

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202091802 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2021.02.05

(51) Int. Cl. *A61K 31/192* (2006.01)
C07C 13/48 (2006.01)
C07C 63/74 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2019.03.01

(54) ПРОИЗВОДНЫЕ БЕКСАРОТЕНА И ИХ ПРИМЕНЕНИЯ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ РАКА

(31) 62/637,387

(72) Изобретатель:

(32) 2018.03.01

Цай Дональд, Кэлин Дэвид (US)

(33) US

(74) Представитель:

(86) PCT/US2019/020298

Нилова М.И. (RU)

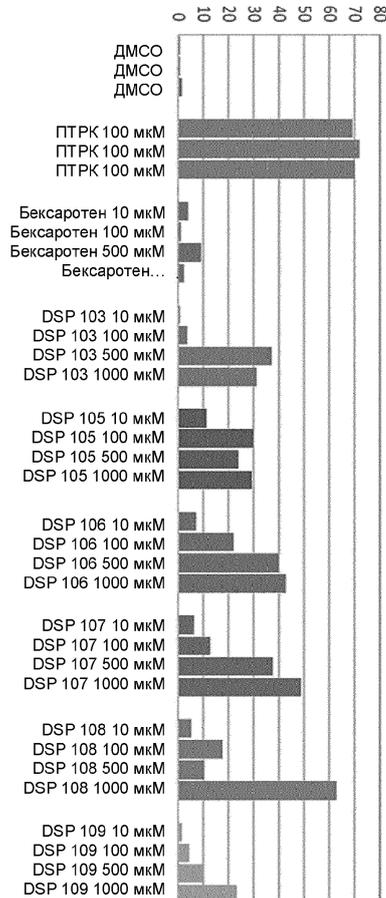
(87) WO 2019/169270 2019.09.06

(71) Заявитель:

ДиДжей ТЕРАПЬЮТИКС ЛЛС (US)

(57) Настоящее изобретение относится к композициям и способам лечения рака. В частности, настоящее изобретение относится к производным бексаротена, способам для лечения рака, аутоиммунных расстройств и/или дерматита кожи, и/или способам для увеличения количества форменных элементов периферической крови и/или улучшения функции иммунной системы.

CD38+, % от общего числа гейтированных клеток



A1

202091802

202091802

A1

ПРОИЗВОДНЫЕ БЕКСАРОТЕНА И ИХ ПРИМЕНЕНИЯ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ РАКА

ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

[0001] Настоящая заявка испрашивает приоритет на основании предварительной заявки на патент США № 62/637387, поданной 1 марта 2018, которая включена в настоящую заявку во всей полноте посредством ссылки.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Область техники

[0002] Настоящее изобретение относится к композициям и способам лечения рака. В частности, настоящее изобретение относится к производным бексаротена, способам лечения рака, аутоиммунных расстройств и/или дерматита кожи, и способам увеличения количества форменных элементов периферической крови и/или улучшения функции иммунной системы.

Уровень техники

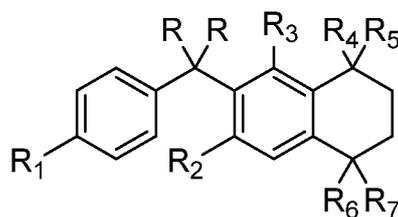
[0003] Рак представляет собой аномальный и неконтролируемый рост клеток, который часто приводит к образованию опухолей, метастазированию раковых клеток из одного участка в другой и смерти больного человека. Каждый год в мире диагностируют более десяти миллионов новых случаев. Кроме того, каждый год в мире происходит почти 10 миллионов смертей, связанных с раком. Несмотря на значительный прогресс в понимании и усилиях по лечению рака, ожидают, что количество случаев рака в год почти удвоится в течение следующих двух десятилетий.

[0004] Основные способы лечения рака включают хирургическое вмешательство, химиотерапию, лучевую терапию, направленную терапию и иммунотерапию. Каждый из указанных подходов к лечению рака эффективен в некоторой степени в зависимости от типа рака, и, действительно, в некоторых случаях у пациентов можно достигать полной ремиссии, когда отсутствуют признаки рака. Тем не менее, все доступные в настоящее время способы лечения рака имеют ограничения, и ни один из них не является эффективным, если рак прогрессирует или становится рефрактерным или устойчивым к лечению.

[0005] Существует потребность в новых схемах лечения, которые являются более эффективными против рака и других заболеваний.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0006] В настоящем изобретении предложены новые соединения, подходящие для лечения рака, аутоиммунных расстройств и/или дерматита кожи или подходящие для увеличения количества форменных элементов периферической крови и/или улучшения функции иммунной системы. Таким образом, в одном из аспектов настоящего изобретения предложено соединение формулы (I):



(I)

или его фармацевтически приемлемые соли, сложные эфиры, амиды и пролекарства, где две группы R и атом углерода, к которому они присоединены, образуют =CH₂ или циклопропильное кольцо;

R₁ выбран из группы, состоящей из -CO₂H, -CO₂(C₁-C₆ алкила), -CO₂(арилC₁-C₆ алкила), -CO₂(арила), -CHO, -CONH₂, -CONH(C₁-C₆ алкила), -CON(C₁-C₆ алкила)₂, -CONH-OH, -CONH-OCO(C₁-C₆ алкила), -CONH-NH₂, -N(R₉)SO₂R₉, -SO₂N(R₉)₂, -N(CO)NHSO₂CH₃, тетразола, изоксазола, гидроксиизоксазола и оксазолидиндиона;

каждый из R₉ независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C₁-C₆ алкила, арила и гетероарила;

R₂ представляет собой галоген, C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ галогеналкил, гидроксид(C₁-C₆ алкил), алкокси(C₁-C₆ алкил), амино(C₁-C₆ алкил) или -CN;

R₃ представляет собой водород, галоген, C₁-C₆ алкил или C₁-C₆ галогеналкил;

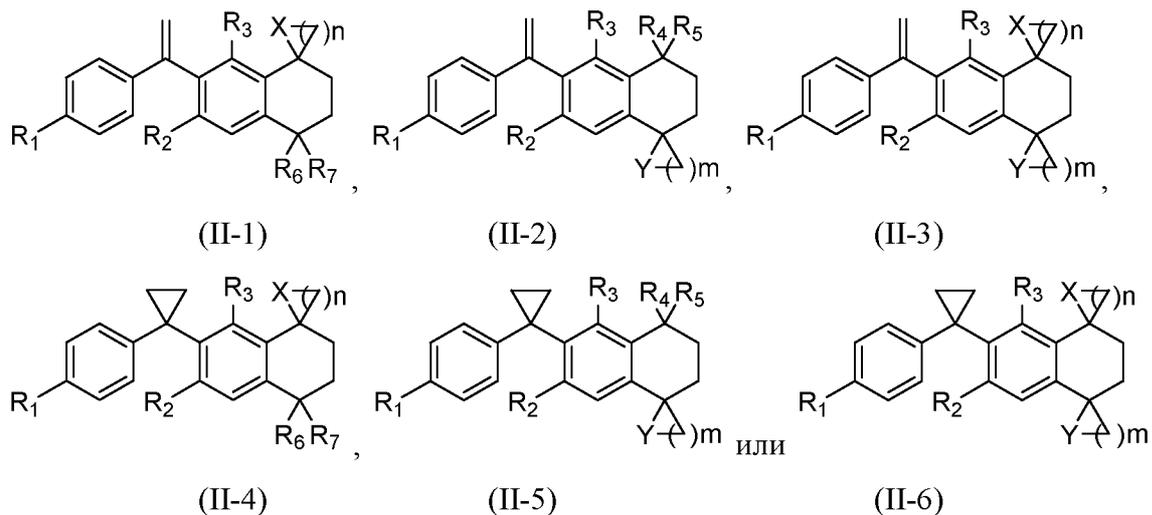
R₄ и R₅ независимо представляют собой C₁-C₆ алкил или C₁-C₆ галогеналкил, или R₄ и R₅ совместно с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют C₃-C₆ циклоалкил, необязательно замещенный одним или более R₈;

R₆ и R₇ независимо представляют собой C₁-C₆ алкил или C₁-C₆ галогеналкил, или R₆ и R₇ совместно с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют C₃-C₆ циклоалкил, необязательно замещенный одним или более R₈;

где каждый из R_8 независимо выбран из группы, состоящей из галогена, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 галогеналкила, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}$ (C_1 - C_6 алкила), $-\text{N}(\text{C}_1$ - C_6 алкила) $_2$, $-\text{OH}$, C_1 - C_6 алкокси и C_1 - C_6 галогеналкокси;

при условии, что, когда каждый из R_2 , R_4 , R_5 , R_6 и R_7 независимо представляет собой метил, тогда R_3 не является водородом.

[0007] В другом аспекте настоящего изобретения предложено соединение формул (II-1) - (II-6):



или его фармацевтически приемлемые соли, сложные эфиры, амиды и пролекарства, где X представляет собой CH_2 , O или NH ;

Y представляет собой CH_2 , O или NH ;

m представляет собой целое число от 1 до 4;

n представляет собой целое число от 1 до 4;

R_1 выбран из группы, состоящей из $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CO}_2(\text{C}_1$ - C_6 алкила), $-\text{CO}_2(\text{арил}\text{C}_1$ - C_6 алкила), $-\text{CO}_2(\text{арила})$, $-\text{CHO}$, $-\text{CONH}_2$, $-\text{CONH}(\text{C}_1$ - C_6 алкила), $-\text{CON}(\text{C}_1$ - C_6 алкила) $_2$, $-\text{CONH-OH}$, $-\text{CONH-OCO}(\text{C}_1$ - C_6 алкила), $-\text{CONH-NH}_2$, $-\text{N}(\text{R}_9)\text{SO}_2\text{R}_9$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}_9)_2$, $-\text{N}(\text{CO})\text{NHSO}_2\text{CH}_3$, тетразола, изоксазола, гидроксиизоксазола и оксазолидиндиона;

каждый из R_9 независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C_1 - C_6 алкила, арила и гетероарила;

R_2 представляет собой галоген, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил, гидрокси(C_1 - C_6 алкил), алкокси(C_1 - C_6 алкил), амино(C_1 - C_6 алкил) или $-\text{CN}$;

R_3 представляет собой водород, галоген, C_1 - C_6 алкил или C_1 - C_6 галогеналкил;

R₄ и R₅ независимо представляют собой C₁-C₆ алкил или C₁-C₆ галогеналкил, или R₄ и R₅ совместно с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют C₃-C₆ циклоалкил, необязательно замещенный одним или более R₈;

R₆ и R₇ независимо представляют собой C₁-C₆ алкил или C₁-C₆ галогеналкил, или R₆ и R₇ совместно с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют C₃-C₆ циклоалкил, необязательно замещенный одним или более R₈;

где каждый из R₈ независимо выбран из группы, состоящей из галогена, -NO₂, -CN, C₁-C₆ алкила, C₁-C₆ галогеналкила, -NH₂, -NH (C₁-C₆ алкила), -N(C₁-C₆ алкила)₂, -OH, C₁-C₆ алкокси и C₁-C₆ галогеналкокси.

[0008] В другом аспекте настоящего изобретения предложена фармацевтическая композиция, содержащая одно или более соединений согласно настоящему изобретению, как описано в настоящем документе (например, соединения формулы (I), (I-1), (I-2), (II-1) - (II-6)), и фармацевтически приемлемый носитель, растворитель, вспомогательное вещество или разбавитель.

[0009] В другом аспекте настоящего изобретения предложены способы применения соединений согласно настоящему изобретению. Таким образом, в одном из аспектов в настоящем изобретении предложены способы лечения рака. Такие способы включают введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения согласно настоящему изобретению, как описано в настоящем документе, или фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению, как описано в настоящем документе.

[0010] В некоторых вариантах реализации рак включает лимфомы (такие как В- и Т-клеточная неходжкинская лимфома, лимфома Ходжкина, кожная Т-клеточная лимфома и все другие типы) и лейкоз (такой как острый миелоидный лейкоз (ОМЛ), острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ), хронический лимфоцитарный лейкоз (ХЛЛ) и хронический миелолейкоз (ХМЛ)).

[0011] В одном из аспектов настоящего изобретения предложены способы лечения аутоиммунных расстройств. Такие способы включают введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения согласно настоящему изобретению, как описано в настоящем документе, или фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению, как описано в настоящем документе.

[0012] В другом аспекте настоящего изобретения предложены способы лечения дерматита кожи. Такие способы включают введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения согласно настоящему изобретению, как описано в настоящем документе, или фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению, как описано в настоящем документе.

[0013] В другом аспекте настоящего изобретения предложены способы увеличения количества форменных элементов периферической крови и/или улучшения функции иммунной системы. Такие способы включают введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения согласно настоящему изобретению, как описано в настоящем документе, или фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению, как описано в настоящем документе.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ЧЕРТЕЖЕЙ

[0014] Сопроводительные чертежи включены для обеспечения более полного понимания способов и материалов согласно настоящему изобретению и включены в настоящее описание и составляют его часть. На чертежах представлены один или более вариантов реализации настоящего изобретения и, совместно с описанием они служат для объяснения принципов и работы настоящего изобретения.

[0015] На **фигуре 1** представлена активность соединений согласно настоящему изобретению в зависимой от дозы экспрессии CD38 в клетках HL60 (острый промиелоцитарный лейкоз человека).

[0016] На **фигуре 2** представлена активность соединений согласно настоящему изобретению в зависимой от дозы экспрессии CD38 в клетках MV4;11 (бифенотипический миеломоноцитарный лейкоз В человека).

[0017] На **фигуре 3** представлена активность соединений согласно настоящему изобретению в зависимой от дозы экспрессии CD11b в клетках NB4 (острый промиелоцитарный лейкоз человека).

[0018] На **фигуре 4** представлено количество клеток NB4 после инкубирования с соединениями согласно настоящему изобретению.

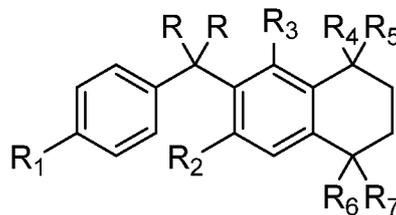
[0019] На **фигуре 5** представлено количество клеток MV4;11 после инкубирования с соединениями согласно настоящему изобретению.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0020] Перед описанием предложенных способов и материалов следует понимать, что аспекты, описанные в настоящем документе, не ограничиваются конкретными вариантами реализации и как таковые, конечно, могут варьироваться. Также следует понимать, что терминология, применяемая в настоящем документе, предназначена только для описания конкретных аспектов и, если в настоящем документе не указано иное, не предназначена для ограничения.

[0021] Принимая во внимание настоящее описание, способы и композиции, описанные в настоящем документе, могут быть сконфигурированы специалистом в данной области техники для удовлетворения желаемой потребности. В целом, представленные материалы и способы обеспечивают улучшения в лечении рака, аутоиммунных расстройств и/или дерматита кожи. Представленные материалы и способы также обеспечивают улучшения в функции иммунной системы и/или увеличении количества форменных элементов периферической крови.

[0022] Соответственно, в одном из аспектов настоящего изобретения предложены соединения формулы (I):



(I)

или их фармацевтически приемлемые соли, сложные эфиры, амиды и пролекарства, где две группы R и атом углерода, к которому они присоединены, образуют =CH₂ или циклопропильное кольцо;

R₁ выбран из группы, состоящей из -CO₂H, -CO₂(C₁-C₆ алкила), -CO₂(арилC₁-C₆ алкила), -CO₂(арила), -CHO, -CONH₂, -CONH(C₁-C₆ алкила), -CON(C₁-C₆ алкила)₂, -CONH-OH, -CONH-OCO(C₁-C₆ алкила), -CONH-NH₂, -N(R₉)SO₂R₉, -SO₂N(R₉)₂, -N(CO)NHSO₂CH₃, тетразола, изоксазола, гидроксиизоксазола и оксазолидиндиона;

каждый из R₉ независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C₁-C₆ алкила, арила и гетероарила;

R₂ представляет собой галоген, C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ галогеналкил, гидрокси(C₁-C₆ алкил), алкокси(C₁-C₆ алкил), амино(C₁-C₆ алкил) или -CN;

R₃ представляет собой водород, галоген, C₁-C₆ алкил или C₁-C₆ галогеналкил;

R₄ и R₅ независимо представляют собой C₁-C₆ алкил или C₁-C₆ галогеналкил, или R₄ и R₅ совместно с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют C₃-C₆ циклоалкил, необязательно замещенный одним или более R₈;

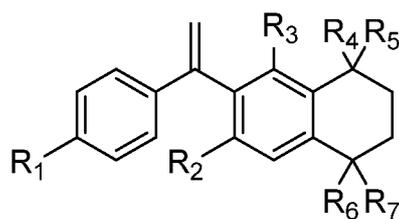
R₆ и R₇ независимо представляют собой C₁-C₆ алкил или C₁-C₆ галогеналкил, или R₆ и R₇ совместно с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют C₃-C₆ циклоалкил, необязательно замещенный одним или более R₈;

где каждый из R₈ независимо выбран из группы, состоящей из галогена, -NO₂, -CN, C₁-C₆ алкила, C₁-C₆ галогеналкила, -NH₂, -NH (C₁-C₆ алкила), -N(C₁-C₆ алкила)₂, -OH, C₁-C₆ алкокси и C₁-C₆ галогеналкокси;

при условии, что, когда каждый из R₂, R₄, R₅, R₆ и R₇ независимо представляет собой метил, тогда R₃ не является водородом.

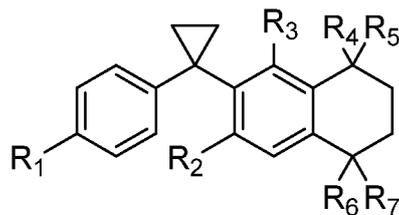
[0023] В некоторых вариантах реализации соединения формулы (I) исключают соединение, в котором: R₁ представляет собой -CO₂H, R₂ и R₃ независимо представляют собой H, и R₄, R₅, R₆ и R₇ независимо представляют собой метил.

[0024] В некоторых вариантах реализации соединения формулы (I), как описано в других частях настоящего документа, представляют собой соединения, в которых две группы R и атом углерода, к которому они присоединены, образуют =CH₂. Такие соединения имеют формулу (I-1):



(I-1)

[0025] В некоторых вариантах реализации соединения формулы (I), как описано в других частях настоящего документа, представляют собой соединения, в которых две группы R и атом углерода, к которому они присоединены, образуют циклопропильное кольцо. Такие соединения имеют формулу (I-2):



(I-2)

[0026] В некоторых вариантах реализации соединения формулы (I), (I-1) или (I-2), как описано в других частях настоящего документа, представляют собой соединения, в которых R_1 представляет собой $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CO}_2(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ алкил})$, $-\text{CONH}_2$, $-\text{CONH}(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ алкил})$ или $-\text{CON}(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ алкил})_2$. В одном из вариантов реализации в настоящем изобретении предложены соединения формулы (I), (I-1) или (I-2), как описано в других частях настоящего документа, в которых R_1 представляет собой $-\text{CO}_2\text{H}$ или $-\text{CO}_2(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ алкил})$. В одном из вариантов реализации в настоящем изобретении предложены соединения формулы (I), (I-1) или (I-2), как описано в других частях настоящего документа, в которых R_1 представляет собой $-\text{CO}_2\text{H}$.

[0027] В некоторых вариантах реализации соединения формулы (I), (I-1) или (I-2), как описано в других частях настоящего документа, представляют собой соединения, в которых R_2 представляет собой галоген, $\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ алкил}$ или $\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ галогеналкил}$. В одном из вариантов реализации в настоящем изобретении предложены соединения формулы (I), (I-1) или (I-2), как описано в других частях настоящего документа, в которых R_2 представляет собой галоген. В одном из вариантов реализации в настоящем изобретении предложены соединения формулы (I), (I-1) или (I-2), как описано в других частях настоящего документа, в которых R_2 представляет собой $\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ алкил}$ или $\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ галогеналкил}$. В одном из вариантов реализации в настоящем изобретении предложены соединения формулы (I), (I-1) или (I-2), как описано в других частях настоящего документа, в которых R_2 представляет собой $\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ алкил}$. В одном из вариантов реализации в настоящем изобретении предложены соединения формулы (I), (I-1) или (I-2), как описано в других частях настоящего документа, в которых R_2 представляет собой метил. В одном из вариантов реализации в настоящем изобретении предложены соединения формулы (I), (I-1) или (I-2), как описано в других частях настоящего документа, в которых R_2 представляет собой $\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ галогеналкил}$. В одном из вариантов реализации в настоящем изобретении предложены соединения формулы (I), (I-1) или (I-2), как описано в других частях настоящего документа, в которых R_2 представляет собой $\text{C}_1\text{-C}_2 \text{ галогеналкил}$. В одном из вариантов реализации в настоящем изобретении

предложены соединения формулы (I), (I-1) или (I-2), как описано в других частях настоящего документа, в которых R₂ представляет собой C₁ галогеналкил. В одном из вариантов реализации в настоящем изобретении предложены соединения формулы (I), (I-1) или (I-2), как описано в других частях настоящего документа, в которых R₂ представляет собой дифторметил.

[0028] В другом варианте реализации настоящего изобретения предложены соединения формулы (I) - (I-2), как описано в других частях настоящего документа, в которых R₃ представляет собой водород или галоген. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения R₃ представляет собой водород. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения R₃ представляет собой галоген. Например, в некоторых вариантах реализации настоящего изобретения R₃ представляет собой фтор.

[0029] В другом варианте реализации настоящего изобретения предложены соединения формулы (I) - (I-2), как описано в других частях настоящего документа, в которых R₄ и R₅ совместно с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют C₃-C₆ циклоалкил, необязательно замещенный одним или более R₈. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения R₄ и R₅ совместно с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют циклопропил, необязательно замещенный одним или более R₈. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения R₄ и R₅ совместно с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют незамещенный циклопропил.

[0030] В некоторых вариантах реализации соединения формулы (I), (I-1) или (I-2), как описано в других частях настоящего документа, представляют собой соединения, в которых R₄ и R₅ независимо представляют собой C₁-C₆ алкил.

[0031] В некоторых вариантах реализации соединения формулы (I), (I-1) или (I-2), как описано в других частях настоящего документа, представляют собой соединения, в которых R₄ и R₅ независимо представляют собой метил.

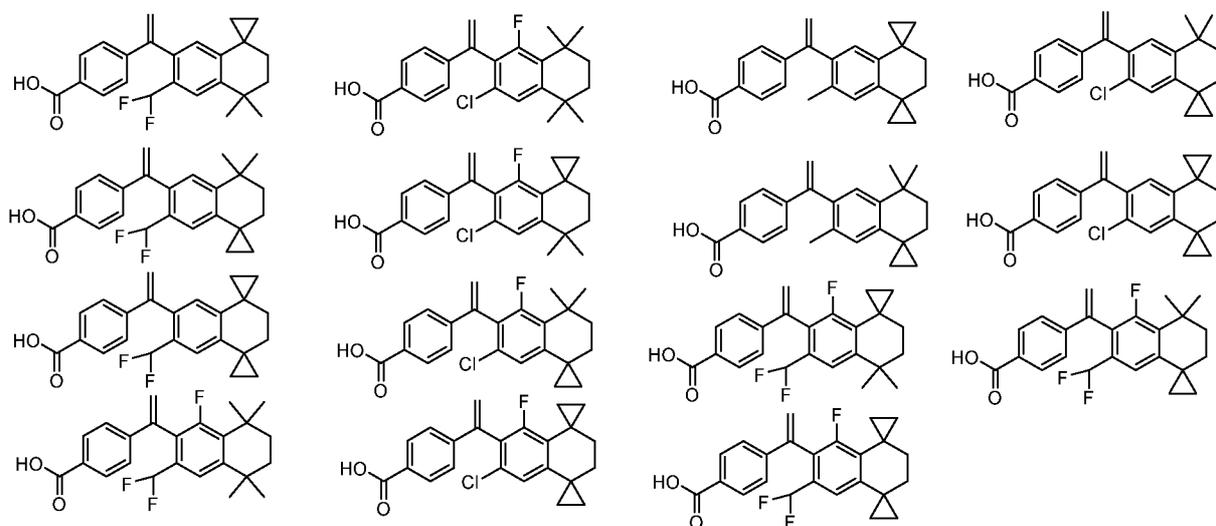
[0032] В другом варианте реализации настоящего изобретения предложены соединения формулы (I) - (I-2), как описано в других частях настоящего документа, в которых R₆ и R₇ совместно с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют C₃-C₆ циклоалкил, необязательно замещенный одним или более R₈. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения R₆ и R₇ совместно с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют циклопропил, необязательно замещенный одним

или более R₈. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения R₆ и R₇ совместно с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют незамещенный циклопропил.

[0033] В некоторых вариантах реализации соединения формулы (I), (I-1) или (I-2), как описано в других частях настоящего документа, представляют собой соединения, в которых R₆ и R₇ независимо представляют собой C₁-C₆ алкил. В некоторых вариантах реализации R₆ и R₇ независимо представляют собой метил.

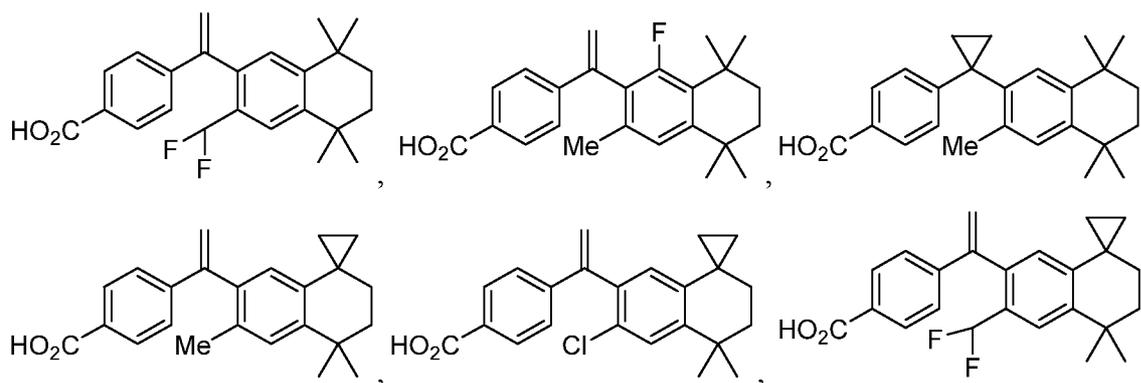
[0034] В одном из вариантов реализации настоящего изобретения соединения формулы (I) - (I-2), как описано в других частях настоящего документа, представляют собой соединения, в которых R₄ и R₅ совместно с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют C₃-C₆ циклоалкил, необязательно замещенный одним или более R₈; и R₆ и R₇ независимо представляют собой C₁-C₆ алкил или C₁-C₆ галогеналкил.

[0035] В некоторых неограничивающих примерах вариантов реализации соединения формулы (I) - (I-2), как описано в других частях настоящего документа, выбраны из следующей группы:



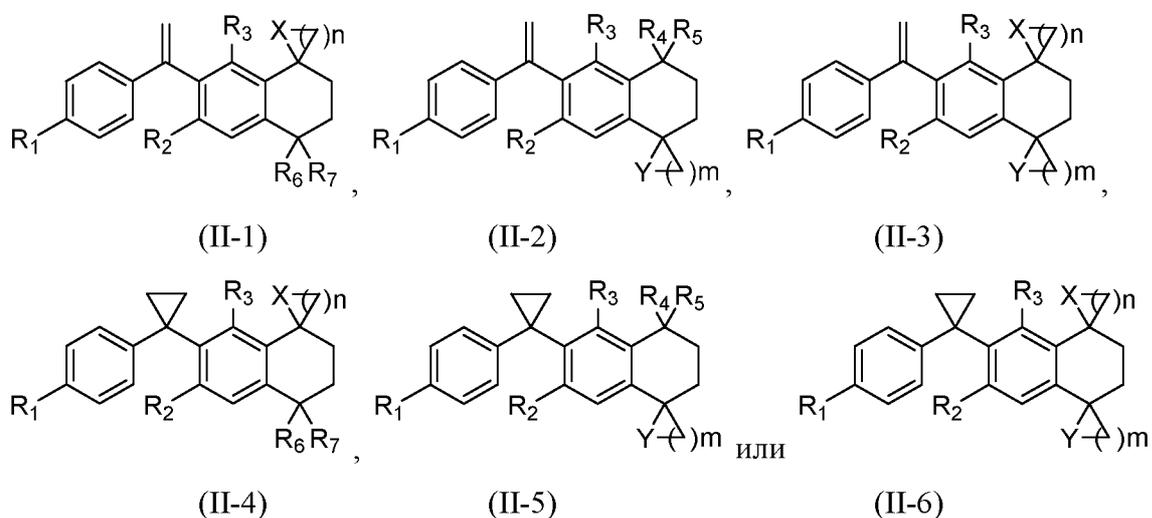
и их фармацевтически приемлемых солей, сложных эфиров, амидов и пролекарств.

[0036] В некоторых неограничивающих примерах вариантов реализации соединения формулы (I), (I-1) или (I-2), как описано в других частях настоящего документа, выбраны из следующей группы:



и их фармацевтически приемлемых солей, сложных эфиров, амидов и пролекарств.

[0037] Как указано выше, в другом аспекте настоящего изобретения предложено соединение формул (II-1) - (II-6):



или его фармацевтически приемлемые соли, сложные эфиры, амиды и пролекарства, где X представляет собой CH₂, O или NH;

Y представляет собой CH₂, O или NH;

m представляет собой целое число от 1 до 4;

n представляет собой целое число от 1 до 4;

R₁ выбран из группы, состоящей из -CO₂H, -CO₂(C₁-C₆ алкила), -CO₂(арилC₁-C₆ алкила), -CO₂(арила), -CHO, -CONH₂, -CONH(C₁-C₆ алкила), -CON(C₁-C₆ алкила)₂, -CONH-OH, -CONH-OCO(C₁-C₆ алкила), -CONH-NH₂, -N(R₉)SO₂R₉, -SO₂N(R₉)₂, -N(CO)NHSO₂CH₃, тетразола, изоксазола, гидроксизоксазола и оксазолидиндиона;

каждый из R₉ независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C₁-C₆ алкила, арила и гетероарила;

R₂ представляет собой галоген, C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ галогеналкил, гидроксип(C₁-C₆ алкил), алкоксип(C₁-C₆ алкил), аминоп(C₁-C₆ алкил) или -CN;

R₃ представляет собой водород, галоген, C₁-C₆ алкил или C₁-C₆ галогеналкил;

R₄ и R₅ независимо представляют собой C₁-C₆ алкил или C₁-C₆ галогеналкил, или R₄ и R₅ совместно с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют C₃-C₆ циклоалкил, необязательно замещенный одним или более R₈;

R₆ и R₇ независимо представляют собой C₁-C₆ алкил или C₁-C₆ галогеналкил, или R₆ и R₇ совместно с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют C₃-C₆ циклоалкил, необязательно замещенный одним или более R₈;

где каждый из R₈ независимо выбран из группы, состоящей из галогена, -NO₂, -CN, C₁-C₆ алкила, C₁-C₆ галогеналкила, -NH₂, -NH (C₁-C₆ алкила), -N(C₁-C₆ алкила)₂, -OH, C₁-C₆ алкокси и C₁-C₆ галогеналкокси.

[0038] В некоторых вариантах реализации соединения формулы (II-1) - (II-6), как описано в других частях настоящего документа, представляют собой соединения, в которых R₁ представляет собой -CO₂H, -CO₂(C₁-C₆ алкил), -CONH₂, -CONH(C₁-C₆ алкил) или -CON(C₁-C₆ алкил)₂. В одном из вариантов реализации в настоящем изобретении предложены соединения формулы (II-1) - (II-6), как описано в других частях настоящего документа, в которых R₁ представляет собой -CO₂H или -CO₂(C₁-C₆ алкил). В одном из вариантов реализации в настоящем изобретении предложены соединения формулы (II-1) - (II-6), как описано в других частях настоящего документа, в которых R₁ представляет собой -CO₂H.

[0039] В некоторых вариантах реализации соединения формулы (II-1) - (II-6), как описано в других частях настоящего документа, представляют собой соединения, в которых R₂ представляет собой галоген, C₁-C₆ алкил или C₁-C₆ галогеналкил. В одном из вариантов реализации в настоящем изобретении предложены соединения формулы (II-1) - (II-6), как описано в других частях настоящего документа, в которых R₂ представляет собой галоген. В одном из вариантов реализации в настоящем изобретении предложены соединения формулы (II-1) - (II-6), как описано в других частях настоящего документа, в которых R₂ представляет собой C₁-C₆ алкил или C₁-C₆ галогеналкил. В одном из вариантов реализации в настоящем изобретении предложены соединения формулы (II-1) - (II-6), как описано в других частях настоящего документа, в которых R₂ представляет собой C₁-C₆ алкил. В одном из вариантов реализации в настоящем изобретении предложены соединения формулы (II-1) - (II-6), как описано в других

частях настоящего документа, в которых R_2 представляет собой метил. В одном из вариантов реализации в настоящем изобретении предложены соединения формулы (II-1) - (II-6), как описано в других частях настоящего документа, в которых R_2 представляет собой C_1 - C_6 галогеналкил. В одном из вариантов реализации в настоящем изобретении предложены соединения формулы (II-1) - (II-6), как описано в других частях настоящего документа, в которых R_2 представляет собой C_1 - C_2 галогеналкил. В одном из вариантов реализации в настоящем изобретении предложены соединения формулы (II-1) - (II-6), как описано в других частях настоящего документа, в которых R_2 представляет собой C_1 галогеналкил. В одном из вариантов реализации в настоящем изобретении предложены соединения формулы (II-1) - (II-6), как описано в других частях настоящего документа, в которых R_2 представляет собой дифторметил.

[0040] В другом варианте реализации настоящего изобретения предложены соединения формулы (II-1) - (II-6), как описано в других частях настоящего документа, в которых R_3 представляет собой водород или галоген. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения R_3 представляет собой водород. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения R_3 представляет собой галоген. Например, в некоторых вариантах реализации настоящего изобретения R_3 представляет собой фтор.

[0041] В другом варианте реализации настоящего изобретения предложены соединения формулы (II-1) - (II-6), как описано в других частях настоящего документа, в которых R_4 и R_5 совместно с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют C_3 - C_6 циклоалкил, необязательно замещенный одним или более R_8 . В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения R_4 и R_5 совместно с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют циклопропил, необязательно замещенный одним или более R_8 . В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения R_4 и R_5 совместно с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют незамещенный циклопропил.

[0042] В некоторых вариантах реализации соединения формулы (II-1) - (II-6), как описано в других частях настоящего документа, представляют собой соединения, в которых R_4 и R_5 независимо представляют собой C_1 - C_6 алкил. В некоторых вариантах реализации соединения формулы (II-1) - (II-6), как описано в других частях настоящего документа, представляют собой соединения, в которых R_4 и R_5 независимо представляют собой метил.

[0043] В другом варианте реализации настоящего изобретения предложены соединения формулы (II-1) - (II-6), как описано в других частях настоящего документа, в которых R₆ и R₇ совместно с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют C₃-C₆ циклоалкил, необязательно замещенный одним или более R₈. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения R₆ и R₇ совместно с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют циклопропил, необязательно замещенный одним или более R₈. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения R₆ и R₇ совместно с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют незамещенный циклопропил.

[0044] В некоторых вариантах реализации соединения формулы (II-1) - (II-6), как описано в других частях настоящего документа, представляют собой соединения, в которых R₆ и R₇ независимо представляют собой C₁-C₆ алкил. В некоторых вариантах реализации R₆ и R₇ независимо представляют собой метил.

[0045] В одном из вариантов реализации настоящего изобретения соединения формулы (II-1) - (II-6), как описано в других частях настоящего документа, представляют собой соединения, в которых R₄ и R₅ совместно с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют C₃-C₆ циклоалкил, необязательно замещенный одним или более R₈; и R₆ и R₇ независимо представляют собой C₁-C₆ алкил или C₁-C₆ галогеналкил.

[0046] Соединения согласно настоящему изобретению включают их фармацевтически приемлемые соли, сложные эфиры, амиды и пролекарства, включая, но не ограничиваясь ими, карбоксилатные соли, соли присоединения аминокислот, сложные эфиры, амиды и пролекарства соединений согласно настоящему изобретению, которые, в рамках здравого медицинского суждения, подходят для применения в контакте с тканями пациентов без чрезмерной токсичности, раздражения, аллергической реакции и т.п., соизмеримы с разумным отношением польза/риск и эффективны в их предполагаемом применении, а также цвиттерионные формы, если возможны, соединений согласно настоящему изобретению. Термин “соли” относится к относительно нетоксичным солям присоединения неорганических и органических кислот соединений согласно настоящему изобретению. Указанные соли можно получать *in situ* во время окончательного выделения и очистки соединений или путем отдельной реакции очищенного соединения в форме свободного основания с подходящей органической или неорганической кислотой и выделения соли, полученной таким образом. Типичные соли

включают гидробромидную, гидрохлоридную, сульфатную, бисульфатную, нитратную, ацетатную, оксалатную, валератную, олеатную, пальмитатную, стеаратную, лауратную, боратную, бензоатную, лактатную, фосфатную, тозилатную, цитратную, малеатную, фумаратную, сукцинатную, тартратную, нафтилатную, мезилатную, глюкогептонатную, лактобионатную и лаурилсульфонатную соли и т.п. Они могут включать катионы на основе щелочных и щелочноземельных металлов, такие как натрий, литий, калий, кальций, магний и т.п., а также нетоксичные катионы аммония, четвертичного аммония и аминов, включая, но не ограничиваясь ими, аммоний, тетраметиламмоний, тетраэтиламмоний, метиламин, диметиламин, триметиламин, триэтиламин, этиламин и т.п. (см., например, Berge S.M. *et al.*, "Pharmaceutical Salts," J. Pharm. Sci., 1977;66:1-19, который включен в настоящий документ посредством ссылки).

[0047] Примеры фармацевтически приемлемых нетоксичных сложных эфиров соединений согласно настоящему изобретению включают сложные C₁-C₆ алкильные эфиры, в которых алкильная группа представляет собой линейные или разветвленные, замещенные или незамещенные сложные C₅-C₇ циклоалкильные эфиры, а также сложные арилалкильные эфиры, такие как бензил и трифенилметил. Предпочтительными являются сложные C₁-C₄ алкильные эфиры, такие как метил, этил, трихлорэтил и *трет*-бутил. Сложные эфиры соединений согласно настоящему изобретению можно получать обычными способами.

[0048] Примеры фармацевтически приемлемых нетоксичных амидов соединений согласно настоящему изобретению включают амиды, полученные из аммиака, первичных C₁-C₆ алкиламинов и вторичных C₁-C₆ диалкиламинов, в которых алкильные группы являются линейными или разветвленными. В случае вторичных аминов амин также может находиться в форме 5- или 6-членного гетероцикла, содержащего один атом азота. Предпочтительными являются амиды, полученные из аммиака, первичных C₁-C₃ алкиламинов и вторичных C₁-C₂ диалкиламинов. Амиды соединений согласно настоящему изобретению можно получать обычными способами.

[0049] Термин "пролекарство" относится к соединениям, которые быстро трансформируются *in vivo* с образованием исходного соединения указанных выше формул, например, путем гидролиза в крови. Подробное описание пролекарств представлено в T. Higuchi and V. Stella, "Pro-drugs as Novel Delivery Systems", Vol. 14 of the A.C.S. Symposium Series и в Bioreversible Carriers in Drug Design, ed. Edward B. Roche,

American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987, оба из которых включены в настоящий документ посредством ссылки.

Терапевтические применения

[0100] В настоящем изобретении также предложены способы лечения рака. Такой способ включает введение субъекту, нуждающемуся в таком лечении, эффективного количества одного или более соединений согласно настоящему изобретению, как описано в настоящем документе (т.е. соединения формулы (I), (I-1), (I-2), (II-1) - (II-6)), или фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению, как описано в настоящем документе.

[0101] При помощи соединений и композиций согласно настоящему изобретению можно лечить многие различные виды рака. Особенно подходящий рак включает гематологическое злокачественное новообразование, такое как лейкоз или лимфома. В некоторых вариантах реализации рак представляет собой острый миелоидный лейкоз (ОМЛ), хронический миелоидный лейкоз (ХМЛ), острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ) или хронический лимфоцитарный лейкоз (ХЛЛ). В некоторых вариантах реализации рак представляет собой В-клеточную неходжкинскую лимфому, Т-клеточную неходжкинскую лимфому, лимфому Ходжкина или кожную Т-клеточную лимфому.

[0102] В некоторых вариантах реализации рак представляет собой негематологическую солидную опухоль. Примеры таких солидных опухолей включают, но не ограничиваются ими, карциномы, саркомы и астроцитомы. В некоторых вариантах реализации рак представляет собой рак молочной железы, рак простаты, рак легких (например, мелкоклеточную карциному легких (МККЛ) и немелкоклеточную карциному легких (НМККЛ)), рак желудка, колоректальный рак, рак шейки матки, рак эндометрия, рак яичников, рак кожи (например, базальноклеточный рак кожи (БРК), плоскоклеточный рак кожи (ПРК) и меланому), рак поджелудочной железы, рак почек, рак надпочечников, саркому, глиобластому или нейробластому или лимфому.

[0050] В настоящем описании также предложены способы лечения аутоиммунных расстройств. Такие способы включают введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения согласно настоящему изобретению, как описано в настоящем документе, или фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению, как описано в настоящем документе. В некоторых вариантах реализации

аутоиммунное расстройство представляет собой псориаз. В некоторых вариантах реализации аутоиммунное расстройство представляет собой гипертиреоз.

[0051] В другом аспекте настоящего изобретения предложены способы лечения дерматита кожи. Такие способы включают введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения согласно настоящему изобретению, как описано в настоящем документе, или фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению, как описано в настоящем документе. В некоторых вариантах реализации дерматит кожи представляет собой экзему или дерматит рук.

[0052] В другом аспекте настоящего изобретения предложены способы увеличения количества форменных элементов периферической крови и/или улучшения функции иммунной системы. Такие способы включают введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения согласно настоящему изобретению, как описано в настоящем документе, или фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению, как описано в настоящем документе. В некоторых вариантах реализации субъект, нуждающийся в лечении, имеет расстройство, включая, но не ограничиваясь ими, миелодиспластический синдром, идиопатическую тромбоцитопеническую пурпуру, цитопению в результате поражения костного мозга злокачественными новообразованиями, врожденную нейтропению и апластическую анемию.

[0053] Соединения и композиции согласно настоящему изобретению, как описано в настоящем документе, также можно вводить в комбинации с одним или более вторичными терапевтическими агентами. Таким образом, в конкретном варианте реализации способ также включает введение субъекту, нуждающемуся в таком лечении, эффективного количества одного или более соединений согласно настоящему изобретению, как описано в настоящем документе (т.е. соединений формулы (I), (I-1), (I-2), (II-1) - (II-6)), или фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению, как описано в настоящем документе, и одного или более вторичных терапевтических агентов. Примеры подходящих вторичных терапевтических агентов включают, но не ограничиваются ими, камптотecin, доксорубин, даунорубин, винкристин, паклитаксел, неокарзиностин, калихеамицин, цисплатин, карбоплатин, оксалиплатин, сатраплатин, пикоплатин, луртотекан, аннамицин, доцетаксел, тамоксифен, эпирубин, метотрексат, винбластин, винкристин, топотекан, преднизон, преднизолон и abt-737. В некоторых вариантах реализации вторичный терапевтический

агент представляет собой иммунотерапевтический агент. Примеры подходящих иммунотерапевтических агентов включают, но не ограничиваются ими, антитела к PD-1 (такие как ниволумаб, пембролизумаб, пидилизумаб и т.д.), терапию с применением Т-клеток с химерными антигенными рецепторами (CAR), антитела к биспецифическим Т-клеткам Engager (BiTE[®]) и другие терапевтические моноклональные антитела. При введении в комбинации соединения и композиции согласно настоящему изобретению, как описано в настоящем документе, и вторичные терапевтические агенты можно представлять в виде отдельных композиций, которые вводят одновременно или последовательно, или терапевтические агенты можно вводить в виде одной композиции. В некоторых вариантах реализации вторичный терапевтический агент можно вводить в количестве ниже его установленной концентрации полумаксимального ингибирования (IC₅₀). Например, вторичный терапевтический агент можно вводить в количестве менее 1%, например, менее 10%, или менее 25%, или менее 50%, или менее 75% или даже менее 90% от ингибирующей концентрации (IC₅₀).

Фармацевтические композиции

[0054] В одном из вариантов реализации в настоящем изобретении предложены фармацевтические композиции, содержащие соединение, как описано выше, и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель, растворитель, вспомогательное вещество или разбавитель.

[0055] Для введения соединения обычно комбинируют с одним или более вспомогательными веществами, подходящими для указанного способа введения. Соединения можно смешивать с лактозой, сахарозой, порошком крахмала, сложными целлюлозными эфирами алкановых кислот, стеариновой кислотой, тальком, стеаратом магния, оксидом магния, натриевыми и кальциевыми солями фосфорной и серной кислот, гуммиарабиком, желатином, альгинатом натрия, поливинилпирролидином и/или поливиниловым спиртом и можно таблетировать или инкапсулировать для обычного введения. Альтернативно, соединения согласно настоящему изобретению можно растворять в физиологическом растворе, воде, полиэтиленгликоле, пропиленгликоле, коллоидных растворах карбоксиметилцеллюлозы, этаноле, кукурузном масле, арахисовом масле, хлопковом масле, кунжутном масле, трагакантовой камеди и/или различных буферах. Другие вспомогательные вещества и способы введения хорошо известны в области фармацевтики. Носитель или разбавитель может включать замедляющий материал, такой как глицерилмоностеарат или

глицерилдистеарат, отдельно или с воском или другими материалами, хорошо известными в данной области техники.

[0056] Соединения согласно настоящему изобретению можно вводить в качестве единственного активного фармацевтического агента, или их можно применять в комбинации с одним или более другими соединениями, подходящими для реализации способов согласно настоящему изобретению. При введении в виде комбинации терапевтические агенты можно представлять в виде отдельных композиций, которые вводят в одно и то же время или в разное время, или терапевтические агенты можно вводить в виде одной композиции.

[0057] Соединения можно получать в твердой форме (включая гранулы, порошки или суппозитории) или в жидкой форме (например, растворы, суспензии или эмульсии). Соединения согласно настоящему изобретению можно применять в различных растворах, и их можно подвергать обычным фармацевтическим операциям, таким как стерилизация, и/или они могут содержать обычные вспомогательные вещества, такие как консерванты, стабилизаторы, смачивающие агенты, эмульгаторы, буферы и т.д.

[0058] Соединения согласно настоящему изобретению можно вводить перорально, местно, парентерально, путем ингаляции или распыления или ректально в виде стандартных лекарственных форм, содержащих обычные нетоксичные фармацевтически приемлемые носители, вспомогательные вещества и вещества-носители. Термин “парентеральный”, применяемый в настоящем документе, включает чрескожные, подкожные, внутрисосудистые (например, внутривенные), внутримышечные или интратекальные способы инъекции или инфузии и т.п. Кроме того, в настоящем изобретении предложен фармацевтический состав, содержащий соединение согласно настоящему изобретению и фармацевтически приемлемый носитель. Одно или более соединений согласно настоящему изобретению могут присутствовать в сочетании с одним или более нетоксичными фармацевтически приемлемыми носителями, и/или разбавителями, и/или вспомогательными веществами и, если желательно, другими активными ингредиентами. Фармацевтические композиции, содержащие соединения согласно настоящему изобретению, могут находиться в форме, подходящей для перорального применения, например, в виде таблеток, троше, пастилок, водных или масляных суспензий, диспергируемых порошков или гранул, эмульсий, твердых или мягких капсул или сиропов или эликсиров.

[0059] Композиции, предназначенные для перорального применения, можно получать при помощи любого способа производства фармацевтических композиций, известного в данной области техники, и такие композиции могут содержать один или более агентов, выбранных из группы, состоящей из подсластителей, ароматизаторов, красителей и консервантов, для получения приятных на вкус составов. Таблетки содержат активный ингредиент в смеси с нетоксичными фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами, которые подходят для изготовления таблеток. Указанные вспомогательные вещества могут представлять собой, например, инертные разбавители, такие как карбонат кальция, карбонат натрия, лактоза, фосфат кальция или фосфат натрия; гранулирующие агенты и разрыхлители, например, кукурузный крахмал или альгиновую кислоту; связующие агенты, например, крахмал, желатин или гуммиарабик, и смазывающие агенты, например, стеарат магния, стеариновую кислоту или тальк. Таблетки могут являться непокрытыми, или на них можно наносить покрытие при помощи известных способов. В некоторых случаях такие покрытия можно получать при помощи известных способов для замедления распада и всасывания в желудочно-кишечном тракте и, таким образом, обеспечения устойчивого действия в течение более длительного периода времени. Например, можно применять замедляющий материал, такой как моностеарат глицерина или дистеарат глицерина.

[0060] Составы для перорального введения также можно представлять в виде твердых желатиновых капсул, в которых активный ингредиент смешан с инертным твердым разбавителем, например, карбонатом кальция, фосфатом кальция или каолином, или в виде мягких желатиновых капсул, в которых активный ингредиент смешан с водной или масляной средой, например, арахисовым маслом, жидким парафином или оливковым маслом.

[0061] Водные суспензии содержат активные материалы в смеси со вспомогательными веществами, подходящими для изготовления водных суспензий. Такие вспомогательные вещества представляют собой суспендирующие агенты, например, карбоксиметилцеллюлозу натрия, метилцеллюлозу, гидропропилметилцеллюлозу, альгинат натрия, поливинилпирролидон, трагакантовую камедь и гуммиарабик; диспергирующие или смачивающие агенты могут представлять собой встречающиеся в природе фосфатиды, например, лецитин, или продукты конденсации алкиленоксида с жирными кислотами, например, полиоксиэтиленстеарат, или продукты конденсации этиленоксида с алифатическими спиртами с длинной цепью, например,

гептадекаэтиленоксицетанол, или продукты конденсации этиленоксида с неполными сложными эфирами, полученными из жирных кислот и гексита, такие как полиоксиэтиленсорбитан моноолеат, или продукты конденсации этилоксида с неполными сложными эфирами, полученными из жирных кислот и ангидридов гексита, например, полиэтиленсорбитан моноолеат. Водные суспензии также могут содержать один или более консервантов, например, этил- или *n*-пропил-*n*-гидроксibenзоат, один или более красителей, один или более ароматизаторов и один или более подсластителей, таких как сахароза или сахарин.

[0062] Масляные суспензии можно получать путем суспендирования активных ингредиентов в растительном масле, например, арахисовом масле, оливковом масле, кунжутном масле или кокосовом масле, или в минеральном масле, таком как жидкий парафин. Масляные суспензии могут содержать загуститель, например, пчелиный воск, твердый парафин или цетиловый спирт. Для получения приятных на вкус пероральных препаратов можно добавлять подсластители и ароматизаторы. Указанные композиции можно презервировать путем добавления антиокислителя, такого как аскорбиновая кислота.

[0063] Диспергируемые порошки и гранулы, подходящие для получения водной суспензии путем добавления воды, обеспечивают получение активного ингредиента в смеси с диспергирующим или смачивающим агентом, суспендирующим агентом и одним или более консервантами. Примеры подходящих диспергирующих или смачивающих агентов или суспендирующих агентов уже упомянуты выше. Также могут присутствовать дополнительные вспомогательные вещества, например, подсластители, ароматизаторы и красители.

[0064] Фармацевтические композиции согласно настоящему изобретению также могут находиться в форме эмульсий масло-в-воде. Масляная фаза может представлять собой растительное масло, или минеральное масло или их смеси. Подходящие эмульгаторы могут представлять собой встречающиеся в природе камеди, например, гуммиарабик или трагакантовую камедь, встречающиеся в природе фосфатиды, например, соевые бобы, лецитин, и сложные эфиры или неполные сложные эфиры, полученные из жирных кислот и гексита, его ангидридов, например, сорбитан моноолеат, и продукты конденсации указанных неполных сложных эфиров с этиленоксидом, например, полиоксиэтиленсорбитан моноолеат. Эмульсии также могут содержать подсластители и ароматизаторы.

[0065] Сиропы и эликсиры можно готовить вместе с подсластителями, например, глицерином, пропиленгликолем, сорбитом, глюкозой или сахарозой. Такие составы также могут содержать смягчительное средство, консервант и ароматизаторы и красители. Фармацевтические композиции могут находиться в форме стерильной водной или масляной суспензии для инъекций. Указанную суспензию можно получать в соответствии с известным уровнем техники с применением тех подходящих диспергирующих или смачивающих агентов, которые были упомянуты выше. Стерильный препарат для инъекций также может представлять собой стерильный раствор или суспензию для инъекций в нетоксичном, исходно приемлемом разбавителе или растворителе, например, в виде раствора в 1,3-бутандиоле. Приемлемые вещества-носители и растворители, которые можно применять, включают воду, раствор Рингера и изотонический раствор хлорида натрия. Кроме того, в качестве растворителя или суспендирующей среды обычно применяют стерильные нелетучие масла. С этой целью можно применять любое мягкое нелетучее масло, включая синтетические моно- или диглицериды. Кроме того, жирные кислоты, такие как олеиновая кислота, находят применение при получении инъекционных препаратов.

[0066] Соединения и фармацевтические композиции согласно настоящему изобретению также можно вводить в форме суппозитория, например, для ректального введения лекарственного средства. Указанные композиции можно получать путем смешивания лекарственного средства с подходящим нераздражающим вспомогательным веществом, которое является твердым при обычных температурах и жидким при ректальной температуре и, следовательно, будет плавиться в прямой кишке для высвобождения лекарственного средства. Такие материалы включают масло какао и полиэтиленгликоли.

[0067] Соединения и фармацевтические композиции согласно настоящему изобретению можно вводить парентерально в стерильной среде. Лекарственное средство в зависимости от применяемых вещества-носителя и концентрации может быть суспендировано или растворено в веществе-носителе. Преимущественно вспомогательные вещества, такие как местные анестетики, консерванты и буферные агенты, могут быть растворены в веществе-носителе.

[0068] Применяемый в настоящем документе термин "лечить" или "лечение" обозначает выполнение одного или более из следующих действий: (a) снижение тяжести расстройства; (b) ограничение или предотвращение развития симптомов, характерных

для расстройств, подвергающихся лечению; (с) подавление ухудшения симптомов, характерных для расстройств, подвергающихся лечению; (d) ограничение или предотвращение повторного возникновения расстройств у пациентов, у которых расстройство было ранее; и (е) ограничение или предотвращение повторного возникновения симптомов у пациентов, у которых ранее проявлялись симптомы расстройств.

[0069] Уровни дозировки от примерно 0,01 мг до примерно 50 мг на килограмм массы тела в день и более предпочтительно от 0,1 мг до примерно 50 мг на килограмм массы тела в день подходят для лечения указанных выше состояний. Количество активного ингредиента, которое можно объединять с материалами-носителями для получения стандартной лекарственной формы, варьируются в зависимости от пациента, подвергающегося лечению, и конкретного способа введения. Стандартные лекарственные формы обычно содержат от примерно 1 мг до примерно 500 мг активного ингредиента.

[0070] Соединение(я), описанное(ые) в настоящем документе, или их композиции как правило, применяют в количестве, эффективном для достижения желаемого результата, например, в количестве, эффективном для лечения или предотвращения конкретного заболевания, подвергающегося лечению. Под терапевтическим эффектом подразумевают устранение или облегчение основного расстройства, подвергающегося лечению, и/или устранение или облегчение одного или более симптомов, связанных с основным расстройством, так что пациент сообщает об улучшении самочувствия или состояния, несмотря на то, что пациент все еще может страдать от основного расстройства. Терапевтический эффект также обычно включает остановку или замедление прогрессирования заболевания, независимо от того, достигнуто ли улучшение.

[0071] Количество вводимого(ых) соединения(й) зависит от множества факторов, включая, например, конкретный симптом, подвергающийся лечению, способ введения, является ли желаемый эффект профилактическим или терапевтическим, тяжесть симптома, подвергающегося лечению, и возраст и массу пациента, биодоступность конкретного(ых) соединения(й), скорость и эффективность превращения в активное лекарственное соединение при выбранном способе введения и т.д.

[0072] Определение эффективной дозировки соединения(й) для конкретного применения и способа введения находится в рамках компетенции специалистов в данной области техники. Эффективные дозировки можно первоначально определять при помощи анализов активности и метаболизма *in vitro*. Например, начальную дозировку соединения для применения на животных можно выбирать для достижения концентрации активного соединения метаболита в циркулирующей крови или сыворотке, которая равна или превышает IC_{50} конкретного соединения, как измерено в анализе *in vitro*. Расчет дозировок для достижения таких концентраций в циркулирующей крови или сыворотке с учетом биодоступности конкретного соединения при желаемом способе введения находится в рамках компетенции квалифицированных специалистов. Начальные дозировки соединения также можно оценивать на основе данных *in vivo*, таких как животные модели. Животные модели, подходящие для испытания эффективности активных метаболитов при лечении или профилактике различных заболеваний, описанных выше, хорошо известны в данной области техники. Животные модели, подходящие для испытания биодоступности и/или метаболизма соединений в активные метаболиты, также хорошо известны. Обычные квалифицированные специалисты способны в обычном порядке адаптировать такую информацию для определения дозировок конкретных соединений, подходящих для введения человеку.

[0073] Дозировки обычно находятся в диапазоне от примерно 0,0001 мг/кг/день, 0,001 мг/кг/день или 0,01 мг/кг/день до примерно 100 мг/кг/день, но могут быть выше или ниже в зависимости, среди прочих факторов, от активности активного соединения, биодоступности соединения, его кинетики метаболизма и других фармакокинетических свойств, способа введения и различных других факторов, описанных выше. Количество и интервал дозирования можно регулировать индивидуально для обеспечения уровней соединения(й) и/или активного(ых) соединения(й) метаболита(ов) в плазме, которые достаточны для поддержания терапевтического или профилактического эффекта. Например, соединения можно вводить один раз в неделю, несколько раз в неделю (например, через день), один раз в день или несколько раз в день, в зависимости, среди прочего, от способа введения, конкретного симптома, подвергающегося лечению, и заключения лечащего врача. В случае локального введения или селективного усвоения, такого как локальное местное введение, эффективная локальная концентрация соединения(й) и/или активного(ых) соединения(й) метаболита(ов) может быть не

связана с концентрацией в плазме. Квалифицированные специалисты способны оптимизировать эффективные дозировки без лишних экспериментов.

Определения

[0074] В настоящем описании, если контекст не требует иного, слово “содержать” и “включать” и вариации (например, “содержит”, “содержащий”, “включает”, “включающий”) следует понимать, как подразумевающие включение заявленного компонента, отличительного признака, элемента или стадии или группы компонентов, отличительных признаков, элементов или стадий, но не исключение любого другого составляющего или стадии или группы составляющих или стадий.

[0075] Применяемые в настоящем описании и в пунктах прилагаемой формулы изобретения формы единственного числа включают формы множественного числа, если контекст явно не диктует иное.

[0076] Следующие термины и выражения, применяемые в настоящем документе, имеют указанные значения.

[0077] Терминам, применяемым в настоящем документе, может предшествовать и/или за ними может стоять одинарное тире, “-”, или двойное тире, “=”, для указания порядка связи между указанным заместителем и его родительским фрагментом; одинарное тире указывает на одинарную связь, а двойное тире указывает на двойную связь. При отсутствии одинарного или двойного тире подразумевают, что между заместителем и его родительским фрагментом образуется одинарная связь; кроме того, заместители следует читать “слева направо”, если тире не указывает иное. Например, C₁-C₆ алкоксикарбонилокси и -OC(O)C₁-C₆ алкил указывают на одинаковую функциональность; аналогично, арилалкил и -алкиларил указывают на одинаковую функциональность.

[0078] Термин “алкенил”, применяемый в настоящем документе, обозначает углеводород с линейной или разветвленной цепью, содержащий от 2 до 10 атомов углерода, если не указано иное, и содержащий по меньшей мере одну двойную связь углерод-углерод. Типичные примеры алкенилов включают, но не ограничиваются ими, этенил, 2-пропенил, 2-метил-2-пропенил, 3-бутенил, 4-пентенил, 5-гексенил, 2-гептенил, 2-метил-1-гептенил, 3-деценил и 3,7-диметиллокта-2,6-диенил.

[0079] Термин “алкокси”, применяемый в настоящем документе, обозначает алкильную группу, как определено в настоящем документе, присоединенную к

фрагменту родительской молекулы через атом кислорода. Типичные примеры алкокси включают, но не ограничиваются ими, метокси, этокси, пропокси, 2-пропокси, бутокси, *трет*-бутокси, пентилокси и гексилокси.

[0080] Термин “алкил”, применяемый в настоящем документе, обозначает углеводород с линейной или разветвленной цепью, содержащий от 1 до 10 атомов углерода, если не указано иное. Типичные примеры алкилов включают, но не ограничиваются ими, метил, этил, *n*-пропил, изопропил, *n*-бутил, *втор*-бутил, изобутил, *трет*-бутил, *n*-пентил, изопентил, неопентил, *n*-гексил, 3-метилгексил, 2,2-диметилпентил, 2,3-диметилпентил, *n*-гептил, *n*-октил, *n*-нонил и *n*-децил. Когда “алкильная” группа является связующей группой между двумя другими фрагментами, она также может иметь линейную или разветвленную цепь; примеры включают, но не ограничиваются ими, $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)-$ и $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CH}_2-$.

[0081] Термин “алкилен” относится к двухвалентной алкильной группе. “Алкиленовая цепь” представляет собой полиметиленовую группу, т.е. $-(\text{CH}_2)_n-$, где *n* представляет собой положительное целое число, предпочтительно от одного до шести, от одного до четырех, от одного до трех, от одного до двух или от двух до трех. Замещенная алкиленовая цепь представляет собой полиметиленовую группу, в которой один или более атомов водорода метилена заменены заместителями. Подходящие заместители включают заместители, описанные ниже для замещенной алифатической группы. Алкиленовая цепь также может являться замещенной по одному или более положениям алифатическими группами или замещенными алифатическими группами.

[0082] Термин “алкинил”, применяемый в настоящем документе, обозначает углеводородную группу с линейной или разветвленной цепью, содержащую от 2 до 10 атомов углерода и содержащую по меньшей мере одну тройную связь углерод-углерод. Типичные примеры алкинилов включают, но не ограничиваются ими, ацетиленил, 1-пропинил, 2-пропинил, 3-бутинил, 2-пентинил и 1-бутинил.

[0083] Термин “арил”, применяемый в настоящем документе, обозначает фенильную (т.е. моноциклический арил), или бициклическую кольцевую систему, содержащую по меньшей мере одно фенильное кольцо или ароматическое бициклическое кольцо, содержащее только атомы углерода в ароматической бициклической кольцевой системе. Бициклический арил может представлять собой азуленил, нафтил или фенил, конденсированный с моноциклическим циклоалкилом, моноциклическим

циклоалкенилом или моноциклическим гетероциклилом. Бициклический арил присоединен к фрагменту родительской молекулы через любой атом углерода, содержащийся в фенильной части бициклической системы, или любой атом углерода в нафтильном или азуленильном кольце. Конденсированные моноциклические циклоалкильные или моноциклические гетероциклильные части бициклического арила необязательно замещены одной или более оксо- и/или тио- группами. Типичные примеры бициклических арилов включают, но не ограничиваются ими, азуленил, нафтил, дигидроинден-1-ил, дигидроинден-2-ил, дигидроинден-3-ил, дигидроинден-4-ил, 2,3-дигидроиндол-4-ил, 2,3-дигидроиндол-5-ил, 2,3-дигидроиндол-6-ил, 2,3-дигидроиндол-7-ил, инден-1-ил, инден-2-ил, инден-3-ил, инден-4-ил, дигидронафталин-2-ил, дигидронафталин-3-ил, дигидронафталин-4-ил, дигидронафталин-1-ил, 5,6,7,8-тетрагидронафталин-1-ил, 5,6,7,8-тетрагидронафталин-2-ил, 2,3-дигидробензофуран-4-ил, 2,3-дигидробензофуран-5-ил, 2,3-дигидробензофуран-6-ил, 2,3-дигидробензофуран-7-ил, бензо[d][1,3]диоксол-4-ил, бензо[d][1,3]диоксол-5-ил, 2Н-хромен-2-он-5-ил, 2Н-хромен-2-он-6-ил, 2Н-хромен-2-он-7-ил, 2Н-хромен-2-он-8-ил, изоиндолин-1,3-дион-4-ил, изоиндолин-1,3-дион-5-ил, инден-1-он-4-ил, инден-1-он-5-ил, инден-1-он-6-ил, инден-1-он-7-ил, 2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксан-5-ил, 2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксан-6-ил, 2Н-бензо[b][1,4]оксазин-3(4Н)-он-5-ил, 2Н-бензо[b][1,4]оксазин-3(4Н)-он-6-ил, 2Н-бензо[b][1,4]оксазин-3(4Н)-он-7-ил, 2Н-бензо[b][1,4]оксазин-3(4Н)-он-8-ил, бензо[d]оксазин-2(3Н)-он-5-ил, бензо[d]оксазин-2(3Н)-он-6-ил, бензо[d]оксазин-2(3Н)-он-7-ил, бензо[d]оксазин-2(3Н)-он-8-ил, хиначолин-4(3Н)-он-5-ил, хиначолин-4(3Н)-он-6-ил, хиначолин-4(3Н)-он-7-ил, хиначолин-4(3Н)-он-8-ил, хиноксалин-2(1Н)-он-5-ил, хиноксалин-2(1Н)-он-6-ил, хиноксалин-2(1Н)-он-7-ил, хиноксалин-2(1Н)-он-8-ил, бензо[d]тиазол-2(3Н)-он-4-ил, бензо[d]тиазол-2(3Н)-он-5-ил, бензо[d]тиазол-2(3Н)-он-6-ил и бензо[d]тиазол-2(3Н)-он-7-ил. В некоторых вариантах реализации бициклический арил представляет собой (i) нафтильное или (ii) фенильное кольцо, конденсированное с 5- или 6-членным моноциклическим циклоалкилом, 5- или 6-членным моноциклическим циклоалкенилом или 5- или 6-членным моноциклическим гетероциклилом, где конденсированные циклоалкильные, циклоалкенильные и гетероциклильные группы необязательно замещены одной или более группами, которые независимо представляют собой оксо или тио.

[0084] Термин “циклоалкил”, применяемый в настоящем документе, обозначает моноциклическую или бициклическую циклоалкильную кольцевую систему. Моноциклические кольцевые системы представляют собой циклические углеводородные группы, содержащие от 3 до 8 атомов углерода, где такие группы могут являться насыщенными или ненасыщенными, но не ароматическими. В некоторых вариантах реализации циклоалкильные группы являются полностью насыщенными. Примеры моноциклических циклоалкилов включают циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклопентенил, циклогексил, циклогексенил, циклогептил и циклооктил. Бициклические циклоалкильные кольцевые системы представляют собой мостиковые моноциклические кольца или конденсированные бициклические кольца. Мостиковые моноциклические кольца содержат моноциклическое циклоалкильное кольцо, в котором два несмежных атома углерода моноциклического кольца связаны алкиленовым мостиком, содержащим от одного до трех дополнительных атомов углерода (т.е. мостиковой группой вида $-(CH_2)_w-$, где w равняется 1, 2 или 3). Типичные примеры бициклических кольцевых систем включают, но не ограничиваются ими, бицикло[3.1.1]гептан, бицикло[2.2.1]гептан, бицикло[2.2.2]октан, бицикло[3.2.2]нонан, бицикло[3.3.1]нонан и бицикло[4.2.1]нонан. Конденсированные бициклические циклоалкильные кольцевые системы содержат моноциклическое циклоалкильное кольцо, конденсированное с фенилом, моноциклическим циклоалкилом, моноциклическим циклоалкенилом, моноциклическим гетероциклом или моноциклическим гетероарилом. Мостиковый или конденсированный бициклический циклоалкил присоединен к фрагменту родительской молекулы через любой атом углерода, содержащийся в моноциклическом циклоалкильном кольце. Циклоалкильные группы необязательно замещены одной или двумя группами, которые независимо представляют собой оксо или тиа. В некоторых вариантах реализации конденсированный бициклический циклоалкил представляет собой 5- или 6-членное моноциклическое циклоалкильное кольцо, конденсированное с фенильным кольцом, 5- или 6-членным моноциклическим циклоалкилом, 5- или 6-членным моноциклическим циклоалкенилом, 5- или 6-членным моноциклическим гетероциклом или 5- или 6-членным моноциклическим гетероарилом, где конденсированный бициклический циклоалкил необязательно замещен одной или двумя группами, которые независимо представляют собой оксо или тиа.

[0085] Термин “галоген-” или “галоген”, применяемый в настоящем документе, обозначает -Cl, -Br, -I или -F.

[0086] Термины "галогеналкил" или "галогеналкокси" относятся к алкильной или алкокси группе, в соответствующих случаях, которая замещена одним или более атомами галогенов по любому доступному положению.

[0087] Термин “гетероарил”, применяемый в настоящем документе, обозначает моноциклическую гетероарильную или бициклическую кольцевую систему, содержащую по меньшей мере одно гетероароматическое кольцо. Моноциклический гетероарил может представлять собой 5- или 6-членное кольцо. 5-членное кольцо состоит из двух двойных связей и одного, двух, трех или четырех атомов азота и необязательно одного атома кислорода или серы. 6-членное кольцо состоит из трех двойных связей и одного, двух, трех или четырех атомов азота. 5- или 6-членный гетероарил соединен с фрагментом родительской молекулы через любой атом углерода или любой атом азота, содержащийся в гетероариле. Типичные примеры моноциклических гетероариллов включают, но не ограничиваются ими, фурил, имидазолил, изоксазолил, изотиазолил, оксадиазолил, оксазолил, пиридинил, пиридазинил, пиримидинил, пиразинил, пиразолил, пирролил, тетразолил, тиадиазолил, тиазолил, тиенил, триазолил и триазинил. Бициклический гетероарил состоит из моноциклического гетероарила, конденсированного с фенилом, моноциклическим циклоалкилом, моноциклическим циклоалкенилом, моноциклическим гетероциклилом или моноциклическим гетероариллом. Конденсированная циклоалкильная или гетероциклильная часть бициклической гетероарильной группы необязательно замещена одной или двумя группами, которые независимо представляют собой оксо или тиа. Когда бициклический гетероарил содержит конденсированное циклоалкильное, циклоалкенильное или гетероциклильное кольцо, бициклическая гетероарильная группа соединена с фрагментом родительской молекулы через любой атом углерода или азота, содержащийся в моноциклической гетероарильной части бициклической кольцевой системы. Когда бициклический гетероарил представляет собой моноциклический гетероарил, конденсированный с бензольным кольцом, бициклическая гетероарильная группа соединена с фрагментом родительской молекулы через любой атом углерода или азота в бициклической кольцевой системе. Типичные примеры бициклических гетероариллов включают, но не ограничиваются ими, бензимидазолил, бензофуранил, бензотиенил, бензоксадиазолил, бензоксатиадиазолил, бензотиазолил, циннолинил, 5,6-

дигидрохинолин-2-ил, 5,6-дигидроизохинолин-1-ил, фуropyридинил, индазолил, индолил, изохинолинил, нафтиридинил, хинолинил, пуринил, 5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-ил, 5,6,7,8-тетрагидрохинолин-3-ил, 5,6,7,8-тетрагидрохинолин-4-ил, 5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-1-ил, тиенопиридинил, 4,5,6,7-тетрагидробензо[с][1,2,5]оксадиазолил и 6,7-дигидробензо[с][1,2,5]оксадиазол-4(5Н)-онил. В некоторых вариантах реализации конденсированный бициклический гетероарил представляет собой 5- или 6-членное моноциклическое гетероарильное кольцо, конденсированное с фенильным кольцом, 5- или 6-членным моноциклическим циклоалкилом, 5- или 6-членным моноциклическим циклоалкенилом, 5- или 6-членным моноциклическим гетероциклилом или гетероарилом, где конденсированные циклоалкильные, циклоалкенильные и гетероциклильные группы необязательно замещены одним или более группами, которые независимо представляют собой оксо или тиа.

[0088] Термины “гетероциклил” и “гетероциклоалкил”, применяемые в настоящем документе, обозначают моноциклический гетероцикл или бициклический гетероцикл. Моноциклический гетероцикл представляет собой 3-, 4-, 5-, 6- или 7-членное кольцо, содержащее по меньшей мере один гетероатом, независимо выбранный из группы, состоящей из O, N и S, где кольцо является насыщенным или ненасыщенным, но не ароматическим. 3- или 4-членное кольцо содержит 1 гетероатом, выбранный из группы, состоящей из O, N и S. 5-членное кольцо не содержит двойных связей или содержит одну двойную связь и один, два или три гетероатома, выбранных из группы, состоящей из O, N и S. 6- или 7-членное кольцо не содержит двойных связей или содержит одну или две двойные связи и один, два или три гетероатома, выбранных из группы, состоящей из O, N и S. Моноциклический гетероцикл соединение с фрагментом родительской молекулы через любой атом углерода или любой атом азота, содержащийся в моноциклическом гетероцикле. Типичные примеры моноциклических гетероциклов включают, но не ограничиваются ими, азетидинил, азепанил, азиридинил, диазепанил, 1,3-диоксанил, 1,3-диоксоланил, 1,3-дитиоланил, 1,3-дитианил, имидазолинил, имидазолидинил, изотиазолинил, изотиазолидинил, изоксазолинил, изоксазолидинил, морфолинил, оксадиазолинил, оксадиазолидинил, оксазолинил, оксазолидинил, пиперазинил, пиперидинил, пиранил, пиразолинил, пиразолидинил, пирролинил, пирролидинил, тетрагидрофуранил, тетрагидротииенил, тиадиазолинил, тиадиазолидинил, тиазолинил, тиазолидинил, тиоморфолинил,

1,1-диоксидотиоморфолинил (тиоморфолинсульфон), тиопиранил и тритианил. Бициклический гетероцикл представляет собой моноциклический гетероцикл, конденсированный с фенилом, моноциклическим циклоалкилом, моноциклическим циклоалкенилом, моноциклическим гетероциклом или моноциклическим гетероарилом. Бициклический гетероцикл соединен с фрагментом родительской молекулы через любой атом углерода или любой атом азота, содержащийся в моноциклической гетероциклической части бициклической кольцевой системы. Типичные примеры бициклических гетероциклов включают, но не ограничиваются ими, 2,3-дигидробензофуран-2-ил, 2,3-дигидробензофуран-3-ил, индолин-1-ил, индолин-2-ил, индолин-3-ил, 2,3-дигидробензотиен-2-ил, декагидрохинолинил, декагидроизохинолинил, октагидро-1H-индолил и октагидробензофуранил. Гетероциклильные группы необязательно замещены одной или двумя группами, которые независимо представляют собой оксо или тиа. В некоторых вариантах реализации бициклический гетероциклил представляет собой 5- или 6-членное моноциклическое гетероциклильное кольцо, конденсированное с фенильным кольцом, 5- или 6-членным моноциклическим циклоалкилом, 5- или 6-членным моноциклическим циклоалкенилом, 5- или 6-членным моноциклическим гетероциклилом или 5- или 6-членным моноциклическим гетероарилом, где бициклический гетероциклил необязательно замещен одной или двумя группами, которые независимо представляют собой оксо или тиа.

[0089] Термин “оксо”, применяемый в настоящем документе, обозначает группу =O.

[0090] Термин “насыщенный”, применяемый в настоящем документе, означает, что указанная химическая структура не содержит кратных связей углерод-углерод. Например, насыщенная циклоалкильная группа, как определено в настоящем документе, включает циклогексил, циклопропил и т.п.

[0091] Термин "замещенный", применяемый в настоящем документе, означает, что водородный радикал указанного фрагмента заменен радикалом указанного заместителя при условии, что замещение приводит к стабильному или химически допустимому соединению. Термин "замещаемый" при использовании в отношении обозначенного атома означает, что к атому присоединен водородный радикал, который можно заменять радикалом подходящего заместителя.

[0092] Фраза "один или более" заместителей, применяемая в настоящем документе, относится к количеству заместителей, которое составляет от одного до максимального количества заместителей, возможных с учетом количества доступных участков связывания, при условии, что указанные выше условия стабильности и химической осуществимости выполняются. Если не указано иное, необязательно замещенная группа может иметь заместитель в каждом замещаемом положении группы, и заместители могут быть одинаковыми или могут различаться. Применяемый в настоящем документе термин "независимо выбран" означает, что для нескольких экземпляров данной переменной в одном соединении могут быть выбраны одинаковые или различные значения.

[0093] Термин "тия", применяемый в настоящем документе, обозначает группу =S.

[0094] Термин "ненасыщенный", применяемый в настоящем документе, означает, что указанная химическая структура содержит по меньшей мере одну кратную связь углерод-углерод, но не является ароматической. Например, ненасыщенная циклоалкильная группа, как определено в настоящем документе, включает циклогексенил, циклопентенил, циклогексадиенил и т.п.

[0095] Специалисту в данной области техники очевидно, что определенные соединения согласно настоящему изобретению могут существовать в таутомерных формах, причем все такие таутомерные формы соединений находятся в пределах объема настоящего изобретения. Если не указано иное, подразумевают, что структуры, представленные в настоящем изобретении, также включают все стереохимические формы структуры; т.е. *R*-и *S*-конфигурации для каждого центра асимметрии. Следовательно, отдельные стереохимические изомеры, а также энантиомерные и диастереомерные смеси настоящих соединений находятся в пределах объема настоящего изобретения. В объем настоящего изобретения включены *R*- и *S*-стереохимические изомеры, а также все их смеси.

Способы получения

[0096] Доступно множество общих ссылок, содержащих общеизвестные схемы химического синтеза и условия, подходящие для синтеза описанных соединений (см., например, Smith and March, *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structure*, Fifth Edition, Wiley-Interscience, 2001; или Vogel, *A Textbook of Practical*

Organic Chemistry, Including Qualitative Organic Analysis, 4th Edition, New York: Longman, 1978).

[0097] Соединения, описанные в настоящем документе, можно очищать при помощи любых способов, известных в данной области техники, включая хроматографические способы, такие как ВЭЖХ, препаративная тонкослойная хроматография, колоночная флэш-хроматография и ионообменная хроматография. Можно использовать любую подходящую неподвижную фазу, включая нормальную и обращенную фазы, а также ионные смолы. Чаще всего описанные соединения очищают путем хроматографии на силикагеле и/или оксиде алюминия. См., например, *Introduction to Modern Liquid Chromatography*, 2nd Edition, ed. L. R. Snyder and J. J. Kirkland, John Wiley and Sons, 1979; и *Thin Layer Chromatography*, ed E. Stahl, Springer-Verlag, New York, 1969.

[0098] Во время любого из способов получения рассматриваемых соединений, может быть необходимо и/или желательно защищать чувствительные или реакционноспособные группы на любой из рассматриваемых молекул. Это может быть достигнуто при помощи обычных защитных групп, как описано в стандартных работах, таких как J. F. W. McOmie, "Protective Groups in Organic Chemistry", Plenum Press, London and New York 1973, в T. W. Greene and P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", Third edition, Wiley, New York 1999, в "The Peptides"; Volume 3 (editors: E. Gross and J. Meienhofer), Academic Press, London and New York 1981, в "Methoden der organischen Chemie," Houben-Weyl, 4.sup.th edition, Vol. 15/1, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974, в H.-D. Jakubke and H. Jescheit, "Aminosäuren, Peptide, Proteine", Verlag Chemie, Weinheim, Deerfield Beach and Basel 1982, и/или в Jochen Lehmann, "Chemie der Kohlenhydrate: Monosaccharide and Derivate", Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974. Защитные группы можно удалять на подходящей последующей стадии при помощи способов, известных в данной области техники.

[0099] Соединения, описанные в настоящем документе, можно получать с применением процедур, которые знакомы специалисту в данной области техники и описаны в настоящем документе. Например, соединения структурной формулы (I), (I-1), (I-2) или (II-1) - (II-6) можно получать в соответствии с общими процедурами (ниже) и/или аналогичными процедурами синтеза. Специалист в данной области техники способен адаптировать последовательности реакций из примеров 1-6 для соответствия желаемой целевой молекуле. Конечно, в некоторых ситуациях специалист в данной области техники будет применять различные реагенты для воздействия на одну или

более отдельных стадий или для применения защищенных версий некоторых заместителей. Кроме того, специалисту в данной области техники понятно, что соединения согласно настоящему изобретению можно синтезировать с применением совершенно разных способов.

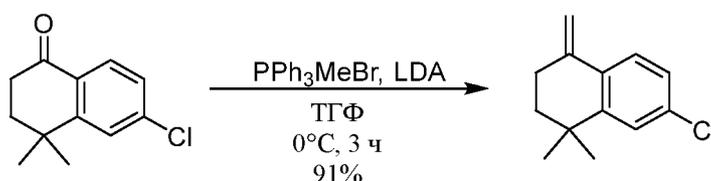
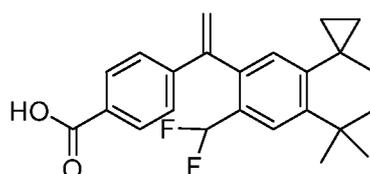
ПРИМЕРЫ

[0100] Получение соединений согласно настоящему изобретению дополнительно проиллюстрировано приведенными ниже примерами, которые не следует считать ограничивающими объем и сущность настоящего изобретения конкретными процедурами и соединениями, описанными в них.

Общие эксперименты

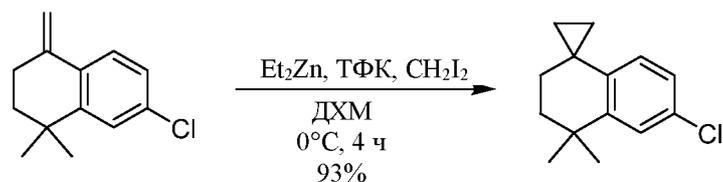
[0101] Все реагенты являлись коммерчески доступными и применялись “как есть”, без дополнительной очистки или сушки. Спектры ¹H-ЯМР получали на приборе Bruker Ultrashield 400 (400 МГц). Очистку путем преп. ВЭЖХ проводили на приборе Agela HS-1000T с применением смеси ацетонитрил/вода в качестве элюента. Анализы ЖХ/МС проводили на SHIMADZU LCMS-2020EV с применением колонки Kinetex 2.6µm EVO C18 100A, 50 мм × 3,0 мм, 2,6 мкм. Применяемый стандартный градиент составлял от 10% АЦН/Н₂О до 95% АЦН/Н₂О. Водную фазу забуферивали 5 мМ раствором бикарбоната аммония.

Пример 1: получение 4-(1-(6'-(дифторметил)-4',4'-диметил-3',4'-дигидро-2'H-спиро[циклопропан-1,1'-нафталин]-7'-ил)винил)бензойной кислоты (DSP-109; или 109)

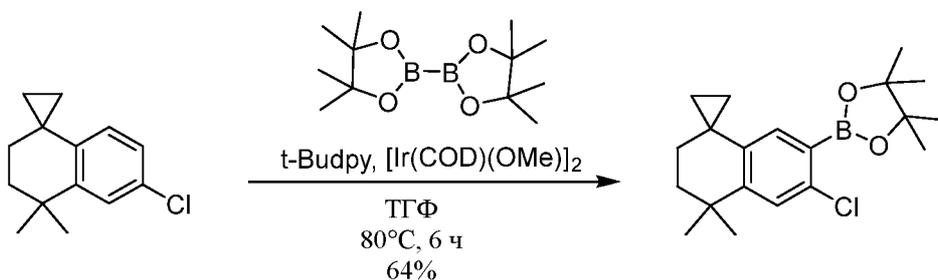


[0102] К -10°C раствору бром(метил)трифенил-[5]-фосфана (89,3 г, 250 ммоль, 2,6 экв.) в ТГФ (1 л) в атмосфере азота добавляли LDA (2 М раствор в ТГФ, 145 мл, 3,0 экв.) в течение 30 минут. К полученному раствору добавляли 6-хлор-4,4-диметил-

1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-он (20 г, 95,8 ммоль, 1,0 экв.) в течение 30 минут. Полученный раствор перемешивали при 0°C в течение 3 ч, а затем реакцию гасили путем добавления 1000 г смеси лед/Н₂O. Полученную смесь экстрагировали СH₂Cl₂ (3 × 500 мл). Объединенные органические слои сушили (Na₂SO₄) и концентрировали. Остаток очищали путем хроматографии на силикагеле, элюируя петролейным эфиром, с получением 18 г (91%) 7-хлор-1,1-диметил-4-метилен-1,2,3,4-тетрагидронафталина в виде бесцветной маслянистой жидкости.

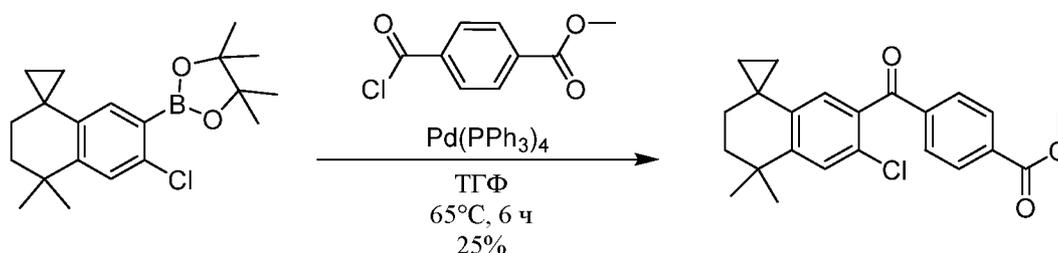


[0103] К раствору диэтилцинка (106,6 г, 863 ммоль, 10 экв.) в дихлорметане (650 мл) при 0°C добавляли трифторуксусную кислоту (84,7 г, 864 ммоль, 10 экв.) в течение 20 минут. Полученный раствор перемешивали при 0°C в течение 1 ч, а затем добавляли дийодметан (233,9 г, 873 ммоль, 10 экв.) в течение 20 минут. Полученный раствор перемешивали при 0°C в течение 1 ч, а затем добавляли 7-хлор-1,1-диметил-4-метилен-1,2,3,4-тетрагидронафталин (18 г, 87 ммоль, 1,0 экв.) в течение 30 минут. Полученный раствор перемешивали при 0°C в течение 4 ч, а затем реакцию гасили путем добавления насыщенного водного раствора бикарбоната натрия (600 мл). Смесь экстрагировали СH₂Cl₂ (3 × 300 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором, а затем концентрировали при пониженном давлении с получением 17,8 г (93%) 6-хлор-4,4-диметил-3,4-дигидро-2Н-спиро[циклопропан-1,1-нафталина] в виде бесцветной маслянистой жидкости.

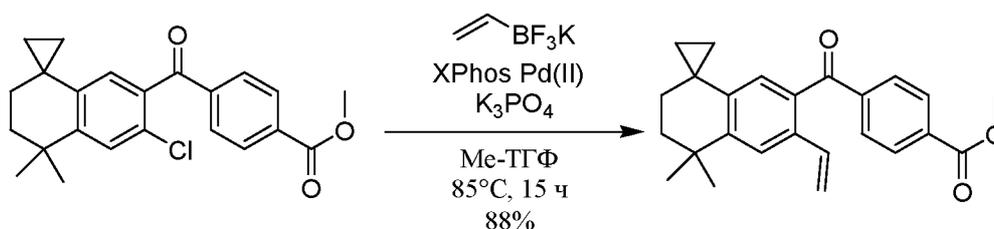


[0104] Смесь 6-хлор-4,4-диметил-3,4-дигидро-2Н-спиро[циклопропан-1,1-нафталина] (5 г, 23 ммоль, 1,0 экв.), 2-метил(2-Н)пропанпиридина (616 мг, 2,3 ммоль, 0,1 экв.), 4,4,5,5-тетраметил-2-(тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (8,66 г, 34 ммоль, 1,5 экв.), [Ir(COD)(OMe)]₂ (760 мг, 1,15 ммоль, 0,05 экв.) в ТГФ (125 мл) грели при 80°C в атмосфере азота в течение 6 ч, а затем охлаждали до КТ и

концентрировали до объема примерно 30 мл. Неочищенную смесь очищали путем препаративной ОФ-ВЭЖХ, элюируя смесью АЦН/Н₂О (60%-90% 30 мин), с получением 5 г (64%) 2-(6-хлор-4,4-диметил-3,4-дигидро-2Н-спиро[циклопропан-1,1-нафталин]-7-ил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана в виде белого твердого вещества.



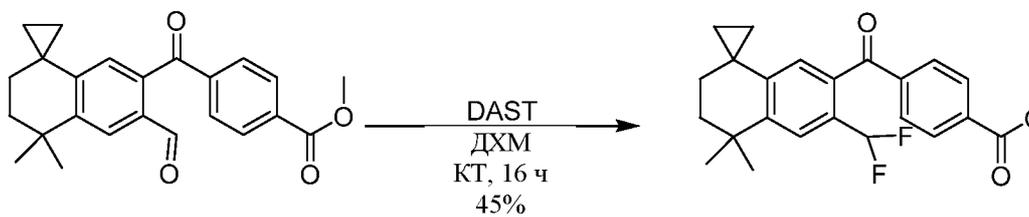
[0105] Смесь 2-(6-хлор-4,4-диметил-3,4-дигидро-2Н-спиро[циклопропан-1,1-нафталин]-7-ил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (5 г, 14,4 ммоль, 1,0 экв.), метил-4-(карбонохлоридоил)бензоата (4,31 г, 21,7 ммоль, 1,5 экв.), К₃РО₄ (4,03 г, 29,0 ммоль, 2,0 экв.) и тетракис(трифенилфосфан)палладия (1,74 г, 1,5 ммоль, 0,1 экв.) в ТГФ (100 мл) и Н₂О (50 мл) грели при 65°С в течение 6 ч, а затем охлаждали до комнатной температуры и концентрировали до объема примерно 20 мл. Неочищенную смесь очищали путем препаративной ОФ-ВЭЖХ, элюируя смесью АЦН/Н₂О (60%-90% 30 мин), с получением 1,3 г (25%) метил-4-(6-хлор-4,4-диметил-3,4-дигидро-2Н-спиро[циклопропан-1,1-нафталин]-7-карбонил)бензоата в виде желтого твердого вещества.



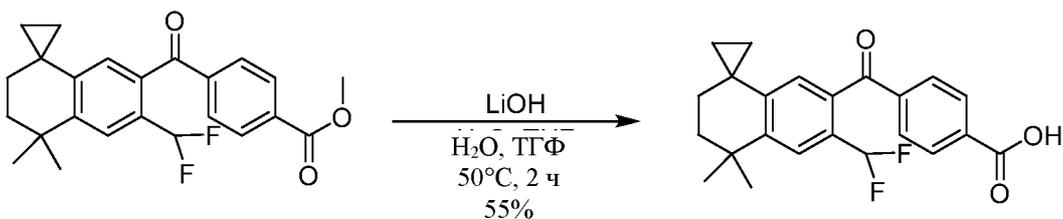
[0106] Смесь К₃РО₄ (1,27 г, 6,0 ммоль, 3,0 экв.), трифтор(винил)бората калия (0,332 г, 2,4 ммоль, 1,2 экв.), метил-4-([6-хлор-4,4-диметил-3,4-дигидро-2Н-спиро[циклопропан-1,1-нафталин]-7-ил]карбонил)бензоата (0,7 г, 1,8 ммоль, 1,0 экв.), XPhosPd(II) (158 мг, 0,2 ммоль, 0,1 экв.) в 2-метил-ТГФ (20 мл) грели при 85°С в течение 15 ч, а затем охлаждали до комнатной температуры. Неочищенную смесь очищали путем препаративной ОФ-ВЭЖХ, элюируя смесью АЦН/Н₂О (60%-90% 30 мин), с получением 0,6 г (88%) метил-4-([6-этинил-4,4-диметил-3,4-дигидро-2Н-спиро[циклопропан-1,1-нафталин]-7-ил]карбонил)бензоата в виде белого твердого вещества.



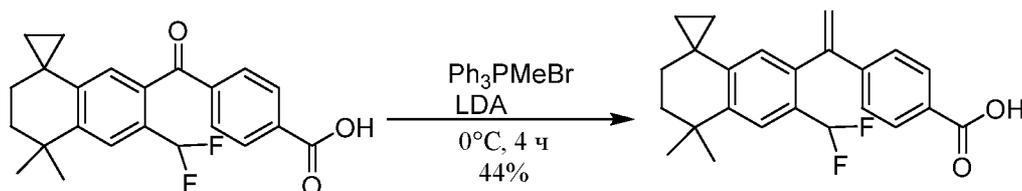
[0107] К раствору метил-4-([6-этенил-4,4-диметил-3,4-дигидро-2H-спиро[циклопропан-1,1-нафталин]-7-ил]карбонил)бензоата (0,6 г, 1,6 ммоль, 1,0 экв.) в диоксане (5 мл) добавляли воду (2,4 мл), 2,6-диметилпиридин (0,34 г, 3,7 ммоль, 2,0 экв.), периодат натрия (1,72 г, 8,0 ммоль, 5,0 экв.) и тетроксид осмия (102 мг, 0,4 ммоль, 0,2 экв.). Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч, а затем реакцию гасили путем добавления 10% вод. раствора Na_2SO_3 (50 мл). Смесь экстрагировали EtOAc (3×50 мл) и объединенные экстракты промывали солевым раствором, сушили (Na_2SO_4) и концентрировали. Остаток очищали путем хроматографии на силикагеле, элюируя смесью EtOAc /петролейный эфир (1:20), с получением 0,5 г (83%) метил-4-([6-формил-4,4-диметил-3,4-дигидро-2H-спиро[циклопропан-1,1-нафталин]-7-ил]карбонил)бензоата в виде белого твердого вещества.



[0108] К раствору метил-4-(6-формил-4,4-диметил-3,4-дигидро-2H-спиро[циклопропан-1,1-нафталин]-7-карбонил)бензоата (0,5 г, 1,3 ммоль, 1,0 экв.) в CH_2Cl_2 (5 мл) при -10°C добавляли DAST (3,22 г, 20,0 ммоль, 15,0 экв.) в течение 5 минут. Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч, а затем реакцию гасили путем добавления насыщенного водного раствора NaHCO_3 (50 мл). Смесь экстрагировали CH_2Cl_2 (3×100 мл), а затем органические слои объединяли, сушили (Na_2SO_4) и концентрировали с получением 0,24 г (45%) метил-4-(6-(дифторметил)-4,4-диметил-3,4-дигидро-2H-спиро[циклопропан-1,1-нафталин]-7-карбонил)бензоата в виде белого твердого вещества.



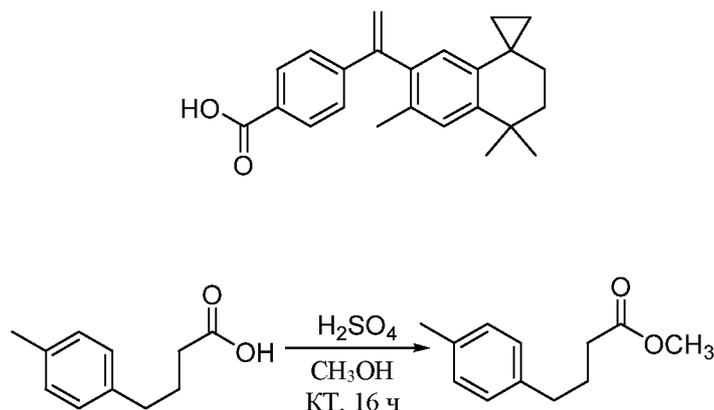
[0109] К раствору метил-4-(6-(дифторметил)-4,4-диметил-3,4-дигидро-2H-спиро[циклопропан-1,1-нафталин]-7-карбонил)бензоата (150 мг, 0,38 ммоль, 1,0 экв.) в ТГФ (2 мл) добавляли LiOH (18 мг, 0,75 ммоль, 2,0 экв.) в воде (2 мл). Полученную смесь грели при 50°C в течение 2 ч, а затем охлаждали до комнатной температуры и ТГФ удаляли при пониженном давлении. Водную смесь доводили до pH 2 при помощи 1 М раствора HCl, а затем экстрагировали CH₂Cl₂ (3 × 10 мл). Органические слои объединяли, сушили (Na₂SO₄) и концентрировали с получением 80 мг (55%) 4-(6-(дифторметил)-4,4-диметил-3,4-дигидро-2H-спиро[циклопропан-1,1-нафталин]-7-карбонил)бензойной кислоты в виде белого твердого вещества.



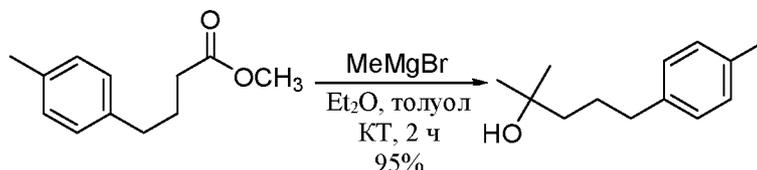
[0110] К раствору бромида магния-метилтрифенилфосфония (1,3 г, 3,6 ммоль, 17,5 экв.) в ТГФ (1 мл) при -30°C добавляли LDA (2 М раствор в ТГФ, 1,65 мл, 15,0 экв.) в течение 5 минут. К полученному раствору добавляли 4-(6-(дифторметил)-4,4-диметил-3,4-дигидро-2H-спиро[циклопропан-1,1-нафталин]-7-карбонил)бензойную кислоту (80 мг, 0,21 ммоль, 1,0 экв.) в виде раствора в ТГФ (5 мл) в течение 5 минут. Полученный раствор перемешивали при 0°C в течение 4 ч, а затем реакцию гасили путем добавления 10 г смеси лед/H₂O. Полученную смесь экстрагировали EtOAc (3 × 10 мл). Объединенные экстракты концентрировали и очищали путем ОФ-ВЭЖХ, элюируя смесью АЦН/H₂O (60%-90% 30 мин), с получением 35 мг (44%) 4-(1-(6-(дифторметил)-4,4-диметил-3,4-дигидро-2H-спиро[циклопропан-1,1-нафталин]-7-ил)винил)бензойной

к
и
с
л
о
т
ы

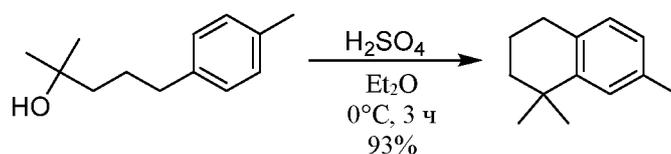
Пример 2: получение 4-(1-(4',4',6'-триметил-3',4'-дигидро-2'H-спиро[циклопропан-1,1'-нафталин]-7'-ил)винил)бензойной кислоты (DPS-107; 107)



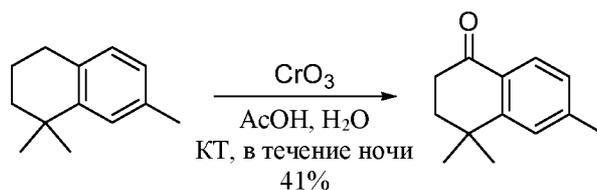
[0111] Смесь 4-(4-метилфенил)бутановой кислоты (50 г, 260 ммоль, 1,0 экв.), MeOH (300 мл) и серной кислоты (5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч, а затем концентрировали при пониженном давлении. Реакцию гасили путем добавления нас. раствора NaHCO_3 (200 мл) и водную смесь экстрагировали EtOAc (2×200 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили (Na_2SO_4) и концентрировали с получением 59,1 г метил-4-(4-метилфенил)бутаноата в виде желтой маслянистой жидкости.



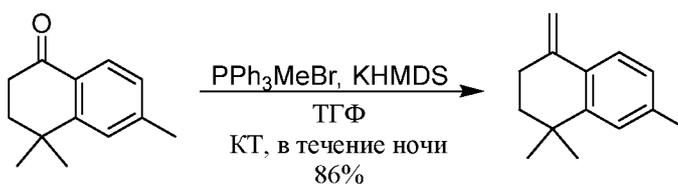
[0112] К раствору метил-4-(4-метилфенил)бутаноата (59,1 г, 307 ммоль, 1,0 экв.) в этиловом эфире (500 мл) и толуоле (1 л) добавляли раствор бромида метилмагния в этиловом эфире (3 M, 246 мл, 738 ммоль, 2,4 экв.). Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, а затем реакцию гасили путем добавления насыщенного водного раствора NH_4Cl (100 мл). pH раствора доводили до 7 при помощи концентрированного раствора HCl и раствор экстрагировали EtOAc (2×500 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором, сушили (Na_2SO_4) и концентрировали с получением 56,4 г (95%) 2-метил-5-(4-метилфенил)пентан-2-ола в виде желтой маслянистой жидкости.



[0113] К раствору 2-метил-5-(4-метилфенил)пентан-2-ола (56,4 г, 293 ммоль, 1,0 экв.) в Et₂O при 0°C по каплям добавляли концентрированный раствор H₂SO₄ (350 мл). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 3 ч, а затем реакцию гасили путем добавления насыщенного водного раствора NaHCO₃ (500 мл). Органический слой удаляли и водный слой дополнительно нейтрализовывали путем добавления насыщенного водного раствора Na₂CO₃ (500 мл). Затем водный слой экстрагировали EtOAc (2 × 500 мл), все органические слои объединяли, промывали солевым раствором, сушили (Na₂SO₄) и концентрировали с получением 47,3 г (93%) 1,1,7-триметил-1,2,3,4-тетрагидронафталина в виде желтой маслянистой жидкости.

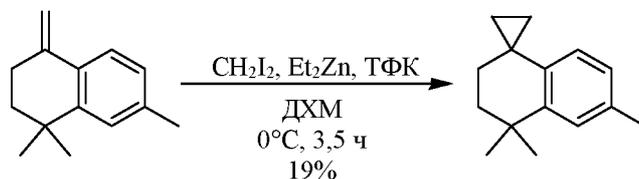


[0114] К раствору 1,1,7-триметил-1,2,3,4-тетрагидронафталина (47,3 г, 271 ммоль, 1,0 экв.) в уксусной кислоте (200 мл) по каплям добавляли раствор триоксида хрома (136 г, 1,4 ммоль, 5,0 экв.) в уксусной кислоте (542 мл) и H₂O (63 мл). Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, а затем реакцию гасили путем добавления *i*-PrOH (300 мл). Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток обрабатывали EtOAc (300 мл). Смесь фильтровали через слой Celite® и фильтрат промывали H₂O (3 × 100 мл) и солевым раствором, сушили (MgSO₄) и концентрировали с получением 21 г (41%) 4,4,6-триметил-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-она в виде желтой маслянистой жидкости.

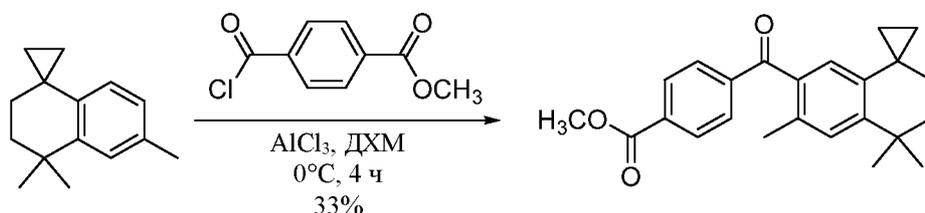


[0115] К раствору PPh₃MeBr (9,7 г, 27,1 ммоль, 2,6 экв.) в ТГФ (60 мл) при -10°C добавляли раствор гексаметилдисилазида калия в ТГФ (1 М, 27 мл, 27 ммоль, 2,6 экв.) и полученный раствор перемешивали при 0°C в течение 20 минут. Затем к раствору илида при -10°C добавляли раствор 4,4,6-триметил-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-она (2 г, 10,6 ммоль, 1,0 экв.) в ТГФ (40 мл). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 3 ч, а затем при комнатной температуре в течение ночи. Реакцию гасили путем добавления смеси лед/H₂O (30 мл) и полученную смесь экстрагировали петролейным эфиром (3 × 60 мл). Объединенные органические слои концентрировали при пониженном давлении

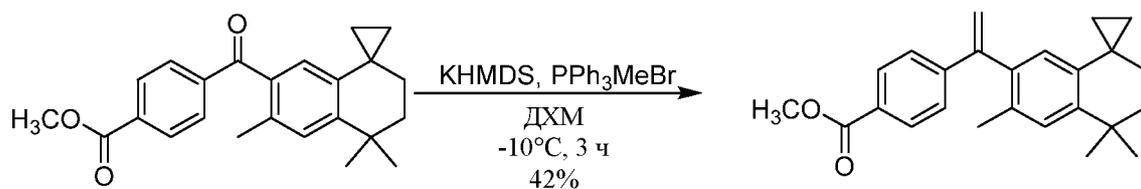
и остаток очищали путем хроматографии на силикагеле, элюируя петролейным эфиром, с получением 1,7 г (86%) 1,1,7-триметил-4-метилен-1,2,3,4-тетрагидронафталина в виде бесцветной маслянистой жидкости.



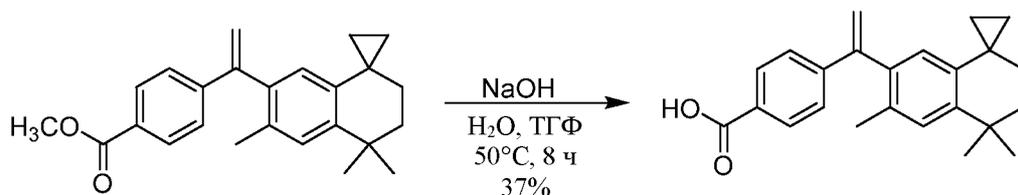
[0116] К раствору диэтилцинка в гексане (1 М, 269 мл, 269 ммоль, 10 экв.) в CH_2Cl_2 (130 мл) при 0°C по каплям добавляли трифторуксусную кислоту (30,7 г, 269 ммоль, 10 экв.). Раствор перемешивали при 0°C в течение 1 ч, а затем добавляли раствор 1,1,7-триметил-4-метилен-1,2,3,4-тетрагидронафталина (5 г, 26,8 ммоль, 1,0 экв.) в CH_2Cl_2 (50 мл). Полученный раствор перемешивали при 0°C в течение 3,5 ч, а затем реакцию гасили путем добавления насыщенного водного раствора NaHCO_3 (200 мл). Твердые вещества удаляли путем фильтрования и фильтрат экстрагировали CH_2Cl_2 (2×300 мл). Органические слои объединяли и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали путем обращенно-фазовой ЖХСД (колонка C18), элюируя смесью АЦН/ H_2O (с градиентом 70-90%). В результате удаления растворителей получали 1 г (19%) желаемого спироциклопропана в виде желтой маслянистой жидкости.



[0117] К суспензии метил-4-(карбонохлоридоил)бензоата (546 мг, 2,8 ммоль, 1,1 экв.) и трихлорида алюминия (1,2 г, 7,5 ммоль, 3,0 экв.) в CH_2Cl_2 (25 мл) при 0°C добавляли спироциклопропан из предыдущей стадии в виде раствора в CH_2Cl_2 (5 мл). Полученный раствор перемешивали при 0°C в течение 4 ч, а затем реакцию гасили путем добавления смеси лед/ H_2O (30 мл). Полученную смесь экстрагировали EtOAc (2×20 мл) и объединенные экстракты концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали путем обращенно-фазовой ЖХСД (колонка C18), элюируя смесью АЦН/ H_2O (с градиентом 70-100%). В результате удаления растворителей получали 300 мг (33%) желаемого диарилкетона в виде светло-желтого твердого вещества.

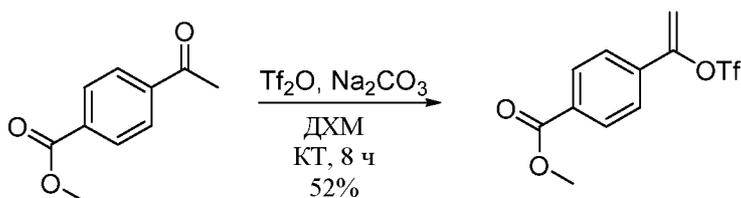
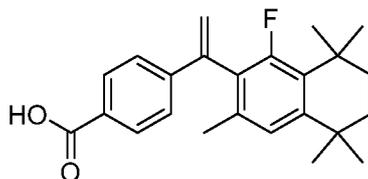


[0118] К раствору PPh_3MeBr (759 мг, 2,15 ммоль, 2,50 экв.) в ТГФ (6 мл) при -30°C добавляли раствор гексаметилдисилазида калия в ТГФ (1 М, 2,2 мл, 2,2 ммоль, 2,5 экв.). Через 30 минут добавляли раствор кетона из предыдущей стадии (300 мг, 0,86 ммоль, 1,0 экв.) в ТГФ (1 мл) и полученный раствор перемешивали при -10°C в течение 1 ч. Реакцию гасили путем добавления H_2O (8 мл). Полученную смесь экстрагировали EtOAc (2×30 мл), а затем объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили (Na_2SO_4) и концентрировали. Остаток очищали путем препаративной ТСХ, элюируя смесью EtOAc /петролейный эфир (1:50), с получением 125 мг (42%) желаемого алкена.

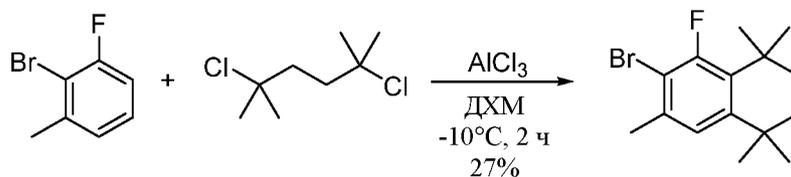


[0119] Смесь сложного эфира из предыдущей стадии (100 мг, 0,28 ммоль, 1,0 экв.), концентрированного водного раствора гидроксида натрия (10 мл) и ТГФ (10 мл) грели при 50°C в течение 8 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры и рН раствора доводили до 5 при помощи 1 н. раствора HCl . Полученный раствор экстрагировали EtOAc (3×50 мл). Объединенные органические слои концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали путем обращенно-фазовой ЖХСД (колонка C_{18}), элюируя смесью $\text{ACN}/\text{H}_2\text{O}$, содержащей 0,05% муравьиной кислоты (с градиентом 70-85%). В результате удаления растворителей получали 36 мг (37%) желаемой карбоновой кислоты в виде белого твердого вещества. ^1H -ЯМР: (300 МГц, $\text{DMSO-}d_6$, ppm): δ 7,89-7,87 (d, $J = 14$ Гц, 2H), 7,31-7,29 (d, $J = 14$ Гц, 2H), 7,17 (s, 1H), 6,41 (s, 1H), 5,88 (s, 1H), 5,24 (s, 1H), 1,88 (s, 3H), 1,74-1,64 (m, 4H), 1,30 (s, 6H), 0,87 (s, 2H), 0,77 (s, 2H). ЖХ-МС: (ИЭР, m/z): 345,10 $[\text{M-H}]^+$.

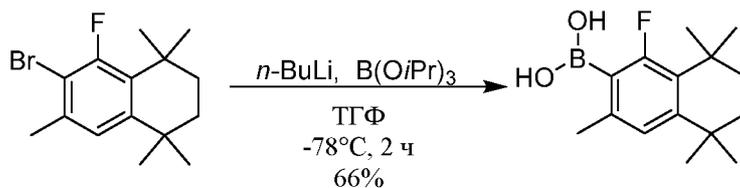
Пример 3: получение **4-(1-(1-фтор-3,5,5,8,8-пентаметил-5,6,7,8-тетрагидронафталин-2-ил)винил)бензойной кислоты** (DSP-106; 106)



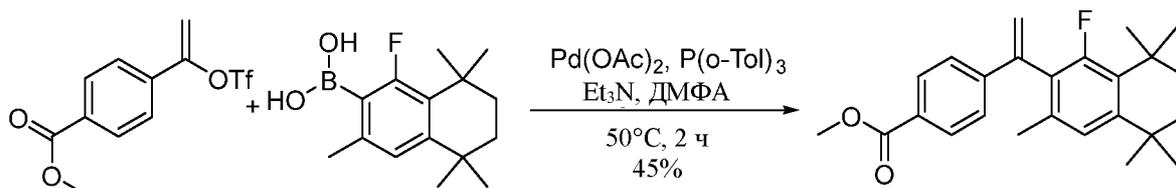
[0120] Раствор метил-4-ацетилбензоата (17,8 г, 100 ммоль, 1,0 экв.), Na_2CO_3 (17,0 г, 160 ммоль, 1,6 экв.), Tf_2O (56,4 г, 200 ммоль, 2,0 экв.) в CH_2Cl_2 (150 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 8 ч, а затем твердые вещества удаляли путем фильтрования. Фильтрат обрабатывали насыщенным водным раствором NaHCO_3 (150 мл), а затем слои разделяли и органический слой промывали солевым раствором, сушили (Na_2SO_4) и концентрировали с получением 16 г (52%) метил-4-[1-[(трифторметан)сульфонилокси]этинил]бензоата в виде белого твердого вещества.



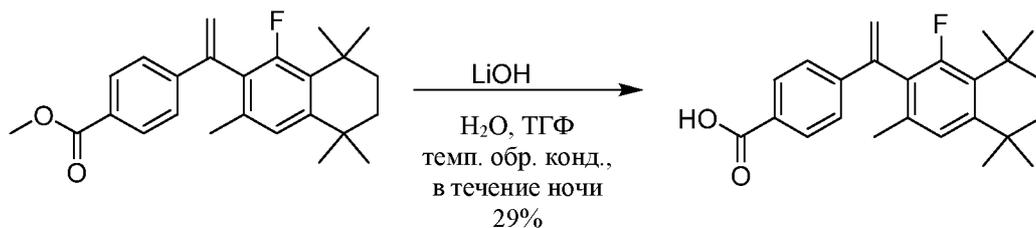
[0121] К смеси 2,5-дихлор-2,5-диметилгексана (16,0 г, 87,4 ммоль, 1,2 экв.), AlCl_3 (1,98 г, 17,5 ммоль, 0,20 экв.) в CH_2Cl_2 (90 мл) при -10°C добавляли раствор 2-бром-1-фтор-3-метилбензола (14,0 г, 74,1 ммоль, 1,0 экв.) в CH_2Cl_2 (10 мл). Реакционную смесь перемешивали при -10°C в течение 2 ч, а затем реакцию гасили путем добавления H_2O (20 мл) и насыщенного водного раствора NaHCO_3 (50 мл). Полученную смесь экстрагировали CH_2Cl_2 (100 мл), а затем объединенные органические слои сушили (Na_2SO_4) и концентрировали при пониженном давлении с получением 6 г (27%) 6-бром-5-фтор-1,1,4,4,7-пентаметил-1,2,3,4-тетрагидронафталина в виде желтого твердого вещества.



[0122] К раствору 6-бром-5-фтор-1,1,4,7-пентаметил-1,2,3,4-тетрагидронафталина (1 г, 3,3 ммоль, 1,0 экв.) в ТГФ (30 мл) при -78°C добавляли *n*-BuLi в гексане (2,5 М, 2 мл, 5,0 ммоль, 1,5 экв.) и смесь перемешивали в течение 1 ч. К полученному раствору добавляли триизопропилборат (2,4 мл, 10,0 ммоль, 3,0 экв.) при -78°C . Затем раствор перемешивали в течение дополнительных 2 ч при -78°C , а затем реакцию гасили путем добавления смеси лед/ H_2O (20 мл). Смесь экстрагировали EtOAc (2×50 мл), а затем объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили (Na_2SO_4) и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали путем хроматографии на силикагеле, элюируя смесью EtOAc/петролейный эфир (4:1), с получением 0,58 г (66%) (1-фтор-3,5,5,8,8-пентаметил-5,6,7,8-тетрагидронафталин-2-ил)бороновой кислоты в виде желтой маслянистой жидкости.

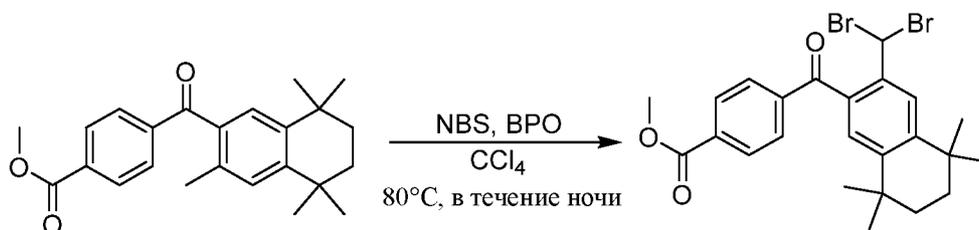
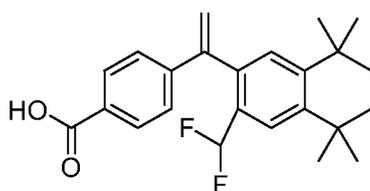


[0123] Смесь (1-фтор-3,5,5,8,8-пентаметил-5,6,7,8-тетрагидронафталин-2-ил)бороновой кислоты (460 мг, 1,7 ммоль, 1,0 экв.), метил-4-[1-[(трифторметан)сульфонилокси]этинил]бензоата (595 мг, 1,9 ммоль, 1,1 экв.), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (20 мг, 0,09 ммоль, 0,05 экв.), $\text{P}(\text{o-Tol})_3$ (42 мг, 0,14 ммоль, 0,08 экв.) и TEA (0,5 мл) в ДМФА (7 мл) перемешивали при 50°C в течение 2 ч, а затем охлаждали до комнатной температуры и реакцию гасили путем добавления H_2O (50 мл). Смесь экстрагировали EtOAc (2×50 мл) и органические слои промывали солевым раствором, сушили (Na_2SO_4) и концентрировали. Остаток очищали путем хроматографии на силикагеле, элюируя смесью EtOAc/петролейный эфир (10:1), с получением 300 мг (45%) метил-4-[1-(1-фтор-3,5,5,8,8-пентаметил-5,6,7,8-тетрагидронафталин-2-ил)этинил]бензоата в виде светло-желтого твердого вещества.



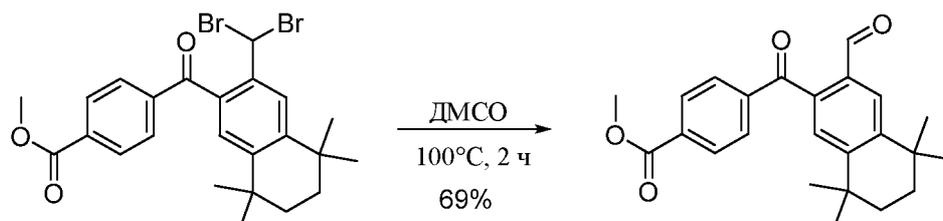
[0124] К раствору метил-4-[1-(1-фтор-3,5,5,8,8-пентаметил-5,6,7,8-тетрагидронафталин-2-ил)этинил]бензоата (215 мг, 0,57 ммоль, 1,0 экв.) в ТГФ (7 мл) добавляли концентрированный водный раствор LiOH (7 мл). Полученную смесь грели при температуре обратной конденсации в течение ночи, а затем охлаждали до комнатной температуры и pH раствора доводили до 5 при помощи 1 н. раствора HCl. Водную смесь экстрагировали EtOAc (2 × 20 мл), а затем объединенные слои концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали путем обращенно-фазовой хроматографии (XSelect CSK C18 OBD колонка, 19x250 нм, 5 мкм; подвижная фаза А: H₂O (0,05% ТФК), подвижная фаза В: АЦН; скорость потока: 25 мл/мин, градиент: от 32% АЦН до 68% АЦН в течение 12 мин, детектор: УФ 254, 220 нм). В результате удаления растворителей получали 60 мг (29%) 4-[1-(1-фтор-3,5,5,8,8-пентаметил-5,6,7,8-тетрагидронафталин-2-ил)этинил]бензойной кислоты в виде белого твердого вещества: ¹H-ЯМР: (300 МГц, С

Пример 4: получение 4-(1-(3-(диформетил)-5,5,8,8-тетраметил-5,6,7,8-тетрагидронафталин-2-ил)винил)бензойной кислоты (DSP-103; 103)

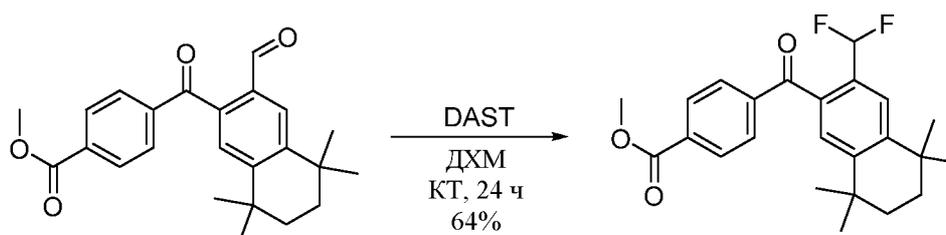


[0125] Раствор 4-[(3,5,5,8,8-пентаметил-5,6,7,8-тетрагидронафталин-2-ил)карбонил]бензоата (1 г, 2,7 ммоль, 1,0 экв.), NBS (3,81 г, 21,9 ммоль, 8,0 экв.) и пероксида бензоила (200 мг, 0,83 ммоль, 0,30 экв.) в CCl₄ (20 мл) грели при 80°C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, а затем

реакцию гасили путем добавления H₂O (20 мл). Полученную смесь экстрагировали CH₂Cl₂ (2 × 20 мл), а затем объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили (Na₂SO₄) и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали путем хроматографии на силикагеле, элюируя смесью EtOAc/петролейный эфир (1:50), с получением 1 г неочищенного метил-4-[[3-(дибромметил)-5,5,8,8-тетраметил-5,6,7,8-тетрагидронафталин-2-ил]карбонил]бензоата в виде коричневого твердого вещества.

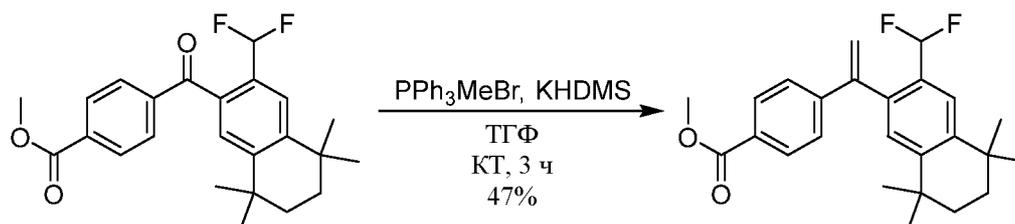


[0126] Раствор 4-[[3-(дибромметил)-5,5,8,8-тетраметил-5,6,7,8-тетрагидронафталин-2-ил]карбонил]бензоата (1 г, 1,9 ммоль, 1,0 экв.) в ДМСО (20 мл) грели при 100°C в течение 2 ч, а затем реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры. Полученный раствор разбавляли H₂O (20 мл), а затем экстрагировали EtOAc (3 × 20 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили (Na₂SO₄) и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали путем хроматографии на силикагеле, элюируя смесью EtOAc/петролейный эфир (1:20), с получением 500 мг (69%) метил-4-[[3-формил-5,5,8,8-тетраметил-5,6,7,8-тетрагидронафталин-2-ил]карбонил]бензоата в виде белого твердого вещества.

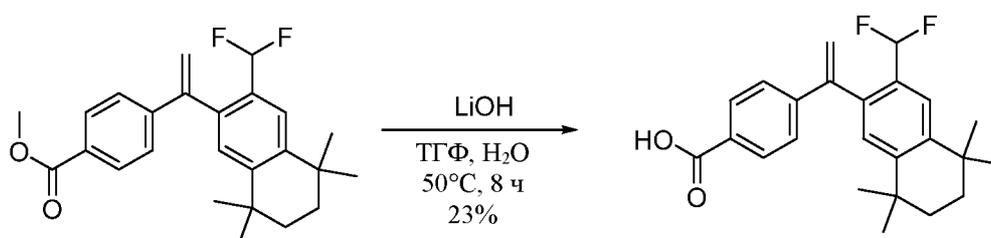


[0127] Раствор метил-4-[[3-формил-5,5,8,8-тетраметил-5,6,7,8-тетрагидронафталин-2-ил]карбонил]бензоата (500 мг, 1,3 ммоль, 1,0 экв.) и трифторида диэтиламиносеры (1,28 г, 7,9 ммоль, 6,0 экв.) в CH₂Cl₂ (5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 24 часов, а затем охлаждали до 0°C и реакцию гасили путем добавления H₂O (20 мл). Полученный раствор экстрагировали CH₂Cl₂ (3 × 20 мл), а затем объединенные экстракты промывали солевым раствором, сушили (Na₂SO₄) и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали путем хроматографии на силикагеле, элюируя петролейным эфиром, с получением 340 мг (64%) метил-4-[[3-(диформметил)-5,5,8,8-

тетраметил-5,6,7,8-тетрагидронафталин-2-ил]карбонил]бензоата в виде светло-желтого твердого вещества.



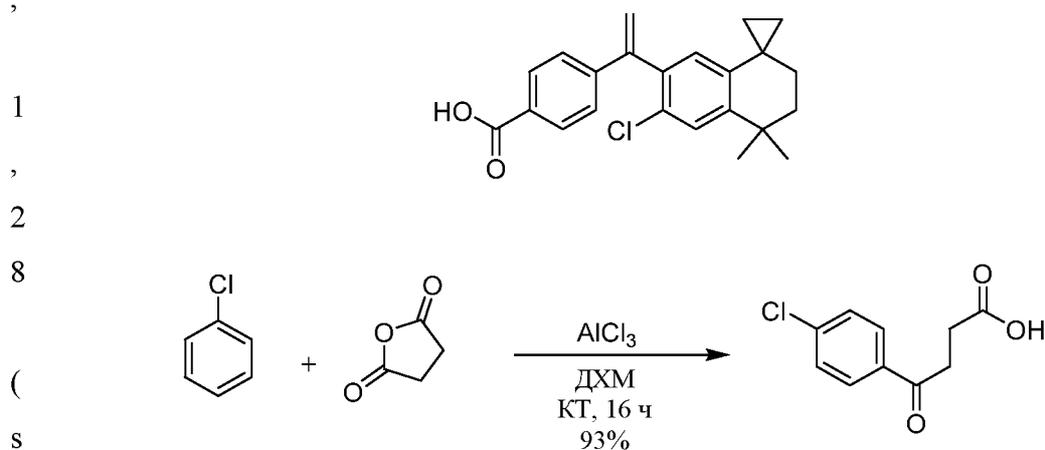
[0128] К раствору PPh_3MeBr (802 мг, 2,3 ммоль, 3,0 экв.) в ТГФ (10 мл) при -30°C по каплям добавляли раствор гексаметилдисилазида калия в ТГФ (1 М, 2,6 мл, 2,6 ммоль, 3,5 экв.). Полученный раствор перемешивали при 0°C в течение 40 минут, охлаждали до -30°C , а затем по каплям добавляли раствор метил-4-[[3-(дифторметил)-5,5,8,8-тетраметил-5,6,7,8-тетрагидронафталин-2-ил]карбонил]бензоата (300 мг, 0,75 ммоль, 1,0 экв.) в ТГФ (10 мл). Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч, охлаждали до 0°C , а затем реакцию гасили путем добавления H_2O (20 мл). Полученную смесь экстрагировали EtOAc (2×20 мл), а затем объединенные экстракты промывали солевым раствором, сушили (Na_2SO_4) и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали путем хроматографии на силикагеле, элюируя смесью EtOAc /петролейный эфир (0/1-1/50), с получением 140 мг (47%) метил-4-[1-[3-(дифторметил)-5,5,8,8-тетраметил-5,6,7,8-тетрагидронафталин-2-ил]этинил]бензоата в виде светло-желтого твердого вещества.



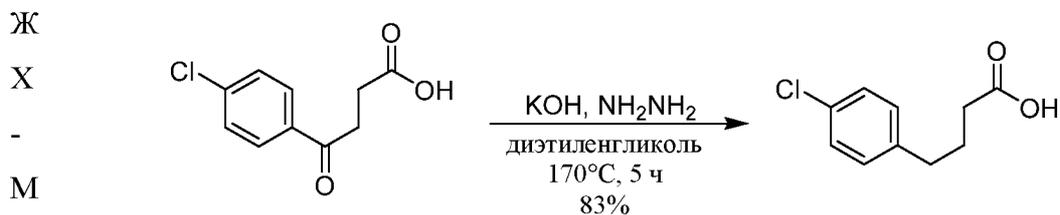
[0129] Смесь метил-4-[1-[3-(дифторметил)-5,5,8,8-тетраметил-5,6,7,8-тетрагидронафталин-2-ил]этинил]бензоата (140 мг, 0,35 ммоль, 1,0 экв.) и гидроксида лития (84 мг, 3,5 ммоль, 10,0 экв.) в ТГФ (6 мл) и H_2O (6 мл) перемешивали при 50°C в течение 8 ч, а затем охлаждали до 0°C и pH раствора доводили до 5-6 при помощи HCl (1 М). Полученную смесь экстрагировали EtOAc (3×20 мл) и объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили (Na_2SO_4) и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали путем преп. флэш-ВЭЖХ со следующими условиями (IntelFlash-1): колонка C18; подвижная фаза, от 40% смеси метанол/вода (содержащей 0,05% муравьиной кислоты) до 100% метанола (содержащего 0,05%

муравьиной кислоты) в течение 15 мин; детектор, УФ 254 нм. В результате удаления растворителей получали 31 мг (23%) 4-[1-[3-(дифторметил)-5,5,8,8-тетраметил-5,6,7,8-тетрагидронафталин-2-ил]этенил]бензойной кислоты в виде белого твердого вещества: ¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃, ppm): δ 8,07 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 7,67 (s, 1H), 7,40 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 7,15 (s, 1H), 6,51 (t, J = 55,5 Гц, 1H), 6,00 (s, 1H), 5,42 (s, 1H), 1,75 (s, 4H), 1,37 (s, 6

Н
Пример 5: получение 4-(1-(6'-хлор-4',4'-диметил-3',4'-дигидро-2'H-спиро[циклопропан-1,1'-нафталин]-7'-ил)винил)бензойной кислоты (DSP-108; 108)



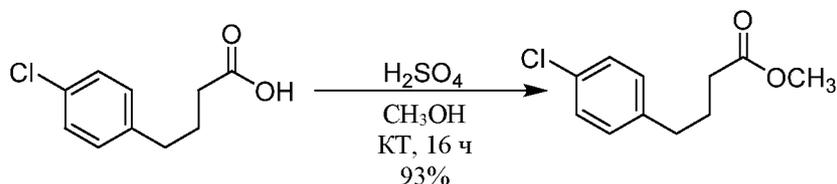
[0130] Смесь хлорбензола (50 г, 444 ммоль, 1,2 экв.), оксолан-2,5-диона (44,4 г, 444 ммоль, 1,0 экв.) и трихлорида алюминия (74,01 г, 555 ммоль, 1,5 экв.) в CH₂Cl₂ (500 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч, а затем реакцию гасили путем добавления 1 М смеси HCl/лед (600 мл). Полученную смесь экстрагировали диэтиловым эфиром (3 × 300 мл), а затем объединенные экстракты сушили (Na₂SO₄) и концентрировали при пониженном давлении с получением 73 г (93%) 4-(4-хлорфенил)-4-оксобутановой кислоты в виде белого твердого вещества.



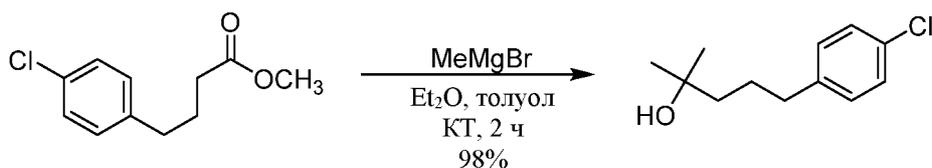
С
[0131] Раствор 4-(4-хлорфенил)-4-оксобутановой кислоты (50 г, 235 ммоль, 1,0 экв.), гидразина (9,78 г, 305 ммоль, 1,3 экв.) и гидроксида калия (34 г, 606 ммоль, 2,6 экв.) в диэтиленгликоле (250 мл) грели при 170°C в течение 5 ч, а затем охлаждали до (комнатной температуры и реакцию гасили путем добавления водного раствора HCl (200 И мл). Полученный раствор разбавляли H₂O (100 мл) и рН раствора доводили до 12 при Э

Р

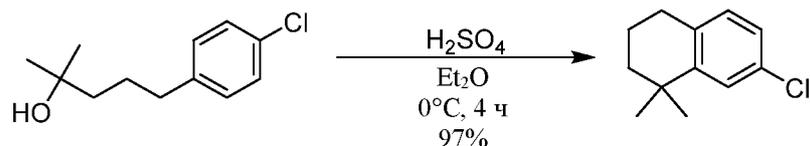
помощи гидроксида натрия (2 М). Полученную смесь экстрагировали CH_2Cl_2 (3×200 мл), а затем объединенные органические слои сушили (Na_2SO_4) и концентрировали с получением 39 г (83%) 4-(4-хлорфенил)бутановой кислоты в виде желтого твердого вещества.



[0132] Раствор 4-(4-хлорфенил)бутановой кислоты (36 г, 181 ммоль, 1,0 экв.) и концентрированной серной кислоты (36 мл) в метаноле (360 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов, а затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток вносили в EtOAc , а затем промывали H_2O (2×100 мл), насыщенным водным раствором NaHCO_3 (100 мл) и соевым раствором. Органический слой сушили (MgSO_4) и концентрировали при пониженном давлении с получением 36 г (93%) метил-4-(4-хлорфенил)бутаноата в виде белого твердого вещества.

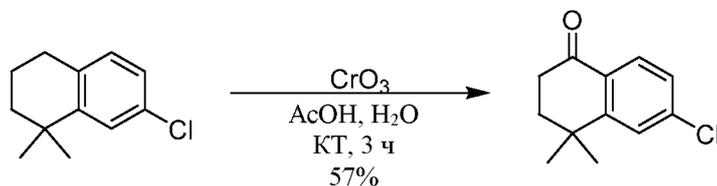


[0133] К раствору метил-4-(4-хлорфенил)бутаноата (36,5 г, 172 ммоль, 1,0 экв.) в диэтиловом эфире (292 мл) и толуоле (580 мл) при 0°C несколькими партиями добавляли MeMgBr (49,2 г, 413 ммоль, 2,4 экв.) в течение 30 минут. Полученный раствор перемешивали при 30°C в течение 2 ч, а затем добавляли насыщенный раствор хлорида аммония (100 мл), а затем pH раствора доводили до 7 при помощи HCl (2 М). Полученную смесь экстрагировали EtOAc (2×200 мл), а затем объединенные экстракты промывали соевым раствором, сушили (Na_2SO_4) и концентрировали при пониженном давлении с получением 35,7 г (98%) 5-(4-хлорфенил)-2-метилпентан-2-ола в виде желтой маслянистой жидкости.

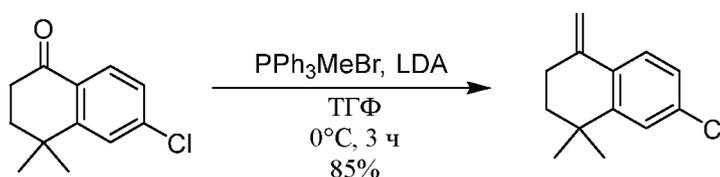


[0134] К раствору 5-(4-хлорфенил)-2-метилпентан-2-ола (35 г, 164,5 ммоль, 1,0 экв.) в диэтиловом эфире (175 мл) при 0°C по каплям добавляли серную кислоту (105 мл). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 4 ч, а затем раствор разбавляли

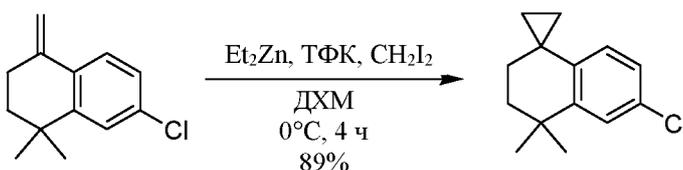
H₂O (100 мл). Смесь экстрагировали диэтиловым эфиром (3 × 100 мл), а затем объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором NaHCO₃ (2 × 100 мл) и концентрировали при пониженном давлении с получением 31 г (97%) 7-хлор-1,1-диметил-1,2,3,4-тетрагидронафталина в виде желтой маслянистой жидкости.



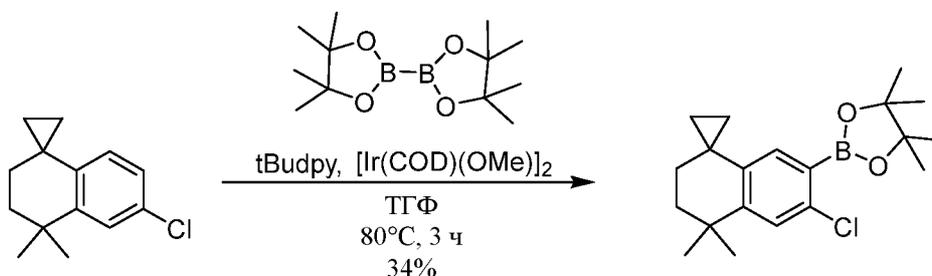
[0135] К раствору 7-хлор-1,1-диметил-1,2,3,4-тетрагидронафталина (15 г, 77,0 ммоль, 1,0 экв.) в уксусной кислоте (225 мл) при 0°C по каплям добавляли раствор триоксида хрома (35,4 г, 354 ммоль, 5,0 экв.) в H₂O (225 мл) в течение 30 минут. Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч, а затем добавляли изопропанол (100 мл). Смесь промывали насыщенным водным раствором NaHCO₃ (2 × 100 мл), а затем соевым раствором. Полученный раствор экстрагировали EtOAc (3 × 200 мл), а затем объединенные органические слои сушили (Na₂SO₄) и концентрировали при пониженном давлении с получением 9,1 г (57%) 6-хлор-4,4-диметил-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-она в виде желтой маслянистой жидкости.



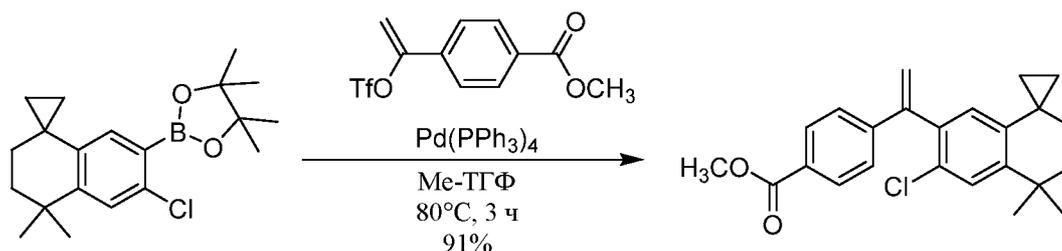
[0136] К раствору PPh₃MeBr (39,4 г, 110,3 ммоль, 3,0 экв.) в ТГФ (450 мл) при -10°C по каплям добавляли раствор LDA в ТГФ (1 М, 65 мл, 130 ммоль, 3,0 экв.) в течение 20 минут. К смеси добавляли 6-хлор-4,4-диметил-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-он (9 г, 43,1 ммоль, 1,0 экв.) в ТГФ (50 мл), а затем полученный раствор перемешивали при 0°C в течение 3 ч. Реакцию гасили путем добавления смеси лед/H₂O (40 мл), а затем смесь экстрагировали EtOAc (3 × 100 мл). Объединенные органические слои сушили (Na₂SO₄) и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали путем хроматографии на силикагеле, элюируя петролейным эфиром, с получением 7,6 г (85%) 7-хлор-1,1-диметил-4-метилен-1,2,3,4-тетрагидронафталина в виде бесцветной маслянистой жидкости.



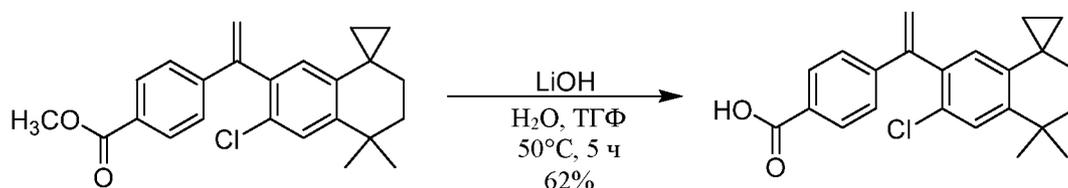
[0137] К смеси диэтилцинка (47,7 г, 387 ммоль, 10,0 экв.) в CH_2Cl_2 (288 мл) при 0°C по каплям добавляли трифторуксусную кислоту (38 г, 387 ммоль, 10,0 экв.) в течение 20 минут. Смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч, а затем по каплям добавляли дийодметан (103,9 г, 387 ммоль, 10,0 экв.) в течение 20 минут. Полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч, а затем добавляли раствор 7-хлор-1,1-диметил-4-метилен-1,2,3,4-тетрагидронафталина (8 г, 38,7 ммоль, 1,0 экв.) в CH_2Cl_2 (20 мл). Полученный раствор перемешивали при 0°C в течение 4 ч, а затем реакцию гасили путем добавления насыщенного водного раствора NaHCO_3 (100 мл). Смесь экстрагировали CH_2Cl_2 (3×200 мл), а затем объединенные органические слои объединяли, сушили (Na_2SO_4) и концентрировали при пониженном давлении с получением 7,6 г (89%) 6-хлор-4,4-диметил-3,4-дигидро-2H-спиро[циклопропан-1,1-нафталина] в виде бесцветной маслянистой жидкости.



[0138] Смесь 6-хлор-4,4-диметил-3,4-дигидро-2H-спиро[циклопропан-1,1-нафталина] (1 г, 4,5 ммоль, 1,0 экв.) и 4,4,5,5-тетраметил-2-(тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (1,73 г, 6,8 ммоль, 1,50 экв.) в ТГФ (25 мл) дегазировали 3 раза путем барботирования азотом, а затем добавляли *t*-Budpy (123 мг, 0,60 ммоль, 0,10 экв.) и бис(метоксиридийкарбальдегид) (150 мг, 0,30 ммоль, 0,05 экв.) и полученную смесь грели при 80°C в течение 3 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, а затем очищали путем преп. ВЭЖХ со следующими условиями: колонка, C_{18} ; подвижная фаза, АЦН/ H_2O , 70%-90% в течение 30 мин; детектор, УФ 210 нм. В результате удаления растворителей получали 530 мг (34%) 2-(6-хлор-4,4-диметил-3,4-дигидро-2H-спиро[циклопропан-1,1-нафталин]-7-ил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана в виде белого твердого вещества.



[0139] Смесь метил-4-[1-[(трифторметан)сульфонилокси]этинил]бензоата (522 мг, 1,68 ммоль, 1,10 экв.), 2-(6-хлор-4,4-диметил-3,4-дигидро-2Н-спиро[циклопропан-1,1-нафталин]-7-ил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (500 мг, 1,44 ммоль, 1,0 экв.) и K_3PO_4 (974 мг, 4,59 ммоль, 3,0 экв.) в 2-Ме-ТГФ (15 мл) дегазировали 3 раза путем барботирования азотом, а затем добавляли тетракис(трифенилфосфан) палладия (177 мг, 0,15 ммоль, 0,11 экв.) и полученный раствор перемешивали при 80°C в течение 3 часов. Неочищенный продукт (10 мл) очищали путем преп. ВЭЖХ со следующими условиями: колонка, С18; подвижная фаза, АЦН/Н₂О, 70%-90% в течение 30 минут; детектор, УФ 210 нм. В результате удаления растворителей получали 500 мг (91%) метил-4-(1-(6-хлор-4,4-диметил-3,4-дигидро-2Н-спиро[циклопропан-1,1-нафталин]-7-ил)винил)бензоата в виде белого твердого вещества.



[0140] Смесь метил-4-(1-[6-хлор-4,4-диметил-3,4-дигидро-2Н-спиро[циклопропан-1,1-нафталин]-7-ил]этинил)бензоата (500 мг, 1,3 ммоль, 1,0 экв.), воды (1 мл) и гидроксида лития (63 мг, 2,6 ммоль, 2,0 экв.) в ТГФ (15 мл) перемешивали при 50°C в течение 5 ч, а затем охлаждали до комнатной температуры. рН раствора доводили до 2 при помощи 2 М НСl, а затем смесь промывали Н₂О (2 × 10 мл) и диэтиловым эфиром (3 × 10 мл), а затем концентрировали с получением 300 мг (62%) 4-(1-[6-хлор-4,4-диметил-3,4-дигидро-2Н-спиро[циклопропан-1,1-нафталин]-7-ил]этинил)бензойной кислоты в виде беловатого твердого вещества: ¹Н-ЯМР: (400 МГц, ДМСО, ppm): δ 12,93 (s, 1H), 7,89 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 7,40 (s, 1H), 7,32 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 6,61 (s, 1H), 5,97 (s, 1H), 5,36 (s, 1H), 1,74 (t, J = 4,8 Гц, 2H), 1,66 (t, J = 4,8 Гц, 2H), 1,31 (s, 6H), 0,96 (t, J = 4,8 Гц, 6H)

ц

Пример 6: получение 4-(1-(3,5,5,8,8-пентаметил-5,6,7,8-тетрагидронафталин-2-ил)циклопропил)бензойной кислоты (DSP-105; 105)

2

Н

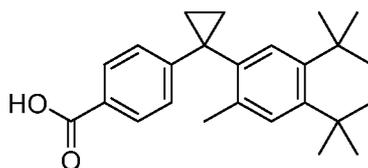
)

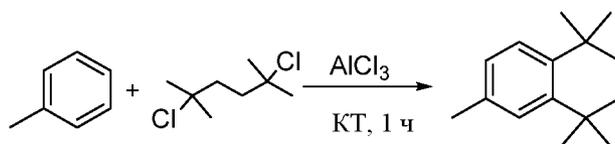
,

0

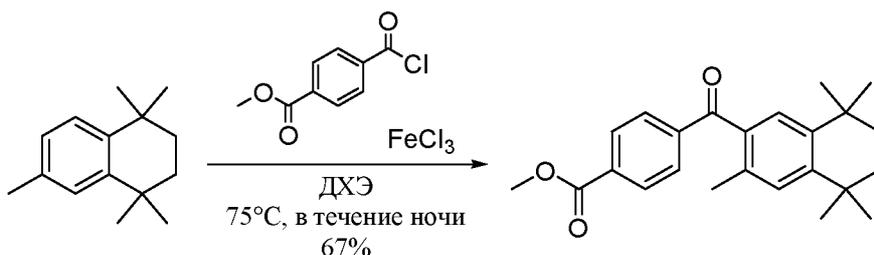
,

8

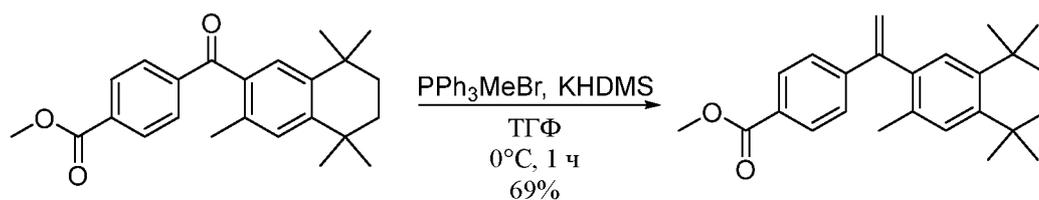




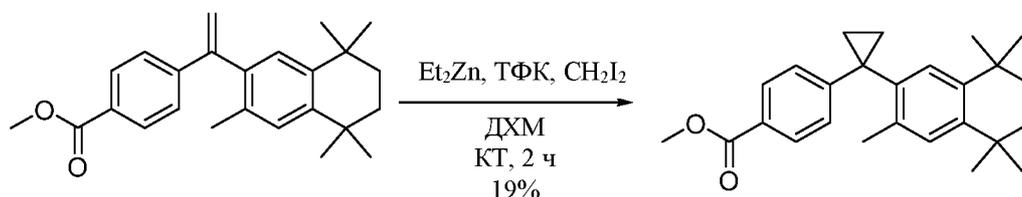
[0141] В 100 мл круглодонную колбу помещали метилбензол (60 мл), 2,5-дихлор-2,5-диметилгексан (5 г, 27,30 ммоль, 1,00 экв.). Затем несколькими порциями добавляли AlCl_3 (2,7 г, 20,48 ммоль, 0,75 экв.) при 0°C . Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь охлаждали до 0°C . Затем реакцию гасили путем добавления 30 мл воды. Полученный раствор экстрагировали 2×50 мл этилацетата и органические слои объединяли. Полученную смесь промывали 1×50 мл солевого раствора, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Остаток очищали на колонке с силикагелем с применением смеси EtOAc /петролейный эфир (1/5). В результате получали 6,6 г (неочищенный) 1,1,4,4,6-пентаметил-1,2,3,4-тетрагидронафталина в виде светло-желтой маслянистой жидкости.



[0142] В 25 мл круглодонную колбу, которую продували и выдерживали с инертной атмосферой азота, помещали 1,1,4,4,6-пентаметил-1,2,3,4-тетрагидронафталин (6,6 г, 32,62 ммоль, 1,00 экв.), ДХЭ (70 мл), метил-4-(карбонхлоридаил)бензоат (6,5 г, 32,62 ммоль, 1,00 экв.), FeCl_3 (300 мг, 1,63 ммоль, 0,05 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при 75°C на масляной бане. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры. Затем реакцию гасили путем добавления 70 мл воды. Полученный раствор экстрагировали 2×70 мл ДХМ и органические слои объединяли. Полученную смесь промывали 1×100 мл солевого раствора, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт повторно кристаллизовывали из метанола. В результате получали 8 г (67%) метил-4-[(3,5,5,8,8-пентаметил-5,6,7,8-тетрагидронафталин-2-ил)карбонил]бензоата в виде серого твердого вещества.

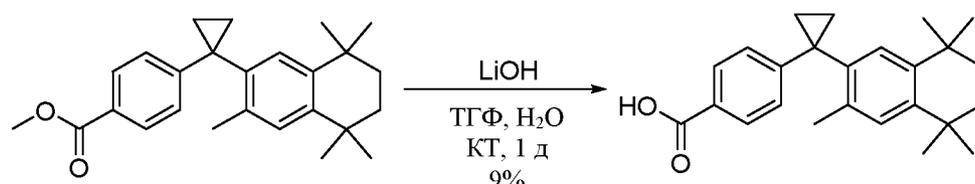


[0143] В 50 мл круглодонную колбу, которую продували и выдерживали с инертной атмосферой азота, помещали PPh_3MeBr (1715 мг, 4,80 ммоль, 2,50 экв.), ТГФ (10 мл). Затем по каплям при перемешивании добавляли KHDMS (1 М) (5,1 мл, 5,11 ммоль, 2,66 экв.) при -30°C . Полученный раствор перемешивали в течение 30 мин при 0°C . К смеси по каплям при перемешивании добавляли раствор метил-4-[(3,5,5,8,8-пентаметил-5,6,7,8-тетрагидронафталин-2-ил)карбонил]бензоата (700 мг, 1,92 ммоль, 1,00 экв.) в ТГФ (7 мл) при -30°C . Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч при 0°C . Затем реакцию гасили путем добавления 20 мл воды при 0°C . Полученный раствор экстрагировали 2×20 мл этилацетата и органические слои объединяли. Полученную смесь промывали 1×20 мл солевого раствора. Смесь сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Остаток очищали на колонке с силикагелем с применением смеси этилацетат/петролейный эфир (1/10). В результате получали 480 мг (69%) метил-4-[1-(3,5,5,8,8-пентаметил-5,6,7,8-тетрагидронафталин-2-ил)этенил]бензоата в виде светло-желтого твердого вещества.



[0144] В 50 мл круглодонную колбу, которую продували и выдерживали с инертной атмосферой азота, помещали Et_2Zn (1М) (1,4 мл, 1,4 ммоль, 10,00 экв.), ДХМ (2 мл). Затем по каплям при перемешивании добавляли ТФК (157 мг, 1,39 ммоль, 10,00 экв.) при 0°C . Полученный раствор перемешивали в течение 30 мин при 0°C . К смеси по каплям при перемешивании добавляли CH_2I_2 (370 мг, 1,4 ммоль, 10,00 экв.) при 0°C . Полученный раствор перемешивали в течение 30 мин при 0°C . К смеси по каплям при перемешивании добавляли раствор метил-4-[1-(3,5,5,8,8-пентаметил-5,6,7,8-тетрагидронафталин-2-ил)этенил]бензоата (50 мг, 0,14 ммоль, 1,00 экв.) в ДХМ (1 мл) при 0°C . Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Затем реакцию гасили путем добавления 20 мл воды при 0°C . Твердое вещество отфильтровывали. Полученный раствор экстрагировали 2×20 мл дихлорметана и

органические слои объединяли. Полученную смесь промывали 1×20 мл солевого раствора и сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Остаток очищали на колонке с силикагелем с применением смеси этилацетат/петролейный эфир (1/10). В результате получали 10 мг (19%) метил-4-[1-(3,5,5,8,8-пентаметил-5,6,7,8-тетрагидронафталин-2-ил)циклопропил]бензоата в виде белого твердого вещества.



[0145] В 50 мл круглодонную колбу помещали метил-4-[1-(3,5,5,8,8-пентаметил-5,6,7,8-тетрагидронафталин-2-ил)циклопропил]бензоат (330 мг, 0,88 ммоль, 1,00 экв.), ТГФ (6 мл), воду (6 мл), LiOH (210 мг, 8,77 ммоль, 10,00 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 1 дня при 50°C. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали в вакууме. Значение pH раствора доводили до 3 при помощи раствора хлороводорода (1 моль/л) при 0°C. Твердые вещества собирали путем фильтрования. Неочищенный продукт очищали путем преп. флэш-ВЭЖХ со следующими условиями (Intel Flash-1): колонка, C18, подвижная фаза, от АЦН/вода = 0 до АЦН/вода = 100 в течение 30 мин; детектор: УФ 254 нм. В результате получали 30 мг (9%) 4-(1-(3,5,5,8,8-пентаметил-5,6,7,8-тетрагидронафталин-2-ил)циклопропил)бензойной кислоты в виде белого твердого вещества. ¹H-ЯМР: (300 Гц, CDCl₃, ppm): δ 7,86 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 7,33 (s, 1H), 7,13 (s, 1H), 6,98 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 2,13 (s, 3H), 1,73 (s, 4H), 1,47-1,44 (m, 2H), 1,36-1,34 (m, 2H), 1,31 (d, J = 1,8 Гц, 12H). ЖХ-МС: (ИЭР, m/z): [M+H]=363.

Пример 7: Активность в клетках HL60

[0146] Клетки HL60 выращивали в RPMI, 10% фетальной бычьей сыворотке и высевали при плотности 0,5×10⁶ клеток/мл в присутствии соединения согласно настоящему изобретению, полностью *транс*-ретиноевой кислоты (ПТРК) (положительный контроль) или ДМСО (отрицательный контроль) в течение 24 часов. Перед окрашиванием клетки промывали и блокировали кроличьей сывороткой. Мышиные антитела против CD45 BV711 и CD38 PE-Cy7 человека в присутствии FVS510 (BD Biosciences, San Jose, CA, USA) применяли для измерения индукции CD38, как показателя дифференцировки клеток. Данные получали на проточном цитометре BD

LSR II с применением программного обеспечения Diva (BD Biosciences). Графики потоков анализировали с применением FlowJo (V10) и FCS Express (6.06.0014). Индукция CD38 представлена в виде процента от общего числа клеток после гейтинга в координатах исключения синглетов (FSC-H/FSC-A) и жизнеспособности (FVS510-). Результаты представлены на фигуре 1. Соединения согласно настоящему изобретению индуцируют зависимую от дозы экспрессию CD38 в клетках HL60, что свидетельствует о дифференцировке лейкобластов на ранней стадии.

Пример 8: Активность в клетках MOLM14

[0147] Клетки MV4;11 выращивали в RPMI, 10% фетальной бычьей сыворотке и высевали при плотности $0,5 \times 10^6$ клеток/мл в присутствии соединения согласно настоящему изобретению, ПТРК (положительный контроль) или ДМСО (отрицательный контроль) в течение 24 часов. Перед окрашиванием клетки промывали и блокировали кроличьей сывороткой. Мышиные антитела против CD45 BV711 и CD38 PE-Cy7 человека в присутствии FVS510 (BD Biosciences, San Jose, CA, USA) применяли для измерения индукции CD38, как показателя дифференцировки клеток. Данные получали на проточном цитометре BD LSR II с применением программного обеспечения Diva (BD Biosciences). Графики потоков анализировали с применением FlowJo (V10) и FCS Express (6.06.0014). Индукция CD38 представлена в виде процента от общего числа клеток после гейтинга в координатах исключения синглетов (FSC-H/FSC-A) и жизнеспособности (FVS510-). Результаты представлены на фигуре 2. Соединения согласно настоящему изобретению индуцируют зависимую от дозы экспрессию CD38 в клетках MV4;11, что свидетельствует о дифференцировке лейкобластов на ранней стадии.

Пример 9: Активность в клетках NB4

[0148] Клетки NB4 выращивали в RPMI, 10% фетальной бычьей сыворотке и высевали при плотности 25000 клеток/мл в присутствии соединения согласно настоящему изобретению, ПТРК (положительный контроль) или ДМСО (отрицательный контроль) в течение 4 дней. Перед окрашиванием клетки промывали и блокировали кроличьей сывороткой. Мышиные антитела против CD11b PE человека и Live-Dead Aqua (BD Biosciences, San Jose, CA, USA) применяли для измерения индукции CD11b, как показателя дифференцировки клеток. Данные получали на проточном цитометре BD LSR II с применением программного обеспечения Diva (BD Biosciences).

Графики потоков анализировали с применением FlowJo (V10) и FCS Express (6.06.0014). Индукция CD38 представлена в виде процента от общего числа клеток после гейтинга в координатах исключения синглетов (FSC-H/FSC-A) и жизнеспособности (FVS510-). Применение положительного контроля ПТРК повторяли ×4. Результаты представлены на фигуре 3. Соединения согласно настоящему изобретению и бексаротен демонстрируют аналогичные уровни активности дифференцировки на поздних стадиях и зависимые от дозы паттерны.

Пример 10: Активность изменения количества клеток

[0149] Клетки NB4 или клетки MV4;11 выращивали в RPMI, 10% фетальной бычьей сыворотке и высевали при плотности 25000 клеток/мл в присутствии или при отсутствии соединения согласно настоящему изобретению (растворенного в ДМСО) в течение 5 дней. Клетки подсчитывали вручную на световом микроскопе с применением гемоцитометра и вытестения трипанового синего или на Nexcelom Cellometer Auto 2000 с применением окрашивающего раствора Cellometer Viastain AOPI (Nexcelom CS2-0106). На фигуре 4 показано, что клетки NB4 демонстрируют зависимое от дозы снижение количества клеток после инкубирования с соединением согласно настоящему изобретению или бексаротеном, причем снижение количества клеток с соединением согласно настоящему изобретению кажется большим по сравнению со снижением при сопоставимых уровнях бексаротена. На фигуре 5 показано, что клетки MV4;11 демонстрируют зависимое от дозы снижение количества клеток при инкубировании с соединениями согласно настоящему изобретению или ПТРК, причем соединения согласно настоящему изобретению демонстрируют большее снижение количества клеток по сравнению с аналогичными дозами бексаротена.

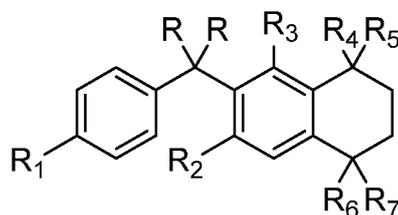
[0150] Различные аспекты настоящего изобретения дополнительно проиллюстрированы неограничивающими вариантами реализации, представленными в пунктах формулы изобретения ниже. В каждом случае отличительные признаки нескольких пунктов формулы изобретения можно комбинировать любым способом, не противоречащим описанию и не являющимся логически несовместимым.

[0151] Понятно, что примеры и варианты реализации, описанные в настоящем документе, предназначены исключительно в иллюстративных целях, и что различные модификации или изменения на их основе могут быть предложены специалистам в данной области техники и должны быть включены в сущность и область применения

настоящей заявки и объем пунктов прилагаемой формулы изобретения. Все публикации, патенты и заявки на патенты, цитируемые в настоящем документе, включены в настоящий документ посредством ссылки во всех отношениях.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы:



или его фармацевтически приемлемые соли, сложные эфиры, амиды и пролекарства, где две группы R и атом углерода, к которому они присоединены, образуют =CH₂ или циклопропильное кольцо;

R₁ выбран из группы, состоящей из -CO₂H, -CO₂(C₁-C₆ алкила), -CO₂(арилC₁-C₆ алкила), -CO₂(арила), -CHO, -CONH₂, -CONH(C₁-C₆ алкила), -CON(C₁-C₆ алкила)₂, -CONH-OH, -CONH-OCO(C₁-C₆ алкила), -CONH-NH₂, -N(R₉)SO₂R₉, -SO₂N(R₉)₂, -N(CO)NHSO₂CH₃, тетразола, изоксазола, гидроксиизоксазола и оксазолидиндиона;

каждый из R₉ независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C₁-C₆ алкила, арила и гетероарила;

R₂ представляет собой галоген, C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ галогеналкил, гидрокси(C₁-C₆ алкил), алкокси(C₁-C₆ алкил), амино(C₁-C₆ алкил) или -CN;

R₃ представляет собой водород, галоген, C₁-C₆ алкил или C₁-C₆ галогеналкил;

R₄ и R₅ независимо представляют собой C₁-C₆ алкил или C₁-C₆ галогеналкил, или R₄ и R₅ совместно с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют C₃-C₆ циклоалкил, необязательно замещенный одним или более R₈;

R₆ и R₇ независимо представляют собой C₁-C₆ алкил или C₁-C₆ галогеналкил, или R₆ и R₇ совместно с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют C₃-C₆ циклоалкил, необязательно замещенный одним или более R₈;

где каждый из R₈ независимо выбран из группы, состоящей из галогена, -NO₂, -CN, C₁-C₆ алкила, C₁-C₆ галогеналкила, -NH₂, -NH (C₁-C₆ алкила), -N(C₁-C₆ алкила)₂, -OH, C₁-C₆ алкокси и C₁-C₆ галогеналкокси;

при условии, что, когда каждый из R₂, R₄, R₅, R₆ и R₇ независимо представляет собой метил, тогда R₃ не является водородом.

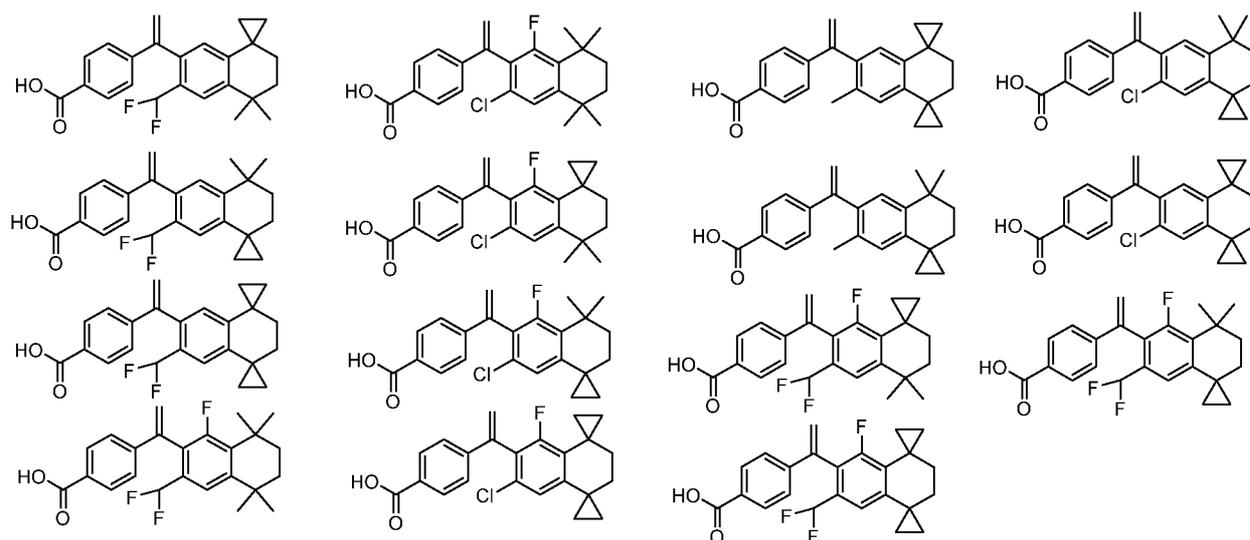
2. Соединение по п. 1, которое не является соединением, в котором: R_1 представляет собой $-\text{CO}_2\text{H}$, R_2 и R_3 независимо представляют собой H , и R_4 , R_5 , R_6 и R_7 независимо представляют собой метил.
3. Соединение по п.1 или п. 2, отличающееся тем, что две группы R и атом углерода, к которому они присоединены, образуют $=\text{CH}_2$.
4. Соединение по п.1 или п. 2, отличающееся тем, что две группы R и атом углерода, к которому они присоединены, образуют циклопропильное кольцо.
5. Соединение по любому из п.п.1-4, отличающееся тем, что R_1 представляет собой $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CO}_2(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ алкил})$, $-\text{CONH}_2$, $-\text{CONH}(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ алкил})$ или $-\text{CON}(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ алкил})_2$; или R_1 представляет собой $-\text{CO}_2\text{H}$ или $-\text{CO}_2(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ алкил})$; или R_1 представляет собой $-\text{CO}_2\text{H}$.
6. Соединение по любому из п.п.1-5, отличающееся тем, что R_2 представляет собой галоген, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил или $\text{C}_1\text{-C}_6$ галогеналкил; или R_2 представляет собой галоген; или R_2 представляет собой $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил или $\text{C}_1\text{-C}_6$ галогеналкил; или R_2 представляет собой $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил; или R_2 представляет собой метил; или R_2 представляет собой $\text{C}_1\text{-C}_6$ галогеналкил; или R_2 представляет собой $\text{C}_1\text{-C}_2$ галогеналкил; или R_2 представляет собой C_1 галогеналкил; или R_2 представляет собой дифторметил.
7. Соединение по любому из п.п.1-6, отличающееся тем, что R_3 представляет собой водород или галоген; или R_3 представляет собой водород; или R_3 представляет собой галоген; или R_3 представляет собой фтор.
8. Соединение по любому из п.п.1-7, отличающееся тем, что R_4 и R_5 совместно с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют $\text{C}_3\text{-C}_6$ циклоалкил, необязательно замещенный одним или более R_8 ; или R_4 и R_5 совместно с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют циклопропил, необязательно замещенный одним или более R_8 ; или R_4 и R_5 совместно с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют незамещенный циклопропил.
9. Соединение по любому из п.п.1-7, отличающееся тем, что R_4 и R_5 независимо представляют собой $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил; или R_4 и R_5 независимо представляют собой метил.
10. Соединение по любому из п.п.1-9, отличающееся тем, что R_6 и R_7 совместно с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют $\text{C}_3\text{-C}_6$ циклоалкил,

необязательно замещенный одним или более R₈; или R₆ и R₇ совместно с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют циклопропил, необязательно замещенный одним или более R₈; или R₆ и R₇ совместно с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют незамещенный циклопропил.

11. Соединение по любому из п.п.1-9, отличающееся тем, что R₆ и R₇ независимо представляют собой C₁-C₆ алкил; или R₆ и R₇ независимо представляют собой метил.

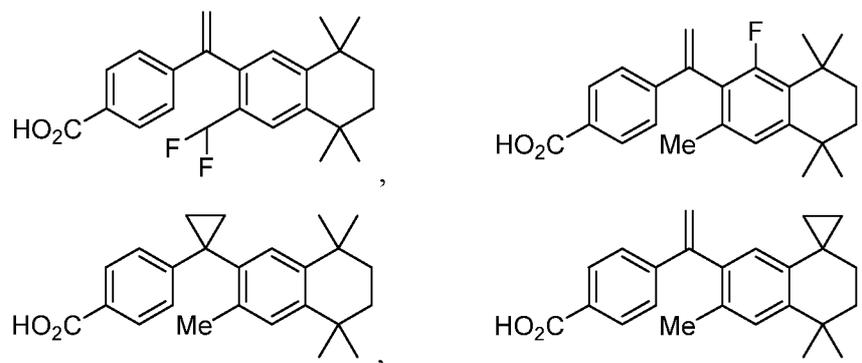
12. Соединение по любому из п.п.1-7, отличающееся тем, что R₄ и R₅ совместно с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют C₃-C₆ циклоалкил, необязательно замещенный одним или более R₈; и R₆ и R₇ независимо представляют собой C₁-C₆ алкил или C₁-C₆ галогеналкил.

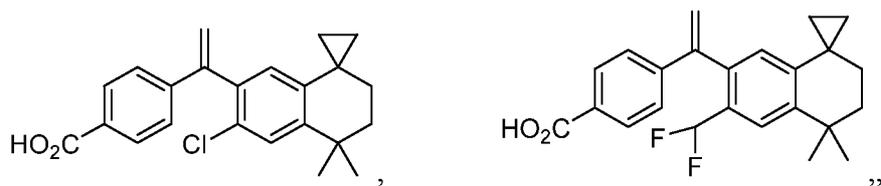
13. Соединение по п. 1, выбранное из следующей группы:



и его фармацевтически приемлемые соли, сложные эфиры, амиды и пролекарства.

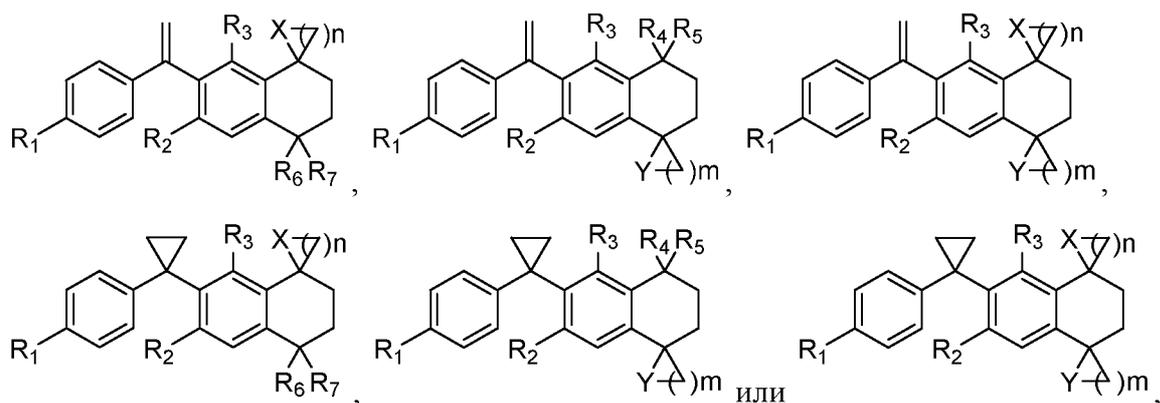
14. Соединение по п. 1, выбранное из следующей группы:





и его фармацевтически приемлемые соли, сложные эфиры, амиды и пролекарства.

15. Соединение, имеющее формулу:



или его фармацевтически приемлемые соли, сложные эфиры, амиды и пролекарства, где X представляет собой CH₂, O или NH;

Y представляет собой CH₂, O или NH;

m представляет собой целое число от 1 до 4;

n представляет собой целое число от 1 до 4;

R₁ выбран из группы, состоящей из -CO₂H, -CO₂(C₁-C₆ алкила), -CO₂(арилC₁-C₆ алкила), -CO₂(арила), -CHO, -CONH₂, -CONH(C₁-C₆ алкила), -CON(C₁-C₆ алкила)₂, -CONH-OH, -CONH-OCO(C₁-C₆ алкила), -CONH-NH₂, -N(R₉)SO₂R₉, -SO₂N(R₉)₂, -N(CO)NH₂SO₂CH₃, тетразола, изоксазола, гидроксиизоксазола и оксазолидиндиона;

каждый из R₉ независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C₁-C₆ алкила, арила и гетероарила;

R₂ представляет собой галоген, C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ галогеналкил, гидроксид(C₁-C₆ алкил), алкокси(C₁-C₆ алкил), амино(C₁-C₆ алкил) или -CN;

R₃ представляет собой водород, галоген, C₁-C₆ алкил или C₁-C₆ галогеналкил;

R₄ и R₅ независимо представляют собой C₁-C₆ алкил или C₁-C₆ галогеналкил, или R₄ и R₅ совместно с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют C₃-C₆ циклоалкил, необязательно замещенный одним или более R₈;

R_6 и R_7 независимо представляют собой C_1 - C_6 алкил или C_1 - C_6 галогеналкил, или R_6 и R_7 совместно с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют C_3 - C_6 циклоалкил, необязательно замещенный одним или более R_8 ;

где каждый из R_8 независимо выбран из группы, состоящей из галогена, $-NO_2$, $-CN$, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 галогеналкила, $-NH_2$, $-NH$ (C_1 - C_6 алкила), $-N(C_1$ - C_6 алкила) $_2$, $-OH$, C_1 - C_6 алкокси и C_1 - C_6 галогеналкокси.

16. Соединение по п.15, отличающееся тем, что R_1 представляет собой $-CO_2H$, $-CO_2(C_1$ - C_6 алкил), $-CONH_2$, $-CONH(C_1$ - C_6 алкил) или $-CON(C_1$ - C_6 алкил) $_2$; или R_1 представляет собой $-CO_2H$ или $-CO_2(C_1$ - C_6 алкил); или R_1 представляет собой $-CO_2H$.

17. Соединение по п.15 или п. 16, отличающееся тем, что R_2 представляет собой галоген, C_1 - C_6 алкил или C_1 - C_6 галогеналкил; или R_2 представляет собой галоген; или R_2 представляет собой C_1 - C_6 алкил или C_1 - C_6 галогеналкил; или R_2 представляет собой C_1 - C_6 алкил; или R_2 представляет собой метил; или R_2 представляет собой C_1 - C_6 галогеналкил; или R_2 представляет собой C_1 - C_2 галогеналкил; или R_2 представляет собой C_1 галогеналкил; или R_2 представляет собой дифторметил.

18. Соединение по любому из п.п.15-17, отличающееся тем, что R_3 представляет собой водород или галоген; или R_3 представляет собой водород; или R_3 представляет собой галоген; или R_3 представляет собой фтор.

19. Соединение по любому из п.п.15-18, отличающееся тем, что R_4 и R_5 совместно с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют C_3 - C_6 циклоалкил, необязательно замещенный одним или более R_8 ; или R_4 и R_5 совместно с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют циклопропил, необязательно замещенный одним или более R_8 ; или R_4 и R_5 совместно с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют незамещенный циклопропил.

20. Соединение по любому из п.п.15-18, отличающееся тем, что R_4 и R_5 независимо представляют собой C_1 - C_6 алкил; или R_4 и R_5 независимо представляют собой метил.

21. Соединение по любому из п.п.15-20, отличающееся тем, что R_6 и R_7 совместно с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют C_3 - C_6 циклоалкил, необязательно замещенный одним или более R_8 ; или R_6 и R_7 совместно с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют циклопропил, необязательно

замещенный одним или более R₈; или R₆ и R₇ совместно с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют незамещенный циклопропил.

22. Соединение по любому из п.п.15-20, отличающееся тем, что R₆ и R₇ независимо представляют собой C₁-C₆ алкил; или R₆ и R₇ независимо представляют собой метил.

23. Соединение по любому из п.п.15-18, отличающееся тем, что R₄ и R₅ совместно с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют C₃-C₆ циклоалкил, необязательно замещенный одним или более R₈; и R₆ и R₇ независимо представляют собой C₁-C₆ алкил или C₁-C₆ галогеналкил.

24. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из п.п.1-23 и фармацевтически приемлемый носитель.

25. Способ лечения рака, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения по любому из п.п.1-23 или фармацевтической композиции по п. 24.

26. Способ по п. 25, отличающийся тем, что рак представляет собой В-клеточную неходжкинскую лимфому, Т-клеточную неходжкинскую лимфому, лимфома Ходжкина, кожную Т-клеточную лимфому, острый миелоидный лейкоз, острый лимфобластный лейкоз, хронический лимфоцитарный лейкоз или хронический миелолейкоз.

27. Способ лечения аутоиммунного расстройства, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения по любому из п.п. 1-23 или фармацевтической композиции по п. 24.

28. Способ по п. 27, отличающийся тем, что аутоиммунное расстройство представляет собой псориаз или гипертиреоз.

29. Способ лечения дерматита кожи, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения по любому из п.п. 1-23 или фармацевтической композиции по п. 24.

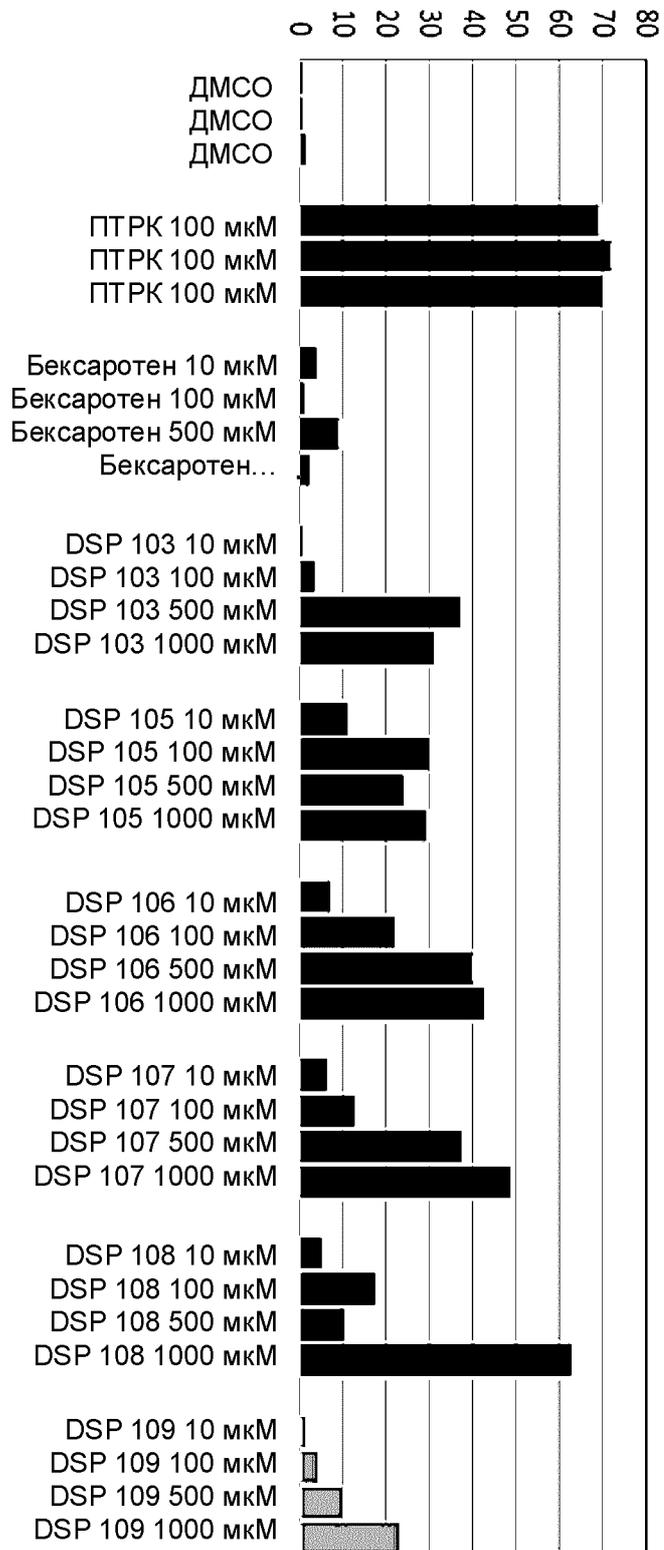
30. Способ по п. 27, отличающийся тем, что дерматит кожи представляет собой экзему или дерматит рук.

31. Способ увеличения количества форменных элементов периферической крови и/или улучшения функции иммунной системы, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения по любому из п.п. 1-23 или фармацевтической композиции по п. 24 для увеличения количества форменных элементов периферической крови и/или улучшения функции иммунной системы.

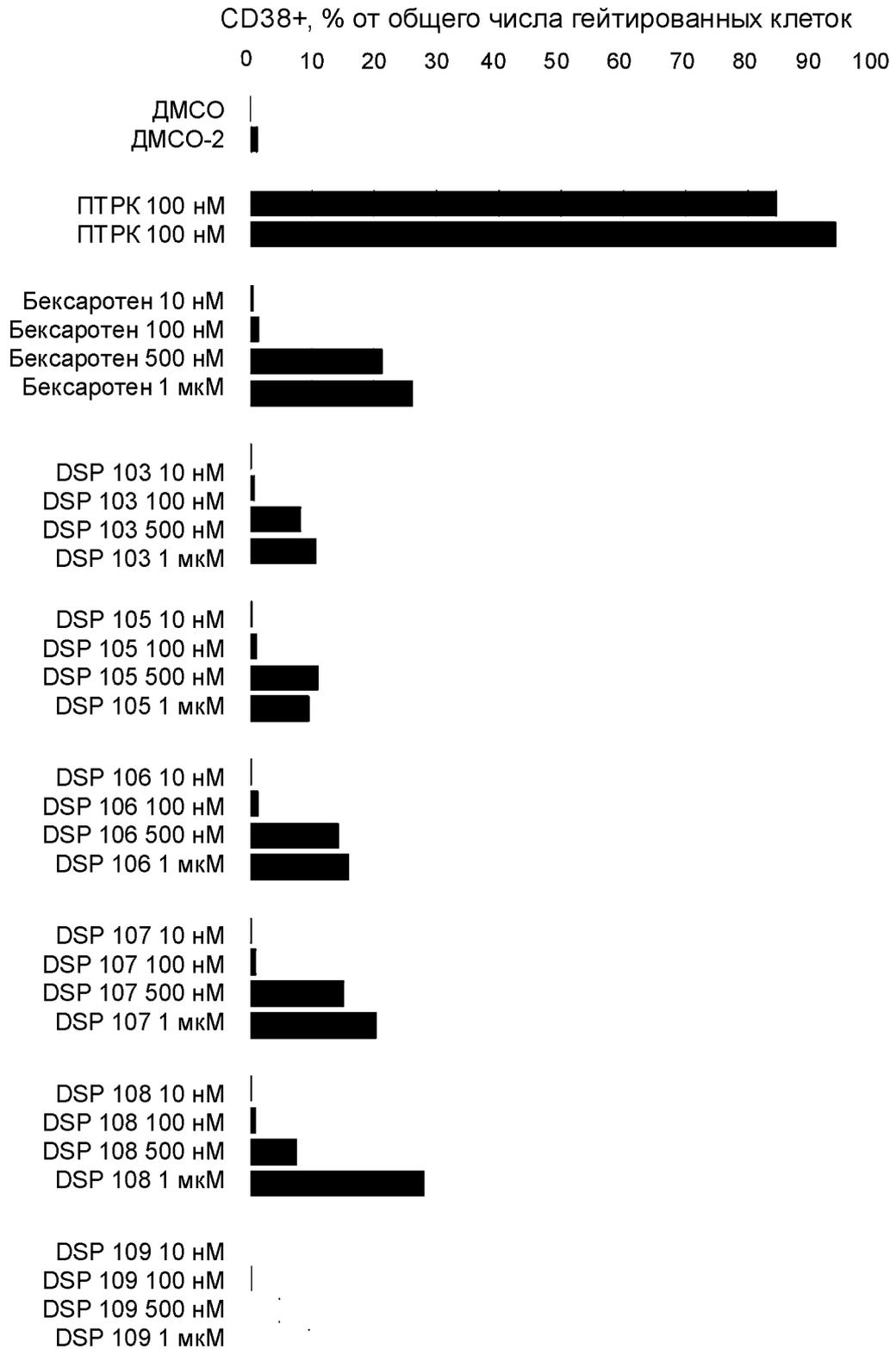
32. Способ по п. 31, отличающийся тем, что субъект, нуждающийся в лечении, имеет расстройство, включая миелодиспластический синдром, идиопатическую тромбоцитопеническую пурпуру, цитопении в результате поражения костного мозга злокачественными новообразованиями, врожденную нейтропению или апластическую анемию.

Фигура 1

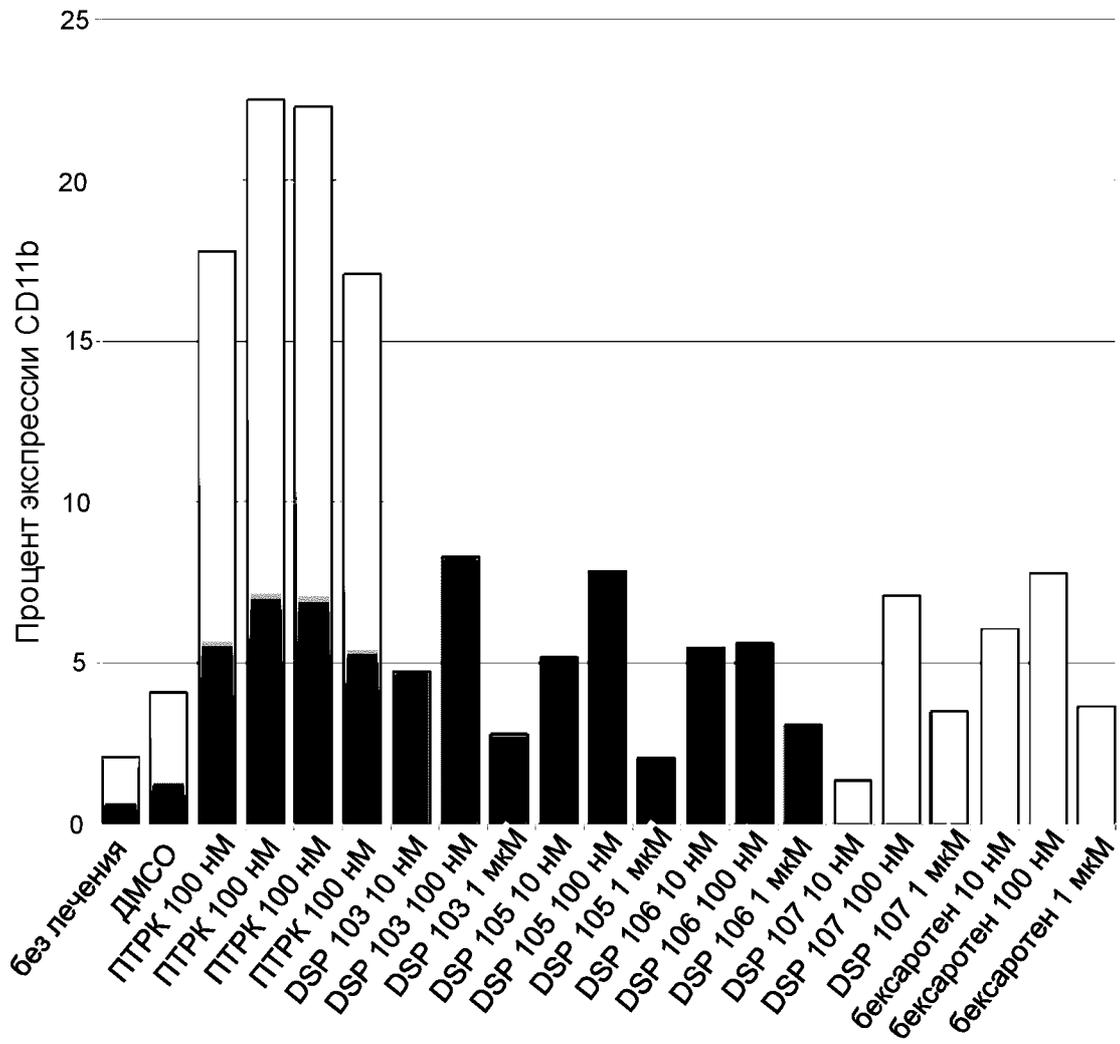
CD38+, % от общего числа гейтированных клеток



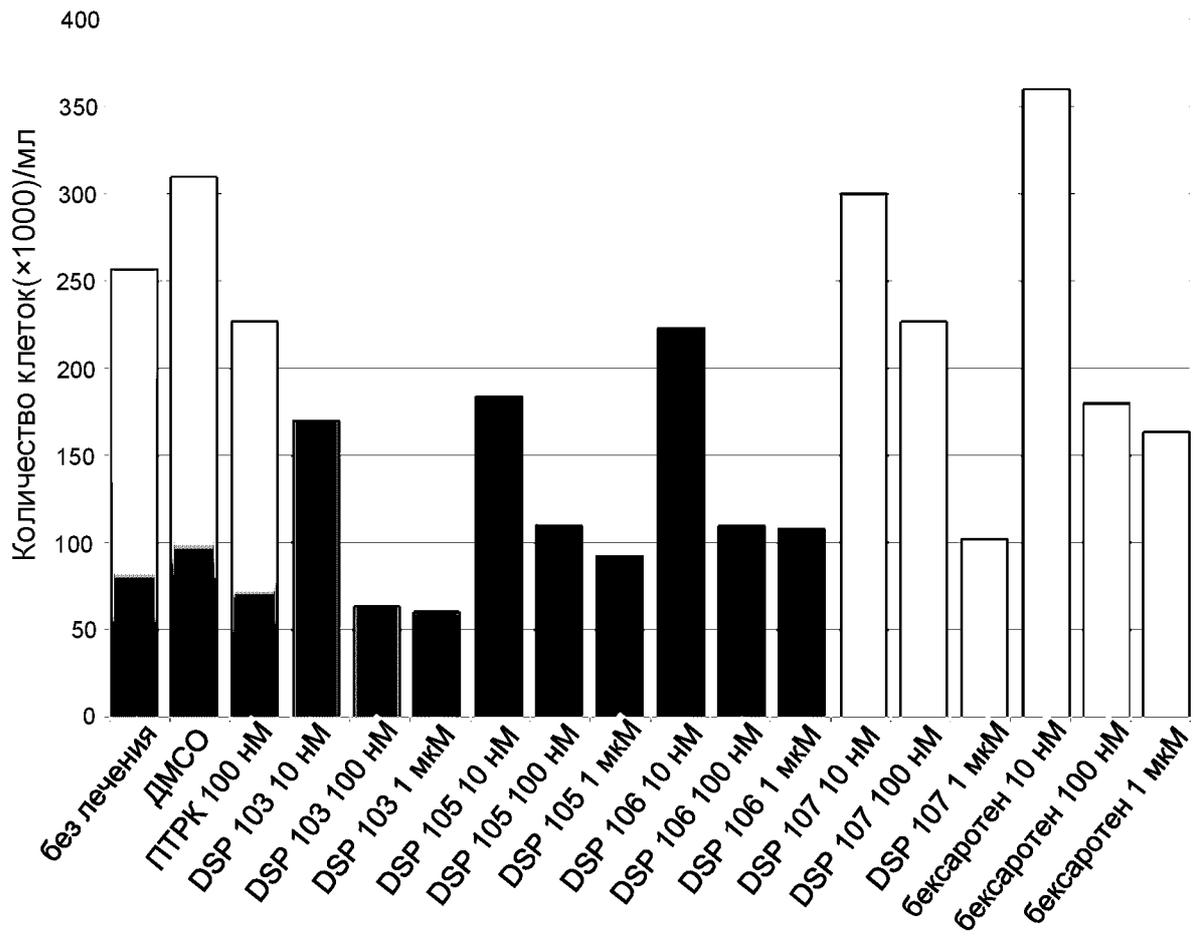
Фигура 2



Фигура 3



Фигура 4



Фигура 5

