

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202392167 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.11.15

(51) Int. Cl. C07J 71/00 (2006.01)
A61P 17/00 (2006.01)
A61P 19/02 (2006.01)
A61P 13/12 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2022.03.22

(54) КАРБОКСИЗАМЕЩЕННЫЕ АГОНИСТЫ ГЛЮКОКОРТИКОИДНОГО РЕЦЕПТОРА

(31) 63/164,592

(72) Изобретатель:

(32) 2021.03.23

Ститс Райан Эдвард, Вурст Жаклин
Мэри (US)

(33) US

(86) PCT/US2022/021284

(74) Представитель:

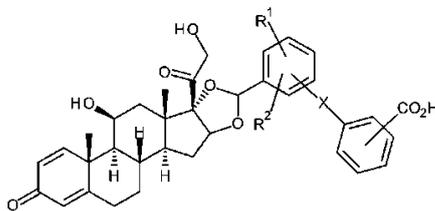
(87) WO 2022/204099 2022.09.29

Гизатуллин Ш.Ф., Гизатуллина
Е.М., Угрюмов В.М., Строкова О.В.,
Джермакян Р.В., Костюшенкова М.Ю.
(RU)

(71) Заявитель:

ЭЛИ ЛИЛЛИ ЭНД КОМПАНИ (US)

(57) В настоящем изобретении предложено соединение формулы I



где R¹ представляет собой H, галоген, C₁-C₃-алкил или C₁-C₃-алкокси; R² представляет собой H или галоген; и X представляет собой O, OCH₂ или CH₂, или его фармацевтически приемлемая соль, причем соединение формулы I или его фармацевтически приемлемая соль используется для лечения аутоиммунных и воспалительных заболеваний, таких как атопический дерматит, ревматоидный артрит и волчаночный нефрит.

A1

202392167

202392167

A1

КАРБОКСИЗАМЕЩЕННЫЕ АГОНИСТЫ ГЛЮКОКОРТИКОИДНОГО РЕЦЕПТОРА

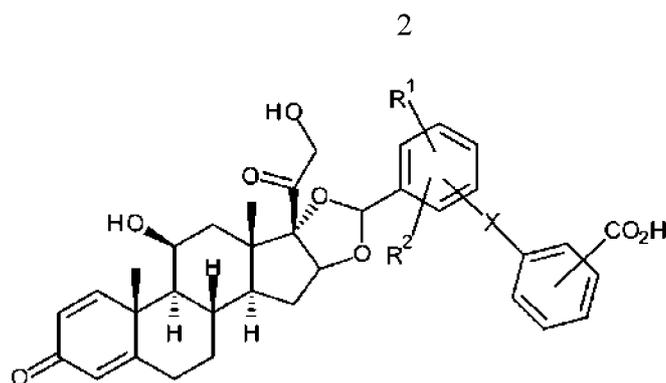
В настоящем описании предложены соединения, которые являются агонистами
5 глюкокортикоидного рецептора и используются для лечения аутоиммунных и
воспалительных заболеваний, таких как атопический дерматит, воспалительное
заболевание кишечника, системная красная волчанка, волчаночный нефрит и
ревматоидный артрит, а также описаны способы получения этих соединений,
фармацевтические композиции, содержащие эти соединения, и способы применения таких
10 соединений и композиций.

Атопический дерматит представляет собой хроническое воспалительное
заболевание кожи, характеризующееся чередованием периодов обострения и ремиссии
зуда, которое чаще встречается у детей, но также поражает многих взрослых.
Современные подходы к лечению атопического дерматита включают в себя световую
15 терапию, местное применение кремов с кортикостероидами или ингибиторами
кальциневина или подкожное введение биологического препарата, известного как
дупилумаб. Несмотря на прогресс, достигнутый в лечении атопического дерматита,
сохраняется серьезная потребность в новых соединениях для лечения атопического
дерматита и других воспалительных и аутоиммунных заболеваний.

В WO2017/210471 описаны некоторые агонисты глюкокортикоидного рецептора и
их иммуноконъюгаты, пригодные для лечения аутоиммунных или воспалительных
заболеваний. В WO2018/089373 описаны новые стероиды, их конъюгаты с белками и
способы лечения заболеваний, расстройств и состояний, включающие введение таких
стероидов и конъюгатов.

В настоящем изобретении предложены некоторые новые соединения, которые
являются агонистами глюкокортикоидного рецептора. Кроме того, в настоящем
изобретении предложены некоторые новые соединения, которые являются агонистами
глюкокортикоидного рецептора, пригодными для лечения аутоиммунных и
воспалительных заболеваний, таких как атопический дерматит, воспалительное
30 заболевание кишечника, ревматоидный артрит, системная красная волчанка и
волчаночный нефрит.

Соответственно, в одном варианте осуществления в изобретении предложено
соединение формулы I:

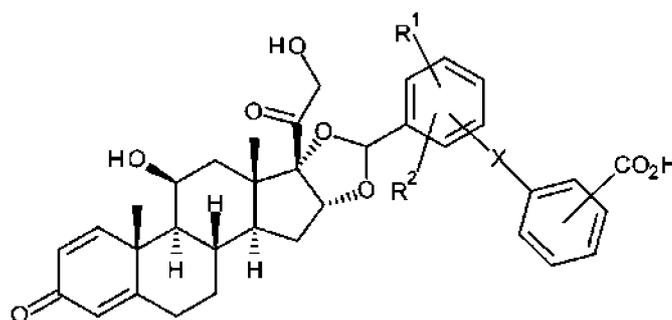


Формула I

где R^1 представляет собой H, галоген, C1–C3 алкил или C1–C3 алкокси;
 R^2 представляет собой H или галоген; и
 X представляет собой O, OCH_2 или CH_2 ,
 или его фармацевтически приемлемая соль.

5

В одном варианте осуществления в изобретении предложено соединение формулы Ia:

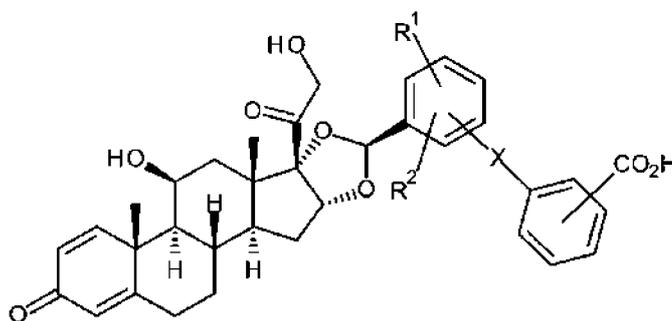


Формула Ia

или его фармацевтически приемлемая соль.

10

В одном варианте осуществления в изобретении предложено соединение формулы Ib:



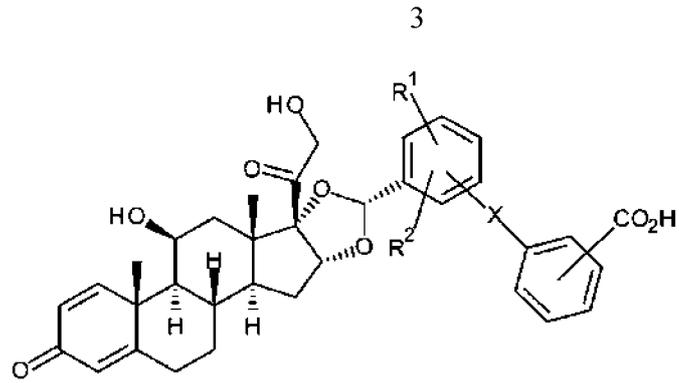
Формула Ib

или его фармацевтически приемлемая соль.

В одном варианте осуществления в изобретении предложено соединение

15

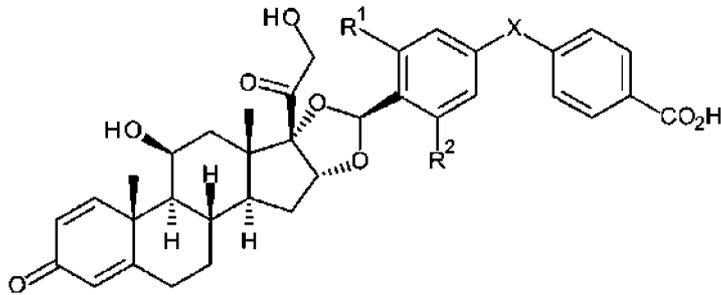
формулы Ic:



Формула Ic

или его фармацевтически приемлемая соль.

В дополнительном варианте осуществления в изобретении предложено соединение формулы Ib(i):

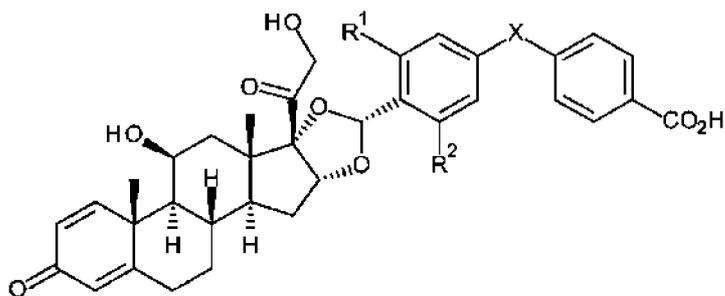


Формула Ib(i)

5

или его фармацевтически приемлемая соль.

В дополнительном варианте осуществления в изобретении предложено соединение формулы Ic(i):

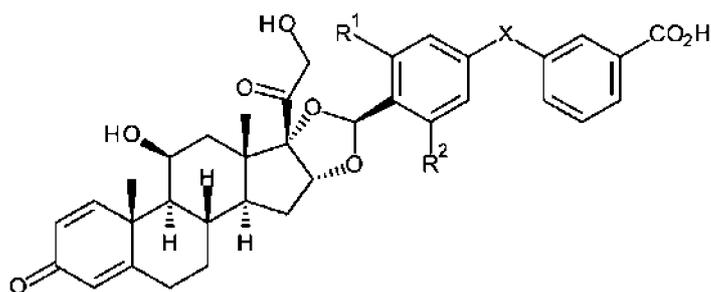


Формула Ic(i)

10

или его фармацевтически приемлемая соль.

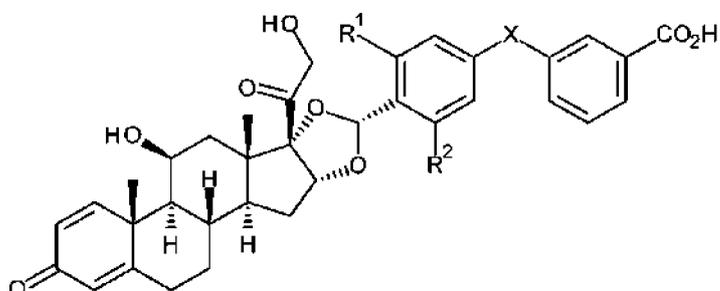
В дополнительном варианте осуществления в изобретении предложено соединение формулы Ib(ii):



Формула Ib(ii)

или его фармацевтически приемлемая соль.

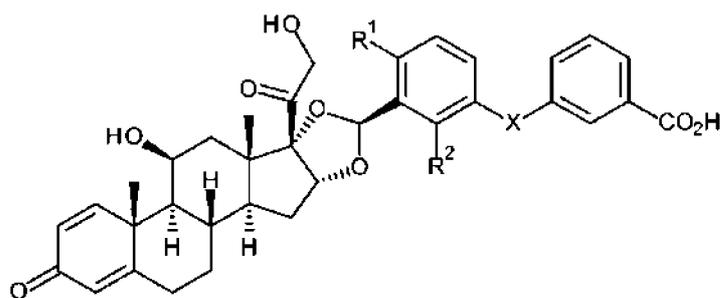
В дополнительном варианте осуществления в изобретении предложено соединение формулы Ic(ii):



Формула Ic(ii)

5 или его фармацевтически приемлемая соль.

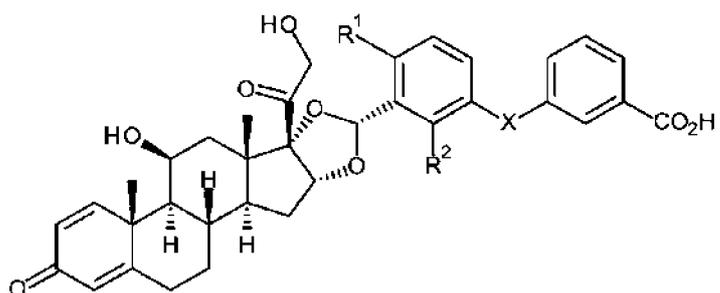
В дополнительном варианте осуществления в изобретении предложено соединение формулы Ib(iii):



Формула Ib(iii)

или его фармацевтически приемлемая соль.

10 В дополнительном варианте осуществления в изобретении предложено соединение формулы Ic(iii):

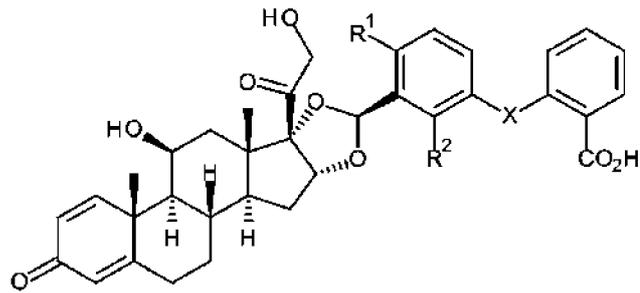


Формула Ic(iii)

или его фармацевтически приемлемая соль.

15 В дополнительном варианте осуществления в изобретении предложено соединение формулы Ib(iv):

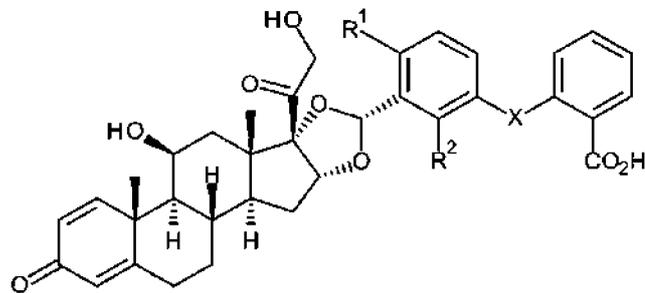
5



Формула Ib(iv)

или его фармацевтически приемлемая соль.

В дополнительном варианте осуществления в изобретении предложено соединение формулы Ic(iv):



Формула Ic(iv)

5

или его фармацевтически приемлемая соль.

В варианте осуществления X представляет собой O.

В варианте осуществления X представляет собой OCH₂.

В варианте осуществления X представляет собой CH₂.

10 В варианте осуществления R¹ представляет собой F.

В варианте осуществления R¹ представляет собой H.

В варианте осуществления R¹ представляет собой CH₃.

В варианте осуществления R¹ представляет собой OCH₃.

В варианте осуществления R² представляет собой H.

15 В варианте осуществления R² представляет собой F.

В варианте осуществления R² отсутствует.

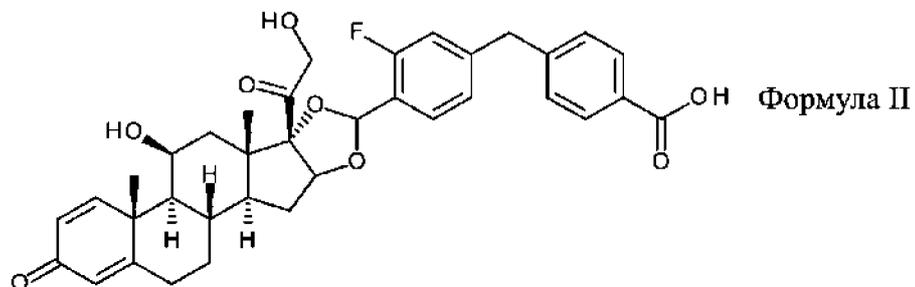
В варианте осуществления X представляет собой CH₂, R¹ представляет собой F, а R² представляет собой H.

20 В варианте осуществления X представляет собой O, а каждый из R¹ и R² представляет собой H.

В варианте осуществления X представляет собой OCH₂, R¹ представляет собой CH₃, а R² представляет собой F.

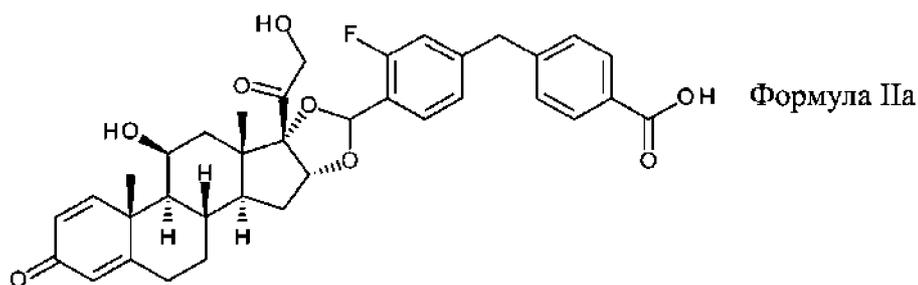
В варианте осуществления X представляет собой OCH_2 , R^1 представляет собой OCH_3 , а R^2 представляет собой F.

В одном варианте осуществления в изобретении предложено соединение формулы II:



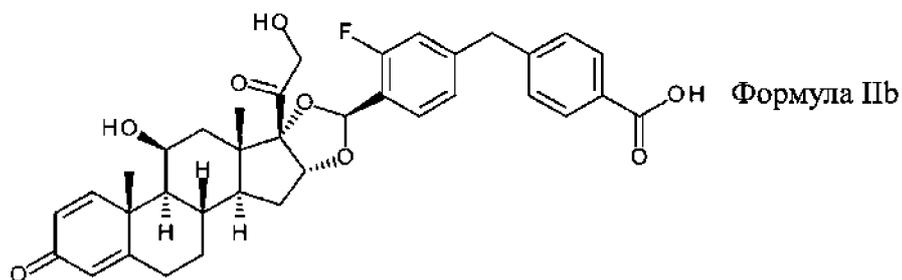
или его фармацевтически приемлемая соль.

В конкретном варианте осуществления в изобретении предложено соединение формулы IIa:



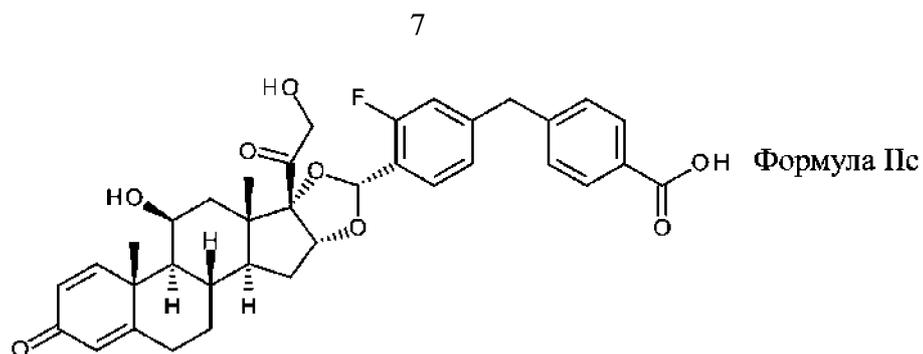
или его фармацевтически приемлемая соль.

В конкретном варианте осуществления в изобретении предложено соединение формулы IIb:



или его фармацевтически приемлемая соль.

В конкретном варианте осуществления в изобретении предложено соединение формулы IIc:



или его фармацевтически приемлемая соль.

В варианте осуществления в настоящем изобретении также предложен способ
лечения воспалительного заболевания у пациента, нуждающегося в таком лечении,
5 включающий введение пациенту эффективного количества соединения формулы I или его
фармацевтически приемлемой соли. В варианте осуществления в настоящем изобретении
также предложен способ лечения аутоиммунного заболевания у пациента, нуждающегося
в таком лечении, включающий введение пациенту эффективного количества соединения
формулы I или его фармацевтически приемлемой соли. В варианте осуществления в
10 настоящем изобретении также предложен способ лечения атопического дерматита у
пациента, нуждающегося в таком лечении, включающий введение пациенту эффективного
количества соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли. В варианте
осуществления в настоящем изобретении дополнительно предложен способ лечения
воспалительного заболевания кишечника у пациента, нуждающегося в таком лечении,
15 включающий введение пациенту эффективного количества соединения формулы I или его
фармацевтически приемлемой соли. В варианте осуществления в настоящем изобретении
дополнительно предложен способ лечения ревматоидного артрита у пациента,
нуждающегося в таком лечении, включающий введение пациенту эффективного
количества соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли. В варианте
20 осуществления в настоящем изобретении также предложен способ лечения системной
красной волчанки у пациента, нуждающегося в таком лечении, включающий введение
пациенту эффективного количества соединения формулы I или его фармацевтически
приемлемой соли. В варианте осуществления в настоящем изобретении также предложен
способ лечения волчаночного нефрита у пациента, нуждающегося в таком лечении,
25 включающий введение пациенту эффективного количества соединения формулы I или его
фармацевтически приемлемой соли.

В варианте осуществления в настоящем изобретении дополнительно предложено
соединение формулы I или его фармацевтически приемлемая соль для применения в

осуществления в настоящем изобретении также предложено применение соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли для получения лекарственного средства для лечения системной красной волчанки.

В варианте осуществления в настоящем изобретении дополнительно предложена фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль и один или более фармацевтически приемлемых носителей, разбавителей или эксципиентов. В варианте осуществления в настоящем изобретении дополнительно предложен способ получения фармацевтической композиции, включающий смешивание соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли с одним или более фармацевтически приемлемыми носителями, разбавителями или эксципиентами. В варианте осуществления настоящее изобретение также охватывает новые промежуточные соединения и способы синтеза соединений формулы I.

Используемые в настоящем документе термины «лечащий», «лечение» или «лечить» включают сдерживание, замедление, остановку или обращение вспять прогрессирующего или тяжести существующего симптома или расстройства.

Используемый в настоящем документе термин «пациент» относится к млекопитающему, в частности человеку.

Используемый в настоящем документе термин «эффективное количество» относится к количеству или дозе соединения согласно настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли, которые при однократном или многократном введении пациенту обеспечивают требуемый эффект у пациента, подлежащего диагностике или лечению.

Эффективное количество может быть установлено специалистом в данной области посредством применения известных методик и наблюдения результатов, полученных при аналогичных обстоятельствах. При определении эффективного количества для пациентов лечащий врач-диагност учитывает множество факторов, включая, без ограничений: вид пациента; размер, возраст и общее состояние здоровья; конкретное заболевание или расстройство; степень или поражения или тяжесть заболевания или расстройства; ответ отдельного пациента; конкретное введенное соединение; режим введения; характеристики биодоступности вводимого препарата; выбранный режим дозирования; применение сопутствующего лекарственного средства; и другие соответствующие обстоятельства.

Следует понимать, что при использовании в настоящем документе формула I включает формулы Ia, Ib, Ic, Ib(i), Ib(ii), Ib(iii), Ib(iv), Ic(i), Ic(ii), Ic(iii), Ic(iv), II, IIa, IIb и

Пс, и все ссылки на формулу I в настоящем документе следует интерпретировать как включающие формулы Ia, Ib, Ic, Ib(i), Ib(ii), Ib(iii), Ib(iv), Ic(i), Ic(ii), Ic(iii), Ic(iv), II, Па, Пб и Пс.

При использовании в настоящем документе «Hal» или «галоген» относится к F, Cl, Br и I.

При использовании в настоящем документе «C1–C3 алкил» относится к CH₃, CH₂CH₃, CH₂CH₂CH₃ и CH(CH₃)₂.

При использовании в настоящем документе «C1–C3 алкокси» относится к OCH₃, OCH₂CH₃, OCH₂CH₂CH₃ и OCH(CH₃)₂.

Кроме того, соединение настоящего изобретения может быть конъюгировано с антителом с образованием конъюгата антитело-лекарственное средство (ADC) способами, понятными специалистам в данной области. Одним из примеров такой конъюгации может являться связь соединения настоящего изобретения с антителом посредством линкерного соединения. Линкерные соединения, известные специалистам в данной области, включают, например, расщепляемые линкеры и нерасщепляемый линкер. Такой ADC может доставлять соединение настоящего изобретения к конкретным тканям-мишеням или клеткам-мишеням. Соответственно, в настоящем документе также предложены ADC, содержащие соединение формулы I. В некоторых вариантах осуществления соединение формулы I конъюгировано с антителом посредством линкера, например расщепляемого линкера или нерасщепляемого линкера. Такие ADC можно вводить путем инъекции, например внутривенной или подкожной инъекции.

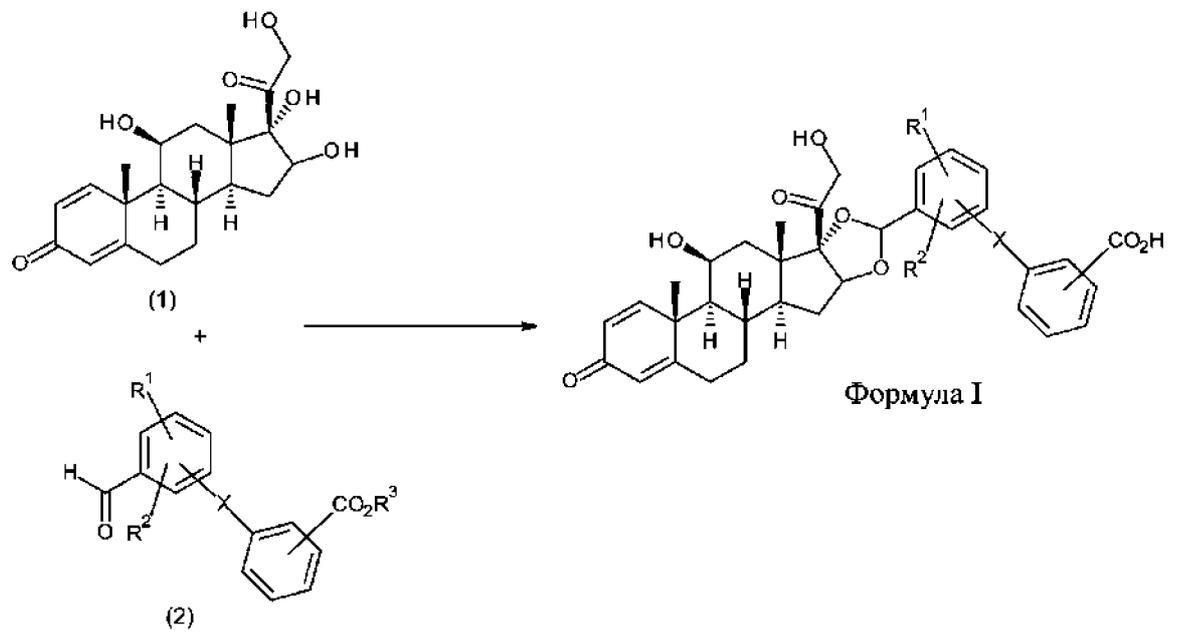
Соединения или конъюгаты настоящего изобретения готовят в виде фармацевтических композиций, которые вводят любым способом, обеспечивающим биодоступность соединения или конъюгата, включая местное нанесение или подкожное введение. Такие фармацевтические композиции, включая ADC, могут быть получены с использованием методик и способов, известных в данной области (см., например, Remington: The Science and Practice of Pharmacy, A. Adejare, Editor, 23rd Edition, published 2020, Elsevier Science; WO 2017/062271 и WO 2017/210471).

В объем настоящего изобретения включена фармацевтически приемлемая соль формулы I. Фармацевтически приемлемая соль соединения согласно настоящему изобретению, такая как фармацевтически приемлемая соль соединения формулы I, может быть получена, например, в результате реакции между подходящей свободной кислотой соединения согласно настоящему изобретению и подходящим фармацевтически

приемлемым основанием в подходящем растворителе, таком как диэтиловый эфир, при стандартных условиях, известных в данной области. См., например, Berge, S.M., *et al.*, «Pharmaceutical Salts», *Journal of Pharmaceutical Sciences*, **66**: 1-19, (1977).

Некоторые сокращения имеют следующие определения: «водн.» означает водный;
5 «ДМСО» означает диметилсульфоксид; «EtOAc» означает этилацетат; «ТГФ» означает тетрагидрофуран; «ДМФ» означает N,N-диметилформамид; «ДХМ» означает метиленхлорид или дихлорметан; «IPA» означает изопропиловый спирт; «MeOH» означает метанол или метиловый спирт; «ACN» означает ацетонитрил; «C18» означает октадецилсилан; «DMEA» означает диметилэтиламин; «MTBE» означает метил-трет-
10 бутиловый эфир; «LDA» означает лития диизопропиламид; «Pd(dppf)Cl₂» означает [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II); «г» означает грамм или граммы; «комн. темп.» означает комнатную температуру; «ч» означает час или часы; «мин» означает минуту или минуты; «мл» означает миллилитр или миллилитры; «моль» означает моль или моли; «ммоль» означает миллимоль или миллимоли; «нм» означает нанометр;
15 «СФХ» означает сверхкритическую флюидную хроматографию; «ЭР/МС» означает масс-спектрометрию с ионизацией электрораспылением; «m/z» означает отношение масса/заряд в масс-спектрокопии; «ЯМР» означает ядерный магнитный резонанс; «РОЕ» означает эффект Оверхаузера во вращающейся рамке.

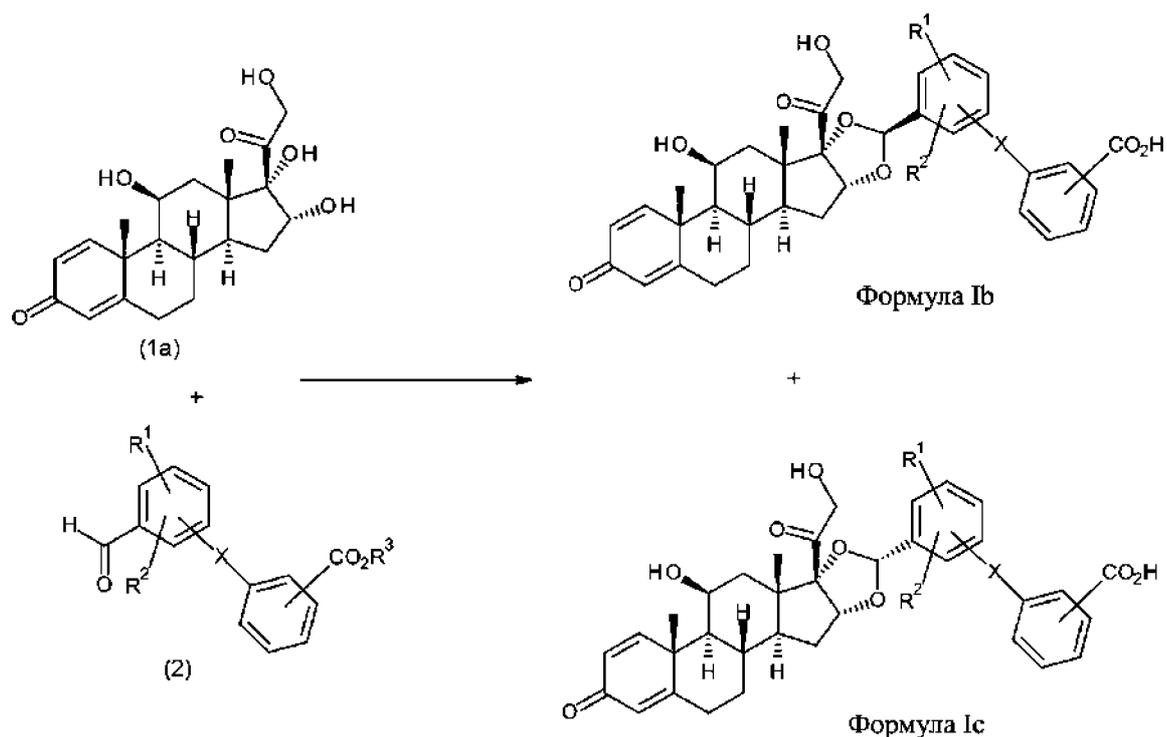
Соединения согласно настоящему изобретению или их соли можно легко получать
20 посредством различных процедур, известных рядовым специалистам в данной области. Некоторые из таких процедур представлены ниже в рамках описания способов получения и примеров. Рядовому специалисту в данной области понятно, что конкретные этапы синтеза для каждого из описанных способов можно комбинировать различным образом или осуществлять в сочетании с этапами из других схем с получением соединений
25 согласно настоящему изобретению или их солей. Продукты на каждом этапе могут быть извлечены с помощью обычных способов, хорошо известных в данной области, включая экстракцию, выпаривание, осаждение, хроматографию, фильтрование, растирание и кристаллизацию. Все заместители, если не указано иное, имеют значение, указанное ранее. Реагенты и исходные материалы общедоступны рядовым специалистам в данной
30 области. Следующие способы получения, примеры и анализы дополнительно иллюстрируют изобретение, но их не следует рассматривать как ограничивающие объем изобретения каким-либо образом.

Схема 1

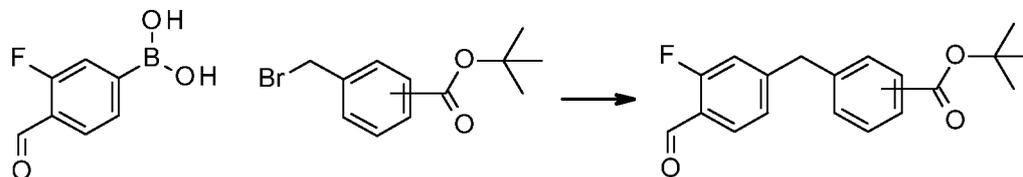
На схеме 1 соединение структуры 1 взаимодействует с альдегидом структуры 2, где R^3 представляет собой водород или подходящую алкильную группу, такую как трет-бутил или метил, в условиях, хорошо известных рядовому специалисту в данной области, с получением соединения формулы I.

Более конкретно, как показано на схеме 1А ниже, соединение структуры 1а взаимодействует с альдегидом структуры 2, где R^3 представляет собой водород или подходящую алкильную группу, такую как трет-бутил или метил, в условиях, хорошо известных рядовому специалисту в данной области, с получением соединений формулы Ib и формулы Ic.

Схема 1А



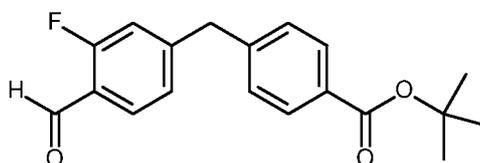
Например, примерно 1,1 эквивалента соединения структуры 1a и примерно 1 эквивалент соединения структуры 2, где R³ представляет собой водород или подходящую алкильную группу, такую как трет-бутильная группа, суспендируют в подходящем органическом растворителе, таком как ацетонитрил. Суспензию охлаждают до примерно - 10 °С, а затем обрабатывают примерно 5 эквивалентами подходящей кислоты, такой как перхлорная кислота (70% в воде). Реакционную смесь затем нагревают до комнатной температуры и оставляют перемешиваться в течение примерно 1 часа. Могут быть добавлены дополнительные органические растворители, такие как ацетонитрил и диметилформамид, и смесь оставляют перемешиваться в течение примерно 2 дополнительных часов. Затем реакцию гасят с использованием стандартных условий, таких как насыщенный водный бикарбонат натрия, и выделяют продукты с использованием стандартных методик, хорошо известных в данной области, таких как экстракция с помощью подходящего органического растворителя, такого как метиленхлорид : изопиранол (9 : 1), сушка органических экстрактов над сульфатом магния, фильтрация и концентрация в вакууме с получением смеси неочищенного продукта. Эта сырая смесь может быть очищена, и продукты формулы 1b и формулы 1c разделяют способами, хорошо известными в данной области, такими как хроматография, например обращенно-фазовая хроматография с подходящим элюентом, например 2 : 1 10 mM водного раствора бикарбоната аммония + 5% смеси метанол : ацетонитрил.

Схема 2

5

Способ получения 1

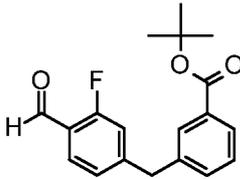
Трет-бутил-4-[(3-фтор-4-формил-фенил)метил]бензоат



В герметизированную пробирку объемом 20 мл добавляли (3-фтор-4-формил-фенил)бороновую кислоту (10 г, 60 ммоль), трет-бутил 4-(бромметил)бензоат (18 г, 66 ммоль), карбонат калия (27 г, 200 ммоль), тетракис(трифенилфосфен)палладий (0) (2,1 г, 1,8 ммоль) и ТГФ (100 мл) : воду (40 мл). Реакционную смесь нагревали до 95 °С. Через 1 ч реакционную смесь разбавляли водой и EtOAc. Слои разделяли и водный слой экстрагировали EtOAc (2x). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали до неочищенного остатка. Остаток очищали нормально-фазовой хроматографией (на силикагеле), элюируя смесью гексаны : этилацетат в соотношении 9 : 1, с получением 15 указанного в заголовке соединения (18,7 г, выход 86%). ЭР/МС m/z 257,0 (M-tBu-H).

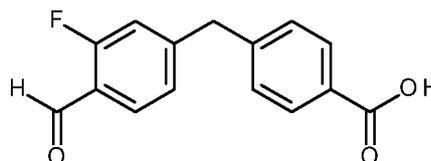
Следующее соединение в таблице 1 получали способом, по существу аналогичным 20 процедуре, описанной в способе получения 1.

Таблица 1

Способ получения №	Название	Структура	ЭР/МС (m/z) (M + H)
2	трет-бутил-3-(3-фтор-4-формилбензил)бензоат		259,0 (M-tBu + H)

Способ получения 3

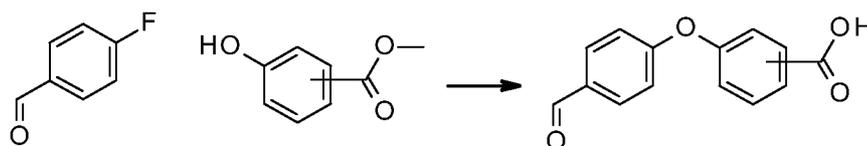
4-[(3-Фтор-4-формилфенил)метил]бензойная кислота



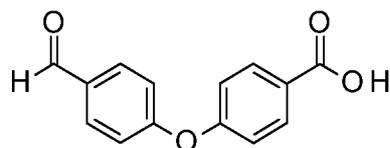
5

Трет-бутил-4-[(3-фтор-4-формил-фенил)метил]бензоат (16 г, 51 ммоль, способ получения 1) растворяли в ДХМ (300 мл) и охлаждали до 0 °С. Добавляли по каплям трифторуксусную кислоту (150 мл) и реакционную смесь нагревали до комнатной температуры. Через 1 ч реакционную смесь концентрировали в вакууме и твердое вещество почти белого цвета растирали с диэтиловым эфиром / гексанами. Полученное твердое вещество собирали фильтрацией и сушили в вакуумном сушильном шкафу с получением указанного в заголовке соединения (13,1 г, выход 96%). ЭР/МС m/z 257,0 (M-H).

15

Схема 3**Способ получения 4**

4-(4-Формилфенокси)бензойная кислота



В сосуд для микроволновой обработки добавляли 4-фторбензальдегид (0,63 г, 5,0 ммоль), метил-4-гидроксibenзоат (0,81 г, 5,3 ммоль), ДМФ (15 мл) и карбонат калия (0,83 г, 6,0 ммоль). Реакционную смесь подвергали микроволновому облучению при 150 °С в течение 1 ч и охлаждали до комн. темп. Раствор разделяли между EtOAc и водой. Органический слой выделяли, промывали насыщенным водн. хлоридом натрия (2x), насыщенным водн. NaHCO₃, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали до бесцветного масла. К неочищенному маслу добавляли гексаны (50 мл) с получением белого полутвердого вещества. Затем его обрабатывали ультразвуком, охлаждали до 0 °С и фильтровали с всасыванием для выделения белого твердого вещества. Белое твердое вещество промывали гексанами и сушили в условиях вакуума.

Белое твердое вещество растворяли в метаноле (8 мл) и добавляли гидроксид натрия в воде (5 М, 2 мл). Раствор нагревали до 50 °С в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до комн. темп., разбавляли водой (10 мл) и подкисляли до pH 4 с помощью 5 N водн. HCl. Белое твердое вещество собирали посредством фильтрации с всасыванием, промывали водой и дополнительно сушили в условиях вакуума с получением указанного в заголовке соединения (790 мг, выход 84%). MS m/z 241,0 (M-H).

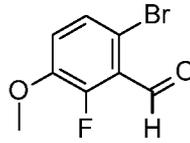
Следующее соединение в таблице 2 получали способом, по существу аналогичным процедуре, описанной в способе получения 4.

Таблица 2

Способ получения №	Название	Структура	ЭР/МС (m/z) (M - H)
5	3-(4-формилфенокси)бензойная кислота		241,0

Способ получения 6

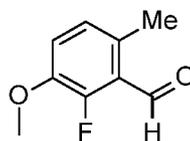
6-Бром-2-фтор-3-метокси-бензальдегид



Параллельно проводили две реакции. К раствору 4-бром-2-фтор-1-метоксибензола (250 г, 1,2 моль) в THF (1500 мл) медленно добавляли LDA (2 М, 730 мл) при -78 °С в течение 30 мин. Еще через 30 мин медленно добавляли ДМФ (140 мл, 1,8 моль) при -78 °С в течение 30 мин. Через 1 ч две реакции объединяли и смесь разбавляли водн. лимонной кислотой (2000 мл) и экстрагировали EtOAc (1500 мл x 2). Объединенные органические слои промывали насыщенным водн. хлоридом натрия (1000 мл) и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток растирали с петролейным эфиром (1000 мл) при комн. темп. в течение 12 ч с получением указанного в заголовке соединения (382 г, выход 67%). ЭР/МС m/z 233,9 (M + H).

Способ получения 7

2-Фтор-3-метокси-6-метилбензальдегид



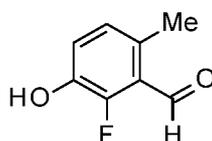
15

Параллельно проводили три реакции. 6-Бром-2-фтор-3-метоксибензальдегид (120 г, 5,3 моль, см. способ получения 6), метилбороновую кислоту (47 г, 7,9 моль), Pd(dppf)Cl₂ (12 г, 0,02 моль) и Cs₂CO₃ (340 г, 1,1 моль) добавляли в диоксан (600 мл) и воду (120 мл). Смесь перемешивали при 120 °С. Через 12 ч три реакционные смеси объединяли и смесь разбавляли насыщенным водн. раствором NH₄Cl (1000 мл) и экстрагировали МТВЕ (1500 мл x 2). Объединенные органические слои промывали насыщенным водн. хлоридом натрия (1000 мл) и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством нормально-фазовой хроматографии, элюируя 40 : 1 смесью петролейный эфир : EtOAc с получением указанного в заголовке соединения (180 г, выход 59%). ЭР/МС m/z 169,3 (M + H).

25

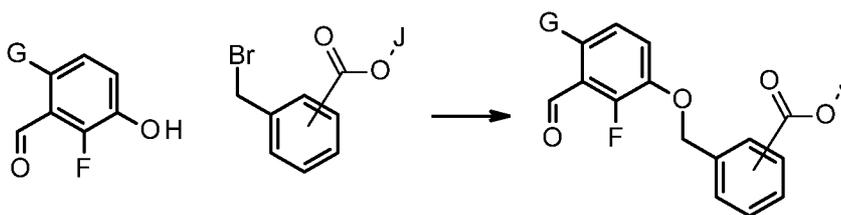
Способ получения 8

2-Фтор-3-гидрокси-6-метилбензальдегид



2-Фтор-3-метокси-6-метилбензальдегид (175 г, 1,0 моль, см. способ получения 7) добавляли в ДХМ (1050 мл) и медленно добавляли ВВг₃ (200 мл, 2,1 моль) в раствор при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали при комн. темп. Через 1 ч смесь разбавляли насыщенным водн. бикарбонатом натрия (1000 мл) до рН = 7–8 и затем экстрагировали МТВЕ (1500 мл x 2). Объединенные органические слои промывали насыщенным водн. хлоридом натрия (1000 мл) и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (110 г, выход 68%). ЭР/МС m/z 154,9 (M + H).

10

Схема 4

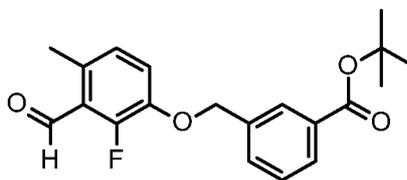
Где G представляет собой метил или метокси.

Где J представляет собой метил или трет-бутил.

15

Способ получения 9

Трет-бутил-3-((2-фтор-3-формил-4-метилфенокси)метил)бензоат



Смесь 2-фтор-3-гидрокси-6-метилбензальдегида (300 мг, 1,9 ммоль, см. способ получения 8), трет-бутил-3-(бромметил)бензоата (500 мг, 1,8 ммоль) и карбоната цезия (1,2 г, 3,7 ммоль) в ДМФ (6 мл) перемешивали при комн. темп. в течение ночи. Смесь разбавляли EtOAc и водой. Органический раствор промывали тремя частями воды, одной частью насыщенного водн. хлорида натрия, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали с получением неочищенного остатка. Остаток очищали нормально-фазовой

20

хроматографией, элюируя смесью гексаны : этилацетат в соотношении 9 : 1, с получением указанного в заголовке соединения (250 мг, выход 40%). МС m/z 362,0 (M + NH₄⁺).

5 Следующие соединения в таблице 3 получали способом, по существу аналогичным процедуре, описанной в способе получения 9.

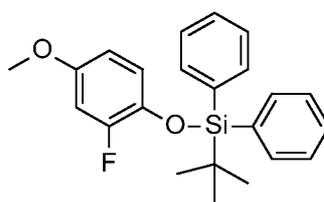
Таблица 3

Сп особ получени я №	Название	Структура	ЭР/МС (m/z) (M + H)
10	трет-бутил-3-((2-фтор-3-формил-4-метоксифенокси)метил)бензоат		378,0 (M + NH ₄ ⁺)
11	метил-2-((2-фтор-3-формил-4-метоксифенокси)метил)бензоат		319,0
12	метил-2-((2-фтор-3-формил-4-метилфенокси)метил)бензоат		320,0 (M + NH ₄ ⁺)

Способ получения 13

10

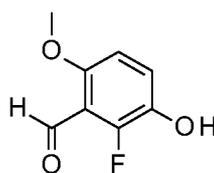
Трет-бутил-2-фтор-4-метоксифеноксидифенилсилан



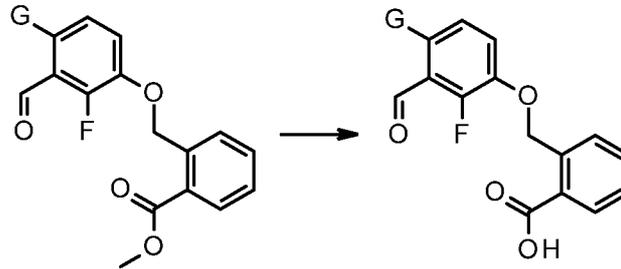
К раствору 2-фтор-4-метоксифенола (25 г, 180 ммоль) в ДМФ (350 мл, 0,5 М) добавляли имидазол (18 г, 260 ммоль) и трет-бутилхлордифенилсилан (55 мл, 200 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 18 ч при комн. темп. Объединенные органические экстракты промывали водой и насыщенным водн. хлоридом натрия, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного остатка. Остаток очищали нормально-фазовой хроматографией, элюируя смесью гексаны : этилацетат в соотношении 5 : 1, с получением указанного в заголовке соединения (67 г, выход 93%). ¹H ЯМР (399,8 МГц, d₆-ДМСО) δ 7,67–7,65 (м, 4H), 7,51–7,44 (м, 6H), 6,82 (дд, J = 2,9, 12,7 Гц, 1H), 6,59 (т, J = 9,4 Гц, 1H), 6,47 (ддд, J = 9,0, 3,0, 1,4 Гц, 1H), 3,64 (с, 3H), 1,06 (с, 9H).

Способ получения 14

2-Фтор-3-гидрокси-6-метоксибензальдегид



Трет-бутил-2-фтор-4-метоксифеноксидифенилсилан (56 г, 150 ммоль, см. способ получения 13) растворяли в 50 мл толуола и концентрировали в условиях вакуума в течение 18 ч. Высушенное твердое вещество растворяли в THF (500 мл) и охлаждали до -80 °С. н-Бутиллитий (100 мл, 170 ммоль) быстро добавляли к охлажденному раствору с помощью канюли большого диаметра. Через 1,5 часа к раствору добавляли ДМФ (25 мл, 320 ммоль) и удаляли ледяную баню. Через 30 мин к реакционной смеси добавляли 5 N водн. HCl (35 мл), затем добавляли фторид тетрабутиламмония (1 М в THF, 185 мл, 185 ммоль). Через 2,5 часа органический слой выпаривали, подкисляли 5 N водн. HCl и разделяли между этилацетатом и водой (500 мл). Объединенные органические экстракты промывали водой и насыщенным водн. хлоридом натрия, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного остатка. Остаток очищали нормально-фазовой хроматографией, элюируя смесью гексаны : этилацетат в соотношении 1 : 1, с получением указанного в заголовке соединения (22 г, выход 88%). MS m/z 170,8 (M + H).

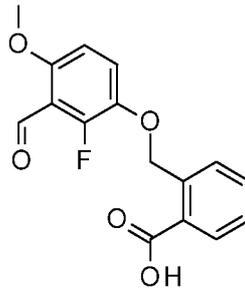
Схема 5

Где G представляет собой метил или метокси.

5

Способ получения 15

2-((2-Фтор-3-формил-4-метоксифенокси)метил)бензойная кислота



К раствору метил-2-((2-фтор-3-формил-4-метоксифенокси)метил)бензоата (230 мг, 0,73 ммоль) в MeOH (2 мл, 49 ммоль) и THF (2 мл) добавляли LiOH (1,6 мл, 1,6 ммоль, 1 М в воде). Смесь перемешивали в течение ночи. Растворитель выпаривали. Остаток разбавляли водой и доводили pH до 6 с помощью HCl (0,32 мл, 1,6 ммоль, 5 М в воде). Твердое вещество собирали посредством вакуумной фильтрации и промывали водой. Твердое вещество оставляли на фильтре для сушки под всасыванием в течение 5 ч с получением указанного в заголовке соединения (210 мг, выход 94%). МС m/z 305,0 (M + H).

15

Следующее соединение получали способом, по существу аналогичным процедуре, описанной в способе получения 15.

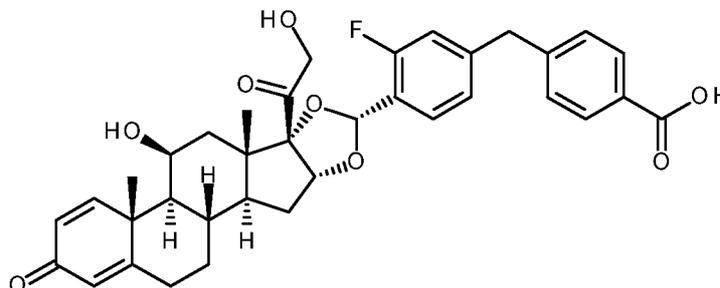
Таблица 4

Способ получения №	Химическое название	Структура	ЭР/МС (m/z) (M + H)
16	2-((2-фтор-3-формил-4-метилфенокси)метил)бензойная кислота		306,0 (M + NH ₄ ⁺)

5

Пример 1

4-(3-Фтор-4-((6aR,6bS,7S,8aS,8bS,10R,11aR,12aS,12bS)-7-гидрокси-8b-(2-гидроксиацетил)-6a,8a-диметил-4-оксо-2,4,6a,6b,7,8,8a,8b,11a,12,12a,12b-додекагидро-1H-нафто[2',1':4,5]индено[1,2-d][1,3]диоксол-10-ил)бензил)бензойная кислота (изомер 1)



10 Перхлорную кислоту (70% в воде, 1,7 мл, 5 эквив.) добавляли к суспензии (8S,9S,10R,11S,13S,14S,16R,17S)-11,16,17-тригидрокси-17-(2-гидроксиацетил)-10,13-диметил-7,8,9,11,12,14,15,16-октагидро-6H-циклопента[а]фенантрен-3-она (1,5 г, 4,1 ммоль, также называемого «16 альфа-гидроксипреднизолон») и 4-[(3-фтор-4-формил-фенил)метил]бензойной кислоты (1,00 г, 3,87 ммоль, способ получения 3) в ацетонитриле

15 (20 мл) при -10 °С и нагревали до комн. темп. Через 1 ч добавляли дополнительное количество ацетонитрила (40 мл) и ДМФ (2 мл) в суспензию при комн. темп. Через 2 ч реакцию гасили насыщенным водным бикарбонатом натрия и экстрагировали смесью метиленхлорид : изопропанол в соотношении 9 : 1. Органические слои объединяли; сушили над сульфатом магния; фильтровали и концентрировали при пониженном

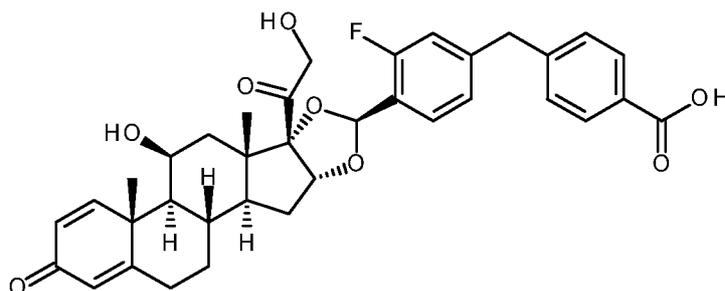
20 давлении с получением остатка. Остаток очищали обращенно-фазовой хроматографией,

элюируя смесью 10 мМ водного раствора бикарбоната аммония + 5%-й раствор метанол : ацетонитрил в соотношении 2 : 1, с получением указанного в заголовке соединения, изомер 1, пик 1 (1,48 г, выход 62%). ЭР/МС m/z 617,5 (М + Н). ¹Н ЯМР (400,13 МГц, d₆-ДМСО) δ 7,83 (д, J = 8,2 Гц, 2Н), 7,50 (т, J = 7,8 Гц, 1Н), 7,32–7,27 (м, 3Н), 7,14–7,11 (м, 2Н), 6,16 (дд, J = 1,8, 10,1 Гц, 1Н), 5,93 (с, 1Н), 5,60 (с, 1Н), 4,94 (д, J = 4,9 Гц, 1Н), 4,89–4,72 (м, 1Н), 4,48 (д, J = 19,5 Гц, 1Н), 4,30–4,24 (м, 1Н), 4,21–4,16 (м, 1Н), 4,00 (с, 2Н), 2,38–2,36 (м, 1Н), 2,08 (с, 3Н), 1,82–1,67 (м, 5Н), 1,39 (с, 3Н), 1,07–0,96 (м, 2Н), 0,86 (с, 3Н).

10

Пример 2

4-(3-Фтор-4-((6aR,6bS,7S,8aS,8bS,10S,11aR,12aS,12bS)-7-гидрокси-8b-(2-гидроксиацетил)-6a,8a-диметил-4-оксо-2,4,6a,6b,7,8,8a,8b,11a,12,12a,12b-додекагидро-1H-нафто[2',1':4,5]индено[1,2-d][1,3]диоксол-10-ил)бензил)бензойная кислота (изомер 2)



15

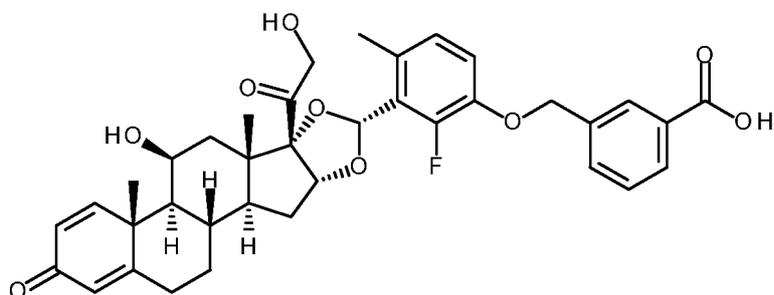
Остаток из примера 1 очищали обращенно-фазовой хроматографией, элюируя смесью 10 мМ водного раствора бикарбоната аммония + 5%-я смесь метанол : ацетонитрил в соотношении 2 : 1, с получением указанного в заголовке соединения, изомер 2, пик 2 (122 мг, выход 5%). ЭР/МС m/z 617,4 (М + Н). ¹Н ЯМР (400,13 МГц, d₆-ДМСО) δ 7,84 (д, J = 8,2 Гц, 2Н), 7,33–7,29 (м, 3Н), 7,21 (т, J = 7,8 Гц, 1Н), 7,11–7,05 (м, 2Н), 6,27 (с, 1Н), 6,19–6,16 (м, 1Н), 5,94 (с, 1Н), 5,30 (д, J = 6,4 Гц, 1Н), 4,83–4,79 (м, 1Н), 4,31 (с, 1Н), 4,19 (д, J = 19,1 Гц, 1Н), 4,03–3,98 (м, 3Н), 2,37–2,30 (м, 1Н), 2,08–2,02 (м, 3Н), 1,87–1,77 (м, 5Н), 1,39 (с, 3Н), 1,26–1,14 (м, 1Н), 1,08–1,02 (м, 1Н), 0,87 (с, 3Н).

25

Пример 3

3-((2-Фтор-3-((6aR,6bS,7S,8aS,8bS,10R,11aR,12aS,12bS)-7-гидрокси-8b-(2-гидроксиацетил)-6a,8a-диметил-4-оксо-2,4,6a,6b,7,8,8a,8b,11a,12,12a,12b-додекагидро-1H-

нафто[2',1':4,5]индено[1,2-d][1,3]диоксол-10-ил)-4-метилфенокси)метил)бензойная
кислота



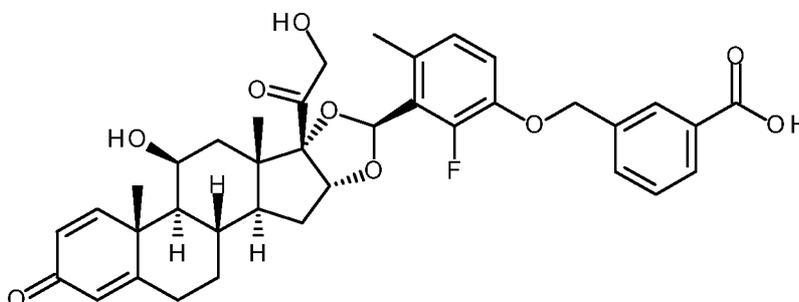
К суспензии (8S,9S,10R,11S,13S,14S,16R,17S)-11,16,17-тригидрокси-17-(2-
5 гидроксиацетил)-10,13-диметил-7,8,9,11,12,14,15,16-октагидро-6H-
циклопента[а]фенантрен-3-она (290 мг, 0,77 ммоль, также называемого «16 альфа-
гидроксипреднизолон») и трет-бутил-3-[(2-фтор-3-формил-4-метил-
фенокси)метил]бензоата (250 мг, 0,7375 ммоль) в ACN (7 мл) при -10 °С по каплям
добавляли перхлорную кислоту (320 мкл, 3,7 ммоль, 70 масс.% в воде). Реакционную
10 смесь перемешивали при -10 °С в течение 2 ч. Реакционную смесь, быстро перемешивая,
выливали в колбу, содержащую насыщенный водн. NaHCO₃. Смесь перемешивали в
течение 5 мин и затем экстрагировали 10% IPA/ДХМ (3х). Объединенные органические
экстракты промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и
концентрировали с получением неочищенного остатка. Остаток очищали обращенно-
15 фазовой хроматографией, элюируя 10 mM NaHCO₃ с водой + 5% MeOH : ACN с
получением смеси диастереомеров. Смесь подвергали хиральной СФХ-хроматографии с
использованием Chiralpak AS-H, элюируя 35% EtOH (масс./0,5% DMEA) : 65% CO₂ с
получением указанного в заголовке соединения (190 мг, выход 40%). МС m/z 647,2 (M +
H). ¹H ЯМР (399,80 МГц, d₆-DMCO): δ 7,97 (с, 1H), 7,88 (д, J = 7,7 Гц, 1H), 7,58 (д,
20 J = 7,5 Гц, 1H), 7,45 (т, J = 7,7 Гц, 1H), 7,32 (д, J = 10,0 Гц, 1H), 7,17 (т, J = 8,5 Гц, 1H), 6,92
(д, J = 8,4 Гц, 1H), 6,16 (дд, J = 1,8, 10,1 Гц, 1H), 5,94 (с, 1H), 5,61 (с, 1H), 5,21 (с, 2H), 4,96
(д, J = 5,7 Гц, 1H), 4,81–4,81 (м, 1H), 4,47 (д, J = 19,4 Гц, 1H), 4,31 (с, 1H), 4,20 (д,
J = 19,5 Гц, 1H), 3,47–3,41 (м, 1H), 2,30 (с, 4H), 2,18–2,14 (м, 2H), 1,86–1,75 (м, 3H), 1,64
(тд, J = 13,2, 5,8 Гц, 1H), 1,40 (с, 3H), 1,26–1,16 (м, 2H), 0,90–0,85 (м, 3H).

25

Пример 4

3-((2-Фтор-3-((6aR,6bS,7S,8aS,8bS,10S,11aR,12aS,12bS)-7-гидрокси-8b-(2-
гидроксиацетил)-6a,8a-диметил-4-оксо-2,4,6a,6b,7,8,8a,8b,11a,12,12a,12b-додекагидро-1H-

нафто[2',1':4,5]индено[1,2-d][1,3]диоксол-10-ил)-4-метилфенокси)метил)бензойная
кислота



5 Хиральная СФХ-очистка, описанная в примере 3, приводила к получению указанного в заголовке соединения в виде второго диастереомера (61 мг, выход 13%). МС m/z 647,3 (M + H).

^1H ЯМР (399,80 МГц, ДМСО): δ 7,97 (с, 1H), 7,87 (д, J = 7,7 Гц, 1H), 7,59 (д, J = 7,7 Гц, 1H), 7,47 (т, J = 7,7 Гц, 1H), 7,34–7,32 (м, 1H), 7,17–7,13 (м, 1H), 6,90 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 6,34 (с, 1H), 6,18 (дд, J = 1,9, 10,0 Гц, 1H), 5,95 (с, 1H), 5,31 (д, J = 6,7 Гц, 1H), 5,22–5,15 (м, 2H), 4,78 (д, J = 2,6 Гц, 1H), 4,32 (д, J = 18,9 Гц, 2H), 4,02 (д, J = 19,0 Гц, 1H), 3,17 (с, 1H), 2,40–2,39 (м, 2H), 2,22 (с, 3H), 2,11–2,08 (м, 2H), 1,91–1,86 (м, 2H), 1,40 (с, 3H), 1,31–1,19 (м, 3H), 0,88 (с, 3H).

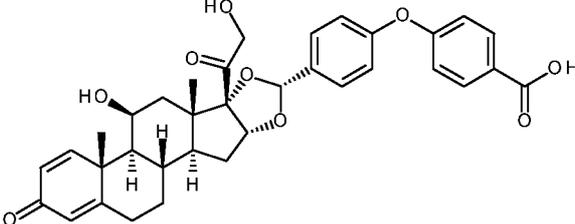
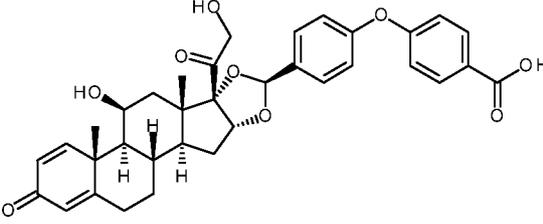
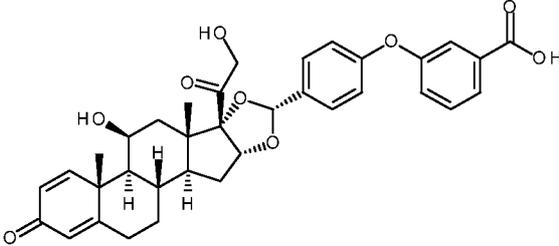
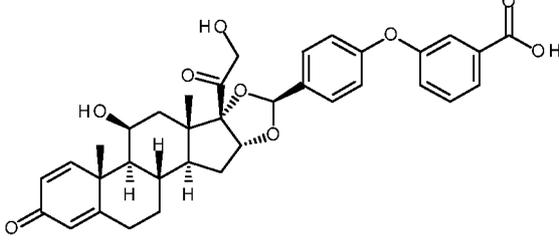
15 Следующие соединения, перечисленные в таблице 5, получали способом, по существу аналогичным способу, описанному в примерах 3 и 4, с использованием соответствующего исходного материала альдегида, как указано в таблице. Очистку конечных продуктов проводили по существу следующими способами:

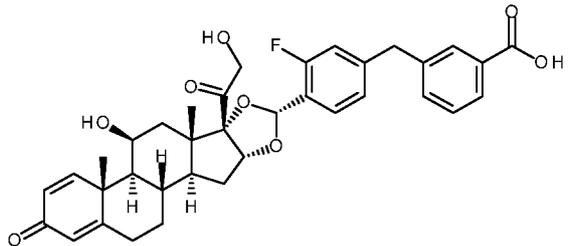
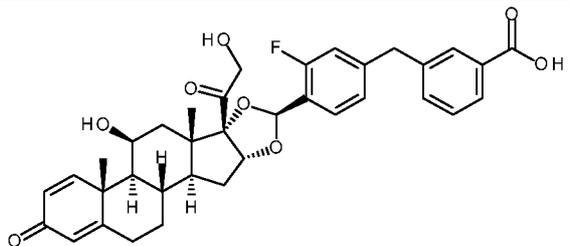
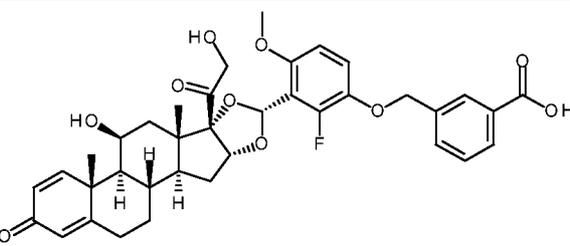
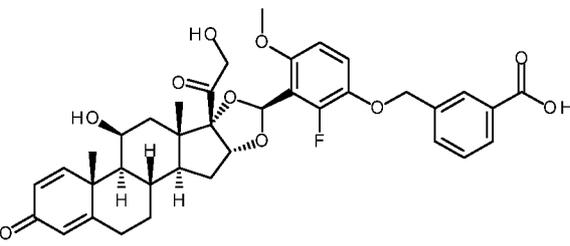
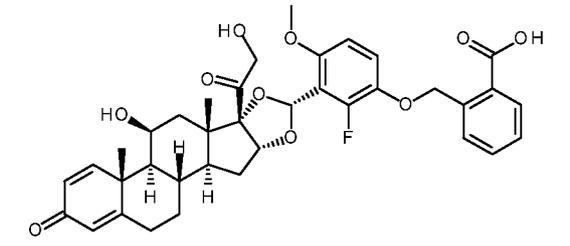
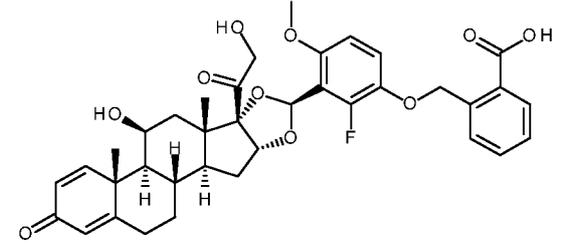
А. Колонка С18 с использованием элюента 10 мМ NH_4HCO_3 в воде + 5%
20 MeOH : ACN

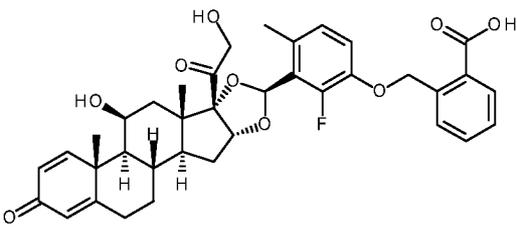
В. Колонка С18 с использованием элюента 0,1% FA в воде : ACN

С. Хиральная СФХ с использованием Chiralcel OJ-H с элюированием MeOH + 0,5% DMEA : CO_2

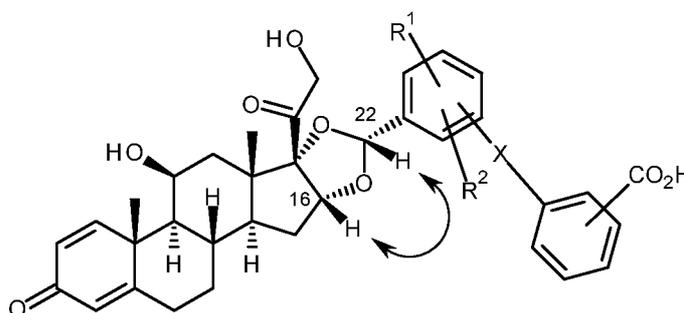
25 Таблица 5

p.	Структура	Э Р/МС (m/z) (M + H)	Спос об очистки и исхо дный материал альде гид
		6 01,4	А Спос об получения 4
		6 01,4	А Спос об получения 4
		6 01,4	А Спос об получения 5
		6 01,4	А Спос об получения 5

		6 17,2	В Спос об получения 2
0		6 17,3	В Спос об получения 2
1		6 63,4	А, С Спос об получения 10
2		6 63,4	А, С Спос об получения 10
3		6 63,4	В Спос об получения 11
4		6 63,4	В Спос об получения 11

5		6 47,4	В Спос об получения 16
---	--	-----------	------------------------------------

Распределение структуры посредством ЯМР



Двухмерный ROE ЯМР-анализ через пространство ацетальных изомеров неизменно показывал сшивающий пик для H22 (ацеталь) и H16 в *R*-конфигурации. Альтернативно H22 в *S*-конфигурации последовательно давал сдвиг, больший на примерно 1 ч/млн. Все другие соединения были распределены по существу таким же способом.

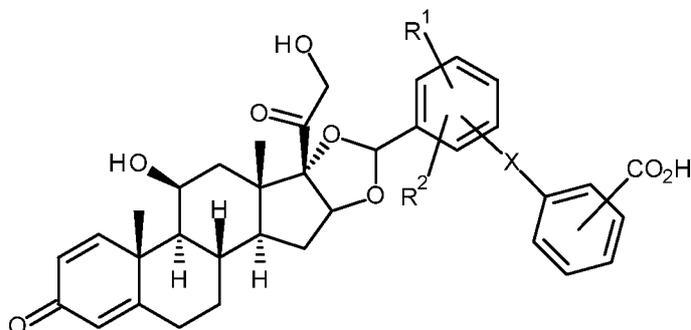
Анализ привлечения коактиватора hGR

Активность глюкокортикоидных соединений измеряли с помощью теста LanthaScreen TR-FRET GR Coactivator Assay производства Life Technologies (A15899). Соединения акустически переносили в аналитический планшет в тройном 10-кратном серийном разведении с наибольшей концентрацией 200 нМ. Десять микролитров 2х раствора GR-LBD добавляли в планшет для соединения и инкубировали в течение 10 мин. Затем в планшет добавляли десять микролитров 2х раствора флуоресцеина-SRC1-4 и антитело к GST, меченое Tb. Планшет инкубировали в темноте в течение двух часов, а затем считывали на планшетном ридере Envision с возбуждением при 340 нм и излучением при 520 нм (для флуоресцеина) и 490 нм (для тербия). Соотношение излучения 520/490 анализировали в Genedata. Для расчета процентной активности данные сравнивали с отрицательным контролем ДМСО и положительным контролем 4 мкМ дексаметазона.

Следуя процедуре, по существу описанной выше, соединение из примера 1 обеспечивало относительную IC_{50} , равную 2,14 нМ, соединение из примера 2 обеспечивало относительную IC_{50} , равную 4,50 нМ, и каждое из соединений из примеров 3–9, 11, 12, 14 и 15 обеспечивало относительную IC_{50} менее 200 нМ. В каждом из 5 примеров 10 и 13 обеспечивалась относительная IC_{50} более 200 нМ.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы:



где R^1 представляет собой H, галоген, C1–C3 алкил или C1–C3 алкокси;

5 R^2 представляет собой H или галоген; и

X представляет собой O, OCH_2 или CH_2 ,

или его фармацевтически приемлемая соль.

2. Соединение по п. 1, где R^1 представляет собой F, или его фармацевтически приемлемая соль.

10 3. Соединение по п. 1, где R^1 представляет собой CH_3 , или его фармацевтически приемлемая соль.

4. Соединение по п. 1, где R^1 представляет собой OCH_3 , или его фармацевтически приемлемая соль.

15 5. Соединение по п. 1, где R^1 представляет собой H, или его фармацевтически приемлемая соль.

6. Соединение по любому из пп. 1–5, где R^2 представляет собой H, или его фармацевтически приемлемая соль.

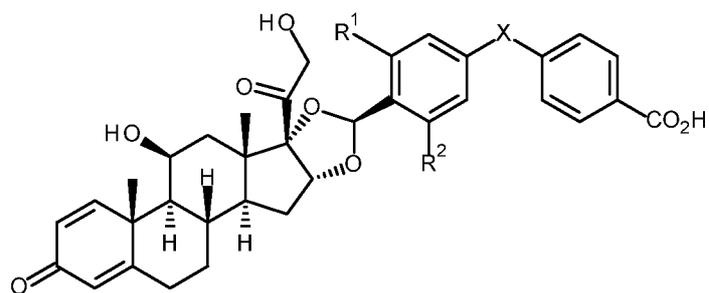
7. Соединение по любому из пп. 1–5, где R^2 представляет собой F, или его фармацевтически приемлемая соль.

20 8. Соединение по любому из пп. 1–7, где X представляет собой CH_2 , или его фармацевтически приемлемая соль.

9. Соединение по любому из пп. 1–7, где X представляет собой O, или его фармацевтически приемлемая соль.

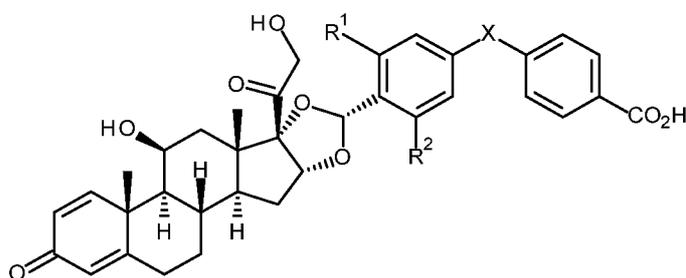
25 10. Соединение по любому из пп. 1–7, где X представляет собой OCH_2 , или его фармацевтически приемлемая соль.

11. Соединение по любому из пп. 1–10, которое имеет формулу:



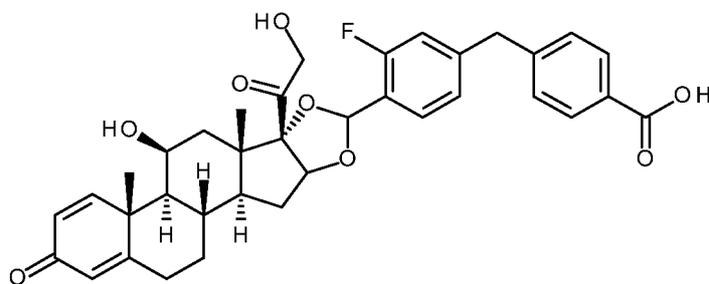
или его фармацевтически приемлемая соль.

12. Соединение по любому из пп. 1–10, которое имеет формулу:



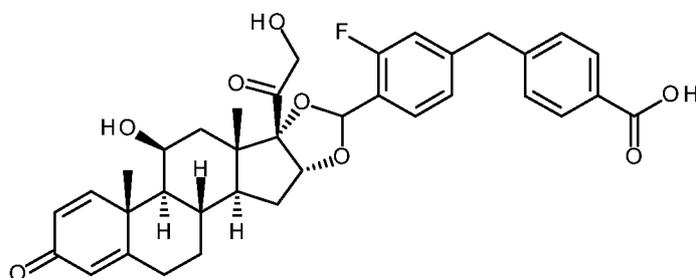
5 или его фармацевтически приемлемая соль.

13. Соединение по п. 1, представляющее собой:



или его фармацевтически приемлемая соль.

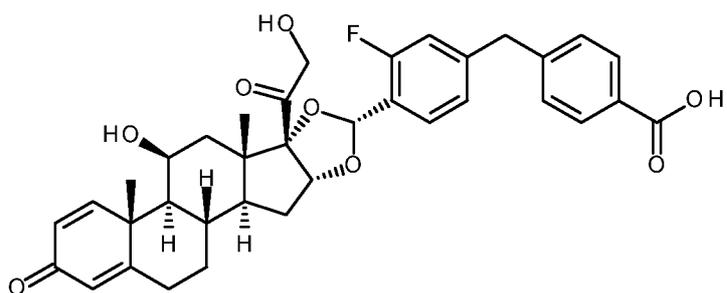
14. Соединение по п. 1, представляющее собой:



10

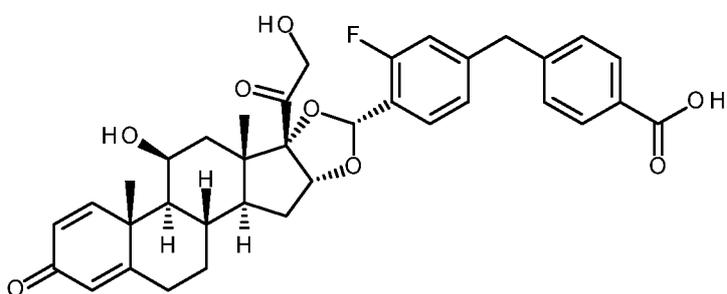
или его фармацевтически приемлемая соль.

15. Соединение по п. 1, представляющее собой:



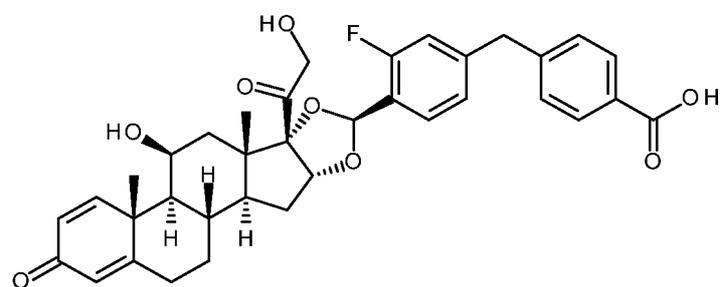
или его фармацевтически приемлемая соль.

16. Соединение по п. 15, которое представляет собой:



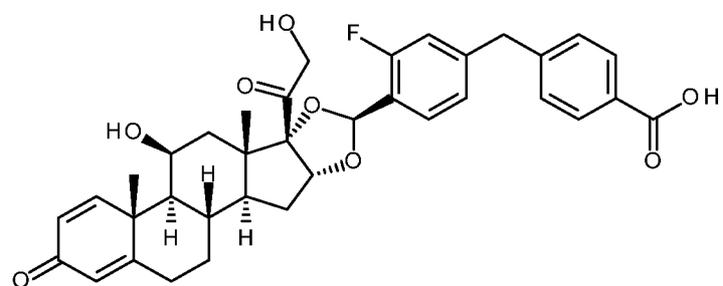
5

17. Соединение по п. 1, представляющее собой:



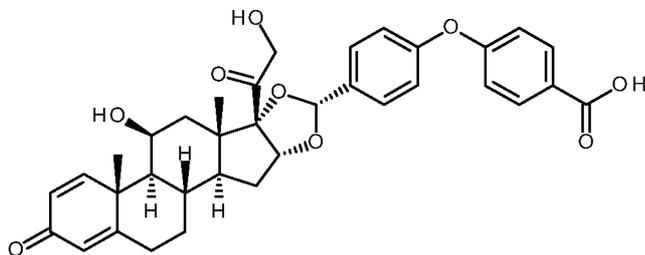
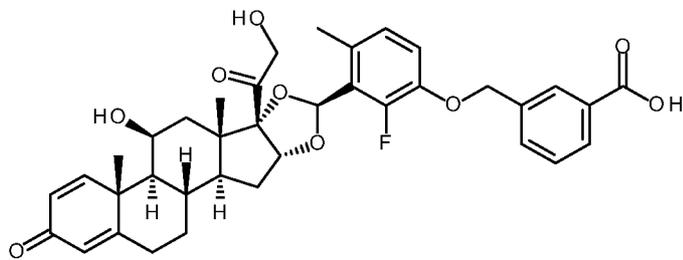
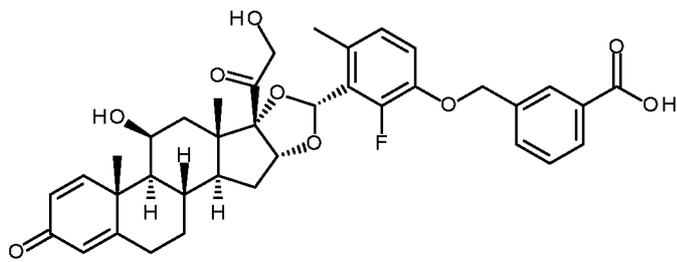
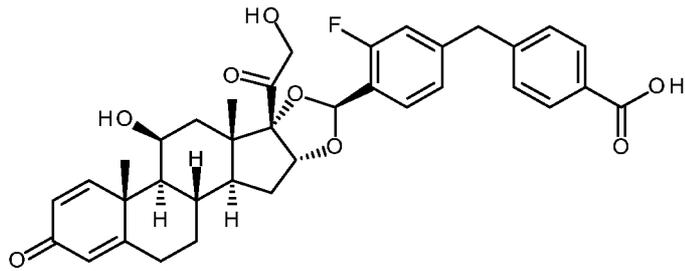
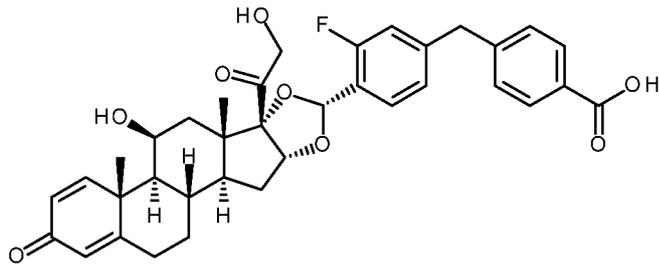
или его фармацевтически приемлемая соль.

18. Соединение по п. 17, которое представляет собой:

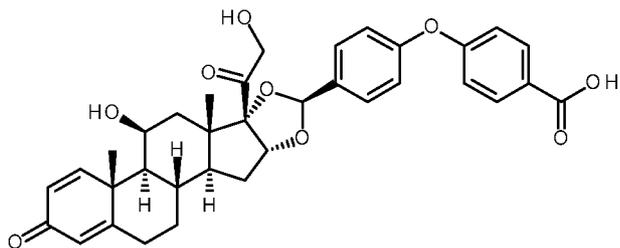


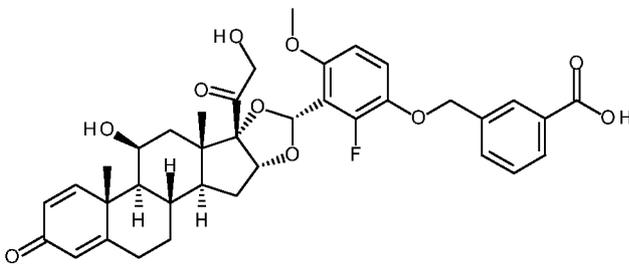
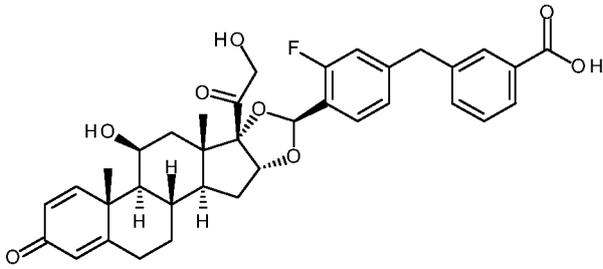
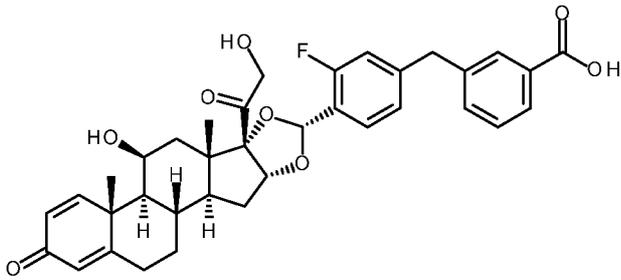
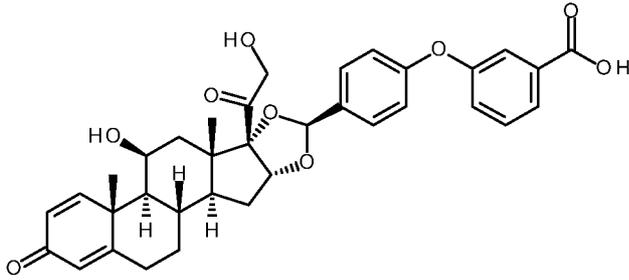
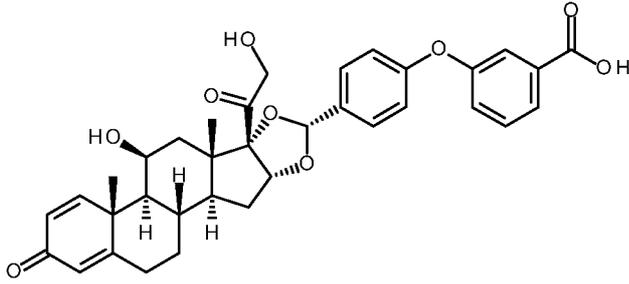
10

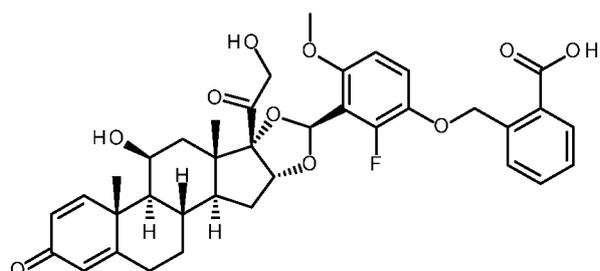
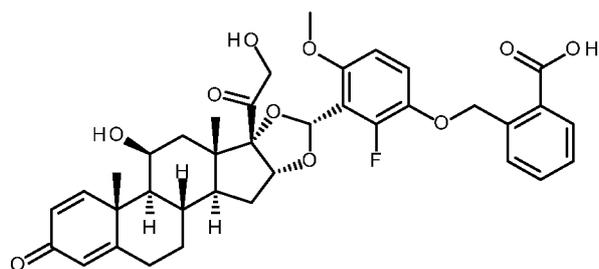
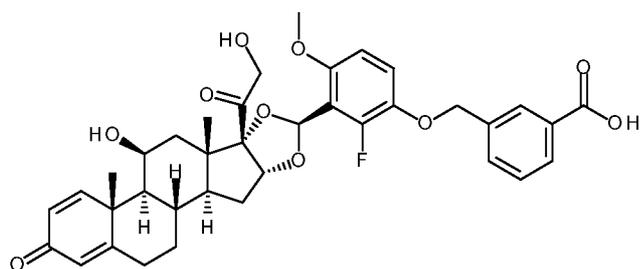
19. Соединение по п. 1, выбранное из группы, состоящей из:



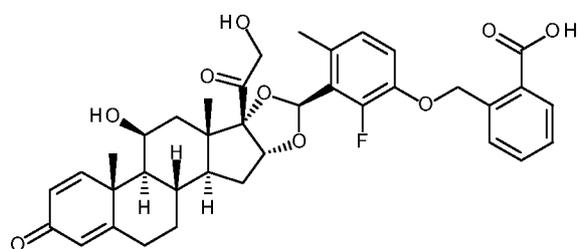
5







и



5 и его фармацевтически приемлемые соли.

20. Способ лечения atopического дерматита у пациента, включающий введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении, эффективного количества соединения по любому

из пп. 1–19 или его фармацевтически приемлемой соли.

10 21. Способ лечения ревматоидного артрита у пациента, включающий введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении, эффективного количества соединения по любому

из пп. 1–19 или его фармацевтически приемлемой соли.

15 22. Способ лечения волчаночного нефрита у пациента, включающий введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении, эффективного количества соединения по

любому

из пп. 1–19 или его фармацевтически приемлемой соли.

23. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1–19 для применения в терапии.

5 24. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1–19 для применения в лечении атопического дерматита.

25. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1–19 для применения в лечении волчаночного нефрита.

10 26. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1–19 для применения в лечении ревматоидного артрита.

27. Применение соединения или его фармацевтически приемлемой соли по любому из пп. 1–19 для получения лекарственного средства для лечения атопического дерматита.

15 28. Применение соединения или его фармацевтически приемлемой соли по любому из пп. 1–19 для получения лекарственного средства для лечения волчаночного нефрита.

29. Применение соединения или его фармацевтически приемлемой соли по любому из пп. 1–19 для получения лекарственного средства для лечения ревматоидного артрита.

20 30. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение или его фармацевтически приемлемую соль по любому из пп. 1–19 с одним или более фармацевтически приемлемыми носителями, разбавителями или эксципиентами.

25 31. Способ получения фармацевтической композиции, включающий смешивание соединения или его фармацевтически приемлемой соли по любому из пп. 1–19 с одним или более фармацевтически приемлемыми носителями, разбавителями или эксципиентами.