



(51) МПК

C07D 249/16 (2006.01)*C07D 249/18* (2006.01)*A61K 31/41* (2006.01)*A61P 9/00* (2006.01)*A61P 35/00* (2006.01)

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21), (22) Заявка: 2007125655/04, 05.12.2005

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
05.12.2005(30) Конвенционный приоритет:
09.12.2004 US 60/634,785

(43) Дата публикации заявки: 20.01.2009

(45) Опубликовано: 20.07.2010 Бюл. № 20

(56) Список документов, цитированных в отчете о
поиске: US 6380225 B1, 30.04.2002. RU 2141958 C2,
27.11.1999.(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную
фазу: 09.07.2007(86) Заявка РСТ:
US 2005/043859 (05.12.2005)(87) Публикация РСТ:
WO 2006/062876 (15.06.2006)

Адрес для переписки:
129090, Москва, ул. Б.Спасская, 25, стр.3,
ООО "Юридическая фирма Городисский и
Партнеры", пат.пов. Е.Е.Назиной

(72) Автор(ы):

ГРИНЛИ Марк Л. (US),
МЭН Дунфан (US),
СПЕРБЕК Доналд М. (US),
УИЛДОНДЖЕР Кеннет Дж. (US)

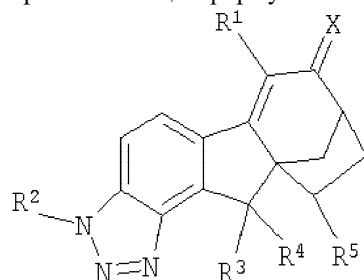
(73) Патентообладатель(и):

МЕРК ШАРП ЭНД ДОМЭ КОРП. (US)

(54) МОДУЛЯТОРЫ РЕЦЕПТОРА ЭСТРОГЕНА

(57) Реферат:

Описываются новые производные 1,2,3-
триазола общей формулы:



где X обозначает О или N-OH;

R¹ - водород, фтор, хлор, бром, фенил или
C₁₋₄-алкил, незамещенный или замещенный 1-3

раза фтором, хлором и бромом;

R² - R⁵ - водород;

их фармацевтически приемлемые соли или
стереоизомеры и фармацевтическая
композиция, их содержащая. Новые соединения
могут быть использованы в качестве
селективного модулятора рецепторов
эстрогена для лечения или профилактики
различных состояний, связанных с функцией
эстрогена, включая потерю костной массы,
переломы кости, остеопороз, метастатическое
заболевание костей, болезнь Педжета,
периодонтальное заболевание и др. 3 н. и 2 з.п.
ф-лы.



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY,
PATENTS AND TRADEMARKS

(51) Int. Cl.

C07D 249/16 (2006.01)*C07D 249/18* (2006.01)*A61K 31/41* (2006.01)*A61P 9/00* (2006.01)*A61P 35/00* (2006.01)**(12) ABSTRACT OF INVENTION**(21), (22) Application: **2007125655/04, 05.12.2005**(24) Effective date for property rights:
05.12.2005(30) Priority:
09.12.2004 US 60/634,785(43) Application published: **20.01.2009**(45) Date of publication: **20.07.2010 Bull. 20**(85) Commencement of national phase: **09.07.2007**(86) PCT application:
US 2005/043859 (05.12.2005)(87) PCT publication:
WO 2006/062876 (15.06.2006)

Mail address:
**129090, Moskva, ul. B.Spasskaja, 25, str.3, OOO
"Juridicheskaja firma Gorodisskij i Partnery",
pat.pov. E.E.Nazinoj**

(72) Inventor(s):

GRINLI Mark L. (US),**MEhN Dunfan (US),****SPERBEK Donald M. (US),****UILDONDZhER Kennet Dzh. (US)**

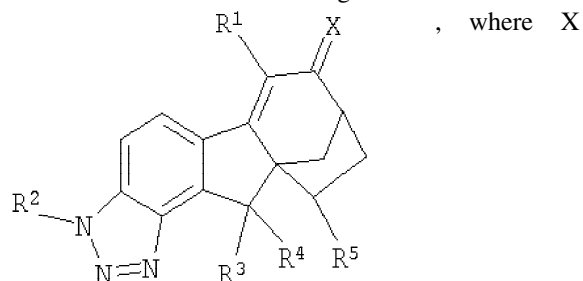
(73) Proprietor(s):

MERK ShARP EhND DOMEh KORP. (US)**(54) OESTROGEN RECEPTOR MODULATORS**

(57) Abstract:

FIELD: chemistry.

SUBSTANCE: invention describes novel 1,2,3-triazole derivatives of general formula:

denotes O or N-OH; R¹ is hydrogen, fluorine,

chlorine, bromine, phenyl or C₁₋₄-alkyl, unsubstituted or substituted 1-3 times with fluorine, chlorine and bromine; R² - R⁵ hydrogen; pharmaceutically acceptable salts and stereoisomers thereof and a pharmaceutical composition containing the said compounds.

EFFECT: obtaining compounds which can be used as oestrogen receptor selective modulators for treating or preventing different conditions related to oestrogen function, including: bone loss, bone fracture, osteoporosis, metastatic bone disease, Piaget's disease, periodontal disease etc.

5 cl, 7 ex

ПРЕДПОСЫЛКИ К СОЗДАНИЮ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Природные и синтетические эстрогены имеют широкую терапевтическую пригодность, включая облегчение симптомов при менопаузе, лечение угрей, лечение дисменореи и дисфункций маточных кровотечений, лечение остеопороза, лечение гирсутизма, лечение рака предстательной железы, лечение приливов жара и профилактику сердечно-сосудистых заболеваний. Поскольку эстроген очень терапевтически ценен, существует большой интерес в обнаружении соединений, которые имитируют эстрогеноподобное поведение в эстрогенчувствительных тканях.

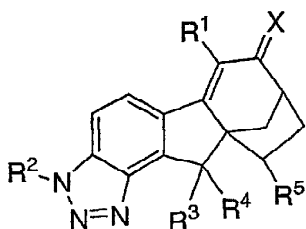
Обнаружено, что рецептор эстрогена имеет две формы: ER α и ER β . Лиганды по-разному связываются с этими двумя формами, и каждая форма имеет различную тканевую специфичность к связывающим лигандам. Таким образом, возможно получить соединения, которые являются селективными в отношении ER α или ER β и поэтому придают тканевую специфичность конкретному лиганду.

В уровне техники известна потребность в соединениях, которые могут производить те же самые положительные реакции в рамках эстрогензамещающей терапии без негативных побочных эффектов. Также необходимы подобные эстрогену соединения, которые оказывают избирательные действия на различные ткани организма.

Соединения по настоящему изобретению представляют собой лиганды для рецепторов эстрогена и также могут быть полезными для лечения или профилактики различных состояний, связанных с функциями эстрогена, включая потерю костной массы, переломы кости, остеопороз, метастатическое заболевание костей, болезнь Педжета, периодонтальное заболевание, дегенерацию хряща, эндометриоз, фиброзное заболевание матки, приливы жара, увеличенные уровни холестерина ЛПНП, сердечно-сосудистые заболевания, нарушение когнитивной функции, возрастное умеренное когнитивное нарушение, церебральные дегенеративные нарушения, рестеноз, гинекомастию, пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов, ожирение, недержание мочи, тревожность, депрессию, являющуюся следствием дефицита эстрогена, воспаления, воспалительное заболевание кишечника, синдром раздраженного кишечника, половую дисфункцию, гипертензию, дегенерацию сетчатки и рак, в частности, груди, матки и предстательной железы.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

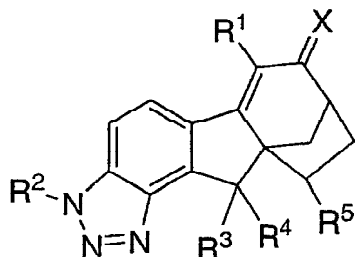
Настоящее изобретение относится к соединению и фармацевтическим композициям, пригодным для лечения или профилактики различных состояний, связанных с функциями эстрогена. Один вариант осуществления настоящего изобретения иллюстрируется лечением или профилактикой связанного с эстрогеном нарушения с использованием соединения следующей формулы и его фармацевтически приемлемых солей и стереоизомеров:



ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящее изобретение относится к соединению и фармацевтическим композициям, пригодным для лечения или профилактики различных состояний, связанных с функциями эстрогена. Один вариант осуществления настоящего изобретения

иллюстрируется соединением следующей формулы и его фармацевтически приемлемыми солями и стереоизомерами:



в которой X обозначает O, N-OR^a, N-NR^aR^b или C₁₋₆-алкилиден, причем указанный алкилиден может быть замещен группами гидрокси, amino, O(C₁₋₄-алкил), NH(C₁₋₄-алкил) или N(C₁₋₄-алкил)₂;

R¹ обозначает водород, фтор, хлор, бром, йод, C₁₋₄-алкил, C₂₋₄-алкенил, C₂₋₄-алкинил, C₃₋₆-циклоалкил, арил или гетероарил, причем указанный алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, арил и гетероарил могут быть замещены 1, 2 или 3 группами, выбранными из группы, состоящей из фтора, хлора, брома, йода, циано и OR^a;

R² обозначает водород, (C=O)R^a, (C=O)OR^a или SO₂R^a;

R³ обозначает водород, фтор, хлор, бром или гидрокси;

R⁴ обозначает водород, фтор, хлор, бром или гидрокси;

или R³ и R⁴, вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют карбонил;

R⁵ обозначает водород, фтор, хлор или C₁₋₅-алкил, причем указанный алкил может быть замещен хлором, бромом, йодом, OR^a или 1-5 атомами фтора;

R⁶ выбран из группы, состоящей из водорода, C₁₋₄-алкила и фенила, причем указанный алкил и фенил могут быть замещены гидрокси, amino, группами O(C₁₋₄-алкил), NH(C₁₋₄-алкил) или N(C₁₋₄-алкил)₂, хлором, бромом или 1-5 атомами фтора, и когда присутствуют два или более R^a, они выбраны независимо;

или фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер.

В одном варианте осуществления X обозначает O или N-OR^a. В субварианте осуществления X обозначает O или N-OH. В другом субварианте осуществления X обозначает O.

В одном варианте осуществления R¹ обозначает водород, фтор, хлор, бром, или C₁₋₄-алкил, причем указанный алкил может быть замещен 1, 2 или 3 группами, выбранными из группы, состоящей из фтора, хлора или брома.

В одном варианте осуществления R² обозначает водород.

В одном варианте осуществления R³ обозначает водород.

В одном варианте осуществления R⁴ обозначает водород.

В одном варианте осуществления R⁵ обозначает водород.

Неограничивающие примеры настоящего изобретения включают, но не ограничены ими:

6-(трифторметил)-3,9,10,11-тетрагидро-8,10а-метанциклогепта[1,2]индено[4,5-d][1,2,3]триазол-7(8H)-он;

6-хлор-3,9,10,11-тетрагидро-8,10а-метанциклогепта[1,2]индено[4,5-d][1,2,3]триазол-7(8H)-он;

6-бром-3,9,10,11-тетрагидро-8,10а-метанциклогепта[1,2]индено[4,5-d][1,2,3]
 триазол-7(8Н)-он;

6-фенил-3,9,10,11-тетрагидро-8,10а-метанциклогепта[1,2]индено[4,5-d][1,2,3]
 триазол-7(8Н)-он;

5 6-хлор-3,9,10,11-тетрагидро-8,10а-метанциклогепта[1,2]индено[4,5-d][1,2,3]
 триазол-7(8Н)-он оксим;

6-(трифторметил)-3,9,10,11-тетрагидро-8,10а-метанциклогепта[1,2]индено[4,5-d]
 [1,2,3]триазол-7(8Н)-он оксим;

10 6-фенил-3,9,10,11-тетрагидро-8,10а-метанциклогепта[1,2]индено[4,5-d][1,2,3]
 триазол-7(8Н)-он оксим;

(8R,10aS)-6-(трифторметил)-3,9,10,11-тетрагидро-8,10а-метанциклогепта[1,2]
 индено [4,5-d][1,2,3]триазол-7(8Н)-он;

15 (8R,10aS)-6-хлор-3,9,10,11-тетрагидро-8,10а-метанциклогепта[1,2]индено[4,5-d][1,2,3]
 триазол-7(8Н)-он;

(8R,10aS)-6-бром-3,9,10,11-тетрагидро-8,10а-метанциклогепта[1,2]индено[4,5-d][1,2,3]
 триазол-7(8Н)-он;

20 (8R,10aS)-6-фенил-3,9,10,11-тетрагидро-8,10а-метанциклогепта[1,2]индено[4,5-d]
 [1,2,3]триазол-7(8Н)-он;

(8R,10aS)-6-хлор-3,9,10,11-тетрагидро-8,10а-метанциклогепта[1,2]индено[4,5-d][1,2,3]
 триазол-7(8Н)-он оксим;

(8R,10aS)-6-(трифторметил)-3,9,10,11-тетрагидро-8,10а-метанциклогепта[1,2]
 индено[4,5-d][1,2,3]триазол-7(8Н)-он оксим;

25 (8R,10aS)-6-фенил-3,9,10,11-тетрагидро-8,10а-метанциклогепта[1,2]индено[4,5-d]
 [1,2,3]триазол-7(8Н)-он оксим;

и их фармацевтически приемлемые соли и стереоизомеры.

Также в рамки настоящего изобретения входит фармацевтическая композиция,
 30 которая состоит из соединения, описанного выше, и фармацевтически приемлемого
 носителя. Изобретение также охватывает фармацевтическую композицию, которая
 состоит из фармацевтически приемлемого носителя и любого из соединений,
 специфически раскрытых в настоящей заявке. Настоящее изобретение также относится
 к способам получения фармацевтических композиций согласно настоящему
 35 изобретению. Настоящее изобретение также относится к способам и промежуточным
 продуктам, пригодным для получения соединений и фармацевтических композиций
 согласно настоящему изобретению. Эти и другие аспекты изобретения будут очевидны
 при чтении настоящего описания.

40 Применимость

Соединения по настоящему изобретению представляют собой селективные
 модуляторы рецепторов эстрогена и поэтому пригодны для лечения или
 профилактики различных заболеваний и состояний, связанных с функциями рецептора
 эстрогена у млекопитающих, предпочтительно человека.

45 Соединения по настоящему изобретению имеют преимущества перед подобными
 соединениями, известными из уровня техники, в том, что они представляют более
 выгодный метаболический профиль. Метаболизм лекарственного средства может
 наблюдаться *in vitro* в тестах на микросомы печени человека, см., например, Regina W.
 50 Wang, "Validation of (-)-N-3-benzyl-phenobarbital as a selective inhibitor of CYP2C19 in human
 liver microsomes," DMD 32:584-586,2004. Кроме того, соединения по настоящему
 изобретению имеют преимущества перед подобными соединениями, известными из
 уровня техники, в том, что они показывают более мощный агонистический эффект в

отношении ER β in vivo, что может быть измерено уровнем индукции гена триптофан-гидроксилазы (см. Международную Публикацию WO2004027031 на имя Merck and Co., Inc.).

Различные заболевания и состояния, связанные с функциями рецептора эстрогена, включают, но не ограничены ими, потерю костной массы, переломы кости, остеопороз, метастатическое заболевание костей, болезнь Педжета, периодонтальное заболевание, дегенерацию хряща, эндометриоз, фиброзное заболевание матки, приливы жара, увеличение уровня холестерина ЛПНП, сердечно-сосудистые заболевания, нарушение когнитивной функции, возрастное умеренное когнитивное нарушение, церебральное дегенеративное нарушение, рестеноз, гинекомастию, пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов, ожирение, недержание мочи, тревожность, депрессию, являющуюся следствием дефицита эстрогена, перименопаузальную депрессию, послеродовую депрессию, предменструальный синдром, маниакальную депрессию, тревожность, деменцию, обсессивно-компульсивное поведение, нарушение, связанное с дефицитом внимания, нарушения сна, раздражительность, импульсивность, нарушения самоконтроля, рассеянный склероз и Болезнь Паркинсона, воспаление, воспалительное заболевание кишечника, синдром раздраженного кишечника, половую дисфункцию, гипертензию, дегенерацию сетчатки и рак, в частности, груди, матки и предстательной железы. При лечении таких состояний с использованием заявленных соединений, необходимое терапевтическое количество варьирует в зависимости от конкретного заболевания и легко устанавливается специалистом. Хотя и лечение, и профилактика входят в рамки изобретения, лечение этих состояний представляет собой предпочтительное применение.

Настоящее изобретение также относится к способам выявления эффекта, модулирующего рецептор эстрогена, у млекопитающего с использованием соединений и фармацевтических композиций согласно настоящему изобретению.

Настоящее изобретение также относится к способам выявления эффекта, являющегося антагонистическим по отношению к рецептору эстрогена, у млекопитающего с использованием соединений и фармацевтических композиций согласно настоящему изобретению. Эффект, антагонистический по отношению к рецептору эстрогена, может быть ER α -антагонистический эффект, ER β -антагонистический эффект или смешанный ER α - и ER β -антагонистический эффект.

Настоящее изобретение также относится к способам выявления эффекта, являющегося агонистическим по отношению к рецептору эстрогена, у млекопитающего с использованием соединений и фармацевтических композиций согласно настоящему изобретению. Эффект, агонистический по отношению к рецептору эстрогена, может быть ER α -агонистический эффект, ER β -агонистический эффект или смешанный ER α - и ER β -агонистический эффект. Предпочтительный способ настоящего изобретения представляет собой способ выявления ER β -агонистического эффекта.

Настоящее изобретение также относится к способам лечения или профилактики нарушений, связанных с функциями эстрогена, потери костной массы, переломов кости, остеопороза, метастатического заболевания кости, болезни Педжета, периодонтального заболевания, дегенерации хряща, эндометриоза, фиброзного заболевания матки, приливов жара, увеличенных уровней холестерина ЛПНП, сердечно-сосудистых заболеваний, нарушения когнитивной функции, возрастного умеренного когнитивного нарушения, церебральных дегенеративных нарушений,

рестеноза, гинекомастии, пролиферации гладкомышечных клеток сосудов, ожирения, недержания мочи, тревожности, депрессии, являющейся следствием дефицита эстрогена, воспаления, воспалительного заболевания кишечника, синдрома раздраженного кишечника, половой дисфункции, гипертензии, дегенерации сетчатки и
 5 рака, в частности, груди, матки и предстательной железы, у млекопитающего с использованием соединений и фармацевтических композиций согласно настоящему изобретению. Примером изобретения является способ лечения или профилактики депрессии. Примером изобретения является способ лечения или профилактики
 10 тревожности. Примером изобретения является способ лечения или профилактики приливов жара. Примером изобретения является способ лечения или профилактики рака. Примером изобретения является способ лечения или профилактики сердечно-сосудистых заболеваний.

Вариант осуществления изобретения представляет собой способ лечения или
 15 профилактики рака, особенно груди, матки или предстательной железы, у млекопитающего с использованием соединений и фармацевтических композиций согласно настоящему изобретению. Пригодность SERM для лечения рака груди, матки или предстательной железы известна из литературы, см. T.J. Powles, "Breast cancer prevention," *Oncologist* 2002; 7(1):60-4; Park, W.C. and Jordan, V.C., "Selective estrogen receptor modulators (SERMS) and their roles in breast cancer prevention." *Trends MoI Med.* 2002 Feb;8(2):82-8; Wolff, A.C. *et al.*, "Use of SERMs for the adjuvant therapy of early-stage breast cancer," *Ann N Y Acad Sci.* 2001 Dec; 949:80-S; Hou, Y.F. *et al.*, "ERbeta exerts multiple stimulative effects on human breast carcinoma cells," *Oncogene* 2004 Jul 29;23(34):5799-806;
 20 Steiner, M.S. *et al.*, "Selective estrogen receptor modulators for the chemoprevention of prostate cancer," *Urology* 2001 Apr; 57(4 Suppl 1):68-72; Lai, J.S. *et al.*, "Metastases of prostate cancer express estrogen receptor beta," *Urology* 2004 Oct; 64(4):814-20.

Другой вариант осуществления изобретения представляет собой способ лечения или
 30 профилактики метастатического заболевания кости у млекопитающего путем введения млекопитающему терапевтически эффективного количества любого из соединений или фармацевтических композиций, описанных выше. Пригодность SERMS в лечении метастатического заболевания кости известна из литературы, см. Campisi, C. *et al.*, "Complete resolution of breast cancer bone metastasis through the use of beta-interferon and tamoxifen," *Eur J Gynaecol Oncol* 1993; 14(6):479-83.
 35

Другой вариант осуществления изобретения представляет собой способ лечения или профилактики гинекомастии у млекопитающего путем введения млекопитающему
 40 терапевтически эффективного количества любого из соединений или фармацевтических композиций, описанных выше. Пригодность SERMS для лечения гинекомастии известна из литературы, см. Ribeiro, G. and Swindell R., "Adjuvant tamoxifen for male breast cancer." *Br J Cancer* 1992;65:252-254; Donegan, W., "Cancer of the Male Breast," *JGSM Vol. 3, Issue 4, 2000.*

Другой вариант осуществления изобретения представляет собой способ лечения или
 45 профилактики постменопаузального остеопороза, глюкокортикоидного остеопороза, гиперкальциемии злокачественного развития, потери костной массы и переломов кости у млекопитающего путем введения млекопитающему терапевтически эффективного количества любого из соединений или фармацевтических композиций, описанных выше. Полезность SERM для лечения или профилактики остеопороза,
 50 гиперкальциемии злокачественного развития, потери костной массы или переломов кости известна из литературы, см. Jordan, V.C. *et al.*, "Selective estrogen receptor modulation and reduction in risk of breast cancer, osteoporosis and coronary heart disease,"

Natl Cancer Inst 2001 Oct; 93(19): 1449-57; Bjamason, NH *et al.*, "Six and twelve month changes in bone turnover are related to reduction in vertebral fracture risk during 3 years of raloxifene treatment in postmenopausal osteoporosis," Osteoporosis Int 2001; 12(11):922-3; Fentiman I.S., "Tamoxifen protects against steroid-induced bone loss," Eur J Cancer 28:684-685 (1992); Rodan, G.A. *et al.*, "Therapeutic Approaches to Bone Diseases," Science Vol 289,1 Sept. 2000.

Другой вариант осуществления изобретения представляет собой способ лечения или профилактики периодонтального заболевания или выпадения зубов у млекопитающего путем введения млекопитающему терапевтически эффективного количества любого из соединений или фармацевтических композиций, описанных выше. Использование SERM для лечения периодонтального заболевания или выпадения зубов у млекопитающего известно из литературы, см. Rodan, G.A. *et al.*, "Therapeutic Approaches to Bone Diseases," Science Vol 289,1 Sept. 2000 pp. 1508-14.

Другой вариант осуществления изобретения представляет собой способ лечения или профилактики болезни Педжета у млекопитающего путем введения млекопитающему терапевтически эффективного количества любого из соединений или фармацевтических композиций, описанных выше. Использование SERM для лечения болезни Педжета у млекопитающего известно из литературы, см. Rodan, G. A. *et al.*, "Therapeutic Approaches to Bone Diseases," Science Vol 289, 1 Sept. 2000 pp. 1508-14.

Другой вариант осуществления изобретения представляет собой способ лечения или профилактики фиброзного заболевания матки у млекопитающего путем введения млекопитающему терапевтически эффективного количества любого из соединений или фармацевтических композиций, описанных выше. Использование SERM для лечения фиброзных опухолей матки, или лейомиом матки, известно из литературы, см. Palomba, S., *et al.*, "Effects of raloxifene treatment on uterine leiomyomas in postmenopausal women," Fertil Steril. 2001 Jul; 76(1):38-43.

Другой вариант осуществления изобретения представляет собой способ лечения или профилактики ожирения у млекопитающего путем введения млекопитающему терапевтически эффективного количества любого из соединений или фармацевтических композиций, описанных выше. Использование SERM для лечения ожирения известно из литературы, см. Picard, F. *et al.*, "Effects of the estrogen antagonist EM-652.HC1 on energy balance and lipid metabolism in ovariectomized rats," Int J Obes Relat Metab Disord. 2000 Jul; 24(7):830-40.

Другой вариант осуществления изобретения представляет собой способ лечения или профилактики дегенерации хряща, ревматоидного артрита или остеоартрита у млекопитающего путем введения млекопитающему терапевтически эффективного количества любого из соединений или фармацевтических композиций, описанных выше. Использование SERM для лечения дегенерации хряща, ревматоидного артрита или остеоартрита известно из литературы, см. Badger, A.M. *et al.*, "Idoxifene, a novel selective estrogen receptor modulator, is effective in a rat model of adjuvant-induced arthritis." J Pharmacol Exp Ther. 1999 Dec; 291(3): 1380-6.

Другой вариант осуществления изобретения представляет собой способ лечения или профилактики эндометриоза у млекопитающего путем введения млекопитающему терапевтически эффективного количества любого из соединений или фармацевтических композиций, описанных выше. Использование SERM для лечения эндометриоза известно в уровне техники, см. Steven R. Goldstein, "The Effect of SERMs on the Endometrium," Annals of the New York Academy of Sciences 949:237-242 (2001).

Другой вариант осуществления изобретения представляет собой способ лечения или

профилактики недержания мочи у млекопитающего путем введения млекопитающему терапевтически эффективного количества любого из соединений или фармацевтических композиций, описанных выше. Использование SERM для лечения недержания мочи известно в уровне техники, см. Goldstein, S.R., "Raloxifene effect on frequency of surgery for pelvic floor relaxation," Obstet Gynecol. 2001 Jul; 98(1):91-6.

Другой вариант осуществления изобретения представляет собой способ лечения или профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, рестеноза, понижения уровня холестерина ЛПНП и ингибирования пролиферации гладкомышечных клеток сосудов у млекопитающего путем введения млекопитающему терапевтически эффективного количества любого из соединений или фармацевтических композиций, описанных выше. Эстроген, по-видимому, оказывает эффект на биосинтез холестерина и состояние сердечно-сосудистой системы. Статистически, частота сердечно-сосудистых заболеваний примерно равна у женщин после менопаузы и у мужчин; однако у женщин в предклимактерический период сердечно-сосудистые заболевания встречаются намного реже, чем у мужчин. Поскольку женщины в период после менопаузы испытывают дефицит эстрогена, считается, что эстроген играет полезную роль в профилактике сердечно-сосудистых заболеваний. Механизм не вполне понятен, но наблюдения указывают, что эстроген может положительно регулировать рецепторы холестерина липидов низкой плотности (ЛПНП) в печени для удаления избытка холестерина. Полезность SERM в лечении или профилактике сердечно-сосудистых заболеваний, рестеноза, понижении уровня холестерина ЛПНП и ингибировании пролиферации гладкомышечных клеток сосудов известны в уровне техники, см. Nuttall, ME *et al.*, "Idoxifene: a novel selective estrogen receptor modulator prevents bone loss and lowers cholesterol levels in ovariectomized rats and decreases uterine weight in intact rats," Endocrinology 1998 Dec; 139(12):5224-34; Jordan, V.C. *et al.*, "Selective estrogen receptor modulation and reduction in risk of breast cancer, osteoporosis and coronary heart disease," Natl Cancer Inst 2001 Oct; 93(19): 1449-57; Guzzo JA., "Selective estrogen receptor modulators-a new age of estrogens in cardiovascular disease?," Clin Cardiol 2000 Jan; 23(1):15-7; Simoncini T, Genazzani AR., "Direct vascular effects of estrogens and selective estrogen receptor modulators," Curr Opin Obstet Gynecol 2000 Jun; 12(3): 181-7.

Другой вариант осуществления изобретения представляет собой способ лечения или профилактики нарушения когнитивной функции, возрастного умеренного когнитивного нарушения или церебральных дегенеративных нарушений у млекопитающего путем введения млекопитающему терапевтически эффективного количества любого из соединений или фармацевтических композиций, описанных выше. На моделях показано, что эстроген оказывает благоприятное воздействие на когнитивную функцию, такое как снятие тревожности и депрессии и лечение или профилактика Болезни Альцгеймера. Эстроген воздействует на центральную нервную систему, увеличивая холинергическое функционирование, экспрессию нейротрофина и рецептора нейротрофина. Эстроген также увеличивает глутаматэргическое проведение в синапсах, изменяет процессинг предшественника амилоидного белка и обеспечивает нейропротекцию. Таким образом, модуляторы рецептора эстрогена согласно настоящему изобретению, по-видимому, могут быть полезны для улучшения когнитивной функции или лечения возрастного умеренного когнитивного нарушения, нарушения дефицита внимания, нарушений сна, раздражительности, импульсивности, нарушений самоконтроля, рассеянного склероза и болезни Паркинсона. См. Sawada, H and Shimohama, S, "Estrogens and Parkinson disease: novel approach for neuroprotection," *Endocrine*. 2003 Jun; 21(1):77-9; McCullough LD, и Hum, PD, "Estrogen and ischemic

neuroprotection: an integrated view," *Trends Endocrinol Metab.* 2003 Jul; 14(5):228-35; которые тем самым полностью включены путем ссылки. Полезность SERM для профилактики нарушения когнитивной функции известна в уровне техники, см. Yaffe, K., K. Krueger, S. Sarkar, *et al.* 2001. Cognitive function in postmenopausal women treated with raloxifene. *N. Eng. J. Med.* 344:1207-1213.

Другой вариант осуществления изобретения представляет собой способ лечения или профилактики депрессии у млекопитающего путем введения млекопитающему терапевтически эффективного количества любого из соединений или фармацевтических композиций, описанных выше. Полезность эстрогенов для профилактики депрессии была описана в уровне техники, см. Carranza-Liram S., Valentino-Figueroa ML, "Estrogen therapy for depression in postmenopausal women." *Int J Gynaecol Obstet* 1999 Apr; 65(1):35-8. В частности, селективные агонисты бета-рецептора эстрогена (ER β) могли бы быть использованы в лечении тревожного или депрессивного заболевания, включая депрессию, перименопаузальную депрессию, послеродовую депрессию, предменструальный синдром, маниакальную депрессию, тревожность, деменцию и обсессивно-компульсивное поведение, в качестве единственного средства или в комбинации с другими средствами. Клинические исследования продемонстрировали эффективность природного эстрогена, 17 β -эстрадиола, для лечения различных форм депрессивного заболевания, см. Schmidt PJ, Nieman L, Danaceau MA, Tobin MB, Roca CA, Murphy JH, Rubinow DR. Estrogen replacement in perimenopause-related depression: a preliminary report. *Am J Obstet Gynecol* 183:414-20, 2000; и Soares CN, Almeida OP, Joffe H, Cohen LS. Efficacy of estradiol for the treatment of depressive disorders in perimenopausal women: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Arch Gen Psychiatry*, 58:537-8, 2001; которые включены путем ссылки. Bethea et al. (Lu NZ, Shlaes TA, Gundlach C, Dziennis SE, LyLe RE, Bethea CL. Ovarian steroid action on tryptophan hydroxylase protein and serotonin compared to localization of ovarian steroid receptors in midbrain of guinea pigs. *Endocrine* 11:257-67, 1999, который включен путем ссылки, предположил, что антидепрессивная активность эстрогена может быть опосредована через регулирование синтеза серотонина в серотонинсодержащих клетках, сконцентрированных в ядре дорсального шва.

Другой вариант осуществления изобретения представляет собой способ лечения или профилактики тревожности у млекопитающего путем введения млекопитающему терапевтически эффективного количества любого из соединений или фармацевтических композиций, описанных выше. Вклад рецепторов эстрогена в модулирование эмоциональных процессов, таких как тревожность, был описан в уровне техники, см. Rrezel, W., *et al.*, "Increased anxiety and synaptic plasticity in estrogen receptor beta-deficient mice." *Proc Natl Acad Sci USA* 2001 Oct 9; 98 (21): 12278-82.

Другой вариант осуществления изобретения представляет собой способ лечения или профилактики воспаления, воспалительного заболевания кишечника или синдрома раздраженного кишечника. Воспалительные заболевания кишечника, включая Болезнь Крона и язвенный колит, являются хроническими нарушениями, при которых кишечник воспаляется, часто вызывая повторяющиеся абдоминальные судороги и понос. Использование модуляторов рецептора эстрогена для лечения воспаления и воспалительного заболевания кишечника были описаны в уровне техники, см. Harris, H.A. *et al.*, "Evaluation of an Estrogen Receptor- β Agonist in Animal Models of Human Disease," *Endocrinology*, Vol. 144, No. 104241-4249.

Другой вариант осуществления изобретения представляет собой способ лечения или профилактики гипертензии. Сообщалось, что бета-рецептор эстрогена играет роль в

регуляции функции сосудов и кровяного давления, см. Zhu, *et al.*, "Abnormal Vascular Function and Hypertension in Mice Deficient in Estradiol Receptor β ", *Science*, Vol 295, Issue 5554, 505-508, 18 January 2002.

Другой вариант осуществления изобретения представляет собой способ лечения или профилактики половой дисфункции у мужчин или женщин. Использование модуляторов рецептора эстрогена для лечения половой дисфункции было описано в уровне техники, см. Baulieu, E. *et al.*, "Dehydroepiandrosterone (DHEA), DHEA sulfate, and aging: Contribution of the DHEAge Study to a sociobiomedical issue," *PNAS*, April 11, 2000, Vol. 97, No. 8, 4279-4282; Spark, Richard F., "Dehydroepiandrosterone: a springboard hormone for female sexuality," *Fertility and Sterility*, Vol. 77, No. 4, Suppl 4, April 2002, S19-25.

Другой вариант осуществления изобретения представляет собой способ лечения или профилактики дегенерации сетчатки. Показано, что эстроген оказывает благоприятное воздействие в отношении снижения риска развития осложненной и возрастной макулопатии, см. Snow, K.K., *et al.*, "Association between reproductive and hormonal factors and age-related maculopathy in postmenopausal women," *American Journal of Ophthalmology*, Vol. 134, Issue 6, December 2002, pp. 842-48.

Примером изобретения является применение любого из соединений, описанных выше, в получении лекарственного средства для лечения или профилактики потери костной массы, переломов кости, остеопороза, метастатических заболеваний кости, болезни Педжета, периодонтального заболевания, дегенерации хряща, эндометриоза, фиброзного заболевания матки, приливов жара, сердечно-сосудистых заболеваний, нарушения когнитивной функции, церебральных дегенеративных нарушений, рестеноза, гинекомастии, пролиферации гладкомышечных клеток сосудов, ожирения, недержания мочи, тревожности, депрессии, перименопаузальной депрессии, послеродовой депрессии, предменструального синдрома, маниакальной депрессии, тревожности, деменции, обсессивно-компульсивного поведения, нарушений, связанных с дефицитом внимания, нарушений сна, раздражительности, импульсивности, нарушений самоконтроля, рассеянного склероза и Болезни Паркинсона, воспаления, воспалительного заболевания кишечника, синдрома раздраженного кишечника, половой дисфункции, гипертензии, дегенерации сетчатки или эстрогензависимого рака у млекопитающего.

Соединения по изобретению могут вводиться млекопитающим, предпочтительно человеку, индивидуально или, предпочтительно, в комбинации с фармацевтически приемлемыми носителями или растворителями, в случае необходимости с известными адъювантами, такими как квасцы, в фармацевтической композиции, согласно стандартной фармацевтической практике. Соединения могут вводиться перорально или парентерально, включая внутривенный, внутримышечный, интраперитонеальный, подкожный, ректальный и топический пути введения.

В случае таблеток для перорального использования, носители, которые обычно используются, включают лактозу и кукурузный крахмал, и обычно добавляются лубриканты, такие как стеарат магния. Для перорального введения в форме капсулы пригодные растворители включают лактозу и высушенный кукурузный крахмал. Для перорального использования терапевтического соединения согласно изобретению выбранное соединение может вводиться, например, в форме таблеток или капсул, или как водный раствор или суспензия. Для перорального введения в форме таблетки или капсулы, активный компонент лекарственного средства может быть скомбинирован с пероральным, нетоксичным, фармацевтически приемлемым инертным носителем, таким как лактоза, крахмал, сахароза, глюкоза, метилцеллюлоза, стеарат магния,

дикальцийфосфат, сульфат кальция, маннит, сорбит и т.п.; для перорального приема в жидкой форме пероральные компоненты лекарственного средства могут быть скомбинированы с любым пероральным, нетоксичным, фармацевтически приемлемым инертным носителем, таким как этанол, глицерин, вода и т.п. Кроме того, когда
 5 желательно или необходимо, в смесь могут также быть включены подходящие связующие, лубриканты, дезинтеграторы и красители. Подходящие связующие включают крахмал, желатин, натуральный сахар, такой как глюкоза или бета-лактоза, кукурузные подсластители, натуральные и синтетические смолы, такие как
 10 гуммиарабик, трагакант или альгинат натрия, карбоксиметилцеллюлоза, полиэтиленгликоль, воски и т.п. Смазки, используемые в этих лекарственных формах, включают олеат натрия, стеарат натрия, натрий магния, бензоат натрия, ацетат натрия, хлорид натрия и т.п. Дезинтеграторы включают, без ограничения, крахмал, метилцеллюлозу, агар-агар, бентонит, ксантановую смолу и т.п. Когда водные
 15 суспензии требуются для перорального использования, активный ингредиент комбинируют с эмульгирующим и суспендирующим агентами. Если желательно, могут быть добавлены некоторые подсластители или вкусовые добавки. Для внутримышечного, интраперитонеального, подкожного и внутривенного
 20 использований обычно готовят стерильные растворы активного ингредиента, и pH растворов должен быть соответственно отрегулирован и буферизован. Для внутривенного использования следует контролировать общую концентрацию растворенных веществ, чтобы обеспечить изотоничность препарата.

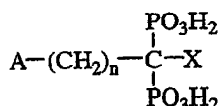
Соединения по настоящему изобретению могут также вводиться в форме
 25 липосомных систем доставки, таких как малые униламеллярные везикулы, большие униламеллярные везикулы и мультиламеллярные везикулы. Липосомы можно сформировать из различных фосфолипидов, таких как холестерин, стеариламин или фосфатидилхолин.

Соединения по настоящему изобретению могут также быть доставлены при
 30 помощи моноклональных антител в качестве индивидуальных носителей, к которым присоединены молекулы соединения. Соединения по настоящему изобретению могут также быть соединены с растворимыми полимерами в качестве нацеливаемых носителей лекарственных средств. Такие полимеры могут включать
 35 поливинилпирролидон, сополимер пирана, полигидроксипропилметакриламид-фенол, полигидрокси-этиласпартамид-фенол, или полиэтиленоксид-полилизин, замещенный остатками пальмитоила. Кроме того, соединения по настоящему изобретению могут быть присоединены к классу биоразлагаемых полимеров, пригодных для обеспечения
 40 контролируемого высвобождения лекарственного средства, например, полимолочной кислоте, полигликолевой кислоте, сополимерам полимолочной и полигликолевой кислоты, полиэпсилон капролактону, полигидроксимасляной кислоте, полиорто-эфирам, полиацеталам, полидигидропиранам, полицианакрилатам и сшитым или амфифильным блок-сополимерам гидрогелей.

Соединения по изобретению также могут быть использованы в комбинации с
 45 известными средствами, пригодными для лечения или профилактики потери костной массы, переломов кости, остеопороза, метастатического заболевания кости, болезни Педжета, периодонтального заболевания, дегенерации хряща, эндометриоза,
 50 фиброзного заболевания матки, приливов жара, увеличенных уровней холестерина ЛПНП, сердечно-сосудистых заболеваний, нарушения когнитивной функции, возрастного умеренного когнитивного нарушения, церебральных дегенеративных нарушений, рестеноза, гинекомастии, пролиферации гладкомышечных клеток сосудов,

ожирения, недержания мочи, тревожности, депрессии, являющейся следствием дефицита эстрогена, воспалений, воспалительного заболевания кишечника, синдрома раздраженного кишечника, половой дисфункции, гипертензии, дегенерации сетчатки и рака, в частности груди, матки и предстательной железы. Комбинации раскрытых соединений с другими средствами, пригодными для лечения или профилактики нарушений, раскрытых здесь, также входят в рамки изобретения. Специалисту понятно, какие комбинации средств могут быть использованы, на основании специфических характеристик препаратов и особенностей заболевания. Такие средства включают следующее: органический бисфосфонат; ингибитор катепсина К; эстроген или модулятор рецептора эстрогена; модулятор рецептора андрогена; ингибитор протонной АТФ-азы остеокласта; ингибитор HMG-CoA редуктазы; антагонист рецептора интегрина; анаболический агент остеобласта, такой как РТН; кальцитонин; Витамин D или синтетический аналог Витамина D; селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (SSRI); ингибитор ароматазы; и их фармацевтически приемлемые соли и смеси. Предпочтительная комбинация представляет собой комбинацию соединения согласно настоящему изобретению и органического бисфосфоната. Другая предпочтительная комбинация представляет собой комбинацию соединения согласно настоящему изобретению и ингибитора катепсина К. Другая предпочтительная комбинация представляет собой комбинацию соединения согласно настоящему изобретению и эстрогена. Другая предпочтительная комбинация представляет собой комбинацию соединения согласно настоящему изобретению и модулятора рецептора андрогена. Другая предпочтительная комбинация представляет собой комбинацию соединения согласно настоящему изобретению и анаболического агента остеобласта.

"Органический бисфосфонат" включает, но не ограничен ими, соединения химической формулы



в которой n обозначает целое число от 0 до 7 и в которой A и X независимо выбраны из группы, состоящий из H, OH, галогена, NH₂, SH, фенила, C₁₋₃₀-алкила, C₃₋₃₀ разветвленного или циклоалкила, бициклической кольцевой структуры, содержащей два или три N, C₁₋₃₀-замещенного алкила, C₁₋₁₀-алкила, замещенного NH₂, C₃₋₃₀-разветвленного или циклоалкила, замещенного NH₂, C₁₋₁₀-диалкила, замещенного NH₂, C₁₋₁₀-алкокси, C₁₋₁₀-алкила, замещенного тиогруппой, тиофенилом, галогенфенилтиогруппой, C₁₋₁₀-алкила, замещенного фенилом, пиридилем, фуранилом, пирролидинином, имидазолилом, имидазопиридином, и бензила, при том, что и A, и X не выбраны из H или OH, когда n=0; или A и X вместе с атомом или атомами углерода, к которым они присоединены, образуют C₃₋₁₀-кольцо.

В приведенной химической формуле алкильные группы могут быть прямыми, разветвленными или циклическими, если для химической формулы выбрано достаточно атомов. C₁₋₃₀-замещенный алкил может включать широкую разновидность заместителей, неограничивающие примеры которых включают выбранные из группы, состоящей из фенила, пиридила, фуранила, пирролидинила, имидазолила, NH₂, C₁₋₁₀-алкила или диалкила, замещенного NH₂, OH, SH, и C₁₋₁₀-алкокси.

Приведенная химическая формула также охватывает карбоциклический, ароматический комплекс и структуры с гетероатомами для заместителей А или Х, неограничивающие примеры которых включают нафтил, хинолил, изохинолил, адамантантил и хлорфенилтио.

Фармацевтически приемлемые соли и производные бисфосфонатов также могут быть использованы в рамках изобретения. Неограничивающие примеры солей включают выбранные из группы, состоящей из солей щелочного металла, щелочного металла, аммония и моно-, ди-, три- или тетра-С₁₋₃₀-алкилзамещенного аммония.

Предпочтительными солями являются соли, выбранные из группы, состоящей из солей натрия, калия, кальция, магния и аммония. Более предпочтительны соли натрия. Неограничивающие примеры производных включают выбранные из группы, состоящей из сложных эфиров, гидратов и амидов.

Следует отметить, что термины "бисфосфонат" и "бисфосфонаты", как они используются здесь применительно к терапевтическим средствам согласно настоящему изобретению, также охватывают дифосфонаты, бифосфоновые кислоты и дифосфоновые кислоты, а также соли и производные этих материалов. Использование определенной номенклатуры в обращении к бисфосфонату или бисфосфонатам не ограничивает диапазон настоящего изобретения, если не указано иное.

Неограничивающие примеры бисфосфонатов включают алендронат, цимадронат, клодронат, этидронат, ибандронат, инкадронат, минодронат, неридронат, олпадронат, памидронат, пиридронат, ризедронат, тилудронат и золендронат, и их фармацевтически приемлемые соли и сложные эфиры. Особенно предпочтительным бисфосфонатом является алендронат, особенно натриевые, калиевые, кальциевые, магниевые или аммониевые соли алендроновой кислоты. Примерами предпочтительного бисфосфоната являются натриевые соли алендроновой кислоты, особенно гидратированная натриевая соль алендроновой кислоты. Соль может быть гидратирована целым числом молей воды или не целым числом молей воды. Другим примером предпочтительного бисфосфоната является гидратированная натриевая соль алендроновой кислоты, особенно когда гидратированная соль представляет собой алендронат мононатрия тригидрат.

Точная доза органического бисфосфоната варьирует в зависимости от схемы введения, конкретного выбранного бисфосфоната, возраста, размера, пола и состояния млекопитающего или человека, природы и серьезности нарушения, подлежащего лечению, и других соответствующих медицинских и физических факторов. Для человека эффективная пероральная доза бисфосфоната обычно составляет от приблизительно 1,5 до приблизительно 6000 мкг/кг массы тела и предпочтительно от приблизительно 10 до приблизительно 2000 мкг/кг массы тела. В альтернативных режимах введения бисфосфонат может вводиться с промежутками, отличными от ежедневного введения, например один раз в неделю, два раза в неделю, каждые две недели и два раза в месяц. В режиме еженедельного введения алендронат мононатрия тригидрат вводят в дозах 35 мг/неделя или 70 мг/неделя. Бисфосфонаты могут также вводиться ежемесячно, каждые шесть месяцев, ежегодно или еще менее часто, см. WO01/97788 (опубликована 27 декабря 2001) и WO01/89494 (опубликована 29 ноября 2001).

"Эстроген" включает, но не ограничен ими, природные эстрогены [7-эстрадиол (Е₂), эстрон (Е₁) и эстриол (Е₃)], синтетические конъюгированные эстрогены, пероральные противозачаточные средства и сульфатированные эстрогены. См. Gruber CJ, Tschugguel W, Schneeberger C, Huber JC, "Production and actions of estrogens" N Engl J Med 2002 Jan 31;

346(5):340-52.

"Модуляторы рецептора эстрогена" относится к соединениям, которые затрудняют или ингибируют связывание эстрогена с рецептором, независимо от механизма.

Примеры модуляторов рецептора эстрогена включают, но не ограничены ими, эстроген, прогестоген, эстрадиол, дролоксифен, ралоксифен, ласофоксифен, TSE-424, тамоксифен, идоксифен, LY353381, LY117081, торемифен, фулвестран, 4-[7-(2,2-диметил-1-оксопропокси-4-метил-2-[4-[2-(1-пиперидинил)этокси]фенил]-2Н-1-бензопиран-3-ил)-фенил-2,2-диметилпропаноат, 4,4'-дигидроксibenзофенон-2,4-динитрофенил-гидразон и SH646.

"Ингибиторы Катепсина К" относится к соединениям, которые препятствуют активности цистеин-протеазы катепсина К. Неограничивающие примеры ингибиторов катепсина К могут быть найдены в публикациях PCT WO 00/55126 на имя Axys Pharmaceuticals и WO 01/49288 на имя Merck Frosst Canada & Co. и Axys Pharmaceuticals.

"Модуляторы рецептора андрогена" относится к соединениям, которые затрудняют или ингибируют связывание андрогенов с рецептором, независимо от механизма.

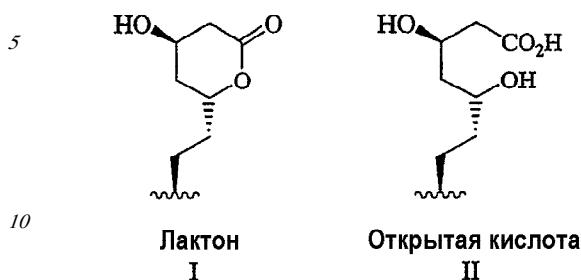
Примеры модуляторов рецептора андрогена включают финастерид и другие ингибиторы 5 α -редуктазы, нилутамид, флутамид, бикалутамид, лиарозол и абиратерон ацетат.

"Ингибитор протонной АТФ-азы остеокласта" относится к ингибитору протонной АТФ-азы, который обнаружен на апикальной мембране остеокласта и, как сообщалось, играет значительную роль в процессе резорбции кости. Этот протонный насос представляет привлекательную цель для проектирования ингибиторов резорбции кости, которые являются потенциально полезными для лечения и профилактики остеопороза и родственных ему нарушений обмена веществ. См. С. Farina *et al.*, "Selective inhibitors of the osteoclast vacuolar proton ATPase as novel bone antiresorptive agents," DDT, 4:163-172 (1999), которая полностью включена путем ссылки.

"Ингибиторы HMG-CoA редуктазы" относится к ингибиторам 3-гидрокси-3-метилглутарил-CoA редуктазы. Соединения, которые имеют ингибирующую активность в отношении HMG-CoA редуктазы, могут быть легко идентифицированы при использовании тестов, известных в уровне техники. Например, см. тесты, описанные или упомянутые в патенте US 4 231 938 в столбце 6, и WO 84/02131 на стр. 30-33.

Примеры ингибиторов HMG-CoA редуктазы, которые могут использоваться, включают, но не ограничены ими, ловастатин (MEVACOR[®]; см. US 4 231 938, 4 294 926 и 4 319 039), симвастатин (ZOCOR[®] см. US 4 444 784, 4 820 850 и 4 916 239), правастатин (PRAVACHOL[®]; см. US 4 346 227, 4 537 859, 4 410 629, 5 030 447 и 5 180 589), флувастатин (LESCOL[®] см. US 5 354 772, 4 911 165, 4 929 437, 5 189 164, 5 118 853, 5 290 946 и 5 356 896), аторвастатин (LIPITOR[®]; см. US 5 273 995, 4 681 893, 5 489 691 и 5 342 952) и церивастатин (также известный как ривастатин и BAYCHOL[®] см. US 5 177 080). Структурные формулы этих и других ингибиторов HMG-CoA редуктазы, которые могут использоваться в способах по изобретению, описаны на странице 87 М. Yalpani, "Cholesterol Lowering Drugs", *Chemistry & Industry*, pp. 85-89 (5 февраля 1996) и US 4 782 084 и 4 885 314. Термин ингибитор HMG-CoA редуктазы в рамках изобретения включает все фармацевтически приемлемые лактонные и открыто-кислотные формы (то есть, где кольцо лактона открыто с образованием свободной кислоты), а также солевые и эфирные формы соединений, которые имеют HMG-CoA редуктаза-ингибирующую активность, и применение таких солей, сложных эфиров,

открытой кислотной и лактонной форм включено в рамки изобретения. Пример лактонной части и ее соответствующей открыто-кислотной формы показан ниже как структуры I и II.



В ингибиторах HMG-CoA редуктазы, где может существовать открыто-кислотная форма, соль и сложный эфир можно предпочтительно получить из открытой кислоты, и все такие формы включены в значения термина "ингибитор HMG-CoA редуктазы". Предпочтительно, ингибитор HMG-CoA редуктазы выбран из ловастатина и симвастатина, и наиболее предпочтительно, представляет собой симвастатин. Термин "фармацевтически приемлемые соли" относительно ингибитора HMG-CoA редуктазы означает нетоксичные соли соединений, используемых в изобретении, которые обычно получают, вводя в реакцию свободную кислоту с подходящим органическим или неорганическим основанием, особенно образованным из катионов, таких как натрий, калий, алюминий, кальций, литий, магний, цинк и тетраметиламмоний, а также соли, образованные из аминов, таких как аммиак, этилендиамин, N-метилглюкамин, лизин, аргинин, орнитин, холин, N,N'-дибензилэтилендиамин, хлорпрокаин, диэтанолламин, прокаин, N-бензилфенетиламин, 1-р-хлорбензил-2-пирролидин-1'-ил-метилбенимидазол, диэтиламин, пиперазин и трис(гидроксиметил)аминометан. Другие примеры солевых форм ингибиторов HMG-CoA редуктазы могут включать, но не ограничены ими, ацетат, бензолсульфонат, бензоат, бикарбонат, бисульфат, битартрат, борат, бромид, эдетат кальция, камсилат, карбонат, хлорид, клавулонат, цитрат, дигидрохлорид, эдетат, эдисилат, эстолат, эсилат, фумарат, глюцептат, глюконат, глутамат, гликолиларсанилат, гексилрезорцинат, гидрабамин, гидробромид, гидрохлорид, гидроксинафтоат, йодид, изотионат, лактат, лактобионат, лаурат, малат, малеат, манделат, мезилат, метилсульфат, мукат, напсилат, нитрат, олеат, оксалат, памоат, пальмитат, пантотенат, фосфат/дифосфат, полигалактуронат, салицилат, стеарат, субацетат, сукцинат, таннат, тартрат, теоклат, тозилат, триэтилодид и валерат.

Сложноэфирные производные описанных ингибиторов HMG-CoA редуктазы могут действовать как пролекарства, которые, при всасывании в кровоток теплокровного животного, могут расщепляться с высвобождением лекарственного средства и позволять лекарственному средству обеспечивать улучшенную терапевтическую эффективность.

Указанный выше термин "антагонисты рецептора интегрин" относится к соединениям, которые селективно антагонизируют, ингибируют или противодействуют связыванию физиологического лиганда с $\alpha\beta3$ интегрина, к соединениям 30, которые выборочно антагонизируют, замедляют или противодействуют связыванию физиологического лиганда к $\alpha\beta5$ интегрином, к соединениям, которые антагонизируют, замедляют или противодействуют связыванию физиологического лиганда с к $\alpha\beta3$ интегрином и с $\alpha\beta5$ интегрином, и к соединениям, которые антагонизируют, замедляют или противодействуют активности особых

интегрина(ов), экспрессирующихся на клетках капиллярного эндотелия. Этот термин также относится к антагонистам $\alpha\nu\beta 6$, $\alpha\nu\beta 8$, $\alpha 1\beta 1$, $\alpha 2\beta 1$, $\alpha 5\beta 1$, $\alpha 6\beta 1$ и $\alpha 6\beta 4$ интегринов. Термин также относится к антагонистам любой комбинации $\alpha\nu\beta 3$, $\alpha\nu\beta 5$, $\alpha\nu\beta 6$, $\alpha\nu\beta 8$, $\alpha 1\beta 1$, $\alpha 2\beta 1$, $\alpha 5\beta 1$, $\alpha 6\beta 1$ и $\alpha 6\beta 4$ интегринов. H.N. Lode и сотрудники в PNAS USA 96: 1591-1596 (1999) наблюдали синергические эффекты между антиангиогенными антагонистами $\alpha\nu$ интегрин и специфичным к опухоли слитым белком антитело-цитокин (интерлейкин-2) в отношении устранения спонтанных метастазов опухоли. Их результаты предложили эту комбинацию как имеющую потенциал для лечения рака и метастатического роста опухоли. Антагонисты рецептора интегрин $\alpha\nu\beta 3$ ингибируют резорбцию кости через новый механизм, отличный от механизма всех доступных в настоящее время препаратов. Интегрины представляют собой гетеродимерные трансмембранные адгезионные рецепторы, которые опосредуют взаимодействия клетка-клетка и клетка-матрикс. Субъединицы α и β интегрин взаимодействуют нековалентно и связывают лиганды внеклеточного матрикса двухвалентным катионном-зависимым образом. Самый распространенный интегрин на остеокластах $\alpha\nu\beta 3$ ($>10^7$ /остеокласт), который, по-видимому, играет ограничивающую роль в организации цитоскелета, важной для миграции и поляризации клетки. $\alpha\nu\beta 3$ -Антагонизирующий эффект выбран из ингибирования резорбции кости, ингибирования рестеноза, ингибирования дегенерации желтого пятна, ингибирования артрита и ингибирования рака и роста метастазов.

"Анаболический агент остеобласта" относится к агентам, которые обеспечивают строительство кости, таким как РТН. Показано, что периодическое введение паратгормона (РТН) или его аминоконцевых фрагментов и аналогов предотвращает, останавливает, частично обращает потерю костной массы и стимулирует остеогенез у животных и человека. В этом отношении можно обратиться к D.W. Dempster *et al.*, "Anabolic actions of parathyroid hormone on bone," *Endocr Rev* 14: 690-709 (1993).

Исследования показали клинические выгоды использования паратгормон в стимулировании остеогенеза и, таким образом, увеличении массы и прочности кости. О результатах сообщали RM Neer *et al.*, in *New Eng J Med* 344 1434-1441 (2001).

Кроме того, фрагменты или аналоги паратгормонсвязанного белка, такие как РТНrP-(1-36), показали мощное антикальциурическое действие [см. M.A. Syed *et al.*, "Parathyroid hormone- related protein-(1-36) stimulates renal tubular calcium reabsorption in normal human volunteers: implications for the pathogenesis of humoral hypercalcemia of malignancy," *JCEM* 86:1525-1531 (2001)] и могут также иметь потенциал как анаболические средства для лечения остеопороза.

Кальцитонин представляет собой пептид из 32 аминокислот, продуцируемый прежде всего щитовидной железой, который, как известно, участвует в метаболизме фосфора и кальция. Кальцитонин подавляет резорбцию кости путем ингибирования активности остеокластов. Таким образом, кальцитонин может позволить остеобластам работать более эффективно и обеспечивать строительство кости.

"Витамин D" включает, но не ограничен ими, витамин D₃ (холекальциферол) и витамин D₂ (эргокальциферол), которые представляют собой природные биологически неактивные предшественники гидроксилированных биологически активных метаболитов витамина D: 1 α -гидрокси витамина D; 25-гидрокси витамина D и 1 α ,25-дигидрокси витамина D. Витамин D₂ и витамин D₃ имеют одну и ту же биологическую эффективность у человека. Когда витамин D₂ или D₃ поступает в кровообращение, он гидроксилируется цитохром P₄₅₀-витамин D-25-гидроксилазой с образованием 25-гидрокси витамина D. Метаболит 25-гидрокси витамина D

биологически инертен и далее гидроксилируется в почке цитохром P450-монооксигеназой, 25 (ОН) D-1 α -гидроксилазой с образованием 1,25-дигидрокситамина D. Когда уровень кальция в сыворотке уменьшается, наблюдается увеличение продукции паратгормона (PTH), который регулирует гомеостаз кальция и увеличивает уровни кальция в плазме, увеличивая конверсию 25-гидрокситамина D в 1,25-дигидрокситамина D.

1,25-Дигидрокситамина D, как считается, является ответственным за эффекты витамина D на метаболизм кальция и кости. 1,25-Дигидрокситамина метаболит представляет собой активный гормон, необходимый для поддержания абсорбции кальция и целостности скелета. Гомеостаз кальция поддерживается 1,25-дигидрокситамином D путем индукции дифференцировки моноцитарных стволовых клеток в остеокласты и поддержания уровня кальция в нормальном диапазоне, что приводит к минерализации кости за счет депонирования гидроксиапатитов кальция на поверхность кости, см. Holick, MF, Vitamin D photobiology, metabolism, and clinical applications, In: DeGroot L, Besser H, Burger HG, et al., eds. *Endocrinology*, 3rd ed., 990-1013 (1995). Однако повышенные уровни 1 α ,25-дигидрокситамина D₃ могут привести к увеличению концентрации кальция в крови и патологическому контролю концентрации кальция метаболизмом кости, приводя к гиперкальциемии. 1 α ,25-Дигидрокситамина D₃ также косвенно регулирует активность остеокластов в метаболизме кости и его повышенные уровни могут увеличивать чрезмерную резорбцию кости при остеопорозе.

"Синтетические аналоги витамина D" включают неприродные соединения, которые действуют как витамин D.

Селективные Ингибиторы Обратного Захвата Серотонина (SSRI) действуют, увеличивая количество серотонина в мозге. SSRI успешно использовались в течение десятилетия в Соединенных Штатах для лечения депрессии. Неограничивающие примеры SSRI включают флуоксетин, пароксетин, сертралин, циталопрам и флувоксамин. SSRI также используют для лечения нарушений, связанных с функцией эстрогена, таких как предменструальный синдром и предменструальное дисфорическое расстройство. См. Sundstrom-Poromaa L Bixo M, Bjom L Nordh O., "Compliance to antidepressant drug therapy for treatment of premenstrual syndrome," J Psychosom Obstet Gynaecol 2000 Dec;21(4):205-11.

В рамках изобретения термин "ингибитор ароматазы" включает соединения, способные ингибировать ароматазу, например коммерчески доступные ингибиторы, такие как аминоглутемид (CYTANDREN®), анастразол (ARIMIDEX®), летрозол (FEMARA®), форместан (LENATRON®), экземестан (AROMASIN®), атаместан (1-метиландроста-1,4-диен-3,17-дион), фадрозол (4-(5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,5-a]пиридин-5-ил)-бензонитрил, моногидрохлорид), финрозол (4-(3-(4-фторфенил)-2-гидрокси-1-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)-пропил)-бензонитрил), ворозол (6-[(4-хлорфенил)-1H-1,2,4-триазол-1-илметил]-1-метил-1H-бензотриазол), YM-511 (4-[N-(4-бромбензил)-N-(4-цианофенил)амино]-4H-1,2,4-триазол) и т.п.

В форме фиксированной дозы такие комбинированные продукты включают соединения по изобретению в пределах диапазона доз, описанного ниже, и другое фармацевтически активное средство (средства) в пределах апробированного для него диапазона доз. Соединения по настоящему изобретению могут альтернативно использоваться последовательно с известным фармацевтически приемлемым средством(ами), когда комбинированный состав является непригодным.

Термин "введение" и его варианты со ссылкой на соединение по изобретению означает введение соединения или пролекарство соединения в систему животного,

которому требуется лечение. Когда соединение по изобретению или его пролекарство используют в комбинации с одним или более другими активными средствами (например, бисфосфонатом и т.д.), "введение" и его варианты включают параллельное и последовательное введение соединения или его пролекарства и других средств.

Настоящее изобретение включает пролекарства соединений по изобретению. В общем, такие пролекарства будут функциональными производными соединений по изобретению, которые являются легко конвертируемыми *in vivo* в необходимое соединение. Таким образом, в способах лечения согласно настоящему изобретению термин "применение" охватывает лечение различных описанных состояний соединением, конкретно раскрытым, или соединением, которое не может быть конкретно раскрыто, но которое трансформируется в указанное соединение *in vivo* после введения пациенту. Обычные процедуры для выбора и получения подходящих производных пролекарства описаны, например, в "Design of Prodrugs," ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985, который полностью включен в настоящее описание путем ссылки. Метаболиты этих соединений включают активные разновидности, продуцирующиеся после введения соединений по изобретению в биологическую среду.

Настоящее изобретение также охватывает фармацевтическую композицию, пригодную для лечения заболеваний, упомянутых здесь, включая введение терапевтически эффективного количества соединений по изобретению, с фармацевтически приемлемыми носителями или растворителями или без них. Подходящие композиции по изобретению включают водные растворы, содержащие соединения по изобретению и фармакологически приемлемые носители, например, солевой раствор, при уровне рН, например, 7,4. Растворы могут быть введены в кровоток пациента местным болюсным вливанием.

Когда соединение согласно изобретению вводят пациенту-человеку, суточная доза будет обычно определяться врачом в зависимости от возраста, массы тела и индивидуальной реакции пациента, а также серьезности симптомов у пациента.

В одном примере применения подходящее количество соединения вводят млекопитающему, переносящему лечение. Пероральные дозы согласно настоящему изобретению, когда они используются для обозначенных эффектов, составляют от приблизительно 0,01 мг на кг массы тела в сутки (мг/кг/сутки) до приблизительно 100 мг/кг/сутки, предпочтительно от 0,01 до 10 мг/кг/сутки, и наиболее предпочтительно от 0,1 до 5,0 мг/кг/сутки. Для перорального введения композиции предпочтительно готовят в форме таблеток, содержащих 0,01, 0,05, 0,1, 0,5, 1,0, 2,5, 5,0, 10,0, 15,0, 25,0, 50,0, 100 и 500 миллиграмм активного ингредиента для симптоматического уточнения дозы для подвергаемого лечению пациента. Лекарственное средство обычно содержит от приблизительно 0,01 мг до приблизительно 500 мг активного ингредиента, предпочтительно, от приблизительно 1 мг до приблизительно 100 мг активного ингредиента. Внутривенно, наиболее предпочтительные дозы составляют от приблизительно 0,1 до приблизительно 10 мг/кг/минута в ходе вливания с постоянной скоростью. Предпочтительно, соединения по настоящему изобретению могут вводиться в единственной суточной дозе, или полная суточная доза может вводиться в разделенных дозах два, три или четыре раза в сутки. Кроме того, предпочтительные соединения для настоящего изобретения могут вводиться во внутриносовой форме при топическом применении подходящих внутриносовых носителей, или чрескожным путем с использованием форм чрескожных пластырей, известных специалисту. При введении в форме системы чрескожной доставки, введение, конечно, будет непрерывным, а не периодическим в ходе всего введения.

Соединения по настоящему изобретению могут использоваться в комбинации с другими средствами, пригодными для лечения опосредуемых эстрогеном состояний. Индивидуальные компоненты таких комбинаций могут вводиться отдельно в разное время в течение терапии или одновременно в разделенных или единственных комбинированных формах. Настоящее изобретение должно поэтому быть понято как охватывающее все такие режимы одновременного или переменного лечения, и термин "введение" должен интерпретироваться соответственно. Понимается, что комбинации соединений по изобретению с другими средствами, пригодными для лечения опосредуемых катепсином состояний, включают в принципе любую комбинацию с любой фармацевтической композицией, пригодной для лечения нарушений, связанных с функциями эстрогена.

Изобретение поэтому охватывает использование заявленных соединений в комбинации со вторым средством, выбранным из следующих средств: органический бисфосфонат; ингибитор катепсина К; эстроген; модулятор рецептора эстрогена; модулятор рецептора андрогена; ингибитор протонной АТФ-азы остеокласта; ингибитор HMG-КоА редуктазы; антагонист рецептора интегрина; анаболический агент остеобласта; кальцитонин; Витамин D; синтетический аналог Витамина D; селективные ингибиторы обратного захвата серотонина; ингибитор ароматазы; и их фармацевтически приемлемые соли и смеси.

Эти и другие аспекты изобретения будут очевидны из последующего описания.

Определения

В рамках изобретения термин "композиция" охватывает продукт, содержащий указанные ингредиенты в указанных количествах, а также любой продукт, получаемый, прямо или косвенно, из комбинации указанных ингредиентов в указанных количествах.

Термин "терапевтически эффективное количество" в рамках изобретения означает такое количество активного соединения или фармацевтического средства, которое вызывает биологический или медицинский ответ в ткани, системе, организме животного или человека, который изыскивается исследователем, ветеринаром, врачом или другим клиническим специалистом.

Термин "лечение" заболевания в рамках изобретения включает профилактику заболевания, то есть предотвращение проявления клинических симптомов заболевания у млекопитающего, которое может быть подвергнуто риску или быть предрасположено к возникновению заболевания, но еще не испытывает или показывает симптомы заболевания; ингибирование заболевания, то есть остановку или ослабление развития заболевания или его клинических симптомов; или излечение заболевания, то есть регрессию заболевания или его клинических симптомов.

Термин "резорбция кости" в рамках изобретения относится к процессу, в рамках которого остеокласты разлагают кость.

Термин "алкил" означает замещающую одновалентную группу, полученную концептуальным удалением одного атома водорода из алифатического насыщенного углеводорода с прямой или разветвленной цепью (то есть $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ и т.д.).

Термин "алкенил" означает замещающую одновалентную группу, полученную концептуальным удалением одного атома водорода из алифатического ненасыщенного углеводорода с прямой или разветвленной цепью (то есть $-\text{CH}=\text{CH}_2$, $-\text{CH}=\text{CHCH}_3$, $-\text{C}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ и т.д.).

Термин "алкинил" означает замещающую одновалентную группу, полученную

концептуальным удалением одного атома водорода из алифатического ненасыщенного углеводорода с прямой или разветвленной цепью, содержащего тройную связь углерод-углерод (то есть $-C\equiv CH$, $-C\equiv CCH_3$, $-C\equiv OCCN(CH_3)_2$, $-CH_2C\equiv CH$ и т.д.).

5 Термин "алкилиден" означает замещающую двухвалентную группу, полученную из алифатического насыщенного углеводорода с прямой или разветвленной цепью концептуальным удалением двух атомов водорода от одного и того же атома углерода (то есть $=CH_2$, $=CHCH_3$, $=C(CH_3)_2$ и т.д.).

10 Термин "циклоалкил" означает замещающую одновалентную группу, полученную концептуальным удалением одного атома водорода из насыщенного моноциклического углеводорода (то есть циклопропил, циклобутил, цикlopентил, циклогексил или циклогептил).

15 Термин "арил" в рамках изобретения относится к замещающей одновалентной группе, полученной концептуальным удалением одного атома водорода из моноциклического или бициклического ароматического углеводорода. Примерами арила являются фенил, инденил и нафтил.

Термин "гетероарил" в рамках изобретения относится к замещающей одновалентной группе, полученной концептуальным удалением одного атома водорода из моноциклической или бициклической ароматической кольцевой системы, содержащей 1, 2, 3 или 4 гетероатома, выбранных из N, O или S. Примеры гетероарила включают, но не ограничены ими, пирролил, фурил, тиенил, имидазолил, пиразолил, оксазолил, изоксазолил, тиазолил, пиридил, пиримидинил, пиразинил, бензимидазолил, индолил и пуринил. Гетероарильные заместители могут быть присоединены к атому углерода или через гетероатом.

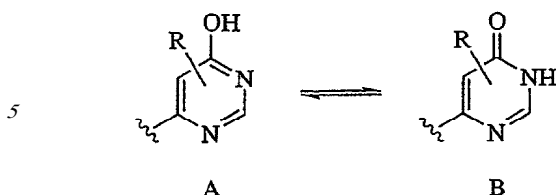
Термин "галоген" включает йод, бром, хлор и фтор.

Термин "замещенный" включает множественные степени замещения указанным заместителем. Если раскрыты или заявлены множество замещающих групп, замещенное соединение может быть независимо замещено одной или более раскрытых или заявленных замещающих групп, каждый раз в количестве одной или нескольких. Под независимо замещенным имеется в виду, что эти (два или более) заместители могут быть одинаковыми или разными.

35 Настоящее изобретение также включает защищенные производные соединений, раскрытых здесь. Например, когда соединения по настоящему изобретению содержат такие группы, как гидроксил или карбонил, эти группы могут быть защищены подходящей защитной группой. Полный список подходящих защитных групп может быть найден в T.W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, Inc. 40 1981, содержание которого полностью включено в настоящее описание путем ссылки. Защищенные производные соединений согласно настоящему изобретению могут быть получены способами, известными в уровне техники.

45 Соединения по настоящему изобретению могут иметь центры асимметрии, хиральные оси и хиральные плоскости (как описано в: E.L. Eliel и S.H. Wilen, *Stereochemistry of Carbon Compounds*, John Wiley & Sons, New York, 1994, страницы 1119-1190), и встречаются как рацематы, рацемические смеси и как индивидуальные диастереомеры, причем все возможные изомеры и смеси, включая оптические изомеры, включены в настоящее изобретение. Кроме того, соединения, 50 раскрытые здесь, могут существовать как таутомеры, и обе таутомерные формы входят в рамки изобретения, даже если изображена только одна таутомерная структура. Например, любое упоминание представленного ниже соединения А

включает таутомерную структуру В и наоборот, а также их смеси.



10 Когда любая переменная (например, R^1 , R^2 , R^3 и т.д.) встречается более чем один раз в любом компоненте, его определение в каждом случае независимо от каждого другого случая. Кроме того, комбинации заместителей, и переменных допустимы, только если такие комбинации приводят к стабильным соединениям. Линии, проведенные внутрь кольцевых систем от заместителей указывают, что указанная
15 связь может быть присоединена к любому из замещаемых атомов углерода в кольце. Если кольцевая система является полициклической, связь может быть присоединенной к любому из подходящих атомов углерода только на ближайшем кольце.

Следует понимать, что заместители и схемы замещения на соединениях согласно настоящему изобретению могут быть выбраны специалистом, чтобы получить
20 соединения, которые являются химически стабильными, и они могут легко синтезироваться методиками, известными в уровне техники, а также способами, сформулированными ниже, из легкодоступных исходных материалов. Если заместитель сам замещен более чем одной группой, понимается, что эти
25 множественные группы могут быть на одном и том же атоме углерода или на разных атомах углерода, если в результате получается стабильная структура. Фраза "может быть замещен одним или более заместителями" эквивалентна фразе "может быть замещен по меньшей мере одним заместителем", и в таких случаях предпочтительный вариант осуществления будет иметь от нуля до трех заместителей.

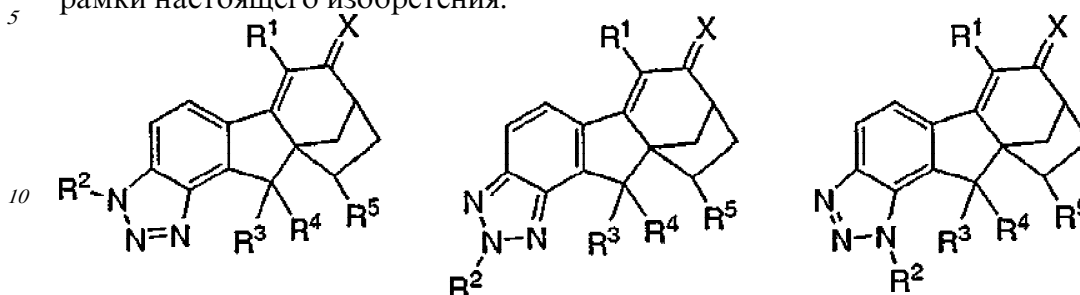
30 При выборе соединений согласно настоящему изобретению специалисту будет понятно, что различные заместители, то есть R^1 , R^2 и R^3 , должны быть выбраны в соответствии с известными принципами химической возможности соединения структур.

Соединения по настоящему изобретению обычно показывают субмикромольное
35 сродство к рецепторам эстрогена альфа и/или бета, и предпочтительно являются агонистами бета-рецептора эстрогена. Соединения по изобретению поэтому могут быть использованы в лечении млекопитающих, страдающих нарушениями, связанными с функциями эстрогенов.

Соединения по настоящему изобретению доступны в рацемической форме или как
40 индивидуальные энантиомеры. Для удобства, некоторые структуры графически представлены как единственный энантиомер, но, если не указано иное, имеется в виду, что также включены рацемические и энантиомерно чистые формы. Если для соединения по настоящему изобретению обозначены **цис**- и трансстереохимия, должно
45 быть отмечено, что эта стереохимия должна быть рассмотрена как относительная, если не указано иное. Например, (+) или (-) обозначение должно быть рассмотрено как обозначающее указанное соединение с абсолютной стереохимией, как показано.

50 Рацемические смеси могут быть разделены на их индивидуальные энантиомеры множеством обычным способом. Они включают, но не ограничены ими, хиральную хроматографию, дериватизацию с хиральным центром, с последующим разделением хроматографией или кристаллизацией, и фракционную кристаллизацию диастереомерных солей. Могут также использоваться процедуры рацемизации, такие как энантиомерное протонирование прохирального промежуточного аниона и т.п.

Конденсированное пятичленное триазольное кольцо содержит три атома азота, и таким образом возможны таутомерный (R^2 - водород) и позиционный (R^2 - группа, отличная от водорода) изомеры. Эти изомерные формы, как показано ниже, входят в рамки настоящего изобретения:



Соединения по настоящему изобретению могут использоваться в комбинации с другими средствами, пригодными для лечения опосредуемых эстрогеном состояний. Индивидуальные компоненты таких комбинаций могут вводиться отдельно в разное время в ходе терапии или одновременно в отдельных или единых комбинированных формах. Настоящее изобретение должно, поэтому, быть понято как охватывающее все такие режимы одновременного или попеременного лечения, и термин "введение" должен интерпретироваться соответственно. Следует понимать, что спектр комбинаций соединений по изобретению с другими средствами, пригодными для лечения опосредуемых эстрогеном состояний, включает, в принципе, любую комбинацию с любой фармацевтической композицией, пригодной для лечения нарушений, связанных с функциями эстрогена.

Режим введения с использованием соединений по настоящему изобретению выбирают в соответствии с различными факторами, включая тип, виды, возраст, массу тела, пол и медицинское состояние пациента; серьезность состояния, подлежащего лечению; путь введения; функции почек и печени пациента; и конкретное используемое соединение или его соль. Обычно квалифицированный врач, ветеринар или клинический специалист может легко определить и предписать эффективное количество лекарственного средства, необходимого для того, чтобы предотвратить, противодействовать или остановить прогресс состояния.

В способах согласно настоящему изобретению подробно описанные здесь соединения могут образовывать активный ингредиент и обычно вводятся в смеси с подходящими фармацевтическими разбавителями, эксципиентами или носителями (все вместе упомянутыми здесь как материалы 'носителя'), выбранными в соответствии с намеченной формой введения, то есть пероральными таблетками, капсулами, эликсирами, сиропами и т.п., и совместимыми с обычной фармацевтической практикой.

Фармацевтически приемлемые соли соединений по изобретению включают обычные нетоксичные соли соединений по изобретению, полученные с неорганическими или органическими кислотами. Например, обычные нетоксичные соли включают полученные из таких минеральных кислот, как хлористоводородная, бромистоводородная, серная, сульфамовая, ортофосфорная, азотная и т.п., а также соли органических кислот, таких как уксусная, пропионовая, янтарная, гликолевая, стеариновая, молочная, яблочная, винная, лимонная, аскорбиновая, палмовая, малеиновая, гидроксималеиновая, фенилуксусная, глутаминовая, бензойная, салициловая, сульфаниловая, 2-ацетокси-бензойная, фумаровая, толуолсульфоновая, метансульфоновая, этандисульфоновая, щавелевая, изетионовая, трифторуксусная и т.п. Получение фармацевтически приемлемых солей, описанных выше, и других типичных фармацевтически приемлемых солей более полно описано в Berg *et al.*,

"Pharmaceutical Salts," *J. Pharm. ScL*, 1977:66:1-19, включенной путем ссылки.

Фармацевтически приемлемые соли соединений по изобретению могут синтезироваться из соединений по изобретению, которые содержат основную или кислотную группу, обычными химическими способами. Вообще, соли основных соединений получают или ионообменной хроматографией, или реакцией свободного основания со стехиометрическими количествами или с избытком желаемой солеобразующей неорганической или органической кислоты в подходящем растворителе или различных комбинациях растворителей. Точно так же соли кислотных соединений получают реакциями с подходящим неорганическим или органическим основанием.

В схемах и примерах ниже различные символы реагентов и сокращения имеют следующие значения:

15	AcOH:	Уксусная кислота
	AgOAc:	Ацетат серебра
	AlCl ₃ :	Хлорид алюминия
	AIBN:	2,2-Азобисизобутиронитрил
	BBr ₃ :	Трибромид бора
20	BnNH ₂ :	Бензиламин
	BrCH ₂ CH ₂ F:	1-Бром-2-фторэтан
	BrCH ₂ CH ₂ OBn:	1-Бром-2-бензилоксиэтан
	CCl ₄ :	Тетрахлорид углерода
	CH ₂ Cl ₂ :	Дихлорметан
25	CuBr:	Бромид меди
	CuCN:	Цианид меди
	CuI:	Йодид меди
	DBU:	1,8-Диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен
	DBN:	1,5-Диазабицикло[4.3.0]нон-5-ен
30		
	DIEA:	N,N-диизопропилэтиламин
	DMAC:	N,N-диметилацетамид
	DMAP:	4-(Диметиламино)пиридин
	DMF:	Диметилформамид
35	EtOH:	Этанол
	Et ₃ N:	Триэтиламин
	EtSH:	Этантиол
	EVK:	Этилвинилкетон
	HCl:	Соляная кислота
40	HOAc:	Уксусная кислота
	K ₂ CO ₃ :	Карбонат калия
	KI:	Йодид калия
	KN(TMS) ₂ :	Калий бис(триметилсилил)амид
	LiCl:	Хлорид лития
45	LDA:	Диметиламин лития
	LiN(TMS) ₂ :	Литий бис(триметилсилил)амид
	Me ₂ CO:	Метилкарбонат
	MeCN:	Метилцианид
	MeOH:	Метанол
50	MFSDA:	Метил(фторсульфонил)дифторацетат
	MsCl:	Метилсульфонилхлорид
	MVK:	Метилвинилкетон
	NaNH:	Гидрид натрия
	NaI:	Йодид натрия

	NaNO ₂ :	Нитрит натрия
	NaOH:	Гидроксид натрия
5	NaOMe:	Метилат натрия
	NaOt-Bu:	Трет-бутоксид натрия
	NCCO ₂ Et:	Этилцианоформиат
	NBS:	N-Бромсукцинимид
	NCS:	N-хлорсукцинимид
	NIS:	N-йодсукцинимид
10	NMO:	N-метилморфолин N-оксид
	NMP:	M-Метил-2-пирролидон
	PdCl ₂ (PPh ₃) ₂ :	Бис(трифенилфосфин)палладий(II)хлорид
	PdCl ₂ (dppf)-CH ₂ Cl ₂ :	[1,1'-Бис(дифенилфосфин)ферроцен]-дихлорпалладий(II)
	Pd ₂ (dba) ₃ :	Трис(дибензилиденацетон)дипалладий (0)
15	Pd(OAc) ₂ :	Ацетат палладия
	Pd(PPh ₃) ₄ :	Тетракис(трифенилфосфин)палладий (0)
	PhB(OH) ₂ :	Фенилбороновая кислота
	PhCH ₃ :	Толуол
20	PhH:	Бензол
	PhMe:	Толуол
	PMB-Cl:	Параметоксibenзилхлорид
	SEM-Cl:	2-(Триметилсилил)этоксиметилхлорид
	SMe ₂ :	Диметилсульфид
	SnMe ₄ :	Тетраметилолово
25	Tf ₂ O:	Ангидрид трифторметансульфоновой кислоты
	ТГФ:	Тетрагидрофуран
	TsOH:	p-Толуолсульфоновая кислота
	TPAP:	Трипропиламмоний перрутенат
30	XANTPHOS:	4,5-Бис(дифенилфосфин)-9,9-диметилксантен

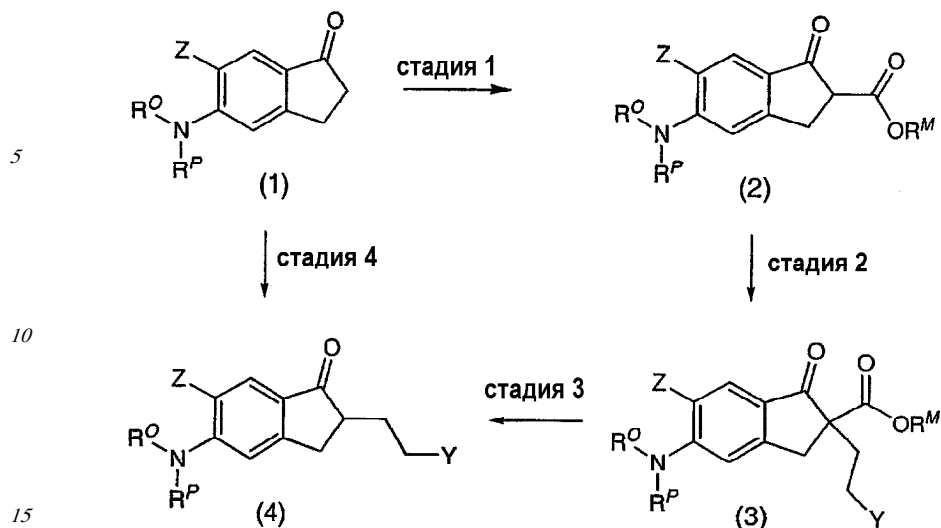
Новые соединения по настоящему изобретению могут быть получены согласно процедурам следующих схем и примеров, с использованием подходящих материалов, и далее иллюстрируются следующими частными примерами. Соединения, проиллюстрированные в примерах, не должны, однако, быть рассмотрены как единственные составляющие изобретение. Следующие примеры далее иллюстрируют детали получения соединений согласно настоящему изобретению. Специалист легко поймет, что определенные изменения условий и процессов следующих процедур получения могут использоваться при получении этих соединений. Все температуры приведены в градусах Цельсия, если не указано иное.

Соединения по настоящему изобретению получают согласно общим способам, представленным в Схемах I-XI. В этих схемах R^I обозначает R^I или его предшественник; R^{Ia} и R^{Ib} обозначают значения R^I, отличные от водорода, или их предшественники; R^{II} обозначает R⁵ или его предшественник; R^{IIIa} и R^{IIIb} обозначают значения R³ и/или R⁴, отличные от водорода, или их предшественники; R^{IV} обозначает OR^a и NR^aR^a; R^V обозначает водород, C₁₋₅-алкил или замещенный C₁₋₅-алкил; R^O и R^P независимо обозначают водород или N-защитную группу для азота анилина, такую как ацетил или бензил; R^M обозначает группу, этерифицирующую карбоксильную группу, такую как метил, этил, аллил или бензил; R^Q обозначает водород или N-защитную группу для бензотриазола; R^N обозначает водород или удаляемую защитную группу для фенольного гидроксила, такую как метил,

метокиметил или бензил; R^F обозначает метил, трифторметил, нафтафторбутил, фенил или толил; Y обозначает перемещаемую удаляемую группу, такую как фтор, хлор, бром, йод, метансульфонилокси, п-толуолсульфонилокси, трифторметилсульфонилокси и т.п., или ее предшественник, такой как гидроксил, бензилокси или ацетокси; и Z обозначает водород или удаляемую группу блокировки арила, такую как хлор или бром. Другие группы R определены в схемах, в которых они появляются.

Конечные соединения по настоящему изобретению синтезируются из замещенных соединений инданона, которые получают способами, выделенными в Схемах I-IV. Исходными материалами для синтезов Схемы I являются производные 5-амино-1-инданона (1), которые или являются известными соединениями, или их получают обычными способами, известными в уровне техники. На стадии 1 Схемы I защищенный 5-амино-1-инданон (1) вводят в реакцию с карбоксилирующим реагентом, таким как этилцианоформиат или этилхлорформиат в присутствии основания, чтобы получить бета-кетозфир (2). На стадии 2 бета-кетозфир (2) вводят в реакцию с алкилирующим агентом $L-CH_2CH_2-Y$, где L обозначает перемещаемую удаляемую группу, в присутствии основания, чтобы получить промежуточное соединение (3). В случае, где Y также обозначает перемещаемую удаляемую группу, относительные реакционные способности этих двух групп соответственно выбраны так, чтобы L был более легко перемещаемой группой. На стадии 3 карбоксильную группу промежуточного соединения (3) удаляют гидролизом или другим расщеплением сложного эфира с последующим декарбоксилированием, чтобы получить (4). Стадия 4 представляет собой альтернативное введение звена $-CH_2CH_2-Y$. В этом случае замещение достигают реакцией гидроалкилирования, в которой (1) вводят в реакцию с замещенным альдегидом $Y-CH_2CHO$ в основных условиях, с последующим гидрированием полученного промежуточного соединения алкилидена. В этом случае Y наиболее предпочтительно обозначает группу предшественника, которая может быть преобразована в перемещаемую удаляемую группу в более поздний момент синтеза. Альтернативно, введение звена $-CH_2CH_2-Y$ может быть осуществлено путем введения в реакцию инданона (1) с алкилирующим агентом $L-CH_2CH_2-Y$, где L обозначает перемещаемую удаляемую группу, в присутствии основания, с получением (4). В случае, если Y также обозначает перемещаемую удаляемую группу, относительные реакционные способности этих двух групп соответственно выбирают так, чтобы L был более легко перемещаемой группой.

СХЕМА I



Реагенты и условия реакций, указанных в Схеме I как стадии 1-4, являются следующими:

Стадия 1	i) $\text{LiN}(\text{TMS})_2$, THF, $-78^\circ\text{--}40^\circ\text{C}$	$\text{R}^M = \text{Et}$
	ii) NCCO_2Et , -78°-- комнатная температура Me_2CO_3 , NaH, PhH, 60°C	$\text{R}^M = \text{Me}$
Стадия 2	$\text{BrCH}_2\text{CH}_2\text{F}$, K_2CO_3 , KI, DMAC, 65°C	$\text{Y} = \text{F}$
	$\text{BrCH}_2\text{CH}_2\text{OBn}$, K_2CO_3 , KI, DMAC, $60\text{--}100^\circ\text{C}$	$\text{Y} = \text{OBn}$
Стадия 3	NaOH , H_2O , MeOH, THF $0\text{--}40^\circ\text{C}$ или 6N HCl , HOAc, $90\text{--}100^\circ\text{C}$	
	BnOCH_2CHO , NaOMe, MeOH, H_2 , Pd/C $(\text{HOCH}_2\text{CHO})_2$, NaOMe, MeOH, H_2 , Pd/C	$\text{Y} = \text{OBn}$ $\text{Y} = \text{OH}$

Синтез по Схеме II аналогичен синтезу по Схеме I, но в нем исходят из 5-алкокси-1-инданонов (5), чтобы получить 2-замещенные-5-алкокси-1-инданоны (8). Исходные 5-алкокси-1-инданоны для Схемы 2 представляют собой известные соединения или могут быть получены обычными способами, известными в уровне техники.

СХЕМА II

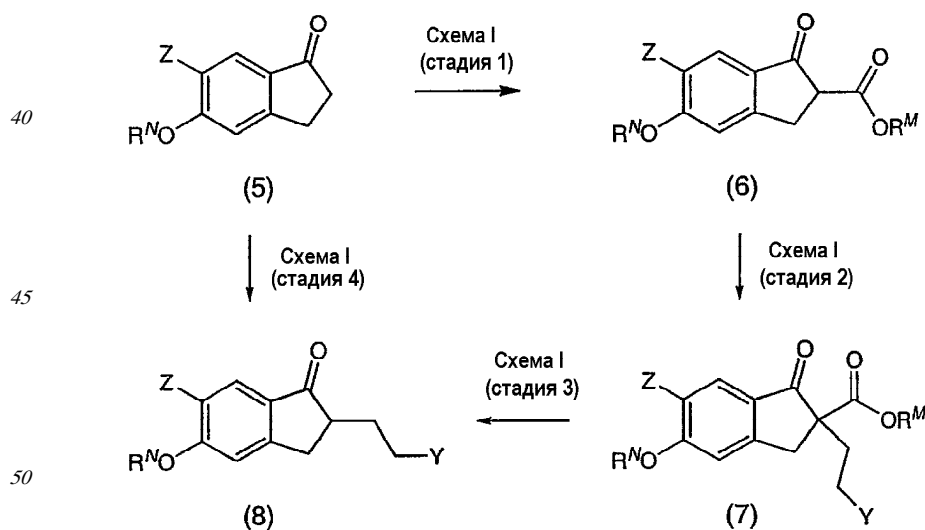
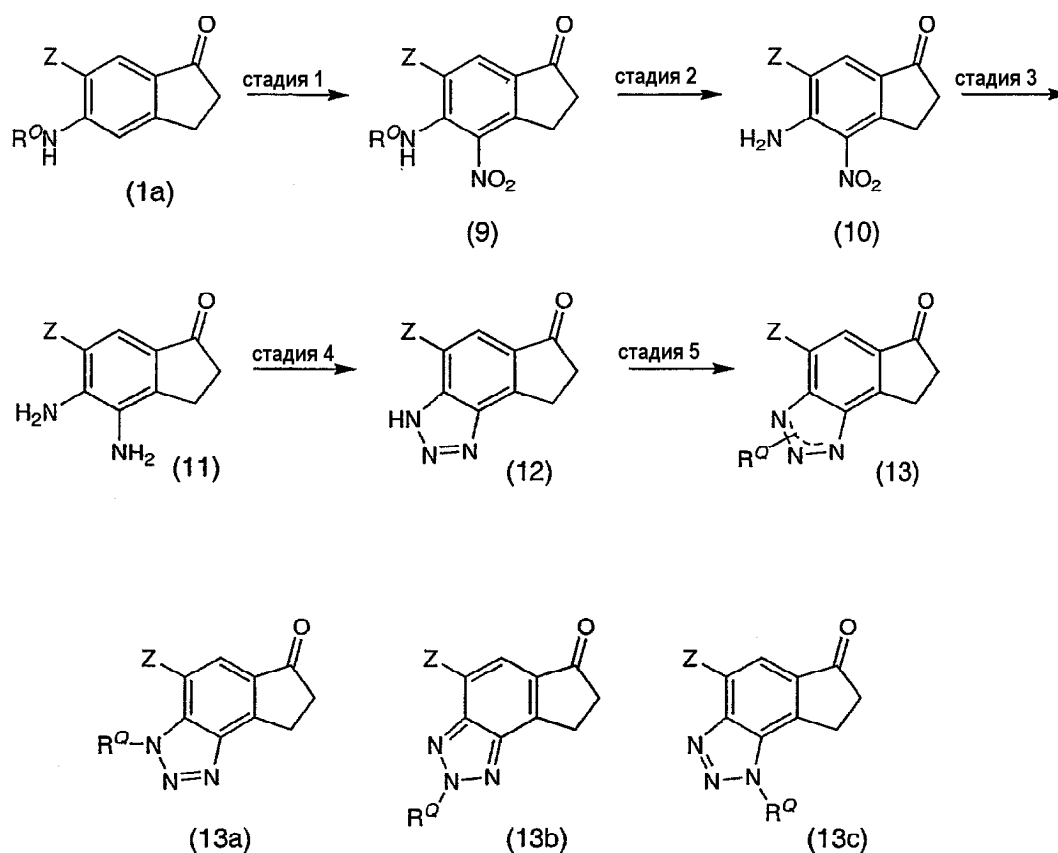


Схема III описывает синтез триазоло-инданонов (13), которые являются исходными

материалами для Схемы IV. Исходные материалы для синтеза по Схеме III являются защищенными производными 5-амино-1-инданона (1a), которые представляют собой известные соединения или их получают обычными способами, известными в уровне техники. На стадии 1 Схемы III соединение (1a) нитрируют обычными способами, получая нитросоединение (9). Удаление защитной группы R^O из (9) на стадии 2 приводит к нитро-анилиновому производному (10). На стадии 3 восстановление нитрогруппы (10) дает диамино-соединение (11). Диазотирование (стадия 4) 4,5-диамино-инданона (11) приводит к триазоло-инданону (12). Конденсированное триазольное кольцо (12) защищают по N-атому, используя любую из множества известных групп, представленных R^Q. Так как конденсированное гетероарильное кольцо содержит три атома азота, возможны изомеры положения, обозначенные структурами (13a), (13b) и (13c). Эти изомеры могут использоваться в форме смесей, или они могут быть разделены и использованы независимо на следующих стадиях. Структура (13) представляет эти возможности.

СХЕМА III



Стадия 1 90% HNO₃, -78-0°C

Стадия 2 6N HCl, MeOH, кипячение с обратным холодильником

Стадия 3 H₂(1 атм), 10%Pd/C, KOAc, EtOAc

Стадия 4 NaNO₂, HCl, H₂O, EtOH, 0°C

Стадия 5 SEM-Cl, NaH, DMF, 0°C-комнатная температура
PMB-Cl, NaH, DMF, 0°C-комнатная температура

R^O=Ac

R^Q=SEM

R^Q=PMB

Синтез по Схеме IV аналогичен синтезу по Схеме I, но в нем исходят из триазоло-инданонов (13), чтобы получить 2-замещенные-4,5-триазоло-1-инданоны (17). Триазоло-инданоны (13) получают согласно Схеме III.

СХЕМА IV

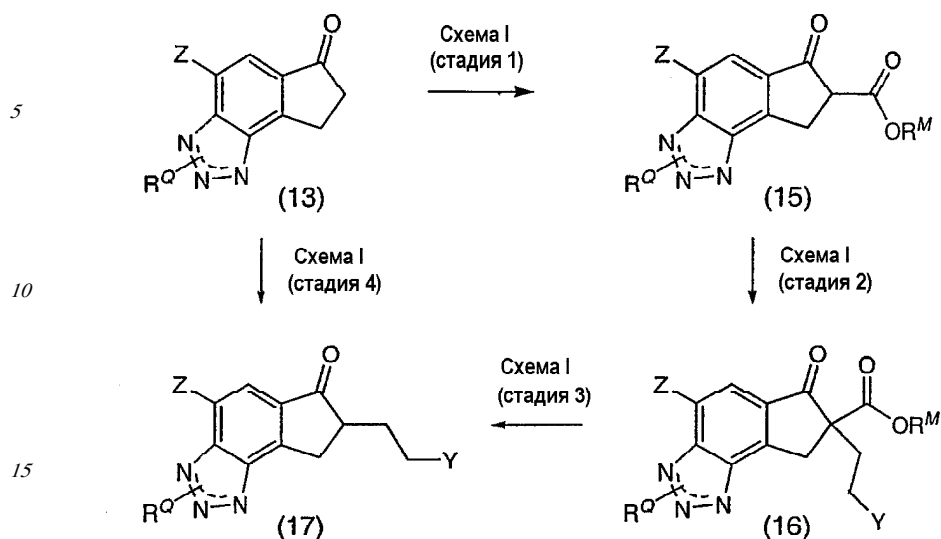
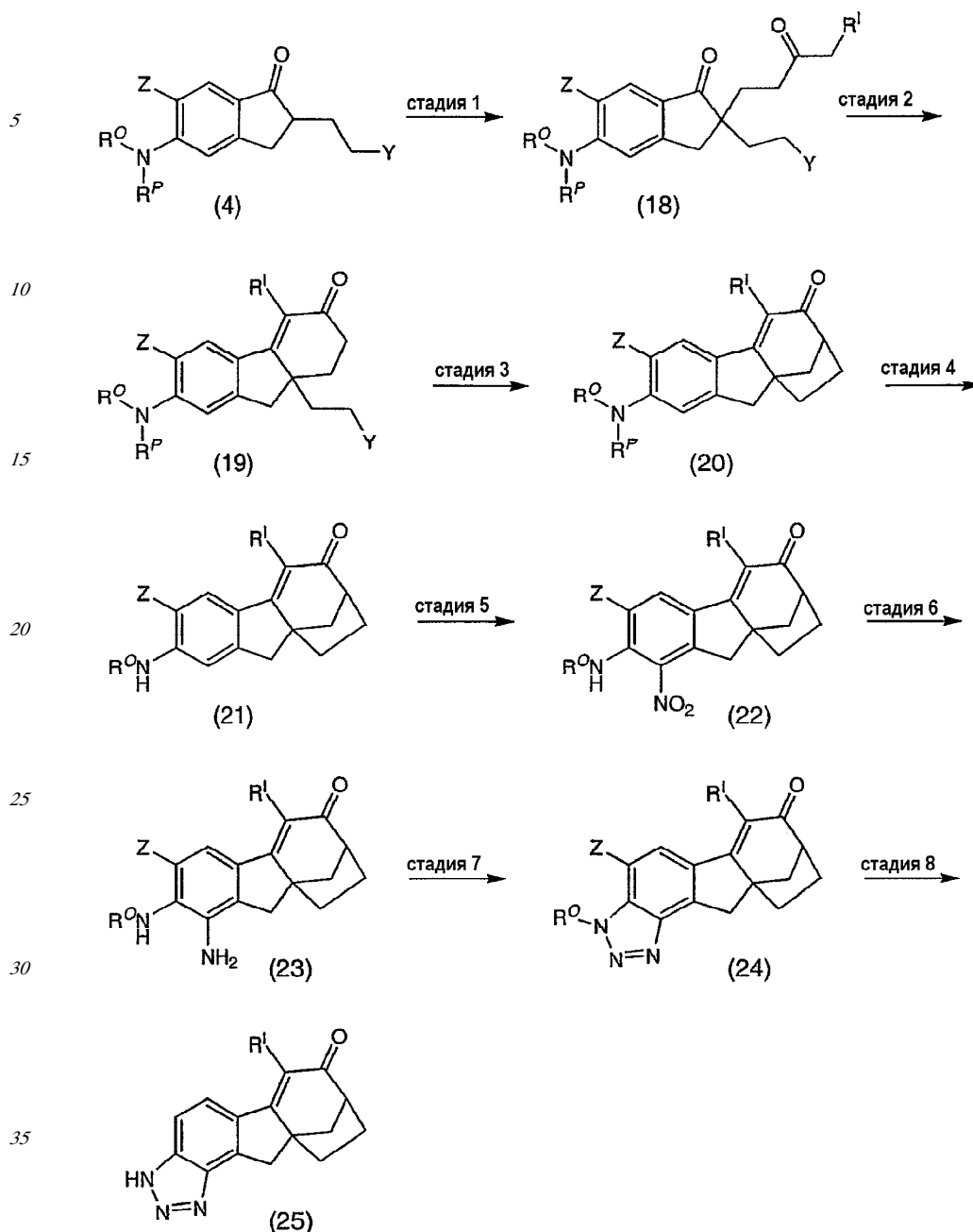


Схема V иллюстрирует способ получения пентациклического 3,9,10,11-тетрагидро-8,10а-метанциклогепта[1,2]индено[4,5-d][1,2,3]триазол-7(8Н)-она согласно
 20 настоящему изобретению. На стадии 1 2-замещенный-1-инданон (4) реагирует с винилкетон^{ом} в присутствии основания с получением дикетона (18). Дикетон затем циклизуют (стадия 2) в основных или кислых условиях с получением
 25 тетрагидрофлуоренона (19). На стадии 3 формируют этилиден^{овый} мостик путем внутреннего алкилирования в присутствии основания и/или при нагревании, чтобы получить (20). Превращение Y в реакционно-способную удаляемую группу может потребоваться до или в комбинации с этой стадией. Стадия 4 представляет собой
 30 дополнительную стадию защиты, удаления защитной группы или удаления-обратного присоединения защитной группы к атому азота, которую можно осуществить в отношении соединения (20), чтобы получить промежуточное соединение (21) в зависимости от желаемой группы R^O. В случае, когда R^I=H в промежуточном продукте (21), различные группы R^I, отличные от водорода, могут быть введены в
 35 этой точке в ходе синтеза, как описано далее в Схеме VIII. На стадии инданон (21) нитрируют, чтобы получить (22). Когда соединение (21) не замещено в положении 6 (Z=H), может также образовываться региоизомерное нитросоединение, которое может быть отделено от целевого продукта обычными средствами, например
 40 хроматографией или кристаллизацией. Восстановление нитрогруппы (22) на стадии 6 дает амин^{осоединение} (23). На стадии 7 диазотирование (23) приводит к триазолу (24). В случае, когда Z обозначает отличную от неводорода группу блокировки арила в промежуточном продукте (24), ее удаляют на стадии 8, чтобы получить конечное
 45 соединение (25). В случае, когда R^O обозначает защитную группу, стадия удаления защитной группы может быть проведена до, одновременно или после удаления Z.

СХЕМА V



Реагенты и условия реакций, обозначенных на Схеме V как стадии 1-8, являются следующими:

Стадия 1 MVK, NaOMe, MeOH, комнатная температура-60°C или
MVK, DBN, THF, комнатная температура-60°C
EVK, NaOMe, MeOH, комнатная температура-60°C

R^I=H
R^I=Me

Стадия 2 пирролидин, HOAc, PhMe, 60-85°C или
NaOH, H₂O, MeOH или EtOH, комнатная температура-85°C или
6N HCl, HOAc, 90-100°C или
TsOH-H₂O, PhMe, 60-100°C

	LiCl, DMF, 150°C	
	i) BBr ₃ , CH ₂ Cl ₂ , -78°C	
	ii) KN(TMS) ₂ , THF, -78°C	Y=F
Стадия 3	пиридин-HCl, 190°C	Y=F
	i) NaOMe, MeOH	Y=OBn
5	ii) MsCl, Et ₃ N, CH ₂ Cl ₂	
	iii) LDA, THF, -78°C-комнатная температура	
Стадия 4	i) пиридин-HCl, 180-195°C	R ^O =Bn, R ^P =Bn
	ii) AcCl, K ₂ CO ₃ , CH ₂ Cl ₂	R ^O =Ac, R ^P =H
Стадия 5	2,3,5,6-тетрабром-4-метил-4 нитроциклогекса-2,5-диенон TFA, комнатная температура или	
10	NaNO ₃ , TFA, комнатная температура-80°C	
Стадия 6	H ₂ (1 атм), 10%Pd/C, KOAc, MeOH, EtOAc	
Стадия 7	NaNO ₂ , HCl, H ₂ O, EtOH, 0°C	
Стадия 8	H ₂ (1 атм), 20%Pd/(OH) ₂ /C, 5% Pd/CaCO ₃ , DMF	Z=Cl

15 Схема VI иллюстрирует альтернативный способ пентациклических 3,9,10,11-тетрагидро-8,10а-метанциклогепта[1,2]индено[4,5-d][1,2,3]триазол-7(8Н)-онов согласно настоящему изобретению, исходя из 2-замещенного-5-алкокси-1-инданона (8) из Схемы II. Стадии 1-3 аналогичны соответствующим стадиям в Схеме V с

20 получением тетрагидрофлуоренона (28). На стадии 4 защитную группу R^N удаляют от гидроксила фенола. В определенных случаях это удаление защитной группы осуществляют в ходе стадии 3, в результате чего отдельное удаление защитной группы на стадии 4 становится ненужным. Реакция фенола (29) с сульфонилирующим агентом на стадии 5 приводит к промежуточному сульфонату (30). На стадии 6 сульфонат (30)

25 преобразуют в анилиновое производное (21) в реакции амидирования с палладием в качестве катализатора. Такие реакции амидирования известны в уровне техники (см. например *J.Chem. Soc. 2003 125*, 6653-6655; *J. Org. Chem 2003,68*, 9563-9573; *J. Org. Chem. 2000,65*, 1158-1174). В зависимости от желаемой группы R^O соединение (21) может

30 быть подвергнуто реакции присоединения, удаления или удаления-обратного присоединения защитной группы для атома азота. В случае, когда R^I = H в промежуточном соединении (21), различные группы R^I, отличные от водорода, могут быть введены в этой точке в ходе синтеза, как описано далее в Схеме VIII. Соединение (21) затем преобразуют в конечное соединение (25) способами,

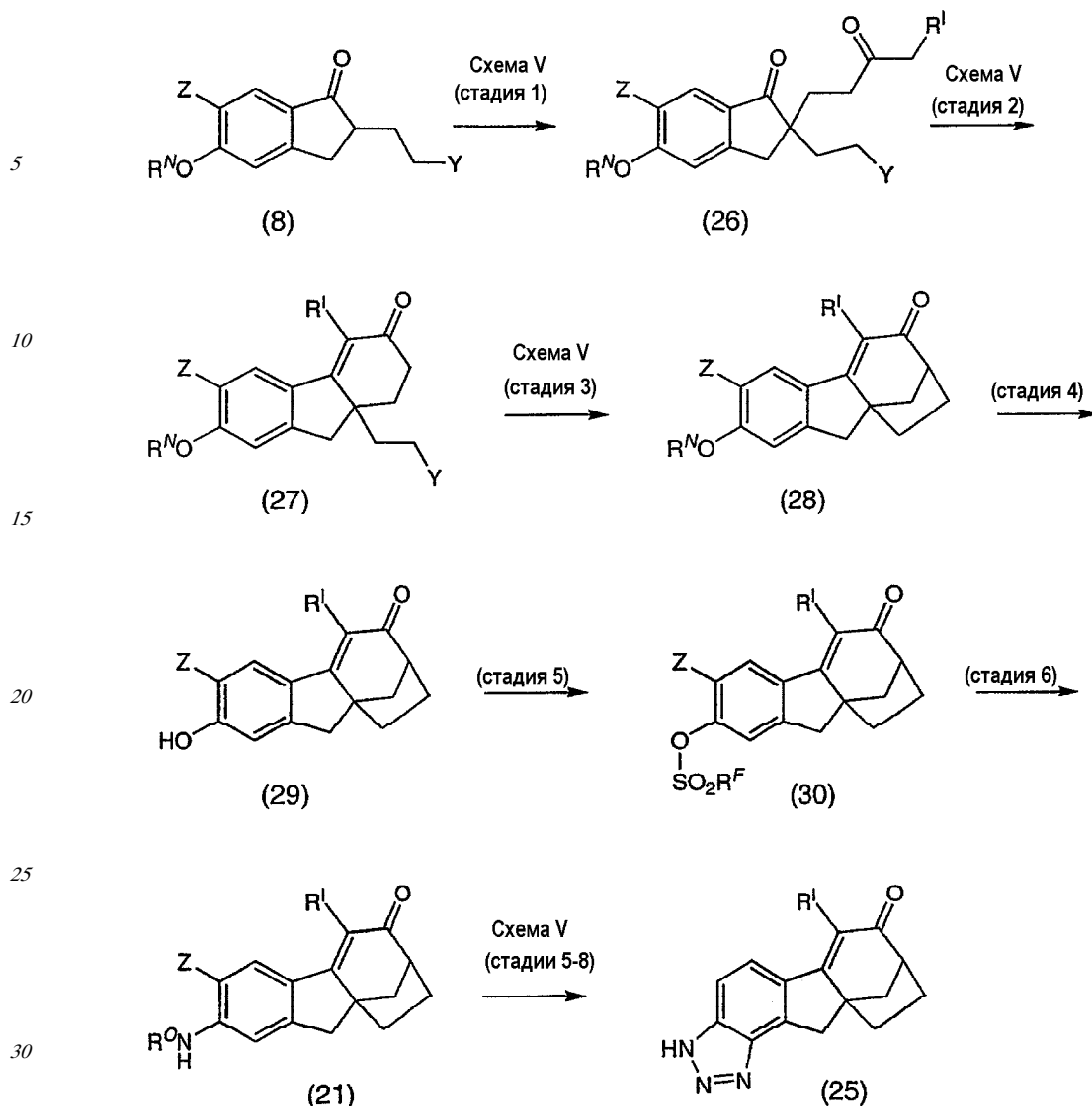
35 предварительно описанными в Схеме V.

СХЕМА VI

40

45

50



35 Реагенты и условия реакций, обозначенных на Схеме V как стадии 4-6, являются следующими:

Стадия 4	LiCl, DMF, 150°C или BBF ₃ , CH ₂ Cl ₂ , -78°C-комнатная температура	R ^N =Me
Стадия 5	Tf ₂ O, EtN(i-Pr) ₂ , CH ₂ Cl ₂ , 0°C-комнатная температура	R ^F =CF ₃
40 Стадия 6	Pd ₂ (dba) ₃ , XANTPHOS, Cs ₂ CO ₃ , MeCONH ₂ , PhMe, 80-100°C Pd(OAc) ₂ , (o-бифенил)P(t-Bu) ₂ , NaOt-Bu, BnNH ₂ , PhMe, комнатная температура-80°C Pd(OAc) ₂ , 2-[(Cy) ₂ P]-2',4',6'-[tri-i-Pr]-1,1'-бифенил K ₂ CO ₃ , PhB(OH) ₂ , H ₂ NCO ₂ t-Bu, t-BuOH, комнатная температура-110°C	R ^O =Ac R ^O =Bn R ^O =CO ₂ tBu

45 Схема VII иллюстрирует альтернативный способ получения пентациклических 3,9,10,11-тетрагидро-8,10а-метанциклогепта[1,2]индено[4,5-d][1,2,3] триазол-7(8H)-онов согласно настоящему изобретению, исходя из 2-замещенного-4,5-триазоло-1-инданона (17) из Схемы IV. Стадии 1-3 аналогичны соответствующим

50 стадиям в Схеме V с получением тетрагидрофлуоренона (33). В случае, когда R^I = H в промежуточном соединении (33), различные группы R^I, отличные от водорода, могут быть введены в этой точке в ходе синтеза, как описано далее в Схеме VIII. В случае, когда Z обозначает не являющуюся водородом группу блокировки арила в

промежуточном соединении (33), ее удаляют на стадии 4, чтобы получить соединение (34). Эта стадия аналогична стадии 8 в Схеме V. Удаление защитной группы R^Q может быть осуществлено до, одновременно или после удаления Z. На Схеме VII иллюстрируется последняя возможность.

СХЕМА VII

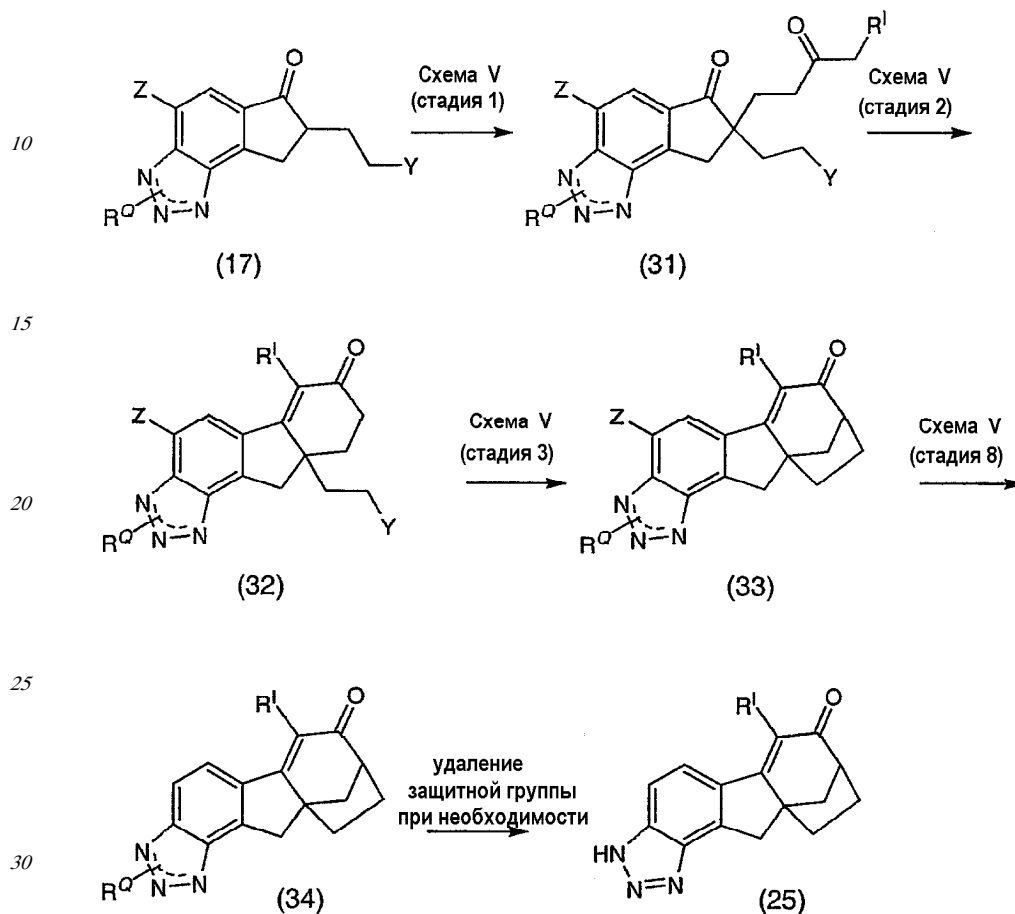
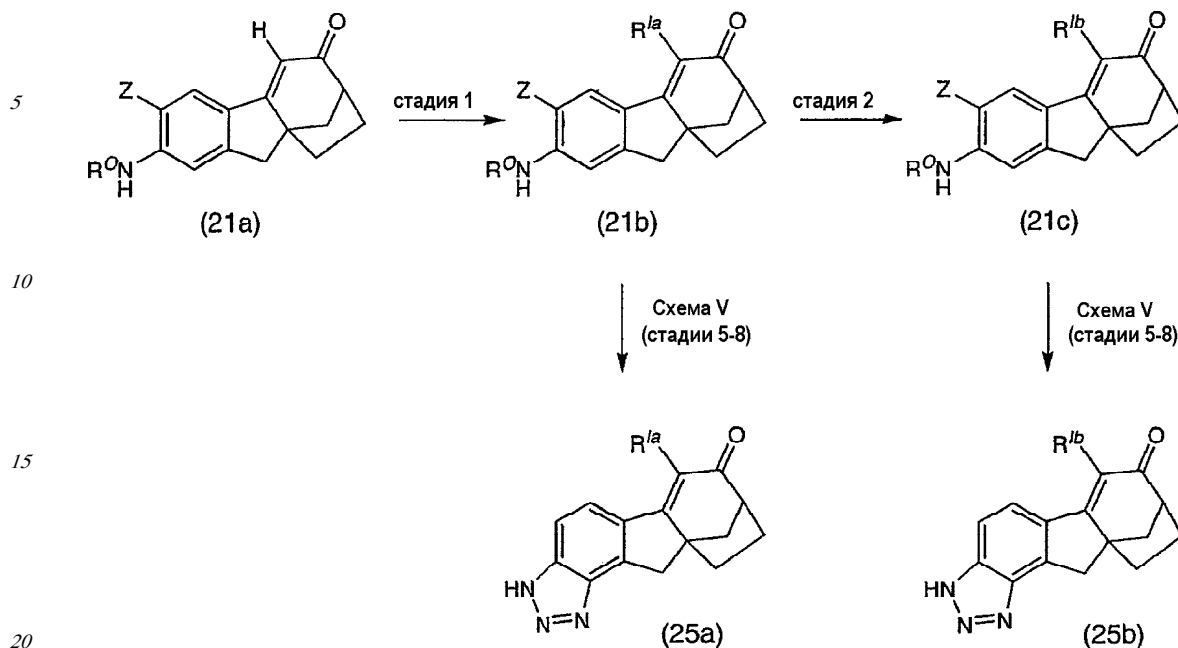


Схема VIII показывает способ введения не являющейся водородом группы R^I группы на C4-незамещенное ($R^I = H$) тетрагидрофлуореноновое промежуточное соединение (21a), которое непосредственно получают согласно Схеме V или Схеме VI. Енон (21a) подвергают хлорированию, бромированию или йодированию (стадия 1), чтобы получить 4-галогенированные промежуточные соединения (21b). Промежуточные соединения (21b) преобразуют обычными способами (стадия 2) в различные новые производные (21c), в которых R^{Ib} обозначает, среди прочего, алкил, алкенил, алкинил, арил, гетероарил или арилалкил. В определенных случаях обе стадии можно проводить в последовательности "с одним резервуаром", что делает выделение (21b) ненужным. Если группа R^{Ib} является функциональной группой, способной к дальнейшей модификации, или содержит такую группу, такие модификации могут быть выполнены для получения дополнительных производных. Например, если R^{Ib} представляет собой алкенил, она может быть восстановлена каталитическим гидрированием до алкила. Промежуточные соединения (21b) и (21c) преобразуют в конечные соединения (25a) и (25b) соответственно в соответствии с процедурами, предварительно описанными в Схеме V. Аналогичным образом не являющаяся водородом группа R^I может быть введена на C4-незамещенное ($R^I = H$) промежуточное соединение (33), полученное согласно Схеме VII.

СХЕМА VIII

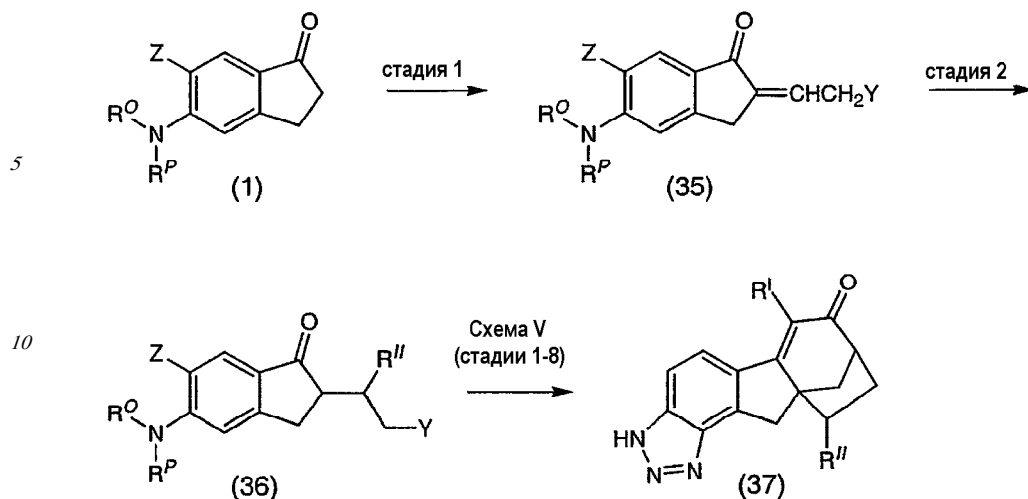


Реагенты и условия реакций, обозначенных на Схеме V как стадии 1-2, являются следующими:

25		NCS, DMF, комнатная температура -50°C	R ^{Ia} =Cl
	Стадия 1	Br ₂ , NaHCO ₃ , CH ₂ Cl ₂ или CCl ₄ , 0°C-комнатная температура или	R ^{Ia} =Br
		NIS, DMF, 70-100°C или	R ^{Ia} =I
		I ₂ , NaHCO ₃ , H ₂ O, CH ₂ Cl ₂ , комнатная температура	
		FSO ₂ CF ₂ CO ₂ Me, CuI, EtN(1-Pr) ₂ , DMF, 70-100°C	
30		R ^{Ib} SnBu ₃ , PdCl ₂ (PPh ₃) ₂ , PhMe, 100-110°C или	R ^{Ib} =CF ₃
		R ^{Ib} SnBu ₃ , Pd(PPh ₃) ₄ , PhMe, 100°C или	R ^{Ib} =алкенил
	Стадия 2	R ^{Ib} B(OH) ₂ , PdCl ₂ (PPh ₃) ₂ , Cs ₂ CO ₃ , DMF, 100°C или	Арил или гетероарил
		R ^{Ib} B(OH) ₂ , Pd(PPh ₃) ₄ , aq Na ₂ CO ₃ , PhMe, 80°C	R ^{Ib} =алкил
		(R ^{Ib}) ₃ B, PdCl ₂ (dppf)-CH ₂ Cl ₂ ,	R ^{Ib} =алкенил
		Ph ₃ As, CsCO ₃ , H ₂ O, THF, DMF, 60°C	алкил или арилалкил
35		R ^{Ib} Sn(CH ₂ CH ₂ CH ₂) ₃ N, Pd(PPh ₃) ₄ ,	R ^{Ib} =CN
		PhMe, 100°C	
		CuCN, NMP, 160°C	

Схема IX иллюстрирует вариант синтезов, показанных на Схеме I и Схеме V, который учитывает введение заместителя R^{II}. На стадии 1 Схемы IX инданон (1) вводят в реакцию с замещенным альдегидом, который Y-CH₂CHO в основных условиях, и получают промежуточный алкилиден (35). Эта стадия аналогична стадии 4 из Схемы I за исключением того, что стадия восстановления опущена. В этом варианте Y наиболее предпочтительно обозначает группу предшественника, которая может позже быть преобразована в перемещаемую удаляемую группу. Введение заместителя R^{II} осуществляют на стадии 2 реакцией (35) с подходящими металлорганическими соединениями, чтобы получить (36) через реакцию присоединения 1,4-конъюгата. Инданон (36) затем преобразуют в конечное соединение (37) в соответствии с процедурами, предварительно описанными в Схеме V.

СХЕМА IX

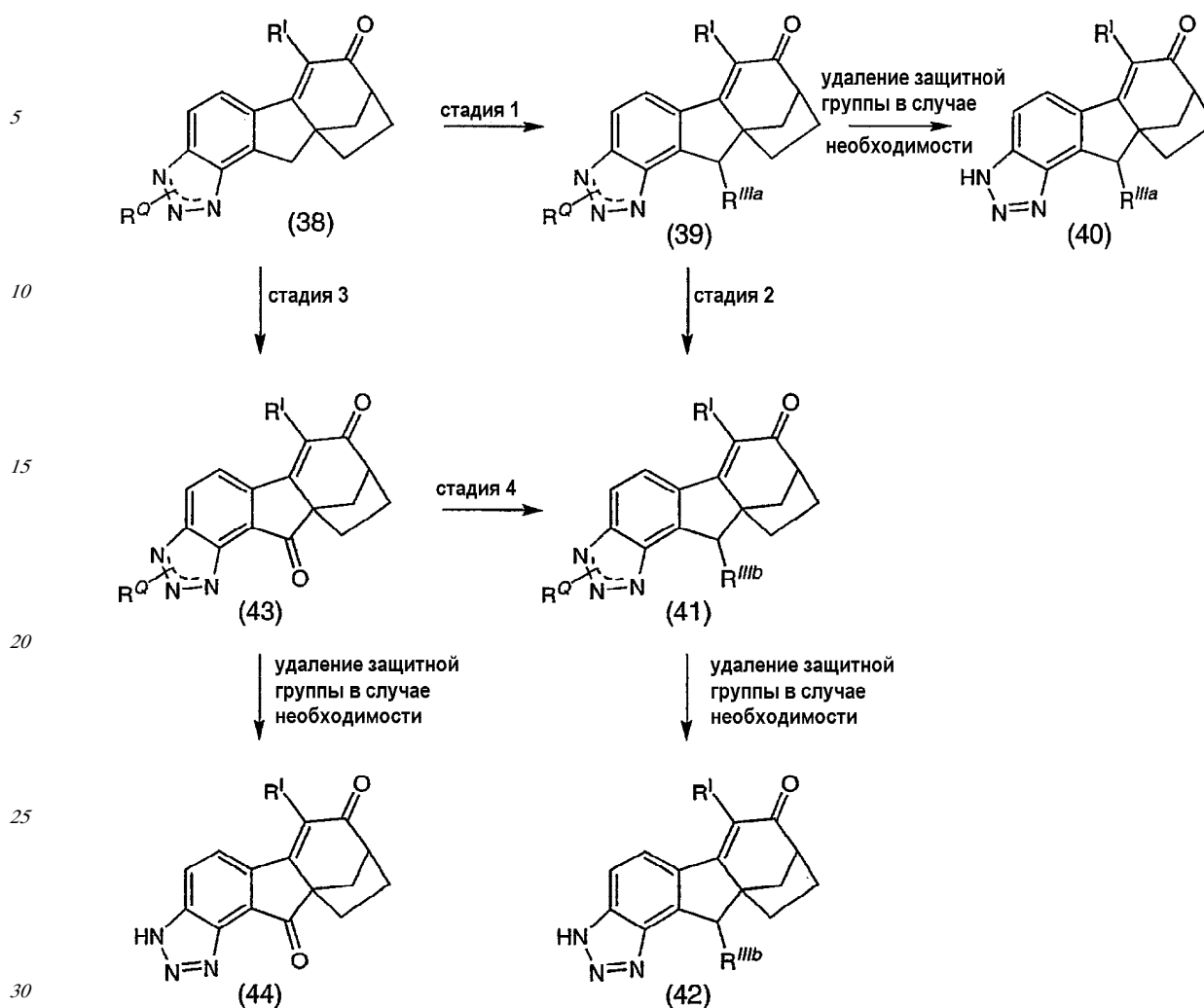


Реагенты и условия реакций, обозначенных на Схеме IX как стадии 1-2, являются следующими:

20	Стадия 1	BnOCH_2CHO , KOH, MeOH или i) $\text{LiN}(\text{TMS})_2$, THF -78°C-комнатная температура ii) BnOCH_2CHO iii) MsCl , Et_3N , CH_2Cl_2	$\text{Y}=\text{OBn}$
	Стадия 2	$\text{R}^{\text{II}}\text{MgBr}$, $\text{CuBr}\cdot\text{SMe}_2$, THF -78°C-комнатная температура или $\text{R}^{\text{II}}_2\text{CuLi}$, THF -78°C-комнатная температура	

25 Конечные соединения, несущие заместители в положении 10, получают способами, представленными на Схеме X. Промежуточное соединение (38), где R^{Q} обозначает водород или защитную группу атома азота, окисляют с помощью N-галогенсукцинимидных реагентов и т.п. (стадия 1), получая 10-галогенированные продукты (39). Финальное удаление защитной группы, если необходимо, затем приводит к конечным соединениям (40). 10-Галогенированные соединения (39) подвергают реакциям замещения с подходящими нуклеофильными реагентами (стадия 2), чтобы получить дополнительные продукты (41). Финальное удаление защитной группы, если необходимо, затем приводит к конечным соединениям (42). Если желательно, эта методология может быть использована для получения 10,10-двузамещенных продуктов. 10-Оксопродукт (43) получают окислением (38) с помощью персульфата калия. Восстановление (43) дает 10-гидроксисоединения (41, $\text{R}^{\text{IIIb}} = \text{O}$). Финальное удаление защитной группы (43), если необходимо, приводит к конечным соединениям (44).

СХЕМА X



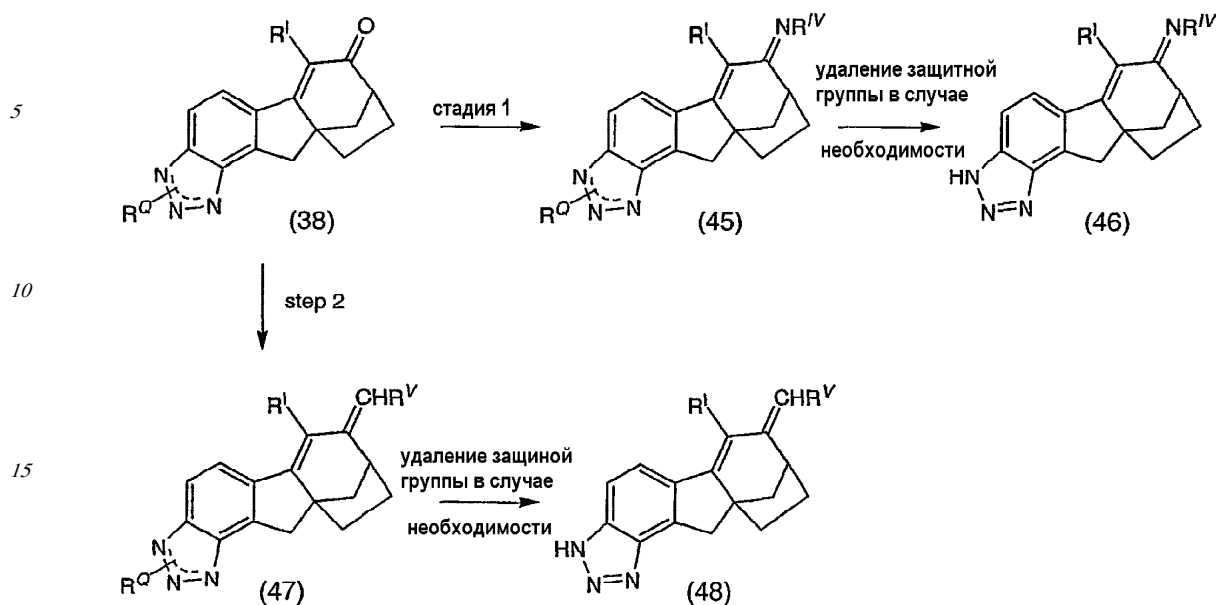
Реагенты и условия реакций, обозначенных на Схеме X как стадии 1-4, являются следующими:

35	Стадия 1	NCS, AIBN, CCl ₄ , комнатная температура-80°C NBS, AIBN, CCl ₄ , комнатная температура-80°C	R ^{III} =Cl R ^{IIIa} =Br
40	Стадия 2	Пиридин-HF, TFA, комнатная температура-50°C AgOAc, DMF, комнатная температура-100°C i) AgOAc, DMF, комнатная температура-100°C ii) NaOH, H ₂ O, MeOH	R ^{IIIb} =F R ^{IIIb} =OAc R ^{IIIb} =OH
	Стадия 3	K ₂ S ₂ O ₈ , H ₂ O MeCN, комнатная температура-80°C	
	Стадия 4	NaBH ₄ , MeOH, 0°C- комнатная температура	R ^{IIIb} =OH

45 Модификации С-6 кетона (38) выделены на Схеме XI. На стадии 1 кетон вводят в реакцию с гидроксиламином, алкоксиламином или гидразиновым реагентом, чтобы получить 6-имино-продукты (45). Кетон (9) также вводят в реакцию с илдными реагентами (стадия 2), чтобы получить 6-алкилиденные производные (47). Удаление защитной группы, если необходимо, дает конечные продукты (46) и (48).

СХЕМА XI

50



Реагенты и условия реакций, обозначенных на Схеме XI как стадии 1-2, являются следующими:

Стадия 1	$\text{NH}_2\text{OR}^a \cdot \text{HCl}$, пиридин, комнатная температура-60°C	$\text{R}^{\text{IV}} = \text{OR}^a$
Стадия 2	$\text{NH}_2\text{NR}^a\text{R}^a$, EtOH, комнатная температура	$\text{R}^{\text{IV}} = \text{NR}^a\text{R}^a$
	$\text{Ph}_3\text{P}^+\text{CH}_2\text{R}^{\text{VI}}\text{Br}^-$, BuLi, THF, 0-50°C	

На Схемах I-XI различные группы R часто содержат защищенные функциональные группы, которые деблокируют обычными способами. Процедура деблокирования может проводиться на последней стадии или на промежуточной стадии в последовательности синтеза. Многие известные схем защиты-снятия защиты могут использоваться, чтобы предотвратить нежелательные реакции функциональных групп, содержащихся в различных заместителях R.

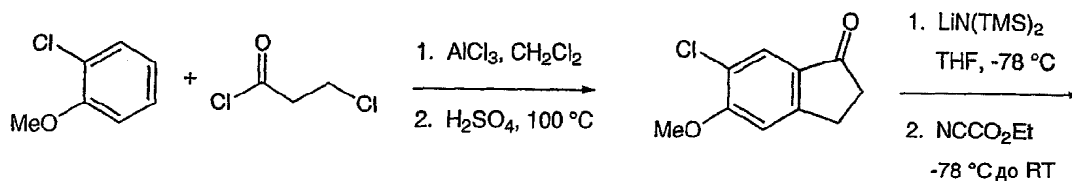
Конечные соединения, полученные согласно Схемам I-XI, имеют хиральные центры и могут быть разделены на отдельные энантиомеры известными способами, например хиральной ВЭЖХ. Разделение на индивидуальные энантиомеры может также быть осуществлено на многих промежуточных стадиях синтеза.

Следующие частные примеры, не являющиеся ограничительными, служат для иллюстрации способов получения соединений согласно настоящему изобретению.

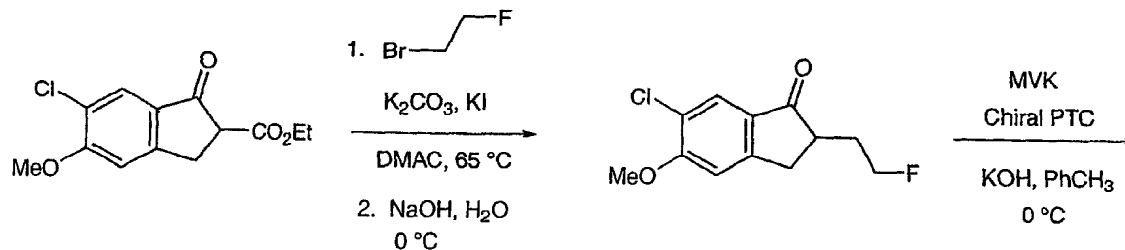
ПРИМЕР 1

СИНТЕЗ (8R,10aS)-6-(ТРИФТОРМЕТИЛ)-3,9,10,11-ТЕТРАГИДРО-8,10a-МЕТАНЦИКЛОГЕПТА[1,2]ИНДЕНО[4,5-d][1,2,3]ТРИАЗОЛ-7(8H)-ОНА

5

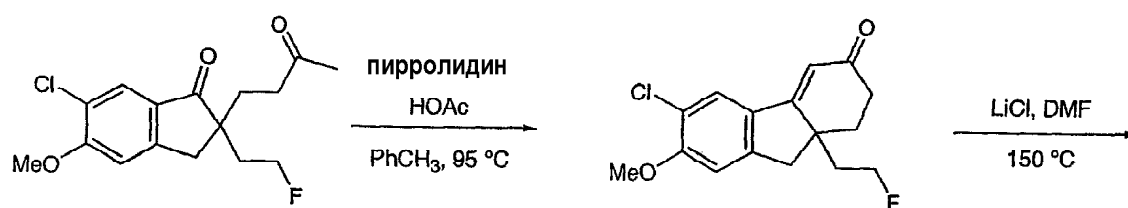


10



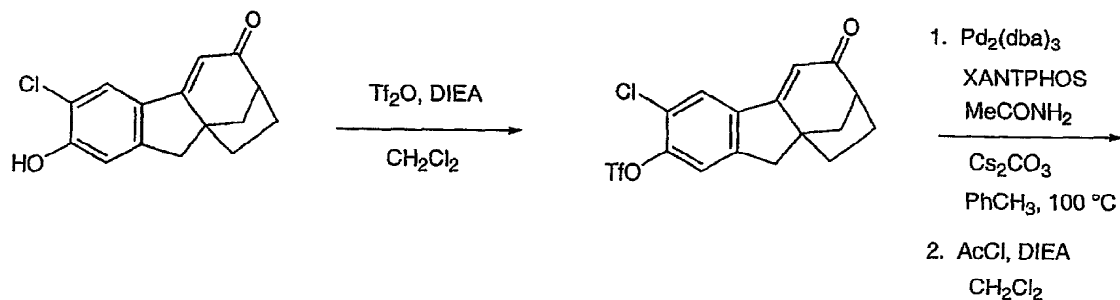
15

20



25

30

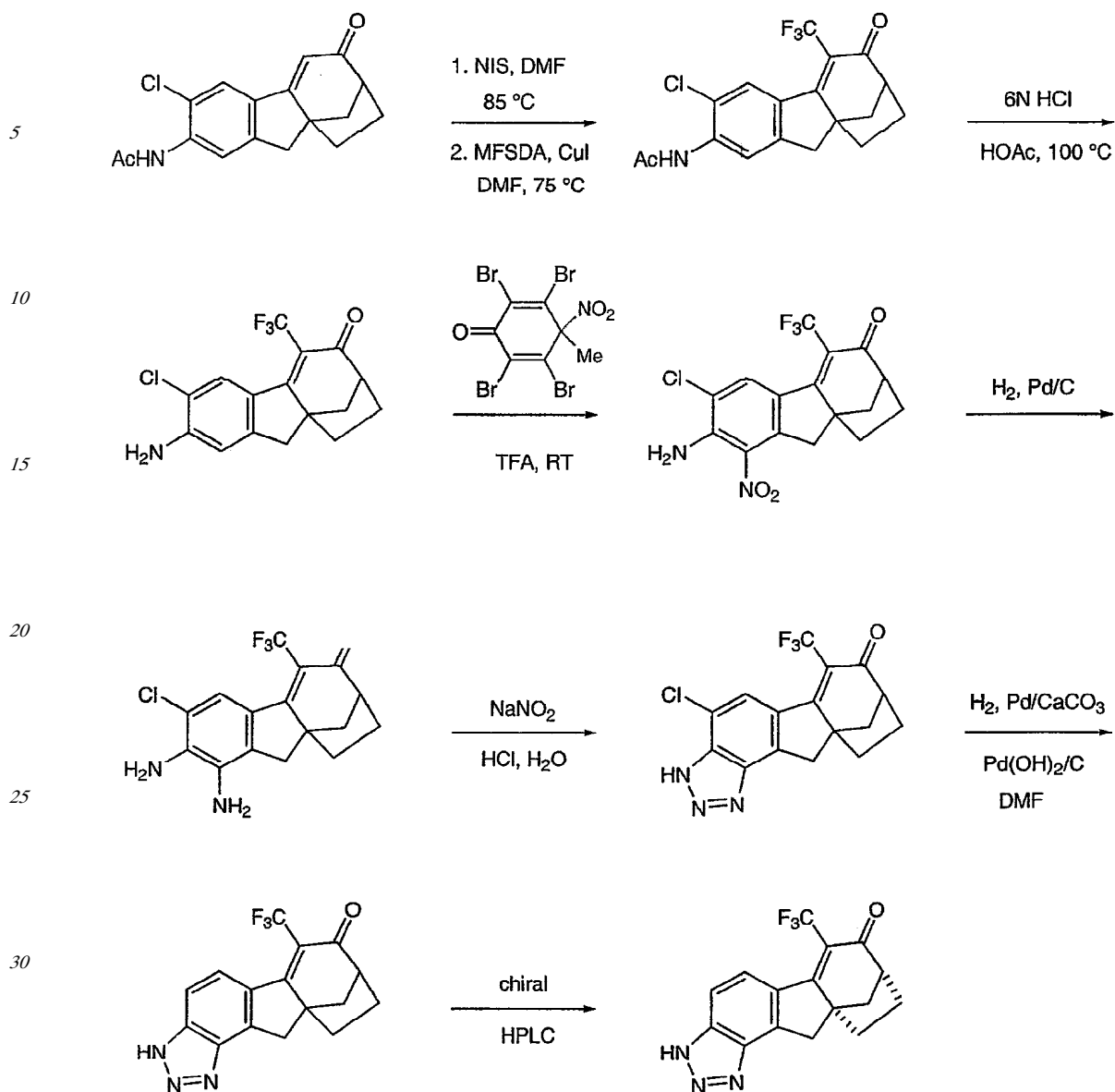


35

40

45

50



Стадия 1: 6-хлор-5-метоксииндан-1-он

К раствору 1-хлор-2-метоксибензола (12,8 мл, 100 ммоль) и 3-хлорпропаноилхлорида (10,5 мл, 110 ммоль) в CH₂Cl₂ (100 мл) при 0°C порциями в течение приблизительно 1 минуты добавляли AlCl₃ (14,6 г, 110 ммоль). Через 30 минут в реакционную смесь в течение приблизительно 3 минут медленно вливали серную кислоту (300 мл). CH₂Cl₂ удаляли вращательным выпариванием при пониженном давлении, и вязкий остаток перемешивали при 100°C в течение 2 часов. После охлаждения до ~50°C вязкую реакционную смесь осторожно выливали на 1,5 л льда и оставляли на ночь. Смесь отфильтровывали, и корку сырого продукта промывали водой. Сырой продукт растворяли в 500 мл 2%-го MeOH в CH₂Cl₂, высушивали над смесью Na₂CO₃ (~10 г) и Na₂SO₄ (~20 г), отфильтровывали и концентрировали под вакуумом, чтобы получить 6-хлор-5-метоксииндан-1-она в форме твердого вещества грязно-белого цвета.

Стадия 2: 6-хлор-5-метокси-1-оксоиндан-2-этилкарбоксилат

К раствору 6-хлор-5-метоксииндан-1-она (27,6 г, 141 ммоль) в ТГФ (630 мл) при -78°C добавляли 1,0М раствора бис(триметилсилил)амида лития в ТГФ (309 мл, 309

ммоль), и затем раствор медленно нагревали до приблизительно -50°C в течение 1 часа. После повторного охлаждения до -78°C вводили этилцианоформиат (21,3 мл, 216 ммоль), и реакционной смеси давали нагреться до комнатной температуры в течение 2 часов. После закалки с 300 мл 1 н. HCl большую часть ТГФ удаляли вращательным
 5 выпариванием при пониженном давлении. Остаточную смесь экстрагировали EtOAc , и органический слой промывали разбавленным водным раствором NaHCO_3 и высушивали над Na_2SO_4 . Фильтрацией через слой кремнезема и удалением растворителя при пониженном давлении получали 6-хлор-5-метокси-1-оксоиндан-2-
 10 этилкарбоксилат в форме коричневого масла.

Стадия 3: 6-хлор-2-(2-фторэтил)-5-метоксииндан-1-он

К раствору 6-хлор-5-метокси-1-оксоиндан-2-этилкарбоксилата (сырой продукт с предыдущей стадии, ~141 ммоль) в безводном диметилацетамиде (540 мл) добавляли
 15 K_2CO_3 (39 г, 282 ммоль), KI (46,8 г, 282 ммоль) и 1-бром-2-фторэтан (13,5 мл, 183 ммоль) и смесь перемешивали и нагревали при 65°C в течение 6 часов. Реакционную смесь разбавляли ТГФ (540 мл) и водой (540 мл) и затем охлаждали до 0°C и обрабатывали 5 н. водным NaOH (84 мл, 423 ммоль). После 2 часов при 0°C реакцию
 20 останавливали 1 н. водным раствором HCl (~450 мл). Большую часть ТГФ удаляли вращательным выпариванием при пониженном давлении, и водный остаток экстрагировали EtOAc . Органический слой промывали насыщенным NaHCO_3 , высушивали над MgSO_4 , фильтровали через силикагель и концентрировали, чтобы получить 6-хлор-2-(2-фторэтил)-5-метоксииндан-1-он.

Стадия 4: 6-хлор-2-(2-фторэтил)-5-метокси-2-(3-оксобутил)индан-1-он

К раствору 6-хлор-2-(2-фторэтил)-5-метоксииндан-1-она (34 г, 140 ммоль) в толуоле (1500 мл) добавляли N -[4-(трифторметил)бензил]цинхонинийбромид (13 г, 24 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. После
 30 охлаждения до 0°C добавляли метилвинилкетон (20 мл, 240 ммоль), затем гранулы гидроксида калия (85%, 34 г, ~52 ммоль), и смесь энергично перемешивали в течение 90 минут. Реакционную смесь разбавляли дихлорметаном (1000 мл), высушивали над MgSO_4 и фильтровали. Фильтрат пропускали через слой силикагеля, промывали Et_2O и EtOAc . Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, и остаток
 35 хроматографировали на силикагеле (элюирование от 30% до 50% EtOAc /гексан), чтобы получить 6-хлор-2-(2-фторэтил)-5-метокси-2-(3-оксобутил)индан-1-он в форме желтого масла. Анализ хиральной ВЭЖХ показал энантиомерное отношение приблизительно 2:1 в пользу желаемого (2S)-энантиомера. Этот энантиомерно обогащенный материал использовали как продукт синтеза.

Стадия 5: 6-хлор-9а-(2-фторэтил)-7-метокси-1,2,9,9а-тетрагидро-3Н-флуорен-3-он

К раствору 6-хлор-2-(2-фторэтил)-5-метокси-2-(3-оксобутил)индан-1-она (32 г, 102 ммоль) в толуоле (1000 мл) добавляли уксусную кислоту (7,0 мл, 120 ммоль) и пирролидин (10 мл, 120 ммоль), и раствор нагревали при 95°C в течение 2 часов. После
 45 охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь разбавляли EtOAc (1000 мл), промывали водой и насыщенным водным NaHCO_3 , и высушивали над MgSO_4 . Фильтрацией через слой силикагеля и удалением растворителя под вакуумом получали 6-хлор-9а-(2-фторэтил)-7-метокси-1,2,9,9а-тетрагидро-3Н-флуорен-3-он в
 50 форме твердого вещества.

Стадия 6: 3-хлор-2-гидрокси-1,3,4а(10а),4b-тетраен-6-он

К смеси 6-хлор-9а-(2-фторэтил)-7-метокси-1,2,9,9а-тетрагидро-3Н-флуорен-3-она (18,5 г, 63 ммоль) и хлорида лития (26,5 г, 630 ммоль) добавляли DMF (250 мл) и смесь перемешивали и нагревали при 150°C в течение 2 дней. После охлаждения до

комнатной температуры реакционную смесь разделяли между EtOAc и водой. Органическую фазу промывали водой (2х) и солевым раствором и высушивали над MgSO_4 . Удалением растворителя под вакуумом получали твердое вещество, которое частично растворяли в 5% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (300 мл) и полученную суспензию отфильтровывали, чтобы получить 3-хлор-2-гидроксигибба-1,3,4а(10а),4b-тетраен-6-он в форме твердого вещества коричневого цвета. Фильтрат концентрировали под вакуумом, и остаток частично растворяли в 200 мл CH_2Cl_2 и отфильтровывали, чтобы получить второй выход 3-хлор-2-гидроксигибба-1,3,4а(10а),4b-тетраен-6-она. Фильтрат концентрировали под вакуумом, и остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле (элюирование с 10% EtOAc/гексан), чтобы получить дополнительный 3-хлор-2-гидроксигибба-1,3,4а(10а),4b-тетраен-6-он.

Стадия 7: 3-хлор-6-оксогибба-1,3,4а(10а),4b-тетраен-2-илтрифторметансульфонат

К суспензии 3-хлор-2-гидроксигибба-1,3,4а(10а),4b-тетраен-6-она (5,71 г, 21,2 ммоль) в дихлорметане (80 мл) добавляли N,N-диизопропилэтиламин (4,0 мл, 23,2 ммоль). Полученный коричневый раствор охлаждали до 0°C и добавляли ангидрид трифторметансульфоновой кислоты (3,9 мл, 23,2 ммоль). Через 35 минут реакционную смесь непосредственно загружали на колонку с силикагелем и хроматографировали (элюирование с 10% EtOAc/гексан), чтобы получить продукт в форме коричневого масла. Это масло растворяли в дихлорметане и высушивали над MgSO_4 . Упариванием под вакуумом получали твердое вещество, которое растворяли в толуоле и затем упаривали под вакуумом, чтобы получить 3-хлор-6-оксогибба-1,3,4а(10а),4b-тетраен-2-илтрифторметансульфонат в форме твердого вещества коричневого цвета.

Стадия 8: N-[3-хлор-6-оксогибба-1,3,4а(10а),4b-тетраен-2-ил]ацетамид

К смеси 3-хлор-6-оксогибба-1,3,4а(10а),4b-тетраен-2-илтрифторметансульфоната (6,04 г, 15,4 ммоль), карбоната цезия (11,01 г, 33,9 ммоль), 4,5-бис(дифенилфосфин)-9,9-диметилксантена (xantphos, 1,33 г, 2,31 ммоль), трис(дибензилиденацетон)дипалладия(0) $[\text{Pd}_2(\text{dba})_3]$ (0,704 г, 0,77 ммоль) и ацетамида (2,00 г, 33,9 ммоль) добавляли толуол (77 мл). Реакционный сосуд закупоривали и реакционную смесь при перемешивании нагревали при 100°C в атмосфере азота. После нагревания в течение 16 часов добавляли дополнительный xantphos (0,233 г, 0,403 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,140 г, 0,153 ммоль) и ацетамид (1,00 г, 16,9 ммоль). После нагревания в течение дополнительных 24 часов реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли 5% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ и фильтровали через силикагель. Упариванием при пониженном давлении получали маслянистое твердое вещество коричневого цвета. Это твердое вещество растворяли в дихлорметане (60 мл) и добавляли N,N-диизопропилэтиламин (2,8 мл, 16 ммоль), затем ацетилхлорид (1,4 мл, 19 ммоль). Через 10 минут раствор загружали непосредственно на колонку с силикагелем и хроматографировали (элюирование 10% EtOAc/гексан), чтобы получить N-[3-хлор-6-оксогибба-1,3,4а(10а),4b-тетраен-2-ил]ацетамид в форме твердого вещества оранжевого цвета.

Стадия 9: N-[3-хлор-6-оксо-5-(трифторметилгибба-1,3,4а(10а),4b-тетраен-2-ил]ацетамид

К раствору N-[3-хлор-6-оксогибба-1,3,4а(10а),4b-тетраен-2-ил]ацетамида (3,85 г, 12,8 ммоль) в DMF при 85°C добавляли N-йодсукцинимид (4,00 г, 17,7 ммоль). После нагревания в течение 18 часов реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли DMF (160 мл). Добавляли йодид меди (I) (3,65 г, 19,2 ммоль), метил(фторсульфонил)дифторацетат (11,5 мл, 90 ммоль) и N,N-

диизопропилэтиламин (15,8 мл, 90 ммоль), и смесь нагревали до 75°C. Через 140 минут реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через слой силикагеля, промывали EtOAc. Фильтрат разделяли между EtOAc и водой, и органический слой промывали 5%-ным водным NaHCO₃, водой и соевым раствором.

Высушиванием над MgSO₄ и упариванием под вакуумом получали масло, которое хроматографировали на силикагеле (элюирование с 10% EtOAc/гексан), чтобы получить N-[3-хлор-6-оксо-5-(трифторметил)гибба-1,3,4а(10а),4b-тетраен-2-ил] ацетамид в форме оранжевой пены.

Стадия 10:2-амино-3-хлор-5-(трифторметил)гибба-1,3,4а(10а),4b-тетраен-6-он

К раствору N-[3-хлор-6-оксо-5-(трифторметил)гибба-1,3,4а(10а),4b-тетраен-2-ил] ацетамида (3,80 г, 10,3 ммоль) в 40 мл уксусной кислоты добавляли 6 н. соляную кислоту (40 мл) и раствор нагревали при 80°C. Через 85 минут реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и разделяли между EtOAc и 5%-ным водным NaHCO₃. Образовывался оранжевый осадок, который полностью экстрагировали EtOAc. Объединенные органические растворы промывали водой и соевым раствором и высушивали над MgSO₄. Удалением растворителя при пониженном давлении получали 2-амино-3-хлор-5-(трифторметил)гибба-1,3,4а(10а),4b-тетраен-6-он в форме твердого вещества оранжевого цвета.

Стадия 11:2-амино-3-хлор-1-нитро-5-(трифторметил)гибба-1,3,4а(10а),4b-тетраен-6-он

К раствору 2-амино-3-хлор-5-(трифторметил)гибба-1,3,4а(10а),4b-тетраен-6-она (2,9 г, 8,9 ммоль) в трифторуксусной кислоте (19 мл) добавляли 2,3,5,6-тетрабром-4-метил-4-нитроциклогекса-2,5-диенона и густую суспензию перемешивали при комнатной температуре. Через 70 минут смесь охлаждали до 0°C и отфильтровывали, промывали холодной трифторуксусной кислотой. Фильтрат концентрировали под вакуумом, и остаток разделяли между EtOAc/CH₂Cl₂ (10:1) и 10%-ным водным K₂CO₃. Органическую фазу тщательно промывали 10%-ным водным K₂CO₃, затем 5%-ным водным NaHCO₃ и затем соевым раствором. После высушивания над MgSO₄ выпариванием растворителя под вакуумом получали 2-амино-3-хлор-1-нитро-5-(трифторметил)гибба-1,3,4а(10а),4b-тетраен-6-он в форме твердого вещества желто-коричневого цвета.

Стадия 12:1,2-диамино-3-хлор-5-(трифторметил)гибба-1,3,4а(10а),4b-тетраен-6-он

К суспензии 2-амино-3-хлор-1-нитро-5-(трифторметил)гибба-1,3,4а(10а),4b-тетраен-6-она (3,3 г, 8,9 ммоль) в 1:1 MeOH/EtOAc (270 мл) добавляли ацетат калия (1,86 г, 19 ммоль). Смесь мягко нагревали, чтобы получить коричневый раствор, который гидрировали при атмосферном давлении с использованием 10% палладия на угле (1,25 г). Через 35 минут смесь фильтровали через слой силикагеля с NaHCO₃ на вершине, промывали 5% MeOH/CH₂Cl₂. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, и остаток хроматографировали на силикагеле (элюирование от 25% до 100% EtOAc в гексане), чтобы получить 1,2-диамино-3-хлор-5-(трифторметил)гибба-1,3,4а(10а),4b-тетраен-6-она в форме твердого вещества оранжевого цвета.

Стадия 13:4-хлор-6-(трифторметил)-3,9,10,11-тетрагидро-8,10а-метанциклогепта-[1,2]индено[4,5-d][1,2,3]триазол-7(8H)-он

К суспензии 1,2-диамино-3-хлор-5-(трифторметил)гибба-1,3,4а(10а),4b-тетраен-6-она (2,1 г, 6,1 ммоль) в этиловом спирте (120 мл) добавляли воду (2 мл) и 12 н. соляную кислоту (6,2 мл). Полученный оранжевый раствор охлаждали до 0°C и добавляли 3М водного нитрита натрия (6,2 мл, 18,6 ммоль). Через 40 минут раствор разделяли

между EtOAc и водой. Органический слой промывали соевым раствором, высушивали над $MgSO_4$ и упаривали под вакуумом, чтобы получить 4-хлор-6-(трифторметил)-3,9,10,11-тетрагидро-8,10а-метанциклогепта-[1,2]индено[4,5-d][1,2,3] триазол-7(8H)-она в форме твердого вещества оранжевого цвета.

5 Стадия 14: 6-(трифторметил)-3,9,10,11-тетрагидро-8,10а-метанциклогепта-[1,2]индено[4,5-d][1,2,3]триазол-7(8H)-он

К раствору 4-хлор-6-(трифторметил)-3,9,10,11-тетрагидро-8,10а-метанциклогепта-[1,2]индено[4,5-d][1,2,3]триазол-7(8H)-она (2,3 г, сырой продукт с предшествующей 10 стадии, ~6,1 ммоль) в DMF (230 мл) добавляли 20%-ный $Pd(O)_2$ на угле (1 г) и 5%-ный палладий на карбонате кальция (1 г), и смесь гидрировали при атмосферном давлении. Через 29 часов добавляли дополнительный 20%-ный $Pd(O)_2$ на угле (175 мг) и 5%-ный палладий на карбонате кальция (175 мг). Через еще 24 часа смесь фильтровали 15 через Celite®, тщательно промывали EtOAc. Фильтрат разделяли между EtOAc и водой, которая была подкислена малым количеством 1 н. соляной кислоты. Водный слой экстрагировали EtOAc, и объединенные органические слои промывали 1 н. соляной кислотой, водой и соевым раствором. После высушивания над $MgSO_4$ растворитель удаляли при пониженном давлении, чтобы получить маслянистое 20 твердое вещество, которое растворяли в дихлорметане и упаривали, чтобы получить твердое вещество. Хроматографией на силикагеле (элюирование с 1:1 EtOAc/гексан +0,1% HOAc, затем 99:99:2 EtOAc/гексан/метанол +0,1% HOAc) получали 6-(трифторметил)-3,9,10,11-тетрагидро-8,10а-метанциклогепта-[1,2]индено[4,5-d][1,2,3]триазол-7(8H)-он в форме твердого вещества светло-желтого цвета.

25 Стадия 15: (8R,10aS)-6-(трифторметил)-3,9,10,11-тетрагидро-8,10а-метанциклогепта-[1,2]индено[4,5-d][1,2,3]триазол-7(8H)-он

6-(Трифторметил)-3,9,10,11-тетрагидро-8,10а-метанциклогепта-[1,2]индено[4,5-d][1,2,3]триазол-7(8H)-он [1,8 г, (8R,10aS):(8S,10aR) энантиомерное отношение ~2:1] 30 растворяли в смеси 1/1 этанол/метанол (130 мл) и разделяли хиральной ВЭЖХ на колонке 2,0x25 см Daicel Chiralcel OJ (инъекции на 4 мл, элюирование 35% EtOH:Гептан при 7,5 мл/минута, фракции проверяли при 310 нм). Чистые фракции, содержащие первый элюируемый энантиомер (энантиомер А) объединяли и концентрировали, чтобы получить (8R,10aS)-6-(трифторметил)-3,9,10,11-тетрагидро-8,10а-метанциклогепта[1,2]индено[4,5-d][1,2,3]триазол-7(8H)-он в форме твердого вещества 35 белого цвета, которое имело отрицательное вращение. Фракции, содержащие второй элюируемый энантиомер (энантиомер В) объединяли и концентрировали, чтобы получить (8S,10aR)-6-(трифторметил)-3,9,10,11-тетрагидро-8,10а-метанциклогепта[1,2]индено[4,5-d][1,2,3]триазол-7(8H)-он в форме твердого вещества, которое имело 40 положительное вращение.

Энантиомер А: $[\alpha]_D = -263^\circ$ (MeOH).

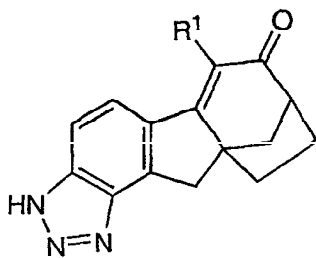
1H ЯМР (CD_3CN , 600 МГц): δ 1,61 (дддд, 1H), 1,74-1,79 (м, 1H), 1,95-2,05 (м, 1H), 2,05 (дд, 1H), 2,12 (ушир.д, 1H), 2,32-2,38 (м, 1H), 3,02 (дд, 1H), 3,55 (д, 1H), 3,68 (д, 1H), 7,77 45 (д, 1H), 7,87 (дкв, 1H).

Масс-спектр: (ESI) $m/z = 320$ (M+H).

ПРИМЕРЫ 2-7

Следующие соединения получали, используя способы, аналогичные описанным в 50 предыдущих примерах:

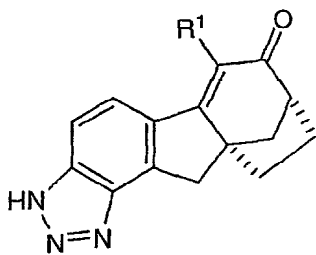
5



10

2	$R^1 = \text{Br}$	6-бром-3,9,10,11-тетрагидро-8,10а-метанциклогепта[1,2]индено[4,5-d]-[1,2,3]-триазол-7(8H)-он
^1H ЯМР (CDCl_3 , 500 МГц): δ 1,79-1,85 (м, 1H), 1,97-2,28 (м, 4H), 2,39-2,46 (м, 1H), 3,42 (дд, 1H), 3,67-3,76 (м, 2H), 7,78-7,82 (м, 1H), 8,81 (д, 1H).		

15



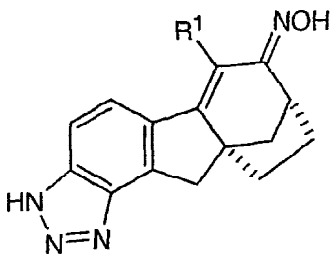
20

3	$R^1 = \text{Cl}$	(8R,10aS)-6-хлор-3,9,10,11-тетрагидро-8,10а-метанциклогепта[1,2]индено[4,5-d]-[1,2,3]триазол-7(8H)-он
25	^1H ЯМР (d^6 -ДМСО, 600 МГц): δ 1,54-1,62 (м, 1H), 1,76-1,84 (м, 1H), 2,03-2,11 (м, 2H), 2,13 (д, 1H), 2,28-2,37 (м, 1H), 3,15 (дд, 1H), 3,53 (д, 1H), 3,65 (д, 1H), 7,92 (д, 1H), 8,35 (д, 1H).	

30

4	$R^1 = \text{Ph}$	(8R,10aS)-6-фенил-3,9,10,11-тетрагидро-8,10а-метанциклогепта[1,2]индено[4,5-d]-[1,2,3]триазол-7(8H)-он
30	^1H ЯМР (CDCl_3 , 500 МГц): δ 1,9-2,0 (м, 1H), 2,0-2,2 (м, 2H), 2,20 (дд, 1H), 2,31 (д, 1H), 2,4-2,5 (м, 1H), 3,29 (дд, 1H), 3,6-3,8 (м, 2H), 6,61 (д, 1H), 7,0-7,6 (м, 6H).	

35



40

5	$R^1 = \text{Cl}$	(8R,10aS)-6-хлор-3,9,10,11-тетрагидро-8,10а-метанциклогепта[1,2]индено[4,5-d]-[1,2,3]-триазол-7(8H)-он оксим
---	-------------------	--

45

^1H NMR (CD_3CN , 600 МГц): δ 1,55-1,61 (м, 1H), 1,83 (д, 1H), 1,86-1,93 (м, 2H), 1,99 (дд, 1H), 2,22-2,30 (м, 1H), 3,45 (д, 1H), 3,57 (д, 1H), 4,09 (дд, 1H), 7,79 (д, 1H), 8,39 (д, 1H).		
---	--	--

50

6	$R^1 = \text{CF}_3$	(8R,10aS)-6-трифторметил-3,9,10,11-тетрагидро-8,10а-метанциклогепта[1,2]индено[4,5-d]-[1,2,3]триазол-7(8H)-он оксим
50	^1H ЯМР (CD_3CN , 600 МГц): δ 1,53-1,59 (м, 1H), 1,70-1,75 (м, 1H), 1,73 (д, 1H), 1,83 (дд, 1H), 1,95 (дд, 1H), 2,18-2,25 (м, 1H), 3,43 (д, 1H), 3,61 (д, 1H), 4,00 (дд, 1H), 7,72 (д, 1H), 7,78 (дд, 1H).	

7	$R^1 = \text{Ph}$	(8R,10aS)-6-фенил-3,9,10,11-тетрагидро-8,10а-метанциклогепта[1,2]индено[4,5-d][1,2,3]-триазол-7(8H)-он оксим
^1H ЯМР (d^6 -ДМСО, 600 МГц): δ 1,61-1,65 (м, 1H), 1,80-1,95 (м, 2H), 1,95-2,00 (м, 1H), 3,2-3,6 (м, 2H), 3,97 (ушир.с, 1H), 3,6-3,8 (м, 2H), 7,0-7,6 (м, 7H).		

Тест на Связывание с Рецептором Эстрогена

Тесты на связывание лиганда рецептора эстрогена разработаны как тесты близости сцинтилляции с использованием насыщенного тритием эстрадиола и рекомбинантных экспрессируемых рецепторов эстрогена. Полноразмерные рекомбинантные человеческие белки ER- α и ER- β получали в бакуловирусной системе экспрессии. Экстракты ER- α или ER- β разбавляли 1:400 в буферизованном фосфатном солевом растворе, содержащем 6 мМ α -монотиоглицерина. 200 мкл аликвот разбавленного препарата рецептора добавляли в каждую лунку Flashplate с 96 лунками. Планшеты накрывали Saran Wrap и инкубировали при 4°C в течение ночи.

Следующим утром 20 мкл аликвот буферизованного фосфатного солевого раствора, содержащего 10%-ный бычий сывороточный альбумин, добавляли в каждую лунку 96-луночного планшета и инкубировали при 4°C в течение 2 часов. Затем планшеты промывали с 200 мкл буфера, содержащего 20 мМ Tris (pH 7,2), 1 мМ EDTA, 10%-ный Глицерин, 50 мМ KCl и 6 мМ α -монотиоглицерина. Для проведения теста на этих покрытых рецептором планшетах добавляли 178 мкл того же самого буфера в каждую лунку 96-луночного планшета. Затем в каждую лунку планшета добавляли 20 мкл 10 нМ раствора ^3H -эстрадиола.

Тестируемые соединения оценивали по диапазону концентраций от 0,01 нМ до 1000 нМ. Тестируемые сток-растворы соединений получают в 100% ДМСО в 100X конечной концентрации, желаемой для тестирования. Количество ДМСО в лунках 96-луночного планшета не должно превышать 1%. В конце в лунки добавляют 2 мкл аликвоты тестируемого соединения в 100% ДМСО. Планшеты запечатывают и оставляют для уравнивания с комнатной температурой в течение 3 часов. Планшеты считывают в сцинтилляционном счетчике для считывания 96-луночных планшетов.

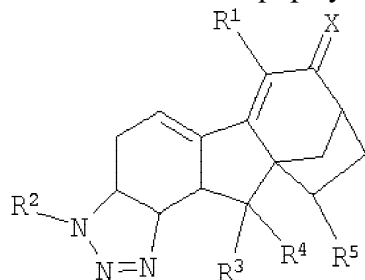
Соединения Примеров 1-7 демонстрируют связывающее сродство к α -подтипу рецептора эстрогена в диапазоне IC_{50} = от 13 до >10 000 нМ, и к β -подтипу рецептора эстрогена в диапазоне IC_{50} = от 3 до 146 нМ.

Фармацевтическая Композиция

Как частный вариант осуществления изобретения, 25 мг соединения Примера 1 составляли с достаточной тонко раздробленной лактозой, чтобы получить общее количество 580-590 мг для заполнения в твердую желатиновую капсулу размера 0.

Формула изобретения

1. Соединение формулы:



в которой X обозначает О или N-OH;

R^1 обозначает водород, фтор, хлор, бром, фенил или C_{1-4} -алкил, причем указанный

C₁₋₄алкил может быть замещен 1, 2 или 3 группами, выбранными из группы, состоящей из фтора, хлора и брома;

R² обозначает водород;

5 R³ обозначает водород;

R⁴ обозначает водород;

R⁵ обозначает водород;

или его фармацевтически приемлемая соль, или стереоизомер.

10 2. Соединение по п.1, которое представляет собой 6-(трифторметил)-3,9,10,11-тетрагидро-8,10а-метанциклогепта[1,2]индено[4,5-d][1,2,3]триазол-7(8H)-он;

6-хлор-3,9,10,11-тетрагидро-8,10а-метанциклогепта[1,2]индено [4,5-d][1,2,3] триазол-7(8H)-он;

15 6-бром-3,9,10,11-тетрагидро-8,10а-метанциклогепта[1,2]индено[4,5-d][1,2,3] триазол-7(8H)-он;

6-фенил-3,9,10,11-тетрагидро-8,10а-метанциклогепта[1,2]индено[4,5-d][1,2,3] триазол-7(8H)-он;

6-хлор-3,9,10,11-тетрагидро-8,10а-метанциклогепта[1,2]индено[4,5-d][1,2,3] триазол-7(8H)-он оксим;

20 6-(трифторметил)-3,9,10,11-тетрагидро-8,10а-метанциклогепта[1,2]индено[4,5-d][1,2,3]триазол-7(8H)-он оксим;

6-фенил-3,9,10,11-тетрагидро-8,10а-метанциклогепта[1,2]индено[4,5-d][1,2,3] триазол-7(8H)-он оксим;

25 или его фармацевтически приемлемая соль, или стереоизомер.

3. Соединение по п.2, которое представляет собой

(8R,10aS)-6-(трифторметил)-3,9,10,11-тетрагидро-8,10а-метанциклогепта[1,2] индено[4,5-d][1,2,3]триазол-7(8H)-он;

30 (8R,10aS)-6-хлор-3,9,10,11-тетрагидро-8,10а-метанциклогепта[1,2]индено[4,5-d][1,2,3] триазол-7(8H)-он;

(8R,10aS)-6-бром-3,9,10,11-тетрагидро-8,10а-метанциклогепта[1,2]индено[4,5-d][1,2,3] триазол-7(8H)-он;

35 (8R,10aS)-6-фенил-3,9,10,11-тетрагидро-8,10а-метанциклогепта[1,2]индено [4,5-d][1,2,3] триазол-7(8H)-он;

(8R,10aS)-6-хлор-3,9,10,11-тетрагидро-8,10а-метанциклогепта[1,2]индено[4,5-d][1,2,3] триазол-7(8H)-он оксим;

(8R,10aS)-6-(трифторметил)-3,9,10,11-тетрагидро-8,10а-метанциклогепта[1,2] индено [4,5-d][1,2,3]триазол-7(8H)-он оксим;

40 (8R,10aS)-6-фенил-3,9,10,11-тетрагидро-8,10а-метанциклогепта[1,2]индено[4,5-d][1,2,3]триазол-7(8H)-он оксим;

или его фармацевтически приемлемая соль, или стереоизомер.

45 4. Фармацевтическая композиция, обладающая свойством селективного модулятора рецепторов эстрогена, включающая соединение по п.1.

5. Применение соединения по п.1 для получения лекарственного средства, пригодного для лечения: потери костной массы, переломов кости, остеопороза, метастатических заболеваний кости, болезни Педжета, периодонтального заболевания, дегенерации хряща, эндометриоза, фиброзного заболевания матки, приливов жара, сердечно-сосудистых заболеваний, нарушения когнитивной функции, 50 возрастного умеренного когнитивного нарушения, церебральных дегенеративных нарушений, рестеноза, гинекомастии, пролиферации гладкомышечных клеток сосудов, ожирения, недержания мочи, тревожности, депрессии, перименопаузальной депрессии,

послеродовой депрессии, предменструального синдрома, маниакальной депрессии, тревожности, деменции, обсессивно-компульсивного поведения, нарушений, связанных с дефицитом внимания, нарушений сна, раздражительности, импульсивности, нарушений самоконтроля, рассеянного склероза и Болезни Паркинсона, воспаления, воспалительного заболевания кишечника, синдрома раздраженного кишечника, половой дисфункции, гипертензии, дегенерации сетчатки или эстроген-зависимого рака.

10

15

20

25

30

35

40

45

50