

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202191032** (13) **A2**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки
2023.09.29

(51) Int. Cl. *A61K 31/381* (2006.01)
C07D 409/04 (2006.01)
C07D 409/12 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2016.12.09

(54) **БЕНЗОТИОФЕНОВЫЕ СЕЛЕКТИВНЫЕ ПОНИЖАЮЩИЕ РЕГУЛЯТОРЫ
ЭСТРОГЕНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ**

(31) **62/264,971; 62/322,878**

(32) **2015.12.09; 2016.04.15**

(33) **US**

(62) **201891376; 2016.12.09**

(71) Заявитель:
**ЗЕ БОАРД ОФ ТРАСТИС ОФ ЗЕ
ЮНИВЕРСИТИ ОФ ИЛЛИНОЙС
(US)**

(72) Изобретатель:

**Тэтчер Грегори Р., Сюн Жуй, Чжао
Цюн, Тонетти Дебра А. (US)**

(74) Представитель:

**Строкова О.В., Гизатуллин Ш.Ф.,
Гизатуллина Е.М., Джермакян Р.В.,
Парамонова К.В., Христофоров А.А.,
Угрюмов В.М., Костюшенкова М.Ю.
(RU)**

(57) Настоящее изобретение относится к бензотаофеновым блокаторам эстрогенового рецептора и их композициям и применениям для лечения заболеваний, связанных с эстрогенами.

A2

202191032

202191032

A2

БЕНЗОТИОФЕНОВЫЕ СЕЛЕКТИВНЫЕ ПОНИЖАЮЩИЕ РЕГУЛЯТОРЫ ЭСТРОГЕНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ

ОПИСАНИЕ

Ссылка на связанные заявки

Согласно настоящей заявке испрашивается приоритет в соответствии с предварительной заявкой США 62/264971, поданной 9 декабря 2015 г., и предварительной заявкой США 62/322878, поданной 15 апреля 2016 г. Содержимое этих заявок включено в настоящий документ посредством ссылки для всех целей.

Область техники, к которой относится настоящее изобретение

Настоящее изобретение предусматривает соединения и композиции, которые включают бензотиофеновые лиганды эстрогеновых рецепторов и применения этих соединений для лечения нарушений, связанных с эстрогенами.

Заявление о наличии конфликта интересов со стороны государства

Настоящее изобретение было выполнено при государственной поддержке согласно контракту № 1R01CA188017-01A1, заключенному с Национальным институтом здоровья. Государство обладает определенными правами на настоящее изобретение.

Предшествующий уровень техники настоящего изобретения

Эстрогены представляют собой основные женские гормоны, ответственные за развитие и регуляцию женской половой системы и вторичных женских половых признаков. Эстрогены также выполняют многочисленные функции в синтезе белка, коагуляции, липидном балансе, водном балансе, регуляции меланина, функционировании желудочно-кишечного тракта, функционировании легких, когнитивной деятельности, иммунном ответе и сердечно-сосудистых заболеваниях, в числе прочего.

Эстрогеновый рецептор («ER») представляет собой активируемый лигандом транскрипционный регуляторный белок, который опосредует индукцию ряда биологических эффектов посредством своего взаимодействия с эндогенными эстрогенами, в том числе 17 β -эстрадиолом и эстронами. Было обнаружено, что ER имеет две изоформы, ER- α и ER- β , и оба рецептора участвуют в регуляции и развитии женский половых путей.

ER и эстрогены регулируют биологические процессы посредством нескольких отдельных путей. Классический путь предусматривает связывание активированного лигандом ER со специфическим мотивом последовательности ДНК, называемым эстроген-активным элементом (ERE). ER могут также участвовать в неклассических путях, таких как ERE-независимая транскрипция генов посредством белок-белкового взаимодействия с другими факторами транскрипции, негеномных путях с быстрыми эффектами и лиганд-независимых путях, которые предусматривают активацию посредством других сигнальных путей. Такая передача сигнала при участии ER является определяющей не только для развития и функционирования женских половых органов, но также для метаболизма и массы костной ткани, метаболизма липидов, сердечно-сосудистой защиты и передачи сигналов в центральной нервной системе.

Исследования в данной области подтвердили огромную сложность видов активности эстрогена и ER. Целью разработки лекарственных средств было создание новых соединений, которые модулируют активность эстрогена, в результате функционирования либо в качестве антагониста или агониста, либо в качестве частичного антагониста либо частичного агониста.

Одной целью было выявление полных антиэстрогенов (полных антагонистов), которые имеют эффект подавления блокировки всей эстрогенной активности в организме. Фулвестрант представляет собой пример полного антагониста эстрогеновых рецепторов, при этом агонистическая активность отсутствует. Он представляет собой селективный понижающий регулятор эстрогеновых рецепторов (SERD). Фулвестрант был раскрыт компанией Imperial Chemical Industries (ICI) в патенте США № 4659516 и продается компанией AstraZeneca под названием фаздолекс. Он показан для лечения гормон-рецептор-положительного метастатического рака молочной железы у женщин постменопаузального периода с прогрессированием заболевания после антиэстрогенной терапии. Фулвестрант имеет ограниченную водорастворимость и требует ежемесячных внутримышечных (IM) инъекций. Нерастворимость фулвестранта в воде создает проблему достижения и поддержания эффективных концентраций в сыворотке.

Другим классом антиэстрогенов являются селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов (SERM), которые выступают в роли антагонистов или агонистов геноспецифическим или тканеспецифическим образом. Целью терапии SERM является выявление лекарственных средств со смешанными профилями, которые обеспечивают полезную целевую антиэстрогенную активность, а также либо не допускают побочные внецелевых эффектов, либо характеризуются случайными полезными эстрогеновыми

побочными эффектами. Примером SERM является тамоксифен, изначально продаваемый компанией AstraZeneca под названием нолвадекс. Тамоксифен был также раскрыт компанией ICI в патенте США № 4659516 (см. также патенты США №№ 6774122 и 7456160). Тамоксифен представляет собой пролекарственное средство, которое метаболизируется до 4-гидрокситамоксифена и N-десметил-4-гидрокситамоксифена, которые характеризуются высокой аффинностью связывания с эстрогеновым рецептором. Тамоксифен показан для предупреждения дальнейшего развития рака молочной железы после лечения рака молочной железы и для лечения рака молочной железы с поражением лимфоузлов у женщин после мастэктомии и лучевой терапии. Тамоксифен может влиять на состояние костной ткани. У женщин предменопаузального периода тамоксифен может вызывать истончение костей, в то время как может быть полезным для костной ткани у женщин в постменопаузальном периоде. Были отмечены серьезные побочные эффекты, в том числе повышенный риск рака матки у женщин в постменопаузальном периоде и «опухолевые обострения» у женщин с раком молочной железы, который распространился в костную ткань. Помимо этих побочных эффектов, некоторые женщины, которые изначально отвечали на тамоксифен, со временем испытывают приобретенную резистентность, и в некоторых случаях ER-положительный рак молочной железы не только становится резистентным к тамоксифену, но тамоксифен становится агонистом, который индуцирует опухолевую пролиферацию.

Третья линия терапии рака молочной железы предусматривает стероидные и нестероидные ингибиторы ароматазы, которые блокируют образование эстрогенов и, тем самым, блокируют ER-зависимый рост. Эти лекарственные средства, которые включают летрозол, анастрозол и эксеместан, характеризуются риском исключения всех эстрогенов из организма женщин после менопаузы, повышая риск истончения костей, остеопороза и переломов.

Был раскрыт ряд SERD, SERM и ингибиторов ароматазы. SERM ралоксифен был раскрыт компанией Eli Lilly в 1981 г. (патенты США №№ 4418068; 5478847; 5393763; и 5457117) для предупреждения рака молочной железы и лечения остеопороза. В июне 2011 г. компания Aragon Pharmaceuticals раскрыла бензопирановые производные и аналоги аколбифена для лечения резистентного к тамоксифену рака молочной железы (см. WO2011/156518, патенты США №№ 8455534 и 8299112). Компания Aragon стала называться Seragon в 2013 г., а в 2014 г. был приобретен Genentech. См. также патенты США №№ 9078871; 8853423; 8703810; US 2015/0005286; и WO 2014/205138. В настоящее время компания Genentech разрабатывает бриланстрант (GDC-0810, ранее ARN-810) для лечения

местнораспространенного или метастатического эстроген-рецептор-положительного рака молочной железы.

Компания Genentech раскрыла ряд соединений на основе тетрагидропиридо[3,4-b]индол-1-ила с модулирующей активностью по отношению к эстрогеновым рецепторам в US2016/0175289 и комбинированную терапию трех соединений, одним из которых был GDN-0810, для модулирования эстрогеновых рецепторов в US2015/0258080.

Компания AstraZeneca в настоящее время разрабатывает AZD9496, новый селективный понижающий регулятор эстрогеновых рецепторов для перорального применения у пациентов с эстроген-рецептор-положительным раком молочной железы (WO 2014/191726).

Дополнительные антиэстрогенные соединения раскрыты в WO 2012/084711; WO 2002/013802; WO 2002/004418; WO 2002/003992; WO 2002/003991; WO 2002/003990; WO 2002/003989; WO 2002/003988; WO 2002/003986; WO 2002/003977; WO 2002/003976; WO 2002/003975; WO 2006/078834; US 6821989; US 2002/0128276; US 6777424; US 2002/0016340; US 6326392; US 6756401; US 2002/0013327; US 6512002; US 6632834; US 2001/0056099; US 6583170; US 6479535; WO 1999/024027; US 6005102; EP 0802184; US 5998402; US 5780497 и US 5880137.

Компания J-Pharma в настоящее время разрабатывает бензотиофеновые соединения для лечения нарушений, связанных с транспортом уратов. См., например, WO 2012/048058.

Компания Bionomics LTD разрабатывает бензофураны, бензотиофены, бензоселенофены и индолы для лечения нарушений, связанных с полимеризацией тубулина. См., например, WO 2007/087684.

Дополнительные бензотиофеновые соединения раскрыты в WO 2010/127452, WO 2010/093578, WO 2009/013195, EP1947085, JP 2005-129430, US 2007/0112009, WO 2005/016929, EP0752421, EP0622673, EP0551849, EP0545478, US 5491123 и WO 2006/084338.

Принимая во внимание часто разрушающие воздействия расстройств, модулирующих эстрогены, в том числе раков, опухолей и, в частности, рака молочной железы, сохраняется существенная необходимость в создании новых лекарственных средствах, которые обладают значительной антиэстрогенной эффективностью, при этом отсутствуют неприемлемые побочные эффекты.

Краткое раскрытие настоящего изобретения

Предусмотрены бензотиофеновые соединения и их фармацевтически приемлемые соли,

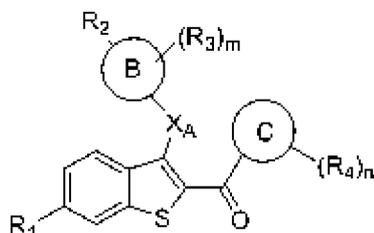
которые характеризуются предпочтительной селективной модулирующей активностью по отношению к эстрогеновым рецепторам, и, в частности, антиэстрогенной активностью. Эти соединения можно применять для лечения пациента, обычно человека, с нарушением, связанным с эстрогенами, в том числе без ограничения раком или опухолью, посредством введения эффективного количества пациенту, нуждающемуся в этом, необязательно в фармацевтически приемлемом носителе. В соответствии с определенными вариантами осуществления рак выбирают из такового молочной железы, яичника, эндометрия, почки и матки. В соответствии с другим вариантом осуществления рак представляет собой метастатический резистентный к эндокринной терапии рак молочной железы. Альтернативно соединение или его фармацевтически приемлемую соль можно применять для предупреждения нарушения, опосредованного эстрогенами, в том числе без ограничения рака или опухоли, включая рак молочной железы, яичника, эндометрия, почки и матки. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединение применяется после химиотерапии или лучевой терапии в целях избежания рецидива или вместо химиотерапии или лучевой терапии в качестве первичного лечения.

В соответствии с одним вариантом осуществления соединение по настоящему изобретению представляет собой селективный понижающий регулятор эстрогена (SERD). В соответствии с другим вариантом осуществления соединения по настоящему изобретению может представлять собой селективный понижающий регулятор смешанных эстрогеновых рецепторов (SMERD). В соответствии с одним вариантом осуществления соединения вызывает антагонизм E_2 в эпителиальных клетках молочной железы и вызывает значительное разрушение $ER\alpha$.

В соответствии с одним аспектом соединения по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемая соль или пролекарственное средство можно применять для лечения гормонального рака или опухоли, которые метастазировали в головной мозг, костную ткань или другой орган. В соответствии с одним вариантом осуществления данного аспекта гормональный рак является эстроген-опосредованным. В соответствии с другим вариантом осуществления эстроген-опосредованный рак выбирают из такового молочной железы, матки, яичника и эндометрия. В соответствии с другими вариантами осуществления соединения по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемая соль или пролекарственное средство можно применять для предупреждения гормонального рака или опухоли от метастазирования в головной мозг, костную ткань или другой орган, в том числе гормонального рака, который является эстроген-опосредованным, например, таковой

молочной железы, матки, яичника или эндометрия.

Согласно одному аспекту настоящее изобретение относится к соединению формулы А или его фармацевтически приемлемой соли:



Формула А

где:

m равно 0, 1, 2, 3 или 4;

n равно 0, 1, 2, 3 или 4;

X_A выбран из -O-, -CH₂-, -S-, -NH-, -NMe-, -CF₂- и C₃циклоалкила;

Кольцо В представляет собой фенил, нафтил, хинолинил, 5- или 6-членный моноциклический гетероарил или 7-, 8-, 9- или 10-членный бициклический гетероцикл;

Кольцо С представляет собой фенил, тиофенил (т. е., тиенил), 5- или 6-членный моноциклический гетероарил или 7-, 8-, 9- или 10-членный бициклический гетероцикл;

R_1 выбран из гидроксила, водорода, галогена, -O(C₁-C₆ алкил), -OC(O)(C₁-C₆ алкил), -OC(O)C₆H₅, -OC(O)O(C₁-C₆ алкил), -OC(O)OC₆H₅ и -OSO₂(C₂-C₆ алкил);

R_2 выбран из -CH=CHCOOH, -NH(CO)COOH, -COOH, -C₂-C₆алкенилен-COOH и -C₂-C₆алкинилен-COOH;

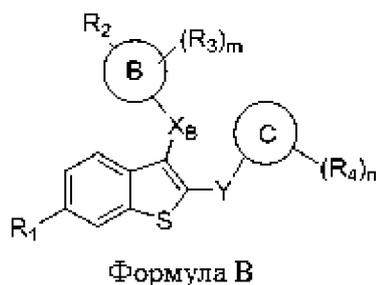
R_3 независимо в каждом случае выбран из водорода, галогена, -CN, -NO₂, -C₁-C₆алкила и -C₁-C₆фторалкила; и

R_4 независимо в каждом случае выбран из водорода, галогена, гидроксила, -C₁-C₆алкила, -C₁-C₆фторалкила, -CN, -O(C₁-C₆ алкил) и -O(C₁-C₆фторалкил).

Согласно другому аспекту настоящее изобретение включает в себя фармацевтическую композицию, которая включает в себя соединение формулы А и фармацевтически приемлемый носитель или наполнитель.

Согласно другому аспекту настоящее изобретение относится к способу лечения или предупреждения опухоли или рака, который включает в себя введение субъекту, типично человеку, при необходимости такого лечения терапевтически эффективного количества соединения формулы А или его фармацевтически приемлемой соли.

Согласно другому аспекту настоящее изобретение относится к соединению формулы В или его фармацевтически приемлемой соли:



где:

m равно 0, 1, 2, 3 или 4;

n равно 0, 1, 2, 3 или 4;

X_B выбран из -O-, -CH₂-, -S-, -NH-, -NMe-, -CF₂- и -C₃циклоалкил-;

Y выбран из -C(O)-, -O-, -CF₂- или -C₃циклоалкил-, -CH₂-, -S-, -NH- и -N(Me)-;

Кольцо В представляет собой фенил, нафтил, хинолинил, 5- или 6-членный моноциклический гетероарил или 7-, 8-, 9- или 10-членный бициклический гетероцикл;

Кольцо С представляет собой фенил, тиофенил (т. е., тиенил), 5- или 6-членный моноциклический гетероарил или 7-, 8-, 9- или 10-членный бициклический гетероцикл;

R₁ выбран из гидроксила, водорода, галогена, -O(C₁-C₆ алкил), -OC(O)(C₁-C₆ алкил), -OC(O)C₆H₅, -OC(O)O(C₁-C₆ алкил), -OC(O)OC₆H₅ и -OSO₂(C₂-C₆ алкил);

R₂ выбран из -CH=CHCOOH, -NH(CO)COOH, -COOH, -C₂-C₆алкенилен-COOH и -C₂-C₆алкинилен-COOH;

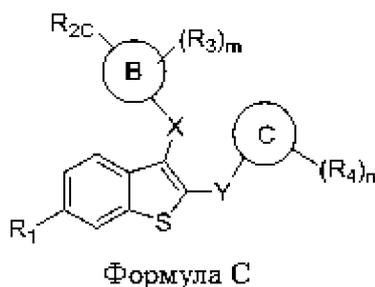
R₃ независимо в каждом случае выбран из водорода, галогена, -CN, -NO₂, -C₁-C₆алкила и -C₁-C₆фторалкила; и

R₄ независимо в каждом случае выбран из водорода, галогена, гидроксила, -C₁-C₆алкила, -C₁-C₆фторалкила, -CN, -O(C₁-C₆ алкил) и -O(C₁-C₆фторалкил).

Согласно другому аспекту настоящее изобретение включает в себя фармацевтическую композицию, которая включает в себя соединение формулы В и фармацевтически приемлемый носитель или наполнитель.

Согласно другому аспекту настоящее изобретение относится к способу лечения или предупреждения опухоли или рака, который включает в себя введение субъекту, типично человеку, при необходимости такого лечения терапевтически эффективного количества соединения формулы В или его фармацевтически приемлемой соли.

Согласно другому аспекту настоящее изобретение относится к соединению формулы С:



где:

m равно 0, 1, 2, 3 или 4;

n равно 0, 1, 2, 3 или 4;

X выбран из -O-, -C(O)-, -CH₂-, -S-, -NH-, -NMe-, -CF₂- и -C₃циклоалкил-;

Y выбран из -C(O)-, -O-, -CF₂- или -C₃циклоалкил-, -CH₂-, -S-, -NH- и -N(Me)-;

Кольцо В представляет собой фенил, нафтил, хинолинил, 5- или 6-членный моноциклический гетероарил, циклоалкил или 7-, 8-, 9- или 10-членный бициклический гетероциклил;

Кольцо С представляет собой фенил, тиофенил (т. е., тиенил), 5- или 6-членный моноциклический гетероарил, циклоалкил или 7-, 8-, 9- или 10-членный бициклический гетероциклил;

R₁ выбран из гидроксила, водорода, галогена, -O(C₁-C₆ алкил), -OC(O)(C₁-C₆ алкил), -OC(O)C₆H₅, -OC(O)O(C₁-C₆ алкил), -OC(O)OC₆H₅ и -OSO₂(C₂-C₆ алкил);

R_{2C} выбран из -CH=CHCOOH, -NH(CO)COOH, -циклоалкил(COOH), -C₂-C₆алкенилен-COOH и -C₂-C₆алкинилен-COOH.

R₃ независимо в каждом случае выбран из водорода, галогена, -CN, -NO₂, -C₁-C₆алкила и -C₁-C₆фторалкила; и

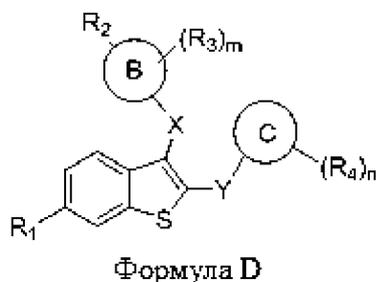
R₄ независимо в каждом случае выбран из водорода, галогена, гидроксила, -C₁-C₆алкила, -C₁-C₆фторалкила, -CN, -O(C₁-C₆ алкил) и -O(C₁-C₆фторалкил).

Согласно другому аспекту настоящее изобретение включает в себя фармацевтическую композицию, которая включает в себя одно или несколько соединений формулы С и фармацевтически приемлемый носитель или наполнитель.

Согласно другому аспекту настоящее изобретение относится к способу лечения или предупреждения опухоли или рака, который включает в себя введение субъекту, типично

человеку, при необходимости такого лечения терапевтически эффективного количества соединения формулы С или его фармацевтически приемлемой соли.

Согласно одному аспекту настоящее изобретение относится к соединению формулы D, или его фармацевтически приемлемой соли:



где:

m равно 0, 1, 2, 3 или 4;

n равно 0, 1, 2, 3 или 4;

X выбран из -O-, -C(O)-, -CH₂-, -S-, -NH-, -NMe-, -CF₂- и -C₃циклоалкил-;

Y выбран из -C(O)-, -O-, -CF₂- или -C₃циклоалкил-, -CH₂-, -S-, -NH- и -NMe-;

Кольцо B представляет собой фенил, нафтил, хинолинил, 5- или 6-членный моноциклический гетероарил или 7-, 8-, 9- или 10-членный бициклический гетероцикл;

Кольцо C представляет собой фенил, тиофенил (т. е., тиенил), 5- или 6-членный моноциклический гетероарил или 7-, 8-, 9- или 10-членный бициклический гетероцикл;

R₁ выбран из гидроксила, водорода, галогена, -O(C₁-C₆ алкил), -OC(O)(C₁-C₆ алкил), -OC(O)C₆H₅, -OC(O)O(C₁-C₆ алкил), -OC(O)OC₆H₅ и -OSO₂(C₂-C₆ алкил);

R₂ выбран из -CH=CHCOOH, -NH(CO)COOH, -COOH, C₂-C₆алкенилен-COOH и C₂-C₆алкинилен-COOH;

R₃ независимо в каждом случае выбран из водорода, галогена, -CN, -NO₂, C₁-C₆алкила и -C₁-C₆фторалкила; и

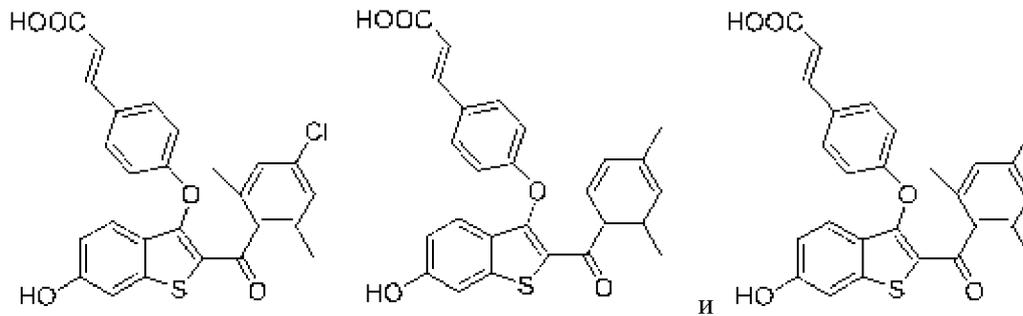
R₄ независимо в каждом случае выбран из водорода, галогена, гидроксила, -C₁-C₆алкила, -C₁-C₆фторалкила, -CN, -O(C₁-C₆ алкил) и -O(C₁-C₆фторалкил).

Согласно другому аспекту настоящее изобретение включает в себя фармацевтическую композицию, которая включает в себя одно или несколько соединений формулы D и фармацевтически приемлемый носитель или наполнитель.

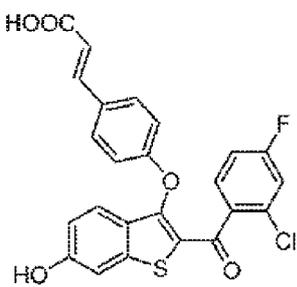
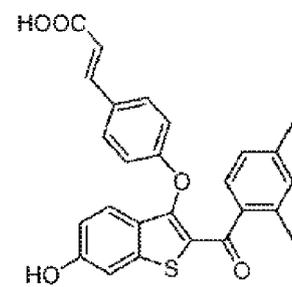
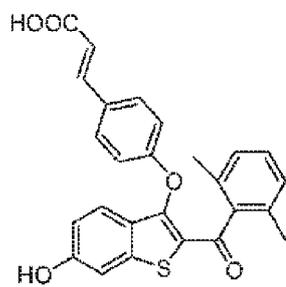
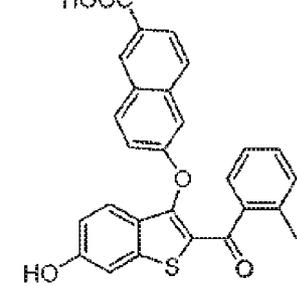
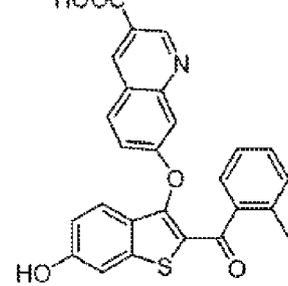
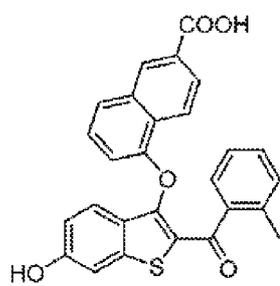
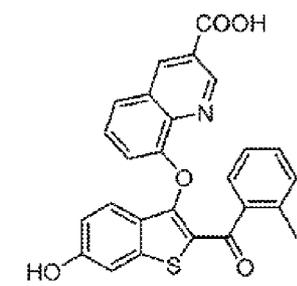
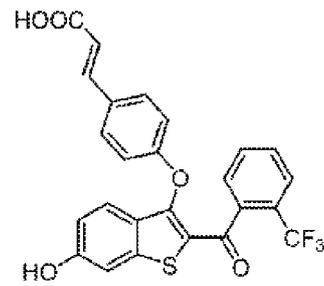
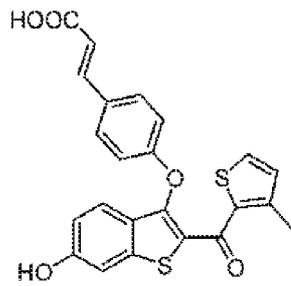
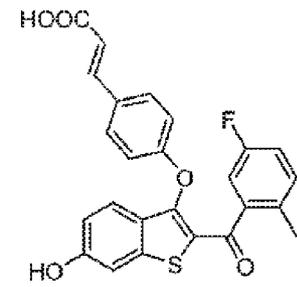
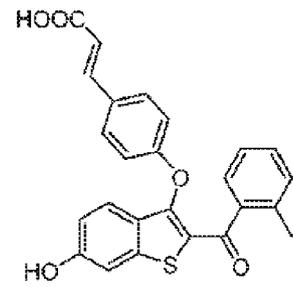
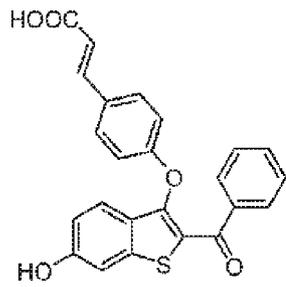
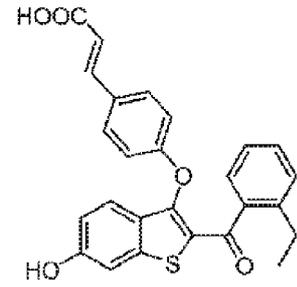
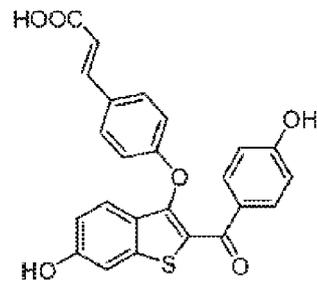
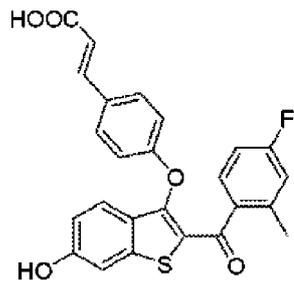
Согласно другому аспекту настоящее изобретение относится к способу лечения или предупреждения рака или опухоли, который включает в себя введение субъекту, типично человеку, при необходимости такого лечения терапевтически эффективного количества

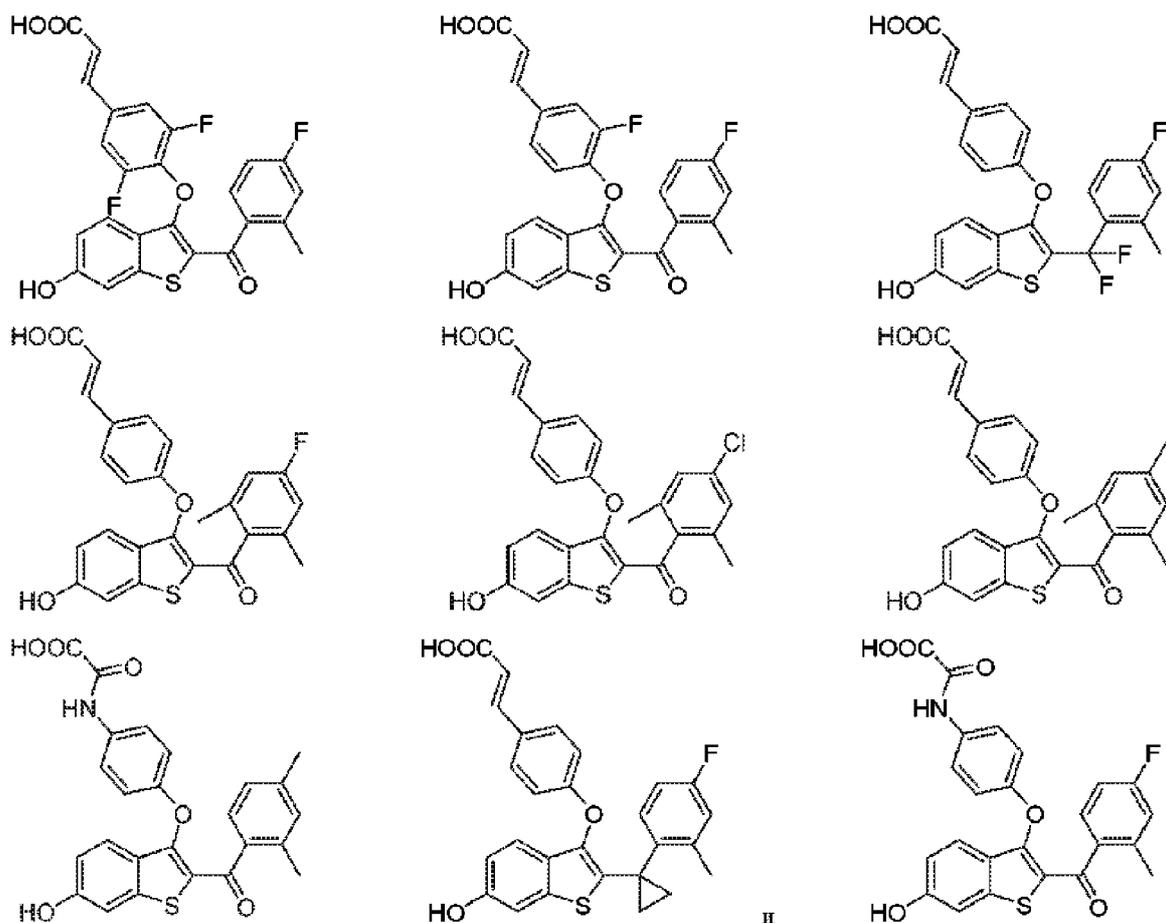
соединения формулы D или его фармацевтически приемлемой соли.

Согласно определенным вариантам осуществления соединение характеризуется структурой, выбранной из следующего, или представляет собой фармацевтически приемлемую соль:



Согласно другим вариантам осуществления соединение выбрано из следующего или представляет собой фармацевтически приемлемую соль:





Согласно определенным вариантам осуществления вышеуказанных структур, которые содержат $-\text{CO}_2\text{H}$, соединение может быть представлено, например, в виде сложноэфирного, амидного или эфирного пролекарства. Сложным эфиром может быть, например, $-\text{CO}_2\text{R}$, где R представляет собой алкильный (включая циклоалкильный), гетероалкильный, алкенильный, алкинильный, арильный, гетероарильный, гетероциклический или любой другой фрагмент, который метаболизирован *in vivo* с получением исходного лекарственного средства.

Настоящее изобретение включает в себя по меньшей мере следующие признаки:

- соединение, как описано в настоящем изобретении, или его фармацевтически приемлемую соль или пролекарство;
- соединение, как описано в настоящем изобретении, или его фармацевтически приемлемую соль или пролекарство, что применимы при лечении или предупреждении связанного с эстрогеном нарушения, включая без ограничения опухоль или рак;
- применение соединения, как описано в настоящем изобретении, или его

фармацевтически приемлемой соли или пролекарства при изготовлении лекарственного препарата для лечения или предупреждения связанного с эстрогеном нарушения, включая без ограничения опухоль или рак;

(d) способ изготовления лекарственного препарата для терапевтического применения для лечения или предупреждения нарушения аномальной клеточной пролиферации, включая без ограничения опухоль или рак, отличающийся тем, что соединение по настоящему изобретению или его соль или пролекарство, как описано в настоящем изобретении, использовали при изготовлении;

(e) соединение, как описано в настоящем изобретении, или его фармацевтически приемлемую соль или пролекарство для применения при лечении или предупреждении рака молочной железы, почки, матки, яичника или эндометрия;

(f) применение соединения, как описано в настоящем изобретении, или его фармацевтически приемлемой соли или пролекарства при изготовлении лекарственного препарата для лечения или предупреждения рака молочной железы, почки, матки, яичника или эндометрия;

(g) способ изготовления лекарственного препарата для терапевтического применения для лечения или предупреждения рака молочной железы, почки, матки, яичника или эндометрия, отличающийся тем, что соединение, как описано в настоящем изобретении, или его фармацевтически приемлемую соль или пролекарство использовали при изготовлении;

(h) соединение, как описано в настоящем изобретении, или его фармацевтически приемлемую соль или пролекарство для применения при лечении или предупреждении гормон-рецептор-положительной метастатического рака молочной железы.

(i) применение соединения, как описано в настоящем изобретении, или его фармацевтически приемлемой соли или пролекарства при изготовлении лекарственного препарата для лечения или предупреждения гормон-рецептор-положительной метастатического рака молочной железы;

(j) способ изготовления лекарственного препарата для лечения или предупреждения гормон-рецептор-положительной метастатического рака молочной железы, отличающийся тем, что соединение, как описано в настоящем изобретении, или его фармацевтически приемлемую соль или пролекарство использовали при изготовлении;

(k) соединение, как описано в настоящем изобретении, или его фармацевтически приемлемую соль или пролекарство для применения при лечении или предупреждении разрежения кости, включая остеопороз;

(l) применение соединения, как описано в настоящем изобретении, или его фармацевтически приемлемой соли или пролекарства при изготовлении лекарственного препарата для лечения или предупреждения разрежения кости, включая остеопороз;

(m) способ изготовления лекарственного препарата для применения при лечении или предупреждении разрежения кости, включая остеопороз, отличающийся тем, что соединение, как описано в настоящем изобретении, использовали при изготовлении;

(n) фармацевтический состав, содержащий эффективное для лечения или предупреждения количество соединения, как описано в настоящем изобретении, или его фармацевтически приемлемой соли или пролекарства вместе с фармацевтически приемлемым носителем или разбавителем;

(o) соединение, как описано в настоящем изобретении, или его фармацевтически приемлемую соль или пролекарство в виде смеси энантиомеров или диастереомеров (соответственно), включая рацемат;

(p) соединение по настоящему изобретению, как описано в настоящем изобретении, в энантиомерно или диастереомерно (соответственно) обогащенной форме, включая выделенный энантиомер или диастереомер (т. е., более чем 85, 90, 95, 97 или 99% чистоты); и

(q) способ получения терапевтического продукта, который содержит эффективное количество соединения, как описано в настоящем изобретении, или его фармацевтически приемлемой соли или пролекарства.

Краткое описание чертежей

На фиг. 1A, фиг. 1B, фиг. 1C, фиг. 1D и фиг. 1E представлены графики эффективности соединений **1**, **5**, **11** и **12** по сравнению с известным соединением GDN-0810 по отношению к резистентным к тамоксифену клеткам MCF-7:5C. Ось y представляет собой нормализованное содержание ДНК в процентах и ось x представляет собой концентрацию соединения, измеренного в $\log(\text{молярных})$ единицах. На графике показано, что иллюстративные соединения характеризуются субнанолярной эффективностью среди резистентных к тамоксифену клеток MCF-7:5C при применении анализа содержания ДНК.

На фиг. 2A, фиг. 2B, фиг. 2C и фиг. 2D представлены графики эффективности соединений **11**, **12** и **13** по сравнению с известным соединением GDN-0810 по отношению к резистентным к тамоксифену клеткам MCF-7:WS8. Ось y представляет собой нормализованное содержание ДНК в процентах и ось x представляет собой концентрацию соединения, измеренного в $\log(\text{молярных})$ единицах. На графике показано, что типичные

соединения характеризуются субнанолярной эффективностью среди резистентных к тамоксифену клеток MCF-7:WS8 при применении анализа содержания ДНК.

На фиг. 3 представлен график эффективности соединений **11** и **12** по сравнению с известным соединением GDN-0810 и простагландином E2 по отношению к резистентным к тамоксифену сфероидным клеткам MCF-7:ws8, T47D:A18 и T47D:A18-TAM1. Ось y представляет собой нормализованную популяцию сфероидных клеток, где 1 представляет собой популяцию, подвергшуюся воздействию 100 нМ DMSO (контроль), а ось x представляет собой соединение, вводимое в концентрациях 100 нМ. На графике показано, что иллюстративные соединения по настоящему изобретению характеризуются эффективностью при 100 нМ среди нескольких резистентных и чувствительных 3D клеток.

На фиг. 4 представлен вестерн-блоттинг, который показывает блокировку эстрогеновых рецепторов при концентрациях 10 нМ соединений **1**, **3**, **4**, **5**, **6** и **7** по сравнению с известными соединениями GDN-0810 и ралоксифеном. При помощи анализа вестерн-блот показано, что все соединения **1**, **3**, **4**, **5**, **6** и **7** блокируют эстрогеновый рецептор при концентрациях 10 нМ.

На фиг. 5A представлен график, показывающий жизнеспособность клеток среди резистентных к лечению клеток рака молочной железы MCF-7:5C. Ось y представляет собой выживаемость клеток, измеряемую в процентах и нормализованную по отношению к исходным измерениям, а ось x представляет собой концентрацию GDN-0810 или соединения **21**, измеряемую в $\log(\text{молярных})$ единицах. Измерения выполняли через 4 дня после обработки и нормализовали по отношению к 100% дозы носителя.

На фиг. 5A представлен график, показывающий жизнеспособность клеток среди чувствительных к лечению клеток рака молочной железы MCF-7:WS8. Ось y представляет собой выживаемость клеток, измеряемую в процентах и нормализованную по отношению к исходным измерениям, а ось x представляет собой концентрацию GDN-0810 или соединения **21**, измеряемую в $\log(\text{молярных})$ единицах. Измерения выполняли через 4 дня после обработки и нормализовали по отношению к 100% дозы носителя.

На фиг. 5C представлен график, показывающий уровень блокировки эстрогеновых рецепторов, измеряемый в экспериментах при помощи вестерн-блоттинга. Ось y представляет собой уровень экспрессии эстрогеновых рецепторов, измеряемый в процентах и нормализованный по отношению к исходным измерениям, а ось x представляет собой концентрацию GDN-0810 или соединения **21**, измеряемую в $\log(\text{молярных})$ единицах. Данные нормализовали по отношению к 1 мкМ GDN-0810 в качестве 0% и контроля DMSO в качестве 100%.

На фиг. 5D представлен график, показывающий уровень антагонизма эстрогеновых рецепторов, измеряемый в ERE-люциферазном анализе среди клеток MCF-7:WS8. Ось y представляет собой уровень ERE-люциферазы, измеряемый в процентах и нормализованный по отношению к исходным измерениям, а ось x представляет собой концентрацию GDN-0810 или соединения **21**, измеряемую в $\log(\text{молярных})$ единицах. Данные нормализовали по отношению к 1 мкМ GDN-0810 в качестве 0% и 0,1 нМ E_2 в качестве 100%. Данные показывают среднее и s.e.m., полученные по меньшей мере из 3 пассажей клеток.

На фиг. 6 представлены изображения клеточной микроскопии, показывающие, что SERD ингибируют рост сфероидов MCF-7:TAM1 через 10 дней после обработки. На изображении А представлены сфероиды в DMSO. На изображении В представлены сфероиды в присутствии 1 нМ концентрации GDN-0810. На изображении С представлены сфероиды в присутствии 1 нМ концентрации соединения **21**. На изображении D представлены сфероиды в присутствии 10 нМ концентрации соединения **21**.

На фиг. 7А представлен график площади опухоли с применением опухолей MCF7:TAM1, которые выращивали до средней площади среза 0,32 см². Ось y представляет собой площадь опухоли, измеряемой в см², а ось x представляет собой время, измеряемое в неделях. Для данного исследования мышей рандомизировали на шесть групп обработки: контроль, тамоксифен (100 мг/кг), GDN-0810 (100 мг/кг), соединение **12** (10 мг/кг) и две дозы соединения **21** (30 мг/кг и 100 мг/кг). Соединения вводили ежедневно при помощи желудочного зонда.

На фиг. 7В представлен график площади опухоли с применением опухолей MCF7:TAM1, которые выращивали до средней площади среза 0,32 см². Ось y представляет собой изменение площади опухоли, измеряемое в виде процента изменения на 23-й день, а ось x представляет собой идентичность соединения. Для данного исследования мышей рандомизировали на шесть групп обработки: контроль, тамоксифен (100 мг/кг), GDN-0810 (100 мг/кг), соединение **12** (10 мг/кг) и две дозы соединения **21** (30 мг/кг и 100 мг/кг). Соединения вводили ежедневно при помощи желудочного зонда.

На фиг. 8А, фиг. 8В и фиг. С представлены маркированные изображения соединений **4**, **5** и **21**. Соединение **4** (А), **5** (В) и **21** (С) фиксировали по отношению к ER LBD (pdb ID: 5ak2). Соединение **4** имеет минимальный контакт с гидрофобными карманами (рядом с Phe 425 и Leu 384), в то время как соединение **5** и **21** имеет метильные группы, которые плотно прилегают в гидрофобную полость и соответствуют большей эффективности в анализах на жизнеспособность клеток.

На фиг. 9 представлено фиксированное положение соединения **4**, фиксированное по отношению к ER α LBD (pdb ID: 1R5K), показывающее аналогичную общую топологию по сравнению с комплексом GW5638-ER. Взаимодействие боковой цепи акрилата со спиралью 12 является основной структурной особенностью комплексов SERD-ER.

На фиг. 10 представлено фиксированное положение соединения **4**, фиксированное по отношению к ER α LBD (pdb ID: 1R5K). Остатки в пределах 5 Å соединения **12** выделены и две гидрофобные полости вблизи Leu384 и Phe 425 обведены в кружок.

Подробное описание настоящего изобретения

Определения

Следующие используемые в настоящем описании термины и выражения характеризуются указанными значениями.

Используемым в настоящем описании терминам может предшествовать и/или следовать за ними простая черта, «-», или двойная черта, «=», для обозначения природы связи между указанным заместителем и его исходным фрагментом; простая черта означает простую связь, а двойная черта означает двойную связь. При отсутствии простой или двойной черты является понятным, что простая связь образована между заместителем и его исходным фрагментом; кроме того, подразумевается, что заместители читаются «слева направо», если черта не указывает на другое. Например, C₁-C₆алкоксикарбонилокси и -OC(O)C₁-C₆ алкил означают одинаковую функциональную группу; подобным образом, арилалкил и -алкиларил означают одинаковую функциональную группу.

«Алкенил» означает углеводород с неразветвленной или разветвленной цепью, содержащей от 2 до 10 атомов углерода, если не отмечено иное, и содержащей по меньшей мере одну двойную связь углерод-углерод. Типичные примеры алкенила включают в себя без ограничения этенил, 2-пропенил, 2-метил-2-пропенил, 3-бутенил, 4-пентенил, 5-гексенил, 2-гептенил, 2-метил-1-гептенил, 3-деценил и 3,7-диметилоокта-2,6-диенил.

«Алкокси» означает алкильную группу, как определено в настоящем описании, присоединенную к исходному молекулярному фрагменту через атом кислорода. Типичные примеры алкокси включают в себя без ограничения метокси, этокси, пропокси, 2-пропокси, бутокси, *трет*-бутокси, пентилокси и гексилокси.

«Алкил» означает углеводород с неразветвленной или разветвленной цепью, содержащей от 1 до 10 атомов углерода, если не отмечено иное. Типичные примеры алкила включают в себя без ограничения метил, этил, *н*-пропил, *изо*-пропил, *н*-бутил, *втор*-бутил,

изо-бутил, *трет*-бутил, *n*-пентил, изопентил, неопентил, *n*-гексил, 3-метилгексил, 2,2-диметилпентил, 2,3-диметилпентил, *n*-гептил, *n*-октил, *n*-нонил и *n*-децил. Если «алкильная» группа является связывающей группой между двумя фрагментами, тогда она также может быть неразветвленной или разветвленной цепью; примеры включают в себя без ограничения $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)-$ и $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CH}_2-$.

«Алкинил» означает углеводородную группу с неразветвленной или разветвленной цепью, содержащую от 2 до 10 атомов углерода и содержащую по меньшей мере одну тройную связь углерод-углерод. Типичные примеры алкинила включают в себя без ограничения ацетиленил, 1-пропинил, 2-пропинил, 3-бутинил, 2-пентинил и 1-бутинил.

«Арил» означает фенильную (*m. e.*, моноциклический арил) или бициклическую кольцевую систему, содержащую по меньшей мере одно фенильное кольцо или ароматическое бициклическое кольцо, содержащее только атомы углерода в ароматической бициклической кольцевой системе. Бициклическим арилом может быть азуленил, нафтил или фенил, конденсированный с моноциклическим циклоалкилом, моноциклическим циклоалкенилом или моноциклическим гетероциклилом. Бициклический арил присоединен к исходному молекулярному фрагменту через любой атом углерода, который содержится в фенильной части бициклической системы, или любой атом углерода в нафтильном или азуленильном кольце. Конденсированные моноциклические циклоалкильные или моноциклические гетероциклильные части бициклического арила необязательно замещены одной или двумя оксо и/или тиагруппами. Типичные примеры бициклических арилов включают в себя без ограничения азуленил, нафтил, дигидроинден-1-ил, дигидроинден-2-ил, дигидроинден-3-ил, дигидроинден-4-ил, 2,3-дигидроиндол-4-ил, 2,3-дигидроиндол-5-ил, 2,3-дигидроиндол-6-ил, 2,3-дигидроиндол-7-ил, индол-1-ил, индол-2-ил, индол-3-ил, индол-4-ил, дигидронафталин-2-ил, дигидронафталин-3-ил, дигидронафталин-4-ил, дигидронафталин-1-ил, 5,6,7,8-тетрагидронафталин-1-ил, 5,6,7,8-тетрагидронафталин-2-ил, 2,3-дигидробензофуран-4-ил, 2,3-дигидробензофуран-5-ил, 2,3-дигидробензофуран-6-ил, 2,3-дигидробензофуран-7-ил, бензо[d][1,3]диоксол-4-ил, бензо[d][1,3]диоксол-5-ил, 2H-хромен-2-он-5-ил, 2H-хромен-2-он-6-ил, 2H-хромен-2-он-7-ил, 2H-хромен-2-он-8-ил, изоиндолин-1,3-дион-4-ил, изоиндолин-1,3-дион-5-ил, индол-1-он-4-ил, индол-1-он-5-ил, индол-1-он-6-ил, индол-1-он-7-ил, 2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксан-5-ил, 2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксан-6-ил, 2H-бензо[b][1,4]оксазин3(4H)-он-5-ил, 2H-бензо[b][1,4]оксазин3(4H)-он-6-ил, 2H-бензо[b][1,4]оксазин3(4H)-он-7-ил, 2H-бензо[b][1,4]оксазин3(4H)-он-8-ил, бензо[d]оксазин-2(3H)-он-5-ил, бензо[d]оксазин-2(3H)-он-

6-ил, бензо[d]оксазин-2(3*H*)-он-7-ил, бензо[d]оксазин-2(3*H*)-он-8-ил, хиназолин-4(3*H*)-он-5-ил, хиназолин-4(3*H*)-он-6-ил, хиназолин-4(3*H*)-он-7-ил, хиназолин-4(3*H*)-он-8-ил, хиноксалин-2(1*H*)-он-5-ил, хиноксалин-2(1*H*)-он-6-ил, хиноксалин-2(1*H*)-он-7-ил, хиноксалин-2(1*H*)-он-8-ил, бензо[d]тиазол-2(3*H*)-он-4-ил, бензо[d]тиазол-2(3*H*)-он-5-ил, бензо[d]тиазол-2(3*H*)-он-6-ил и бензо[d]тиазол-2(3*H*)-он-7-ил. Согласно определенным вариантам осуществления бициклический арил представляет собой (i) нафтильное или (ii) фенильное кольцо, конденсированное с любым из 5- или 6-членного моноциклического циклоалкила, 5- или 6-членного моноциклического циклоалкенила или 5- или 6-членного моноциклического гетероциклила, где конденсированные циклоалкильные, циклоалкенильные и гетероциклильные группы необязательно замещены одной или двумя группами, которые независимо представляют собой оксо или тиа. Согласно определенным вариантам осуществления раскрытия арильной группой является фенил или нафтил. Согласно определенным другим вариантам осуществления арильной группой является фенил.

«Циано» и «нитрил» означает -CN группу.

«Гало» или «галоген» означает -Cl, -Br, -I или -F. Согласно определенным вариантам осуществления «гало» или «галоген» относится к -Cl или -F.

«Галогеналкил» означает по меньшей мере один галоген, как определено в настоящем описании, присоединенный к исходному молекулярному фрагменту через алкильную группу, как определено в настоящем описании. Типичные примеры галогеналкила включают в себя без ограничения хлорметил, 2-фторэтил, трифторметил, пентафторэтил и 2-хлор-3-фторпентил. Согласно определенным вариантам осуществления каждый «галогеналкил» представляет собой фторалкил, например, полифторалкил, такой как в основном перфторированный алкил.

«Гетероарил» означает моноциклическую гетероарильную или бициклическую кольцевую систему, содержащую по меньшей мере одно гетероароматическое кольцо. Моноциклический гетероарил может быть 5- или 6-членным кольцом. 5-членное кольцо состоит из двух двойных связей и одного, двух, трех или четырех атомов азота и необязательно одного атома кислорода или серы. 6-членное кольцо состоит из трех двойных связей и одного, двух, трех или четырех атомов азота. 5- или 6-членный гетероарил соединен с исходным молекулярным фрагментом через любой атом углерода или любой атом азота, который содержится в гетероариле. Типичные примеры моноциклического гетероарила включают в себя без ограничения фурил, имидазолил, изоксазолил, изотиазолил,

оксадиазолил, оксазолил, пиридинил, пиридазинил, пиримидинил, пиразинил, пиразолил, пирролил, тетразолил, тиадиазолил, тиазолил, тиенил, триазолил и триазинил. Бициклический гетероарил состоит из моноциклического гетероарила, конденсированного с фенилом, моноциклического циклоалкила, моноциклического циклоалкенила, моноциклического гетероциклила или моноциклического гетероарила. Конденсированная циклоалкильная или гетероциклильная часть бициклическая гетероарильная группа необязательно замещена одной или двумя группами, которые независимо представляют собой оксо или тиа. Если бициклический гетероарил содержит конденсированное циклоалкильное, циклоалкенильное или гетероциклильное кольцо, тогда бициклическая гетероарильная группа соединена с исходным молекулярным фрагментом через любой атом углерода или азота, которые содержатся в моноциклической гетероарильной части бициклической кольцевой системы. Если бициклический гетероарил представляет собой моноциклический гетероарил, конденсированный с фенильным кольцом, тогда бициклическая гетероарильная группа соединена с исходным молекулярным фрагментом через любой атом углерода или азота, который содержится в бициклической кольцевой системе. Типичные примеры бициклического гетероарила включают в себя без ограничения бензимидазолил, бензофуранил, бензотиенил, бензоксадиазолил, бензоксатиадиазолил, бензотиазолил, циннолинил, 5,6-дигидрохинолин-2-ил, 5,6-дигидроизохинолин-1-ил, фуропиридинил, индазолил, индолил, изохинолинил, нафтиридинил, хинолинил, пуринил, 5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-ил, 5,6,7,8-тетрагидрохинолин-3-ил, 5,6,7,8-тетрагидрохинолин-4-ил, 5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-1-ил, тиенопиридинил, 4,5,6,7-тетрагидробензо[с][1,2,5]оксадиазолил и 6,7-дигидробензо[с][1,2,5]оксадиазол-4(5H)-онил. Согласно определенным вариантам осуществления конденсированный бициклический гетероарил представляет собой 5- или 6-членное моноциклическое гетероарильное кольцо, конденсированное с любым из фенильного кольца, 5- или 6-членного моноциклического циклоалкила, 5- или 6-членного моноциклического циклоалкенила, 5- или 6-членного моноциклического гетероциклила или 5- или 6-членного моноциклического гетероарила, причем конденсированные циклоалкильные, циклоалкенильные и гетероциклильные группы необязательно замещены одной или двумя группами, которые независимо представляют собой оксо или тиа. Согласно определенным вариантам осуществления настоящего раскрытия гетероарильная группа представляет собой фурил, имидазолил, пиридинил, пиримидинил, пиразинил, пиразолил, пирролил, тиазолил, тиенил, триазолил, бензимидазолил, бензофуранил, индазолил, индолил или хинолинил.

«Гетероцикл» означает моноциклический гетероцикл или бициклический гетероцикл. Моноциклический гетероцикл представляет собой 3-, 4-, 5-, 6- или 7-членное кольцо, содержащее по меньшей мере один гетероатом, независимо выбранный из группы, состоящей из O, N и S, где кольцо является насыщенным или ненасыщенным, но не ароматическим. 3- или 4-членное кольцо содержит 1 гетероатом, выбранный из группы, состоящей из O, N и S. 5-членное кольцо может не содержать или содержать одну двойную связь и один, два или три гетероатома, выбранные из группы, состоящей из O, N и S. 6- или 7-членное кольцо не содержит или содержит одну или две двойные связи и один, два или три гетероатома, выбранные из группы, состоящей из O, N и S. Моноциклический гетероцикл соединен с исходным молекулярным фрагментом через любой атом углерода или любой атом азота, который содержится в моноциклическом гетероцикле. Типичные примеры моноциклического гетероцикла включают в себя без ограничения азетидинил, азепанил, азиридинил, diaзепанил, 1,3-диоксанил, 1,3-диоксоланил, 1,3-дитиоланил, 1,3-дитианил, имидазолинил, имидазолидинил, изотиазолинил, изотиазолидинил, изоксазолинил, изоксазолидинил, морфолинил, оксадиазолинил, оксадиазолидинил, оксазолинил, оксазолидинил, пиперазинил, пиперидинил, пиранил, пиразолинил, пиразолидинил, пирролинил, пирролидинил, тетрагидрофуранил, тетрагидротиенил, тиadiaзолинил, тиadiaзолидинил, тиазолинил, тиазолидинил, тиоморфолинил, 1,1-диоксидотиоморфолинил (тиоморфолина сульфон), тиопиранил и тритианил. Бициклический гетероцикл представляет собой моноциклический гетероцикл, конденсированный с любым из фенила, моноциклического циклоалкила, моноциклического циклоалкенила, моноциклического гетероцикла или моноциклического гетероарила. Бициклический гетероцикл соединен с исходным молекулярным фрагментом через любой атом углерода или любой атом азота, который содержится в моноциклической гетероциклической части бициклической кольцевой системы. Типичные примеры бициклических гетероциклов включают в себя без ограничений 2,3-дигидробензофуран-2-ил, 2,3-дигидробензофуран-3-ил, индолин-1-ил, индолин-2-ил, индолин-3-ил, 2,3-дигидробензотиен-2-ил, декагидрохинолинил, декагидроизохинолинил, октагидро-1H-индолил и октагидробензофуранил. Гетероциклические группы необязательно замещены одной или двумя группами, которые независимо представляют собой оксо или тиа. Согласно определенным вариантам осуществления бициклический гетероцикл представляет собой 5- или 6-членное моноциклическое гетероциклическое кольцо, конденсированное с фенильным кольцом, 5- или 6-членным моноциклическим циклоалкилом, 5- или 6-членным моноциклическим

циклоалкенилом, 5- или 6-членным моноциклическим гетероциклилом или 5- или 6-членным моноциклическим гетероарилом, где бициклический гетероциклил необязательно замещен одной или двумя группами, которые независимо представляют собой оксо или тиа. Согласно определенным вариантам осуществления настоящего раскрытия гетероциклил представляет собой пирролидинил, пиперидинил, пиперазинил или морфолинил.

«Насыщенный» означает, что упоминаемая химическая структура не содержит никаких многочисленных связей углерод-углерод. Например, насыщенная циклоалкильная группа, как определено в настоящем описании, включает в себя циклогексил, циклопропил и т. п.

«Ненасыщенный» означает, что упоминаемая химическая структура содержит по меньшей мере одну из многочисленных связей углерод-углерод, но не является ароматической. Например, ненасыщенная циклоалкильная группа, как определено в настоящем описании, включает в себя циклогексенил, циклопентенил, циклогексадианил и т. п.

«Фармацевтически приемлемая соль» относится и к кислотно-, и к основно-аддитивным солям.

«Модуляция» или «модулировать» относится к лечению, предупреждению, подавлению, усилению или вызыванию функционирования, состояния или нарушения.

«Лечение» или «терапия» относится к лечению заболевания или нарушения, описанных в настоящем изобретении, у субъекта, предпочтительно человека, и включает в себя:

- i. ингибирование заболевания или нарушения, *т. е.*, прекращение его развития;
- ii. облегчение заболевания или нарушения, *т. е.*, вызывание ослабления нарушения;
- iii. замедление развития нарушения; и/или
- iv. ингибирование, облегчение или замедление развития одного или нескольких симптомов заболевания или нарушения.

«Субъект» относится к теплокровному животному, такому как млекопитающее, предпочтительно человек или человеческий ребенок, который страдает от или у которого есть возможность быть пораженным одним или несколькими заболеваниями и нарушениями, описанными в настоящем изобретении.

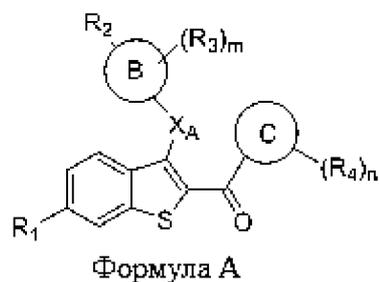
«Пролекарство», как используется в настоящем описании, означает соединение, которое при введении хозяину *in vivo* превращается в исходное лекарственное средство.

Используемый в настоящем описании термин «исходное лекарственное средство» означает любое из описанных в настоящем изобретении химических соединений. Пролекарства могут быть использованы для достижения любого требуемого эффекта, включая усиление свойств исходного лекарственного средства или улучшение фармацевтических или фармакокинетических свойств исходного. Неограничивающие примеры пролекарств включают в себя пролекарства с ковалентным присоединением удаляемых групп или удаляемых частей групп, например, без ограничения производные ацилирования, фосфорилирования, фосфонилирования, фосфорамидатные производные, производные амидирования, восстановления, окисления, эстерификации, алкилирования, другие карбоксипроизводные, сульфокси или сульфоновые производные, карбонилирования или ангидридные, среди прочих.

Описанные в настоящем изобретении вещества, соединения, композиции, изделия и способы могут пониматься более легко в соответствии со следующим подробным описанием конкретных аспектов раскрытого объекта изобретения и примеров и фигур. Является понятным, что описанные ниже аспекты не ограничены конкретными вариантами осуществления, которые, безусловно, могут варьировать, как известно специалистам настоящей области техники. Также является понятным, что используемая в настоящем описании терминология представлена только в целях описания конкретных аспектов и не предусмотрена для ограничения.

Соединения

Бензотиофеновые лиганды эстрогенового рецептора по настоящему изобретению включают в себя соединения формулы А или их фармацевтически приемлемые соли:



где:

m равно 0, 1, 2, 3 или 4;

n равно 0, 1, 2, 3 или 4;

X_A выбран из -O-, -CH₂-, -S-, -NH-, -NMe-, -CF₂- и -C₃циклоалкил-;

Кольцо В представляет собой фенил, нафтил, хиолинил, 5- или 6-членный моноциклический гетероарил или 7-, 8-, 9- или 10-членный бициклический гетероцикл;

Кольцо С представляет собой фенил, тиофенил (т. е., тиенил), 5- или 6-членный моноциклический гетероарил или 7-, 8-, 9- или 10-членный бициклический гетероцикл;

R₁ выбран из гидроксила, водорода, галогена, -O(C₁-C₆ алкил), -OC(O)(C₁-C₆ алкил), -OC(O)C₆H₅, -OC(O)O(C₁-C₆ алкил), -OC(O)OC₆H₅ и -OSO₂(C₂-C₆ алкил);

R₂ выбран из -CH=CHCOOH, -NH(CO)COOH, -COOH, -C₂-C₆алкенилен-COOH и -C₂-C₆алкинилен-COOH;

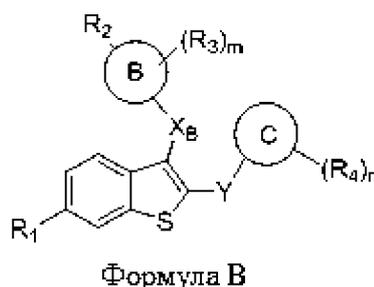
R₃ независимо в каждом случае выбран из водорода, галогена, -CN, -NO₂, -C₁-C₆алкила и -C₁-C₆фторалкила; и

R₄ независимо в каждом случае выбран из водорода, галогена, гидроксила, -C₁-C₆алкила, C₁-C₆фторалкила, -CN, -O(C₁-C₆ алкил) и -O(C₁-C₆фторалкил).

Согласно другому аспекту настоящее изобретение включает в себя фармацевтическую композицию, содержащую одно или несколько соединений формулы А и фармацевтически приемлемый носитель или наполнитель.

Согласно другому аспекту настоящее изобретение относится к способу лечения или предупреждения рака (включая рак молочной железы, яичника, матки, почки или эндометрия) или опухоли, который включает в себя введение субъекту, типично человеку, при необходимости такого лечения терапевтически эффективного количества соединения формулы А или его фармацевтически приемлемой соли.

Согласно другому аспекту настоящее изобретение относится к соединению формулы В или его фармацевтически приемлемой соли:



где:

m равно 0, 1, 2, 3 или 4;

n равно 0, 1, 2, 3 или 4;

X_B выбран из -O-, -CH₂-, -S-, -NH-, -NMe-, -CF₂- и -C₃циклоалкил-;

Y выбран из -C(O)-, -O-, -CF₂- или -C₃циклоалкил-, -CH₂-, -S-, -NH- и -N(Me)-;

Кольцо В представляет собой фенил, нафтил, хинолинил, 5- или 6-членный моноциклический гетероарил или 7-, 8-, 9- или 10-членный бициклический гетероцикл;

Кольцо С представляет собой фенил, тиофенил (т. е., тиенил), 5- или 6-членный моноциклический гетероарил или 7-, 8-, 9- или 10-членный бициклический гетероцикл;

R₁ выбран из гидроксила, водорода, галогена, -O(C₁-C₆ алкил), -OC(O)(C₁-C₆ алкил), -OC(O)C₆H₅, -OC(O)O(C₁-C₆ алкил), -OC(O)OC₆H₅ и -OSO₂(C₂-C₆ алкил);

R₂ выбран из -CH=CHCOOH, -NH(CO)COOH, -COOH, -C₂-C₆алкенилен-COOH и -C₂-C₆алкинилен-COOH;

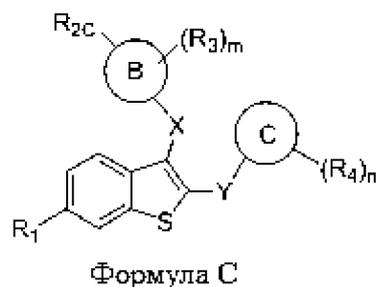
R₃ независимо в каждом случае выбран из водорода, галогена, -CN, -NO₂, -C₁-C₆алкила и -C₁-C₆фторалкила; и

R₄ независимо в каждом случае выбран из водорода, галогена, гидроксила, -C₁-C₆алкила, -C₁-C₆фторалкила, -CN, -O(C₁-C₆ алкил) и -O(C₁-C₆фторалкил).

Согласно другому аспекту настоящее изобретение включает в себя фармацевтическую композицию, содержащую одно или несколько соединений формулы В и фармацевтически приемлемый носитель или наполнитель.

Согласно другому аспекту настоящее изобретение относится к способу лечения или предупреждения рака (включая рак молочной железы, яичника, матки, почки или эндометрия) или опухоли, который включает в себя введение субъекту, такому как человек, при необходимости такого лечения терапевтически эффективного количества соединения формулы В или его фармацевтически приемлемой соли или пролекарства.

Согласно другому аспекту настоящее изобретение относится к соединению формулы С:



где:

m равно 0, 1, 2, 3 или 4;

n равно 0, 1, 2, 3 или 4;

X выбран из -O-, -C(O)-, -CH₂-, -S-, -NH-, -NMe-, -CF₂- и -C₃циклоалкил-;

Y выбран из -C(O)-, -O-, -CF₂- или C₃циклоалкила, -CH₂-, -S-, -NH- и -NMe-;

Кольцо В представляет собой фенил, нафтил, хиолинил, 5- или 6-членный моноциклический гетероарил, циклоалкил или 7-, 8-, 9- или 10-членный бициклический гетероциклил;

Кольцо С представляет собой фенил, тиофенил (т. е., тиенил), 5- или 6-членный моноциклический гетероарил, циклоалкил или 7-, 8-, 9- или 10-членный бициклический гетероциклил;

R₁ выбран из гидроксила, водорода, галогена, -O(C₁-C₆ алкил), -OC(O)(C₁-C₆ алкил), -OC(O)C₆H₅, -OC(O)O(C₁-C₆ алкил), -OC(O)OC₆H₅ и -OSO₂(C₂-C₆ алкил);

R_{2C} выбран из -CH=CHCOOH, -NH(CO)COOH, -C₂-C₆алкенилен-COOH и -C₂-C₆алкинилен-COOH;

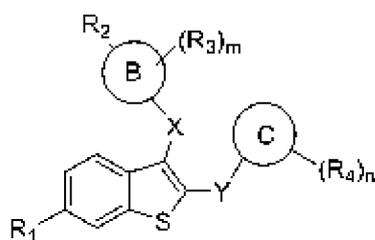
R₃ независимо в каждом случае выбран из водорода, галогена, -CN, -NO₂, -C₁-C₆алкила и -C₁-C₆фторалкила; и

R₄ независимо в каждом случае выбран из водорода, галогена, гидроксила, -C₁-C₆алкила, -C₁-C₆фторалкила, -CN, -O(C₁-C₆ алкил) и -O(C₁-C₆фторалкил).

Согласно другому аспекту настоящее изобретение включает в себя фармацевтическую композицию, которая включает в себя одно или несколько соединений формулы С и фармацевтически приемлемый носитель или наполнитель.

Согласно другому аспекту настоящее изобретение относится к способу лечения или предупреждения рака (включая рак молочной железы, яичника, матки, почки или эндометрия) или опухоли, который включает в себя введение субъекту, типично человеку, при необходимости такого лечения терапевтически эффективного количества соединения формулы С или его фармацевтически приемлемой соли или пролекарства.

Согласно одному аспекту настоящее изобретение относится к соединению формулы D или его фармацевтически приемлемой соли:



Формула D

где:

m равно 0, 1, 2, 3 или 4;

n равно 0, 1, 2, 3 или 4;

X выбран из -O-, -C(O)-, -CH₂-, -S-, -NH-, -NMe-, -CF₂- и -C₃циклоалкил-;

Y выбран из -C(O)-, -O-, -CF₂- или -C₃циклоалкила, -CH₂-, -S-, -NH- и -NMe-;

Кольцо В представляет собой фенил, нафтил, хиолинил, 5- или 6-членный моноциклический гетероарил или 7-, 8-, 9- или 10-членный бициклический гетероцикл;

Кольцо С представляет собой фенил, тиофенил (т. е., тиенил), 5- или 6-членный моноциклический гетероарил или 7-, 8-, 9- или 10-членный бициклический гетероцикл;

R₁ выбран из гидроксила, водорода, галогена, -O(C₁-C₆ алкил), -OC(O)(C₁-C₆ алкил), -OC(O)C₆H₅, -OC(O)O(C₁-C₆ алкил), -OC(O)OC₆H₅ и -OSO₂(C₂-C₆ алкил);

R₂ выбран из -CH=CHCOOH, -NH(CO)COOH, -COOH, -C₂-C₆алкенилен-COOH и -C₂-C₆алкинилен-COOH;

R₃ независимо в каждом случае выбран из водорода, галогена, -CN, -NO₂, -C₁-C₆алкила и -C₁-C₆фторалкила; и

R₄ независимо в каждом случае выбран из водорода, галогена, гидроксила, -C₁-C₆алкила, -C₁-C₆фторалкила, -CN, -O(C₁-C₆ алкил) и -O(C₁-C₆фторалкил).

Согласно другому аспекту настоящее изобретение включает в себя фармацевтическую композицию, которая включает в себя одно или несколько соединений формулы D или их фармацевтически приемлемую соль или пролекарство и фармацевтически приемлемый носитель или наполнитель.

Согласно другому аспекту настоящее изобретение относится к способу лечения или предупреждения рака (включая рак молочной железы, яичника, матки, почки или эндометрия), который включает в себя введение субъекту при необходимости такого лечения терапевтически эффективного количества соединения формулы D или его фармацевтически приемлемой соли или пролекарства.

Согласно одному варианту осуществления настоящего изобретения X представляет собой -O-.

Согласно другому варианту осуществления Y представляет собой -C(O)-.

Согласно дополнительному варианту осуществления X представляет собой -O- и Y представляет собой -C(O)-.

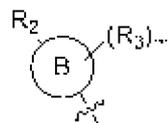
Согласно одному варианту осуществления R₁ выбран из гидроксила и -O(C₁-C₆ алкил).

Согласно одному варианту осуществления R₂ выбран из -COOH, -NH(CO)COOH и -

CH=CHCOOH.

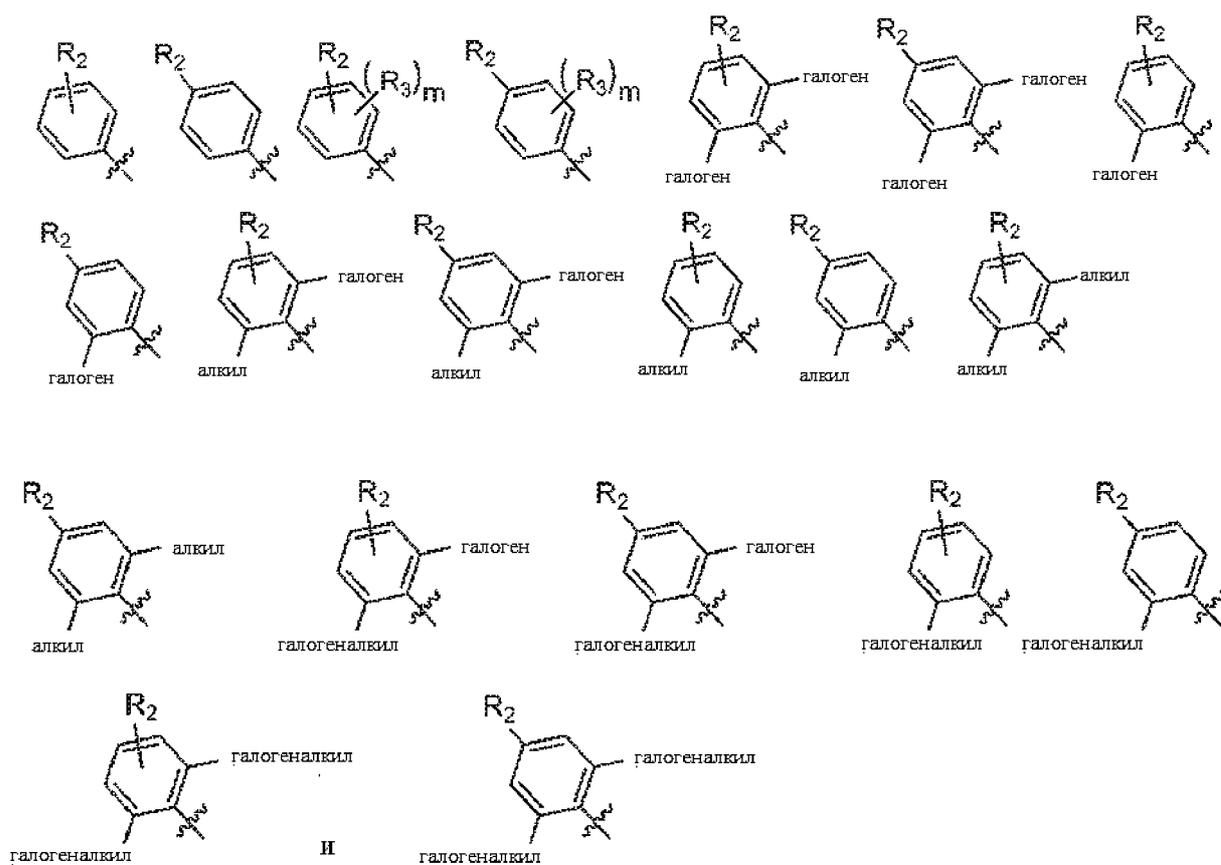
Согласно одному варианту осуществления кольцо В представляет собой фенил, нафтил или хинолинил и кольцо С представляет собой фенил или тиенил.

Согласно одному варианту осуществления кольцо С представляет собой фенил.



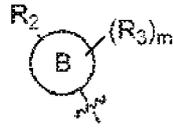
Согласно одному варианту осуществления

выбран из:



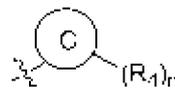
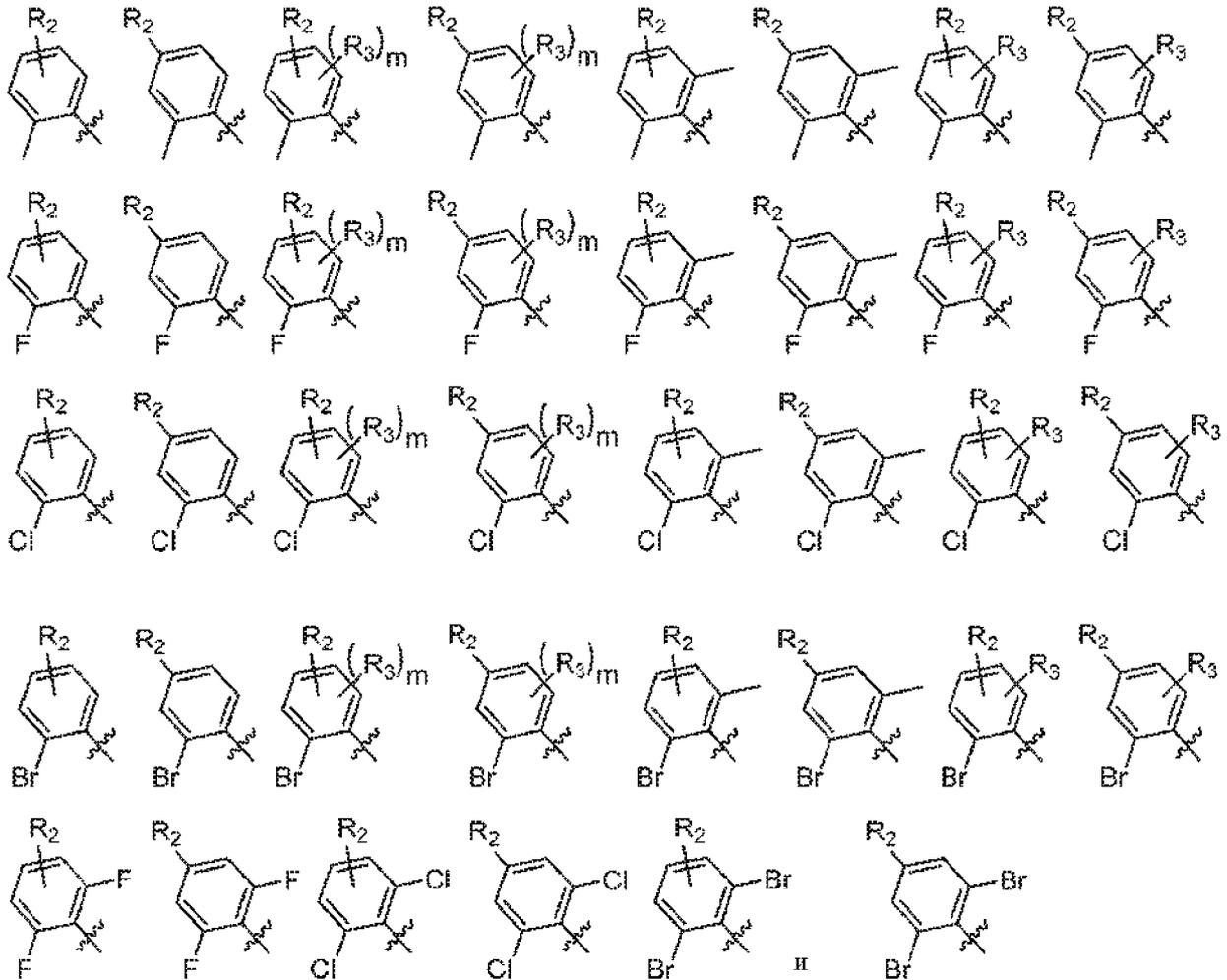
Согласно одному варианту осуществления вышеуказанных вариантов осуществления В-кольца алкил представляет собой метил. Согласно другому варианту осуществления вышеуказанных вариантов осуществления В-кольца алкил независимо представляет собой метил, этил, пропил или циклопропил. Согласно одному варианту осуществления вышеуказанных вариантов осуществления В-кольца галоген представляет собой фтор. Согласно другому варианту осуществления вышеуказанных В-колец галоген независимо представляет собой фтор или хлор, включая, что один галоген представляет собой фтор, а второй представляет собой хлор. Согласно одному варианту осуществления вышеуказанных

вариантов осуществления В-кольца галогеналкил независимо представляет собой моно-, ди- или трифторметил.



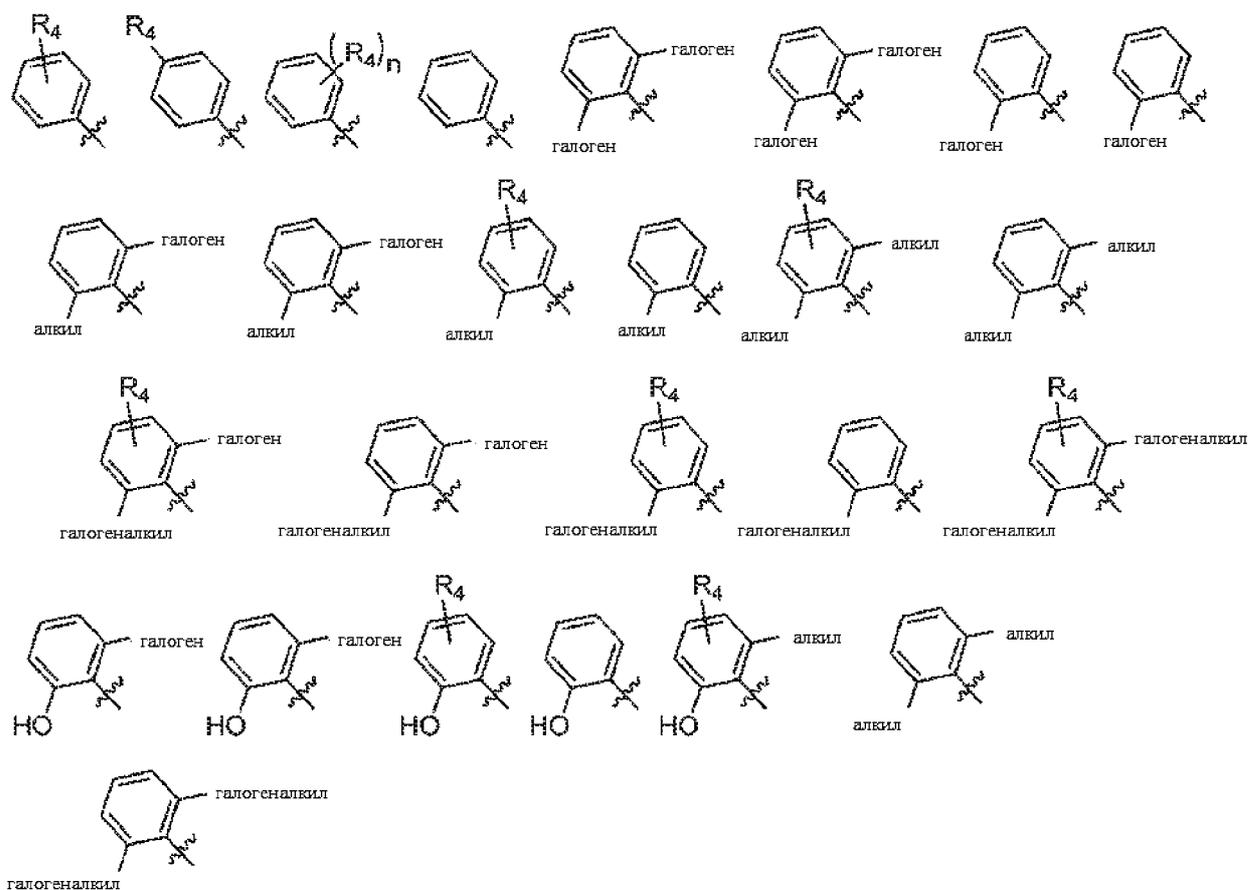
Согласно другому варианту осуществления

выбран из:



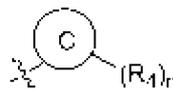
Согласно одному варианту осуществления

выбран из:

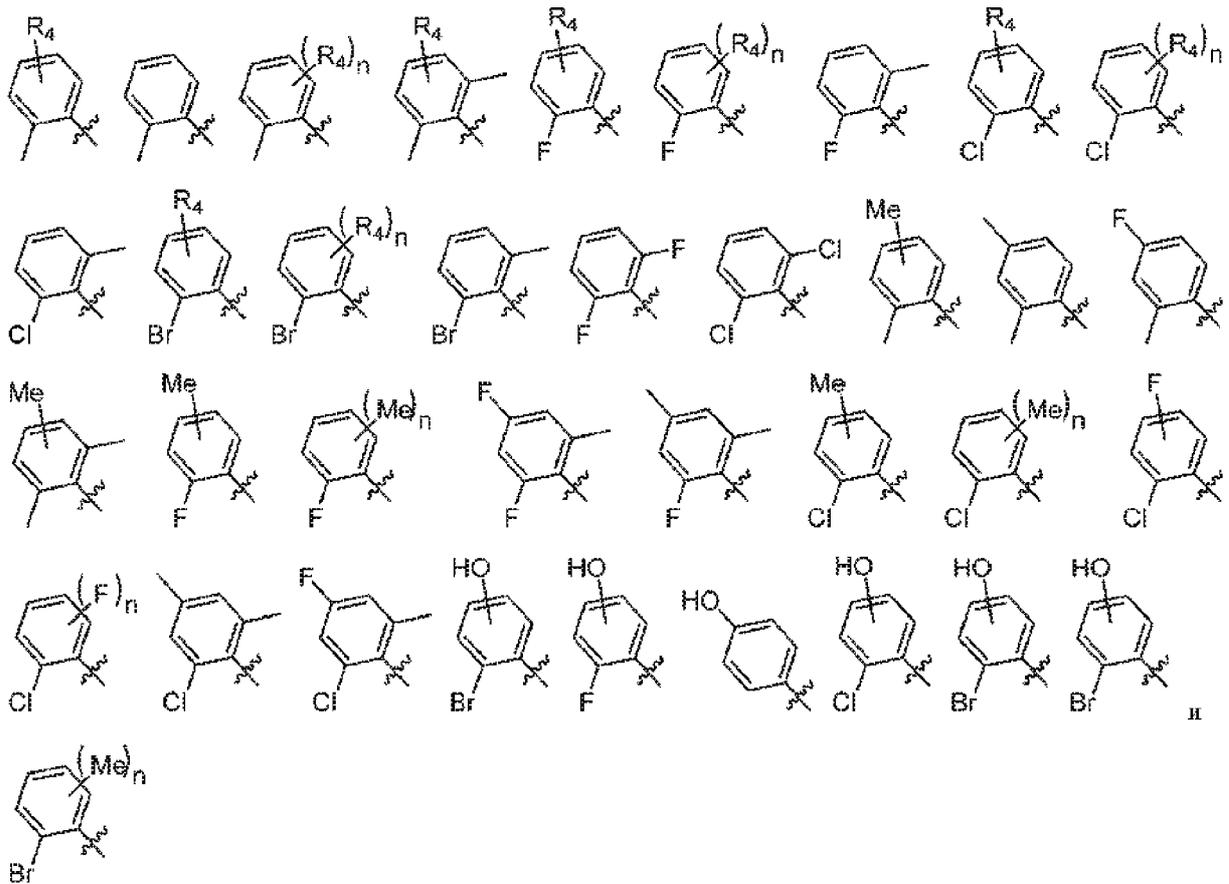


Согласно одному варианту осуществления вышеуказанных вариантов осуществления С-кольца алкил представляет собой метил. Согласно другому варианту осуществления вышеуказанных вариантов осуществления С-кольца алкил независимо представляет собой метил, этил, пропил или циклопропил. Согласно одному варианту осуществления вышеуказанных вариантов осуществления С-кольца галоген представляет собой фтор. Согласно другому варианту осуществления вышеуказанных С-колец галоген независимо представляет собой фтор или хлор, включая, что один галоген представляет собой фтор, а второй представляет собой хлор. Согласно одному варианту осуществления вышеуказанных вариантов осуществления В-кольца галогеналкил независимо представляет собой моно-, ди- или трифторметил.

Согласно другому варианту осуществления

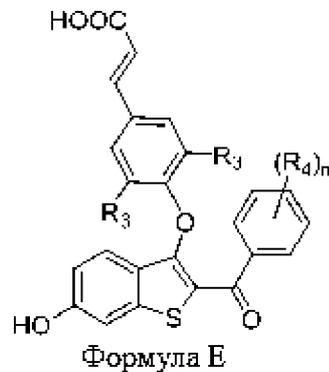


выбран из:



Согласно одному варианту осуществления вышеуказанных вариантов осуществления С-кольца R_4 представляет собой водород. Согласно другому варианту осуществления R_4 представляет собой $-C_1-C_6$ алкил, такой как метил, этил или пропил. Согласно еще одному варианту осуществления R_4 представляет собой $-C_1-C_6$ фторалкил, включая трифторметил, дифторметил, фторметил, фторэтил и дифторэтил. Согласно другим вариантам осуществления R_4 выбран из $-CN$, $-O(C_1-C_6$ алкил) и $-O(C_1-C_6$ фторалкил).

Согласно другому варианту осуществления соединение представляет собой формулу E:



где:

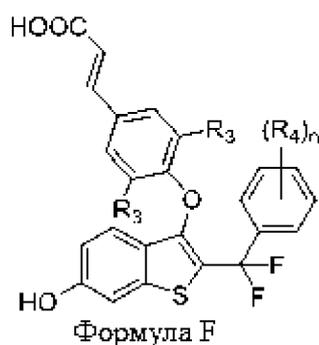
n равно 0, 1, 2, 3 или 4;

R_3 независимо в каждом случае выбран из водорода, галогена, $-CN$, $-NO_2$, C_1 - C_6 алкила и C_1 - C_6 фторалкила; и

R_4 независимо в каждом случае выбран из водорода, галогена, гидроксила, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 фторалкила, $-CN$, $-O(C_1$ - C_6 алкил) и $-O(C_1$ - C_6 фторалкил).

Согласно одному варианту осуществления R_3 независимо в каждом случае выбран из водорода, галогена, метила и $-CN$.

Согласно другому варианту осуществления соединение представляет собой формулу F:



где:

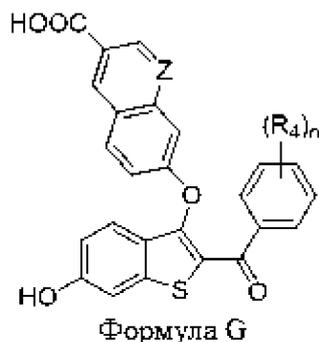
n равно 0, 1, 2, 3 или 4;

R_3 независимо в каждом случае выбран из водорода, галогена, $-CN$, $-NO_2$, $-C_1$ - C_6 алкила и $-C_1$ - C_6 фторалкила; и

R_4 независимо в каждом случае выбран из водорода, галогена, гидроксила, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 фторалкила, $-CN$, $-O(C_1$ - C_6 алкил) и $-O(C_1$ - C_6 фторалкил).

Согласно одному варианту осуществления R_3 независимо в каждом случае выбран из водорода, галогена, метила и $-CN$; и

Согласно другому варианту осуществления соединение представляет собой формулу G:



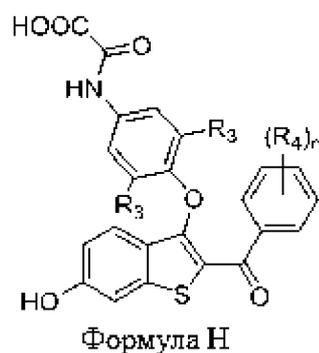
где:

Z представляет собой CH или N;

n равно 0, 1, 2, 3 или 4; и

R₄ независимо в каждом случае выбран из водорода, галогена, гидроксила, -C₁-C₆алкила, -C₁-C₆фторалкила, -CN, -O(C₁-C₆ алкил) и -O(C₁-C₆фторалкил).

Согласно другому варианту осуществления соединение представляет собой формулу Н:



где:

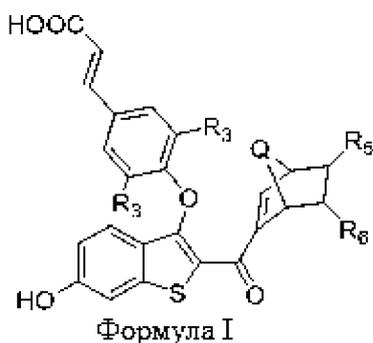
n равно 0, 1, 2, 3 или 4;

R₃ независимо в каждом случае выбран из водорода, галогена, -CN, -NO₂, -C₁-C₆алкила и -C₁-C₆фторалкила; и

R₄ независимо в каждом случае выбран из водорода, галогена, гидроксила, -C₁-C₆алкила, -C₁-C₆фторалкила, -CN, -O(C₁-C₆ алкил) и -O(C₁-C₆фторалкил).

Согласно одному варианту осуществления R₃ независимо в каждом случае выбран из водорода, галогена, метила и -CN.

Согласно другому варианту осуществления представлено соединение формулы I:



где:

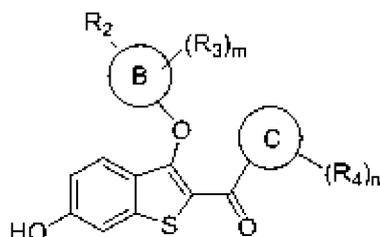
Q выбран из O, S, CH₂, NH и S(O);

R_5 и R_6 независимо выбраны из $-\text{CN}$, галогена и $-\text{COOR}_7$;

R_3 независимо в каждом случае выбран из водорода, галогена, метила и $-\text{CN}$; и

R_7 выбран из галогеналкила, алкила, циклоалкила, арила и гетероарила.

Согласно дополнительному варианту осуществления представлено соединение формулы J:



Формула J

где:

m равно 0, 1, 2, 3 или 4;

n равно 0, 1, 2, 3 или 4;

Кольцо B представляет собой фенил, нафтил, хинолинил, 5- или 6-членный моноциклический гетероарил или 7-, 8-, 9- или 10-членный бициклический гетероцикл;

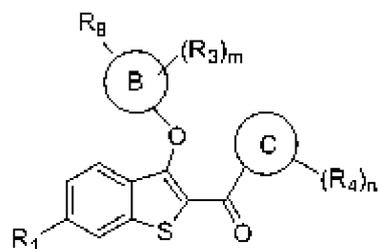
Кольцо C представляет собой фенил, тиофенил (т. е., тиенил), 5- или 6-членный моноциклический гетероарил или 7-, 8-, 9- или 10-членный бициклический гетероцикл;

R_2 выбран из $-\text{CH}=\text{CHCOOH}$, $-\text{NH}(\text{CO})\text{COOH}$, $-\text{COOH}$, $-\text{C}_2-\text{C}_6$ алкенилен- COOH и $-\text{C}_2-\text{C}_6$ алкинилен- COOH ;

R_3 независимо в каждом случае выбран из водорода, галогена, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{C}_1-\text{C}_6$ алкила и $-\text{C}_1-\text{C}_6$ фторалкила; и

R_4 независимо в каждом случае выбран из водорода, галогена, гидроксила, $-\text{C}_1-\text{C}_6$ алкила, $-\text{C}_1-\text{C}_6$ фторалкила, $-\text{CN}$, $-\text{O}(\text{C}_1-\text{C}_6$ алкил) и $-\text{O}(\text{C}_1-\text{C}_6$ фторалкил).

Согласно дополнительному варианту осуществления представлено соединение формулы K:



Формула K

где:

m равно 0, 1, 2, 3 или 4;

n равно 0, 1, 2, 3 или 4;

Кольцо В представляет собой фенил, нафтил, хиолинил, 5- или 6-членный моноциклический гетероарил или 7-, 8-, 9- или 10-членный бициклический гетероциклл;

Кольцо С представляет собой фенил, тиофенил (т. е., тиенил), 5- или 6-членный моноциклический гетероарил или 7-, 8-, 9- или 10-членный бициклический гетероциклл;

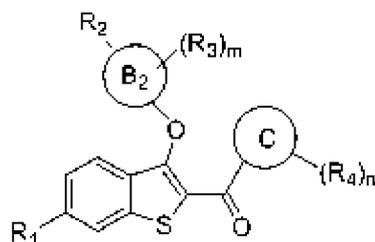
R₁ выбран из гидроксила, водорода, галогена, -O(C₁-C₆ алкил), -OC(O)(C₁-C₆ алкил), -OC(O)C₆H₅, -OC(O)O(C₁-C₆ алкил), -OC(O)OC₆H₅ и -OSO₂(C₂-C₆ алкил);

R₈ выбран из -CH=CHCOOH, -NH(CO)COOH, -C₂-C₆алкенилен-COOH и -C₂-C₆алкинилен-COOH;

R₃ независимо в каждом случае выбран из водорода, галогена, -CN, -NO₂, -C₁-C₆алкила и -C₁-C₆фторалкила; и

R₄ независимо в каждом случае выбран из водорода, галогена, гидроксила, -C₁-C₆алкила, -C₁-C₆фторалкила, -CN, -O(C₁-C₆ алкил) и -O(C₁-C₆фторалкил).

Согласно дополнительному варианту осуществления представлено соединение формулы L:



Формула L

где:

m равно 0, 1, 2, 3 или 4;

n равно 0, 1, 2, 3 или 4;

Кольцо В₂ представляет собой нафтил, хиолинил или 10-членный бициклический гетероциклл;

Кольцо С представляет собой фенил, тиофенил (т. е., тиенил), 5- или 6-членный моноциклический гетероарил или 7-, 8-, 9- или 10-членный бициклический гетероциклл;

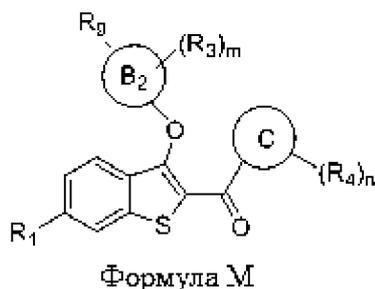
R₁ выбран из гидроксила, водорода, галогена, -O(C₁-C₆ алкил), -OC(O)(C₁-C₆ алкил), -OC(O)C₆H₅, -OC(O)O(C₁-C₆ алкил), -OC(O)OC₆H₅ и -OSO₂(C₂-C₆ алкил);

R_2 выбран из $-\text{CH}=\text{CHCOOH}$, $-\text{NH}(\text{CO})\text{COOH}$, $-\text{COOH}$, $-\text{C}_2\text{-C}_6$ алкенилен- COOH и $-\text{C}_2\text{-C}_6$ алкинилен- COOH ;

R_3 независимо в каждом случае выбран из водорода, галогена, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкила и $\text{C}_1\text{-C}_6$ фторалкила; и

R_4 независимо в каждом случае выбран из водорода, галогена, гидроксила, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкила, $\text{C}_1\text{-C}_6$ фторалкила, $-\text{CN}$, $-\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил) и $-\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_6$ фторалкил).

Согласно дополнительному варианту осуществления представлено соединение формулы М:



где:

m равно 0, 1, 2, 3 или 4;

n равно 0, 1, 2, 3 или 4;

Кольцо B_2 представляет собой нафтил, хиолинил или 10-членный бициклический гетероцикл;

Кольцо C представляет собой фенил, тиофенил (т. е., тиенил), 5- или 6-членный моноциклический гетероарил или 7-, 8-, 9- или 10-членный бициклический гетероцикл;

R_1 выбран из гидроксила, водорода, галогена, $-\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил), $-\text{OC}(\text{O})(\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил), $-\text{OC}(\text{O})\text{C}_6\text{H}_5$, $-\text{OC}(\text{O})\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил), $-\text{OC}(\text{O})\text{OC}_6\text{H}_5$ и $-\text{OSO}_2(\text{C}_2\text{-C}_6$ алкил); R_9 представляет собой $-\text{COOH}$;

R_3 независимо в каждом случае выбран из водорода, галогена, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкила и $\text{C}_1\text{-C}_6$ фторалкила; и

R_4 независимо в каждом случае выбран из водорода, галогена, гидроксила, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкила, $\text{C}_1\text{-C}_6$ фторалкила, $-\text{CN}$, $-\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил) и $-\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_6$ фторалкил).

Согласно одному варианту осуществления R_1 представляет собой гидроксил.

Согласно одному варианту осуществления соединение выбрано из формулы А и R_1 представляет собой гидроксил, галоген или $-\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил).

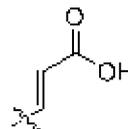
Согласно одному варианту осуществления соединение выбрано из формулы В и R_1

представляет собой гидроксил, галоген или $-\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ алкил})$.

Согласно одному варианту осуществления соединение выбрано из формулы С и R_1 представляет собой гидроксил, галоген или $-\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ алкил})$.

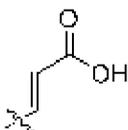
Согласно одному варианту осуществления соединение выбрано из формулы D и R_1 представляет собой гидроксил, галоген или $-\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ алкил})$.

Согласно одному варианту осуществления R_2 представляет собой $-\text{COOH}$.



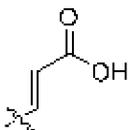
Согласно одному варианту осуществления R_2 представляет собой

Согласно одному варианту осуществления соединение выбрано из формулы А и R_2



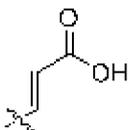
представляет собой $-\text{COOH}$ или

Согласно одному варианту осуществления соединение выбрано из формулы В и R_2



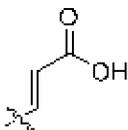
представляет собой $-\text{COOH}$ или

Согласно одному варианту осуществления соединение выбрано из формулы С и R_2



представляет собой $-\text{COOH}$ или

Согласно одному варианту осуществления соединение выбрано из формулы D и R_2



представляет собой $-\text{COOH}$ или

Согласно одному варианту осуществления R_3 представляет собой фтор.

Согласно одному варианту осуществления R_3 представляет собой хлор.

Согласно одному варианту осуществления R_3 представляет собой метил.

Согласно одному варианту осуществления соединение выбрано из формулы А и R_3 представляет собой галоген или $-\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил, включая метил, этил, пропил и изопропил.

Согласно одному варианту осуществления соединение выбрано из формулы В и R_3

представляет собой галоген или $-C_1-C_6$ алкил, включая метил, этил, пропил и изопропил.

Согласно одному варианту осуществления соединение выбрано из формулы С и R_3 представляет собой галоген или $-C_1-C_6$ алкил, включая метил, этил, пропил и изопропил.

Согласно одному варианту осуществления соединение выбрано из формулы D и R_3 представляет собой галоген или $-C_1-C_6$ алкил, включая метил, этил, пропил и изопропил.

Согласно одному варианту осуществления R_4 представляет собой галоген.

Согласно одному варианту осуществления R_4 представляет собой $-C_1-C_6$ алкил.

Согласно одному варианту осуществления R_4 представляет собой гидроксил.

Согласно одному варианту осуществления соединение выбрано из формулы А и R_4 представляет собой галоген, $-C_1-C_6$ алкил или гидроксил.

Согласно одному варианту осуществления соединение выбрано из формулы В и R_4 представляет собой галоген, $-C_1-C_6$ алкил или гидроксил.

Согласно одному варианту осуществления соединение выбрано из формулы С и R_4 представляет собой галоген, $-C_1-C_6$ алкил или гидроксил.

Согласно одному варианту осуществления соединение выбрано из формулы D и R_4 представляет собой галоген, $-C_1-C_6$ алкил или гидроксил.

Согласно одному варианту осуществления m равно 0.

Согласно одному варианту осуществления m равно 1.

Согласно одному варианту осуществления m равно 2

Согласно одному варианту осуществления соединение выбрано из формулы А и m равно 0, 1 или 2.

Согласно одному варианту осуществления соединение выбрано из формулы В и m равно 0, 1 или 2.

Согласно одному варианту осуществления соединение выбрано из формулы С и m равно 0, 1 или 2.

Согласно одному варианту осуществления соединение выбрано из формулы D и m равно 0, 1 или 2.

Согласно одному варианту осуществления n равно 0.

Согласно одному варианту осуществления n равно 1.

Согласно одному варианту осуществления n равно 2

Согласно одному варианту осуществления соединение выбрано из формулы А и n равно 0, 1 или 2.

Согласно одному варианту осуществления соединение выбрано из формулы В и n

равно 0, 1 или 2.

Согласно одному варианту осуществления соединение выбрано из формулы С и n равно 0, 1 или 2.

Согласно одному варианту осуществления соединение выбрано из формулы D и n равно 0, 1 или 2.

Согласно одному варианту осуществления X представляет собой –O–.

Согласно одному варианту осуществления соединение выбрано из формулы В и X представляет собой –O–.

Согласно одному варианту осуществления соединение выбрано из формулы С и X представляет собой –O–.

Согласно одному варианту осуществления соединение выбрано из формулы D и X представляет собой –O–.

Согласно одному варианту осуществления Y представляет собой –CO–.

Согласно одному варианту осуществления соединение выбрано из формулы В и Y представляет собой –CO–.

Согласно одному варианту осуществления соединение выбрано из формулы С и Y представляет собой –CO–.

Согласно одному варианту осуществления соединение выбрано из формулы D и Y представляет собой –CO–.

Согласно одному варианту осуществления кольцо В представляет собой фенил.

Согласно одному варианту осуществления кольцо В представляет собой нафтил.

Согласно одному варианту осуществления кольцо В представляет собой хиолинил.

Согласно одному варианту осуществления соединение выбрано из формулы А и кольцо В представляет собой фенил, нафтил или хиолинил.

Согласно одному варианту осуществления соединение выбрано из формулы В и кольцо В представляет собой фенил, нафтил или хиолинил.

Согласно одному варианту осуществления соединение выбрано из формулы С и кольцо В представляет собой фенил, нафтил или хиолинил.

Согласно одному варианту осуществления соединение выбрано из формулы D и кольцо В представляет собой фенил, нафтил или хиолинил.

Согласно одному варианту осуществления кольцо С представляет собой фенил.

Согласно одному варианту осуществления соединение выбрано из формулы А и кольцо С представляет собой фенил.

Согласно одному варианту осуществления соединение выбрано из формулы В и кольцо С представляет собой фенил.

Согласно одному варианту осуществления соединение выбрано из формулы С и кольцо С представляет собой фенил.

Согласно одному варианту осуществления m и n равны 0.

Согласно одному варианту осуществления m равно 0 и n равно 1.

Согласно одному варианту осуществления m равно 0 и n равно 2.

Согласно одному варианту осуществления m равно 1 и n равно 0.

Согласно одному варианту осуществления m равно 1 и n равно 1.

Согласно одному варианту осуществления m равно 1 и n равно 2.

Согласно одному варианту осуществления m равно 2 и n равно 0.

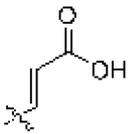
Согласно одному варианту осуществления m равно 2 и n равно 1.

Согласно одному варианту осуществления m равно 2 и n равно 2.

Согласно одному варианту осуществления X представляет собой –O- и Y представляет собой –C(O)-.

Согласно одному варианту осуществления R_1 представляет собой гидроксил, X представляет собой –O- и Y представляет собой –C(O).

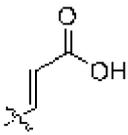
Согласно одному варианту осуществления R_1 представляет собой гидроксил, X

представляет собой –O-, Y представляет собой –C(O) и R_2 представляет собой .

Согласно одному варианту осуществления R_1 представляет собой гидроксил, X представляет собой –O-, Y представляет собой –C(O) и n равно 0.

Согласно одному варианту осуществления R_1 представляет собой гидроксил, X представляет собой –O-, Y представляет собой –C(O) и m равно 0.

Согласно одному варианту осуществления R_1 представляет собой гидроксил, X представляет собой –O-, Y представляет собой –C(O), кольцо В представляет собой фенил и

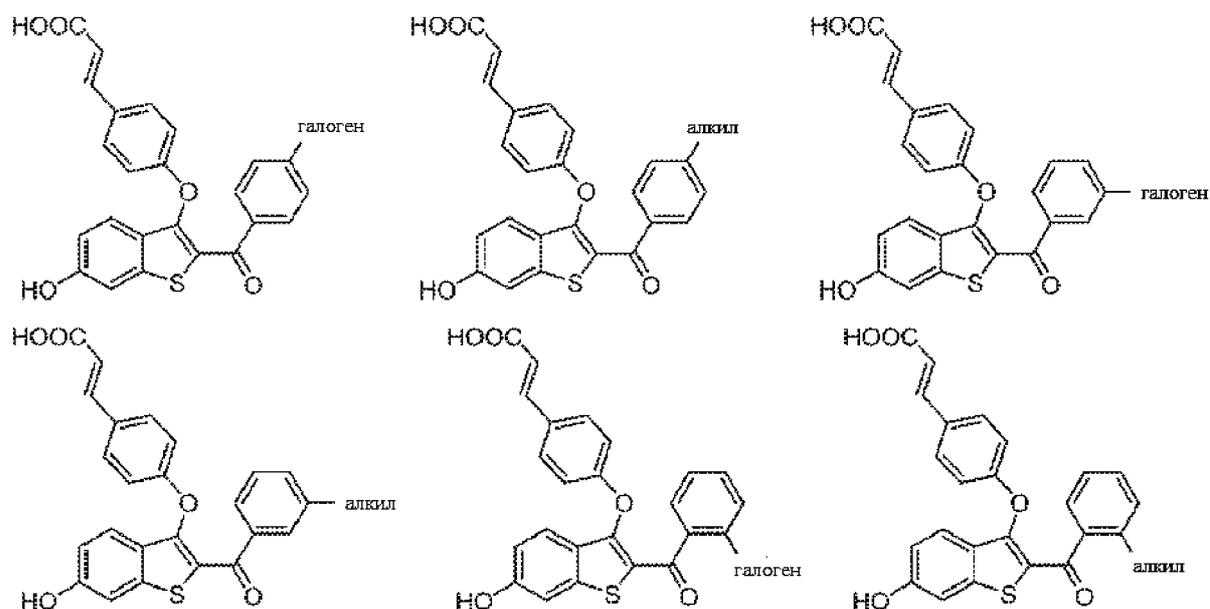
R_2 представляет собой .

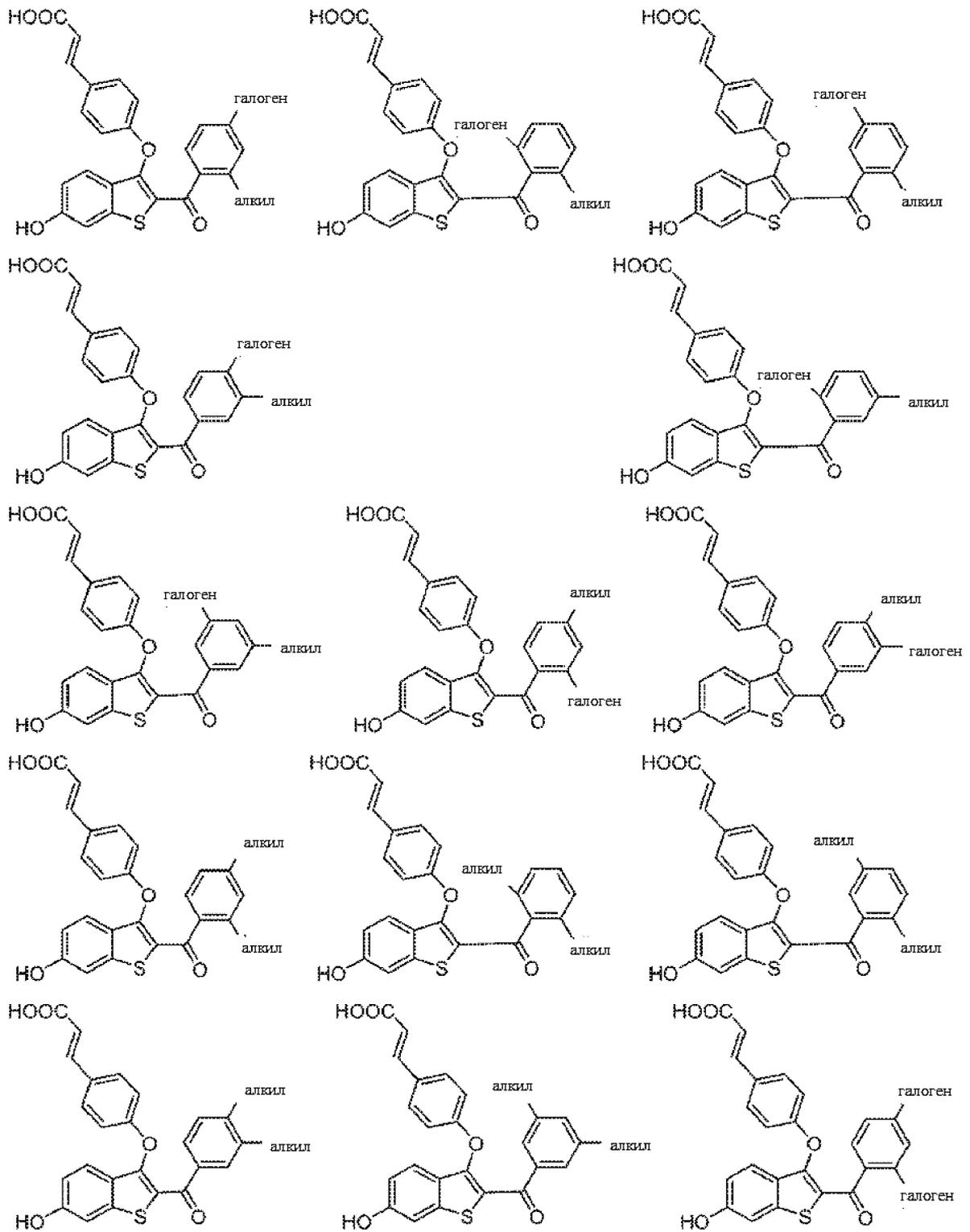
Согласно одному варианту осуществления R_1 представляет собой гидроксил, X представляет собой –O-, Y представляет собой –C(O) и кольцо В представляет собой нафтил

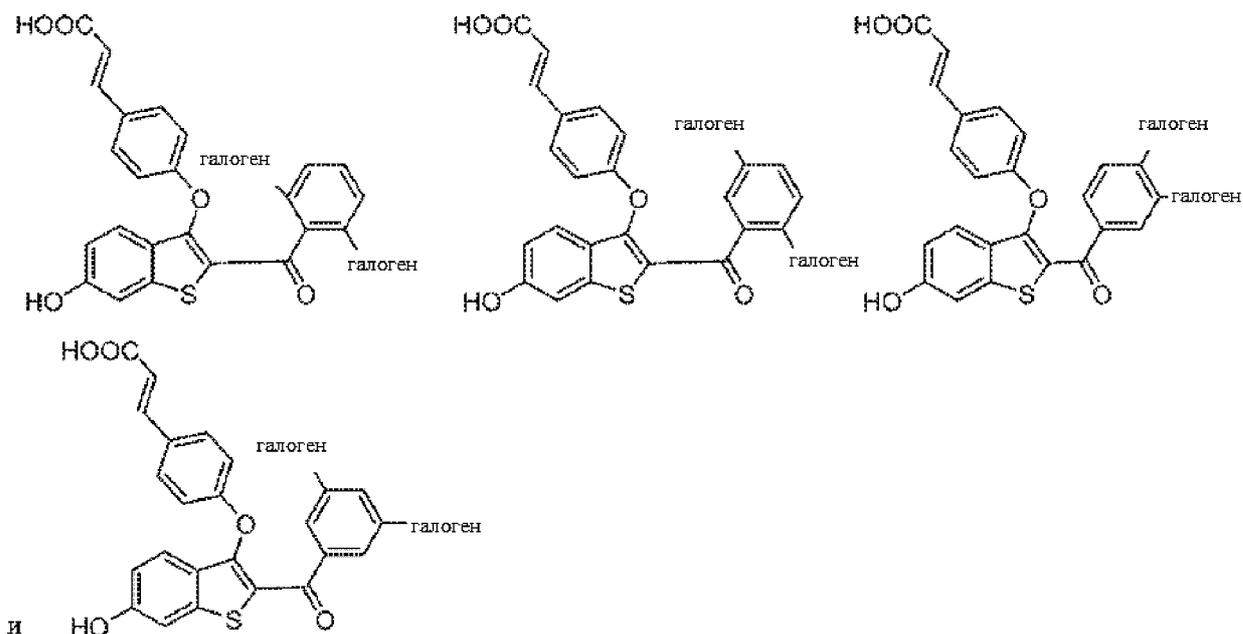
и R₂ представляет собой -COOH.

Согласно одному варианту осуществления R₁ представляет собой гидроксил, X представляет собой -O-, Y представляет собой -C(O) и кольцо В представляет собой хинолинил и R₂ представляет собой -COOH.

Неограничивающие примеры соединений по настоящему изобретению включают в себя:

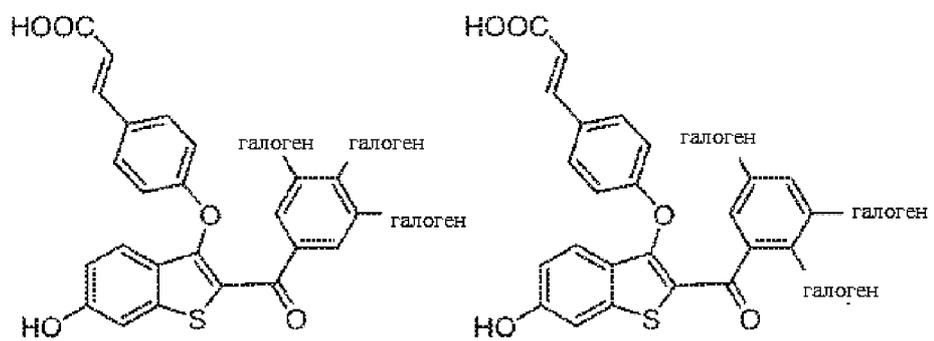


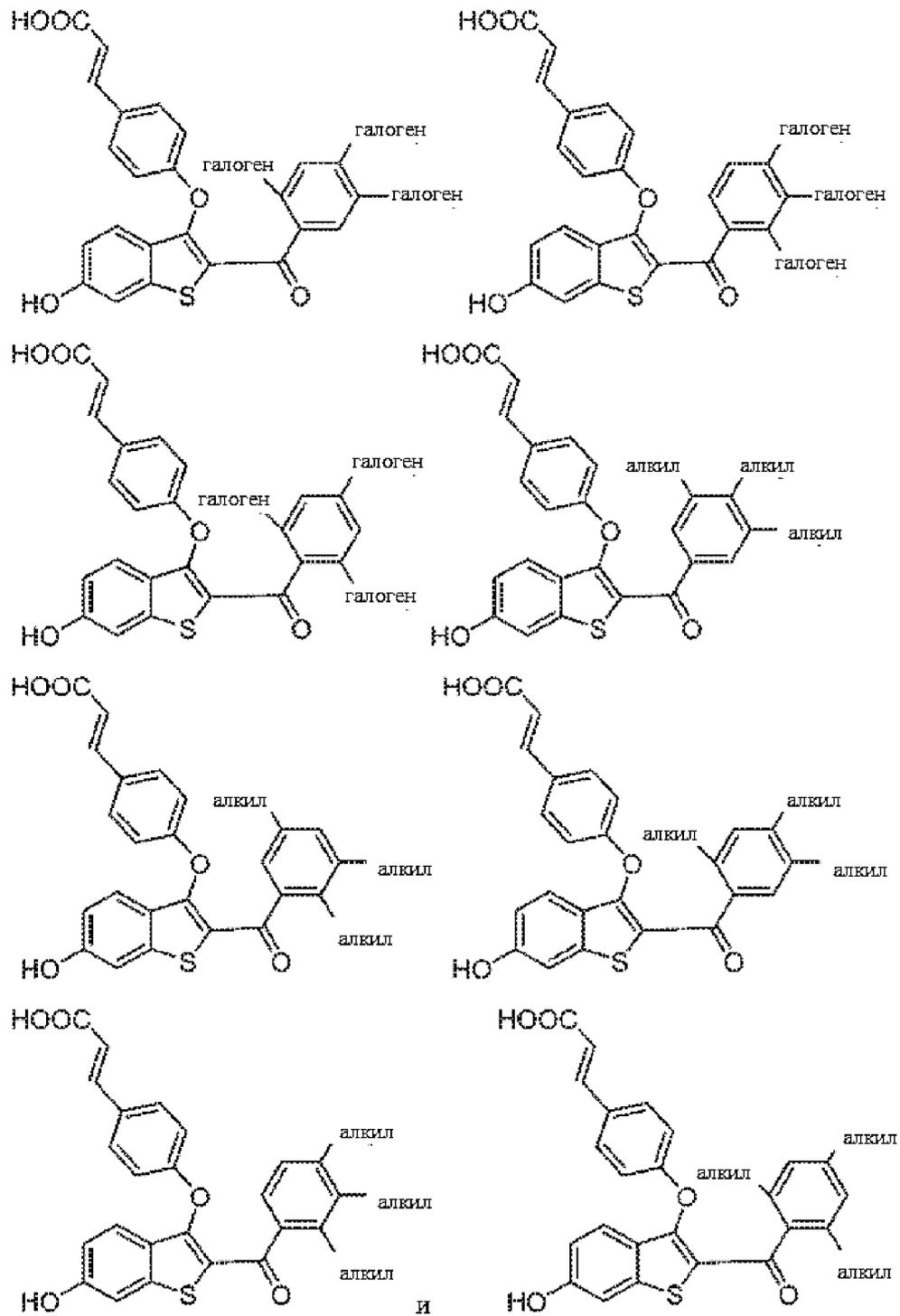




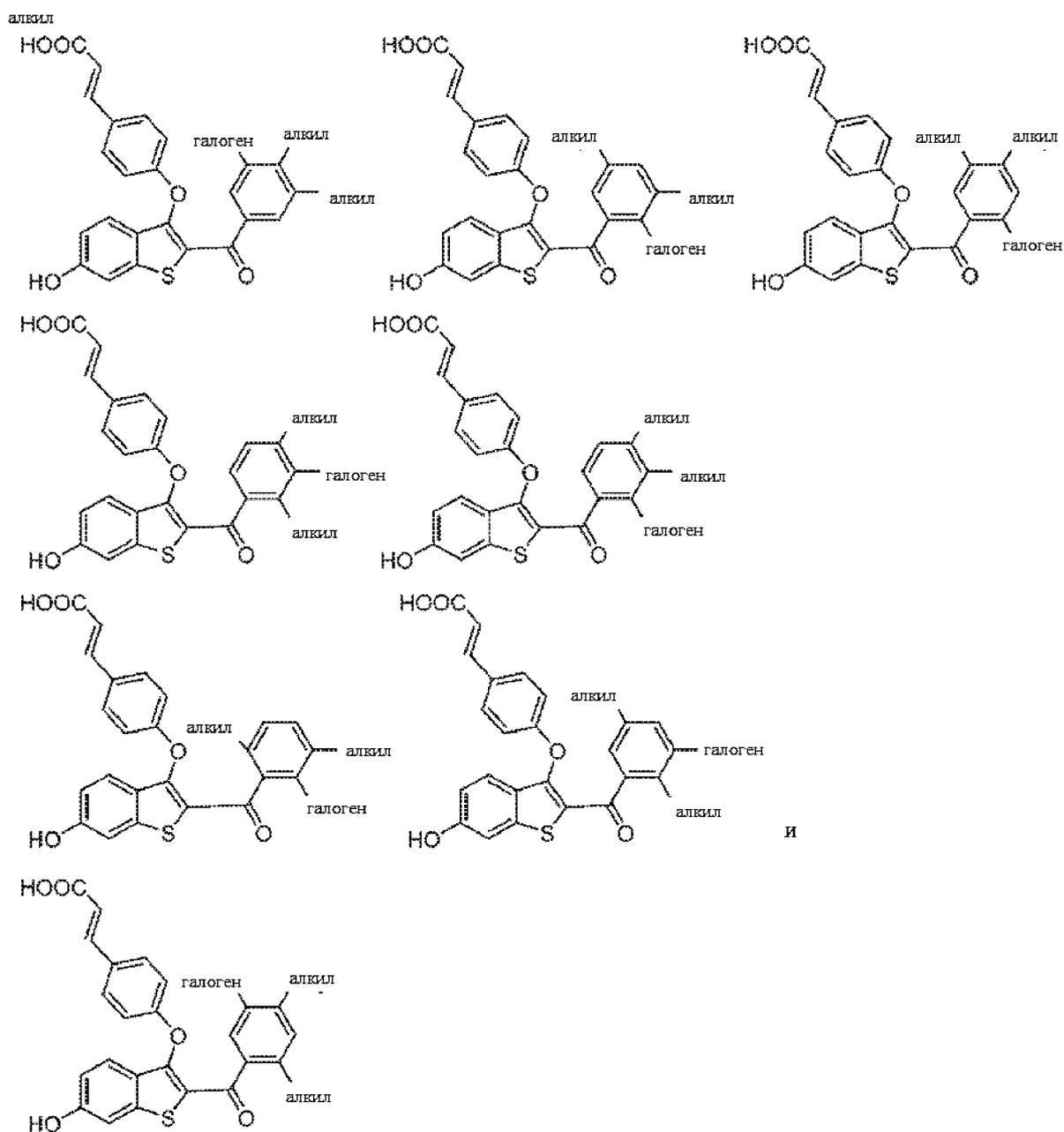
Согласно определенным вариантам осуществления вышеуказанных структур алкил представляет собой метил. Согласно другим вариантам осуществления вариантов осуществления вышеуказанных структур алкил независимо представляет собой метил, этил, пропил или циклопропил. Согласно некоторым вариантам осуществления вышеуказанных вариантов осуществления галоген представляет собой фтор. Согласно некоторым вариантам осуществления галогеналкил независимо представляет собой моно-, ди- или трифторметил. Согласно определенным вариантам осуществления, если бензольное кольцо содержит два галогена, галогенами может быть один фтор один хлор, два фтора или два хлора. Согласно определенным вариантам осуществления, если бензольное кольцо содержит три галогена, галогенами может быть один фтор два хлора, два фтора один хлор, три фтора или три хлора.

Дополнительные неограничивающие примеры соединений по настоящему изобретению включают в себя:





Дополнительные неограничивающие примеры соединений по настоящему изобретению включают в себя:

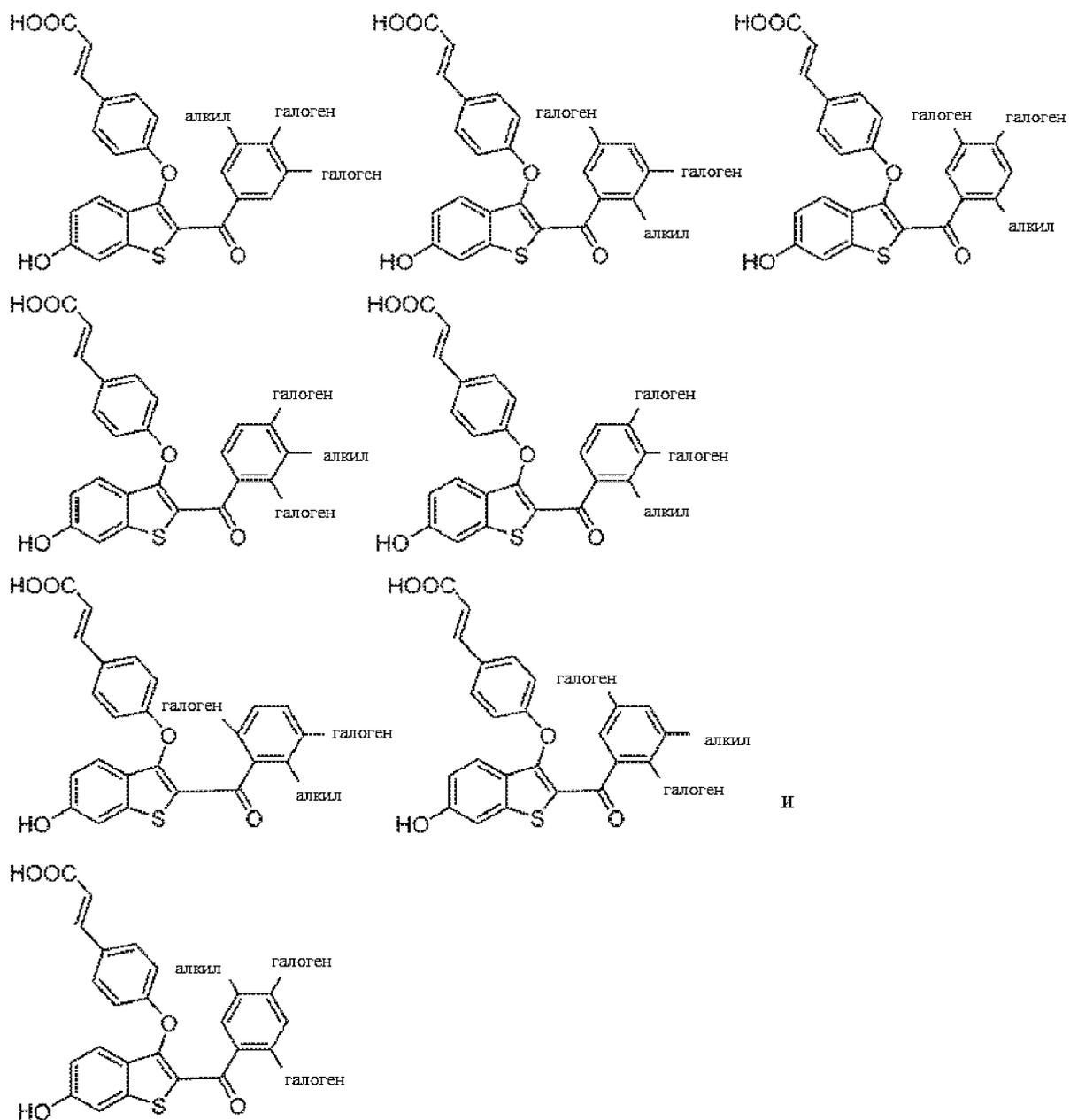


И

Согласно определенным вариантам осуществления вышеуказанных структур алкил представляет собой метил. Согласно другим вариантам осуществления вариантов осуществления вышеуказанных структур алкил независимо представляет собой метил, этил, пропил или циклопропил. Согласно некоторым вариантам осуществления вышеуказанных вариантов осуществления галоген представляет собой фтор. Согласно некоторым вариантам осуществления галогеналкил независимо представляет собой моно-, ди- или трифторметил. Согласно определенным вариантам осуществления, если бензольное кольцо содержит два галогена, галогенами может быть один фтор один хлор, два фтора или два хлора. Согласно

определенным вариантам осуществления, если бензольное кольцо содержит три галогена, галогенами может быть один фтор два хлора, два фтора один хлор, три фтора или три хлора.

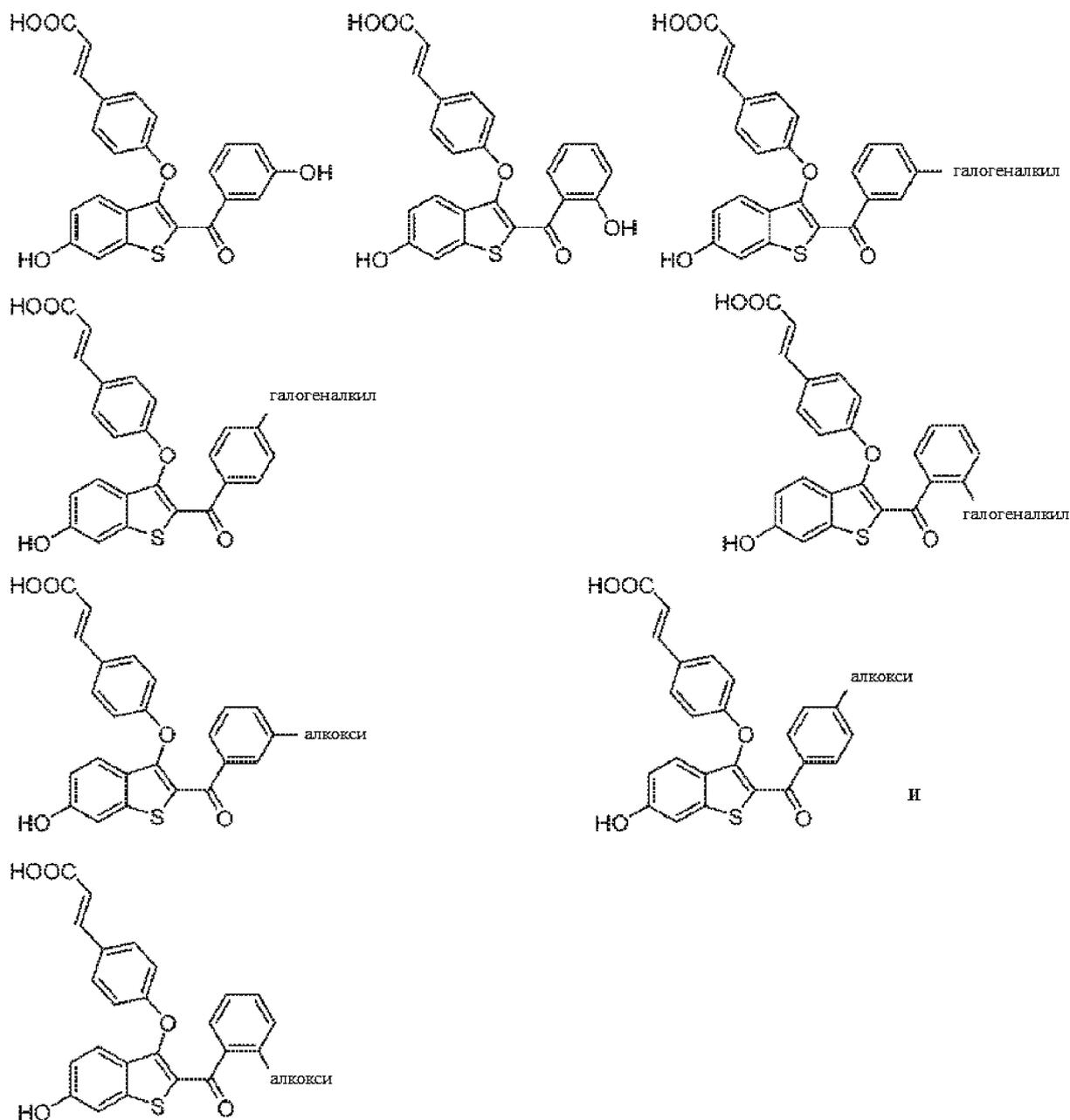
Дополнительные неограничивающие примеры соединений по настоящему изобретению включают в себя:



Согласно определенным вариантам осуществления вышеуказанных структур алкил представляет собой метил. Согласно другим вариантам осуществления вариантов осуществления вышеуказанных структур алкил независимо представляет собой метил, этил, пропил или циклопропил. Согласно некоторым вариантам осуществления вышеуказанных вариантов осуществления галоген представляет собой фтор. Согласно некоторым вариантам осуществления галогеналкил независимо представляет собой моно-, ди- или трифторметил. Согласно определенным вариантам осуществления, если бензольное кольцо содержит два галогена, галогенами может быть один фтор один хлор, два фтора или два хлора. Согласно

определенным вариантам осуществления, если бензольное кольцо содержит три галогена, галогенами может быть один фтор два хлора, два фтора один хлор, три фтора или три хлора.

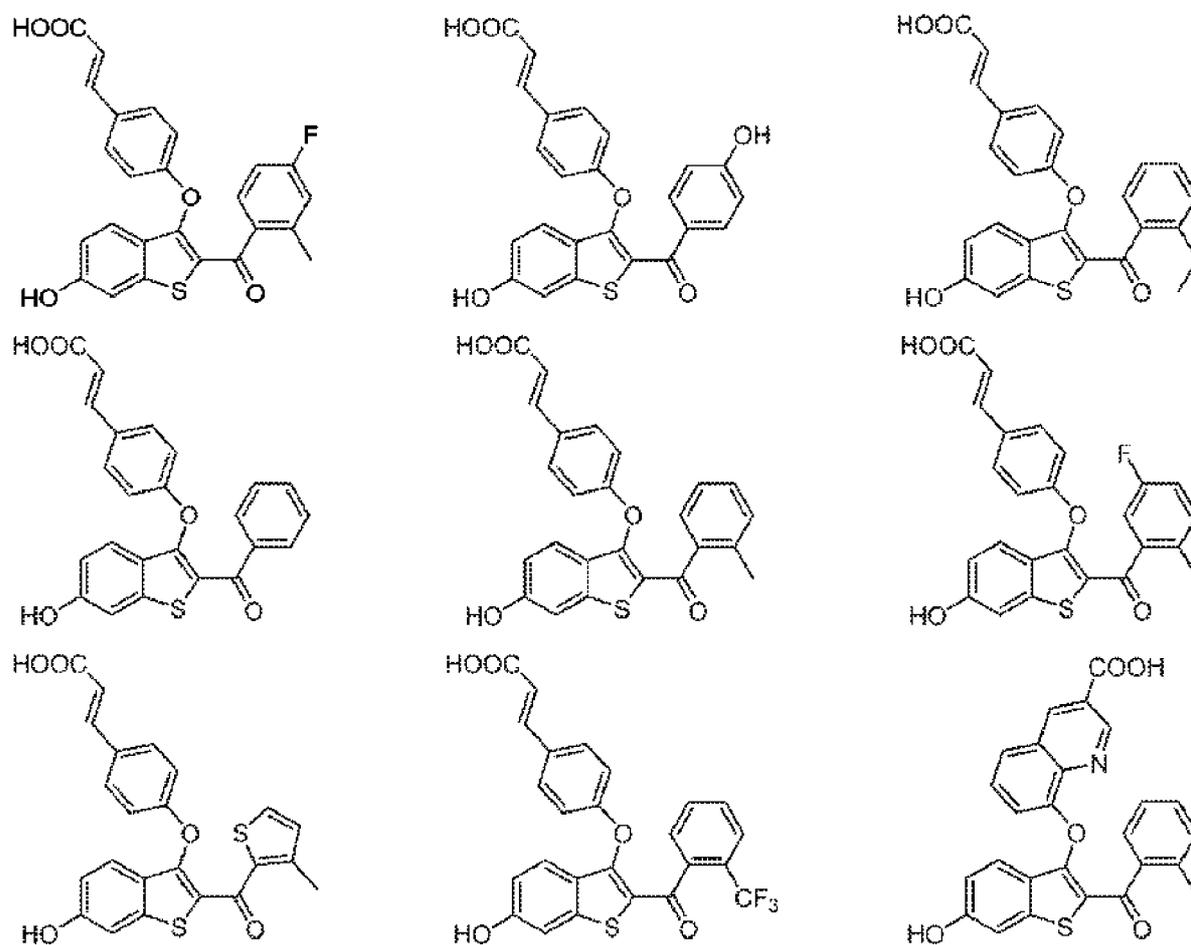
Дополнительные неограничивающие примеры соединений по настоящему изобретению включают в себя:

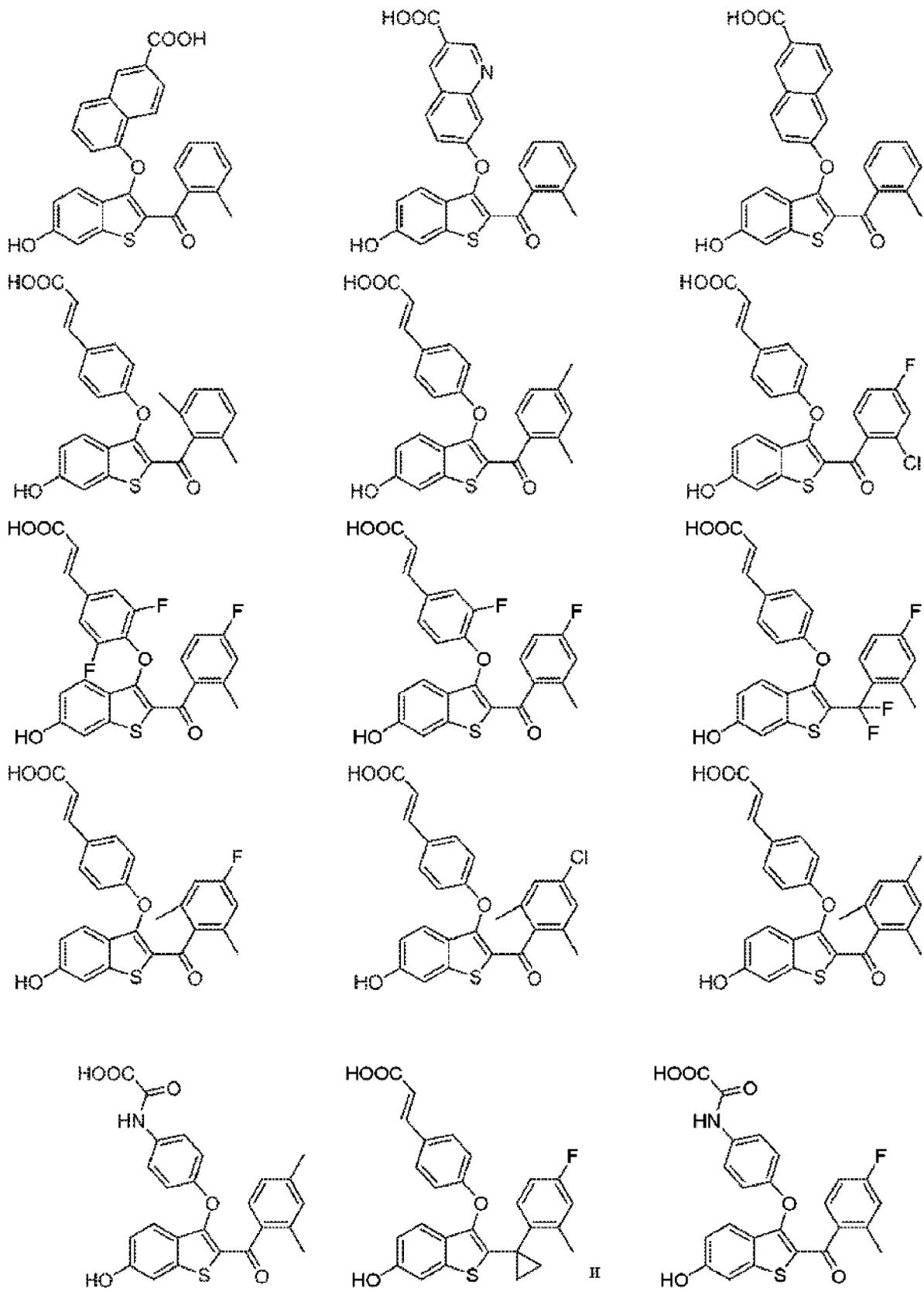


Согласно определенному варианту осуществления вышеуказанных структур алкокси представляет собой метокси. Согласно другим вариантам осуществления вариантов осуществления вышеуказанных структур алкокси представляет собой этокси, пропокси или циклопропилокси. Согласно некоторым вариантам осуществления галогеналкил представляет

собой моно-, ди- или трифторметил.

Типичные соединения по настоящему изобретению включают в себя без ограничения соединения формулы:

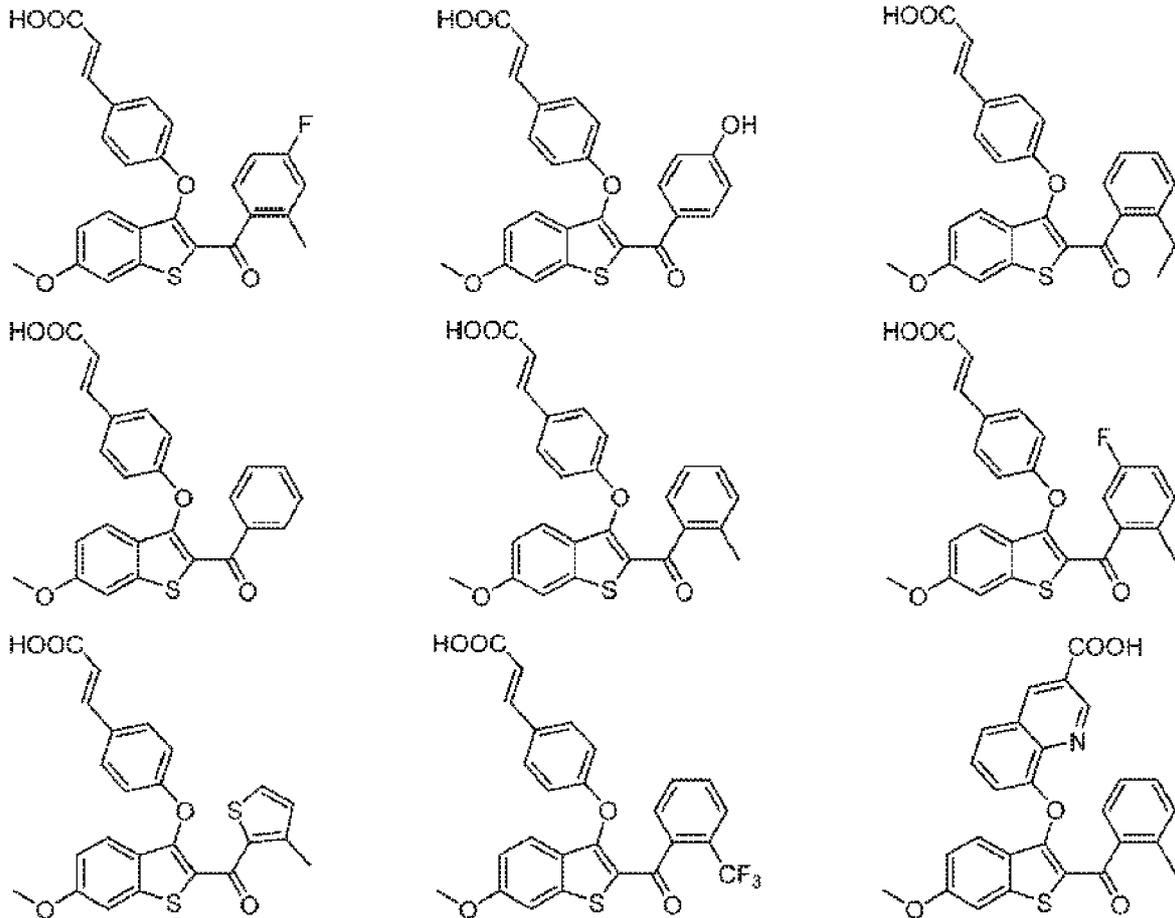


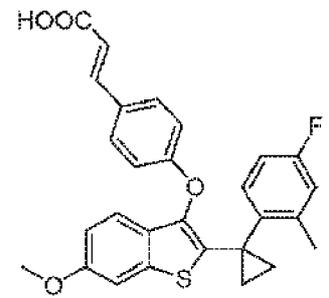
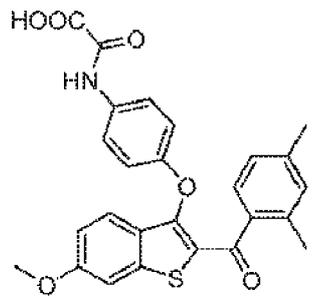
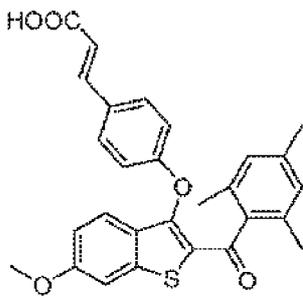
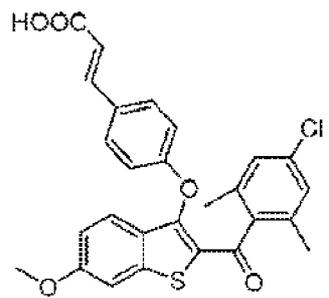
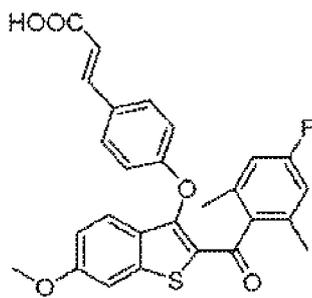
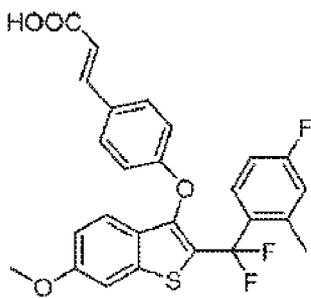
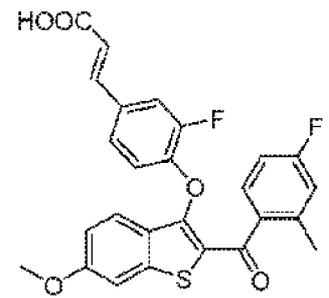
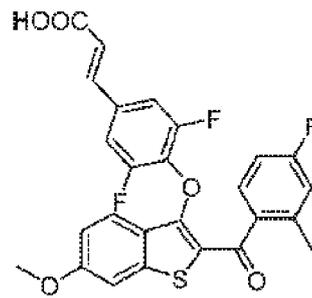
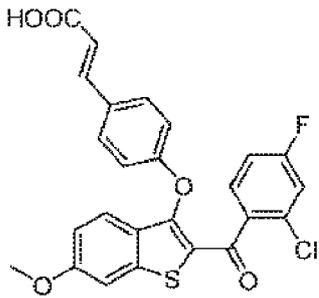
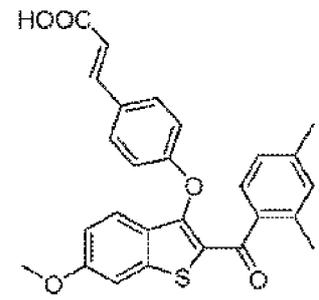
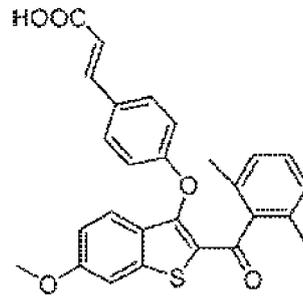
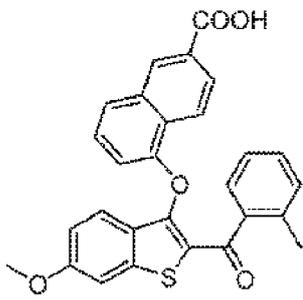


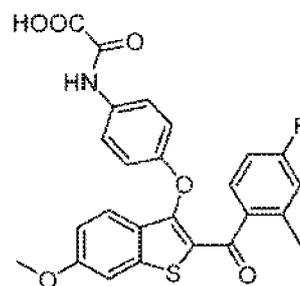
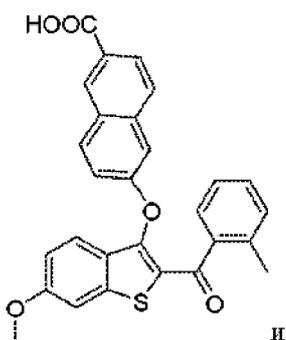
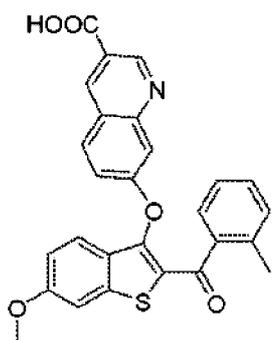
ИЛИ

их фармацевтически приемлемые соли или пролекарства.

Дополнительные типичные соединения по настоящему изобретению включают в себя без ограничения соединения формулы:



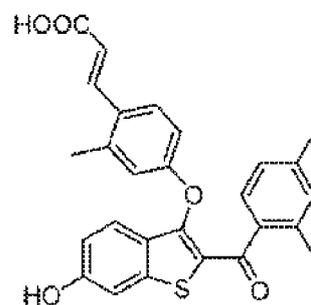
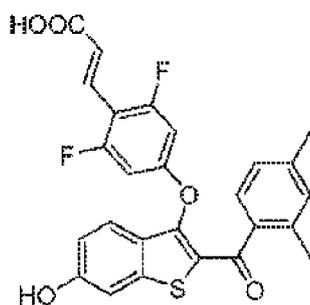
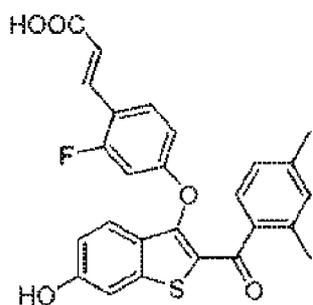
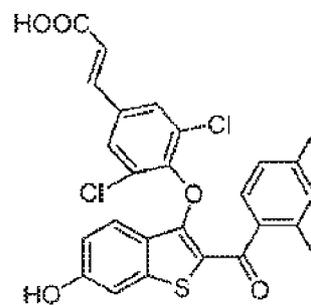
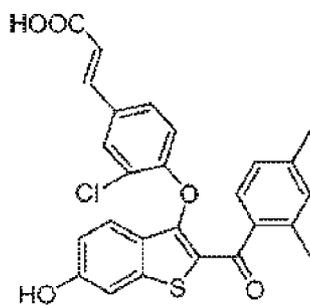
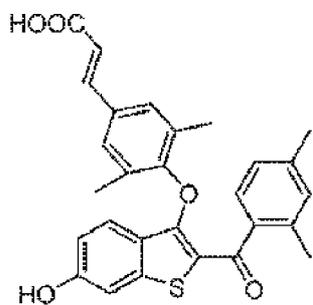
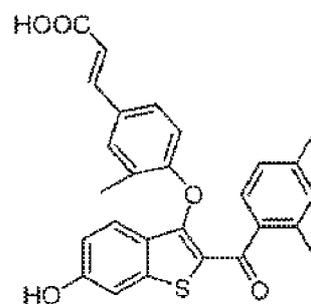
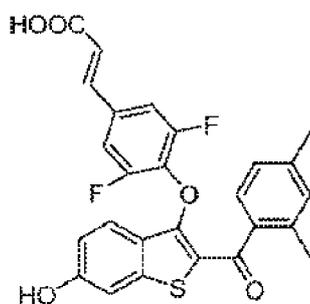
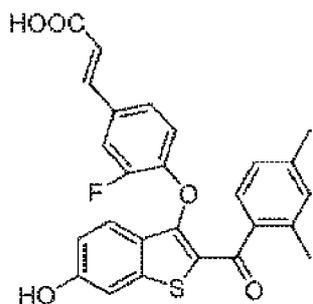


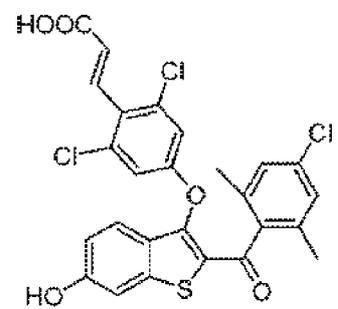
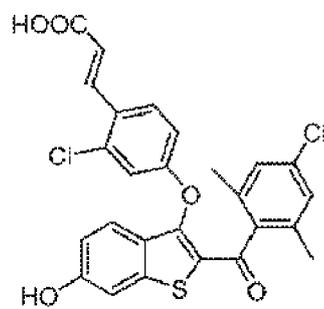
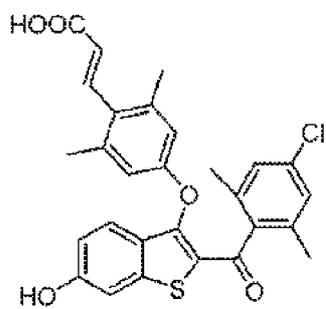
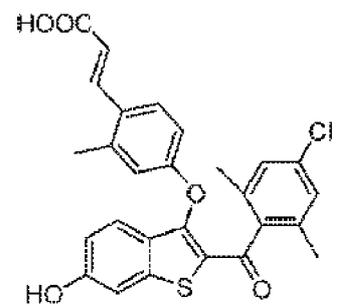
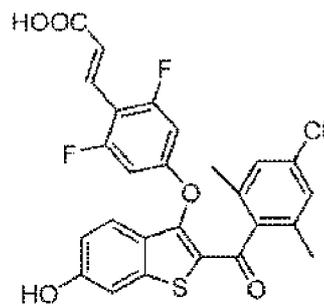
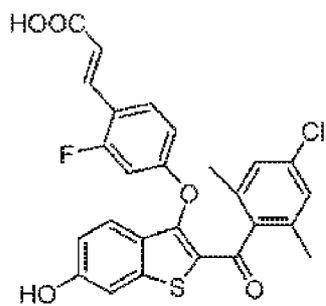
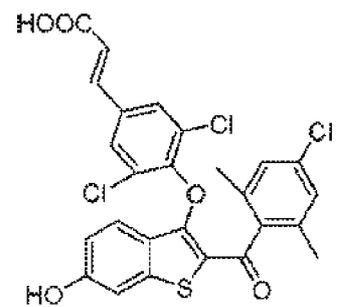
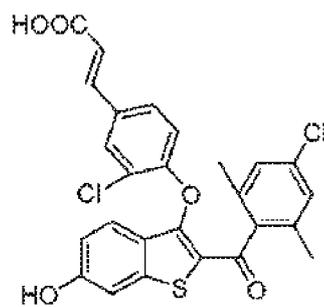
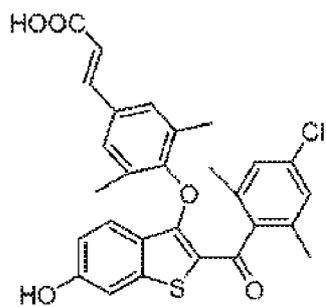
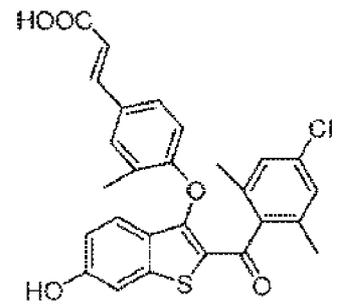
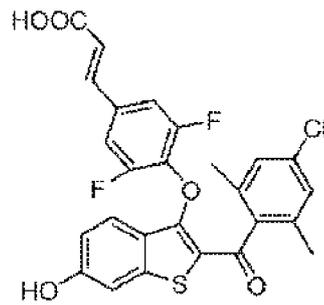
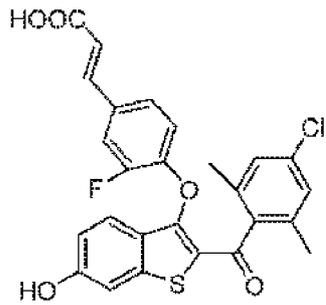
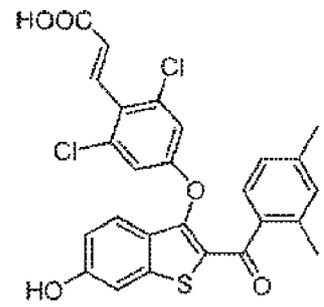
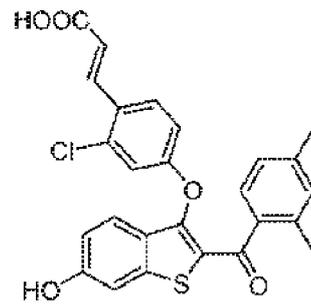
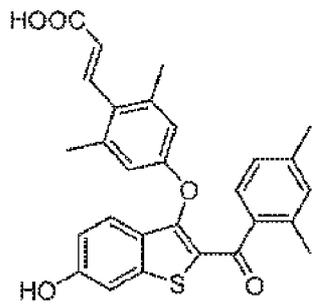


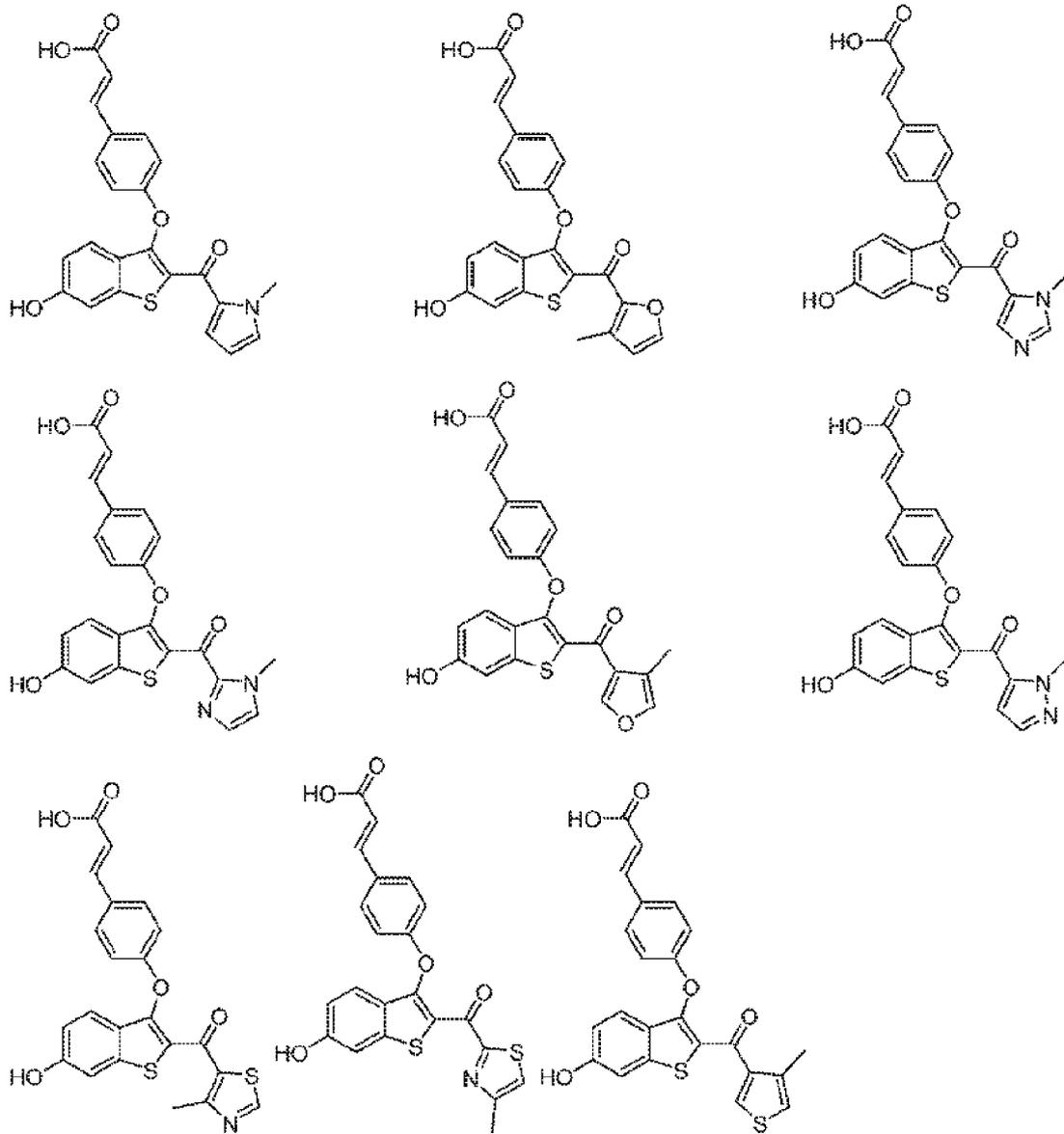
или IX

фармацевтически приемлемые соли.

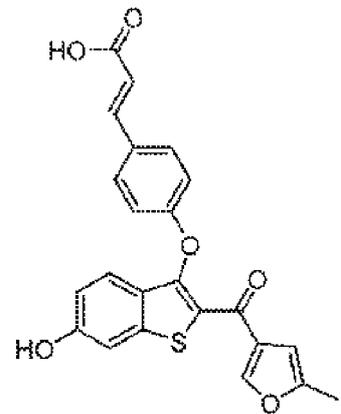
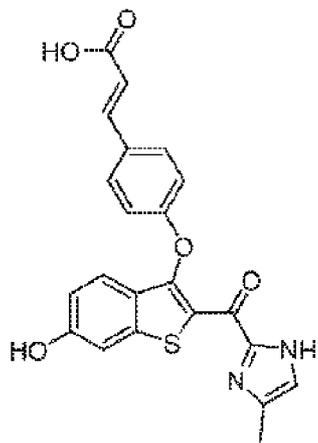
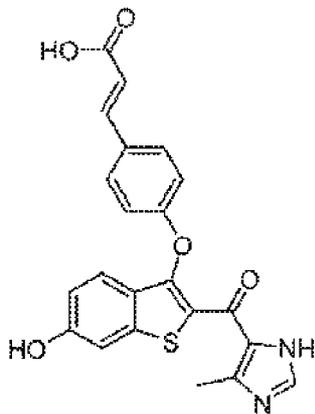
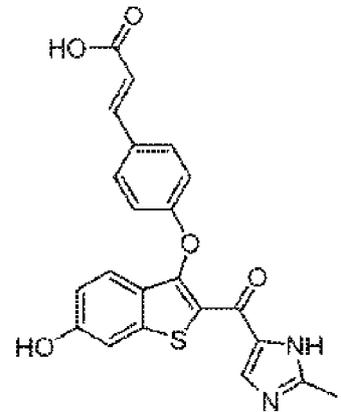
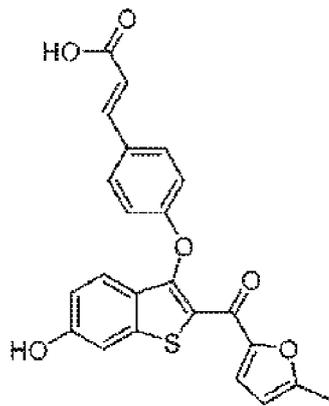
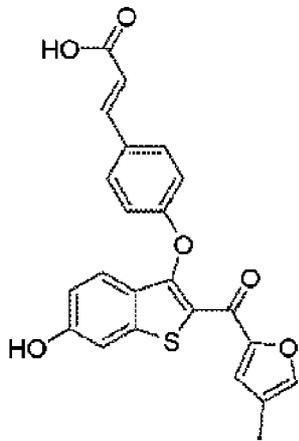
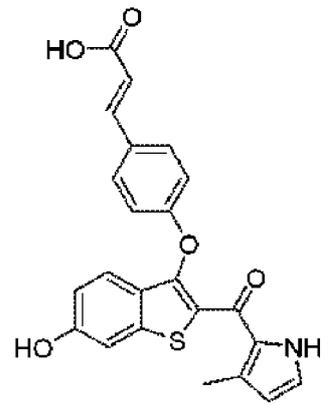
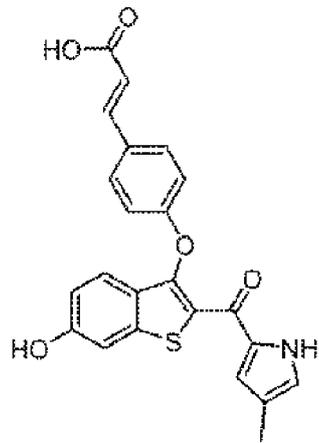
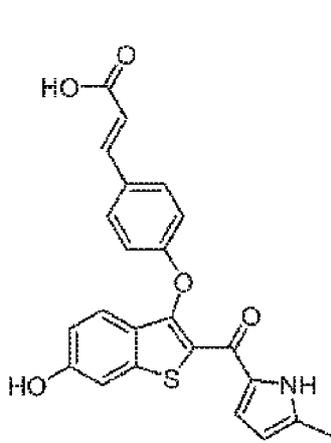
Дополнительные типичные соединения по настоящему изобретению включают в себя без ограничения соединения формулы:

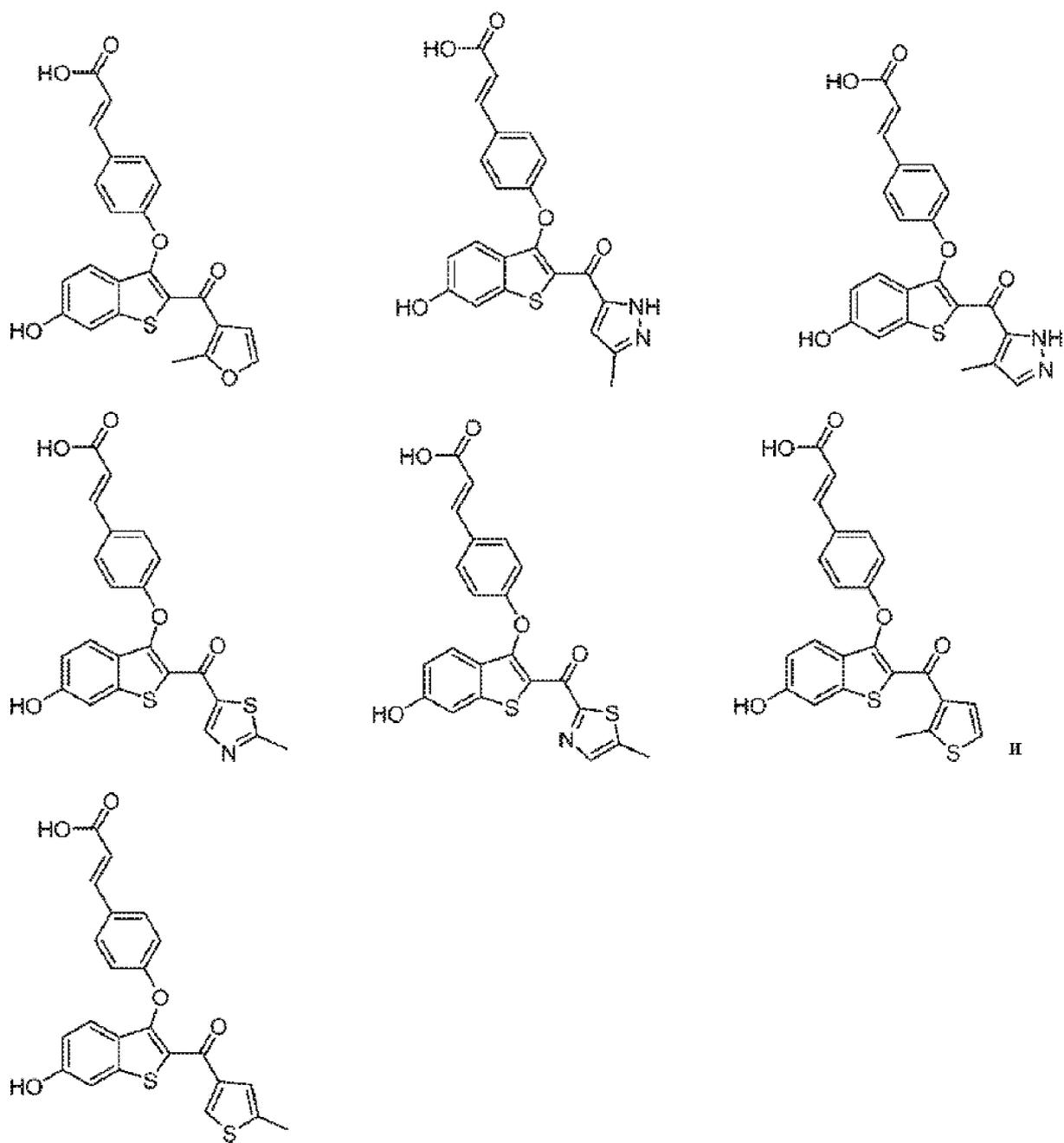






Дополнительные типичные соединения по настоящему изобретению включают в себя без ограничения соединения формулы:





Дополнительные типичные соединения по настоящему изобретению включают в себя без ограничения соединения формулы:

включают в себя терапевтически эффективное количество соединения, как описано в настоящем изобретении, или его фармацевтически приемлемую соль или пролекарство и один или несколько фармацевтически приемлемых сред, таких как разбавитель, консервант, солюбилизатор, эмульгатор, вспомогательное средство, наполнитель или носитель. Наполнители включают в себя без ограничения жидкости, такие как вода, солевой раствор, глицерин, полиэтиленгликоль, гиалуроновая кислота, этанол и т. п.

Термин «фармацевтически приемлемый носитель» относится к разбавителю, вспомогательному средству, наполнителю или носителю, с которыми было введено соединение настоящего раскрытия. Термины «эффективное количество» или «фармацевтически эффективное количество» относятся к нетоксичному, но достаточному количеству средства для обеспечения требуемого биологического результата. Этим результатом может быть сокращение и/или облегчение признаков, симптомов или причин заболевания или любое другое требуемое изменение биологической системы. Соответствующее «эффективное» количество в любом отдельном случае может быть определено специалистом настоящей области техники с применением рутинного проведения экспериментов. «Фармацевтически приемлемые носители» для терапевтического применения хорошо известны в фармацевтической области техники и они описаны, например, в Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Edition (Easton, Pennsylvania: Mack Publishing Company, 1990). Например, может быть использован стерильный солевой раствор и фосфатно-солевой буферный раствор при физиологическом значении pH. Консерванты, стабилизаторы, красители и даже вкусовые добавки могут быть представлены в фармацевтической композиции. Например, в качестве консервантов могут быть добавлены бензоат натрия, сорбиновая кислота и сложные эфиры пара-гидроксibenзойной кислоты. *Id.* at 1449. Кроме того, могут быть использованы антиоксиданты и суспендирующие средства. *Id.*

Специалистам настоящей области техники также известны подходящие наполнители для не жидких составов. Подробное обсуждение фармацевтически приемлемых наполнителей и солей доступны в Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Edition (Easton, Pennsylvania: Mack Publishing Company, 1990).

Кроме того, вспомогательные вещества, такие как смачивающие средства или эмульгаторы, биологические буферные вещества, поверхностно-активные вещества и т. п., могут присутствовать в таких средах. Биологическим буфером может быть любой раствор, который является фармакологически приемлемым и который обеспечивает состав с

требуемым значением рН, т. е., значением рН в физиологически приемлемом диапазоне. Примеры буферных растворов включают в себя солевой раствор, фосфатно-солевой буферный раствор, ТРИС-буферизированный солевой раствор, буферизированный солевой раствор Хэнкса и т. п.

В зависимости от предусмотренного способа введения фармацевтические композиции могут быть в форме твердых, полутвердых или жидких лекарственных форм, таких как, например, таблетки, суппозитории, пилюли, капсулы, порошки, жидкости, суспензии, кремы, мази, лосьоны или т. п., предпочтительно в стандартной лекарственной форме, подходящей для однократного введения точной дозы. Композиции будут включать в себя эффективное количество выбранного лекарственного средства в комбинации с фармацевтически приемлемым носителем и, кроме того, могут включать в себя другие фармацевтически средства, вспомогательные средства, разбавители, буферы и т. п.

В целом, композиции настоящего раскрытия будут введены в терапевтически эффективном количестве любым из приемлемых способов введения. Подходящие диапазоны доз зависят от многих факторов, таких как тяжесть заболевания, которое лечили, возраст и соответствующее состояние здоровья субъекта, активность используемого соединения, путь и форма введения, показание, по отношению к которому направлено введение, и предпочтения и опыт причастного врача. Специалист в области лечения таких заболеваний будет способен, без неоправданного проведения эксперимента и с уверенностью в личных знаниях и раскрытии настоящей заявки, выявлять терапевтически эффективное количество композиций раскрытия для данного заболевания.

Композиции для введения активного соединения включают в себя без ограничения такие соединения, которые подходят для перорального (включая без ограничения таблетку, капсулу, жидкость, гелевый состав), местного, ректального, назального, легочного, парентерального (включая внутримышечное, внутриартериальное, внутрибололочное, подкожное и внутривенное), внутримышечного, внутривенного, подкожного, трансдермального (которое может включать в себя средство для усиления проникновения), вагинального введения и введения при помощи суппозитория. Покрытые энтеросолюбильной оболочкой пероральные таблетки также могут быть использованы для усиления биологической доступности соединений для перорального пути введения. Наиболее эффективная лекарственная форма будет зависеть от биологической доступности/фармакокинетики выбранного конкретного соединения, а также тяжести заболевания пациента. Пероральные лекарственные формы являются особым образом

типичными из-за легкости введения и предполагаемой благоприятной исполнимости больного.

Для твердых композиций традиционные нетоксичные твердые носители включают в себя, например, маннит, лактозу, крахмал, стеарат магния, сахарин натрия, тальк, целлюлозу, глюкозу, сахарозу, карбонат магния и т. п. фармацевтической степени чистоты Жидкие фармацевтически вводимые соединения могут, например, быть получены растворением, диспергированием и т. п. активного соединения, как описано в настоящем изобретении, и необязательных фармацевтических вспомогательных средств в наполнителе, таком как, например, вода, солевой раствор, водная декстроза, глицерин, этанол и т. п., тем самым образуя раствор или суспензию. При необходимости вводимая фармацевтическая композиция также может содержать незначительные количества нетоксичных вспомогательных веществ, таких как смачивающие средства или эмульгаторы, рН буферные средства и т. п., например, ацетат натрия, сорбитанмонолаурат, триэтаноламин ацетат натрия, триэтаноламин олеат и т. п. Существующие способы получения таких лекарственных форм хорошо известны или будут очевидны специалистам настоящей области техники; например, см. Remington's Pharmaceutical Sciences, упоминаемый выше.

Еще один вариант осуществления относится к применению наполнителей для усиления проницаемости, включая полимеры, такие как: поликатионы (хитозан и его четвертичные аммонийные производные, поли-L-аргинин, амидированный желатин); полианионы (N-карбоксиметилхитозан, полиакриловая кислота) и тиолированные полимеры (конъюгаты карбоксиметилцеллюлоза-цистеин, поликарбофил-цистеин, хитозан-тиобутиламидин, хитозан-тиогликолевая кислота, хитозан-глутатион).

Для перорального введения композиция обычно будет принимать форму таблетки, капсулы, гелевой капсулы или может быть водным или неводным раствором, суспензией или сиропом. Таблетки и капсулы являются типичными формами для перорального введения. Таблетки и капсулы для перорального применения могут включать в себя один или несколько широко используемых носителей, таких как лактоза и кукурузный крахмал. Смазывающие средства, такие как стеарат магния, также типично добавляли. Как правило, композиции настоящего раскрытия могут быть объединены с пероральным, нетоксичным, фармацевтически приемлемым, инертным носителем, таким как лактоза, крахмал, сахароза, глюкоза, метилцеллюлоза, стеарат магния, фосфат дикальция, сульфат кальция, маннит, сорбит и т. п. Более того, если требуется или необходимо, подходящие связующие, смазочные вещества, разрыхлители красители также могут быть включены в смесь.

Подходящие связующие включают в себя крахмал, желатин, природные сахара, такие как глюкоза или бета-лактоза, сахаристые вещества из кукурузы, природные и синтетические камеди, такие как аравийская камедь, трагакантовая камедь или альгинат натрия, карбоксиметилцеллюлоза, полиэтиленгликоль, воски и т. п. Смазочные вещества, используемые в этих лекарственных формах, включают в себя олеат натрия, стеарат натрия, стеарат магния, бензоат натрия, ацетат натрия, хлорид натрия и т. п. Разрыхлители включают в себя без ограничения крахмал, метилцеллюлозу, агар, бентонит, ксантановую камедь и т. п.

При использовании жидких суспензий активное средство может быть объединено с любым пероральным, нетоксичным, фармацевтически приемлемым инертным наполнителем, таким как этанол, глицерин, вода и т. п., и с эмульгирующими и суспендирующими средствами. При необходимости также могут быть добавлены ароматизаторы, красители и/или подсластители. Другие необязательные компоненты для включения в пероральный состав по настоящему изобретению включают в себя без ограничения консерванты, суспендирующие средства, загустители и т. п.

Парентеральные составы могут быть получены в традиционных формах или в виде жидких растворов или суспензий, твердых форм, подходящих для сольюбилизации, или суспензии в жидкости перед введением, или в виде эмульсий. Предпочтительно, стерильные инъекционные суспензии составляли согласно методикам, известным в области техники, с применением подходящих носителей, диспергирующих или смачивающих средств и суспендирующих средств. Стерильный инъекционный состав также может быть стерильным инъекционным раствором или суспензией в подходящем нетоксичном парентерально приемлемом разбавителе или растворителе. Среди приемлемых носителей и растворителей, которые могут быть использованы, присутствуют вода, раствор Рингера и изотонический раствор хлорида натрия. Кроме того, стерильные жирные масла, жирные сложные эфиры или полиолы традиционно использовали в качестве растворителей или суспендирующей среды. Кроме того, парентеральное введение может включать в себя применение системы медленного высвобождения или длительного высвобождения, таким образом поддерживали постоянный уровень дозировки.

Парентеральное введение включает в себя внутрисуставные, внутривенные, внутримышечные, внутрикожные, внутрибрюшинные и подкожные пути и включает в себя водные и неводные изотонические стерильные инъекционные растворы, которые могут содержать антиоксиданты, буферы, бактериостаты и растворенные вещества, которые делают состав изотоничным крови указанного реципиента, и водные и неводные стерильные

суспензии, которые могут включать в себя суспендирующие средства, солюбилизаторы, загустители, стабилизаторы и консерванты. Введение при помощи определенных парентеральных путей может включать в себя введение составов по настоящему раскрытию в организм пациента через иглу или катетер, продвигаемых при помощи стерильного шприца или другого механического устройства, такого как система непрерывной инфузии. Представленный настоящим раскрытием состав может быть введен с применением шприца, инъектора, насоса или любого другого устройства, предусмотренного в области техники для парентерального введения.

Предпочтительно, стерильные инъеклируемые суспензии составлены согласно методикам, известным из уровня техники, с применением подходящих носителей, диспергирующих или смачивающих средств или суспендирующих средств. Стерильный инъеклируемый состав также может быть стерильным инъеклируемым раствором или суспензией в нетоксичном парентерально приемлемом разбавителе или растворителе. Среди приемлемых сред и растворителей, которые могут быть использованы, присутствуют вода, раствор Рингера или изотонический раствор хлорида натрия. Кроме того, стерильные жирные масла, жирные сложные эфиры или полиолы традиционно использовали в качестве растворителей или суспендирующей среды. Кроме того, парентеральное введение может включать в себя применение системы медленного высвобождения или длительного высвобождения, таким образом поддерживали постоянный уровень дозировки.

Препараты согласно настоящему раскрытию для парентерального введения включают в себя стерильные водные или неводные растворы, суспензии или эмульсии. Примерами неводных растворителей или сред являются пропиленгликоль, полиэтиленгликоль, растительные масла, такие как оливковое масло и кукурузное масло, желатин и инъеклируемые органические сложные эфиры, такие как этилолеат. Такие лекарственные формы также могут содержать вспомогательные средства, такие как консервирующие, смачивающие, эмульгирующие и диспергирующие средства. Они могут быть стерилизованы, например, при помощи фильтрации через удерживающий бактерии фильтр включением стерилизующих средств в композиции, облучением композиций или нагреванием композиций. Также они могут быть изготовлены с применением стерильной воды или другой стерильной инъеклируемой среды сразу перед применением.

Стерильные инъеклируемые растворы получали включением одного или нескольких соединений по настоящему раскрытию в необходимом количестве в соответствующем растворителе с различными другими ингредиентами, перечисленными выше, как требуется, с

последующей стерилизацией фильтрованием. Обычно дисперсии получали включением различных стерилизованных активных ингредиентов в стерильную среду, которая содержит основную диспергирующую среду и необходимые другие ингредиенты из перечисленных выше. В случае стерильных порошков для получения стерильных инъекционных растворов предпочтительными способами получения являются техники вакуумной сушки и лиофильной сушки, что приводит к порошку активного ингредиента плюс любой дополнительный необходимый ингредиент из его ранее стерильно отфильтрованного раствора. Таким образом, например, парентеральную композицию, подходящую для введения путем инъекции, получали перемешиванием 1,5% по массе активного ингредиента в 10% по объему пропиленгликоле и воде. Раствор делали изотоническим при помощи хлорида натрия и стерилизовали.

Альтернативно, фармацевтические композиции по настоящему раскрытию могут быть введены в форме суппозиторий для ректального введения. Они могут быть получены смешиванием средства с подходящим нераздражающим наполнителем, который является твердым при комнатной температуре, но жидким при ректальной температуре, и, таким образом, они будут таять в прямой кишке с высвобождением лекарственного средства. Такие вещества включают в себя какао-масло, пчелиный воск и полиэтиленгликоли.

Фармацевтические композиции по настоящему раскрытию также могут быть введены при помощи назального аэрозоля или ингаляции. Такие композиции получали согласно методикам, хорошо известным в области фармацевтического состава, и могут быть получены в виде растворов в солевом растворе с применением бензилового спирта или других подходящих консервантов, ускорителей абсорбции для усиления биологической доступности, пропеллентов, таких как фторуглероды или азот, и/или другие традиционные солюбилизующие или диспергирующие средства.

Предпочтительными составами для местной доставки лекарственного средства являются мази и кремы. Мази представляют собой полужидкие препараты, которые типично основаны на вазелине или других производных нефти. Кремы, содержащие выбранное активное средство, являются, как известно из области техники, вязкими жидкими или полужидкими эмульсиями, или масло-в-воде или вода-в-масле. Основы кремов являются водовываемыми и содержат масляную фазу, эмульгатор и водную фазу. Масляная фаза, также иногда называемая как «внутренняя» фаза, обычно содержит вазелин и жирный спирт, такой как цетиловый или стеариловый спирт. Водная фаза обычно, хотя и не обязательно, превосходит масляную фазу по объему и обычно содержит увлажнитель. Эмульгатором в

составе крема обычно является неионное, анионное, катионное или амфотерное поверхностно-активное вещество. Используемая конкретная мазь или кремозовая основа, как будет отмечено специалистами настоящей области техники, является такой, которая будет обеспечивать оптимальную доставку лекарственного средства. Что касается других носителей или сред, мазевая основа должна быть инертной, устойчивой, нераздражающей и несенсибилизирующей.

Составы для трансбуккального введения включают в себя таблетки, пастилки, гели и т. п. Альтернативно, трансбуккальное введение может быть осуществлено с применением трансмукозальной системы доставки, как известно специалистам настоящей области техники. Соединения по настоящему раскрытию также могут быть доставлены через кожу или слизистую ткань с применением традиционных систем трансдермальной доставки лекарственного средства, т. е., трансдермальных «пластырей», где средство типично содержится в слоистой структуре, которая служит в качестве устройства для доставки лекарственных средств, приклеенного поверхности тела. В такой структуре композиция лекарственного средства типично находилась в слое или «резервуаре», расположенном под верхним защитным слоем. Многослойное устройство может содержать один резервуар или оно может содержать несколько резервуаров. Согласно одному варианту осуществления резервуар содержит полимерную матрицу фармакологически приемлемого адгезивного при контакте вещества, что служит для прикрепления системы к коже в течение доставки лекарственного средства. Примеры подходящих адгезивных веществ при контакте с кожей включают в себя без ограничения полиэтилены, полисилоксаны, полиизобутилены, полиакрилаты, полиуретаны и т. п. Альтернативно, содержащий лекарственное средство резервуар и клейкое при контакте с кожей вещество присутствуют в виде отдельных и четко выраженных слоев с клейким веществом, находящимся внизу резервуара, который в этом случае может быть или описанной выше полимерной матрицей, или он может быть жидким или гелевым резервуаром, или может принимать другую форму. Защитный слой в этих слоистых материалах, который служит в качестве верхней поверхности устройства, действует как основной элемент конструкции слоистой структуры и обеспечивает устройству больше его гибкости. Вещество, выбранное для защитного слоя, должно быть в основном непроницаемым для активного средства и любых других присутствующих веществ.

Композиции по настоящему раскрытию могут быть составлены для аэрозольного введения, в частности, в дыхательный аппарат, и включая интраназальное применение. Соединение, например, может обычно содержать мелкие частицы, например, размером 5

микрон или меньше. Такой размер частиц может быть получен способами, известными в области техники, например, микронизацией. Активный ингредиент обеспечен в блоке под давлением с подходящим пропеллентом, таким как хлорфторуглерод (CFC), например, дихлордифторметан, трихлорфторметан или дихлортetraфторэтан, диоксид углерода или другой подходящий газ. Аэрозоль в целях удобства также может содержать поверхностно-активное вещество, такое как лецитин. Доза лекарственного средства может контролироваться дозирующим клапаном. Альтернативно активные ингредиенты могут быть представлены в форме сухого порошка, например, порошковой смеси соединения в подходящем порошковом основании, таком как лактоза, крахмал, производные крахмала, такие как гидроксипропилметилцеллюлоза и поливинилпирролидин (PVP). Порошковый носитель будет образовывать гель в носовой полости. Порошковая композиция может присутствовать в единичной лекарственной форме, например, в капсулах или картриджах, например, желатина, или блистерных упаковок, из которых порошок может быть введен при помощи ингалятора.

Субъекту должно быть доставлено фармацевтически или терапевтически эффективное количество композиции. Точное эффективное количество будет меняться от субъекта к субъекту и будет зависеть от вида, возраста, размера и состояния здоровья субъекта, природы и степени состояния, которое лечили, рекомендаций лечащего врача и терапии или комбинаций терапии, выбранных для введения. Эффективное количество для данной ситуации может быть определено рутинным проведением экспериментов. В целях раскрытия терапевтическое количество может быть, например, в диапазоне от приблизительно 0,01 мг/кг до приблизительно 250 мг/кг массы тела, более предпочтительно от приблизительно 0,1 мг/кг до приблизительно 10 мг/кг по меньшей мере в одной дозе. Согласно некоторым неограничивающим вариантам осуществления ежедневная доза может быть от приблизительно 1 мг до 300 мг один или несколько раз в сутки, более предпочтительно в диапазоне от приблизительно 10 мг до 200 мг. Субъекту может быть введено столько доз, сколько необходимо для сокращения и/или облегчения признаков, симптомов или причин рассматриваемого нарушения или осуществления любого другого требуемого изменения биологической системы. При необходимости составы могут быть получены с энтеросолюбильными покрытиями, адаптированными для замедленного или с контролируемым высвобождением введения активного ингредиента.

Согласно некоторым вариантам осуществления, например, дозой может быть количество соединения, необходимое для обеспечения сывороточной концентрации

активного соединения, до приблизительно 10 нМ, 50 нМ, 100 нМ, 200 нМ, 300 нМ, 400 нМ, 500 нМ, 600 нМ, 700 нМ, 800 нМ, 900 нМ, 1 мкМ, 5 мкМ, 10 мкМ, 20 мкМ, 30 мкМ или 40 мкМ.

Согласно определенным вариантам осуществления фармацевтическая композиция находится в лекарственной форме, которая содержит от приблизительно 0,1 мг до приблизительно 2000 мг, от приблизительно 10 мг до приблизительно 1000 мг, от приблизительно 100 мг до приблизительно 800 мг или от приблизительно 200 мг до приблизительно 600 мг активного соединения и необязательно от приблизительно 0,1 мг до приблизительно 2000 мг, от приблизительно 10 мг до приблизительно 1000 мг, от приблизительно 100 мг до приблизительно 800 мг или от приблизительно 200 мг до приблизительно 600 мг дополнительного активного средства в стандартной лекарственной форме. Примеры лекарственных форм включают в себя формы с по меньшей мере или не более чем 1, 2, 5, 10, 15, 20, 25, 50, 75, 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450, 500, 550, 600, 650, 700 или 750 мг активного соединения или его соли или пролекарства. Фармацевтическая композиция также может включать в себя молярное соотношение активного соединения и дополнительного активного средства в соотношении, при котором достигались требуемые результаты.

Единичная лекарственная форма может быть, например, упакованным препаратом, содержащим отдельные количества препарата, таким как упакованные таблетки, капсулы и порошки во флаконах или ампулах. Также, стандартная лекарственная форма сама по себе может быть капсулой, таблеткой, крахмальной капсулой или пастилкой или она может быть соответствующим количеством любого из представленного в упакованной форме.

Соединения и композиции по настоящему изобретению можно применять в способах лечения или предупреждения нарушений, связанных с эстрогенами, например, рака. Рак может представлять собой, например, рак молочной железы, рак яичника, рак эндометрия, рак предстательной железы и рак легкого. В частности, рак молочной железы может быть резистентным к тамоксифену раком молочной железы или трижды негативным раком молочной железы.

Способ лечения может предупреждать или снижать риск рака или опухоли. Способ лечения может вызывать частичную или полную регрессию рака или опухоли у субъекта.

Способ лечения может вызывать частичную или полную регрессию резистентного к тамоксифену рака или опухоли. Способ лечения может вызывать частичную или полную регрессию трижды негативного рака молочной железы.

В соответствии с другими вариантами осуществления соединение или его фармацевтически приемлемая соль или пролекарственное средство можно применять для предупреждения рецидива рака или опухоли после лечения в качестве адъювантной терапии. В одном примере соединение или его фармацевтически приемлемую соль или пролекарственное средство или фармацевтическую композицию на их основе можно применять для предупреждения дальнейшего развития рака молочной железы после лечения рака молочной железы или для лечения рака молочной железы с поражением лимфоузлов у женщин после мастэктомии и лучевой терапии.

При необходимости субъекту можно вводить многократные дозы соединения, описываемого в настоящем документе. Альтернативно субъекту вводят однократную дозу соединения, описываемого в настоящем документе.

В соответствии с одним аспектом настоящего изобретения соединение, раскрываемое в настоящем документе, можно эффективно вводить в комбинации с другим терапевтическим режимом, предусматривающим лучевую терапию, химиотерапию или другие терапевтические средства. В соответствии с дополнительными вариантами осуществления соединения, раскрываемые в настоящем документе, можно эффективно вводить в комбинации с терапевтическими средствами, направленными на аутоиммунные расстройства.

Соединение или его фармацевтически приемлемую соль или пролекарственное средство или фармацевтическую композицию на их основе можно также применять для нормализации костной ткани или для предупреждения или лечения остеопении или остеопороза.

Вышеизложенное можно лучше понять посредством ссылки на следующие примеры, которые представлены в иллюстративных целях и не предполагают ограничивать объем настоящего изобретения.

В соответствии с одним вариантом осуществления «рак» относится к патологическому росту клеток, которые имеют тенденцию к пролиферации неконтролируемым образом и в некоторых случаях к метастазированию (распространению). Типы раков включают без ограничения солидные опухоли (такие как таковые желчного пузыря, кишечника, головного мозга, молочной железы, эндометрия, сердца, почки, легкого, матки, лимфатической ткани (лимфома), яичника, поджелудочной железы или другого эндокринного органа (щитовидной железы), предстательной железы, кожи (меланома или базально-клеточный рак) или гематологические опухоли (такие как лейкемии и лимфомы) на любой стадии заболевания или без метастазов.

В соответствии с одним вариантом осуществления рак или опухоль является эстроген-

опосредованным. В соответствии с альтернативным вариантом осуществления рак или опухоль не является эстроген-опосредованным. В соответствии с различными вариантами осуществления рак или опухоль не является гормонально опосредованным. Неограничивающие примеры раков включают острый лимфобластный лейкоз, острый миелоидный лейкоз, аденокарциному, рак анального канала, рак аппендикса, астроцитомы, атипичную тератоидно-рабдоидную опухоль, базально-клеточную карциному, рак желчных протоков, рак желчного пузыря, рак костей (остеосаркому и злокачественную фиброзную гистицитому), глиому ствола головного мозга, опухоли головного мозга, опухоли головного и спинного мозга, рак молочной железы, бронхиальные опухоли, лимфому Беркитта, рак шейки матки, хронический лимфоцитарный лейкоз, хронический миелоидный лейкоз, рак толстой кишки, колоректальный рак, краниофарингиому, кожную Т-клеточную лимфому, эмбриональные опухоли, рак эндометрия, эпендимобластому, эпендимому, рак пищевода, семейство опухолей саркомы Юинга, рак глаза, ретинобластому, рак желчного пузыря, (желудочный) рак желудка, желудочно-кишечную карциноидную опухоль, желудочно-кишечную стромальную опухоль (GIST), желудочно-кишечную стромально-клеточную опухоль, эмбрионально-клеточную опухоль, глиому, волосатоклеточный лейкоз, рак головы и шеи, гепатоцеллюлярный (печёночно-клеточный) рак (печени), лимфому Ходжкина, гипофарингиальный рак, интраокулярную меланому, опухоли островков поджелудочной железы (эндокринной части поджелудочной железы), саркому Капоши, рак почки, гистиоцитоз из клеток Лангерганса, рак гортани, лейкоз, острый лимфобластный лейкоз, острый миелоидный лейкоз, хронический лимфоцитарный лейкоз, хронический миелоцитарный лейкоз, волосатоклеточный лейкоз, рак печени, рак легкого, немелкоклеточный рак легкого, мелкоклеточный рак легкого, лимфому Беркитта, кожную Т-клеточную лимфому, лимфому Ходжкина, неходжкинскую лимфому, макроглобулинемию Вальденстрема, медуллобластому, медуллоэпителиому, меланому, мезотелиому, рак ротовой полости, хронический миелоидный лейкоз, миелоидный лейкоз, множественную миелому, рак носоглотки, нейробластому, неходжкинскую лимфому, немелкоклеточный рак легкого, рак ротовой полости, рак ротоглотки, остеосаркому, злокачественную фиброзную гистицитому кости, рак яичника, рак эпителия яичника, эмбрионально-клеточную опухоль яичников, опухоль яичника с низким злокачественным потенциалом, рак поджелудочной железы, папилломатоз, рак паращитовидных желез, рак полового члена, рак глотки, паренхиматозные опухоли шишковидной железы промежуточной дифференциации, пинеобластому и супратенториальные примитивные нейроэктодермальные опухоли, опухоль

гипофиза, плазмоклеточную опухоль/множественную миелому, плевроролечную бластому, первичную лимфому центральной нервной системы, рак предстательной железы, рак прямой кишки, почечно-клеточный рак (почки), ретинобластому, рабдомиосаркому, рак слюнных желез, саркому, семейство опухолей саркомы Юинга, саркому Капоши, синдром Сезари, рак кожи, мелкоклеточный рак легкого, рак тонкого кишечника, саркому мягких тканей, плоскоклеточную карциному, (желудочный) рак желудка, супратенториальные примитивные нейроэктодермальные опухоли, Т-клеточную лимфому, рак яичка, рак горла, тимому и карциному вилочковой железы, рак щитовидной железы, рак уретры, рак матки, саркому матки, рак влагалища, рак вульвы, макроглобулинемию Вальденстрема, опухоль Вильмса.

Способ лечения может предупреждать или снижать риск рака. Способ лечения может вызывать частичную или полную регрессию рака у субъекта.

Способ лечения может вызывать частичную или полную регрессию резистентной к тамоксифену злокачественной опухоли или опухоли. Способ лечения может вызывать частичную или полную регрессию трижды негативного рака молочной железы.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединения, раскрываемые в настоящем документе, применяют для лечения или предупреждения рака или опухоли у млекопитающего, такого как человек. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления рак представляет собой рак молочной железы, рак яичника, рак эндометрия, рак предстательной железы или рак матки. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления рак представляет собой рак молочной железы, рак легкого, рак яичника, рак эндометрия, рак предстательной железы или рак матки. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления рак представляет собой рак молочной железы. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления рак представляет собой гормонозависимый рак. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления рак представляет собой эстроген-рецептор-зависимый рак. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления рак представляет собой эстроген-чувствительный рак. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления злокачественная опухоль является резистентной к антигормональному лечению. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления рак является эстроген-чувствительным раком или эстроген-рецептор-зависимым раком, который является резистентным к антигормональному лечению. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления рак является гормон-чувствительным раком или гормон-рецептор-зависимым раком, который является резистентным к антигормональному лечению. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления антигормональное лечение предусматривает лечение

при помощи по меньшей мере одного средства, выбранного из тамоксифена, фулвестранта, стероидных ингибиторов ароматазы и нестероидных ингибиторов ароматазы.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединения, раскрываемые в настоящем документе, применяют для лечения гормон-рецептор-положительного метастатического рака молочной железы у женщин постменопаузального периода с прогрессирующим заболеванием после антиэстрогенной терапии.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединения, раскрываемые в настоящем документе, применяют для лечения гормональнозависимого злокачественного заболевания молочной железы или половых путей у млекопитающего. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления доброкачественное или злокачественное заболевание представляет собой рак молочной железы.

В соответствии с одним вариантом осуществления соединения по настоящему изобретению применяют для гормональной терапии.

Вышеизложенное можно лучше понять посредством ссылки на следующие примеры, которые представлены в иллюстративных целях и не предполагают ограничивать объем настоящего изобретения.

В соответствии с одним аспектом соединения по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемая соль или пролекарственное средство можно применять для лечения гормонального рака или опухоли, который метастазировал в головной мозг, костную ткань или другой орган. В соответствии с одним вариантом осуществления данного аспекта гормональный рак является эстроген-опосредованным. В соответствии с другим вариантом осуществления эстроген-опосредованный рак выбирают из такового молочной железы, матки, яичника и эндометрия. В соответствии с другими вариантами осуществления соединения по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемая соль или пролекарственное средство можно применять для предупреждения гормонального рака или опухоли от метастазирования в головной мозг, костную ткань или другой орган, в том числе гормонального рака, который является эстроген-опосредованным, например, такового молочной железы, матки, яичника или эндометрия.

Комбинированная терапия

В соответствии с одним аспектом предусмотрен способ лечения нарушения патологической клеточной пролиферации у хозяина, такого как млекопитающий, который предусматривает введение эффективного количества комбинации одного или нескольких

активных соединений, описываемых в настоящем документе, в комбинации или при чередовании с другим активным соединением.

В соответствии с одним аспектом этого варианта осуществления второе активное соединение представляет собой иммуномодулятор, в том числе без ограничения ингибитор контрольных точек. Ингибиторы контрольных точек для применения в способах, описываемых в настоящем документе, включают без ограничения PD-1-ингибиторы, PD-L1-ингибиторы, PD-L2-ингибиторы, CTLA-4-ингибиторы, LAG-3-ингибиторы, TIM-3-ингибиторы и ингибиторы на основе V-домена Ig супрессора Т-клеточной активации (VISTA) или их комбинацию.

В соответствии с одним вариантом осуществления ингибитор контрольных точек представляет собой PD-1-ингибитор, который блокирует взаимодействие PD-1 и PD-L1 в результате связывания с рецептором PD-1, и в свою очередь ингибирует иммунную супрессию. В соответствии с одним вариантом осуществления ингибитор контрольных точек представляет собой ингибитор контрольных точек PD-1, выбранный из ниволумаба, пембролизумаба, пидилизумаба, AMP-224 (AstraZeneca и MedImmune), PF-06801591 (Pfizer), MEDI0680 (AstraZeneca), PDR001 (Novartis), REGN2810 (Regeneron), SHR-12-1 (компания Jiangsu Hengrui Medicine и Incyte Corporation), TSR-042 (Tesaro) и ингибитора PD-L1/VISTA CA-170 (Curis Inc.).

В соответствии с одним вариантом осуществления ингибитор контрольных точек представляет собой PD-L1-ингибитор, который блокирует взаимодействие PD-1 и PD-L1 в результате связывания с рецептором PD-L1, и в свою очередь ингибирует иммунную супрессию. PD-L1-ингибиторы включают без ограничения авелумаб, атезолизумаб, дурвалумаб, KN035 и BMS-936559 (Bristol-Myers Squibb).

В соответствии с одним аспектом этого варианта осуществления ингибитор контрольных точек представляет собой CTLA-4-ингибитор, который связывается с CTLA-4 и ингибирует иммунную супрессию. CTLA-4-ингибиторы включают без ограничения ипилимумаб, тремелимумаб (AstraZeneca и MedImmune), AGEN1884 и AGEN2041 (Agenus).

В соответствии с другим вариантом осуществления ингибитор контрольных точек представляет собой ингибитор контрольных точек LAG-3. Примеры ингибиторов контрольных точек LAG-3 включают без ограничения BMS-986016 (Bristol-Myers Squibb), GSK2831781 (GlaxoSmithKline), IMP321 (Prima BioMed), LAG525 (Novartis) и двойной ингибитор PD-1 и LAG-3 MGD013 (MacroGenics). В соответствии с еще одним аспектом этого варианта осуществления ингибитор контрольных точек представляет собой ингибитор

контрольных точек ТИМ-3. Специфический ТИМ-3-ингибитор включает без ограничения TSR-022 (Tesaro).

В соответствии с еще одним вариантом осуществления одно из активных соединений, описываемых в настоящем документе, вводят в эффективном количестве для лечения патологической ткани женской половой системы, такой как рак молочной железы, яичника, почки, эндометрия или матки, в комбинации или при чередовании с эффективным количеством ингибитора эстрогена, в том числе без ограничения SERM (селективного модулятора эстрогеновых рецепторов), SERD (селективного понижающего регулятора эстрогеновых рецепторов), полного понижающего регулятора эстрогеновых рецепторов или другой формы частичного или полного антагониста эстрогенов. Частичные антиэстрогены, например, ралоксифен и тамоксифен поддерживают некоторые эстрогенподобные эффекты, в том числе эстрогенподобную стимуляцию маточного роста, а также в некоторых случаях эстроген-подобного действия во время прогрессирования рака молочной железы, которое фактически стимулирует опухолевый рост. В отличие от этого, фулвестрант, полный антиэстроген, не обладает эстроген-подобным действием на матку и является эффективным при резистентных к тамоксифену опухолях. Неограничивающие примеры антиэстрогенных соединений предусмотрены в WO 2014/19176, переданном AstraZeneca. Дополнительные неограничивающие примеры антиэстрогенных соединений включают: SERM, такие как анордрин, базедоксифен, бропарестриол, хлоротрианизен, кломифена цитрат, циклофенил, лазофоксифен, онмелоксифен, ралоксифен, тамоксифен, торемифен и фулвестрант; ингибиторы ароматазы, такие как аминоклутетимид, тестолактон, анастрозол, экземестан, фадрозол, форместан и летрозол; и антигонадотропины, такие как лейпрорелин, цетрореликс, аллилэстренол, хлормадинона ацетат, ципротерона ацетат, делмаденона ацетат, дигидростерон, медроксипрогестерона ацетат, мегестрола ацетат, номегестрола ацетат, норэтистерона ацетат, прогестерон и спиронолактон.

В соответствии с другим вариантом осуществления одно из активных соединений, описываемых в настоящем документе, вводят в эффективном количестве для лечения патологической ткани мужской половой системы, такой как рак предстательной железы или яичка, в комбинации при чередовании с эффективным количеством ингибитора андрогена (такого как тестостерон), в том числе без ограничения селективным модулятором андрогеновых рецепторов, селективным понижающим регулятором и/или деструктором андрогеновых рецепторов, полным деструктором андрогеновых рецепторов или другой формы частичного или полного антагониста андрогенов. В соответствии с одним вариантом

осуществления рак предстательной железы или яичка является резистентным к андрогенам. Неограничивающие примеры антиандрогенных соединений предусмотрены в WO 2011/156518 и патентах США №№ 8455534 и 8299112. Дополнительные неограничивающие примеры антиандрогенных соединений включают: энзалутамид, апалутамид, ципротерона ацетат, хлормадинона ацетат, спиронолактон, канренон, дроспиренон, кетоконазол, топилутамид, абиратерона ацетат и циметидин.

В соответствии с одним аспектом предусмотрен режим лечения, включающий введение соединения по настоящему изобретению в комбинации по меньшей мере с одним дополнительным химиотерапевтическим средством. Комбинации, раскрываемые в настоящем документе, можно вводить для полезного, дополнительного или синергического эффекта при лечении патологических нарушений клеточной пролиферации.

В соответствии с конкретными вариантами осуществления режим лечения включает введение соединения по настоящему изобретению в комбинации по меньшей мере с одним ингибитором киназы. В соответствии с одним вариантом осуществления по меньшей мере один ингибитор киназы выбирают из ингибитора фосфоинозитид-3-киназы (PI3K), ингибитора тирозинкиназы Брутона (BTK) или ингибитора тирозинкиназы селезенки (Syk) или их комбинации.

PI3k-ингибиторы, которые можно применять в настоящем изобретении, являются общеизвестными. Примеры ингибиторов PI3-киназы включают без ограничения вортманин, деметоксивиридин, перифозин, идеализиб, пиктилизиб, паломид 529, ZSTK474, PWT33597, CUDC-907 и AEZS-136, дувелисиб, GS-9820, GDC-0032 (2-[4-[2-(2-изопропил-5-метил-1,2,4-триазол-3-ил)-5,6-дигидроимидазо [1,2-d][1,4]бензоксазепин-9-ил]пиразол-1-ил]-2-метилпропанамид), MLN-1117 ((2*R*)-1-фенокси-2-бутанилгидроген-(*S*)-метилфосфонат; или метил(оксо) {[2*R*]-1-фенокси-2-бутанил}окси}фосфоний)), BYL-719 ((2*S*)-N1-[4-метил-5-[2-(2,2,2-трифтор-1,1-диметилэтил)-4-пиридинил]-2-тиазолил]-1,2-пирролидиндикарбоксамид), GSK2126458 (2,4-дифтор-N-{2-(метилокси)-5-[4-(4-пиразинил)-6-хинолинил]-3-пиридилил}бензолсульфонамид), TGX-221 ((±)-7-метил-2-(морфолин-4-ил)-9-(1-фениламиноэтил)-пиридо [1,2-а]-пиримидин-4-он), GSK2636771 (2-метил-1-(2-метил-3-(трифторметил)бензил)-6-морфолино-ИH-бензо[d]имидазол-4-карбоновой кислоты дигидрохлорид), KIN-193 ((*R*)-2-((1-(7-метил-2-морфолино-4-оксо-4*H*-пиридо[1,2-а]пиримидин-9-ил)этил)амино)бензойную кислоту), TGR-1202/RP5264, GS-9820 ((*S*)- 1-(4-((2-аминопиримидин-5-ил)-7-метил-4-могидроксипропан-1-он), GS-1101 (5-фтор-3-фенил-2-([*S*])-1-[9*H*-пурин-6-иламино]-пропил)-3*H*-хиназолин-4-он), AMG-319, GSK-2269557,

SAR245409 (*N*-(4-(*N*-(3-((3,5-диметоксифенил)амино)хиноксалин-2-ил)сульфамоил)фенил)-3-метокси-4-метилбензамид), BAY80-6946 (2-амино-*N*-(7-метокси-8-(3-морфолинопропокси)-2,3-дигидроимидазо[1,2-*c*]хиназолин), AS 252424 (5-[1-[5-(4-фтор-2-гидроксифенил)-фуран-2-ил]-мет-(*Z*)-илиден]-тиазолидин-2,4-дион), CZ 24832 (5-(2-амино-8-фтор-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридин-6-ил)-*N*-*трет*-бутилпиридин-3-сульфонамид), бупарлисиб(5-[2,6-ди(4-морфолинил)-4-пиримидинил]-4-(трифторметил)-2-пиридинамин), GDC-0941 (2-(*1H*-индазол-4-ил)-6-[[4-(метилсульфонил)-1-пиперазинил]метил]-4-(4-морфолинил)тиено [3,2-*d*]пиримидин), GDC-0980 ((*S*)-1-(4-((2-(2-аминопиримидин-5-ил)-7-метил-4-морфолинотиено[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-гидроксипропан-1-он (также известный как RG7422)), SF1126 ((8*S*,14*S*,17*S*)-14-(карбоксиметил)-8-(3-гуанидинопропил)-17-(гидроксиметил)-3,6,9,12,15-пентаоксо-1-(4-(4-оксо-8-фенил-4*H*-хромен-2-ил)морфолино-4-иум)-2-окса-7,10,13,16-тетраазаоктадекан-18-оат), PF-05212384 (*N*-[4-[[4-(диметиламино)-1-пиперидинил]карбонил]фенил]-*N*¹-[4-(4,6-ди-4-морфолинил-1,3,5-триазин-2-ил)фенил]мочевину), LY3023414, BEZ235 (2-метил-2-{4-[3-метил-2-оксо-8-(хиолин-3-ил)-2,3-дигидро-*1H*-имидазо[4,5-*c*]хиолин-1-ил]фенил} пропаннитрил), XL-765 (*N*-(3-(*N*-(3-(3,5-диметоксифениламино)хиноксалин-2-ил)сульфамоил)фенил)-3-метокси-4-метилбензамид) и GSK1059615 (5-[[4-(4-пиридинил)-6-хиолинил]метилен]-2,4-тиазолидендион), PX886 ([[3*aR*,6*E*,9*S*,9*aR*,10*R*,11*aS*]-6-[[бис(проп-2-енил)амино]метилен]-5-гидрокси-9-(метоксиметил)-9*a*,11*a*-диметил-1,4,7-триоксо-2,3,3*a*,9,10,11-гексагидроиндено[4,5*h*]изохромен-10-ил]ацетат (также известный как сонолисиб)).

В соответствии с одним вариантом осуществления соединение по настоящему изобретению комбинируют в лекарственной форме в виде разовой дозы с PI3-ингибитором.

ВТК-ингибиторы для применения в настоящем изобретении являются общеизвестными. Примеры ВТК-ингибиторов включают ибрутиниб (также называемый PCI-32765)(Imbruvica™)(1-[(3*R*)-3-[4-амино-3-(4-феноксифенил)пиразоло [3,4-*d*]пиримидин-1-ил]пиперидин-1-ил]проп-2-ен-1-он), дианилинопиримидиновые ингибиторы, такие как AVL-101 и AVL-291/292 (*N*-(3-((5-фтор-2-((4-(2-метоксиэтокси)фенил)амино)пиримидин-4-ил)амино)фенил)акриламид) (Avila Therapeutics) (см. публикацию патента США №2011/0117073, включенную в настоящий документ во всей своей полноте), дасатиниб ([*N*-(2-хлор-6-метилфенил)-2-(6-(4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-ил)-2-метилпиримидин-4-иламино)тиазол-5-карбоксамид], LFM-A13 (альфа-циано-бета-гидрокси-бета-метил-*N*-(2,5-ибромфенил)пропенамид), GDC-0834 ([*R*-*N*-(3-(6-(4-(1,4-диметил-3-оксопиперазин-2-ил)фениламино)-4-метил-5-оксо-4,5-дигидропиперазин-2-ил)-2-метилфенил)-4,5,6,7-

тетрагидробензо[b]тиофен-2-карбоксамид], CGI-560 4-(*трет*-бутил)-N-(3-(8-(фениламино)имидазо [1,2-а]пиразин-6-ил)фенил)бензамид, CGI-1746 4-(*трет*-бутил)-N-(2-метил-3-(4-метил-6-((4-(морфолин-4-карбонил)фенил)амино)-5-оксо-4,5-дигидропиразин-2-ил)фенил)бензамид), CNX-774 4-(4-((4-((3-акриламидофенил)амино)-5-фторпиримидин-2-ил)амино)фенокси)-N-метилпиколинамид), СТА056 (7-бензил-1-(3-(пиперидин-1-ил)пропил)-2-(4-(пиридин-4-ил)фенил)-1*H*-имидазо[4,5-*g*]хиноксалин-6(5*H*)-он), GDC-0834 ((*R*)-N-(3-(6-((4-(1,4-диметил-3-оксопиперазин-2-ил)фенил)амино)-4-метил-5-оксо-4,5-дигидропиразин-2-ил)-2-метилфенил)-4,5,6,7-тетрагидробензо[b]тиофен-2-карбоксамид), GDC-0837 ((*R*)-N-(3-(6-((4-(1,4-диметил-3-оксопиперазин-2-ил)фенил)амино)-4-метил-5-оксо-4,5-дигидропиразин-2-ил)-2-метилфенил)-4,5,6,7-тетрагидробензо[b]тиофен-2-карбоксамид), НМ-71224, АСР-196, ОНО-4059 (Ono Pharmaceuticals), PRT062607 (4-((3-(2*H*-1,2,3-триазол-2-ил)фенил)амино)-2-(((1*R*,2*S*)-2-аминоциклогексил)амино)пиримидин-5-карбоксамид гидроклорид), QL-47 (1-(1-акрилоилиндолин-6-ил)-9-(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)бензо[*h*][1,6]нафтиридин-2(1*H*)-он) и RN486 (6-циклопропил-8-фтор-2-(2-гидроксиметил-3-{1-метил-5-[5-(4-метил-пиперазин-1-ил)-пиридин-2-иламино]-6-оксо-1,6-дигидро-пиридин-3-ил}-фенил)-2*H*-изохинолин-1-он) и другие молекулы, способные ингибировать активность ВТК, например, таковые ВТК-ингибиторы, раскрываемые в Akinleye et al, *Journal of Hematology & Oncology*, 2013, 6:59, которая включена в настоящий документ во всей полноте посредством ссылки. В соответствии с одним вариантом осуществления соединение по настоящему изобретению комбинируют в лекарственной форме в виде разовой дозы с ВТК-ингибитором.

Сук-ингибиторы для применения в настоящем изобретении являются общеизвестными и включают, например, цердулатиниб (4-(циклопропиламино)-2-((4-(4-(этилсульфонил)пиперазин-1-ил)фенил)амино)пиримидин-5-карбоксамид), энтосплетиниб (6-(1*H*-индазол-6-ил)-N-(4-морфолинофенил)имидазо [1,2-а]пиразин-8-амин), фостаматиниб ([6-({5-фтор-2-[(3,4,5-триметоксифенил)амино]-4-пиримидинил}амино)-2,2-диметил-3-оксо-2,3-дигидро-4*H*-пиридо[3,2-*b*][1,4]оксазин-4-ил]метилдигидрогенфосфат), фостаматиниба динатриеваая соль (натрий(6-((5-фтор-2-((3,4,5-триметоксифенил)амино)пиримидин-4-ил)амино)-2,2-диметил-3-оксо-2*H*-пиридо[3,2-*b*][1,4]оксазин-4(3*H*)-ил)метилфеосфат), ВАУ 61-3606 (2-(7-(3,4-диметоксифенил)-имидазо[1,2-*c*]пиримидин-5-уламино)-никотинамида НСl), RO9021 (6-[(1*R*,2*S*)-2-амино-циклогексамино]-4-(5,6-диметил-пиридин-2-иламино)-пиридазин-3-карбоновой кислоты амид), иматиниб (Gleevec; 4-[(4-метилпиперазин-1-ил)метил]-N-(4-метил-3-{4-(пиридин-3-ил)пиримидин-2-ил}амино}фенил)бензамид), ставроспорин, GSK143 (2-(((3*R*,4*R*)-3-аминотетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)амино)-4-(*p*-

толиламино)пиримидин-5-карбоксамид), PP2 (1-(*трет*-бутил)-3-(4-хлорфенил)-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-4-амин), PRT-060318 (2-(((1*R*,2*S*)-2-аминоциклогексил)амино)-4-(*m*-толиламино)пиримидин-5-карбоксамид), PRT-062607 (4-(((3-(2*H*-1,2,3-триазол-2-ил)фенил)амино)-2-(((1*R*,2*S*)-2-аминоциклогексил)амино)пиримидин-5-карбоксамид) гидрохлорид), R112 (3,3'-((5-фторпиримидин-2,4-диил)бис(азанедиил))дифенол), R348 (3-этил-4-метилпиридин), R406 (6-((5-фтор-2-((3,4,5-триметоксифенил)амино)пиримидин-4-ил)амино)-2,2-диметил-2*H*-пиридо[3,2-*b*][1,4]оксазин-3(4*H*)-он), YM193306 (см. Singh et al. Discovery and Development of Spleen Tyrosine Kinase (SYK) Inhibitors, *J. Med. Chem.* 2012, 55, 3614-3643), 7-азаиндол, пикеаттанол, ER-27319 (см. Singh et al. Discovery and Development of Spleen Tyrosine Kinase (SYK) Inhibitors, *J. Med. Chem.* 2012, 55, 3614-3643, включенная в настоящий документ во всей своей полноте), соединение D (см. Singh et al. Discovery and Development of Spleen Tyrosine Kinase (SYK) Inhibitors, *J. Med. Chem.* 2012, 55, 3614-3643, включенная в настоящий документ во всей своей полноте), PRT060318 (см. Singh et al. Discovery and Development of Spleen Tyrosine Kinase (SYK) Inhibitors, *J. Med. Chem.* 2012, 55, 3614-3643, включенная в настоящий документ во всей своей полноте), лютеолин (см. Singh et al. Discovery and Development of Spleen Tyrosine Kinase (SYK) Inhibitors, *J. Med. Chem.* 2012, 55, 3614-3643, включенная в настоящий документ во всей своей полноте), апигенин (см. Singh et al. Discovery and Development of Spleen Tyrosine Kinase (SYK) Inhibitors, *J. Med. Chem.* 2012, 55, 3614-3643, включенная в настоящий документ во всей своей полноте), кверцетин (см. Singh et al. Discovery and Development of Spleen Tyrosine Kinase (SYK) Inhibitors, *J. Med. Chem.* 2012, 55, 3614-3643, включенная в настоящий документ во всей своей полноте), физетин (см. Singh et al. Discovery and Development of Spleen Tyrosine Kinase (SYK) Inhibitors, *J. Med. Chem.* 2012, 55, 3614-3643, включенная в настоящий документ во всей своей полноте), мирицетин (см. Singh et al. Discovery and Development of Spleen Tyrosine Kinase (SYK) Inhibitors, *J. Med. Chem.* 2012, 55, 3614-3643, включенная в настоящий документ во всей своей полноте), морин (см. Singh et al. Discovery and Development of Spleen Tyrosine Kinase (SYK) Inhibitors, *J. Med. Chem.* 2012, 55, 3614-3643, включенная в настоящий документ во всей своей полноте). В соответствии с одним вариантом осуществления соединение по настоящему изобретению комбинируют в лекарственной форме в виде разовой дозы с Syk-ингибитором.

В соответствии с одним вариантом осуществления по меньшей мере одно дополнительное химиотерапевтическое средство представляет собой ингибитор белка лимфомы В-клеток 2 (Bcl-2). BCL-2-ингибиторы известны в данной области и включают,

например, АВТ-199 (4-[4-[[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил]пиперазин-1-ил]-*N*-[[3-нитро-4-[[тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил]метил]амино]фенил]сульфонил]-2-[(1*H*-пирроло[2,3-*b*]пирадин-5-ил)окси]бензамид), АВТ-737 (4-[4-[[2-(4-хлорфенил)фенил]метил]пиперазин-1-ил]-*N*-[4-[[2*R*]-4-(диметиламино)-1-фенилсульфанилбутан-2-ил]амино]-3-нитрофенил]сульфонилбензамид), АВТ-263 ((*R*)-4-(4-((4'-хлор-4,4-диметил-3,4,5,6-тетрагидро-[1, 1'-бифенил]-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)-*N*-((4-((4-морфолино-1-(фенилтио)бутан-2-ил)амино)-3((трифторметил)сульфонил)фенил)сульфонил)бензамид), GX15-070 (обатоклакс мезилат, (2*Z*)-2-[(5*Z*)-5-[(3,5-диметил-1*H*-пиррол-2-ил)метилен]-4-метоксипиррол-2-илиден]индол; метансульфоновую кислоту)), 2-метокси-антимидин АЗ, YC137 (4-(4,9-диокси-4,9-дигидронафто [2,3-*d*]тиазол-2-иламино)-фениловый сложный эфир), погосин, этил-2-амино-6-бром-4-(1-циано-2-этокси-2-оксоэтил)-1*H*-хромен-3-карбоксилат, нилотиниб-*d*3, TW-37 (*N*-[4-[[2-(1,1-диметилэтил)фенил]сульфонил]фенил]-2,3,4-тригидрокси-5-[[2-(1-метил)фенил]метил]бензамид), апогоссиполон (ApoG2) или G3139 (облимерсен). В соответствии с одним вариантом осуществления соединение по настоящему изобретению комбинируют в лекарственной форме в виде разовой дозы по меньшей мере с одним BCL-2-ингибитором.

Соединение по настоящему изобретению или его фармацевтически активную соль можно комбинировать с иммунотерапией. Как описано более подробно ниже, соединение по настоящему изобретению можно конъюгировать с антителом, радиоактивным средством или другим целевым средством, которое направляет соединение к больной или патологически пролиферирующей клетке.

В соответствии с одним вариантом осуществления дополнительная терапия представляет собой моноклональное антитело (MAb). Некоторые MAb стимулируют иммунный ответ, который разрушает раковые клетки. Аналогично антителам, вырабатываемым естественным образом В-клетками, такие MAb «покрывают» поверхность раковой клетки, активируя ее разрушение иммунной системой. Например, бевацизумаб целенаправленно воздействует на фактор роста сосудистого эндотелия (VEGF), белок, секретируемый опухолевыми клетками и другими клетками в микроокружении опухоли, которая активирует развитие опухолевых кровеносных сосудов. При связывании с бевацизумабов VEGF не может взаимодействовать со своим клеточным рецептором, при этом предупреждается передача сигнала, которая приводит к росту новых кровеносных сосудов. Аналогично, цетуксимаб и панитумумаб целенаправленно воздействуют на

рецептор эпидермального фактора роста (EGFR), а трастузумаб целенаправленно воздействует на рецептор эпидермального фактора роста человека 2 (HER-2). МАb, которые связываются с рецепторами факторов роста клеточной поверхности, предупреждают передачу нормальных активирующих рост сигналов целевыми рецепторами. Они могут также активировать апоптоз и активировать иммунную систему к разрушению опухолевых клеток.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления можно вводить эту комбинацию субъекту в дополнительной комбинации с другими химиотерапевтическими средствами. При необходимости комбинацию, описываемую в настоящем документе, можно вводить в то же время, что и другое химиотерапевтическое средство, для того, чтобы упростить режим лечения. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления эту комбинацию и другое химиотерапевтическое средство можно предусматривать в одном составе. В соответствии с одним вариантом осуществления применение соединений, описываемых в настоящем документе, комбинируют в терапевтическом режиме с другими средствами. Такие средства могут включать без ограничения тамоксифен, мидазолам, летрозол, бортезомиб, анастрозол, гозерелин, mTOR-ингибитор, ингибиторы PI3-киназы, двойные mTOR-PI3K-ингибиторы, MEK-ингибиторы, RAS-ингибиторы, ALK-ингибиторы, HSP-ингибиторы (например, HSP70- и HSP90-ингибиторы или их комбинацию), BCL-2-ингибиторы, апоптические соединения, АКТ-ингибиторы, в том числе без ограничения МК-2206, GSK690693, перифозин, (KRX-0401), GDC-0068, трицирибин, AZD5363, гонокиол, PF-04691502 и милтефозин, PD-1-ингибиторы, в том числе без ограничения ниволумаб, CT-011, МК-3475, BMS936558 и AMP-514, или FLT-3-ингибиторы, в том числе без ограничения P406, довитиниб, кизартиниб (AC220), амуватиниб (MP-470), тандутиниб (MLN518), ENMD-2076 и KW-2449 или их комбинации. Примеры mTOR-ингибиторов включают без ограничения рапамицин или его аналоги, эверолимус (афинитор), темсиролимус, ридафоралимус (дефоралимус) и сиролимус. Примеры MEK-ингибиторов включают без ограничения траметиниб/GSK1120212 (*N*-(3-(3-циклопропил-5-[(2-фтор-4-йодофенил)амино]-6,8-диметил-2,4,7-триоксо-3,4,6,7-тетрагидропиридо[4,3-d]пиримидин-1(2H-ил)фенил)ацетамид), селуметиниб (6-(4-бром-2-хлоранилино)-7-фтор-*N*-(2-гидроксиэтокси)-3-метилбензимидазол-5-карбоксамид), пимасертиб/AS703026/MS1935369 ((*S*)-*N*-(2,3-дигидроксипропил)-3-((2-фтор-4-йодофенил)амино)изоникотинамид), XL-518/GDC-0973 (1-(3,4-дифтор-2-[(2-фтор-4-йодофенил)амино]фенил)карбонил)-3-[(2S)-пиперидин-2-ил]азетидин-3-ол), рефаметиниб/BAY869766/RDEA119 (*N*-(3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йодофениламино)-6-метоксифенил)-1-(2,3-дигидроксипропил)циклопропан-1-сульфонамид), PD-0325901 (*N*-

[(2*R*)-2,3-дигидроксипропокс]-3,4-дифтор-2-[(2-фтор-4-йодофенил)амино]-бензамид), ТАК733 ((*R*)-3-(2,3-дигидроксипропил)-6-фтор-5-(2-фтор-4-йодофениламино)-8-метилпиридо[2,3*d*]пиримидин-4,7(3*H*,8*H*)-дион), МЕК162/АРRУ438162 (5-[(4-бром-2-фторфенил)амино]-4-фтор-*N*-(2-гидроксиэтокси)-1-метил-1*H*-бензимидазол-6-карбоксамида), R05126766 (3-[[3-фтор-2-(метилсульфамоиламино)-4-пиридил]метил]-4-метил-7-пиримидин-2-илоксхромен-2-он), WХ-554, R04987655/СН4987655 (3,4-дифтор-2-((2-фтор-4-йодофенил)амино)-*N*-(2-гидроксиэтокси)-5-((3-оксо-1,2-оксазинан-2-ил)метил)бензамид) или AZD8330 (2-((2-фтор-4-йодофенил)амино)-*N*-(2-гидроксиэтокси)-1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксамида). Примеры RAS-ингибиторов включают без ограничения реолизин и siG12D LODER. Примеры ALK-ингибиторов включают без ограничения кризотиниб, AP26113 и LDK378. HSP-ингибиторы включают без ограничения гелданамицин или 17-*N*-аллиламино-17-деметоксигелданамицин (17AAG) и радицикол. В соответствии с конкретным вариантом осуществления соединение, описываемое в настоящем документе, вводят в комбинации с летрозолом и/или тамоксифеном. Другие химиотерапевтические средства, которые можно применять в комбинации с соединениями, описываемыми в настоящем документе, включают без ограничения химиотерапевтические средства, для которых не требуется активность клеточного цикла для их антинеопластического эффекта.

В соответствии с одним вариантом осуществления соединение по настоящему изобретению, описываемое в настоящем документе, можно комбинировать с химиотерапевтическим средством, выбранным без ограничения из иматиниба мезилата (Gleevec®), дасатиниба (Sprycel®), нилотиниба (Tasigna®), босутиниба (Bosulif®), трастузумаба (Herceptin®), пертузумаба (Perjeta™), лапатиниба (Tykerb®), гефитиниба (Iressa®), эрлотиниба (Tarceva®), цетуксимаба (Erbix®), панитумумаба (Vectibix®), вандетаниба (Caprelsa®), вемурафениба (Zelboraf®), вориностата (Zolinza®), ромидепсина (Istodax®), бексаротена (Targretin®), алитретиноина (Panretin®), третиноина (Vesanoid®), карфилзомиба (Cuprolis™), пралатрексата (Folotyn®), бевацизумаба (Avastin®), зив-афлиберцепта (Zaltrap®), сорафениба (Nexavar®), сунитиниба (Sutent®), пазопаниба (Votrient®), регорафениба (Stivarga®) и кабозантиниба (Cometriq™).

В соответствии с определенными вариантами осуществления дополнительное терапевтическое средство представляет собой противовоспалительное средство, химиотерапевтическое средство, радиотерапевтическое средство, дополнительные терапевтические средства или иммуносупрессорные средства.

Подходящие химиотерапевтические средства включают без ограничения

радиоактивные молекулы, токсины, также обозначаемые как цитотоксины или цитотоксические средства, которые включают любое средство, которое является губительным для жизнеспособности клеток, средства и липосомы или другие везикулы, содержащие химиотерапевтические соединения. Общие противораковые фармацевтические средства включают: винкрестин (Oncovin®) или липосомальный винкрестин (Marqibo®), даунорубин (дауномицин или Cerubidine®) или доксорубин (Adriamycin®), цитарабин (цитозин арабинозид, ара-С или Cytosar®), L-аспарагиназу (Elspar®) или ПЭГ-L-аспарагиназу (пэгаспарагиназу или Oncaspar®), этопозид (VP-16), тенипозид (Vumon®), 6-меркаптопурин (6-MP или Purinethol®), метотрексат, циклофосфамид (Cytoxan®), преднизон, дексаметазон (Decadron®), имитаниб (Gleevec®), дасатиниб (Sprycel®), нилотиниб (Tasigna®), ботусиниб (Bosulif®) и понатиниб (Iclusig™). Примеры дополнительных подходящих химиотерапевтических средств включают без ограничения 1-дегидротестостерон, 5-фторурацил, дакарбазин, 6-меркаптопурин, 6-тиогуанин, актиномицин D, адриамицин, алкилирующие средства, аллопуринол натрия, алтретамин, амифостин, анастрозол, антрамицин (АМС), антимиотические средства, цис-дихлордиаминплатину (II) (DDP) (цисплатин), диаминодихлорплатину, антрациклины, антибиотики, антиметаболиты, аспарагиназу, живую BCG (внутривезикулярную), бетаметазона натрия фосфат и бетаметазона ацетат, бикалутамид, блеомицина сульфат, бусульфат, кальция лейковорин, калихеамицин, капецитабин, карбоплатин, ломустин (CCNU), кармустин (BSNU), хлорамбуцил, цисплатин, кладрибин, колхицин, конъюгированные эстрогены, циклофосфамид, циклотосфамид, цитарабин, цитарабин, цитохалазин Б, цитоксан, дакарбазин, дактиномицин, дактиномицин (ранее известный как актиномицин), даунирубин HCl, даунорубин цитрат, денилейкин, дифтитокс, дексразоксан, дибромманнит, дигидроксиантрацидин, доцетаксел, долазетрона мезилат, доксорубин HCl, дронабинол, L-аспарагиназу *E. coli*, эметин, эпоетин- α , L-аспарагиназу *Erwinia*, этерифицированные эстрогены, эстрадиол, эстрамустина натрия фосфат, бромистый этидий, этинилэстрадиол, этидронат, этопозид, фактор *citrovorum*, этопозида фосфат, филграстим, флоксуридин, флуконазол, флударабина фосфат, фторурацил, флутамид, фолиновую кислоту, гемцитабин HCl, глюкокортикоиды, гозерелина ацетат, грамицидин D, гранизетрон HCl, гидроксимочевину, идарубин HCl, ифосфамид, интерферон- α -2b, иринотекан HCl, летрозол, кальция лейковорин, лейпролида ацетат, левамизол HCl, лидокаин, ломустин, майтанзиноид, мехлорэтамин HCl, медроксипрогестерона ацетат, мегестрола ацетат, мелфалан HCl, меркаптопурин, месну, метотрексат, метилтестостерон, митрамицин,

митомицин С, митотан, митоксантрон, нилутамид, октреотида ацетат, ондансетрон HCl, паклитаксел, динатрий памидронат, пентостатин, пилокарпин HCl, плимицин, полифепросан 20 с кармустиновым имплантом, натрий порфирин, прокаин, прокарбазин HCl, пропранолол, сарграмостим, стрептозотозин, тамоксифен, таксол, тенипозид, тенопозид, тестолактон, тетракаин, тиопа хлорамбуцил, тиогуанин, тиотепа, топотекан HCl, торемифена цитрат, третиноин, валрубицин, винбластин сульфат, винкристина сульфат и винорелбина тартрат.

Дополнительные терапевтические средства, которые можно вводить в комбинации с соединением, раскрываемым в настоящем документе, могут включать 2-метоксиэстрадиол или 2ME2, финасунат, ваталаниб, волоцикximaб, этарацизумаб (MEDI-522), силенгитид, довитиниб, фигитумумаб, атацицепт, ритуксимаб, алемтезумаб, альдеслейкин, атлизумаб, тоцилизумаб, лукатумумаб, дацетузумаб, HLL1, huN901-DM1, атипримод, натализумаб, бортезомиб, маризомиб, танеспимицин, саквинавира мезилат, ритонавир, нелфинавира мезилат, индинавира сульфат, белинонат, панобинонат, мапатумумаб, лексатумумаб, дуланермин, плитидепсин, талмапимод, P276-00, энзастаурин, типифарниб, леналидомид, талидомид, помалидомид, симвастин и целекоксиб.

В соответствии с одним аспектом настоящего изобретения соединение, описываемое в настоящем документе, можно комбинировать по меньшей мере с одним иммуносупрессорным средством. Иммуносупрессорные средства в соответствии с одним вариантом осуществления выбирают из группы, состоящей из ингибитора кальцинейрина, например, циклоспорина или аскомицина, например, циклоспорина А (Neoral®), FK506 (такролимуса), пимекролимуса, mTOR-ингибитора, например, рапамицина или его производного, например, сиролимуса (Rapamune®), эверолимуса (Certican®), темзиролимуса, зотаролимуса, биолимуса-7, биолимуса-9, рапалога, например, рифафоролимуса, азатиоприна, кампата 1H, модулятора S1P-рецептора, например, финголимода или его аналога, антитела к IL-8, микофеноловой кислоты или ее соли, например, натриевой соли или ее пролекарственного средства, например, микофенолата мофетила (CellCept®), ОКТ3 (Orthoclone ОКТ3®), преднизона, АТГАМ®, Thymoglobulin®, брекинара натрия, ОКТ4, T10B9.A-3A, 33B3.1, 15-дезоксиспергуалина, тресперимуса, Leflunomide Arava®, антитела к CD25, антитела к IL2R, базиликсимаба (Simulect®), даклизумаба (Zenarax®), мизорибина, метотрексата, дексаметазона, ISAtx-247, SDZ ASM 981 (пимекролимуса, Elidel®), CTLA4lg, абатацепта, белатацепта, LFA3lg, этанерцепта (продаваемого как Enbrel® ImmuneXcite), далалимумаба (Humira®), инфликсимаба (Remicade®), антитела к LFA-1, натализумаба (Antegren®), энлимомаба, гавилимомаба, голимумаба, антитимоцитарного иммуноглобулина,

сиплизумаба, алефацепта, эфализумаба, пентасы, месалазина, азакола, кодеина фосфата, бенорилата, фенбуфена, напрозина, диклофенака, этодолака, индометацина, аспирин и ибупрофена.

В соответствии с определенными вариантами осуществления соединения, описываемое в настоящем документе, вводят субъекту перед лечением другим химиотерапевтическим средством, во время лечения другим химиотерапевтическим средством, после лечения другим химиотерапевтическим средством или в их комбинации.

Способы синтеза

Описанные в настоящем изобретении соединения могут быть получены способами, известными специалистам настоящей области техники. В одном неограничивающем примере раскрытые соединения могут быть получены с применением схем.

Используемый в настоящем описании алкенилен может охватывать оба *цис*- и *транс*-изомера алкенов, если не отмечено иное. Согласно одному варианту осуществления изомер представляет собой *цис*. Согласно предпочтительному варианту осуществления изомер представляет собой *транс*. Согласно одному варианту осуществления R_2 представляет собой $-C_2-C_6$ алкенилен- $COOR_{17}$, а алкеновая группа представляет собой *цис*. Согласно предпочтительному варианту осуществления R_2 представляет собой $-C_2-C_6$ алкенилен- $COOR_{17}$, а алкеновая группа представляет собой *транс*.

Некоторые из описанных в настоящем изобретении соединений могут обладать хиральным центром, и соединение может существовать в изомерной или диастереомерной форме. Если многие хиральные переменные присутствуют в формулах по настоящему изобретению, формула дополнительно охватывает каждый возможный диастереомер, если не отмечено иное. Например, (R,R), (S,R), (S,S) и (R,S) для молекулы с двумя хиральными центрами. Специалист настоящей области техники будет принимать во внимание, что чистые энантиомеры, диастереомеры и *цис*-/*транс*-изомеры могут быть получены способами, известными в области техники. Примеры способов получения оптически активных веществ включают в себя по меньшей мере следующее.

i) Физическое разделение кристаллов—техника, при которой макроскопические кристаллы отдельных энантиомеров разделяли вручную. Эта техника может быть использована, если существуют кристаллы отдельных энантиомеров, т. е., вещество является конгломератом и кристаллы визуалью четко выражены;

ii) Одновременная кристаллизация—техника, при которой отдельные энантиомеры

отдельно кристаллизировали из раствора рацемата, это возможно, только если последнее является конгломератом в твердом состоянии;

iii) Ферментативные расщепления—техника, при которой частичное или полное разделение рацемата проходит посредством разных скоростей реакции для энантиомеров с ферментом;

iv) Ферментативный асимметрический синтез—техника синтеза, при которой по меньшей мере на одной стадии синтеза использовали ферментативную реакцию с получением энантиомерно чистого или обогащенного прекурсора синтеза требуемого энантиомера;

v) Химический асимметрический синтез—техника синтеза, при которой требуемый энантиомер синтезировали из ахирального прекурсора при условиях, которые создают асимметрию (т. е., хиральность) в продукте, которая может быть достигнута с применением хиральных катализаторов или хиральных вспомогательных веществ;

vi) Диастереомерные разделения—техника, при которой осуществляли взаимодействие рацемического соединения с энантиомерно чистым реагентом (хиральное вспомогательное вещество), что превращает отдельные энантиомеры в диастереомеры. Полученные диастереомеры затем разделяли методом хроматографии или кристаллизации посредством их теперь более четких структурных различий и вспомогательного вещества, позже удаленного с получением требуемого энантиомера;

vii) Асимметрические трансформации первого и второго порядка—техника, при которой диастереомеры из рацемата уравниваются, чтобы привести к преобладанию в растворе диастереомера из требуемого энантиомера, или где избирательная кристаллизация диастереомера из требуемого энантиомера нарушает равновесие, таким образом, что в конечном итоге в основном все вещество было превращено в кристаллический диастереомер из требуемого энантиомера. Требуемый энантиомер затем высвобождался из диастереомера;

viii) Кинетические расщепления—такая техника относится к достижению частичного или полного расщепления рацемата (или дополнительного расщепления частично растворенного соединения) посредством неравных скоростей реакции энантиомеров с хиральным нерацемическим реагентом или катализатором при кинетических условиях;

ix) Энантиоспецифический синтез из нерацемических прекурсоров—техника синтеза, при которой требуемый энантиомер получали из нехиральных исходных веществ и где стереохимическая целостность не нарушена или только минимально нарушена в течение синтеза;

х) Хиральная жидкостная хроматография—техника, при которой энантимеры рацемата разделяли в жидкой подвижной фазе посредством из различных взаимодействий с неподвижной фазой (включая метод хиральной HPLC). Неподвижная фаза может быть сделана из хирального вещества или подвижная фаза может содержать дополнительное хиральное вещество, чтобы вызывать различные взаимодействия;

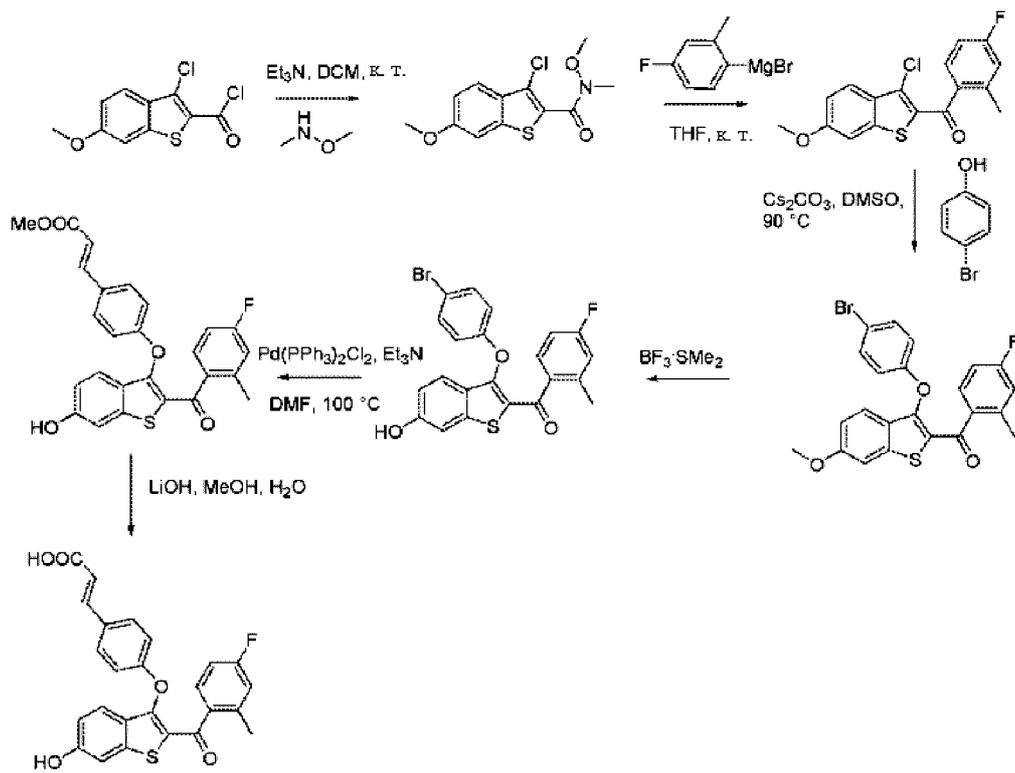
xi) Хиральная газовая хроматография—техника, при которой рацемат испаряли и энантимеры разделяли посредством их различных взаимодействий в газообразной подвижной фазе с колонкой, содержащей неподвижную нерацемическую хиральную фазу адсорбента;

xii) Экстракция при помощи хиральных растворителей—техника, при которой энантимеры разделяли посредством предпочтительного растворения одного энантимера в конкретном хиральном растворителе;

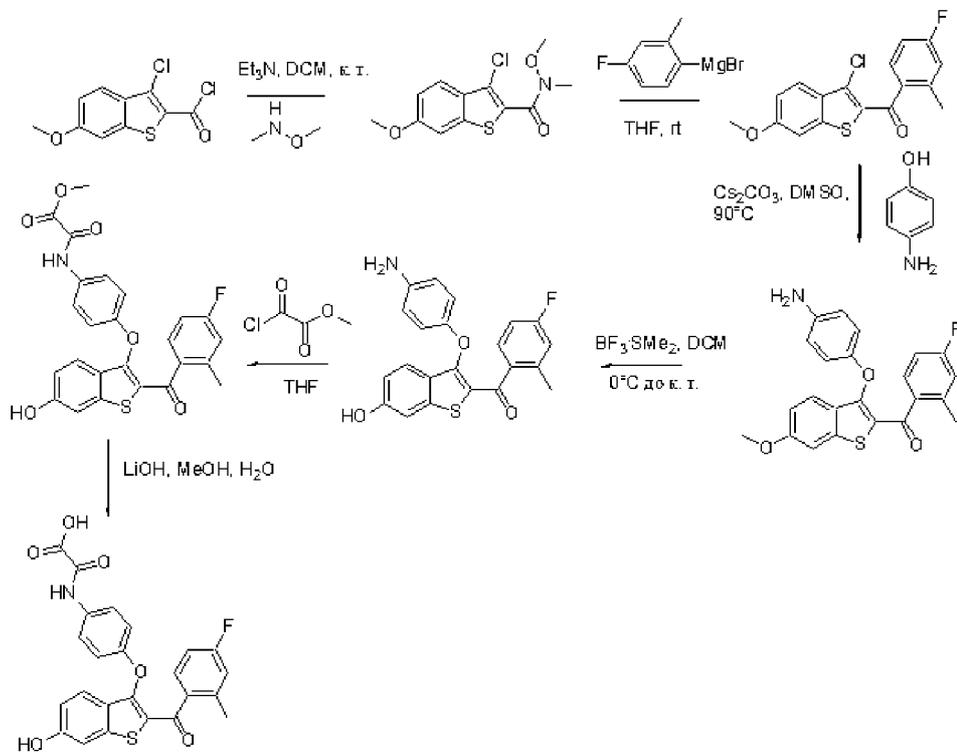
xiii) Перенос поперек хиральных мембран—техника, при которой рацемат размещали в контакте с барьером тонкой мембраны. Барьер типично разделяет две смешивающиеся жидкости, одна содержит рацемат, и движущая сила, такая как концентрация или дифференциальное давление, вызывает преимущественный перенос поперек мембранного барьера. Разделение возникает в результате нерацемической хиральной природы мембраны, что позволяет прохождение только одного энантимера рацемата.

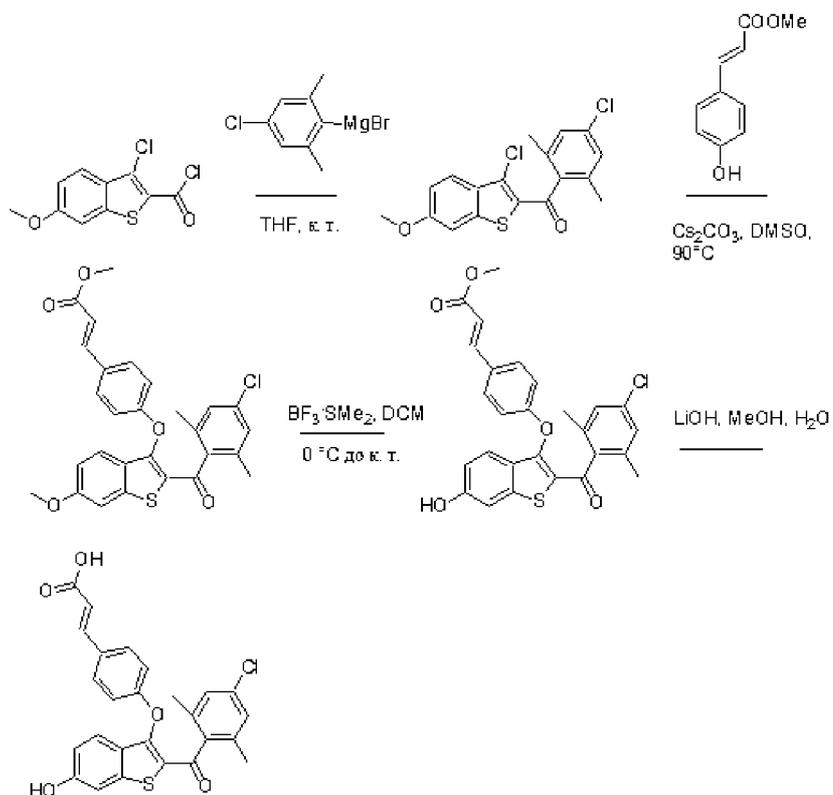
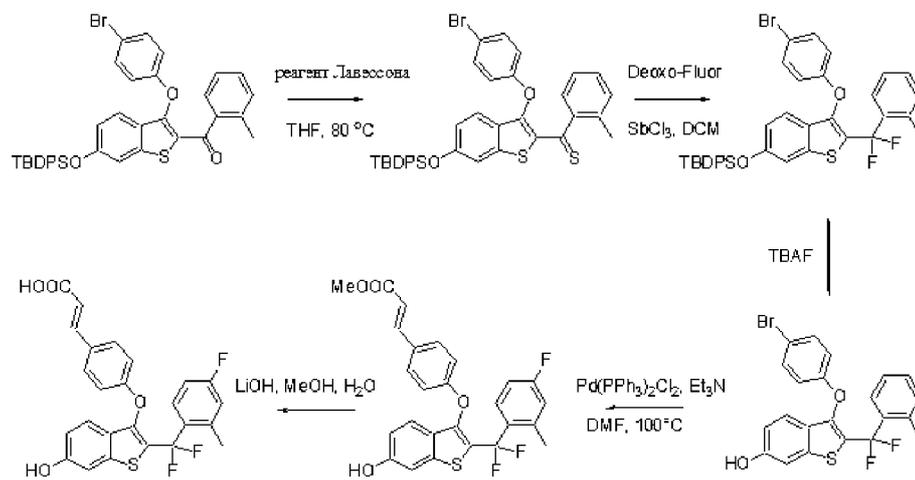
xiv) Хроматографию с псевдодвижущимся слоем использовали согласно одному варианту осуществления. Широкий спектр хиральных неподвижных фаз является коммерчески доступным.

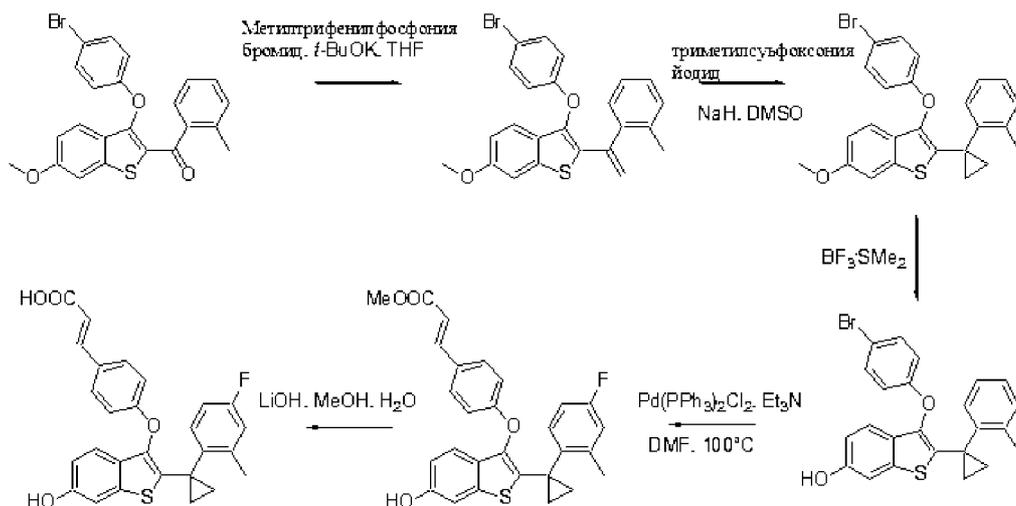
Общий путь синтеза 1:



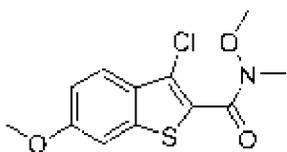
Общий путь синтеза 2:



Общий путь синтеза 3:**Общий путь синтеза 4:****Общий путь синтеза 5:**

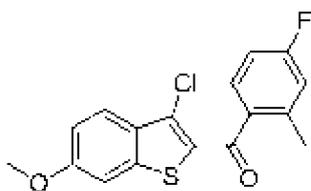


Промежуточное соединение 1: 3-Хлор-*N*,6-диметокси-*N*-метилбензо[*b*]тиофен-2-карбоксамид



В высушенной в сушильном шкафу круглодонной колбе 3-хлор-6-метоксибензо[*b*]тиофен-2-карбонилхлорид (8,9 г, 34,9 ммоль) растворяли в 50 мл безводного дихлорметана в атмосфере аргона и добавляли одну часть *N*,*O*-диметилгидроксиламина гидрохлорида (3,75 г, 38,4 ммоль). После перемешивания в течение 10 минут по каплям добавляли Et₃N (17,6 г, 174,5 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи, пока при помощи TLC не наблюдали расходование всех исходных веществ. Реакцию гасили ледяной водой, раствор экстрагировали этилацетатом и промывали солевым раствором. Органические экстракты объединяли, сушили над безводным Na₂SO₄, концентрировали в вакууме и очищали методом хроматографии (5%-50% этилацетат в гексане) с получением 7,6 г в виде белого твердого вещества (76%). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7.82 (d, *J* = 8.9 Гц, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.10 (dd, *J* = 8.9, 2.3 Гц, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.39 (s, 3H). ¹³C ЯМР (100 МГц, CDCl₃) δ 162.04, 159.88, 140.35, 130.23, 124.19, 116.09, 104.29, 62.04, 55.87, 33.75.

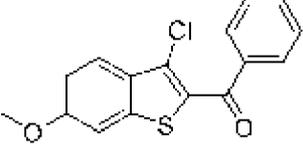
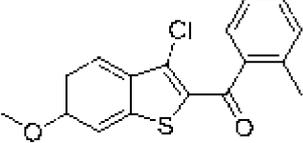
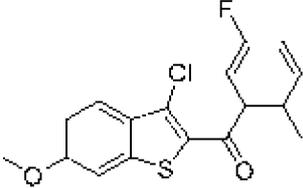
Промежуточное соединение 2: (3-Хлор-6-метоксибензо[*b*]тиофен-2-ил)(4-фтор-2-метилфенил)метанол

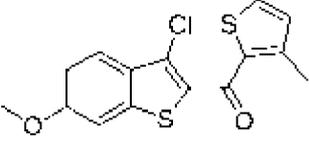
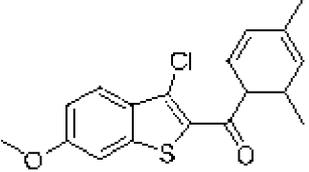


К раствору промежуточного соединения (**1**) (500 мг, 1,75 ммоль) в THF в атмосфере аргона по каплям добавляли 0,5 М раствор (4-фтор-2-метилфенил)магния бромид (4 мл, 2 ммоль). Реакционную смесь перемешивали всю ночь и гасили 1 н HCl/ледяной водой. Раствор экстрагировали этилацетатом и промывали солевым раствором. Органические экстракты объединяли, сушили над безводным Na₂SO₄, концентрировали в вакууме и очищали методом хроматографии (1%-15% этилацетата в гексане) с получением 550 мг белого твердого вещества (94%).

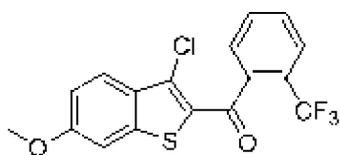
Следующие промежуточные соединения получали аналогичной процедурой с применением соответствующего реактива Гриньяра:

	(3-Хлор-6-метоксибензо[b]тиофен-2-ил)(4-метоксифенил) метанон	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 7.93 – 7.86 (m, 2H), 7.81 (d, <i>J</i> = 8.9 Гц, 1H), 7.25 (d, <i>J</i> = 1.5 Гц, 1H), 7.11 (dd, <i>J</i> = 8.9, 2.2 Гц, 1H), 7.00 – 6.88 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.89 (s, 3H). ¹³ C ЯМР (100 МГц, CDCl ₃) δ 187.57, 163.95, 160.22, 140.70, 132.50, 132.12, 131.07, 130.63, 124.64, 123.70, 116.54, 113.83, 104.54, 55.91, 55.67.
	(3-Хлор-6-метоксибензо[b]тиофен-2-ил)(2-этилфенил) метанон	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 7.80 (d, <i>J</i> = 9.0 Гц, 1H), 7.45 (td, <i>J</i> = 7.6, 1.3 Гц, 1H), 7.40 – 7.32 (m, 2H), 7.30 – 7.26 (m, 1H), 7.24 (d, <i>J</i> = 2.2 Гц, 1H), 7.09 (dd, <i>J</i> = 9.0, 2.3 Гц, 1H), 3.91 (s, 3H), 2.74 (q, <i>J</i> = 7.5 Гц, 2H), 1.21 (t, <i>J</i> = 7.6 Гц, 3H). ¹³ C ЯМР (100 МГц, CDCl ₃) δ 191.07, 160.96, 142.52,

		141.85, 139.10, 134.02, 131.67, 130.80, 129.48, 127.86, 125.73, 125.36, 116.86, 104.50, 55.92, 26.38, 15.81.
	(3-Хлор-6-метоксибензо[b]тиофен-2-ил)(фенил)метанон	^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.92 – 7.78 (m, 3H), 7.61 (t, $J = 7.4$ Гц, 1H), 7.49 (t, $J = 7.6$ Гц, 2H), 7.26 (d, $J = 2.3$ Гц, 1H), 7.12 (dd, $J = 9.0, 2.3$ Гц, 1H), 3.92 (s, 3H). ^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3) δ 188.94, 160.37, 140.96, 138.08, 132.88, 131.76, 131.05, 129.56, 128.34, 124.86, 124.77, 116.59, 104.31, 55.76.
	(3-Хлор-6-метоксибензо[b]тиофен-2-ил)(орто-толил)метанон	^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.80 (d, $J = 9.0$ Гц, 1H), 7.45 – 7.35 (m, 2H), 7.34 – 7.19 (m, 3H), 7.09 (dd, $J = 9.0, 2.3$ Гц, 1H), 3.91 (s, 3H), 2.39 (s, 3H). ^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3) δ 191.06, 160.90, 141.81, 139.41, 136.21, 133.86, 131.59, 131.03, 130.72, 127.93, 126.44, 125.77, 125.32, 116.86, 104.45, 55.91, 19.70.
	(3-хлор-6-метоксибензо[b]тиофен-2-ил)(5-фтор-2-метилфенил)метанон	^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.81 (d, $J = 9.0$ Гц, 1H), 7.26-7.23 (m, 2H), 7.13-7.08 (m, 3H), 3.92 (s, 3H), 2.32 (s, 3H). ^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3) δ 189.59, 161.17, 160.92 (d, $J = 245.5$ Гц), 142.07, 140.77 (d, $J = 6.3$ Гц), 133.30, 132.55 (d, $J = 7.4$ Гц), 131.64 (d, J

		= 3.5 Гц), 131.58, 127.03, 125.48, 117.45 (d, $J = 21.0$ Гц), 117.06, 114.61 (d, $J = 23.0$ Гц), 104.52, 55.95, 18.84.
	(3-хлор-6-метоксибензо[b]тиофен-2-ил)(3-метилтиофен-2-ил)метанон	^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.82 (d, $J = 8.9$ Гц, 1H), 7.54 (d, $J = 4.9$ Гц, 1H), 7.26 (d, $J = 2.2$ Гц, 1H), 7.12 (dd, $J = 8.9, 2.2$ Гц, 1H), 6.99 (d, $J = 4.9$ Гц, 1H), 3.91 (s, 3H), 2.50 (s, 3H). ^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3) δ 181.18, 160.26, 146.19, 140.41, 135.96, 132.23, 132.15, 131.81, 130.83, 124.63, 124.02, 116.64, 104.52, 55.89, 16.40.
	(3-хлор-6-метоксибензо[b]тиофен-2-ил)(2,4-диметилфенил)метанон	^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.76 (d, $J = 9.0$ Гц, 1H), 7.33 (d, $J = 7.7$ Гц, 1H), 7.20 (d, $J = 2.0$ Гц, 1H), 7.10 – 7.00 (m, 3H), 3.87 (s, 3H), 2.37 (s, 6H).

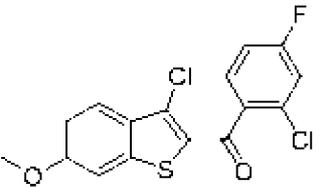
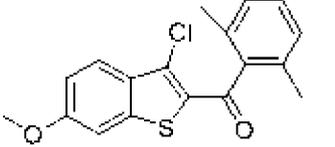
Промежуточное соединение 3: (3-Хлор-6-метоксибензо[b]тиофен-2-ил)(2-(трифторметил)фенил)метанон



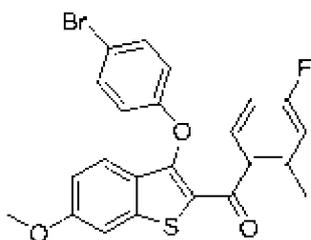
К раствору 3-хлор-6-метоксибензо[b]тиофен-2-карбонилхлорида (1,04 г, 4 ммоль) в THF в атмосфере аргона по каплям добавляли свежеприготовленный раствор (2-(трифторметил)фенил)магния бромида (5 ммоль). Реакционную смесь перемешивали всю ночь и гасили 1 н HCl/ледяной водой. Раствор экстрагировали этилацетатом и промывали соевым раствором. Органические экстракты объединяли, сушили над безводным Na_2SO_4 , концентрировали в вакууме и очищали методом хроматографии (1%-15% этилацетата в

гексане) с получением 350 мг белого твердого вещества (19%). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.77 (t, $J = 8.3$ Гц, 2H), 7.70 – 7.57 (m, 2H), 7.47 (d, $J = 6.4$ Гц, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.07 (dd, $J = 9.0$, 1.9 Гц, 1H), 3.90 (s, 3H). ^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3) δ 187.86, 161.27, 142.29, 138.58 (q, $J = 2.1$ Гц), 133.23, 131.99, 131.49, 130.20, 127.88, 127.75, 127.69 (q, $J = 32.3$ Гц), 126.89 (q, $J = 4.5$ Гц), 125.49, 123.70 (q, $J = 274.0$ Гц), 117.07, 104.41, 55.91. ^{19}F ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ -58.46.

Следующие промежуточные соединения получали аналогичной процедурой с применением соответствующего реактива Гриньяра:

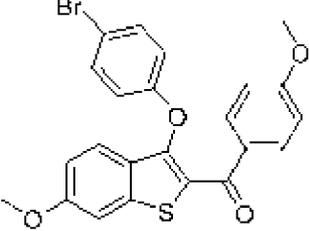
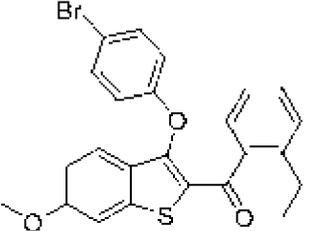
	<p>(2-Хлор-4-фторфенил)(3-хлор-6-метоксибензо[b]тиофен-2-ил)метанон</p>	<p>^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.76 (d, $J = 9.0$ Гц, 1H), 7.43 (dd, $J = 8.5$, 5.9 Гц, 1H), 7.24 – 7.16 (m, 2H), 7.13 – 7.02 (m, 2H), 3.90 (s, 3H). ^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3) δ 186.58, 163.57 (d, $J = 253.9$ Гц), 161.19, 142.19, 135.45 (d, $J = 3.7$ Гц), 133.24, 132.81 (d, $J = 10.6$ Гц), 131.39, 130.35 (d, $J = 9.4$ Гц), 127.28, 125.42, 117.63 (d, $J = 24.9$ Гц), 117.03, 114.63 (d, $J = 21.6$ Гц), 104.40, 55.87.</p>
	<p>(3-Хлор-6-метоксибензо[b]тиофен-2-ил)(2,6-диметилфенил)метанон</p>	<p>^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.79 (d, $J = 9.0$ Гц, 1H), 7.26 – 7.18 (m, 2H), 7.12 – 7.02 (m, 3H), 3.90 (s, 3H), 2.22 (s, 6H). ^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3) δ 192.58, 161.14, 142.18, 140.22, 134.18, 131.75, 129.31, 127.84, 126.81, 125.55, 116.91, 104.53, 55.91, 19.31.</p>

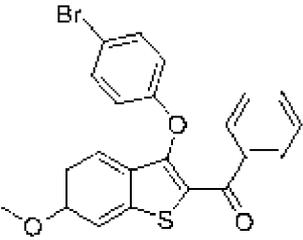
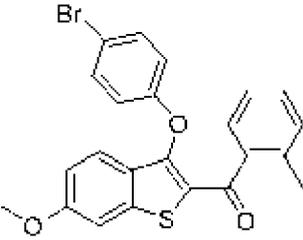
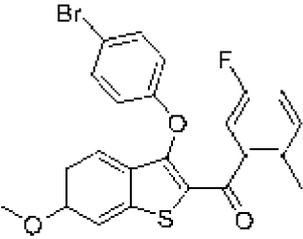
Соединение I-4: (3-(4-Бромфенокси)-6-метоксибензо[b]тиофен-2-ил)(4-фтор-2-метилфенил)метанон

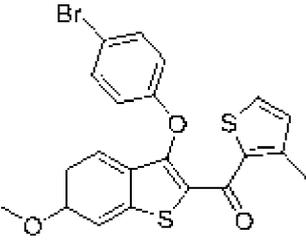
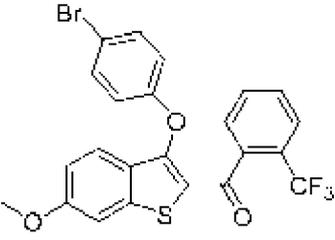
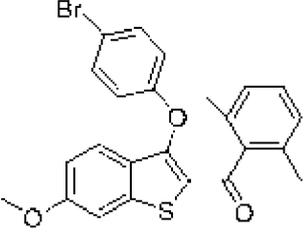


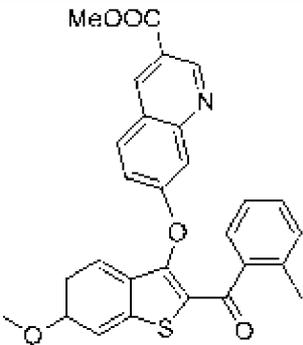
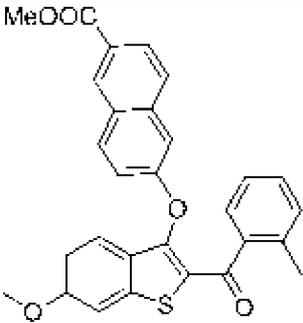
Cs_2CO_3 (1,52 г, 4,67 ммоль) добавляли одной порцией к раствору промежуточного соединения **2** (520 мг, 1,56 ммоль) и 4-бромфенола в 5 мл DMF. Температуру реакционной смеси повышали до 50°C и после перемешивания в течение всей ночи реакционную смесь гасили ледяной водой, экстрагировали этилацетатом и промывали соевым раствором. Органические экстракты объединяли, сушили над безводным Na_2SO_4 , концентрировали в вакууме и очищали методом хроматографии (1%-15% этилацетата в гексане) с получением 490 мг белого твердого вещества (67%). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.43 (d, $J = 8.9$ Гц, 1H), 7.34 – 7.27 (m, 2H), 7.22 – 7.17 (m, 2H), 6.96 (dd, $J = 8.9, 2.2$ Гц, 1H), 6.80-6.76 (m, 2H), 6.40 – 6.33 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 2.16 (s, 3H). ^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3) δ 189.34, 163.72 (d, $J = 250.2$ Гц), 161.07, 157.45, 148.25, 142.21, 139.63 (d, $J = 8.6$ Гц), 135.29 (d, $J = 3.1$ Гц), 132.38, 130.24 (d, $J = 9.2$ Гц), 126.82, 127.48, 124.57, 117.45 (d, $J = 21.4$ Гц), 116.74, 116.55, 115.09, 112.19 (d, $J = 21.7$ Гц), 105.19, 55.89, 19.53 (d, $J = 1.3$ Гц).

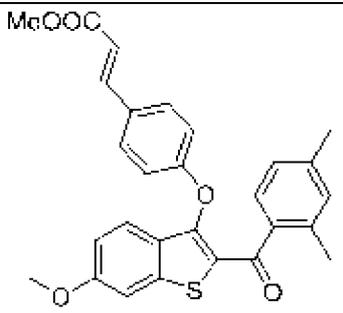
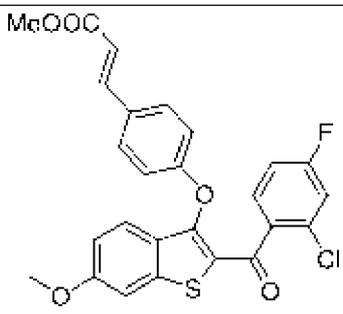
Следующие соединения получали аналогичной процедурой с применением соответствующих исходных веществ:

	(3-(4-Бромфенокси)-6-метоксибензо[b]тиофен-2-ил)(4-метоксифенил) метанон	^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.76 (d, $J = 8.9$ Гц, 2H), 7.47 (d, $J = 8.9$ Гц, 1H), 7.28 (d, $J = 2.1$ Гц, 1H), 7.21 (d, $J = 9.0$ Гц, 2H), 6.98 (dd, $J = 8.9, 2.2$ Гц, 1H), 6.86 (d, $J = 8.9$ Гц, 2H), 6.54 (d, $J = 9.0$ Гц, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.86 (s, 3H). ^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3) δ 187.33, 163.49, 160.43, 157.45, 146.58, 141.29, 132.47, 131.84, 130.92, 126.71, 125.99, 124.18, 117.46, 116.23, 115.05, 113.43, 105.08, 55.87, 55.64.
	(3-(4-Бромфенокси)-6-метоксибензо[b]тиофен-2-ил)(2-этилфенил) метанон	^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.39 (d, $J = 8.9$ Гц, 1H), 7.29 – 7.24 (m, 3H), 7.17-7.13 (m, 3H), 7.07 (t, $J = 7.5$ Гц, 1H), 6.94 (dd, $J = 8.9, 2.2$ Гц, 1H), 6.35 – 6.29 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 2.50 (q, $J = 7.5$ Гц, 2H), 1.06 (t, $J = 7.6$ Гц, 3H).

		^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3) δ 190.68, 160.98, 157.30, 148.30, 142.19, 142.15, 138.95, 132.27, 130.35, 128.91, 128.06, 127.55, 126.90, 125.21, 124.66, 116.93, 116.46, 114.91, 105.22, 55.89, 26.21, 15.62.
	(3-(4-Бромфенокси)-6-метоксибензо[b]тиофен-2-ил)(фенил)метанон	^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.72 – 7.65 (m, 2H), 7.52 – 7.44 (m, 2H), 7.34 (t, $J = 7.7$ Гц, 2H), 7.28 (d, $J = 2.1$ Гц, 1H), 7.21 – 7.15 (m, 2H), 6.97 (dd, $J = 8.9, 2.2$ Гц, 1H), 6.49 – 6.43 (m, 2H), 3.92 (s, 3H). ^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3) δ 188.95, 160.72, 157.40, 147.59, 141.76, 138.49, 132.47, 132.40, 129.02, 128.09, 126.72, 125.92, 124.44, 117.33, 116.40, 115.07, 105.10, 55.88.
	(3-(4-Бромфенокси)-6-метоксибензо[b]тиофен-2-ил)(орто-толил)метанон	^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.42 (d, $J = 8.9$ Гц, 1H), 7.29 – 7.20 (m, 3H), 7.18 – 7.12 (m, 2H), 7.11 – 7.04 (m, 2H), 6.95 (dd, $J = 8.9, 2.2$ Гц, 1H), 6.37 – 6.26 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 2.16 (s, 3H). ^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3) δ 190.66, 160.99, 157.45, 148.38, 142.20, 139.30, 135.92, 132.27, 130.63, 130.28, 127.74, 127.63, 126.92, 125.25, 124.60, 116.86, 116.48, 114.92, 105.20, 55.89, 19.36.
	(3-(4-Бромфенокси)-6-метоксибензо[b]тиофен-2-ил)(5-фтор-2-метилфенил)метанон	^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.41 (d, $J = 8.9$ Гц, 1H), 7.28 (d, $J = 2.1$ Гц, 1H), 7.19 (d, $J = 9.0$ Гц, 2H), 7.04-6.91 (m, 4H), 6.38 (d, $J = 9.0$ Гц, 2H), 3.91 (s, 3H), 2.11 (s, 3H). ^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3) δ 189.11, 161.19, 160.60 (d, $J =$

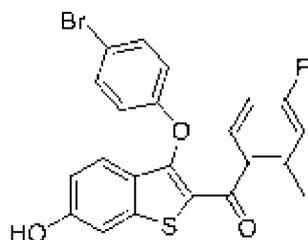
		245.3 Гц), 157.28, 148.76, 142.47, 140.60 (d, $J = 6.3$ Гц), 132.42, 132.06 (d, $J = 7.4$ Гц), 131.36 (d, $J = 3.5$ Гц), 127.15, 126.70, 124.75, 116.90 (d, $J = 20.9$ Гц), 116.76, 116.64, 115.15, 114.34 (d, $J = 23.0$ Гц), 105.22, 55.90, 18.56.
	(3-(4-Бромфенокси)-6-метоксибензо[b]тиофен-2-ил)(3-метилтиофен-2-ил)метанон	^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.52 (d, $J = 8.9$ Гц, 1H), 7.42 (d, $J = 4.9$ Гц, 1H), 7.28-7.23 (m, 3H), 6.99 (dd, $J = 8.9, 2.2$ Гц, 1H), 6.87 (d, $J = 4.9$ Гц, 1H), 6.67 – 6.59 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 2.34 (s, 3H). ^{13}C ЯМР (101 МГц, DMSO) δ 181.10, 160.50, 157.62, 147.31, 145.02, 140.99, 135.76, 132.50, 131.63, 130.84, 126.58, 125.44, 124.19, 117.62, 116.31, 115.25, 104.96, 55.87, 15.94.
	(3-(4-Бромфенокси)-6-метоксибензо[b]тиофен-2-ил)(2-(трифторметил)фенил)метанон	^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.59 (d, $J = 7.7$ Гц, 1H), 7.43 (t, $J = 7.5$ Гц, 1H), 7.37 (t, $J = 7.3$ Гц, 1H), 7.33 – 7.28 (m, 1H), 7.27 – 7.21 (m, 2H), 7.18 (d, $J = 8.9$ Гц, 2H), 6.89 (dd, $J = 8.9, 2.2$ Гц, 1H), 6.33 (d, $J = 8.9$ Гц, 2H), 3.89 (s, 3H).
	(3-(4-Бромфенокси)-6-метоксибензо[b]тиофен-2-ил)(2,6-диметилфенил)метанон	^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.34 (d, $J = 8.9$ Гц, 1H), 7.28 (d, $J = 2.1$ Гц, 1H), 7.17 (d, $J = 8.9$ Гц, 2H), 7.04 (t, $J = 7.6$ Гц, 1H), 6.92 (dd, $J = 8.9, 2.2$ Гц, 1H), 6.86 (d, $J = 7.7$ Гц, 2H), 6.34 (d, $J = 8.9$ Гц, 2H), 3.88 (s, 3H), 2.11 (s, 6H). ^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3) δ 192.08, 160.94, 156.72, 148.28, 142.22, 140.16,

		133.71, 131.95, 128.73, 128.49, 127.35, 126.59, 124.67, 116.52, 116.40, 114.74, 105.22, 55.75, 19.18.
	Метил-7-((6-метокси-2-(2-метилбензоил)бензо[b]тиофен-3-ил)окси)хинолин-3-карбоксилат	^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 9.29 (d, $J = 1.7$ Гц, 1H), 8.71 (s, 1H), 7.64 (d, $J = 9.0$ Гц, 1H), 7.45 (d, $J = 8.9$ Гц, 1H), 7.30 (d, $J = 1.8$ Гц, 1H), 7.25 (d, $J = 7.3$ Гц, 1H), 7.16 (t, $J = 7.3$ Гц, 1H), 7.08 (d, $J = 1.9$ Гц, 1H), 6.99 – 6.88 (m, 3H), 6.83 (dd, $J = 8.9, 2.3$ Гц, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 2.04 (s, 3H). ^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3) δ 190.40, 165.93, 161.07, 160.98, 150.88, 150.81, 147.66, 142.34, 139.30, 138.37, 135.65, 130.48, 130.41, 130.14, 128.07, 127.33, 126.64, 125.14, 124.40, 122.83, 121.83, 118.87, 116.73, 111.31, 105.15, 55.89, 52.53, 19.22.
	Метил-6-((6-метокси-2-(2-метилбензоил)бензо[b]тиофен-3-ил)окси)-2-нафтоат	^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8.48 (s, 1H), 7.96 (dd, $J = 8.6, 1.5$ Гц, 1H), 7.64 (d, $J = 9.0$ Гц, 1H), 7.50 (d, $J = 8.7$ Гц, 1H), 7.47 (d, $J = 8.9$ Гц, 1H), 7.32 – 7.27 (m, 2H), 7.16 (t, $J = 7.5$ Гц, 1H), 6.98 (t, $J = 7.5$ Гц, 1H), 6.95 – 6.86 (m, 2H), 6.77 (d, $J = 2.2$ Гц, 1H), 6.73 (dd, $J = 8.9, 2.5$ Гц, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 1.99 (s, 3H). ^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3) δ 190.43, 167.05, 160.88, 158.00, 148.20, 142.08, 139.06, 136.21, 135.72, 131.02, 130.70, 130.36, 130.05, 128.52, 127.67, 127.47, 127.05, 126.85, 126.09, 126.02, 125.04, 124.43, 117.70,

		116.38, 109.49, 105.09, 55.69, 52.11, 19.06.
	<p>Метил(<i>E</i>)-3-(4-((2-(2,4-диметилбензоил)-6-метоксибензо[<i>b</i>]тиофен-3-ил)окси)фенил)акрилат</p>	<p>^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.57 (d, J = 16.0 Гц, 1H), 7.46 (d, J = 8.9 Гц, 1H), 7.28 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 7.23 (t, J = 8.9 Гц, 3H), 6.96 (dd, J = 8.9, 2.2 Гц, 1H), 6.85 (d, J = 11.2 Гц, 2H), 6.47 (d, J = 8.8 Гц, 2H), 6.27 (d, J = 16.0 Гц, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.09 (s, 3H). ^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3) δ 190.48, 167.65, 160.87, 160.01, 147.81, 144.09, 141.92, 140.64, 136.30, 136.22, 131.40, 129.33, 128.91, 128.29, 127.79, 127.05, 125.79, 124.43, 116.48, 116.43, 115.58, 105.11, 55.87, 51.79, 21.47, 19.38.</p>
	<p>Метил(<i>E</i>)-3-(4-((2-(2-хлор-4-фторбензоил)-6-метоксибензо[<i>b</i>]тиофен-3-ил)окси)фенил)акрилат</p>	<p>^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.58 (d, J = 16.0 Гц, 1H), 7.37 (d, J = 9.0 Гц, 1H), 7.28 (t, J = 8.8 Гц, 3H), 7.20 (dd, J = 8.5, 5.9 Гц, 1H), 7.00 (dd, J = 8.6, 2.3 Гц, 1H), 6.93 (dd, J = 9.0, 2.2 Гц, 1H), 6.81 (td, J = 8.3, 2.4 Гц, 1H), 6.55 (d, J = 8.7 Гц, 2H), 6.29 (d, J = 16.0 Гц, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.79 (s, 3H). ^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3) δ 186.10, 167.53, 163.16 (d, J = 253.1 Гц), 161.27, 159.30, 148.85, 143.81, 142.73, 135.48 (d, J = 3.7 Гц), 132.49 (d, J = 10.6 Гц), 129.79 (d, J = 9.3 Гц), 129.56, 129.36, 127.18, 126.36, 124.83, 117.18 (d, J = 24.9 Гц), 116.91, 116.72, 115.45, 113.83 (d, J = 21.6 Гц), 105.22,</p>

	55.91, 51.82.
--	---------------

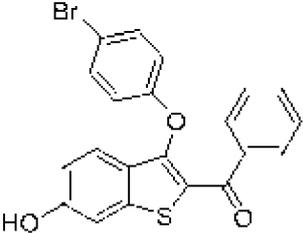
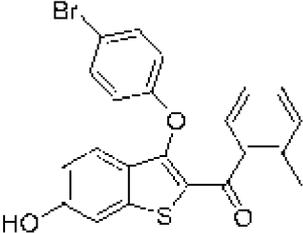
Соединение I-5: (3-(4-Бромфенокси)-6-гидроксибензо[b]тиофен-2-ил)(4-фтор-2-метилфенил)метанон

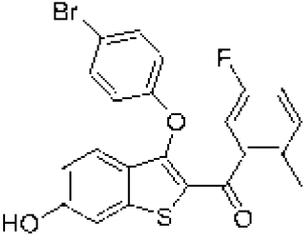
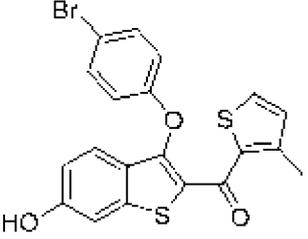


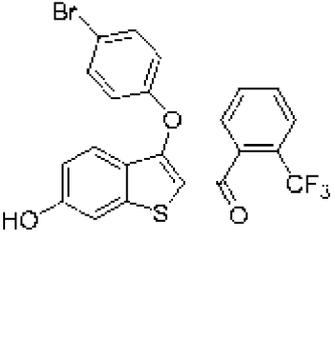
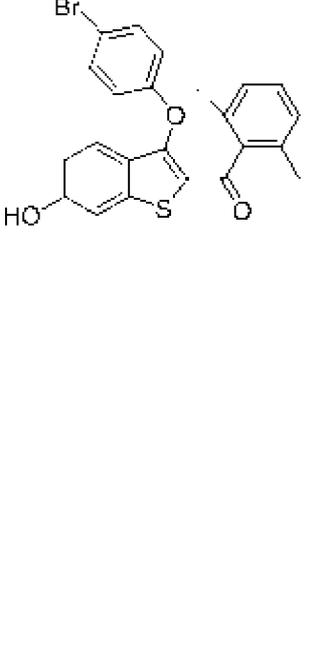
Соединение I-4 (480 мг, 1 ммоль) растворяли в 10 мл безводного дихлорметана при комнатной температуре и к этому раствору по каплям добавляли $\text{BF}_3 \cdot \text{SMe}_2$ (1,2 мл, 5 ммоль). Реакционную смесь перемешивали до израсходования исходного вещества, как наблюдали при помощи TLC. Реакцию затем гасили насыщенным NaHCO_3 /ледяной водой, экстрагировали этилацетатом и промывали солевым раствором. Органические экстракты объединяли, сушили над безводным Na_2SO_4 , концентрировали в вакууме и очищали методом хроматографии (5%-60% этилацетата в гексане) с получением 390 мг в виде белого порошка (85%). ^1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7.38 (d, $J = 8.8$ Гц, 1H), 7.35 – 7.28 (m, 1H), 7.28 – 7.20 (m, 3H), 6.90 (dd, $J = 8.8, 2.1$ Гц, 1H), 6.87-6.80 (m, 2H), 6.46 – 6.38 (m, 2H), 2.13 (s, 3H).

Следующие соединения получали аналогичной процедурой с применением соответствующих исходных веществ:

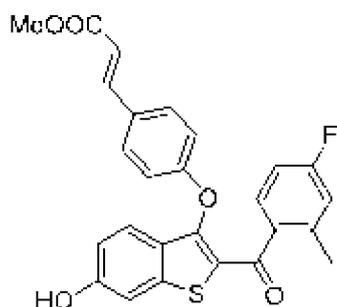
	(3-(4-Бромфенокси)-6-гидроксибензо[b]тиофен-2-ил)(4-гидроксифенил)метанон	^1H ЯМР (400 МГц, Ацетон) δ 7.71 (d, $J = 8.7$ Гц, 2H), 7.47 (d, $J = 8.7$ Гц, 1H), 7.41 (d, $J = 2.0$ Гц, 1H), 7.35 (d, $J = 9.0$ Гц, 2H), 7.02 (dd, $J = 8.8, 2.1$ Гц, 1H), 6.86 (d, $J = 8.7$ Гц, 2H), 6.68 (d, $J = 9.0$ Гц, 2H).
	(3-(4-Бромфенокси)-6-гидроксибензо[b]тиофен-2-ил)(2-этилфенил)метанон	^1H ЯМР (400 МГц, Ацетон) δ 9.25 (s, 1H), 7.44-7.38 (m, 2H), 7.35 – 7.26 (m, 4H), 7.19 (d, $J = 7.5$ Гц, 1H), 7.12 (t, $J = 7.5$ Гц, 1H), 6.99 (dd, $J = 8.8, 2.2$ Гц,

		1H), 6.52 – 6.44 (m, 2H), 2.49 (q, $J = 7.5$ Гц, 2H), 1.04 (t, $J = 7.6$ Гц, 3H). ^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 190.58, 159.88, 158.26, 149.03, 142.77, 142.50, 140.15, 133.10, 130.97, 129.63, 128.13, 128.05, 126.79, 126.01, 125.59, 118.04, 117.20, 115.18, 108.98, 26.72, 15.95.
	(3-(4-Бромфенокси)-6-гидроксибензо[b]тиофен-2-ил)(фенил)метанон	^1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7.62 (d, $J = 7.2$ Гц, 2H), 7.51 (t, $J = 7.5$ Гц, 1H), 7.44 – 7.32 (m, 3H), 7.25-7.21 (m, 3H), 6.91 (dd, $J = 8.8, 2.1$ Гц, 1H), 6.49 (d, $J = 9.0$ Гц, 2H). ^{13}C ЯМР (101 МГц, MeOD) δ 190.76, 160.50, 158.77, 149.54, 143.24, 139.95, 133.47, 133.38, 129.69, 129.14, 126.80, 125.81, 125.53, 118.42, 117.39, 115.88, 108.74.
	(3-(4-Бромфенокси)-6-гидроксибензо[b]тиофен-2-ил)(орто-толил)метанон	^1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7.36 (d, $J = 8.8$ Гц, 1H), 7.30 – 7.17 (m, 5H), 7.09 (t, $J = 7.4$ Гц, 2H), 6.89 (dd, $J = 8.8, 2.1$ Гц, 1H), 6.41 – 6.32 (m, 2H), 2.11 (s, 3H). ^{13}C ЯМР (100 МГц, MeOD) δ 192.45, 160.86, 158.79, 150.45, 143.73, 140.77, 136.58, 133.33, 131.53, 131.27, 128.38, 127.60, 126.95, 126.34, 125.74, 117.99, 117.49, 115.77, 108.88, 19.29.

	<p>(3-(4-Бромфенокси)-6-гидроксибензо[b]тиофен-2-ил)(5-фтор-2-метилфенил)метанон</p>	<p>^1H ЯМР (400 МГц, Ацетон) δ 7.44-7.41 (m, 2H), 7.33 (d, $J = 9.0$ Гц, 2H), 7.18-7.13 (m, 1H), 7.09 (dd, $J = 8.9, 2.7$ Гц, 1H), 7.05-6.99 (m, 2H), 6.54 (d, $J = 9.0$ Гц, 2H), 2.11 (s, 3H). ^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 189.08, 161.39 (d, $J = 243.4$ Гц), 160.11, 158.23, 149.48, 143.09, 142.07 (d, $J = 6.4$ Гц), 133.24, 132.96 (d, $J = 7.6$ Гц), 131.83 (d, $J = 3.4$ Гц), 127.43, 126.60, 125.72, 117.91, 117.34, 117.29 (d, $J = 21.3$ Гц), 115.39, 114.60 (d, $J = 23.2$ Гц), 109.04, 18.45.</p>
	<p>(3-(4-Бромфенокси)-6-гидроксибензо[b]тиофен-2-ил)(3-метилтиофен-2-ил)метанон</p>	<p>^1H ЯМР (400 МГц, Ацетон-d_6) δ 9.19 (s, 1H), 7.65 (d, $J = 4.9$ Гц, 1H), 7.54 (d, $J = 8.8$ Гц, 1H), 7.42 (d, $J = 2.1$ Гц, 1H), 7.39 – 7.32 (m, 2H), 7.04 (dd, $J = 8.8, 2.1$ Гц, 1H), 6.97 (d, $J = 4.9$ Гц, 1H), 6.74 – 6.65 (m, 2H), 2.29 (s, 3H). ^{13}C ЯМР (100 МГц, Ацетон-d_6) δ 181.07, 159.40, 158.68, 147.89, 144.79, 141.57, 136.57, 133.26, 132.38, 131.63, 126.53, 125.63, 124.95, 118.55, 117.13, 115.47, 108.74, 15.70.</p>

	<p>(3-(4-Бромфенокси)-6-гидроксибензо[b]тиофен-2-ил)(2-(трифторметил)фенил)метанон</p>	<p>^1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7.58 (d, $J = 7.8$ Гц, 1H), 7.43 (t, $J = 7.5$ Гц, 1H), 7.36 (t, $J = 7.3$ Гц, 1H), 7.31 (d, $J = 7.2$ Гц, 1H), 7.23 (d, $J = 2.0$ Гц, 1H), 7.19 – 7.09 (m, 3H), 6.80 (dd, $J = 8.9, 2.1$ Гц, 1H), 6.31 (d, $J = 9.0$ Гц, 2H).</p>
	<p>(3-(4-Бромфенокси)-6-гидроксибензо[b]тиофен-2-ил)(2,6-диметилфенил)метанон</p>	<p>^1H ЯМР (400 МГц, Ацетон) δ 9.29 (s, 1H), 7.43 (d, $J = 2.1$ Гц, 1H), 7.35 (d, $J = 8.8$ Гц, 1H), 7.29 (d, $J = 9.0$ Гц, 2H), 7.06 (t, $J = 7.6$ Гц, 1H), 6.98 (dd, $J = 8.8, 2.1$ Гц, 1H), 6.90 (d, $J = 7.5$ Гц, 2H), 6.46 (d, $J = 8.9$ Гц, 2H), 2.08 (s, 6H). ^{13}C ЯМР (100 МГц, Ацетон) δ 191.96, 159.98, 157.87, 149.06, 142.90, 141.45, 134.37, 132.90, 129.46, 128.64, 128.13, 126.65, 125.75, 117.72, 117.26, 115.12, 109.12, 19.29.</p>

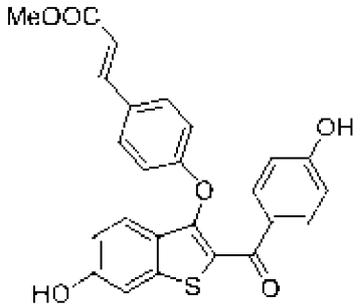
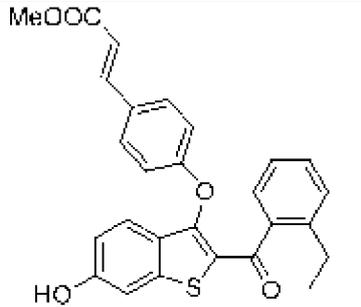
Соединение I-6: Метил(*E*)-3-(4-((2-(4-фтор-2-метилбензоил)-6-гидроксибензо[b]тиофен-3-ил)окси)фенил)акрилат

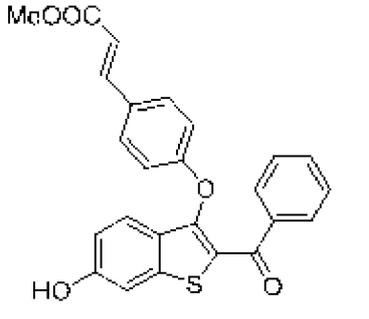
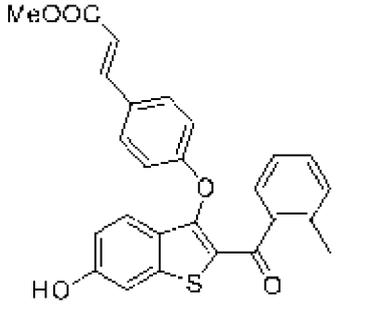


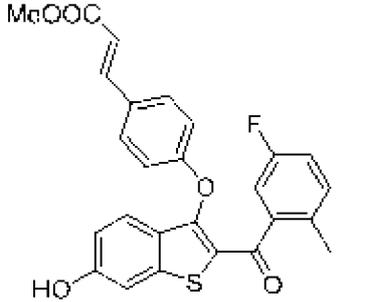
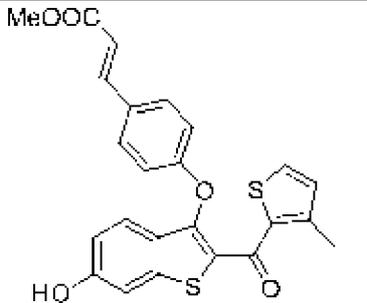
В закупоренной пробирке соединение I-5 (200 мг, 0,46 ммоль), метилакрилат (240 мг, 2,76 ммоль) и $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ суспендировали в DMF (2 мл) и триэтилаmine (235 мг, 2,3 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 110°C в течение 6 часов. Реакционную смесь гасили водой

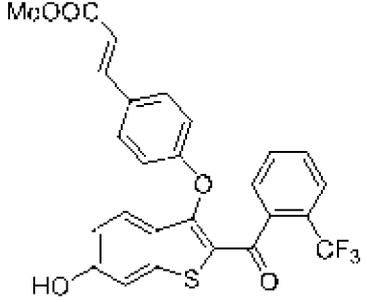
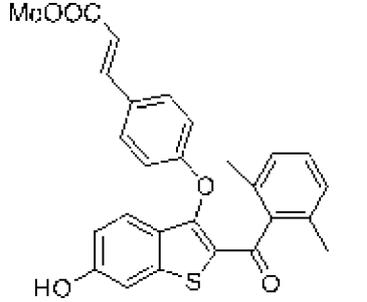
и экстрагировали этилацетатом. Органические слои собирали и очищали методом флеш-хроматографии (5%-60% этилацетата в гексане) с получением 170 мг в виде белого порошка (85%). ^1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7.57 (d, $J = 16.0$ Гц, 1H), 7.40-7.36 (m, 3H), 7.32 (dd, $J = 8.8$, 6.0 Гц, 1H), 7.27 (d, $J = 1.8$ Гц, 1H), 6.89 (m, $J = 8.9$, 1.9 Гц, 1H), 6.83-6.78 (m, 2H), 6.52 (d, $J = 8.7$ Гц, 2H), 6.37 (d, $J = 16.0$ Гц, 1H), 3.76 (s, 3H), 2.10 (s, 3H). ^{13}C ЯМР (100 МГц, MeOD) δ 191.09, 169.17, 164.95 (d, $J = 248.7$ Гц), 161.19, 160.91, 150.13, 145.22, 143.71, 140.41 (d, $J = 8.6$ Гц), 136.86 (d, $J = 3.0$ Гц), 131.11 (d, $J = 9.2$ Гц), 130.77, 130.47, 127.59, 126.92, 125.70, 118.13 (d, $J = 21.8$ Гц), 117.55, 117.48, 116.47, 113.11 (d, $J = 21.9$ Гц), 108.89, 52.09, 19.41.

Следующие соединения получали аналогичной процедурой с применением соответствующих исходных веществ:

	<p>Метил(<i>E</i>)-3-(4-((6-гидрокси-2-(4-гидроксибензоил)бензо[<i>b</i>]тиофен-3-ил)окси)фенил)акрилат</p>	<p>^1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7.61 (d, $J = 8.7$ Гц, 2H), 7.55 (d, $J = 16.0$ Гц, 1H), 7.42 (d, $J = 8.8$ Гц, 1H), 7.39 (d, $J = 8.8$ Гц, 2H), 7.26 (d, $J = 2.0$ Гц, 1H), 6.91 (dd, $J = 8.8$, 2.1 Гц, 1H), 6.74 (d, $J = 8.7$ Гц, 2H), 6.66 (d, $J = 8.8$ Гц, 2H), 6.35 (d, $J = 16.0$ Гц, 1H), 3.74 (s, 3H).</p>
	<p>Метил(<i>E</i>)-3-(4-((2-(2-этилбензоил)-6-гидроксибензо[<i>b</i>]тиофен-3-ил)окси)фенил)акрилат</p>	<p>^1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7.57 (d, $J = 16.0$ Гц, 1H), 7.40 – 7.20 (m, 6H), 7.14 (d, $J = 7.7$ Гц, 1H), 7.06 (t, $J = 7.5$ Гц, 1H), 6.88 (dd, $J = 8.8$, 2.1 Гц, 1H), 6.47 (d, $J = 8.8$ Гц, 2H), 6.36 (d, $J = 16.0$ Гц, 1H), 3.76 (s, 3H), 2.46 (q, $J = 7.5$ Гц, 2H), 1.02 (t, $J = 7.6$ Гц, 3H). ^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl₃) δ 192.46, 169.17, 161.00, 160.81, 150.20, 145.31, 143.66, 142.87, 140.35, 131.30, 130.70, 130.29, 129.89, 128.29, 127.97, 126.89, 126.30,</p>

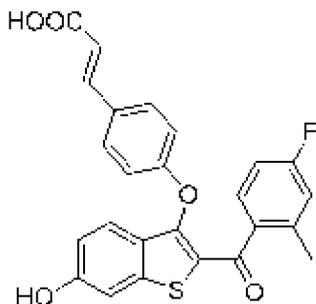
		125.79, 117.47, 117.31, 116.67, 108.90, 52.09, 27.10, 15.96.
 <p>MeOOC HO</p>	Метил(<i>E</i>)-3-(4-((2-бензоил-6-гидроксибензо[<i>b</i>]тиофен-3-ил)окси)фенил)акрилат	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 10.39 (s, 1H), 7.65 (d, <i>J</i> = 7.9 Гц, 2H), 7.56-7.52 (m, 4H), 7.39-7.34 (m, 4H), 6.93 (d, <i>J</i> = 8.8 Гц, 1H), 6.66 (d, <i>J</i> = 8.5 Гц, 2H), 6.47 (d, <i>J</i> = 16.1 Гц, 1H), 3.69 (s, 3H). ¹³ C ЯМР (101 МГц, DMSO) δ 187.95, 166.69, 159.08, 158.90, 147.19, 143.62, 141.00, 138.11, 132.27, 130.10, 128.67, 128.32, 128.03, 124.63, 124.32, 124.29, 116.55, 116.51, 115.66, 108.03, 51.37.
 <p>MeOOC HO</p>	Метил(<i>E</i>)-3-(4-((6-гидрокси-2-(2-метилбензоил)бензо[<i>b</i>]тиофен-3-ил)окси)фенил)акрилат	¹ H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7.56 (d, <i>J</i> = 16.0 Гц, 1H), 7.35 (d, <i>J</i> = 8.6 Гц, 3H), 7.28-7.21 (m, 3H), 7.10 – 7.01 (m, 2H), 6.88 (dd, <i>J</i> = 8.8, 2.1 Гц, 1H), 6.46 (d, <i>J</i> = 8.7 Гц, 2H), 6.35 (d, <i>J</i> = 16.0 Гц, 1H), 3.76 (s, 3H), 2.09 (s, 3H). ¹³ C ЯМР (100 МГц, MeOD) δ 192.43, 169.18, 161.17, 160.84, 150.28, 145.31, 143.69, 140.72, 136.56, 131.51, 131.25, 130.70, 130.31, 128.36, 127.69, 126.95, 126.32, 125.73, 117.49, 117.33, 116.58, 108.90, 52.09, 19.31.

	<p>Метил(<i>E</i>)-3-(4-((2-(5-фтор-2-метилбензоил)-6-гидроксибензо[<i>b</i>]тиофен-3-ил)окси)фенил)акрилат</p>	<p>^1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7.55 (d, $J = 16.0$ Гц, 1H), 7.38-7.31 (m, 3H), 7.26 (d, $J = 2.1$ Гц, 1H), 7.09 – 7.00 (m, 1H), 6.99-6.92 (m, 2H), 6.87 (dd, $J = 8.9, 2.1$ Гц, 1H), 6.50 (d, $J = 8.7$ Гц, 2H), 6.35 (d, $J = 16.0$ Гц, 1H), 3.75 (s, 3H), 2.06 (s, 3H). ^{13}C ЯМР (100 МГц, MeOD) δ 190.64, 169.15, 161.89 (d, $J = 244.5$ Гц), 161.01, 160.96, 150.54, 145.21, 143.94, 142.19 (d, $J = 6.4$ Гц), 133.17 (d, $J = 7.5$ Гц), 132.14 (d, $J = 3.4$ Гц), 130.80, 130.47, 127.31, 126.75, 125.87, 117.62 (d, $J = 21.3$ Гц), 117.60, 117.45, 116.49, 114.83 (d, $J = 23.3$ Гц), 108.94, 52.09, 18.49.</p>
	<p>Метил(<i>E</i>)-3-(4-((6-гидрокси-2-(3-метилтиофен-2-карбонил)бензо[<i>b</i>]тиофен-3-ил)окси)фенил)акрилат</p>	<p>^1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7.61-7.55 (m, 2H), 7.50 (d, $J = 8.8$ Гц, 1H), 7.42 (d, $J = 8.7$ Гц, 2H), 7.28 (d, $J = 2.1$ Гц, 1H), 6.98 – 6.87 (m, 2H), 6.71 (d, $J = 8.7$ Гц, 2H), 6.38 (d, $J = 16.0$ Гц, 1H), 3.77 (s, 3H), 2.24 (s, 3H). ^{13}C ЯМР (100 МГц, MeOD) δ 182.78, 169.15, 161.50, 160.27, 148.90, 145.52, 145.28, 142.40, 136.89, 132.55, 132.19, 130.85, 130.50, 126.82, 125.53, 125.13, 117.39, 117.09, 108.64, 52.09, 15.67.</p>

	<p>Метил(<i>E</i>)-3-(4-((6- гидрокси-2-(2- (трифторметил)бензоил) бензо[<i>b</i>]тиофен-3- ил)окси)фенил)акрилат</p>	<p>^1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7.58 (d, $J = 7.8$ Гц, 1H), 7.52 (d, $J = 16.0$ Гц, 1H), 7.43 (t, $J = 7.3$ Гц, 1H), 7.38 – 7.21 (m, 5H), 7.17 (d, $J = 8.8$ Гц, 1H), 6.80 (dd, $J = 8.8, 2.0$ Гц, 1H), 6.42 (d, $J = 8.7$ Гц, 2H), 6.30 (d, $J = 16.0$ Гц, 1H), 3.71 (s, 3H). ^{13}C ЯМР (100 МГц, MeOD) δ 188.88, 169.00, 160.87, 160.11, 150.85, 145.06, 143.97, 139.62 (q, $J = 1.9$ Гц), 132.62, 130.84, 130.65, 130.39, 128.51, 127.81 (q, $J = 32.0$ Гц), 127.29, 127.26 (q, $J = 4.5$ Гц), 126.13, 126.02, 125.02 (q, $J = 273.4$ Гц), 117.48, 117.42, 116.64, 109.01, 52.10. ^{19}F ЯМР (400 МГц, MeOD) δ -57.84.</p>
	<p>Метил(<i>E</i>)-3-(4-((2-(2,6- диметилбензоил)-6- гидроксибензо[<i>b</i>]тиофен- 3-ил)окси)фенил)акрилат</p>	<p>^1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7.57 (d, $J = 16.0$ Гц, 1H), 7.35 (d, $J = 8.7$ Гц, 2H), 7.30 – 7.24 (m, 2H), 7.03 (t, $J = 7.6$ Гц, 1H), 6.88 – 6.80 (m, 3H), 6.45 (d, $J = 8.7$ Гц, 2H), 6.36 (d, $J = 16.0$ Гц, 1H), 3.75 (s, 3H), 2.06 (s, 6H). ^{13}C ЯМР (100 МГц, MeOD) δ 194.05, 169.17, 160.99, 160.62, 150.45, 145.33, 143.89, 141.52, 134.80, 130.57, 130.30, 129.92, 128.47, 126.75, 125.99, 117.57, 117.27, 116.42, 109.04, 52.10, 19.34.</p>

Пример 1: Процедуры синтеза характерных соединений

(*E*)-3-(4-((2-(4-Фтор-2-метилбензоил)-6-гидроксибензо[*b*]тиофен-3-

ил)окси)фенил)акриловая кислота (соединение 1)

К раствору соединения I-6 (75 мг, 0,16 ммоль) в метаноле (2 мл) по каплям добавляли 10% раствор LiOH (2 мл). За реакцией наблюдали при помощи TLC и как только при помощи TLC отмечали расходование исходных веществ, реакцию гасили 1 н HCl/ледяной водой. После перемешивания в течение 10 минут смесь экстрагировали этилацетатом. Органические слои собирали и очищали методом C18 хроматографии (5%-60% этилметанола в воде) с получением 71 мг в виде белого порошка (99%). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7.58 (d, *J* = 16.0 Гц, 1H), 7.37 (d, *J* = 9.0 Гц, 1H), 7.28 (t, *J* = 8.8 Гц, 3H), 7.20 (dd, *J* = 8.5, 5.9 Гц, 1H), 7.00 (dd, *J* = 8.6, 2.3 Гц, 1H), 6.93 (dd, *J* = 9.0, 2.2 Гц, 1H), 6.81 (td, *J* = 8.3, 2.4 Гц, 1H), 6.55 (d, *J* = 8.7 Гц, 2H), 6.29 (d, *J* = 16.0 Гц, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.79 (s, 3H). ¹³C ЯМР (100 МГц, CDCl₃) δ 186.10, 167.53, 163.16 (d, *J* = 253.1 Гц), 161.27, 159.30, 148.85, 143.81, 142.73, 135.48 (d, *J* = 3.7 Гц), 132.49 (d, *J* = 10.6 Гц), 129.79 (d, *J* = 9.3 Гц), 129.56, 129.36, 127.18, 126.36, 124.83, 117.18 (d, *J* = 24.9 Гц), 116.91, 116.72, 115.45, 113.83 (d, *J* = 21.6 Гц), 105.22, 55.91, 51.82.

Соединения **2-8** и **11-22** получали аналогичной процедурой, используемой для синтеза соединения **1** с применением соответствующих исходных веществ. Характеристика этих соединений представлена ниже в таблице 1.

Соединение 9: 5-((6-Гидрокси-2-(2-метилбензоил)бензо[*b*]тиофен-3-ил)окси)-2-нафтойная кислота

Соединение **4** (100 мг, 0,21 ммоль) растворяли в 3 мл безводного дихлорметана при комнатной температуре в атмосфере аргона. Раствор охлаждали с применением бани с ледяной водой и по каплям добавляли BF₃•SMe₂ (1 мл, 4,2 ммоль). После перемешивания в течение 30 минут раствор оставляли нагреваться до 35°C. Реакционную смесь перемешивали до израсходования исходных веществ, как наблюдали при помощи TLC, а затем гасили насыщенным NaHCO₃/ледяной водой. Реакционную смесь экстрагировали этилацетатом и промывали солевым раствором. Органические экстракты объединяли, сушили над безводным

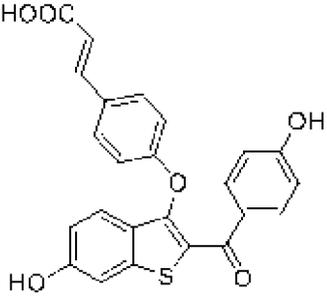
Na₂SO₄, концентрировали в вакууме и очищали методом флеш-хроматографии (5%-60% этилацетат в гексане) с получением 37 мг белого порошка (38%). ¹H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8.47 (s, 1H), 7.93 (d, *J* = 8.4 Гц, 1H), 7.72 (d, *J* = 8.9 Гц, 1H), 7.56 (d, *J* = 8.4 Гц, 1H), 7.40 (d, *J* = 8.8 Гц, 1H), 7.30 (d, *J* = 1.9 Гц, 1H), 7.28 – 7.08 (m, 2H), 7.01 (t, *J* = 7.4 Гц, 1H), 6.94 (d, *J* = 7.6 Гц, 1H), 6.88 (dd, *J* = 8.8, 2.1 Гц, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.74 (dd, *J* = 8.9, 2.4 Гц, 1H), 1.95 (s, 3H). ¹³C ЯМР (100 МГц, MeOD) δ 192.50, 169.84, 160.87, 159.24, 150.50, 143.78, 140.65, 137.54, 136.54, 132.21, 131.70, 131.42, 131.18, 130.09, 128.34, 128.08, 127.69, 127.38, 127.05, 126.27, 125.78, 118.69, 117.51, 110.58, 108.92, 19.19. ESI-HRMS (m/z): [M + H]⁺ рассчит. для C₂₇H₁₈O₅S: 455.0953; обнаружено 455.0939.

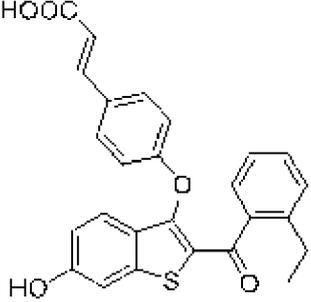
Соединение 10: 8-((6-Гидрокси-2-(2-метилбензоил)бензо[b]тиофен-3-ил)окси)хинолин-3-карбоновая кислота

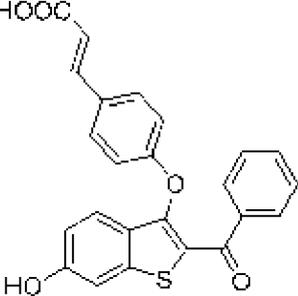
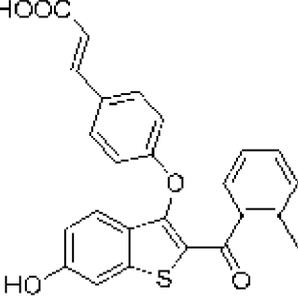
Соединение **24** получали процедурой для синтеза соединения **9** с получением 33 мг (57%). ¹H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 9.20 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 7.83 (d, *J* = 9.0 Гц, 1H), 7.44 (d, *J* = 8.8 Гц, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.27 – 7.13 (m, 2H), 7.04 – 6.81 (m, 5H), 1.97 (s, 3H). ¹³C ЯМР (100 МГц, MeOD с паром TFA) δ 192.08, 165.75, 162.47, 161.00, 151.79, 151.11, 149.43, 143.78, 140.53, 140.32, 136.47, 132.26, 131.43, 131.32, 128.29, 127.90, 126.64, 126.32, 125.56, 124.53, 119.98, 117.75, 110.96, 108.96, 19.21. ESI-HRMS (m/z): [M + H]⁺ рассчит. для C₂₆H₁₇NO₅S: 456.0906; обнаружено 456.0893.

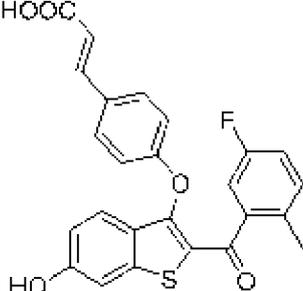
Таблица 1. Характеристика и биологические данные соединений 1–24

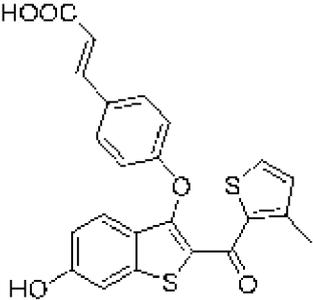
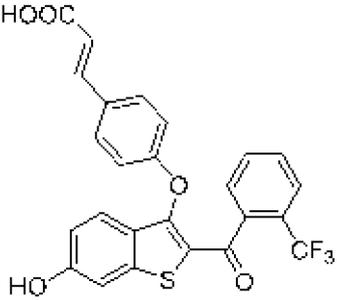
№ соед.	Структура	Название/физические данные	MCF-7:5C IC ₅₀ (нМ)	MCF-7WS8 IC ₅₀ (нМ)
1		¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 7.58 (d, <i>J</i> = 16.0 Гц, 1H), 7.37 (d, <i>J</i> = 9.0 Гц, 1H), 7.28 (t, <i>J</i> = 8.8 Гц, 3H), 7.20 (dd, <i>J</i> = 8.5, 5.9 Гц, 1H), 7.00 (dd, <i>J</i> = 8.6, 2.3 Гц, 1H), 6.93 (dd, <i>J</i> = 9.0, 2.2 Гц, 1H), 6.81 (td, <i>J</i> = 8.3, 2.4 Гц,	1,0 +/- 0,05	0,4 +/- 0,07

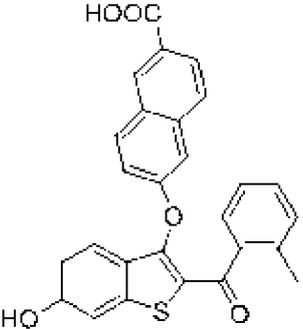
№ соед.	Структура	Название/физические данные	MCF-7:5C IC ₅₀ (нМ)	MCF-7WS8 IC ₅₀ (нМ)
		<p>1H), 6.55 (d, $J = 8.7$ Гц, 2H), 6.29 (d, $J = 16.0$ Гц, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.79 (s, 3H). ¹³C ЯМР (100 МГц, CDCl₃) δ 186.10, 167.53, 163.16 (d, $J = 253.1$ Гц), 161.27, 159.30, 148.85, 143.81, 142.73, 135.48 (d, $J = 3.7$ Гц), 132.49 (d, $J = 10.6$ Гц), 129.79 (d, $J = 9.3$ Гц), 129.56, 129.36, 127.18, 126.36, 124.83, 117.18 (d, $J = 24.9$ Гц), 116.91, 116.72, 115.45, 113.83 (d, $J = 21.6$ Гц), 105.22, 55.91, 51.82.</p>		
2		<p>(<i>E</i>)-3-(4-((6-Гидрокси-2-(4-гидроксибензоил)бензо[<i>b</i>]тиофен-3-ил)окси)фенил)акриловая кислота</p> <p>¹H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7.61 (d, $J = 8.7$ Гц, 2H), 7.55 (d, $J = 16.0$ Гц, 1H), 7.43 (d, $J = 8.8$ Гц, 1H), 7.39 (d, $J = 8.7$ Гц, 2H), 7.26 (d, $J = 2.1$ Гц, 1H), 6.92 (dd, $J = 8.8, 2.1$ Гц, 1H), 6.74 (d, $J = 8.7$ Гц, 2H), 6.67 (d, $J = 8.7$ Гц, 2H), 6.31 (d, $J = 16.0$ Гц, 1H).</p> <p>¹³C ЯМР (100 МГц, MeOD) δ 189.36, 170.39, 163.61, 161.20, 160.04, 148.16, 145.39, 142.57,</p>	3,9 +/- 0,06 (54% E _{max})	Без ингибирования

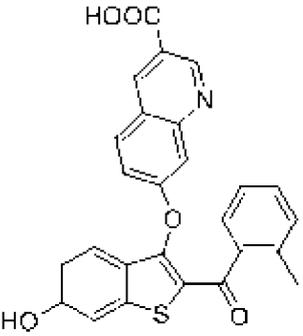
№ соед.	Структура	Название/физические данные	MCF-7:5C IC ₅₀ (нМ)	MCF-7WS8 IC ₅₀ (нМ)
		132.95, 130.77, 130.74, 130.42, 126.91, 125.84, 125.15, 118.03, 117.20, 117.05, 115.87, 108.68. 24		
3		<p>(<i>E</i>)-3-(4-((2-(2-Этилбензоил)-6-гидроксибензо[<i>b</i>]тиофен-3-ил)окси)фенил)акриловая кислота</p> <p>¹H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7.55 (d, <i>J</i> = 16.0 Гц, 1H), 7.42 – 7.26 (m, 5H), 7.24 (d, <i>J</i> = 7.6 Гц, 1H), 7.15 (d, <i>J</i> = 7.7 Гц, 1H), 7.07 (t, <i>J</i> = 7.5 Гц, 1H), 6.88 (dd, <i>J</i> = 8.8, 2.1 Гц, 1H), 6.47 (d, <i>J</i> = 8.7 Гц, 2H), 6.32 (d, <i>J</i> = 16.0 Гц, 1H), 2.47 (q, <i>J</i> = 7.6 Гц, 2H), 1.02 (t, <i>J</i> = 7.6 Гц, 3H). ¹³C ЯМР (101 МГц, MeOD) δ 192.52, 170.42, 160.94, 160.82, 150.26, 145.35, 143.68, 142.88, 140.37, 131.31, 130.64, 130.43, 129.91, 128.29, 127.98, 126.92, 126.31, 125.81, 118.08, 117.47, 116.67, 108.91, 27.10, 15.95.</p>	1,2 +/- 0,04	0,9 +/- 0,04

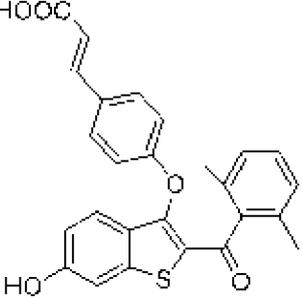
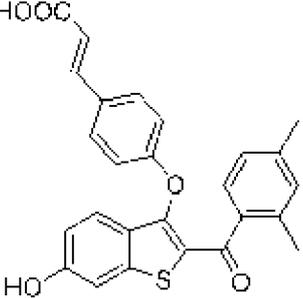
№ соед.	Структура	Название/физические данные	MCF-7:5C IC ₅₀ (нМ)	MCF-7WS8 IC ₅₀ (нМ)
4		<p>(<i>E</i>)-3-(4-((2-Бензоил-6-гидроксибензо[<i>b</i>]тиофен-3-ил)окси)фенил)акриловая кислота</p> <p>¹H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7.66 – 7.58 (m, 2H), 7.55 (d, <i>J</i> = 16.0 Гц, 1H), 7.50 (d, <i>J</i> = 7.4 Гц, 1H), 7.43-7.34 (m, 5H), 7.28 (d, <i>J</i> = 2.0 Гц, 1H), 6.92 (dd, <i>J</i> = 8.8, 2.1 Гц, 1H), 6.61 (d, <i>J</i> = 8.8 Гц, 2H), 6.32 (d, <i>J</i> = 16.0 Гц, 1H).</p> <p>¹³C ЯМР (100 МГц, MeOD) δ 190.76, 170.39, 161.08, 160.51, 149.38, 145.33, 143.23, 139.90, 133.38, 130.77, 130.47, 129.70, 129.13, 126.82, 125.95, 125.55, 118.13, 117.38, 116.96, 108.75</p>	13 +/- 0,08	2,2 +/- 0,1
5		<p>(<i>E</i>)-3-(4-((6-Гидрокси-2-(2-метилбензоил)бензо[<i>b</i>]тиофен-3-ил)окси)фенил)акриловая кислота</p> <p>¹H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7.54 (d, <i>J</i> = 16.0 Гц, 1H), 7.32 (dd, <i>J</i> = 8.7, 6.0 Гц, 3H), 7.28 – 7.2 (m, 3H), 7.06 – 7.03 (m, 2H), 6.87 (dd, <i>J</i> = 8.8, 2.0 Гц, 1H), 6.44 (d, <i>J</i> = 8.7 Гц, 2H), 6.30 (d, <i>J</i> = 16.0 Гц, 1H), 2.07 (s, 3H).</p>	1,3 +/- ,06	0,9 +/- ,09

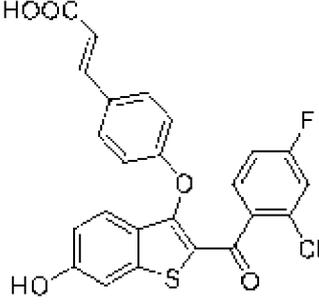
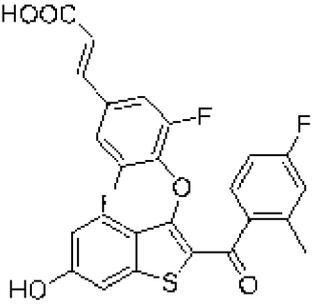
№ соед.	Структура	Название/физические данные	MCF-7:5C IC ₅₀ (нМ)	MCF-7WS8 IC ₅₀ (нМ)
		¹³ C ЯМР (100 МГц, MeOD) δ 192.43, 170.39, 161.05, 160.78, 150.29, 145.35, 143.66, 140.66, 136.53, 131.49, 131.22, 130.61, 130.37, 128.35, 127.64, 126.93, 126.29, 125.73, 118.02, 117.47, 116.54, 108.90, 19.32.		
6		<p>(<i>E</i>)-3-(4-((2-(5-Фтор-2-метилбензоил)-6-гидроксибензо[<i>b</i>]тиофен-3-ил)окси)фенил)акриловая кислота</p> <p>¹H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7.56 (d, <i>J</i> = 16.0 Гц, 1H), 7.41-7.34 (m, 3H), 7.27 (d, <i>J</i> = 2.0 Гц, 1H), 7.10-7.06 (m, 1H), 7.02 – 6.93 (m, 2H), 6.89 (dd, <i>J</i> = 8.9, 2.1 Гц, 1H), 6.53 (d, <i>J</i> = 8.8 Гц, 2H), 6.33 (d, <i>J</i> = 16.0 Гц, 1H), 2.08 (s, 3H). ¹³C ЯМР (100 МГц, MeOD) δ 190.69, 170.37, 161.92 (d, <i>J</i> = 244.8 Гц), 161.03, 160.90, 150.60, 145.27, 143.95, 142.21 (d, <i>J</i> = 6.5 Гц), 133.18 (d, <i>J</i> = 7.5 Гц), 132.15 (d, <i>J</i> = 3.4 Гц), 130.74, 130.62, 127.31, 126.78, 125.88, 118.21, 117.63 (d, <i>J</i> = 21.3 Гц), 117.59, 116.48, 114.82</p>	4,7 +/-0,04	0,7 +/- 0,3

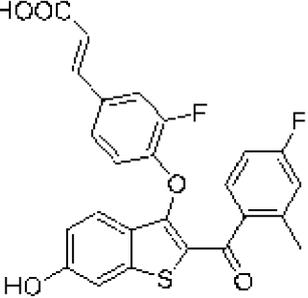
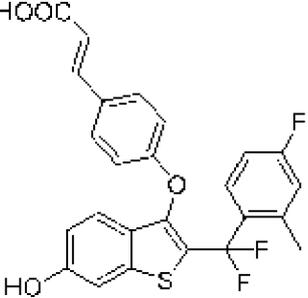
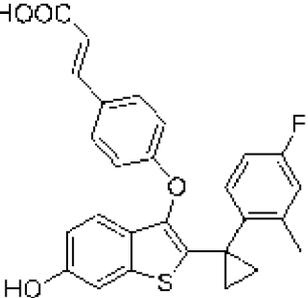
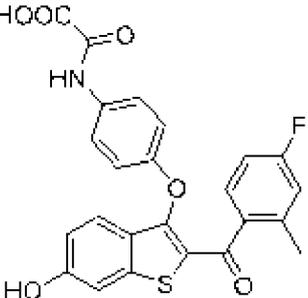
№ соед.	Структура	Название/физические данные	MCF-7:5C IC ₅₀ (нМ)	MCF-7WS8 IC ₅₀ (нМ)
		(d, $J = 23.3$ Гц), 108.93, 18.48.		
7		<p>(<i>E</i>)-3-(4-((6-Гидрокси-2-(3-метилтиофен-2-карбонил)бензо[<i>b</i>]тиофен-3-ил)окси)фенил)акриловая кислота</p> <p>¹H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7.59 – 7.51 (m, 2H), 7.49 (d, $J = 8.8$ Гц, 1H), 7.40 (d, $J = 8.7$ Гц, 2H), 7.26 (d, $J = 2.1$ Гц, 1H), 6.93 (dd, $J = 8.8, 2.1$ Гц, 1H), 6.90 (d, $J = 4.9$ Гц, 1H), 6.70 (d, $J = 8.7$ Гц, 2H), 6.32 (d, $J = 16.0$ Гц, 1H), 2.23 (s, 3H). ¹³C ЯМР (100 МГц, MeOD) δ 182.84, 170.46, 161.42, 160.27, 148.95, 145.51, 145.27, 142.41, 136.91, 132.55, 132.20, 130.78, 130.65, 126.84, 125.52, 125.14, 118.24, 117.38, 117.08, 108.63, 15.66.</p>	12,5 +/- 0,01	2,8 +/- 0,16
8		<p>(<i>E</i>)-3-(4-((6-Гидрокси-2-(2-(трифторметил)бензоил)бензо[<i>b</i>]тиофен-3-ил)окси)фенил)акриловая кислота</p> <p>¹H ЯМР (400 МГц, Ацетон) δ 7.69 (d, $J = 7.9$ Гц, 1H), 7.62 – 7.53 (m, 2H), 7.53 – 7.46 (m, 4H), 7.45 (d, $J = 1.9$ Гц, 1H),</p>	2,7 +/- 0,11 (61% E _{max})	1,2 +/- 0,08 (65% E _{max})

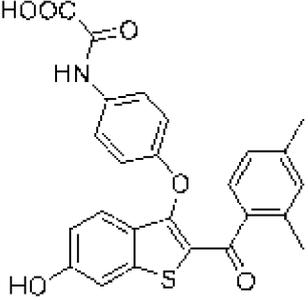
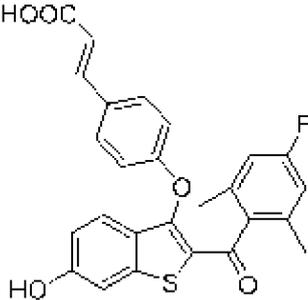
№ соед.	Структура	Название/физические данные	MCF-7:5C IC ₅₀ (нМ)	MCF-7WS8 IC ₅₀ (нМ)
		7.31 (d, $J = 8.8$ Гц, 1H), 6.97 (dd, $J = 8.9, 2.1$ Гц, 1H), 6.57 (d, $J = 8.8$ Гц, 2H), 6.39 (d, $J = 16.0$ Гц, 1H). ¹³ C ЯМР (100 МГц, Ацетон) ¹³ C ЯМР (101 МГц, CDCl ₃) δ 187.60, 167.78, 160.17, 159.68, 149.95, 144.51, 143.23, 139.58, 132.63, 130.73, 130.49, 130.33, 128.38, 127.45, 127.24 (q, $J = 31.9$ Гц), 127.11 (q, $J = 4.6$ Гц), 126.14, 125.91, 124.85 (q, $J = 273.3$ Гц), 118.10, 117.32, 116.51, 109.12.		
9		¹ H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8.47 (s, 1H), 7.93 (d, $J = 8.4$ Гц, 1H), 7.72 (d, $J = 8.9$ Гц, 1H), 7.56 (d, $J = 8.4$ Гц, 1H), 7.40 (d, $J = 8.8$ Гц, 1H), 7.30 (d, $J = 1.9$ Гц, 1H), 7.28 – 7.08 (m, 2H), 7.01 (t, $J = 7.4$ Гц, 1H), 6.94 (d, $J = 7.6$ Гц, 1H), 6.88 (dd, $J = 8.8, 2.1$ Гц, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.74 (dd, $J = 8.9, 2.4$ Гц, 1H), 1.95 (s, 3H). ¹³ C ЯМР (100 МГц, MeOD) δ 192.50, 169.84, 160.87, 159.24, 150.50, 143.78, 140.65, 137.54, 136.54, 132.21, 131.70, 131.42, 131.18, 130.09, 128.34,	4,8 +/- 0,06	2,4 +/- 0,12

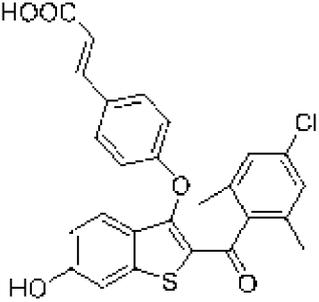
№ соед.	Структура	Название/физические данные	MCF-7:5C IC ₅₀ (нМ)	MCF-7WS8 IC ₅₀ (нМ)
		128.08, 127.69, 127.38, 127.05, 126.27, 125.78, 118.69, 117.51, 110.58, 108.92, 19.19. ESI-HRMS (m/z): [M + H] ⁺ рассчит. для C ₂₇ H ₁₈ O ₅ S: 455.0953; обнаружено 455.0939.		
10		¹ H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 9.20 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 7.83 (d, <i>J</i> = 9.0 Гц, 1H), 7.44 (d, <i>J</i> = 8.8 Гц, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.27 – 7.13 (m, 2H), 7.04 – 6.81 (m, 5H), 1.97 (s, 3H). ¹³ C ЯМР (100 МГц, MeOD с паром TFA) δ 192.08, 165.75, 162.47, 161.00, 151.79, 151.11, 149.43, 143.78, 140.53, 140.32, 136.47, 132.26, 131.43, 131.32, 128.29, 127.90, 126.64, 126.32, 125.56, 124.53, 119.98, 117.75, 110.96, 108.96, 19.21. ESI-HRMS (m/z): [M + H] ⁺ рассчит. для C ₂₆ H ₁₇ NO ₅ S: 456.0906; обнаружено 456.0893	32,3 +/- 0,19 (52% E _{max})	Без ингибирования

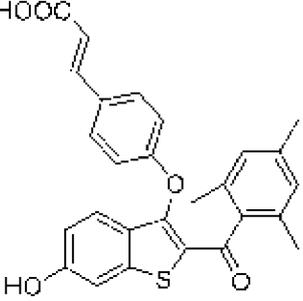
№ соед.	Структура	Название/физические данные	MCF-7:5C IC ₅₀ (нМ)	MCF-7WS8 IC ₅₀ (нМ)
11		<p>(<i>E</i>)-3-(4-((2-(2,6- Диметилбензоил)-6- гидроксибензо[b]тиофен-3- ил)окси)фенил)акриловая кислота</p> <p>¹H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7.55 (d, <i>J</i> = 16.0 Гц, 1H), 7.32 (d, <i>J</i> = 8.7 Гц, 2H), 7.27 – 7.19 (m, 2H), 7.01 (t, <i>J</i> = 7.6 Гц, 1H), 6.87 – 6.77 (m, 3H), 6.43 (d, <i>J</i> = 8.6 Гц, 2H), 6.31 (d, <i>J</i> = 16.0 Гц, 1H), 2.04 (s, 6H). ¹³C ЯМР (100 МГц, MeOD) δ 194.06, 170.40, 160.93, 160.50, 150.47, 145.38, 143.86, 141.47, 134.76, 130.48, 130.35, 129.90, 128.44, 126.74, 125.99, 117.97, 117.55, 116.38, 109.04, 19.35.</p>	0,5 +/- 0,04	0,1 +/- 0,07
12		<p>(<i>E</i>)-3-(4-((2-(2,4- Диметилбензоил)-6- гидроксибензо[b]тиофен-3- ил)окси)фенил)акриловая кислота</p> <p>¹H ЯМР (400 МГц, Ацетон) δ 7.58 (d, <i>J</i> = 16.0 Гц, 1H), 7.50 – 7.38 (m, 4H), 7.25 (d, <i>J</i> = 7.7 Гц, 1H), 7.01 (dd, <i>J</i> = 8.8, 2.1 Гц, 1H)), 6.96 – 6.86 (m, 2H), 6.57</p>	0,4 +/- 0,04	0,1 +/- 0,08

№ соед.	Структура	Название/физические данные	MCF-7:5C IC ₅₀ (нМ)	MCF-7WS8 IC ₅₀ (нМ)
		(d, $J = 8.7$ Гц, 2H), 6.38 (d, $J = 16.0$ Гц, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.07 (s, 3H). ¹³ C ЯМР (100 МГц, Ацетон) δ 190.44, 167.80, 160.72, 159.80, 148.66, 144.67, 142.52, 141.14, 137.47, 136.47, 131.96, 130.35, 130.01, 128.72, 127.86, 126.99, 126.55, 125.39, 117.81, 117.15, 116.34, 108.90, 21.31, 19.33.		
13		(E)-3-(4-((2-(2-Хлор-4-фторбензоил)-6-гидроксибензо[b]тиофен-3-ил)окси)фенил)акриловая кислота LC-MS M/Z (M-H) ⁻ : 467.9	2,2 +/- 0,12	0,4 +/- 0,13
14		(E)-3-(3,5-Дифтор-4-((2-(4-фтор-2-метилбензоил)-6-гидроксибензо[b]тиофен-3-ил)окси)фенил)акриловая кислота LC-MS M/Z (M-H) ⁻ : 483.4	>10	>10

№ соед.	Структура	Название/физические данные	MCF-7:5C IC ₅₀ (нМ)	MCF-7WS8 IC ₅₀ (нМ)
15		<p>(<i>E</i>)-3-(3-Фтор-4-((2-(4-фтор-2-метилбензоил)-6-гидроксибензо[<i>b</i>]тиофен-3-ил)окси)фенил)акриловая кислота</p> <p>LC-MS M/Z (M-H): 465.4</p>	<10	<10
16		<p>(<i>E</i>)-3-(4-((2-(Дифтор(4-фтор-2-метилфенил)метил)-6-гидроксибензо[<i>b</i>]тиофен-3-ил)окси)фенил)акриловая кислота</p> <p>LC-MS M/Z (M-H): 469.5</p>	<100	<100
17		<p>(<i>E</i>)-3-(4-((2-(1-(4-Фтор-2-метилфенил)циклопропил)-6-гидроксибензо[<i>b</i>]тиофен-3-ил)окси)фенил)акриловая кислота</p> <p>LC-MS M/Z (M-H): 459.5</p>	<100	<100
18		<p>2-((4-((2-(4-Фтор-2-метилбензоил)-6-гидроксибензо[<i>b</i>]тиофен-3-ил)окси)фенил)амино)-2-оксоуксусная кислота</p> <p>¹H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7.46 (d, <i>J</i> = 8.3 Гц, 2H), 7.38 – 7.27 (m, 2H), 7.24 (s, 1H), 6.90 – 6.77 (m, 3H), 6.46 (d, <i>J</i> = 8.2 Гц,</p>	1.7 +/- 0.07 (64% E _{max})	Без ингибирования

№ соед.	Структура	Название/физические данные	MCF-7:5C IC ₅₀ (нМ)	MCF-7WS8 IC ₅₀ (нМ)
		2H), 2.11 (s, 3H). ¹³ C ЯМР (100 МГц, MeOD) δ 191.26, 164.87 (d, J = 248.6 Гц), 160.76, 156.78, 150.82, 143.70, 140.40 (d, J = 8.6 Гц), 136.90, 136.87, 133.35, 131.10 (d, J = 9.1 Гц), 127.30, 127.03, 125.84, 123.09, 118.11 (d, J = 21.7 Гц), 117.38, 116.16, 113.05 (d, J = 21.9 Гц), 108.85, 19.46.		
19		2-((4-((2-(2,4-Диметилбензоил)-6-гидроксибензо[b]тиофен-3-ил)окси)фенил)амино)-2-оксоуксусная кислота LC-MS M/Z (M-H): 460.1	>10	Без ингибирования
20		(E)-3-(4-((2-(4-Фтор-2,6-диметилбензоил)-6-гидроксибензо[b]тиофен-3-ил)окси)фенил)акриловая кислота ¹ H ЯМР (400 МГц, Ацетон-d ₆) δ 7.60 (d, J = 16.0 Гц, 1H), 7.51 (d, J = 8.7 Гц, 2H), 7.44 (d, J = 1.7 Гц, 1H), 7.37 (d, J = 8.8 Гц, 1H), 6.99 (dd, J = 8.8, 1.9 Гц, 1H), 6.66 (d, J = 9.8 Гц, 2H), 6.60 (d, J = 8.6 Гц, 2H), 6.40 (d,	0,4 +/- 0,03	<0,1

№ соед.	Структура	Название/физические данные	MCF-7:5C IC ₅₀ (нМ)	MCF-7WS8 IC ₅₀ (нМ)
		<p>$J = 16.0$ Гц, 1H), 2.10 (s, 6H). ¹³C ЯМР (100 МГц, Ацетон-<i>d</i>6) δ 191.13, 167.89, 163.21 (d, $J = 244.9$ Гц), 160.08, 149.15, 144.65, 142.99, 137.66, 137.58 (d, $J = 8.8$ Гц), 130.34, 130.13, 128.63, 126.65, 125.79, 117.89, 117.34, 115.99, 114.64 (d, $J = 21.5$ Гц), 109.12, 19.34, 19.32.</p>		
21		<p>(<i>E</i>)-3-(4-((2-(4-Хлор-2,6-диметилбензоил)-6-гидроксибензо[<i>b</i>]тиофен-3-ил)окси)фенил)акриловая кислота</p> <p>¹H ЯМР (400 МГц, Ацетон-<i>d</i>6) δ 7.60 (d, $J = 16.0$ Гц, 1H), 7.51 (d, $J = 8.6$ Гц, 2H), 7.45 (d, $J = 1.7$ Гц, 1H), 7.39 (d, $J = 8.8$ Гц, 1H), 7.00 (dd, $J = 8.8, 1.9$ Гц, 1H), 6.91 (s, 2H), 6.58 (d, $J = 8.6$ Гц, 2H), 6.40 (d, $J = 16.0$ Гц, 1H), 2.09 (s, 6H). ¹³C ЯМР (100 МГц, Ацетон-<i>d</i>6) δ 190.91, 167.77, 160.17, 160.00, 149.30, 144.62, 143.07, 139.99, 136.85, 134.53, 130.26, 130.17, 128.40, 127.88, 126.67, 125.82, 117.94, 117.38, 115.91, 109.13, 19.12.</p>	0,3 +/- 0,04	<0,1

№ соед.	Структура	Название/физические данные	MCF-7:5C IC ₅₀ (нМ)	MCF-7WS8 IC ₅₀ (нМ)
22		<p>(<i>E</i>)-3-(4-((6-Гидрокси-2-(2,4,6-триметилбензоил)бензо[<i>b</i>]тиофен-3-ил)окси)фенил)акриловая кислота</p> <p>¹H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7.55 (d, <i>J</i> = 15.9 Гц, 1H), 7.34 (d, <i>J</i> = 8.7 Гц, 2H), 7.29 (d, <i>J</i> = 8.9 Гц, 1H), 7.26 (d, <i>J</i> = 1.9 Гц, 1H), 6.86 (dd, <i>J</i> = 8.8, 2.1 Гц, 1H), 6.63 (s, 2H), 6.44 (d, <i>J</i> = 8.6 Гц, 2H), 6.32 (d, <i>J</i> = 15.9 Гц, 1H), 2.18 (s, 3H), 2.01 (s, 6H). ¹³C ЯМР (100 МГц, MeOD) δ 194.48, 160.95, 160.62, 150.30, 145.28, 143.76, 139.89, 138.64, 134.74, 130.39, 130.27, 129.13, 128.72, 126.95, 125.91, 118.20, 117.55, 116.26, 109.00, 21.13, 19.30.</p>	0,5 +/- 0,03	<0,1

Анализы

Жизнеспособность клеток MCF7:WS8 и жизнеспособность клеток MCF7:5C (резистентных к тамоксифену)

Содержание ДНК в клетках определяли, как описано ранее, при помощи флуоресцентного набора для количественного определения ДНК (№ по кат. 170-2480; Bio-Rad Laboratories, Геркулес, Калифорния). Вкратце, пять тысяч клеток помещали на лунку в 96-луночные планшеты и обработку указанными концентрациями начинали в одно и то же время в каждой лунке. На 4-й или 6-й день, в случае MCF7:WS8 или MCF7:5C соответственно, клетки в планшетах лизировали и замораживали при -80 °С. Для измерения

общей ДНК в каждой лунке планшеты размораживали до комнатной температуры, инкубировали с красителем Hoechst и тщательно смешивали. Флуоресценцию измеряли при помощи гибридного многорежимного микропланшетного ридера Synergy H4. Для каждого анализа использовали шесть параллельных лунок и по меньшей мере проводили три независимых эксперимента.

Жизнеспособность клеток 3D сфероидов

Сфероиды высевали при концентрации 1000 клеток на лунку в 96-луночном прозрачном круглодонном микропланшете черного цвета Corning® со сверхнизким прикреплением сфероидов и выращивали в отсутствие обработки в течение 48 часов. 100 мкл среды удаляли из каждой лунки и добавляли 100 мкл 2X концентрации обработки. Эту процедуру повторяли через каждые 2-3 дня в течение 12 дней. Анализ выполняли на 15-й день после посева. Протокол анализа на жизнеспособность 3D клеток CellTiter-Glo® применяли для определения ингибирования роста сфероидов. Планшеты и реагент нагревали до комнатной температуры в течение 30 минут. В течение этого времени сфероиды промывали PBS 2 раза, удаляя 100 мкл среды и замещая ее PBS. 100 мкл из каждой лунки затем удаляли и замещали 100 мкл 3D реагента CellTiter-Glo®, а сфероиды разрушали при помощи пипетирования. Планшеты помещали в шейкер на 5 минут до приведения в равновесие в темноте в течение 25 минут. 125 мкл из каждой лунки затем переносили в 96-луночный планшет белого цвета перед фиксацией люминесценции.

Вестерн-блоттинг

Цельноклеточные экстракты культивируемых клеток готовили в буфере для лизиса (200 ммоль/л Tris, 1% Triton X-100, 5 ммоль/л EDTA) с коктейлем из ингибиторов протеаз и фосфатаз (1:50, оба от Sigma-Aldrich) после соскабливания из планшетов для культивирования. Концентрацию белка измеряли при помощи метода Брэдфорда (Bio-Rad). Белки отделяли в условиях денатурации и блотировали на микроцеллюлозную мембрану (Bio-Rad) при помощи влажной системы переноса (Bio-Rad). Изображения блотов получали на системе Bio-Rad ChemiDoc после инкубации с раствором люминола SuperSignal West Dura (Thermo Fisher Scientific).

Результаты вышеизложенного представлены на фиг. 1-4 и в таблице 2.

Таблица 2

IC₅₀ блокировки ER на основе экспериментов с применением анализа In-Cell

Western

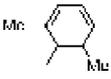
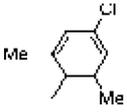
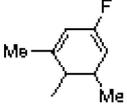
Соединение	IC ₅₀ (нМ)
1	0,7
3	1,2
4	5,0
5	1,1
6	1,1
7	4,6

Выбор соединений по настоящему изобретению далее характеризовали по их разрушению эстрогеновых рецепторов, эффективности связывания с эстрогеновыми рецепторами и нигибированию 3D сфероидного роста.

Таблица 3

Разрушение ER α , антагонизм передачи сигналов посредством E₂, относительная аффинность связывания с ER α и ингибирование роста ER⁺ клеток, культивируемых в 3D сфероидах

Соединения	R ₁	ER α ICW EC ₅₀ (нМ) ^a	ERE- люцифераза IC ₅₀ (нМ) ^b	% роста сфероидов MCF-7:ws8 3D отношению к основе) ^c	K _i связывания с ER α (нМ) ^d	RBA % (по отношению к E ₂) ^e
GDN-0810		0,8 ± 0,07	11,1 ± 0,14	15 ± 3,00	0,37 ± 0,1	53,4 ± 15,0
5		1,1 ± 0,05	16,7 ± 0,07	12 ± 0,02	1,29 ± 0,4	15,5 ± 4,2
1		0,71 ± 0,05	8,8 ± 0,11	3,3 ± 0,01	0,65 ± 0,2	30,6 ± 8,7

12		0,92 ± 4,5 ± 0,07 0,05	12 ± 0,01	0,50 ± 0,1	40,3 ± 4,8
11		0,65 ± 4,2 ± 0,05 0,06	14 ± 1,00	2,0 ± 0,2	9,8 ± 0,7
21		0,07 ± 2,4 ± 0,10 0,13	1,3 ± 0,01	0,57 ± 0,1	34,8 ± 6,2
20		0,24 ± 3,1 ± 0,07 0,16	2,1 ± 0,01	0,73 ± 0,2	27,5 ± 7,0

^aСила индукции разрушения ER, измеряемая при 10 концентрациях при помощи анализов In-Cell Western (ICW). ^bСила антагонизма ERE-люциферазного репортера. ^cИнгибирование роста сфероидов после обработки SERD (100 нМ), экспрессируемое в виде % роста от контроля основой DMSO. Данные представлены в виде среднего и s.e.m. ^dАффинности связывания, рассчитываемые по формуле: $Ki = (Kd[\text{эстрадиол}]/RBA) \cdot 100$, где Kd для эстрадиола составляет 0,2 нМ. ^eЗначения относительной аффинности связывания (RBA), определяемые при помощи анализов смещения радиолигандов, выражаемые в виде $IC_{50} \text{ эстрадиола} / IC_{50} \text{ соединения} \times 100$ (RBA, эстрадиол = 100%).

РК у мыши и данные, полученные на животных

Концентрации в плазме соединений **1**, **5**, **11**, **12**, **20** и **21**, через 0,5 часа и 4 часа (100 мг/кг в 0,5% СМС суспензии, пероральное введение) измеряли для отбора BT-SERD для исследования в модели у мыши эктопического ксенотрансплантата эндокринно-резистентного ER+ рака молочной железы (таблица 4). Биодоступность при пероральном введении соединений **20** и **21** дополнительно изучали при помощи измерения концентраций в плазме в несколько временных точек. Применение модели ксенотрансплантата MCF-7:TAM1 продолжали в течение 5,5 недель до лечения и проводили рандомизацию на шесть групп обработки со средней площадью опухоли 0,325 см². Тамоксифен (100 мг/кг) не оказывал никакого эффекта, указывая на предполагаемую резистентность этого туморогенного TR рака молочной железы к тамоксифену. GDN-0810 в дозе 100 мг/кг, применяемое ранее в литературе, вызывало регрессию размера опухоли на 21% на 23-й день после лечения. Соединение **12** (100 мг/кг) также вызывало регрессию опухоли, аналогичную GDN-0810 (26,7% снижения площади опухоли на 20-й день), в то время как соединение **21**

характеризовалось наиболее высокой эффективностью регрессии опухоли (49% снижение) в дозе 100 мг/кг. Регрессия была дозозависимой для соединения **21**: при 30 мг/кг средняя площадь опухоли снижалась на 27%. Инъекция опухолевых клеток в жировые подушки молочных желез голых мышей приводила к появлению отчетливых опухолей молочных желез, давая возможность оценки индивидуального противоопухолевого ответа, а также демонстрируя эффективность SERD соединения **21**. Во время исследования на животных снижения массы тела не наблюдали.

Таблица 4

Концентрация в плазме бензотиофеновых аналогов после перорального введения

Соединение/Время	1 (нМ)	11 (нМ)	12 (нМ)	5 (нМ)	21 (нМ)	20 (нМ)
0,5 ч	1238	1006	3874	5575	10183	9723
4 ч	145	0,5	432	47	858	164

^aВсе соединения вводили при помощи желудочного зонда при 100 мг/кг в PEG400/PVP/TW80/CMC в воде, 9:0,5:0,5:90. Данные представляют собой среднюю концентрацию в плазме у трех мышей через 0,5 ч и 4 ч.

Эксперименты на животных

Опухоли MCF-7: Tam1 выращивали у бестимусных голых мышей после овариэктомии в возрасте 4-6 недель (Harlan Laboratories) и E2 вводили при помощи силикатных капсул (1,0 см), имплантированных подкожно между лопатками, как описано ранее. Соединение вводили в дозе 100 мг/кг или 30 мг/кг ежедневно в течение 3,5 недель в составе, содержащем раствор 0,5% CMC: PEG-400: Tween-80: PVP (90: 9: 0,5: 0,5). Площадь поперечных срезов опухолей определяли еженедельно при помощи штангенциркулей с нониусами и рассчитывали при помощи формулы $(\text{длина}/2) \times (\text{ширина}/2) \times \pi$. Среднюю площадь опухоли отмечали на графике в зависимости от времени (в неделях) для контроля опухолевого роста.

Клеточные линии и условия культивирования

MCF-7: WS8 представляли собой гормональнозависимые клоны клеток рака молочной железы человека, поддерживаемые в среде фенолового красного RPMI-1640 с добавлением 10% FBS при 37°C, 5% CO₂, которую описали ранее. Клетки MCF-7: 5C поддерживали в не содержащей фенолового красного среде RPMI 1640 с добавлением 10% фетальной бычьей

сыворотки, обработанной углем и декстраном, при 37 °C, 5% CO₂, как описано ранее. Клетки MCF-7:5C выступали в роли резистентных к AI клеток и получали из клеток MCF-7:WS8 в результате длительной эстрогеновой депривации.

Анализ клеточного роста

Клетки выращивали в не содержащих фенолового красного средах в течение 2 дней до каждого эксперимента. В день эксперимента клетки высевали в 96-луночный планшет при плотности 5000 клеток/лунку и обрабатывали либо 0,1% (v/v) DMSO, 1 нМ E₂, либо соединениями, приготовленными в не содержащих фенолового красного средах. Все соединения растворяли в DMSO и добавляли к среде до конечного разведения 1:1000. Содержание ДНК определяли на 5-й день (WS8) или 6-й день (5C) при помощи красителя Hoechst 33258. Флуоресцентные сигналы считывали при помощи Synergy H4 (BioTek).

Анализ In-Cell Western

Клетки MCF-7:WS8 содержали в обедненной среде 2 дня и 2,0 × 10⁴/лунку клеток высевали в 96-луночные планшеты черного цвета с прозрачным дном на 48 часов перед добавлением соединений на 24 часа. Фиксацию, выявление ESR1 (sc-8002) и анализ выполняли согласно протоколу изготовителя LI-COR при помощи наборов для анализа In-Cell Western™ и системы визуализации инфракрасного излучения LI-COR ODYSSEY. Данные нормализовали по отношению к красителю CellTag 700.

Анализ роста 3D сфероидов

Сфероиды высевали по 1000 клеток/лунка в 96-луночных прозрачных круглодонных микропланшетах черного цвета Corning® со сверхнизким прикреплением сфероидов и выращивали в отсутствие обработки в течение 24 часов. Затем сфероиды обрабатывали при помощи 2× сред для обработки после удаления 100 мкл среды из каждой лунки. Обработку повторяли через каждые 2-3 дня в течение 14 дней. Протокол анализа на жизнеспособность 3D клеток CellTiter-Glo® применяли для определения ингибирования роста сфероидов. На 15-й день планшеты со сфероидами и реагент (3D реагент CellTiter-Glo®) доводили до комнатной температуры в течение 30 минут. В течение этого времени сфероиды промывали PBS, удаляя 100 мкл среды и замещая ее PBS. 100 мкл из каждой лунки затем удаляли и замещали 100 мкл реагента, а сфероиды разрушали при помощи пипетирования. Затем планшеты помещали в шейкер на 5 минут до приведения в равновесие в темноте в течение 25

минут. 125 мкл из каждой лунки затем переносили в 96-луночный планшет белого цвета перед фиксацией люминесценции при помощи пустой лунки для каждого фонового считывания.

Исследования по аффинности связывания

Аффинности связывания также определяли при помощи анализа конкурентного радиометрического связывания с применением 2 нМ [³H]эстрадиола в качестве метки (PerkinElmer, Уолтем, Массачусетс) и полноразмерного очищенного ER α человека (Pan Vera/Invitrogen, Карлсбад, Калифорния), как описано ранее. Значения RBA рассчитывали при помощи следующего уравнения: IC₅₀ эстрадиола/IC₅₀ соединения \times 100.

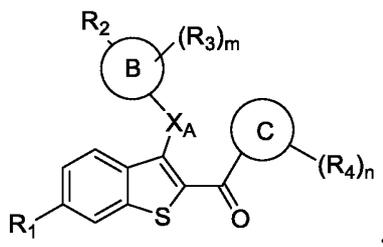
Анализ люциферазы с эстроген-активным элементом (ERE) в клетках MCF-7.

Клетки MCF-7:WS8 содержали в обедненной среде 3 дня до обработки. Клетки высевали с плотностью 2×10^4 клеток/лунку в 96-луночных планшетах и котрансфицировали 5 мкг плазмиды с рERE-люциферазой на планшет, которая содержала три копии ERE A2 вителлогенина *Xenopus laevis* перед люциферазой светлячка, и 0,5 мкг плазмиды с рRL-ТК (Promega, Мадисон, Висконсин), содержащей кДНК, кодирующую люциферазу Renilla. Трансфекцию выполняли в течение 6 часов при помощи реагента для трансфекции липофектамина 2000 (Invitrogen) в среде Opti-MEM в соответствии с инструкциями производителя. Клетки обрабатывали исследуемыми соединениями через 6 часов, и люциферазную активность измеряли через 18 часов после обработки при помощи системы с двойным анализом люциферазы (Promega) с Synergy H4 (Bio Tek).

Данное описание выполняли при отсылке на варианты осуществления настоящего изобретения. Однако специалисту в данной области будет понятно, что могут быть выполнены различные модификации и изменения без отклонения от объема настоящего изобретения, как изложено в формуле изобретения ниже. Несмотря на то, что особым образом описаны лишь определенные иллюстративные материалы, способы и аспекты этих материалов и способов, предполагается, что другие материалы и способы и комбинации различных характеристик материалов и способов подпадают под объем прилагаемой формулы изобретения, как особым образом упомянуто. Соответственно, данное описание следует рассматривать скорее в иллюстративном, а не ограничивающем смысле, и предполагается, что все модификации включены в объем настоящего изобретения.

ИЗМЕНЕННАЯ ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль формулы:



где:

m равно 0, 1, 2, 3 или 4;

n равно 0, 1, 2, 3 или 4;

X_A выбран из -CH₂-, -S-, -NH-, -NMe-, -CF₂- и C₃циклоалкила;

Кольцо В представляет собой фенил, нафтил, хинолинил, 5- или 6-членный моноциклический гетероарил или 7-, 8-, 9- или 10-членный бициклический гетероцикл;

Кольцо С представляет собой фенил, тиофенил, 5- или 6-членный моноциклический гетероарил или 7-, 8-, 9- или 10-членный бициклический гетероцикл;

R₁ выбран из гидроксила, водорода, галогена, -O(C₁-C₆ алкил), -OC(O)(C₁-C₆ алкил), -OC(O)C₆H₅, -OC(O)O(C₁-C₆ алкил), -OC(O)OC₆H₅ и -OSO₂(C₂-C₆ алкил);

R₂ выбран из -CH=CHCOOH, -NH(CO)COOH, -COOH, C₂-C₆алкенилен-COOH и C₂-C₆алкинилен-COOH;

R₃ независимо в каждом случае выбран из водорода, галогена, -CN, -NO₂, C₁-C₆алкила и C₁-C₆фторалкила; и

R₄ независимо в каждом случае выбран из водорода, галогена, гидроксила, C₁-C₆алкила, C₁-C₆фторалкила, -CN, -O(C₁-C₆ алкил) и -O(C₁-C₆фторалкил).

2. Соединение по п. 1, где R₁ выбран из гидроксила и -O(C₁-C₆ алкил).

3. Соединение по п. 1 или 2, в котором R₂ выбран из -COOH, -NH(CO)COOH и -CH=CHCOOH.

4. Соединение по любому из пп. 1-3, в котором кольцо В представляет собой фенил, нафтил или хинолинил и кольцо С представляет собой фенил или 5- или 6-членный моноциклический гетероарил, где 5- или 6-членный моноциклический гетероарил представляет собой тиенил.

5. Соединение по любому из пп. 1-4, в котором m равно 0.
6. Соединение по любому из пп. 1-4, в котором m равно 1.
7. Соединение по любому из пп. 1-4, в котором m равно 2.
8. Соединение по любому из пп. 1-7, в котором R_3 независимо в каждом случае выбран из водорода, галогена и C_1 - C_6 алкила.
9. Соединение по любому из пп. 1-8, в котором R_4 независимо в каждом случае выбран из галогена и C_1 - C_6 алкила.
10. Соединение по любому из пп. 1-9, в котором C_1 - C_6 алкил представляет собой метил.
11. Соединение по любому из пп. 1-10, в котором галоген представляет собой фтор.
12. Соединение по любому из пп. 1-11, в котором n равно 0.
13. Соединение по любому из пп. 1-11, в котором n равно 1, 2 или 3.
14. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп. 1-13 и фармацевтически приемлемый носитель или наполнитель.
15. Способ лечения связанного с эстрогеном нарушения, включающий в себя введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1-13, или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции по п. 14.
16. Способ по п. 15, при котором связанное с эстрогеном нарушение представляет собой рак.
17. Способ по п. 16, при котором рак выбран из группы, состоящей из рака

предстательной железы, почки и легкого.

18. Способ по п. 16, при котором рак выбран из группы, состоящей из рака молочной железы, рака яичника и эндометриального рака.

19. Способ по п. 16, при котором рак выбран из рака молочной железы.

20. Способ по п. 19, при котором рак молочной железы представляет собой гормон-рецептор-положительную метастатический рак молочной железы.

21. Способ по п. 19, при котором рак молочной железы представляет собой стойкий к тамоксифену рак молочной железы.

22. Способ по п. 19, при котором рак молочной железы представляет собой трижды негативный рак молочной железы.

23. Способ по п. 15, при котором связанное с эстрогеном нарушение представляет собой разрежение кости.

24. Способ по п. 23, при котором разрежение кости вызвано остеопорозом.

25. Применение соединения по любому из пп. 1-13 или фармацевтической композиции по п. 14 при изготовлении лекарственного препарата для лечения связанного с эстрогеном нарушения.

26. Применение по п. 25, при котором связанное с эстрогеном нарушение представляет собой рак.

27. Применение по п. 26, при котором рак выбран из группы, состоящей из рака предстательной железы, почки и легкого.

28. Применение по п. 26, при котором рак выбран из группы, состоящей из рака молочной железы, рака яичника и эндометриального рака.

29. Применение по п. 26, при котором рак представляет собой рак молочной железы.
30. Применение по п. 29, при котором рак молочной железы представляет собой гормон-рецептор-положительный метастатический рак молочной железы.
31. Применение по п. 29, при котором рак молочной железы представляет собой стойкий к тамоксифену рак молочной железы.
32. Применение по п. 29, при котором рак молочной железы представляет собой трижды негативный рак молочной железы.
33. Применение по п. 25, при котором связанное с эстрогеном нарушение представляет собой разрежение кости.
34. Применение по п. 33, при котором разрежение кости вызвано остеопорозом.
35. Применение соединения или его фармацевтически приемлемой соли по любому из пп. 1-13 для лечения связанного с эстрогеном нарушения.
36. Соединение по любому из пп. 1-13 в энантиомерно или диастереомерно обогащенной форме.
37. Соединение по п. 36, где энантиомер или диастереомер характеризуется обогащением по меньшей мере 85%.
38. Соединение по п. 36, где энантиомер или диастереомер характеризуется обогащением по меньшей мере 90%.
39. Соединение по п. 36, где энантиомер или диастереомер характеризуется обогащением по меньшей мере 95%.
40. Соединение по п. 36, где энантиомер или диастереомер характеризуется

обогащением по меньшей мере 97%.

41. Соединение по п. 36, где энантиомер или диастереомер характеризуется обогащением по меньшей мере 99%.

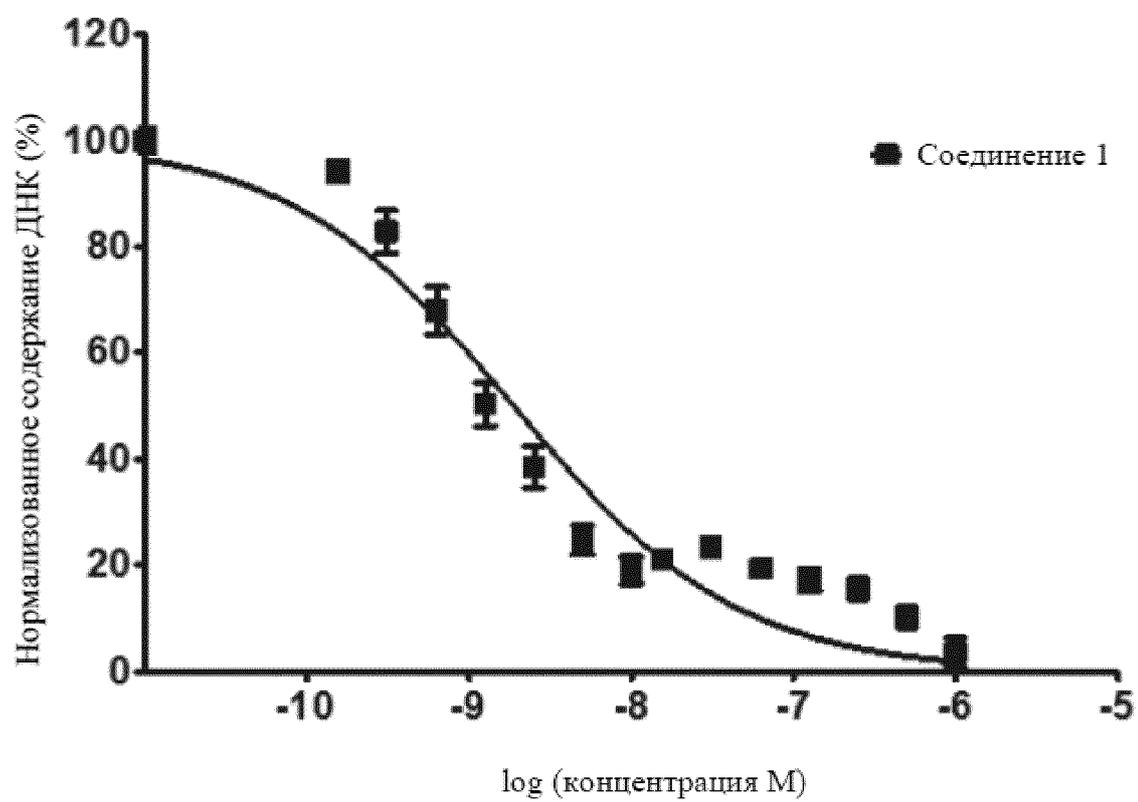
42. Способ получения терапевтического продукта, который содержит эффективное количество соединения по любому из пп. 1-13 или его фармацевтически приемлемой соли или пролекарства.

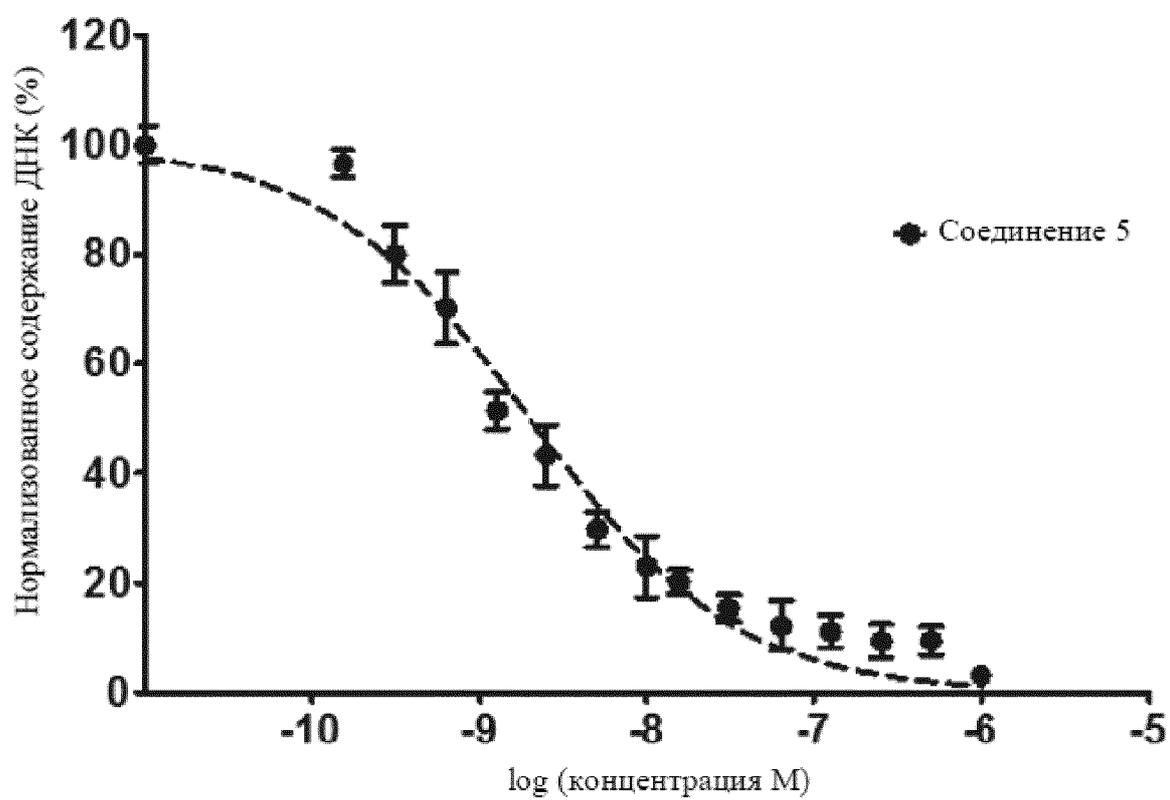
43. Способ предупреждения связанного с эстрогеном нарушения, включающий в себя введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1-13, или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции по п. 14.

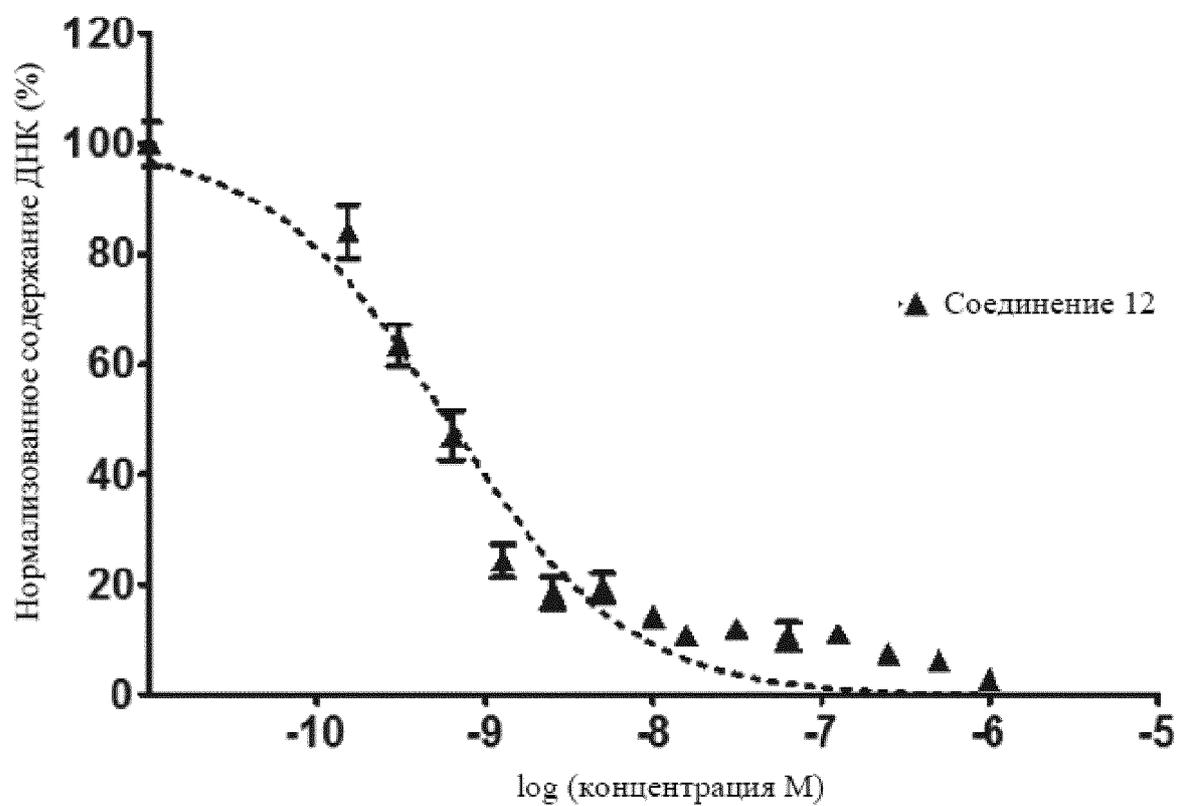
44. Способ предупреждения связанного с эстрогеном нарушения, включающий в себя введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения любому из пп. 1-13, или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции по п. 14.

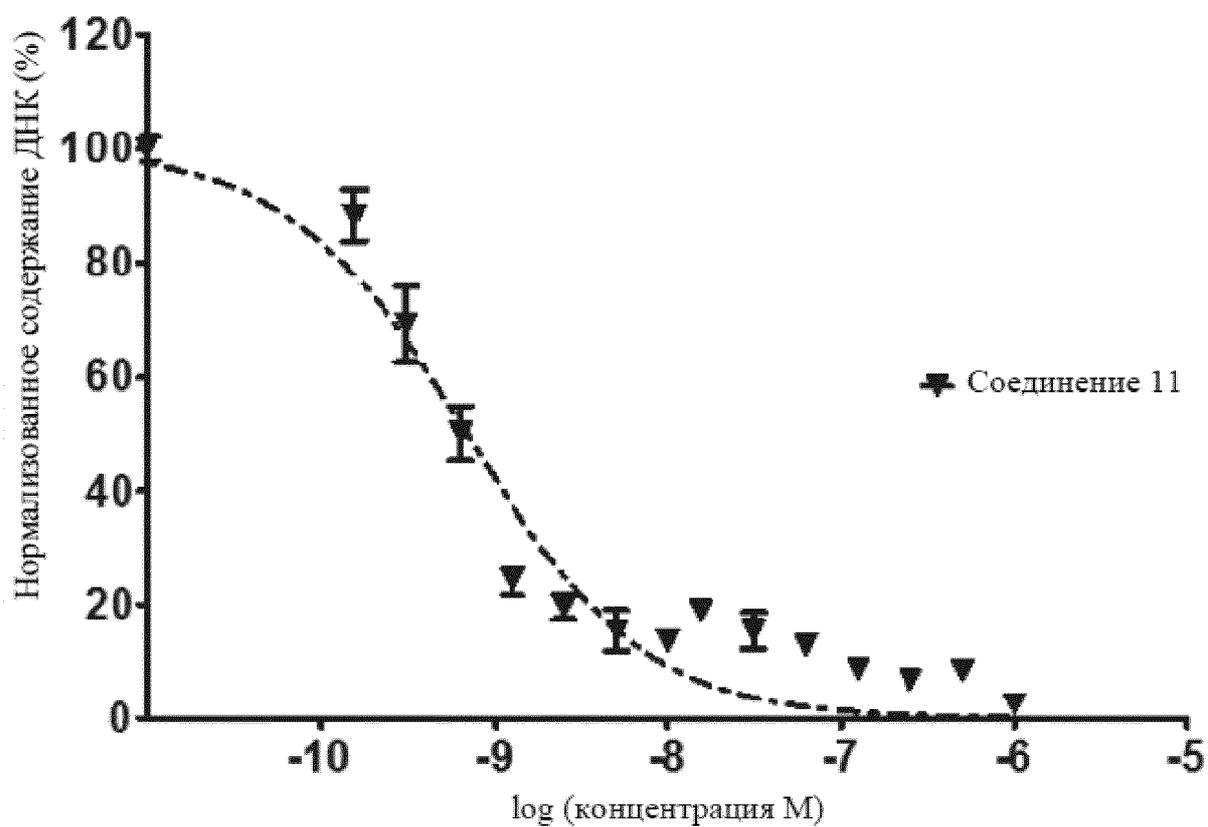
45. Способ лечения рака, который метастазирован в головном мозге, включающий в себя введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1-13, или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции по п. 14.

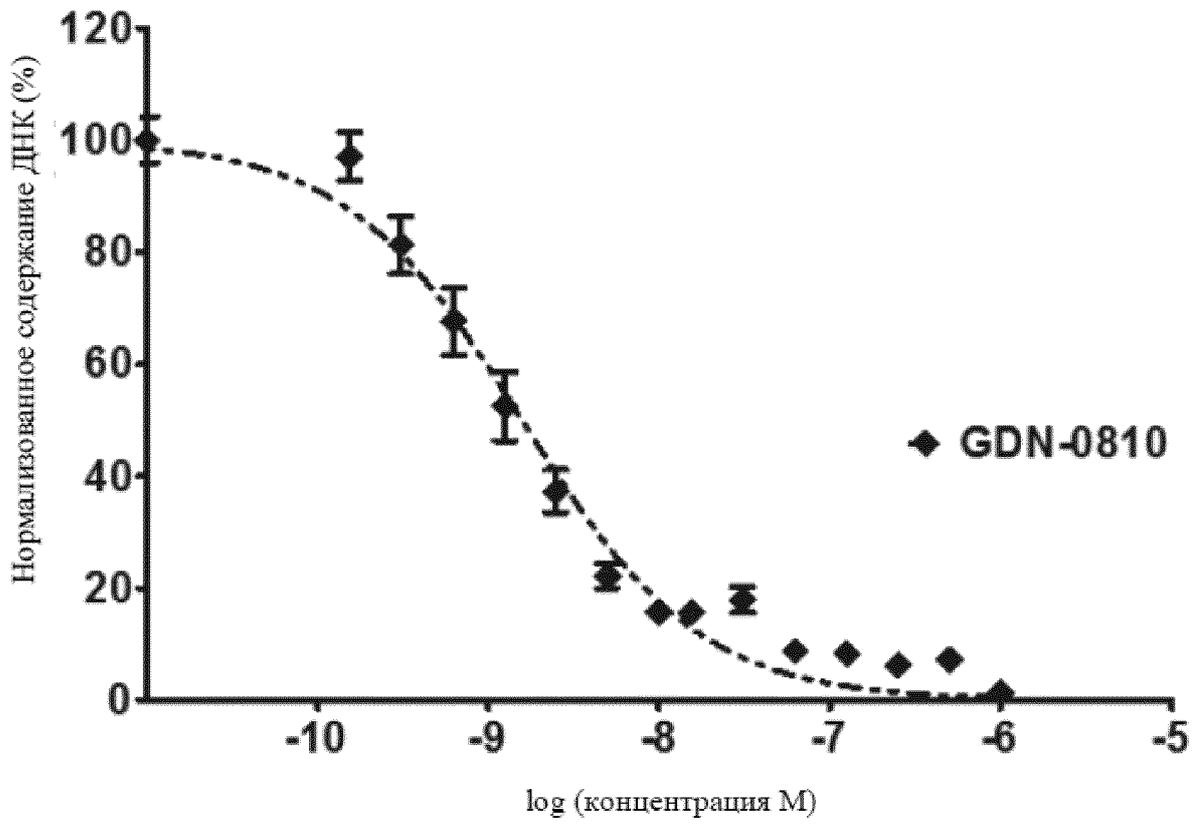
46. Способ лечения рака, который метастазирован в кости, включающий в себя введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1-13, или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции по п. 14.

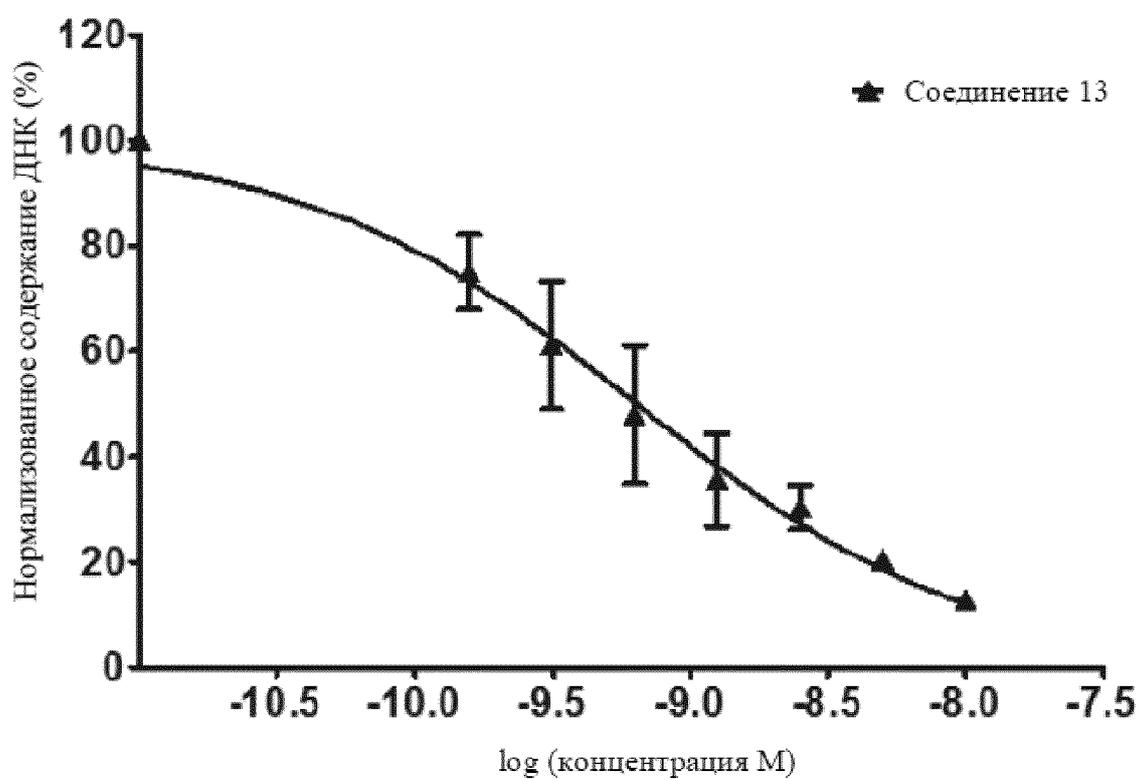
MCF-7:5C**Фиг. 1А**

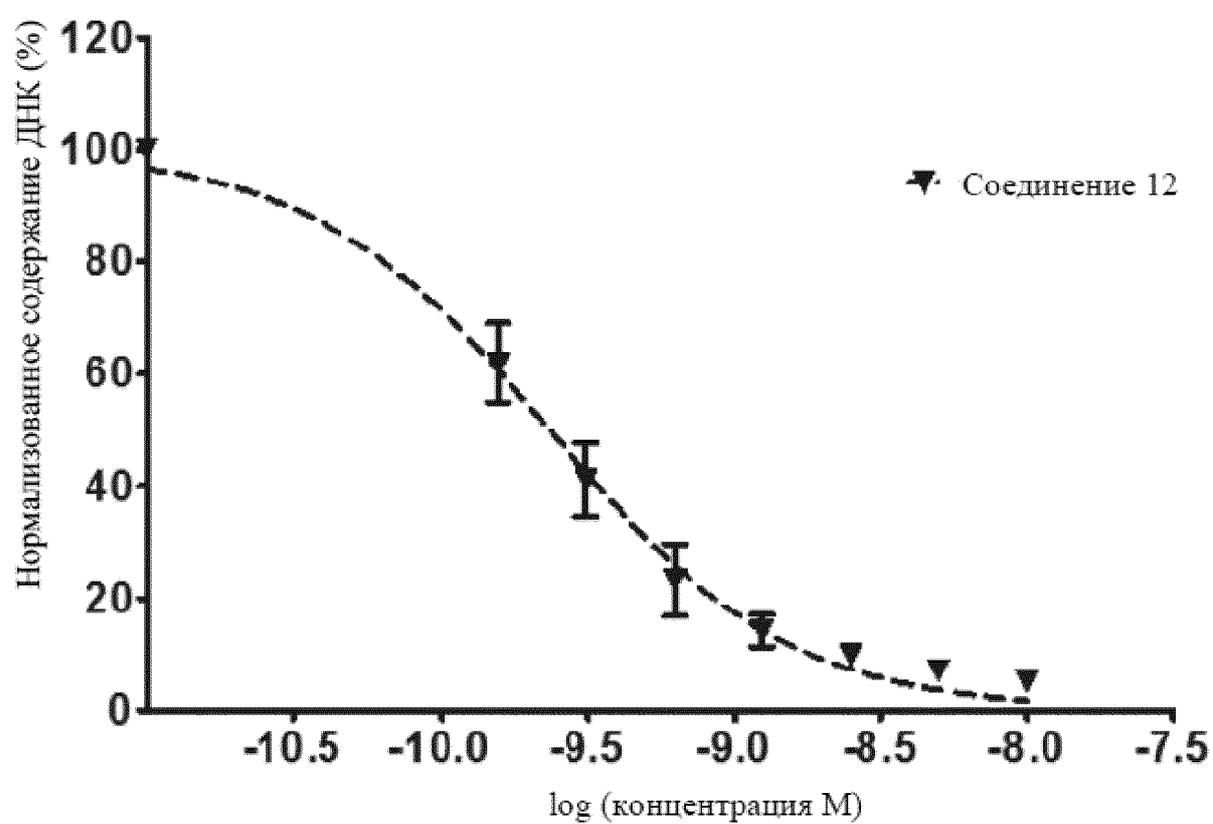
MCF-7:5C**Фиг. 1В**

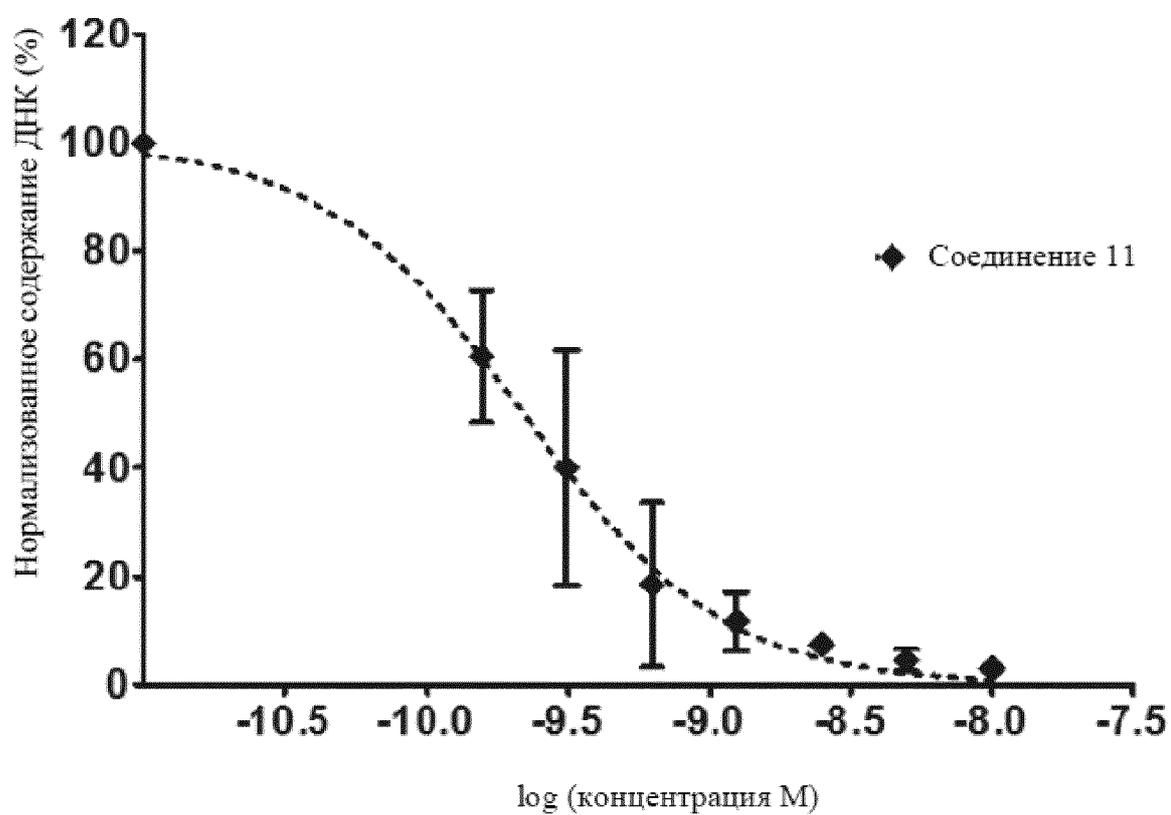
MCF-7:5C**Фиг. 1С**

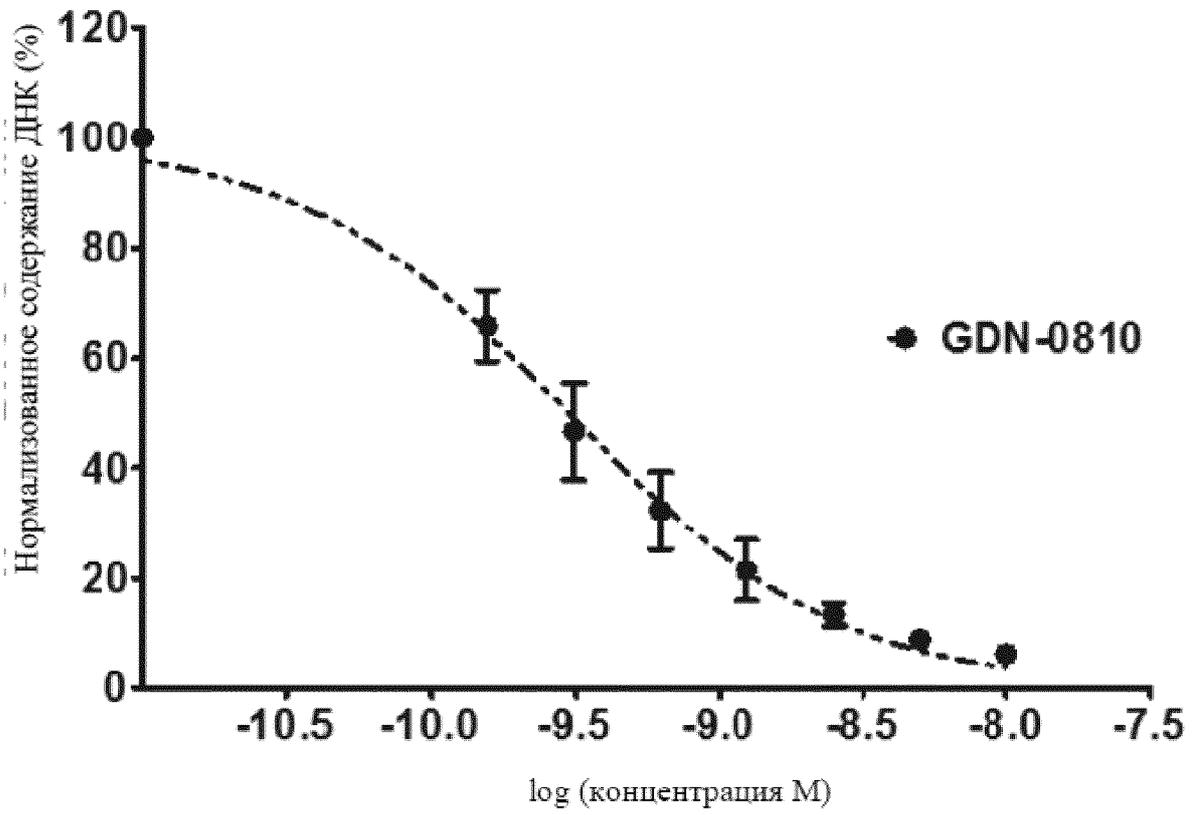
MCF-7:5C**Фиг. 1D**

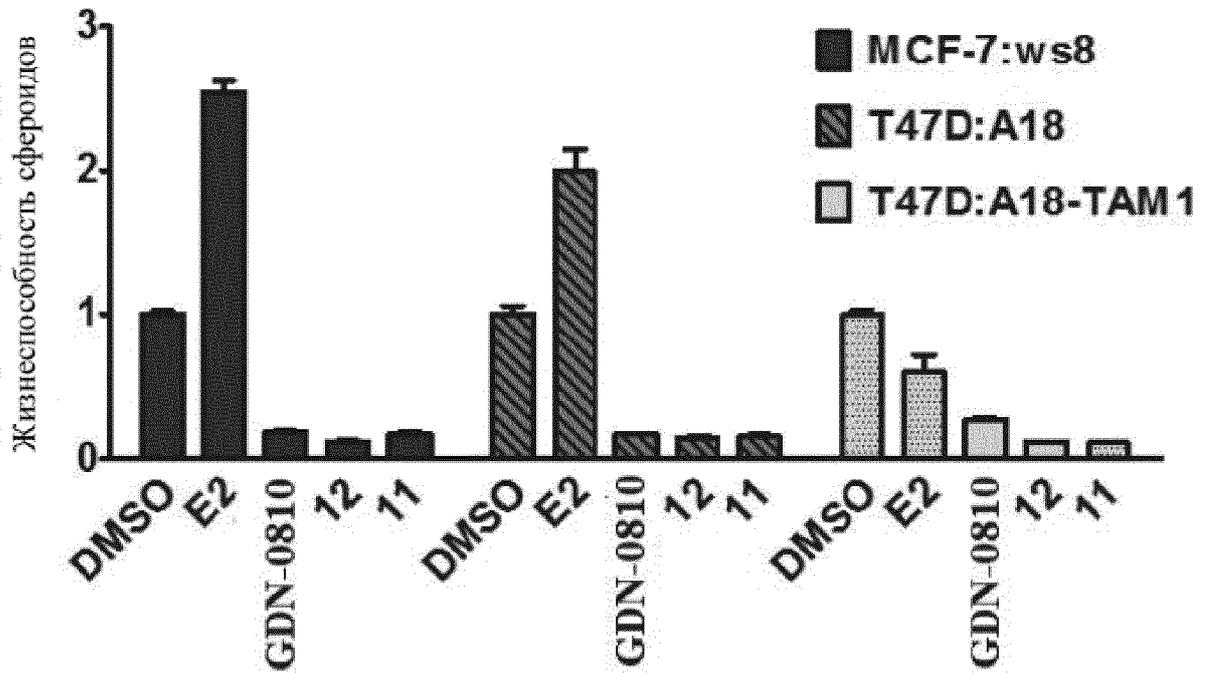
MCF-7:5C**Фиг. 1Е**

MCF-7:5C**Фиг. 2А**

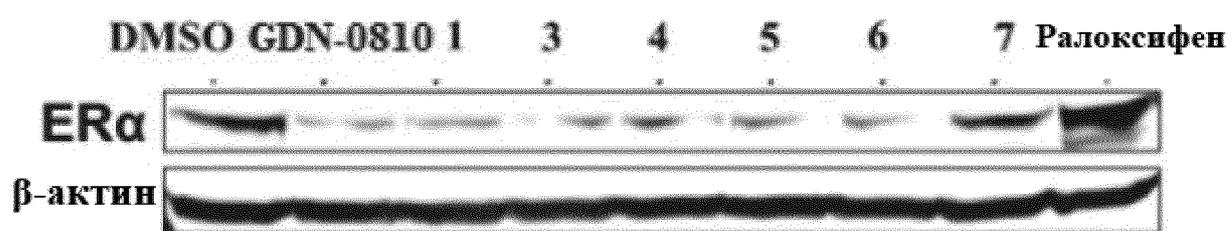
MCF-7:5C**Фиг. 2В**

MCF-7:5C**Фиг. 2С**

MCF-7:5C**Фиг. 2D**

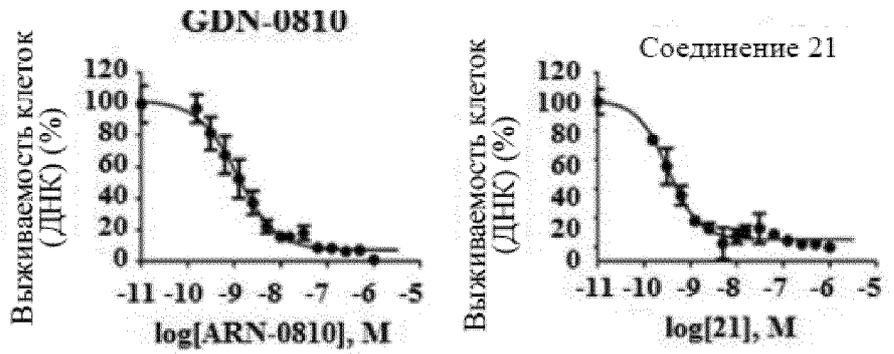


Фиг. 3



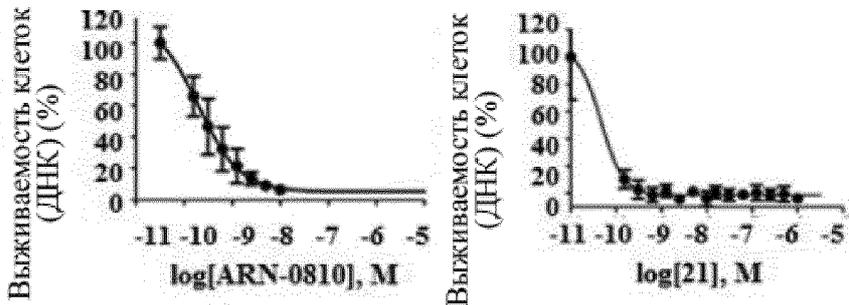
ФИГ. 4

Жизнеспособность
клеток среди
резистентных к
обработке клеток
(MCF-7:5C)



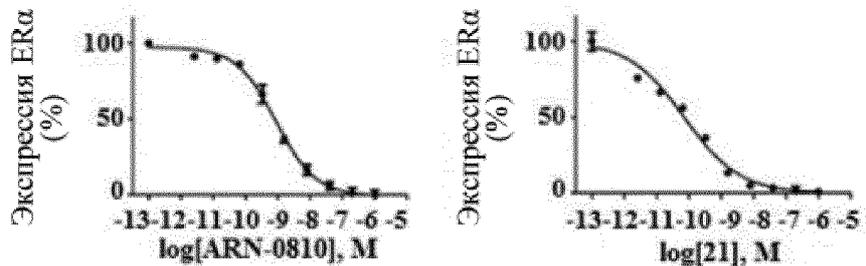
Фиг. 5А

Жизнеспособность
клеток среди
чувствительных к
обработке клеток
(MCF-7:WS8)



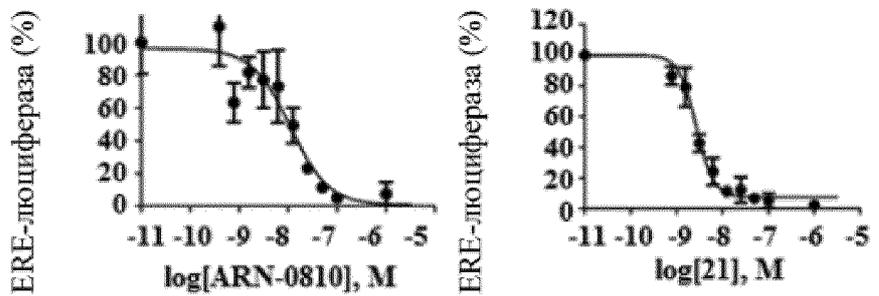
Фиг. 5В

Блокировка
ER
(анализ In-Cell
Western)

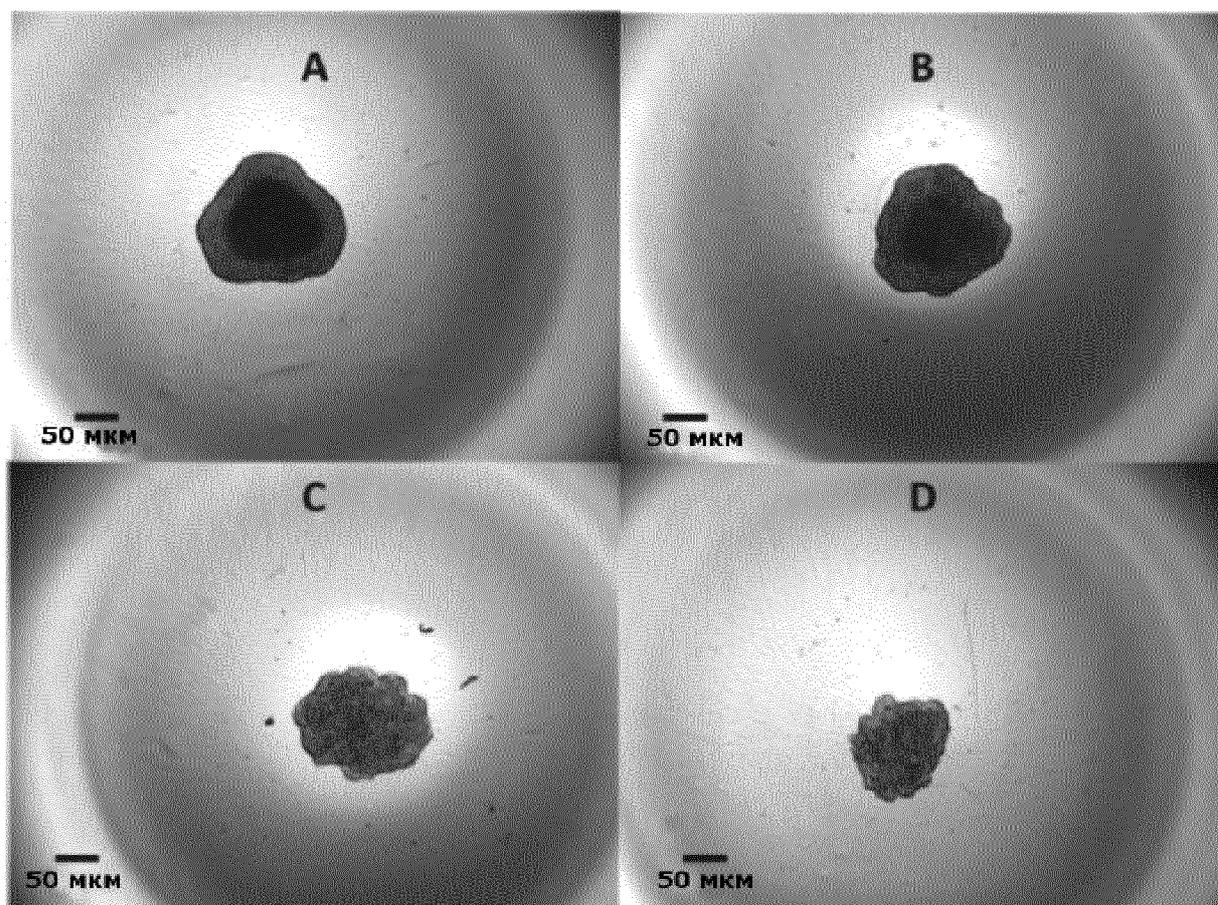


Фиг. 5С

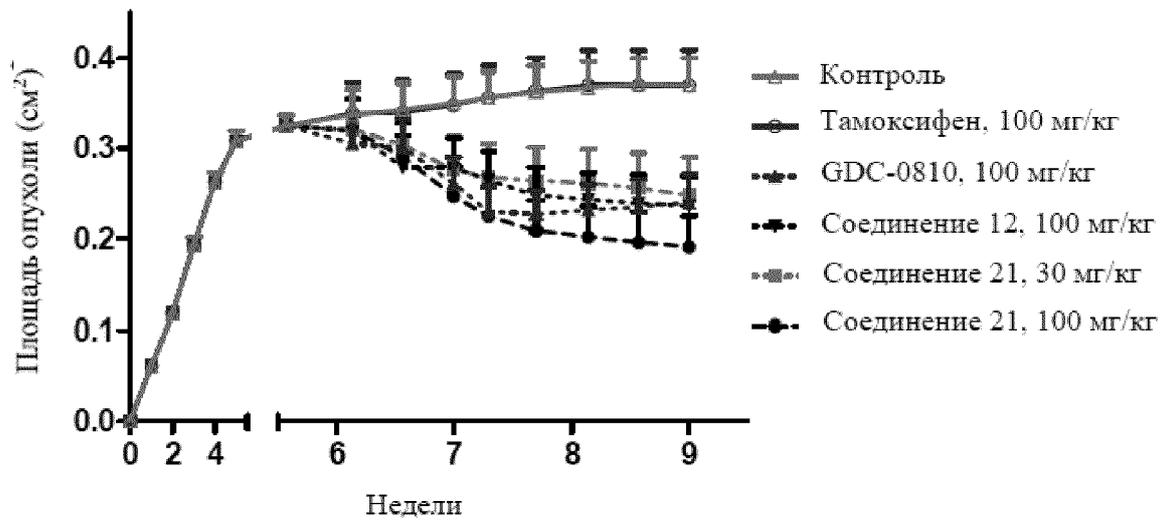
Антагонизм ER



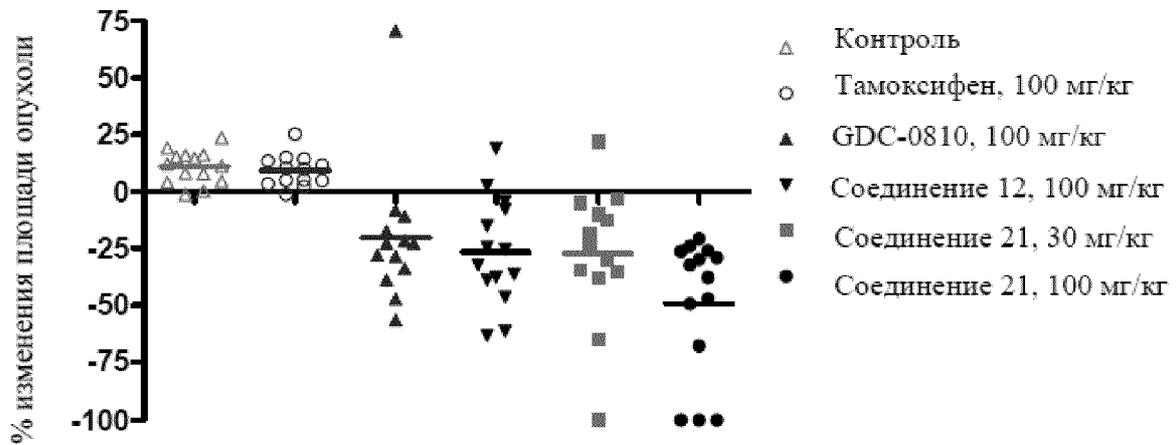
Фиг. 5D



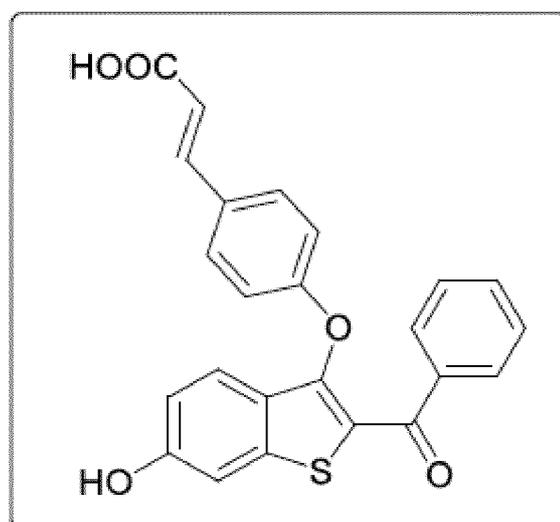
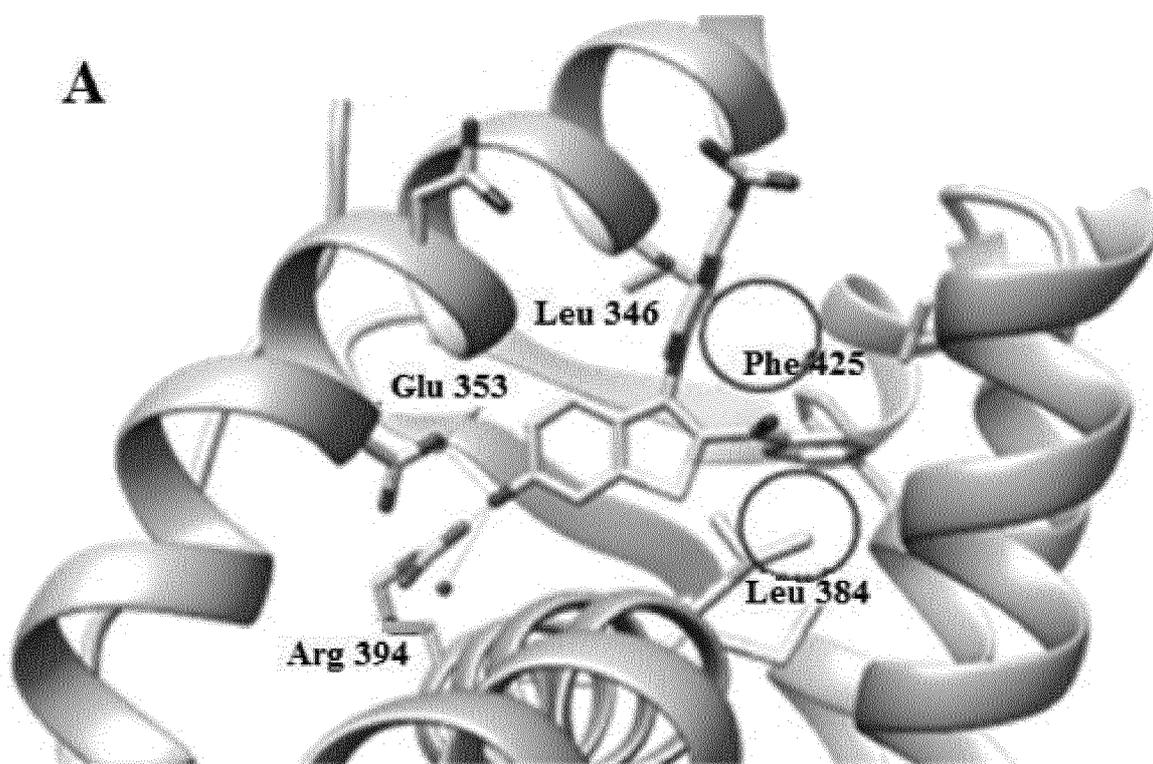
Фиг. 6



Фиг. 7А

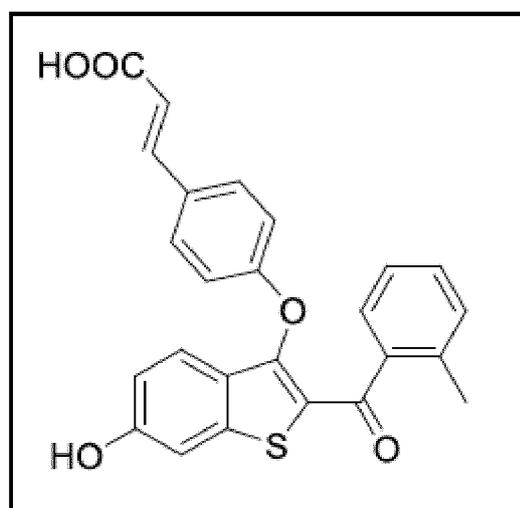
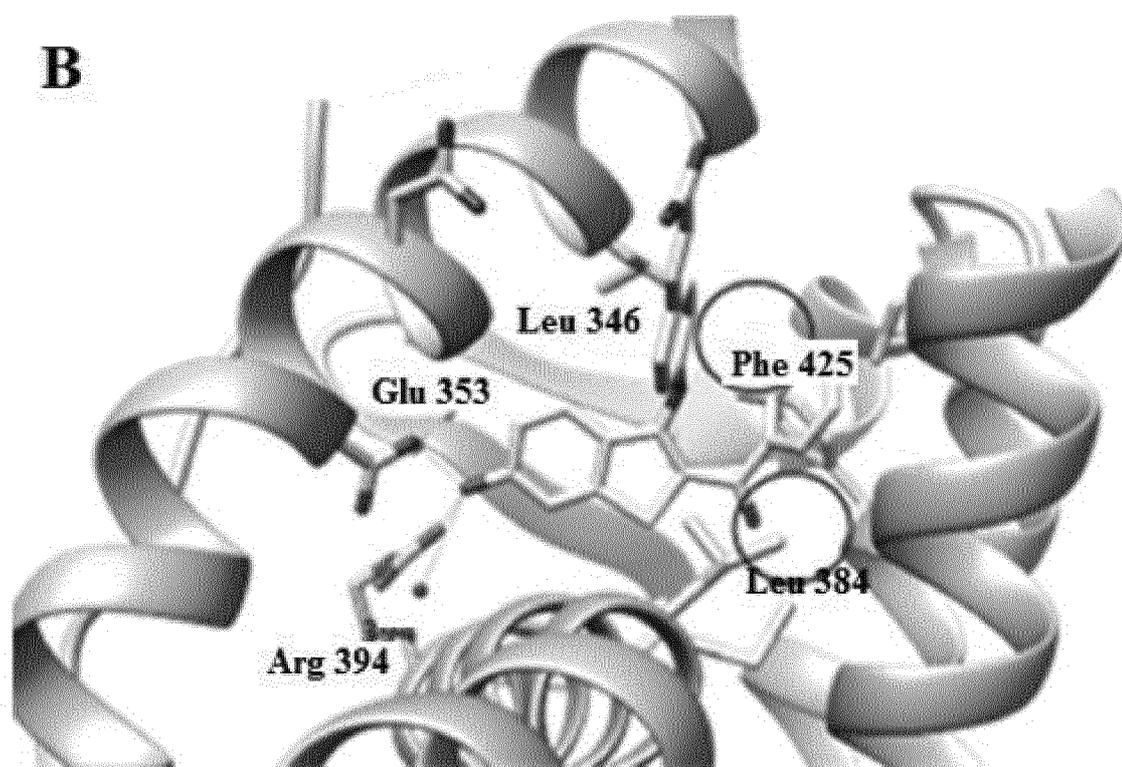


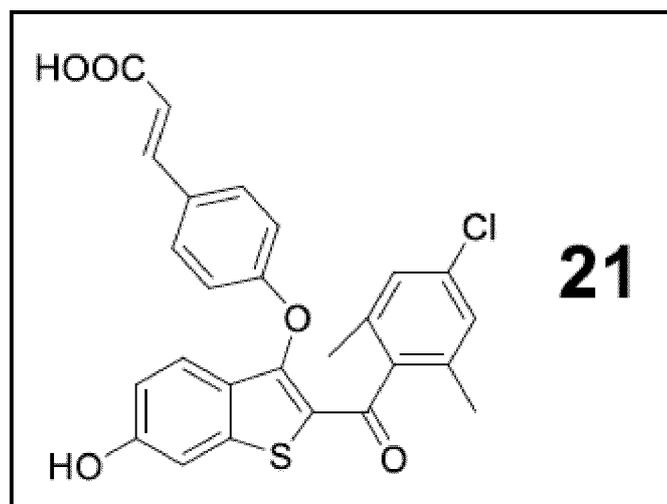
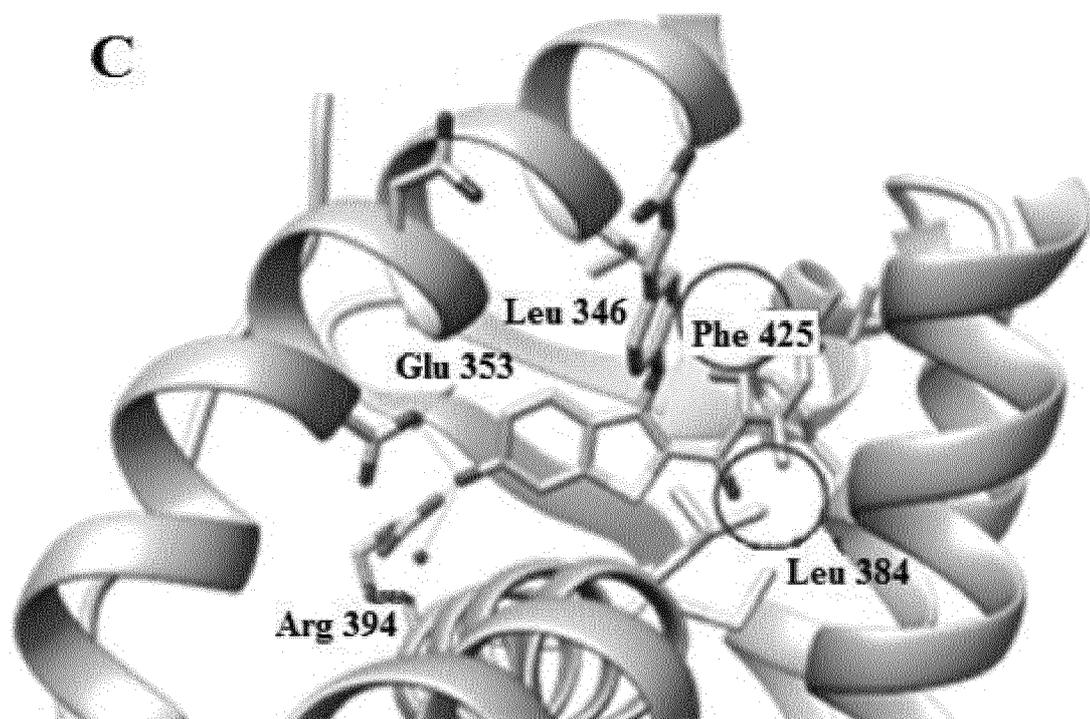
Фиг. 7В



4

Фиг. 8А

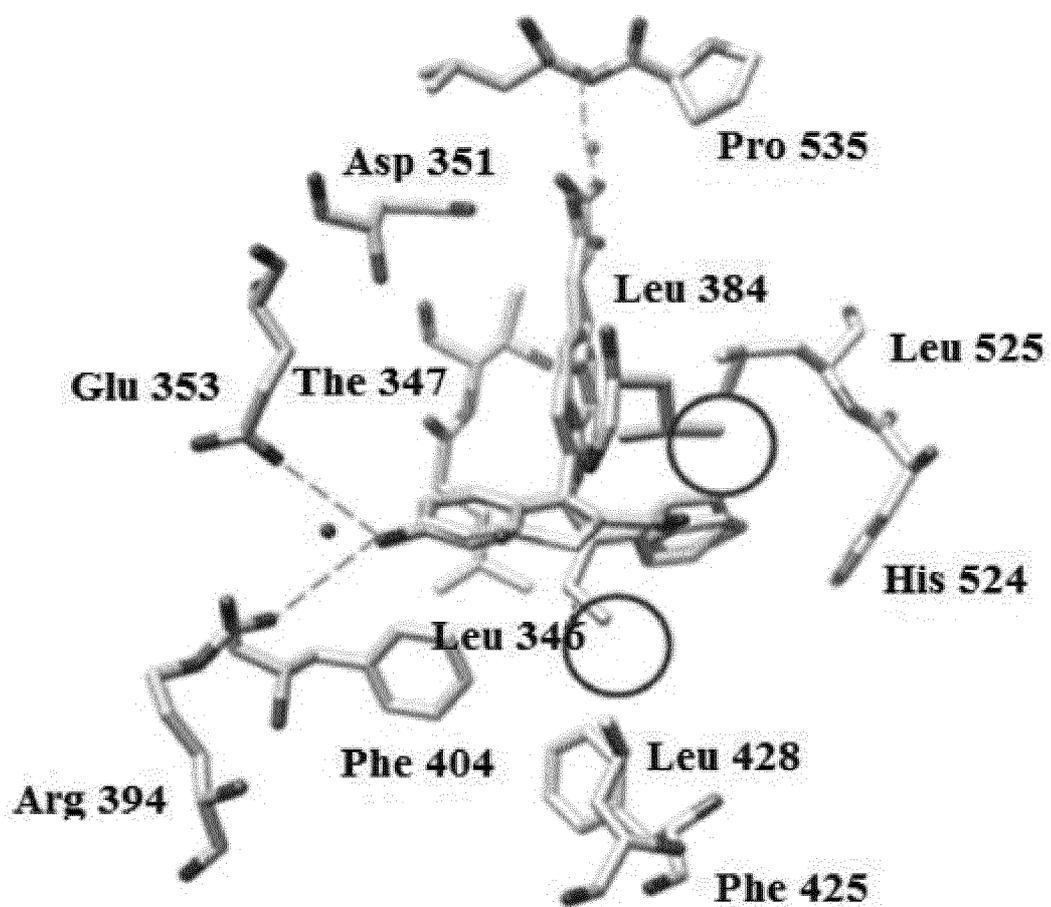
B**5****Фиг. 8В**



Фиг. 8С



Фиг. 9



Фиг. 10