

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202491742 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2024.09.12

(51) Int. Cl. C07D 207/452 (2006.01)
A61K 8/49 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2023.01.17

(54) КОСМЕТИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ

(31) 22382019.2

(32) 2022.01.17

(33) EP

(86) PCT/EP2023/050990

(87) WO 2023/135329 2023.07.20

(71) Заявитель:

ТАРА БРЭНДЗ ЮРОП С.Л.У. (ES)

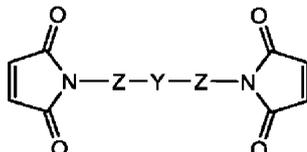
(72) Изобретатель:

Архамах Наваф (ES)

(74) Представитель:

Медведев В.Н. (RU)

(57) В настоящем документе раскрыто соединение или его фармацевтически приемлемая соль формулы I, где Y представляет собой C₃₋₁₁циклоалкил и Z представляет собой прямой или разветвленный C₁₋₁₄алкил, где одна или несколько CH₂ групп независимо могут быть замещены -(CH₂-O-CH₂)-, -(CH₂-CH₂-O)-, -(O-CH₂-CH₂)-, C=O, -O-, -NH- и -NR-, где R представляет собой линейный или разветвленный C₁₋₆алкил. Дополнительно раскрыты косметические препараты, содержащие соединения формулы I, а также применение таких соединений или препаратов в качестве продуктов для ухода за волосами.



A1

202491742

202491742

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-581714EA/019

КОСМЕТИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ

Область техники

Настоящее изобретение относится к соединениям и косметическим препаратам и их использованию в качестве продуктов по уходу за волосами. Кроме того раскрыт способ обработки кератиновых материалов, таких как волосы.

Уровень техники

Волос человека имеет высокоорганизованную, но сложную структуру. Он состоит из волосяного фолликула, находящегося в коже, и волосяного стержня, выступающего из кожи. Волос обычно состоит из двух или трех слоев. Самый внешний слой представляет собой кутикулу, средний слой представляет собой кору, и в некоторых случаях имеется центральная область сердцевины, состоящая из упакованных клеток и/или полых пространств. Большая часть массы волоса человека состоит из волокнистых структур, называемых макрофибриллами, каждая из которых состоит из микрофибрилл, скрепленных матриксными белками. Волос человека на 65-95% состоит из белков, преимущественно, из кератина, который представляет собой волокнистый спиральный белок, особенно богатый аминокислотой цистеином, тиоловые группы которого могут образовывать дисульфидные поперечные связи, придающие жесткость и устойчивость всей структуре волос.

Существуют различные методы обработки волос, такие как обесцвечивание, окрашивание, выпрямление и перманентная завивка, во время которых волосы могут подвергнуться чрезмерной обработке или повреждению из-за химических веществ, необходимых для достижения желаемого изменения. Например, некоторые известные процессы выпрямления волос включают обработку щелочным выпрямителем. Высокий уровень pH (9,0-14,0) вызывает набухание волос, что позволяет щелочному агенту проникнуть в волокна волос, где он вступает в реакцию с кератином и вызывает разрыв и перестановку дисульфидных мостиков, присутствующих в кератине, что позволяет волосам растягиваться. Помимо химического повреждения, физические обработки, такие как частое и/или сильное нагревание или воздействие окружающей среды, могут вызвать изменения в текстуре волос и привести к дальнейшему часто необратимому повреждению.

Сущность изобретения

Было бы крайне желательно иметь возможность избегать, минимизировать, смягчать или восстанавливать любое такое повреждение, возникающее во время процессов обработки волос, и, в частности, восстанавливать дисульфидные мостики для восстановления и улучшения качества, прочности и текстуры волос.

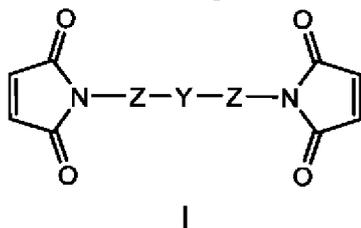
Целью настоящего изобретения является усовершенствование уровня техники восстановления волос. Еще одной целью настоящего изобретения является создание соединений и препаратов для использования в качестве продуктов по уходу за волосами, которые предпочтительно способны сшивать тиоловые фрагменты. Тиоловые фрагменты,

подлежащие сшиванию, могут, например, быть образованы путем расщепления дисульфидных мостиков в результате физической или химической обработки волос. Еще одной целью настоящего изобретения является улучшение восстановления дисульфидных мостиков с использованием линкеров по изобретению в волосах.

Заявители разработали тиол-реакционноспособные сшивающие агенты, которые способны сшивать тиоловые фрагменты, имитируя таким образом дисульфидные мостики. Сшиваемые тиоловые фрагменты могут, например, возникать в результате предварительного расщепления дисульфидных мостиков, например, в результате физической или химической обработки волос. Путем сшивания тиоловых фрагментов, тиол-реакционноспособные сшивающие агенты, описанные в настоящем документе, эффективно обеспечивают восстановление дисульфидных мостиков.

Тиол-реакционноспособные сшивающие агенты, раскрытые в настоящем документе, содержат по меньшей мере два электрофила, которые связаны фрагментом, содержащим по меньшей мере одну C_{3-11} циклоалкильную группу. Электрофилы могут быть выбраны, среди прочих, из малеимида, дитиопиридила, α -галогенкарбонила. C_{3-11} циклоалкил может, например, представлять собой C_{3-11} бициклоалкил, такой как C_{3-11} мостиковый бициклоалкил. Неожиданно было обнаружено, что включение по меньшей мере одной C_{3-11} циклоалкильной группы в состав фрагмента, связывающего электрофилы, увеличивает объем и гладкость волос, обработанных тиол-реакционноспособными сшивающими агентами. Кроме того, по меньшей мере одна C_{3-11} циклоалкильная группа обладает четко определенной гидрофобностью, которая, будучи частью фрагмента, связывающего электрофилы, делает тиол-реакционноспособные сшивающие агенты амфифильными. Кроме того, C_{3-11} циклоалкильные группы неинвазивны и экологически безопасны, что способствует повышению безопасности и снижению токсикологии.

Настоящее изобретение в первом аспекте относится к соединениям формулы I или их фармацевтически приемлемым солям.

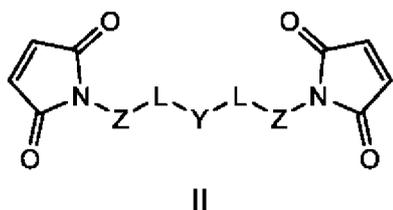


где

Y представляет собой C_{3-11} циклоалкил,

Z представляет собой прямой или разветвленный C_{1-14} алкил, где одна или несколько CH_2 групп независимо могут быть замещены $-(CH_2-O-CH_2)-$, $-(CH_2-CH_2-O)-$, $-(O-CH_2-CH_2)-$, $C=O$, $-O-$, $-NH-$ и $-NR-$, где R представляет собой линейный или разветвленный C_{1-6} алкил.

В некоторых вариантах осуществления, настоящее изобретение относится к соединениям формулы II или его фармацевтически приемлемой соли



где

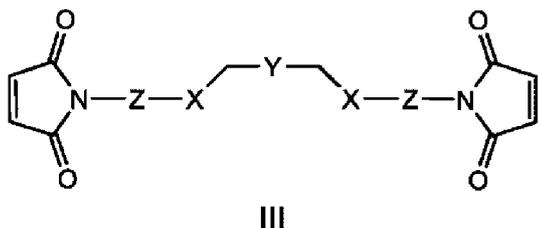
Y представляет собой C₃₋₁₁ циклоалкил,

L выбран из CH₂ и C=O,

Z представляет собой прямой или разветвленный C₁₋₁₃ алкил, где одна или несколько CH₂ групп независимо могут быть замещены -(CH₂-O-CH₂)-, -(CH₂-CH₂-O)-, -(O-CH₂-CH₂)-, -O-, -NH-, и -NR-, где R представляет собой линейный или разветвленный C₁₋₆ алкил.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I или II или его фармацевтически приемлемой соли, Y представляет собой C₃₋₁₁ бициклоалкил, такой как C₄₋₁₁ мостиковый бициклоалкил.

В некоторых вариантах осуществления, настоящее изобретение направлено на соединение формулы III или фармацевтически приемлемую соль

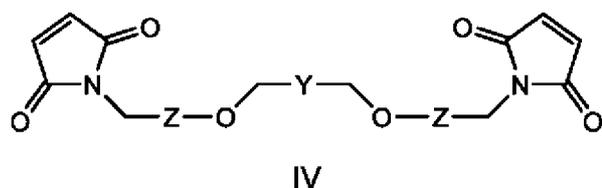


Y представляет собой C₄₋₁₁ бициклоалкил,

X выбран из O, NH и NR, где R представляет собой линейный или разветвленный C₁₋₆ алкил,

Z представляет собой прямой или разветвленный C₁₋₁₂ алкил, где одна или несколько CH₂ групп независимо могут быть замещены -(CH₂-O-CH₂)-, -(CH₂-CH₂-O)-, -(O-CH₂-CH₂)-, -O-, -NH-, и -NR-, где R представляет собой разветвленный или линейный C₁₋₆ алкил.

В некоторых вариантах осуществления, настоящее изобретение направлено на соединение формулы IV или его фармацевтически приемлемую соль



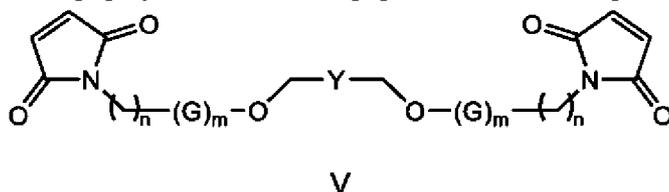
где

Y представляет собой C₅₋₁₁ мостиковый бициклоалкил,

Z представляет собой прямой или разветвленный C₁₋₁₁ алкил, где одна или несколько CH₂ групп независимо могут быть замещены -(CH₂-O-CH₂)-, -(CH₂-CH₂-O)-, -

(O-CH₂-CH₂)-, -O-, -NH-, и -NR-, где R представляет собой разветвленный или линейный C₁₋₆ алкил.

В некоторых вариантах осуществления, настоящее изобретение направлено на соединение формулы V или его фармацевтически приемлемую соль



где

Y представляет собой C₅₋₁₁ мостиковый бициклоалкил,

G представляет собой -(CH₂-O-CH₂)-, -(CH₂-CH₂-O)-, -(O-CH₂-CH₂)-,

n равен 1-4, предпочтительно, 2 или 3, и

m равен 0 to 8, предпочтительно, 0-3.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы V n равен 2 или 3. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы V m равен 0, 1, 2, или 3.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы V, Y представляет собой бицикло[1.1.1]пентан, n равен 2 или 3, и m равен 0, 1, 2 или 3;

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы V, Y представляет собой бицикло[2.2.2]октан, n равен 3, и m равен 0.

В некоторых вариантах осуществления соединения любой из формул I-V, Y выбран из бицикло[1.1.1]пентана, бицикло[2.1.1]гексана, бицикло[2.2.1]гептана, бицикло[3.1.1]гептана, бицикло[2.2.2]октана, бицикло[3.2.1]октана, предпочтительно, бицикло[1.1.1]пентана и бицикло[2.2.2]октана.

Во втором аспекте, изобретение относится к косметическому препарату, содержащему по меньшей мере одно соединение по любому из вариантов осуществления, описанных в настоящем документе.

В некоторых вариантах осуществления косметического препарата, косметический препарат дополнительно содержит по меньшей мере одну косметическую добавку, выбранную из группы, состоящей из поверхностно-активных веществ, масляных компонентов, эмульгаторов, перламутровых восков, агентов, улучшающих консистенцию, загустителей, пережиривающих агентов, стабилизаторов, полимеров, силиконовых соединений, жиров, восков, лецитинов, фосфолипидов, факторов защиты от ультрафиолета, увлажнителей, биогенных агентов, антиоксидантов, дезодорантов, антиперспирантов, средств против перхоти, пленкообразователей, разбухающих агентов, репеллентов от насекомых, средств для автозагара, ингибиторов тирозина (депигментаторов), гидротропов, солюбилизаторов, консервантов, парфюмерных масел и красителей, а также их смесей.

В некоторых вариантах осуществления косметического препарата, косметический препарат дополнительно содержит носитель, предпочтительно, носитель, выбранный из

воды, C(2-6)-спиртов, C(1-10)полиолов, а также масляных компонентов.

В третьем аспекте, изобретение относится к композиции или косметическому препарату по любому из вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, для использования в качестве продуктов по уходу за волосами.

В четвертом аспекте, изобретение направлено на применение соединений по любому из вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, для производства косметических препаратов, предпочтительно, продуктов для ухода за волосами.

В пятом аспекте, изобретение относится к способу обработки кератиновых материалов, таких как волосы, где способ включает нанесение на кератиновые материалы соединения или косметического препарата по любому из вариантов осуществления, описанных в настоящем документе. Способ относится, в частности, к косметической обработке кератиновых материалов, таких как волосы.

Раскрытые в настоящем документе соединения и косметические препараты подходят для косметического применения, в частности, для защиты здоровых волос или улучшения состояния поврежденных волос.

Подробное описание изобретения

В контексте настоящего изобретения, восстановление дисульфидных мостиков относится к процессу, с помощью которого два тиоловых фрагмента соединяют вместе (понятно, что термин «дисульфидные мостики» относится к двум тиоловым фрагментам, связываемым с использованием соединений по изобретению, а не прямо связанным -S-S-связям). Тиоловые фрагменты могут, например, быть частью белка кератина. Процесс связывания тиоловых фрагментов вместе может включать реакцию каждого тиола с электрофильным фрагментом сшивающего агента. Тиол-реакционноспособные сшивающие агенты, описанные в настоящем документе, обычно реагируют с двумя тиоловыми фрагментами с образованием сшивающего звена, которое связывает два тиоловых фрагмента вместе.

Если не указано иное, следующие общие определения применимы ко всем соединениям изобретения по описанию.

Термин «соединение по изобретению», используемый в настоящем документе, относится к соединениям, представленным формулами I-V (включая их соли и стереоизомеры), и любому из конкретных примеров, раскрытых в настоящем документе.

Понятно, что «независимо друг от друга» означает, что когда группа встречается более одного раза в любом соединении, ее определение в каждом случае не зависит от любого другого появления.

Далее понятно, что пунктирная линия или волна, поперечная связи, или сплошная линия без присоединения, такая как -C₁₋₄ алкил, изображает место присоединения остатка (т.е. части формулы).

Далее следует понимать, что сокращения «C» и «N» обозначают все возможные степени насыщения, которые обычно не приводят к образованию радикалов, нитренов или

карбенов, т.е. N включает -NH-, -N= и , C включает -CH₂-, =CH- и . Кроме того, «C» как атом в ароматическом или гетероароматическом кольце, который имеет заместитель R^x в любом подходящем положении, включает =CH-, а также =CR^x-. Кроме того, «C» в качестве атома в ароматическом или гетероароматическом кольце, которое не имеет заместителей R^x в любом подходящем положении, включает =CH- и , в зависимости от обстоятельств. Специалисту в данной области техники понятно и известно, что необходимо соблюдать общие правила валентности.

Термин «насыщенная» в отношении кольцевых систем относится к кольцу, не имеющему двойных или тройных связей. Термин «частично ненасыщенная» в отношении кольцевых систем относится к кольцу, которое включает по меньшей мере одну двойную или тройную связь, но не включает ароматические системы.

Понятно, что всякий раз, когда в любой формуле более одной группы CH₂ алкильной цепи с прямой или разветвленной цепью, например, C₂₋₂₅ алкила с прямой или разветвленной цепью, замещены гетероатомом или группами, содержащими гетероатом, две или несколько групп CH₂ замещаются таким образом, чтобы избежать непосредственно соседних гетероатомов, например -OO- или -NH-NH-. В частности, две или несколько групп CH₂ должны быть замещены так, чтобы алкильная цепь не содержала пероксидных групп. То же самое справедливо и для выбора определенных в настоящем документе родовых групп, таких как G или Z, которые выбраны таким образом, чтобы избежать непосредственно соседних гетероатомов, например -OO- или -NH-NH-.

Термин «C₃₋₁₁ циклоалкил» относится к насыщенным или частично ненасыщенным алкильным кольцевым системам, содержащим 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или 11 атомов углерода, и включает моноциклы, конденсированные бициклы, мостиковые бициклы или спиробициклы. В некоторых вариантах осуществления, термин «C₃₋₁₁ циклоалкил» относится к насыщенным алкильным кольцевым системам, содержащим 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или 11 атомов углерода, и включает моноциклы, конденсированные бициклы, мостиковые бициклы или спиробициклы.

Примеры «C₃₋₁₁ циклоалкила» включают моноциклы, такие как циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил; мостиковые бициклы, такие как бицикло[1.1.1]пентан, бицикло[2.1.1]гексан, бицикло[2.2.1]гептан, бицикло[2.2.2]октан, бицикло[3.2.1]октан, бицикло[3.2.2]нонан, бицикло[3.3.1]нонан; конденсированные бициклы, такие как бицикло[2.1.0]пентан, бицикло[2.2.0]гексан, бицикло[3.1.0]гексан, бицикло[3.2.0]гептан, бицикло[4.1.0]гептан, бицикло[4.2.0]октан, бицикло[4.3.0]нонан, бицикло[4.4.0]декан, спироциклы, такие как спиро[2.2]пентан, спиро[2.3]гексан, спиро[3.3]гептан, спиро[3.4]октан, спиро[4.4]нонан, спиро[3.5]нонан, спиро[4.5]декан, спиро[5.5]ундекан.

В некоторых вариантах осуществления, C₃₋₁₁ циклоалкил представляет собой C₄₋₁₁

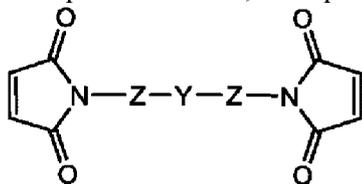
бициклоалкил. В некоторых вариантах осуществления, C_{3-11} циклоалкил представляет собой C_{5-11} мостиковый бициклоалкил. В некоторых вариантах осуществления, C_{3-11} циклоалкил представляет собой C_{4-11} конденсированный бициклоалкил. В некоторых вариантах осуществления, C_{3-11} циклоалкил представляет собой C_{5-11} спироциклоалкил. В некоторых вариантах осуществления, C_{3-11} циклоалкил выбран из бицикло[1.1.1]пентана, бицикло[2.1.1]гексана, бицикло[2.2.1]гептана, бицикло[3.1.1]гептана, бицикло[2.2.2]октана, бицикло[3.2.1]октана, предпочтительно, бицикло[1.1.1]пентана и бицикло[2.2.2]октана.

« C_{3-11} циклоалкильная» имеет две точки присоединения. Точка присоединения представляет собой атом, который образует ковалентную связь с другим атомом, к которому присоединена группа. Две точки присоединения могут располагаться на одном или разных атомах.

Термины « C_{1-14} алкил», « C_{1-12} алкил», « C_{1-11} алкил» и « C_{1-6} алкил» относятся к полностью насыщенному разветвленному или неразветвленному углеводородному фрагменту, имеющему указанное количество атомов углерода. Типовые примеры C_{1-14} алкила включают, но не ограничены ими, метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, втор-бутил, изобутил, трет-бутил, н-пентил, изо-пентил, неопентил, н-гексил, изогексил, неогексил, гептил, октил, нонил, децил, додецил и т.д. типовые примеры C_{1-6} алкила включают, но не ограничены ими, метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, втор-бутил, изобутил, трет-бутил, н-пентил, изопентил, неопентил, н-гексил, изогексил или неогексил. Одна или несколько соседних или не соседних групп CH_2 из C_{1-14} алкила, C_{1-12} алкила, C_{1-11} алкила и C_{1-6} алкила могут независимо быть замещены одной или несколькими группами, выбранными из $-(CH_2-O-CH_2)-$, $-(CH_2-CH_2-O)-$ и $-(O-CH_2-CH_2)-$, $-O-$, $-NH-$, $-NR-$, где R представляет линейный или разветвленный C_{1-6} алкил.

На основании определений, данных в заявке, специалист в данной области техники знает, какие комбинации синтетически осуществимы и реалистичны, например, обычно комбинации групп, приводящие к некоторым гетероатомам, непосредственно связанным друг с другом, например $-O-O-$, не рассматриваются, однако синтетически возможные комбинации, такие как $-S-N=$ в аизотиазоле, рассматриваются.

В первом аспекте, изобретение направлено на соединение формулы I



I

где

Y представляет собой C_{3-11} циклоалкил,

Z представляет собой прямой или разветвленный C_{1-14} алкил, где одна или несколько CH_2 групп независимо могут быть замещены $-(CH_2-O-CH_2)-$, $-(CH_2-CH_2-O)-$, и $-(O-CH_2-CH_2)-$, $C=O$, $-O-$, $-NH-$ и $-NR-$, где R представляет собой линейный или

разветвленный C_{1-6} алкил.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I, Y представляет собой C_{4-11} бициклоалкил. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I, Y представляет собой C_{5-11} мостиковый бициклоалкил. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I, Y представляет собой C_{4-11} конденсированный бициклоалкил. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I, Y представляет собой C_{5-11} спироциклоалкил.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I, Y выбран из бицикло[1.1.1]пентана, бицикло[2.1.1]гексана, бицикло[2.2.1]гептана, бицикло[3.1.1]гептана, бицикло[2.2.2]октана, бицикло[3.2.1]октана, предпочтительно, бицикло[1.1.1]пентана и бицикло[2.2.2]октана.

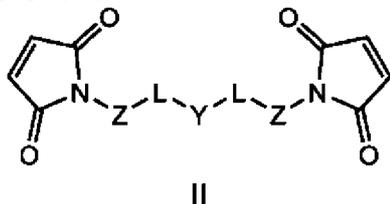
В некоторых вариантах осуществления соединения формулы II, Z представляет собой прямой или разветвленный C_{1-14} алкил. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы II, Z представляет собой прямой или разветвленный C_{1-14} алкил, где одна или несколько CH_2 групп независимо замещены $-(CH_2-O-CH_2)-$, $-(CH_2-CH_2-O)-$, $-(O-CH_2-CH_2)-$, $-O-$, $-NH-$, и $-NR-$, где R представляет собой линейный или разветвленный C_{1-6} алкил.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I, Z представляет собой прямой или разветвленный C_{1-14} алкил, где одна или несколько CH_2 групп независимо могут быть замещены $-(CH_2-O-CH_2)-$, $-(CH_2-CH_2-O)-$, $-(O-CH_2-CH_2)-$, $C=O$, и $-O-$.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I, Z представляет собой прямой или разветвленный C_{1-10} алкил, где одна или несколько CH_2 групп независимо могут быть замещены $-(CH_2-O-CH_2)-$, $-(CH_2-CH_2-O)-$, $-(O-CH_2-CH_2)-$ и $-O-$.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I, Z представляет собой прямой или разветвленный C_{1-8} алкил, где вплоть до пяти CH_2 групп независимо могут быть замещены $-(CH_2-O-CH_2)-$, $-(CH_2-CH_2-O)-$, $-(O-CH_2-CH_2)-$, и $-O-$.

В некоторых вариантах осуществления, соединение по изобретению представляет собой формулу II



где

Y представляет собой C_{3-11} циклоалкил,

L выбран из CH_2 и $C=O$,

Z представляет собой прямой или разветвленный C_{1-13} алкил, где одна или несколько CH_2 групп независимо могут быть замещены $-(CH_2-O-CH_2)-$, $-(CH_2-CH_2-O)-$, $-(O-CH_2-CH_2)-$, $-O-$, $-NH-$, и $-NR-$, где R представляет собой линейный или разветвленный

C₁₋₆ алкил.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы II, Z представляет собой прямой или разветвленный C₁₋₁₃ алкил. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы II, Z представляет собой прямой или разветвленный C₁₋₁₃ алкил, где одна или несколько CH₂ групп независимо замещены -(CH₂-O-CH₂)-, -(CH₂-CH₂-O)-, -(O-CH₂-CH₂)-, -O-, -NH-, и -NR-, где R представляет собой линейный или разветвленный C₁₋₆ алкил.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы II, L представляет собой CH₂. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы II, L представляет собой C=O.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы II, Y представляет собой C₄₋₁₁ бициклоалкил. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы II, Y представляет собой C₅₋₁₁ мостиковый бициклоалкил. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы II, Y представляет собой C₄₋₁₁ конденсированный бициклоалкил. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы II, Y представляет собой C₅₋₁₁ спироциклоалкил.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы II, Y выбран из бицикло[1.1.1]пентана, бицикло[2.1.1]гексана, бицикло[2.2.1]гептана, бицикло[3.1.1]гептана, бицикло[2.2.2]октана, бицикло[3.2.1]октана, предпочтительно, бицикло[1.1.1]пентана и бицикло[2.2.2]октана.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы II, L представляет собой CH₂ и Y представляет собой C₄₋₁₁ бициклоалкил, предпочтительно, C₅₋₁₁ мостиковый бициклоалкил. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы II, L представляет собой C=O и Y представляет собой C₄₋₁₁ бициклоалкил, предпочтительно, C₅₋₁₁ мостиковый бициклоалкил.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы II, L представляет собой CH₂ и Y выбран из бицикло[1.1.1]пентана, бицикло[2.1.1]гексана, бицикло[2.2.1]гептана, бицикло[3.1.1]гептана, бицикло[2.2.2]октана, бицикло[3.2.1]октана, предпочтительно, бицикло[1.1.1]пентана и бицикло[2.2.2]октана. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы II, L представляет собой C=O и Y выбран из бицикло[1.1.1]пентана, бицикло[2.1.1]гексана, бицикло[2.2.1]гептана, бицикло[3.1.1]гептана, бицикло[2.2.2]октана, бицикло[3.2.1]октана, предпочтительно, бицикло[1.1.1]пентана и бицикло[2.2.2]октана.

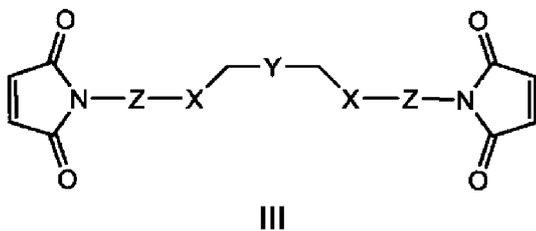
В некоторых вариантах осуществления соединения формулы II, Z представляет собой прямой или разветвленный C₁₋₁₃ алкил, где одна или несколько CH₂ групп независимо могут быть замещены -(CH₂-O-CH₂)-, -(CH₂-CH₂-O)-, -(O-CH₂-CH₂)-, и -O-.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы II, Z представляет собой прямой или разветвленный C₁₋₁₀ алкил, где одна или несколько CH₂ групп независимо могут быть замещены -(CH₂-O-CH₂)-, -(CH₂-CH₂-O)-, -(O-CH₂-CH₂)- и -O-.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы II, Z представляет

собой прямой или разветвленный C_{1-8} алкил, где вплоть до пяти CH_2 групп независимо могут быть замещены $-(CH_2-O-CH_2)-$, $-(CH_2-CH_2-O)-$, $-(O-CH_2-CH_2)-$, и $-O-$.

В некоторых вариантах осуществления, соединение по изобретению представляет собой формулу III



где

Y представляет собой C_{4-11} бициклоалкил,

X выбран из O, NH и NR, где R представляет собой линейный или разветвленный C_{1-6} алкил,

Z представляет собой прямой или разветвленный C_{1-12} алкил, где одна или несколько CH_2 групп независимо могут быть замещены $-(CH_2-O-CH_2)-$, $-(CH_2-CH_2-O)-$, $-(O-CH_2-CH_2)-$, $-O-$, $-NH-$, и $-NR-$, где R представляет собой разветвленный или линейный C_{1-6} алкил.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы III, Z представляет собой прямой или разветвленный C_{1-12} алкил. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы III, Z представляет собой прямой или разветвленный C_{1-12} алкил, где одна или несколько CH_2 групп независимо замещены $-(CH_2-O-CH_2)-$, $-(CH_2-CH_2-O)-$, $-(O-CH_2-CH_2)-$, $-O-$, $-NH-$, и $-NR-$, где R представляет собой разветвленный или линейный C_{1-6} алкил.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы III, X представляет собой O. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы III, X представляет собой NH. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы III, X представляет собой NR, где R представляет собой разветвленный или линейный C_{1-6} алкил.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы III, Y представляет собой C_{5-11} мостиковый бициклоалкил. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы III, Y представляет собой C_{4-11} конденсированный бициклоалкил. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы III, Y представляет собой C_{5-11} спироциклоалкил.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы III, Y выбран из бицикло[1.1.1]пентана, бицикло[2.1.1]гексана, бицикло[2.2.1]гептана, бицикло[3.1.1]гептана, бицикло[2.2.2]октана, бицикло[3.2.1]октана, предпочтительно, бицикло[1.1.1]пентана и бицикло[2.2.2]октана.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы III, X представляет собой O и Y представляет собой C_{5-11} мостиковый бициклоалкил. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы III, X представляет собой O и Y представляет собой

C_{4-11} конденсированный бициклоалкил. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы III, X представляет собой O и Y представляет собой C_{5-11} спироциклоалкил. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы III, X представляет собой O и Y выбран из бицикло[1.1.1]пентана, бицикло[2.1.1]гексана, бицикло[2.2.1]гептана, бицикло[3.1.1]гептана, бицикло[2.2.2]октана, бицикло[3.2.1]октана, предпочтительно, бицикло[1.1.1]пентана и бицикло[2.2.2]октана.

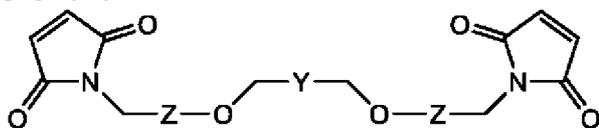
В некоторых вариантах осуществления соединения формулы III, X представляет собой NH и Y представляет собой C_{5-11} мостиковый бициклоалкил. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы III, X представляет собой NH и Y представляет собой C_{4-11} конденсированный бициклоалкил. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы III, X представляет собой NH и Y представляет собой C_{5-11} спироциклоалкил. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы III, X представляет собой NH и Y выбран из бицикло[1.1.1]пентана, бицикло[2.1.1]гексана, бицикло[2.2.1]гептана, бицикло[3.1.1]гептана, бицикло[2.2.2]октана, бицикло[3.2.1]октана, предпочтительно, бицикло[1.1.1]пентана и бицикло[2.2.2]октана.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы III, Z представляет собой прямой или разветвленный C_{1-12} алкил, где одна или несколько CH_2 групп независимо могут быть замещены $-(CH_2-O-CH_2)-$, $-(CH_2-CH_2-O)-$, $-(O-CH_2-CH_2)-$, и $-O-$.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы III, Z представляет собой прямой или разветвленный C_{1-10} алкил, где одна или несколько CH_2 групп независимо могут быть замещены $-(CH_2-O-CH_2)-$, $-(CH_2-CH_2-O)-$, $-(O-CH_2-CH_2)-$.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы III, Z представляет собой прямой или разветвленный C_{1-8} алкил, где вплоть до пяти CH_2 групп независимо могут быть замещены $-(CH_2-O-CH_2)-$, $-(CH_2-CH_2-O)-$, $-(O-CH_2-CH_2)-$.

В некоторых вариантах осуществления, соединение по изобретению представляет собой формулу IV



IV

где

Y представляет собой C_{5-11} мостиковый бициклоалкил,

Z представляет собой прямой или разветвленный C_{1-11} алкил, где одна или несколько CH_2 групп независимо могут быть замещены $-(CH_2-O-CH_2)-$, $-(CH_2-CH_2-O)-$, $-(O-CH_2-CH_2)-$, $-O-$, $-NH-$, и $-NR-$, где R представляет собой разветвленный или линейный C_{1-6} алкил.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы IV, Y выбран из бицикло[1.1.1]пентана, бицикло[2.1.1]гексана, бицикло[2.2.1]гептана, бицикло[3.1.1]гептана, бицикло[2.2.2]октана, бицикло[3.2.1]октана, предпочтительно,

бицикло[1.1.1]пентана и бицикло[2.2.2]октана.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы IV, Z представляет собой прямой или разветвленный C_{1-11} алкил, где одна или несколько CH_2 групп независимо могут быть замещены $-(CH_2-O-CH_2)-$, $-(CH_2-CH_2-O)-$, $-(O-CH_2-CH_2)-$, и $-O-$.

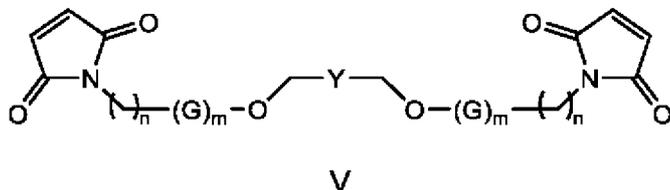
В некоторых вариантах осуществления соединения формулы IV, Z представляет собой прямой или разветвленный C_{1-9} алкил, где одна или несколько CH_2 групп независимо могут быть замещены $-(CH_2-O-CH_2)-$, $-(CH_2-CH_2-O)-$, $-(O-CH_2-CH_2)-$.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы IV, Z представляет собой прямой или разветвленный C_{1-7} алкил, где вплоть до пяти CH_2 групп независимо могут быть замещены $-(CH_2-O-CH_2)-$, $-(CH_2-CH_2-O)-$, $-(O-CH_2-CH_2)-$.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы IV, Y выбран из бицикло[1.1.1]пентана, бицикло[2.1.1]гексана, бицикло[2.2.1]гептана, бицикло[3.1.1]гептана, бицикло[2.2.2]октана, бицикло[3.2.1]октана, и Z представляет собой прямой или разветвленный C_{1-9} алкил, где одна или несколько CH_2 групп независимо могут быть замещены $-(CH_2-O-CH_2)-$, $-(CH_2-CH_2-O)-$, $-(O-CH_2-CH_2)-$.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы IV, Y представляет собой бицикло[1.1.1]пентан и Z представляет собой прямой или разветвленный C_{1-9} алкил, где одна или несколько CH_2 групп независимо могут быть замещены $-(CH_2-O-CH_2)-$, $-(CH_2-CH_2-O)-$, $-(O-CH_2-CH_2)-$.

В некоторых вариантах осуществления, соединение по изобретению представляет собой формулу V



где

Y представляет собой C_{5-11} мостиковый бициклоалкил,

G представляет собой $-(CH_2-O-CH_2)-$, $-(CH_2-CH_2-O)-$, $-(O-CH_2-CH_2)-$,

n равен 1-4, предпочтительно, 2 или 3, и

m равен 0-8, предпочтительно, 0-3.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы V, Y выбран из бицикло[1.1.1]пентана, бицикло[2.1.1]гексана, бицикло[2.2.1]гептана, бицикло[3.1.1]гептана, бицикло[2.2.2]октана, бицикло[3.2.1]октана, предпочтительно, бицикло[1.1.1]пентана и бицикло[2.2.2]октана.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы V, G представляет собой $-(CH_2-O-CH_2)-$. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы V, G представляет собой $-(CH_2-CH_2-O)-$. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы V, G представляет собой $-(O-CH_2-CH_2)-$.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы V, n равен 1. В

некоторых вариантах осуществления соединения формулы V, n равен 2. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы V, n равен 3. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы V, n равен 4.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы V, m равен 0. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы V, m равен 1. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы V, m равен 2. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы V, m равен 3. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы V, m равен 4. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы V, m равен 5. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы V, m равен 6. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы V, m равен 7. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы V, m равен 8.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы V, n равен 2 и m равен 0. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы V, n равен 2 и m равен 1. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы V, n равен 2 и m равен 2. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы V, n равен 2 и m равен 3.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы V, n равен 3 и m равен 0. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы V, n равен 3 и m равен 1. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы V, n равен 3 и m равен 2. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы V, n равен 3 и m равен 3.

В других конкретных вариантах осуществления, изобретение направлено на конкретные примеры, раскрытые в Таблице 1.

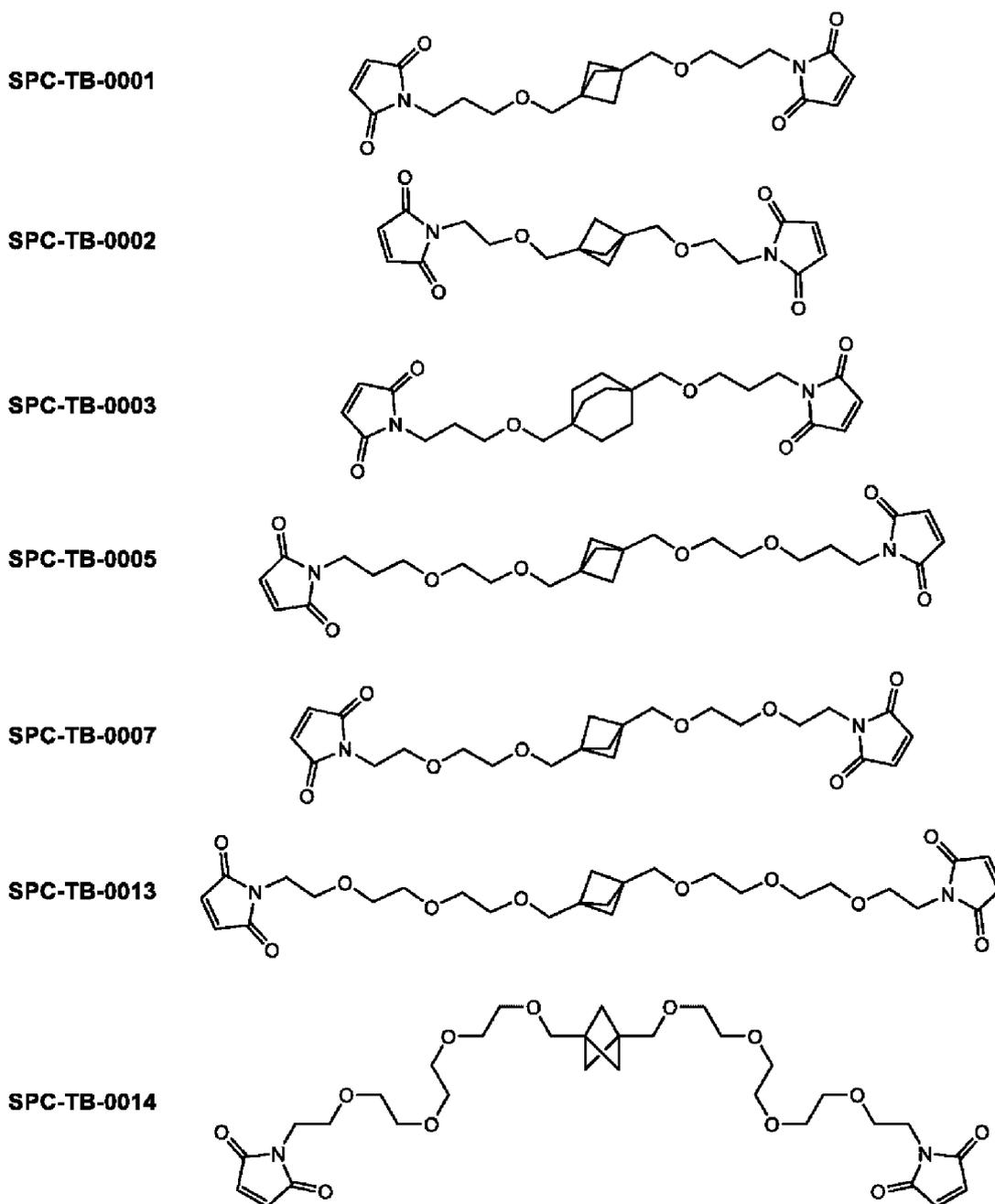


Таблица 1

В некоторых вариантах осуществления, изобретение относится к (S) энантиомеру соединений любой формулы I-V. В некоторых вариантах осуществления, изобретение относится к (R) энантиомеру соединений любой формулы I-V. В некоторых вариантах осуществления, изобретение относится к рацемату соединения любой формулы I-V.

Соединения по настоящему изобретению могут содержать один или несколько асимметричных центров в молекуле. Под соединением без указания стереохимии следует понимать все оптические изомеры (например, диастереомеры, энантиомеры и т.д.) в чистой или по существу чистой форме, а также их смеси (например, рацемическую смесь или энантиомерно обогащенную смесь). В данной области техники хорошо известно, как получить такие оптически активные формы (например, путем разделения рацемической формы методами перекристаллизации, путем синтеза из оптически активных исходных

материалов, путем хирального синтеза, путем хроматографического разделения с использованием хиральной неподвижной фазы и другими способами).

Соединения могут представлять собой соединения, меченые изотопами, например, соединения, включающие различные изотопы водорода, углерода, азота, кислорода. Раскрытые соединения могут существовать в таутомерных формах и смесях, и предполагаются отдельные индивидуальные таутомеры. Кроме того, некоторые соединения могут проявлять полиморфизм.

Соединения по изобретению включают свободную форму, а также их фармацевтически приемлемые соли и стереоизомеры. Фармацевтически приемлемые соли включают все типичные фармацевтически приемлемые соли. Фармацевтически приемлемые соли соединений по настоящему изобретению могут быть синтезированы из соединений по изобретению, которые содержат основную или кислотную группу, обычными химическими способами, см., например, Berge et al, "Pharmaceutical Salts," J. Pharm. Sci., 1977;66:1-19. Кроме того, соединения по настоящему изобретению также включают лиофилизированные формы и полиморфы свободной формы.

Например, обычные фармацевтически приемлемые соли для основного соединения включают соли, полученные из неорганических кислот, таких как хлористоводородная, бромистоводородная, серная, сульфаминовая, фосфорная, азотная и подобные, а также соли, полученные из органических кислот, таких как уксусная, пропионовая, янтарная, гликолевая, стеариновая, молочная, яблочная, винная, лимонная, аскорбиновая, палмовая, малеиновая, гидроксималеиновая, фенилуксусная, глутаминовая, бензойная, салициловая, сульфаниловая, 2-ацетоксибензойная, фумаровая, толуолсульфоновая, метансульфоновая, этандисульфоновая, щавелевая, изетионовая, трифторуксусная и подобные. Обычные фармацевтически приемлемые соли для кислого соединения включают соли, полученные из неорганических оснований, включая соли алюминия, аммония, кальция, меди, трехвалентного железа, двухвалентного железа, лития, магния, трехвалентного марганца, двухвалентного марганца, калия, натрия, цинка и подобных. Соли, полученные из фармацевтически приемлемых органических оснований, включают соли первичных, вторичных и третичных аминов, замещенных аминов, включая встречающиеся в природе замещенные амины, циклических аминов и основных ионообменных смол, таких как аргинин, бетаин, кофеин, холин, N, N-дибензилэтилендиамин, диэтиламин, 2-диэтиламиноэтанол, 2-диметиламиноэтанол, этаноламин, этилендиамин, N-этилморфолин, N-этилпиперидин, глюкозамин, глюкозамин, гистидин, гидрабамин, изопропиламин, лизин, метилглюкамин, морфолин, пиперазин, пиперидин, полиаминные смолы, новокаин, пурины, теобромин, триэтиламин, триметиламин, трипропиламин, трометамин и подобные.

Соединения по настоящему изобретению могут существовать в твердой, т.е. кристаллической (например, полиморфах, т.е. различных кристаллических структурах, которые имеют одинаковый химический состав, но отличаются по упаковке, геометрическому расположению) или не кристаллической форме (необязательно в виде

сольватов) или жидкой форме. В твердом состоянии, они могут существовать в смеси или в виде их смеси. В кристаллических сольватах, молекулы растворителя в процессе кристаллизации включаются в кристаллическую решетку. Образование сольватов может включать неводные растворители, такие как, но не ограничиваясь ими, этанол, изопропанол, ДМСО, уксусная кислота, этаноламин или этилацетат, или водные растворители, такие как вода (также называемые «гидратами»). Различные полиморфы могут быть получены, например, путем изменения или корректировки условий реакции или реагентов.

В следующем аспекте, изобретение также предлагает способы получения соединений формулы I-V изобретения.

В еще одном аспекте, изобретение дополнительно предлагает косметический препарат, содержащий эффективное количество одного или нескольких соединений по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли и один или несколько фармацевтически приемлемых носителей и/или эксципиентов (также называемых разбавителями). Эксципиенты приемлемы в том смысле, что они совместимы с другими ингредиентами состава и не вредны для его реципиента. Термин «эффективное количество», используемый в настоящем документе, относится к количеству соединения (как такового или в форме косметического препарата) по настоящему изобретению, которое эффективно для достижения желаемого эффекта восстановления волос.

Обычно pH косметического препарата составляет 3,5-6, особенно 4-5 при 20°C. Например, pH можно регулировать с помощью молочной кислоты, лимонной кислоты и подобных.

Обычно концентрация раскрытого в настоящем документе соединения будет составлять от 0,01% до 5% по массе косметического препарата, например, 2-4% по массе. В некоторых вариантах осуществления, концентрация раскрытого в настоящем документе соединения составляет 50-130 ммоль на литр косметического препарата, в частности, 80-100 ммоль на литр.

В некоторых вариантах осуществления, косметический препарат содержит солюбилизатор. Концентрация солюбилизатора может, например, составлять 5-20% по массе косметического препарата, в частности, 10-20%, например 15-20%.

В некоторых вариантах осуществления, косметический препарат содержит феноксизтанол в концентрации 0,1%-1,7% по массе косметического препарата, в частности, 0,7%-1,1%, например, 0,9%.

В некоторых вариантах осуществления, косметический препарат содержит этилгексилглицерин в концентрации 0,01%-0,2% по массе косметического препарата, в частности, 0,08% -0,12%, например, 0,1%.

Фраза «фармацевтически приемлемый носитель», используемая в настоящем документе, означает фармацевтически приемлемый материал, композицию или носитель, такой как жидкий или твердый наполнитель, разбавитель, эксципиент, технологическая добавка (например, смазывающий агент, тальк магний, стеарат кальция или цинка или

стериновая кислота) или инкапсулирующий растворитель материал, участвующий в переносе или транспортировке рассматриваемого соединения из одного органа или части тела в другой орган или часть тела. Каждый носитель должен быть «приемлемым» в том смысле, что он совместим с другими ингредиентами состава и не причиняет вреда человеку, подвергающемуся лечению. Некоторые примеры материалов, которые могут служить фармацевтически приемлемыми носителями, включают: (1) сахара, такие как лактоза, глюкоза и сахароза; (2) крахмалы, такие как кукурузный крахмал и картофельный крахмал; (3) целлюлоза и ее производные, такие как карбоксиметилцеллюлоза натрия, этилцеллюлоза и ацетат целлюлозы; (4) порошкообразный трагакант; (5) солод; (6) желатин; (7) тальк; (8) эксципиенты, такие как масло какао и воск для суппозиторий; (9) масла, такие как арахисовое масло, хлопковое масло, сафлоровое масло, кунжутное масло, оливковое масло, кукурузное масло и соевое масло; (10) гликоли, такие как пропиленгликоль; (11) полиолы, такие как глицерин, сорбит, маннит и полиэтиленгликоль; (12) сложные эфиры, такие как этилолеат и этиллаурат; (13) агар; (14) буферные агенты, такие как гидроксид магния и гидроксид алюминия; (15) альгиновую кислоту; (16) апирогенную воду; (17) изотонический солевой раствор; (18) раствор Рингера; (19) этиловый спирт; (20) pH-буферные растворы; (21) сложные полиэфиры, поликарбонаты и/или полиангидриды; и (22) другие нетоксичные совместимые вещества, используемые в косметических препаратах.

Такие композиции могут содержать дополнительные компоненты, обычные в косметических препаратах, например, смачивающие агенты, эмульгаторы и смазывающие агенты, такие как лаурилсульфат натрия и стеарат магния, а также красители, антиадгезивы, покрывающие агенты, подсластители, вкусовые добавки и отдушки, консерванты и антиоксиданты, модификаторы pH, объемобразующие агенты и другие активные агенты. Примеры фармацевтически приемлемых антиоксидантов включают: (1) водорастворимые антиоксиданты, такие как аскорбиновая кислота, гидрохлорид цистеина, бисульфат натрия, метабисульфит натрия, сульфит натрия и подобные; (2) маслорастворимые антиоксиданты, такие как аскорбилпальмитат, бутилированный гидроксианизол (ВНА), бутилированный гидрокситолуол (ВНТ), лецитин, пропилгаллат, альфа-токоферол и подобные; и (3) хелаторы металлов, такие как лимонная кислота, этилендиаминтетрауксусная кислота (ЭДТК), сорбит, винная кислота, фосфорная кислота и подобные.

Такие композиции можно приготовить любым способом, известным в данной области техники, например, путем объединения активного ингредиента с одним или несколькими носителями и/или эксципиентами. Различные композиции и примеры носителей и/или эксципиентов хорошо известны специалисту в данной области техники и подробно описаны, например, в Remington: The Science and Practice of Pharmacy. Pharmaceutical Press, 2013; Rowe, Sheskey, Quinn: Handbook of Pharmaceutical Excipients. Pharmaceutical Press, 2009. Эксципиенты, которые можно использовать при приготовлении косметических препаратов, могут включать один или несколько из буферов,

стабилизирующих агентов, поверхностно-активных веществ, смачивающих агентов, смазывающих агентов, эмульгаторов, суспендирующих агентов, консервантов, антиоксидантов, придающих непрозрачность агентов, глидантов, технологических добавок, красителей, подсластителей, вкусовых добавок, ароматизаторов, разбавителей и других известных добавок для получения композиции или препарата, подходящих для введения по выбору.

Косметические препараты по настоящему изобретению могут находиться в любой подходящей форме. В некоторых вариантах осуществления, такие подходящие формы включают, но не ограничены ими, жидкости, например жидкости от низкой до умеренной вязкости, такие как лосьоны, молочко, муссы, спреи, гели, кремы, мази, пасты и подобные. Подходящие наполнители, такие как перечисленные выше, включаются или исключаются из состава для кожи в зависимости от формы применения состава (например, лосьон, гель, мазь или крем).

Жидкие формы соединений по изобретению включают фармацевтически приемлемые эмульсии, микроэмульсии, растворы, суспензии, сиропы и эликсиры. Помимо активного ингредиента, жидкие формы могут содержать инертные разбавители, обычно используемые в данной области техники, такие как, например, вода или другие растворители, солюбилизующие агенты и эмульгаторы, такие как этиловый спирт, изопропиловый спирт, этилкарбонат, этилацетат, бензиловый спирт, бензилбензоат, пропиленгликоль, 1,3-бутиленгликоль, масла (в частности, хлопковое, арахисовое, кукурузное, зародышевое, оливковое, касторовое и кунжутное масла), глицерин, тетрагидрофуриловый спирт, полиэтиленгликоли и эфиры жирных кислот и сорбитана и их смеси. В виде суспензий, соединение может содержать суспендирующие агенты, такие как, например, этоксилированные изостеариловые спирты, полиоксиэтиленсорбит и сложные эфиры сорбитана, микрокристаллическая целлюлоза, метагидроксид алюминия, бентонит, агар-агар и трагакант и их смеси.

В форме спреев, мазей, паст, кремов, лосьонов, гелей, растворов, соединение можно смешивать в стерильных условиях с фармацевтически приемлемым носителем и с любыми консервантами, буферами или пропеллентами, которые могут потребоваться. Такие мази, пасты, кремы и гели могут содержать, помимо соединения по изобретению, эксципиенты, такие как животные и растительные жиры, масла, воски, парафины, крахмал, трагакант, производные целлюлозы, полиэтиленгликоли, силиконы, бентониты, кремниевую кислоту, тальк и оксид цинка или их смеси.

В форме порошков и спреев, соединение по настоящему изобретению может содержать эксципиенты, такие как лактоза, тальк, кремниевая кислота, гидроксид алюминия, силикаты кальция и полиамидный порошок или смеси этих веществ. Аэрозоли могут дополнительно содержать обычные пропелленты, такие как хлорфторуглеводороды и летучие незамещенные углеводороды, такие как бутан и пропан.

В некоторых вариантах осуществления, косметические препараты представляют собой продукты для ухода за волосами, которые включают продукты в форме шампуня,

кондиционера, маски для волос, ополаскивателя для волос, лака для волос, пены для волос, мусса для волос, геля для волос, тоника для волос и подобных.

Понятно, что все предполагаемые композиции и препараты должны быть стабильными в условиях производства и хранения и защищены от загрязняющего действия микроорганизмов, таких как бактерии и грибы.

Количества соединения по настоящему изобретению в косметических препаратах по настоящему изобретению можно регулировать для получения количества соединения по настоящему изобретению, которое эффективно для достижения желаемого косметического эффекта для конкретного человека, композиции и способа введения, не причиняя вреда человеку. Выбранное количество будет зависеть от множества факторов, включая природу конкретного используемого соединения по изобретению, путь введения, время введения, продолжительность лечения, другие соединения и/или материалы, используемые в комбинации с конкретным соединением, возраст, пол, вес, состояние, общее состояние здоровья и предыдущая история болезни человека, подвергающегося лечению, и подобные факторы, хорошо известные в области медицины.

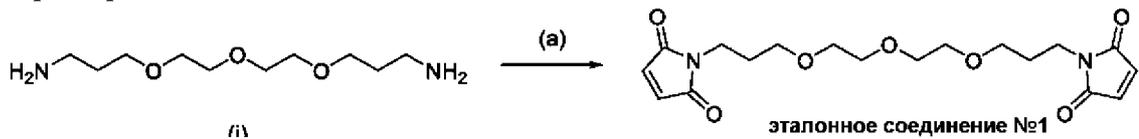
Обычно подходящим количеством соединения по настоящему изобретению будет такое количество соединения, которое является наименьшим количеством, эффективным для достижения желаемого эффекта. Такая эффективная доза обычно будет зависеть от факторов, описанных выше. В случае шампуня, количество косметического препарата, наносимого на одну процедуру, может составлять, например, 1-10 г. В виде кондиционера и/или маски для волос, количество косметического препарата, наносимого на одну процедуру, может составлять, например, 1-10 г. В виде несмываемого кондиционера или несмываемой маски, количество косметического препарата, наносимого на одну процедуру, может составлять, например, 0,1-7 г.

Все соединения, композиции, препараты и/или способы, раскрытые и заявленные в настоящем документе, могут быть изготовлены и реализованы без ненужных экспериментов в свете настоящего изобретения. Специалистам в данной области техники будет очевидно, что к настоящему изобретению могут быть применены изменения, не выходя за рамки объема изобретения. Представленные в настоящем документе примеры предназначены для иллюстрации и не являются исчерпывающими; таким образом, проиллюстрированные примеры не следует рассматривать как ограничивающие раскрытие каким-либо образом.

Примеры

Материалы:

N-Fmoc-цистеин (далее C1) или N-Cbz-цистеин (далее C2) получают восстановлением их цистеиновых аналогов способом, известным в литературе. *Adv. Syn. Catal.*, **2020**, *362*, 5093-5104. DOI: 10.1002/adsc.202000716. «OLAPLEX® № 0 Intensive Bond Building Hair Treatment» представляет собой коммерчески доступный продукт, который содержит активный агент, воду, фенокиэтанол и бензоат натрия. Активный агент далее метят как «Активный агент Олаплекс» или «эталонное соединение № 2».

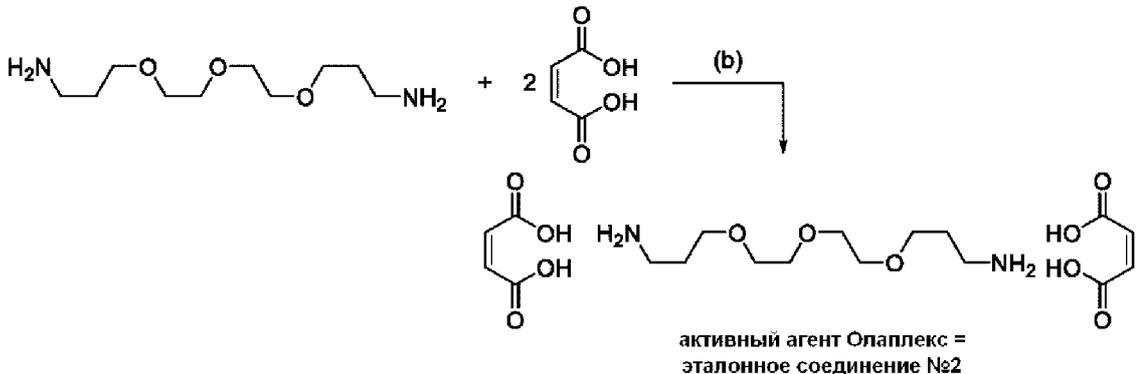
Пример 1: Синтез эталонных соединений**(а) эталонное соединение #1**

К раствору малеинового ангидрида (25,0 г, 5,00 экв, 260 моль) в уксусной кислоте (200 мл) добавляют 3,3'-((оксибис(этан-2,1-диил))бис(окси))бис(пропан-1-амин) (12,0 г, 1,00 экв, 52,0 ммоль) и кипятят с обратным холодильником в течение 2 ч. Раствор оставляют охлаждаться до кт. Затем добавляют толуол (50 мл). Смесь концентрируют при пониженном давлении до приблизительно 100 мл. Ее фильтруют над слоем диоксида кремния (~3 см) и промывают 1/1 смесью EtOAc/Циклогексана. Неочищенный продукт очищают колоночной хроматографией (силикагель, EtOAc в циклогексане, градиент 0-80% EtOAc) с получением эталонного соединения №1 в виде желтоватого масла (3,4 г, 17%).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 6,99 (с, 4H), 3,50-3,40 (м, 12H), 3,37 (т, $J=6,1$ Гц, 4H), 1,70 (м, 4H). ЖХ-МС (ИЭР+), $[\text{M}+\text{H}]^+=381$.

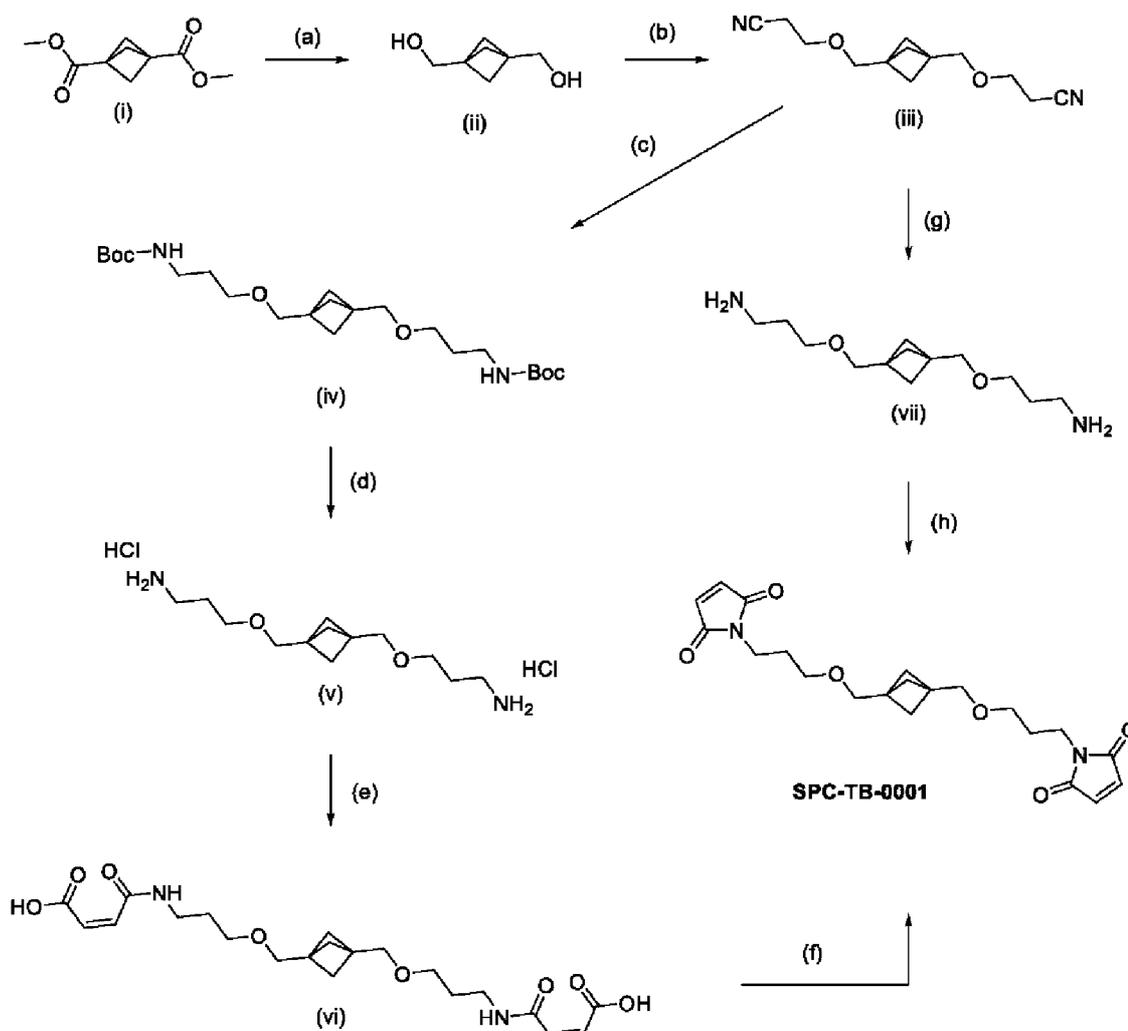
(b) эталонное соединение №2=активный агент Олаплекс

Активный агент «активный агент Олаплекс», который применяют в качестве тестируемого субстрата №2 в примере 8, имеет следующую структуру:



Его синтезируют реакцией 2 эквивалентов соответствующей кислоты с 1 эквивалентом соответствующего диамин.

Пример 2: Синтез соединения 1 (SPC-TB-0001)**Схема способа 1-А**



(a) бис-спирт (ii)

К суспензии диметил бицикло[1,1,1]пентан-1,3-дикарбоксилат (25,38 г, 1,00 экв, 137,8 ммоль) при 0°C в безводном ТГФ (551 мл) под азотом добавляют по каплям 2-М раствор LiAlH_4 в ТГФ (151,6 мл, 2,20 экв, 303,1 ммоль). Температуру поддерживают ниже 10°C в колбе при добавлении. Полученный раствор перемешивают при кт в течение 16 ч. После завершения его гасят проведением обработки Физера. Неочищенный продукт (19,08 г, колич. выход) выделяют в виде бесцветного масла, которое отверждается через некоторое время. Его далее используют без очистки.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 4,39 (т, $J=5,6$ Гц, 2H), 3,35 (д, $J=5,6$ Гц, 4H), 1,45 (с, 6H)

(b) промежуточное соединение бис-циано (iii)

К раствору бицикло[1,1,1]пентан-1,3-диилдиметанола (6,60 г, 1,00 экв, 51,0 ммоль) в толуоле (40,0 мл) добавляют 40% раствор гидроксида тетрабутиламония в воде (40,0 мл, 1,20 экв, 61,0 ммоль) при кт. Затем акрилонитрил (7,90 мл, 4,00 экв, 210 ммоль) добавляют по каплям и двухфазную смесь энергично перемешивают при кт в течение 4 ч. Затем фазы разделяют и водную фазу экстрагируют EtOAc (3x). Объединенные органические фазы промывают насыщенным раствором соли (1x), сушат над сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Неочищенный продукт

очищают колоночной хроматографией (силикагель, EtOAc в циклогексане, градиент 0-100% EtOAc) с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла (9,2 г, 76%).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 3,57 (т, $J=6,0$ Гц, 4H), 3,43 (с, 4H), 2,73 (т, $J=6,0$ Гц, 4H), 1,62 (с, 6H). TLC-MS, $[\text{M}+\text{H}]^+=235$

(с) промежуточное соединение бис-Вос-защищенного амина (iv)

К раствору 3,3'-((бицикло[1,1,1]пентан-1,3-диилбис(метилен))бис(окси))дипропаннитрила (413 мг, 1,00 экв, 1,76 ммоль) и хлорид никеля(II)-гексааquoкомплекса (545 мг, 1,30 экв, 2,29 ммоль) в MeOH (35 мл) при 0°C добавляют NaBH_4 (533 мг, 8,00 экв, 14,1 ммоль) порциями. Черную реакционную смесь перемешивают в течение 30 мин, затем добавляют Вос-Ангидрид (1,15 г, 3,00 экв, 5,29 ммоль) и оставляют нагреваться до кт в течение 14 ч. Реакцию гасят насыщенным раствором соли (1 мл), метанол удаляют при пониженном давлении и остаток снова берут в диэтиловом эфире (150 мл). Смесь фильтруют над слоем целита (2 см) и промывают диэтиловым эфиром (3x 50 мл). Органическую фазу промывают водой (100 мл) и насыщенным раствором соли (100 мл) и концентрируют при пониженном давлении. Неочищенный продукт (550 мг, 70%) получают в виде желтого масла и далее используют без очистки. Примечание: продукт содержит Вос-Ангидрид.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 6,72 (с, 2H), 3,37 (т, $J=6,3$ Гц, 4H), 3,33 (с, 4H), 2,96 (тд, $J=7,0$, 5,7 Гц, 4H), 1,58 (с, 6H), 1,37 (м, 21H). ТСХ-МС, $[\text{M}+\text{H}]^+=443$

(d) промежуточное соединение гидрохлорида бис-амина (v)

ди-трет-бутил (((бицикло[1,1,1]пентан-1,3-диилбис(метилен))бис(окси))бис(пропан-3,1-диил))дикарбамат (550 мг, 1,00 экв, 1,24 ммоль) растворяют в 4-М HCl в диоксане (3,11 мл, 10,0 экв, 12,4 ммоль) и перемешивают при кт в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрируют. Остаток растирают с диэтиловым эфиром (5 мл). Указанное в заголовке соединение получают в виде белого твердого вещества (401 мг, колич. выход) и далее используют без очистки.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,02 (с, 4H), 7,51-7,10 (м, 1H), 3,44 (т, $J=9,0$ Гц, 4H), 3,36 (с, 4H), 2,80 (м, 4H), 1,59 (с, 6H). ТСХ-МС, $[\text{M}+\text{H}]^+=243$

(e) промежуточное соединение бис-кислоты (vi)

Суспензию дигидрохлорида 3,3'-((бицикло[1,1,1]пентан-1,3-диилбис(метилен))бис(окси))бис(пропан-1-амина) (350 мг, 1,00 экв, 1,11 ммоль) и ТЭА (0,51 мл, 3,30 экв, 3,66 ммоль) охлаждают до 0°C. Затем добавляют малеиновый ангидрид (359 мг, 3,30 экв, 3,66 ммоль). Смесь оставляют нагреваться до кт в течение 16 ч. Затем добавляют воду и смесь подкисляют до pH=2 с 2М раствором HCl. Водную фазу экстрагируют EtOAc (6x). Объединенные органические фазы сушат над сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют досуха. Неочищенный продукт получают в виде бесцветного масла (360 мг, 74%) и используют без дальнейшей очистки.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9,06 (с, 2H), 6,45-6,33 (м, 2H), 6,23 (д, $J=12,5$ Гц, 2H), 3,41 (т, $J=6,2$ Гц, 4H), 3,35 (с, 4H), 3,22 (тд, $J=7,0$, 5,6 Гц, 4H), 1,69 (т, $J=6,6$ Гц, 4H), 1,58 (с,

6H). ЖХ-МС (ИЭР+), $[M+H]^+=439$, $[M-H]^- = 437$

(f) SPC-TB-0001

К раствору (2Z,2'Z)-4,4'-(((бицикло[1,1,1]пентан-1,3-диилбис(метилен))бис(окси))бис(пропан-3,1-диил))бис(азандиил))бис(4-оксобут-2-еновой кислоты) (360 мг, 1,00 экв, 821 мкмоль) в ацетоне (5,5 мл) добавляют ацетат натрия (54,0 мг, 0,80 экв, 657 мкмоль). Смесь кипятят с обратным холодильником в течение 16 ч под нормальной атмосферой. Затем реакционную смесь оставляют охлаждаться до кт и разбавляют EtOAc. Органическую фазу промывают насыщенным раствором NaHCO_3 (1x), сушат над сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют досуха с получением густого коричневого масла. Неочищенный продукт очищают колоночной хроматографией (силикагель, EtOAc в циклогексане, градиент 0-60% EtOAc) с получением желаемого продукта в виде желтоватого масла, которое затвердевает (37 мг, 11%).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 7,00 (с, 4H), 3,46 (т, $J=6,9$ Гц, 4H), 3,35 (т, $J=6,0$ Гц, 4H), 3,28 (с, 4H), 1,74-1,66 (м, 4H), 1,53 (с, 6H). ТСХ-МС, $[M+H]^+=403$

(g) промежуточное соединение бис-амин (vii)

3,3'-(((бицикло[1,1,1]пентан-1,3-диилбис(метилен))бис(окси))дипропаннитрил получают согласно стадиям (a) и (b) Схемы способа 1. К суспензии 3,3'-(((бицикло[1,1,1]пентан-1,3-диилбис(метилен))бис(окси))дипропаннитрила (10,3 г, 1,00 экв, 44,0 ммоль) в ТГФ (393 мл) медленно добавляют 1-М раствор комплекса BH_3^*TGF в ТГФ (220 мл, 5,00 экв, 220 ммоль) при 0°C под азотом. Раствор перемешивают в течение 1 ч при 0°C и 1 ч при кипении с обратным холодильником. Реакционную смесь охлаждают до 0°C и MeOH (126 мл) добавляют по каплям, затем 37%-HCl (15,8 мл, 1,00 экв, 44,0 ммоль). Затем реакционную смесь оставляют нагреваться до кт. Растворитель удаляют при пониженном давлении (200 мбар, 40°C). Остаток подщелачивают 2М NaOH и экстрагируют EtOAc (3x). Объединенные органические фазы промывают насыщенным раствором соли, сушат над MgSO_4 , фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Неочищенный продукт используют сразу без очистки (11,5 г, колич).

ТСХ-МС, $[M+H]^+=243$

(h) SPC-TB-0001

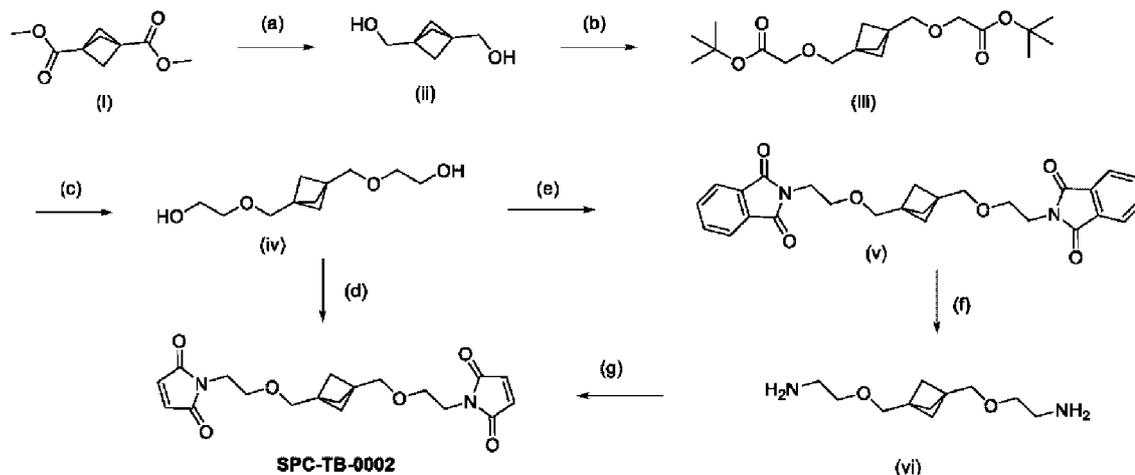
3,3'-(((бицикло[1,1,1]пентан-1,3-диилбис(метилен))бис(окси))бис(пропан-1-амин) (840 мг, 1,00 экв, 3,47 ммоль) суспендируют в насыщенном растворе бикарбоната натрия (26,7 мл). Смесь охлаждают до 0°C , после чего добавляют метил 2,5-диоксо-2,5-дигидро-1H-пиррол-1-карбоксилат (v-2) (1,08 г, 2,00 экв, 6,93 ммоль). Желтую суспензию перемешивают при 0°C в течение 2 ч. Водную фазу экстрагируют ДХМ (3x). Объединенные органические фазы промывают насыщенным раствором соли (1x) и концентрируют. Неочищенный продукт очищают колоночной хроматографией (силикагель, EtOAc в циклогексане до 100% EtOAc) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (294 мг, 21%).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 7,00 (с, 4H), 3,46 (т, $J=6,9$ Гц, 4H), 3,35 (т, $J=6,0$ Гц, 4H), 3,28 (с, 4H), 1,74-1,66 (м, 4H), 1,53 (с, 6H). ЯМР согласуется со спектром из способа 1.

ТСХ-МС, $[M+H]^+=403$

Пример 3: Синтез соединения 2 (SPC-TB-0002)

Схема способа 2



(a) - Синтез бицикло[1,1,1]пентан-1,3-диилдиметанола (ii)

К раствору диметил бицикло[1,1,1]пентан-1,3-дикарбоксилата (25,38 г, 1 экв., 137,8 ммоль) при 0°C в безводном ТГФ (551 мл) под азотом добавляют по каплям 2М раствор $LiAlH_4$ в ТГФ (151,6 мл, 2,2 экв., 303,1 ммоль). Температуру сохраняют ниже 10°C в колбе во время добавления. Реакционную смесь перемешивают при кт в течение 16 ч. После завершения реакции, проводят обработку Физера с получением желаемого продукта бицикло[1,1,1]пентан-1,3-диилдиметанола (19,08 г, 148,9 ммоль, колич.) в виде прозрачного масла, которое затвердевает при выстаивании.

1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 4,39 (т, $J=5,6$ Гц, 2H), 3,35 (д, $J=5,6$ Гц, 4H), 1,45 (с, 6H). ТСХ (60% EtOAc/циклогексан). Rf продукта 0,2. Окрашивание $KMnO_4$.

(b) Синтез ди-трет-бутил 2,2'-((бицикло[1,1,1]пентан-1,3-диилбис(метилен))бис(окси))диацетата (iii)

К раствору бицикло[1,1,1]пентан-1,3-диилдиметанола (500 мг, 1 экв., 3,90 ммоль) и бромида тетрабутиламмония (717 мг, 0,57 экв., 2,22 ммоль) в 50% водн. растворе NaOH (24 мл) и толуоле (12 мл) в соотношении 2:1 добавляют трет-бутил 2-бромацетат (6,09 г, 4,64 мл, 8 экв., 31,2 ммоль). Реакционную смесь перемешивают энергично при кт. в течение 16 ч. После завершения реакции, добавляют воду и EtOAc и слои разделяют. Водный слой экстрагируют EtOAc (3x). Затем, объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли, сушат над безводным $MgSO_4$, и концентрируют под вакуумом. Остаток очищают хроматографией (0% - 40% EtOAc/циклогексан) с получением желаемого продукта ди-трет-бутил 2,2'-((бицикло[1,1,1]пентан-1,3-диилбис(метилен))бис(окси))диацетата (900 мг, 2,52 ммоль, 64,7%) в виде белого твердого вещества.

1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 3,96 (с, 4H), 3,53 (с, 4H), 1,73 (с, 6H), 1,47 (с, 18H). ТСХ (20% EtOAc/циклогексан). Rf продукт 0,5. Окрашивание САМ/р-анизальдегидом. ТСХ-МС: $[M+H]^+=244$ (минус две t-Bu группы).

(c) Синтез 2,2'-((бицикло[1,1,1]пентан-1,3-

диилбис(метилен))бис(окси))бис(этан-1-ола) (iv)

К раствору ди-трет-бутил 2,2'-(((бицикло[1,1,1]пентан-1,3-диилбис(метилен))бис(окси))диацетата (860 мг, 1 экв., 2,41 ммоль) при 0°C в безводном ТГФ (12,1 мл) под азотом добавляют по каплям 2М раствор LiAlH₄ в ТГФ (201 мг, 2,65 мл, 2,00 моль, 2,2 экв., 5,31 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при кт. в течение 2 ч. После завершения реакции, проводят обработку Физера с получением желаемого продукта 2,2'-(((бицикло[1,1,1]пентан-1,3-диилбис(метилен))бис(окси))бис(этан-1-ола) (420 мг, 1,94 ммоль, 80,5%) в виде прозрачного масла.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 4,54 (т, J=5,4 Гц, 2H), 3,47 (тдд, J=6,1, 5,2, 1,1 Гц, 4H), 3,40-3,36 (м, 8H), 1,58 (с, 6H). ТСХ (50% EtOAc/циклогексан). R_f продукта 0,1. Окрашивание САМ/р-анизальдегидом. Не УФ активное.

(d) Синтез 1,1'-(((бицикло[1,1,1]пентан-1,3-диилбис(метилен))бис(окси))бис(этан-2,1-диил))бис(1H-пиррол-2,5-диона) - (SPC-ТВ-0002)

К раствору в микроволновой пробирке с трифенилфосфином (273 мг, 2,25 экв., 1,04 ммоль) в безводном ТГФ (2,89 мл), охлаждают до 0°C под азотом, медленно по каплям добавляют DIAD (210 мг, 202 мкл, 2,25 экв., 1,04 ммоль) в течение более 5 мин. Желтую реакцию смесь перемешивают в течение 5 мин при 0°C. Затем добавляют 2,2'-(((бицикло[1,1,1]пентан-1,3-диилбис(метилен))бис(окси))бис(этан-1-ол) (100 мг, 1 экв., 462 мкмоль) в ТГФ (2,89 мл), снова перемешивают в течение 5 мин при 0°C. Наконец, добавляют малеид (108 мг, 2,40 экв., 1,11 ммоль) и полученную реакцию смесь оставляют нагреваться до кт. через 5 мин и перемешивают в течение 16 ч при температуре окружающей среды. После завершения реакции, реакцию смесь концентрируют и остаток очищают хроматографией (0% - 80% EtOAc/циклогексан) с получением желаемого продукта 1,1'-(((бицикло[1,1,1]пентан-1,3-диилбис(метилен))бис(окси))бис(этан-2,1-диил))бис(1H-пиррол-2,5-диона) (80,0 мг, 214 мкмоль, 46,2%) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 7,03 (с, 4H), 3,61-3,49 (м, 4H), 3,51-3,42 (м, 4H), 3,31 (с, 4H), 1,44 (с, 6H). ТСХ (80% EtOAc/циклогексан). R_f продукта 0,75. Окрашивание KMnO₄. Слегка УФ активное. ТСХ-МС: [M+H]⁺=375.

(e) Синтез 2,2'-(((бицикло[1,1,1]пентан-1,3-диилбис(метилен))бис(окси))бис(этан-2,1-диил))бис(изоиндолин-1,3-диона) (v)

К раствору в микроволновой пробирке трифенилфосфина (225 мг, 3,25 экв., 857 мкмоль) в безводном ТГФ (1,65 мл), охлажденному до 0°C под азотом, медленно по каплям добавляют DIAD (173 мг, 167 мкл, 3,25 экв., 857 мкмоль) в течение более 5 мин. Желтую реакцию смесь перемешивают в течение 5 мин при 0°C. Затем, добавляют 2,2'-(((бицикло[1,1,1]пентан-1,3-диилбис(метилен))бис(окси))бис(этан-1-ол) (57,0 мг, 1 экв., 264 мкмоль) в ТГФ (1,65 мл), снова перемешивают в течение 5 мин при 0°C. Наконец, добавляют изоиндолин-1,3-дион (132 мг, 3,40 экв., 896 мкмоль) и полученную реакцию смесь оставляют нагреваться до кт. через 5 мин и перемешивают в течение

48 ч при температуре окружающей среды. После завершения реакции, реакционную смесь концентрируют и остаток очищают хроматографией (0% - 40% EtOAc/циклогексан) с получением желаемого продукта 2,2'-(((бицикло[1,1,1]пентан-1,3-диилбис(метилен))бис(окси))бис(этан-2,1-диил))бис(изоиндолин-1,3-диона) (108 мг, 228 мкмоль, 86,4%) в виде прозрачного масла, которое затвердевает в белое твердое вещество при выстаивании.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,89-7,80 (м, 4H), 7,76-7,66 (м, 4H), 3,86 (т, J=5,9 Гц, 4H), 3,65 (т, J=5,9 Гц, 4H), 3,40 (с, 4H), 1,52 (с, 6H). ТСХ (30% EtOAc/циклогексан). R_f продукта 0,25. Окрашивание САМ. УФ активное. ТСХ-МС: [M+H]⁺=475.

(f) Синтез 2,2'-(((бицикло[1,1,1]пентан-1,3-диилбис(метилен))бис(окси))бис(этан-1-амина) (vi)

К раствору 2,2'-(((бицикло[1,1,1]пентан-1,3-диилбис(метилен))бис(окси))бис(этан-2,1-диил))бис(изоиндолин-1,3-диона) (108 мг, 1 экв., 228 мкмоль) в этаноле (7,59 мл) добавляют гидрат гидразина (45,6 мг, 44,3 мкл, 4 экв., 910 мкмоль). Реакционную смесь нагревают до 50°C и перемешивают в течение 16 ч. Примечание: Белый осадок разрушается через 1 ч. После завершения реакции, белое твердое вещество удаляют фильтрацией и фильтрат концентрируют с получением желаемого продукта 2,2'-(((бицикло[1,1,1]пентан-1,3-диилбис(метилен))бис(окси))бис(этан-1-амина) (95 мг, 0,44 ммоль, колич.) в виде белого твердого вещества. Неочищенный продукт используют на следующей стадии без дальнейшей очистки.

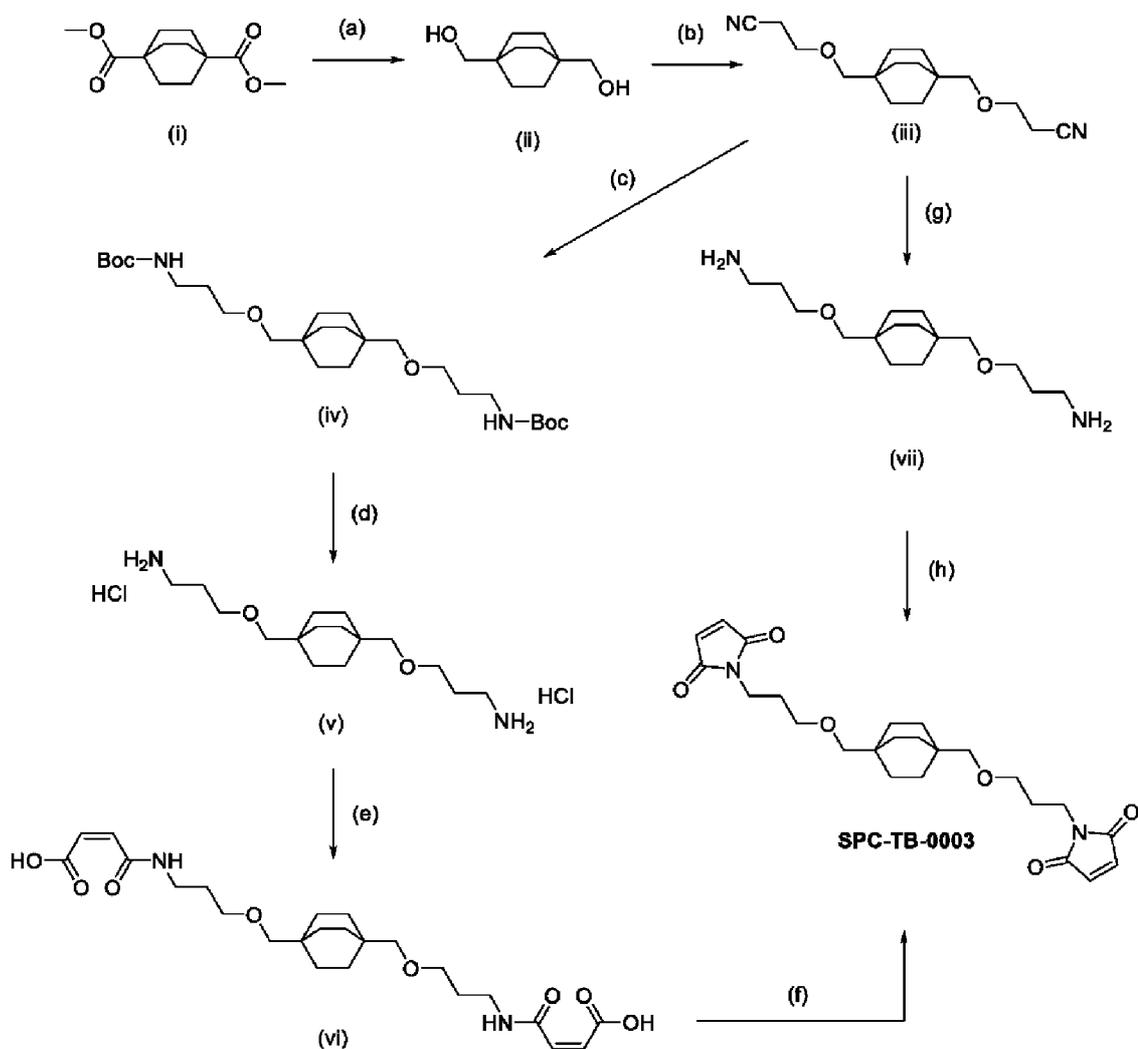
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 3,36 (с, 4H), 3,33 (т, J=5,9 Гц, 4H), 2,62 (т, J=5,9 Гц, 4H), 1,59 (с, 4H). Не наблюдают протоны амина. ТСХ (10% MeOH/ДХМ). R_f продукта исходный. Окрашивание Нингидрином. Не УФ активное.

(g) Синтез 1,1'-(((бицикло[1,1,1]пентан-1,3-диилбис(метилен))бис(окси))бис(этан-2,1-диил))бис(1H-пиррол-2,5-диона) (SPC-TB-0002)

К раствору 2,2'-(((бицикло[1,1,1]пентан-1,3-диилбис(метилен))бис(окси))бис(этан-1-амина) (95,0 мг, 1 экв., 443 мкмоль) в уксусной кислоте (2,46 мл) добавляют фуран-2,5-дион (217 мг, 5 экв., 2,22 ммоль) и реакционную смесь кипятят с обратным холодильником при 125°C в течение 4 ч при перемешивании. После завершения реакции, уксусную кислоту совместно выпаривают или концентрируют с толуолом. Остаток очищают хроматографией (0% - 80% EtOAc/циклогексан) 1,1'-(((бицикло[1,1,1]пентан-1,3-диилбис(метилен))бис(окси))бис(этан-2,1-диил))бис(1H-пиррол-2,5-дион) (29 мг, 77 мкмоль, 17%) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 7,03 (с, 4H), 3,59-3,51 (м, 4H), 3,47 (дд, J=5,9, 4,7 Гц, 4H), 3,31 (с, 4H), 1,44 (с, 6H). ТСХ (80% EtOAc/циклогексан). R_f продукта 0,75. Окрашивание KMnO₄. Слегка УФ активное. ТСХ-МС: [M+H]⁺=375.

Пример 4: Синтез соединения 3 (SPC-TB-0003)



(a) промежуточное соединение бис-спирта (ii)

Раствор 2М LiAlH₄ в ТГФ (55 мл, 2,50 экв, 0,11 моль) охлаждают до 0°С под азотом. Затем раствор диметил бицикло[2,2,2]октан-1,4-дикарбоксилата (10 г, 1,00 экв, 44 ммоль) в ТГФ (100 мл) добавляют по каплям в течение более 1 часа. Температуру в колбе поддерживают <10°С во время добавления. После завершения добавления, раствор перемешивают при 0°С в течение 30 мин. Затем реакцию гасят поведению обработки Физера. Неочищенный продукт выделяют в виде бесцветного масла, которое затвердевает в течение ночи (7,4 г, 98%) и далее используют без очистки.

¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 4,24 (т, J=5,5 Гц, 2Н), 3,01 (д, J=5,5 Гц, 4Н), 1,29 (с, 12Н).

(b) промежуточное соединение бис-циано (iii)

К раствору бицикло[2,2,2]октан-1,4-диилдиметанола (1,0 г, 1,00 экв, 6,00 ммоль) в 0,5-М NaOH (6 мл) и 1,4-диоксане (6 мл) добавляют акрилонитрил (1,40 мл, 6,00 экв, 36,0 ммоль). Раствор перемешивают при кт в течение 22 ч и при 50°С в течение 2 ч. После охлаждения до кт, ДХМ (30 мл) добавляют в смесь и фазы разделяют. Органическую фазу промывают насыщенным раствором соли (2×20 мл), сушат над сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищают колоночной хроматографией (силикагель, EtOAc в циклогексане, градиент 0-40% EtOAc)

с получением желаемого продукта в виде бесцветного масла которое затвердевает (560 мг, 30%).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 3,60 (т, $J=6,4$ Гц, 4H), 3,09 (с, 4H), 2,57 (т, $J=6,4$ Гц, 4H), 1,42 (с, 12H). ТСХ-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+=277$

(с) промежуточное соединение бис-Вос-защищенного амина (iv)

К раствору 3,3'-((бицикло[2,2,2]октан-1,4-диилбис(метилен))бис(окси))дипропаннитрила (560 мг, 1,00 экв, 2,03 ммоль) и гексагидрата хлорида никеля(II) (626 мг, 1,3 экв, 2,63 ммоль) в MeOH (40,5 мл) при 0°C порциями добавляют NaBH_4 (613 мг, 8,00 экв, 16,2 ммоль). Черную смесь перемешивают при 0°C в течение 2 ч, затем добавляют Вос-ангидрид (1,33 г, 3,00 экв, 6,08 ммоль) и ее оставляют нагреваться до кт в течение ночи в течение 22 ч. Реакцию гасят насыщенным раствором соли (5 мл) при 0°C, и метанол удаляют при пониженном давлении. Насыщенным раствором соли добавляют (500 мл) и водную фазу экстрагируют диэтиловым эфиром (3×150 мл). Объединенные органические фазы промывают насыщенным раствором соли (100 мл), сушат над сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют досуха с получением неочищенный продукт в виде желтоватого масла (954 мг, 97%), которое используют без дальнейшей очистки.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 6,69 (м, 4H), 2,96 (м, 8H), 1,57 (т, $J=6,58$ Гц, 4H), 1,42 (м, 34H). ТСХ-МС, $[\text{M}+\text{H}]^+=485$, $[\text{M}+\text{H}-\text{Вос}]=385$

(d) предшественник гидрохлорида бис-амина (v)

ди-трет-бутил (((бицикло[2,2,2]октан-1,4-диилбис(метилен))бис(окси))бис(пропан-3,1-диил))дикарбамат (950 мг, 1,00 экв, 1,96 ммоль) растворяют в HCl в диоксане (4-М) (4,90 мл, 10,0 экв, 19,6 ммоль) и перемешивают при кт в течение 14 ч. Реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении. Остаток растирают с диэтиловым эфиром (1×5 мл) и сушат при пониженном давлении. Неочищенный продукт получают в виде желтоватого твердого вещества (780 мг, количественный выход).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 7,90 (с, 5H), 7,39-7,02 (м, 1H), 3,39 (т, $J=6,0$ Гц, 4H), 2,99 (с, 4H), 2,80 (м, 4H), 1,79-1,71 (м, 4H), 1,35 (с, 12H).

(е) промежуточное соединение бис-кислоты (vi)

Суспензию дигидрохлорида 3,3'-((бицикло[2,2,2]октан-1,4-диилбис(метилен))бис(окси))бис(пропан-1-амина) (730 мг, 1,00 экв, 2,04 ммоль) и ТЭА (584 мкл, 2,05 экв, 4,19 ммоль) в хлороформе (21 мл) охлаждают до 0°C. Затем добавляют малеиновый ангидрид (401 мг, 2,00 экв, 4,09 ммоль). Смесь оставляют нагреваться до кт в течение 22 ч. На следующее утро добавляют воду и реакционную смесь подкисляют с 2-М HCl до pH=2. Водную фазу экстрагируют EtOAc (3x). Объединенные органические фазы сушат над сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Неочищенный продукт получают в виде бесцветного масла (755 мг, 77%) и далее используют без очистки.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9,13 (с, 2H), 6,37 (д, $J=12,5$ Гц, 2H), 6,23 (д, $J=12,5$ Гц, 2H), 3,21 (м, 4H), 2,97 (с, 4H), 1,69 (м, 4H), 1,34 (м, 16H). ЖХ-МС (ИЭР+), $[\text{M}+\text{H}]^+=481$,

[M-H]⁻=479

(f) SPC-TB-0003

К раствору (2Z,2'Z)-4,4'-(((бицикло[2,2,2]октан-1,4-диилбис(метилен))бис(окси))бис(пропане-3,1-диил))бис(азандиил))бис(4-оксобут-2-еновой кислоты) (755 мг, 1,00 экв, 1,57 ммоль) в ацетоне (10,5 мл) добавляют уксусный ангидрид (890 мкл, 6,00 экв, 9,43 ммоль) и ацетат натрия (103 мг, 0,80 экв, 1,26 ммоль). Смесь кипятят с обратным холодильником в течение 16 ч. После охлаждения до кт, ее разбавляют EtOAc и промывают насыщ. раствором NaHCO₃. Органическую фазу сушат над сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют досуха. Неочищенный продукт очищают колоночной хроматографией (силикагель, EtOAc в циклогексане, градиент 0-60% EtOAc) с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного твердого вещества (62 мг, 9%).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 7,00 (с, 4H), 3,45 (т, J=6,9 Гц, 4H), 3,29 (т, J=6,0 Гц, 4H), 2,93 (с, 4H), 1,75-1,64 (м, 4H), 1,32 (с, 12H). ТСХ-МС, [M+H]⁺=445

(g) промежуточное соединение бис-амино (vii)

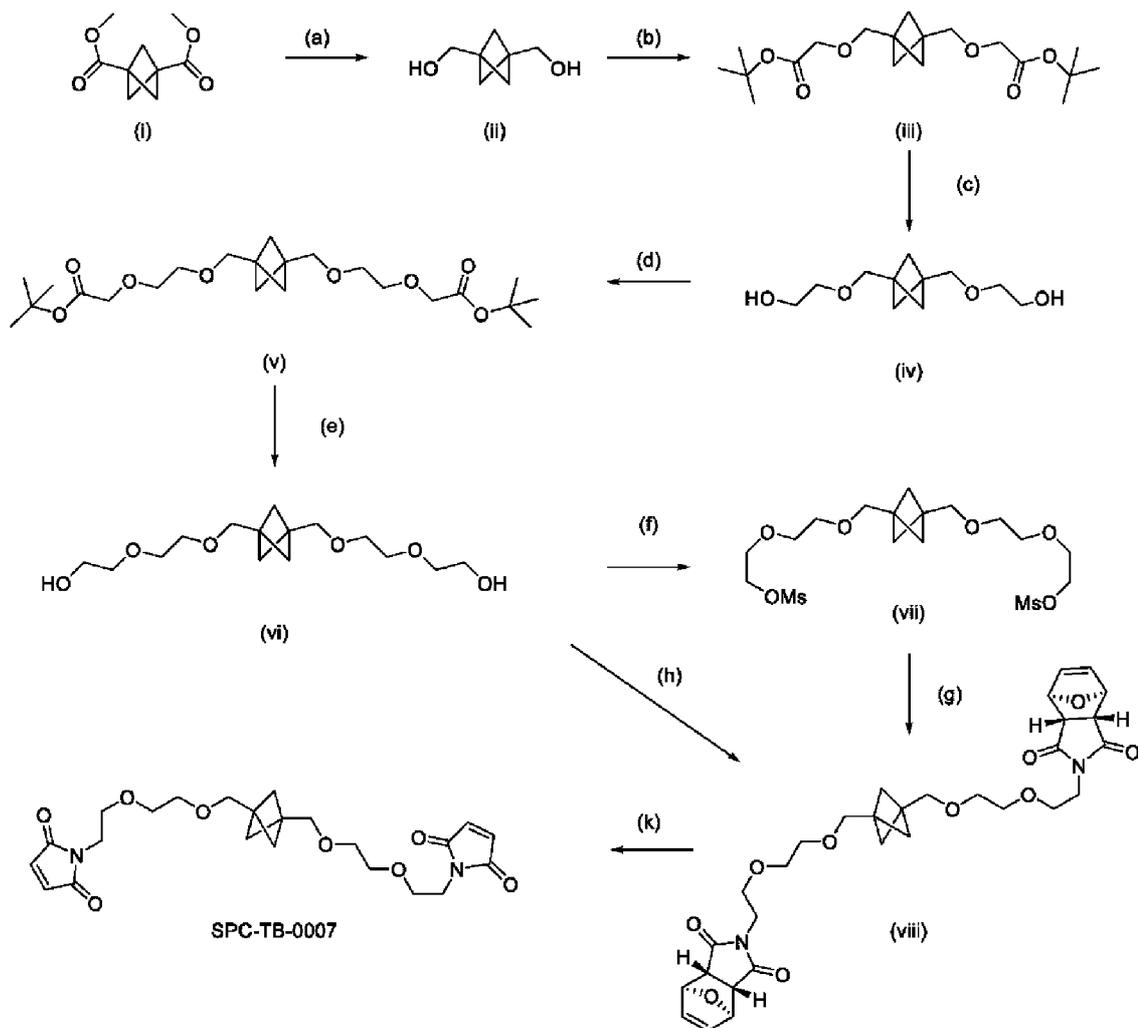
К раствору 3,3'-(((бицикло[2,2,2]октан-1,4-диилбис(метилен))бис(окси))дипропаннитрила (7,59 г, 1,00 экв, 27,5 ммоль) в ТГФ (245 мл) при 0°C под азотом медленно добавляют раствор комплекса 1M-BH₃*ТГФ в ТГФ (137 мл, 5,00 экв, 137 ммоль). Реакцию перемешивают при 0°C в течение 1 ч и затем кипятят с обратным холодильником в течение 1 ч. После охлаждения до 0°C снова добавляют MeOH (78,7 мл), затем конц. HCl (9,84 мл) и оставляют нагреваться до кт в течение 1 ч. Растворитель удаляют при пониженном давлении (300 мбар, 40°C) и остаток подщелачивают 2M NaOH и экстрагируют EtOAc (4x). Объединенные органические фазы промывают насыщенным раствором соли, сушат над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением бесцветного масла (8,3 г). Неочищенный (не чистый) используют без дальнейшей очистки.

(h) SPC-TB-0003

3,3'-(((бицикло[2,2,2]октан-1,4-диилбис(метилен))бис(окси))бис(пропан-1-амин) (500 мг, 1,00 экв, 1,76 ммоль) суспендируют в растворе бикарбоната натрия (13,5 мл). Смесь охлаждают до 0°C после чего добавляют метил 2,5-диоксо-2,5-дигидро-1H-пиррол-1-карбоксилат (545 мг, 2,00 экв, 3,52 ммоль). Когда перемешивание останавливают, выпадает осадок. Добавляют 1,4-диоксан (5 мл), который способствует перемешиванию. Через 14 ч (без перемешивания) при кт добавляют воду, и водную фазу экстрагируют ДХМ (3x). Объединенные органические фазы промывают насыщенным раствором соли и концентрируют при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищают колоночной хроматографией (силикагель, EtOAc в циклогексане до 100% EtOAc) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (170 мг, 22%).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 7,00 (с, 4H), 3,45 (т, J=6,9 Гц, 4H), 3,29 (т, J=6,0 Гц, 4H), 2,93 (с, 4H), 1,75-1,64 (м, 4H), 1,32 (с, 12H). ТСХ-МС, [M+H]⁺=445.

Пример 5: Синтез соединения 5 (SPC-TB-0007)



(a) диол (ii)

К раствору диметил бицикло[1,1,1]пентан-1,3-дикарбоксилата (25,38 г, 1 экв., 137,8 ммоль) при 0°C в безводном ТГФ (551 мл) под азотом добавляют по каплям 2М раствор LiAlH₄ в ТГФ (151,6 мл, 2,2 экв., 303,1 ммоль). Температуру сохраняют ниже 10°C в колбе во время добавления. Реакционную смесь перемешивают при кт в течение 16 ч. После завершения реакции, проводят обработку Физера с получением желаемого продукта бицикло[1,1,1]пентан-1,3-диилдиметанола (19,08 г, 148,9 ммоль, колич.) в виде прозрачного масла, которое затвердевает при выстаивании.

Реакцию также проводят в 50 г масштабе при механическом перемешивании с получением 31,5г желаемого продукта (91% выход).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 4,39 (т, *J*=5,6 Гц, 2H), 3,35 (д, *J*=5,6 Гц, 4H), 1,45 (с, 6H).

(b) сложный диэфир (iii)

К раствору бицикло[1,1,1]пентан-1,3-диилдиметанола (500 мг, 1 экв., 3,90 ммоль), добавляют бромид тетрабутиламмония (717 мг, 0,57 экв., 2,22 ммоль) и трет-бутил 2-бромацетат (6,09 г, 4,64 мл, 8 экв., 31,2 ммоль) в толуоле (12 мл) NaOH (33% масс. водн. раствор, 24 мл). Реакционную смесь энергично перемешивают при кт. в течение 16 ч (становится желтого цвета). После завершения реакции, фазы разделяют и слой толуола

собирают. Водный слой экстрагируют ДХМ (3х). Затем, объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли, сушат над безводным $MgSO_4$, и концентрируют под вакуумом. Остаток очищают на диоксиде кремния (0% - 40% EtOAc в циклогексане) с получением ди-трет-бутил 2,2'-((бицикло[1,1,1]пентан-1,3-диилбис(метилен))бис(окси))диацетата (900 мг, 2,52 ммоль, 64,7%) в виде белого твердого вещества.

1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 3,96 (с, 4H), 3,53 (с, 4H), 1,73 (с, 6H), 1,47 (с, 18H).

(с) диол (iv)

К раствору ди-трет-бутил 2,2'-((бицикло[1,1,1]пентан-1,3-диилбис(метилен))бис(окси))диацетата (860 мг, 1 экв., 2,41 ммоль) при 0°C в безводном ТГФ (12,1 мл) под азотом добавляют по каплям 2М раствор $LiAlH_4$ в ТГФ (201 мг, 2,65 мл, 2,00 моль, 2,2 экв., 5,31 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при кт. в течение 5 ч. После завершения реакции, проводят обработку Физера с получением желаемого продукта 2,2'-((бицикло[1,1,1]пентан-1,3-диилбис(метилен))бис(окси))бис(этан-1-ола) (420 мг, 1,94 ммоль, 80,5%) в виде прозрачного масла.

1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 4,54 (т, $J=5,4$ Гц, 2H), 3,47 (тдд, $J=6,1, 5,2, 1,1$ Гц, 4H), 3,40-3,36 (м, 8H), 1,58 (с, 6H).

(d) сложный диэфир (v)

К раствору 2,2'-((бицикло[1,1,1]пентан-1,3-диилбис(метилен))бис(окси))бис(этан-1-ола) (3,40 г, 1 экв., 15,7 ммоль), бромида тетрабутиламмония (2,89 г, 0,57 экв., 8,96 ммоль) в толуоле (48 мл) добавляют NaOH (33% масс. водн. раствор, 97 мл). Реакционную смесь перемешивают энергично при кт в течение 16 ч. После завершения реакции (ТСХ), фазы разделяют и слой толуола собирают. Реакционную смесь энергично перемешивают при кт в течение 16 ч (становится желтого цвета). После завершения реакции, фазы разделяют и слой толуола собирают. Водный слой экстрагируют ДХМ (3х). Затем, объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли, сушат над безводным $MgSO_4$, и концентрируют под вакуумом. Остаток очищают хроматографией (0% - 40% EtOAc/циклогексан) с получением желаемого продукта ди-трет-бутил 2,2'-(((бицикло[1,1,1]пентан-1,3-диилбис(метилен))бис(окси))бис(этан-2,1-диил))бис(окси))диацетата (4,91 г, 11,0 ммоль, 70,3%) в виде прозрачного масла.

1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 4,03 (с, 4H), 3,73-3,61 (м, 8H), 3,48 (с, 4H), 1,68 (с, 6H), 1,48 (с, 18H).

(e) диол (vi)

К раствору ди-трет-бутил 2,2'-(((бицикло[1,1,1]пентан-1,3-диилбис(метилен))бис(окси))бис(этан-2,1-диил))бис(окси))диацетата (4,91 г, 1 экв., 11,0 ммоль) при 0°C в безводном ТГФ (73,6 мл) под азотом добавляют по каплям 1М раствор $LiAlH_4$ в ТГФ (1,05 г, 27,6 мл, 1,00 моль, 2,5 экв., 27,6 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при кт в течение 5 ч. После завершения реакции, проводят обработку Физера с получением желаемого продукта 2,2'-(((бицикло[1,1,1]пентан-1,3-диилбис(метилен))бис(окси))бис(этан-2,1-диил))бис(окси))бис(этан-1-ола) (3,3 г, 11

ммоль, 98%) в виде прозрачного масла.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 4,55 (т, $J=5,5$ Гц, 2H), 3,54-3,35 (м, 20H), 1,58 (с, 6H).

(f) ди-мезилат (vii)

2,2'-((((бицикло[1,1,1]пентан-1,3-диилбис(метилен))бис(окси))бис(этан-2,1-диил))бис(окси))бис(этан-1-ол) (200 мг, 1 экв, 657 мкмоль) растворяют в ДХМ (3,29 мл), затем добавляют ТЭА (332 мг, 458 мкл, 5,00 экв, 3,29 ммоль) и смесь охлаждают до 0°C. После охлаждения, добавляют метансульфонилхлорид (301 мг, 203 мкл, 4,00 экв, 2,63 ммоль) и смесь хранят при 0°C в течение 15 мин, затем оставляют нагреваться до кт. Через 2 ч, реакцию считают завершённой и разбавляют ДХМ и гасят водой. Слои разделяют, и водный слой экстрагируют ДХМ (3х). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли, сушат (Na_2SO_4), и концентрируют при пониженном давлении с получением (((бицикло[1,1,1]пентан-1,3-диилбис(метилен))бис(окси))бис(этан-2,1-диил))бис(окси))бис(этан-2,1-диил)диметансульфоната в виде прозрачного масла (выход считают количественным), который берут на следующую стадию без дальнейшей очистки.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 4,42-4,34 (м, 4H), 3,80-3,75 (м, 4H), 3,68-3,57 (м, 8H), 3,45 (с, 4H), 3,07 (с, 6H), 1,66 (с, 6H).

(g) продукт замещения (viii)

(((бицикло[1,1,1]пентан-1,3-диилбис(метилен))бис(окси))бис(этан-2,1-диил))бис(окси))бис(этан-2,1-диил)диметансульфонат (454 мг, 1 экв, 0,986 ммоль) растворяют в MeCN (2 мл), затем добавляют KI (32,7 мг, 0,2 экв, 197 мкмоль), K_2CO_3 (545 мг, 4 экв, 3,94 ммоль), и 3а,4,7,7а-тетрагидро-1H-4,7-эпоксиизоиндол-1,3(2H)-дион (получен согласно Eur. J. Org. Chem, 2012, 31, 6165. без отклонений от протокола с получением только экзо изомера) (489 мг, 3 экв, 2,96 ммоль). Смесь нагревают до 70°C в течение 18 ч. Реакция показывает 1:1 смесь моно- и дизамещения по ЖХ-МС, и добавляют дополнительный эквивалент 3а,4,7,7а-тетрагидро-1H-4,7-эпоксиизоиндол-1,3(2H)-дион и K_2CO_3 . Через 6 ч, реакцию охлаждают до кт и концентрируют при пониженном давлении. Остаток берут в 1:1 смеси EtOAc/ H_2O и водный слой экстрагируют EtOAc (5х). Органический слой сушат (Na_2SO_4), фильтруют, и концентрируют при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищают на диоксиде кремния (80-100% EtOAc в циклогексане) с получением 2,2'-((((бицикло[1,1,1]пентан-1,3-диилбис(метилен))бис(окси))бис(этан-2,1-диил))бис(окси))бис(этан-2,1-диил))бис(3а,4,7,7а-тетрагидро-1H-4,7-эпоксиизоиндол-1,3(2H)-диона) (248 мг, 414 мкмоль, 42,0%) и бесцветного масла.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 6,55 (т, $J=0,9$ Гц, 4H), 5,12 (т, $J=0,9$ Гц, 4H), 3,52-3,42 (м, 16H), 3,35 (с, 4H), 2,93 (с, 4H), 1,56 (с, 6H).

(h) продукт замещения (viii)

Трифенилфосфин (194 мг, 2,25 экв, 739 мкмоль) растворяют в ТГФ (2,05 мл), затем охлаждают до 0°C. Медленно добавляют DIAD (149 мг, 144 мкл, 2,25 экв, 739 мкмоль) в течение более 2-3 мин. Желтую реакционную смесь перемешивают 5 мин при 0°C. Затем

добавляют 2,2'-((((бицикло[1,1,1]пентан-1,3-диилбис(метилен))бис(окси))бис(этан-2,1-диил))бис(окси))бис(этан-1-ол) (100 мг, 1 экв, 329 мкмоль) в виде раствора в ТГФ (2,05 мл) в течение более 1 мин и перемешивают в течение 5 мин при 0°C. Наконец, 3а,4,7,7а-тетрагидро-1Н-4,7-эпоксизоиндол-1,3(2Н)-дион (130 мг, 2,40 экв, 788 мкмоль) добавляют к реакционной смеси в виде твердого вещества. Полученную суспензию оставляют при 0°C на 5 мин, в течение которых большая часть малеида растворяется. Охлаждающую баню затем удаляют, и реакцию перемешивают в течение ночи при температуре окружающей среды. Реакцию концентрируют в вакууме и очищают на диоксиде кремния (80-100% EtOAc в циклогексане, затем 0-20% MeOH в ДХМ) с получением 2,2'-((((бицикло[1,1,1]пентан-1,3-диилбис(метилен))бис(окси))бис(этан-2,1-диил))бис(окси))бис(этан-2,1-диил))бис(3а,4,7,7а-тетрагидро-1Н-4,7-эпоксизоиндол-1,3(2Н)-диона) (0,12 г, 0,21 ммоль, 63%, +4w% PPh₃O) в виде масла.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 6,55 (д, J=1,0 Гц, 4H), 5,12 (д, J=1,0 Гц, 4H), 3,55-3,41 (м, 16H), 3,35 (с, 4H), 2,93 (с, 4H), 1,56 (с, 6H).

(k) SPC-TB-0007

2,2'-((((бицикло[1,1,1]пентан-1,3-диилбис(метилен))бис(окси))бис(этан-2,1-диил))бис(окси))бис(этан-2,1-диил))бис(3а,4,7,7а-тетрагидро-1Н-4,7-эпоксизоиндол-1,3(2Н)-дион) (248 мг, 1 экв, 414 мкмоль) растворяют в толуоле (18 мл) и нагревают до кипения с обратным холодильником в течение ночи (температуру бани устанавливают 120°C, конденсатор с обратным холодильником, открытым для воздуха). ТСХ показывает полное потребление ИМ, и реакцию концентрируют при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищают на диоксиде кремния (50-80% EtOAc в циклогексане) с получением 1,1'-((((бицикло[1,1,1]пентан-1,3-диилбис(метилен))бис(окси))бис(этан-2,1-диил))бис(окси))бис(этан-2,1-диил))бис(1Н-пиррол-2,5-диона) (89 мг, 0,19 ммоль, 46%) в виде бесцветного масла, которое затвердевает при выстаивании.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 7,02 (с, 4H), 3,60-3,40 (м, 16H), 3,33 (с, 4H), 1,53 (с, 6H). ТСХ-МС (ХИАД): [M+H]⁺=463,4.

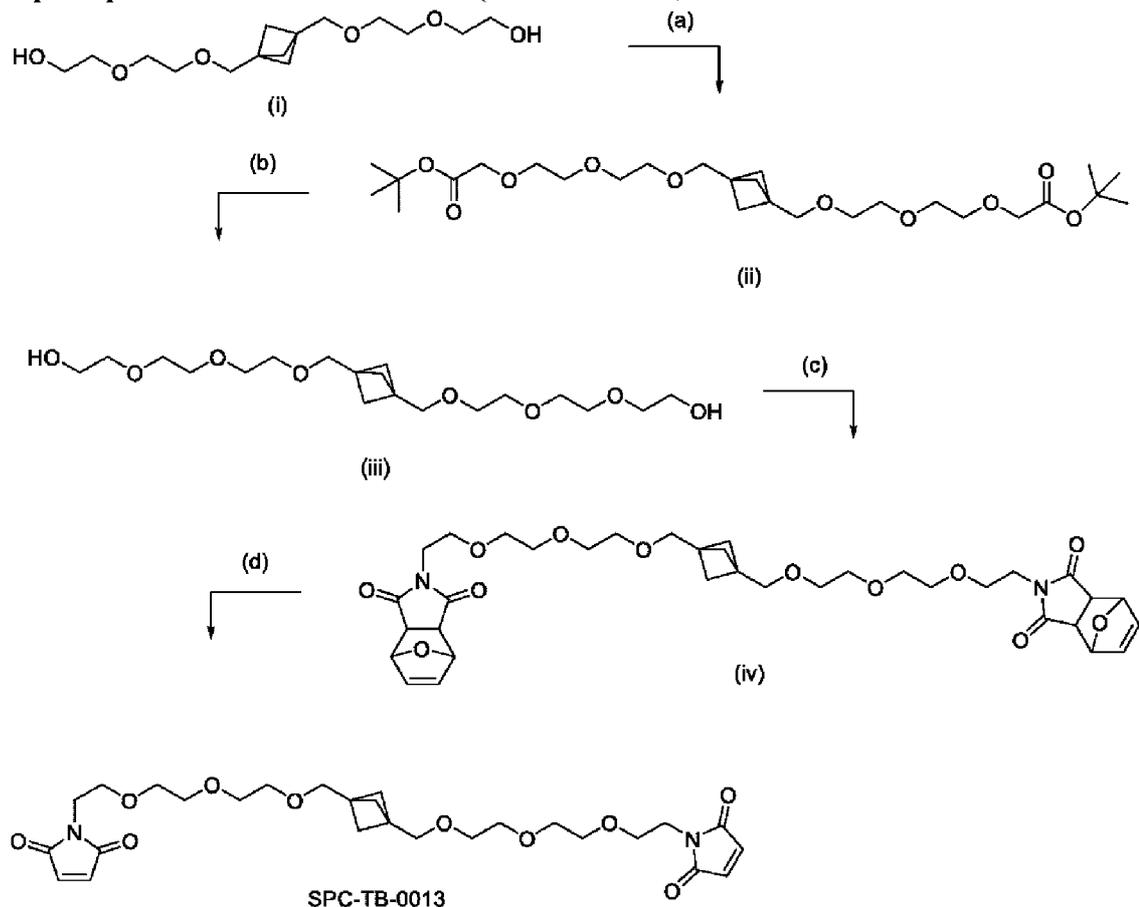
(k) SPC-TB-0007 из vi

PPh₃ (2,90 г, 2,25 экв, 11,09 ммоль) растворяют в ТГФ (30,8 мл), затем охлаждают до 0°C. Медленно добавляют DIAD (2,24 г, 2,16 мл, 2,25 экв, 11,09 ммоль) в течение более 5 мин. Желтую реакционную смесь перемешивают 10 мин при 0°C. Затем, 2,2'-((((бицикло[1,1,1]пентан-1,3-диилбис(метилен))бис(окси))бис(этан-2,1-диил))бис(окси))бис(этан-1-ол) (1,50 г, 1 экв, 4,93 ммоль) добавляют по каплям в виде раствора в ТГФ (30,8 мл) и перемешивают в течение еще 5 мин при 0°C. После этого времени, защищенный малеид (*смесь эндо/экзо*) (1,95 г, 2,40 экв, 11,83 ммоль) добавляют к реакционной смеси в виде твердого вещества. Полученную суспензию оставляют при 0°C на 5 мин, в течение которых большая часть малеида растворяется. Затем охлаждающую баню удаляют, и реакцию перемешивают в течение ночи при температуре окружающей среды. Реакцию концентрируют при пониженном давлении и неочищенный остаток растворяют в этаноле (14,93 мл) и нагревают до 30°C с получением прозрачного

раствора. 30°C раствор $ZnCl_2$ (2,85 г, 2 экв, 20,9 ммоль) в EtOH (14,93 мл) добавляют при энергичном перемешивании и оставляют в течение ночи при кт (при перемешивании), и образуется белый осадок. Осадок фильтруют и промывают EtOH. После концентрации при пониженном давлении, неочищенное коричневое масло очищают на диоксиде кремния (80-100% EtOAc в циклогексане) с получением смеси *эндо-эндо*, *эндо-экзо*, и *экзо-экзо* и снимают защиту с продукта (2,64 г, точное распределение продуктов не определено).

Желтое масло растворяют в толуоле (193 мл) и нагревают до кипения с обратным холодильником в течение ночи (температуру бани устанавливают 120°C, конденсатор с обратным холодильником, открытым для воздуха). Реакцию концентрируют при пониженном давлении, и неочищенный продукт очищают на диоксиде кремния (50-80% EtOAc в циклогексане) с получением 1,1'-((((бицикло[1,1,1]пентан-1,3-диилбис(метилен))бис(окси))бис(этан-2,1-диил))бис(окси))бис(этан-2,1-диил))бис(1Н-пиррол-2,5-диона) (1,086 г, 2,348 ммоль, 47,65%) в виде прозрачного масла, которое затвердевает при выстаивании.

Пример 6: Синтез соединения 6 (SPC-TB-0013)



(а) сложный диэфир (ii)

К раствору 2,2'-((((бицикло[1,1,1]пентан-1,3-диилбис(метилен))бис(окси))бис(этан-2,1-диил))бис(окси))бис(этан-1-ола) (3,0 г, 1,0 экв., 9,9 ммоль), бромида тетрабутиламмония (1,80 г, 0,57 экв., 5,60 ммоль) и трет-бутил 2-бромацетата (15,0 г, 12,0 мл, 8 экв., 79,0 ммоль) в толуоле (30 мл) добавляют NaOH (33% масс. водн. раствор, 61

мл). Реакционную смесь перемешивают энергично при кт в течение 16 ч. После завершения реакции (ТСХ), фазы разделяют и слой толуола собирают. Водный слой экстрагируют ДХМ (3х). Затем объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли, сушат над безводным $MgSO_4$, и концентрируют под вакуумом. Остаток очищают хроматографией (30% - 60% EtOAc/циклогексан) с получением желаемого продукта ди-трет-бутил 2,2'-((((бицикло[1,1,1]пентан-1,3-диилбис(метилен))бис(окси))бис(этан-2,1-диил))бис(окси))бис(этан-2,1-диил))бис(окси))диацетата (2,35 г, 4,41 ммоль, 45,0%) в виде желтоватого масла.

1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) 4,02 (с, 4H), 3,70 (м, 8H), 3,62 (м, 8H), 3,47 (с, 4H), 1,67 (с, 6H), 1,47 (с, 18H). ТСХ-МС (ХИАД): $[M+H]^+ = 420,7$ (минус две группы t-Bu).

(b) диол (iii)

К раствору ди-трет-бутил 2,2'-((((бицикло[1,1,1]пентан-1,3-диилбис(метилен))бис(окси))бис(этан-2,1-диил))бис(окси))бис(этан-2,1-диил))бис(окси))диацетата (2,15 г, 1 экв., 4,04 ммоль) при 0°C в безводном ТГФ (40,4 мл) под азотом добавляют по каплям раствор $LiAlH_4$ в ТГФ (4,44 мл, 2,00 моль, 2,2 экв, 8,88 ммоль). Реакционную смесь оставляют нагреваться в течение 17 ч в течение ночи. После завершения реакции, проводят обработку Физера с получением желаемого продукта 2,2'-((((бицикло[1,1,1]пентан-1,3-диилбис(метилен))бис(окси))бис(этан-2,1-диил))бис(окси))бис(этан-2,1-диил))бис(окси))бис(этан-1-ола) (1,46 г, 4,04 ммоль, 92%) в виде прозрачного масла.

1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) 3,73 (м, 4H), 3,64 (м, 20H), 3,47 (с, 4H), 1,68 (с, 6H).

(c) продукт замещения (iv)

В микроволновую пробирку загружают трифенилфосфин (150 мг, 2,25 экв, 573 мкмоль), к которому добавляют ТГФ (1,59 мл). Полученный прозрачный раствор охлаждают до 0°C. Медленно добавляют DIAD (116 мг, 111 мкл, 2,25 экв, 573 мкмоль) в течение более 2-3 мин. Желтую реакционную смесь перемешивают 5 мин при 0°C. Затем 2,2'-((((бицикло[1,1,1]пентан-1,3-диилбис(метилен))бис(окси))бис(этан-2,1-диил))бис(окси))бис(этан-2,1-диил))бис(окси))бис(этан-1-ол) (100 мг, 1 экв, 255 мкмоль) добавляют в течение более 1 мин и перемешивают в течение 5 мин. Наконец, 3а,4,7,7а-тетрагидро-1Н-4,7-эпоксиизоиндол-1,3(2H)-дион (101 мг, 2,40 экв, 611 мкмоль) добавляют к реакционной смеси в виде твердого вещества. Полученную суспензию оставляют при 0°C на 5 мин, в течение которых большая часть малеида растворяется. Затем охлаждающую баню удаляют, и реакцию перемешивают в течение ночи (18 ч) при температуре окружающей среды. Затем реакционную смесь концентрируют в вакууме и пропускают через диоксид кремния, элюируя 15% MeOH в ДХМ с получением указанного в заголовке соединения с некоторыми примесями по ТСХ, которое берут на следующую стадию без дальнейшей очистки.

ТСХ-МС (ХИАД): $[M+H]^+ = 551,1$ (минус защитные группы фурана).

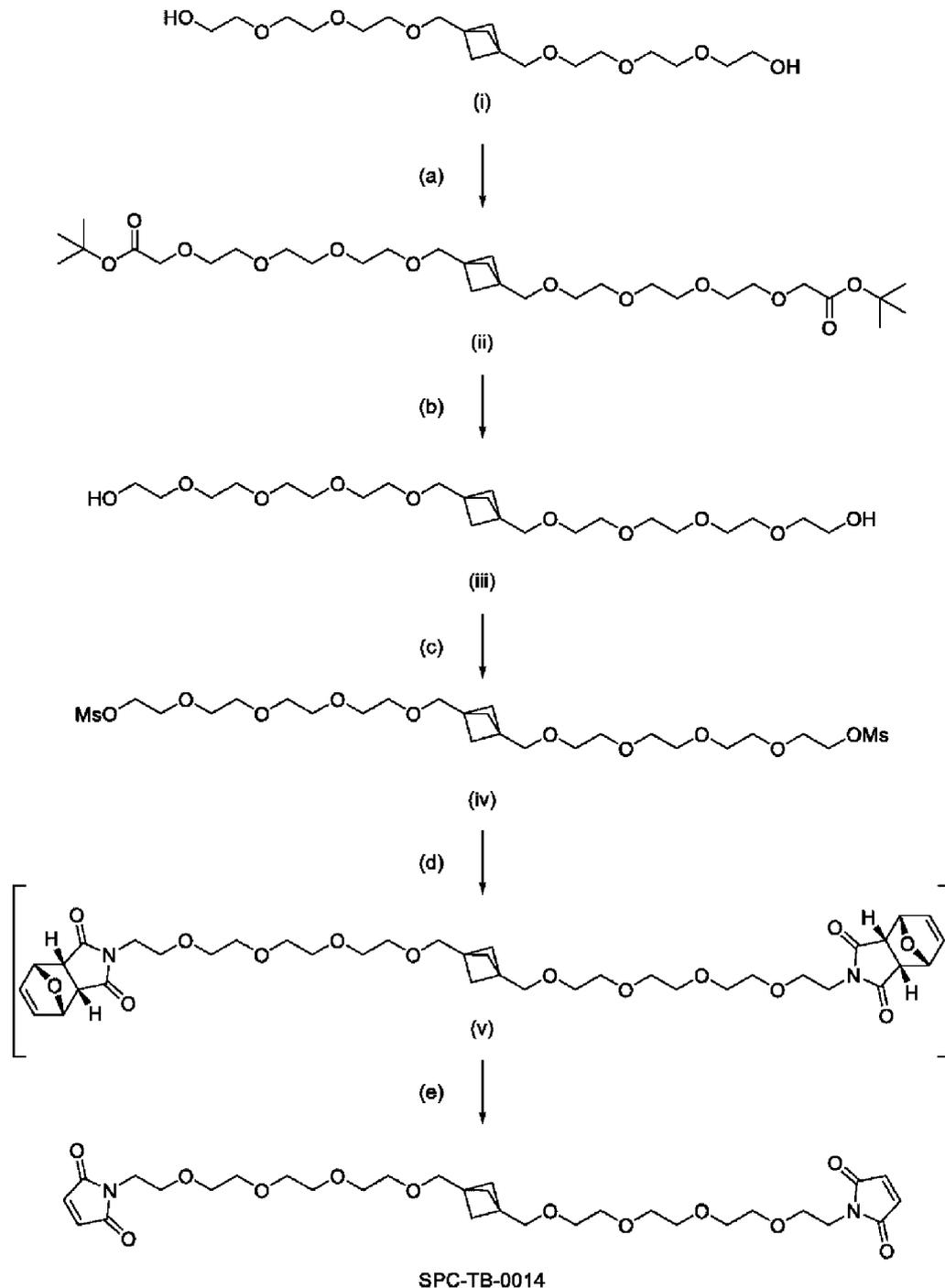
(d) SPC-TB-0013

2,2'-((((бицикло[1,1,1]пентан-1,3-диилбис(метилен))бис(окси))бис(этан-2,1-

диил))бис(окси))бис(этан-2,1-диил))бис(окси))бис(этан-2,1-диил))бис(3а,4,7,7а-тетрагидро-1Н-4,7-эпоксиизоиндол-1,3(2Н)-дион) (175 мг, 1,0 экв., 255 мкмоль) суспендируют в толуоле (11,1 мл) и кипятят с обратным холодильником в течение ночи в течение 18 ч. После полного потребления исходного материала, реакцию смесь концентрируют и остаток очищают колоночной хроматографией (силикагель, EtOAc в циклогексане 60-80%) с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла (87 мг, 62%, выход за две стадии).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО): 7,02 (с, 4Н), 3,46 (м, 24Н), 3,32 (с, 4Н), 1,57 (с, 6Н).
ТСХ-МС (ХИАД): $[\text{M}+\text{H}]^+ = 551,1$

Пример 7: Синтез соединения 7 (SPC-TB-0014)



(а) сложный диэфир (ii)

К раствору 2,2'-((((бицикло[1,1,1]пентан-1,3-диилбис(метилен))бис(окси))бис(этан-2,1-диил))бис(окси))бис(этан-2,1-диил))бис(окси))бис(этан-1-ола) (1,46 г, 1,0 экв., 3,72 ммоль), бромида тетрабутиламмония (0,68 г, 0,57 экв., 2,12 ммоль) и трет-бутил 2-бромацетата (5,80 г, 4,43 мл, 8 экв., 29,8 ммоль) в толуоле (11,4 мл) добавляют NaOH (33% масс. водн. раствор, 22,9 мл) при 0°C. Реакционную смесь оставляют нагреваться до кт в течение 17 ч. После завершения (ТСХ), фазы разделяют и слой толуола собирают. Водный слой экстрагируют ДХМ (3х, трудное разделение, занимает время). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли, сушат над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют под вакуумом. Остаток очищают колоночной хроматографией (10% - 60% EtOAc/циклогексан) с получением указанного в заголовке соединения ди-трет-бутил 1,1'-(бицикло[1,1,1]пентан-1,3-диил)бис(2,5,8,11-тетраоксатридекан-13-оата) в виде желтого масла (1,31 г, 56,7%).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): 4,01 (с, 4H), 3,71 (м, 8H), 3,66 (м, 8H), 3,62 (м, 8H), 3,47 (с, 4H), 1,67 (с, 4H), 1,47 (с, 18H). ТСХ-МС (ХИАД): 508 (минус 2х т-бутиловый эфир)

(b) диол (iii)

К раствору ди-трет-бутил 1,1'-(бицикло[1,1,1]пентан-1,3-диил)бис(2,5,8,11-тетраоксатридекан-13-оата) (1,31 г, 1 экв, 2,11 ммоль) в безводном ТГФ (152 мг, 21,1 мл, 0,100 моль, 1 экв, 2,11 ммоль) при 0°C под азотом добавляют по каплям 2М-раствор АГЛ (176 мг, 2,32 мл, 2,2 экв, 4,64 ммоль) в ТГФ. Температуру хранят ниже 10°C.

Полученную суспензию оставляют нагреваться до кт. На следующее утро, смесь больше не перемешивают (разбавляют наполовину для перемешивания). ТСХ показывает полное превращение им через 18 ч. После завершения реакции проводят обработку Физера. Указанное в заголовке соединение выделяют в виде бесцветного масла (1,03 г, колич. выход).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): 3,66 (м, 32H), 3,46 (с, 4H), 1,67 (с, 6H). ТСХ-МС (ХИАД): [M+H]⁺=481,1.

(c) ди-мезилат (iv)

Смесь 1,1'-(бицикло[1,1,1]пентан-1,3-диил)бис(2,5,8,11-тетраоксатридекан-13-ола) (100 мг, 1,00 экв, 0,21 ммоль) и триэтиламина (116 мкл, 4,00 экв, 0,83 ммоль) в ДХМ (1,04 мл) охлаждают до 0°C. Добавляют метансульфонилхлорид (48,3 мкл, 3,00 экв, 0,62 ммоль). Реакционную смесь перемешивают в течение 15 мин при 0°C и оставляют нагреваться до кт в течение 2 ч. После завершения реакции, ее разбавляют ДХМ, добавляют воду, фазы разделяют и водную фазу экстрагируют ДХМ (3х). Объединенные органические фазы промывают насыщенным раствором соли, сушат над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют досуха при пониженном давлении. Выделяют 146 мг (110%) неочищенного продукта, который далее используют без очистки.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 3,67-3,60 (м, 32H), 3,47 (с, 4H), 3,08 (с, 6H), 1,67 (с, 6H).

(d) продукт замещения (v)

Бицикло[1,1,1]пентан-1,3-диилбис(2,5,8,11-тетраоксатридекан-1,13-диил) диметансульфонат (146 мг, 229 мкмоль, 1,00 экв.) растворяют в MeCN (4,50 мл). Добавляют KI (7,61 мг, 45,9 мкмоль, 0,20 экв.), K₂CO₃ (158 мг, 1,15 ммоль, 5,00 экв.) и (3aR,4R,7S,7aS)-3a,4,7,7a-тетрагидро-1H-4,7-эпоксизоиндол-1,3(2H)-дион (114 мг, 688 мкмоль, 3,00 экв.). Смесь нагревают до 70°C в течение 44 ч. После охлаждения до кт ее концентрируют, снова берут в ДХМ, фильтруют (промывают простым эфиром) и концентрируют. ТСХ-МС (ХИАД): [M+H]⁺=774 (фуран-защищенное промежуточное соединение).

(e) SPC-TB-0014

Концентрированный продукт с предыдущей стадии суспендируют в толуоле (5,00 мл) и нагревают до кипения с обратным холодильником в течение 5 ч. ТСХ показывает частичное превращение в продукт. Реакционную смесь концентрируют и фильтруют через силикагель, элюируя ДХМ/MeOH 0-10% MeOH. Фильтрат концентрируют *в вакууме* и ТСХ-МС подтверждает присутствие продукта. Смесь далее не очищают.

ТСХ-МС (ХИАД): [M+H]⁺=639

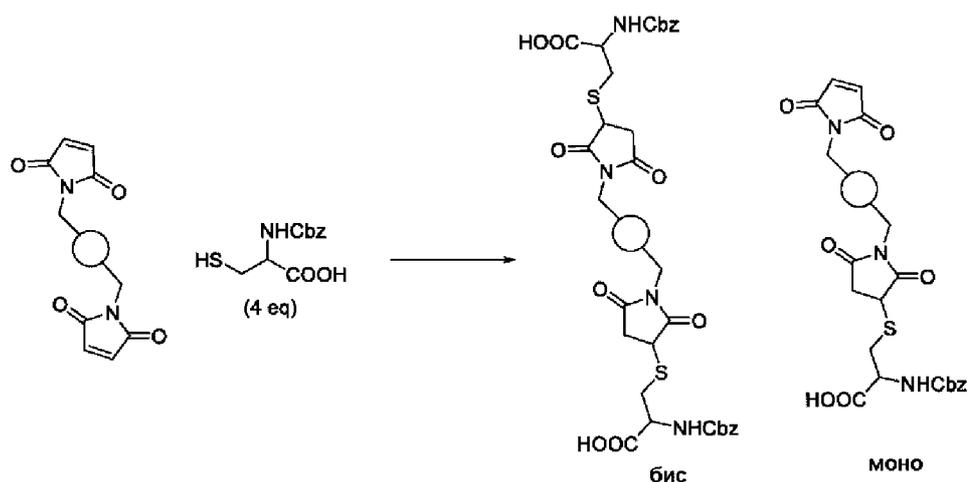
Пример 8: Рекомбинация тиола**Общая методика**

Исследуемое соединение (1 экв.) растворяют в водной среде (0,02-0,05 М) и 4 экв. цистеинового реагента (N-Fmoc-цистеин (C1) или N-Cbz-цистеин (C2)). В качестве водной среды используют два тестируемых раствора: тестируемый раствор 1 представляет собой фосфатный буфер (pH=5,4) с эмульгатором (например, Эмульгином) или без него, и тестируемый раствор 2 представляет собой водный раствор, содержащий 0,49% (масс./масс.) бензоата натрия и 0,30% (масс./масс.) лимонной кислоты с эмульгатором (например, Эмульгином) или без него.

Для получения фосфатного буфера готовят раствор 0,1 М раствора лимонной кислоты (используют моногидрат лимонной кислоты) и 0,2 М раствор Na₂HPO₄ (используют Na₂HPO₄ или Na₂HPO₄*2H₂O), и смешивают в следующем соотношении: 44,25 мл/55,75 мл=мл 0,1М лимонной кислоты/мл 0,2М Na₂HPO₄ с получением буферного раствора с pH=5,4.

Тесты проводят при температуре окружающей среды 30°C при перемешивании небольшими магнитными мешалками во флаконах для ЖХ-МС или небольших стеклянных флаконах (см. рисунок 1). Реакции проводят в нормальной атмосфере. Реакции контролируют с помощью ЖХ-МС. Масштаб реакции составляет от 4 до 10 мг тестируемого соединения. Для расчета превращения в продукты сравнивают соотношение между цистеиновым реагентом, продуктом моно-присоединения Майкла (моно) и продуктом бис-присоединения Майкла (бис), как показано на следующих схемах.

Все соединения демонстрируют сравнимую или улучшенную реакционную способность с производным цистеина по сравнению с эталонными соединениями.



Результаты (условия реакции: тестируемый раствор 1 (pH=5,4); 0,05M, 30°C)

Тестируемое соединение	Превращение за 15 мин	Превращение за 30 мин	Превращение за 60 мин
Эталонное соединение #1	9% бис 0% моно	10% бис 0% моно	22% бис 29% моно
SPC-TB-0002	17% бис 0% моно	11% бис 0% моно	10% бис 0% моно
SPC-TB-0001	15% бис 0% моно	28% бис 0% моно	21% бис 0% моно
SPC-TB-0003	29% бис 9% моно	77% бис 10% моно	-
SPC-TB-0007	24% бис 47% моно	22% бис 66% моно	50% бис 37% моно

Результаты (условия реакции: тестируемый раствор 2+1% Эмульгин; 0,02M, 30°C)

Тестируемое соединение	Превращение за 30 мин	Превращение за 60 мин
Эталонное соединение #1	30% бис 30% моно	56% бис 9% моно
SPC-TB-0007	26% бис 26% моно	44% бис 10% моно
SPC-TB-0013	36% бис 10% моно	50% моно и бис*

* пики не разделены на ЖХ-МС

Результаты (условия реакции: тестируемый раствор 1 (pH=5,4) + 1% Эмульгин; 0,02M, 30°C)

Тестируемое соединение	Превращение за 30 мин	Превращение за 60 мин
Эталонное соединение #1	50% бис	60% бис

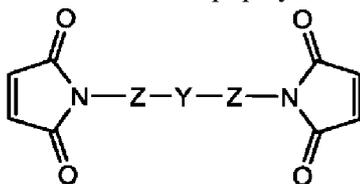
	0% моно	0% моно
SPC-TB-0007	53% бис 20% моно	67% бис 9% моно
SPC-TB-0013	67% бис 16% моно	66% бис 15% моно

Результаты (условия реакции: тестируемый раствор 1 (рН=5,4) + 2,5% Эмульгин;
0,02М, 30°C)

Тестируемый субстрат	Превращение за 30 мин	Превращение за 60 мин	Превращение за 5 ч
Эталонное соединение #1	97% бис	88% бис	82% бис
Активный агент Олаплекс=эталонное соединение #2	4% бис	7% бис	18% бис
SPC-TB-0007	79% бис	79% бис	73% бис
SPC-TB-0013	57% бис	57% бис	46% бис

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы I или его фармацевтически приемлемая соль



I

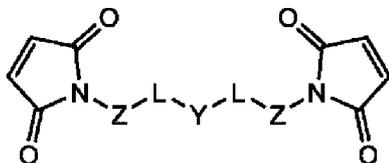
Y представляет собой C₃₋₁₁ циклоалкил,

Z представляет собой прямой или разветвленный C₁₋₁₄ алкил, где одна или несколько CH₂ групп независимо могут быть замещены -(CH₂-O-CH₂)-, -(CH₂-CH₂-O)-, -(O-CH₂-CH₂)-, C=O, -O-, -NH- и -NR-, где R представляет собой линейный или разветвленный C₁₋₆ алкил.

2. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, где Y представляет собой C₃₋₁₁ бициклоалкил, такой как C₄₋₁₁ мостиковый бициклоалкил.

3. Соединение по пп. 1 или 2 или его фармацевтически приемлемая соль, где Z представляет собой прямой или разветвленный C₁₋₁₄ алкил, где одна или несколько CH₂ групп независимо замещены -(CH₂-O-CH₂)-, -(CH₂-CH₂-O)-, -(O-CH₂-CH₂)-, C=O, -O-, -NH- и -NR-, где R представляет собой линейный или разветвленный C₁₋₆ алкил.

4. Соединение по п. 1, имеющее формулу II или его фармацевтически приемлемая соль



II

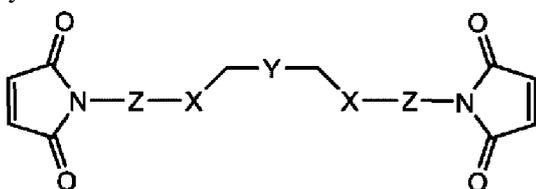
Y представляет собой C₃₋₁₁ циклоалкил,

L выбран из CH₂ и C=O,

Z представляет собой прямой или разветвленный C₁₋₁₃ алкил, где одна или несколько CH₂ групп независимо могут быть замещены -(CH₂-O-CH₂)-, -(CH₂-CH₂-O)-, -(O-CH₂-CH₂)-, -O-, -NH-, и -NR-, где R представляет собой линейный или разветвленный C₁₋₆ алкил.

5. Соединение по п. 4 или его фармацевтически приемлемая соль, где Y представляет собой C₃₋₁₁ бициклоалкил, такой как C₄₋₁₁ мостиковый бициклоалкил.

6. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, имеющее формулу III



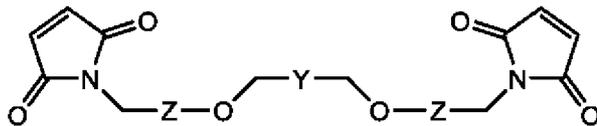
III

Y представляет собой C₄₋₁₁ бициклоалкил,

X выбран из O, NH и NR, где R представляет собой линейный или разветвленный C₁₋₆ алкил,

Z представляет собой прямой или разветвленный C₁₋₁₂ алкил, где одна или несколько CH₂ групп независимо могут быть замещены -(CH₂-O-CH₂)-, -(CH₂-CH₂-O)-, -(O-CH₂-CH₂)-, -O-, -NH-, и -NR-, где R представляет собой разветвленный или линейный C₁₋₆ алкил.

7. Соединение по п. 1, имеющее формулу IV или его фармацевтически приемлемая соль

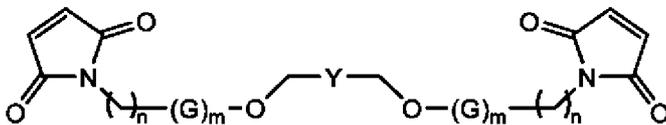


IV

Y представляет собой C₅₋₁₁ мостиковый бициклоалкил,

Z представляет собой прямой или разветвленный C₁₋₁₁ алкил, где одна или несколько CH₂ групп независимо могут быть замещены -(CH₂-O-CH₂)-, -(CH₂-CH₂-O)-, -(O-CH₂-CH₂)-, -O-, -NH-, и -NR-, где R представляет собой разветвленный или линейный C₁₋₆ алкил.

8. Соединение по п. 1, имеющее формулу V или его фармацевтически приемлемая соль



V

где

Y представляет собой C₅₋₁₁ мостиковый бициклоалкил,

G представляет собой -(CH₂-O-CH₂)-, -(CH₂-CH₂-O)-, -(O-CH₂-CH₂)-,

n равен 1-4, предпочтительно, 2 или 3, и

m равен 0-8, предпочтительно, 0-3.

9. Соединение по п. 8 или его фармацевтически приемлемая соль, где либо Y представляет собой бицикло[1.1.1]пентан, n равен 2 или 3, и m равен 0, 1, 2 или 3;

либо Y представляет собой бицикло[2.2.2]октан, n равен 3, и m равен 0.

10. Соединение по любому из предшествующих пунктов или его фармацевтически приемлемая соль, где Y выбран из бицикло[1.1.1]пентана, бицикло[2.1.1]гексана, бицикло[2.2.1]гептана, бицикло[3.1.1]гептана, бицикло[2.2.2]октана, бицикло[3.2.1]октана, предпочтительно, бицикло[1.1.1]пентана и бицикло[2.2.2]октана.

11. Косметические препараты, содержащие по меньшей мере одно соединение по любому из предшествующих пунктов или его фармацевтически приемлемую соль.

12. Косметические препараты по п. 11, дополнительно содержащие по меньшей мере одну косметическую добавку, выбранную из группы, состоящей из поверхностно-активных веществ, масляных компонентов, эмульгаторов, перламутровых восков, веществ, улучшающих консистенцию, загустителей, пережиривающих агентов, стабилизаторов, полимеров, силиконовых соединений, жиров, восков, лецитинов, фосфолипидов, факторов защиты от ультрафиолета, увлажнителей, биогенных агентов, антиоксидантов, дезодорантов, антиперспирантов, средств против перхоти, пленкообразователей, разбухающих агентов, репеллентов от насекомых, средств для автозагара, ингибиторов тирозина (депигментаторов), гидротропов, солюбилизаторов, консервантов, парфюмерных масел и красителей, а также их смесей.

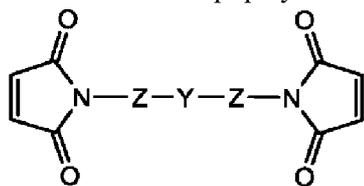
13. Косметические препараты по пп. 11 или 12, дополнительно содержащие носитель, предпочтительно, носитель, выбранный из воды, С(2-6)-спиртов, С(1-10)полиолов, а также масляных компонентов.

14. Применение соединений по любому из пп. 1-10 для производства косметических препаратов, предпочтительно средств по уходу за волосами.

15. Способ обработки кератиновых материалов, таких как волосы, включающий нанесение на кератиновые материалы соединения по любому из пп. 1-10 или косметического препарата по любому из пп. 11-13.

**ИЗМЕНЕННАЯ ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ,
ПРЕДЛОЖЕННАЯ ЗАЯВИТЕЛЕМ ДЛЯ РАССМОТРЕНИЯ**

1. Соединение формулы I или его фармацевтически приемлемая соль



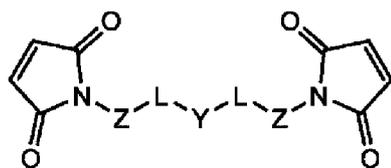
I

Y представляет собой C₃₋₁₁ циклоалкил,

Z представляет собой прямой или разветвленный C₁₋₁₄ алкил, где одна или несколько CH₂ групп независимо замещены -(CH₂-O-CH₂)-, -(CH₂-CH₂-O)-, -(O-CH₂-CH₂)-, -NH- или -NR-, где R представляет собой линейный или разветвленный C₁₋₆ алкил.

2. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, где Y представляет собой C₃₋₁₁ бициклоалкил, такой как C₄₋₁₁ мостиковый бициклоалкил.

3. Соединение по п. 1, имеющее формулу II или его фармацевтически приемлемая соль



II

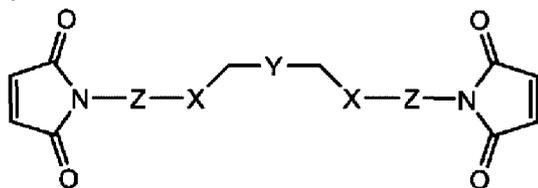
Y представляет собой C₃₋₁₁ циклоалкил,

L представляет собой CH₂,

Z представляет собой прямой или разветвленный C₁₋₁₃ алкил, где одна или несколько CH₂ групп независимо замещены -(CH₂-O-CH₂)-, -(CH₂-CH₂-O)-, -(O-CH₂-CH₂)-, -O-, -NH-, и -NR-, где R представляет собой линейный или разветвленный C₁₋₆ алкил.

4. Соединение по п. 3 или его фармацевтически приемлемая соль, где Y представляет собой C₃₋₁₁ бициклоалкил, такой как C₄₋₁₁ мостиковый бициклоалкил.

5. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, имеющее формулу III



III

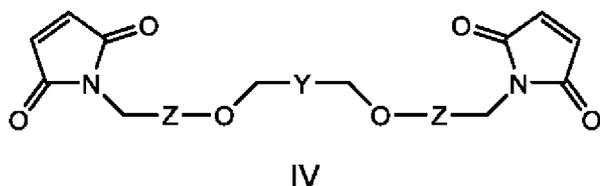
Y представляет собой C₄₋₁₁ бициклоалкил,

X выбран из O, NH и NR, где R представляет собой линейный или разветвленный C₁₋₆ алкил,

Z представляет собой прямой или разветвленный C₁₋₁₂ алкил, где одна или несколько CH₂ групп независимо могут быть замещены -(CH₂-O-CH₂)-, -(CH₂-CH₂-O)-, -

(O-CH₂-CH₂)-, -O-, -NH-, и -NR-, где R представляет собой разветвленный или линейный C₁₋₆ алкил.

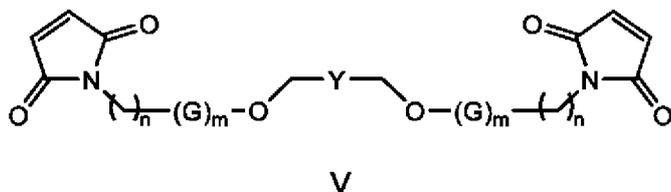
6. Соединение по п. 1, имеющее формулу IV или его фармацевтически приемлемая соль



Y представляет собой C₅₋₁₁ мостиковый бициклоалкил,

Z представляет собой прямой или разветвленный C₁₋₁₁ алкил, где одна или несколько CH₂ групп независимо могут быть замещены -(CH₂-O-CH₂)-, -(CH₂-CH₂-O)-, -(O-CH₂-CH₂)-, -O-, -NH-, и -NR-, где R представляет собой разветвленный или линейный C₁₋₆ алкил.

7. Соединение по п. 1, имеющее формулу V или его фармацевтически приемлемая соль



где

Y представляет собой C₅₋₁₁ мостиковый бициклоалкил,

G представляет собой -(CH₂-O-CH₂)-, -(CH₂-CH₂-O)-, -(O-CH₂-CH₂)-,

n равен 1-4, предпочтительно, 2 или 3, и

m равен 0-8, предпочтительно, 0-3.

8. Соединение по п. 7 или его фармацевтически приемлемая соль, где либо Y представляет собой бицикло[1.1.1]пентан, n равен 2 или 3, и m равен 0, 1, 2 или 3;

либо Y представляет собой бицикло[2.2.2]октан, n равен 3, и m равен 0.

9. Соединение по любому из предшествующих пунктов или его фармацевтически приемлемая соль, где Y выбран из бицикло[1.1.1]пентана, бицикло[2.1.1]гексана, бицикло[2.2.1]гептана, бицикло[3.1.1]гептана, бицикло[2.2.2]октана, бицикло[3.2.1]октана, предпочтительно, бицикло[1.1.1]пентана и бицикло[2.2.2]октана.

10. Косметические препараты, содержащие по меньшей мере одно соединение по любому из предшествующих пунктов или его фармацевтически приемлемую соль.

11. Косметические препараты по п. 10, дополнительно содержащие по меньшей мере одну косметическую добавку, выбранную из группы, состоящей из поверхностно-активных веществ, масляных компонентов, эмульгаторов, перламутровых восков, веществ, улучшающих консистенцию, загустителей, пережиривающих агентов, стабилизаторов, полимеров, силиконовых соединений, жиров, восков, лецитинов,

фосфолипидов, факторов защиты от ультрафиолета, увлажнителей, биогенных агентов, антиоксидантов, дезодорантов, антиперспирантов, средств против перхоти, пленкообразователей, разбухающих агентов, репеллентов от насекомых, средств для автозагара, ингибиторов тирозина (депигментаторов), гидротропов, солюбилизаторов, консервантов, парфюмерных масел и красителей, а также их смесей.

12. Косметические препараты по пп. 10 или 11, дополнительно содержащие носитель, предпочтительно, носитель, выбранный из воды, С(2-6)-спиртов, С(1-10)полиолов, а также масляных компонентов.

13. Применение соединений по любому из пп.1-9 для производства косметических препаратов, предпочтительно средств по уходу за волосами.

14. Способ обработки кератиновых материалов, таких как волосы, включающий нанесение на кератиновые материалы соединения по любому из пп. 1-9 или косметического препарата по любому из пп. 10-12.