

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(11) **046072**

(13) **B1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента  
**2024.02.05**

(51) Int. Cl. *A61K 31/519* (2006.01)  
*C07D 487/14* (2006.01)

(21) Номер заявки  
**201991622**

(22) Дата подачи заявки  
**2018.01.05**

---

(54) **КОМПЛЕКСНАЯ ТЕРАПИЯ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ РАКА**

---

(31) **62/443,588**

(32) **2017.01.06**

(33) **US**

(43) **2020.01.23**

(86) **PCT/US2018/012675**

(87) **WO 2018/129387 2018.07.12**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:  
**G1 ТЕРАПЬЮТИКС, ИНК.; ЗЭ  
БОРД ОФ ТРАСТИС ОФ ЗЭ  
ЮНИВЕРСИТИ ОФ ИЛЛИНОЙС  
(US)**

(72) Изобретатель:  
**Страм Джей К., Зэтчер Грегори Р.,  
Сюн Жуй, Чжао Цзюн, Тонетти  
Дебра А. (US)**

(74) Представитель:  
**Строкова О.В., Глухарёва А.О., Лыгу  
Т.Н., Угрюмов В.М., Христофоров  
А.А., Гизатуллина Е.М., Гизатуллин  
Ш.Ф., Костюшенкова М.Ю., Лебедев  
В.В., Пармонова К.В. (RU)**

(56) US-A1-20140235660  
US-A1-20150291552  
US-A1-20140271460

---

(57) Композиции, комбинации и способы, предусматривающие введение ингибитора CDK 4/6 формулы D с селективным понижающим регулятором эстрогенового рецептора формулы А, В или С, которые являются преимущественными для лечения аномальной клеточной пролиферации, в том числе рака или опухоли.

---

**B1**

**046072**

**046072**

**B1**

### Ссылка на родственные заявки

Согласно изобретению испрашивается приоритет по предварительной заявке на патент США № 62/443588, поданной 6 января 2017 года, полное содержание которой таким образом включено в данный документ посредством ссылки во всех отношениях.

### Финансирование за счет бюджетных ассигнований федерального бюджета

Настоящее изобретение было выполнено с частичной правительственной поддержкой согласно контракту № 1R01CA188017-01A1, заключенному с Национальными институтами здравоохранения. Правительство обладает определенными правами на настоящее изобретение.

### Соглашение о совместных исследованиях

Настоящее изобретение было выполнено с помощью или по поручению нижеперечисленных участников соглашения о совместных исследованиях. Соглашение о совместных исследованиях было в силе на момент подачи данной заявки или до даты ее подачи, и заявленное изобретение было выполнено в результате действий, предпринятых в рамках соглашения о совместных исследованиях. Участниками соглашения о совместных исследованиях являются G1 Therapeutics, Inc. и Попечительский совет Иллинойского университета.

### Предшествующий уровень техники настоящего изобретения

В 2017 году по оценке Фонда имени Сьюзен Г. Комен только в США было диагностировано почти 250000 новых случаев инвазивного рака молочной железы, и более 40000 женщин умерли от заболевания.

Примерно 70% пациенток с раком молочной железы имеют эстрогеновый рецептор-положительные (ER+) опухоли. Селективный модулятор эстрогеновых рецепторов (SERM), тамоксифен, и ингибиторы ароматазы (AI) представляют собой терапию первой линии для ER+ пациенток; тем не менее, почти 50% пациенток либо не отвечают на лечение, либо у них обнаруживается резистентность к лечению в течение пяти лет лечения. Многие механизмы вносят вклад в развитие резистентного к лечению (TR) фенотипа ER+, при котором рост является независимым от эндокринных факторов, в том числе лиганд-независимая конститутивная активация ER. Эти разновидности рака являются сложными в лечении и могут приводить к менее благоприятным исходам.

Компания Genentech раскрыла ряд тетрагидро-пиридо[3,4-b]индол-1-ильных соединений с активностью модулирования эстрогенового рецептора в заявке на патент США US2016/0175289 и комплексную терапию тремя соединениями, одно из которых представляло собой GDC-0810, для модуляции эстрогенового рецептора в заявке на патент США US 2015/0258080.

Компания AstraZeneca в настоящее время разрабатывает AZD9496, новый пероральный селективный понижающий регулятор эстрогенового рецептора у пациентов с эстрогеновый рецептор-положительным раком молочной железы (международная заявка WO 2014/191726).

Дополнительные антиэстрогеновые соединения раскрыты в международных заявках 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; патенте США US 6821989; заявке на патент США US 2002/0128276; патенте США US 6777424; заявке на патент США US 2002/0016340; патенте США US 6326392; патенте США US 6756401; заявке на патент США US 2002/0013327; патенте США US 6512002; патенте США US 6632834; заявке на патент США US 2001/0056099; патенте США US 6583170; патенте США US 6479535; международной заявке WO 1999/024027; патенте США US 6005102; европейском патенте EP 0802184; патентах США 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, международную заявку WO 2012/048058.

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

Дополнительные бензотиофеновые соединения раскрыты в международных заявках WO 2010/127452, WO 2010/093578, WO 2009/013195, европейском патентном документе EP 1947085, японском патентном документе JP 2005-129430, заявке на патент США US 2007/0112009, международной заявке WO 2005/016929, европейских патентных документах EP 0752421, EP 0622673, EP 0551849, EP 0545478, патенте США US 5491123 и международной заявке WO 2006/084338.

Заявки на патент США и PCT заявки, права по которым принадлежат Иллинойскому университету, в которых описываются соединения на основе бензотиофена для модуляции эстрогенового рецептора, включают в себя заявки на патент США US 2017-0166550, US 2017-0166551, международные заявки WO 2017/100712 и WO 2017/100715.

Несмотря на прогресс, наметившийся в терапевтическом лечении гормон-чувствительных и резистентных опухолей и разновидностей рака, все еще остается потребность в обеспечении новых терапевтических средств и способов лечения этих серьезных заболеваний.

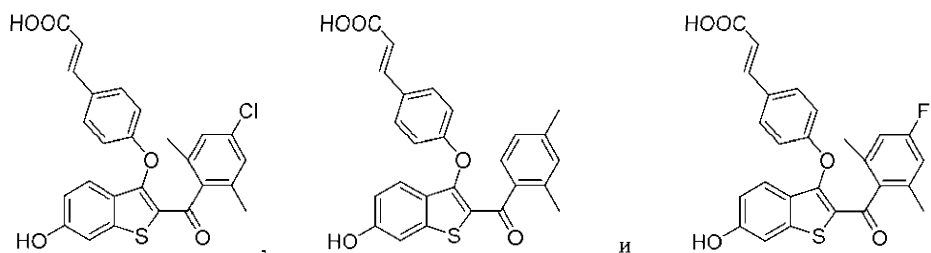
### Сущность изобретения

Настоящее изобретение относится к преимущественным новым комбинациям, композициям и спо-

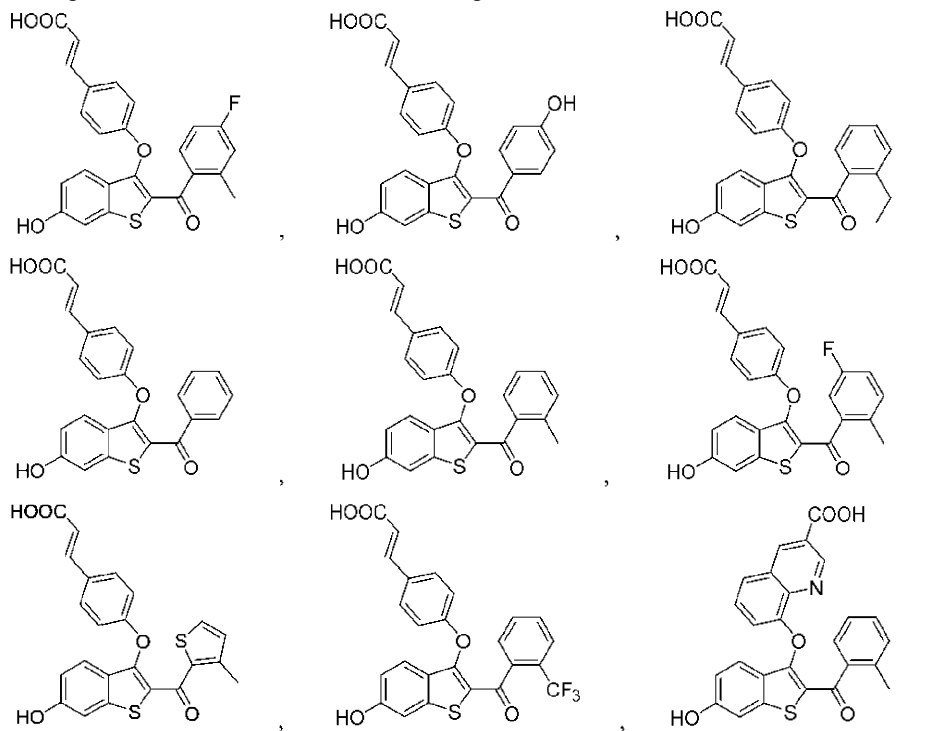
собам для лечения рака или опухоли у хозяина, как правило, человека, которые включают в себя введение хозяину соединения, выбранного из формулы А, В или С (селективный понижающий регулятор эстрогенового рецептора, SERD), или его фармацевтически приемлемой соли в комбинации с соединением, выбранным из формулы D (ингибитор CDK 4/6), или его фармацевтически приемлемой солью. В соответствии с одним вариантом осуществления рак или опухоль является или являлась гормоночувствительной и может являться или, возможно, являлась, например, эстроген- или андрогенчувствительной.

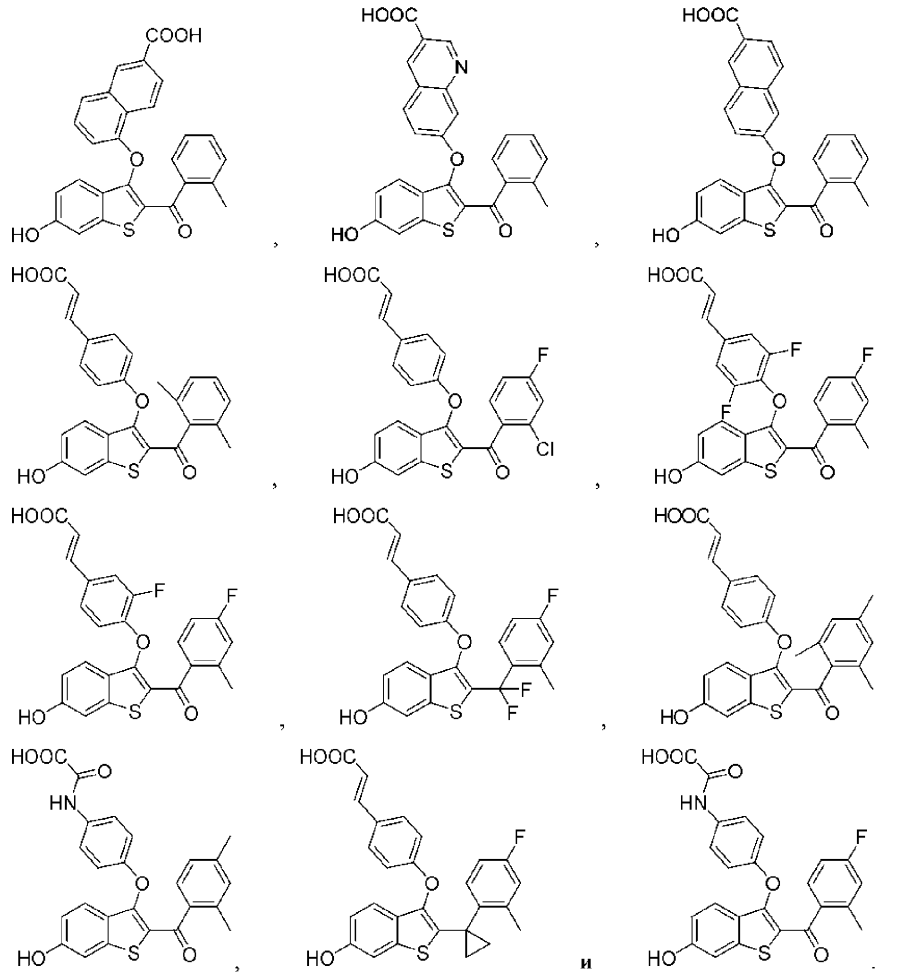
Под "комбинацией" подразумевают, что выбранные соединения, которые описаны в данном документе, вводят в одной лекарственной форме или в двух или более отдельных лекарственных формах, которые дают либо одновременно, либо последовательно при условии, что их обеспечивают таким образом, чтобы они могли действовать согласованно для достижения желаемых результатов. В соответствии с одним вариантом осуществления предполагается фармацевтическая композиция, которая включает в себя по меньшей мере выбранный SERD и выбранный ингибитор CDK 4/6, причем любой из них может присутствовать в форме фармацевтически приемлемой соли, необязательно, в фармацевтически приемлемом носителе.

Формула А представляет собой соединение, выбранное из:

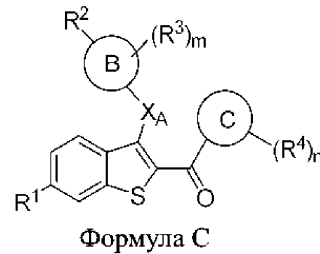


Формула В представляет собой соединение, выбранное из:





Формула С представляет собой:



где:  $m$  равно 0, 1, 2, 3 или 4;

$n$  равно 0, 1, 2, 3 или 4;

$X_A$  является выбранным из -O-, -CH<sub>2</sub>-, -S-, -NH-, -NMe-, -CF<sub>2</sub>- и C<sub>3</sub>циклоалкила;

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;

$R^1$  является выбранным из гидроксила, водорода, галогена, -O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила), -OC(O)(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила), -OC(O)C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, -OC(O)O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила), -OC(O)OC<sub>6</sub>H<sub>5</sub> и -OSO<sub>2</sub>(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкила);

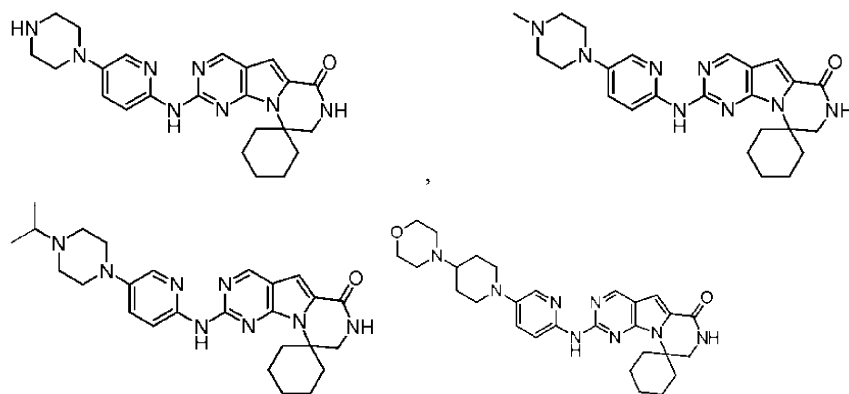
$R^2$  является выбранным из -CH=CHCOOH, -NH(CO)COOH, -COOH, -C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкенилен-COOH и -C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкинилен-COOH;

$R^3$  в каждом случае является независимо выбранным из водорода, галогена, -CN, -NO<sub>2</sub>, -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила и -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>фторалкила; и

$R^4$  в каждом случае является независимо выбранным из водорода, галогена, гидроксила, -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>фторалкила, -CN, -O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила) и -O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>фторалкила).

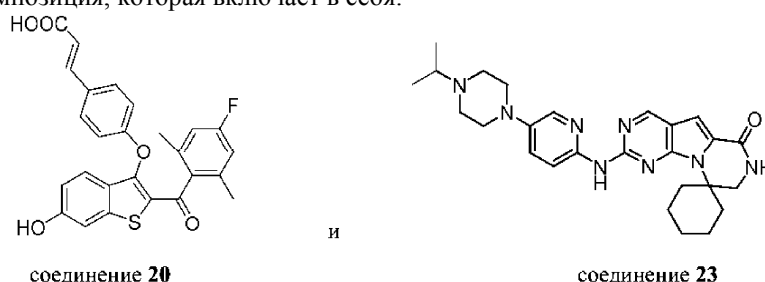
Эти соединения раскрыты, например, в заявках на патент США US 2017-0166550, US 2017-0166551, в международных заявках WO 2017/100712 и WO 2017/100715.

Формула D представляет собой соединение, выбранное из:



Эти соединения описаны в патенте США № 8598186, в патенте США № 8598197, в патенте США № 9481691 и в РСТ публикации международной патентной заявки WO 2010/075542.

Особенно предпочтительной комбинацией является способ применения, который описан в данном документе, или композиция, которая включает в себя:

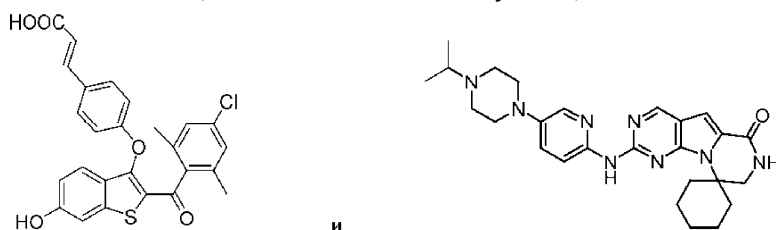


соединение 20

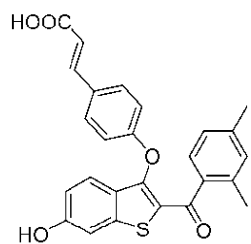
соединение 23

Было открыто, что комбинация соединения 20 и соединения 23 проявляет превосходные свойства, которые делают комбинацию чрезвычайно подходящей для лечения пациента с опухолью или раком и, в частности, с гормон-чувствительной опухолью или раком, как например, с эстроген-чувствительным нарушением. В некоторых случаях эту комбинацию можно применять для лечения тех разновидностей рака или опухолей, которые стали резистентными к эстрогенам или несут сложные для лечения мутации. Соединение 20 характеризуется высокой биохимической активностью ( $<1$  нМ), разрушает эстрогеновый рецептор с  $IC_{50}$ , составляющей  $<1$  нМ, ингибирует пролиферацию положительных по эстрогеновому рецептору клеток с  $IC_{50}$ , составляющей  $<1$  нМ, ингибирует пролиферацию отрицательных по эстрогеновому рецептору клеток с  $IC_{50}$ , составляющей  $>10$  нМ, проявляет 1000-кратно большую селективность в сравнении с другими ядерными рецепторами, характеризуется хорошей биологической доступностью при пероральном введении и показывает  $IC_{50}$  для hERG, составляющую  $>10$  мкМ. Важно, что, как оказывается, соединение 20 глюкуронируется *in vivo*, что делает его более водорастворимым, менее токсичным и может продлить время воздействия по сравнению с исходным лекарственным средством. Глюкуронидирование соединения 20 наблюдалось в слизистой оболочке кишечника и во фракции S9 из печени человека. Соединение 20 ингибирует клеточную пролиферацию более активно, чем фулвестрант, и ингибирует стимулируемую инсулином пролиферацию MCF7 клеток. Соединение 20 также ингибирует транскрипцию, управляемую ER дикого типа и мутантом D538G, более сильно, чем фулвестрант и GDC-810. Оно является подобным фулвестранту и более сильным, чем GDC-810 в анализах управляемой ER транскрипции. Комбинация этих превосходных свойств делает соединение 20 крайне важным SERD с неожиданно хорошими свойствами для комплексной терапии с описанными ингибиторами CDK 4/6. Аналогично, соединение 23 проявляет отличные свойства селективного ингибитора CDK 4/6, которые вносят вклад в эту преимущественную комбинацию. Например, соединение 23 может повышать активность соединения 20 в ткани тамоксифен-резистентного ER+ рака молочной железы.

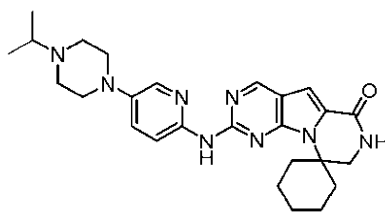
Другие способы и композиции, описанные в данном документе, включают в себя комбинацию:



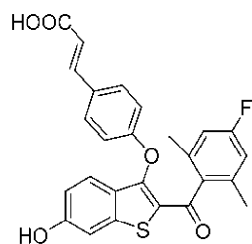
или



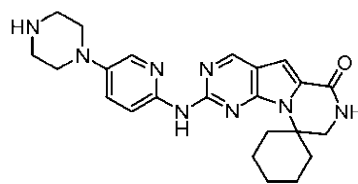
и



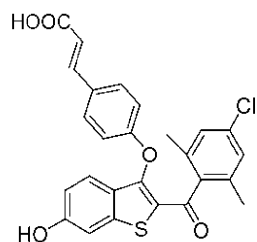
или



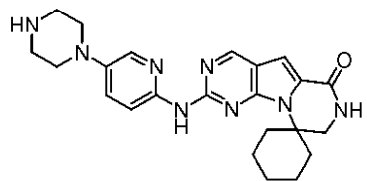
и



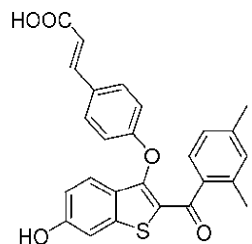
или



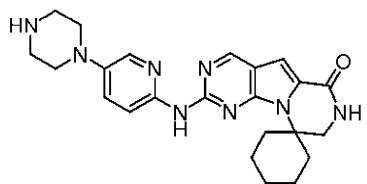
и



или

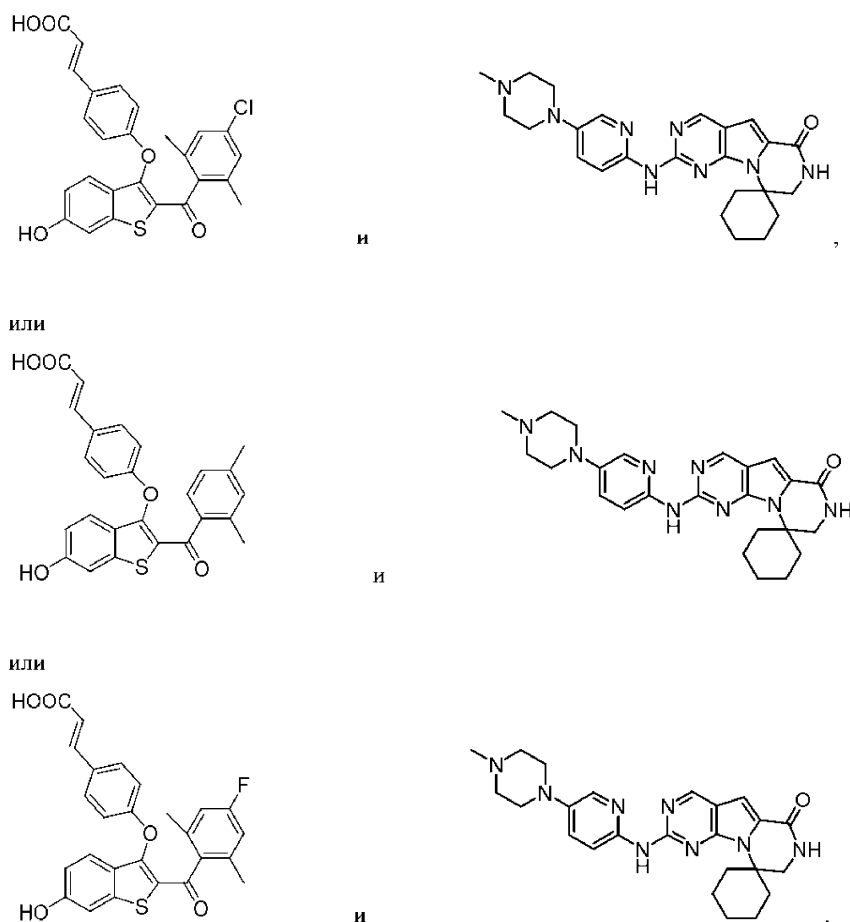


и



или фармацевтически приемлемую соль одного или обоих из соединений, необязательно, в одном или нескольких фармацевтически приемлемых носителях.

Другими аспектами настоящего изобретения, которые представлены в данном документе, являются способы применения, которые описаны в данном документе, или композиции, которые включают в себя комбинацию:



Таким образом, настоящее изобретение включает в себя по меньшей мере следующие признаки:

(а) способ лечения гормон-чувствительной опухоли или рака, как например, эстроген-чувствительной опухоли или рака, который описан в данном документе, предусматривающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного соединения-SERD, выбранного из формулы А, формулы В и формулы С, или его фармацевтически приемлемой соли и по меньшей мере одного ингибирующего CDK 4/6 соединения формулы D или его фармацевтически приемлемой соли, необязательно, в фармацевтически приемлемом носителе;

(b) способ лечения рака почки, предстательной железы или легкого, который описан в данном документе, предусматривающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества комбинации по меньшей мере одного соединения-SERD, выбранного из формулы А, формулы В и формулы С, или его фармацевтически приемлемой соли и по меньшей мере одного ингибирующего CDK 4/6 соединения формулы D или его фармацевтически приемлемой соли, необязательно, в одном или нескольких фармацевтически приемлемых носителях;

(с) способ лечения рака молочной железы, яичника или эндометрия, который описан в данном документе, предусматривающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества комбинации по меньшей мере одного соединения-SERD, выбранного из формулы А, формулы В и формулы С, или его фармацевтически приемлемой соли и по меньшей мере одного ингибирующего CDK 4/6 соединения формулы D или его фармацевтически приемлемой соли, необязательно, в одном или нескольких фармацевтически приемлемых носителях;

(d) способ лечения гормон-рецептор-положительного метастатического рака молочной железы, который описан в данном документе, предусматривающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества комбинации по меньшей мере одного соединения-SERD, выбранного из формулы А, формулы В и формулы С, или его фармацевтически приемлемой соли и по меньшей мере одного ингибирующего CDK 4/6 соединения формулы D или его фармацевтически приемлемой соли, необязательно, в одном или нескольких фармацевтически приемлемых носителях;

(е) способ лечения тамоксифен-резистентного рака молочной железы, который описан в данном документе, предусматривающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества комбинации соединения формулы А, формулы В

или формулы С или его фармацевтически приемлемой соли и соединения формулы D или его фармацевтически приемлемой соли, необязательно, в одном или нескольких фармацевтически приемлемых носителях;

(f) способ лечения рака молочной железы с тройным отрицательным фенотипом, который описан в данном документе, предусматривающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества комбинации по меньшей мере одного соединения-SERD, выбранного из формулы А, формулы В и формулы С, или его фармацевтически приемлемой соли и по меньшей мере одного ингибирующего CDK 4/6 соединения формулы D или его фармацевтически приемлемой соли, необязательно, в одном или нескольких фармацевтически приемлемых носителях;

(g) фармацевтически приемлемая комбинация или композиция, которая описана в данном документе, содержащая соединение формулы А, формулы В или формулы С или его фармацевтически приемлемую соль и соединение формулы D или его фармацевтически приемлемую соль, необязательно, в одном или нескольких фармацевтически приемлемых носителях;

(h) фармацевтически приемлемая комбинация или композиция, которая описана в данном документе, содержащая соединение формулы А, формулы В или формулы С или его фармацевтически приемлемую соль и соединение формулы D или его фармацевтически приемлемую соль, которая является полезной в лечении или предупреждении эстрогенозависимого нарушения, в том числе, без ограничения, опухоли или рака;

(i) применение фармацевтически приемлемой комбинации или композиции, которая описана в данном документе, в производстве лекарственного(лекарственных) препарата(препаратов) для лечения или предупреждения эстрогенозависимого нарушения, в том числе, без ограничения, опухоли или рака;

(j) способ получения лекарственного препарата для терапевтического применения для лечения или предупреждения нарушения, связанного с аномальной клеточной пролиферацией, в том числе, без ограничения, опухоли или рака, характеризующийся тем, что фармацевтически приемлемую композицию или комбинацию, которая описана в данном документе, применяют в производстве лекарственного(лекарственных) препарата(препаратов);

(k) фармацевтически приемлемая комбинация или композиция, которая описана в данном документе, содержащая соединение формулы А, формулы В или формулы С или его фармацевтически приемлемую соль и соединение формулы D или его фармацевтически

приемлемую соль, для применения в лечении или предупреждении рака молочной железы, почки, матки, яичника или эндометрия;

(l) применение фармацевтически приемлемой комбинации или композиции, которая описана в данном документе, в производстве лекарственного препарат для лечения или предупреждения рака молочной железы, почки, матки, яичника или эндометрия;

(m) способ получения лекарственного(лекарственных) препарата(препаратов) для терапевтического применения в лечении или предупреждении рака молочной железы, почки, матки, яичника или эндометрия, характеризующийся тем, что фармацевтически приемлемую композицию или комбинацию, которая описана в данном документе, содержащую соединение формулы А, формулы В или формулы С или его фармацевтически приемлемую соль и соединение формулы D или его фармацевтически приемлемую соль, применяют в производстве лекарственного(лекарственных) препарата(препаратов);

(n) фармацевтически приемлемая комбинация или композиция, которая описана в данном документе, содержащая соединение формулы А, формулы В или формулы С или его фармацевтически приемлемую соль и соединение формулы D или его фармацевтически приемлемую соль, для применения в лечении или предупреждении гормон-рецептор-положительного метастатического рака молочной железы;

(o) применение фармацевтически приемлемой комбинации или композиции, которая описана в данном документе, содержащей соединение формулы А, формулы В или формулы С или его фармацевтически приемлемую соль и соединение формулы D или его фармацевтически приемлемую соль, в производстве лекарственного препарата для лечения или предупреждения гормон-рецептор-положительного метастатического рака или опухоли молочной железы;

(p) способ получения лекарственного препарата для лечения или предупреждения гормон-рецептор-положительного метастатического рака молочной железы, характеризующийся тем, что фармацевтически приемлемую композицию или комбинацию, которая описана в данном документе, содержащую соединение формулы А, формулы В или формулы С или его фармацевтически приемлемую соль и соединение формулы D или его фармацевтически приемлемую соль, применяют в производстве;

(q) способ получения терапевтического продукта, который содержит эффективное количество фармацевтически приемлемой композиции или комбинации, которая описана в данном документе, содержащей соединение формулы А, формулы В или формулы С или его фармацевтически приемлемую соль и соединение формулы D или его фармацевтически приемлемую соль.

#### **Краткое описание чертежей**

Фиг. 1 представляет собой график роста клеток MCF-7, измеряемого в относительных единицах флуоресценции (RFU). На графике показан рост клеток в присутствии 0,1 нМ эстрадиола (E2) и переменных концентраций лекарственных средств, которые показаны в условных обозначениях справа. Ось x представляет собой выраженную через логарифм концентрации лекарственного средства в виде молярной концентрации (M). Ось y представляет собой относительные единицы флуоресценции. Данные показывают кривые IC<sub>50</sub> для каждого соединения, инкубируемого с MCF-7 клетками и 0,1 нМ эстрадиолом.



$IC_{50}$  представляет собой концентрацию лекарственного средства, требующуюся для ингибирования пролиферации MCF-7 клеток на 50%.

Фиг. 2А представляет собой график роста клеток MCF-7, измеряемого в относительных единицах флуоресценции (RFU). На графике показан рост клеток в присутствии 20 нМ инсулина и переменных концентраций GDC-0810, AZD9496, соединения 20 и лазофоксифена (LASO). Условные обозначения справа идентифицируют эти лекарственные средства. Ось x представляет собой выраженную через логарифм концентрацию лекарственного средства в виде молярной концентрации (M). Ось y представляет собой относительные единицы флуоресценции. Данные показывают кривые  $IC_{50}$  для каждого соединения, инкубируемого с MCF-7 клетками и 20 нМ инсулином.  $IC_{50}$  представляет собой концентрацию лекарственного средства, требующуюся для ингибирования пролиферации MCF-7 клеток на 50%.

Фиг. 2В представляет собой график роста клеток MCF-7, измеряемого в относительных единицах флуоресценции (RFU). На графике показан рост клеток в присутствии 20 нМ инсулина и переменных концентраций фулвестранта, аналога фулвестранта, тамоксифена и 4-гидрокситамоксифена (4ОНТ). Условные обозначения справа идентифицируют эти лекарственные средства. Ось x представляет собой выраженную через логарифм концентрацию лекарственного средства в виде молярной концентрации (M). Ось y представляет собой относительные единицы флуоресценции. Данные показывают кривые  $IC_{50}$  для каждого соединения, инкубируемого с MCF-7 клетками и 20 нМ инсулином.  $IC_{50}$  представляет собой концентрацию лекарственного средства, требующуюся для ингибирования пролиферации MCF-7 клеток на 50%.

Фиг. 2С представляет собой график роста клеток MCF-7, измеряемого в относительных единицах флуоресценции (RFU). На графике показан рост клеток в присутствии 20 нМ инсулина и переменных концентраций GW-5638, GW-7604, ралоксифена и базедоксифена. Условные обозначения справа идентифицируют эти лекарственные средства. Ось x представляет собой выраженную через логарифм концентрацию лекарственного средства в виде молярной концентрации (M). Ось y представляет собой относительные единицы флуоресценции. Данные показывают кривые  $IC_{50}$  для каждого соединения, инкубируемого с MCF-7 клетками и 20 нМ инсулином.  $IC_{50}$  представляет собой концентрацию лекарственного средства, требующуюся для ингибирования пролиферации MCF-7 клеток на 50%.

Фиг. 3А представляет собой график, показывающий разрушение эстрогенового рецептора (ER) в зависимости от концентраций SERM/SERD. Условные обозначения справа идентифицируют эти SERM и SERD, которые включают в себя GDC-0810, ADZ9694, соединение 20 и лазофоксифен. Ось x представляет собой выраженную через логарифм концентрацию лекарственного средства в виде молярной концентрации (M). Ось y представляет собой % ER, оставшихся после инкубирования с лекарственным средством, который количественно определяли с помощью анализа методом Вестерн-блоттинга и нормализовали к контролю без обработки. На графике показана характеристическая кривая зависимости доза-эффект для  $IC_{50}$  для каждого лекарственного средства и их воздействие на разрушение ER.  $IC_{50}$  представляет собой концентрацию лекарственного средства, требующуюся для снижения % оставшихся ER до 50%.

Фиг. 3В представляет собой график, показывающий разрушение эстрогенового рецептора (ER) в зависимости от концентраций SERM/SERD. Условные обозначения справа идентифицируют эти SERM и SERD, которые включают в себя фулвестрант, аналог фулвестранта, тамоксифен и 4-гидрокситамоксифен (4ОНТ). Ось x представляет собой выраженную через логарифм концентрацию лекарственного средства в виде молярной концентрации (M). Ось y представляет собой % ER, оставшихся после инкубирования с лекарственным средством, которые количественно определяли с помощью анализа методом Вестерн-блоттинга и нормализовали к контролю без обработки. На графике показана характеристическая кривая зависимости доза-эффект для  $IC_{50}$  для каждого лекарственного средства и их воздействие на разрушение ER.  $IC_{50}$  представляет собой концентрацию лекарственного средства, требующуюся для снижения % оставшихся ER до 50%.

Фиг. 3С представляет собой график, показывающий разрушение эстрогенового рецептора (ER) в зависимости от концентраций SERM/SERD. Условные обозначения справа идентифицируют эти SERM и SERD, которые включают в себя GW-5638, GW-7604, ралоксифен и базедоксифен. Ось x представляет собой выраженную через логарифм концентрацию лекарственного средства в виде молярной концентрации (M). Ось y представляет собой % ER, оставшихся после инкубирования с лекарственным средством, которые количественно определяли с помощью анализа методом Вестерн-блоттинга и нормализовали к контролю без обработки. На графике показана характеристическая кривая зависимости доза-эффект для  $IC_{50}$  для каждого лекарственного средства и их воздействие на разрушение ER.  $IC_{50}$  представляет собой концентрацию лекарственного средства, требующуюся для снижения % оставшихся ER до 50%.

Фиг. 4 представляет собой Вестерн-блот, на котором определяют количество эстрогенового рецептора (ER), остающегося после инкубирования с соединением 20. Цифры сверху представляют собой применяемые концентрации соединения 20 (в микромоляр).

Фиг. 5А представляет собой график, показывающий ингибирование управляемой эстрогеновым рецептором (ER) транскрипции в SKBR3 клетках в зависимости от концентрации лекарственного средства. Клетки экспрессируют ER дикого типа (wtER). SKBR3 клетки инкубировали с переменными концентра-



ставляет собой концентрацию лекарственного средства, требующуюся для ингибирования транскрипции ER на 50%.

Фиг. 7B представляет собой график, показывающий ингибирование управляемой эстрогеновым рецептором (ER) транскрипции в SKBR3 клетках в зависимости от концентрации лекарственного средства. Клетки экспрессируют мутантный ER (Y537S). SKBR3 клетки инкубировали с переменными концентрациями GW-5638, GW-7604, ралоксифена (Ralox) и базедоксифена. Эти лекарственные средства идентифицируются в условных обозначениях справа. Ось x представляет собой выраженную через логарифм концентрацию лекарственного средства в виде молярной концентрации (M). Ось y представляет собой световые единицы, которые отражают интенсивность транскрипции ER. Данные показывают кривые IC<sub>50</sub> для каждого соединения, инкубируемого с SKBR3 клетками.

IC<sub>50</sub> представляет собой концентрацию лекарственного средства, требующуюся для ингибирования транскрипции ER на 50%.

Фиг. 7C представляет собой график, показывающий ингибирование управляемой эстрогеновым рецептором (ER) транскрипции в SKBR3 клетках в зависимости от концентрации лекарственного средства. Клетки экспрессируют мутантный ER (Y537S). SKBR3 клетки инкубировали с переменными концентрациями GDC-0810, AZD9496, соединения 20 и лазофоксифена (LASO). Эти лекарственные средства идентифицируются в условных обозначениях справа. Ось x представляет собой выраженную через логарифм концентрацию лекарственного средства в виде молярной концентрации (M). Ось y представляет собой световые единицы, которые отражают интенсивность транскрипции ER. Данные показывают кривые IC<sub>50</sub> для каждого соединения, инкубируемого с SKBR3 клетками. IC<sub>50</sub> представляет собой концентрацию лекарственного средства, требующуюся для ингибирования транскрипции ER на 50%.

Фиг. 8 представляет собой график среднего объема опухоли после обработки различными соединениями в модели тамоксифен-резистентного ER+ рака молочной железы. Ось y представляет собой средний объем опухоли, измеряемый в мм<sup>3</sup>. Ось x представляет собой время, измеряемое в сутках.

Фиг. 9 представляет собой график объема опухоли после 14 суток непрерывной обработки различными соединениями в модели тамоксифен-резистентного ER+ рака молочной железы. Ось y представляет собой объем опухоли, измеряемый в мм<sup>3</sup>. Ось x представляет собой соединение, вводимое непрерывно в течение 14 суток.

Фиг. 10 представляет собой график объема опухоли в модели MCF7 ER+ рака молочной железы. Мышам вводили либо ежедневную пероральную дозу соединения 23 (50 мг/кг) отдельно, либо ежедневную пероральную дозу соединения 20 (30 мг/кг или 100 мг/кг) отдельно, либо ежедневную пероральную дозу комбинации соединения 20 (30 мг/кг или 100 мг/кг) и соединения 23 (50 мг/кг). Как обсуждается в примере 15, комбинация соединения 23 повышает эффективность соединения 20. Для статистического анализа использовали однофакторный дисперсионный анализ, и "усы" представляют собой SEM. Ось x представляет собой время, измеряемое в сутках, и ось y представляет собой объем опухоли, измеряемый в мм<sup>3</sup>.

Фиг. 11 представляет собой график объема опухоли в модели MCF7 ER+ рака молочной железы в День 41 обработки либо ежедневной пероральной дозой соединения 23 (50 мг/кг) отдельно, либо ежедневной пероральной дозой соединения 20 (30 мг/кг или 100 мг/кг) отдельно, либо ежедневной пероральной дозой комбинации соединения 20 (30 мг/кг или 100 мг/кг) и соединения 23 (50 мг/кг). Как обсуждается в примере 15, комбинация соединения 23 повышает эффективность соединения 20. Для статистического анализа использовали однофакторный дисперсионный анализ, и "усы" представляют собой SEM. На оси x отмечено соединение и дозируемое количество, и ось y представляет собой объем опухоли, измеряемый в мм<sup>3</sup>.

Фиг. 12A представляет собой график результатов измерения ингибирования объема опухоли после обработки дозами соединения 23 (50 мг/кг qd или 100 мг/кг qd) по сравнению с дозой палбоциклиба (100 мг/кг qd). Как обсуждается в примере 16, введение соединения 23 в дозе 100 мг/кг qd было сравнимым в уменьшении объема опухоли с палбоциклибом, и обе дозы были эффективными в снижении объема опухоли по сравнению со средой. Ось x представляет собой продолжительность обработки, измеряемую в сутках, и ось y представляет собой средний объем опухоли, измеряемый в мм<sup>3</sup>.

Фиг. 12B представляет собой график результатов измерения ингибирования объема опухоли после обработки дозами соединения 20 (30 мг/кг qd или 100 мг/кг qd) по сравнению с дозой фулвестранта (200 мг/кг qw). Как обсуждается в примере 16, введение соединения 20 в обеих дозировках было эффективным в уменьшении объема опухоли по сравнению со средой. Ось x представляет собой продолжительность обработки, измеряемую в сутках, и ось y представляет собой средний объем опухоли, измеряемый в мм<sup>3</sup>.

Фиг. 12C представляет собой график результатов измерения ингибирования объема опухоли после обработки любым из соединения 20 (30 мг/кг qd), соединения 23 (50 мг/кг qd) или комбинации соединения 20 (30 мг/кг) и соединения 23 (50 мг/кг). Как обсуждается в примере 16, обработка комбинацией была наиболее эффективной в уменьшении объема опухоли по сравнению с введением любого из соединения 20 или соединения 23 отдельно, и соединение 23 повышало эффективность соединения 20. Ось x представляет собой продолжительность обработки, измеряемую в сутках, и ось y представляет собой

средний объем опухоли, измеряемый в мм<sup>3</sup>.

Фиг. 12D представляет собой график результатов измерения ингибирования объема опухоли после обработки любым из соединения 20 (30 мг/кг qd), соединения 23 (100 мг/кг qd) или комбинации соединения 20 (30 мг/кг) и соединения 23 (100 мг/кг). Как обсуждается в примере 16, обработка комбинацией была эффективна в уменьшении объема опухоли, и соединение 23 повышало эффективность соединения 20. Ось x представляет собой продолжительность обработки, измеряемую в сутках, и ось y представляет собой средний объем опухоли, измеряемый в мм<sup>3</sup>.

Фиг. 13 представляет собой график результатов измерения ингибирования объема опухоли в ксенотрансплантатах LTED опухолей у OVX nu/nu мышей (бестимусные мыши с овариэктомией) после введения доз в диапазоне от 5 мг/кг до 100 мг/кг соединения 20. Как обсуждается в примере 17, соединение 20 было эффективным в уменьшении объема опухоли во всех дозах, и уменьшение объема опухоли коррелировало с величиной дозы. Ось x представляет собой продолжительность обработки, измеряемую в сутках, и ось y представляет собой средний объем опухоли, измеряемый в мм<sup>3</sup>.

Фиг. 14A представляет собой график результатов измерения ингибирования роста опухоли MCF7 ESR1<sup>WT</sup> in vivo после введения соединения 20, соединения 23, фулвестранта, палбоциклиба и тамоксифена, вводимых отдельно и в различных комбинациях. Величины дозы и схемы дозирования обсуждаются в примере 14. Мыши получали дозы в течение 28 суток, и объем опухоли измеряли после 70 суток. Как дополнительно обсуждается в примере 18, соединение 23 повышало эффективность других соединений, в том числе соединения 20 и фулвестранта. Ось x представляет собой время, измеряемое в сутках, и ось y представляет собой объем опухоли, измеряемый в мм<sup>3</sup>.

Фиг. 14B представляет собой график результатов измерения ингибирования роста опухоли MCF7 ESR1<sup>WT</sup> in vivo после введения соединения 20, соединения 23, фулвестранта, палбоциклиба и тамоксифена, вводимых отдельно и в различных комбинациях в День 28, последний день введения доз. Объем опухоли измеряли после 70 суток. Как дополнительно обсуждается в примере 18, соединение 23 повышало эффективность других соединений, в том числе соединения 20 и фулвестранта, в момент времени 28 суток. Ось x представляет собой время, измеряемое в сутках, и ось y представляет собой объем опухоли, измеряемый в мм<sup>3</sup>.

Фиг. 15A представляет собой график результатов измерения ингибирования роста опухоли MCF7 ESR1<sup>Y537S</sup> in vivo после перорального введения соединения 20 и соединения 23, вводимых отдельно и в комбинации, по сравнению с подкожным введением фулвестранта. Величины дозы и схемы дозирования обсуждаются в примере 18. Как дополнительно обсуждается в примере 14, соединение 23 (50 мг/кг) повышало эффективность соединения 20, когда соединение 20 вводили в дозе 30 мг/кг и 100 мг/кг. Ось x представляет собой время, измеряемое в сутках, и ось y представляет собой объем опухоли, измеряемый в мм<sup>3</sup>.

Фиг. 15B представляет собой график результатов измерения ингибирования роста опухоли MCF7 ESR1<sup>Y537S</sup> in vivo после перорального введения соединения 20 и соединения 23, вводимых отдельно и в комбинации, по сравнению с подкожным введением фулвестранта в День 33 исследования. Величины дозы и схемы дозирования обсуждаются в примере 18. Как дополнительно обсуждается в примере 14, комбинация соединения 23 (50 мг/кг) и соединения 20 (30 мг/кг или 100 мг/кг) была эффективна в уменьшении объема опухоли. Ось x представляет собой время, измеряемое в сутках, и ось y представляет собой объем опухоли, измеряемый в мм<sup>3</sup>.

### Подробное описание изобретения

Определения.

Следующие термины и выражения, используемые в данном документе, имеют указанные значения.

Перед и/или после терминов, используемых в данном документе, может находиться одинарная черточка, "-", или двойная черточка, "=", для указания кратности связи для связи между названным заместителем и основным фрагментом для него; одинарная черточка указывает на одинарную связь, а двойная черточка указывает на двойную связь. В отсутствие одинарной или двойной черточки следует понимать, что между заместителем и основным фрагментом для него образуется одна связь; более того, предполагается, что заместители читают "слева направо", если черточка не указывает иное. Например, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкоксикарбонилокси и -OC(O)C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил обозначают одну и ту же функциональную группу; подобным образом, арилалкил и -алкиларил обозначают одну и ту же функциональную группу.

Термины в единственном числе не означают ограничение количества, а скорее обозначают присутствие по меньшей мере одного из упоминаемых элементов. Термин "или" означает "и/или". Перечисление диапазонов значений предназначено только для того, чтобы служить в качестве способа сокращения с отдельной ссылкой на каждое отдельное значение, попадающее в пределы диапазона, если в данном документе не указано иное, и каждое отдельное значение является включенным в данное описание, как если бы оно отдельно перечислялось в данном документе. Конечные точки всех диапазонов включены в диапазон и могут независимо комбинироваться. Все способы, описанные в данном документе, можно осуществлять в подходящем порядке, если в данном документе не определено иное, или если иное явно противоречит контексту. Использование примеров или иллюстративных формулировок (например, "такой как") предназначено исключительно для лучшей иллюстрации настоящего изобретения и не накладывает

дывает ограничение на объем настоящего изобретения, если не заявлено иное. Если не определено иное, технические и научные термины, используемые в данном документе, имеют такое же значение, которое обычно понятно специалисту в области техники, к которой относится настоящее изобретение.

"Алкокси" означает алкильную группу, которая определена в данном документе, прикрепленную к исходному фрагменту молекулы через атом кислорода. Типичные примеры алкокси включают в себя, без ограничения, метокси, этокси, пропокси, 2-пропокси, бутокси, трет-бутокси, пентилокси и гексиллокси.

"Алкил" представляет собой разветвленную или неразветвленную насыщенную алифатическую углеводородную группу. В соответствии с несколькими неограничивающими вариантами осуществления алкильная группа содержит от 1 до приблизительно 12 атомов углерода, обычно от 1 до приблизительно 6 атомов углерода, от 1 до приблизительно 4 атомов углерода или 1-3 атома углерода. В соответствии с одним неограничивающим вариантом осуществления алкил содержит от 1 до приблизительно 8 атомов углерода. В соответствии с определенными вариантами осуществления алкил представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> или C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>. Определенные диапазоны в контексте данного документа указывают на алкильную группу, причем каждый элемент диапазона описывается как независимая молекула. Например, термин "C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил" в контексте данного документа указывает на линейную или разветвленную алкильную группу, имеющую от 1, 2, 3, 4, 5 или 6 атомов углерода, и, как предполагается, он означает, что каждая из них описывается как независимая молекула. Например, термин "C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкил" в контексте данного документа указывает на линейную или разветвленную алкильную группу, имеющую от 1, 2, 3 или 4 атомов углерода, и, как предполагается, он означает, что каждая из них описывается как независимая молекула. Примеры алкила включают в себя, без ограничения, метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, н-пентил, изопентил, трет-пентил, неопентил, н-гексил, 2-метилпентан, 3-метилпентан, 2,2-диметилбутан и 2,3-диметилбутан. В соответствии с альтернативным вариантом осуществления алкильная группа является необязательно замещенной. Термин "алкил" также охватывает циклоалкильные или карбоциклические группы. Например, если используют термин, который включает в себя корень "алк", то термины "циклоалкил" или "карбоциклическое соединение" могут рассматриваться как часть определения, если это однозначно не исключается контекстом. В качестве примера и без ограничения, все из терминов алкил, алкокси, галогеналкил и т.д. могут рассматриваться как включающие в себя циклические формы алкила, если это однозначно не исключается контекстом.

"Алкенил" представляет собой линейные или разветвленные алифатические углеводородные группы, имеющие одну или несколько углерод-углеродных двойных связей, которые могут находиться в стабильной точке в цепи. В соответствии с несколькими неограничивающими вариантами осуществления алкенильная группа содержит от 2 до приблизительно 12 атомов углерода, обычно от 2 до приблизительно 6 атомов углерода, от 2 до приблизительно 4 атомов углерода или 2-3 атома углерода. В соответствии с одним неограничивающим вариантом осуществления алкенил содержит от 2 до приблизительно 8 атомов углерода. В соответствии с определенными вариантами осуществления алкенил представляет собой C<sub>2</sub>, C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub> или C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>. Определенные диапазоны в контексте данного документа указывают на алкенильную группу, причем каждый элемент диапазона описывается как независимая молекула. Например, термин "C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкенил" в контексте данного документа указывает на линейную или разветвленную алкенильную группу, имеющую 2, 3, 4, 5 или 6 атомов углерода, и, как предполагается, он означает, что каждая из них описывается как независимая молекула. Например, термин "C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>алкенил" в контексте данного документа указывает на линейную или разветвленную алкенильную группу, имеющую от 2, 3 или 4 атомов углерода, и, как предполагается, он означает, что каждая из них описывается как независимая молекула. Примеры алкенила включают в себя, без ограничения, этилен, пропилен, н-бутилен, изобутилен, н-пентилен и изопентилен. В соответствии с альтернативным вариантом осуществления алкенильная группа является необязательно замещенной. Термин "алкенил" также охватывает циклоалкенильные группы. Например, если используют термин, который включает в себя "алкен", то "циклоалкенил" может рассматриваться как часть определения, если это однозначно не исключается контекстом. В качестве примера и без ограничения, термин алкенил может рассматриваться как включающий в себя циклические формы алкенила, если это однозначно не исключается контекстом. Примеры алкенильных радикалов включают в себя, без ограничения, этенил, пропенил, аллил, пропенил, бутенил и 4-метилбутенил. Термин "алкенил" также охватывает "цис" и "транс" геометрические изомеры алкенилов или, в качестве альтернативы, "Е" и "Z" геометрические изомеры алкенилов. В соответствии с альтернативным вариантом осуществления алкенильная группа является необязательно замещенной. Термин "алкенил" также охватывает циклоалкильные или карбоциклические группы, обладающие по меньшей мере одной точкой с ненасыщенной связью.

"Алкинил" представляет собой разветвленную или линейную алифатическую углеводородную группу, имеющую одну или несколько углерод-углеродных тройных связей, которые могут находиться в стабильной точке в цепи. В соответствии с несколькими неограничивающими вариантами осуществления алкинильная группа содержит от 2 до приблизительно 12 атомов углерода, обычно от 2 до приблизительно 6 атомов углерода, от 2 до приблизительно 4 атомов углерода или 2-3 атома углерода. В соответствии с одним неограничивающим вариантом осуществления алкинил содержит от 2 до приблизительно 8 атомов углерода. В соответствии с определенными вариантами осуществления алкинил представляет

собой  $C_2$ ,  $C_2-C_3$ ,  $C_2-C_4$ ,  $C_2-C_5$  или  $C_2-C_6$ . Определенные диапазоны в контексте данного документа указывают на алкинильную группу, причем каждый элемент диапазона описывается как независимая молекула. Например, термин " $C_2-C_6$ алкинил" в контексте данного документа указывает на линейную или разветвленную алкинильную группу, имеющую 1, 2, 3, 4, 5 или 6 атомов углерода, и, как предполагается, он означает, что каждая из них описывается как независимая молекула. Например, термин " $C_2-C_4$ алкинил" в контексте данного документа указывает на линейную или разветвленную алкинильную группу, имеющую от 2, 3 или 4 атомов углерода, и, как предполагается, он означает, что каждая из них описывается как независимая молекула. В соответствии с альтернативным вариантом осуществления алкинильная группа является необязательно замещенной. Определенные диапазоны в контексте данного документа указывают на алкинильную группу, причем каждый элемент диапазона описывается как независимая молекула, как описано выше для алкильного фрагмента. Примеры алкинила включают в себя, без ограничения, этинил, пропирил, 1-бутирил, 2-бутирил, 3-бутирил, 1-пентинил, 2-пентинил, 3-пентинил, 4-пентинил, 1-гексинил, 2-гексинил, 3-гексинил, 4-гексинил и 5-гексинил. В соответствии с альтернативным вариантом осуществления алкинильная группа является необязательно замещенной. Термин "алкинил" также охватывает циклоалкильные или карбоциклические группы, обладающие по меньшей мере одной точкой с ненасыщенной связью.

В контексте данного документа "арил" относится к радикалу в моноциклической или полициклической (например, бициклической или трициклической)  $4n+2$  ароматической кольцевой системе (например, имеющей 6, 10 или 14  $\pi$ -электронов, обобществленных в циклической группе), имеющей 6-14 атомов углерода в кольце и ноль гетероатомов, обеспеченных в ароматической кольцевой системе (" $C_{6-14}$ арил"). В соответствии с некоторыми вариантами осуществления арильная группа имеет 6 атомов углерода в кольце (" $C_6$ арил"; например фенил). В соответствии с некоторыми вариантами осуществления арильная группа имеет 10 атомов углерода в кольце (" $C_{10}$ арил"; например нафтил, такой как 1-нафтил и 2-нафтил). В соответствии с некоторыми вариантами осуществления арильная группа имеет 14 атомов углерода в кольце (" $C_{14}$ арил"; например антрацил). "Арил" также включает в себя кольцевые системы, в которых арильное кольцо, определенное выше, конденсировано с одной или несколькими карбоциклическими или гетероциклическими группами, в которых радикал или точка прикрепления находится на арильном кольце, и в таких случаях число атомов углерода продолжает определять число атомов углерода в арильной кольцевой системе. Одна или несколько конденсированных карбоциклических или гетероциклических групп могут представлять собой 4-7 или 5-7-членные насыщенные или частично ненасыщенные карбоциклические или гетероциклические группы, которые необязательно содержат 1, 2 или 3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода, фосфора, серы, кремния и бора, с образованием, например, 3,4-метилendioксифенильной группы. В соответствии с одним неограничивающим вариантом осуществления арильные группы являются боковыми. Примером бокового кольца является фенильная группа, замещенная фенильной группой. В соответствии с альтернативным вариантом осуществления арильная группа является необязательно замещенной, как описано выше. В соответствии с определенными вариантами осуществления арильная группа представляет собой незамещенный  $C_{6-14}$ арил. В соответствии с определенными вариантами осуществления арильная группа представляет собой замещенный  $C_{6-14}$ арил. Арильная группа может быть необязательно замещена одной или несколькими функциональными группами, которые включают в себя, без ограничения, галоген, гидроксильную, нитро-, амино-, циано-, галогеналкильную, арил-, гетероарил- и гетероциклическую.

"Пиано" и "нитрил" означает -CN-группу.

"Галогеновая группа" или "галоген" означает -Cl, -Br, -I или -F. В соответствии с определенными вариантами осуществления "галогеновая группа" или "галоген" относится к -Cl или -F.

"Галогеналкил" представляет собой разветвленные или неразветвленные алкильные группы, замещенные 1 или несколькими атомами галогена, описанными выше, вплоть до максимального допустимого числа атомов галогена. В соответствии с несколькими неограничивающими вариантами осуществления галогеналкильная группа содержит от 1 до приблизительно 12 атомов углерода, обычно от 1 до приблизительно 6 атомов углерода, от 1 до приблизительно 4 атомов углерода или 1-3 атома углерода. В соответствии с одним неограничивающим вариантом осуществления галогеналкил содержит от 1 до приблизительно 8 атомов углерода. В соответствии с определенными вариантами осуществления галогеналкил представляет собой  $C_1-C_2$ ,  $C_2-C_3$ ,  $C_2-C_4$ ,  $C_2-C_5$  или  $C_2-C_6$ . Определенные диапазоны в контексте данного документа указывают на галогеналкильную группу, причем каждый элемент диапазона описывается как независимая молекула. Например, термин " $C_1-C_6$ галогеналкил" в контексте данного документа указывает на линейную или разветвленную галогеналкильную группу, имеющую 1, 2, 3, 4, 5 или 6 атомов углерода, и, как предполагается, он означает, что каждая из них описывается как независимая молекула. Например, термин " $C_1-C_4$ галогеналкил" в контексте данного документа указывает на линейную или разветвленную алкинильную группу, имеющую от 1, 2, 3 или 4 атомов углерода, и, как предполагается, он означает, что каждая из них описывается как независимая молекула. В соответствии с альтернативным вариантом осуществления галогеналкильная группа является необязательно замещенной. Примеры галогеналкильной группы включают в себя, без ограничения, фторметил, дифторметил, трифторметил, хлорметил, дихлорметил, трихлорметил, пентафторэтил, гептафторпропил, дифторхлорметил, дихлорфторметил, ди-

фторэтил, дифторпропил, дихлорэтил и дихлорпропил. "Пергалогеналкил" означает алкильную группу, в которой все атомы водорода заменены на атомы галогена. Примеры включают в себя, без ограничения, трифторметил и пентафторэтил.

Термин "гетероарил" означает арильные кольцевые системы, которые содержат один или несколько гетероатомов, выбранных из O, N и S, при этом атомы(атомы) азота и серы в кольце являются необязательно окисленными, и атомы(атомы) азота являются необязательно кватернизированными. Примеры включают в себя, без ограничения, ненасыщенные 5-6-членные гетеромоноциклические группы, содержащей 1-4 атома азота, такие как пирролил, имидазолил, пиразолил, 2-пиридил, 3-пиридил, 4-пиридил, пиримидил, пиразинил, пиридазинил, триазолил [например, 4H-1,2,4-триазолил, 1H-1,2,3-триазолил, 2H-1,2,3-триазолил]; ненасыщенные 5-6-членные гетеромоноциклические группы, содержащие атом кислорода, например, пиранил, 2-фурил, 3-фурил и т.д.; ненасыщенные 5-6-членные гетеромоноциклические группы, содержащие атом серы, например, 2-тиенил, 3-тиенил и т.д.; ненасыщенные 5-6-членные гетеромоноциклические группы, содержащие 1-2 атома кислорода и 1-3 атома азота, например, оксазолил, изоксазолил, оксадиазолил [например, 1,2,4-оксадиазолил, 1,3,4-оксадиазолил, 1,2,5-оксадиазолил]; ненасыщенные 5-6-членные гетеромоноциклические группы, содержащие 1-2 атома серы и 1-3 атома азота, например, тиазолил, тиadiaзолил [например, 1,2,4-тиadiaзолил, 1,3,4-тиadiaзолил, 1,2,5-тиadiaзолил].

Термин "гетероциклический" (или "гетероцикло") включает в себя насыщенные и частично насыщенные содержащие гетероатом кольцевые радикалы, где гетероатомы могут быть выбраны из азота, серы и кислорода. Гетероциклические кольца содержат моноциклические 6-8-членные кольца, а также 5-16-членные бициклические кольцевые системы (которые могут включать в себя конденсированные мостиковые и спиро-конденсированные бициклические кольцевые системы). Они не включают в себя кольца, содержащие -O-O-, -O-S- или -S-S- части. Указанная "гетероциклическая" группа может быть необязательно замещена 1-3 заместителями, которые включают в себя, без ограничения, гидроксил, Вос, галоген, галогеналкил, циано, алкил, аралкил, оксо, алкокси и амино. Примеры насыщенных гетероцикло-групп включают в себя насыщенные 3-6-членные гетеромоноциклические группы, содержащие 1-4 атома азота [например, пирролидинил, имидазолидинил, пиперидинил, пирролинил, пиперазинил]; насыщенную 3-6-членную гетеромоноциклическую группу, содержащую 1-2 атома кислорода и 1-3 атома азота [например, морфолинил]; насыщенную 3-6-членную гетеромоноциклическую группу, содержащую 1-2 атома серы и 1-3 атома азота [например, тиазолидинил]. Примеры частично насыщенных гетероциклических радикалов включают в себя, без ограничения, дигидротиенил, дигидропиранил, дигидрофурил и дигидротиазолил. Примеры частично насыщенных и насыщенных гетероцикло-групп включают в себя, без ограничения, пирролидинил, имидазолидинил, пиперидинил, пирролинил, пиразолидинил, пиперазинил, морфолинил, тетрагидропиранил, тиазолидинил, дигидротиенил, 2,3-дигидро-бензо[1,4]диоксанил, индолинил, изоиндолинил, дигидробензотиенил, дигидробензофурил, изохроманил, хроманил, 1,2-дигидрохинолил, 1,2,3,4-тетрагидро-изохинолил, 1,2,3,4-тетрагидро-хинолил, 2,3,4,4a,9,9a-гексагидро-1H-3-аза-флуоренил, 5,6,7-тригидро-1,2,4-триазоло[3,4-a]изохинолил, 3,4-дигидро-2H-бензо[1,4]оксазинил, бензо[1,4]диоксанил, 2,3-дигидро-1H-1λ'-бензо[c1]изотиазол-6-ил, дигидропиранил, дигидрофурил и дигидротиазолил.

Гетероцикло-группы также включают в себя радикалы, в которых гетероциклические радикалы являются слитыми/конденсированными с арильными радикалами: такие как ненасыщенная конденсированная гетероциклическая группа, содержащая 1-5 атомов азота, например, индолин, изоиндолин, ненасыщенная конденсированная гетероциклическая группа, содержащая 1-2 атома кислорода и 1-3 атома азота, ненасыщенная конденсированная гетероциклическая группа, содержащая 1-2 атома серы и 1-3 атома азота, и насыщенная, частично ненасыщенная и ненасыщенная конденсированная гетероциклическая группа, содержащая 1-2 атома кислорода или серы.

"Насыщенный" означает, что упоминаемая химическая структура не содержит какие-либо множественные углерод-углеродные связи. Например, насыщенная циклоалкильная группа, которая определена в данном документе, включает в себя циклогексил, циклопропил и т.п.

"Ненасыщенный" означает, что упоминаемая химическая структура содержит по меньшей мере одну множественную углерод-углеродную связь. Например, ненасыщенная циклоалкильная группа, которая определена в данном документе, включает в себя циклогексенил, циклопентенил, циклогексадиенил и т.п.

"Фармацевтически приемлемая соль" относится как солям присоединения кислоты, так и к солям присоединения основания.

"Модуляция" или "модулировать" относится к лечению, предупреждению, подавлению, усилению или индукции функции, состояния или нарушения.

"Осуществление лечения" или "лечение" относится к лечению заболевания или нарушения, описанного в данном документе, у субъекта, предпочтительно, у человека, и включает в себя:

- i) подавление заболевания или нарушения, т.е. задержку его развития;
- ii) ослабление заболевания или нарушения, т.е. вызывает регресс заболевания;
- iii) замедление прогрессирования нарушения; и/или
- iv) подавление, ослабление или замедление прогрессирования одного или нескольких симптомов

заболевания или нарушения.

"Субъект" или "пациент" относится к теплокровному животному, такому как млекопитающее, предпочтительно, человек или человеческий ребенок, которое поражено или имеет потенциал к тому, чтобы быть пораженным одним или несколькими заболеваниями и нарушениями, описанными в данном документе.

"Пролекарство" в контексте данного документа означает соединение, которое при введении хозяину *in vivo* превращается в исходное лекарственное средство. В контексте данного документа термин "исходное лекарственное средство" означает любое из описанных в данном документе химических соединений. Пролекарства можно применять для достижения любого желаемого эффекта, в том числе усиления свойств исходного лекарственного средства или улучшения фармацевтических или фармакокинетических свойств исходного лекарственного средства. Существуют стратегии применения пролекарств, которые обеспечивают выбор при модуляции условий для образования *in vivo* исходного лекарственного средства, все из которых считаются включенными в данный документ. Неограничивающие примеры стратегий применения пролекарств включают в себя ковалентное прикрепление удаляемых групп или удаляемых частей группы, например, без ограничения, посредством ацилирования, фосфорилирования, фосфонилирования, с помощью фосфорамидатных производных, амидирования, восстановления, окисления, эстерификации, алкилирования, с помощью других карбокси-производных, сульфокси- или сульфоновых производных, карбонилирования или с помощью ангидрида, среди прочих.

Настоящее изобретение включает в себя соединения формулы А, формулы В, формулы С и формулы D по меньшей мере с одним желаемым изотопным замещением атома в количестве выше распространенности изотопа в природе, т.е. обогащенные. Изотопы представляют собой атомы, имеющие одинаковое атомное число, но отличающиеся массовые числа, т.е. одинаковое число протонов, но отличающееся число нейтронов.

Примеры изотопов, которые могут быть включены в соединения согласно настоящему изобретению, включают в себя изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, фосфора, фтора, хлора и йода, такие как  $^2\text{H}$ ,  $^3\text{H}$ ,  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{31}\text{P}$ ,  $^{32}\text{P}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{36}\text{Cl}$  и  $^{125}\text{I}$ , соответственно. В соответствии с одним неограничивающим вариантом осуществления изотопно меченые соединения можно применять в исследованиях метаболизма (с  $^{14}\text{C}$ ), исследованиях кинетических характеристик реакций (например, с  $^2\text{H}$  или  $^3\text{H}$ ), методиках выявления или визуализации, таких как позитронно-эмиссионная томография (PET) или однофотонная эмиссионная компьютерная томография (SPECT), в том числе в анализах распределения в тканях лекарственного средства или субстрата или в лечении пациентов с использованием радиоактивных веществ. В частности, меченое  $^{18}\text{F}$  соединение может быть особенно желательным для PET или SPECT исследований. Изотопно меченые соединения согласно настоящему изобретению и их пролекарства, в целом, могут быть получены посредством выполнения процедур, раскрытых на схемах или в примерах и процедурах получения, описанных ниже, посредством замещения легко доступным изотопно меченым реактивом реактива, не меченого изотопом.

В качестве общего примера и без ограничения, изотопы водорода, например, дейтерий ( $^2\text{H}$ ) и тритий ( $^3\text{H}$ ), можно применять везде в описанных структурах, когда это обеспечивает достижение желаемого результата. В качестве альтернативы или дополнения, можно применять изотопы углерода, например,  $^{13}\text{C}$  и  $^{14}\text{C}$ .

Замещение изотопами, например, замещение дейтерием, может быть частичным или полным. Частичное замещение дейтерием означает, что по меньшей мере один водород замещен дейтерием. В соответствии с определенными вариантами осуществления любое положение, представляющее интерес, является на 90, 95 или 99% или более обогащенным изотопом. В соответствии с одним ограничивающим вариантом осуществления желаемое положение обогащено дейтерием на 90, 95 или 99%.

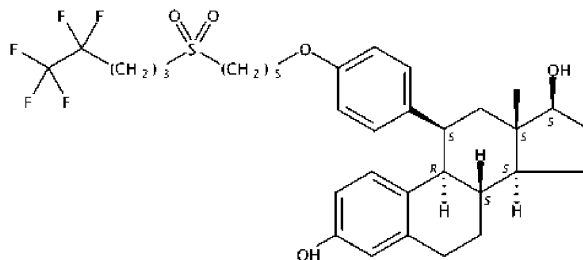
В соответствии с одним неограничивающим вариантом осуществления замещение атома водорода атомом дейтерия может быть обеспечено в любой из формулы А, формулы В, формулы С и формулы D. В соответствии с одним неограничивающим вариантом осуществления замещение атома водорода атомом дейтерия происходит в пределах группы, выбранной из любого из  $X_A$ , В, С,  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  и  $R_4$ . Например, если любая из групп представляет собой или содержит, например, вследствие замещения, метил, этил или метокси, алкильный остаток может быть дейтерированным (в неограничивающих вариантах осуществления  $\text{CDH}_2$ ,  $\text{CD}_2\text{H}$ ,  $\text{CD}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{CD}_3$ ,  $\text{CD}_2\text{CD}_3$ ,  $\text{CHDCH}_2\text{D}$ ,  $\text{CH}_2\text{CD}_3$ ,  $\text{CHDCHD}_2$ ,  $\text{OCDH}_2$ ,  $\text{OCD}_2\text{H}$  или  $\text{OCD}_3$  и т.д.). В соответствии с другими определенными вариантами осуществления, если два заместителя объединяются с образованием цикла, дейтерированию могут подвергаться незамещенные углероды.

Под термином "комбинация" подразумевают, что два выбранных соединения, которые описаны в данном документе, вводят в одной лекарственной форме или в двух отдельных лекарственных формах, которые дают либо одновременно, либо последовательно, при условии, что их обеспечивают таким образом, чтобы они могли действовать согласованно для достижения желаемых результатов. В соответствии с одним вариантом осуществления обеспечивают фармацевтическую композицию, которая включает в себя по меньшей мере выбранный SERD и выбранный ингибитор CDK 4/6, любой из которых может присутствовать в форме фармацевтически приемлемой соли в фармацевтически приемлемом носителе.

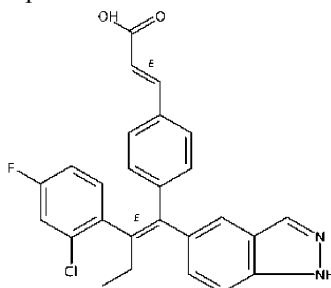
В контексте данного документа термин "аналог фулвестранта" представляет собой RU 58668, кото-



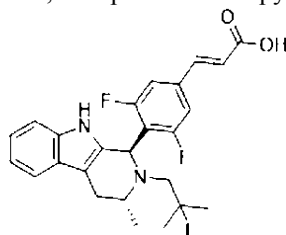
рое имеет структуру



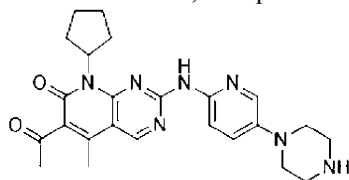
В контексте данного документа термин "GDC-0810" относится к соединению со структурой



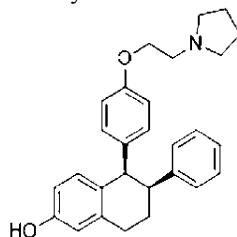
В контексте данного документа термин "AZD9496" относится к модулятору эстрогенового рецептора, разработанному компанией AstraZeneca, который имеет структуру соединения:



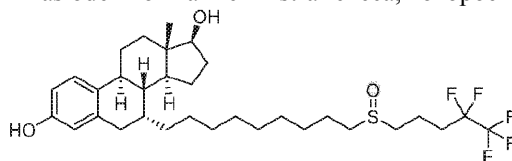
В контексте данного документа термин "PD-0332991", который используют взаимозаменяемо с "PD", представляет собой палбоциклиб, лекарственное средство для лечения рака молочной железы, разработанное и реализуемое на рынке компанией Pfizer, которое имеет структуру:



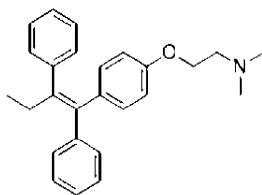
В контексте данного документа термин "лазофоксифен" или "Laso" относится к соединению, реализуемому на рынке под торговым названием Fabyln компанией Pfizer, которое имеет структуру:



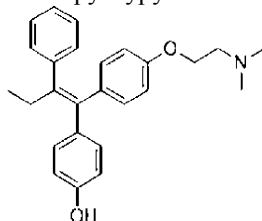
В контексте данного документа термин "фулвестрант" относится к соединению, реализуемому на рынке под торговым названием Faslodex компанией AstraZeneca, которое имеет структуру:



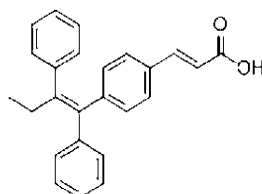
В контексте данного документа термин "тамоксифен" относится к соединению, реализуемому на рынке под торговым названием Nolvadex и имеющему структуру:



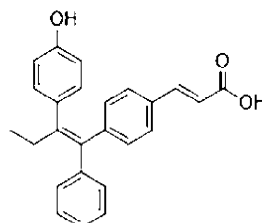
Термин "4-гидрокситамоксифен" относится к соединению, известному как афимоксифен, которое разрабатывается Ascend Therapeutics и имеет структуру:



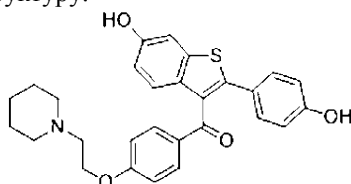
Термин "GW-5638" относится к Etacsil (этаксил). Etacsil, который обладает антиэстрогеновыми свойствами, превращается в организме в "GW-7604", гидроксилированное производное. Etacsil имеет структуру:



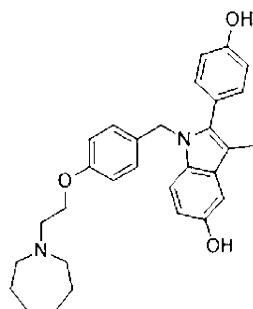
Термин "GW-7604" относится к биологически доступному метаболиту пролекарства GW-5638, который имеет структуру:



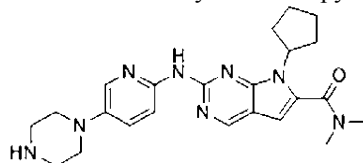
Термин "ралоксифен" относится к соединению, реализуемому на рынке как Evista компанией Eli Lilly and Company, которое имеет структуру:



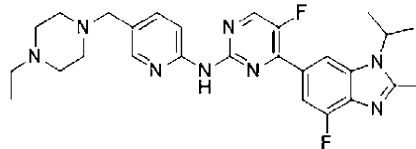
Термин "базедоксифен" относится к SERM, разработанному и реализуемому на рынке компанией Pfizer, который имеет структуру:



Термин "рибоциклиб" относится к селективному ингибитору CDK 4/6, который имеет структуру:



Термин "абемациклиб" относится к селективному ингибитору CDK 4/6, который имеет структуру:



Палбоциклиб, разработанный компанией Pfizer, рибоциклиб, разработанный компаниями Novartis и Astex Pharmaceuticals, и абемациклиб, разработанный компанией Eli Lilly, представляют собой три селективных ингибитора CDK 4/6, которые изучались в комбинации с ингибиторами ароматазы для лечения рака молочной железы. На палбоциклиб в комбинации с летрозолом было выдано одобрение FDA по ускоренной процедуре для лечения женщин в период после менопаузы с ER+/HER2- метастатическим раком молочной железы, которые не подвергались эндокринной терапии. Палбоциклиб в комбинации с фулвестрантом также получили одобрение FDA в качестве терапии второй линии для HR+/HER2- метастатического рака молочной железы после прохождения эндокринной терапии.

Рибоциклиб одобрен FDA для применения в комбинации с ингибитором ароматазы у женщин в период после менопаузы с HR+/HER2- запущенным раком молочной железы.

Абемациклиб (Lily) проходит клинические испытания с фулвестрантом для лечения запущенного HR+/HER2- рака молочной железы.

Фармацевтические композиции.

Настоящее изобретение включает в себя фармацевтические композиции, которые включают в себя терапевтически эффективное количество соединения-понижающего регулятора эстрогенового рецептора, которое описано в данном документе (выбрано из формулы A, B и C), или его фармацевтически приемлемой соли или пролекарства, ингибитора CDK 4/6, который описан в данном документе (выбран из формулы D), или его фармацевтически приемлемой соли или пролекарства и одной или нескольких из фармацевтически приемлемых сред, таких как разбавитель, консервант, солубилизатор, эмульгатор, вспомогательное вещество, вспомогательное средство или носитель. Вспомогательные средства включают в себя, без ограничения, жидкости, такие как вода, солевой раствор, глицерин, полиэтиленгликоль, гиалуроновая кислота, этанол и т.п.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления настоящее изобретение относится к "комбинации" (выбранной из формулы A, B и C) или их фармацевтически приемлемой соли или пролекарства, ингибитора CDK 4/6, который описан в данном документе (выбранный из формулы D), или его фармацевтически приемлемой соли или пролекарства, при этом выбранные соединения вводят в одной лекарственной форме или в двух отдельных лекарственных формах, которые дают одновременно или последовательно при условии, что их обеспечивают таким образом, чтобы они могли действовать согласованно для достижения желаемых результатов. В соответствии с одним вариантом осуществления предполагается фармацевтическая композиция, которая включает в себя по меньшей мере выбранный SERD и выбранный ингибитор CDK 4/6, причем любой из них может присутствовать в форме фармацевтически приемлемой соли, необязательно, в фармацевтически приемлемом носителе.

В соответствии с одним вариантом осуществления фармацевтическая композиция или комбинация содержит соединение формулы A и соединение формулы D. В соответствии с одним вариантом осуществления фармацевтическая композиция или комбинация содержит соединение формулы B и соединение формулы D. В соответствии с одним вариантом осуществления фармацевтическая композиция или комбинация содержит соединение формулы C и соединение формулы D. В соответствии с еще одним вариантом осуществления фармацевтическая композиция или комбинация содержит соединение 20 и соединение 23. В соответствии с другим вариантом осуществления фармацевтическая композиция или комбинация содержит соединение 21 и соединение 23.

Для получения фармацевтических композиций или комбинаций согласно настоящему изобретению терапевтически эффективное количество соединения формулы A, формулы B или формулы C и соединения формулы D можно смешать с фармацевтически приемлемым носителем в соответствии с традиционными методиками составления фармацевтических средств с получением лекарственной формы с фиксированными дозами. Носитель может принимать широкий спектр форм в зависимости от формы препарата, желательной для введения, например, пероральной или парентеральной. При получении фармацевтических композиций в пероральной лекарственной форме можно применять любые из обычных фармацевтических сред. В случае твердых пероральных препаратов, таких как порошки, таблетки, капсулы, и в случае твердых препаратов, таких как суппозитории, можно применять подходящие носители и добавки, в том числе крахмалы, носители-сахара, такие как декстроза, маннит, лактоза, и родственные носители, разбавители, гранулирующие средства, смазывающие средства, связующие, разрыхлители и т.п. Если необходимо, таблетки или капсулы могут быть покрыты кишечнорастворимой оболочкой, или их замедленное высвобождение может быть обеспечено с помощью стандартных методик. Применение этих лекарственных форм может значительно повысить биологическую доступность соединений у пациента. Таким образом, в случае жидких пероральных препаратов, таких как суспензии, эликсиры и растворы,

можно применять подходящие носители и добавки, в том числе воду, гликоли, масла, спирты, ароматизаторы, консерванты, красители и т.п.

Термин "фармацевтически приемлемый носитель" относится к разбавителю, вспомогательному веществу, вспомогательному средству или носителю, с которым вводят соединение согласно настоящему изобретению. Термины "эффективное количество" или "фармацевтически эффективное количество" относятся к нетоксичному, но достаточному количеству средства для обеспечения желаемого биологического результата. Этим результатом может быть уменьшение и/или ослабление признаков, симптомов или причин заболевания или любое другое желаемое изменение биологической системы. Соответствующее "эффективное" количество в любом отдельном случае может быть определено квалифицированным специалистом в данной области техники с применением стандартной практики проведения экспериментов. "Фармацевтически приемлемые носители" для терапевтического применения являются хорошо известными в области фармацевтики и описаны, например, в Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Edition (Easton, Pennsylvania: Mack Publishing Company, 1990). Например, можно применять стерильный солевой раствор и фосфатно-буферный солевой раствор с физиологическим рН. В фармацевтической композиции могут быть обеспечены консерванты, стабилизаторы, красители и даже ароматизаторы. Например, бензоат натрия, сорбиновая кислота и сложные эфиры пара-гидроксibenзойной кислоты можно добавлять в качестве консервантов. Кроме того, можно применять антиоксиданты и суспендирующие средства.

Подходящие вспомогательные средства для составов, отличных от жидких, также являются известными специалистам в данной области техники. Всестороннее обсуждение фармацевтически приемлемых вспомогательных средств и солей доступно в Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Edition (Easton, Pennsylvania: Mack Publishing Company, 1990).

Кроме того, в таких средах могут присутствовать вспомогательные вещества, такие как смачивающие или эмульгирующие средства, биологические буферные вещества, поверхностно-активные вещества и т.п. Биологический буфер может представлять собой любой раствор, который является приемлемым с фармакологической точки зрения и который обеспечивает состав с желаемым рН, т.е. с рН в физиологически приемлемом диапазоне. Примеры буферных растворов включают в себя солевой раствор, солевой раствор, стабилизированный фосфатным буфером, солевой раствор, стабилизированный Tris-буфером, буферный солевой раствор Хенкса и т.п.

В зависимости от предполагаемого способа введения фармацевтические композиции или комбинации могут присутствовать в виде твердых, полужидких или жидких лекарственных форм, таких как, например, таблетки, суппозитории, пилюли, капсулы, порошки, жидкости, суспензии, кремы, мази, лосьоны или т.п., предпочтительно, в виде стандартных лекарственных форм, подходящих для введения точной дозы.

В целом, композиции или комбинации согласно настоящему изобретению будут вводить в терапевтически эффективном количестве с помощью любого из принятых способов введения. Подходящие диапазоны дозы зависят от многочисленных факторов, таких как тяжесть заболевания, подлежащего лечению, возраст и относительное состояние здоровья субъекта, активность применяемого соединения, путь и форма введения, симптом, лечение которого осуществляют, а также предпочтения и опыт задействованного практикующего медицинского специалиста. Квалифицированный специалист в области лечения таких заболеваний будет способен без проведения ненужных экспериментов и на основании личных знаний и раскрытия данной заявки определить терапевтически эффективное количество композиций согласно настоящему изобретению для заданного заболевания.

Композиции или комбинации для введения активного соединения включают в себя, без ограничения, подходящие для перорального (в том числе, без ограничения, состав для таблетки, капсулы, жидкий, гелеобразный состав), местного, ректального, назального, легочного, парентерального (в том числе внутримышечного, внутриартериального, интратекального, подкожного и внутривенного), внутримышечного, внутривенного, -подкожного, трансдермального (которое может включать в себя средство, усиливающее проникновение), вагинального введения и введения в виде суппозитория. Пероральные таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой, также можно применять для повышения биологической доступности соединений в случае перорального пути введения. Наиболее эффективная лекарственная форма будет зависеть от биологической доступности/фармакокинетических свойств конкретного выбранного соединения, а также от тяжести заболевания у пациента. Пероральные лекарственные формы являются типичными вследствие простоты введения и предполагаемого благоприятного влияния на соблюдение пациентом режима и схемы лечения.

В случае твердых композиций общепринятые нетоксичные твердые носители включают в себя, например, маннит, лактозу, крахмал, стеарат магния, сахарин натрия, тальк, целлюлозу, глюкозу, сахарозу, карбонат магния с классом чистоты для применения в фармацевтике и т.п. Жидкие вводимые фармацевтические композиции можно, например, приготовить посредством растворения, диспергирования и т.п. активного соединения, которое описано в данном документе, и необязательных фармацевтических вспомогательных веществ во вспомогательном средстве, таком как, например, вода, солевой раствор, водный раствор декстрозы, глицерин, этанол и т.п., с образованием таким образом раствора или суспензии. Если

необходимо, фармацевтическая композиция, подлежащая введению, также может содержать незначительные количества нетоксичных вспомогательных веществ, таких как смачивающие или эмульгирующие средства, pH-буферные средства и т.п., например, ацетат натрия, сорбитан-монолаурат, соль триэтаноламина и ацетата натрия, триэтаноламин-олеат и т.п. Актуальные способы получения таких лекарственных форм являются известными или будут очевидными для специалиста в данной области техники; например, см. Remington's Pharmaceutical Sciences, упоминаемую выше.

Еще одним вариантом осуществления является применение вспомогательных средств-усилителей проникновения, в том числе полимеров, таких как: поликатионы (например, хитозан и его производные с четвертичным аммонием, поли-L-аргинин и аминированный желатин); полианионы (например, N-карбоксиметилхитозан и полиакриловая кислота) и тиолированные полимеры (например, конъюгаты карбоксиметилцеллюлоза-цистеин, поликарбофил-цистеин, хитозан-тиобутиламинидин, хитозан-тиогликолевая кислота и хитозан-глутатион).

В случае перорального введения композиция или комбинация обычно будет принимать форму одной или нескольких таблеток, капсул, мягких гелевых капсул, или они могут представлять собой водный или неводный раствор, суспензию или сироп. Таблетки и капсулы являются типичными формами для перорального введения. Таблетки и капсулы для перорального применения могут включать в себя один или несколько обычно применяемых носителей, таких как лактоза и кукурузный крахмал. Как правило, также добавляют смазывающие средства, такие как стеарат магния. Как правило, композиции согласно настоящему изобретению можно объединять 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 это желательно или необходимо, в смесь также можно включать подходящие связующие, смазывающие средства, разрыхлители и красители. Подходящие связующие включают в себя крахмал, желатин, натуральные сахара, такие как глюкоза или бета-лактоза, подсластители на основе кукурузы, натуральные и синтетические камеди, такие как аравийская камедь, трагакантовая камедь или альгинат натрия, карбоксиметилцеллюлозу, полиэтиленгликоль, воски и т.п. Смазывающие средства, применяемые 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.

Если применяют жидкие суспензии, фармацевтическую композицию или комбинации можно объединять с любым пероральным, нетоксичным, фармацевтически приемлемым инертным носителем, таким как этанол, глицерин, вода и т.п., и с эмульгирующими и суспендирующими средствами. Если необходимо, также можно добавлять ароматизаторы, красители и/или подсластители. Другие необязательные компоненты для включения в пероральный состав в данном документе включают в себя, без ограничения, консерванты, суспендирующие средства, загустители и т.п.

Парентеральные составы можно получать в традиционных формах, в виде любого из жидких растворов или суспензий, твердых форм, подходящих для солиubilизации или суспендирования в жидкости перед инъекцией, или в виде эмульсий. Предпочтительно, стерильные инъекционные суспензии составляют в соответствии с методиками, известными в уровне техники, с применением подходящих носителей, диспергирующих или смачивающих средств и суспендирующих средств. Стерильный инъекционный состав также может представлять собой стерильный инъекционный раствор или суспензию в приемлемом нетоксичном приемлемом для парентерального применения разбавителе или растворителе. В числе приемлемых сред и растворителей, которые можно использовать, находится вода, раствор Рингера и изотоничный раствор хлорида натрия. Кроме того, стерильные нелетучие масла, сложные эфиры жирных кислот или полиолы традиционно используются в качестве растворителей или суспендирующих сред. Кроме того, парентеральное введение может включать применение системы для медленного высвобождения или замедленного высвобождения, благодаря чему поддерживается постоянный уровень дозы.

Парентеральное введение включает в себя внутрисуставной, внутривенный, внутримышечный, интрадермальный, внутрибрюшинный и подкожный пути и включает водные и неводные изотоничные стерильные инъекционные растворы, которые могут содержать антиоксиданты, буферы, бактериостатические средства и растворенные компоненты, которые делают состав изотоничным с кровью предполагаемого реципиента, и водные и неводные стерильные суспензии, которые могут включать в себя суспендирующие средства, солиubilизаторы, загустители, стабилизаторы и консерванты. Введение посредством определенных парентеральных путей может включать введение составов согласно настоящему изобретению в организм пациента через иглу или катетер, через которые жидкость прокачивается стерильным шприцем или каким-либо другим механическим устройством, таким как система для непрерывной инфузии. Состав, предполагаемый настоящим изобретением, можно вводить с применением шприца, инъектора, насоса или любого другого устройства, известного в уровне техники для парентерального введения.

Предпочтительно, стерильные инъекционные суспензии составляют в соответствии с методиками, известными в уровне техники, с применением подходящих носителей, диспергирующих или смачивающих средств и суспендирующих средств. Стерильный инъекционный состав также может представлять собой стерильный инъекционный раствор или суспензию в нетоксичном приемлемом для парентераль-

ного применения разбавителе или растворителе. В числе приемлемых сред и растворителей, которые можно использовать, находится вода, раствор Рингера и изотоничный раствор хлорида натрия. Кроме того, стерильные нелетучие масла, сложные эфиры жирных кислот или полиолы традиционно используются в качестве растворителей или суспендирующих сред. Кроме того, парентеральное введение может включать применение системы для медленного высвобождения или замедленного высвобождения, благодаря чему поддерживается постоянный уровень дозы.

Препараты согласно настоящему изобретению 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 инъекционные сложные эфиры органических кислот, такие как этилолеат. Такие лекарственные формы также могут содержать вспомогательные вещества, такие как консерванты, смачивающие, эмульгирующие и диспергирующие средства. Их можно стерилизовать, например, посредством фильтрации через фильтр, задерживающий бактерии, посредством включения стерилизующих средств в композиции, посредством облучения композиций или посредством нагревания композиций. Их также можно производить с применением стерильной воды или некоей другой стерильной инъекционной среды непосредственно перед применением.

Стерильные инъекционные растворы получают посредством включения одного или нескольких из соединений согласно настоящему изобретению в требуемом количестве в соответствующем растворителе с различными из других ингредиентов, перечисленных выше, если они требуются, с последующей стерилизацией фильтрованием. Обычно дисперсии получают с применением комбинации соединения формулы А, формулы В или формулы С и соединения формулы D в одной или нескольких стерильных средах, которые содержат основную дисперсионную среду и требуемые другие ингредиенты из перечисленных выше. В случае стерильных порошков для приготовления стерильных инъекционных растворов, примерами способов получения являются методики вакуумной сушки и лиофилизации, которые дают на выходе порошок соединения формулы А, формулы В или формулы С и соединения формулы D, а также любого дополнительного желаемого ингредиента из их раствора, ранее подвергнутого стерилизации фильтрованием. Таким образом, например, парентеральную композицию, подходящую для введения путем инъекции, готовят посредством перемешивания 1,5% по массе соединения формулы А, формулы В или формулы С и соединения формулы D в 10% по объему пропиленгликоля и воды. Или выбранные соединения можно вводить раздельно, но с достижением согласованного эффекта. Раствор делают изотоничным с использованием хлорида натрия и стерилизуют.

В качестве альтернативы, фармацевтические композиции или комбинации согласно настоящему изобретению можно вводить в форме суппозитория для ректального введения. Их можно готовить посредством смешивания средства с подходящим не вызывающим раздражение вспомогательным средством, которое является твердым при комнатной температуре, но жидким при температуре в прямой кишке и, следовательно, будет таять в прямой кишке с высвобождением соединений. Такие материалы включают в себя какао-масло, пчелиный воск и полиэтиленгликоли.

Фармацевтические композиции согласно настоящему изобретению также можно вводить с помощью назального аэрозоля или ингаляции. Такие композиции получают в соответствии с методиками, хорошо известными в области получения фармацевтических составов, и их можно получать в виде растворов в солевом растворе, используя бензиловый спирт или другие подходящие консерванты, стимуляторы абсорбции для повышения биологической доступности, газы-вытеснители, такие как фторуглероды или азот, и/или другие традиционные солюбилизующие или диспергирующие средства.

Предпочтительными составами для местной доставки являются мази и кремы. Мази представляют собой полужидкие препараты, которые, как правило, имеют в основе вазелин или другие производные нефти. Кремы, содержащие выбранную фармацевтическую композицию, как известно в уровне техники, представляют собой вязкую жидкость или полужидкие эмульсии, относящиеся либо к типу "масло в воде", либо "вода в масле". Основы для кремов могут смываться водой и содержат масляную фазу, эмульгатор и водную фазу. Масляная фаза, также иногда называемая "внутренней" фазой, обычно состоит из вазелина и жирного спирта, такого как цетиловый или стеариловый спирт. Водная фаза обычно, хотя и не обязательно, превышает в объеме масляную фазу и обычно содержит увлажнитель. Эмульгатор в кремовом составе обычно представляет собой неионное, анионное, катионное или амфотерное поверхностно-активное вещество. Конкретная основа для мази или крема, подлежащая применению, которая будет известна специалистам в данной области техники, является такой, которая будет обеспечивать оптимальную доставку лекарственного средства. Как в случае других носителей или сред, основа для мази должна быть инертной, стабильной, не вызывающей раздражение и не вызывающей сенсибилизацию.

Составы для буккального введения включают в себя таблетки, пастилки, гели и т.п. В качестве альтернативы, буккальное введение можно осуществлять с применением системы для чресслизистой доставки, как известно специалистам в данной области техники. Соединения согласно настоящему изобретению также можно доставлять через кожу или слизистую ткань с применением общепринятых систем для трансдермальной доставки лекарственных средств, т.е. трансдермальных "пластырей", в которых средство, как правило, содержится внутри слоистой структуры, служащей в качестве средства для дос-

тавки лекарственных средств, которое нужно прикреплять к поверхности тела. В такой структуре композиция лекарственного средства, как правило, содержится в слое, или "резервуаре", лежащем под опорным слоем. Слоистое устройство может содержать один резервуар, или оно может содержать несколько резервуаров. В соответствии с одним вариантом осуществления резервуар содержит полимерную матрицу из фармацевтически приемлемого контактного клеевого материала, который служит для прикрепления системы к коже во время доставки лекарственного средства. Примеры подходящих клеевых материалов для контакта с кожей включают в себя, без ограничения, полиэтилены, полисилоксаны, полиизобутилены, полиакрилаты, полиуретаны и т.п. В качестве альтернативы, содержащий лекарственное средство резервуар и контактный клей для кожи присутствуют в виде разделенных и отдельных слоев, причем клей, лежащий под резервуаром, который в этом случае может представлять собой или полимерную матрицу, которая описана выше, или он может представлять собой резервуар для жидкости или геля, или он может принимать некую другую форму. Опорный слой в этих слоистых структурах, который служит в качестве верхней поверхности устройства, функционирует как основной структурный элемент слоистой структуры и обеспечивает значительную часть гибкости устройства. Материал, выбранный для опорного слоя, должен быть практически непроницаемым для фармацевтической композиции и любых других материалов, которые присутствуют.

Композиции или комбинации согласно настоящему изобретению могут быть составлены для введения в виде аэрозоля, в частности, в респираторный тракт и, в том числе, для интраназального введения. Например, соединение обычно может иметь малый размер частиц, например, порядка 5 микрон или менее. Такой размер частиц может быть получен с помощью средств, известных в уровне техники, например, посредством тонкого измельчения. Соединение формулы А, формулы В или формулы С и соединение формулы D обеспечиваются в упаковке под давлением с подходящим газом-вытеснителем, таким как хлорфторуглерод (CFC), например, дихлордиформетан, трихлорформетан или дихлортетрафторэтан, диоксид углерода или другой подходящий газ. Аэрозоль также может в целях удобства содержать поверхностно-активное вещество, такое как лецитин. Доза лекарственного средства может контролироваться отмеривающим клапаном. В качестве альтернативы, соединение формулы А, формулы В или формулы С и соединение формулы D могут быть обеспечены в форме сухого порошка, например, смесь порошков соединений в подходящей порошковой основе, такой как лактоза, крахмал, производные крахмала, такие как гидроксипропилметилцеллюлоза, и поливинилпирролидин (PVP). Порошковый носитель будет образовывать гель в носовой полости. Порошковая композиция может присутствовать в стандартной лекарственной форме, например, в капсулах или картриджах, например, из желатина, или в блистерных упаковках, из которых порошок можно вводить с помощью ингалятора.

Фармацевтически или терапевтически эффективное количество композиции или комбинации следует доставлять субъекту для достижения желаемого результата. Точное эффективное количество будет варьировать от субъекта к субъекту и будет зависеть от вида, возраста, роста и состояния здоровья субъекта, природы и степени выраженности состояния, подлежащего лечению, рекомендаций лечащего врача и терапевтических средств или комбинации терапевтических средств, выбранных для введения. Эффективное количество для заданной ситуации может быть определено с помощью стандартной практики проведения экспериментов. Применительно к настоящему изобретению терапевтическое количество может находиться, 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. В соответствии с некоторыми неограничивающими вариантами осуществления суточная доза может составлять 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 можно вводить столько доз, сколько требуется для снижения и/или ослабления признаков, симптомов или причин обсуждаемого нарушения или для осуществления любого другого желаемого изменения биологической системы. Если необходимо, составы можно получать с покрытием кишечнорастворимой оболочкой, адаптированной для введения с замедленным или контролируемым высвобождением соединения формулы А, формулы В или формулы С и соединения формулы D.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления доза может представлять собой, например, количество соединения в комбинации, необходимое для обеспечения концентрации активного соединения в сыворотке крови, составляющей вплоть 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.

В соответствии с определенными вариантами 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 по меньшей мере одного из активных соединений в комбинации 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. Примерами лекарственных форм являются лекарственные формы, содержащие 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 или комбинация также могут включать в себя активное соединение и дополнительное активное средство в молярном соотношении, которое достигает желаемых результатов.

Стандартная лекарственная форма может представлять собой, например, упакованный препарат, содержащий дискретные количества препарата, как например, упакованные таблетки, капсулы и порошки в пузырьках или ампулах. Кроме того, стандартная лекарственная форма может представлять собой капсулу, таблетку, саше или таблетку для рассасывания сама по себе, или она может представлять собой соответствующее количество любой из этих лекарственных форм в упакованном виде.

Способы лечения.

Соединения согласно настоящему изобретению в комбинации, о которых сообщается в данном документе, можно применять в способах лечения или предупреждения аномальной клеточной пролиферации, в том числе рака или опухоли, которые являются чувствительными к такому лечению. Рак может представлять собой, например, рак молочной железы, рак матки, рак яичника, рак эндометрия, рак предстательной железы или рак легкого. В частности, рак молочной железы может представлять собой тамоксифен-резистентный рак молочной железы или рак молочной железы с тройным отрицательным фенотипом.

В соответствии с одним вариантом осуществления рак или опухоль имеет одну или несколько мутаций ER, придающих резистентность к эндокринным терапевтическим средствам. В соответствии с одним вариантом осуществления мутация ER, придающая резистентность к эндокринным терапевтическим средствам, представляет собой ER-Y535S. В соответствии с другим вариантом осуществления мутация ER, придающая резистентность к эндокринным терапевтическим средствам, представляет собой ER-D538G.

В соответствии с вариантом осуществления способ лечения предусматривает введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества ингибитора CDK 4/6 формулы D в комбинации с понижающим регулятором эстрогенового рецептора, выбранным из формулы A, B или C.

В соответствии с некоторыми аспектами комбинация, описанная в данном документе, может предупреждать или снижать риск рака или опухоли. Способ лечения может вызывать частичную или полную ремиссию рака или опухоли у субъекта.

Способ лечения может вызывать частичную или полную ремиссию тамоксифен-резистентного рака или опухоли. Способ лечения может вызывать частичную или полную ремиссию рака молочной железы с тройным отрицательным фенотипом.

В соответствии с другими вариантами осуществления соединение, или его фармацевтически приемлемую соль, или пролекарство, или фармацевтическую композицию или комбинацию с ним можно применять для предупреждения рецидива рака или опухоли после лечения в качестве вспомогательной терапии. В соответствии с одним вариантом осуществления соединение, или его фармацевтически приемлемую соль, или пролекарство, или фармацевтическую композицию с ним можно применять для предупреждения дальнейшего рака молочной железы после лечения рака молочной железы или для лечения узловой формы рака молочной железы у женщины после мастэктомии и/или облучения.

Если необходимо, субъекту можно вводить несколько доз соединений, описанных в данном документе. В качестве альтернативы, субъекту можно давать одну дозу комбинации, описанной в данном документе.

В соответствии с одним аспектом настоящего изобретения способ лечения, раскрытый в данном документе, можно с благоприятным эффектом назначать в комбинации с любой терапевтической схемой, включающей лучевую терапию, химиотерапию или другие терапевтические средства.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления способ лечения, раскрытый в данном 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 гормон-зависимый рак. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления рак представляет собой эстрогеновый рецептор-зависимый рак. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления рак представляет собой эстроген-чувствительный рак. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления рак является резистентным к антигормональной терапии. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления рак представляет собой эстроген-чувствительный рак или эстрогеновый рецептор-зависимый рак, который является резистентным к антигормональной терапии. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления рак представляет собой гормон-чувствительный рак или гормон-рецептор-зависимый рак, который является резистентным к антигормональной терапии. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления антигормональная терапия включает в себя лечение по меньшей мере одним средством, выбранным из тамоксифена, фулве-



странта, стероидных ингибиторов ароматазы и нестероидных ингибиторов ароматазы.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления способ лечения, раскрытый в данном документе, применяют для лечения гормон-рецептор-положительного метастатического рака молочной железы у женщин в период после менопаузы с прогрессированием заболевания после антиэстрогеновой терапии.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления способ лечения, раскрытый в данном документе, применяют для лечения гормон-зависимого доброкачественного или злокачественного заболевания молочной железы или половых путей у животного. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления доброкачественное или злокачественное заболевание представляет собой рак молочной железы.

Вышеизложенное можно лучше понять со ссылкой на следующие примеры, которые представлены с целью иллюстрации и не предназначены для ограничения объема настоящего изобретения.

В соответствии с одним аспектом способ лечения согласно настоящему изобретению или фармацевтически приемлемую соль или пролекарство можно применять для лечения гормон-зависимого рака или опухоли, которая метастазировала в головной мозг, кость или другой орган. В соответствии с одним вариантом осуществления этого аспекта гормон-зависимый рак является опосредованным эстрогеном. В соответствии с еще одним вариантом осуществления опосредованным эстрогеном рак является выбранным из рака молочной железы, матки, яичника и эндометрия. В соответствии с другими вариантами осуществления способ лечения можно применять для предупреждения метастазирования гормон-зависимого рака или опухолей в головной мозг, кость или другой орган, в том числе гормон-зависимого рака, который является опосредованным эстрогеном, например, рака молочной железы, матки, яичника и эндометрия.

Способы синтеза.

Соединения, описанные в данном документе, можно получать с помощью способов, известных специалистам в данной области техники. В соответствии с одним неограничивающим примером раскрытые соединения можно получать с применением схем.

В контексте данного документа алкенилен может охватывать как цис-, так и транс-изомеры алкенов, если не указано иное. В соответствии с одним вариантом осуществления изомер представляет собой цис-изомер. В соответствии с предпочтительным вариантом осуществления изомер представляет собой транс-изомер. В соответствии с одним вариантом осуществления  $R_2$  представляет собой  $-C_2-C_6$ алкенилен- $COOR_{17}$ , и алкеновая группа представляет собой цис-изомер. В соответствии с предпочтительным вариантом осуществления  $R_2$  представляет собой  $-C_2-C_6$ алкенилен- $COOR_{17}$ , и алкеновая группа представляет собой транс-изомер.

Некоторые из соединений, описанных в данном документе, могут иметь хиральный центр, и соединение может существовать в изомерной или диастереомерной форме. Когда в формулах согласно настоящему изобретению присутствует несколько хиральных переменных, формула дополнительно охватывает каждый возможный диастереомер, если не указано иное, или если иное не ясно из контекста. Например, (R,R), (S,R), (S,S) и (R,S) для молекулы с двумя хиральными центрами. Специалисту в данной области техники будет понятно, что чистые энантиомеры, диастереомеры, и цис-/транс-изомеры можно получить с помощью способов, известных в уровне техники. Примеры способов для получения оптически активных материалов включают в себя по меньшей мере следующие.

i. Физическое разделение кристаллов - методика, при которой макроскопические кристаллы отдельных энантиомеров разделяют вручную. Эту методику можно применять, если кристаллы отдельных энантиомеров существуют, т.е. материал представляет собой конгломерат, и кристаллы визуально отличаются.

ii. Одновременная кристаллизация - методика, при которой отдельные энантиомеры кристаллизуют отдельно из раствора рацемата, возможна только если последний представляет собой конгломерат в твердом состоянии.

iii. Ферментативное разделение - методика, при которой частичное или полное разделение рацемата вследствие отличающихся скоростей реакции для энантиомеров с ферментом.

iv. Ферментативный асимметрический синтез - методика синтеза, при которой по меньшей мере в одной стадии синтеза применяют ферментативную реакцию для получения энантиомерно чистого или обогащенного предшественника для синтеза желаемого энантиомера.

v. Химический асимметрический синтез - методика синтеза, при которой желаемый энантиомер синтезируют из ахирального предшественника в условиях, которые обеспечивают асимметричность (т.е. хиральность) в продукте, чего можно достичь с применением хиральных катализаторов или хиральных вспомогательных реактивов.

vi. Разделение диастереомеров - методика, при которой обеспечивают реакцию рацемического соединения с энантиомерно чистым реактивом (хиральным вспомогательным реактивом), который превращает отдельные энантиомеры в диастереомеры. Полученные в результате диастереомеры затем разделяют с помощью хроматографии или кристаллизации на основании их более выраженных структурных отличий в теперешнем состоянии, а хиральный вспомогательный реактив затем удаляют с получением

желаемого энантиомера.

vii. Асимметричные превращения первого и второго порядка - методика, при которой диастереомеры из рацемата приводят в равновесие с получением на выходе преобладания в растворе диастереомера из желаемого энантиомера, или когда преимущественная кристаллизация диастереомера из желаемого энантиомера смещает равновесие таким образом, что в конечном итоге в принципе весь материал превращается в кристаллический диастереомер из желаемого энантиомера. Желаемый энантиомер затем освобождают от диастереомера.

viii. Кинетическое разделение - эта методика относится к достижению частичного или полного разделения рацемата (или дальнейшего разделения частично разделенного соединения) на основании неравных скоростей реакции энантиомеров с хиральным нерацемическим реагентом или катализатором в динамических условиях.

ix. Энантиоспецифический синтез из нерацемических предшественников - методика синтеза, при которой желаемый энантиомер получают из нехиральных исходных материалов,

и при которой стереохимическая целостность не нарушается или нарушается лишь минимально в ходе синтеза.

x. Хиральная жидкостная хроматография - методика, при которой энантиомеры в рацемате разделяют в жидкой подвижной фазе на основании их отличающихся взаимодействий с неподвижной фазой (в том числе посредством хиральной HPLC). Неподвижную фазу можно получить из хирального материала, или подвижная фаза может содержать дополнительный хиральный материал, чтобы провоцировать отличающиеся взаимодействия.

xi. Хиральная газовая хроматография - методика, при которой рацемат переводят в летучую форму и энантиомеры разделяют на основании их отличающихся взаимодействий в газообразной подвижной фазе с колонкой, содержащей неподвижную фазу из нерацемического хирального адсорбента.

xii. Экстракция хиральными растворителями - методика, при которой энантиомеры разделяют на основании преимущественного растворения одного энантиомера в конкретном хиральном растворителе.

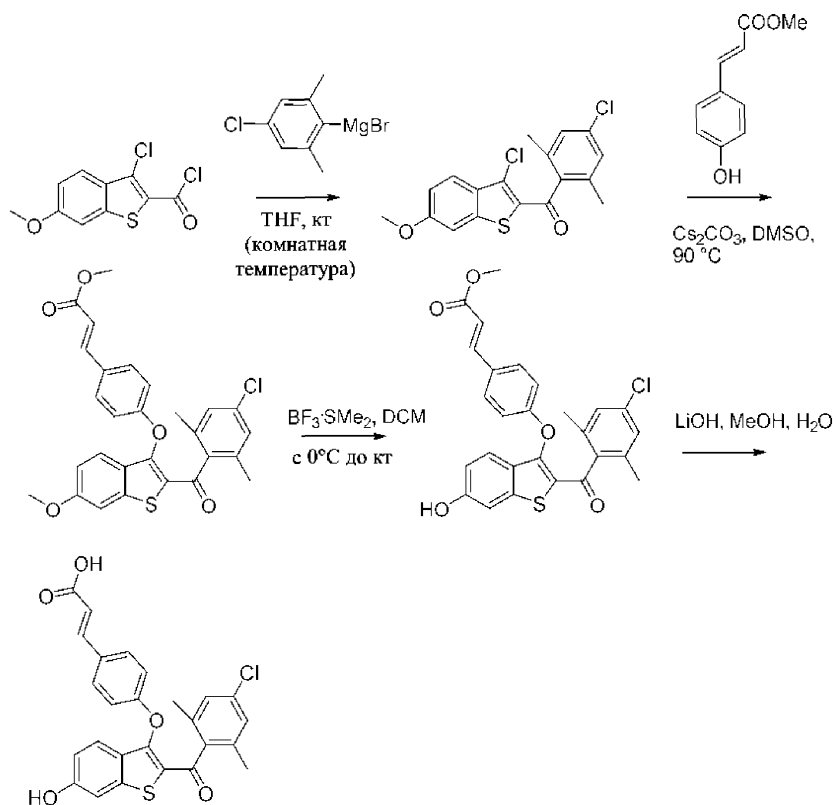
xiii. Транспорт через хиральные мембраны - методика, при которой рацемат приводят в контакт с барьером в виде тонкой мембраны. Барьер, как правило, разделяет две смешивающиеся жидкости, одна из которых содержит рацемат, и движущая сила, такая как концентрация или разность давлений, вызывает преимущественный транспорт через барьер в виде мембраны. Разделение происходит в результате нерацемической хиральной природы мембраны, которая позволяет только одному энантиомеру в рацемате проходить через нее.

xiv. Хроматографию с имитацией подвижности слоя сорбента применяют в соответствии с одним вариантом осуществления. Коммерчески доступными являются разнообразные хиральные неподвижные фазы.

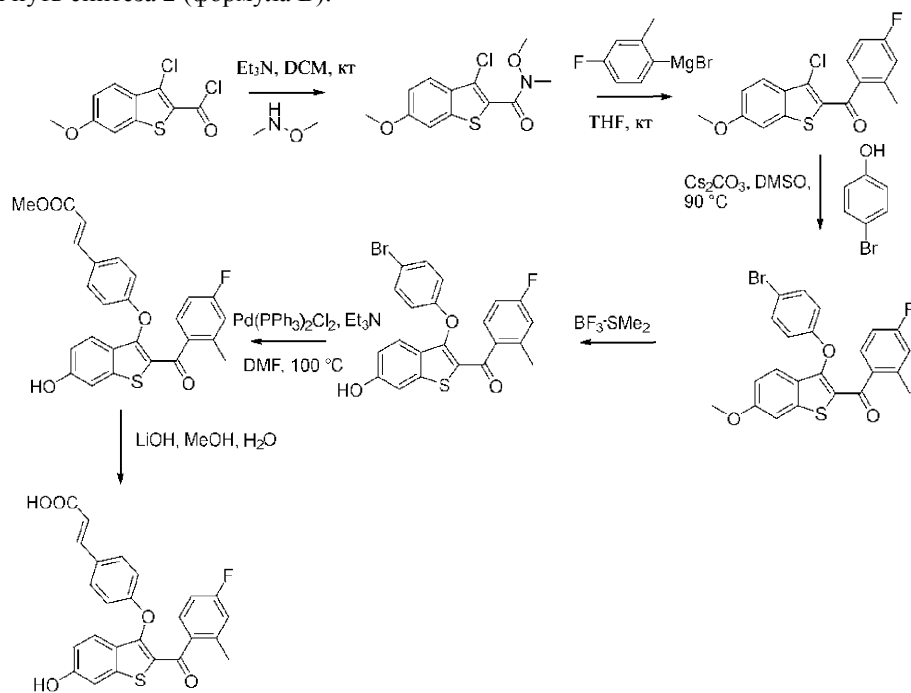
### Примеры

Пример 1. Общие пути синтеза.

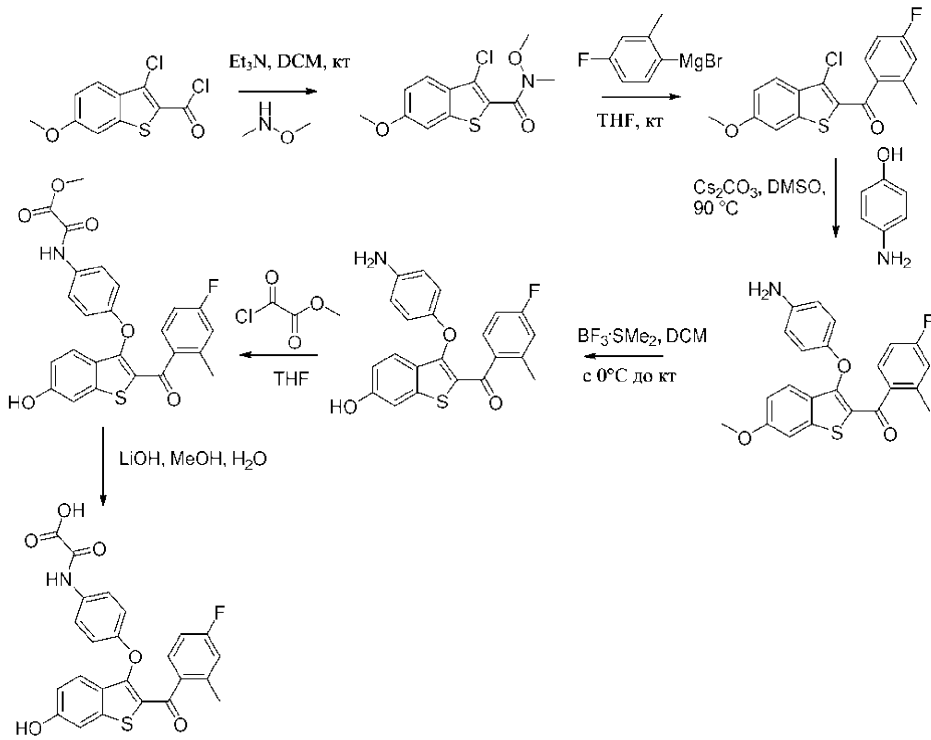
Общий путь синтеза 1 (формула А):



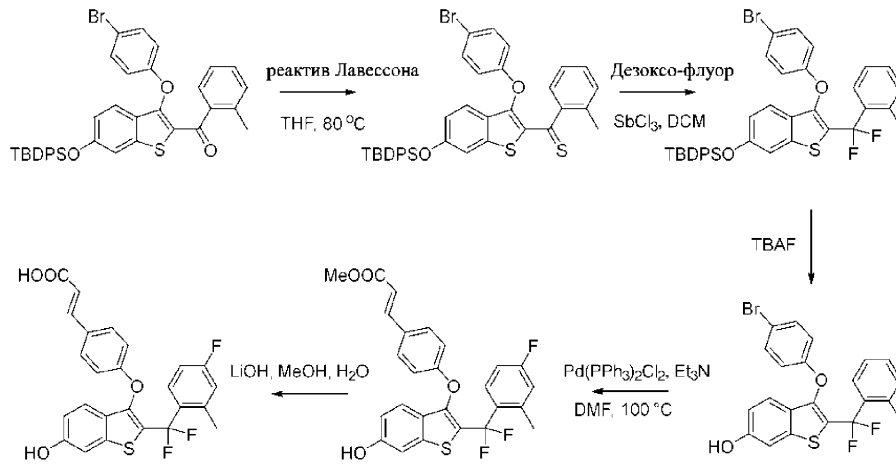
Общий путь синтеза 2 (формула V):



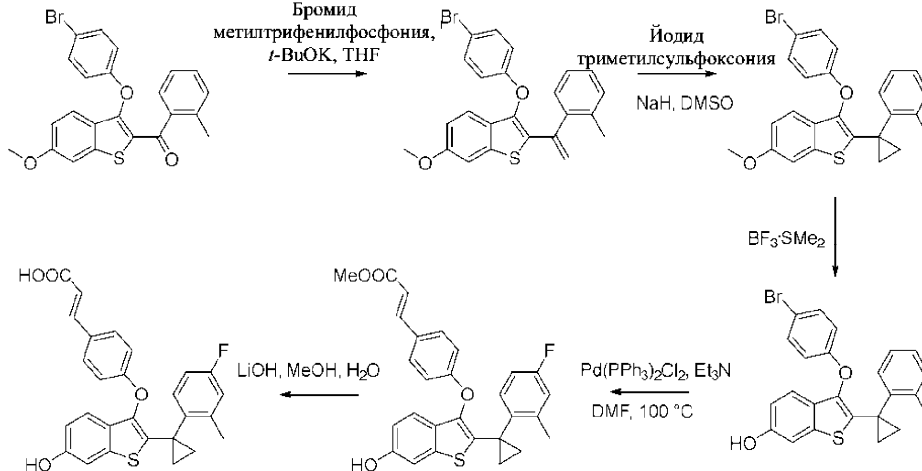
Общий путь синтеза 3 (формула V):



Общий путь синтеза 4 (формула В):

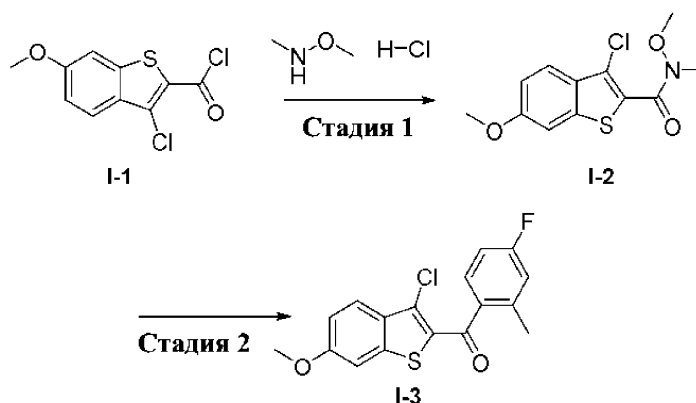


Общий путь синтеза 5 (формула В):



Пример 2. Синтез и характеристика промежуточных соединений на пути синтеза.

Схема 1. Синтез (3-хлор-6-метоксибензо[*b*]тиофен-2-ил)(4-фтор-2-метилфенил)метанона (I-3).



Стадия 1. Синтез 3-хлор-N,6-диметокси-N-метилбензо[b]тиофен-2-карбоксамид (I-2): в высушенной в сушильном шкафу круглодонной колбе 3-хлор-6-метоксибензо[b]тиофен-2-карбонил-хлорид (1-2, 8,9 г, 34,9 ммоль) растворяли в 50 мл безводного дихлорметана в атмосфере аргона и гидрохлорид N,О-диметилгидроксиламина (3,75 г, 38,4 ммоль) добавляли одной порцией. После перемешивания в течение 10 минут  $\text{Et}_3\text{N}$  (17,6 г, 174,5 ммоль) добавляли по каплям. Реакционную смесь перемешивали в течение ночи до тех пор, пока TLC не показывала расходование всех исходных материалов. Реакционную смесь гасили ледяной водой, раствор экстрагировали с использованием этилацетата и промывали рассолом. Органические экстракты объединяли, сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , концентрировали в вакууме и очищали с помощью флэш-хроматографии (5%-50% этилацетата в гексане) с получением 7,6 г I-3 в виде белого твердого вещества (76%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  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).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (100 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  162,04, 159,88, 140,35, 130,23, 124,19, 116,09, 104,29, 62,04, 55,87, 33,75.

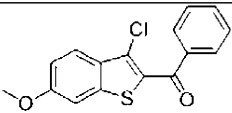
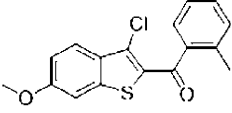
Стадия 2. Синтез (3-хлор-6-метоксибензо[b]тиофен-2-ил)(4-фтор-2-метилфенил)метанона (I-3): к раствору промежуточного соединения (1) (500 мг, 1,75 ммоль) в THF в атмосфере аргона добавляли по каплям 0,5 М раствор бромида (4-фтор-2-метилфенил)магния (4 мл, 2 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи и гасили 1 н HCl/ледяной водой. Раствор экстрагировали с использованием этилацетата и промывали солевым раствором. Органические экстракты объединяли, сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , концентрировали в вакууме и очищали с помощью флэш-хроматографии (1-15% этилацетата в гексане) с получением 550 мг белого твердого вещества (94%).

Промежуточные соединения, представленные ниже в табл. 1, синтезировали с помощью процедуры, аналогичной синтезу соединения I-3, с использованием соответствующего реактива Гриньяра. Характеристика каждого промежуточного соединения представлена вместе с его названием и структурой.

Таблица 1

Структура соединения и характеристика промежуточных соединений, синтезированных аналогично соединению I-3

	(3-хлор-6-метоксибензо[b]тиофен-2-ил)(4-метоксифенил)метанон	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 7,93–7,86 (m, 2H), 7,81 (d, $J = 8,9$ Гц, 1H), 7,25 (d, $J = 1,5$ Гц, 1H), 7,11 (dd, $J = 8,9, 2,2$ Гц, 1H), 7,00–6,88 (m, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,89 (s, 3H). $^{13}\text{C}$ ЯМР (100 МГц, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 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	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 7,80 (d, $J = 9,0$ Гц, 1H), 7,45 (td, $J = 7,6, 1,3$ Гц, 1H), 7,40–7,32 (m, 2H), 7,30–7,26 (m, 1H), 7,24 (d, $J = 2,2$ Гц, 1H), 7,09 (dd, $J = 9,0,$

		2,3 Гц, 1H), 3,91 (s, 3H), 2,74 (q, $J = 7,5$ Гц, 2H), 1,21 (t, $J = 7,6$ Гц, 3H). $^{13}\text{C}$ ЯМР (100 МГц, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 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[ <i>b</i> ]тиофен-2-ил)(фенил)метанон	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 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). $^{13}\text{C}$ ЯМР (100 МГц, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 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[ <i>b</i> ]тиофен-2-ил)( <i>орто</i> -толил)метанон	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 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). $^{13}\text{C}$ ЯМР (100 МГц, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 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.

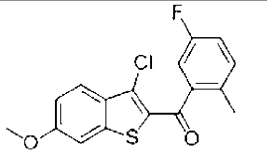
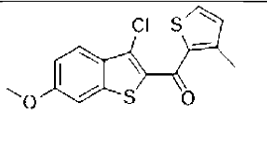
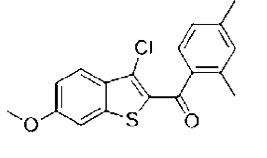
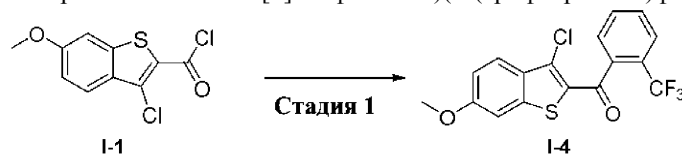
	(3-хлор-6-метоксибензо[ <i>b</i> ]тиофен-2-ил)(5-фтор-2-метилфенил)метанон	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7,81 (d, <i>J</i> = 9,0 Гц, 1H), 7,26-7,23 (m, 2H), 7,13-7,08 (m, 3H), 3,92 (s, 3H), 2,32 (s, 3H). <sup>13</sup> C ЯМР (100 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 189,59, 161,17, 160,92 (d, <i>J</i> = 245,5 Гц), 142,07, 140,77 (d, <i>J</i> = 6,3 Гц), 133,30, 132,55 (d, <i>J</i> = 7,4 Гц), 131,64 (d, <i>J</i> = 3,5 Гц), 131,58, 127,03, 125,48, 117,45 (d, <i>J</i> = 21,0 Гц), 117,06, 114,61 (d, <i>J</i> = 23,0 Гц), 104,52, 55,95, 18,84.
	(3-хлор-6-метоксибензо[ <i>b</i> ]тиофен-2-ил)(3-метилтиофен-2-ил)метанон	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7,82 (d, <i>J</i> = 8,9 Гц, 1H), 7,54 (d, <i>J</i> = 4,9 Гц, 1H), 7,26 (d, <i>J</i> = 2,2 Гц, 1H), 7,12 (dd, <i>J</i> = 8,9, 2,2 Гц, 1H), 6,99 (d, <i>J</i> = 4,9 Гц, 1H), 3,91 (s, 3H), 2,50 (s, 3H). <sup>13</sup> C ЯМР (100 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) 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[ <i>b</i> ]тиофен-2-ил)(2,4-диметилфенил)метанон	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7,76 (d, <i>J</i> = 9,0 Гц, 1H), 7,33 (d, <i>J</i> = 7,7 Гц, 1H), 7,20 (d, <i>J</i> = 2,0 Гц, 1H), 7,10-7,00 (m, 3H), 3,87 (s, 3H), 2,37 (s, 6H).

Схема 2. Синтез 3-хлор-6-метоксибензо[*b*]тиофен-2-ил(2-(трифторметил)фенил)метанона (I-4)



К раствору 3-хлор-6-метоксибензо[*b*]тиофен-2-карбонил-хлорида (I-1, 1,04 г, 4 ммоль) в THF в атмосфере аргона добавляли по каплям свежеприготовленный раствор бромида (2-(трифторметил)фенил)магния (5 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи и гасили 1 н HCl/ледяной водой. Раствор экстрагировали с использованием этилацетата и промывали солевым раствором. Органические экстракты объединяли, сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, концентрировали в вакууме и очищали с помощью флэш-хроматографии (1-15% этилацетата в гексане) с получением 350 мг белого твердого вещества (19%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) 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). <sup>13</sup>C ЯМР (100 МГц, CDCl<sub>3</sub>) 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. <sup>19</sup>F ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ -58,46.

Промежуточные соединения, представленные ниже в табл. 2, синтезировали с помощью процедуры, аналогичной синтезу соединения I-4, с использованием соответствующего реактива Гриньяра. Характеристика каждого промежуточного соединения представлена вместе с его названием и структурой.

Таблица 2

Структура соединения и характеристика промежуточных соединений, синтезированных аналогично соединению I-4

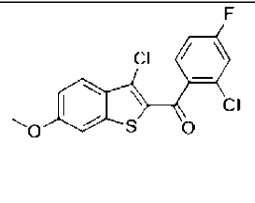
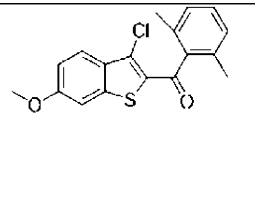
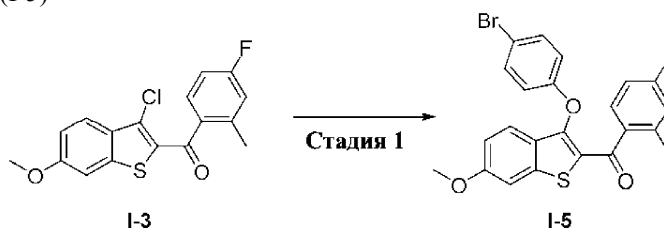
	(2-хлор-4-фторфенил)(3-хлор-6-метоксибензо[ <i>b</i> ]тиофен-2-ил)метанон	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 7,76 (d, $J = 9,0$ Гц, 1H), 7,43 (dd, $J = 8,5$ , 5,9 Гц, 1H), 7,24–7,16 (m, 2H), 7,13–7,02 (m, 2H), 3,90 (s, 3H). $^{13}\text{C}$ ЯМР (100 МГц, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 186,58, 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.
	(3-хлор-6-метоксибензо[ <i>b</i> ]тиофен-2-ил)(2,6-диметилфенил)метанон	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 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). $^{13}\text{C}$ ЯМР (100 МГц, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 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.

Схема 3. Синтез (3-(4-бромфенокси)-6-метоксибензо[*b*]тиофен-2-ил)(4-фтор-2-метилфенил)метанона (I-5)



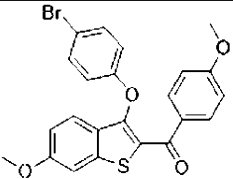
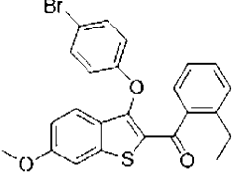
$\text{CS}_2\text{CO}_3$  (1,52 г, 4,67 ммоль) добавляли одной порцией к раствору соединения I-3 (520 мг, 1,56 ммоль), а также 4-бромфенол в 5 мл DMF. Температуру реакционной смеси повышали до 50°C и после перемешивания в течение ночи реакционную смесь гасили ледяной водой, экстрагировали этилацетатом и промывали рассолом. Органические экстракты объединяли, сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , концентрировали в вакууме и очищали с помощью флэш-хроматографии (1-15% этилацетата в гексане) с получением 490 мг соединения I-5 в виде белого твердого вещества (67%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  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).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (100 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  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).

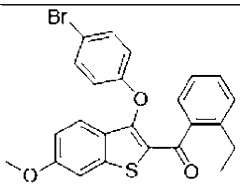
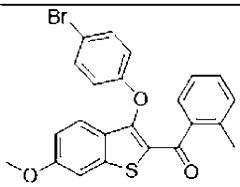
Промежуточные соединения, представленные ниже в табл. 3, синтезировали с помощью процедуры, аналогичной синтезу соединения I-5, с использованием соответствующих исходных материалов. Характеристика каждого промежуточного соединения представлена вместе с его названием и структурой.

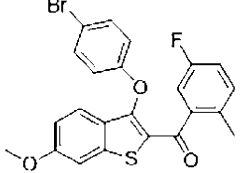
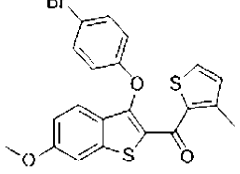
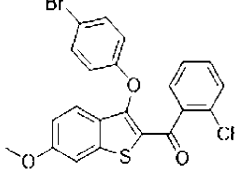


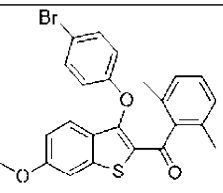
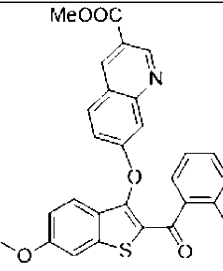
Таблица 3

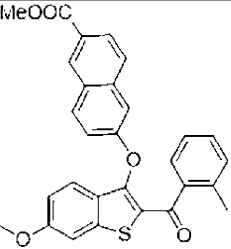
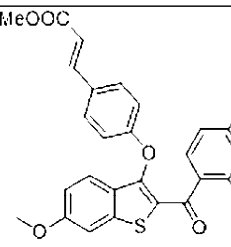
Структура соединения и характеристика промежуточных соединений,  
синтезированных аналогично соединению I-5

	(3-(4-бромфенокси)-6-метоксибензо[ <i>b</i> ]тиофен-2-ил)(4-метоксифенил)метанон	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7,76 (d, <i>J</i> = 8,9 Гц, 2H), 7,47 (d, <i>J</i> = 8,9 Гц, 1H), 7,28 (d, <i>J</i> = 2,1 Гц, 1H), 7,21 (d, <i>J</i> = 9,0 Гц, 2H), 6,98 (dd, <i>J</i> = 8,9, 2,2 Гц, 1H), 6,86 (d, <i>J</i> = 8,9 Гц, 2H), 6,54 (d, <i>J</i> = 9,0 Гц, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,86 (s, 3H). <sup>13</sup> C ЯМР (100 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ <sup>13</sup> C ЯМР (100 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) 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[ <i>b</i> ]тиофен-2-ил)(2-этилфенил)метанон	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7,39 (d, <i>J</i> = 8,9 Гц, 1H), 7,29–7,24 (m, 3H), 7,17–7,13 (m, 3H), 7,07 (t, <i>J</i> = 7,5 Гц, 1H), 6,94 (dd, <i>J</i> = 8,9, 2,2 Гц, 1H), 6,35–6,29 (m, 2H), 3,91 (s, 3H), 2,50 (q, <i>J</i> = 7,5 Гц,

		2H), 1,06 (t, $J = 7,6$ Гц, 3H). $^{13}\text{C}$ ЯМР (100 МГц, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 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[ <i>b</i> ]тиофен-2-ил)(фенил)метанон	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 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). $^{13}\text{C}$ ЯМР (100 МГц, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 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[ <i>b</i> ]тиофен-2-ил)( <i>орто</i> -толил)метанон	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 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). $^{13}\text{C}$ ЯМР (100 МГц, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 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.

	<p>(3-(4-бромфенокси)-6-метоксибензо[<i>b</i>]тиофен-2-ил)(5-фтор-2-метилфенил)метанон</p>	<p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,41 (d, <i>J</i> = 8,9 Гц, 1H), 7,28 (d, <i>J</i> = 2,1 Гц, 1H), 7,19 (d, <i>J</i> = 9,0 Гц, 2H), 7,04-6,91 (m, 4H), 6,38 (d, <i>J</i> = 9,0 Гц, 2H), 3,91 (s, 3H), 2,11 (s, 3H). <sup>13</sup>C ЯМР (100 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 189,11, 161,19, 160,60 (d, <i>J</i> = 245,3 Гц), 157,28, 148,76, 142,47, 140,60 (d, <i>J</i> = 6,3 Гц), 132,42, 132,06 (d, <i>J</i> = 7,4 Гц), 131,36 (d, <i>J</i> = 3,5 Гц), 127,15, 126,70, 124,75, 116,90 (d, <i>J</i> = 20,9 Гц), 116,76, 116,64, 115,15, 114,34 (d, <i>J</i> = 23,0 Гц), 105,22, 55,90, 18,56.</p>
	<p>(3-(4-бромфенокси)-6-метоксибензо[<i>b</i>]тиофен-2-ил)(3-метилтиофен-2-ил)метанон</p>	<p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,52 (d, <i>J</i> = 8,9 Гц, 1H), 7,42 (d, <i>J</i> = 4,9 Гц, 1H), 7,28-7,23 (m, 3H), 6,99 (dd, <i>J</i> = 8,9, 2,2 Гц, 1H), 6,87 (d, <i>J</i> = 4,9 Гц, 1H), 6,67-6,59 (m, 2H), 3,91 (s, 3H), 2,34 (s, 3H). <sup>13</sup>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.</p>
	<p>(3-(4-бромфенокси)-6-метоксибензо[<i>b</i>]тиофен-2-ил)(2-(трифторметил)фенил)метанон</p>	<p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,59 (d, <i>J</i> = 7,7 Гц, 1H), 7,43 (t, <i>J</i> = 7,5 Гц, 1H), 7,37 (t, <i>J</i> = 7,3 Гц, 1H), 7,33-7,28 (m, 1H), 7,27-7,21 (m, 2H), 7,18 (d, <i>J</i> = 8,9 Гц, 2H),</p>

		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[ <i>b</i> ]тиофен-2-ил)(2,6-диметилфенил)метанон	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 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). $^{13}\text{C}$ ЯМР (100 МГц, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 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[ <i>b</i> ]тиофен-3-ил)окси)хинолин-3-карбоксилат	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 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). $^{13}\text{C}$ ЯМР (100 МГц, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 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.
 <p>MeOOC</p>	метил-6-((6-метокси-2-(2-метилбензоил)бензо[ <i>b</i> ]тиофен-3-ил)окси)-2-нафтоат	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8,48 (s, 1H), 7,96 (dd, <i>J</i> = 8,6, 1,5 Гц, 1H), 7,64 (d, <i>J</i> = 9,0 Гц, 1H), 7,50 (d, <i>J</i> = 8,7 Гц, 1H), 7,47 (d, <i>J</i> = 8,9 Гц, 1H), 7,32–7,27 (m, 2H), 7,16 (t, <i>J</i> = 7,5 Гц, 1H), 6,98 (t, <i>J</i> = 7,5 Гц, 1H), 6,95–6,86 (m, 2H), 6,77 (d, <i>J</i> = 2,2 Гц, 1H), 6,73 (dd, <i>J</i> = 8,9, 2,5 Гц, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,86 (s, 3H), 1,99 (s, 3H). <sup>13</sup> C ЯМР (100 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) 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>MeOOC</p>	метил-( <i>E</i> )-3-(4-((2-(2,4-диметилбензоил)-6-метоксибензо[ <i>b</i> ]тиофен-3-ил)окси)фенил)акрилат	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7,57 (d, <i>J</i> = 16,0 Гц, 1H), 7,46 (d, <i>J</i> = 8,9 Гц, 1H), 7,28 (d, <i>J</i> = 2,1 Гц, 1H), 7,23 (t, <i>J</i> = 8,9 Гц, 3H), 6,96 (dd, <i>J</i> = 8,9, 2,2 Гц, 1H), 6,85 (d, <i>J</i> = 11,2 Гц, 2H), 6,47 (d, <i>J</i> = 8,8 Гц, 2H), 6,27 (d, <i>J</i> = 16,0 Гц, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,09 (s, 3H). <sup>13</sup> C ЯМР (100 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 190,48, 167,65, 160,87, 160,01,

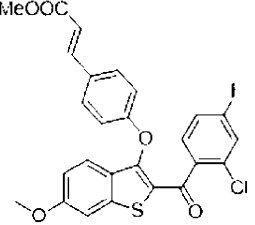
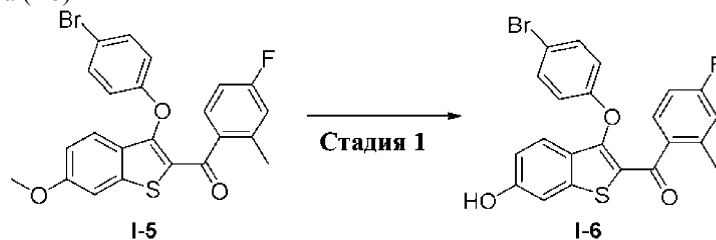
		147,81, 144,09, 141,92, 140,64, 136,30, 136,22, 131,40, 129,33, 128,91, 128,29, 127,79, 127,05, 125,79, 124,43, 116,48, 116,43, 115,58, 105,11, 55,87, 51,79, 21,47, 19,38.
	метил-( <i>E</i> )-3-(4-((2-(2-хлор-4-фторбензоил)-6-метоксибензо[ <i>b</i> ]тиофен-3-ил)окси)фенил)акрилат	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) 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, 1H), 6,55 (d, <i>J</i> = 8,7 Гц, 2H), 6,29 (d, <i>J</i> = 16,0 Гц, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,79 (s, 3H). <sup>13</sup> C ЯМР (100 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 186,10, 167,53, 163,16 (d, <i>J</i> = 253,1 Гц), 161,27, 159,30, 148,85, 143,81, 142,73, 135,48 (d, <i>J</i> = 3,7 Гц), 132,49 (d, <i>J</i> = 10,6 Гц), 129,79 (d, <i>J</i> = 9,3 Гц), 129,56, 129,36, 127,18, 126,36, 124,83, 117,18 (d, <i>J</i> = 24,9 Гц), 116,91, 116,72, 115,45, 113,83 (d, <i>J</i> = 21,6 Гц), 105,22, 55,91, 51,82.

Схема 4. Синтез метилфенил)метанола (I-6) (3-(4-бромфенокси)-6-гидроксибензо[*b*]тиофен-2-ил)(4-фтор-2-

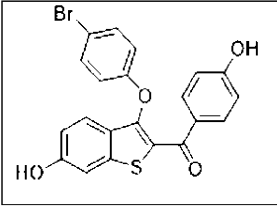
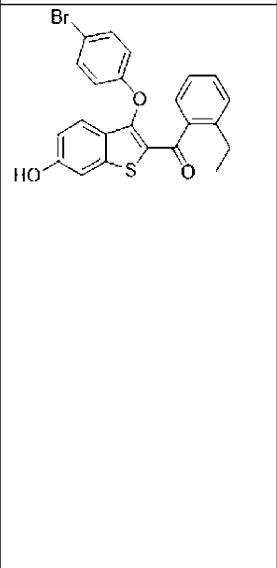
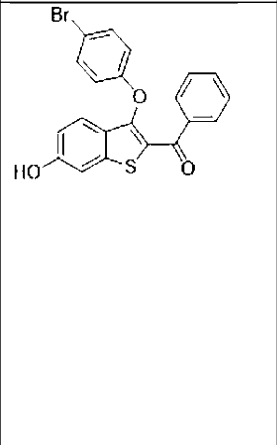
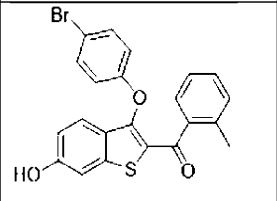


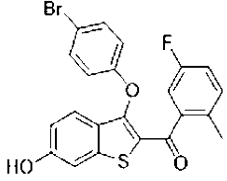
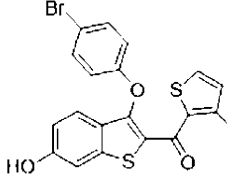
Соединение I-5 (480 мг, 1 ммоль) растворяли в 10 мл безводного дихлорметана при комнатной температуре и BF<sub>3</sub>·SMe<sub>2</sub> (1,2 мл, 5 ммоль) добавляли по каплям в этот раствор. Реакционную смесь перемешивали до израсходования исходного материала, которое отслеживали с помощью TLC. Реакцию затем гасили насыщенным NaHCO<sub>3</sub>/ледяной водой, экстрагировали с использованием этилацетата и промывали рассолом. Органические экстракты объединяли, сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, концентрировали в вакууме и очищали с помощью флэш-хроматографии (5%-60% этилацетат в гексане) с получением 390 мг соединения I-6 в виде белого порошка (85%). <sup>1</sup>H 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).

Промежуточные соединения, представленные ниже в табл. 4, синтезировали с помощью процедуры, аналогичной синтезу соединения I-6, с использованием соответствующих исходных материалов. Характеристика каждого промежуточного соединения представлена вместе с его названием и структурой.

Таблица 4

Структура соединения и характеристика промежуточных соединений,  
синтезированных аналогично соединению I-6

	(3-(4-бромфенокси)-6-гидроксибензо[ <i>b</i> ]тиофен-2-ил)(4-гидроксифенил)метанон	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ацетон) δ 7,71 (d, <i>J</i> = 8,7 Гц, 2H), 7,47 (d, <i>J</i> = 8,7 Гц, 1H), 7,41 (d, <i>J</i> = 2,0 Гц, 1H), 7,35 (d, <i>J</i> = 9,0 Гц, 2H), 7,02 (dd, <i>J</i> = 8,8,
		2,1 Гц, 1H), 6,86 (d, <i>J</i> = 8,7 Гц, 2H), 6,68 (d, <i>J</i> = 9,0 Гц, 2H).
	(3-(4-бромфенокси)-6-гидроксибензо[ <i>b</i> ]тиофен-2-ил)(2-этилфенил)метанон	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ацетон) δ 9,25 (s, 1H), 7,44-7,38 (m, 2H), 7,35-7,26 (m, 4H), 7,19 (d, <i>J</i> = 7,5 Гц, 1H), 7,12 (t, <i>J</i> = 7,5 Гц, 1H), 6,99 (dd, <i>J</i> = 8,8, 2,2 Гц, 1H), 6,52-6,44 (m, 2H), 2,49 (q, <i>J</i> = 7,5 Гц, 2H), 1,04 (t, <i>J</i> = 7,6 Гц, 3H). <sup>13</sup> C ЯМР (101 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) 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[ <i>b</i> ]тиофен-2-ил)(фенил)метанон	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,62 (d, <i>J</i> = 7,2 Гц, 2H), 7,51 (t, <i>J</i> = 7,5 Гц, 1H), 7,44-7,32 (m, 3H), 7,25-7,21 (m, 3H), 6,91 (dd, <i>J</i> = 8,8, 2,1 Гц, 1H), 6,49 (d, <i>J</i> = 9,0 Гц, 2H). <sup>13</sup> 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[ <i>b</i> ]тиофен-2-ил)( <i>орто</i> -толил)метанон	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,36 (d, <i>J</i> = 8,8 Гц, 1H), 7,30-7,17 (m, 5H), 7,09 (t, <i>J</i> = 7,4 Гц, 2H), 6,89 (dd, <i>J</i> = 8,8, 2,1 Гц, 1H), 6,41-6,32 (m, 2H), 2,11 (s,

		3H). $^{13}\text{C}$ ЯМР (100 МГц, MeOD) $\delta$ 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.
	(3-(4-бромфенокси)-6-гидроксибензо[ <i>b</i> ]тиофен-2-ил)(5-фтор-2-метилфенил)метанон	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, ацетон) $\delta$ 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). $^{13}\text{C}$ ЯМР (101 МГц, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 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.
	(3-(4-бромфенокси)-6-гидроксибензо[ <i>b</i> ]тиофен-2-ил)(3-метилтиофен-2-ил)метанон	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, ацетон- $d_6$ ) $\delta$ 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). $^{13}\text{C}$ ЯМР (100 МГц, ацетон- $d_6$ ) $\delta$ 181,07, 159,40, 158,68, 147,89, 144,79, 141,57, 136,57, 133,26, 132,38, 131,63, 126,53, 125,63,



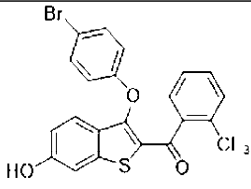
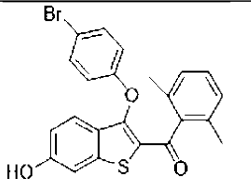
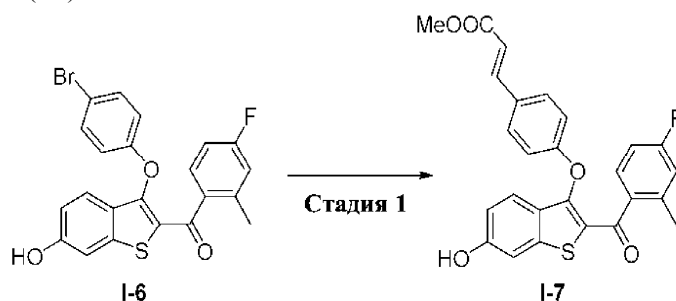
		124,95, 118,55, 117,13, 115,47, 108,74, 15,70.
	(3-(4-бромфенокси)-6-гидроксибензо[ <i>b</i> ]тиофен-2-ил)(2-(трифторметил)фенил)метанон	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,58 (d, <i>J</i> = 7,8 Гц, 1H), 7,43 (t, <i>J</i> = 7,5 Гц, 1H), 7,36 (t, <i>J</i> = 7,3 Гц, 1H), 7,31 (d, <i>J</i> = 7,2 Гц, 1H), 7,23 (d, <i>J</i> = 2,0 Гц, 1H), 7,19–7,09 (m, 3H), 6,80 (dd, <i>J</i> = 8,9, 2,1 Гц, 1H), 6,31 (d, <i>J</i> = 9,0 Гц, 2H).
	(3-(4-бромфенокси)-6-гидроксибензо[ <i>b</i> ]тиофен-2-ил)(2,6-диметилфенил)метанон	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ацетон) δ 9,29 (s, 1H), 7,43 (d, <i>J</i> = 2,1 Гц, 1H), 7,35 (d, <i>J</i> = 8,8 Гц, 1H), 7,29 (d, <i>J</i> = 9,0 Гц, 2H), 7,06 (t, <i>J</i> = 7,6 Гц, 1H), 6,98 (dd, <i>J</i> = 8,8, 2,1 Гц, 1H), 6,90 (d, <i>J</i> = 7,5 Гц, 2H), 6,46 (d, <i>J</i> = 8,9 Гц, 2H), 2,08 (s, 6H). <sup>13</sup> 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.

Схема 5. Синтез метил-(*E*)-3-(4-((2-(4-фтор-2-метилбензоил)-6-гидроксибензо[*b*]тиофен-3-ил)окси)фенил)акрилата (I-7):

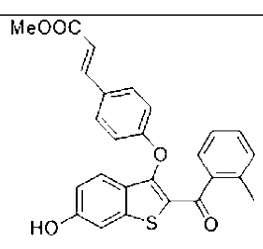
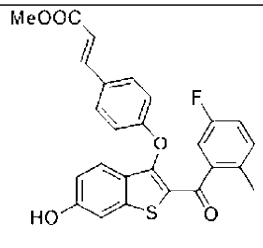


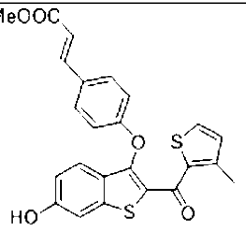
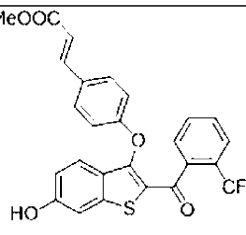
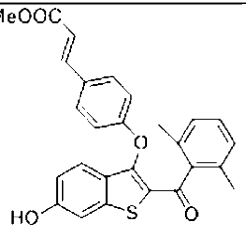
В запечатанной пробирке соединение I-6 (200 мг, 0,46 ммоль), метилакрилат (240 мг, 2,76 ммоль) и Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> суспендировали в DMF (2 мл) и триэтилаmine (235 мг, 2,3 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 110°C в течение 6 часов. Реакционную смесь гасили водой и экстрагировали с использованием этилацетата. Органические слои собирали и очищали с помощью флэш-хроматографии (5%-60% этилацетат в гексане) с получением 170 мг соединения I-7 в виде белого порошка (85%). <sup>1</sup>H 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). <sup>13</sup>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.

Промежуточные соединения, представленные ниже в табл. 5, синтезировали с помощью процедуры, аналогичной синтезу соединения I-7, с использованием соответствующих исходных материалов. Характеристика каждого промежуточного соединения представлена вместе с его названием и структурой.

Структура соединения и характеристика промежуточных соединений, синтезированных аналогично соединению I-7

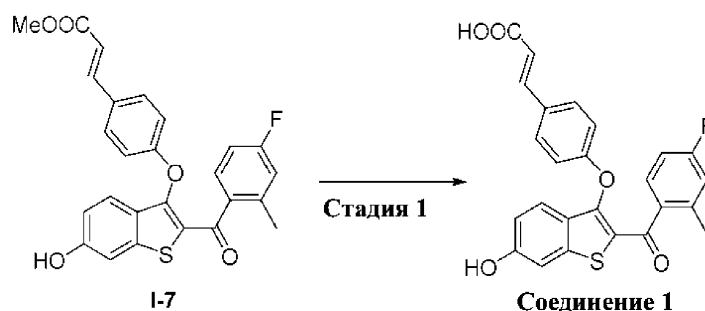
	метил-( <i>E</i> )-3-(4-((6-гидрокси-2-(4-гидроксибензоил)бензо[ <i>b</i> ]тиофен-3-ил)окси)фенил)акрилат	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,61 (d, <i>J</i> = 8,7 Гц, 2H), 7,55 (d, <i>J</i> = 16,0 Гц, 1H), 7,42 (d, <i>J</i> = 8,8 Гц, 1H), 7,39 (d, <i>J</i> = 8,8 Гц, 2H), 7,26 (d, <i>J</i> = 2,0 Гц, 1H), 6,91 (dd, <i>J</i> = 8,8, 2,1 Гц, 1H), 6,74 (d, <i>J</i> = 8,7 Гц, 2H), 6,66 (d, <i>J</i> = 8,8 Гц, 2H), 6,35 (d, <i>J</i> = 16,0 Гц, 1H), 3,74 (s, 3H).
	метил-( <i>E</i> )-3-(4-((2-(2-этилбензоил)-6-гидроксибензо[ <i>b</i> ]тиофен-3-ил)окси)фенил)акрилат	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,57 (d, <i>J</i> = 16,0 Гц, 1H), 7,40–7,20 (m, 6H), 7,14 (d, <i>J</i> = 7,7 Гц, 1H), 7,06 (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> = 8,8 Гц, 2H), 6,36 (d, <i>J</i> = 16,0 Гц, 1H), 3,76 (s, 3H), 2,46 (q, <i>J</i> = 7,5 Гц, 2H), 1,02 (t, <i>J</i> = 7,6 Гц, 3H). <sup>13</sup> C ЯМР (101 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) 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, 125,79, 117,47, 117,31, 116,67, 108,90, 52,09, 27,10, 15,96.
	метил-( <i>E</i> )-3-(4-((2-бензоил-6-гидроксибензо[ <i>b</i> ]тиофен-3-ил)окси)фенил)акрилат	<sup>1</sup> 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). <sup>13</sup> 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.
	метил-( <i>E</i> )-3-(4-((6-гидрокси-2-(2-метилбензоил)бензо[ <i>b</i> ]тиофен-3-ил)окси)фенил)акрилат	<sup>1</sup> 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). <sup>13</sup> 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.
	метил-( <i>E</i> )-3-(4-((2-(5-фтор-2-метилбензоил)-6-гидроксибензо[ <i>b</i> ]тиофен-3-ил)окси)фенил)акрилат	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,55 (d, <i>J</i> = 16,0 Гц, 1H), 7,38-7,31 (m, 3H), 7,26 (d, <i>J</i> = 2,1 Гц, 1H), 7,09-7,00 (m, 1H), 6,99-6,92 (m, 2H), 6,87 (dd, <i>J</i> = 8,9, 2,1 Гц, 1H), 6,50 (d, <i>J</i> = 8,7 Гц, 2H), 6,35 (d, <i>J</i> = 16,0 Гц, 1H), 3,75 (s, 3H), 2,06 (s, 3H). <sup>13</sup> C ЯМР (100 МГц, MeOD) δ 190,64, 169,15, 161,89 (d, <i>J</i> = 244,5 Гц), 161,01, 160,96, 150,54, 145,21, 143,94, 142,19 (d, <i>J</i> = 6,4 Гц), 133,17 (d, <i>J</i> = 7,5 Гц), 132,14 (d, <i>J</i> = 3,4 Гц), 130,80, 130,47, 127,31, 126,75, 125,87, 117,62 (d, <i>J</i> = 21,3 Гц), 117,60, 117,45, 116,49, 114,83 (d, <i>J</i> = 23,3 Гц), 108,94, 52,09, 18,49.

	<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><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,61-7,55 (m, 2H), 7,50 (d, <i>J</i> = 8,8 Гц, 1H), 7,42 (d, <i>J</i> = 8,7 Гц, 2H), 7,28 (d, <i>J</i> = 2,1 Гц, 1H), 6,98–6,87 (m, 2H), 6,71 (d, <i>J</i> = 8,7 Гц, 2H), 6,38 (d, <i>J</i> = 16,0 Гц, 1H), 3,77 (s, 3H), 2,24 (s, 3H). <sup>13</sup>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><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,58 (d, <i>J</i> = 7,8 Гц, 1H), 7,52 (d, <i>J</i> = 16,0 Гц, 1H), 7,43 (t, <i>J</i> = 7,3 Гц, 1H), 7,38–7,21 (m, 5H), 7,17 (d, <i>J</i> = 8,8 Гц, 1H), 6,80 (dd, <i>J</i> = 8,8, 2,0 Гц, 1H), 6,42 (d, <i>J</i> = 8,7 Гц, 2H), 6,30 (d, <i>J</i> = 16,0 Гц, 1H), 3,71 (s, 3H). <sup>13</sup>C ЯМР (100 МГц, MeOD) δ 188,88, 169,00, 160,87, 160,11, 150,85, 145,06, 143,97, 139,62 (q, <i>J</i> = 1,9 Гц), 132,62, 130,84, 130,65, 130,39, 128,51, 127,81 (q, <i>J</i> = 32,0 Гц), 127,29, 127,26 (q, <i>J</i> = 4,5 Гц), 126,13, 126,02, 125,02 (q, <i>J</i> = 273,4 Гц), 117,48, 117,42, 116,64, 109,01, 52,10. <sup>19</sup>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><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,57 (d, <i>J</i> = 16,0 Гц, 1H), 7,35 (d, <i>J</i> = 8,7 Гц, 2H), 7,30–7,24 (m, 2H), 7,03 (t, <i>J</i> = 7,6 Гц, 1H), 6,88–6,80 (m, 3H), 6,45 (d, <i>J</i> = 8,7 Гц, 2H), 6,36 (d, <i>J</i> = 16,0 Гц, 1H), 3,75 (s, 3H), 2,06 (s, 6H). <sup>13</sup>C ЯМР</p>
		<p>(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 3. Процедуры синтеза для типичных соединений и характеристика соединений I-22.

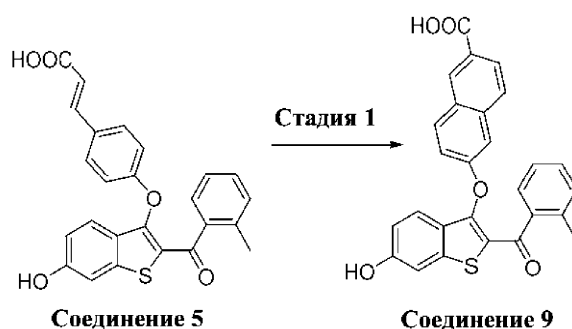
Схема 6. Синтез (Е)-3-(4-((2-(4-фтор-2-метилбензоил)-6-гидроксибензо[*b*]тиофен-3-ил)окси)фенил)акриловоп кислоты (соединение 1)



К раствору соединения I-7 (75 мг, 0,16 ммоль) в метаноле (2 мл) по каплям добавляли 10% раствор LiOH (2 мл). Реакцию отслеживали с помощью TLC, и после того как TLC указывала на расходование исходных материалов, реакцию смесь гасили 1 н HCl/ледяной водой. После перемешивания в течение 10 минут смесь экстрагировали с использованием этилацетата. Органические слои собирали и очищали с помощью С18-хроматографии (5-60% этилметанола в воде) с получением 71 мг в виде белого порошка (99%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  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).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (100 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  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.

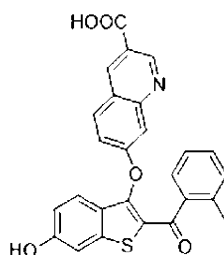
Соединения 2-8 и 11-22 получали посредством аналогичной процедуры для синтеза соединения 1 с использованием соответствующих исходных материалов. Характеристика этих соединений представлена ниже в таблице 6.

Схема 7. Синтез 5-((6-гидрокси-2-(2-метилбензоил)бензо[b]тиофен-3-ил)окси)-2-нафтойной кислоты (соединение 9)



Соединение 5 (100 мг, 0,21 ммоль) растворяли в 3 мл безводного дихлорметана при комнатной температуре в атмосфере аргона. Раствор охлаждали с помощью бани с ледяной водой и  $\text{BF}_3 \cdot \text{SMe}_2$  (1 мл, 4,2 ммоль) добавляли по каплям. После перемешивания в течение 30 минут раствору позволяли подогреться до  $35^\circ\text{C}$ . Реакционную смесь перемешивали до израсходования исходного материала, которое отслеживали с помощью TLC, а затем гасили насыщенным  $\text{NaHCO}_3$ /ледяной водой. Реакционную смесь экстрагировали с использованием этилацетата и промывали рассолом. Органические экстракты объединяли, сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , концентрировали в вакууме и очищали с помощью флэш-хроматографии (5%-60% этилацетата в гексане) с получением 37 мг белого порошка (38%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, MeOD)  $\delta$  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).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (100 МГц, MeOD)  $\delta$  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 ( $m/z$ ):  $[\text{M} + \text{H}]^+$  расчетное для  $\text{C}_{27}\text{H}_{18}\text{O}_5\text{S}$ : 455,0953; наблюдаемое: 455,0939.

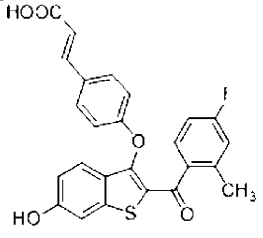
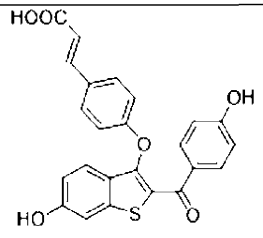
Схема 8. Синтез 8-((6-гидрокси-2-(2-метилбензоил)бензо[b]тиофен-3-ил)окси)хинолин-3-карбоновой кислоты (соединение 10)

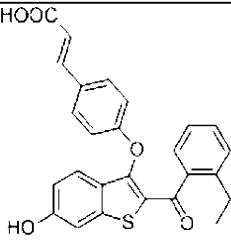


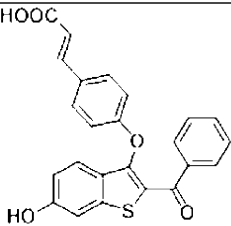
Соединение 10 получали, следуя процедуре для синтеза соединения 9, с получением 33 мг (57%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, MeOD)  $\delta$  9,20 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 7,83 (d,  $J=9,0$  Гц, 1H), 7,44 (d,  $J=8,8$  Гц, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,27-7,13 (m, 2H), 7,04-6,81 (m, 5H), 1,97 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (100 МГц, MeOD с парами TFA)  $\delta$  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 ( $m/z$ ):  $[\text{M} + \text{H}]^+$  расчетное для  $\text{C}_{26}\text{H}_{17}\text{NO}_5\text{S}$ : 456,0906; наблюдаемое: 456,0893.

Таблица 6

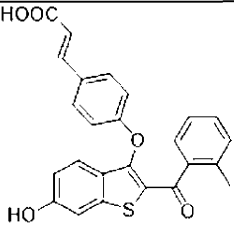
Характеристика и биологические данные соединений I-22

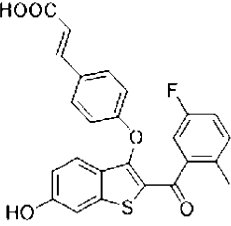
Соед. №	Структура	Название/физические данные	IC <sub>50</sub> для MCF-7:5C (нМ)	IC <sub>50</sub> для MCF-7WS8 (нМ)
1		$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 7,58 (d, $J = 16,0$ Гц, 1H), 7,37 (d, $J = 9,0$ Гц, 1H), 7,28 (t, $J = 8,8$ Гц, 3H), 7,20 (dd, $J = 8,5, 5,9$ Гц, 1H), 7,00 (dd, $J = 8,6, 2,3$ Гц, 1H), 6,93 (dd, $J = 9,0,$ 2,2 Гц, 1H), 6,81 (td,	1,0+/-0,05	0,4+/-0,07
		$J = 8,3, 2,4$ 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). $^{13}\text{C}$ ЯМР (100 МГц, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 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.		
2		( <i>E</i> )-3-(4-((6-гидрокси-2-(4-гидроксибензоил)бензо[ <i>b</i> ]тиофен-3-ил)окси)фенил)акриловая кислота $^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, MeOD) $\delta$ 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),	3,9+/-0,06 (54% Emax)	Нет ингиби- рования

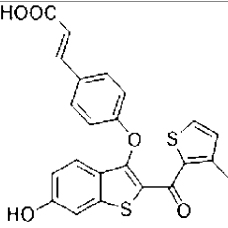
		7,26 (d, $J = 2,1$ Гц, 1H), 6,92 (dd, $J = 8,8, 2,1$ Гц, 1H), 6,74 (d, $J = 8,7$ Гц, 2H), 6,67 (d, $J = 8,7$ Гц, 2H), 6,31 (d, $J = 16,0$ Гц, 1H). $^{13}\text{C}$ ЯМР (100 МГц, MeOD) $\delta$ 189,36, 170,39, 163,61, 161,20, 160,04, 148,16, 145,39, 142,57, 132,95, 130,77, 130,74, 130,42, 126,91, 125,84, 125,15, 118,03, 117,20, 117,05, 115,87, 108,68. 24		
3	 <p>HOOC</p> <p>НО</p>	( <i>E</i> )-3-(4-((2-(2-этилбензоил)-6-гидроксибензо[ <i>b</i> ]тиофен-3-ил)окси)фенил)акриловая кислота $^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, MeOD) $\delta$ 7,55 (d, $J = 16,0$ Гц, 1H), 7,42–7,26 (m, 5H), 7,24 (d, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,15 (d, $J = 7,7$ Гц, 1H), 7,07 (t, $J = 7,5$ Гц, 1H), 6,88 (dd, $J = 8,8, 2,1$ Гц, 1H), 6,47 (d, $J = 8,7$ Гц, 2H), 6,32 (d, $J = 16,0$ Гц, 1H), 2,47 (q, $J = 7,6$ Гц, 2H), 1,02 (t,	1,2+/-0,04	0,9+/-0,04

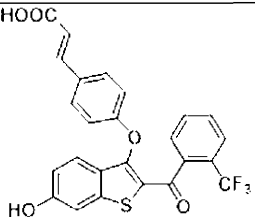
		$J = 7,6$ Гц, 3H). $^{13}\text{C}$ ЯМР (101 МГц, MeOD) $\delta$ 192,52, 170,42, 160,94, 160,82, 150,26, 145,35, 143,68, 142,88, 140,37, 131,31, 130,64, 130,43, 129,91, 128,29, 127,98, 126,92, 126,31, 125,81, 118,08, 117,47, 116,67, 108,91, 27,10, 15,95.		
4		(E)-3-(4-((2-бензоил-6-гидроксибензо[b]тиофен-3-ил)окси)фенил)акриловая кислота $^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, MeOD) $\delta$ 7,66–7,58 (m, 2H), 7,55 (d, $J = 16,0$ Гц, 1H), 7,50 (d, $J = 7,4$ Гц, 1H), 7,43–7,34 (m, 5H), 7,28 (d, $J = 2,0$ Гц, 1H), 6,92 (dd, $J = 8,8, 2,1$ Гц, 1H), 6,61 (d, $J = 8,8$ Гц, 2H), 6,32 (d, $J = 16,0$ Гц, 1H). $^{13}\text{C}$ ЯМР (100 МГц, MeOD) $\delta$ 190,76, 170,39, 161,08, 160,51, 149,38, 145,33, 143,23, 139,90, 133,38,	13+/-0,08	2,2+/-0,1

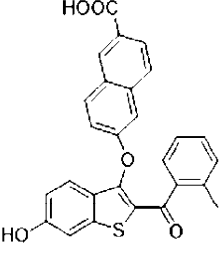


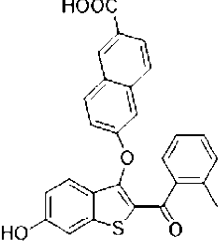
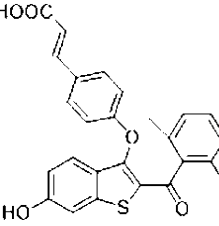
		130,77, 130,47, 129,70, 129,13, 126,82, 125,95, 125,55, 118,13, 117,38, 116,96, 108,75		
5		<p>(<i>E</i>)-3-(4-((6-гидрокси-2-(2-метилбензоил)бензо[<i>b</i>]тиофен-3-ил)окси)фенил)акриловая кислота</p> <p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,54 (d, <i>J</i> = 16,0 Гц, 1H), 7,32 (dd, <i>J</i> = 8,7, 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). <sup>13</sup>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.</p>	1,3+/-0,06	0,9+/-0,09

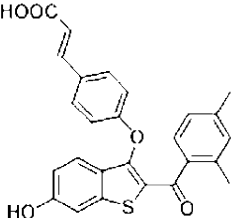
6		<p>(<i>E</i>)-3-(4-((2-(5-фтор-2-метилбензоил)-6-гидроксибензо[<i>b</i>]тиофен-3-ил)окси)фенил)акриловая кислота</p> <p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,56 (d, <i>J</i> = 16,0 Гц, 1H), 7,41-7,34 (m, 3H), 7,27 (d, <i>J</i> = 2,0 Гц, 1H), 7,10-7,06 (m, 1H), 7,02-6,93 (m, 2H), 6,89 (dd, <i>J</i> = 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). <sup>13</sup>C 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 (d, <i>J</i> = 23,3 Гц), 108,93, 18,48.</p>	4,7+/-0,04	0,7+/-0,3
---	---	---	------------	-----------

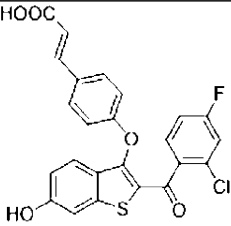
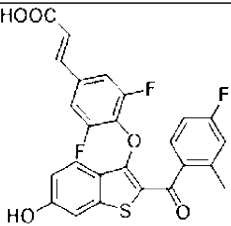
7		<p>(<i>E</i>)-3-(4-((6-гидрокси-2-(3-метилтиофен-2-карбонил)бензо[<i>b</i>]тиофен-3-ил)окси)фенил)акриловая кислота</p> <p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,59–7,51 (m, 2H), 7,49 (d, <i>J</i> = 8,8 Гц, 1H), 7,40 (d, <i>J</i> = 8,7 Гц, 2H), 7,26 (d, <i>J</i> = 2,1 Гц, 1H), 6,93 (dd, <i>J</i> = 8,8, 2,1 Гц, 1H), 6,90 (d, <i>J</i> = 4,9 Гц, 1H), 6,70 (d, <i>J</i> = 8,7 Гц, 2H), 6,32 (d, <i>J</i> = 16,0 Гц, 1H), 2,23 (s, 3H). <sup>13</sup>C 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-(трифторметил)бензоил)бензо[<i>b</i>]тиофен-3-ил)окси)фенил)акриловая кислота</p> <p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ацетон) δ 7,69 (d, <i>J</i> = 7,9 Гц, 1H), 7,62–7,53 (m, 2H), 7,53–7,46 (m, 4H), 7,45 (d, <i>J</i> = 1,9 Гц, 1H), 7,31 (d, <i>J</i> = 8,8 Гц, 1H), 6,97 (dd, <i>J</i> = 8,9, 2,1 Гц, 1H), 6,57 (d, <i>J</i> = 8,8 Гц, 2H), 6,39 (d, <i>J</i> = 16,0 Гц, 1H). <sup>13</sup>C ЯМР (100 МГц, ацетон) <sup>13</sup>C ЯМР (101 МГц, CDCl<sub>3</sub>) 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, <i>J</i> = 31,9 Гц), 127,11 (q, <i>J</i> = 4,6 Гц), 126,14, 125,91, 124,85 (q, <i>J</i> = 273,3 Гц), 118,10, 117,32, 116,51, 109,12.</p>	2,7+/-0,11 (61% E <sub>max</sub> )	1,2+/-0,08 (65% E <sub>max</sub> )
---	---	---	--	--

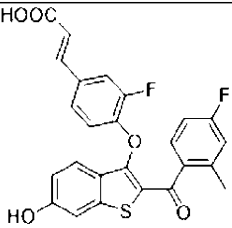
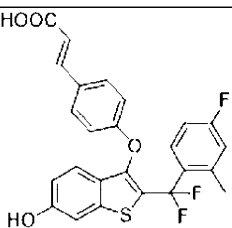
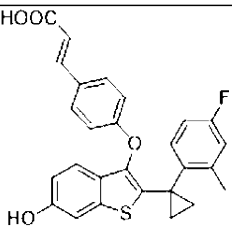
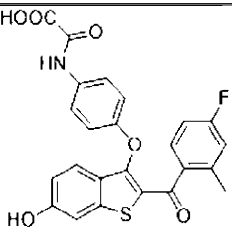
9		<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,47 (s, 1H), 7,93 (d, <i>J</i> = 8,4 Гц, 1H), 7,72 (d, <i>J</i> = 8,9 Гц, 1H), 7,56 (d, <i>J</i> = 8,4 Гц, 1H), 7,40 (d, <i>J</i> = 8,8 Гц, 1H), 7,30 (d, <i>J</i> = 1,9 Гц, 1H), 7,28 – 7,08 (m, 2H), 7,01 (t, <i>J</i> = 7,4 Гц, 1H), 6,94 (d, <i>J</i> = 7,6 Гц, 1H), 6,88 (dd, <i>J</i> = 8,8, 2,1 Гц, 1H), 6,79 (s, 1H), 6,74 (dd, <i>J</i> = 8,9, 2,4 Гц, 1H), 1,95 (s, 3H). <sup>13</sup> 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, 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] <sup>+</sup> расчетное для C <sub>27</sub> H <sub>18</sub> O <sub>5</sub> S: 455,0953; наблюдаемое: 455,0939.	4,8+/-0,06	2,4+/-0,12
---	---	---	------------	------------

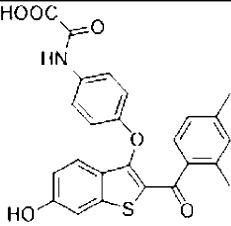
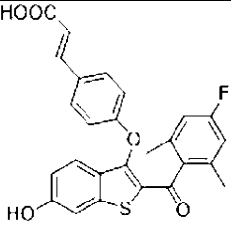
10		$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, MeOD) $\delta$ 9,20 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 7,83 (d, $J = 9,0$ Гц, 1H), 7,44 (d, $J = 8,8$ Гц, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,27–7,13 (m, 2H), 7,04–6,81 (m, 5H), 1,97 (s, 3H). $^{13}\text{C}$ ЯМР (100 МГц, MeOD с парами TFA) $\delta$ 192,08, 165,75, 162,47, 161,00, 151,79, 151,11, 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): $[\text{M} + \text{H}]^+$ расчетное для $\text{C}_{26}\text{H}_{17}\text{NO}_5\text{S}$ : 456,0906; наблюдаемое: 456,0893	32,3+/-0,19 (52% Emax)	Нет ингибирования
11		(E)-3-(4-((2-(2,6-диметилбензоил)-6-гидроксибензо[b]тиофен-3-ил)окси)фенил)акриловая кислота $^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, MeOD) $\delta$ 7,55 (d, $J = 16,0$ Гц, 1H),	0,5+/-0,04	0,1+/-0,07

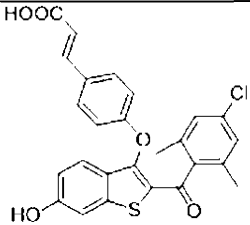
		7,32 (d, $J = 8,7$ Гц, 2H), 7,27–7,19 (m, 2H), 7,01 (t, $J = 7,6$ Гц, 1H), 6,87–6,77 (m, 3H), 6,43 (d, $J = 8,6$ Гц, 2H), 6,31 (d, $J = 16,0$ Гц, 1H), 2,04 (s, 6H). $^{13}\text{C}$ ЯМР (100 МГц, MeOD) $\delta$ 194,06, 170,40, 160,93, 160,50, 150,47, 145,38, 143,86, 141,47, 134,76, 130,48, 130,35, 129,90, 128,44, 126,74, 125,99, 117,97, 117,55, 116,38, 109,04, 19,35.		
12		<p>(<i>E</i>)-3-(4-((2-(2,4-диметилбензоил)-6-гидроксибензо[<i>b</i>]тиофен-3-ил)окси)фенил)акриловая кислота</p> <p><math>^1\text{H}</math> ЯМР (400 МГц, ацетон) <math>\delta</math> 7,58 (d, <math>J = 16,0</math> Гц, 1H), 7,50–7,38 (m, 4H), 7,25 (d, <math>J = 7,7</math> Гц, 1H), 7,01 (dd, <math>J = 8,8, 2,1</math> Гц, 1H)), 6,96–6,86 (m, 2H), 6,57 (d, <math>J = 8,7</math> Гц, 2H), 6,38 (d, <math>J = 16,0</math> Гц, 1H), 2,29 (s,</p>	0,4+/-0,04	0,1+/-0,08

		3H), 2,07 (s, 3H). <sup>13</sup> 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		( <i>E</i> )-3-(4-((2-(2-хлор-4-фторбензоил)-6-гидроксибензо[ <i>b</i> ]тиофен-3-ил)окси)фенил)акриловая кислота LC-MS M/Z (M-H): 467,9	2,2+/-0,12	0,4+/-0,13
14		( <i>E</i> )-3-(3,5-дифтор-4-((2-(4-фтор-2-метилбензоил)-6-гидроксибензо[ <i>b</i> ]тиофен-3-ил)окси)фенил)акриловая кислота LC-MS M/Z (M-H): 483,4	>10	>10



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 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 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 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 <sup>1</sup>H 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, 2H), 2,11 (s, 3H). <sup>13</sup>C ЯМР (100 МГц, MeOD) δ 191,26, 164,87 (d, <i>J</i> = 248,6 Гц), 160,76, 156,78, 150,82, 143,70, 140,40 (d, <i>J</i> = 8,6 Гц), 136,90, 136,87, 133,35, 131,10 (d, <i>J</i> = 9,1 Гц), 127,30, 127,03, 125,84, 123,09, 118,11 (d, <i>J</i> = 21,7 Гц), 117,38, 116,16, 113,05 (d, <i>J</i> = 21,9 Гц), 108,85, 19,46.</p>	1,7+/-0,07 (64% Emax)	Нет ингибирования

19		<p>2-((4-((2-(2,4- диметилбензоил)-6- гидроксибензо[<i>b</i>]тиофен- 3-ил)окси)фенил)амино)- 2-оксоуксусная кислота LC-MS M/Z (M-H)<sup>-</sup>: 460,1</p>	>10	Нет ингиби- рования
20		<p>(<i>E</i>)-3-(4-((2-(4-фтор-2,6- диметилбензоил)-6- гидроксибензо[<i>b</i>]тиофен- 3- ил)окси)фенил)акриловая кислота <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ацетон- <i>d</i>6) δ 7,60 (d, <i>J</i> = 16,0 Гц, 1H), 7,51 (d, <i>J</i> = 8,7 Гц, 2H), 7,44 (d, <i>J</i> = 1,7 Гц, 1H), 7,37 (d, <i>J</i> = 8,8 Гц, 1H), 6,99 (dd, <i>J</i> = 8,8, 1,9 Гц, 1H), 6,66 (d, <i>J</i> = 9,8 Гц, 2H), 6,60 (d, <i>J</i> = 8,6 Гц, 2H), 6,40 (d, <i>J</i> = 16,0 Гц, 1H), 2,10 (s, 6H). <sup>13</sup>C ЯМР (100 МГц, ацетон-<i>d</i>6) δ 191,13, 167,89, 163,21 (d, <i>J</i> = 244,9 Гц), 160,08, 149,15, 144,65, 142,99, 137,66, 137,58 (d,</p>	0,4+/-0,03	<0,1

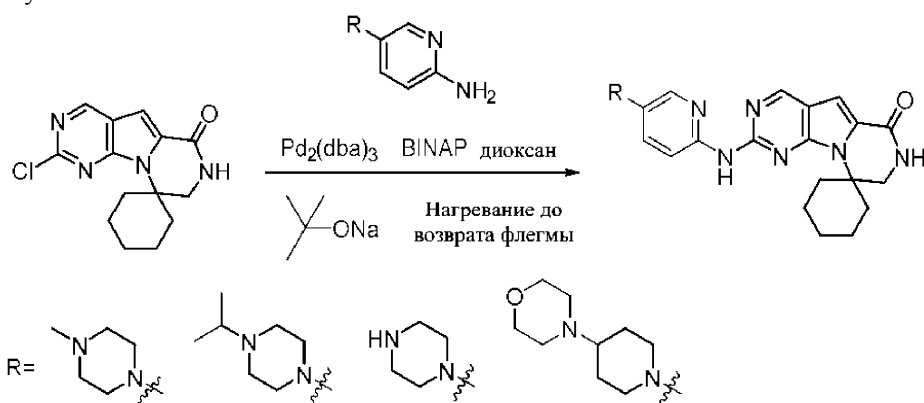
		$J = 8,8$ Гц), 130,34, 130,13, 128,63, 126,65, 125,79, 117,89, 117,34, 115,99, 114,64 (d, $J = 21,5$ Гц), 109,12, 19,34, 19,32.		
21		<p>(<i>E</i>)-3-(4-((2-(4-хлор-2,6-диметилбензоил)-6-гидроксибензо[<i>b</i>]тиофен-3-ил)окси)фенил)акриловая кислота</p> <p><math>^1\text{H}</math> ЯМР (400 МГц, ацетон-<i>d</i>6) <math>\delta</math> 7,60 (d, <math>J = 16,0</math> Гц, 1H), 7,51 (d, <math>J = 8,6</math> Гц, 2H), 7,45 (d, <math>J = 1,7</math> Гц, 1H), 7,39 (d, <math>J = 8,8</math> Гц, 1H), 7,00 (dd, <math>J = 8,8</math>, 1,9 Гц, 1H), 6,91 (s, 2H), 6,58 (d, <math>J = 8,6</math> Гц, 2H), 6,40 (d, <math>J = 16,0</math> Гц, 1H), 2,09 (s, 6H). <math>^{13}\text{C}</math> ЯМР (100 МГц, ацетон-<i>d</i>6) <math>\delta</math> 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,</p>	0,3+/-0,04	<0,1

		125,82, 117,94, 117,38, 115,91, 109,13, 19,12.		
22		<i>(E)</i> -3-(4-((6-гидрокси-2-(2,4,6-триметилбензоил)бензо[b]тиофен-3-ил)окси)фенил)акриловая кислота <sup>1</sup> H 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). <sup>13</sup> C 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.	0,5+/-0,03	<0,1

Пример 4. Синтез соединений 23-26.

Соединения 23-26 можно получить, следуя общей схеме синтеза, представленной ниже (общий путь синтеза 6). К перемешиваемому раствору трициклического хлорлактатама в диоксане добавляли соответствующее аминопиридиновое промежуточное соединение с последующим добавлением Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>, BINAP и трет-бутоксид натрия. Содержимое нагревали до возврата флегмы. Неочищенную смесь затем очищали с получением желаемого соединения. Структура соединений 23-26 представлена в таблице 7 ниже.

Общий путь синтеза 6



Соединение 23 синтезировали с применением условий пути синтеза 6, которые описаны в заявке на патент США 8598197. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, D<sub>2</sub>O) ppm 1,47 (br. s., 6 H) 1,72 (br. s., 2H) 1,92 (br. s., 2H) 2,77 (br. s., 3 H) 3,18 (br. s., 2H) 3,46 (br. s., 2H) 3,63 (br. s., 2H) 3,66 (d, *J*=6,15 Гц, 2H) 3,80 (br. s., 2H) 7,25 (s, 1H) 7,63 (br. s., 2H) 7,94 (br. s., 1H) 8,10 (br. s., 1H) 8,39 (br. s., 1H) 9,08 (br. s., 1H) 11,59 (br. s., 1H). LCMS (ESI) 447 (M+H).

Соединение 24 синтезировали с применением пути синтеза 6, который описан в заявке на патент США 8598197. <sup>1</sup>H ЯМР (600 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 1,27-1,44 (br. m., 9H) 1,79-1,87 (br. m., 5H) 2,62-2,69 (br.

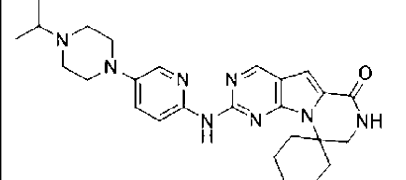
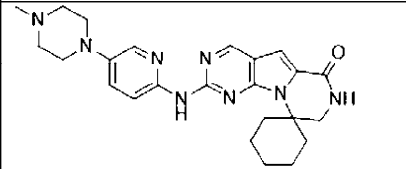
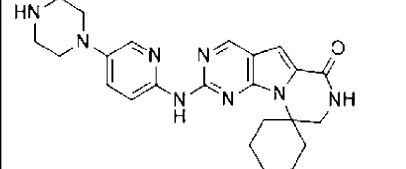
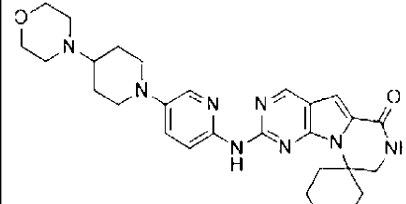
m., 2H) 3,16-3,36 (br. m., 4H) 3,63-3,73 (m., 5H) 3,85-3,89 (br. m., 2H) 7,11 (s, 1H) 7,31 и 7,28 (d., 1H) 7,69 и 7,70 (d., 1H) 7,86, 7,86, 7,88, 7,89 (dd., 1H) 8,81 (s., 1H) LCMS (ESI) 447 (M + H).

Соединение 25 синтезировали с применением пути синтеза 6, который описан в заявке на патент США 8598197. <sup>1</sup>H ЯМР (600 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 1,27-1,64 (m, 6H) 1,71 (br. s., 2H) 1,91 (br. s., 2H) 2,80 (br. s., 1H) 3,17-3,24 (m, 2H) 3,41 (br. s., 4H) 3,65 (br. s., 4H) 7,26 (br. s., 1H) 7,63 (br. s., 1H) 7,94 (br. s., 1H) 8,13 (br. s., 1H) 8,40 (br. s., 1H) 9,09 (br. s., 1H) 9,62 (br. s., 1H) 11,71 (br. s., 1H). LCMS (ESI) 433 (M + H).

Соединение 26 синтезировали с применением пути синтеза 6, который описан в заявке на патент США 8598197. <sup>1</sup>H ЯМР (600 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 0,84 (t, J=7,61 Гц, 2H) 1,13-1,39 (m, 4H) 1,46 (d, J=14,05 Гц, 2H) 1,64-1,99 (m, 6H) 2,21 (br. s., 1H) 2,66-2,89 (m, 2H) 3,06 (br. s., 1H) 3,24-3,36 (m, 1H) 3,37-3,50 (m, 2H) 3,56-3,72 (m, 2H) 3,77-4,00 (m, 4H) 4,02-4,19 (m, 2H) 7,25 (s, 1H) 7,50-7,75 (m, 2H) 7,89 (d, J=2,93 Гц, 1H) 8,14 (d, J=7,32 Гц, 1H) 8,38 (br. s., 1H) 9,06 (s, 1H) 11,53 (br. s., 1H). LCMS ESI (M + H) 517.

Таблица 7

Структура соединений 23-26

23	
24	
25	
26	

Пример 5. Вестерн-блоттинг.

Цельноклеточные экстракты культивируемых клеток получали в буфере для лизиса (200 ммоль/л Tris, 1% Triton X-100, 5 ммоль/л EDTA) с коктейлями ингибиторов протеазы и фосфатазы (1:50, оба от Sigma-Aldrich) после соскабливания с планшетов для культивирования. Концентрацию белка измеряли с применением способа по Брэдфорду (Bio-Rad). Белки разделяли в денатурирующих условиях и переносили на нитроцеллюлозную мембрану (Bio-Rad) с использованием системы для мокрого переноса (Bio-Rad). Изображения блотов получали на системе Bio-Rad ChemiDoc System после инкубирования с раствором люминола SuperSignal West Dura (Thermo Fisher Scientific). Данные приведены в табл. 8.

Таблица 8

IC<sub>50</sub> для понижающей регуляции ER на основании экспериментов методом внутриклеточного Вестерн-блоттинга

Соединение	IC <sub>50</sub> (нМ)
1	0,7
3	1,2
4	5,0
5	1,1
6	1,1
7	4,6

Пример 6. Жизнеспособность клеток MCF7;WS8 и жизнеспособность клеток MCF7:5C (тамоксифен-резистентных).

Содержание ДНК в клетках определяли, как описано выше, с использованием набора для флуоресцентного количественного определения ДНК Fluorescent DNA Quantitation kit (кат. № 170-2480; Bio-Rad Laboratories, Геркулес, Калифорния). Вкратце, высевали пять тысяч клеток на лунку в 96-луночных

планшетах и обработку указанными концентрациями соединений начинали одновременно в каждой лунке. В День 4 или 6 для MCF7:WS8 или MCF7:5C, соответственно, клетки в планшетах подвергали лизису и замораживали при  $-80^{\circ}\text{C}$ . Для измерения количества общей ДНК в каждой лунке планшета позволяли подогреться до комнатной температуры, инкубировали с красителем Хехста и хорошо перемешивали. Флуоресценцию измеряли с использованием многорежимного микропланшет-ридера Synergy H4 Hybrid Multi-Mode Microplate Reader. Для каждого анализа использовали шесть лунок в параллели и проводили по меньшей мере три независимых эксперимента.

Сфероиды высевали в концентрации 1000 клеток на лунку в 96-луночном прозрачном черном круглодонном микропланшете Corning® со сверхнизким прикреплением сфероидов и обеспечивали возможность их роста в отсутствие обработки в течение 48 часов. 100 мкл среды удаляли из каждой лунки и добавляли 100 мкл средства для обработки в 2х концентрации. Эту процедуру повторяли каждые 2-3 суток в течение 12 суток. Анализ проводили на 15 сутки после посева. Протокол анализа клеточной жизнеспособности CellTiter-Glo® 3D использовали для определения ингибирования роста сфероидов. Планшетам и реактиву позволяли подогреться до комнатной температуры в течение 30 минут. В течение этого периода сфероиды промывали PBS 2 раза, удаляя 100 мкл среды и заменяя ее на PBS. Затем 100 мкл из каждой лунки удаляли и заменяли на 100 мкл реактива CellTiter-Glo® 3D и сфероиды разрушали посредством пипетирования. Планшеты помещали на шейкер на 5 мин перед тем как позволить им прийти к состоянию равновесия в темноте в течение 25 минут. 125 мкл из каждой лунки затем переносили в белый 96-луночный планшет перед регистрацией люминесценции. Данные представлены в табл. 9.

Таблица 9

Разрушение ER $\alpha$ , антагонизм передаче сигнала с участием E $\beta$ , относительная аффинность связывания с ER $\alpha$  и ингибирование роста ER $^{+}$  клеток, культивируемых в 3D сфероиде

Соединения	R <sub>1</sub>	EC <sub>50</sub> ER $\alpha$ ICW (нМ) <sup>a</sup>	IC <sub>50</sub> ERE- люциферазы (нМ) <sup>b</sup>	% от роста сфероидов MCF-7:ws8 3D (относительно среды) <sup>c</sup>	$\alpha Ki$ для связывания с ER (нМ) <sup>d</sup>	% RBA (относительно E <sub>2</sub> ) <sup>e</sup>
<b>GDC-0810</b>		0,8±0,07	11,1±0,14	15±3,00	0,37±0,1	53,4±15,0
<b>5</b>		1,1±0,05	16,7±0,07	12±0,02	1,29±0,4	15,5±4,2
<b>1</b>		0,71±0,05	8,8±0,11	3,3±0,01	0,65±0,2	30,6±8,7
<b>12</b>		0,92±0,05	4,5±0,07	12±0,01	0,50±0,1	40,3±4,8
<b>11</b>		0,65±0,06	4,2±0,05	14±1,00	2,0±0,2	9,8±0,7
<b>21</b>		0,07±0,13	2,4±0,10	1,3±0,01	0,57±0,1	34,8±6,2
<b>20</b>		0,24±0,16	3,1±0,07	2,1±0,01	0,73±0,2	27,5±7,0

<sup>a</sup>Активность в отношении индукции разрушения ER измеряли при 10 концентрациях с использованием внутриклеточного Вестерн-блоттинга (ICW).

<sup>b</sup>Активность антагонизма репортеру ERE-люциферазе.

<sup>c</sup>Ингибирование роста сфероидов после обработки SERD (100 нМ), выраженное в % от роста контроля со средой-DMSO. Данные представлены в виде среднего значения и стандартной ошибки среднего.

<sup>d</sup>Аффинности связывания, рассчитанные согласно формуле:  $Ki = (Kd[\text{эстрадиол}]/PBA) \cdot 100$ , где Kd для эстрадиола составляет 0,2 нМ.

<sup>e</sup>Значения относительной аффинности связывания (RBA), определенные с помощью анализов вытеснения меченого радиоактивной меткой лиганда, выраженные в виде  $IC_{50}$  для эстрадиола/ $IC_{50}$  для соединения  $\times 100$  (RBA, эстрадиол=100%).

Пример 7. Гибель раковых клеток MCF7 в присутствии 0,1 нМ E2 и соединений.

Гибель клеток в присутствии 0,1 нМ эстрадиола (E2) и переменных концентраций соединений измеряли в относительных функциональных единицах с поправкой на контроль со средой. Исследуемые соединения представляли собой соединение 20, GW-5638, GW-7604, GDC-0810, AZD9496, лазофоксифен, фулвестрант, RU 58668, тамоксифен, 4-гидрокси тамоксифен, ралоксифен и базедоксифен. Анализ

проводили в виде анализов пролиферации в течение 7 суток с использованием красителя Хехста для измерения содержания ДНК. IC50 для GW5638 составляла 946 нМ, IC50 для GW-7604 составляла 1,81 нМ, IC50 для GDC-0810 составляла 1,84 нМ, IC50 для AZD949 составляла 0,04 нМ, IC50 для лазофоксифена составляла 0,17 нМ, IC50 для соединения 20 составляла 0,26 нМ, IC50 для фулвестранта составляла 0,86 нМ, IC50 для RU 58668 составляла 0,052 нМ, IC50 для тамоксифена составляла 985 нМ, IC50 для 4-гидрокситамоксифена составляла 3,46 нМ, IC50 для ралоксифена составляла 0,77 нМ, и IC50 для базедоксифена составляла 72 нМ. По результатам этого анализа соединение 20 оказалось почти в 4 раза более активным, чем фулвестрант. Эти данные показаны на фиг. 1.

Пример 8. Гибель раковых клеток MCF7 в присутствии 20 нМ инсулина и соединений.

Гибель клеток в присутствии 20 нМ инсулина и переменных концентраций соединений измеряли в относительных функциональных единицах с поправкой на контроль со средой.

Исследуемые соединения представляли собой соединение 20, GW-5638, GW-7604, GDC-0810, AZD9496, лазофоксифен, фулвестрант, RU 58668, тамоксифен, 4-гидрокситамоксифен, ралоксифен и базедоксифен. Анализ проводили в виде анализов пролиферации в течение 7 суток с использованием красителя Хехста для измерения содержания ДНК. Данные показывают, что соединение 20 ингибирует управляемую инсулином пролиферацию более эффективно, чем базедоксифен, ралоксифен, тамоксифен, 4-гидрокситамоксифен и лазофоксифен. IC50 для GDC-0810 составляла 55 пМ, IC50 для AZD9496 составляла 2 пМ, IC50 для соединения 20 составляла 28 пМ, IC50 для фулвестранта составляла 149 пМ, и IC50 для RU 58668 составляла 13 пМ. Эти данные показаны на фиг. 2А, 2В и 2С.

Пример 9. Внутриклеточный Вестерн-блоттинг в присутствии соединений.

Разрушение эстрогенового рецептора измеряли в MCF7 клетках, выращиваемых на 2ХСФС клетках, с помощью анализа методом Вестерн-блоттинга. Исследуемые соединения представляли собой соединения 20, GW-5638, GW-7604, GDC-0810, AZD9496, лазофоксифен, фулвестрант, RU 58668, тамоксифен, 4-гидрокситамоксифен, ралоксифен и базедоксифен. IC50 для соединения 20 составляла 33 пМ, IC50 для GDC-0810 составляла 94 пМ, IC50 для AZD9496 составляла 11 пМ, IC50 для GW5638 составляла 310 нМ, и IC50 для GW-7604 составляла 420 пМ. Эти данные показаны на фиг. 3А, 3В и 3С.

Результаты Вестерн-блоттинга на фиг. 4 показывают, что разрушение эстрогенового рецептора (ESR1а) в присутствии соединения 20 зависит от отсутствия MG132. G1T48 дозировали в MCF7 клетки в присутствии или в отсутствии MG132, ингибитора пути с участием протеасомы. Клетки собирали и лизировали для определения общего белка в RIPA буфере, содержащем ингибиторы протеазы и фосфатазы. Концентрации белка определяли с применением стандартного ВСА анализа белка (Pierce), следуя рекомендациям производителя. Белки затем разделяли с применением системы для электрофореза в геле Nu-Page от Invitrogen и переносили на нитроцеллюлозную мембрану. Мембрану затем инкубировали с первичными антителами (ESR1-а и p44/p42) с последующими отмывками, а затем инкубировали со вторичными антителами, чтобы различать оба вида белков. Мембраны затем отмывали и визуализировали с использованием LI-COR Odyssey Fc.

Пример 10. Гибель SKBR3 клеток (с эстрогеновым рецептором дикого типа).

Гибель SKBR3 клеток (WT ER) при переменных концентрациях соединений измеряли в световых единицах с поправкой на контроль со средой. Исследуемые соединения представляли собой соединения 20, GW-5638, GW-7604, GDC-0810, AZD9496, лазофоксифен, фулвестрант, RU 58668, тамоксифен, 4-гидрокситамоксифен, ралоксифен и базедоксифен. В анализе IC50 для фулвестранта составляла 4,48 нМ, IC50 для RU 58668 составляла 0,29 нМ, IC50 для тамоксифена составляла 267 нМ, IC50 для 4-гидрокситамоксифена составляла 3,25 нМ, IC50 для GW-7604 составляла 17,9 нМ, IC50 для ралоксифена составляла 0,27 нМ, IC50 для базедоксифена составляла 0,71 нМ, IC50 для GDC-0810 составляла 11,3 нМ, IC50 для AZD9496 составляла 0,45 нМ, IC50 для соединения 20 составляла 2,14 нМ, и IC50 для лазофоксифена составляла 0,38 нМ. Эти данные показаны на фиг. 5А, 5В и 5С. SKBR3 клетки имели эстрогеновый рецептор дикого типа.

Пример 11. Гибель SKBR3 клеток (с эстрогеновым рецептором с мутацией D538G).

Гибель SKBR3 клеток (D538G ER) при переменных концентрациях соединений измеряли в световых единицах с поправкой на контроль со средой. Исследуемые соединения представляли собой соединения 20, GW-5638, GW-7604, GDC-0810, AZD9496, лазофоксифен, фулвестрант, RU 58668, тамоксифен, 4-гидрокситамоксифен, ралоксифен и базедоксифен. В анализе IC50 для фулвестранта составляла 10,5 нМ, IC50 для RU 58668 составляла 1,56 нМ, IC50 для тамоксифена составляла 2,99 нМ, IC50 для 4-гидрокситамоксифена составляла 3,11 нМ, IC50 для GW-5638 составляла 0,17 нМ, IC50 для GW-7604 составляла 22,6 нМ, IC50 для ралоксифена составляла 3,73 нМ, IC50 для базедоксифена составляла 4,27 нМ, IC50 для GDC-0810 составляла 24,5 нМ, IC50 для AZD9496 составляла 1,20 нМ, IC50 для соединения 20 составляла 14,7 нМ, и IC50 для лазофоксифена составляла 1,39 нМ. Эти данные показаны на фиг. 6А, 6В и 6С. SKBR3 клетки имели эстрогеновый рецептор с мутацией D538G.

Пример 12. Гибель SKBR3 клеток (с эстрогеновым рецептором с мутацией Y537S).

Гибель SKBR3 клеток (Y537S ER) при переменных концентрациях соединений измеряли в световых единицах с поправкой на контроль со средой. Исследуемые соединения представляли собой соединения 20, GW-5638, GW-7604, GDC-0810, AZD9496, лазофоксифен, фулвестрант, RU 58668, тамоксифен,

4-гидрокситамоксифен, ралоксифен и базедоксифен. В анализе IC<sub>50</sub> для фулвестранта составляла 20,2 нМ, IC<sub>50</sub> для RU 58668 составляла 2,87 нМ, IC<sub>50</sub> для 4-гидрокситамоксифена составляла 11,0 нМ, IC<sub>50</sub> для GW-5638 составляла 4,91 мкМ, IC<sub>50</sub> для GW-7604 составляла 2,56 нМ, IC<sub>50</sub> для ралоксифена составляла 4,79 нМ, IC<sub>50</sub> для базедоксифена составляла 29,0 нМ, IC<sub>50</sub> для GDC-0810 составляла 1,30 мкМ, IC<sub>50</sub> для AZD9496 составляла 2,57 нМ, IC<sub>50</sub> для соединения 20 составляла 56,0 нМ, и IC<sub>50</sub> для лазофоксифена составляла 1,07 нМ. Эти данные показаны на фиг. 7А, 7В и 7С. SKBR3 клетки имели эстрогеновый рецептор с мутацией Y537S.

Пример 13. Соединение 20 повышает активность соединения 23 в Tam-стимулируемых опухолях MCF7.

MCF7: TamR опухолевые клетки имплантировали получавшим обработку тамоксифеном мышам. Когда Tam-стимулируемые опухоли достигали объема опухоли ~0,1 см<sup>3</sup>, животных рандомизировали (7-9 мышей на группу) для получения продолжения обработки тамоксифеном, а также средой или SERD-фулвестрантом (5 мг/мышь 1 × еженедельно i.m. (внутримышечно)), SERD-соединением 20 (30 или 100 мг/кг/сутки, р.о. (перорально)) и/или ингибитором CDK 4/6-соединением 23 (50 мг/кг или 100 мг/кг/сутки, р.о.). Опухолевый рост для каждой группы представлен в виде среднего объема опухоли +/- SEM на группу, участвующую в исследовании. Как показано на фиг. 8, если непрерывную обработку проводили в течение периода примерно 30 суток, комбинация 50 мг/кг соединения 23 и 30 мг/кг соединения 20 была более эффективна в уменьшении объема опухоли, чем 50 мг/кг ингибитора CDK 4/6-соединения 23 отдельно и 30 мг/кг соединения 20 отдельно. Фиг. 9 представляет собой изображение обработки за первые 14 суток непрерывного дозирования, когда наблюдался одинаковый эффект; комбинация соединения 23 (50 мг/кг) и соединения 20 (30 мг/кг) уменьшала объем опухоли более эффективно, чем оба из соединения 23 и соединения 20 в тех же самых дозировках, вводимые отдельно.

Пример 14. Сравнение соединения 20 с GDC-0810, фулвестрантом и AZD9496 с эстрогеновым рецептором дикого типа, эстрогеновым рецептором с мутацией D538G и эстрогеновым рецептором с мутацией Y537S.

Как показано в таблице 10 ниже, соединение 20 является сравнительно активным или более активным, чем GDC-810, фулвестрант и AZD9496, при этом имеет лучшую активность, свойства селективности DMPK (метаболизм лекарственного средства и фармакокинетические свойства), безопасность, эффективность in vivo и/или свойства, подобные свойствам лекарственного средства. Значения IC<sub>50</sub>, собранные в примере 10, примере 11 и примере 12, сравнивали в табл. 10.

	Значения IC <sub>50</sub> у выбранных соединений в ER <sup>WT</sup> , ER <sup>D538G</sup> и ER <sup>Y537S</sup>		
	ER <sup>WT</sup> (нМ)	ER <sup>D538G</sup> (нМ)	ER <sup>Y537S</sup> (нМ)
Соединение 20	2,1	15	56
GDC-0810	11	25	1300
Фулвестрант	4,5	10,5	20
AZD9496	0,45	1,2	2,6

Пример 15. Вводимое перорально соединение 23 повышает эффективность вводимого перорально соединения 20 в модели ER+ рака молочной железы MCF7.

В модели ER+ рака молочной железы MCF7 введение соединения 23 повышало эффективность вводимого перорально соединения 20. Мышам вводили ежесуточно перорально дозы соединения 23 (50 мг/кг), соединения 20 (30мг/кг или 100мг/кг) или комбинации соединения 20 (30 мг/кг или 100 мг/кг) и соединения 23 (50 мг/кг) в течение 28 суток. Объем опухоли измеряли в течение примерно 41 суток и дозирование начинали в день 1. На фиг. 10 показано сравнение уменьшения объема опухоли, когда 30 мг/кг соединения 20 вводили отдельно, и когда 30 мг/кг соединения 20 вводили в комбинации с соединением 23 (50 мг/кг). На фиг. 10 также показано сравнение уменьшения объема опухоли, когда 100 мг/кг соединения 20 вводили отдельно, и когда 100 мг/кг соединения 20 вводили в комбинации с соединением 23 (50 мг/кг). В обоих случаях соединение 23 повышало эффективность соединения 20. На фиг. 11 показан окончательный объем опухоли для каждой дозы в день 41. Объем опухоли уменьшался больше, когда 30 мг/кг соединения 20 вводили в комбинации с соединением 23 (50 мг/кг) по сравнению со случаем, когда 30 мг/кг соединения 20 вводили отдельно. Аналогично, объем опухоли уменьшался больше, когда 100 мг/кг соединения 20 вводили в комбинации с соединением 23 (50 мг/кг) по сравнению со случаем, когда 100 мг/кг соединения 20 вводили отдельно. В обеих дозировках 100 мг/кг и 30 мг/кг соединение 23 повышало эффективность соединения 20.

Пример 16. Как соединение 20, так и соединение 23 ингибируют рост ксенотрансплантатов тамоксифен-резистентных опухолей.

Соединение 20 и соединение 23 (фиг. 12А и 12В) и комбинация соединения 20 и соединения 23 (фиг. 12С и 12D) ингибировали рост ксенотрансплантатов тамоксифен-резистентных (TamR) опухолей.



Как показано на фиг. 12A, отдельные дозы соединения 23 (50 мг/кг, вводимые один раз в сутки (qd), и 100 мг/кг - один раз в сутки (qd)) уменьшали объем опухоли, когда объем опухоли измеряли в течение периода осуществления обработки (примерно 70 суток). Соединение 23 в дозе 100 мг/кг, которую давали один раз в сутки, было сравнимым с введением палбоциклиба в дозе 100 мг/кг, которую давали один раз в сутки. Как показано на фиг. 12B, отдельные дозы соединения 20 (30 мг/кг, вводимые один раз в сутки, и 100 мг/кг, вводимые один раз в сутки) были эффективными в снижении объема опухоли в течение периода осуществления обработки (примерно 70 суток). Дозировки соединения 20 сравнивали с дозой фулвестранта (200 мг/кг один раз в неделю (qw)).

На фиг. 12C и 12D показано уменьшение объема опухоли в течение периода осуществления обработки, составляющего примерно 70 суток, по сравнению с введением соединения 20 и соединения 23 отдельно и в комбинации. Как показано на фиг. 12C, комбинация соединения 20 (30 мг/кг) и соединения 23 (50 мг/кг) была более эффективной в снижении объема опухоли, чем любое из соединения 30 (30 мг/кг qd) или соединения 23 (50 мг/кг qd), вводимых отдельно. Соединение 23 было способно повысить эффективность соединения 20. Как показано на фиг. 12D, комбинация соединения 20 (30 мг/кг) и соединения 23 (100 мг/кг) также была эффективной в уменьшении объема опухоли, и опять же, соединение 23 было способным к повышению эффективности соединения 20.

Пример 17. Соединение 20 ингибирует рост ксенотрансплантатов LTED опухолей в модели резистентности к ингибитору ароматазы.

Ксенотрансплантаты LTED опухолей у OVX nu/nu мышей (бестимусные мыши с овариэктомией) отвечали на отдельные дозы соединения 20, как показано на фиг. 13. Мышам вводили 5 мг/кг, 10 мг/кг, 30 мг/кг или 100 мг/кг соединения 20, и уменьшение объема опухоли коррелировало с уровнем дозы, когда объем опухоли измеряли в течение периода осуществления обработки (30 суток).

Пример 18. Оценка комплексной терапии соединением 20 и соединением 23 при раке молочной железы ESR1<sup>WT</sup> и ESR1<sup>Y537S</sup> *in vivo*.

Соединение 20, соединение 23, тамоксифен, фулвестрант и палбоциклиб, вводимые отдельно и в различных комбинациях, оценивали *in vivo* в отношении рака молочной железы ESR1<sup>WT</sup> (с эстрогеновым рецептором дикого типа). В исследовании оценивали комбинацию соединения 20 и соединения 23, комбинацию палбоциклиба и соединения 23, комбинацию соединения 23 и фулвестранта, и комбинацию фулвестранта и палбоциклиба. Доза, путь введения и режим для каждого соединения показаны в табл. 11. Введение доз продолжалось в течение 28 суток, и объем опухоли измеряли после 70 суток. Фиг. 14A представляет собой график, на котором изображено уменьшение объема опухоли за весь период исследования, и фиг. 14B представляет собой график, на котором изображен объем опухоли, измеряемый в День 28, когда введение доз завершали. Как показано на фиг. 14A, в течение периода осуществления исследования введение соединения 23 повышало эффективность фулвестранта и соединения 20. Комбинация соединения 20 и палбоциклиба также была более эффективной в уменьшении объема опухоли в течение периода осуществления исследования по сравнению с введением любого из соединения 20 или палбоциклиба отдельно. Как показано на фиг. 14B, когда объем опухоли измеряли в День 28, комбинация соединения 20 и соединения 23 была более эффективной в уменьшении объема опухоли, чем введение любого из соединения 20 или соединения 23 отдельно. Аналогично, соединение 20 повышало эффективность палбоциклиба, и соединение 23 повышало эффективность фулвестранта, когда объем опухоли измеряли в сутки, когда введение доз завершали.

Соединение 20 и соединение 23, вводимые отдельно и в комбинации, оценивали в отношении рака молочной железы ESR1<sup>Y537S</sup> *in vivo*. Доза, путь введения и режим для каждого соединения показаны в таблице 5. Объем опухоли измеряли в течение 60 суток (фиг. 15A). При раке молочной железы ESR1<sup>Y537S</sup> соединение 23 (50 мг/кг) повышало эффективность соединения 20, когда соединение 20 вводили в дозе 30 мг/кг и в дозе 100 мг/кг. Как показано на фиг. 15B, когда объем опухоли измеряли в День 33, комбинация соединения 20 и соединения 23 (59 мг/кг) была эффективной в уменьшении объема опухоли, когда соединение 20 вводили в дозе 30 мг/кг и 100 мг/кг.

Таблица 11

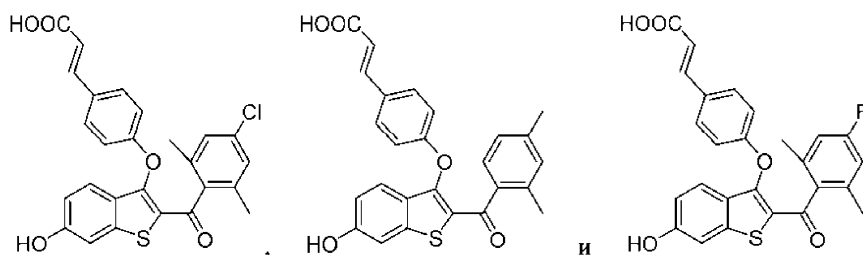
Величина дозы, путь и схема введения соединений для исследования рака молочной железы с ESR1<sup>WT</sup> и ESR1<sup>Y537S</sup>

Исследование рака молочной железы с ESR1 <sup>WT</sup>			
Соединение	Доза	Путь введения	Схема
Соединение 23	50 мг/кг	пероральный	один раз в сутки ×28
Палбоциклиб	50 мг/кг	пероральный	один раз в сутки ×28
Соединение 20	100 мг/кг	пероральный	один раз в сутки ×28
Фулвестрант	5 мг/животное	подкожный	еженедельно ×4
Исследование рака молочной железы с ESR1 <sup>Y537S</sup>			
Соединение	Доза	Путь введения	Схема
Соединение 23	50 мг/кг	пероральный	один раз в сутки до конца
Соединение 20	30 или 100 мг/кг	пероральный	один раз в сутки до конца
Фулвестрант	5 мг/животное	подкожный	еженедельно до конца

Данное описание было описано со ссылкой на варианты осуществления настоящего изобретения. Тем не менее, квалифицированному специалисту в данной области техники будет понятно, что различные модификации и изменения могут быть выполнены без отступления от объема настоящего изобретения, который изложен в пунктах формулы изобретения ниже. Несмотря на то что специально описаны только определенные иллюстративные материалы, способы и аспекты этих материалов и способов, предполагается, что другие материалы и способы и комбинации различных признаков материалов и способов попадают в объем прилагаемой формулы изобретения, как если бы они были специально перечислены. Соответственно, данное описание следует рассматривать в иллюстративном, а не в ограничительном смысле, и предполагается, что все такие модификации включены в объем настоящего изобретения.

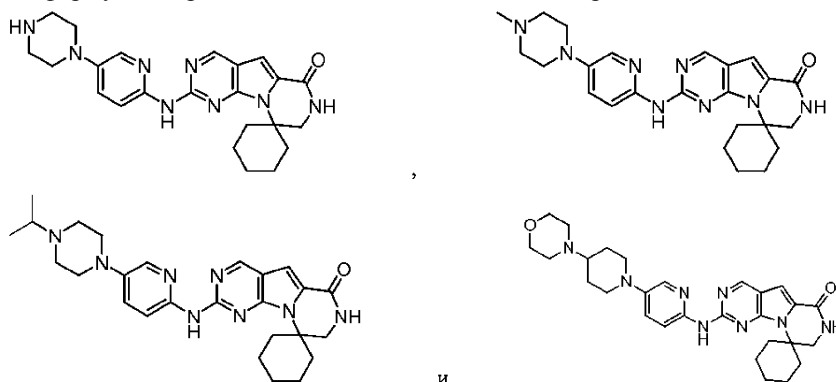
#### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения рака или опухоли у субъекта, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения формулы А в комбинации с терапевтически эффективным количеством соединения формулы D, при этом формула А представляет собой соединение, выбранное из:



или его фармацевтически приемлемую соль,

и при этом формула D представляет собой соединение, выбранное из:



или его фармацевтически приемлемую соль.

2. Способ по п.1, в котором субъект представляет собой человека.

3. Способ по п.2, в котором рак представляет собой рак молочной железы, рак яичника, рак эндо-

метрия, рак почки, рак матки, рак предстательной железы или рак легкого.

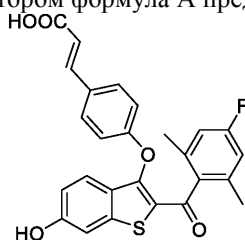
4. Способ по п.3, в котором рак представляет собой эстрогенозависимый рак, выбранный из рака молочной железы, рака яичника, рака эндометрия, рака почки, рака матки, рака предстательной железы, рака легкого и резистентного к эндокринным терапевтическим средствам метастатического рака молочной железы.

5. Способ по п.4, в котором эстрогенозависимый рак представляет собой резистентный к эндокринным терапевтическим средствам метастатический рак молочной железы и эндокринное терапевтическое средство представляет собой тамоксифен.

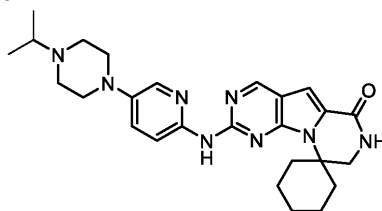
6. Способ по п.3, в котором рак представляет собой рак молочной железы, выбранный из гормон-рецептор-положительного метастатического рака молочной железы, тамоксифен-резистентного рака молочной железы и рака молочной железы с тройным отрицательным фенотипом.

7. Способ по любому из пп.1-6, в котором субъекту дополнительно вводят еще одно химиотерапевтическое средство в комбинации или с чередованием с формулой А и формулой D.

8. Способ по любому из пп.1-7, в котором формула А представляет собой

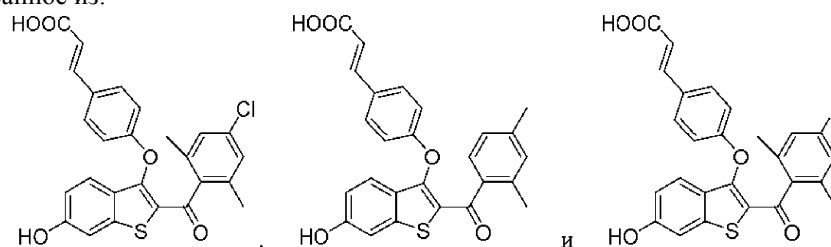


или его фармацевтически приемлемую соль,  
и формула D представляет собой

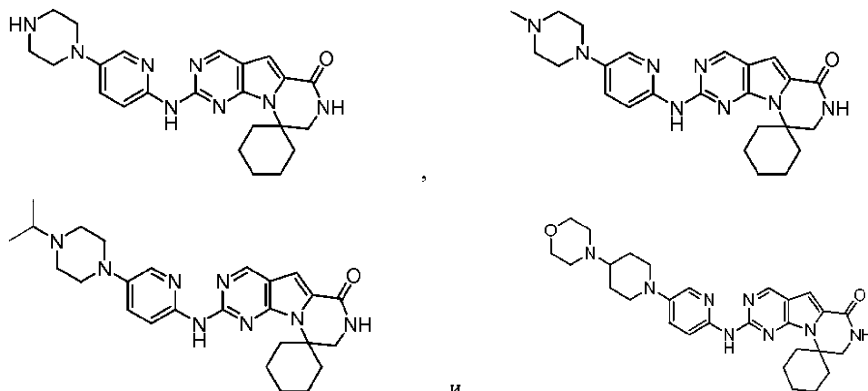


или его фармацевтически приемлемую соль.

9. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы А, соединение формулы D и фармацевтически приемлемое вспомогательное средство, при этом формула А представляет собой соединение, выбранное из:

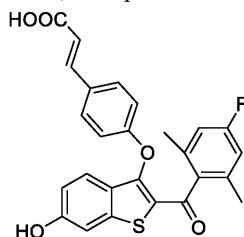


или его фармацевтически приемлемую соль,  
и при этом формула D представляет собой соединение, выбранное из:

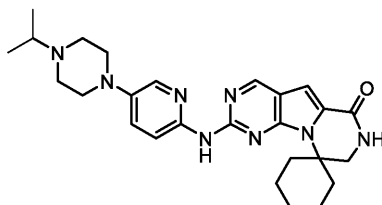


или его фармацевтически приемлемую соль.

10. Фармацевтическая композиция, содержащая:



(i) соединение со структурой: или его фармацевтически приемлемую соль;

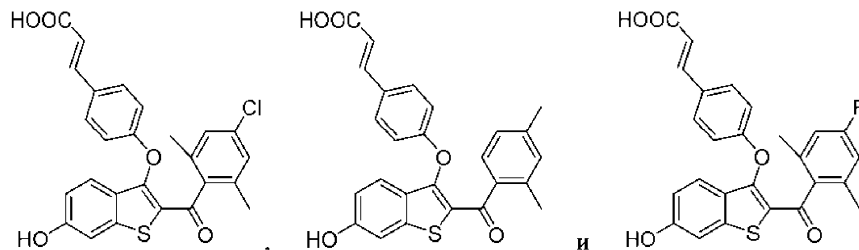


(ii) соединение со структурой: или его фармацевтически приемлемую соль и

(iii) вспомогательное средство.

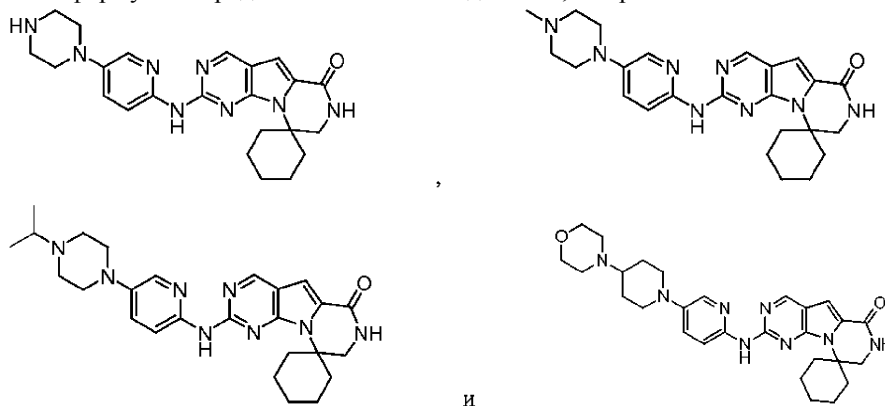
11. Применение соединения формулы А для лечения рака или опухоли у субъекта в комбинации с соединением формулы D,

при этом формула А представляет собой соединение, выбранное из:



или его фармацевтически приемлемую соль,

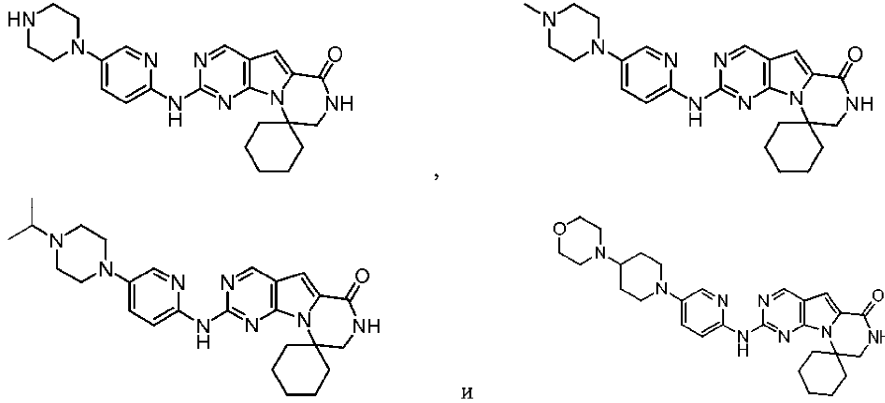
и при этом формула D представляет собой соединение, выбранное из:



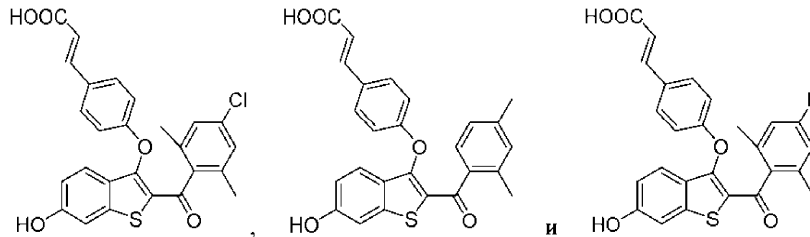
или его фармацевтически приемлемую соль.

12. Применение соединения формулы D для лечения рака или опухоли у субъекта в комбинации с соединением формулы А,

при этом формула D представляет собой соединение, выбранное из:



или его фармацевтически приемлемую соль,  
и при этом формула А представляет собой соединение, выбранное из:



или его фармацевтически приемлемую соль.

13. Применение по п.11 или 12, в котором субъект представляет собой человека.

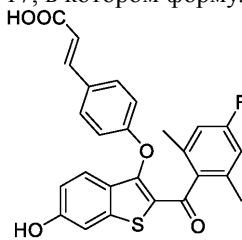
14. Применение по п.13, в котором рак представляет собой эстрогенозависимый рак, выбранный из рака молочной железы, рака яичника, рака эндометрия, рака почки, рака матки, рака предстательной железы, рака легкого и резистентного к эндокринным терапевтическим средствам метастатического рака молочной железы.

15. Применение по п.14, в котором эстрогенозависимый рак представляет собой резистентный к эндокринным терапевтическим средствам метастатический рак молочной железы и эндокринное терапевтическое средство представляет собой тамоксифен.

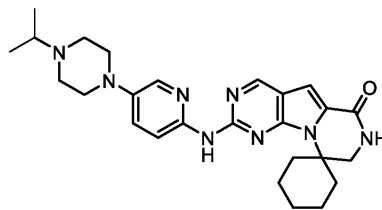
16. Применение по п.13, в котором рак представляет собой рак молочной железы, выбранный из гормон-рецептор-положительного метастатического рака молочной железы, тамоксифен-резистентного рака молочной железы и рака молочной железы с тройным отрицательным фенотипом.

17. Применение по любому из пп.11-16, в котором субъекту дополнительно вводят еще одно химиотерапевтическое средство в комбинации или с чередованием с формулой А и формулой D.

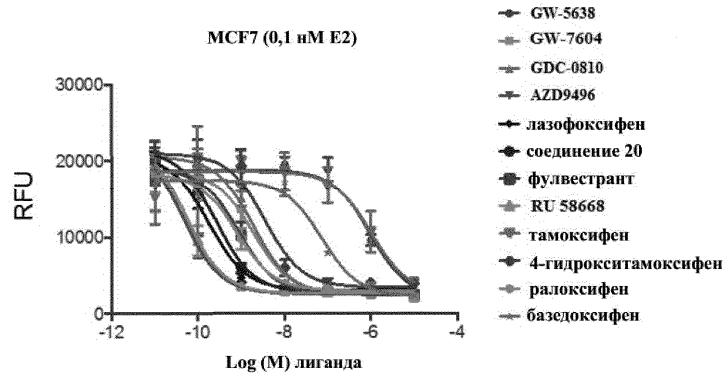
18. Применение по любому из пп.11-17, в котором формула А представляет собой



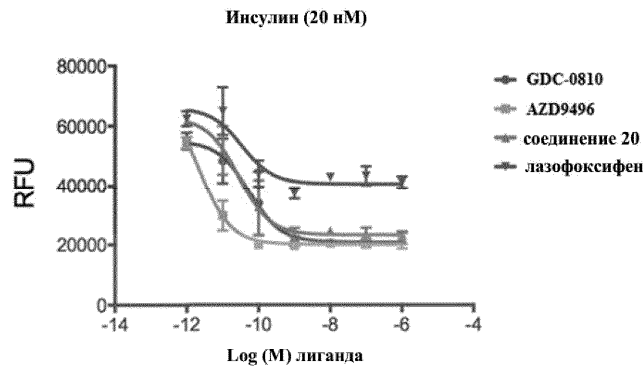
или его фармацевтически приемлемую соль,  
и формула D представляет собой



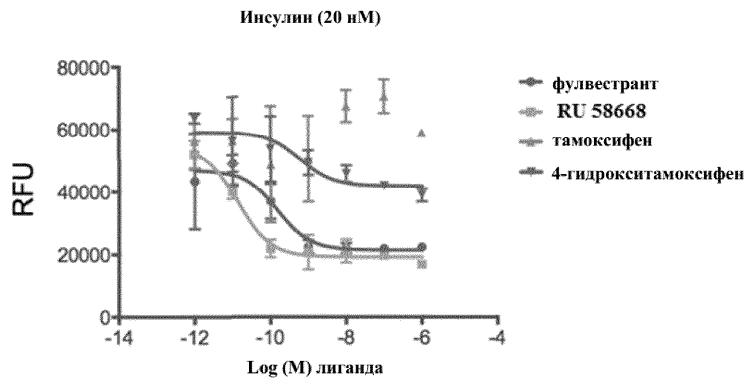
или его фармацевтически приемлемую соль.



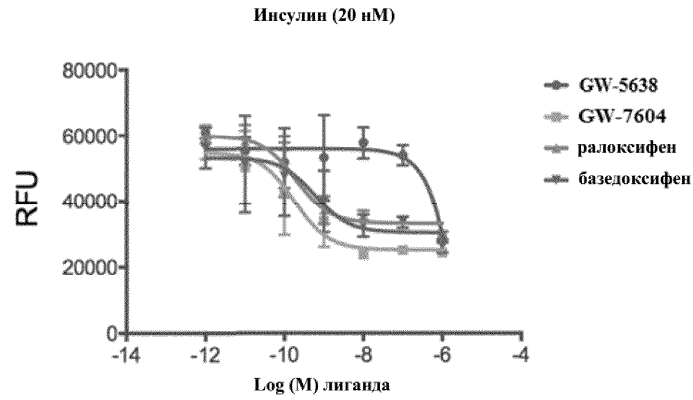
Фиг. 1



Фиг. 2А

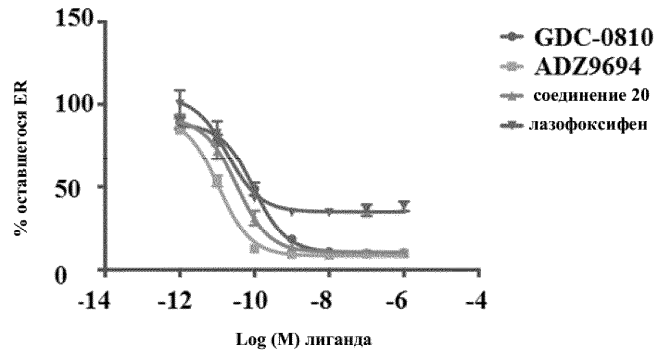


Фиг. 2В



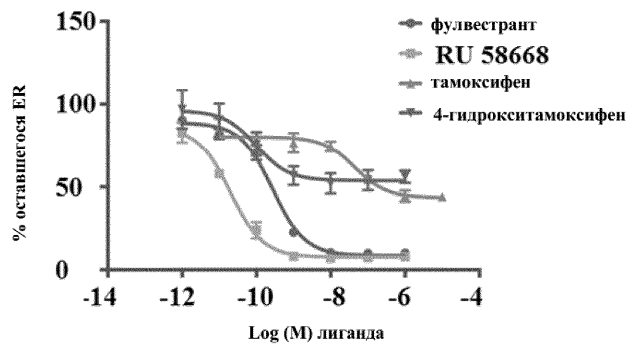
Фиг. 2С

Внутриклеточный Вестерн-блоттинг (ER-2XCFS)



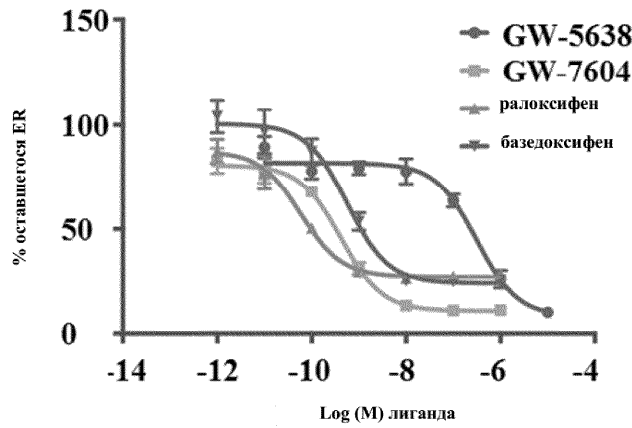
Фиг. 3А

Внутриклеточный Вестерн-блоттинг (ER-2XCFS)

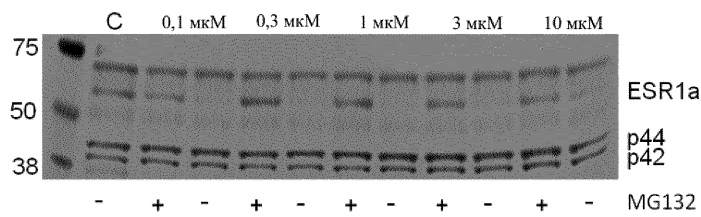


Фиг. 3В

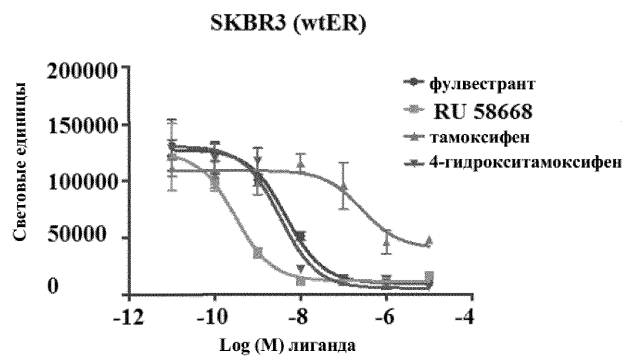
Внутриклеточный Вестерн-блоттинг (ER-2XCFS)



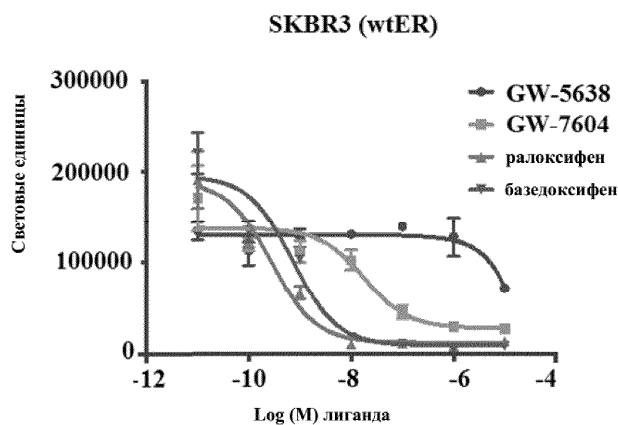
Фиг. 3С



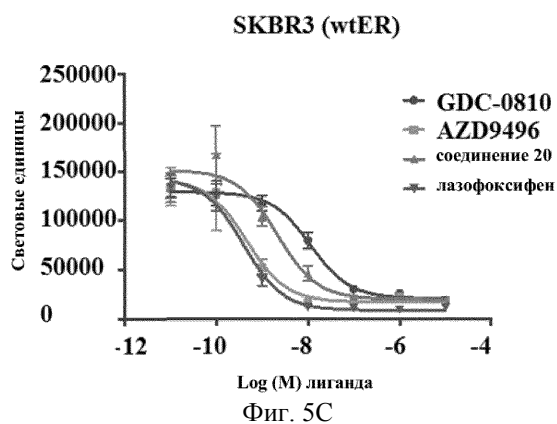
Фиг. 4



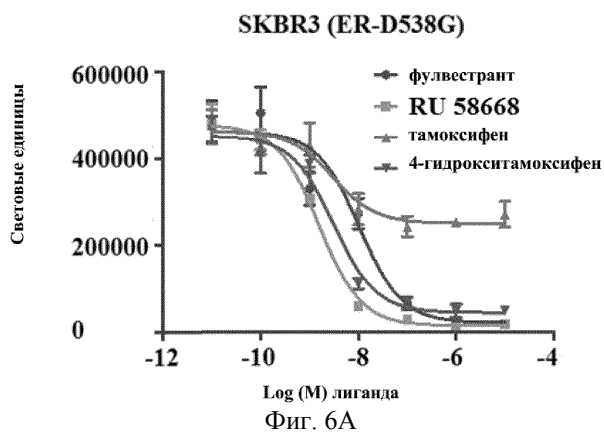
Фиг. 5А



Фиг. 5В

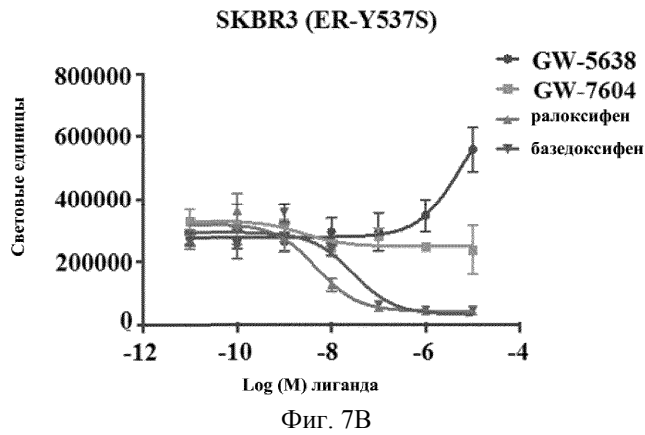
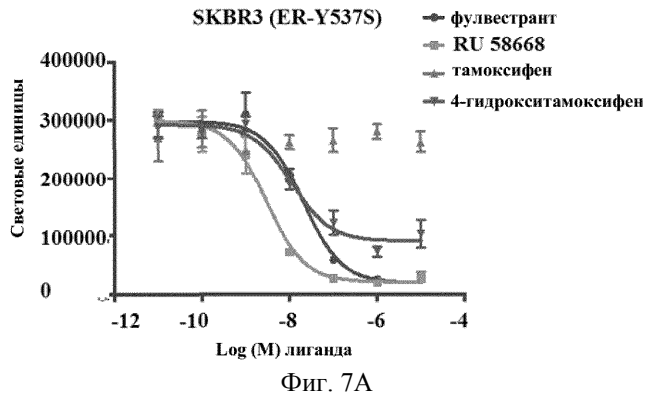
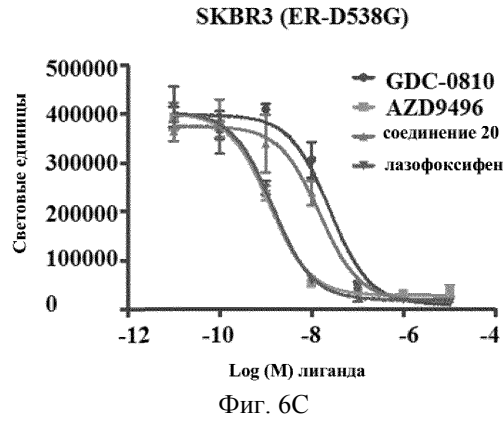
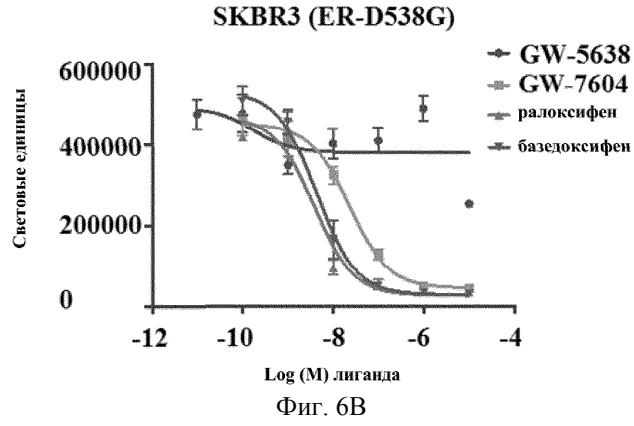


Фиг. 5С

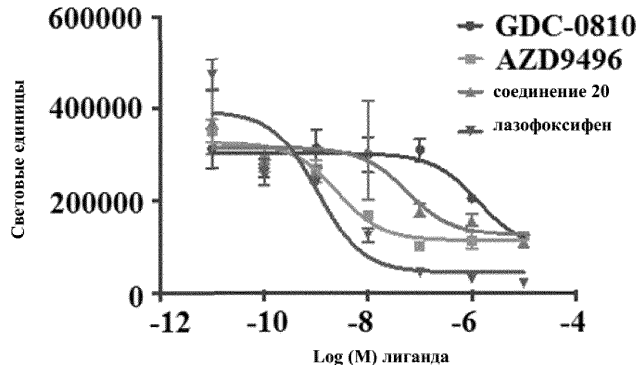


Фиг. 6А

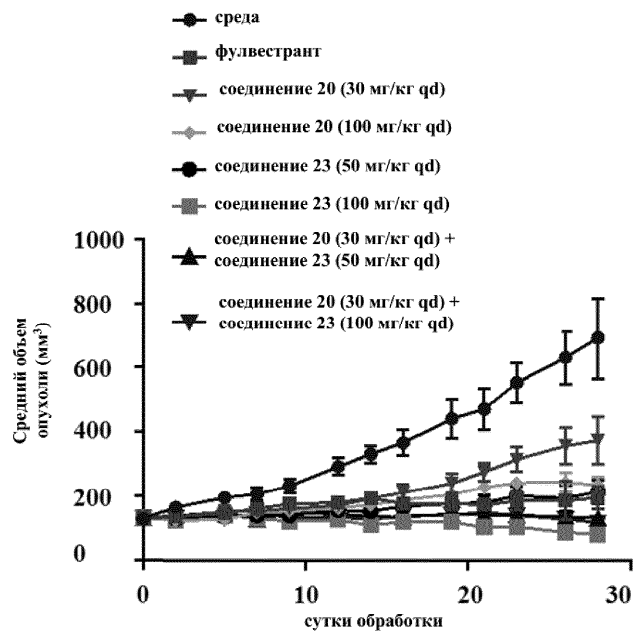




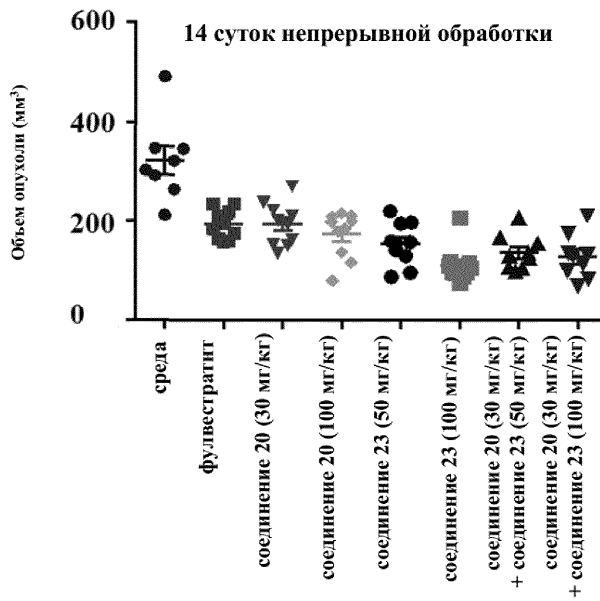
SKBR3 (ER-Y537S)



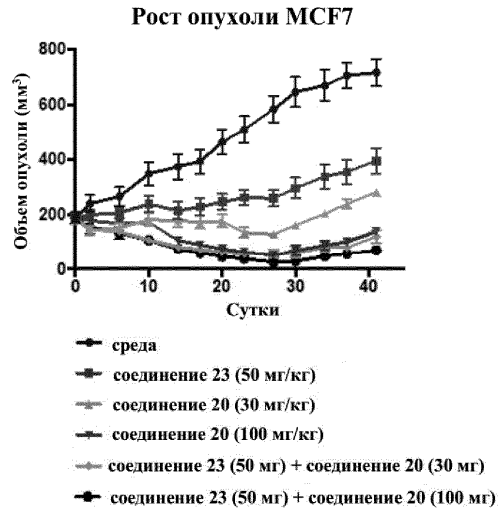
Фиг. 7С



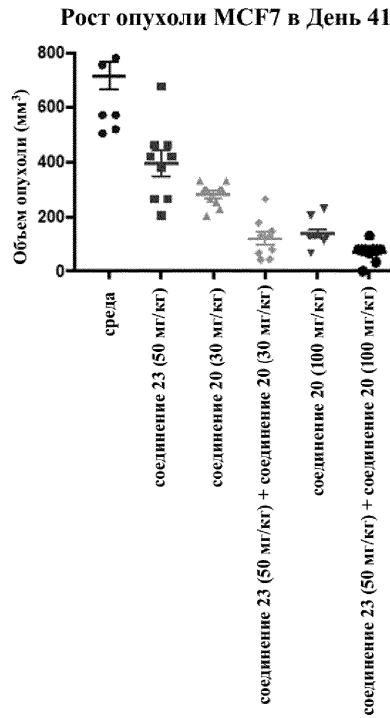
Фиг. 8



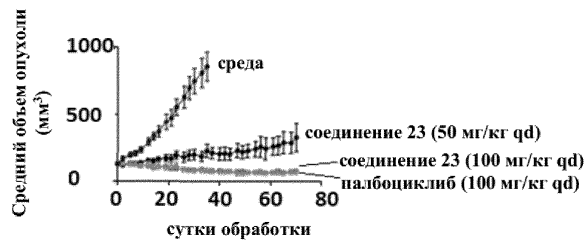
Фиг. 9



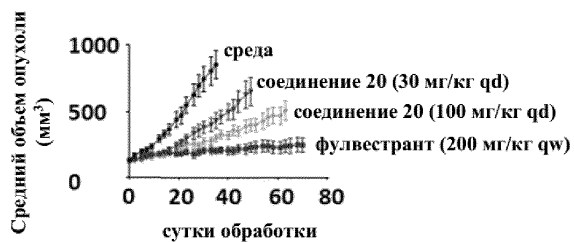
Фиг. 10



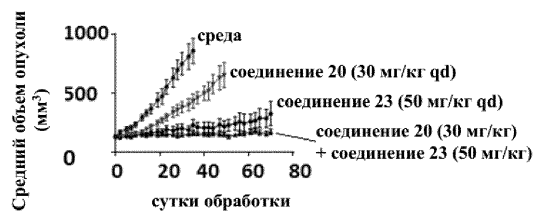
Фиг. 11



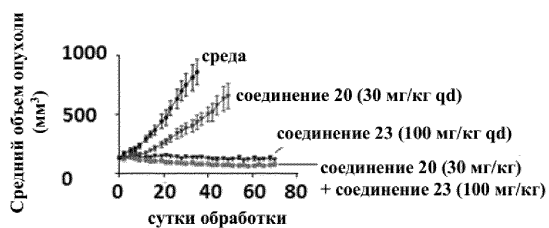
Фиг. 12А



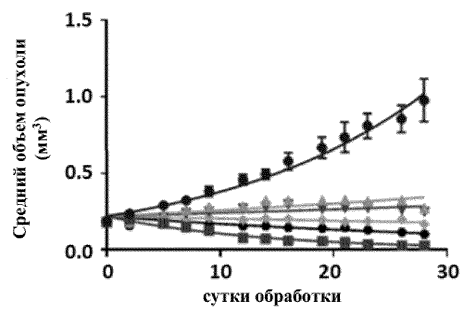
Фиг. 12В



Фиг. 12С

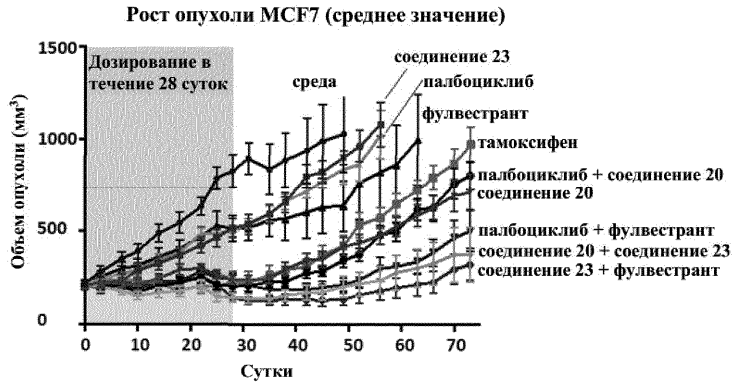


Фиг. 12D

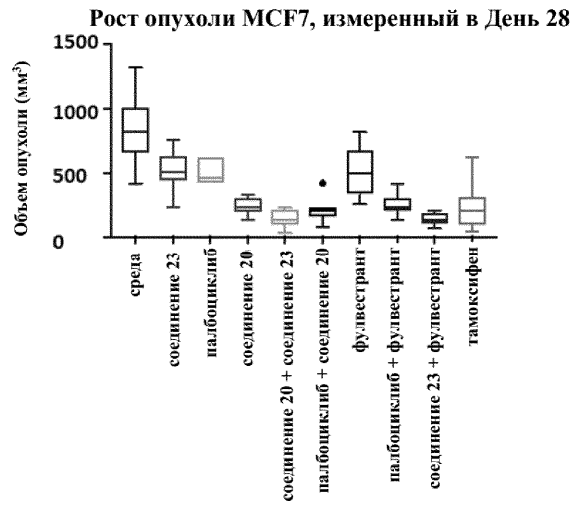


- среда
- фулвестрант
- ▲ 5 мг/кг соединения 20
- ▼ 10 мг/кг соединения 20
- ◆ 30 мг/кг соединения 20
- ◆ 100 мг/кг соединения 20

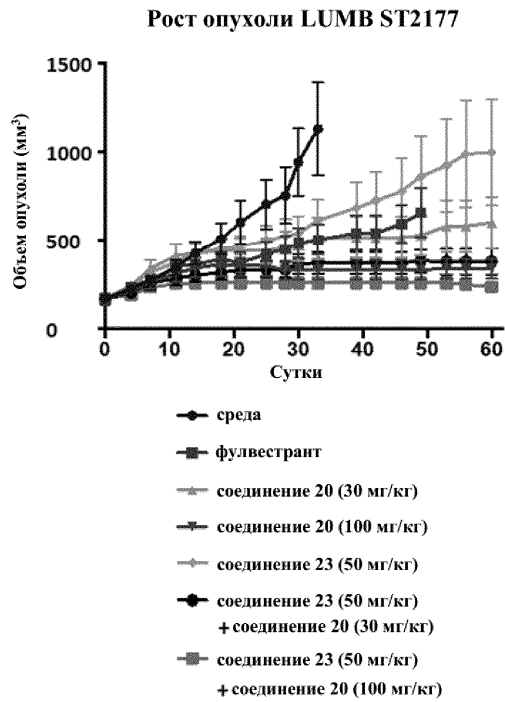
Фиг. 13



Фиг. 14А

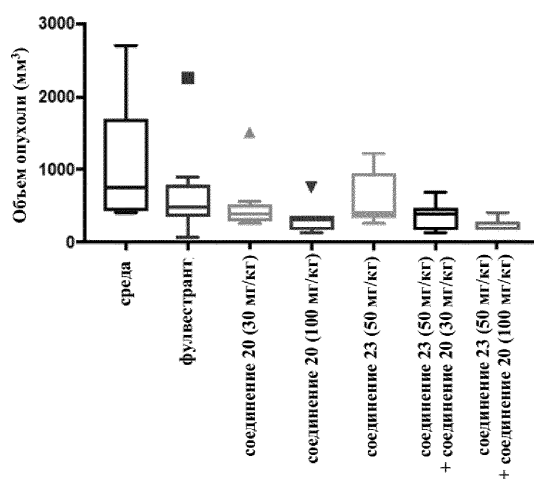


Фиг. 14В



Фиг. 15А

## Рост опухоли LUMB ST2177, измеренный в День 33



Фиг. 15В

