

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(21) 202290177 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки  
2022.04.20

(51) Int. Cl. *A61P 35/00* (2006.01)  
*C07D 405/10* (2006.01)  
*A61K 31/397* (2006.01)

(22) Дата подачи заявки  
2020.07.22

---

(54) СЕЛЕКТИВНЫЙ ДЕГРАДАТОР РЕЦЕПТОРОВ ЭСТРОГЕНА

---

(31) 201921029554

(72) Изобретатель:

(32) 2019.07.22

Пал Ранджан Кумар, Саманта

(33) IN

Бисваджит, Арадхия Джейрадж

(86) PCT/IB2020/056914

Дилипбхай, Патхак Сандип

(87) WO 2021/014386 2021.01.28

Панкаджкумар, Праджапати Каушик

(71) Заявитель:

Дханджибхай, Панчал Бхавеш

САН ФАРМА ЭДВАНСТ РИСЕРЧ  
КОМПАНИ ЛИМИТЕД (IN)

Моханбхай, Читгури Тринадха Рао  
(IN)

(74) Представитель:

Нилова М.И. (RU)

---

(57) Селективный деградатор рецепторов эстрогена (SERD), соединение 3-(3,5-дифторфенил)-2-[4-[(E)-3-[3-(фторметил)азетидин-1-ил]проп-1-енил]фенил]-4-метил-2Н-хромен-7-ол и его S-энантиомер, (2S)-3-(3,5-дифторфенил)-2-[4-[(E)-3-[3-(фторметил)азетидин-1-ил]проп-1-енил]фенил]-4-метил-2Н-хромен-7-ол, или их фармацевтически приемлемые соли. Также предусмотрены способы их получения. Также предусмотрено применение этих соединений для лечения заболеваний, которые связаны с модуляцией рецепторов эстрогена, таких как ER-положительный рак молочной железы.

---

A1

202290177

202290177

A1

# СЕЛЕКТИВНЫЙ ДЕГРАДАТОР РЕЦЕПТОРОВ ЭСТРОГЕНА

## Родственные заявки

Настоящая заявка испрашивает приоритет по предварительной заявке на патент Индии № 201921029554, поданной 22 июля 2019 г., содержание которой настоящим включено посредством ссылки во всей своей полноте.

## Область техники изобретения

Настоящее изобретение относится к селективному деградатору рецепторов эстрогена (SERD), соединению, представляющему собой 3-(3,5-дифторфенил)-2-[4-[(*E*)-3-[3-(фторметил)азетидин-1-ил]проп-1-енил]фенил]-4-метил-2*H*-хромен-7-ол и его *S* энантиомеру, представляющему собой (2*S*)-3-(3,5-дифторфенил)-2-[4-[(*E*)-3-[3-(фторметил)азетидин-1-ил]проп-1-енил]фенил]-4-метил-2*H*-хромен-7-ол, или их фармацевтически приемлемым солям. В настоящем изобретении дополнительно предусмотрены способы их получения. Настоящее изобретение также относится к применению этих соединений и связанных способов для лечения заболеваний, которые связаны с модуляцией рецептора эстрогена (ER), таких как ER-положительный рак молочной железы.

## Предпосылки создания изобретения

Эндогенный эстроген 17 $\beta$ -эстрадиол (E2) проявляет широкое разнообразие типов биологической активности в репродуктивной системе, развитии и обновлении костной ткани и сердечно-сосудистой системе, а также центральной нервной системе посредством взаимодействий между рецепторами эстрогена (ER). Было обнаружено, что ER характеризуется двумя изоформами: ER- $\alpha$  и ER- $\beta$ . Была хорошо установлена связь между эстрогеном и ростом и развитием опухоли при раке молочной железы.

На практике применяют ряд стратегий для подавления действия эндогенного эстрогена при эстроген-рецептор-положительном раке молочной железы. Таковые включают селективные модуляторы ER (SERM), такие как тамоксифен, который действует в качестве селективного тканеспецифического антагониста ER в молочной железе; селективные деградаторы ER (SERD), такие как фулвестрант, который стимулирует функциональный цикл ER; и ингибиторы ароматазы (AI), такие как эксеместан (стероидный), анастрозол и летрозол (нестероидный), которые

ингибируют биосинтез эстрогена, и их преимущественно применяют для женщин в период постменопаузы с ER-положительным раком молочной железы. К сожалению, многие женщины, страдающие раком молочной железы, изначально хорошо отвечают на терапию тамоксифеном или AI, но у них развивается устойчивость в течение некоторого времени на протяжении лечения. Существуют данные о том, что при резистентной форме рака молочной железы способствующие росту сигнальные пути, начинающиеся от рецепторов эстрогена, все еще играют значительную роль. В последнее время увеличилось количество клинических данных о том, что последующее лечение с помощью AI способствует развитию устойчивости вследствие мутаций в лигандсвязывающем домене ER- $\alpha$ , что делает его конститутивно активным даже в отсутствие лиганда, что приводит к устойчивости.

Fanning сообщил, что наиболее распространенные точечные мутации ER- $\alpha$  представляли собой Y537S и D538G, тогда как несколько других идентифицировали со значительно сниженной частотой. Важно то, что исследования на основе клеток рака молочной железы показали, что мутации Y537S и D538G предоставляли независимую от гормона активацию ER- $\alpha$  и снижали ингибирующую активность и эффективность клинически назначенных SERM и SERD (Fanning *et al.* eLife 2016; 5:e12792).

В настоящее время фулвестрант рассматривается как первый в своей группе SERD. К сожалению, значительные фармацевтические недостатки фулвестранта, а именно его необходимость во внутримышечной инъекции большого объема, его плохая растворимость и отсутствие пероральной биодоступности ограничивает его широкое применение. Следовательно, разработка перорально биодоступного ER-антагониста, особенно такого с разрушающими свойствами ER, будет полезна для пациентов, у которых развилась устойчивость к доступным в настоящее время видам терапии, направленным на активность ER. В последнее время было разработано несколько новых SERD, которые в настоящее время проходят различные фазы клинических испытаний, например, SAR-439859 (фаза II), LSZ-102 (фаза I), AZD-9496 (фаза II), GDC-810 (в настоящее время прекращено), GDC-927 (в настоящее время прекращено), и другие. Многие нестероидные антагонисты ER описаны в уровне техники. Например, в патентах США №№ US5395842 и US6060503 раскрыты антиэстрогенные соединения и композиции.

В патентах США №№ 5389646, 5407947; европейском патенте № 0470310B1 и публикации WIPO № WO 99/02512A1 раскрыты бензопирановые соединения, применимые для лечения или предупреждения состояний, модулируемых посредством рецептора эстрогена.

В заявке на патент США № 2004/0034017 (принадлежащей Schering Aktiengesellschaft) раскрыты производные 4-фторалкил-2*H*-бензопирана в качестве антиэстрогенов.

В публикациях WIPO №№ WO 2011/156518A2 и WO 2013/090829A1 (обе принадлежащие Aragon Pharmaceuticals Inc.) раскрыт большой род производных 2*H*-хромена в качестве модуляторов рецепторов эстрогена.

В WO 2013/090836A1 (принадлежащей Aragon pharmaceuticals, Inc.) раскрыты производные 2*H*-хромена со фторированным азетидиновым или пирролидиновым кольцом в боковой цепи в качестве модуляторов рецепторов эстрогена/деградаторов ER.

В WO 2014/205136A1 и WO 2014/205138A1 (обе принадлежащие Seragon pharmaceuticals, Inc.) раскрыты производные 4-метил-2*H*-хромена и его стереоизомеры со фторметилазетидиновой группой в боковой цепи в качестве модуляторов рецепторов эстрогена/деградаторов ER.

В WO 2016/097073A1 (принадлежащей F. Hoffmann-La Roche AG/ Genentech, Inc.) раскрыты производные 2*H*-хромена со фторметилазетидиновой группой или фторметилпирролидиновой группой в боковой цепи в качестве модуляторов рецепторов эстрогена/деградаторов ER.

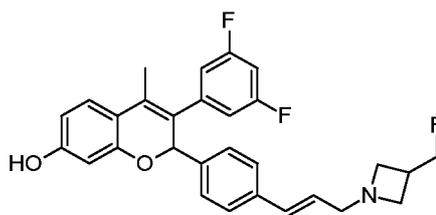
В WO 2016/189011A1 (принадлежащей F. Hoffmann-La Roche AG/ Genentech, Inc.) раскрыты производные 2*H*-хромена со фторметилазетидиновой или фторметилпирролидиновой группами в боковой цепи в качестве модуляторов рецепторов эстрогена/деградаторов ER.

В WO 2013/090921A1 и WO 20142/03132A1 (обе принадлежащие Olema Pharmaceuticals, Inc.) раскрыты бензопирановые производные с метилпирролидином в боковой цепи в качестве антиэстрогенов.

В WO 2016/174551A1 (принадлежащей Pfizer Inc.) раскрыты производные 2H-хромена с *N*-алкилированным азетидином в боковой цепи в качестве антиэстрогенов.

### Сущность изобретения

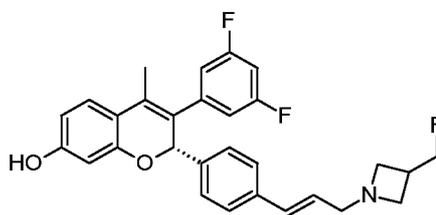
В настоящем изобретении предусмотрено соединение 3-(3,5-дифторфенил)-2-[4-[(*E*)-3-[3-(фторметил)азетидин-1-ил]проп-1-енил]фенил]-4-метил-2H-хромен-7-ол, представленное формулой I,



формула I,

или его фармацевтически приемлемая соль.

Также в настоящем изобретении предусмотрено соединение (2*S*)-3-(3,5-дифторфенил)-2-[4-[(*E*)-3-[3-(фторметил)азетидин-1-ил]проп-1-енил]фенил]-4-метил-2H-хромен-7-ол, представленное формулой Ia,



формула Ia,

или его фармацевтически приемлемая соль.

Соединения по настоящему изобретению представляют собой селективные деградаторы рецепторов эстрогена, и их можно применять для лечения заболеваний, которые связаны с модуляцией ER.

### Терминология

Термин «*фармацевтически приемлемая соль*», применяемый в данном документе, включает один или более типов солей присоединения кислот, образованных с органическими либо неорганическими кислотами. Подходящие фармацевтически приемлемые соли соединений, раскрытых в данном документе, могут включать без ограничения соли присоединения кислот, которые могут

представлять собой соли неорганических кислот, таких как хлористоводородная кислота, бромистоводородная кислота и ортофосфорная кислота, или органических кислот, таких как, например, уксусная кислота, бензолсульфоновая кислота, метансульфоновая кислота, бензойная кислота, лимонная кислота, гликолевая кислота, молочная кислота, фумаровая кислота, янтарная кислота, адипиновая кислота, пимелиновая кислота, субериновая кислота, азелаиновая кислота, яблочная кислота, винная кислота, и аминокислот, таких как глутаминовая кислота или аспарагиновая кислота.

Термин «*эффективное количество*», применяемый в данном документе, относится к количеству соединения, которое является достаточным при введении(введениях) субъекту однократной или многократных доз, для излечения, облегчения, снижения или частичного устранения клинического проявления данного заболевания или состояния и его осложнений сверх ожидаемых в отсутствие такого лечения. Таким образом, результат может представлять собой снижение и/или облегчение признаков, симптомов или причин заболевания, или любое другое требуемое изменение биологической системы. Следует понимать, что «*терапевтически эффективное количество*» может варьировать от субъекта к субъекту в зависимости от возраста, веса, общего состояния субъекта, состояния, которое подвергается лечению, тяжести состояния, которое подвергается лечению, и заключения лечащего врача.

Термин «*лечение*», применяемый в данном документе, относится к полному или частичному излечению, облегчению, смягчению, улучшению, снижению, отсрочке начала, подавлению прогрессирования, снижению тяжести и/или снижению частоты одного или более симптомов или признаков конкретного заболевания, расстройства и/или состояния.

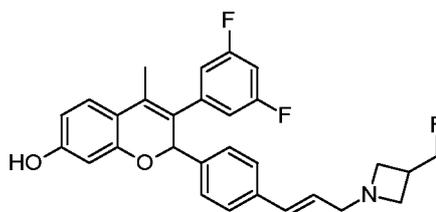
Человек, нуждающийся в способах, или соединениях, или вариантах лечения, раскрытых в данном документе, представляет собой человека, который страдает конкретным заболеванием, расстройством и/или состояниями, описанными в данном документе, либо подвержен признанному риску, например, по медицинскому диагнозу, развитию этого конкретного заболевания, расстройства и/или состояния.

Краткое описание графических материалов

Фигура 1. Эффективность соединения формулы I и соединения формулы Ia *in-vivo* в ксенотрансплантатах мышей MCF7-Y537S.

### Подробное описание изобретения

Ранее настоящий заявитель подал заявку на патент, опубликованную как публикация WIPO № 2017/072792A1, охватывающую производные 2H-хромена с гетероциклическим кольцом в боковой цепи в качестве антагонистов/деградаторов ER. Авторы настоящего изобретения в стремлении дополнительно разработать ER-антагонист с лучшей пероральной биодоступностью, особенно с разрушающими ER свойствами, неожиданно обнаружили, что соединение формулы I с 7-гидроксихроменовым фрагментом и боковой цепью азетидинового кольца в структуре демонстрирует значительную деградацию рецепторов эстрогена. Дополнительно было обнаружено, что *S*-стереоизомер соединения формулы I являлся значительно более активным, чем *R*-изомер. Более того, было неожиданно обнаружено, что *S*-изомер соединения формулы I демонстрирует фармакокинетические свойства, что делает его намного более эффективным по сравнению с *R*-изомером. Соответственно, в одном аспекте в настоящем изобретении предусмотрено соединение 3-(3,5-дифторфенил)-2-[4-[(*E*)-3-[3-(фторметил)азетидин-1-ил]проп-1-енил]фенил]-4-метил-2H-хромен-7-ол, представленное формулой I,

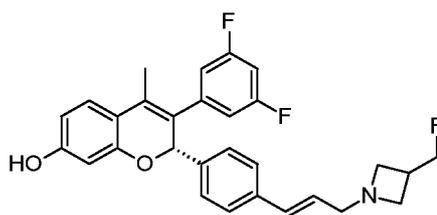


формула I,

или его фармацевтически приемлемая соль.

Когда авторы настоящего изобретения провели хиральное разделение соединения формулы I на его энантиомеры, было неожиданно обнаружено, что '*S*'-энантиомер превосходит '*R*'-энантиомер с точки зрения как его активности *in-vitro* в анализе в отношении ингибирования роста MCF-7/анализе деградации ER- $\alpha$ , так и в отношении его фармакокинетического профиля. Соответственно, во втором аспекте в настоящем изобретении предусмотрено соединение (2*S*)-3-(3,5-дифторфенил)-2-[4-

[(*E*)-3-[3-(фторметил)азетидин-1-ил]проп-1-енил]фенил]-4-метил-2*H*-хромен-7-ол, представленное формулой Ia,

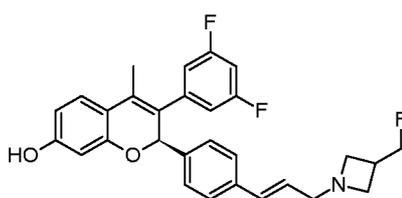


формула Ia,

и/или его фармацевтически приемлемая соль.

Один аспект по настоящему изобретению, следовательно, представляет собой композицию, в которой по меньшей мере 75% общего количества энантимеров формулы I, которые присутствуют в композиции, представляют собой *S*-энантиомер. В определенных вариантах осуществления эта процентная доля может составлять по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 99% и 100% энантимеров формулы I, которые присутствуют, представляют собой *S*-энантиомер. В другом варианте осуществления композиция не содержит *R*-энантиомер формулы I.

В другом аспекте в настоящем изобретении предусмотрено соединение формулы Ia или его фармацевтически приемлемая соль, которые по сути не содержат соединения формулы Ib,



формула Ib

Термин «по сути не содержит соединения формулы Ib» относится к содержанию соединения формулы Ib, которое составляет менее чем 25%, менее чем 20%, менее чем 15%, менее чем 10%, менее чем 9%, менее чем 8%, менее чем 7%, менее чем 6%, менее чем 5%, менее чем 4%, менее чем 3%, менее чем 2%, менее чем 1%, менее чем 0,9%, менее чем 0,8%, менее чем 0,7%, менее чем 0,6%, менее чем 0,5%, менее чем 0,4%, менее чем 0,3%, менее чем 0,2%, менее чем 0,1%, менее чем

0,09%, менее чем 0,05% или менее чем 0,01% вес/вес по отношению к соединению формулы Ia, или соединение формулы Ib отсутствует.

Таким образом, в одном варианте осуществления в настоящем изобретении предусмотрено соединение формулы Ia или его фармацевтически приемлемая соль, где содержание соединения формулы Ib составляет менее чем 25%, менее чем 20%, менее чем 15%, менее чем 10%, менее чем 5%, менее чем 1%, менее чем 0,5%, менее чем 0,1%, менее чем 0,05%, менее чем 0,01% вес/вес или отсутствует по отношению к соединению формулы Ia.

В другом варианте осуществления в настоящем изобретении предусмотрено соединение формулы Ia или его фармацевтически приемлемая соль, где энантиомерное соотношение соединения формулы Ia к соединению формулы Ib составляет более чем 75:25, более чем 80:20, более чем 85:15, более чем 90:10, более чем 95:5, более чем 96:4, более чем 97:3, более чем 98:2, более чем 99:1 или составляет 100:0.

В другом варианте осуществления в настоящем изобретении предусмотрено соединение формулы Ia или его фармацевтически приемлемая соль, где энантиомерное соотношение соединения формулы Ia к соединению формулы Ib составляет более чем 80:20. В другом варианте осуществления в настоящем изобретении энантиомерное соотношение соединения формулы Ia составляет более чем 85:15. В другом варианте осуществления в настоящем изобретении энантиомерное соотношение соединения формулы Ia составляет более чем 90:10. В другом варианте осуществления в настоящем изобретении энантиомерное соотношение соединения формулы Ia составляет более чем 95:5. В другом варианте осуществления в настоящем изобретении энантиомерное соотношение соединения формулы Ia составляет более чем 96:4. В другом варианте осуществления в настоящем изобретении энантиомерное соотношение соединения формулы Ia составляет более чем 97:3. В другом варианте осуществления в настоящем изобретении энантиомерное соотношение соединения формулы Ia составляет более чем 98:2. В другом варианте осуществления в настоящем изобретении энантиомерное соотношение соединения формулы Ia составляет более чем 99:1. В другом варианте

осуществления энантиомерное соотношение соединения формулы Ia составляет 100:0, т. е. соединение Ib (*R*-энантиомер) отсутствует.

Настоящее изобретение также включает пролекарства или дейтерированные производные соединения формулы I или формулы Ia.

Соединения по настоящему изобретению, описанные в данном документе, представляют собой ER-антагонисты, особенно с разрушающими ER свойствами, и, следовательно, считается, что они являются применимыми в качестве лекарственных препаратов, в частности для лечения заболеваний, которые являются ER-зависимыми или ER-опосредованными, такие как рак, выбранный из без ограничения рака молочной железы, рака яичника, рака головного мозга и рака эндометрия.

Учитывая центральную роль ER- $\alpha$  в развитии и прогрессировании рака молочной железы, соединения по настоящему изобретению могут являться применимыми в лечении рака молочной железы в отдельности либо в комбинации с другим средством, в том числе без ограничения: ингибиторами ароматазы (такими как анастрозол, летрозол и т. п.), SERM (такими как тамоксифен, ралоксифен и т. п.), антиэстрогенами (такими как фулвестрант и т. п.), агонистами люлиберина (LH-RH) (такими как лейпролид и т. п.), ингибиторами CDK4/6 (такими как палбоциклиб и т. п.) или другими химиотерапевтическими средствами, в том числе антрациклинами, препаратами платины, алкилирующими средствами мустаргена и т. п.

Таким образом, в другом аспекте в настоящем изобретении предусмотрен способ лечения ER-зависимого или ER-опосредованного заболевания или состояния у человека, нуждающегося в этом, включающий введение ему эффективного количества соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли.

В другом варианте осуществления в настоящем изобретении предусмотрен способ лечения ER-зависимого или ER-опосредованного заболевания или состояния у человека, нуждающегося в этом, включающий введение ему эффективного количества соединения формулы Ia или его фармацевтически приемлемой соли.

В другом варианте осуществления в настоящем изобретении предусмотрен способ лечения рака, выбранного из рака молочной железы, рака эндометрия, рака головного мозга и рака яичника, у человека, нуждающегося в этом, включающий

введение ему эффективного количества соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли.

В другом варианте осуществления в настоящем изобретении предусмотрен способ лечения рака, выбранного из рака молочной железы, рака эндометрия, рака головного мозга и рака яичника, у человека, нуждающегося в этом, включающий введение ему эффективного количества соединения формулы Ia или его фармацевтически приемлемой соли.

В другом варианте осуществления в настоящем изобретении предусмотрен способ лечения рака молочной железы, включающий введение эффективного количества соединения формулы I или соединения формулы Ia или их фармацевтически приемлемой соли.

### **Фармацевтическая композиция**

Соединения, раскрытые в данном документе, можно составлять в композицию, которая дополнительно содержит подходящие фармацевтически приемлемые носители, в том числе вспомогательные вещества и другие соединения, которые облегчают введения соединения субъекту. Фармацевтические композиции по настоящему изобретению можно составлять обычным образом с применением одного или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ.

Фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества могут включать компоненты, такие как разбавители, разрыхлители, связывающие вещества, смазывающие вещества, скользящие вещества, полимеры, покрывающие средства, растворители, соразтворители, консерванты, смачивающие средства, уплотняющие средства, противовспенивающие средства, подсластители, ароматизирующие вещества, антиоксиданты, красители, солюбилизаторы, смягчители, диспергирующие средства и т. п. Соединения по настоящему изобретению можно составлять в форме пилюль, таблеток, таблеток, покрытых оболочкой, капсул, порошка, гранул, пеллет, пластырей, имплантатов, пленок, жидкостей, мягких лекарственных форм, гелей, аэрозолей, эмульсий, эликсиров и т. п. Такие фармацевтические композиции и способы их получения описаны, например, в Remington: The Science and Practice of Pharmacy (D. B. Troy, Editor, 21st Edition, Lippincott, Williams & Wilkins, 2006), содержание которой включено в данный документ посредством ссылки во всей своей

полноте. В определенных вариантах осуществления соединения и композиции, описанные в данном документе, можно вводить перорально, парентерально, внутримышечно, трансдермально или внутривенно.

Таким образом, в одном варианте осуществления в настоящем изобретении предусмотрена фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы I, или соединение формулы Ia, или их фармацевтически приемлемую соль с фармацевтически приемлемым носителем, разбавителем или вспомогательным веществом.

Подходящие дозы соединений для применения в лечении заболеваний, описанных в данном документе, могут определить специалисты в соответствующей области техники. Терапевтические дозы, как правило, идентифицируются посредством исследования с целью определения оптимальной дозы у людей на основе предварительных данных, полученных из исследований на животных. Дозы должны являться достаточными для получения требуемого терапевтического эффекта, не вызывая нежелательных побочных эффектов. Способ введения, лекарственные формы и подходящие фармацевтические вспомогательные вещества могут также понять и регулировать специалисты в данной области техники.

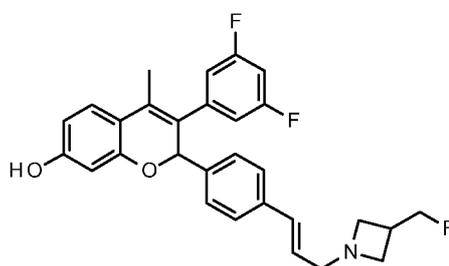
Настоящее изобретение дополнительно подробно проиллюстрировано со ссылкой на следующие примеры. Следует понимать, что примеры в данном документе являются лишь иллюстративными и не ограничивают объем настоящего изобретения или формулы изобретения, прилагаемых к данному документу.

### **Способ получения**

Соединение формулы I, соединение формулы Ia и их тесно связанные аналоги получали, как описано ниже. Все растворители и реагенты применяли, как получено из коммерческих ресурсов, если не указано иное. Спектры  $^1\text{H}$ -ЯМР были записаны с помощью спектрометра Bruker<sup>®</sup>, работающего при 500 МГц в дейтерированном DMSO.

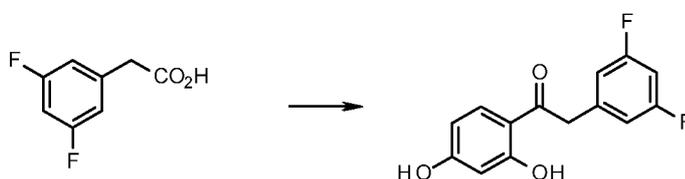
Соединение формулы I или соединение формулы Ia можно превратить в их соли с помощью способов, известных из уровня техники, в том числе, например, растворения соединения формулы I или формулы Ia в подходящем растворителе и обработки его с помощью подходящей кислоты.

Пример 1. Получение 3-(3,5-дифторфенил)-2-{4-[(E)-3-(3-фторметилазетидин-1-ил)пропенил]фенил}-4-метил-2H-хромен-7-ола (соединение формулы I)



Формула I

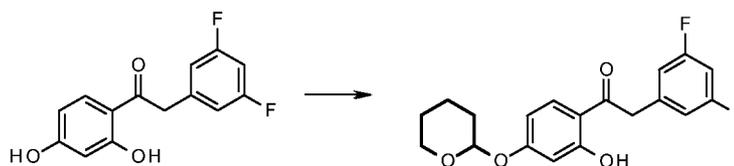
Стадия I. Получение 2-(3,5-дифторфенил)-1-(2,4-дигидроксифенил)этанона



Оксалил хлорид (5,98 мл, 0,070 моль) добавляли по каплям к перемешиваемому раствору 3,5-дифторфенилуксусной кислоты (10 г, 0,058 моль) и *N,N*-диметилформамида (0,5 мл) в дихлорметане (100 мл) при комнатной температуре и перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении при 30-35°C и затем растворяли в дихлорметане (20 мл). Полученный в результате раствор добавляли к перемешиваемому раствору резорцина (9,58 г, 0,087 моль) и хлорида алюминия (11,60 г, 0,087 моль) в дихлорметане (80 мл) при 0-5 C и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Реакцию медленно гасили раствором 2*N*-хлористоводородной кислоты (120 мл) при 0-5°C и перемешивали в течение 1 ч. при такой же температуре. Твердое вещество фильтровали и последовательно промывали водой и *n*-гексаном. Полученное твердое вещество высушивали под вакуумом с получением 2-(3,5-дифторфенил)-1-(2,4-дихлорфенил)этанона.

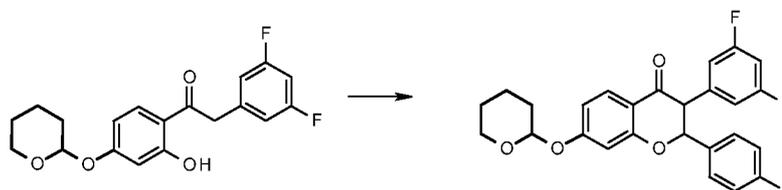
Стадия II. Получение 2-(3,5-дифторфенил)-1-[2-гидрокси-4-(тетрагидропиран-2-илокси)фенил]этанона

13



3,4-Дигидро-2*H*-пиран (45,58 мл, 0,50 моль) добавляли к перемешиваемому раствору 2-(3,5-дифторфенил)-1-(2,4-дигидроксифенил)этанона (44,0 г, 0,167 моль) и *n*-толуолсульфоната пиридиния (6,28 г, 0,025 моль) в дихлорметане (880 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов и гасили водным насыщенным раствором бикарбоната натрия. Отделяли органический слой и водный слой снова экстрагировали дихлорметаном. Объединенный органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенной массы, которую перемешивали в смеси *n*-гексан:этилацетат (95:5) при комнатной температуре и фильтровали с получением 2-(3,5-дифторфенил)-1-[2-гидрокси-4-(тетрагидропиран-2-илокси)-фенил]этанона.

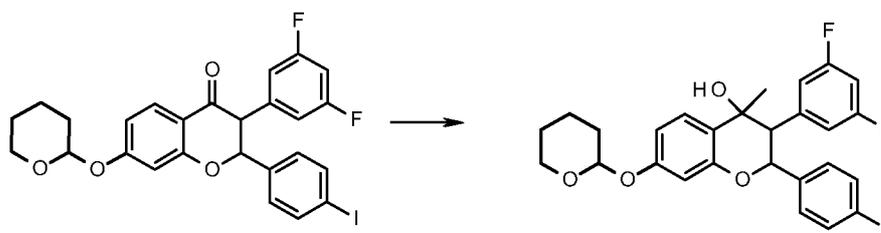
Стадия III. Получение 3-(3,5-дифторфенил)-2-(4-йодфенил)-7-(тетрагидропиран-2-илокси)хроман-4-она



1,8-Диазабицикло(5.4.0)ундец-7-ен (DBU, 0,055 г, 0,00036 моль) добавляли к перемешиваемой взвеси 2-(3,5-дифторфенил)-1-[2-гидрокси-4-(тетрагидропиран-2-илокси)-фенил]этанона (0,5 г, 0,0014 моль); 4-йодобензальдегида (0,37 г, 0,0016 моль) и пиперидина (0,03 г, 0,00036 моль) в изопропиловом спирте (10 мл). Реакционную смесь нагревали при 90-95°C в течение 3 часов. Растворитель удаляли при пониженном давлении с получением 3-(3,5-дифторфенил)-2-(4-йодфенил)-7-(тетрагидропиран-2-илокси)хроман-4-она.

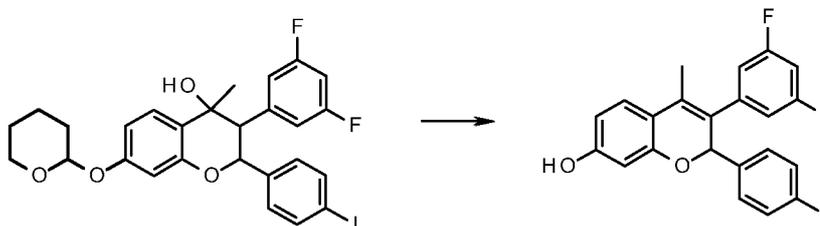
Стадия IV. Получение 3-(3,5-дифторфенил)-2-(4-йодфенил)-4-метил-7-(тетрагидропиран-2-илокси)хроман-4-ола

14



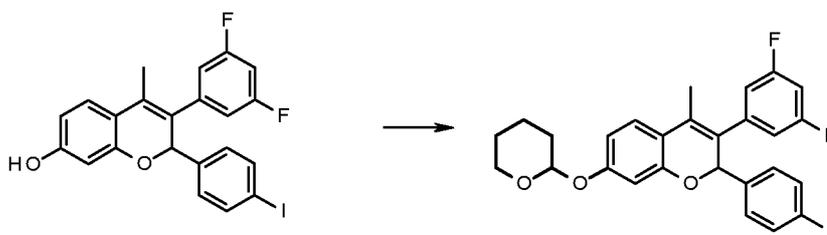
Хлорметилмагний (3М) в тетрагидрофуране (THF, 1,6 мл) добавляли к перемешиваемому раствору 3-(3,5-дифторфенил)-2-(4-йодфенил)-7-(тетрагидропиран-2-илокси)-хроман-4-она (0,8 г, 0,0014 моль) в безводном THF (12 мл) при 20-25°C и перемешивали в течение 1 часа. Реакционную смесь гасили водным насыщенным раствором хлорида аммония при 0-5°C, а затем водой. Отделяли органический слой и водный слой снова экстрагировали этилацетатом. Объединенный органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия и растворитель удаляли под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения.

Стадия V. Получение 3-(3,5-дифторфенил)-2-(4-йодфенил)-4-метил-2H-хромен-7-ола



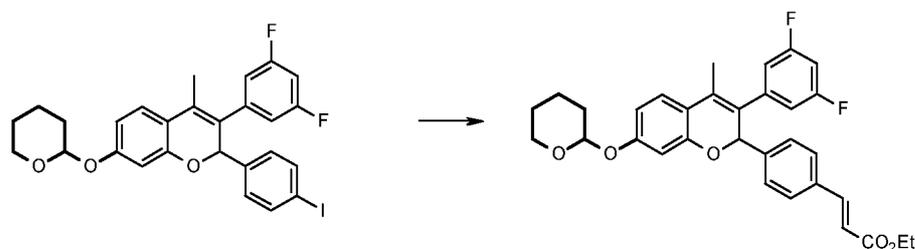
Раствор концентрированной серной кислоты (0,22 мл, 0,0042 моль) в метаноле (2 мл) добавляли к перемешиваемому раствору 3-(3,5-дифторфенил)-2-(4-йодфенил)-4-метил-7-(тетрагидропиран-2-илокси)-хроман-4-ола (0,8 г, 0,0014 моль) в метаноле (10 мл) и нагревали при 65-70°C в течение 3 часов. Реакционную смесь охлаждали до 0-5°C. Насыщенный раствор бикарбоната натрия добавляли к вышеуказанной реакционной смеси и экстрагировали этилацетатом. Объединенный органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия и растворитель удаляли под вакуумом с получением неочищенной массы, которую очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, толуол:этилацетат (97:3)) с получением указанного в заголовке соединения.

Стадия VI. Получение 3-(3,5-дифторфенил)-2-(4-йодфенил)-4-метил-7-(тетрагидропиран-2-илокси)-2H-хромена



3,4-Дигидро-2H-пиран (10,34 мл, 0,113 моль) добавляли к перемешиваемому раствору 3-(3,5-дифторфенил)-2-(4-йодфенил)-4-метил-2H-хромен-7-ола (18 г, 0,038 моль) и *p*-толуолсульфоната пиридиния (1,42 г, 0,0057 моль) в дихлорметане (200 мл) при комнатной температуре и перемешивали в течение 16 ч. Реакционную смесь гасили насыщенным раствором бикарбоната натрия. Отделяли органический слой и водный слой экстрагировали дихлорметаном. Объединенный органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия и растворитель удаляли под вакуумом с получением неочищенной массы, которую очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, толуол) с получением указанного в заголовке соединения.

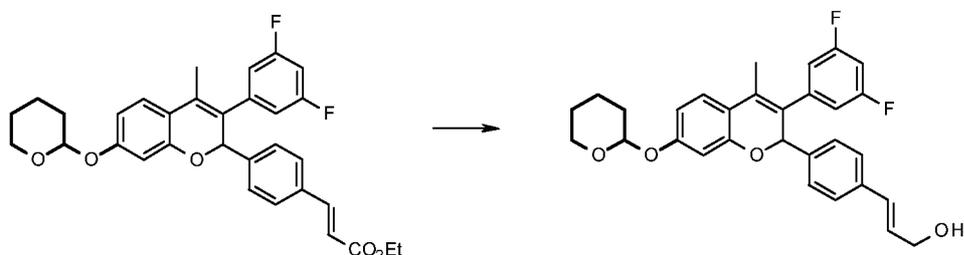
Стадия VII. Получение сложного этилового эфира (*E*)-3-{4-[3-(3,5-дифторфенил)-4-метил-7-(тетрагидропиран-2-илокси)-2H-хромен-2-ил]фенил}акриловой кислоты



Этилацетат (0,23 г, 0,0022 моль) добавляли к перемешиваемому раствору 3-(3,5-дифторфенил)-2-(4-йодфенил)-4-метил-7-(тетрагидропиран-2-илокси)-2H-хромена (0,25 г, 0,00045 моль) и триэтиламина (0,37 мл, 0,0027 моль) в *N*-метил-2-пирролидоне (2 мл) с последующим добавлением Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0,003 г, 0,000044 моль) при комнатной температуре. Полученную в результате реакцию смесь нагревали при 95°C в течение 1 часа. Добавляли воду к реакционной смеси и продукт экстрагировали этилацетатом. Объединенный органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия и растворитель удаляли под вакуумом с получением неочищенной массы, которую очищали с помощью колоночной

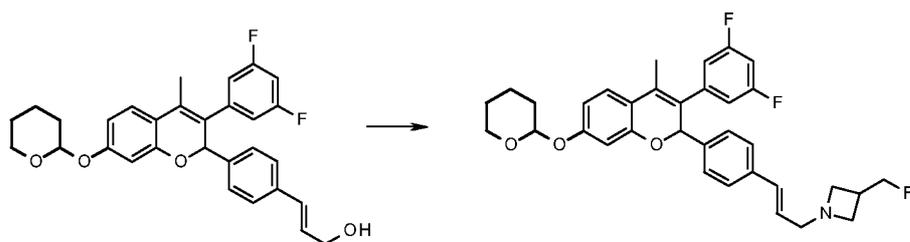
хроматографии (силикагель, н-гексан:этилацетат (85:15)) с получением указанного в заголовке соединения.

Стадия VIII. Получение (E)-3-{4-[3-(3,5-дифторфенил)-4-метил-7-(тетрагидропиран-2-илокси)-2H-хромен-2-ил]фенил}проп-2-ен-1-ола



Раствор диизобутилалюминийгидрида (20%) в толуоле (0,56 мл, 0,00079 моль) добавляли к перемешиваемому раствору сложного этилового эфира (E)-3-{4-[3-(3,5-дифторфенил)-4-метил-7-(тетрагидропиран-2-илокси)-2H-хромен-2-ил]фенил}акриловой кислоты (0,14 г, 0,00026 моль) в толуоле (5,6 мл) при -30°C и перемешивали в течение 45 мин. при температуре от -20 до -25°C. Раствор (5 мл) метанола (0,5 мл) и виннокислого натрия-калия (20%) по каплям добавляли при -20°C. Реакционную смесь доводили до комнатной температуры и обрабатывали с помощью воды при комнатной температуре. Отделяли органический слой и водный слой экстрагировали дихлорметаном. Объединенный органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия и растворитель удаляли при пониженном давлении с получением неочищенной массы, которую очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, н-гексан:этилацетат (60:40)) с получением указанного в заголовке соединения.

Стадия IX. 1-((E)-3-{4-[3-(3,5-Дифторфенил)-4-метил-7-(тетрагидропиран-2-илокси)-2H-хромен-2-ил]фенил}аллил)-3-фторметилазетидин

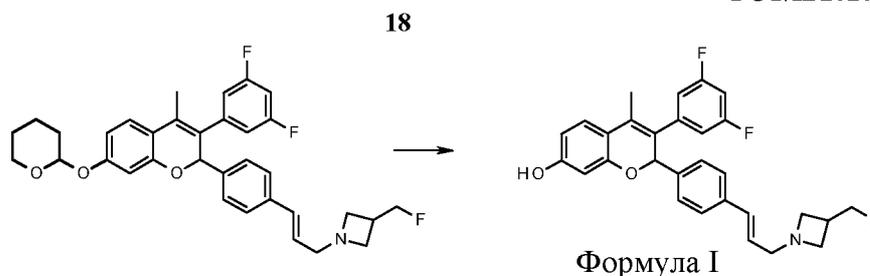


Йод (1,02 г, 0,0041 моль) добавляли порциями к перемешиваемому раствору трифенилфосфина (1,07 г, 0,0041 моль) и имидазола (0,31 г, 0,0045 моль) в

дихлорметане (10 мл) при 0-5°C. Реакционную смесь перемешивали при 0-5°C в течение 30 мин. Раствор (*E*)-3-{4-[3-(3,5-дифторфенил)-4-метил-7-(тетрагидропиран-2-илокси)-2*H*-хромен-2-ил]фенил}проп-2-ен-1-ола (1,0 г, 0,0020 моль) в дихлорметане (10 мл) добавляли при 0-5°C к этой реакционной смеси и перемешивали в течение 20 минут. Его медленно выливали в холодный раствор бикарбоната натрия и экстрагировали дихлорметаном. Объединенный органический слой последовательно промывали водным раствором метабисульфита натрия и солевым раствором. Органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия и растворитель удаляли под вакуумом с получением неочищенной массы. Смесь н-гексан:этилацетат (9:1) (20 мл) добавляли к вышеуказанной неочищенной массе и перемешивали в течение 30 мин. при комнатной температуре. Наконец, ее фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении при 35-38°C с получением неочищенной массы, которую снова перемешивали в смеси н-гексан:этилацетат (9:1) (10 мл) в течение 30 мин. Ее снова фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении при 35-38°C с получением 3-(3,5-дифторфенил)-2-[4-((*E*)-3-йодпропенил)фенил]-4-метил-7-(тетрагидропиран-2-илокси)-2*H*-хромена.

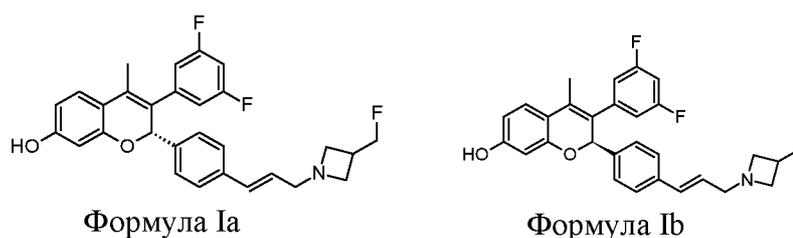
Триэтиламин (0,56 мл, 0,004 моль) добавляли к перемешиваемому раствору 3-фторметил-азетидин-гидрохлорида (0,38 г, 0,003 моль) в ацетонитриле (10 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 30 минут при комнатной температуре. Раствор 3-(3,5-дифторфенил)-2-[4-((*E*)-3-йодпропенил)фенил]-4-метил-7-(тетрагидропиран-2-илокси)-2*H*-хромена (1,2 г, 0,002 моль) в ацетонитриле (10 мл) добавляли к реакционной смеси при комнатной температуре и перемешивание продолжали в течение 45 минут. Добавляли воду к реакционной смеси и экстрагировали этилацетатом. Органический слой отделяли, высушивали над безводным сульфатом натрия и растворитель удаляли при пониженном давлении с получением неочищенной массы, которую очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, дихлорметан:метанол (97:3)) с получением указанного в заголовке соединения.

Стадия X. Получение 3-(3,5-дифторфенил)-2-{4-[(*E*)-3-(3-фторметилазетидин-1-ил)пропенил]фенил}-4-метил-2*H*-хромен-7-ола (формула I)



Раствор серной кислоты (0,75 мл, 0,014 моль) в метаноле (70 мл) добавляли к перемешиваемому раствору 1-((*E*)-3-{4-[3-(3,5-дифторфенил)-4-метил-7-(тетрагидропиран-2-илокси)-2*H*-хромен-2-ил]-фенил}аллил)-3-фторметил азетидина (7,6 г, 0,014 моль) в метаноле (20 мл) при 0-5°C. Реакционной смеси обеспечивали перемешивание в течение 30 минут при комнатной температуре. Насыщенный раствор бикарбоната натрия и воды добавляли при 0-5°C и экстрагировали дихлорметаном. Объединенный органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, дихлорметан:метанол (90:10)) с получением указанного в заголовке соединения.

**Пример 2. Получение (2*S*)-3-(3,5-дифторфенил)-2-[4-[(*E*)-3-[3-(фторметил)азетидин-1-ил]проп-1-енил]фенил]-4-метил-2*H*-хромен-7-ола (соединение формулы Ia) и (2*R*)-3-(3,5-дифторфенил)-2-[4-[(*E*)-3-[3-(фторметил)азетидин-1-ил]проп-1-енил]фенил]-4-метил-2*H*-хромен-7-ола (соединение формулы Ib)**



Энантиомеры из рацемической смеси примера 1 отделяли путем хиральной HPLC (колонка: Chiralcel<sup>®</sup> OD-H (250x30 мм, 5 мкм); подвижная фаза - н-гексан:этанол:диэтиламин 900:100:1), где сначала элюировали *R*-энантиомер (соединение формулы Ib), а затем требуемый *S*-энантиомер (соединение формулы Ia). Далее, определяли удельное оптическое вращение (SOR) соединения формулы Ia с применением следующих условий испытания:

концентрация: 1% вес/об. в ацетоне;

температура: 25°C;

источник света: натриевая лампа (линия D);

SOR соединения формулы Ia:  $[\alpha]_D^{25} = +224,40^\circ$ .

Определяли хиральную чистоту соединения формулы Ia с помощью HPLC в соответствии со следующими аналитическими условиями:

колонка: CHIRALCEL<sup>®</sup> OD-3 (250 x 4,6) мм 3 мкм

подвижная фаза: н-гексан/этанол/диэтиламин (90/10/0,1, об./об./об.)

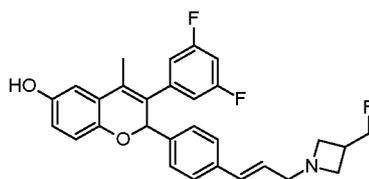
скорость потока: 1,0 мл/мин; температура колонки: 25°C; детектор: УФ:230 нм;

концентрация пробы: 0,5 мг/мл

разбавитель: подвижная фаза.

Хиральная чистота соединения формулы Ia = 99,69: 0,31 (*S*:*R*); относительное время удерживания (RRT) по отношению к соединению формулы Ib = приблизительно 1,1

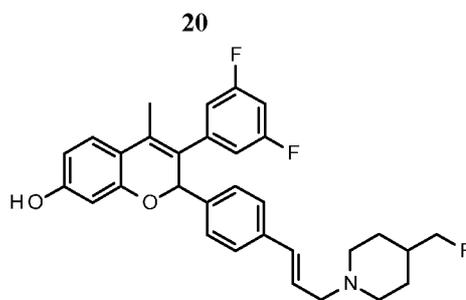
**Пример 3. Получение 3-(3,5-дифторфенил)-2-[4-[(*E*)-3-(3-(фторметил)азетидин-1-ил)проп-1-енил]фенил]-4-метил-2*H*-хромен-6-ола (соединение 2)**



Соединение 2

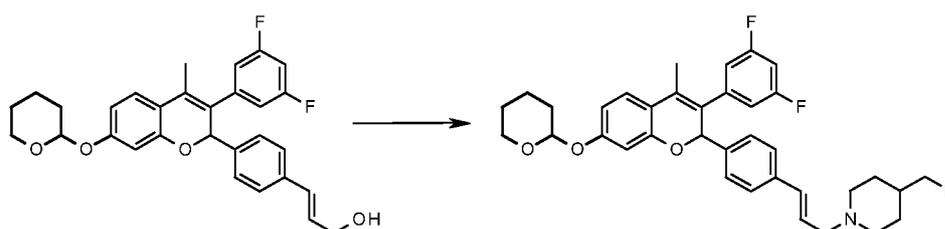
Рацемическое соединение 2 получали, следуя аналогичному способу примера 1 (стадия III - стадия X), где 2-(3,5-дифторфенил)-1-(2-гидрокси-5-тетрагидропиран-2-илокси-фенил)этанон применяют вместо 2-(3,5-дифторфенил)-1-[2-гидрокси-4-(тетрагидропиран-2-илокси)-фенил]этанона на стадии III.

**Пример 4. Получение 3-(3,5-дифторфенил)-2-{4-[(*E*)-3-(4-фторметилпиперидин-1-ил)пропенил]фенил}-4-метил-2*H*-хромен-7-ола (соединение 3)**



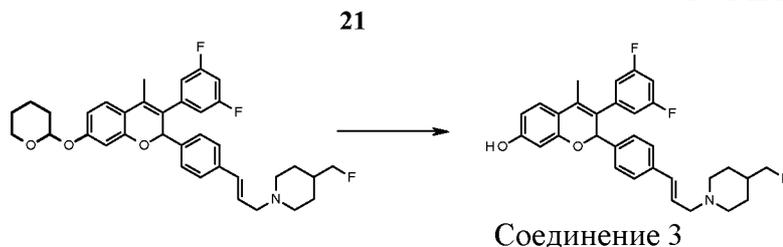
Соединение 3

Стадия I. 1-((*E*)-3-{4-[3-(3,5-Дифторфенил)-4-метил-7-(тетрагидропиран-2-илокси)-2*H*-хромен-2-ил]фенил}аллил)-4-фторметилпиперидин



Раствор метансульфонилхлорида (0,11 мл, 1,4 ммоль) в дихлорметане (1 мл) добавляли по каплям к перемешиваемому раствору (*E*)-3-{4-[3-(3,5-дифторфенил)-4-метил-7-(тетрагидропиран-2-илокси)-2*H*-хромен-2-ил]фенил}проп-2-ен-1-ола (0,57 г, 1,17 ммоль) и триэтиламина (0,24 мл, 1,75 ммоль) в дихлорметане (5 мл) при 0-5°C. Реакционную смесь дополнительно перемешивали при 0-5°C в течение 30 минут. Добавляли воду к реакционной смеси и отделяли органический слой. Водный слой экстрагировали дихлорметаном. Объединенный органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия и применяли для следующей стадии. Этот раствор добавляли к раствору триэтиламина (0,65 мл, 4,7 ммоль) и 4-фторметилпиперидин гидрохлорида (0,54 г, 3,5 ммоль) в ацетонитриле (6 мл) при 0-5 С. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 часов. Добавляли воду и смесь экстрагировали дихлорметаном. Объединенный органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенной массы, которую очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, метанол:дихлорметан (5:95)) с получением указанного в заголовке соединения.

Стадия II. 3-(3,5-Дифторфенил)-2-{4-[(*E*)-3-(4-фторметилпиперидин-1-ил)пропенил]фенил}-4-метил-2*H*-хромен-7-ола (соединение 3)



Раствор 1-((*E*)-3-{4-[3-(3,5-дифторфенил)-4-метил-7-(тетрагидропиран-2-илокси)-2*H*-хромен-2-ил]-фенил}аллил)-4-фторметилпиперидин (0,7 г, 1,18 ммоль) в смеси серной кислоты (0,07 мл) и метанола (5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 10 минут. Реакционную смесь подщелачивали насыщенным раствором бикарбоната натрия и экстрагировали дихлорметаном. Объединенный органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенной массы, которую очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, метанол:дихлорметан (8:92)) с получением указанного в заголовке соединения.

**Пример 5. Получение 3-(3,5-дифторфенил)-2-[4-[(*E*)-3-[(3*R*)-3-(фторметил)пирролидин-1-ил]проп-1-енил]фенил]-4-метил-2*H*-хромен-7-ола (соединение 4)**



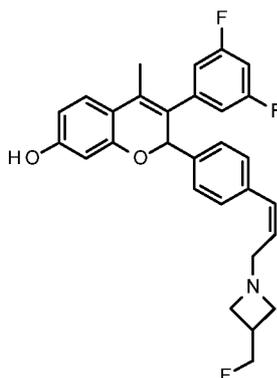
Соединение 4 получали, следуя аналогичному способу примера 4 с применением (3*R*)-3-(фторметил)пирролидин гидрохлорида вместо 4-фторметилпиперидин гидрохлорида на стадии I.

**Пример 6. Получение 3-(3,5-дифторфенил)-4-метил-2-[4-[(*E*)-3-[(3*R*)-3-метилпирролидин-1-ил]проп-1-енил]фенил]-2*H*-хромен-7-ола (соединение 5)**



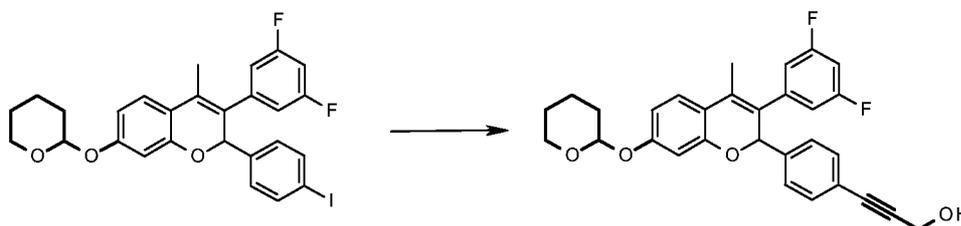
Соединение 5 получали, следуя аналогичному способу примера 4 с применением (3*R*)-3-метилпирролидин гидрохлорида вместо 4-фторметилпиперидин гидрохлорида на стадии I.

**Пример 7. Получение 3-(3,5-дифторфенил)-2-{4-[(*Z*)-3-(3-фторметилазетидин-1-ил)пропенил]фенил}-4-метил-2*H*-хромен-7-ола (соединение 6)**



Соединение 6

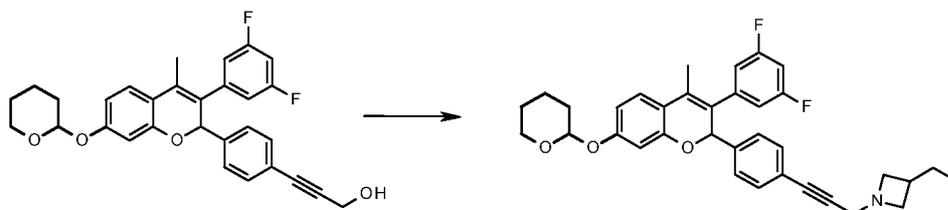
Стадия I. 3-[4-[3-(3,5-Дифторфенил)-4-метил-7-тетрагидропиран-2-илокси-2*H*-хромен-2-ил]фенил]проп-2-ин-1-ол



*Бис*-(трифенилфосфин)палладия(II) дихлорид (0,125 г, 0,18 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору 3-(3,5-дифторфенил)-2-(4-йодфенил)-4-метил-7-тетрагидропиран-2-илокси-2*H*-хромена (2,0 г, 3,6 ммоль), пропаргилового спирта (0,60 г, 10,7 ммоль) и йодида меди(I) (0,054 г, 0,29 ммоль) в смеси тетрагидрофуран:триэтиламин (1:1, 64 мл). Перемешивание продолжали при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного остатка, который очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, толуол-этилацетат (4:1)) с получением указанного в заголовке соединения.

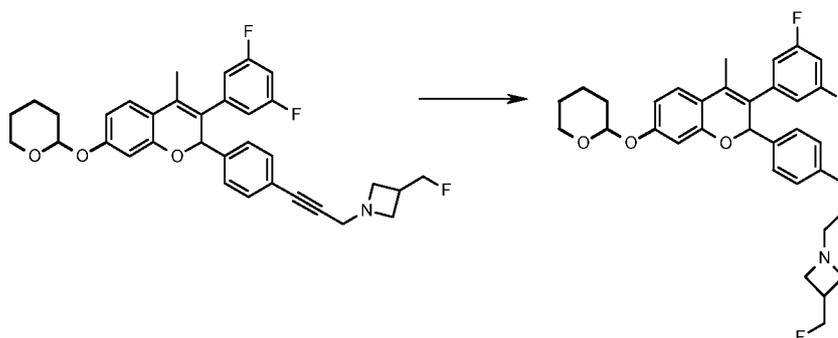
**Стадия II. 1-[3-[4-[3-(3,5-Дифторфенил)-4-метил-7-тетрагидропиран-2-илокси-2*H*-хромен-2-ил]фенил]проп-2-инил]-3-(фторметил)азетидин**

23



Соединение стадии II получали, следуя аналогичному способу стадии I примера 4.

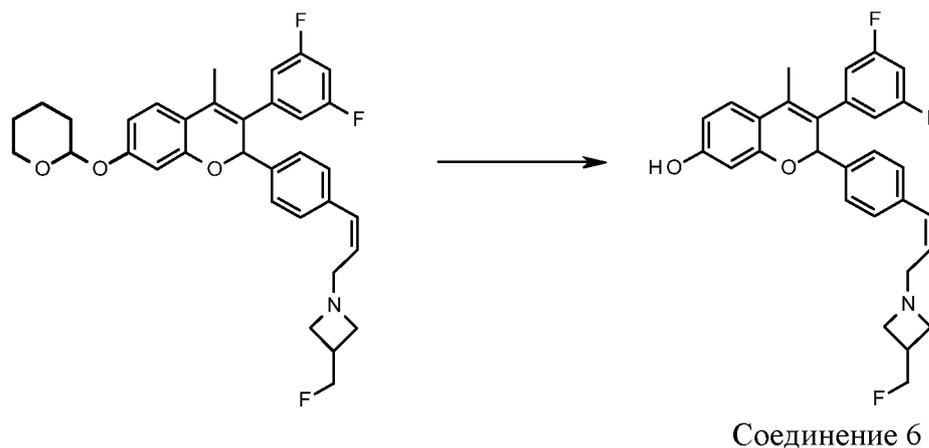
Стадия III. 1-[(Z)-3-[4-[3-(3,5-Дифторфенил)-4-метил-7-тетрагидропиран-2-илокси-2H-хромен-2-ил]фенил]аллил]-3-(фторметил)азетидин



Катализатор Линдлара (0,125 г, 25% вес/вес) добавляли к раствору 1-[3-[4-[3-(3,5-дифторфенил)-4-метил-7-тетрагидропиран-2-илокси-2H-хромен-2-ил]фенил]-проп-2-инил]-3-(фторметил)азетидин (0,50 г, 0,89 ммоль) и хинолина (0,05 г, 10% вес/вес) в этаноле (10 мл). Реакционную смесь перемешивали в атмосфере водорода с применением заполненного газообразным водородом баллона при комнатной температуре в течение 5 часов. Реакционную смесь фильтровали и промывали этанолом. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенной массы, которую очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, дихлорметан:метанол (97:3)) с получением указанного в заголовке соединения.

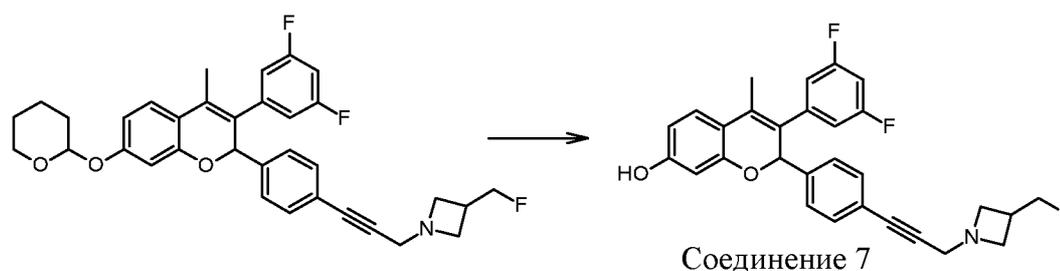
Стадия IV. 3-(3,5-Дифторфенил)-2-{4-[(Z)-3-(3-фторметилазетидин-1-ил)пропенил]фенил}-4-метил-2H-хромен-7-ол (соединение 6)

24



Защиту ТНР удаляли с применением аналогичного способа примера 4 (стадия II) для получения рацемического соединения 6.

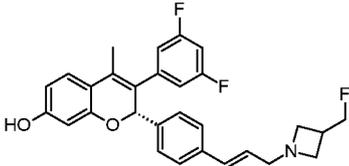
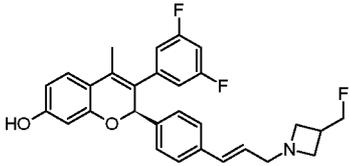
**Пример 8. Получение 3-(3,5-дифторфенил)-2-[4-[3-[3-(фторметил)азетидин-1-ил]проп-1-инил]фенил]-4-метил-2H-хромен-7-ола (соединение 7)**

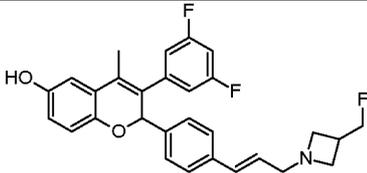
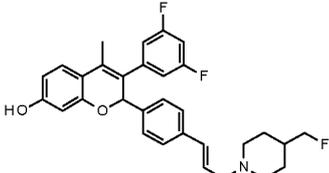


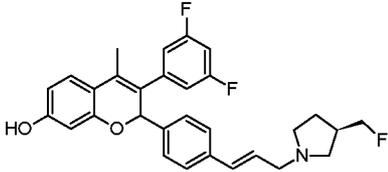
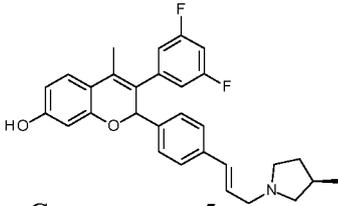
Рацемическое соединение 7 получали путем удаления защиты ТНР соединения из примера 7 (стадия II) с применением аналогичного способа стадии II примера 4.

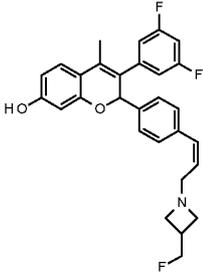
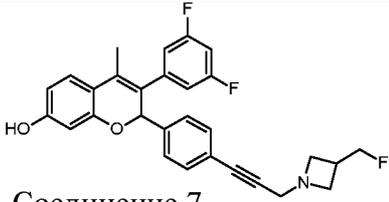
Данные  $^1\text{H}$  ЯМР соединений формулы I, формулы Ia и родственных аналогов представлены ниже

Соединение	Хиральность <sup>#</sup>	Структура/химическое название	Данные $^1\text{H}$ ЯМР
Формула I	Рацемическое	<p style="text-align: center;">Формула I</p> <p style="text-align: center;">3-(3,5-Дифторфенил)-2-[4- [(E)-3-[3- (фторметил)азетидин-1-</p>	(DMSO-d <sub>6</sub> , 500 МГц); 2,12 (s, 3H); 3,10-3,23 (m, 1H); 3,89-4,00 (m, 4H); 4,15 (t, J = 10,52 Гц, 2H); 4,55 (d, J = 4,68 Гц, 1H); 4,67 (d, J = 4,68 Гц, 1H); 6,12-6,23 (m, 3H); 6,43 (dd, J <sub>1</sub> = 8,44 Гц, J <sub>2</sub>

		ил]проп-1-енил]фенил]-4-метил-2 <i>H</i> -хромен-7-ол	= 2,44 Гц, 1H); 6,80 (d, J = 15,97 Гц, 1H); 7,06-7,20 (m, 3H); 7,25 (d, J= 8,44 Гц, 1H); 7,36 (d, J = 8,28 Гц, 2H); 7,43 (d, J = 8,28 Гц, 2H); один обменоспособный протон.
Формула Ia	<i>S</i>	 <p>Формула Ia</p> <p>(2<i>S</i>)-3-(3,5-Дифторфенил)-2-[4-[(<i>E</i>)-3-[3-(фторметил)азетидин-1-ил]проп-1-енил]фенил]-4-метил-2<i>H</i>-хромен-7-ол</p>	(DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> , 500 МГц); 2,12 (s, 3H); 2,73-2,85 (m, 1H); 3,05 (t, J= 6,65 Гц, 2H); 3,21 (d, J= 5,50 Гц, 2H); 3,36 (t, J = 7,25 Гц, 2H); 4,51 (d, J= 6,05 Гц, 1H); 4,60 (d, J= 5,80 Гц, 1H); 6,11 (s, 1H); 6,14-6,21 (m, 2H); 6,43 (dd, J <sub>1</sub> = 8,40 Гц, J <sub>2</sub> = 2,40 Гц, 1H); 6,50 (d, J= 15,95 Гц, 1H); 7,04-7,09 (m, 2H); 7,11-7,17 (m, 1H); 7,24 (d, J= 7,24 Гц, 1H); 7,29 (d, J= 8,25 Гц, 2H); 7,35 (d, J= 8,25 Гц, 2H); один обменоспособный протон.
Формула Ib	<i>R</i>	 <p>Формула Ib</p> <p>(2<i>R</i>)-3-(3,5-Дифторфенил)-2-[4-[(<i>E</i>)-3-[3-(фторметил)азетидин-1-ил]проп-1-енил]фенил]-4-метил-2<i>H</i>-хромен-7-ол</p>	(DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> , 500 МГц); 2,12 (s, 3H); 2,73-2,84 (m, 1H); 3,03 (t, J = 6,65 Гц, 2H); 3,20 (d, J = 5,60 Гц, 2H); 3,35 (t, J = 7,30 Гц, 2H); 4,51 (d, J = 6,10 Гц, 1H); 4,60 (d, J = 6,10 Гц, 1H); 6,11 (s, 1H); 6,14-6,21 (m, 2H); 6,43 (dd, J <sub>1</sub> = 8,40 Гц, J <sub>2</sub> = 2,35 Гц, 1H); 6,50 (d, J = 16,00 Гц, 1H); 7,04-7,10 (m, 2H); 7,11-7,17

			(m, 1H); 7,24 (d, $J = 8,45$ Гц, 1H); 7,29 (d, $J = 8,25$ Гц, 2H); 7,35 (d, $J = 8,20$ Гц, 2H); один обменоспособный протон.
Соединение 2	Рацемическое	 <p>Соединение 2</p> <p>3-(3,5-Дифторфенил)-2-[4-[(<i>E</i>)-3-[3-(фторметил)азетидин-1-ил]проп-1-енил]фенил]-4-метил-2<i>H</i>-хромен-6-ол</p>	(DMSO- $d_6$ , 500 МГц); 2,12 (s, 3H); 2,78-2,91 (br m, 1H); 3,14-3,25 (m, 2H); 3,28-3,38 (m, 2H); 3,45-3,58 (m, 2H); 4,49 (d, $J = 6,00$ Гц, 1H); 4,61 (d, $J = 5,96$ Гц, 1H); 6,10 (s, 1H); 6,19 (dt, $J_1 = 12,44$ Гц, $J_2 = 3,60$ Гц, 1H); 6,50-6,60 (br m, 3H); 6,81-6,86 (m, 1H); 7,02-7,23 (m, 3H); 7,25-7,32 (m, 2H); 7,34-7,38 (m, 2H); один обменоспособный протон.
Соединение 3	Рацемическое	 <p>Соединение 3</p> <p>3-(3,5-Дифторфенил)-2-{4-[(<i>E</i>)-3-(4-фторметилпиперидин-1-ил)пропенил]фенил}-4-метил-2<i>H</i>-хромен-7-ол</p>	(DMSO- $d_6$ , 500 МГц); 1,25-1,29 (m, 2H), 1,65(d, $J = 11,3$ Гц, 3H), 1,91-1,96 (m, 2H), 2,12 (s, 3H), 2,91 (d, $J = 11,1$ Гц, 2H), 3,1 (d, $J = 6,4$ Гц, 2H), 4,26 (d, $J = 5,5$ Гц, 1H), 4,35 (d, $J = 5,7$ Гц, 1H), 6,13 (br s, 1H), 6,17 (d, $J = 2,3$ Гц, 1H), 6,26-6,32 (m, 1H), 6,42 (dd, $J_1 = 8,4$ Гц, $J_2 = 2,3$ Гц, 1H), 6,48 (d, $J = 15,9$ Гц, 1H), 7,11 (d, $J = 6,7$ Гц, 2H), 7,18 (dt, $J_1 = 18,7$ Гц, $J_2 = 9,4$ Гц, 1H), 7,24

			(d, $J = 8,5$ Гц, 1H), 7,29 (d, $J = 8,2$ Гц, 2H), 7,37 (d, $J = 8,2$ Гц, 2H), 9,7 (s, 1H).
Соединение 4	Рацемическое	 <p>Соединение 4</p> <p>3-(3,5-Дифторфенил)-2-[4-[(<i>E</i>)-3-[(3-<i>R</i>)-3-(фторметил)пирролидин-1-ил]проп-1-енил]фенил]-4-метил-2<i>H</i>-хромен-7-ол</p>	(DMSO- $d_6$ , 500 МГц); 1,4-1,49(m, 1H); 1,82-1,93 (m, 1H); 2,12(s, 3H); 2,32-2,4 (m, 1H); 2,4-2,5 (m, 2H); 2,5 (m, 2H); 3,2 (d, $J = 6,29$ Гц, 1H); 4,28 (d, $J = 6,29$ Гц, 1H); 4,38 (d, $J = 6,36$ Гц, 1H); 6,14 (s, 1H); 6,17 (d, $J = 2,31$ Гц, 1H); 6,3 (dt, $J_1 = 15,8$ Гц, $J_2 = 6,42$ Гц, 1H); 6,41 (dd, $J_1 = 8,41$ Гц, $J_2 = 2,3$ Гц, 1H); 6,5 (d, $J = 15,9$ Гц, 1H); 7,09 (br d, 2H); 7,15-7,21 (m, 1H); 7,24 (d, $J = 8,43$ Гц, 1H); 7,29 (d, $J = 8,17$ Гц, 2H); 7,37 (d, $J = 8,2$ Гц, 2H); два протона объединяли с dmsо.
Соединение 5	Рацемическое	 <p>Соединение 5</p> <p>3-(3,5-Дифторфенил)-4-метил-2-[4-[(<i>E</i>)-3-[(3<i>R</i>)-3-метилпирролидин-1-ил]проп-1-енил]фенил]-2<i>H</i>-хромен-7-ол</p>	(DMSO- $d_6$ , 500 МГц); 1,06 (d, $J = 6,75$ Гц, 3H); 1,40-1,50 (m, 1H); 2,02-2,10 (m, 1H); 2,12 (s, 3H); 2,24-2,36 (m, 1H); 2,40-2,48 (m, 1H); 2,90-2,98 (m, 2H); 3,11 (dd, $J_1 = 9,90$ Гц, $J_2 = 7,60$ Гц, 1H); 3,55 (d, $J = 6,75$ Гц, 2H); 6,13 (s, 1H); 6,20 (d, $J = 2,35$ Гц, 1H); 6,33 (dt, $J_1 = 15,85$ Гц, $J_2 = 6,80$ Гц, 1H); 6,44 (dd, $J_1 = 8,40$ Гц, $J_2 = 2,40$ Гц, 1H);

			6,66 (d, J = 15,85 Гц, 1H); 7,04-7,18 (m, 3H); 7,25 (d, J = 8,45 Гц, 1H); 7,33 (d, J = 8,20 Гц, 2H); 7,40 (d, J = 8,20 Гц, 2H); один обменоспособный протон.
Соединение 6	Рацеми ческое	 <p>Соединение 6</p> <p>3-(3,5-Дифторфенил)-2-{4- [(Z)-3-(3- фторметилазетидин-1- ил)пропенил]фенил}-4- метил-2H-хромен-7-ол</p>	(DMSO-d <sub>6</sub> , 500 МГц); 2,13 (s, 3H); 2,7-2,9 (m, 1H); 3,02 (t, J= 6,5 Гц, 2H); 3,3-3,4 (m, 4H); 4,47(d, J = 6,18 Гц, 1H); 4,57 (d, J = 6,17 Гц, 1H); 5,58 (dt, J <sub>1</sub> = 12,11 Гц, J <sub>2</sub> = 6,2 Гц, 1H); 6,17 (s, 1H); 6,20 (d, J = 2,39 Гц, 1H); 6,43 (dd, J <sub>1</sub> = 8,44 Гц, J <sub>2</sub> = 2,41 Гц, 2H); 7,1-7,15 (m, 2H); 7,16- 7,27 (br, 4H); 7,35 (d, J = 8,2 Гц, 2H); один обменоспособный протон.
Соединение 7	Рацеми ческое	 <p>Соединение 7</p> <p>3-(3,5-Дифторфенил)-2-[4- [3-[3-(фторметил)азетидин- 1-ил]проп-1-инил]фенил]-4- метил-2H-хромен-7-ол</p>	(DMSO-d <sub>6</sub> , 500 МГц); 2,11 (s, 3H); 2,73-2,82 (m, 1H); 3,17 (t, J = 6,76 Гц, 2H); 3,41 (t, J = 7,51 Гц, 2H); 3,49 (s, 2H); 4,50 (d, J = 6,14 Гц, 1H); 4,60 (d, J = 6,14 Гц, 1H); 6,1-6,2 (m, 2H); 6,43 (d, J = 2,2 Гц, 1H); 7,08-7,14 (br ,2H); 7,14- 7,20 (m, 1H); 7,24 (d, J = 8,44 Гц, 1H); 7,34 (d, J = 8,1 Гц, 2H); 7,40 (d, J = 8,1 Гц, 2H), один обменоспособный протон.

#Хиральность во 2-<sup>ом</sup> положении 2H-хроменового кольца.

Типы биологической активности соединений по настоящему изобретению определяли с помощью следующих анализов.

### **Анализ селективного деградатора рецепторов эстрогена (SERD)**

Активность SERD тестируемых соединений оценивали в клетках MCF-7, характеризующихся ER дикого типа, и клетках MCF-7, характеризующихся мутантным ER (WT/D538G и WT/Y537S). Вкратце, клетки высевали в среду RPMI1640 без фенолового красного с добавлением 5% очищенной на активированном угле фетальной бычьей сыворотки. Плотность посева составляла 40000 клеток/лунка для MCF-7 WT и MCF-7 D538G и 50000 клеток/лунка для MCF-7 Y537S на 48-луночный планшет. После инкубации в течение ночи клетки обрабатывали с помощью варьирующих концентраций тестируемых соединений (конечная концентрация от 1000 нМ до 0,01 нМ, 0,1% DMSO) в течение 4 дней. Клетки лизировали с применением PBS с добавлением 1 мМ EDTA, 0,5% Triton X-100, 5 мМ NaF, 6 М мочевины и 1X смеси ингибитора протеазы. Лизат анализировали в отношении альфа-белка ER с применением вестерн-блота. Для вестерн-блота клеточный лизат (12,5-40 мкг общего белка) разделяли на 10% SDS PAGE и переносили на мембрану PVDF. Блоты блокировали с применением 5% сухого обезжиренного молока в 0,1% PBS в течение 1 часа при комнатной температуре с последующей совместной инкубацией с кроличьим антителом к  $\beta$ -актину человека и кроличьим антителом к ER $\alpha$  человека в течение 2 часов при комнатной температуре. Блоты последовательно зондировали конъюгатом антитела к IgG-HRP кролика в качестве вторичного антитела в течение 1 часа при комнатной температуре. Блоты разрабатывали с применением субстрата West Pico Super Signal Chemiluminescence и полосы обрабатывали для анализа денситометрии с применением программного обеспечения Image Lab (BioRad версия 6.0.0). Интенсивность полосы ER $\alpha$  нормализовали в отношении конститутивного белка для соответствующих образцов. Оставшийся % ER рассчитывали путем нормализации относительно контроля, представляющего собой среду-носитель (в качестве 100%).

### **Анализ в отношении ингибирования клеточного роста MCF-7.**

Антипролиферативную активность тестируемых соединений оценивали с помощью анализа в отношении ингибирования роста. Вкратце, клетки MCF-7, характеризующиеся ER дикого типа (Wt), и клетки MCF-7, характеризующиеся мутантным ER (WT/D538G и WT/Y537S), высевали при плотности 1000 клеток/лунка на 96-луночный планшет в среду RPMI1640 без фенолового красного с добавлением 10% очищенной на активированном угле фетальной бычьей сыворотки. Клетки инкубировали в течение ночи при 37°C и 5% CO<sub>2</sub> с последующим добавлением варьирующих концентраций исследуемых соединений в DMSO. Конечная концентрация DMSO в лунке составляла 0,5%. После семидневной инкубации клеток с тестируемыми соединениями оценивали жизнеспособность клеток с применением реагента Prestobluе™. Процент подавления пролиферации клеток рассчитывали путем нормализации жизнеспособности клеток с применением контроля, представляющего собой среду-носитель, в качестве 0% подавления пролиферации.

Результат анализа деградации ER- $\alpha$  соединения формулы I и его тесно связанных соединений при 1 нМ концентрации был таким, как показано ниже в таблице 1.

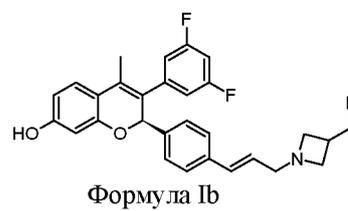
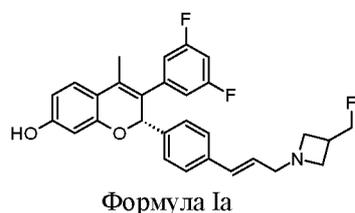
**Таблица 1. Анализ деградации ER- $\alpha$**

<b>Соединение</b>	<b>% оставшегося ER-<math>\alpha</math> при 1 нМ</b>	<b>Соединение</b>	<b>% оставшегося ER-<math>\alpha</math> при 1 нМ</b>
<b>Формула I</b>	41	<b>Соединение 5</b>	85
<b>Соединение 2</b>	100	<b>Соединение 6</b>	80,8
<b>Соединение 3</b>	100	<b>Соединение 7</b>	100
<b>Соединение 4</b>	100		

Как видно из таблицы выше, соединение формулы I демонстрировало значительно большую деградацию ER- $\alpha$  в клеточной линии MCF-7 (Wt типа) по сравнению со структурно близкими соединениями, в том числе его региоизомером соединения 2. Было неожиданно обнаружено, что изменение положения гидроксильной группы в соединении формулы I с 7-го положения на 6-е положение

на хроменовом фрагменте, как в соединении 2, вело к полной потере активности SERD. Соединения 3, 4 и 5, которые характеризуются 6- либо 5-членными гетероциклоалкильными кольцами в боковой цепи, характеризовались незначительной активностью SERD (более 80% оставшегося ER), тогда как соединение формулы I, которое характеризуется 4-членным азетидиновым кольцом в боковой цепи, демонстрировало хорошую деградацию ER (всего приблизительно 41% оставшегося ER). Также было неожиданно обнаружено, что изменение двойной связи в боковой цепи соединения формулы I на тройную связь, как в соединении 7, вело к полной потере активности SERD. Более того, соединение 6, которое представляет собой геометрический изомер (*cis*-изомер) соединения формулы I, демонстрировало очень незначительную активность SERD.

Таким образом, соединение формулы I характеризуется оптимальными структурными свойствами, требуемыми для эффективного селективного деградатора рецепторов эстрогена. Авторы настоящего изобретения дополнительно разделяли соединение формулы I на его *S*- и *R*-стереоизомеры. В настоящем изобретении *S*-изомер представлен в виде формулы Ia и *R*-изомер представлен в виде формулы Ib.



Соединение формулы Ia и соединение формулы Ib дополнительно тестировали в отношении их антипролиферативной активности в анализе в отношении ингибирования роста (клеточная линия MCF-7) и в отношении деградации ER- $\alpha$ . Результаты приведены в таблице 2 ниже.

**Таблица 2. Сравнение активности соединения формулы Ia с его *R*-энантиомером, соединением формулы Ib *in-vitro***

Соединение	Анализ в отношении ингибирования роста MCF-7 (IC <sub>50</sub> ; нМ)			Анализ деградации ER- $\alpha$		
	Wt		D538G	Wt	Y537S	D538G
e						

		Y537 S		% оставшегося ER- $\alpha$ при 1 нМ	IC <sub>50</sub> (нМ)	IC <sub>50</sub> (нМ)	IC <sub>50</sub> (нМ)
Формула Ia	0,3	6,0	2,2	16,3	0,3	19,6	12,7
Формула Ib	69,9	~1000	345,4	81,5	10,2	(>1000)	(>1000)

Как видно из таблицы ниже, соединение формулы Ia демонстрировало многократно превосходящую активность по сравнению с формулой Ib в анализе в отношении ингибирования роста MCF-7 (дикого типа), где соединение формулы Ia является в приблизительно 233 раза более активным, чем соединение формулы Ib. Соединение формулы Ia также демонстрировало похожие тенденции в мутированной клеточной линии (Y537S & D538G). Также было обнаружено, что соединение формулы Ia является многократно более активным в анализе деградации ER- $\alpha$  по сравнению с его R-энантиомером, где соединение формулы Ia является в приблизительно 34 раза более активным, чем соединение формулы Ib при деградации ER- $\alpha$  (дикого типа). R-энантиомер не демонстрировал деградацию ER- $\alpha$  в мутированной клеточной линии (Y537S & D538G).

### **Исследование фармакокинетики.**

При разработке лекарственного средства очень важно, чтобы оно характеризовалось хорошей пероральной биодоступностью и фармакокинетическим (PK) профилем соединения, чтобы стать хорошим потенциальным лекарственным средством для перорального введения. Многие соединения, характеризующиеся сильной эффективностью *in vitro* не демонстрируют терапевтической эффективности в организме человека. Отсутствие терапевтической эффективности этих соединений в основном связано с их неподходящими фармакокинетическими свойствами, такими как низкая биодоступность, короткий период полужизни, быстрый метаболизм или быстрый клиренс, что приводит к короткой продолжительности действия. Следовательно, хорошее потенциальное лекарственное средство должно иметь не только хорошую активность, но также и хороший фармакокинетический профиль. Фармакокинетический профиль соединений формулы Ia и Ib определяли в соответствии с процедурой, представленной ниже.

Профили PK оценивали у самок крыс SD (n=2) после введения однократной пероральной дозы. Крыс не кормили в течение 12-13 часов перед введением дозы и корм давали через 2 часа после пероральных обработок. Лекарственные формы соединений получали в Tween 80 (0,4% об./об. общего объема суспензии) в 0,5% карбоксиметилцеллюлозе (СМС). Обработки проводили при 50 мг/кг, р.о. Для оценки концентрации в плазме крови брали 0,2 мл крови у крыс из ретроорбитального сплетения в моменты времени 0,25, 1, 4, 8, 24, 48 и 72 часа после обработки в пробирках типа Эпэндорф, содержащих гепарин натрия в качестве антикоагулянта (100 МО/мл), и центрифугировали сразу при 8500 об/мин. в течение 7 мин. при 4°C. Плазму крови отделяли и хранили при -70°C до анализа. Анализ образцов проводили в соответствии со способом, приведенным ниже.

*Получение рабочего калибровочного стандарта и стандартов контроля качества.*

Рабочие калибровочные стандарты получали с концентрациями 0,10, 0,20, 2,00, 4,00, 8,00, 12,00, 16,00 и 20,00 мкг/мл. Стандарты контроля качества получали с концентрациями 0,30, 3,00, 10,00, 15,00 и 60,00 мкг/мл.

*Получение рабочих внутренних стандартов (WIS).*

Точно взвешенные 5 мг карбамазепина переносили в мерную колбу объемом 100 мл, растворяли и разбавляли до метки с помощью разбавителя (0,1% муравьиная кислота в воде: ацетонитрил 30:70 об./об.). WIS, составляющий 5 мкг/мл, получали из вышеуказанного раствора.

*Обработка образцов.*

5 мкл рабочих стандартов и контролей качества добавляли в 95 мкл контрольной плазмы крови. 25 мкл из добавленных выше стандартов и контролей качества делили на аликвоты в микроцентрифужных пробирках. 25 мкл исследуемых образцов также делили на аликвоты в микроцентрифужной пробирке. 5 мкл WIS добавляли в нулевые стандарты к линейности и исследуемым образцам, за исключением контроля. Образцы дополнительно подвергали перемешиванию на вортексе в течение 10-15 секунд. 150 мкл воды Milli Q добавляли ко всем полученным образцам и подвергали перемешиванию на вортексе в течение 10-15 секунд. Образцы загружали в прекодиционный картридж (прекодиционирование проводили с

помощью 1 мл метанола с последующим добавлением 1 мл воды Milli Q). Картриджи промывали 2 x 1 мл воды Milli Q. Элюирование проводили с помощью 1 мл раствора для элюирования {ацетонитрил: 0,1% раствор муравьиной кислоты (70:30)} во флаконах HPLC.

*Способ LC-MS/MS.*

Хроматографического разделения достигали на Chiral pack ID (250\*4,6 мм, 5 мкм) со скоростью потока, составляющей 1,25 мл/мин. с разделителем и объемом пробы, составляющим 20 мкл. Охладитель образцов поддерживали при 10°C. Температуру термостата колонок устанавливали до 30°C. Подвижная фаза состояла из подвижной фазы А: 1,47 г бикарбоната аммония в 1 л воды, 1 мл DEA, pH 9,2±0,1

подвижная фаза В: метанол,

при этом подвижную фазу А смешивали с подвижной фазой В в соотношении 30:70 об./об. соответственно. Время удерживания соединения формулы Ia, формулы Ib и внутреннего стандарта составляло приблизительно 8,7, 7,6 и 4,2 мин. соответственно. Общее время выполнения хроматографического анализа составляло 16 минут.

Детектирование проводили посредством tandemной масс-спектрометрии (TSQ Quantum, Discovery MAX, Thermo Electron Corporation) и площади пиков интегрировали с применением программного обеспечения LCquan, версия 2.9 QF1. Детектор устанавливали на режим MRM, где переход 477,900 масса/заряд → 272,982 масса/заряд (CE 20) отслеживали в отношении соединения формулы Ia или в отношении соединения формулы Ib и переход 237,058 масса/заряд → 194,003 масс/заряд (CE 16) отслеживали в отношении внутреннего стандарта.

Результаты фармакокинетического исследования были такими, как показано ниже в таблице 3.

**Таблица 3. Исследования PK соединения формулы Ia и соединения формулы Ib**

Соединение	PK у крысы при дозе, составляющей 50 мг/кг р.о.
------------	---

	<b>T<sub>max</sub></b> (ч.)	<b>C<sub>max</sub></b> (нг/мл)	<b>AUC<sub>last</sub></b> (ч*нг/мл)	<b>AUC<sub>inf_obs</sub></b> (ч*нг/мл)	<b>T<sub>1/2</sub></b> (ч.)
<b>Формула Ia</b>	4,00	343	7582	9804	26
<b>Формула Ib</b>	4,00	119	1795	2356	10

Как видно из вышеуказанной таблицы, соединение формулы Ia демонстрировало превосходящий фармакокинетический профиль по сравнению с его R-энантиомером. Было обнаружено, что значение C<sub>max</sub> соединения формулы Ia является в приблизительно 2,9 раз выше, чем таковое соединения формулы Ib. Аналогичным образом, было обнаружено, что значение AUC<sub>last</sub> соединения формулы Ia является в приблизительно 4,2 раза выше, чем таковое соединения формулы Ib.

#### **Эффективность соединения формулы I и соединения формулы Ia *in-vivo***

Эффективность соединения формулы Ia и соединения формулы Ib оценивали у самок «голых» мышей, характеризующихся подкожными ксенотрансплантатами MCF7-Y537S. Лекарственные формы соединения формулы Ia и соединения формулы Ib получали в Tween 80 (0,4% об./об. от общего объема суспензии) в 0,5% вес/об. Карбоксиметилцеллюлозе (СМС) и вводили один раз в день перорально в течение 28 дней. Два перпендикулярных диаметра опухоли измеряли с помощью цифрового штангенциркуля. Объем опухоли (V) рассчитывали с применением следующего уравнения:  $V = (a^2 \times b) / 2$ , где «a» представляет собой ширину опухоли (малый диаметр) и «b» - длину (большой диаметр), оба в миллиметрах. Опухоли регистрировали два раза в неделю и сравнивали с группой, обработанной с помощью среды-носителя. Результаты исследования были такими, как показано ниже в таблице 4. Оба соединения формулы Ia и формулы Ib демонстрировали значительное снижение роста опухоли по сравнению с группой среды-носителя (см. фигуру 1). Результаты демонстрировали, что соединение формулы Ia при 50 мг/кг и рацемическое соединение формулы I при уровнях доз, составляющих 100 мг/кг, демонстрировали похожее ингибирование роста опухоли (TGI) по сравнению с группой среды-носителя с 56% и 57% TGI соответственно.

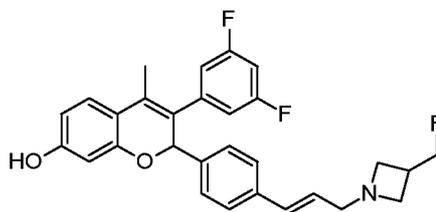
Таблица 4. Эффективность соединения формулы Ia и соединения формулы I в ксенотрансплантатах мышей MCF7-Y537S *in-vivo*.

#	Доза	% ингибирования роста опухоли по сравнению с группой среды-носителя через 28 дней
Формула Ia	50 мг/кг, р.о., 28 дней	56
Формула I	50 мг/кг, р.о., 28 дней	46
Формула I	100 мг/кг, р.о., 28 дней	57

Таким образом, соединения по настоящему изобретению демонстрировали лучшую активность в *in-vitro* анализах, например, в анализе в отношении деградации ER- $\alpha$ , чем их тесно связанные соединения. Соединения по настоящему изобретению также демонстрировали хорошую эффективность *in-vivo* в ксенотрансплантате MCF7-Y537S. Соединения по настоящему изобретению, в частности соединение формулы Ia, демонстрировали хороший фармакокинетический профиль и, таким образом, могут являться подходящими для перорального введения. Соединения по настоящему изобретению или их фармацевтически приемлемые соли можно составить в лекарственную форму для перорального введения и можно применять для лечения заболеваний, которые связаны с модуляцией ER, таких как ER-положительный рак молочной железы.

**ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ**

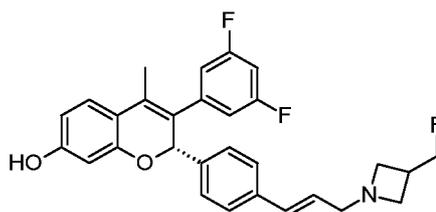
1. Соединение, представляющее собой 3-(3,5-дифторфенил)-2-[4-[(*E*)-3-[3-(фторметил)азетидин-1-ил]проп-1-енил]фенил]-4-метил-2*H*-хромен-7-ол, представленное формулой I,



формула I,

или его фармацевтически приемлемая соль.

2. Соединение, представляющее собой (2*S*)-3-(3,5-дифторфенил)-2-[4-[(*E*)-3-[3-(фторметил)азетидин-1-ил]проп-1-енил]фенил]-4-метил-2*H*-хромен-7-ол, представленное формулой Ia,



формула Ia,

или его фармацевтически приемлемая соль.

3. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по п. 1 и фармацевтически приемлемый носитель, разбавитель или вспомогательное вещество.

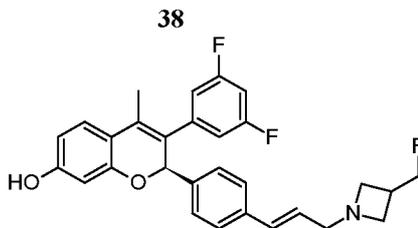
4. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по п. 2 и фармацевтически приемлемый носитель, разбавитель или вспомогательное вещество.

5. Способ лечения рака у человека, при этом способ включает введение человеку, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения по п. 1 или п. 2,

где рак выбран из группы, состоящей из рака молочной железы, рака эндометрия, рака головного мозга и рака яичника.

6. Способ лечения по п. 5, где рак представляет собой рак молочной железы.

7. Соединение по п. 2, где содержание соединения формулы Ib,



составляет менее чем 25%, менее чем 20%, менее чем 15%, менее чем 10%, менее чем 5%, менее чем 1%, менее чем 0,5%, менее чем 0,1%, менее чем 0,05%, менее чем 0,01% вес/вес или отсутствует по отношению к соединению формулы Ia.

8. Соединение по п. 2, где энантиомерное соотношение соединения формулы Ia составляет более чем 75:25, более чем 80:20, более чем 85:15, более чем 90:10, более чем 95:5, более чем 99:1 или составляет 100:0.

9. Фармацевтическая композиция по п. 3, где количество *S*-энантиомера формулы I, присутствующего в композиции, составляет по меньшей мере 75% от общего количества энантиомеров формулы I, присутствующих в композиции.

10. Фармацевтическая композиция по п. 9, где количество *S*-энантиомера формулы I, присутствующего в композиции, составляет по меньшей мере 99% от общего количества энантиомеров формулы I, присутствующих в композиции.

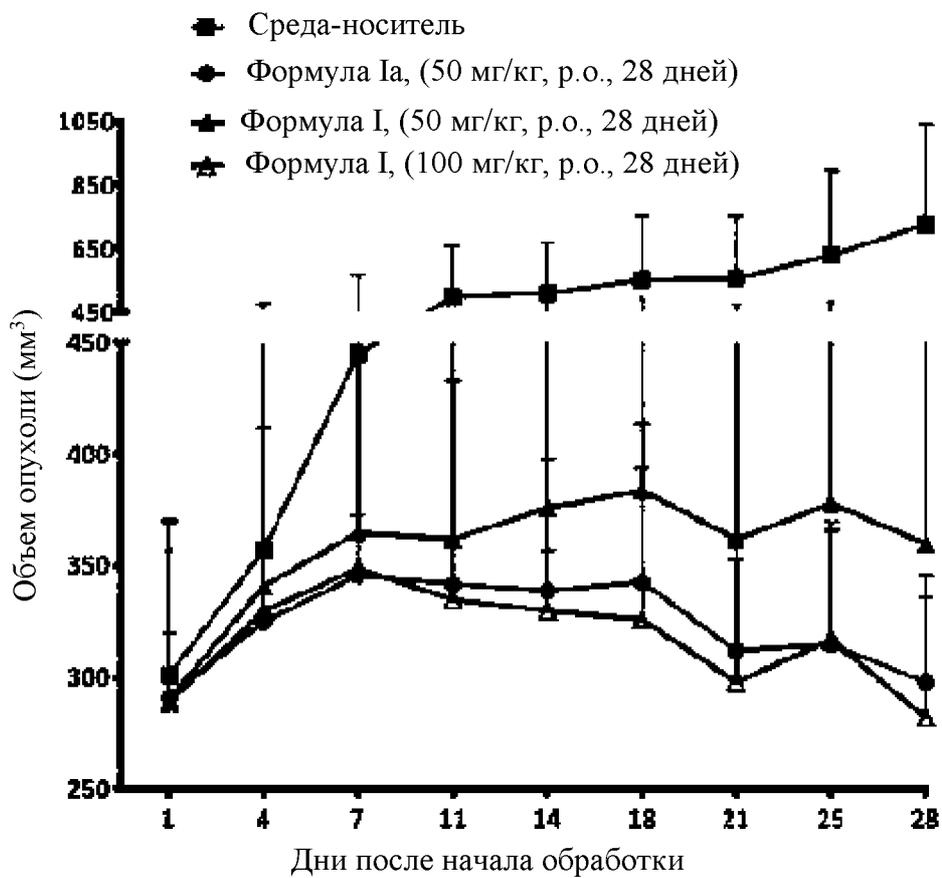
11. Фармацевтическая композиция по п. 10, где количество *S*-энантиомера формулы I, присутствующего в композиции, составляет 100% от общего количества энантиомеров формулы I, присутствующих в композиции.

12. Соединение по п. 1 или п. 2 для применения в лечении рака, выбранного из рака молочной железы, рака эндометрия, рака головного мозга и рака яичника, у человека.

13. Соединение для применения по п. 12, где рак представляет собой рак молочной железы.

14. Применение соединения по п. 1 или п. 2 при изготовлении лекарственного препарата для лечения рака, выбранного из группы, состоящей из рака молочной железы, рака эндометрия, рака головного мозга и рака яичника, у человека.

15. Применение по п. 14, где рак представляет собой рак молочной железы.



Фигура 1. Эффективность соединения формулы I и соединения формулы Ia *in-vivo* в ксенотрансплантатах мышей MCF7-Y537S