемая соль" относится к составу соединения, который не вызывает значительного раздражения в организме, которому он вводится, и не уничтожает биологическую активность и свойства соединения. В некоторых воплощениях фармацевтически приемлемые соли получают путем взаимодействия соединения формулы (VI), (VIII), (IX) с кислотами. Фармацевтически приемлемые

соли также получают путем взаимодействия соединения с основанием с образованием соли.

Соединения, описанные здесь, могут быть получены как и/или использованы в виде фармацевтически приемлемых солей. Типы фармацевтически приемлемых солей включают, но не ограничиваются следующим: (1) кислотно-аддитивные соли, образованные взаимодействием соединения в форме свободного основания с фармацевтически приемлемой неорганической кислотой с образованием соли, такой как, например, соль соляной кислоты, соль бромисто-водородной кислоты, соль серной кислоты, соль фосфорной кислоты, соль метафосфорной кислоты и тому подобных, или с органической кислотой с образованием соли, такой как, например, соль уксусной кислоты, соль пропионовой кислоты, соль капроновой кислоты, соль циклопентанпропионовой кислоты, соль гликолевой кислоты, соль пировиноградной кислоты, соль молочной кислоты, соль малоновой кислоты, соль янтарной кислоты, соль яблочной кислоты, соль малеиновой кислоты, соль фумаровой кислоты, соль трифторуксусной кислоты, соль винной кислоты, соль лимонной кислоты, соль бензойной кислоты, соль 3-(4-гидроксibenзоил)бензойной кислоты, соль коричной кислоты, соль миндальной кислоты, соль метансульфонокислоты, соль этансульфонокислоты, соль 1,2-этансульфонокислоты, соль 2-гидроксиэтансульфонокислоты, соль бензолсульфонокислоты, соль толуолсульфонокислоты, соль 2-нафталинсульфонокислоты, соль 4-метилбисцикло-[2.2.2]окт-2-ен-1-карбоновой кислоты, соль глюкогептоновой кислоты, соль 4,4'-метилен-(3-гидрокси-2-ен-1-карбоновой кислоты), соль 3-фенилпропионовой кислоты, соль триметилуксусной кислоты, соль трет-бутилуксусной кислоты, соль лаурилсульфата (натриевая соль серной кислоты), соль глюконовой кислоты, соль глутаминовой кислоты, соль гидроксинафтойной кислоты, соль салициловой кислоты, соль стеариновой кислоты, соль муконовой кислоты, соль масляной кислоты, соль фенилуксусной кислоты, соль фенилмасляной кислоты, соль вальпроевой кислоты и т.п., (2) соли, образованные, когда кислотный протон в исходном соединении заменяется на ион металла, например на ион щелочных металлов (например, соли лития, соли натрия или соли калия), на ион щелочно-земельных металлов (например, соли магния или соли кальция) или ион алюминия (например, соли алюминия). В некоторых случаях соединения, описанные здесь, могут координироваться с органическим основанием с образованием соли, такой как, но не ограничиваясь, соль этаноламина, соль диэтанолламина, соль триэтанолламина, соль трометамина, соль N-метилглюкамина, соль дициклогексиламина или соль трис-(гидрокси)метил)метиламина. В других случаях соединения, описанные здесь, могут образовывать соли с аминокислотами, такими как, но не ограничиваясь, соль аргинина, соль лизина и тому подобные. Приемлемые неорганические основания используются для формирования соли с соединениями, которые содержат кислые протоны, включают, но не ограничиваются, гидроксид алюминия, гидроксид кальция, гидроксид калия, карбонат натрия, гидроксид натрия и тому подобные.

Следует иметь в виду, что ссылка на фармацевтически приемлемые соли включает формы с присоединением растворителя. Сольваты содержат либо стехиометрическое, либо нестехиометрическое количество растворителя, и могут быть образованы в процессе кристаллизации с фармацевтически приемлемыми растворителями, такими как вода, этанол и тому подобные. Гидраты образуются, когда растворителем является вода, или алкоголяты образуются, когда растворителем является спирт. Сольваты соединений, описанных здесь, могут быть легко получены или образованы в процессах, описанных здесь. Кроме того, соединения, представленные здесь, могут существовать как в несольватированных, так и в сольватированных формах.

Некоторые термины.

Если не указано иное, следующие термины, используемые в этом изобретении, в том числе в описании изобретения и формуле изобретения, имеют определения, приведенные ниже. Если не указано иное, используются общепринятые методы масс-спектропии, ЯМР, ВЭЖХ, белковой химии, биохимии, технологии рекомбинантной ДНК и фармакологии. В данном изобретении использование "или" или "и" означает "и/или", если не указано иное. Кроме того, использование термина "включая", как и другие формы, такие как "включать", "включает" и "включено", не является ограничивающим. Заголовки разделов используются здесь в организационных целях и не должны рассматриваться как ограничивающие описываемый предмет.

Группа "алкил" относится к алифатической углеводородной группе. Алкильная группа является насыщенной или ненасыщенной. Алкильный фрагмент, насыщенный или ненасыщенный, может быть прямой или разветвленной цепью. Группа "алкил" может иметь от 1 до 6 атомов углерода (всякий раз, когда он употребляется здесь, числовой диапазон такой, как "с 1 по 6", относится к каждому целому числу в заданном диапазоне, например "1 до 6 атомов углерода" означает, что алкильная группа может состоять из 1 атома углерода, 2 атомов углерода, 3 атомов углерода и т.д., вплоть до 6 атомов углерода, хотя существующее определение, таким образом, охватывает использование термина "алкил", где не обозначен числовой диапазон). В одном аспекте алкил выбран из группы, включающей метил, этил, пропил, изопропил, n-бутил, изобутил, втор-бутил и трет-бутил. Типичные алкильные группы включают, но никоим образом не ограничиваются ими, метил, этил, пропил, изопропил, бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, пентил, неопентил, гексил, аллил, винил, ацетилен, бут-2-енил, бут-3-енил и тому подобные. Термин "алкилен" относится к двухвалентному алкильному радикалу. Любая из указанных выше одновалентных алкильных групп может стать алкиленовой путем удаления второго атома водорода из алкила.

Типичные алкиленовые группы включают, но не ограничиваются ими, $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}-\text{CH}_2-$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ и тому подобные.

Группа "алкокси" относится к группе (алкил)O-, где алкил имеет значение, как определено выше.

Термин "алкиламин" относится к группе $-\text{N}(\text{алкил})_x\text{H}_y$, где x и y выбирают из группы x=1, y=1 и x=2, y=0.

Термин "ароматический" относится к плоскому кольцу, имеющему делокализованную π -электронную систему, содержащую $4n+2\pi$ электронов, где n представляет собой целое число. Ароматические являются необязательно замещенными. Термин "ароматические" включает в себя как карбоциклический арил ("арил", например фенил), так и гетероциклический арил (или "гетероарил" или "гетероароматический") группы (например, пиридин). Этот термин включает моноциклические или конденсированные полициклические кольцевые (т.е. кольца, которые разделяют соседние пары атомов углерода) группы.

Термин "карбоциклический" или "карбоцикл" относится к кольцу или кольцевой системе, где атомы, образующие основу кольца, все представляют собой атомы углерода. Термин, таким образом, различает карбоциклические и гетероциклические кольца, в которых основное кольцо содержит по меньшей мере один атом, который отличается от углерода.

Как используется здесь термин "арил" относится к ароматическому кольцу, в котором каждый из атомов, образующих кольцо представляет собой атом углерода. Арильные группы необязательно могут быть замещены. В одном аспекте арил представляет собой фенил или нафталинил. В другом аспекте арил представляет собой фенил. В одном аспекте арил представляет собой C_6 - C_{10} арил. В зависимости от структуры арильная группа может быть монорадикалом или бирадикалом (т.е. ариленовая группа).

Термин "циклоалкил" относится к моноциклическому или полициклическому алифатическому, не ароматическому радикалу, в котором каждый из атомов, образующих кольцо (т.е. скелетные атомы) представляют собой атомы углерода.

Циклоалкил может быть насыщенным, ненасыщенным или частично ненасыщенным.

Циклоалкилы могут быть сопряжены с ароматическим кольцом, и точка присоединения находится на атоме углерода, который не является атомом углерода ароматического кольца. Циклоалкильные группы включают группы, имеющие от 3 до 10 атомов в кольце. В некоторых вариантах циклоалкильные группы выбираются из циклопропила, циклобутила, циклопентила, циклопентенила, циклогексила, циклогексенила, циклогептила и циклооктила. Циклоалкильные группы могут быть замещенными или незамещенными. В зависимости от структуры циклоалкильная группа может представлять собой монорадикал или бирадикал (т.е. циклоалкиленовая группа, такая как, но не ограничиваясь, циклопропан-1,1-диил, циклобутан-1,1-диил, циклопентан-1,1-диил, циклогексан-1,1-диил, циклогексан-1,4-диил, циклогептан-1,1-диил и т.п.). В одном аспекте циклоалкил представляет собой C_3 - C_6 циклоалкил.

Термин "гало" или, альтернативно, "галоген" или "галоид" означает фтор, хлор, бром или иод.

Термин "фторалкил" относится к алкилу, у которого один или более атомов водорода замещены на атом фтора. В одном аспекте фторалкил представляет собой C_1 - C_6 фторалкил.

Термин "связь" или "одинарная связь" относится к химической связи между двумя атомами или двух фрагментов, когда атомы, соединенные связью, считаются частью большей подструктуры. В одном аспекте, когда группа, описанная здесь, представляет собой связь, упомянутая группа отсутствует, позволяя тем самым связи быть созданной между остальными определенными группами.

Термин "фрагмент" относится к определенному сегменту или функциональной группе молекулы. Химические остатки часто распознаются как химические элементы, встроенные в систему или присоединенные к молекуле.

В некоторых воплощениях соединения, представленные здесь, обладают одним или несколькими стереоцентрами, и каждый из стереоцентров существует как в R- так и S-конфигурации. Соединения, представленные здесь, включают все диастереомерные, энантиомерные и эпимерные формы, а также их соответствующие смеси. Стереизомеры получают, если необходимо, методами, такими как стереоселективный синтез и/или разделение стереоизомеров с помощью хиральных хроматографических колонок.

Способы и составы, описанные здесь, включают в себя использование N-оксидов (если необходимо), кристаллические формы (также известные как полиморфы) или фармацевтически приемлемые соли соединений, имеющих структуру формул (VI), (VIII), (IX), а также активные метаболиты этих соединений одного и того же вида активности. В некоторых случаях соединения могут существовать в виде таутомеров. Все таутомеры включены в объем соединений, представленных здесь. В некоторых воплощениях соединения, описанные здесь, существуют в сольватированных формах с фармацевтически приемлемыми растворителями, такими как вода, этанол и тому подобные. В других воплощениях соединения, описанные здесь, существуют в несольватированном виде.

Термин "приемлемый" в отношении состава, композиции или ингредиента, как используется здесь, означает не имеющие постоянного негативного влияния на общее состояние здоровья пациента, подвергаемого лечению.

Термин "модулировать", как используется здесь, означает взаимодействие с мишенью прямо или

косвенно с тем, чтобы изменить активность мишени, в том числе, только в качестве примера, в целях повышения активности мишени, в целях ингибирования деятельности мишени, в целях ограничения активности мишени или расширения активности мишени.

Термин "модулятор", используемый здесь, относится к молекуле, которая взаимодействует с мишенью прямо или косвенно. Взаимодействия включают, но не ограничиваются ими, взаимодействие агониста, частичного агониста, обратного агониста, антагониста, деструктора или их комбинации. В некоторых воплощениях модулятор представляет собой антагонист. В некоторых воплощениях модулятор представляет собой деструктор.

"Селективный модулятор рецептора эстрогена" или "SERM", используемый здесь, относится к молекуле, которая дифференциально модулирует активность рецепторов эстрогена в различных тканях. Например, в некоторых воплощениях, SERM отображает антагонистическую активность ЭР в некоторых тканях и агониста ЭР в других тканях. В некоторых воплощениях, SERM отображает антагонистическую активность ЭР в некоторых тканях и минимальную или отсутствие активности агониста ЭР в других тканях. В некоторых воплощениях, SERM отображает антагонистическую активность ЭР в тканях молочной железы, яичников, тканей эндометрия и/или тканей шейки матки, но минимальную или отсутствие активности агониста ЭР в тканях матки.

Термин "антагонист", используемый здесь, относится к небольшой молекуле агента, который связывается с ядерным рецептором гормона, а затем уменьшает индуцированную агонистами транскрипционную активность ядерных рецепторов гормонов.

Термин "агонист", используемый здесь, относится к небольшой молекуле агента, который связывается с ядерным рецептором гормона и впоследствии увеличивает транскрипционную активность ядерных гормональных рецепторов в отсутствие указанного агониста.

Термин "обратный агонист", используемый здесь, относится к небольшой молекуле агента, который связывается с ядерным рецептором гормона, а затем уменьшает основной уровень транскрипционной активности ядерных гормональных рецепторов, которая присутствует в отсутствие указанного агониста.

Термин "деструктор", используемый здесь, относится к агенту, являющемуся малой молекулой, который связывается с ядерными рецепторами гормона, а затем снижает уровни устойчивого состояния белка указанных рецепторов. В некоторых воплощениях деструктор, как описано здесь, снижает уровни устойчивого состояния рецепторов эстрогена как минимум на 10%, по меньшей мере на 20%, по меньшей мере на 30%, по меньшей мере на 40%, по меньшей мере на 50%, по меньшей мере на 60%, по меньшей мере на 65%, по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 75%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 90% или по меньшей мере на 95%. В некоторых воплощениях деструктор, как описано здесь, снижает уровень устойчивого состояния рецепторов эстрогена по крайней мере на 65%. В некоторых воплощениях деструктор, как описано здесь, снижает уровень устойчивого состояния рецепторов эстрогена по крайней мере на 85%.

Термин "селективный деструктор рецептора эстрогена" или "SERD", используемый здесь, относится к агенту, являющемуся малой молекулой, который преимущественно связывается с рецепторами эстрогена по сравнению с другими рецепторами, а затем снижает уровень устойчивого состояния рецепторов эстрогена.

Термин "ЭР-зависимый", используемый здесь, относится к заболеваниям или состояниям, которые были бы невозможны или не будут происходить в той же степени в отсутствие рецепторов эстрогена.

Термин "ЭР-опосредованный", используемый здесь, относится к заболеваниям или состояниям, которые могут возникнуть при отсутствии рецепторов эстрогена, но могут произойти в присутствии рецепторов эстрогена.

Термин "ЭР-чувствительные", как используется здесь, относится к заболеваниям или состояниям, которые были бы невозможны или не будут происходить в той же степени в отсутствие эстрогенов.

Термин "рак", используемый здесь, относится к аномальному росту клеток, которые, как правило, распространяются неконтролируемым образом и в некоторых случаях относятся к метастазированию (распространению). Виды рака включают, но не ограничиваются, солидные опухоли (такие как рак мочевого пузыря, кишечника, мозга, молочной железы, эндометрия, сердца, почек, легких, матки, лимфатической ткани (лимфома), яичников, поджелудочной железы или других эндокринных органов (щитовидной железы), простаты, кожи (меланомы или базально-клеточный рак) или гематологических опухолей (таких как лейкозы и лимфомы) на любой стадии заболевания с или без метастазов.

Дополнительные неограничивающие примеры рака включают острый лимфобластный лейкоз, острый миелобластный лейкоз, рак коры надпочечников, рак анального канала, рак аппендикса, астроцитомы, атипичную тератоид/палочковидную опухоль, базально-клеточную карциному, рак желчных протоков, рак мочевого пузыря, рак костей (остеосаркома и злокачественная фиброзная гистиоцитома), глиомы ствола головного мозга, опухоли мозга, опухоли головного и спинного мозга, рак молочной железы, бронхиальные опухоли, лимфому Беркитта, рак шейки матки, хронический лимфолейкоз, хронический миелолейкоз, рак толстой кишки, рак прямой кишки, краниофарингиому, кожную Т-клеточную лимфому, эмбриональные опухоли, рак эндометрия, эпендимобластому, эпендимому, рак пищевода, семейство опухолей саркомы Юинга, рак глаз, ретинобластому, рак желчного пузыря, рак желудка (ЖКТ), карци-

ноидные опухоли желудочно-кишечного тракта, стромальные опухоли желудочно-кишечного тракта (GIST), желудочно-кишечные стромальные опухоли, опухоли половых клеток, глиомы, лейкемию волосатых клеток, рак головы и шеи, гепатоцеллюлярный (печень) рак, лимфому Ходжкина, рак гортаноглотки, внутриглазную меланому, опухоли островков (эндокринной поджелудочной железы), саркому Капоши, рак почек, гистиоцитоз из клетки Лангерганса, рак гортани, лейкоз, острый лимфобластный лейкоз, острый миелобластный лейкоз, хронический лимфолейкоз, хронический миелолейкоз, лейкемию волосатых клеток, рак печени, рак легкого, немелкоклеточный рак легкого, мелкоклеточный рак легкого, лимфому Беркитта, кожную Т-клеточную лимфому, лимфому Ходжкина, неходжкинскую лимфому, лимфомы, макроглобулинемию Вальденстрема, медуллобластому, медуллоэпителиому, меланомы, мезотелиомы, рак полости рта, хронический миелоидный лейкоз, миелоидный лейкоз, множественную миелому, рак носоглотки, нейробластому, неходжкинскую лимфому, не-немелкоклеточный рак легкого, рак ротовой полости, рак ротоглотки, остеосаркому, злокачественную фиброзную гистиоцитому костей, рак яичников, эпителиальный рак яичников, рак зародышевой клетки яичников, опухоли яичников с низким потенциалом злокачественности опухоли, рак поджелудочной железы, папилломатоз, рак паразитовидных желез, рак полового члена, рак глотки, опухоли паренхимы шишковидной железы промежуточной степени злокачественности, пинеобластому и супратенториальные примитивные нейроэктодермальные опухоли, опухоли гипофиза, новообразования из плазматических клеток/множественную миелому, плевроролечную бластому, первичную лимфому центральной нервной системы, рак предстательной железы, рак прямой кишки, почечно-клеточный рак, ретинобластому, рабдомиосаркому, рак слюнных желез, саркому, опухоли семейства саркомы Юинга, саркому Капоши, синдром Сезари, рак кожи, немелкоклеточный рака легкого, мелкоклеточный рак кишечника, саркому мягких тканей, плоскоклеточный рак желудка, супратенториальные примитивные нейроэктодермальные опухоли, Т-клеточную лимфому, рак яичек, рак горла, тимомы и рак вилочковой железы, рак щитовидной железы, рак уретры, рак матки, саркому матки, рак влагалища, рак вульвы, макроглобулинемию Вальденстрема, опухоль Вильмса.

Термины "совместное введение" и т.п., используемые в настоящем документе, предназначены, чтобы охватить введение выбранных терапевтических агентов одному пациенту и предназначены для включения режимов лечения, в которых агенты вводят одинаковыми или различными способами введения или в одно и тоже или разное время.

Термины "эффективное количество" или "терапевтически эффективное количество", как используется здесь, относятся к достаточному количеству агентов или вводимого соединения, которое позволит ослабить в какой-то мере один или несколько симптомов заболевания или состояния, подверженного лечению. Результатом может быть снижение и/или облегчение признаков, симптомов или причин заболевания или любые другие изменения в биологической системе. Например, "эффективное количество" для терапевтического использования представляет собой количество композиции, содержащей соединение, как описано здесь, необходимое, чтобы обеспечить клинически значимое уменьшение симптомов заболевания. Соответствующее "эффективное" количество в каждом конкретном случае может быть определено с помощью методов, таких как исследование эскалации дозы. Термины "увеличить" или "увеличение", как используется здесь, означает, чтобы усилить или продлить либо активность или продолжительность желаемого эффекта. Таким образом, в отношении усиления эффекта терапевтических агентов термин "увеличение" относится к способности увеличивать или продлевать либо активность или продолжительности влияния других терапевтических агентов в системе. "Повышение эффективного количества", как используется здесь, относится к количеству, адекватному для усиления эффекта других терапевтических агентов в желаемой системе.

Термин "фармацевтическая комбинация", используемый здесь, означает продукт, получающийся в результате смешивания или объединения более чем одного активного ингредиента, и включает в себя фиксированные и нефиксированные комбинации активных ингредиентов. Термин "фиксированная комбинация" означает, что активные ингредиенты, например соединение или его фармацевтически приемлемую соль, и сопутствующий агент, оба вводятся пациенту одновременно в виде единого целого или дозы. Термин "нефиксированная комбинация" означает, что активные ингредиенты, например соединение или его фармацевтически приемлемую соль и сопутствующий агент вводят пациенту в качестве отдельных препаратов, либо одновременно, параллельно или последовательно, не имея конкретных промежуточных сроков, причем такое введение обеспечивает эффективные уровни двух соединений в организме пациента. Последнее относится также к коктейльной терапии, например введению трех или более активных ингредиентов. Термины "комплект" и "изделие" используются как синонимы.

"Метаболит" соединения, описанный здесь, представляет собой производное соединения, которое образуется в процессе того, как соединение метаболизируется. Термин "активный метаболит" относится к биологически активному производному соединения, которое образуется в процессе того, как соединение метаболизируется. Термин "метаболизм", используемый здесь, относится к сумме процессов (включая, но не ограничиваясь, реакции гидролиза и реакции, катализируемые ферментами), при которых конкретное вещество изменяется в организме. Таким образом, ферменты могут производить специфические структурные изменения в соединениях. Например, цитохром P450 катализирует различные окислительные и восстановительные реакции, в то время как уридиндифосфат-глюкуронилтрансфераза катализиру-

ет перенос активированной молекулы глюкуроновой кислоты на ароматические спирты, алифатические спирты, карбоновые кислоты, амины и свободные сульфгидрильные группы. Метаболиты соединений, описанные здесь, возможно определить либо путем введения соединений хозяину и анализа образцов ткани хозяина или путем *in vitro* инкубирования соединения с печеночными клетками и анализа конечных соединений. Термин "субъект" или "пациент" включает в себя млекопитающих. Примеры млекопитающих включают, но не ограничиваются, любой член класса млекопитающих: человека, нечеловекообразных приматов, таких как шимпанзе, и других приматов и видов обезьян; сельскохозяйственных животных, таких как крупный рогатый скот, лошади, овцы, козы, свиньи, домашние животные, такие как кролики, собаки и кошки; лабораторных животных, включая грызунов, таких как крысы, мыши и морские свинки, и тому подобное.

Термины "лечить", "лечение" или "лечение", как он использован здесь, включает облегчение, ослабление или снижение по крайней мере одного из симптомов болезни, заболевания или состояния, предотвращая дополнительные симптомы, подавляя болезнь или состояние, например задержку развития заболевания или состояния, ослабление заболевания или состояния, вызывающие регресс заболевания или состояния, снятия состояния, вызванного заболеванием или состоянием, или остановки симптомов заболевания или состояния, либо профилактически и/или терапевтически.

Способы введения.

Пригодные пути введения включают, но не ограничивают, пероральный, внутривенный, ректальный, аэрозольный, парентеральный, офтальмологический, легочный, внутримышечный, трансдермальный, вагинальный, ушной, назальный и путем местного нанесения. Кроме того, только в качестве примера парентеральное высвобождение включает внутримышечное, подкожное, внутривенное, интрамедуллярное введение через инъекции, также как инъекции внутривенные, прямые интравентрикулярные, интраперитонеальные, интралимфатические и интраназальные.

В некоторых воплощениях соединение, как описано здесь, вводят лучше локально, чем системно, например, через инъекцию соединения непосредственно в орган, часто в препаратах замедленного всасывания или в составах с замедленным высвобождением. В конкретных воплощениях составы с пролонгированным действием вводят путем имплантации (например, подкожно или внутримышечно) или путем внутримышечной инъекции. Более того, в других воплощениях препарат доставляется с помощью системы направленной доставки лекарств, например, в покрытую специфичным для органа антителом липосому. В таких воплощениях липосомы направлены на и забираются селективно органом. В еще других воплощениях, соединение, как описано здесь, обеспечивается в форме быстро высвобождающегося состава, в форме продолжительно высвобождающегося состава, или в форме промежуточно высвобождающегося состава. В еще других воплощениях соединение, описанное здесь, вводят местно.

Фармацевтические композиции/составы.

В некоторых воплощениях соединения, описанные здесь, входят в состав композиций. Фармацевтические композиции состояются в пригодной манере, используя один или более фармацевтически приемлемых неактивных ингредиентов, которые облегчают переработку активного соединения в препараты, которые могут быть использованы как фармацевтические. Подходящий состав зависит от выбранного пути введения. Обзор фармацевтических композиций, описанных здесь, может быть найден в книге, например, Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Nineteenth Ed (Easton, Pa.: Mack Publishing Company, 1995); Hoover, John E., Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania 1975; Liberman, H.A. and Lachman, L., Eds., Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Decker, New York, N.Y., 1980 and Pharmaceutical Dosage Forms и Drug Delivery Systems, Seventh Ed. (Lippincott Williams & Wilkins 1999), включенной в описание посредством отсылки.

Настоящее изобретение обеспечивает фармацевтические композиции, которые включают соединения формул (VI), (VIII), (IX) или его фармацевтически приемлемую соль и по крайней мере один фармацевтически приемлемый неактивный ингредиент. В некоторых воплощениях соединения, описанные здесь, вводят в качестве фармацевтических композиций, в которых соединение формул (VI), (VIII), (IX) или его фармацевтически приемлемую соль смешивают с другими активными ингредиентами, так как это делают в комбинированной терапии. В других воплощениях фармацевтические композиции включают другие медицинские или фармацевтические агенты, носители, адьюванты, консерванты, стабилизаторы, смачивающие агенты или эмульгирующие агенты, промоторы растворителей, соли для регулирования осмотического давления и/или буферы. В других воплощениях фармацевтические композиции включают другие фармацевтически доступные вещества.

Фармацевтические композиции, как их используют здесь, относятся к смеси соединения или их фармацевтически приемлемой соли с другими химическими компонентами (т.е. фармацевтически приемлемыми неактивными ингредиентами), такими как носители, эксципиенты, связующие, наполнители, суспендирующие агенты, отдушки, подсластители, дезинтеграторы, диспергирующие агенты, поверхностно-активные вещества, смазки, красители, разбавители, солубилизирующие агенты, увлажнители, пластификаторы, стабилизаторы, усилители проницаемости, смачивающие агенты, противопенные агенты, антиоксиданты, консерванты, или сами по себе или их комбинации. Фармацевтические композиции облегчают введение соединения млекопитающему. Терапевтически эффективное количество может варь-

роваться в широких пределах в зависимости от серьезности заболевания, возраста, относительного здоровья больного, потенциала используемого соединения и других факторов. Соединения могут быть использованы сами по себе или в комбинации с одним или более терапевтическими агентами в качестве компонентов смесей.

Фармацевтические составы, описанные здесь, вводят субъекту подходящими путями, включая, но не ограничиваясь, пероральный, парентеральный (например, внутривенный, подкожный, внутримышечный), интраназальный, буккальный, местный, ректальный или трансдермальный пути введения. Фармацевтические составы, описанные здесь, включают, но без ограничения, водные жидкие суспензии, самоэмульгирующиеся дисперсии, твердые растворы, липосомальные дисперсии, аэрозоли, твердые лекарственные формы, порошки, составы с замедленным выделением, составы с контролируемым выделением, быстро плавящиеся составы, таблетки, капсулы, пастилки, составы с отсроченным высвобождением, составы с растянутым выделением, составы с пульсирующим выделением, составы из мультичастиц и составы со смешанным, медленным и контролируемым выделением.

Фармацевтические композиции, включающие соединение формул (VI), (VIII), (IX) или его фармацевтически приемлемую соль, производят пригодным путем, таким как, только в качестве примера, путем пригодного перемешивания, растворения, гранулирования, дражирования, растирания в порошок, эмульгирования, капсулирования, уплотнения или компрессионными способами.

Фармацевтические композиции включают по крайней мере одно соединение формул ((VI), (VIII) или (IX) в качестве активного ингредиента в свободной кислотной или свободной основной форме или в фармацевтически приемлемой соли. Кроме того, способы и фармацевтические композиции, описанные здесь, включают использование N-оксидов (если возможно), кристаллических форм, аморфных фаз, так же, как активных метаболитов этих соединений, имеющих тот же тип активности. В некоторых воплощениях соединения, описанные здесь, существуют в несольватированной форме или в сольватных формах с фармацевтически приемлемыми растворителями, такими как вода, этанол и тому подобное. Сольватные формы соединения, присутствующие в описании, также определены как раскрытые здесь.

Фармацевтические композиции, описанные здесь, включающие соединения или их фармацевтически приемлемую соль, сформулированы в пригодные лекарственные формы, включая, но не ограничиваясь, водные пероральные дисперсии, жидкости, гели, сиропы, эликсиры, взвеси, суспензии, твердые пероральные лекарственные формы, составы с контролируемым высвобождением, быстро плавящиеся составы, шипучие составы, лиофилизаты, таблетки, порошки, пастилки, драже, капсулы, составы с отложенным высвобождением, составы с пролонгированным высвобождением, составы с пульсирующим высвобождением, составы из мультичастиц и смешанные составы с контролируемым и немедленным высвобождением.

Фармацевтические препараты, вводимые перорально, включают заполненные вдавливанием их в желатиновые капсулы, как в мягкие, герметичные капсулы, изготовленные из желатина и пластификатора, такого как глицерин или сорбитол. Заполненные вдавливанием капсулы содержат активные ингредиенты в смеси с наполнителем, таким как лактоза, связующими, такими как крахмалы, и/или смазками, такими как тальк или стеарат магния и, необязательно, стабилизаторами. В некоторых воплощениях капсулы, заполненные вдавливанием, не включают каких-либо других ингредиентов, кроме капсульной оболочки и активного ингредиента. В мягких капсулах активные соединения растворяют или суспендируют в подходящих жидкостях, таких как жирные масла, жидкие парафины или жидкие полиэтиленгликоли. В некоторых воплощениях добавляют стабилизаторы. Все составы для перорального введения находятся в дозах, пригодных для такого введения.

В одном аспекте твердые пероральные лекарственные формы готовят смешением соединения или его фармацевтически приемлемой соли с одним или более следующих веществ: антиоксидантов, отдушек и носителей или связующих, суспендирующих агентов, дезинтеграторов, наполнителей, поверхностно-активных веществ, солюбилизаторов, стабилизаторов, смазок, смачивающих агентов и разбавителей.

В некоторых воплощениях твердые лекарственные формы, раскрытые здесь, находятся в виде таблеток (включая суспендируемые таблетки, быстрорастворимые таблетки, мелкоизмельченные таблетки, быстрорастворимые таблетки, шипучие таблетки или капсулы), пастилок, порошков, капсул, твердых дисперсий, твердых растворов, биоразлагаемых дозированных форм, составов с контролируемым высвобождением, дозированных форм с пульсирующим высвобождением, дозированных форм из мультичастиц, шариков, пеллет, гранул. В других воплощениях фармацевтический состав находится в форме порошка. В еще одних воплощениях фармацевтический состав находится в форме таблетки. В других воплощениях фармацевтический состав находится в форме капсулы. В некоторых воплощениях твердые лекарственные формы, например таблетки, шипучие таблетки и капсулы, готовят путем смешения частиц соединения или его фармацевтически приемлемой соли, с одним или более наполнителями для образования основной смеси композиции. Основная смесь представляет собой готовую, разделенную на равноэффективные стандартные лекарственные формы, такие как таблетки, пастилки и капсулы. В некоторых воплощениях индивидуальная дозировка включает пленочное покрытие. Такие составы изготавливают с помощью пригодной техники.

Пригодная для составов техника включает, например, один или комбинацию способов: (1) сухое смешивание, (2) прямое прессование, (3) помол, (4) сухая или неводная грануляция, (5) мокрая грануляция или (6) плавка. Другие способы включают, например, сушку распылением, плоское покрытие, грануляцию расплавом, грануляцию, сушку распылением или покрытие оболочкой в псевдооживленном слое (например, покрытие типа "wurstler"), тангенциальное покрытие, поверхностное распыление, таблетирование, экструзия и тому подобное.

В некоторых воплощениях таблетки включают пленку, окружающую окончательно спрессованную таблетку. В некоторых воплощениях пленка, которая покрывает, может обеспечить отсроченное высвобождение соединения или его фармацевтически приемлемой соли из состава. В других воплощениях пленка, которая покрывает, нацелена на облегчение пациенту приема (например, Opadry®, покрытие или сахарное покрытие). Пленочные покрытия, включая Opadry®, обычно находятся в интервале от около 1 до около 3% от массы таблетки.

Капсула может быть приготовлена, например, путем помещения базовой смеси состава соединения, описанного выше, внутрь капсулы. В некоторых воплощениях составы (неводные суспензии и растворы) помещают в мягкие желатиновые капсулы. В других воплощениях составы помещают в стандартные желатиновые капсулы и нежелатиновые капсулы, такие как содержащие НРМС. В других воплощениях состав помещают в капсулу разбрызгиванием и капсулу проглатывают целиком или капсулу раскрывают и содержимое разбрызгивают до еды на пищу.

В различных воплощениях частицы соединения или его фармацевтически приемлемой соли и один или более наполнителей подвергают сухому смешиванию и прессованию в массу, такую как таблетка, с твердостью, достаточной для обеспечения фармацевтической композиции, которая существенно распадается в течение менее чем 30, менее чем примерно 35, менее чем примерно 40, менее чем примерно 45, менее чем примерно 50, менее чем примерно 55 или менее чем примерно 60 мин после перорального введения.

В еще других воплощениях готовят также шипучие порошки. Шипучие соли используют для диспергирования лекарств в воде для перорального введения. В некоторых воплощениях фармацевтические твердые пероральные лекарственные формы составляют таким образом, что обеспечивает контролируемое выделение активного соединения. Контролируемое высвобождение относится к высвобождению активного соединения из лекарственной формы, в которую оно составлено, согласно желаемому профилю в продолжительный период времени. Контролируемые профили высвобождения включают, например, профили подкожного высвобождения, пролонгированного высвобождения, пульсирующего высвобождения и отсроченного высвобождения. В противоположность немедленному высвобождению композиций контролируемое высвобождение композиций позволяет поставлять агент субъекту в течение продолжительного периода времени согласно заданному заранее профилю. Такие скорости высвобождения могут обеспечить терапевтически эффективные уровни агента в течение длительного периода времени и тем самым обеспечить более длительный период фармакологического ответа при минимизации побочных эффектов по сравнению с побочными эффектами лекарственных форм быстрого высвобождения. Такие более длительные периоды ответа обеспечивают присущие множественные преимущества, которые не могут быть достигнуты с помощью быстро действующих препаратов с немедленным высвобождением. В некоторых воплощениях твердые лекарственные формы, описанные здесь, составляют как покрытые лекарственные формы с отложенным высвобождением в кишечнике, т.е. как пероральная форма фармацевтической композиции, описанной здесь, в которой используется энтеросолюбильное покрытие для активизации высвобождения в тонкой кишке или в толстой кишке. В одном аспекте лекарственная форма с энтеросолюбильным покрытием представляет собой полученную прессованием, или плавлением, или экструзией таблетку/форму (с покрытием или без), содержащую гранулы, порошок, пастилки, шарики или частицы активного ингредиента и/или других компонентов композиции, которые сами могут быть с покрытием или без. В одном аспекте энтеросолюбильные лекарственные пероральные формы с покрытием находятся в виде капсул, содержащих пастилки, шарики или гранулы.

Пригодной техникой нанесения покрытия является напыление или промывка, которые применяют для получения покрытия. Толщина покрытия должна быть достаточной для того, чтобы быть уверенным, что пероральная дозированная форма останется неповрежденной, пока желаемая точка местного высвобождения в кишечном тракте не будет достигнута.

В других воплощениях составы, описанные здесь, доставляются, используя пульсирующую дозированную форму. Пульсирующая дозированная форма способна обеспечить одно или более немедленных высвобождений в предварительно определенные точки по времени после контрольного промежутка или в специальных точках. Примеры пульсирующих дозированных форм и способов их производства приведены в U.S. 5011692, 5017381, 5229135, 5840329 и 5837284. В одном воплощении пульсирующие лекарственные формы включают по крайней мере две группы частиц (т.е. мультичастиц), каждая содержащая состав, описанный здесь. Первая группа частиц обеспечивает, по существу, немедленную дозу активного соединения при глотании млекопитающим. Первая группа частиц может быть или без покрытия или включать покрытие и/или изоляцию. В одном аспекте вторая группа частиц содержит частицы с покры-

тием. Покрытие второй группы частиц обеспечивает отсроченный на период от около 2 до около 7 ч после глотания до высвобождения второй дозы. Пригодны покрытия для фармацевтических композиций, описанные здесь или в уровне техники.

В некоторых воплощениях фармацевтические составы, которые обеспечиваются, включают частицы соединения или его фармацевтически приемлемой соли и по крайней мере один диспергирующий агент или суспендирующий агент для перорального введения субъекту. Составы могут быть в виде порошка и/или гранул для получения суспензии и после смешения с водой получают, по существу, разовую дозу.

В одном аспекте жидкие составы дозированных форм для перорального введения находятся в форме водных суспензий, выбранных из группы, включая, но не ограничиваясь, фармацевтически приемлемые водные пероральные дисперсии, эмульсии, растворы, эликсиры, гели и сиропы; см., например, Singh et al., *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*, 2nd Ed., p. 754-757 (2002). В дополнение к частицам соединения формулы (I), жидкие лекарственные формы включают добавки, такие как (a) разрыхлители; (b) диспергенты; (c) смачивающие агенты; (d) по крайней мере один консервант; (e) загуститель; (f) по крайней мере один подсластитель и (g) по крайней мере одну отдушку. В некоторых воплощениях водные дисперсии могут дополнительно включать ингибитор кристаллизации. Буккальные составы, которые включают соединение формул (VI), (VIII) или (IX) или его фармацевтически приемлемую соль, вводят, используя различные составы, известные из уровня техники. Например, такие составы включают, но без ограничения, U.S. 4229447, 4596795, 4755386 и 5739136. В дополнение буккальные лекарственные формы, описанные здесь, могут дополнительно включать биоразлагаемый (гидролизуемый) полимерный носитель, который служит прилипанию дозированной формы к слизистой оболочке. Для буккального и подъязычного введения композиции могут принимать форму таблеток, пастилок или гелей, составленных в приемлемой манере.

В некоторых воплощениях соединения формул (VI), (VIII) или (IX) или их фармацевтически приемлемую соль готовят в виде трансдермальных дозированных форм. В одном воплощении трансдермальные составы, описанные здесь, включают по крайней мере три компонента: (1) состав соединения формул (VI), (VIII) или (IX) или его фармацевтически приемлемой соли; (2) усилитель проницаемости и (3) водный адъювант. В некоторых воплощениях трансдермальные составы включают дополнительные компоненты, такие как, но не ограничиваясь, желатирующие агенты, кремы и мази и тому подобное. В некоторых воплощениях трансдермальные составы дополнительно включают тканый или нетканый материал на обратной стороне для поддержания абсорбции и предотвращения удаления трансдермального состава с кожи. В других воплощениях трансдермальные составы, описанные здесь, могут поддерживать насыщенное или сверхнасыщенное состояние для промотирования диффузии в кожу.

В одном аспекте составы, пригодные для трансдермального введения соединения, описанные здесь, применяют устройства для трансдермальной доставки и пластыри для трансдермальной доставки и могут быть липофильными эмульсиями или буферами, водными растворами, растворенными и/или диспергированными в полимере или адгезиве. В одном аспекте такие пластыри конструируют для продолжительной, пульсирующей или принудительной доставки фармацевтических агентов. Еще дополнительно трансдермальная доставка соединения, описанного здесь, может быть выполнена с помощью электрофорезного пластыря и тому подобное. В одном аспекте трансдермальный пластырь обеспечивает контролируемую доставку активного соединения. В одном аспекте трансдермальные устройства находятся в форме бандажа, содержащего нижний слой, резервуар, содержащий соединение необязательно с носителями, необязательно контролирующей скорость барьер для доставки соединения на кожу хозяина с контролем заранее определенной скорости в течение продолжительного периода времени, и средств, охраняющих устройство на коже.

В одном аспекте соединения формул (VI), (VIII) или (IX) или его фармацевтически приемлемая соль вводится в фармацевтические композиции, пригодные для внутримышечной, подкожной или внутривенной инъекции. В одном аспекте составы, пригодные для внутримышечной, подкожной или внутривенной инъекции, включают физиологически приемлемые стерильные водные или неводные растворы, дисперсии, суспензии или эмульсии и стерильные порошки для состава стерильных инъекционных растворов или дисперсий. Примеры пригодных водных и неводных носителей, разбавителей, растворителей, или наполнителей включают воду, этанол, полиолы (пропиленгликоль, полиэтиленгликоль, глицерин, кремофор и тому подобное), растительные масла и органические эфиры, такие как этилолеат. В некоторых воплощениях составы, пригодные для подкожной инъекции, содержат добавки, такие как консерванты, увлажнители, эмульгаторы и диспергирующие агенты. Пролонгированную абсорбцию инъекционной фармацевтической формы можно получить при использовании агентов отложенной абсорбции, таких как моностеарат алюминия и желатин.

Для внутривенных инъекций соединения, описанные здесь, вводят в водные растворы, предпочтительно в физиологически приемлемых буферах, таких как раствор Ханка, раствор Рингера или физиологический солевой буфер. Для трансмукозального введения подходящие агенты усиления проницаемости, чтобы пройти барьер, используют в составе. Такие усилители проницаемости широко известны из уровня техники. Для других парентеральных инъекций пригодные составы включают водный или неводный

растворы предпочтительно с физиологически приемлемыми буферами или наполнителями. Такие наполнители известны.

Парентеральные инъекции могут включать болюсную инъекцию или продолжительное вливание. Составы для инъекции могут присутствовать в разовой дозированной форме, например, в ампулах или мультидозовом контейнере с добавленным консервантом. Фармацевтические композиции, описанные здесь, могут быть в форме, пригодной для парентеральной инъекции в качестве стерильной суспензии, раствора или эмульсии в масляном или водном наполнителе и могут содержать составные агенты, такие как суспендирующие, стабилизирующие и/или диспергирующие агенты. В одном аспекте активный ингредиент находится в виде порошка для соединения перед употреблением с пригодным наполнителем, например стерильной апиrogenной водой.

В некоторых воплощениях в качестве систем доставки для фармацевтического соединения могут быть применены такие, как, например, липосомы и эмульсии. В некоторых воплощениях композиции, обеспеченные изобретением, включают мукоадгезивный полимер, выбранный среди, например, карбоксиметилцеллюлозы, карбомера (полимер акриловой кислоты), поли(метилметакрилата), полиакриламида, поликарбофила, сополимер акриловой кислоты/бутилакрилат, алгината натрия и декстрана.

В некоторых воплощениях соединения, описанные здесь, могут быть нанесены местно и могут быть сформулированы в разнообразные композиции для местного нанесения, такие как растворы, суспензии, лосьоны, гели, пасты, медицинские палочки, бальзамы, крема и мази. Такие фармацевтические соединения могут содержать солубилизаторы, стабилизаторы, агенты, повышающие тонус, буферы и консерванты.

Способы дозирования и режимы лечения.

Способы лечения любых заболеваний или состояний, описанных здесь, у млекопитающего, нуждающегося в таком лечении, включают введение фармацевтических композиций, которые включают по крайней мере одно соединение формул (VI), (VIII) или (IX) или его фармацевтически приемлемые соли, активный метаболит, пролекарство или фармацевтически приемлемый сольват в терапевтически эффективном для указанного млекопитающего количестве. В некоторых воплощениях композиции, содержащие соединение(я), описанное(ые) здесь, вводят для профилактической и/или терапевтической обработки. В некоторых терапевтических применениях композиции вводят пациенту, который уже страдает от заболевания или состояния, в количествах, достаточных прекратить или, по крайней мере, частично задержать по крайней мере один из симптомов заболевания или состояния. Количества, эффективные для такого применения, зависят от серьезности и курса лечения заболевания или состояния, предшествующей терапии, состояния здоровья пациента, веса, ответа на лекарства, мнения врача. Терапевтически эффективные количества необязательно определяют с помощью способа, включая, но не ограничиваясь, опыт по эскалации клинической дозы.

При профилактическом применении композиции, содержащие соединения, описанные здесь, вводят пациенту, у которого подозревают заболевание или он находится в группе риска к конкретному заболеванию, расстройству или состоянию.

Такое количество определяется как "профилактически эффективная доза или количество". При этом применении точное количество зависит также от состояния здоровья пациента, веса и тому подобного. Когда применяют в отношении пациента, эффективные количества для этого использования будут зависеть от серьезности и курса лечения заболевания, расстройства или состояния, предыдущей терапии, состояния здоровья пациента, восприимчивости к лекарству и мнения врача. В одном аспекте профилактические обработки включают введение млекопитающему, который ранее проявлял по крайней мере один симптом заболевания, который лечили, и он находится в настоящий момент в ремиссии, фармацевтической композиции, содержащей соединение формул (VI), (VIII) или (IX) или его фармацевтически приемлемой соли для того, чтобы предотвратить возвращение симптомов заболевания или состояния.

В некоторых воплощениях, когда состояние пациента не улучшается, при назначениях доктора соединения вводят хронически, в течение длительного периода, включая период на протяжении всей жизни пациента для того, чтобы снизить или каким-то образом проконтролировать или уменьшить симптомы заболевания или состояния пациента.

В некоторых воплощениях, когда состояние пациента улучшается, дозу лекарства, вводимого пациенту, можно постепенно снизить или постепенно распределить на определенный период (т.е. "лекарственные каникулы"). В конкретных воплощениях длина лекарственных каникул находится между 2 днями и 1 годом, включая, тем не менее, примеры только 2, 3, 4, 5, 6, 7, 10, 12, 15, 20, 28 дней или более чем 28 дней. Понижение дозы во время лекарственных каникул составляет, тем не менее, только 10-100%, включая, тем не менее, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95 и 100%.

Если наступает улучшение состояния пациента, вводят поддерживающую дозу, если есть необходимость. Следовательно, в конкретных воплощениях дозирование или частота введения, или оба показателя понижают в зависимости от симптомов до уровня, при котором улучшение состояния, заболевания, расстройства сохраняются. В некоторых воплощениях, однако, пациенту требуется прерывистое лечение в течение долгого периода, пока вновь не произойдет уменьшение симптомов.

Количество вводимого агента, которое соответствует такому количеству, варьируется в зависимо-

сти от факторов, таких как конкретное соединение, заболевание или состояние и его серьезность, характеристики (например, вес, пол) субъекта или хозяина, который нуждается в лечении, но, тем не менее, может быть определен согласно частным обстоятельствам, относящимся к случаю, включая, например, конкретный агент, который вводят, путь введения, состояние, которое лечат, и субъект или хозяин, которого лечат.

Как правило, однако, дозы, применяемые для лечения взрослого пациента, обычно находятся в интервале 0.01-5000 мг в день. В одном аспекте дозы, применяемые для лечения взрослых пациентов, составляют примерно от 1 до примерно 1000 мг в день. В одном воплощении желательная доза находится приемлемо в виде разовой дозы или разделенные дозы вводят одновременно или через определенные интервалы, например две, три, четыре или более поддоз в день.

В одном воплощении дневная дозировка, подходящая для соединения формул (VI), (VIII) или (IX) или его фармацевтически приемлемой соли, описанного здесь, находится в интервале от около 0.01 до около 10 мг/кг веса пациента в день. В некоторых воплощениях дневная дозировка или количество активности в дозированной форме ниже или выше, чем указано в приведенных интервалах, в зависимости от числа вариантов индивидуальных режимов лечения. В различных воплощениях дневная и разовая дозировка изменяются в зависимости от числа вариантов, включая, но не ограничиваясь, активность используемого соединения, категории заболевания или состояния, которые должны быть пролечены, способ введения, требования индивидуального субъекта, серьезность заболевания или состояния, которое лечат, и мнение практикующего врача.

Токсичность и терапевтическая эффективность таких терапевтических режимов определяют исходя из стандартных фармацевтических процессов на культурах клеток и в экспериментах на животных, включая, но не ограничиваясь, определение LD₅₀ и ED₅₀. Дозовое соотношение между токсичностью и терапевтическим эффектом является терапевтическим индексом, и он выражается как отношение между LD₅₀ и ED₅₀. В некоторых воплощениях данные, полученные из опытов на клеточной культуре и опытов на животных, используют для определения терапевтически эффективных интервалов дневных доз и/или терапевтически эффективных разовых дозировок для использования у млекопитающих, включая человека. В некоторых воплощениях количество дневной дозировки соединения, описанного здесь, лежит внутри интервала циркулирующих концентраций, которые включают ED₅₀ с минимальной токсичностью. В некоторых воплощениях интервал дневной дозы и/или количество разовой дозы варьируется внутри этого интервала в зависимости от дозированной формы, применяемой для лечения и пути введения. Должно быть понятно, что режим дозирования для лечения, предотвращения или облегчения состояния(й), при котором ослабление симптомов достигается, модифицируется согласно разнообразию факторов (например, что представляет собой заболевание, расстройство или состояние, от которого субъект страдает; возраст, вес, пол, диета и медицинское состояние субъекта). Так, в некоторых случаях режим дозирования, который применяют, фактически варьируют и в некоторых воплощениях он отклоняется от режимов дозирования, приведенных здесь. Соединение формул (VI), (VIII) или (IX) или его фармацевтически приемлемая соль может применяться в комбинации с гормон-блокирующей терапией, химиотерапией, радиационной терапией, моноклональными антителами или их комбинациями. Гормон блокирующая терапия включает применение агентов, которые блокируют эстрогены или блокируют эстрогеновые рецепторы. В некоторых воплощениях гормон-блокирующая терапия включает применение модуляторов рецепторов эстрогена и/ингибиторов ароматазы. Модуляторы эстрогеновых рецепторов включают трифенилэтилен производные (например, тамоксифен, торемифен, дролоксифен, 3-гидрокситамоксифен, идоксифен, TAT-59 (фосфорилированное производное 4-гидрокситамоксифена) и GW5638 (и производное карбоновой кислоты тамоксифена)); нестероидные модуляторы рецепторов эстрогена (например, ралоксифен, LY353381 (SERM3) и LY357489); стероидные модуляторы рецепторов эстрогена (например, ICI-182,780). Ингибиторы ароматазы включают стероидные ингибиторы ароматазы и нестероидные ингибиторы ароматазы. Стероидные ингибиторы ароматазы включают, но не ограничиваются, экземестан. Нестероидные ингибиторы ароматазы включают, но не ограничиваются, анастрозол и летрозол.

Хемотерапия включает применение противораковых агентов.

Моноклональные антитела включают, но без ограничения, трастузумаб (Герцептин). В некоторых воплощениях по крайней мере один дополнительный терапевтический агент для использования в комбинации с соединением по изобретению или их фармацевтически приемлемой солью включает один или более следующих агентов: абиратерон; абареликс; адриамицин; актиномицин; ацивицин; акларубицин; акадазол гидрохлорид; акронин; адоцелезин; алдеслейкин; алемтузумаб; аллопуринол; алитретиноин; алтретамин; амбومیцин; аметантрон ацетат; аминоклутетимид; аминоклевулиновую кислоту; амифостин; амсакрин; анастрозол; антрамицин; апрепитант; триоксид мышьяка; аспарагиназу; асперлин; азацетидин; азетапу; азотомидин; батимастат; бендамустин гидрохлорид; бензодепу; бевацизумаб; бексаротен; бикалутамид; бикантрен гидрохлорид; биснафид димезилат; бизелезин; блеомицин; блеомицин сульфат; бортезомид; бреквина натрия; бропиримин; бусульфид; карциносин; калустерон; карацемид; карбетимер; карбоплатин; кармустин; карубицин гидрохлорид; карцелезин; капецитабин; цедефингол; цетуксимаб; хлорамбуцил; циролемицин; цисплатин; кладрибин; клофарабин; криснатол мезилат; циклофосфамид;

цитарабин; дакарбазин; дасатиниб; даунорубицин гидрохлорид; дакциномицин; дарбепоедин альфа; децитабин; дегареликс; денилейкин дифтитокс; дексормфлатин; дексразоксан гидрохлорид; дезагуанин; дезагуанин мезилат; диазихинон; доцетаксель; доксорубицин; доксорубицин гидрохлорид; дролоксифен; дролоксифен цитрат; дромостанолон пропионат; дуазомицин; едатрексат; эфлорнитин гидрохлорид; элсамитуцин; илтромбопаг оламин; энлоплатин; энпромаг; эпипропидин; эпирубицин гидрохлорид; эпоетин альфа; эрбулозол; эрлотиниб гидрохлорид; эсорубицин гидрохлорид; эстрамустин; эстрамустин фосфат натрия; этанидазол; этопозид; этопозид фосфат; этоприн; эверолимус; эксеместан; фадрозол гидрохлорид; фазарабин; фенретинид; филграстим; флоксуридин; флударабин фосфат; фторурацил; фторцитабин; фоскуидон; фостриecin натрия; фулвестрант; гефитиниб; гемцитабин; гемцитабин гидрохлорид; гемцитабин-цисплатин; гемтузумаб озогомицин; госерелин ацетат; гистрелин ацетат; гидроксимочевину; идарубицин гидрохлорид; ифосфамид; имофосин; ибритумомаб тиуксетан; идарубицин; ифосфамид; иматиниб мезилат; имикумод; интерлейкин II (включая рекомбинатный интерлейкин II, или rIL2), интерферон альфа-2a; интерферон альфа-2b; интерферон альфа-n1; интерферон альфа-n3; интерферон бета-1a; интерферон гамма-1b; ипроплатин; иринотекан гидрохлорид; иксабепилон; ланреотид ацетат; лапатиниб; леналидомид; летрозол; леупролид ацетат; леуковорин кальция; леупролид ацетат; левамисол; липосомаль цитарабин; лиарозол гидрохлорид; лометрексол натрия; ломустин; лозоксантрон гидрохлорид; масопрокол; майтанзин; мехлоретамин гидрохлорид; мегестрол ацетат; меленгестрол ацетат; мелфалан; меногарил; меркаптопурин; метотрексат; метотрексат натрия; метксален; метоприн; метуредеп; митиндомид; митокарцин; митокромин; митогилин; митомалцин; митомицин C; митоспер; митотан; митоксантрон гидрохлорид; микофеноликовая кислота; нандролон фенпропионат; nélарабин; нилотиниб; нокодазол; нофетумомаб; ногаламицин; офтумумаб; опрелвекин; ормаплатин; оксалиплатин; оксисуран; паклитаксел; палифермин; палоносетрон гидрохлорид; памидронат; пегфилграстим; пеметрексед динатрия; пентостатин; панитумумаб; пазопаниб гидрохлорид; реметрексед динатрия; плериксафор; пралатрексат; пегаспаргас; пелиомуцин; пентамустин; пепломустин сульфат; перфосфамид; пипоброман; пипосульфат; пироксантрон гидрохлорид; плимицин; пломестан; порфимер натрия; порфирамицин; преднимустин; прокарабазин гидрохлорид; пуромидин; пуромидин гидрохлорид; пирозофуридин; квинакрин; ралоксифен гидрохлорид; расбуриказ; рекомбинатная бивалентная вакцина против ВИЧ; рекомбинатная квадριвалентная вакцина против ВИЧ; рибоприн; роглетимид; ритуксимаб; ромидепсин; ромиплостим; сафингол; сафингол гидрохлорид; сарграмостим; семустин; симтразен; сипулейсел-Т; сорафениб; спарфосат натрия; спарсомицин; спирогерманий гидрохлорид; спиромустин; спироплатин; стрептонигрин; стрептозоцин; сулофенур; сунитиниб малат; талисомицин; тамоксифен цитрат; текогалан натрия; тегафур; телоксантрон гидрохлорид; темозоломид; темопорфин; темсиролимус; тенирозид; тероксирон; тестолактон; талидомид; тиамиприн; тиогуанин; тиотепа; тиазофуридин; тирапазамин; топотекан гидрохлорид; торемифен; тозитумомаб и I 131 иодид тозитумомаб; трастузумаб; трестолон ацетат; третинон; трицирибин фосфат; триметрексад; триметрексад глюкуронат; трипторелин; тубулозол гидрохлорид; урацил производное иприта; уредеп; валрубицин; вапреотид; вертепорфин; винбластин; винбластин сульфат; винкристин сульфат; виндезин; виндезин сульфат; винепидин сульфат; винглицинат сульфат; винлейрозин сульфат; винорелбин тартрат; винросидин сульфат; винзолидин сульфат; вориностат; ворозол; зениплатин; зиностагин; золедрониковая кислота или зорубицин гидрохлорид.

В некоторых воплощениях по крайней мере один дополнительный химиотерапевтический агент выбран, например, только из алемтузумаба, триоксида мышьяка, аспарагиназы (пегилированной или нет -), бевацизумаба, цетуксимаба, основанных на платине соединений, таких как цисплатин, кладрибин, даунорубицин/доксорубицин/идарубицин, иринотекан, флударабин, 5-фторурацил, гемтузумаб, метотрексат, таксол, темозоломид, тиогуанин, или классов лекарств, включая гормоны (антиэстроген, антиандроген или гонадотропин высвобождающий аналоги гормонов, интерфероны, такие как альфа интерферон; азотистые иприты, такие как бусульфат, или мелфалан, или мехлоретамин, ретиноиды, такие как третинон, топоизомеразы ингибиторы, такие как иринотекан или топотекан, тирозин киназы ингибиторы, такие как гефинитиниб или иматиниб, или агенты лечения признаков или симптомов, вызванных такой терапией, включая аллопуринол, филграстим, гранисетрон/ондансетрон/палоносетрон, дронабинол. Соединение по изобретению или его фармацевтически приемлемую соль можно вводить в комбинации с одним или более противоопухолевыми агентами. Примеры противоопухолевых агентов включают, но без ограничения, любые из следующих агентов, таких как госсипол, генасенс, полифенол Е, хлорфузин, полностью транс-ретиноевая кислоты (АТРА), бриостатин, опухолевый никрозный фактор-относительно апоптоз-вызывающий лиганд (TRAIL), 5-аза-2'-дезокситидин, полностью транс-ретиноевая кислота, дезоксирубицин, винкристин, этопозид, гемцитабин, иматиниб, гелдамицин, 17-N-Аллиламино-17-деметоксигелданамицин (17-ААG), флавопиридол, LY294002, бортезомиб, трастузумаб, ВАУ 11-7082, РКС412, или PD184352, паклитаксел, и аналоги паклитакселя. Соединения, которые имеют базовый таксоновый скелет, как обычный признак структуры, как было показано, имеют способность угнетать клетки в G2-M фаза благодаря стабилизации микротрубочек и могут быть применены для лечения рака в комбинации с соединениями здесь.

Дополнительные примеры противоопухолевых агентов включают ингибиторы сигналов митоген-активируемой протеинкиназы, например U0126, PD98059, PD184352, PD0325901, ARRY-142886, SB239063,

SP600125, BAY 43-9006, вортманин, или LY294002; Syk ингибиторы; mTOR ингибиторы и антитела (например, ритуксан). Дополнительные примеры противоопухолевых агентов включают ингибиторы ароматазы. Ингибиторы ароматазы включают стероидные ингибиторы ароматазы и нестероидные ингибиторы ароматазы. Стероидные ингибиторы ароматазы включают, но без ограничения, экземестан. Нестероидные ингибиторы ароматазы включают, но без ограничения, анастрозол и летрозол.

Еще другие противоопухолевые агенты включают алкилирующие агенты, антиметаболиты, природные вещества или гормоны, например азотистые иприты (мехлорэтамин, циклофосфамид, хлорамбуцирл и т.д.), алкилсульфонаты (например, бусульфат), нитрозомочевины (например, кармустин, ломустин и т.д.) или триазены (декарбазин и т.д.). Примеры антиметаболитов включают, но не ограничиваются, аналоги фолиевой кислоты (например, метотрексат) или аналоги пиримидина (например, цитарабин), пуриновые аналоги (например, меркаптопурин, тиогуанин, пентостатин).

Примеры природных веществ для применения в комбинации с соединениями по изобретению или их фармацевтически приемлемой солью включают, но без ограничения, алкалоиды винка (например, винбластин, винкристин), эпиподифиллотоксины (например, этопозид), антибиотики (например, даунорубин, доксорубин, блеомицин), энзимы (например, L-аспарагиназа) или биологические отвечающие модификаторы (например, интерферон-альфа). Примеры алкилирующих агентов включают, но без ограничения, азотистые иприты (например, мексхлорэтамин, циклофосфамид, хлорамбуцил, мейфалан, и т.д.), этиленимин и метилмеламины (например, гексаметилмеламин, тиотепа), алкилсульфонаты (например, бусульфат), нитромочевины (например, кармустин, ломустин, семустин, стрептозоцин и т.д.), или триазины (декарбазин и т.д.). Соединения по изобретению можно использовать для лечения рака в комбинации со вторым антиэстрогеном (например, тамоксифеном), антиандрогеном (например, бикалутамид, флутамид), гонадотропиновым аналогом высвобождающего гормона (например, лейпролидом).

Соединения по изобретению можно использовать для лечения или предотвращения рака, включают координационные платиновые комплексы (например, цисплатин, карбоблатин), антрасенедион (например, митоксантрон), замещенную мочевины (например, гидроксимочевина), производное метилгидразина (например, прокарбозин), адренкортиковый супрессант (например, митотан, аминоклутетимид).

Примеры противораковых агентов, которые действуют путем угнетения клеток G2-M фаз благодаря стабилизационным микротрубочкам, включают, но не ограничиваются, следующие продаваемые и разрабатываемые препараты: Эрбулозол, Доластатин 10, Мивобулин, Винкристин, NSC-639829, Дискодермолид, АВТ-751, Алторгиртины (такие как Алторгиртин А и Алторгиртин С), Спонгистатины (такие как Спонгистатин 1, Спонгистатин 2, Спонгистатин 3, Спонгистатин 4, Спонгистатин 5, Спонгистатин 6, Спонгистатин 7, Спонгистатин 8 и Спонгистатин 9), Кемадотин гидрохлорид, Эпотилоны (такие как Эпотилон А, Эпотилон В, Эпотилон С, Эпотилон D, Эпотилон Е, Эпотилон F, Эпотилон В N-оксид, Эпотилон А N-оксид, 16-аза-Эпотилон В, 21-аминоЭпотилон В, 21-гидрокси-Эпотилон D, 26-фтор-Эпотилон, Ауристатин РЕ, Соблидотин, Винкристин сульфат, Криптофицин52, Витилевуамид, Тубулизин А, Канаденсол, Центауреидин, Онкоцидин А1 Фижианолид В, Лаулималид, Наркозин, Наскапин, Гемиастерлин, Ванодоцен ацетилацетонат, Инданоцин Элеугеробин (такие как Десметилленлеутеробин, Дезазтиленлеутеробин, Изозтиленлеутеробин А и Z-Элеутеробин), Карибаозид, Карибаолин, Галихлондрин В, Диазонамид А, Таккалонилид А, Диозостатин, (-)-Фенилачистин, Миосеверин В, Ресверастатин фосфат натрия.

Соединения по изобретению можно использовать совместно с тромболитическими агентами (например, алтеплаза, анistreплаза, стрептокиназа, урокиназа или активатор плазминогена ткани), гепарином, тинзапарином, варфарином, дабигатраном (например, дабигатран этексилат), ингибиторами фактора Ха (например, фондапаринукс, драпаринукс, ривароксабан, DX-9065a, отамиксабан, LY517717, или YM150), тиклопидином, клопидогрелом, CS-747 (прасугрель, LY640315), ксимелагатраном, или B1BR 1048.

Соединения по изобретению можно использовать в комбинации с антирвотными агентами для лечения тошноты или рвоты, которые могут вызываться применением этих соединений или их фармацевтически приемлемой соли, антираковых агентов и/или радиотерапии.

Противорвотные агенты включают, но не ограничиваются: антагонисты рецептора нейрокина-1, антагонисты 5HT₃ рецептора (такие как ондансетрон, гранисетрон, трописетрон, палонсетрон и затисетрон), агонисты GABA_B рецептора (такие как баклофен), кортикостероиды (такие как дексаметазон, преднизон, преднизолон или другие), антагонисты допамина (такие как, но не ограничиваясь, домпредон, дроперидол, галоперидол, хлорпромазин, прометазин, прохлорперазин, метоклопрамид), антигистамины (антагонисты гимстаминного рецептора H₁, такие как, но не ограничиваясь, циклизин, дифенгидрамин, дименгидринат, меклизин, прометазин, гидроксизин), каннабиноды (такие как, но не ограничиваясь, каннабис, маринол, дронабинол) и другие (такие как, но не ограничиваясь, триметобензамид, гингер, зметрол, пропофол).

Соединение.

Соединения по изобретению можно использовать в комбинации с агентом для лечения анемии. Таким агентом для лечения анемии является, например, непрерывный активатор рецептора эритропоэза (такой как эпоэтин-α). Соединения по изобретению можно использовать в комбинации с агентом, при-

емлемым для лечения нейтропении. Примеры агентов, приемлемых для лечения нейтропении, включают, но не ограничиваются, гематопоэтический фактор роста, который регулирует продуцирование и функцию нейтрофил, такой как человеческий гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (Г-КСФ). Примеры Г-КСФ включают филграстим.

Соединения по изобретению можно использовать вместе с кортикостероидами. Кортикостероиды включают, но не ограничиваются, бетаметазон, преднизон, алклометазон, альдостерон, амцинонид, беклометазон, бетаметазон, будесонид, циклезонид, клобетазол, клобетазон, клокортолон, клопреднол, кортизон, кортивазол, дефлазакорт, дезоксикортикостерон, дезонид, дезоксиметазон, дезоксикортон, дексаметазон дифлоразон, дифлукортолон, дифлупреднат, флуклоролон, флудрокортизон, флудроксикортид, флуметазон, флунизолит, флуоцинолон, ацетонид, флуоцинонид, флуокортин, флуокортолон, фторфетолон, флуперолон, флупредниден, флутиказона, фромокортал, галцинонид, галометазон, гидрокортизон/кортизола, кортизол ацепонат, гидрокортизон бутепрат, гидрокортизон бутират, лотепреднол, медринзон, мепреднизон, метилпреднизолон, метилпреднизолон ацепонат, фуоат мометазона, параметазон, предникарбат, преднизолон/ преднизолон, римексолон, тиксокортол, триамцинолон и улобетазол. Соединения по изобретению можно использовать в комбинации с нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП). НПВП включают, но не ограничиваются, аспирин, салициловая кислота, гентизиновая кислота, холин салицилат магния, холина салицилат, магния салицилат холина салицилат, холин, магния салицилат, салицилат натрия, дифлунизал, карпрофен, фенпрофен, фенпрофен кальция, фторбипрофен, ибупрофен, кетопрофен, набутон, кетолорак, трометамин кеторолака, напроксен, оксaproзин, диклофенак, этодолак, индометацин, сулиндак, толметин, меклофенамат, меклофенамат натрия, мефенамовая кислота, пироксикам, мелоксикам, COX-2 специфические ингибиторы (такие как, но не ограничиваясь, цефекоксиб, рофекоксиб вальдекоксиб, парекоксиб, эторикоксиб, лумиракоксиб, CS-502, JTE-522, L-745, 337 и NS398).

Соединения по изобретению можно использовать совместно с обезболивающим. Соединения по изобретению можно использовать в сочетании с лучевой терапией (или лечение ионизирующим облучением). Лучевой терапией лечат рак и другие заболеваний с ионизирующим излучением. Лучевая терапия может быть использована для лечения локализованных солидных опухолей, таких как рак кожи, языка гортани, головного мозга, молочной железы, простаты, толстой кишки, матки и/или шейки матки. Она может быть также использована для лечения лейкемии и лимфомы (рак кроветворных клеток и лимфатической системы соответственно). Техника для доставки излучения к раковым клеткам является размещение радиоактивных имплантатов непосредственно в полости опухоли или тела. Это называется внутренней лучевой терапией (брахитерапия, интерстициальное облучение и внутрисполостное облучение представляют собой типы внутренней лучевой терапии.) При использовании внутренней лучевой терапии доза облучения сосредоточена на небольшой площади, и пациент остается в больнице в течение нескольких дней. Внутренняя лучевая терапия часто используется для рака языка, матки, предстательной железы, толстой кишки и шейки матки.

Термин "лучевая терапия" или "ионизирующее излучение" включают в себя все виды излучения, в том числе, но не ограничиваясь, α , β , γ излучения и ультрафиолетовый свет.

Наборы/изделия.

Для использования в терапевтических применениях, описанных здесь, наборы и изделия производства также являются описанными здесь. Такие наборы могут содержать носитель, пакет или контейнер, который разделен так, чтобы получить один или несколько контейнеров, таких как флаконы, тубы и т.п., каждый из контейнеров состоит из отдельных элементов, которые будут использоваться в способе, описанном здесь. Подходящие контейнеры включают, например, бутылки, флаконы, шприцы и пробирки. Контейнеры производят из любого приемлемого материала, включая, например, стекло или пластик.

Например, контейнер(ы) может включать в себя одно или несколько соединений, описанных здесь, необязательно, в композиции или в комбинации с другим агентом, как описано здесь. Контейнер(ы) необязательно имеет(ют) стерильное входное отверстие (например, контейнер может представлять собой мешок для внутривенного раствора или флакон, имеющий пробку, прокалываемую иглой для подкожных инъекций). Такие наборы, необязательно содержащие соединение с идентифицируемым описанием или этикетку или инструкцию, касающиеся его использования в способах, описанных здесь.

Набор обычно содержит один или несколько дополнительных контейнеров, каждый с одним или несколькими из различных материалов (такими как реагенты, необязательно, в концентрированной форме, и/или устройства), доступные с коммерческой и точки зрения пользователя для использования соединения, описанного здесь. Неограничивающие примеры таких материалов включают, но не ограничиваются, буферы, разбавители, фильтры, иглы шприцев; носители, упаковки, тары, флаконы и/или тубы, этикетки содержащие список содержимого и/или инструкции по применению, и листки-вкладыши с инструкциями для использования. Набор инструкций будут также включены.

Этикетка может находиться непосредственно на контейнере или быть связана с ним. Этикетка может находиться непосредственно на контейнере, когда буквы, цифры и другие символы, образующие этикетку, присоединены, вылиты или выгравированы на самом контейнере, этикетка может быть связана с контейнером, когда он присутствует в сосуде или носителе, который содержит контейнер, например, в

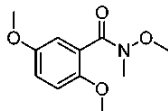
листке-вкладыше. Этикетка может быть использована, чтобы указать, что содержимое будет использоваться для конкретного терапевтического применения. Этикетка может также определить направления использования содержимого, такие как в методах, описанных здесь.

Примеры

Эти примеры приведены только для иллюстрации и не ограничивают область применения формулы изобретения, приведенной здесь.

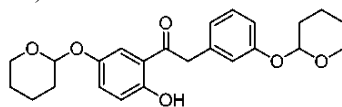
Синтез соединений.

Промежуточное соединение 1. N,2,5-Триметокси-N-метилбензамид

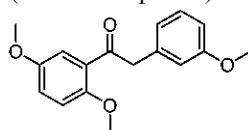


К раствору 2,5-диметоксибензойной кислоты (6.00 г, 33.0 ммоль) в ДХМ (100 мл) добавляют оксалилхлорид (3.6 мл, 41.3 ммоль) и затем ДМФА (0.2 мл). Раствор перемешивают при комнатной температуре в течение 2 ч и растворитель удаляют при пониженном давлении. Сырое вещество помещают под вакуум на 30 мин, чтобы удалить весь оксалилхлорид. К смеси остатка и гидрохлорида N,O-диметилгидроксиламина (4.03 г, 41.32 ммоль) в ДХМ (100 мл) при 0°C, по каплям добавляют триэтиламин (6.8 мл, 48.78 ммоль). Раствор перемешивают при 0°C в течение 30 мин и затем при комнатной температуре в течение дополнительных 30 мин. Реакцию разбавляют с помощью ДХМ (50 мл), промывают (2×100 мл H₂O, 100 мл солевого раствора), сушат над Na₂SO₄ и концентрируют при пониженном давлении. Сырое вещество очищают на колонке с силикагелем, что дает N,2,5-триметокси-N-метилбензамид (7.32 г, 99%) в виде прозрачного масла, затвердевающего при стоянии. ¹H ЯМР (CDCl₃): δ 7.90 (m, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.58 (br s, 3H), 3.32 (br s, 3H).

Промежуточное соединение 2. 1-(2-Гидрокси-5-((тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)окси)фенил)-2-(3-((тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)окси)фенил)этанон



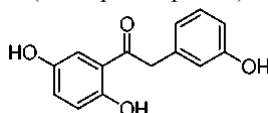
Стадия 1. 1-(2,5-Диметоксифенил)-2-(3-метоксифенил)этанон



К смеси магния (2.88 г, 118 ммоль) и иода (1 кристалл) в ТГФ (30 мл) добавляют 5-мл порцию раствора 3-метоксибензил хлорида (12.8 мл, 88.1 ммоль) в ТГФ (60 мл). Реакционную смесь перемешивают до тех пор, пока окраска не исчезнет и оставшийся раствор 3-метоксибензилхлорида по каплям добавляют на протяжении 45 мин. Смесь нагревают при 60°C в течение 1 ч, охлаждают до 0°C и затем добавляют на протяжении 30 мин к раствору промежуточного соединения 1 (6.65 г 29.6 ммоль) в ТГФ (70 мл) при 0°C. Реакцию перемешивают в течение 30 мин при 0°C и гасят соевым раствором (50 мл). Смесь экстрагируют этилацетатом (3×100 мл) и объединенные органические фазы промывают (50 мл солевого раствора), сушат над Na₂SO₄ и концентрируют при пониженном давлении, что дает 1-(2,5-диметоксифенил)-2-(3-метоксифенил)этанон (7.99 г, 95%) в виде твердого вещества белого цвета. ¹H ЯМР (CDCl₃): δ 7.25 (m, 2H), 7.01 (dd, 1H), 6.92 (d, 1H), 6.83 (m, 3H), 4.30 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.79 (s, 3H).

Примечание: для других соединений, синтезированных с использованием этой реакции, время, температура, растворитель, концентрация и эквиваленты могут варьироваться в зависимости от используемого реагента Гриньяра. Эта реакция может быть погашена с помощью HCl и, возможно, может нуждаться в очистке с помощью хроматографии на силикагеле.

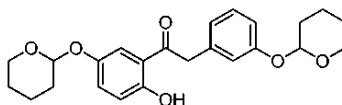
Стадия 2. 1-(2,5-Дигидроксифенил)-2-(3-гидроксифенил)этанон



К раствору 1-(2,5-диметоксифенил)-2-(3-метоксифенил)этанона (3.35 г, 11.7 ммоль) в ДХМ (50 мл) при -78°C по каплям добавляют VBr₃ (1 M в ДХМ, 48.0 мл, 48.0 ммоль). Реакционную смесь нагревают до 0°C, перемешивают в течение 30 мин, повторно охлаждают до -78°C и затем гасят метанолом (15 мл). Реакционную смесь нагревают до комнатной температуры, концентрируют при пониженном давлении и очищают на колонке с силикагелем, что дает 1-(2,5-дигидроксифенил)-2-(3-гидроксифенил)этанон (1.78 г, 62%) в виде твердого вещества желтого цвета. ¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 11.24 (s, 1H), 9.34 (s, 1H), 9.20 (s, 1H), 7.26 (m, 1H), 7.10 (t, 1H), 6.98 (dd, 1H), 6.83 (d, 1H), 6.70 (m, 3H), 4.24 (s, 2H).

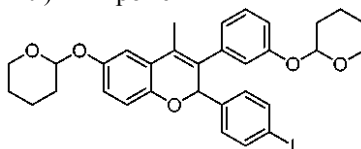
Примечание: для этих соединений или других соединений, синтезированных с использованием данной реакции, может быть использована альтернативная методика обработки: после гашения метанолом реакционную смесь промывают (насыщенным раствором NaHCO_3 и соевым раствором), сушат над Na_2SO_4 , концентрируют при пониженном давлении и затем очищают на колонке с силикагелем.

Стадия 3. 1-(2-Гидрокси-5-((тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)окси)фенил)-2-(3-((тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)окси)фенил)этанон

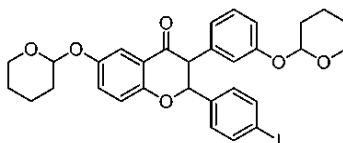


К смеси 1-(2,5-дигидроксифенил)-2-(3-гидроксифенил)этанона (1.50 г, 6.15 ммоль) и п-толуолсульфонат пиридиния (320 мг, 1.27 ммоль) в ДХМ (40 мл) добавляют 3,4-дигидро-2Н-пиран (2.65 г, 30.8 ммоль) в ДХМ (6 мл). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1 ч и разбавляют с помощью ДХМ (100 мл). Раствор промывают (2×50 мл насыщенным раствором NaHCO_3 , 50 мл соевым раствором), сушат над Na_2SO_4 и концентрируют при пониженном давлении. Сырое вещество очищают на колонке с силикагелем, что дает 1-(2-гидрокси-5-((тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)окси)фенил)-2-(3-((тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)окси)фенил)этанон (2.42 г, 96%) в виде желтого масла, затвердевающего с течением времени. ^1H ЯМР (CDCl_3): δ 11.88 (s, 1H), 7.60 (m, 1H), 7.30 (m, 2H), 7.00 (m, 2H), 6.92 (m, 2H), 5.42 (m, 1H), 5.28 (m, 1H), 4.25 (s, 2H), 3.92 (m, 2H), 3.62 (m, 2H), 1.55-2.07 (m, 12H).

Промежуточное соединение 3. 2-(4-Иодфенил)-4-метил-6-((тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)окси)-3-(3-((тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)окси)фенил)-2Н-хромен



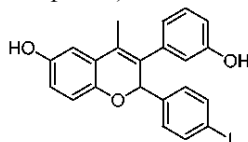
Стадия 1. 2-(4-Иодфенил)-6-((тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)окси)-3-(3-((тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)окси)фенил)хроман-4-он



Раствор промежуточного соединения 2 (2.41 г, 5.84 ммоль), 4-иодбензальдегида (1.37 г, 5.91 ммоль), пиперидина (166 мг, 1.95 ммоль) и DBU (301 мг, 1.98 ммоль) во втор-бутаноле (10 мл) нагревают при кипячении, используя насадку Дина-Старка, половину (5 мл) растворителя собирают на протяжении 45 мин и реакцию продолжают кипятить без дальнейшего концентрирования в течение дополнительных 45 мин. Реакционную смесь охлаждают до 90°C , добавляют изопропанол (10 мл), реакции позволяют охладиться до комнатной температуры и перемешивают в течение ночи. Полученный осадок собирают путем фильтрации, что дает 2-(4-иодфенил)-6-((тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)окси)-3-(3-((тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)окси)фенил)хроман-4-он (3.17 г, 87%) в виде твердого вещества белого цвета. ^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$): δ 7.63 (d, 2H), 7.42 (m, 1H), 7.33 (m, 1H), 7.21 (d, 2H), 7.07 (m, 2H), 6.79 (m, 3H), 5.88 (m, 1H), 5.48 (m, 1H), 5.31 (m, 1H), 4.60 (d, 1H), 3.40-3.80 (m, 4H), 1.55-1.90 (m, 12H).

Примечание: для данных соединений или других соединений, синтезированных, используя данную реакцию, i) время кипячения может быть больше (1-6 ч), ii) вместо изопропанола может быть использован петролейный эфир, iii) время перемешивания после охлаждения до комнатной температуры может быть больше (2-3 дня) и iv) продукт может не требовать очистки с помощью хроматографии на силикагеле.

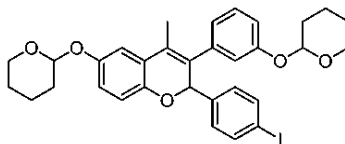
Стадия 2. 3-(3-Гидроксифенил)-2-(4-иодфенил)-4-метил-2Н-хромен-6-ол



К раствору 2-(4-иодфенил)-6-((тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)окси)-3-(3-((тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)окси)фенил)хроман-4-она (1.99 г, 3.18 ммоль) в ТГФ (40 мл) при 0°C по каплям добавляют метилмагний-хлорид (3 М в ТГФ, 4.0 мл, 12 ммоль). Реакцию перемешивают при 0°C в течение 15 мин и позволяют нагреться до комнатной температуры. После перемешивания в течение 2 ч раствор охлаждают до 0°C , гасят насыщенным раствором хлорида аммония и затем позволяют нагреться до комнатной температуры. Этилацетат (100 мл) и H_2O (50 мл) добавляют и слои разделяют. Органический слой сушат над Na_2SO_4 , концентрируют при пониженном давлении и очищают на колонке с силикагелем, что дает белую пену (1.75 г). Данное очищенное вещество нагревают в 80% уксусной кислоте/ H_2O (50 мл) в течение ночи при

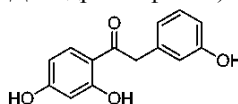
90°C. Раствор разбавляют этилацетатом (100 мл), промывают (50 мл H₂O, 50 мл насыщенным раствором NaHCO₃, 50 мл солевого раствора) и сушат над Na₂SO₄. Растворитель удаляют при пониженном давлении и сырое вещество очищают на колонке с силикагелем, что дает 3-(3-гидроксифенил)-2-(4-иодфенил)-4-метил-2Н-хромен-6-ол (0.99 г, 68%) в виде твердого вещества бежевого цвета. ¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 9.46 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 7.62 (d, 2H), 7.17 (t, 1H), 7.01 (d, 2H), 6.70 (m, 4H), 6.51 (s, 2H), 5.90 (s, 1H), 2.03 (s, 3H).

Стадия 3. 2-(4-Иодфенил)-4-метил-6-((тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)окси)-3-(3-((тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)окси)фенил)-2Н-хромен



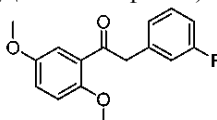
К раствору 3-(3-гидроксифенил)-2-(4-иодфенил)-4-метил-2Н-хромен-6-ола (990 мг, 2.19 ммоль) и п-толуолсульфоната пиридиния (115 мг, 0.458 ммоль) в ДХМ (30 мл) добавляют 3,4-дигидро-2Н-пиран (1.1 мл, 12 ммоль). Реакцию перемешивают при комнатной температуре в течение 3 ч, разбавляют с помощью ДХМ (100 мл), промывают (100 мл насыщенным раствором NaHCO₃, 2×50 мл H₂O, 50 мл солевого раствора) и сушат над Na₂SO₄. Растворитель удаляют при пониженном давлении и сырое вещество очищают на колонке с силикагелем, что дает 2-(4-иодфенил)-4-метил-6-((тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)окси)-3-(3-((тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)окси)фенил)-2Н-хромен (1.30 г, 95%) в виде пены белого цвета. ¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 7.62 (d, 2H), 7.27 (t, 1H), 7.10 (d, 2H), 6.92 (m, 4H), 6.81 (d, 1H), 6.63 (d, 1H), 6.04 (d, 1H), 5.43 (m, 1H), 5.36 (s, 1H), 3.75 (m, 2H), 3.55 (m, 2H), 2.05 (s, 3H), 1.50-1.99 (m, 12H).

Промежуточное соединение 4. 1-(2,4-Дигидроксифенил)-2-(3-гидроксифенил)этанон



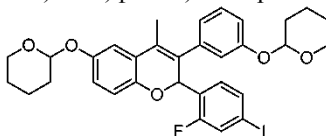
Раствор резорцина (3.56 г, 32.3 ммоль), 2-(3-гидроксифенил)уксусной кислоты (5.39 г, 35.4 ммоль) и эфира трехфтористого бора (12 мл) в толуоле (10 мл) нагревают при 90°C в течение 2 ч. Реакционной смеси позволяют охладиться до комнатной температуры и добавляют раствор 12% ацетата натрия в H₂O (17 мл). После перемешивания в течение 3 ч полученный осадок собирают путем фильтрации, что дает 1-(2,4-дигидроксифенил)-2-(3-гидроксифенил)этанон (4.47 г, 57%) в виде твердого вещества желтого цвета. ¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 12.57 (s, 1H), 10.67 (s, 1H), 9.34 (s, 1H), 7.92 (d, 1H), 7.09 (m, 2H), 6.65 (m, 2H), 6.40 (m, 1H), 6.25 (s, 1H), 4.14 (s, 2H).

Промежуточное соединение 5. 1-(2,5-Диметоксифенил)-2-(3-фторфенил)этанон



К смеси магния (1.75 г, 72.0 ммоль) в диэтиловом эфире (7.8 мл) при 0°C добавляют порцию (0.5 мл) раствора 3-фторбензил хлорида (3.25 г, 22.5 ммоль) в диэтиловом эфире (30 мл). Реакционной смеси позволяют нагреться до комнатной температуры, чтобы убедиться, что реакция инициировалась, повторно охлаждают до 0°C и остальной раствор 3-фторбензил хлорида по каплям добавляют на протяжении 2 ч. Реакционную смесь перемешивают при 0°C в течение 2 ч и затем добавляют к раствору промежуточного соединения 1 (2.15 г, 9.56 ммоль) в ТГФ (20 мл) и диэтиловом эфире (40 мл) при 0°C. Раствор перемешивают в течение 1 ч при 0°C, останавливают реакцию насыщенным раствором хлорида аммония (5 мл) и позволяют нагреться до комнатной температуры. Смесь разбавляют этилацетатом (150 мл), промывают (100 мл солевого раствора), сушат над Na₂SO₄ и концентрируют при пониженном давлении. Сырое вещество очищают на колонке с силикагелем, что дает 1-(2,5-диметоксифенил)-2-(3-фторфенил)этанон (2.43 г, 93%) в виде твердого вещества белого цвета. ¹H ЯМР (CDCl₃): δ 7.35 (m, 1H), 7.11 (m, 6H), 4.31 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.73 (s, 3H).

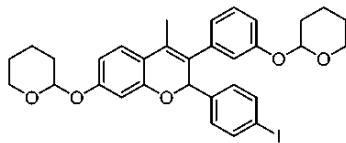
Промежуточное соединение 6. 2-(2-Фтор-4-иодфенил)-4-метил-6-((тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)окси)-3-(3-((тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)окси)фенил)-2Н-хромен



Соединение, указанное в названии, синтезируют, как описано для промежуточного соединения 3, используя промежуточное соединение 2 и 2-фтор-4-иодбензальдегид в качестве исходных материалов. ¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 7.61 (d, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.26 (t, 1H), 7.08 (m, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.95 (m, 3H), 6.85 (m, 1H), 6.65 (d, 1H), 6.29 (s, 1H), 5.45 (m, 1H), 5.37 (m, 1H), 3.75 (m, 2H), 3.50 (m, 2H), 2.08 (s, 3H), 1.40-

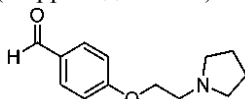
1.90 (m, 12H).

Промежуточное соединение 7. 2-(4-Иодфенил)-4-метил-7-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)-3-(3-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)фенил)-2H-хромен



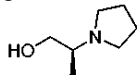
Соединение, указанное в названии, синтезируют из промежуточного соединения 4 путем синтетических последовательностей, изложенных для промежуточного соединения 2 (стадия 3) и промежуточного соединения 3. ^1H ЯМР (DMSO- d_6): δ 7.65 (d, 2H), 7.25 (m, 2H), 7.12 (d, 2H), 6.90 (m, 3H), 6.63 (m, 1H), 6.38 (d, 1H), 6.08 (d, 1H), 5.42 (m, 1H), 5.35 (s, 1H), 3.72 (m, 2H), 3.50 (m, 2H), 2.06 (s, 3H), 1.40-1.90 (m, 12H).

Промежуточное соединение 8. 4-(2-(Пирролидин-1-ил)этокси)бензальдегид



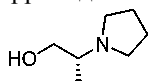
Смесь 1-(2-хлорэтил)пирролидина (1.19 г, 8.83 ммоль), 4-гидроксибензальдегида (1.02 г, 8.33 ммоль) и карбоната калия (2.30 г, 16.7 ммоль) в ДМФА (5 мл) нагревают при 60°C в течение ночи. Реакционную смесь разбавляют с помощью H_2O и экстрагируют этилацетатом (2×50 мл). Объединенные органические фазы промывают (50 мл солевого раствора), сушат над Na_2SO_4 и концентрируют. Сырое вещество очищают на колонке с силикагелем, что дает 4-(2-(пирролидин-1-ил)этокси)бензальдегид (996 мг, 53%). ^1H ЯМР (CDCl_3): δ 9.90 (s, 1H), 7.85 (d, 2H), 7.03 (d, 2H), 4.22 (t, 2H), 2.96 (t, 2H), 2.69 (m, 4H), 1.82 (m, 4H).

Промежуточное соединение 9. (S)-2-(Пирролидин-1-ил)пропан-1-ол



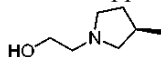
Смесь (S)-2-аминопропан-1-ола (566 мг, 7.54 ммоль), 1,4-дибромбутана и карбоната калия (2.09 г, 15.1 ммоль) в ацетонитриле (70 мл) нагревают при кипячении в течение ночи и позволяют охладиться до комнатной температуры. Нерастворимое твердое вещество отфильтровывают и фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Остаток разбавляют с помощью ДХМ (75 мл) и промывают (25 мл насыщенного раствора K_2CO_3). Водную фазу экстрагируют с помощью ДХМ (2×25 мл) и объединенные органические экстракты сушат над Na_2SO_4 . Растворитель удаляют при пониженном давлении и очищают на колонке с силикагелем, что дает (S)-2-(пирролидин-1-ил)пропан-1-ол (630 мг, 65 %) в виде прозрачного масла. ^1H ЯМР (CDCl_3): δ 3.63 (m, 1H), 3.38 (m, 1H), 2.97 (br s, 1H), 2.69 (m, 1H), 2.60 (br s, 4H), 1.72 (br s, 4H), 1.06 (d, 3H).

Промежуточное соединение 10. (R)-2-(Пирролидин-1-ил)пропан-1-ол

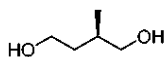


Соединение, указанное в названии, синтезируют, как описано для промежуточного соединения 9, используя 1,4-дибромбутан и (R)-2-аминопропан-1-ол в качестве исходных материалов. ^1H ЯМР (CDCl_3): δ 3.61 (m, 1H), 3.38 (m, 1H), 2.97 (br s, 1H), 2.72 (m, 1H), 2.60 (br s, 4H), 1.78 (br s, 4H), 1.06 (d, 3H).

Промежуточное соединение 11. (R)-2-(3-Метилпирролидин-1-ил)этанол

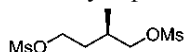


Стадия 1. (R)-2-Метилбутан-1,4-диол



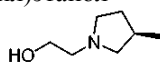
Раствор (R)-диметил 2-метилсукцината (25 г, 0.16 моль) в ТГФ (200 мл) по каплям добавляют к перемешиваемой суспензии ЛАГ (11.8 г, 0.31 моль) в ТГФ (500 мл) при 0°C в атмосфере азота. Конечную смесь перемешивают в течение 17 ч при комнатной температуре. После того как реакция завершилась, смесь охлаждают до 0°C и избыток ЛАГ разлагают путем осторожного добавления воды (11.8 мл), 10% водного раствора NaOH (24 мл) и водой (36 мл). Смесь затем перемешивают в течение 3 ч при комнатной температуре. После фильтрования смеси и промывки твердого вещества диэтиловым эфиром объединенные фильтраты промывают, сушат над MgSO_4 и концентрируют в вакууме. Конечный продукт (16.7 г, количеств.) непосредственно используют на следующей стадии. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 3.82-3.73 (m, 1H), 3.66 (m, 1H), 3.57 (dd, 1H), 3.43 (dd, 1H), 3.10 (br, 2H), 1.81 (m, 1H), 1.64-1.56 (m, 2H), 0.93 (d, 3H).

Стадия 2. (R)-2-Метилбутан-1,4-диилдиметансульфонат



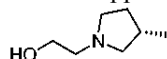
К раствору (R)-2-метилбутан-1,4-диола (30 г, 0.29 моль) в ДХМ (600 мл) добавляют триэтиламин (100 мл, 0.72 моль). Раствор охлаждают до -20°C и по каплям добавляют метансульфонил хлорид (49 мл, 0.63 моль) на протяжении 30 мин при интенсивном перемешивании. Конечную смесь перемешивают дополнительно час, поддерживая температуру на протяжении этого времени между -20 и -15°C . Смеси позволяют нагреться до 0°C и затем выливают в холодный 1 N раствор HCl (100 мл). Органический слой отделяют и водную фазу экстрагируют с помощью ДХМ (100 мл). Объединенные органические фазы промывают насыщенным раствором NaHCO_3 , соевым раствором, сушат над MgSO_4 , фильтруют и концентрируют в вакууме. Конечный продукт (75.9 г, количеств.) непосредственно используют на следующей стадии. ^1H ЯМР (CDCl_3): δ 4.41-4.24 (m, 2H), 4.12 (dq, 2H), 3.02 (d, 6H), 2.13 (td, 1H), 1.95 (td, 1H), 1.80-1.65 (m, 1H), 1.07 (d, 3H).

Стадия 3. (R)-2-(3-Метилпирролидин-1-ил)этанол



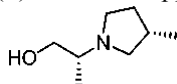
Смесь диметансульфоната (R)-2-метилбутан-1,4-диола (30 г, 0.115 моль), 2-аминоэтанола (7.0 г, 0.115 моль) и K_2CO_3 (31.7 г, 0.23 моль) в ацетонитриле (0.9 л) кипятят в течение 20 ч. Смесь охлаждают до комнатной температуры и концентрируют под вакуумом, что приводит к остатку (смесь масла и твердого вещества). Добавляют ДХМ (300 мл) и насыщенный раствор K_2CO_3 (300 мл) и достаточное количество воды добавляют, чтобы растворить все твердое вещество. Органический слой отделяют и водную фазу дополнительно экстрагируют с помощью ДХМ (2×300 мл). Объединенные органические слои сушат над MgSO_4 , фильтруют и концентрируют в вакууме. Очистка с помощью колоночной флэш-хроматографии [EA/Hex/MeOH/TEA=10:7:2:1] дает (R)-2-(3-метилпирролидин-1-ил)этанол (4.19 г, 28%). ^1H ЯМР (CDCl_3): δ 3.61 (t, 2H), 2.84 (dd, 1H), 2.70 (m, 1H), 2.65 (m, 1H), 2.62 (m, 1H), 2.54 (m, 1H), 2.25 (m, 1H), 2.11 (dd, 1H), 2.03 (m, 1H), 1.36 (m, 1H), 1.03 (d, 3H); MS: 130.2 (M+H) $^+$.

Промежуточное соединение 12. (S)-2-(3-Метилпирролидин-1-ил)этанол



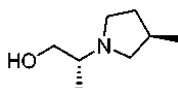
Соединение, указанное в названии, синтезируют, как описано для промежуточного соединения 11, используя (S)-диметил 2-метилсукцинат и 2-аминоэтанол в качестве исходных материалов. ^1H ЯМР (CDCl_3): δ 3.66 (t, 1H), 2.93 (dd, 1H), 2.81 (m, 1H), 2.73 (m, 1H), 2.66 (m, 1H), 2.63 (m, 1H), 2.29 (m, 1H), 2.18 (dd, 2H), 2.05 (m, 1H), 1.40 (m, 1H), 1.04 (d, 3H); MS: 130.2 (M+H) $^+$.

Промежуточное соединение 13. (R)-2-((S)-3-Метилпирролидин-1-ил)пропан-1-ол



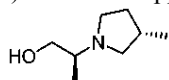
Соединение, указанное в названии, синтезируют, как описано для промежуточного соединения 11, используя (S)-диметил 2-метилсукцинат и (R)-2-аминопропан-1-ол в качестве исходных материалов. ^1H ЯМР (CDCl_3): δ 3.60 (dd, 1H), 3.58 (br s, 1H), 3.40 (dd, 1H), 2.89 (dd, 1H), 2.72 (m, 2H), 2.63 (m, 1H), 2.24 (m, 1H), 2.17 (dd, 1H), 2.00 (m, 1H), 1.35 (m, 1H), 1.04 (m, 6H); MS: 144.3 (M+H) $^+$.

Промежуточное соединение 14. (R)-2-((R)-3-Метилпирролидин-1-ил)пропан-1-ол



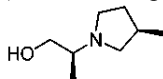
Соединение, указанное в названии, синтезируют, как описано для промежуточного соединения 11, используя (R)-диметил 2-метилсукцинат и (R)-2-аминопропан-1-ол в качестве исходных материалов. ^1H ЯМР (CDCl_3): δ 3.57 (dd, 1H), 3.32 (dd, 1H), 3.02 (br s, 1H), 2.81 (dd, 1H), 2.69 (m, 2H), 2.60 (m, 1H), 2.20 (m, 1H), 2.12 (dd, 1H), 1.98 (m, 1H), 1.32 (m, 1H), 1.04 (m, 6H); MS: 144.3 (M+H) $^+$.

Промежуточное соединение 15. (S)-2-((S)-3-Метилпирролидин-1-ил)пропан-1-ол



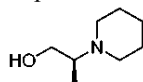
Соединение, указанное в названии, синтезируют, как описано для промежуточного соединения 11, используя (S)-диметил 2-метилсукцинат и (S)-2-аминопропан-1-ол в качестве исходных материалов. ^1H ЯМР (CDCl_3): δ 3.57 (dd, 1H), 3.32 (dd, 1H), 3.02 (br s, 1H), 2.81 (dd, 1H), 2.69 (m, 2H), 2.60 (m, 1H), 2.21 (m, 1H), 2.12 (dd, 1H), 1.98 (m, 1H), 1.32 (m, 1H), 1.04 (m, 6H); MS: 144.3 (M+H) $^+$.

Промежуточное соединение 16. (S)-2-((R)-3-Метилпирролидин-1-ил)пропан-1-ол



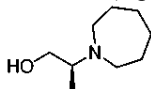
(R)-2-Метилбутан-1,4-диилдиметансульфонат (37.5 г, 0.144 моль, полученный на стадии 2 для промежуточного соединения 11) добавляют к чистому (S)-2-аминопропан-1-олу (54.8 г, 0.730 моль). Смесь перемешивают на водяной бане комнатной температуры, чтобы минимизировать экзотерму. Спустя 24 ч, реакцию разбавляют с помощью ДХМ (150 мл), насыщенного раствора K_2CO_3 (150 мл) и достаточного количества воды (60 мл), чтобы растворить полученный осадок. Органический слой отделяют и водный слой экстрагируют с помощью ДХМ (150 мл). Органические слои объединяют, сушат (Na_2SO_4), фильтруют, концентрируют и очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (10:7; этилацетат:гексан→10:7:2:1; этилацетат:гексан:метанол:триэтилмин), что дает (S)-2-((R)-3-метилпирролидин-1-ил)пропан-1-ол (17.9 г) в виде масла бледно-желтого цвета. 1H ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$): δ 4.33 (t, 1H), 3.48 (m, 1H), 3.18 (m, 1H), 2.79 (dd, 1H), 2.58 (m, 1H), 2.48 (m, 1H), 2.26 (m, 1H), 2.08 (m, 1H), 2.01 (dd, 1H), 1.88 (m, 1H), 1.20 (m, 1H), 0.98 (d, 3H), 0.96 (d, 3H); ЖХ-МС: 144.3 (M+H)⁺.

Промежуточное соединение 17. (S)-2-(Пиперидин-1-ил)пропан-1-ол



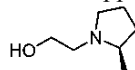
Смесь (S)-2-аминопропан-1-ола (2.0 мл, 26 ммоль), 1,5-дииндпентана (4.7 мл) и карбоната натрия (7.13 г, 67.3 ммоль) в изопропанол (200 мл) нагревают при кипячении в течение ночи. Реакционную смесь концентрируют, разбавляют этилацетатом (100 мл) и нерастворимое твердое вещество отфильтровывают. Растворитель удаляют при пониженном давлении и остаток очищают на колонке с силикагелем, что дает ((S)-2-(пиперидин-1-ил)пропан-1-ол (2.0 г, 54%) в виде прозрачного масла. 1H ЯМР ($CDCl_3$): δ 3.37 (dd, 1H), 3.30 (t, 1H), 2.78 (m, 1H), 2.62 (m, 2H), 2.33 (m, 2H), 1.40-1.70 (m, 6H), 0.86 (d, 3H).

Промежуточное соединение 18. (S)-2-(Азепан-1-ил)пропан-1-ол



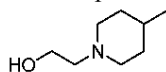
Соединение, указанное в названии, синтезируют, как описано для промежуточного соединения 17, используя 1,6-иодгексан и (S)-2-аминопропан-1-ол в качестве исходных материалов. 1H ЯМР ($CDCl_3$): δ 3.63 (br s, 1H), 3.34 (dd, 1H), 3.23 (t, 1H), 2.88 (m, 1H), 2.75 (m, 2H), 2.47 (m, 2H), 1.50-1.80 (m, 8H), 0.86 (d, 3H).

Промежуточное соединение 19. (R)-2-(2-Метилпирролидин-1-ил)этанол



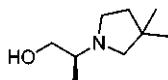
Смесь (R)-2-метилпирролидин гидрохлорида (4 г, 0.03 моль), 2-бромэтанола (3.7 г, 0.029 ммоль) и K_2CO_3 (8.28 г, 0.0618 моль) в ацетонитриле (50 мл) перемешивают при комнатной температуре в течение ночи. Смесь фильтруют и фильтровальную лепешку промывают этилацетатом (100 мл). Объединенные фильтраты концентрируют и остаток очищают на колонке с силикагелем ($MeOH/ДХМ=1/50$), что дает (R)-2-(2-метилпирролидин-1-ил)этанол (0.9 г) в виде бесцветного масла. 1H ЯМР ($CDCl_3$): δ 3.63 (m, 2H), 3.14 (m, 1H), 2.95 (m, 1H), 2.44 (m, 1H), 2.24 (dt, 1H), 2.14 (m, 1H), 1.95 (m, 1H), 1.68 (m, 2H), 1.38 (m, 1H), 1.07 (d, 3H); ЖХ-МС: 130 (M+H)⁺.

Промежуточное соединение 20. 2-(4-Метилпиперидин-1-ил)этанол

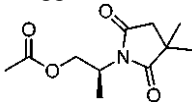


Смесь 4-метилпиперидина (10 г, 0.10 моль), 2-бромэтанола (12.5 г, 0.10 моль) и триэтилмина (15 г, 0.15 моль) в $CHCl_3$ (100 мл) перемешивают при комнатной температуре в течение двух дней. Смесь концентрируют и остаток очищают на колонке с силикагелем (элюируя $NH_3-H_2O/MeOH/ДХМ=1/6/300$), что дает 2-(4-метилпиперидин-1-ил)этанол (3 г) в виде бесцветного масла. 1H ЯМР ($CDCl_3$): δ 3.57 (m, 2H), 3.24 (br s, 1H), 2.84 (m, 2H), 2.47 (m, 2H), 2.00 (dt, 2H), 1.58 (m, 2H), 1.35 (m, 1H), 1.21 (dt, 2H), 0.89 (d, 3H); ЖХ-МС: 144 (M+H)⁺.

Промежуточное соединение 21. (S)-2-(3,3-Диметилпирролидин-1-ил)пропан-1-ол



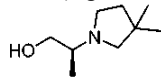
Стадия 1. (S)-2-(3,3-Диметил-2,5-диоксопирролидин-1-ил)пропилацетат



Суспензию 2,2-диметилсукциновой кислоты (10.5 г, 71.7 ммоль) в уксусном ангидриде (50 мл) нагревают при 85°C в течение 30 мин и затем концентрируют при пониженном давлении. Остаток растворяют в толуоле (150 мл) и добавляют (S)-2-аминопропан-1-ол (6.0 г, 80 ммоль). Смесь нагревают при

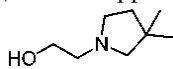
кипячении в течение 1 ч в атмосфере азота и охлаждают до комнатной температуры. Растворитель удаляют при пониженном давлении и остаток нагревают в уксусном ангидриде (50 мл) при 80°C под азотом в течение ночи. Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры и растворитель удаляют при пониженном давлении. Остаток очищают на колонке с силикагелем (элюируя PE/EA=3/1) с получением (S)-2-(3,3-диметил-2,5-диоксопирролидин-1-ил)пропил ацетата (10.1 г, 62.3%). ¹H-ЯМР (CDCl₃): δ 4.41 (m, 2H), 4.25 (m, 1H), 2.50 (s, 2H), 1.97 (s, 3H), 1.37 (d, 3H), 1.29 (s, 3H), 1.28 (s, 3H).

Стадия 2. (S)-2-(3,3-Диметилпирролидин-1-ил)пропан-1-ол



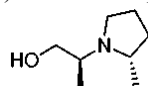
Раствор (S)-2-(3,3-диметил-2,5-диоксопирролидин-1-ил)пропил ацетата (6.15 г, 27.1 ммоль) в безводном диэтиловом эфире (20 мл) добавляют к суспензии LiAlH₄ (3.0 г, 79 ммоль) в безводном диэтиловом эфире (250 мл) при комнатной температуре в атмосфере азота. После перемешивания при комнатной температуре в течение ночи реакционную смесь гасят с помощью H₂O (3 мл). Полученную суспензию фильтруют и фильтровальную лепешку промывают этилацетатом (50 мл). Объединенные фильтраты концентрируют при пониженном давлении и остаток очищают на колонке с силикагелем (элюируя ДХМ/MeOH=20/1), что дает (S)-2-(3,3-диметилпирролидин-1-ил)пропан-1-ол (2.37 г, 59%). ¹H ЯМР (CDCl₃): δ 3.53 (dd, 1H), 3.27 (dd, 1H), 2.70 (m, 3H), 2.37 (s, 2H), 1.55 (m, 2H), 1.07 (s, 3H), 1.06 (s, 3H), 0.94 (d, 3H); ЖХ-МС: 158 (M+H)⁺.

Промежуточное соединение 22. 2-(3,3-Диметилпирролидин-1-ил)этанол



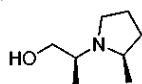
Соединение, указанное в названии, синтезируют, как описано для промежуточного соединения 21, используя 2,2-диметилсукциновую кислоту и 2-аминоэтанол в качестве исходных материалов. ¹H ЯМР (CDCl₃): δ 3.55 (t, 2H), 3.35 (br s, 1H), 2.60 (m, 4H), 2.33 (s, 2H), 1.55 (t, 2H), 1.43 (s, 6H).

Промежуточное соединение 23. (S)-2-((S)-2-Метилпирролидин-1-ил)пропан-1-ол



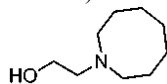
Смесь (S)-2-аминопропан-1-ола (12.5 г, 0.166 моль), 1,4-дибромпентана (42 г, 0.18 моль) и Na₂CO₃ (53 г, 0.51 моль) в EtOH (800 мл) нагревают при 100°C в течение 24 ч. Смесь фильтруют и фильтровальную лепешку промывают с помощью EtOH (50 мл). Объединенные фильтраты концентрируют при пониженном давлении и сырой продукт очищают на колонке с силикагелем (NH₄OH/MeOH/ДХМ=1/6/300), что дает (S)-2-((S)-2-метилпирролидин-1-ил)пропан-1-ол (2.1 г) в виде бесцветного масла и сырую смесь, содержащую (S)-2-((R)-2-метилпирролидин-1-ил)пропан-1-ол. ¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 4.22 (br s, 1H), 3.36 (dd, 1H), 3.22 (dd, 1H), 2.82 (m, 1H), 2.65 (m, 2H), 2.42 (q, 1H), 1.78 (m, 1H), 1.60 (m, 2H), 1.25 (m, 1H), 0.95 (d, 3H), 0.84 (d, 3H); ЖХ-МС: 144(M+H)⁺.

Промежуточное соединение 24. (S)-2-((R)-2-Метилпирролидин-1-ил)пропан-1-ол

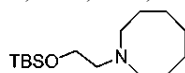


Неочищенную смесь, содержащую (S)-2-((R)-2-метилпирролидин-1-ил)пропан-1-ол полученного при очистке промежуточного соединения 23 дополнительно очищают (три раза) на колонке с силикагелем (NH₄OH/MeOH/ДХМ=1/6/300), что дает (S)-2-((R)-2-метилпирролидин-1-ил)пропан-1-ол (2.0 г) в виде бесцветного масла. ¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 4.30 (br s, 1H), 3.50 (dd, 1H), 3.24 (m, 1H), 2.95 (m, 1H), 2.81 (m, 1H), 2.77 (m, 1H), 2.53 (m, 1H), 1.88 (m, 1H), 1.60 (m, 2H), 1.27 (m, 1H), 1.00 (d, 3H), 0.94 (d, 3H); ЖХ-МС: 144 (M+H)⁺.

Промежуточное соединение 25. 2-(Азокан-1-ил)этанол

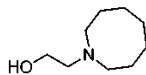


Стадия 1. 1-(2-((трет-Бутилдиметилсилил)окси)этил)азокан



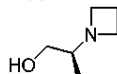
К раствору азокана (5.59 г, 49.4 ммоль) и триэтиламина (6.53 г, 64.7 ммоль) в ДХМ (50 мл) при комнатной температуре добавляют (2-бромэтокси)(трет-бутил)диметилсилан (13.0 г, 54.4 ммоль). Смесь перемешивают в течение ночи и растворитель удаляют при пониженном давлении. Остаток растворяют в этилацетате, промывают (солевой раствор (2×)), сушат над Na₂SO₄ и фильтруют. Растворитель удаляют при пониженном давлении и остаток очищают на колонке с силикагелем (элюируя PE/EA=10/1), с получением 1-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)азокан (11.8 г, 88%). ЖХ-МС: 272 (M+H)⁺.

Стадия 2. 2-(Азокан-1-ил)этанол

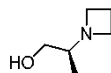


Раствор 1-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)азокана (9.13 г, 33.7 ммоль) и TBAF (1 М в ТГФ, 36 ммоль) перемешивают при комнатной температуре в течение ночи. Смесь концентрируют и очищают на колонке с силикагелем (элюируя ДХМ/MeOH=30/1-50/1) с получением 2-(азокан-1-ил)этанол (1.96 г, 37%). ¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 4.33 (br s, 1H), 3.45 (t, 2H), 2.53 (m, 6H), 1.54 (m, 10H); ЖХ-МС: 158 (M+H)⁺.

Промежуточное соединение 26. (S)-2-(Азетидин-1-ил)пропан-1-ол

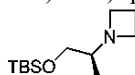


Стадия 1. (S)-2-(Азетидин-1-ил)пропан-1-ол



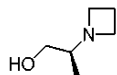
Смесь 1,3-дибромпропана (21.1 г, 104.5 ммоль), (S)-2-аминопропан-1-ола (7.48 г, 99.7 ммоль) и NaHCO₃ (18.98 г, 226.0 ммоль) в безводном толуоле (150 мл) дегазируют и барботируют током азота в течение 10 мин. Смесь нагревают до 130°C и перемешивают в течение 22 ч. Смесь охлаждают до комнатной температуры и фильтруют. Фильтрат непосредственно используют на следующей стадии. ЖХ-МС: 116 (M+H)⁺.

Стадия 2. (S)-1-(1-((трет-Бутилдиметилсилил)окси)пропан-2-ил)азетидин



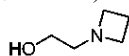
Смесь (S)-2-(азетидин-1-ил)пропан-1-ола (99.7 ммоль), TBSCl (15.8 г, 105 ммоль), DMAP (1.22 г, 10 ммоль) и TEA (30.3 г, 0.30 моль) в толуоле (150 мл) перемешивают при комнатной температуре в течение ночи. Растворитель удаляют при пониженном давлении. Остаток очищают на колонке с силикагелем, элюируя с помощью смеси 1:5 этилацетат/петролейный эфир, а затем 1:10 MeOH/ДХМ, с получением соединения, указанного в названии (2.92 г). ¹H ЯМР (CDCl₃): δ 3.54-3.49 (m, 1H), 3.29-3.16 (m, 5H), 2.33-2.27 (m, 1H), 2.07-1.98 (m, 2H), 0.88 (s, 9H), 0.87 (d, 3H), 0.03 (s, 6H); ЖХ-МС: 230 (M+H)⁺.

Стадия 3. (S)-2-(Азетидин-1-ил)пропан-1-ол



В круглодонной колбе объемом 100 мл растворяют (S)-1-(1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пропан-2-ил)азетидин в CHCl₃ (50 мл) и CH₃CN (50 мл) (10.8 г, 47.2 ммоль) при комнатной температуре. К этому раствору добавляют BF₃·Et₂O (45 мл). Конечную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение ночи, гасят с помощью MeOH (50 мл) и фильтруют через слой силикагеля. Фильтрат концентрируют, что дает сырой продукт, который очищают на колонке с силикагелем, элюируя с помощью смеси 1:10 MeOH/ДХМ (содержащей NH₃), с получением соединения, указанного в названии (3.75 г). ¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 4.36 (br s, 1H), 3.28-3.24 (m, 1H), 3.10-3.01 (m, 5H), 2.18-2.11 (m, 1H), 1.92-1.83 (m, 2H), 0.78 (d, 3H); ЖХ-МС: 116 (M+H)⁺.

Промежуточное соединение 27. 2-(Азетидин-1-ил)этанол

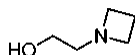


Стадия 1. Азетидин



Смесь азетидин гидрохлорида (40 г, 0.43 моль) и NaOH (20 г, 0.50 моль) в H₂O (40 мл) перемешивают при комнатной температуре в течение 1 ч. Медленно формируют органическую фазу и отделяют от водной фазы. Органический слой отгоняют с получением соединения, указанного в названии (18 г). Ткип: 60°C (лит.: 61-62°C).

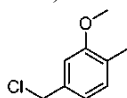
Стадия 2. 2-(Азетидин-1-ил)этанол



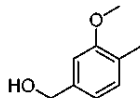
В круглодонной колбе объемом 500 мл растворяют азетидин (8.22 г, 144.4 ммоль) в CH₃CN (200 мл) при комнатной температуре. К этому раствору медленно добавляют CS₂CO₃ (47.1 г, 144.5 ммоль) и 2-бромэтанол (18.3 г, 146 ммоль). Конечную смесь перемешивают при комнатной температуре на протяжении недели. Смесь фильтруют и твердое вещество промывают с помощью CH₃CN. Объединенные фильтраты концентрируют и остаток отгоняют под вакуумом на масляном насосе. Фракцию с точкой кипения 84°C собирают и дополнительно очищают на колонке с силикагелем, элюируя с помощью смеси 1:10 MeOH/ДХМ (содержащей NH₃), с получением соединения, указанного в названии (1.5 г). ¹H ЯМР

(DMSO-d₆): δ 4.30 (brs, 1H), 3.30-3.25 (m, 2H), 3.06 (t, 4H), 2.36 (t, 2H), 1.90 (pent, 2H); ЖХ-МС: 102 (M+H)⁺.

Промежуточное соединение 28. 4-(Хлорметил)-2-метокси-1-метилбензол

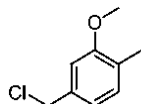


Стадия 1. (3-Метокси-4-метилфенил)метанол



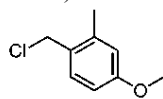
К раствору 3-метокси-4-метилбензойной кислоты (20.0 г, 0.12 моль) в сухом ТГФ (200 мл) при 0°C медленно добавляют LiAlH₄ (6.9 г). Реакцию нагревают до комнатной температуры и перемешивают в течение ночи. Медленно добавляют воду (20 мл) при 0°C и затем добавляют 15% водный раствор NaOH (50 мл). Смесь фильтруют и фильтрат экстрагируют этилацетатом (3×100 мл). Объединенные экстракты сушат над MgSO₄, фильтруют и упаривают, что дает соединение, указанное в названии, в виде масла бледно-желтого цвета (16.0 г). ¹H ЯМР (CDCl₃): δ 7.13 (d, 1H), 6.85-6.79 (m, 2H), 4.64 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 2.21 (s, 3H).

Стадия 2. 4-(Хлорметил)-2-метокси-1-метилбензол

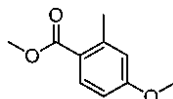


К раствору (3-метокси-4-метилфенил)метанола (2.0 г, 13.0 ммоль) в сухом ДХМ (20 мл) при 0°C медленно добавляют SOCl₂ (3.1 г, 26.0 ммоль). Полученный раствор перемешивают при комнатной температуре в течение 0.5 ч. Смесь упаривают и остаток растворяют в ДХМ (20 мл). Смесь промывают с помощью насыщенного раствора NaHCO₃ (3×10 мл), сушат над Na₂SO₄ и упаривают, что дает соединение, указанное в названии, в виде масла коричневого цвета (2.1 г).

Промежуточное соединение 29. 1-(Хлорметил)-4-метокси-2-метилбензол

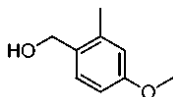


Стадия 1. Метил 4-метокси-2-метилбензоат



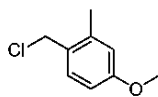
К суспензии 4-гидрокси-2-метилбензойной кислоты (10.0 г, 65.7 ммоль) и карбоната цезия (53.5 г, 164.3 ммоль) в ДМФА (70 мл) при 0°C добавляют иодметан (10.3 мл, 164.3 ммоль) в ДМФА (10 мл) на протяжении 20 мин. Реакцию нагревают от 0°C до комнатной температуры в течение ночи. Смесь фильтруют и промывают эфиром. Фильтрат промывают водой и слои разделяют. Водный слой промывают эфиром (3×100 мл). Органические слои объединяют и промывают с помощью H₂O, затем солевым раствором, сушат над Na₂SO₄ и концентрируют при пониженном давлении, что дает метил 4-метокси-2-метилбензоат (11.4 г) в виде масла желтого цвета. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 7.95 (m, 1H), 6.76 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 2.62 (s, 3H).

Стадия 2. (4-Метокси-2-метилфенил)метанол



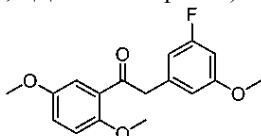
К раствору метил 4-метокси-2-метилбензоата (11.4 г, 63.3 ммоль) в ТГФ (65 мл) при 0°C, LiAlH₄ (1 М в эфире, 76.0 мл, 75.9 ммоль) добавляют через капельную воронку на протяжении 50 мин. Баню с ледяной водой убирают и реакции позволяют перемешаться при комнатной температуре в течение 30 мин. После завершения реакцию охлаждают до 0°C и порциями добавляют декагидрат сульфата натрия до тех пор, пока выделение пузырьков не прекратится. Реакцию затем разбавляют эфиром и фильтруют. Фильтрат концентрируют при пониженном давлении, что дает (4-метокси-2-метилфенил)метанол (8.2 г) в виде прозрачного масла. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 7.23 (d, 1H), 6.72 (m, 2H), 4.63 (d, 2H), 3.79 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 1.42 (t, 1H).

Стадия 3. 1-(Хлорметил)-4-метокси-2-метилбензол

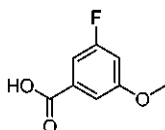


К раствору (4-метокси-2-метилфенил)метанола (8.2 г, 54.0 ммоль) и триэтиламина (9.1 мл, 65.0 ммоль) в толуоле (100 мл) при 0°C через шприц добавляют метансульфонил хлорид (5.1 мл, 65.0 ммоль) на протяжении 20 мин. Баню с ледяной водой убирают и реакции позволяют перемешаться при комнатной температуре в течение 30 мин, нагревают при 80°C в течение 3 дней и затем концентрируют. Реакцию разбавляют с помощью ДХМ, промывают с помощью H₂O (3×100 мл) и солевого раствора, сушат над Na₂SO₄ и концентрируют при пониженном давлении до 1-(хлорметил)-4-метокси-2-метилбензола (8.1 г) в виде масла темно-коричневого цвета. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 7.25 (d, 1H), 6.75 (m, 2H), 4.62 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 2.43 (s, 3H).

Промежуточное соединение 30. 1-(2,5-Диметоксифенил)-2-(3-фтор-5-метоксифенил)этанон

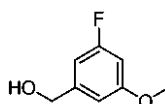


Стадия 1. 3-Фтор-5-метоксибензойной кислоты



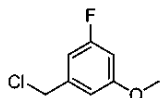
К раствору 3,5-дифторбензойной кислоты (6.38 г, 40.3 ммоль) в ДМФА (10 мл), NaOMe (6.48 г, 121 ммоль) добавляют при комнатной температуре. Смесь перемешивают при 120°C в течение 12 ч, охлаждают до комнатной температуры и фильтруют. Полученное твердое вещество растворяют в H₂O и pH доводят до 3-4 с помощью 4 М водного раствора HCl. Смесь снова фильтруют и белый осадок промывают водой (3×10 мл), что дает 5.1 г 3-фтор-5-метоксибензойной кислоты. ¹H ЯМР (CDCl₃): δ 7.37-7.43 (m, 2H), 6.83-6.88 (m, 1H), 3.86 (s, 3H).

Стадия 2. (3-Фтор-5-метоксифенил)метанол



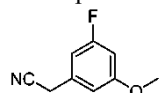
К раствору 3-фтор-5-метоксибензойной кислоты (5.1 г, 30 ммоль) в сухом эфире при 0°C медленно добавляют LiAlH₄ (3.44 г, 90 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 3 ч и гасят путем медленного добавления 1 М водного раствора HCl (30 мл). Смесь экстрагируют этилацетатом (3×15 мл). Органическую фазу сушат над Na₂SO₄ и концентрируют, что дает 4.9 г (3-фтор-5-метоксифенил)метанола. ¹H ЯМР (CDCl₃): δ 6.67-6.70 (m, 2H), 6.50-6.55 (m, 1H), 4.64 (d, 2H), 3.79 (s, 3H).

Стадия 3. 1-(Хлорметил)-3-фтор-5-метоксибензол



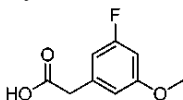
К раствору (3-фтор-5-метоксифенил)метанола (4.9 г, 30 ммоль) в CCl₄ (50 мл), добавляют PCl₅ (13 г, 60 ммоль). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1 ч. К полученной смеси медленно добавляют насыщенный раствор Na₂CO₃, доводя до pH 7-8. Смесь экстрагируют с помощью ДХМ (3×15 мл) и органическую фазу концентрируют, что дает бесцветное масло, которое очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (100% петролейный эфир), что дает 2.9 г 1-(хлорметил)-3-фтор-5-метоксибензола. ¹H ЯМР (CDCl₃): δ 6.68-6.72 (m, 2H), 6.54-6.59 (m, 1H), 4.51 (s, 2H), 3.81 (s, 3H).

Стадия 4. 2-(3-Фтор-5-метоксифенил)ацетонитрил



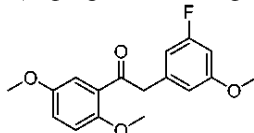
К раствору 1-(хлорметил)-3-фтор-5-метоксибензола (2.9 г, 17 ммоль) в ДМСО (20 мл) добавляют раствор KCN (2.2 г, 34 ммоль) и KI (5.6 г, 34 ммоль) в H₂O (10 мл). Смесь перемешивают при 45°C в течение 6 ч, выливают в H₂O (20 мл) и экстрагируют с помощью ДХМ (3 × 30 мл). Органическую фазу промывают солевым раствором (2×10 мл), сушат над Na₂SO₄ и концентрируют, что дает 2.62 г 2-(3-фтор-5-метоксифенил)ацетонитрила. ¹H ЯМР (CDCl₃): δ 6.62-6.68 (m, 2H), 6.56-6.60 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.70 (s, 2H).

Стадия 5. 2-(3-Фтор-5-метоксифенил)уксусной кислоты



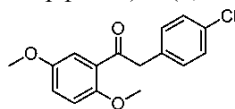
К раствору 2-(3-фтор-5-метоксифенил)ацетонитрила (2.62 г, 16 ммоль) в MeOH:H₂O (1:1; 15 мл) добавляют NaOH (1.28 г, 32 ммоль). Затем смесь перемешивают при 65°C в течение 4 ч. Смесь охлаждают до комнатной температуры и добавляют 4 М водный раствор HCl до тех пор, пока не доведут pH до значения 4-5. Смесь фильтруют и полученное твердое вещество промывают с помощью H₂O (2×5 мл), что дает 2.33 г 2-(3-фтор-5-метоксифенил)уксусной кислоты. ¹H ЯМР (CDCl₃): δ 6.52-6.62 (m, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.59 (s, 2H).

Стадия 6. 1-(2,5-Диметоксифенил)-2-(3-фтор-5-метоксифенил)этанон



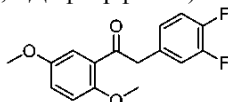
К раствору 1,4-диметоксибензола (2.62 г, 19 ммоль) в PPA (10 мл) при комнатной температуре добавляют 2-(3-фтор-5-метоксифенил)уксусную кислоту (2.33 г, 12.6 ммоль). Смесь перемешивают при 80°C в течение 3 ч, охлаждают до комнатной температуры и затем добавляют H₂O (100 мл). После экстракции этилацетатом (3×50 мл) органическую фазу сушат над Na₂SO₄, концентрируют и сырое вещество очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат/петролейный эфир=1/4), что дает 1.0 г 1-(2,5-диметоксифенил)-2-(3-фтор-5-метоксифенил)этанона. ЖХ-МС: 305.1 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 31. 2-(4-Хлорфенил)-1-(2,5-диметоксифенил)этанон



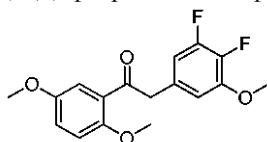
К раствору промежуточного соединения 1 (3.0 г, 13.3 ммоль) в ТГФ (24 мл) при 0°C через шприц добавляют 4-хлорбензилмагния хлорид (0.25 М в эфире, 100 мл, 24.9 ммоль) на протяжении 30 мин. Реакцию перемешивают при 0°C в течение 30 мин и затем нагревают до комнатной температуры на протяжении 1 ч. Смесь охлаждают до 0°C и нейтрализуют 1.0 М водным раствором HCl. Слои разделяют и водные слои промывают эфиром (100 мл). Органические слои объединяют, промывают с помощью H₂O (200 мл), затем солевой раствор сушат над Na₂SO₄ и концентрируют при пониженном давлении. Сырое вещество очищают на колонке с силикагелем, что дает 2-(4-хлорфенил)-1-(2,5-диметоксифенил)этанон (3.1 г) в виде масла светло-желтого цвета. ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆): δ 7.38-7.33 (m, 2H), 7.22 (m, 2H), 7.13 (m, 2H), 7.10 (m, 1H), 4.30 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.73 (s, 3H).

Промежуточное соединение 32. 2-(3,4-Дифторфенил)-1-(2,5-диметоксифенил)этанон

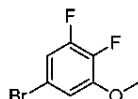


3,4-Дифторфенилуksусную кислоту (3.0 г, 17.4 ммоль) и 1,4-диметоксибензол (3.6 г, 26.1 ммоль) в полифосфорной кислоте (50 г) нагревают при 72°C в течение 3 ч. Реакцию охлаждают до 50°C и добавляют H₂O (70 мл). Конечную смесь экстрагируют этилацетатом (2×100 мл). Органические слои объединяют, промывают солевым раствором, сушат над Na₂SO₄ и концентрируют при пониженном давлении. Сырое вещество очищают на колонке с силикагелем, что дает 2-(3,4-дифторфенил)-1-(2,5-диметоксифенил)этанон (1.3 г) в виде твердого вещества бледно-желтого цвета. ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆): δ 7.40-7.25 (m, 2H), 7.14-7.10 (m, 3H), 7.08-7.7.03 (m, 1H), 4.29 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.73 (s, 3H).

Промежуточное соединение 33. 2-(3,4-Дифтор-5-метоксифенил)-1-(2,5-диметоксифенил)этанон

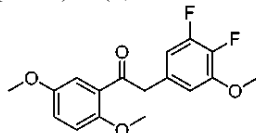


Стадия 1. 5-Бром-1,2-дифтор-3-метоксибензол



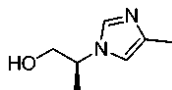
К раствору 5-бром-2,3-дифторфенола (19 г, 90 ммоль) в ацетоне (180 мл) добавляют K₂CO₃ (18 г, 0.13 моль) и иодметан (25.8 г, 0.18 моль). Конечную смесь кипятят в течение 4 ч. После завершения смесь охлаждают до комнатной температуры и фильтруют, фильтрат упаривают, что дает сырой продукт, который дополнительно очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюируя петролейный эфир/этилацетат=80/1-40/1), что дает жидкость светло-желтого цвета 5-бром-1,2-дифтор-3-метоксибензола (19 г). ¹H ЯМР (CDCl₃): δ 7.00-6.88 (m, 2H), 3.89 (s, 3H).

Стадия 2. 2-(3,4-Дифтор-5-метоксифенил)-1-(2,5-диметоксифенил)этанон

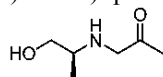


Круглодонную колбу объемом 100 мл загружают Pd₂dba₃ (69 мг, 0.075 ммоль), BINAP (112 мг, 0.18 ммоль) и NaO^tBu (650 мг, 6.5 ммоль) дегазируют и заполняют N₂. Добавляют ТГФ (20 мл), а затем раствор 5-бром-1,2-дифтор-3-метоксибензола (1.1 г, 5 ммоль) и 1-(2,5-диметоксифенил)этанона (1.08 г, 6 ммоль) в ТГФ (10 мл). Полученную смесь нагревают при 70°C в течение 16 ч. Добавляют воду (30 мл) и смесь экстрагируют эфиром (3×50 мл). Объединенные органические слои сушат над безводным Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют, что дает сырой продукт, который очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюируя петролейный эфир/этилацетат=80/1-40/1), что дает 2-(3,4-дифтор-5-метоксифенил)-1-(2,5-диметоксифенил)этанон (0.4 г) в виде твердого вещества светло-желтого цвета. ¹H ЯМР (CDCl₃): δ 7.24 (d, 1H), 7.04 (dd, 1H), 6.92 (d, 1H), 6.68-6.61 (m, 2H), 4.23 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.78 (s, 3H); ЖХ-МС: 323 (M+H)⁺.

Промежуточное соединение 34. (S)-2-(4-Метил-1H-имидазол-1-ил)пропан-1-ол

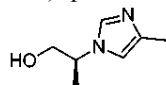


Стадия 1. (S)-1-((1-Гидроксипропан-2-ил)амино)пропан-2-он



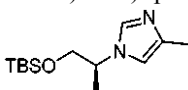
Раствор 1-бромпропан-2-она (7.8 мл, 102 ммоль) в ДХМ (15 мл) по каплям добавляют к раствору (S)-2-аминопропан-1-ола (18.2 г, 0.243 моль) и безводным ДХМ (150 мл) при 0°C. Реакцию перемешивают при 0°C в течение 2 ч. Добавляют воду (150 мл) и органическую фазу отделяют. Водную фазу экстрагируют с помощью ДХМ (3×40 мл) и объединенные органические слои промывают солевым раствором (50 мл), сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют, что дает сырой продукт 19.5 г, который непосредственно используют на следующей стадии. ЖХ-МС: 132 (M+H)⁺.

Стадия 2. (S)-2-(4-Метил-1H-имидазол-1-ил)пропан-1-ол



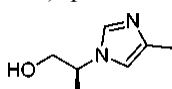
В круглодонную колбу объемом 100 мл, оснащенную воздушным холодильником, (S)-1-((1-гидроксипропан-2-ил)амино)пропан-2-он (16 г) по каплям добавляют к формамиду (30 мл), который нагревают при 180°C. Полученную смесь нагревают при 200°C в течение 3.5 ч и затем охлаждают до комнатной температуры. Большую часть формамида отгоняют в вакууме. Остаток очищают дважды на колонке с силикагелем, элюируют смесью 1/20-1/12 MeOH/ДХМ (содержащей немного NH₃). Полученный сырой продукт (12.0 г) был загрязнен формамидом и другой неизвестной примесью. ЖХ-МС: 141 (M+H)⁺.

Стадия 3. (S)-1-((1-(трет-Бутилдиметилсилил)окси)пропан-2-ил)-4-метил-1H-имидазол



В круглодонной колбе объемом 500 мл (S)-2-(4-метил-1H-имидазол-1-ил)пропан-1-ол (12.0 г) и TEA (12 мл) растворяют в ДХМ при комнатной температуре. К этому раствору добавляют TBSCl (21.3 г, 0.141 моль) и конечную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение ночи. Смесь промывают с помощью H₂O, органическую фазу отделяют и водную фазу экстрагируют с помощью ДХМ. Объединенные органические слои промывают солевым раствором (50 мл), сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют в вакууме. Остаток очищают на колонке с силикагелем, элюируя смесью 1/30-1/9 MeOH/ДХМ, получая образец (1.20 г), который дополнительно очищают с помощью препаративной ВЭЖХ, с получением соединения, указанного в названии (0.557 г). ¹H ЯМР (CDCl₃): δ 7.41 (d, 1H), 6.67-6.65 (m, 1H), 4.16-4.10 (m, 1H), 3.73-3.62 (m, 2H), 2.20 (d, 3H), 1.44 (d, 3H), 0.86 (s, 9H), 0.04 (s, 6H); ЖХ-МС: 255 (M+H)⁺.

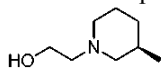
Стадия 4. (S)-2-(4-Метил-1H-имидазол-1-ил)пропан-1-ол



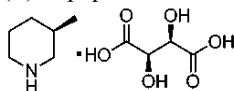
К раствору (S)-1-((1-(трет-бутилдиметилсилил)окси)пропан-2-ил)-4-метил-1H-имидазола (0.425 г, 1.67 ммоль) в ДХМ (5 мл) добавляют 3 М раствор HCl в эфире (10 мл) при комнатной температуре. Конечную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение ночи. Смесь концентрируют в вакууме. Остаток растворяют в MeOH и добавляют твердый NaHCO₃. Смесь перемешивают при комнатной

температуре в течение 1 ч. Твердое вещество фильтруют и промывают с помощью MeOH. Объединенные органические слои концентрируют с получением соединения, указанного в названии (0.212 г). ^1H ЯМР (CDCl_3): δ 7.33 (s, 1H), 6.63 (s, 1H), 4.18-4.12 (m, 1H), 3.78-3.47 (m, 2H), 2.10 (s, 3H), 1.42 (d, 3H); ЖХ-МС: 141 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Промежуточное соединение 35. (R)-2-(3-Метилпиперидин-1-ил)этанол

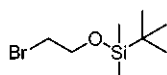


Стадия 1. (R)-3-Метилпиперидин L-(+)-тарtrate



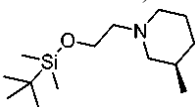
К раствору L-(+)-винной кислоты (37.9 г, 0.253 моль) в H_2O (40 мл) медленно добавляют рацемический 3-метилпиперидин (25 г, 0.252 моль). Смесь выдерживают при комнатной температуре в течение 2 ч. Требуемый изомер кристаллизуют из воды и собирают путем фильтрации. Полученное твердое вещество перекристаллизовывают три раза из $\text{MeOH}/\text{EtOH}/\text{H}_2\text{O}=50/25/2$ (154 мл), что дает требуемый продукт (13.5г) в виде твердого вещества белого цвета (99.6 % ee). [Энептиомерный избыток (% ee) определяют с помощью ВЭЖХ после модификации с помощью Cbz-Val].

Стадия 2. (2-Бромэтокси)-трет-бутилдиметилсилан



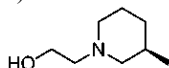
К смеси 2-бром-этанола (12.5 г, 0.1 моль) и TEA (11.2 г, 0.11 моль) в CH_2Cl_2 (40 мл) добавляют TBSCl (15.8 г, 0.105 моль) и DMAP (0.122 г, 1 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 12 ч, промывают (10 мл, 2 М HCl, 10 мл H_2O), сушат (Na_2SO_4) и концентрируют, что дает требуемый продукт в виде бесцветного масла. ^1H ЯМР (CDCl_3): δ 3.88 (m, 2H), 3.39 (m, 2H), 0.89 (s, 9H), 0.08 (s, 6H).

Стадия 3. (R)-1-[2-(трет-Бутилдиметилсиланилокси)этил]-3-метилпиперидин



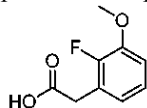
К раствору (2-бром-этокси)-трет-бутилдиметилсилана (6.2 г, 26 ммоль) и TEA (10.4 г, 104 ммоль) в CH_2Cl_2 (100 мл), добавляют (R)-3-метилпиперидин L-(+)-тарtrate (6.5 г, 26 ммоль). Реакционную смесь нагревают при 40°C в течение 48 ч. Раствор промывают (3×20 мл H_2O), сушат (Na_2SO_4) и концентрируют. Остаток очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле ($\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2=1/50$), что дает (R)-1-[2-(трет-бутилдиметилсиланилокси)этил]-3-метилпиперидин (4.9 г) в виде масла желтого цвета. ^1H ЯМР (CDCl_3): δ 3.83 (t, 2H), 3.02-2.94 (m, 2H), 2.61 (t, 2H), 2.11-2.03 (m, 1H), 1.82-1.64 (m, 5H), 0.90-0.80 (m, 13H), 0.05 (s, 6H); ЖХ-МС: 258.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Стадия 4. (R)-2-(3-Метилпиперидин-1-ил)этанол

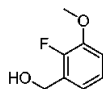


К раствору (R)-1-[2-(трет-бутилдиметилсиланилокси)этил]-3-метилпиперидина (500 мг, 1.9 ммоль) в ТГФ (5 мл) при 0°C медленно добавляют TBAF (1 М в ТГФ, 2.8 мл). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 2 ч и концентрируют. Остаток очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле ($\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2=1/50$), что дает (R)-2-(3-метилпиперидин-1-ил)этанол (0.23 г) в виде бесцветного масла. ^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$): δ 4.39 (br s, 1H), 3.48 (t, 2H), 2.80-2.77 (m, 2H), 2.38 (t, 2H), 1.88-1.86 (m, 1H), 1.65-1.47 (m, 5H), 0.81 (d, 3H), 0.82-0.78 (m, 1H); ЖХ-МС: 144.1 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

Промежуточное соединение 36. 2-(2-Фтор-3-метоксифенил)уксусная кислота



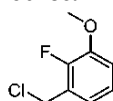
Стадия 1. (2-Фтор-3-метоксифенил)метанол



К смеси 2-фтор-3-метоксибензойной кислоты (14.5 г, 85.2 ммоль) в сухом этиловом эфире (300 мл) при 0°C добавляют LiAlH_4 (9.3 г, 245 ммоль) на протяжении 20-минутного периода. Полученную смесь нагревают при 80°C в течение 20 мин и затем перемешивают при комнатной температуре в течение 1 ч. Смесь осторожно гасят с помощью 15% раствора NaOH (10 мл) при 0°C и добавляют воду (100 мл). Смесь экстрагируют этилацетатом (3×100 мл), объединенные органические слои сушат (Na_2SO_4) и кон-

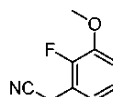
центрируют в вакууме, что дает соединение, указанное в названии (13.5 г).

Стадия 2. 1-(Хлорметил)-2-фтор-3-метоксибензол



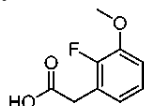
К раствору (2-фтор-3-метоксифенил)метанола (13 г, 83.2 ммоль) в CCl_4 (75 мл) добавляют PCl_5 (26 г, 128.7 ммоль). Полученную смесь нагревают при 90°C в течение 30 мин и затем перемешивают при комнатной температуре в течение 1 ч. Смесь выливают в воду (160 мл) и экстрагируют дихлорметаном (2×150 мл). Объединенные органические слои промывают солевым раствором (200 мл), сушат (Na_2SO_4) и концентрируют в вакууме. Остаток очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (1:15 EtOAc /петролейный эфир), что дает соединение, указанное в названии (11.5 г). ^1H ЯМР (CDCl_3): δ 7.10-6.91 (m, 3H), 4.63 (s, 2H), 3.89 (s, 3H).

Стадия 3. 2-(2-Фтор-3-метоксифенил)ацетонитрил



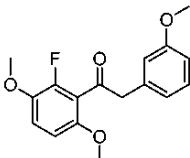
К раствору 1-(хлорметил)-2-фтор-3-метоксибензола (8.6 г, 49.3 ммоль) в этаноле (60 мл) и воде (10 мл) добавляют цианид натрия (4.8 г, 98.5 ммоль). Полученный раствор нагревают при 70°C в течение 16 ч. После охлаждения до комнатной температуры раствор выливают в воду (200 мл) и экстрагируют этилацетатом (2×200 мл). Объединенные органические слои промывают (солевой раствор), сушат (Na_2SO_4) и концентрируют в вакууме, что дает соединение, указанное в названии (6.7 г). ^1H ЯМР (CDCl_3): δ 7.13-7.07 (m, 1H), 7.02-6.92 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.81 (s, 2H).

Стадия 4. 2-(2-Фтор-3-метоксифенил)уксусная кислота

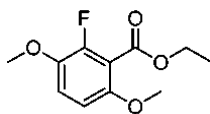


К смеси 2-(2-фтор-3-метоксифенил)ацетонитрила (6.7 г, 40.6 ммоль) в воде (40 мл) и метаноле (40 мл) добавляют гидроксид натрия (3.2 г, 81.1 ммоль). Конечную смесь перемешивают при 60°C в течение 5 ч. После охлаждения до комнатной температуры метанол упаривают при пониженном давлении. Остаток подкисляют с помощью 10% раствора HCl до pH 5. Полученный осадок собирают путем фильтрации и сушат с получением соединения, указанного в названии (6.3 г).

Промежуточное соединение 37. 1-(2-Фтор-3,6-диметоксифенил)-2-(3-метоксифенил)этанон

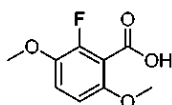


Стадия 1. Этил 2-фтор-3,6-диметоксибензоат



К раствору 2-фтор-1,4-диметоксибензола (8.1 г, 52.0 ммоль) в безводном ТГФ при -78°C по каплям добавляют $n\text{-BuLi}$ (2.5 М в гексане, 22 мл, 55 ммоль). Конечную смесь перемешивают при -78°C в течение 1 ч и затем по каплям добавляют этилхлорформиат (5 мл, 52.1 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при -78°C в течение дополнительных 2 ч и гасят водой (200 мл). Смесь экстрагируют этилацетатом (2×180 мл). Объединенные органические слои промывают солевым раствором (200 мл), сушат (Na_2SO_4) и концентрируют в вакууме. Остаток очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (1:5 EtOAc /петролейный эфир), что дает этил 2-фтор-3,6-диметоксибензоат (8.1 г).

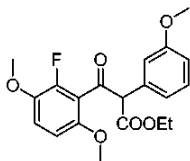
Стадия 2. 2-Фтор-3,6-диметоксибензойная кислота



К смеси этил 2-фтор-3,6-диметоксибензоата (8.1 г, 35.5 ммоль) в метаноле (150 мл) и воде (50 мл), добавляют гидроксид лития (7.5 г, 178 ммоль). Полученную смесь нагревают при 80°C в течение 5 ч. Реакционную смесь концентрируют, чтобы удалить метанол, подкисляют с помощью 2 М раствора HCl до pH 4 и экстрагируют дихлорметаном (4×200 мл). Объединенные органические слои сушат (Na_2SO_4) и концентрируют при пониженном давлении, что дает соединение, указанное в названии (6.98 г). ^1H ЯМР

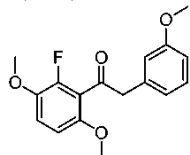
(DMSO-d₆): δ 13.39 (br s, 1H), 7.19 (t, 1H), 6.82 (dd, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.75 (s, 3H).

Стадия 3. Этил 3-(2-фтор-3,6-диметоксифенил)-2-(3-метоксифенил)-3-оксопропаноат



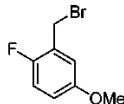
К смеси 2-фтор-3,6-диметоксибензойной кислоты (4.8 г, 24 ммоль) в безводном дихлорметане (75 мл) при 0°C медленно добавляют SOCl₂ (14.2 г, 120 ммоль), а затем ДМФА (0.1 мл). Конечную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 2 ч и концентрируют в вакууме, что дает 2-фтор-3,6-диметоксибензоил хлорид (5.2 г). К раствору этил 2-(3-метоксифенил)ацетата (4.7 г, 24 ммоль) в безводном ТГФ (40 мл) при -78°C, по каплям добавляют LiHMDS (1.0 М в ТГФ, 36 мл). Полученный раствор перемешивают при -78°C в течение 30 мин и по каплям добавляют раствор 2-фтор-3,6-диметоксибензоил хлорида (5.2 г, 24 ммоль) в безводном ТГФ (60 мл). Реакционную смесь перемешивают в течение дополнительных 2 ч при -78°C и гасят с помощью насыщенного раствора NH₄Cl. Смесь экстрагируют этилацетатом (3×200 мл). Объединенные органические слои сушат (Na₂SO₄) и концентрируют при пониженном давлении с получением соединения, указанного в названии (7.8 г).

Стадия 4. 1-(2-Фтор-3,6-диметоксифенил)-2-(3-метоксифенил)этанон



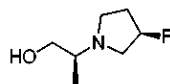
Смесь этил 3-(2-фтор-3,6-диметоксифенил)-2-(3-метоксифенил)-3-оксопропаноата (7.8 г, 20.7 ммоль) в ДМСО (75 мл) и солевой раствор (7.5 мл) перемешивают при 150°C в течение 5 ч. Реакционную смесь концентрируют в вакууме и остаток очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (1:10 EtOAc/петролейный эфир), что дает соединение, указанное в названии (3.6 г). ¹H ЯМР (CDCl₃): δ 7.24-7.15 (m, 1H), 6.90 (t, 1H), 6.84-6.75 (m, 3H), 6.56 (dd, 1H), 4.08 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.76 (s, 3H).

Промежуточное соединение 38. 2-(Бромметил)-1-фтор-4-метоксибензол

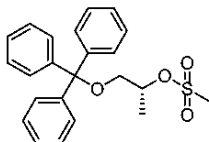


К раствору 1-фтор-4-метокси-2-метилбензола (2.0 г, 14.29 ммоль) в CCl₄ добавляют NBS (2.55 г, 14.29 ммоль) и PhCO₂H (80 мг). Реакционную смесь кипятят в течение 2 ч, охлаждают до комнатной температуры и твердое вещество отфильтровывают. Фильтрат концентрируют и остаток очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюируя PE/EA=20/1), что дает целевое соединение (3.0 г) в виде масла. ¹H ЯМР (CDCl₃): δ 6.97-6.83 (m, 3H), 4.48 (s, 2H), 3.78 (s, 3H).

Промежуточное соединение 39. (S)-2-((R)-3-Фторпирролидин-1-ил)пропан-1-ол

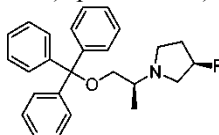


Стадия 1. (R)-1-(Триилокси)пропан-2-ил метан сульфонат



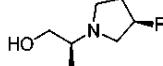
К раствору (R)-пропан-1,2-диола (2.82 г, 37.1 ммоль) и тритил хлорида (10.5 г, 37.7 ммоль) в ДХМ (100 мл) при 0°C добавляют диметиламинопиридин (53 мг, 0.43 ммоль) с последующим добавлением по каплям триэтиламина (13.0 мл, 93.3 ммоль). Раствору позволяют нагреться до комнатной температуры, перемешивают в течение ночи и повторно охлаждают до 0°C. Метансульфонил хлорид (3.2 мл, 41.2 ммоль) добавляют к реакции и смесь перемешивают в течение 4 ч при 0°C. Реакцию гасят (50 мл 1 N HCl) и слои разделяют. Органическую фазу промывают (50 мл 1 N раствора HCl и 50 мл солевого раствора), сушат (Na₂SO₄) и концентрируют при пониженном давлении. Сырое вещество очищают на колонке с силикагелем, что дает (R)-1-(триилокси)пропан-2-ил метансульфонат (13.1 г) в виде густого масла, которое со временем затвердевает. ¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 7.50-7.20 (m, 15H), 4.85 (m, 1H), 3.34 (s, 3H), 3.12 (m, 2H), 1.28 (d, 3H).

Стадия 2. (R)-3-Фтор-1-((S)-1-(третилокси)пропан-2-ил)пирролидин



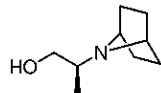
Смесь (R)-1-(третилокси)пропан-2-ил метансульфоната (1.25 г, 3.15 ммоль), гидрохлорида (R)-3-фторпирролидина (480 мг, 3.52 ммоль) и K_2CO_3 (1.31 г, 9.48 ммоль) в ацетонитриле (40 мл) нагревают при кипячении в течение 4 дней. Реакцию охлаждают до комнатной температуры, концентрируют при пониженном давлении и разбавляют с помощью ДХМ (100 мл). Раствор промывают (50 мл насыщенным раствором $NaHCO_3$), сушат (Na_2SO_4) и концентрируют при пониженном давлении. Сырое вещество очищают на колонке с силикагелем, что дает (R)-3-фтор-1-((S)-1-(третилокси)пропан-2-ил)пирролидин (725 мг) в виде масла бледно-коричневого цвета. 1H ЯМР ($CDCl_3$): δ 7.60-7.20 (m, 15H), 5.40-4.95 (m, 1H), 3.30 (m, 1H), 3.05-2.50 (m, 5H), 2.29 (m, 1H), 2.06-1.70 (m, 2H), 1.07 (d, 3H).

Стадия 3. (S)-2-((R)-3-Фторпирролидин-1-ил)пропан-1-ол



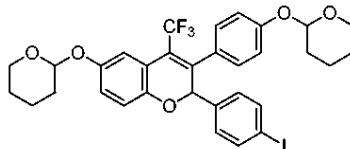
(R)-3-Фтор-1-((S)-1-(третилокси)пропан-2-ил)пирролидин (732 мг, 1.87 ммоль) и HCl (2 N в Et_2O , 1.4 мл, 2.8 ммоль) перемешивают при комнатной температуре в течение 5 ч. Растворитель декантируют и твердое вещество растворяют в ДХМ (30 мл). Раствор промывают (насыщенным раствором K_2CO_3), сушат (Na_2SO_4) и концентрируют при пониженном давлении. Сырое вещество очищают на колонке с силикагелем, что дает (S)-2-((R)-3-фторпирролидин-1-ил)пропан-1-ол (115 мг) в виде прозрачного масла. 1H ЯМР ($DMSO-d_6$): δ 5.26-5.00 (m, 1H), 4.42 (t, 1H), 3.50 (m, 1H), 3.22 (m, 1H), 2.90-2.65 (m, 3H), 2.45-2.20 (m, 2H), 2.15-1.75 (m, 2H), 1.00 (d, 3H).

Промежуточное соединение 40. (S)-2-(7-Азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)пропан-1-ол

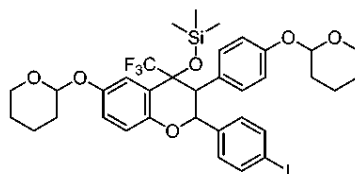


Соединение, указанное в названии, синтезируют, как описано для промежуточного соединения 39 (стадии 2, 3), используя (R)-1-(третилокси)пропан-2-ил метансульфонат и 7-азабицикло[2.2.1]гептан гидрохлорид в качестве исходных материалов. 1H ЯМР ($DMSO-d_6$): δ 4.36 (t, 1H), 3.42 (m, 3H), 3.07 (m, 1H), 2.26 (m, 1H), 1.54 (m, 4H), 1.18 (m, 4H), 0.96 (d, 3H).

Промежуточное соединение 41. 2-(4-Иодфенил)-6-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)-3-(4-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)фенил)-4-(трифторметил)-2H-хромен

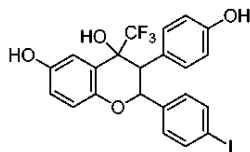


Стадия 1. {2-(4-Иодфенил)-6-((тетрагидропиран-2-илокси)-3-[4-(тетрагидропиран-2-илокси)фенил]-4-трифторметилхромен-4-илокси} триметилсилан



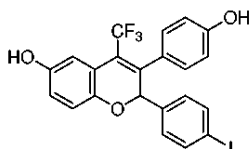
К раствору 2-(4-иодфенил)-6-((тетрагидропиран-2-илокси)-3-[4-(тетрагидропиран-2-илокси)фенил]хромен-4-она (16.5 г, 26.36 ммоль) в DME (160 мл) добавляют CsF (450 мг, 2.96 ммоль) и CF_3TMS (16 мл, 0.11 моль) при комнатной температуре. Конечную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 24 ч и разбавляют с помощью H_2O (200 мл). Реакционную смесь экстрагируют этилацетатом (4×150 мл), объединенные органические экстракты сушат (Na_2SO_4) и концентрируют в вакууме. Остаток очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с получением требуемого продукта (15 г). 1H ЯМР ($DMSO-d_6$): δ 7.64-7.54 (m, 1H), 7.51 (d, 2H), 7.35 (dd, 1H), 6.99-6.97 (m, 1H), 6.90-6.88 (m, 6H), 5.43-5.13 (m, 3H), 4.04 (dd, 1H), 3.91-3.55 (m, 4H), 1.97-1.57 (m, 12H), 0.04 (s, 9H).

Стадия 2. 3-(4-Гидроксифенил)-2-(4-иодфенил)-4-(трифторметил)хроман-4,6-диол



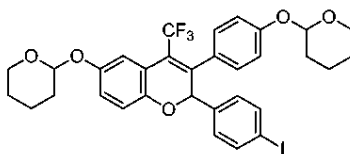
К раствору {2-(4-иодфенил)-6-(тетрагидропиран-2-илокси)-3-[4-(тетрагидропиран-2-илокси)фенил]-4-трифторметилхроман-4-илокси}триметилсилана (15г, 73 ммоль) в MeOH (400 мл) добавляют концентрированную HCl (100 мл). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 4 ч, концентрируют и повторно растворяют в ДХМ (150 мл). Раствор промывают (3×100 мл солевого раствора), сушат (Na₂SO₄), фильтруют и концентрируют. Остаток очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (PE/EA=10/1) с получением требуемого продукта (10 г). ¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 9.17 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 7.55 (d, 2H), 7.10 (d, 2H), 7.06-6.99 (m, 3H), 6.76-6.65 (m, 2H), 6.55-6.48 (m, 3H), 5.77 (d, 1H), 3.55 (d, 1H); ЖХ-МС: 527 (M-H)⁺.

Стадия 3. 3-(4-Гидроксифенил)-2-(4-иодфенил)-4-трифторметил-2Н-хромен-6-ол



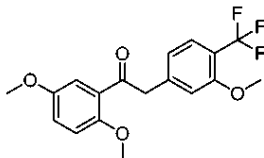
Смесь 2-(4-иодфенил)-6-(тетрагидропиран-2-илокси)-3-[4-(тетрагидропиран-2-илокси)фенил]-4-трифторметилхроман-4-ола (3.0 г, 5.7 ммоль) и TsOH (0.6 г, 3.18 ммоль) в толуоле (60 мл) кипятят в течение 18 ч, удаляя воду при помощи насадки Дина-Старка. Смесь охлаждают до комнатной температуры и концентрируют. Остаток очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (PE/EA=10/1-4/1) с получением твердого вещества белого цвета (1.5 г). ¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 9.17 (s, 1H), 9.07 (s, 1H), 7.56-7.54 (m, 2H), 7.35-6.95 (m, 5H), 6.67-6.50 (m, 4H), 5.73 (s, 1H). ЖХ-МС: 509 (M-H)⁺.

Стадия 4. 2-(4-Иодфенил)-6-(тетрагидропиран-2-илокси)-3-[4-(тетрагидропиран-2-илокси)фенил]-4-трифторметил-2Н-хромен

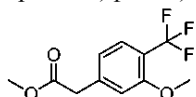


К раствору 3-(4-гидроксифенил)-2-(4-иодфенил)-4-трифторметил-2Н-хромен-6-ола (1.5 г, 2.94 ммоль) в ДХМ (50 мл) добавляют DHP (1.45 г, 17.65 ммоль) и PPTS (пиридиний п-толуолсульфонат) (370 мг, 1.47 ммоль). Смесь перемешивают при 30°C в течение 16 ч, промывают (2×100 мл H₂O, солевой раствор 100 мл), сушат (Na₂SO₄), фильтруют и концентрируют. Остаток очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с получением соединения, указанного в названии (1.5 г). ¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 7.62 (d, 2H), 7.33 (dt, 2H), 7.04-6.99 (m, 5H), 6.90 (dt, 1H), 6.74 (d, 1H), 6.20 (br s, 1H), 5.45 (br s, 1H), 5.32-5.29 (m, 1H), 3.83-3.31 (m, 4H), 1.86-1.42 (m, 12H).

Промежуточное соединение 42. 1-(2,5-Диметоксифенил)-2-(3-метокси-4-(трифторметил)фенил)этанон

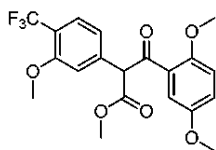


Стадия 1. Метил 2-(3-метокси-4-(трифторметил)фенил)ацетат



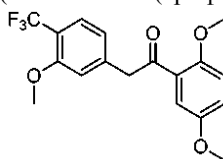
К раствору 2-(3-метокси-4-(трифторметил)фенил)уксусной кислоты (17.0 г, 72.6 ммоль) в MeOH (200 мл) по каплям добавляют тионил хлорид (10 мл, 141 ммоль). Конечную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 16 ч и концентрируют в вакууме с получением соединения, указанного в названии (18.8 г). ¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 7.49 (s, 1H), 7.40 (d, 1H), 6.96 (d, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.68 (s, 3H), 3.64-3.58 (m, 2H).

Стадия 2. Метил 3-(2,5-диметоксифенил)-2-(3-метокси-4-(трифторметил)фенил)-3-оксoproпаноат



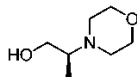
К раствору метил 2-(3-метокси-4-(трифторметил)фенил)ацетата (18.6 г, 75 ммоль) в безводном ТГФ (250 мл) при -78°C по каплям добавляют LiHMDS (1.0 М в ТГФ, 79 мл, 79 ммоль) в атмосфере N_2 . Конечную смесь перемешивают при -78°C в течение 30 мин и по каплям добавляют раствор 2,5-диметоксибензоилхлорида (15.9 г, 78 ммоль; промежуточное соединение в промежуточном соединении 1) в безводном ТГФ (50 мл). Реакционную смесь перемешивают еще в течение 1 ч при -78°C , гасят с помощью насыщенного водного раствора NH_4Cl (100 мл) и экстрагируют этилацетатом (2×100 мл). Объединенные органические слои сушат над безводным сульфатом натрия и концентрируют в вакууме, что дает соединение, указанное в названии (30.1 г). ^1H ЯМР (DMSO-d_6): δ 7.50 (d, 1H), 7.34 (d, 1H), 7.09-7.07 (m, 1H), 6.94-6.87 (m, 3H), 5.71 (s, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.65 (s, 3H).

Стадия 3. 1-(2,5-Диметоксифенил)-2-(3-метокси-4-(трифторметил)фенил)этанон



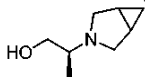
К раствору метил 3-(2,5-диметоксифенил)-2-(3-метокси-4-(трифторметил)фенил)-3-оксoproпаноата (30.1 г, 73 ммоль) в EtOH (400 мл), добавляют концентрированную HCl (100 мл). Реакционную смесь нагревают при 130°C в течение 3 ч, охлаждают до комнатной температуры и концентрируют. Остаток растворяют в дихлорметане (150 мл) и промывают солевым раствором (3×100 мл). Органический слой сушат (Na_2SO_4), концентрируют и очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (1:10 EtOAc/петролейный эфир) с получением соединения, указанного в названии (27.7 г). ^1H ЯМР (DMSO-d_6): δ 7.48 (d, 1H), 7.26-7.25 (m, 1H), 7.07-7.03 (m, 1H), 6.93-6.84 (m, 3H), 4.33 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.77 (s, 3H).

Промежуточное соединение 43. (S)-2-Морфолинопропан-1-ол

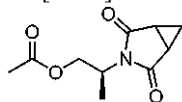


бис-(2-Бромэтил)эфир (2.3 г, 10 ммоль) добавляют к (S)-2-аминопропан-1-олу (3.8 г, 50 ммоль) при комнатной температуре при интенсивном перемешивании. Реакция идет с медленным выделением тепла и внутренняя температура достигает максимума при 42°C спустя 19 мин. Спустя 24 ч реакцию разбавляют дихлорметаном (10 мл) и останавливают насыщенным раствором карбоната калия (10 мл). Добавляют воду (-2.5 мл) к гетерогенной смеси до тех пор, пока твердое вещество не растворится. Слои разделяют и водный слой экстрагируют дихлорметаном (10 мл \times 2). Органические слои объединяют, сушат (MgSO_4), фильтруют, концентрируют и очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (10:7; этилацетат:гексан \rightarrow 10:7:2:1; этилацетат:гексан:метанол:триэтиламин), что дает 1.27 г (S)-2-морфолинопропан-1-ола. ^1H ЯМР (DMSO-d_6): δ 4.29 (dd, 1H), 3.54 (t, 4H), 3.45 (ddd, 1H), 3.25 (ddd, 1H), 2.54-2.40 (m, 5H), 0.92 (d, 3H); MS: 146.1 (M+H) $^+$.

Промежуточное соединение 44. (2S)-2-(3-Азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)пропан-1-ол

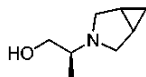


Стадия 1. (2S)-2-(2,4-Диоксо-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)пропилацетат



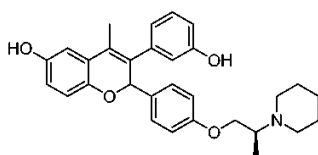
Раствор 3-оксабицикло[3.1.0]гексан-2,4-диона (1.0 г, 8.9 ммоль), (S)-2-аминопропан-1-ола (1.5 г, 20 ммоль) в толуоле (20 мл) кипятят в атмосфере N_2 в течение 17.5 ч, позволяют охладиться до комнатной температуры и концентрируют. Уксусный ангидрид (10 мл) добавляют к остатку и реакцию нагревают при 80°C в течение 18.5 ч, позволяют охладиться до комнатной температуры и концентрируют. Остаток очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (9:1 \rightarrow 0:1; гексан:этилацетат), что дает 0.97 г (2S)-2-(2,4-диоксо-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)пропилацетата. ^1H ЯМР (DMSO-d_6): δ 4.25-4.16 (m, 1H), 4.14-4.05 (m, 2H), 2.56 (dd, 2H), 1.96 (s, 3H), 1.52 (m, 1H), 1.34 (m, 1H), 1.21 (d, 3H).

Стадия 2. (2S)-2-(3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)пропан-1-ол



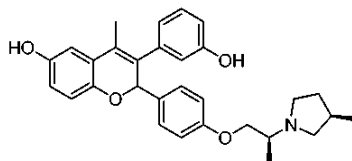
Раствор (2S)-2-(2,4-диоксо-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)пропилацетата (485 мг, 2.3 ммоль) в безводном диэтиловом эфире (3 мл) добавляют на протяжении 5 мин к суспензии LiAlH_4 (262 мг, 6.9 ммоль) и безводного диэтилового эфира (20 мл) при комнатной температуре в атмосфере N_2 (используя водяную баню для контроля экзотермы). Спустя ~9 ч добавляют безводный диэтиловый эфир (10 мл). Спустя 24 ч добавляют один кристалл $\text{Na}_2\text{SO}_4 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$ до тех пор, пока не прекратиться выделение пузырьков. Смесь разбавляют диэтиловым эфиром (50 мл) и фильтруют через Целит с дополнительным количеством диэтилового эфира (100 мл). Фильтрат концентрируют и очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (10:7; этилацетат:гексан \rightarrow 10:7:2:1; этилацетат:гексан:метанол:триэтилмин), что дает 220 мг (2S)-2-(3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)пропан-1-ола. ^1H ЯМР (DMSO-d_6): δ 4.26 (t, 1H), 3.42 (m, 1H), 3.13 (ddd, 1H), 2.91 (d, 1H), 2.85 (d, 1H), 2.39-2.28 (m, 3H), 1.31 (m, 2H), 0.93 (d, 3H), 0.54 (m, 1H), 0.25 (m, 1H); MS: 142.2 (M+H) $^+$.

Пример 1. 3-(3-Гидроксифенил)-4-метил-2-(4-((S)-2-(пиперидин-1-ил)пропокси)фенил)-2H-хромен-6-ол

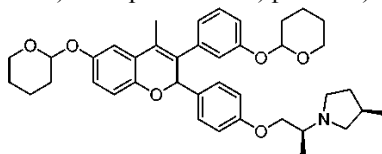


Смесь промежуточного соединения 3 (180 мг, 0.288 ммоль), промежуточного соединения 17 (0.3 мл), иодида меди (55 мг, 0.29 ммоль), 2,2'-бипиридина (54 мг, 0.35 ммоль) и карбоната калия (130 мг, 0.942 ммоль) дегазируют путем пробурливания азота в течение 15 мин. Реакционную смесь нагревают при 140°C в течение ночи, позволяют охладиться до комнатной температуры и разбавляют этилацетатом (75 мл). Нерастворившееся вещество отфильтровывают путем пропускания раствора через Целит и Целит промывают этилацетатом (50 мл). Фильтрат промывают (50 мл H_2O , 2x50 мл 0.1 М сульфат меди и 50 мл солевого раствора), сушат над Na_2SO_4 и концентрируют при пониженном давлении. Сырое вещество очищают на колонке с силикагелем, что дает 1-((2S)-1-(4-(4-метил-6-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)-3-(3-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)фенил)-2H-хромен-2-ил)фенокси)пропан-2-ил)пиперидин в виде пены белого цвета (130 мг). Пену белого цвета растворяют в 80% уксусной кислоте/ H_2O (2 мл) и нагревают при 90°C в течение 15 мин. Растворитель удаляют при пониженном давлении и остаток очищают с помощью обращенно-фазовой ВЭЖХ (ацетонитрил, H_2O , TFA), что дает 3-(3-гидроксифенил)-4-метил-2-(4-((S)-2-(пиперидин-1-ил)пропокси)фенил)-2H-хромен-6-ол в виде соли трифторуксусной кислоты (79 мг). ^1H ЯМР (DMSO-d_6): δ 9.46 (s, 1H), 9.03 (br s, 1H), 8.97 (s, 1H), 7.25 (d, 2H), 7.14 (t, 1H), 6.88 (m, 2H), 6.69 (m, 4H), 6.48 (m, 2H), 5.88 (s, 1H), 4.16 (m, 2H), 3.69 (m, 2H), 3.01 (m, 3H), 2.04 (s, 3H), 1.83 (m, 5H), 1.40 (m, 1H), 1.33 (d, 3H); ЖХ-МС: 472.7(M+H) $^+$.

Пример 2. 3-(3-Гидроксифенил)-4-метил-2-(4-((S)-2-((R)-3-метилпирролидин-1-ил)пропокси)фенил)-2H-хромен-6-ол



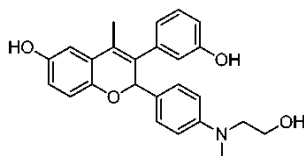
Стадия 1. (3R)-3-Метил-1-((2S)-1-(4-(4-метил-6-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)-3-(3-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)фенил)-2H-хромен-2-ил)фенокси)пропан-2-ил)пирролидин



Смесь промежуточного соединения 3 (242 мг, 0.388 ммоль), промежуточного соединения 16 (115 мг, 0.804 ммоль), иодида меди (8 мг, 0.04 ммоль) и карбоната цезия (255 мг, 0.785 ммоль) в бутиронитриле (0.4 мл) дегазируют путем пробурливания азота в течение 15 мин. Реакционную смесь нагревают при 125°C в течение ночи, позволяют охладиться до комнатной температуры и разбавляют этилацетатом (50 мл). Нерастворившееся вещество отфильтровывают путем пропускания раствора через Целит и Целит промывают этилацетатом (25 мл). Фильтрат промывают (50 мл H_2O , 50 мл солевого раствора), сушат над Na_2SO_4 и концентрируют при пониженном давлении. Неочищенное вещество очищают на колонке с силикагелем, что дает (3R)-3-метил-1-((2S)-1-(4-(4-метил-6-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)-3-(3-

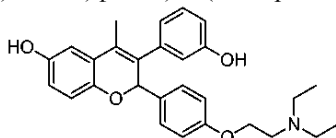
ммоль), иодида меди (19 мг, 0.099 ммоль) и карбоната цезия (122 мг, 0.375 ммоль) в бутиронитриле (0.4 мл) дегазируют путем пробульквания азота в течение 15 мин. Реакционную смесь нагревают при 125°C в течение 4 ч, позволяют охладиться до комнатной температуры и разбавляют этилацетатом (15 мл). Нерастворившееся вещество отфильтровывают путем пропускания раствора через Целит и Целит промывают этилацетатом (10 мл). Фильтрат промывают (2×5 мл H₂O, 5 мл солевого раствора), сушат над Na₂SO₄ и концентрируют при пониженном давлении. Сырое вещество очищают на колонке с силикагелем, что дает N-метил-2-(4-(4-метил-6-((тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)окси)-3-(3-((тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)окси)фенил)-2Н-хромен-2-ил)фенокси)этанамин. Выделенное промежуточное соединение растворяют в 80% уксусной кислоты/H₂O (1 мл) и нагревают при 90°C в течение 15 мин. Растворитель удаляют при пониженном давлении и остаток очищают с помощью обращенно-фазовой ВЭЖХ (ацетонитрил, H₂O, TFA), что дает 3-(3-гидроксифенил)-4-метил-2-(4-(2-(метиламино)этокси)фенил)-2Н-хромен-6-ол в виде соли трифторуксусной кислоты (79 мг). ¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 9.45 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.53 (br s, 2H), 7.24 (d, 2H), 7.16 (t, 1H), 6.86 (d, 2H), 6.75 (s, 1H), 6.70 (m, 3H), 6.48 (m, 2H), 5.87 (s, 1H), 4.14 (t, 2H), 3.37 (br s, 2H), 2.60 (m, 3H), 2.04 (s, 3H); ЖХ-МС: 404.6 (M+H)⁺.

Пример 4. 2-(4-((2-Гидроксиэтил)(метил)амино)фенил)-3-(3-гидроксифенил)-4-метил-2Н-хромен-6-ол



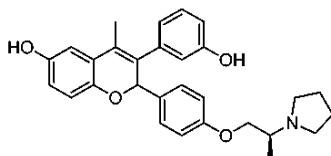
В процессе очистки на силикагеле, описанном в примере 3, выделяют бис-ТНР предшественник соединения по примеру 4. Защитную группу предшественника затем удаляют в соответствии с методикой, описанной в примере 3, что дает соединение по примеру 4. ¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 8.34 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.17 (m, 3H), 6.87 (d, 2H), 6.48 (m, 4H), 5.63 (s, 1H), 3.66 (m, 3H), 3.43 (t, 2H), 2.92 (br s, 5H), 2.10 (s, 3H); ЖХ-МС: 404.6 (M+H)⁺.

Пример 5. 2-(4-(2-(Диэтиламино)этокси)фенил)-3-(3-гидроксифенил)-4-метил-2Н-хромен-6-ол



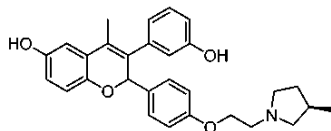
Соединение, указанное в названии, синтезируют, как описано в примере 1, используя промежуточное соединение 3 и 2-(диэтиламино)этанол в качестве исходных материалов. ¹H ЯМР (DMSO-d₆; трифторацетат): δ 9.44 (br s, 1H), 9.25 (br s, 1H), 8.95 (br s, 1H), 7.25 (d, 2H), 7.13 (t, 1H), 6.87 (d, 2H), 6.75 (s, 1H), 6.71 (m, 3H), 6.49 (m, 2H), 5.88 (s, 1H), 4.23 (t, 2H), 3.46 (m, 2H), 3.20 (m, 4H), 2.04 (s, 3H), 1.19 (t, 6H); ЖХ-МС: 446.7 (M+H)⁺.

Пример 6. 3-(3-Гидроксифенил)-4-метил-2-(4-((S)-2-(пирролидин-1-ил)пропокси)фенил)-2Н-хромен-6-ол



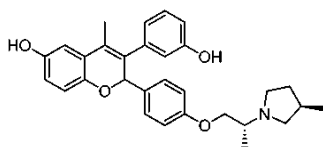
Соединение, указанное в названии, синтезируют, как описано в примере 1, используя промежуточное соединение 3 и промежуточное соединение 9 в качестве исходных материалов. ¹H ЯМР (DMSO-d₆; трифторацетат): δ 9.58 (br s, 1H), 9.45 (br s, 1H), 8.96 (br s, 1H), 7.25 (d, 2H), 7.14 (t, 1H), 6.87 (d, 2H), 6.75 (s, 1H), 6.71 (m, 3H), 6.49 (m, 2H), 5.88 (s, 1H), 4.10 (m, 2H), 3.70 (m, 3H), 3.17 (m, 2H), 2.04 (s, 3H), 1.98 (m, 2H), 1.84 (m, 2H), 1.34 (d, 3H); ЖХ-МС: 458.7 (M+H)⁺.

Пример 8. 3-(3-Гидроксифенил)-4-метил-2-(4-(2-((R)-3-метилпирролидин-1-ил)этокси)фенил)-2Н-хромен-6-ол



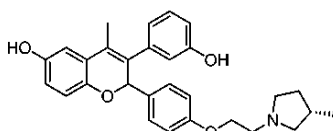
Соединение, указанное в названии, синтезируют, как описано в примере 1, используя промежуточное соединение 3 и промежуточное соединение 11 в качестве исходных материалов. ¹H ЯМР (DMSO-d₆; трифторацетат): δ 9.72 (br s, 1H), 9.45 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 7.25 (d, 2H), 7.14 (t, 1H), 6.87 (d, 2H), 6.73 (s, 1H), 6.68 (m, 3H), 6.48 (m, 2H), 5.88 (s, 1H), 4.20 (m, 2H), 3.65 (m, 1H), 3.54 (m, 3H), 3.20 (m, 1H), 3.07 (m, 1H), 2.73 (m, 1H), 2.28 (m, 1H), 2.04 (s, 3H), 1.60 (m, 1H), 1.03 (t, 3H); ЖХ-МС: 458.7 (M+H)⁺.

Пример 10. 3-(3-Гидроксифенил)-4-метил-2-(4-((R)-2-((R)-3-метилпирролидин-1-ил)пропокси)фенил)-2Н-хромен-6-ол



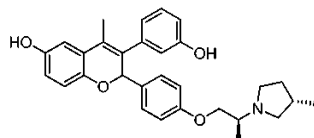
Соединение, указанное в названии, синтезируют, как описано в примере 1, используя промежуточное соединение 3 и промежуточное соединение 14 в качестве исходных материалов. ^1H ЯМР (DMSO- d_6 ; трифторацетат): δ 9.65 (br s, 1H), 9.45 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 7.26 (d, 2H), 7.14 (t, 1H), 6.88 (d, 2H), 6.72 (s, 1H), 6.65 (m, 3H), 6.48 (m, 2H), 5.88 (s, 1H), 4.17 (m, 2H), 3.71 (m, 1H), 3.56 (m, 1H), 3.17 (m, 1H), 3.00 (m, 1H), 2.72 (m, 1H), 2.28 (m, 2H), 2.04 (s, 3H), 1.55 (m, 1H), 1.33 (d, 3H), 1.02 (t, 3H); ЖХ-МС: 472.7 (M+H) $^+$.

Пример 11. 3-(3-Гидроксифенил)-4-метил-2-(4-(2-((S)-3-метилпирролидин-1-ил)этокси)фенил)-2Н-хромен-6-ол



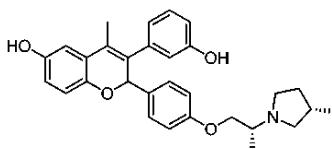
Соединение, указанное в названии, синтезируют, как описано в примере 1, используя промежуточное соединение 3 и промежуточное соединение 12 в качестве исходных материалов. ^1H ЯМР (DMSO- d_6 ; трифторацетат): δ 9.71 (br s, 1H), 9.45 (br s, 1H), 8.96 (br s, 1H), 7.25 (d, 2H), 7.14 (t, 1H), 6.87 (d, 2H), 6.73 (s, 1H), 6.68 (m, 3H), 6.48 (m, 2H), 5.88 (s, 1H), 4.20 (m, 2H), 3.65 (m, 4H), 3.30 (m, 1H), 3.11 (m, 1H), 2.73 (m, 1H), 2.28 (m, 1H), 2.04 (s, 3H), 1.60 (m, 1H), 1.03 (t, 3H); ЖХ-МС: 458.7 (M+H) $^+$.

Пример 12. 3-(3-Гидроксифенил)-4-метил-2-(4-((S)-2-((S)-3-метилпирролидин-1-ил)пропокси)фенил)-2Н-хромен-6-ол



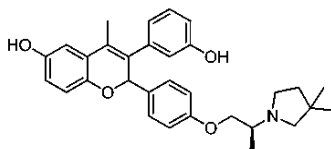
Соединение, указанное в названии, синтезируют, как описано в примере 1, используя промежуточное соединение 3 и промежуточное соединение 15 в качестве исходных материалов. ^1H ЯМР (DMSO- d_6 ; трифторацетат): δ 9.68 (br s, 1H), 9.45 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 7.26 (d, 2H), 7.14 (t, 1H), 6.88 (d, 2H), 6.71 (s, 1H), 6.65 (m, 3H), 6.48 (m, 2H), 5.88 (s, 1H), 4.17 (m, 2H), 3.71 (m, 1H), 3.56 (m, 1H), 3.17 (m, 1H), 3.00 (m, 1H), 2.72 (m, 1H), 2.28 (m, 2H), 2.04 (s, 3H), 1.55 (m, 1H), 1.33 (d, 3H), 1.02 (m, 3H); ЖХ-МС: 472.6 (M+H) $^+$.

Пример 13. 3-(3-Гидроксифенил)-4-метил-2-(4-((R)-2-((S)-3-метилпирролидин-1-ил)пропокси)фенил)-2Н-хромен-6-ол



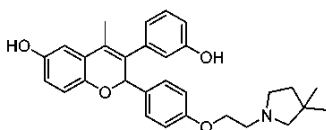
Соединение, указанное в названии, синтезируют, как описано в примере 1, используя промежуточное соединение 3 и промежуточное соединение 13 в качестве исходных материалов. ^1H ЯМР (DMSO- d_6 ; трифторацетат): δ 9.68 (br s, 1H), 9.45 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 7.26 (d, 2H), 7.14 (t, 1H), 6.88 (d, 2H), 6.71 (s, 1H), 6.65 (m, 3H), 6.48 (m, 2H), 5.88 (s, 1H), 4.17 (m, 2H), 3.71 (m, 2H), 3.35 (m, 1H), 3.00 (m, 1H), 2.72 (m, 1H), 2.47 (m, 1H), 2.28 (m, 1H), 2.04 (s, 3H), 1.55 (m, 1H), 1.33 (m, 3H), 1.03 (d, 3H); ЖХ-МС: 472.6 (M+H) $^+$.

Пример 18. 2-(4-((S)-2-(3,3-Диметилпирролидин-1-ил)пропокси)фенил)-3-(3-гидроксифенил)-4-метил-2Н-хромен-6-ол



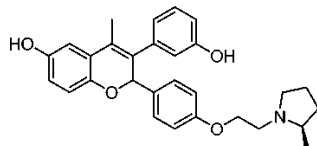
Соединение, указанное в названии, синтезируют, как описано в примере 2, используя промежуточное соединение 3 и промежуточное соединение 21 в качестве исходных материалов. ^1H ЯМР (DMSO- d_6 ; трифторацетат): δ 9.68 (br s, 1H), 9.46 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 7.26 (d, 2H), 7.14 (t, 1H), 6.88 (d, 2H), 6.72 (s, 1H), 6.69 (m, 3H), 6.48 (m, 2H), 5.88 (s, 1H), 4.13 (m, 2H), 3.69 (m, 1H), 3.52 (m, 1H), 3.24 (m, 2H), 3.01 (m, 1H), 2.04 (s, 3H), 1.78 (m, 2H), 1.33 (dd, 3H), 1.13 (m, 6H); ЖХ-МС: 486.7 (M+H) $^+$.

Пример 19. 2-(4-(2-(3,3-Диметилпирролидин-1-ил)этокси)фенил)-3-(3-гидроксифенил)-4-метил-2Н-хромен-6-ол



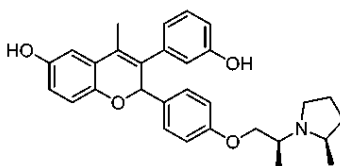
Соединение, указанное в названии, синтезируют, как описано в примере 2, используя промежуточное соединение 3 и промежуточное соединение 22 в качестве исходных материалов. ^1H ЯМР (DMSO- d_6 ; трифторацетат): δ 9.77 (br s, 1H), 9.46 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 7.26 (d, 2H), 7.14 (t, 1H), 6.88 (d, 2H), 6.72 (s, 1H), 6.69 (m, 3H), 6.48 (m, 2H), 5.88 (s, 1H), 4.21 (t, 2H), 3.63 (m, 2H), 3.54 (m, 2H), 2.92 (m, 2H), 2.04 (s, 3H), 1.85 (m, 2H), 1.13 (s, 3H), 1.08 (s, 3H); ЖХ-МС: 472.7 (M+H) $^+$.

Пример 20. 3-(3-Гидроксифенил)-4-метил-2-(4-(2-((R)-2-метилпирролидин-1-ил)этокси)фенил)-2Н-хромен-6-ол



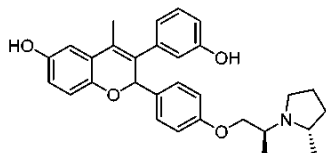
Соединение, указанное в названии, синтезируют, как описано в примере 2, используя промежуточное соединение 3 и промежуточное соединение 19 в качестве исходных материалов. ^1H ЯМР (DMSO- d_6 ; трифторацетат): δ 9.46 (s, 1H), 9.22 (br s, 1H), 8.97 (s, 1H), 7.26 (d, 2H), 7.14 (t, 1H), 6.88 (d, 2H), 6.72 (s, 1H), 6.69 (m, 3H), 6.48 (m, 2H), 5.88 (s, 1H), 4.22 (m, 2H), 3.65 (m, 2H), 3.47 (m, 1H), 3.20 (m, 2H), 2.20 (m, 1H), 2.04 (s, 3H), 1.90 (m, 2H), 1.57 (m, 1H), 1.32 (d, 3H); ЖХ-МС: 458.7 (M+H) $^+$.

Пример 23. 3-(3-Гидроксифенил)-4-метил-2-(4-((S)-2-((R)-2-метилпирролидин-1-ил)пропокси)фенил)-2Н-хромен-6-ол



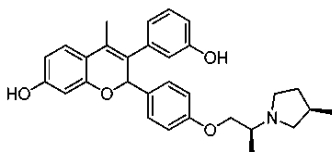
Соединение, указанное в названии, синтезируют, как описано в примере 2, используя промежуточное соединение 3 и промежуточное соединение 24 в качестве исходных материалов. ^1H ЯМР (DMSO- d_6 ; гидрохлорид): δ 10.05 (br s, 1H), 9.49 (br s, 1H), 8.96 (br s, 1H), 7.25 (d, 2H), 7.13 (t, 1H), 6.88 (d, 2H), 6.75 (d, 1H), 6.68 (m, 3H), 6.45 (m, 2H), 5.87 (s, 1H), 4.19 (m, 2H), 3.86 (m, 1H), 3.70 (m, 1H), 3.40 (m, 2H), 2.13 (m, 1H), 2.04 (s, 3H), 1.88 (m, 2H), 1.60 (m, 1H), 1.36 (m, 6H); ЖХ-МС: 472.7 (M+H) $^+$.

Пример 24. 3-(3-Гидроксифенил)-4-метил-2-(4-((S)-2-((S)-2-метилпирролидин-1-ил)пропокси)фенил)-2Н-хромен-6-ол



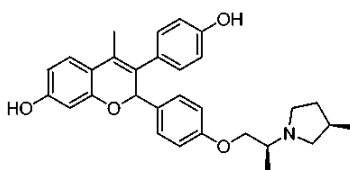
Соединение, указанное в названии, синтезируют, как описано в примере 2, используя промежуточное соединение 3 и промежуточное соединение 23 в качестве исходных материалов. ^1H ЯМР (DMSO- d_6 ; гидрохлорид): δ 9.78 (br s, 1H), 9.48 (br s, 1H), 8.99 (br s, 1H), 7.25 (d, 2H), 7.14 (t, 1H), 6.88 (d, 2H), 6.75 (m, 1H), 6.68 (m, 3H), 6.45 (m, 2H), 5.87 (s, 1H), 4.19 (m, 2H), 3.83 (m, 1H), 3.61 (m, 1H), 3.40 (m, 2H), 2.13 (m, 1H), 2.04 (s, 3H), 1.88 (m, 2H), 1.60 (m, 1H), 1.36 (m, 6H); ЖХ-МС: 472.7 (M+H) $^+$.

Пример 27. 3-(3-Гидроксифенил)-4-метил-2-(4-((S)-2-((R)-3-метилпирролидин-1-ил)пропокси)фенил)-2Н-хромен-7-ол



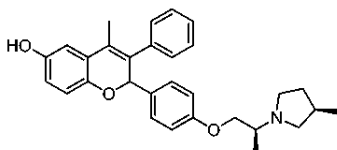
Соединение, указанное в названии, синтезируют, как описано в примере 1, используя промежуточное соединение 7 и промежуточное соединение 16 в качестве исходных материалов. ^1H ЯМР (DMSO- d_6 ; трифторацетат): δ 9.67 (br s, 1H), 9.50 (br s, 1H), 9.40 (br s, 1H), 7.27 (d, 2H), 7.16 (m, 2H), 6.90 (d, 2H), 6.61 (m, 3H), 6.34 (dd, 1H), 6.07 (d, 1H), 5.91 (s, 1H), 4.13 (m, 2H), 3.71 (m, 1H), 3.53 (m, 2H), 3.32 (m, 1H), 3.00 (m, 1H), 2.72 (m, 1H), 2.27 (m, 1H), 2.04 (s, 3H), 1.62 (m, 1H), 1.34 (m, 3H), 1.03 (d, 3H); ЖХ-МС: 472.7 (M+H) $^+$.

Пример 28. 3-(4-Гидроксифенил)-4-метил-2-(4-((S)-2-((R)-3-метилпирролидин-1-ил)пропокси)фенил)-2Н-хромен-7-ол



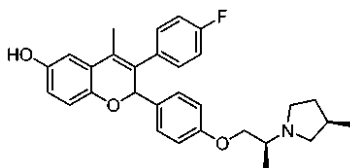
Соединение, указанное в названии, получают из резорцинола и 4-гидроксибензилуксусной кислоты путем синтетических последовательностей, изложенных для промежуточного соединения 4, промежуточного соединения 7 и примера 27. ^1H ЯМР (DMSO-d_6 ; трифторацетат): δ 9.66 (br s, 1H), 9.46 (s, 1H), 9.45 (s, 1H), 7.25 (d, 2H), 7.10 (m, 3H), 6.88 (d, 2H), 6.71 (d, 2H), 6.34 (dd, 1H), 6.07 (d, 1H), 5.93 (s, 1H), 4.12 (m, 2H), 3.68 (m, 1H), 3.50 (m, 2H), 3.00 (m, 1H), 2.73 (m, 1H), 2.28 (m, 1H), 2.10 (m, 1H), 2.03 (s, 3H), 1.55 (m, 1H), 1.33 (m, 3H), 1.03 (d, 3H); ЖХ-МС: 472.7 (M+H) $^+$.

Пример 29. 4-Метил-2-(4-((S)-2-((R)-3-метилпирролидин-1-ил)пропокси)фенил)-3-фенил-2Н-хромен-6-ол



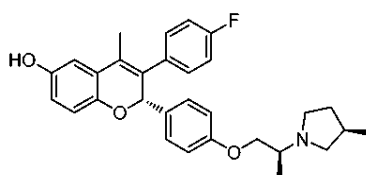
Соединение, указанное в названии, получают из бензилхлорида и промежуточного соединения 1 путем синтетических последовательностей, изложенных для промежуточного соединения 2, промежуточного соединения 3 и примера 2. ^1H ЯМР (DMSO-d_6 ; гидрохлорид): δ 10.00 (br s, 1H), 8.99 (s, 1H), 7.30 (m, 7H), 6.86 (d, 2H), 6.77 (m, 1H), 6.50 (m, 2H), 5.97 (s, 1H), 4.16 (m, 2H), 3.67 (m, 1H), 3.42 (m, 2H), 3.15 (m, 1H), 2.98 (m, 1H), 2.71 (m, 1H), 2.48 (m, 1H), 2.03 (s, 3H), 1.55 (m, 1H), 1.37 (m, 3H), 1.03 (m, 3H); ЖХ-МС: 456.7 (M+H) $^+$.

Пример 30. 3-(4-Фторфенил)-4-метил-2-(4-((S)-2-((R)-3-метилпирролидин-1-ил)пропокси)фенил)-2Н-хромен-6-ол



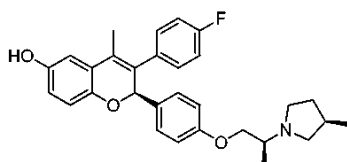
Соединение, указанное в названии, получают из 4-фторбензилхлорида и промежуточного соединения 1 путем синтетических последовательностей, изложенных для промежуточного соединения 2, промежуточного соединения 3 и примера 2. ^1H ЯМР (DMSO-d_6 ; гидрохлорид): δ 10.30 (br, 1H), 9.00 (s, 1H), 7.35 (m, 2H), 7.19 (m, 4H), 6.86 (d, 2H), 6.77 (d, 1H), 6.50 (m, 2H), 5.95 (s, 1H), 4.16 (m, 2H), 3.67 (m, 1H), 3.42 (m, 2H), 3.15 (m, 1H), 2.98 (m, 1H), 2.74 (m, 1H), 2.25 (m, 1H), 2.03 (s, 3H), 1.55 (m, 1H), 1.35 (m, 3H), 1.03 (m, 3H); ЖХ-МС: 474.7 (M+H) $^+$.

Пример 30а. (S)-3-(4-Фторфенил)-4-метил-2-(4-((S)-2-((R)-3-метилпирролидин-1-ил)пропокси)фенил)-2Н-хромен-6-ол



Соединение, указанное в названии, представляет собой первый элюируемый диастереомер при разделении соединения по примеру 30 на колонке CHIRALPAK® IA [гексан/этанол/тетрагидрофуран/диэтиламин (47:2:1:0.009)]. ЖХ-МС: 474.1 (M+H) $^+$; соотношение диастереомеров: >99:1.

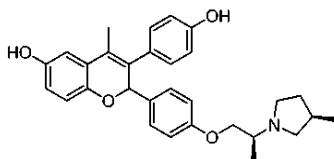
Пример 30b. (R)-3-(4-Фторфенил)-4-метил-2-(4-((S)-2-((R)-3-метилпирролидин-1-ил)пропокси)фенил)-2Н-хромен-6-ол



Соединение, указанное в названии, представляет собой второй элюируемый диастереомер при раз-

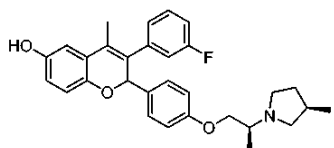
делении соединения по примеру 30 на колонке CHIRALPAK® IA [гексан/этанол/тетрагидрофуран/диэтиламин (47:2:1:0.009)]. ЖХ-МС: 474.1 (M+H)⁺; соотношение диастереомеров: 98:2.

Пример 31. 3-(4-Гидроксифенил)-4-метил-2-(4-((S)-2-((R)-3-метилпирролидин-1-ил)пропокси)фенил)-2Н-хромен-6-ол



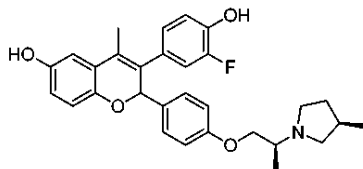
Соединение, указанное в названии, получают из 4-метоксибензилхлорида и промежуточное соединение 1 путем синтетических последовательностей, изложенных для промежуточного соединения 2, промежуточного соединения 3 и примера 2. ¹H ЯМР (DMSO-d₆; гидрохлорид): δ 10.30 (br, 1H), 9.55 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 7.23 (d, 2H), 7.11 (d, 2H), 6.86 (d, 2H), 6.73 (m, 3H), 6.47 (d, 2H), 5.91 (s, 1H), 4.14 (m, 2H), 3.67 (m, 1H), 3.46 (m, 2H), 3.35 (m, 1H), 2.98 (m, 1H), 2.74 (m, 1H), 2.25 (m, 1H), 2.04 (s, 3H), 1.55 (m, 1H), 1.33 (m, 3H), 1.03 (m, 3H); ЖХ-МС: 472.7 (M+H)⁺.

Пример 32. 3-(3-Фторфенил)-4-метил-2-(4-((S)-2-((R)-3-метилпирролидин-1-ил)пропокси)фенил)-2Н-хромен-6-ол



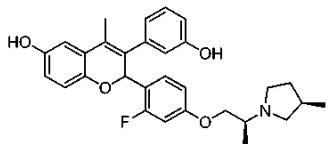
Соединение, указанное в названии, синтезируют из промежуточного соединения 5 путем синтетических последовательностей, изложенных для промежуточного соединения 2, промежуточного соединения 3 и примера 2. ¹H ЯМР (DMSO-d₆; гидрохлорид): δ 10.30 (br, 1H), 9.02 (s, 1H), 7.41 (m, 1H), 7.25 (d, 2H), 7.18 (m, 3H), 6.88 (d, 2H), 6.77 (d, 1H), 6.50 (m, 2H), 5.94 (s, 1H), 4.16 (m, 2H), 3.68 (m, 1H), 3.48 (m, 2H), 3.37 (m, 1H), 2.98 (m, 1H), 2.73 (m, 1H), 2.25 (m, 1H), 2.06 (s, 3H), 1.55 (m, 1H), 1.34 (m, 3H), 1.02 (m, 3H); ЖХ-МС: 474.7 (M+H)⁺.

Пример 33. 3-(3-Фтор-4-гидроксифенил)-4-метил-2-(4-((S)-2-((R)-3-метилпирролидин-1-ил)пропокси)фенил)-2Н-хромен-6-ол



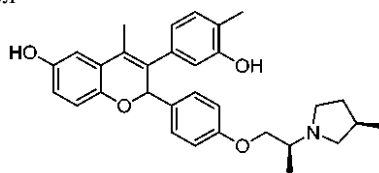
Соединение, указанное в названии, получают из 3-фтор-4-метоксибензилхлорида и промежуточное соединение 1 путем синтетических последовательностей, изложенных для промежуточного соединения 2, промежуточного соединения 3 и примера 2. ¹H ЯМР (DMSO-d₆; гидрохлорид): δ 10.30 (br, 1H), 9.99 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 7.23 (d, 2H), 7.10 (dd, 1H), 6.92 (m, 2H), 6.86 (d, 2H), 6.73 (m, 1H), 6.47 (m, 2H), 5.94 (s, 1H), 4.15 (m, 2H), 3.67 (m, 1H), 3.46 (m, 2H), 3.37 (m, 1H), 2.98 (m, 1H), 2.74 (m, 1H), 2.25 (m, 1H), 2.05 (s, 3H), 1.55 (m, 1H), 1.33 (m, 3H), 1.03 (m, 3H); ЖХ-МС: 490.7 (M+H)⁺.

Пример 35. 2-(2-Фтор-4-((S)-2-((R)-3-метилпирролидин-1-ил)пропокси)фенил)-3-(3-гидроксифенил)-4-метил-2Н-хромен-6-ол



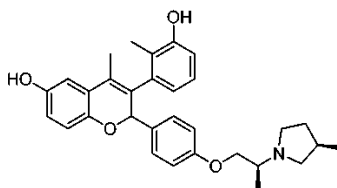
Соединение, указанное в названии, синтезируют, как описано в примере 1, используя промежуточного соединения 6 и промежуточного соединения 16 в качестве исходных материалов. ¹H ЯМР (DMSO-d₆; гидрохлорид): δ 10.30 (br, 1H), 9.50 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 7.20 (m, 2H), 6.86 (d, 1H), 6.78 (d, 1H), 6.68 (m, 4H), 6.50 (m, 2H), 6.13 (s, 1H), 4.18 (m, 2H), 3.67 (m, 1H), 3.46 (m, 1H), 3.30 (m, 1H), 3.15 (m, 1H), 2.98 (m, 1H), 2.74 (m, 1H), 2.25 (m, 1H), 2.06 (s, 3H), 1.53 (m, 1H), 1.32 (m, 3H), 1.06 (m, 3H); ЖХ-МС: 490.7 (M+H)⁺.

Пример 39. 3-(3-Гидрокси-4-метилфенил)-4-метил-2-(4-((S)-2-((R)-3-метилпирролидин-1-ил)пропокси)фенил)-2Н-хромен-6-ол



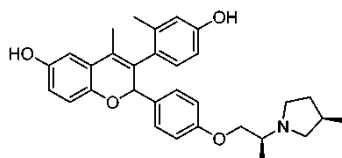
Соединение, указанное в названии, синтезируют из промежуточного соединения 28 и промежуточного соединения 1 путем синтетических последовательностей, изложенных для промежуточного соединения 2, промежуточного соединения 3 и примера 2. ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6 ; гидрохлорид): δ 10.10 (br s, 1H), 9.31 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 7.24 (d, 2H), 7.01 (d, 1H), 6.87 (d, 2H), 6.74 (s, 1H), 6.68 (s, 1H), 6.62 (d, 1H), 6.48 (m, 2H), 5.84 (s, 1H), 4.16 (m, 2H), 3.67 (m, 1H), 3.50 (m, 2H), 3.22-2.94 (m, 2H), 2.74 (m, 1H), 2.28 (m, 1H), 2.07 (s, 3H), 2.04 (s, 3H), 1.44 (m, 1H), 1.33 (m, 3H), 1.03 (m, 3H); ЖХ-МС: 486.9 (M+H) $^+$.

Пример 40. 3-(3-Гидрокси-2-метилфенил)-4-метил-2-(4-((S)-2-((R)-3-метилпирролидин-1-ил)пропокси)фенил)-2Н-хромен-6-ол



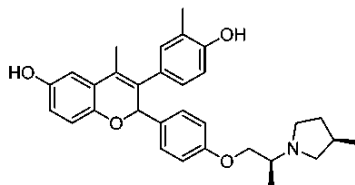
Соединение, указанное в названии, получают из 3-метокси-2-метилбензойной кислоты путем синтетических последовательностей, изложенных для промежуточного соединения 28, промежуточного соединения 2, промежуточного соединения 3 и примера 2. ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6 ; гидрохлорид): δ 10.26 (br d), 9.40 (s), 9.33 (s), 8.99 (d), 7.28 (d), 7.10-7.00 (m), 6.90-6.78 (m), 6.75-6.68 (m), 6.55-6.44 (m), 6.17 (d), 5.85 (s), 5.56 (s), 4.16 (m), 3.67 (m), 3.50-3.27 (m), 3.15 (m), 3.08-2.95 (m), 2.73 (m), 2.27 (m), 2.14 (m), 1.82 (s), 1.73 (s), 1.64 (s), 1.56 (m), 1.36 (m), 1.04 (m). ЖХ-МС: 486.9 (M+H) $^+$.

Пример 41. 3-(4-Гидрокси-2-метилфенил)-4-метил-2-(4-((S)-2-((R)-3-метилпирролидин-1-ил)пропокси)фенил)-2Н-хромен-6-ол



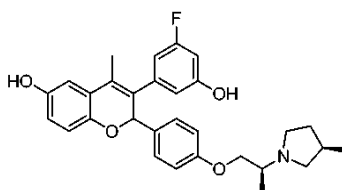
Соединение, указанное в названии, синтезируют из промежуточного соединения 29 и промежуточного соединения 1 путем синтетических последовательностей, изложенных для промежуточного соединения 2, промежуточного соединения 3 и примера 2. ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6 ; гидрохлорид): δ 10.32 (br d), 9.35 (s), 9.31 (s), 8.96 (d), 7.27 (d), 7.15-7.06 (m), 6.90-6.81 (m), 6.73-6.62 (m), 6.53-6.36 (m), 5.78 (s), 5.54 (s), 4.18 (m), 3.68 (m), 3.47 (m), 3.16 (m), 3.00 (m), 2.72 (m), 2.25 (s), 2.07 (m), 1.74 (m), 1.50 (m), 1.35 (m), 1.04 (m). ЖХ-МС: 486.9 (M+H) $^+$.

Пример 42. 3-(4-Гидрокси-3-метилфенил)-4-метил-2-(4-((S)-2-((R)-3-метилпирролидин-1-ил)пропокси)фенил)-2Н-хромен-6-ол



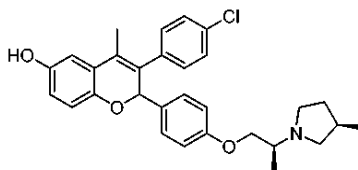
Соединение, указанное в названии, получают из 3-метокси-3-метилбензойной кислоты путем синтетических последовательностей, изложенных для промежуточного соединения 28, промежуточного соединения 2, промежуточного соединения 3 и примера 2. ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6 ; гидрохлорид): δ 10.31 (br s, 1H), 9.43 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 7.23 (d, 2H), 7.03 (s, 1H), 6.94 (d, 1H), 6.86 (d, 2H), 6.74 (m, 2H), 6.46 (s, 2H), 5.91 (s, 1H), 4.17 (m, 2H), 3.67 (m, 1H), 3.55-3.26 (m, 2H), 3.22-2.94 (m, 2H), 2.73 (m, 1H), 2.28 (m, 1H), 2.08 (s, 3H), 2.04 (s, 3H), 1.50 (m, 1H), 1.33 (m, 3H), 1.03 (m, 3H); ЖХ-МС: 486.9 (M+H) $^+$.

Пример 43. 3-(3-Фтор-5-гидроксифенил)-4-метил-2-(4-((S)-2-((R)-3-метилпирролидин-1-ил)пропокси)фенил)-2Н-хромен-6-ол



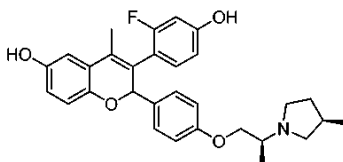
Соединение, указанное в названии, синтезируют из промежуточного соединения 30 путем синтетических последовательностей, изложенных для промежуточного соединения 2 (стадии 2, 3), промежуточного соединения 3 и примера 2. ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6 ; гидрохлорид): δ 10.35 (br d, 1H), 10.02 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 7.25 (d, 2H), 6.89 (d, 2H), 6.76 (d, 1H), 6.57-6.45 (m, 5H), 5.89 (s, 1H), 4.17 (m, 2H), 3.67 (m, 1H), 3.58-3.27 (m, 2H), 3.22-2.94 (m, 1H), 2.74 (m, 1H), 2.28 (m, 1H), 2.05 (s, 4H), 1.50 (m, 1H), 1.35 (m, 3H), 1.03 (m, 3H); ЖХ-МС: 490.1 (M+H) $^+$.

Пример 44. 3-(4-Хлорфенил)-4-метил-2-(4-((S)-2-((R)-3-метилпирролидин-1-ил)пропокси)фенил)-2Н-хромен-6-ол



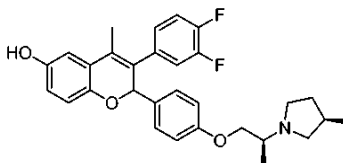
Соединение, указанное в названии, синтезируют из промежуточного соединения 31 путем синтетических последовательностей, изложенных для промежуточного соединения 2 (стадии 2, 3), промежуточного соединения 3 и примера 2. ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6 ; гидрохлорид): δ 10.40 (br d, 1H), 9.02 (s, 1H), 7.42 (d, 2H), 7.33 (d, 2H), 7.25 (d, 2H), 6.87 (d, 2H), 6.77 (d, 1H), 6.51 (m, 2H), 5.96 (s, 1H), 4.16 (m, 2H), 3.67 (m, 1H), 3.54-3.27 (m, 2H), 3.22-2.94 (m, 1H), 2.73 (m, 1H), 2.28 (m, 1H), 2.04 (m, 4H), 1.50 (m, 1H), 1.35 (m, 3H), 1.03 (m, 3H); ЖХ-МС: 490.1 (M+H) $^+$.

Пример 45. 3-(2-Фтор-4-гидроксифенил)-4-метил-2-(4-((S)-2-((R)-3-метилпирролидин-1-ил)пропокси)фенил)-2Н-хромен-6-ол



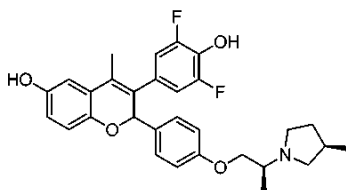
Соединение, указанное в названии, получают из 2-фтор-4-метоксибензойной кислоты путем синтетических последовательностей, изложенных для промежуточного соединения 30 (стадии 2-6), промежуточного соединения 2 (стадии 2, 3), промежуточного соединения 3 и примера 2. ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6 ; гидрохлорид): δ 10.35 (br s, 1H), 10.03 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 7.23 (d, 2H), 7.10 (t, 1H), 6.87 (d, 2H), 6.74 (d, 1H), 6.61-6.46 (m, 4H), 5.83 (s, 1H), 4.20 (m, 2H), 3.67 (m, 1H), 3.55-3.22 (m, 2H), 3.21-2.92 (m, 1H), 2.73 (m, 1H), 2.28 (m, 1H), 2.09 (m, 1H), 1.92 (s, 3H), 1.50 (m, 1H), 1.35 (m, 3H), 1.05 (m, 3H); ЖХ-МС: 490.1 (M+H) $^+$.

Пример 46. 3-(3,4-Дифторфенил)-4-метил-2-(4-((S)-2-((R)-3-метилпирролидин-1-ил)пропокси)фенил)-2Н-хромен-6-ол



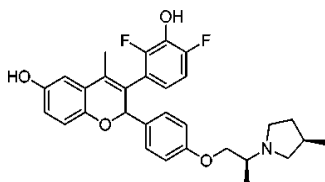
Соединение, указанное в названии, синтезируют из промежуточного соединения 32 путем синтетических последовательностей, изложенных для промежуточного соединения 2 (стадии 2, 3), промежуточного соединения 3 и примера 2. ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6 ; гидрохлорид): δ 10.40 (br d, 1H), 9.03 (s, 1H), 7.49-7.37 (m, 2H), 7.25 (d, 2H), 7.17-7.14 (m, 1H), 6.87 (d, 2H), 6.77 (d, 1H), 6.55-6.48 (m, 2H), 5.99 (s, 1H), 4.16 (m, 2H), 3.67 (m, 1H), 3.55-3.27 (m, 1H), 3.16-2.96 (m, 1H), 2.73 (m, 1H), 2.47-2.21 (m, 2H), 2.11 (m, 4H), 1.55 (m, 1H), 1.33 (m, 3H), 1.03 (m, 3H); ЖХ-МС: 492.1 (M+H) $^+$.

Пример 47. 3-(3,5-Дифтор-4-гидроксифенил)-4-метил-2-(4-((S)-2-((R)-3-метилпирролидин-1-ил)пропокси)фенил)-2Н-хромен-6-ол



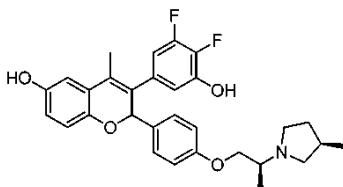
Соединение, указанное в названии, получают из 3,5-дифтор-4-метоксифенилуксусной кислоты путем синтетических последовательностей, изложенных для промежуточного соединения 32, промежуточного соединения 2 (стадии 2, 3), промежуточного соединения 3 и примера 2. ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6 ; гидрохлорид): δ 10.31 (s, 1H), 10.10 (br s, 1H), 8.99 (s, 1H), 7.24 (d, 2H), 7.03 (d, 2H), 6.87 (d, 2H), 6.75 (d, 1H), 6.49 (d, 2H), 5.97 (s, 1H), 4.12 (m, 2H), 3.67 (m, 1H), 3.47 (m, 2H), 3.21-2.96 (m, 1H), 2.73 (m, 1H), 2.28 (m, 1H), 2.07 (m, 4H), 1.51 (m, 1H), 1.34 (m, 3H), 1.01 (m, 3H); ЖХ-МС: 508.1 (M+H) $^+$.

Пример 48. 3-(2,4-Дифтор-3-гидроксифенил)-4-метил-2-(4-((S)-2-((R)-3-метилпирролидин-1-ил)пропокси)фенил)-2Н-хромен-6-ол



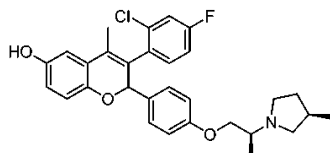
Соединение, указанное в названии, получают из 2,4-дифтор-3-метоксифенилуксусной кислоты путем синтетических последовательностей, изложенных для промежуточного соединения 32, промежуточного соединения 2 (стадии 2, 3), промежуточного соединения 3 и примера 2. ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6 ; гидрохлорид): δ 10.37 (br, 1H), 10.23 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 7.25 (d, 2H), 7.01 (dt, 1H), 6.88 (d, 2H), 6.77 (d, 1H), 6.71 (br s, 1H), 6.56-6.42 (m, 2H), 5.84 (s, 1H), 4.16 (m, 2H), 3.68 (m, 1H), 3.54-3.22 (m, 2H), 3.20-2.94 (m, 1H), 2.73 (m, 1H), 2.45-2.22 (m, 1H), 2.10 (m, 1H), 1.93 (s, 3H), 1.55 (m, 1H), 1.36 (m, 3H), 1.03 (m, 3H); ЖХ-МС: 508.1 (M+H) $^+$.

Пример 49. 3-(3,4-Дифтор-5-гидроксифенил)-4-метил-2-(4-((S)-2-((R)-3-метилпирролидин-1-ил)пропокси)фенил)-2Н-хромен-6-ол



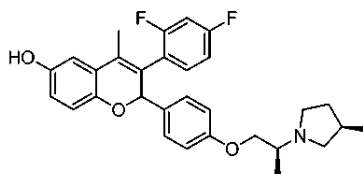
Соединение, указанное в названии, синтезируют из промежуточного соединения 33 путем синтетических последовательностей, изложенных для промежуточного соединения 2 (стадии 2, 3), промежуточного соединения 3 и примера 2. ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6 ; гидрохлорид): δ 10.50 (s, 1H), 10.17 (br s, 1H), 9.02 (s, 1H), 7.24 (d, 2H), 6.89 (d, 2H), 6.82-6.76 (m, 2H), 6.67 (m, 1H), 6.54-6.47 (m, 2H), 5.88 (s, 1H), 4.17 (m, 2H), 3.77-3.41 (m, 2H), 3.00 (m, 1H), 2.73 (m, 1H), 2.27 (m, 1H), 2.04 (m, 4H), 1.50 (m, 2H), 1.34 (m, 3H), 1.03 (m, 3H); ЖХ-МС: 508.1 (M+H) $^+$.

Пример 50. 3-(2-Хлор-4-фторфенил)-4-метил-2-(4-((S)-2-((R)-3-метилпирролидин-1-ил)пропокси)фенил)-2Н-хромен-6-ол



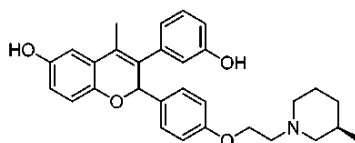
Соединение, указанное в названии, получают из 2-хлор-4-фторфенилуксусной кислоты путем синтетических последовательностей, изложенных для промежуточного соединения 32, промежуточного соединения 2 (стадии 2, 3), промежуточного соединения 3 и примера 2. ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6 ; гидрохлорид): δ 10.38 (br), 9.05 (s), 7.64-7.53 (m), 7.39-7.26 (m), 7.23-7.11 (m), 6.99-6.87 (m), 6.86-6.77 (m), 6.59-6.48 (m), 5.91 (s), 5.71 (s), 4.16 (m), 3.67 (m), 3.53-3.26 (m), 3.15 (m), 3.01 (m), 2.73 (m), 2.45-2.12 (m), 2.11 (m), 1.83 (s), 1.52 (m), 1.34 (m), 1.04 (m). ЖХ-МС: 508.1 (M+H) $^+$.

Пример 52. 3-(2,4-Дифторфенил)-4-метил-2-(4-((S)-2-((R)-3-метилпирролидин-1-ил)пропокси)фенил)-2Н-хромен-6-ол



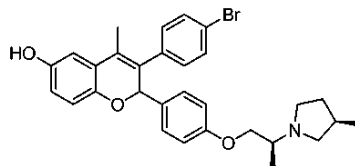
Соединение, указанное в названии, получают из 2,4-дифторфенилуксусной кислоты путем синтетических последовательностей, изложенных для промежуточного соединения 32, промежуточного соединения 2 (стадии 2, 3), промежуточного соединения 3 и примера 2. ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6 ; гидрохлорид): δ 10.22 (br d, 1H), 8.96 (s, 1H), 7.28 (br, 1H), 7.16 (m, 3H), 7.04-6.98 (m, 1H), 6.79 (d, 2H), 6.69 (d, 1H), 6.44 (m, 2H), 5.78 (s, 1H), 4.07 (m, 2H), 3.58 (m, 1H), 3.42-3.33 (m, 2H), 3.15-2.87 (m, 1H), 2.64 (m, 1H), 2.19 (m, 1H), 2.00 (m, 1H), 1.82 (s, 3H), 1.45 (m, 1H), 1.25 (m, 3H), 0.96 (m, 3H); ЖХ-МС: 492.1 (M+H) $^+$.

Пример 53. 3-(3-Гидроксифенил)-4-метил-2-(4-(2-((R)-3-метилпиперидин-1-ил)этокси)фенил)-2Н-хромен-6-ол



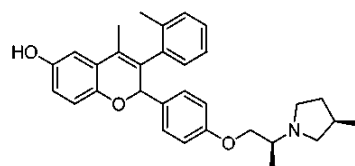
Соединение, указанное в названии, синтезируют, как описано в примере 2, используя промежуточное соединение 3 и промежуточное соединение 35 в качестве исходных материалов. ^1H ЯМР (DMSO- d_6 ; трифторацетат): δ 9.47 (br s, 1H), 9.36 (br s, 1H), 8.98 (br s, 1H), 7.26 (d, 2H), 7.14 (t, 1H), 6.87 (d, 2H), 6.72 (m, 1H), 6.68 (m, 3H), 6.48 (m, 2H), 5.88 (s, 1H), 4.27 (t, 2H), 3.44 (m, 4H), 2.80 (m, 1H), 2.55 (m, 1H), 2.04 (s, 3H), 1.73 (m, 4H), 1.02 (m, 1H), 0.88 (d, 3H); ЖХ-МС: 472.7 (M+H) $^+$.

Пример 54. 3-(4-Бромфенил)-4-метил-2-(4-((S)-2-((R)-3-метилпирролидин-1-ил)пропокси)фенил)-2Н-хромен-6-ол



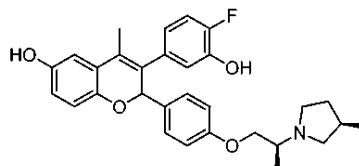
Соединение, указанное в названии, получают из 2-(4-бромфенил)уксусной кислоты и 1,4-диметоксибензола путем синтетических последовательностей, изложенных для промежуточного соединения 32, промежуточного соединения 2 (стадии 2, 3), промежуточного соединения 3 и примера 2. ^1H ЯМР (DMSO- d_6 ; гидрохлорид): δ 10.40 (br s, 1H), 9.02 (s, 1H), 7.55 (d, 2H), 7.26 (d, 2H), 7.23 (d, 2H), 6.86 (d, 2H), 6.77 (d, 1H), 6.51 (m, 2H), 5.96 (s, 1H), 4.16 (m, 2H), 3.67 (m, 1H), 3.42 (m, 1H), 3.29 (m, 1H), 3.00 (m, 1H), 2.70 (m, 1H), 2.35 (m, 1H), 2.10 (m, 1H), 2.03 (s, 3H), 1.50 (m, 1H), 1.34 (m, 3H), 1.03 (m, 3H); ЖХ-МС: 534.1 (M+H) $^+$.

Пример 56. 4-Метил-2-(4-((S)-2-((R)-3-метилпирролидин-1-ил)пропокси)фенил)-3-(о-толил)-2Н-хромен-6-ол



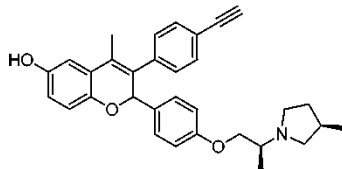
Соединение, указанное в названии, получают из 1-(хлорметил)-2-метилбензола и промежуточного соединения 1 путем синтетических последовательностей, изложенных для промежуточного соединения 2, промежуточного соединения 3 и примера 2. ^1H ЯМР (DMSO- d_6): δ 9.00 (s), 8.97 (s), 7.40-7.00 (m), 6.83 (d), 6.78-6.70 (m), 6.57 (s), 6.52 (m), 5.82 (s), 5.58 (s), 4.07-3.91 (m), 3.80-3.68 (m), 2.83 (m), 2.64 (m), 2.50 (s), 2.35 (s), 2.08 (m), 1.90 (m), 1.80 (s), 1.74 (s), 1.22 (m), 1.07 (m), 0.91 (m). Число протонов (# H) не сообщалось из-за сложности ЯМР в результате предположительно вращения. ЖХ-МС: 470.1 (M+H) $^+$.

Пример 57. 3-(4-Фтор-3-гидроксифенил)-4-метил-2-(4-((S)-2-((R)-3-метилпирролидин-1-ил)пропокси)фенил)-2Н-хромен-6-ол



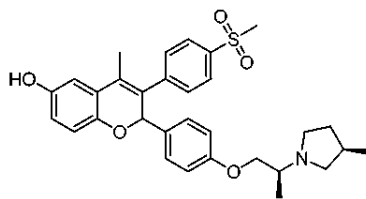
Соединение, указанное в названии, получают из 2-(4-фтор-3-метоксифенил)уксусной кислоты и 1,4-диметоксибензола путем синтетических последовательностей, изложенных для промежуточного соединения 32, промежуточного соединения 2 (стадии 2, 3), промежуточного соединения 3 и примера 2. ^1H ЯМР (DMSO-d_6 ; гидрохлорид): δ 10.20 (br, 1H), 9.91 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 7.24 (d, 2H), 7.10 (dd, 1H), 6.88 (d, 2H), 6.83 (dd, 1H), 6.75 (d, 1H), 6.69 (m, 1H), 6.49 (m, 2H), 5.86 (s, 1H), 4.17 (m, 2H), 3.67 (m, 1H), 3.48 (m, 2H), 3.15-2.90 (m, 1H), 2.75 (m, 1H), 2.35 (m, 1H), 2.10 (m, 1H), 2.03 (s, 3H), 1.52 (m, 1H), 1.34 (m, 3H), 1.03 (m, 3H); ЖХ-МС: 490 (M+H) $^+$.

Пример 58. 3-(4-Этинилфенил)-4-метил-2-(4-((S)-2-((R)-3-метилпирролидин-1-ил)пропокси)фенил)-2H-хромен-6-ол



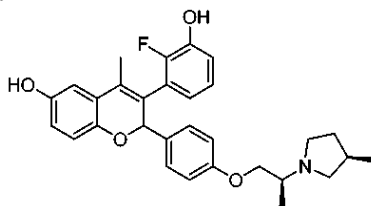
Раствор (3R)-1-((2S)-1-(4-(3-(4-бромфенил)-4-метил-6-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)-2H-хромен-2-ил)феноксипропан-2-ил)-3-метилпирролидина (150 мг, 0.243 ммоль; промежуточное соединение из синтеза примера 54), бис-(трифенилфосфин)палладия(II) дихлорида (150 мг, 0.214 ммоль), иодида меди (100 мг, 0.525 ммоль) и триэтилмина (1.0 мл, 7.17 ммоль) в ТГФ (2 мл) дегазируют путем пробуркивания азота в течение 15 мин. После добавления этилнитриметилсилана реакционную смесь нагревают при 70°C в течение ночи. Реакцию разбавляют с помощью этилацетата (75 мл), фильтруют через Целит и Целит промывают дополнительным количеством этилацетата (50 мл). Фильтрат промывают (50 мл насыщенным раствором NaHCO_3 , 50 мл солевого раствора), сушат (Na_2SO_4) и концентрируют при пониженном давлении. Неочищенное вещество очищают на колонке с силикагелем, что дает (3R)-3-метил-1-((2S)-1-(4-(4-метил-6-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)-3-(4-((триметилсилил)этинил)фенил)-2H-хромен-2-ил)феноксипропан-2-ил)пирролидин в виде пены коричневого цвета (150 мг). Пену и карбонат калия (150 мг, 1.09 ммоль) в метаноле (10 мл) перемешивают при комнатной температуре в течение 3.5 ч. Растворитель удаляют при пониженном давлении и остаток растворяют в этилацетате (100 мл). Смесь промывают (50 мл насыщенным раствором NaHCO_3 , 50 мл солевого раствора), сушат (Na_2SO_4) и концентрируют при пониженном давлении. Неочищенное вещество растворяют в 80% AcOH /вода (2 мл) и перемешивают в течение ночи при комнатной температуре. Растворитель удаляют при пониженном давлении и остаток очищают с помощью обращенно-фазовой ВЭЖХ, что дает 3-(4-этинилфенил)-4-метил-2-(4-((S)-2-((R)-3-метилпирролидин-1-ил)пропокси)фенил)-2H-хромен-6-ол. ^1H ЯМР (DMSO-d_6 ; трифторацетат): δ 8.98 (s, 1H), 7.44 (d, 2H), 7.31 (d, 2H), 7.19 (d, 2H), 6.79 (d, 2H), 6.76 (m, 1H), 6.50 (m, 2H), 5.95 (s, 1H), 4.21 (s, 1H), 3.96 (m, 1H), 3.71 (m, 1H), 3.48-3.25 (m, 2H), 2.83 (m, 1H), 2.63 (m, 2H), 2.05 (m, 1H), 2.03 (s, 3H), 1.88 (m, 1H), 1.22 (m, 1H), 1.06 (d, 3H), 0.85 (d, 3H); ЖХ-МС: 480 (M+H) $^+$.

Пример 59. 4-Метил-2-(4-((S)-2-((R)-3-метилпирролидин-1-ил)пропокси)фенил)-3-(4-(метилсульфонил)фенил)-2H-хромен-6-ол



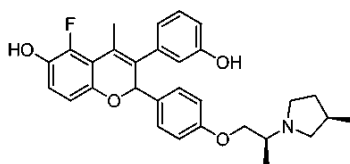
Смесь (3R)-1-((2S)-1-(4-(3-(4-бромфенил)-4-метил-6-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)-2H-хромен-2-ил)феноксипропан-2-ил)-3-метилпирролидина (32 мг, 0.052 ммоль; промежуточное соединение из синтеза по примеру 54), метансульфоната натрия (12 мг, 0.118 ммоль), иодида меди (11 мг, 0.058 ммоль), DL-пролина (12 мг, 0.104 ммоль) и гидроксида натрия (5 мг, 0.125 ммоль) в ДМСО (0.5 мл) нагревают при 95°C в течение ночи. Реакционную смесь разбавляют этилацетатом (20 мл), промывают (50 мл насыщенным раствором NaHCO_3 , 50 мл солевого раствора) и сушат (Na_2SO_4). Растворитель удаляют при пониженном давлении и остаток перемешивают в 80% AcOH /вода (0.5 мл) в течение ночи при комнатной температуре. Растворитель удаляют при пониженном давлении и остаток очищают с помощью обращенно-фазовой ВЭЖХ, что дает 4-метил-2-(4-((S)-2-((R)-3-метилпирролидин-1-ил)пропокси)фенил)-3-(4-(метилсульфонил)фенил)-2H-хромен-6-ол. ^1H ЯМР (DMSO-d_6 ; трифторацетат): δ 11.60 (br, 1H), 7.93 (d, 2H), 7.62 (d, 2H), 7.34 (d, 2H), 6.92 (d, 1H), 6.83 (d, 2H), 6.64 (dd, 1H), 6.60 (br, 1H), 6.56 (d, 1H), 6.00 (s, 1H), 3.84 (m, 2H), 3.60 (m, 1H), 3.36 (m, 1H), 3.13 (s, 3H), 2.93 (m, 1H), 2.50 (m, 2H), 2.23 (m, 2H), 2.13 (s, 3H), 1.70 (m, 1H), 1.54 (m, 3H), 1.11 (m, 3H); ЖХ-МС: 534.9 (M+H) $^+$.

Пример 60. 3-(2-Фтор-3-гидроксифенил)-4-метил-2-(4-((S)-2-((R)-3-метилпирролидин-1-ил)пропокси)фенил)-2Н-хромен-6-ол



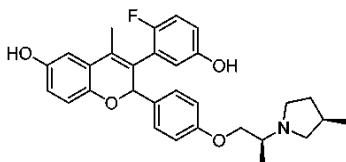
Соединение, указанное в названии, синтезируют из промежуточного соединения 36 и 1,4-диметоксибензола путем синтетических последовательностей, изложенных для промежуточного соединения 32, промежуточного соединения 2 (стадии 2, 3), промежуточного соединения 3 и примера 2. ^1H ЯМР (DMSO-d_6): δ 9.87 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 7.19 (d, 2H), 6.91 (m, 1H), 6.85 (m, 1H), 6.79 (d, 2H), 6.76 (d, 1H), 6.66 (m, 1H), 6.51 (m, 2H), 5.82 (s, 1H), 3.96 (m, 1H), 3.72 (m, 1H), 3.33 (m, 1H), 2.83 (m, 1H), 2.63 (m, 2H), 2.08 (m, 2H), 1.99 (s, 3H), 1.84 (m, 1H), 1.24 (m, 1H), 1.06 (d, 3H), 0.85 (d, 3H); ЖХ-МС: 490.1 (M+H) $^+$.

Пример 61. 5-Фтор-3-(3-гидроксифенил)-4-метил-2-(4-((S)-2-((R)-3-метилпирролидин-1-ил)пропокси)фенил)-2Н-хромен-6-ол



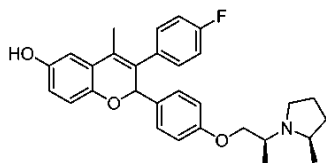
Соединение, указанное в названии, синтезируют из промежуточного соединения 37 путем синтетических последовательностей, изложенных для промежуточного соединения 2 (стадии 2, 3), промежуточного соединения 3 и примера 2. ^1H ЯМР (DMSO-d_6): δ 9.49 (s, 1H), 9.24 (s, 1H), 7.23 (d, 2H), 7.17 (t, 1H), 6.80 (m, 3H), 6.67 (m, 3H), 6.37 (d, 1H), 5.88 (s, 1H), 3.95 (m, 1H), 3.71 (m, 1H), 3.32 (m, 1H), 2.81 (m, 1H), 2.62 (m, 2H), 2.15 (d, 3H), 2.08 (m, 2H), 1.87 (m, 1H), 1.18 (m, 1H), 1.07 (m, 3H), 0.95 (m, 3H); ЖХ-МС: 490.1 (M+H) $^+$.

Пример 62. 3-(2-Фтор-5-гидроксифенил)-4-метил-2-(4-((S)-2-((R)-3-метилпирролидин-1-ил)пропокси)фенил)-2Н-хромен-6-ол



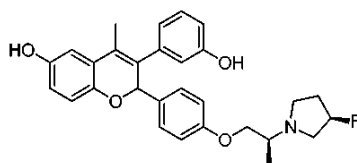
Соединение, указанное в названии, синтезируют из промежуточного соединения 38 путем синтетических последовательностей, изложенных для промежуточного соединения 36 (стадии 3-4), промежуточного соединения 32, промежуточного соединения 2 (стадии 2, 3), промежуточного соединения 3 и примера 2. ^1H ЯМР (DMSO-d_6 ; гидрохлорид): δ 10.52 (br, 1H), 9.48 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 7.26 (d, 2H), 7.00 (t, 1H), 6.88 (d, 2H), 6.77 (d, 1H), 6.69 (m, 1H), 6.58 (m, 1H), 6.52 (m, 2H), 5.81 (s, 1H), 3.17 (m, 2H), 3.66 (m, 1H), 3.49 (m, 1H), 3.27 (m, 1H), 3.20-2.93 (m, 1H), 2.72 (m, 1H), 2.48-2.20 (m, 1H), 2.09 (m, 1H), 1.94 (s, 3H), 1.53 (m, 1H), 1.35 (m, 3H), 1.06 (m, 3H); ЖХ-МС: 490.1 (M+H) $^+$.

Пример 63. 3-(4-Фторфенил)-4-метил-2-(4-((S)-2-((R)-2-метилпирролидин-1-ил)пропокси)фенил)-2Н-хромен-6-ол



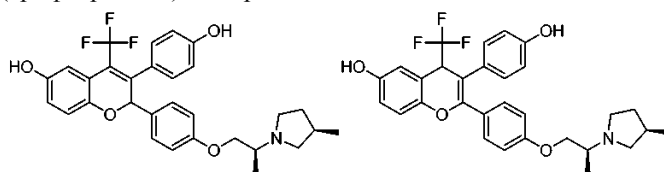
Соединение, указанное в названии, синтезируют, как описано в примере 30, используя 3-(4-фторфенил)-2-(4-иодфенил)-4-метил-6-((тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)окси)-2Н-хромен и промежуточное соединение 24 в качестве исходных материалов. ^1H ЯМР (DMSO-d_6 ; гидрохлорид): δ 10.02 (br, 1H), 9.03 (br s, 1H), 7.36 (m, 2H), 7.25 (d, 2H), 7.18 (m, 2H), 6.87 (d, 2H), 6.77 (d, 1H), 6.50 (m, 2H), 5.92 (s, 1H), 4.18 (m, 2H), 3.85 (m, 1H), 3.70 (m, 1H), 3.42 (m, 1H), 3.27 (m, 1H), 2.15 (m, 1H), 2.02 (d, 3H), 1.90 (m, 2H), 1.63 (m, 1H), 1.35 (m, 6H); ЖХ-МС: 474.1 (M+H) $^+$.

Пример 64. 2-(4-((S)-2-((R)-3-Фторпирролидин-1-ил)пропокси)фенил)-3-(3-гидроксифенил)-4-метил-2Н-хромен-6-ол



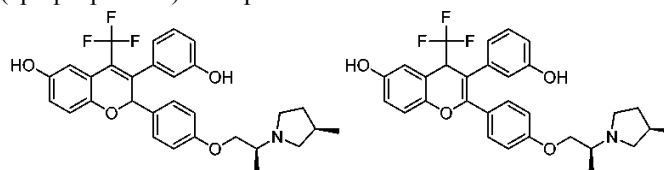
Соединение, указанное в названии, синтезируют, как описано в примере 2, используя промежуточное соединение 3 и промежуточное соединение 39 в качестве исходных материалов. ¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 9.31 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 7.06 (d, 2H), 7.01 (t, 1H), 6.68 (d, 2H), 6.61 (m, 1H), 6.61-6.47 (m, 3H), 6.35 (m, 2H), 5.71 (s, 1H), 3.87 (m, 1H), 3.61 (m, 1H), 2.80-2.52 (m, 4H), 2.30 (m, 2H), 2.03-1.60 (m, 2H), 1.91 (s, 3H), 0.96 (d, 3H); ЖХ-МС: 476.1 (M+H)⁺.

Пример 65. 3-(4-Гидроксифенил)-2-(4-((S)-2-((R)-3-метилпирролидин-1-ил)пропокси)фенил)-4-(трифторметил)-2Н-хромен-6-ол & 3-(4-гидроксифенил)-2-(4-((S)-2-((R)-3-метилпирролидин-1-ил)пропокси)фенил)-4-(трифторметил)-4Н-хромен-6-ол



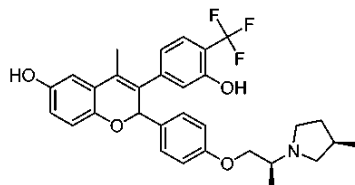
Соединение, указанное в названии, синтезируется, как описано в примере 2, используя промежуточное соединение 41 и промежуточное соединение 16 в качестве исходных материалов. Соединения выделяют в виде смеси, потому что в результате изомеризации при двойной связи, произошедшей в процессе синтеза, не позволила разделить изомеры с помощью обращенно-фазовой ВЭЖХ. ЖХ-МС: 526.1 (M+H)⁺.

Пример 66. 3-(3-Гидроксифенил)-2-(4-((S)-2-((R)-3-метилпирролидин-1-ил)пропокси)фенил)-4-(трифторметил)-2Н-хромен-6-ол & 3-(3-гидроксифенил)-2-(4-((S)-2-((R)-3-метилпирролидин-1-ил)пропокси)фенил)-4-(трифторметил)-4Н-хромен-6-ол



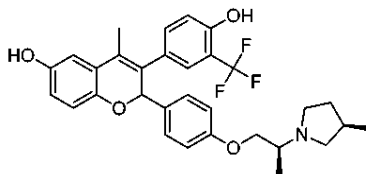
Соединения, указанные в названии, получают из 2-(4-иодфенил)-6-((тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)окси)-3-(3-((тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)окси)фенил)хроман-4-она (промежуточное соединение при синтезе промежуточного соединения 3) путем последовательности синтеза стадии, изложенной для промежуточного соединения 41 и примера 2. Соединения выделяют в виде смеси, потому что в результате изомеризации при двойной связи, произошедшей в процессе синтеза, не позволила разделить изомеры с помощью обращенно-фазовой ВЭЖХ. ЖХ-МС: 526.1 (M+H)⁺.

Пример 68. 3-(3-Гидрокси-4-(трифторметил)фенил)-4-метил-2-(4-((S)-2-((R)-3-метилпирролидин-1-ил)пропокси)фенил)-2Н-хромен-6-ол



Соединение, указанное в названии, синтезируют из промежуточного соединения 42 путем синтетических последовательностей, изложенных для промежуточного соединения 2 (стадии 2, 3), промежуточного соединения 3 и примера 2. ¹H ЯМР (DMSO-d₆; гидрохлорид): δ 10.65 (s, 1H), 10.25 (br, 1H), 9.04 (s, 1H), 7.47 (d, 1H), 7.25 (d, 2H), 7.40 (m, 3H), 6.83 (d, 1H), 6.79 (d, 1H), 6.52 (m, 2H), 5.88 (s, 1H), 4.17 (m, 2H), 3.67 (m, 1H), 3.48 (m, 2H), 3.20-2.90 (m, 1H), 2.73 (m, 1H), 2.45-2.20 (m, 1H), 2.11 (m, 1H), 2.05 (s, 3H), 1.54 (m, 1H), 1.34 (m, 3H), 1.03 (m, 3H); ЖХ-МС: 540.1 (M+H)⁺.

Пример 69. 3-(4-Гидрокси-3-(трифторметил)фенил)-4-метил-2-(4-((S)-2-((R)-3-метилпирролидин-1-ил)пропокси)фенил)-2Н-хромен-6-ол



Соединение, указанное в названии, синтезируют, как описано в примере 68, используя 2-(4-метокси-3-(трифторметил)фенил)уксусной кислоты в качестве исходного вещества. ^1H ЯМР (DMSO-d_6 ; гидрохлорид): δ 10.73 (s, 1H), 10.15 (br, 1H), 8.99 (s, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.25 (d, 2H), 7.01 (d, 1H), 6.86 (d, 2H), 6.75 (s, 1H), 6.46 (m, 2H), 5.96 (s, 1H), 4.17 (m, 2H), 3.67 (m, 1H), 3.48 (m, 2H), 3.20-2.90 (m, 1H), 2.73 (m, 1H), 2.45-2.20 (m, 1H), 2.11 (m, 1H), 2.05 (s, 3H), 1.54 (m, 1H), 1.34 (m, 3H), 1.04 (m, 3H); ЖХ-МС: 540.1 (M+H) $^+$.

Пример 72. Репортерный анализ на основе 3x ERE MCF-7.

MCF7 клетки поддерживали в среде RPMI 1640 с добавлением 10% FCS. Транскрипционный анализ проводили путем посева 100 мкл клеток при плотности 250000 клеток/мл в 96-луночный планшет для культуры клеточек в среду RPMI 1640 с добавлением 10% сыворотки, очищенной на угле, и клеткам позволяют прикрепиться в течение ночи. Клетки транзитерно трансфицируют с использованием липофектина (Life Technologies) в соответствии с протоколом производителя. Трансфекции в тройном повторе проводят с использованием 300 нг 3X ERE-TK-Luc (репортерный вектор), 50 нг CMVpRL (нормализующий вектор) и 130 нг pCMX (ДНК-наполнитель). Трансфицированные клетки инкубируют в течение ночи, затем обрабатывают лигандом. Для анализа ЭР агонистов соединения последовательно разбавляют и добавляют к клеткам 50 мкл соединения плюс RPMI 1640 сыворотки, очищенной на угле. Для анализа ЭР антагонистов соединения последовательно разбавляют и добавляют к клеткам 50 мкл соединения с RPMI плюс 17 β -эстрадиол, дополненный сывороткой, очищенной на угле. Конечная концентрация 17 β -эстрадиола, используемая в анализе антагонистов, составляет 0,1 нМ. После 24-часовой инкубации среду удаляют и клетки лизируют с помощью 40 мкл лизирующего буфера (25 мМ трис-фосфата, 2 мМ CDТА, 10% глицерола, 0,5% Тритон X-100, 2 мМ DTT). Активность люциферазы светлячков измеряли сразу после добавления 40 мкл люциферазного буфера (20 мМ Трицина, 0,1 мМ ЭДТА, 1,07 мМ $(\text{MgCO}_3)_4\text{Mg}(\text{OH})_2 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$, 2,67 мМ MgSO_4 , 33,3 мМ DTT, 270 мкМ коэнзима, 470 мкМ люциферина, 530 мкМ АТФ). Люциферазу Renilla измеряли после добавления 40 мкл коэлюциферазного буфера (1,1 М NaCl, 2,2 мМ Na $_2$ ЭДТА, 0,22 М $\text{K} \times \text{PO}_4$ (pH 5,1), 0,44 мг/мл BSA, 1,3 мМ NaN_3 , 1,43 мкМ коэлюциферина, окончательный pH доводят до 5,0).

Пример 73. Анализ жизнеспособности клеток рака молочной железы.

MCF-7 клетки приводят к концентрации 20000 клеток в мл в среде RPMI, содержащей 10% фетальной бычьей сыворотки и 20 мМ HEPES. 16 мкл клеточной суспензии (320 клеток) добавляют в каждую лунку 384-луночного культурального планшета и инкубируют клетки в течение ночи, чтобы дать клеткам прикрепиться. На следующий день 11 последовательных полулогарифмических разведений каждого соединения добавляют в клетки в объеме 16 мкл до конечной концентрации в диапазоне от 0.3 до 0.000003 мкМ. После 5 дня воздействия соединения 16 мкл CellTiter-GLo (Promega, Madison WI) добавляют к клеткам и измеряют относительные единицы люминесценции (ОЕЛ) каждой лунки. CellTiter-Glo добавляют к 32 мкл среды без клеток и используют для получения значений фона. Процент жизнеспособности клеток высчитывают следующим образом: (ОЕЛ образца-ОЕЛ фона/ОЕЛ необработанных клеток-ОЕЛ фона) $\times 100$ =% жизнеспособности. Эффекты жизнеспособности в дополнительных ЭР+клеточная линия рака молочной железы, включая BT474, CAMA1, MDA-MB-361, ZR-75-1, T47D, могут быть профилированы в анализах по типу примера 73.

Наглядные биологические данные для представленных здесь соединений показаны в таблице

Пример	МСF7 анализ	МСF7 анализ
	жизнеспособности	жизнеспособности
	IC ₅₀	Макс.ответ
2	A	++
2a	A	++
2b	B	++
4	B	+
8	A	++
10	A	+
11	A	++
12	A	++
13	A	++
18	A	++
19	A	++
20	A	++
23	A	++
24	A	+
27	A	++
28	A	++
29	A	++
30	A	++
30a	A	++
30b	B	++
31	A	++
32	A	+
33	A	++
35	A	++
39	B	++
40	A	++
41	A	++
42	A	++
43	A	++
44	B	++
45	A	++
46	B	++
47	A	++
48	B	++
49	A	++
50	A	++
52	A	++
53	A	++
54	B	++
56	A	++
57	A	++
58	B	++
59	B	++
60	A	++
61	A	++
62	A	++
63	A	++
64	A	++
65	A	++
66	A	++
68	B	++
69	B	++

A=образец IC₅₀ ≤ 1 нМ;

B=образец IC₅₀ > 1 нМ;

+=% значение < 50%;

++=% значение ≥ 50%.

Пример 74. ЭР-α в клеточном вестерн-анализе (ER1D5).

MCF-7 клетки приводят к концентрации 200000 клеток в мл в среде RPMI, содержащей 10% фетальной бычьей сыворотки, очищенной на угле, и 20 мМ HEPES. 16 мкл клеточной суспензии (3200 клеток) добавляют в каждую лунку 384-луночного культурального планшета, покрытую поли-D-лизинном, и инкубируют ночь, чтобы дать клеткам прикрепиться. На следующий день к клеткам добавляют 11 последовательных полулогарифмических разведений каждого соединения в объеме 16 мкл до конечной концентрации в диапазоне от 0.3 до 0.000003 мкМ. Спустя 4 или 24 ч после добавления соединения, клетки фиксируют (10% формалина в ФСБ) в течение 20 мин. Затем клетки пермеабелизируют в ФСБ, содержащем 0.1% Тритон, и блокируют LICOR-блокирующим буфером (50 мкл/лунку, 90 мин). После лунки инкубируют в течение ночи при 4°C с ER1D5 (Santa Cruz Biotechnology), разведенном 1:100 в LICOR-блокирующем буфере/0.1% Твин-20. Лунки, которые обрабатывали блокирующим буфером с Твином, но без антител, используют в качестве контрольного значения фона. Лунки промывают 0.1% Твин-20/ФСБ и затем инкубируют с антителами козы против мыши IRDye™ 800CW (LICOR Inc.; 1:1000) и DRAQ5 ДНК-краситель (1:2000 для 2 мМ исходного раствора), разведенными в LICOR-блокирующем буфере, содержащем 0.1% Твин-20 и 0.01% SDS (додецилсульфат натрия) в течение 60 мин. Клетки отмывают (50 мкл/лунка, 5 мин каждая) в 0.1%Твин-20/ФСБ. Планшеты сканируют на получение изображения LICOR Odyssey в инфракрасной системе индикации. Суммарную интенсивность в каналах 800 и 700 нм измеряют для того, чтобы определить уровень ЭР и ДНК соответственно. Процент уровня ЭР определяли следующим образом:

$$\frac{(\text{суммарная интенсивность образца } 800 \text{ нм} / \text{суммарная интенсивность образца } 700 \text{ нм})}{(\text{суммарная интенсивность необработанных клеток } 800 \text{ нм} / \text{суммарная интенсивность необработанных клеток } 700 \text{ нм})} \times 100 = \% \text{ ЭР уровень.}$$

Эффект уровня равновесного состояния ЭР-α в дополнительных ЭР+клеточная линия рака молочной железы, включая BT474, CAMA1, MDA-MB-361, ZR-75-1, T47D, могут быть профилированы в анализах по типу примеров 74 и 75. Наглядные биологические данные для представленных здесь соединений показаны в таблице

Пример	Клеточный вестерн-анализ ЭР (ER1D5); IC ₅₀	Клеточный вестерн-анализ ЭР (ER1D5); Макс.ответ
2	A	+++
2a	A	+++
2b	B	+++
4	B	+
8	A	+++
10	A	+
11	A	++
12	A	++
13	A	+
18	A	+++
19	A	+++
20	A	++

23	A	+++
24	A	++
27	A	+++
28	A	+++
29	A	+++
30	A	+++
30a	-	-
30b	-	-
32	A	+++
33	A	+++
35	A	+++
39	B	+++
40	-	-
41	-	-
42	-	-
43	-	-
44	-	-
45	-	-
46	-	-
47	-	-
48	-	-
49	-	-
50	-	-
52	-	-
53	A	++
54	B	+++
56	A	+++
57	A	+++
58	B	+++
59	B	++
60	-	-
61	-	-
62	-	-
63	-	-
64	-	-
65	-	-
66	-	-
68	-	-
69	-	-

A=образец $IC_{50} \leq 1$ нМ;

B=образец $IC_{50} > 1$ нМ;

+=% значение <40%;

++=% значение между $\geq 40\%$ и <65%;

+++=% значение $\geq 65\%$.

Пример 75. ЭР- α в клеточном вестерн-анализе (SP1).

MCF-7 клетки приводят к концентрации 200000 клеток в мл в среде RPMI, содержащей 10% фетальной бычьей сыворотки, очищенной на угле, и 20 мМ HEPES. 16 мкл клеточной суспензии (3200 клеток) добавляют в каждую лунку 384-луночного культурального планшета, покрытую поли-D-лизинном, и инкубируют ночь, чтобы дать клеткам прикрепиться. Следующий день - 11-я точка, последовательно добавляют в клетки полулогарифмическое разведение каждого соединения в 16 мкл до конечной концентрации в диапазоне от 0.3 до 0.000003 мкМ. Спустя 4 или 24 ч после добавления соединения, клетки фиксируют (10% формалина в ФСБ) в течение 20 мин. Затем клетки пермебилизируют в ФСБ, содержащем 0.1% Тритон и блокируют LICOR-блокирующим буфером (50 мкл/лунку, 90 мин). После лунки инкубируют в течение ночи при 4°C с SP1 кроличьими моноклональными антителами (Thermo Scientific), разведенном 1:100 в LICOR-блокирующем буфере/0.1% Твин-20. Лунки, которые обрабатывали блокирующим буфером с Твином, но без антител, используют в качестве контрольного значения фона. Лунки промывают 0.1% Твин-20/ФСБ и затем инкубируют с антителами козы против мыши IRDye™ 800CW (LICOR Inc.; 1:1000) и DRAQ5 ДНК-краситель (1:2000 для 2 мМ сток-раствора), разведенными в LICOR-блокирующем буфере, содержащем 0.1% Твин-20 и 0.01% SDS (додецилсульфат натрия) в течение 60 мин. Клетки отмывают (50 мкл/лунка, 5 мин каждая) в 0.1%Твин-20/ФСБ. Планшеты сканируют на LICOR Odyssey инфракрасной системе индикации. Суммарную интенсивность в каналах 800 и 700 нм измеряют для того, чтобы определить уровень ЭР и ДНК соответственно. Процент уровня ЭР определяли следующим образом:

$$\frac{\text{суммарная интенсивность образца 800 нм/суммарная интенсивность образца 700 нм}}{\text{суммарная интенсивность необработанных клеток 800 нм/суммарная интенсивность необработанных клеток 700 нм}} \times 100 = \% \text{ ЭР уровень.}$$

Наглядные биологические данные для представленных здесь соединений показаны в таблице

Пример	Клеточный вестерн-анализ ЭР (SP1); IC ₅₀	Клеточный вестерн-анализ ЭР (SP1); Макс.ответ
2	A	+++
2a	A	+++
2b	B	+++
4	B	+
8	A	+++
10	A	++
11	A	++
12	A	++
13	A	+
18	A	++
19	A	++
20	A	++
23	A	+++
24	A	+
27	A	+++
28	A	+++
29	A	++
30	A	++
30a	A	++
30b	B	++
32	A	+++
33	A	+++
35	A	+++
39	B	++
40	A	++
41	A	++
42	A	+++
43	A	+++
44	B	++
45	A	+++
46	B	++
47	A	+++
48	A	+++
49	A	+++
50	A	++
52	A	++
53	A	++
54	B	++
56	A	++
57	A	+++
58	A	++
59	B	++
60	A	+++
61	A	+++
62	A	+++
63	A	++
64	A	+++
65	A	++
66	A	+++
68	B	++
69	A	++

A=образец IC₅₀ ≤ 1 нМ;

B=образец IC₅₀ > 1 нМ;

+=% значение < 60%;

++=% значение между ≥ 60% и < 85%;

+++=% значение ≥ 85%.

Пример 76. Анализ щелочной фосфатазы в клетках матки Ishikawa.

Почти конфлюэнтные клетки Ishikawa в T225 инкубируют 24 ч в безэстрогенной базальной среде (EFBM), состоящей из DMEM:Ham's F-12 в соотношении 50:50 без фенолового красного, содержащая 5% очищенной на угле и обработанной декстраном ФБС и 20 мМ HEPES. Клетки высевает на следующий день в EFBM в чистые 384-луночные планшеты в концентрации 2.5×10⁵ клеток на мл, 16 мкл на лунку

(4000 клеток на лунку). 12 последовательных полулогарифмических разведений каждого соединения делают в ДМСО и затем разводят в EFVM. Равный объем соединения в EFVM добавляют сразу же после высевки клеток и клетки инкубируют в течение 3 дней. Затем клетки фиксируют в 5% формалине и промывают в ФСБ. Субстрат щелочной фосфатазы гексагидрат 4-нитрофенилфосфат динатриевой соли добавляют к раствору, содержащему 2 мМ MgCl₂, 1 М диэтанолamina, и доведенного до значения pH 9.0. Раствор субстрата добавляют в клеточную культуру (16 мкл на лунку) и измеряют оптическую плотность на 405 нм в спектрофотометре для планшетов с множеством точек, когда оптическая плотность клеток на длине волны 405 нм, обработанных 17β-эстрадиолом в концентрационном диапазоне 1-30 нМ, достигает 1.0-1.2 оптических единиц. Клетки, обработанные только ДМСО, служат в качестве контрольного фона. Процентную активность образцов за вычетом фона вычисляют следующим образом:

$$\% \text{ активность} = \frac{\text{ОП405 образца}}{\text{ОП405 макс клеток, обработанных 17}\beta\text{-эстрадиолом}} \times 100.$$

Пример 77. Анализ жизнеспособности клеток рака яичника.

Клетки BG-1 приводят к концентрации 20000 клеток в мл в среде RPMI, содержащей 10% фетальной бычьей сыворотки и 20 мМ HEPES. 16 мкл клеточной суспензии (320 клеток) добавляют в каждую лунку 384-луночного культурального планшета и инкубируют ночь, чтобы дать клеткам прикрепиться. На следующий день к клеткам добавляют 11 последовательных полулогарифмических разведений каждого соединения в объеме 16 мкл до конечной концентрации в диапазоне от 0.3 до 0.000003 мкМ. Спустя 5 дней после добавления соединения вносят в клетки 16 мкл CellTiter-Glo (Promega, Madison WI) и определяют относительные единицы люминесценции каждой лунки. CellTiter-Glo добавляют к 32-мкл питательной среде без клеток для того, чтобы получить значение фона. Процент жизнеспособности каждого образца определяют следующим образом: $(\text{ОЕЛ образца} - \text{ОЕЛ фона}) / (\text{ОЕЛ необработанных клеток} - \text{ОЕЛ фона}) \times 100 = \% \text{ жизнеспособности}$. Эффекты жизнеспособности в дополнительных ЭР+линии клеток рака яичника, включая A1847, SKOV3, SW626, A2780, могут быть профилированы в анализах по типу примера 77.

Пример 78. ЭР-α клеток рака яичника в клеточном вестерн-анализе.

Клетки BG-1 приводят к концентрации 200000 клеток в мл в среде RPMI, содержащей 10% фетальной бычьей сыворотки, очищенной на угле, и 20 мМ HEPES. 16 мкл клеточной суспензии (3200 клеток) добавляют в каждую лунку 384-луночного культурального планшета, покрытую поли-D-лизинном, и инкубируют ночь, чтобы дать клеткам прикрепиться. На следующий день в клетки добавляют 11 последовательных полулогарифмических разведений каждого соединения в объеме 16 мкл до конечной концентрации в диапазоне от 0.3 до 0.000003 мкМ. Спустя 4 или 24 ч после добавления соединения, клетки фиксируют (10% формалина в ФСБ) в течение 20 мин. Затем клетки пермебилизируют в ФСБ, содержащем 0.1% Тритон, и блокируют LICOR-блокирующим буфером (50 мкл/лунку, 90 мин). После лунки инкубируют в течение ночи при 4°C с ER1D5 (Santa Cruz Biotechnology), разведенном 1:100 в LICOR-блокирующем буфере/0.1% Твин-20. Лунки, которые обрабатывали блокирующим буфером с Твином, но без антител, используют в качестве контрольного значения фона. Лунки промывают 0.1% Твин-20/ФСБ и затем инкубируют с антителами козы против мыши IRDye™ 800CW (LICOR Inc.; 1:1000) и DRAQ5 ДНК-краситель (1:2000 для 2 мМ сток-раствора), разведенными в LICOR-блокирующем буфере, содержащем 0.1% Твин-20 и 0.01% SDS (додецилсульфат натрия) в течение 60 мин. Клетки отмывают (50 мкл/лунка, 5 мин каждая) в 0.1% Твин-20/ФСБ. Планшеты сканируют на получение изображения LICOR Odyssey в инфракрасной системе. Комплексную интенсивность на 800 и 700 нм каналов измеряют для того, чтобы определить уровень ЭР и ДНК соответственно. Процент уровня ЭР определяли следующим образом:

$$\left(\frac{\text{суммарная интенсивность образца 800 нм}}{\text{суммарная интенсивность образца 700 нм}} \right) / \left(\frac{\text{суммарная интенсивность необработанных клеток 800 нм}}{\text{суммарная интенсивность необработанных клеток 700 нм}} \right) \times 100 = \% \text{ ЭР уровень.}$$

Эффект уровня равновесного состояния ЭР-α в дополнительных ЭР+линии клеток рака яичника, включая A1847, SKOV3, SW626, A2780, могут быть профилированы в анализах по типу примера 78.

Другие раковые клеточные линии, использованные для тестирования описываемых здесь соединений, - ЭР-положительные линии клеток эндометрия (Ishikawa, ECC1, HEC-1, EnCa-101) и ЭР-положительные линии клеток цервикального канала (Caski, HeLa, SiHa).

Пример 79. Анализ с использованием ксенотрансплантата (MCF-7).

Таблетки отложенного действия, содержащие 0.72 мг 17-β эстрадиола, подкожно вводят nu/nu мышам. MCF-7 клетки выращивают в питательной среде, содержащей 10% фетальной бычьей сыворотки при 5% CO₂, 37°C. Клетки осаждают и ресуспендируют в 50% RPMI (без сыворотки) и 50% Matrigel так, чтобы концентрация составила 1×10⁷ клеток/мл. MCF-7 клетки вводят подкожно (100 мкл/животное) в правый бок спустя 2-3 дня после введения таблеток. Размер опухоли (длина×ширина²/2) контролируют дважды в неделю. В момент, когда опухоль достигнет среднего размера ~200 мм³, животных рандомизируют и начинают лечение. На животных воздействуют носители или тестируемым соединением ежедневно в течение 4 недель. Размер опухоли и вес тела контролируют дважды в неделю в течение всего периода наблюдения. В заключение периода лечения плазму и образец опухоли берут для фармакокине-

тического и фармакодинамического анализов соответственно.

Пример 80. Анализ с использованием ксенотрансплантата (MCF-7 производное).

Женским особям пу/пу мышей (с введенными таблетками с 17-β эстрадиолом; 0.72мг; 60 дней отложенное действие), имеющим MCF-7 опухоль (имеется в виду объем опухоли 200 мм), вводят с принудительным питанием цитрат тамоксифена.

Размер опухоли (длина×ширина²/2) и вес тела контролируют дважды в неделю. Результат воздействия тамоксифена - значительный антиопухольевый ответ, благодаря которому размеры опухоли должны оставаться прежними, однако в первые 100 дней испытания наблюдался рост опухоли. На 120-е дни эксперимента дозу тамоксифена увеличивают. Найдено, что быстрорастущие опухоли имеют устойчивость к тамоксифену, поэтому их отобрали для пересадки в другое животное-хозяина. Фрагменты опухоли (~100 мм³/животное), устойчивой к тамоксифену, подкожно трансплантируют в правый бок женских особей пу/пу мышей (с 17-β эстрадиол таблетками (0.72 мг; 60 дней отложенное действие)). Пересаженные опухоли выборочно подвергают воздействию постоянной концентрации тамоксифена и размер опухоли оценивают еженедельно (длина×ширина²/2). Когда размер опухоли достигает ~150-250 мм³, животных случайным образом отбирают в испытательную группу (средний размер опухоли 200 мм³) и прекращают воздействие тамоксифеном (кроме контрольной группы для тамоскифена). Животных подвергают воздействию носителя или тестового соединения ежедневно в течение 4-х недель. Размер опухоли и вес тела контролируют дважды в неделю на протяжении всего исследования. В заключение периода лечения плазму и образец опухоли берут для фармакокинетического и фармакодинамического анализа соответственно.

Пример 81. Анализ ксенотрансплантата (BG-1).

Таблетки отложенного действия (0.72 мг 17-β эстрадиола/60 дней) имплантируют подкожно женским особям пу/пу мышей. BG-1 клетки выращивают в питательной среде DMEM Ham's F-12 в соотношении 50:50, содержащей 10% ФБС, 10 нМ пирувата натрия, 10 нМ заменимых аминокислот при 5% CO₂, 37°C. Клетки осаждают и ресуспендируют в 50% DMEM Ham's F-12 (без сыворотки) и 50% Matrigel так, чтобы концентрация составила 5×10⁷ клеток/мл. Клетки BG-1 вводят подкожно (100 мкл/животное) в правый бок спустя 2-3 дня после имплантации таблеток. Размер опухоли (длина×ширина²/2) определяют дважды в неделю. Когда размер опухоли достигает ~250 мм³, животных перемешивают и начинают эксперимент. Животных подвергают воздействию носителя или тестовым соединением ежедневно в течение 4-х недель. Размер опухоли и вес тела контролируют дважды в неделю на протяжении всего исследования. В заключение периода лечения плазму и образец опухоли берут для фармакокинетического и фармакодинамического анализа соответственно.

Пример 82. Сырой вес неполовозрелой матки - антагонистический режим.

Женские неполовозрелые особи CD-IGS крыс (по прибытии - 21 день от роду) обрабатывают в течение трех дней. Животным вводят дозу препарата ежедневно в течение трех дней. Носитель или тестируемое вещество вводят перорально принудительно спустя 15 мин после введения перорально дозы 0.1 мг/кг этинилэстрадиола. На четвертый день, спустя 24 ч после введения дозы препарата, отобрали плазму для проведения фармакокинетического анализа. Сразу после отбора плазмы животным проводят эвтаназию и удаляют матку, которую затем взвешивают.

Пример 83. Сырой вес неполовозрелой матки - агонистический режим.

Женские неполовозрелые особи CD-IGS крыс (по прибытии - 21 день от роду) обрабатывают в течение трех дней. Животным вводят дозу препарата ежедневно в течение трех дней. Носитель или тестируемое вещество вводят перорально принудительно спустя 15 мин после введения второй дозы носителя. На четвертый день, спустя 24 ч после введения дозы препарата, отобрали плазму для проведения фармакокинетического анализа. Сразу после отбора плазмы животным проводят эвтаназию и удаляют матку, которую затем взвешивают.

Пример 84. Парентеральная фармацевтическая композиция.

Для приготовления парентеральной фармацевтической композиции, пригодной для введения путем инъекции (подкожно, внутривенно), 100 мг соединения или растворимой в воде соли соединения формулы (VI), (VIII) или (IX) растворяют в стерильной воде и затем смешивают с 10 мл 0,9% стерильного физиологического раствора. Смесь включают в лекарственную форму, пригодную для введения путем инъекции.

В другом воплощении следующие ингредиенты смешиваются, чтобы сформировать инъекционные составы: 1,2 г соединения формул (VI), (VIII) или (IX) или их фармацевтически приемлемая соль, 2,0 мл буферного раствора ацетата натрия (0,4 М), HCl (1 N) или NaOH (1 М) (с подходящим pH), вода (дистиллированная, стерильная) (дост. кол-во 20 мл). Все вышеперечисленные ингредиенты, кроме воды, объединяются и перемешивают и при необходимости при небольшом нагревании, если это необходимо. Добавляют достаточное количество воды.

Пример 85. Пероральный раствор.

Для получения фармацевтической композиции для перорального применения готовят водный 20% раствор пропиленгликоля. К нему добавляется достаточное количество соединения формул (VI), (VIII)

или (IX) или его фармацевтически приемлемой соли, чтобы обеспечить раствор 20 мг/мл.

Пример 86. Пероральные капсулы.

Для получения фармацевтической композиции для перорального применения 100-500 мг соединения формул (VI), (VIII) или (IX) или его фармацевтически приемлемой соли смешивают с крахмалом. Смесь включают в пероральную единичную дозу, такую как твердая желатиновая капсула, которая является подходящей для перорального введения.

В другом варианте 100-500 мг соединения формул (VI), (VIII) или (IX) или его фармацевтически приемлемой соли помещают в капсулы 4 размера или капсулу размером 1 (гипромеллоза или твердый желатин) и капсулу закрывают.

Пример 87. Таблетки для перорального применения.

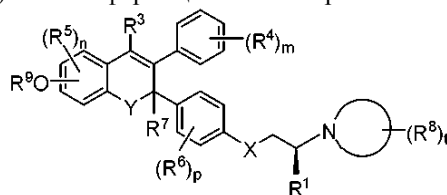
Таблетки готовят путем смешивания 48 мас.% соединения формул (VI), (VIII) или (IX) или его фармацевтически приемлемой соли, 45 мас.% микрокристаллической целлюлозы, 5 мас.% низkozамещенной гидроксипропилцеллюлозы и 2 мас.% стеарата магния. Таблетки получают путем прямого прессования. Общий вес прессованных таблеток поддерживается на уровне 250-500 мг.

Пример 88. Гелевая композиция для местного применения.

Для получения фармацевтической гелевой композиции для местного применения соединение формул (VI), (VIII) или (IX) или его фармацевтически приемлемые соли смешивают с гидроксипропилцеллюлозой, пропиленгликолем, изопропилмиристалом и очищенным спиртом USP. Полученную гелевую смесь затем помещают в контейнеры, такие как тубики, которые пригодны для местного применения. Примеры и воплощения, описанные здесь, являются только иллюстрацией, и различные модификации или изменения, предложенные специалистами в данной области, должны быть включены в сущность и объем данного изобретения и объем прилагаемой формулы изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (VI) или его фармацевтически приемлемая соль



Формула (VI)

где R^1 представляет собой H, F, C_1 - C_4 алкил или C_1 - C_4 фторалкил;

R^3 представляет собой C_1 - C_4 алкил или C_1 - C_4 фторалкил;

каждый R^4 независимо выбирают из H, галогена, -CN, -OR⁹, -SR⁹, -S(=O)R¹⁰, -S(=O)₂R¹⁰, C_1 - C_4 алкила и C_1 - C_4 фторалкила;

каждый R^5 независимо выбирают из H, F, Cl, -OH, -CH₃, -CF₃, -OCF₃ и -OCH₃;

каждый R^6 независимо выбирают из H, F, Cl, -OH, -CH₃, -CF₃, -OCF₃ и -OCH₃;

N представляет собой азетидинил или пирролидинил;

R^7 представляет собой H;

каждый R^8 независимо выбирают из F, Cl, -OH, C_1 - C_4 алкила, C_1 - C_4 фторалкила, C_1 - C_4 фторалкокси и C_1 - C_4 алкокси;

каждый R^9 независимо выбирают из H, -C(=O)R¹⁰, -C(=O)OR¹⁰, -C(=O)NHR¹⁰, C_1 - C_6 алкила и C_1 - C_6 фторалкила или

каждый R^{10} независимо выбирают из C_1 - C_6 алкила и C_1 - C_6 фторалкила;

Y представляет собой -O-;

X представляет собой -O-;

m имеет значение 0, 1, 2, 3 или 4;

n имеет значение 0 или 1;

p имеет значение 0, 1 или 2;

t представляет собой 1 или 2.

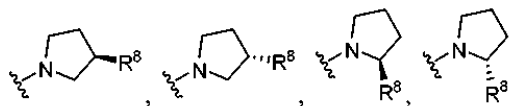
2. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль,

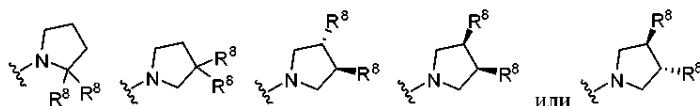
где R^1 представляет собой H или C_1 - C_4 алкил;

r имеет значение 0.

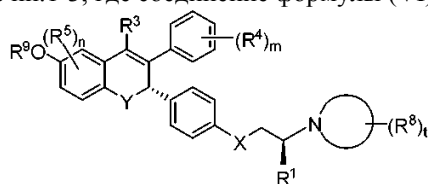
3. Соединение по п.1 или 2 или его фармацевтически приемлемая соль,

где N представляет собой





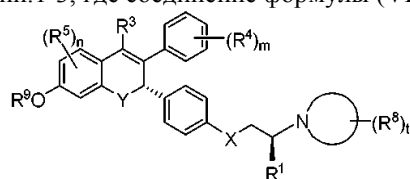
4. Соединение по любому из пп.1-3, где соединение формулы (VI) имеет структуру формулы (VIII)



Формула (VIII)

или его фармацевтически приемлемая соль.

5. Соединение по любому из пп.1-3, где соединение формулы (VI) имеет структуру формулы (IX)



Формула (IX)

или его фармацевтически приемлемая соль.

6. Соединение по любому из пп.1-5 или его фармацевтически приемлемая соль,

где R^1 представляет собой H или $-CH_3$;

R^3 представляет собой $-CH_3$ или $-CF_3$;

R^9 представляет собой H.

7. Соединение по любому из пп.1-5 или его фармацевтически приемлемая соль,

где R^1 представляет собой H или $-CH_3$;

R^3 представляет собой $-CH_3$;



R^4 представляет собой $-OH$;

R^9 представляет собой H;

n имеет значение 0;

m имеет значение 1.

8. Соединение по любому из пп.1-5 или его фармацевтически приемлемая соль,

где  представляет собой .

R^8 представляет собой $-CH_3$.

9. Соединение, которое представляет собой

3-(3-гидроксифенил)-4-метил-2-(4-((S)-2-((R)-3-метилпирролидин-1-ил)пропокси)фенил)-2Н-хромен-6-ол;

(S)-3-(3-гидроксифенил)-4-метил-2-(4-((S)-2-((R)-3-метилпирролидин-1-ил)пропокси)фенил)-2Н-хромен-6-ол;

(R)-3-(3-гидроксифенил)-4-метил-2-(4-((S)-2-((R)-3-метилпирролидин-1-ил)пропокси)фенил)-2Н-хромен-6-ол;

3-(3-гидроксифенил)-4-метил-2-(4-(2-((R)-3-метилпирролидин-1-ил)этоксифенил)-2Н-хромен-6-ол;

3-(3-гидроксифенил)-4-метил-2-(4-((R)-2-((R)-3-метилпирролидин-1-ил)пропокси)фенил)-2Н-хромен-6-ол;

3-(3-гидроксифенил)-4-метил-2-(4-(2-((S)-3-метилпирролидин-1-ил)этоксифенил)-2Н-хромен-6-ол;

3-(3-гидроксифенил)-4-метил-2-(4-((S)-2-((S)-3-метилпирролидин-1-ил)пропокси)фенил)-2Н-хромен-6-ол;

3-(3-гидроксифенил)-4-метил-2-(4-((R)-2-((S)-3-метилпирролидин-1-ил)пропокси)фенил)-2Н-хромен-6-ол;

2-(4-((S)-2-(3,3-диметилпирролидин-1-ил)пропокси)фенил)-3-(3-гидроксифенил)-4-метил-2Н-хромен-6-ол;

2-(4-(2-(3,3-диметилпирролидин-1-ил)этоксифенил)-3-(3-гидроксифенил)-4-метил-2Н-хромен-6-ол;

3-(3-гидроксифенил)-4-метил-2-(4-(2-((R)-2-метилпирролидин-1-ил)этоксифенил)-2Н-хромен-6-ол;

3-(3-гидроксифенил)-4-метил-2-(4-((S)-2-((R)-2-метилпирролидин-1-ил)пропокси)фенил)-2Н-хромен-6-ол;

3-(3-гидроксифенил)-4-метил-2-(4-((S)-2-((S)-2-метилпирролидин-1-ил)пропокси)фенил)-2Н-хромен-6-ол;

3-(3-гидроксифенил)-4-метил-2-(4-((S)-2-((R)-3-метилпирролидин-1-ил)пропокси)фенил)-2Н-

6-ол;

3-(4-гидроксифенил)-2-(4-((S)-2-((R)-3-метилпирролидин-1-ил)пропокси)фенил)-4-(трифторметил)-2Н-хромен-6-ол;

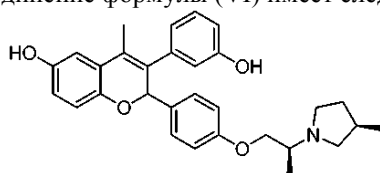
3-(3-гидроксифенил)-2-(4-((S)-2-((R)-3-метилпирролидин-1-ил)пропокси)фенил)-4-(трифторметил)-2Н-хромен-6-ол;

3-(3-гидрокси-4-(трифторметил)фенил)-4-метил-2-(4-((S)-2-((R)-3-метилпирролидин-1-ил)пропокси)фенил)-2Н-хромен-6-ол;

3-(4-гидрокси-3-(трифторметил)фенил)-4-метил-2-(4-((S)-2-((R)-3-метилпирролидин-1-ил)пропокси)фенил)-2Н-хромен-6-ол,

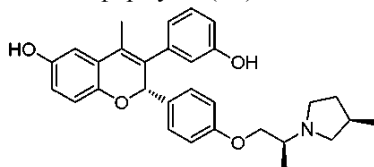
или его фармацевтически приемлемая соль.

10. Соединение по п.1, где соединение формулы (VI) имеет следующую структуру:



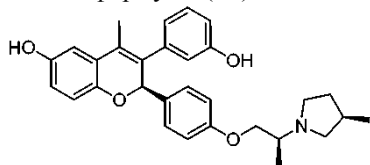
или его фармацевтически приемлемая соль.

11. Соединение по п.1, где соединение формулы (VI) имеет следующую структуру:



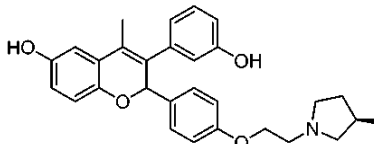
или его фармацевтически приемлемая соль.

12. Соединение по п.1, где соединение формулы (VI) имеет следующую структуру:



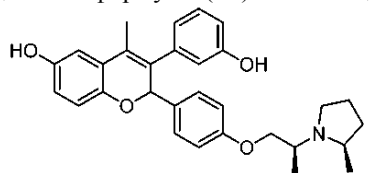
или его фармацевтически приемлемая соль.

13. Соединение по п.1, где соединение формулы (VI) имеет следующую структуру:



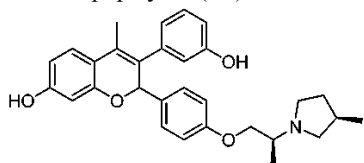
или его фармацевтически приемлемая соль.

14. Соединение по п.1, где соединение формулы (VI) имеет следующую структуру:



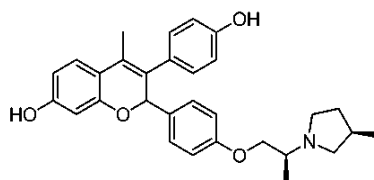
или его фармацевтически приемлемая соль.

15. Соединение по п.1, где соединение формулы (VI) имеет следующую структуру:



или его фармацевтически приемлемая соль.

16. Соединение по п.1, где соединение формулы (VI) имеет следующую структуру:



или его фармацевтически приемлемая соль.

17. Фармацевтическая композиция для лечения заболеваний или состояний, которые являются опосредованными рецептором эстрогена или зависящими от рецептора эстрогена у млекопитающего, содержащая терапевтически эффективное количество соединения по любому из пп.1-16 или его фармацевтически приемлемую соль и по крайней мере один фармацевтически приемлемый неактивный ингредиент.

18. Фармацевтическая композиция по п.17, которая составлена для внутривенного введения, подкожного введения, перорального введения или местного введения.

19. Фармацевтическая композиция по п.17, которая находится в форме таблетки, пилюли, капсулы, жидкости, суспензии, геля, дисперсии, раствора, эмульсии, мази или лосьона.

20. Применение соединения по любому из пп.1-16 или его фармацевтически приемлемой соли для лечения зависимого от рецепторов эстрогена или опосредованного рецептором эстрогена заболевания или состояния млекопитающего.

21. Применение по п.20, в котором зависимое от рецептора эстрогена или опосредованное рецептором эстрогена заболевание или состояние выбирают из рака, нарушений центральной нервной системы (ЦНС), нарушений сердечно-сосудистой системы, нарушений гематологических систем, иммунных и воспалительных заболеваний, восприимчивости к инфекции, метаболических нарушений, неврологических нарушений, психиатрических нарушений и репродуктивных нарушений.

22. Применение по п.20, в котором зависимое от рецептора эстрогена или опосредованное рецептором эстрогена заболевание или состояние выбирают из рака костей, рака молочной железы, рака легкого, колоректального рака, рака эндометрия, рака предстательной железы, рака яичников, рака матки, мигрени, сердечно-сосудистых заболеваний, гипертензии, болезни Грейвса, артрита, рассеянного склероза, цирроза печени, гепатита В, хронических заболеваний печени, костной плотности, холестаза, гипоспадии, ожирения, остеоартрита, остеопении, остеопороза, болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона, деменции, большого депрессивного расстройства, психозов, возраста менархе и эндометриоза.

23. Применение соединения по любому из пп.1-16 или его фармацевтически приемлемой соли для лечения рака у млекопитающего.

24. Применение по п.23, где рак представляет собой рак груди, рак легких, рак яичников, рак эндометрия, рак простаты или рак матки.

