



УКРАЇНА

(19) UA (11) 87854 (13) C2

(51) МПК (2009)

A61K 31/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) N-(2-БЕНЗИЛ)-2-ФЕНІЛБУТАНАМІДИ ЯК МОДУЛЯТОРИ РЕЦЕПТОРА АНДРОГЕНУ

1

2

(21) а200700165

(22) 03.06.2005

(24) 25.08.2009

(86) PCT/US2005/019554, 03.06.2005

(31) 60/577,698

(32) 07.06.2004

(33) US

(46) 25.08.2009, Бюл.№ 16, 2009 р.

(72) ХАННІ БАРБАРА, US, КІМ ЮНТАЄ, US, КРО-
УТ МАЙКЛ Р., US, МЕЙССНЕР РОБЕРТ С., US,
МІТЧЕЛЛ ХЕЛЕН ДЖ., US, МАССЕЛМАН ДЖЕФФ-
РІ, US, ПЕРКІНС ДЖЕЙМС ДЖ., US, ВАНГ ДЗІА-
БІНГ, US

(73) МЕРК ЕНД КО., ІНК., US

(56) WO 00/39077 A 06.07.2000

WO 03/030937 A 17.04.2003

JAMIESON C ET AL: "A RAPID APPROACH FOR
THE OPTIMISATION OF POLYMER SUPPORTED
REAGENTS IN SYNTHESIS" SYNLETT, THIEME
INTERNATIONAL, STUTTGART, DE, no. 11, 2000,
pages 1603-1607, XP001056501 ISSN: 0936-5214PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 013, no. 419
(C-637), 18 September 1989 (1989-09-18) -& JP 01
157955 A (FUJISAWA PHARMACEUT CO LTD), 21
June 1989 (1989-06-21)DATABASE REGISTRY [Online] RN 329920-78-7 4
April 2001 (2001-04-04), XP002357059 retrieved from
STN

WO 03/074473 A 12.09.2003

WO 2004/048335 A 10.06.2004

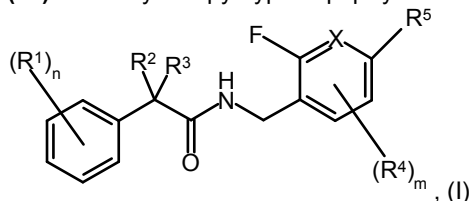
EP 1 477 167 A 17.11.2004

WO 2004/108676 A 16.12.2004

WO 2005/063690 A 14.07.2005

WO 2005/090287 A 29.09.2005

(57) 1. Сполука структурної формули I:

її фармацевтично прийнятна сіль або стереоізо-
мер, де

X являє собою -CH- або -N-;

n дорівнює 0, 1, 2 або 3;

m дорівнює 0, 1 або 2;

R¹ і R⁴, кожний незалежно, вибраний з
водню,

галогену,

ціано,

перфторC₁₋₆алкілу,C₁₋₁₀алкілу,C₂₋₁₀алкенілу,C₃₋₈циклоалкілC₁₋₁₀алкілу,C₃₋₈гетероциклоалкілC₂₋₁₀алкілу ігідроксіC₀₋₁₀алкілу,R⁵ являє собою водень або CN;R² і R³, кожний незалежно, вибрані з

водню,

галогену,

гідроксіC₀₋₁₀алкілу,перфторC₁₋₆алкілу,перфторC₁₋₆алкокси,C₁₋₁₀алкілу,C₂₋₁₀алкенілу,C₃₋₈циклоалкілC₀₋₁₀алкілу,(C₀₋₁₀алкіл)₁₋₂амінокарбонілоксіC₀₋₁₀алкілу,(C₃₋₈гетероцикліC₀₋₁₀алкіл)₁₋₂амінокарбонілоксіC₀₋₁₀алкілу,C₃₋₈гетероциклікарбонілоксіC₀₋₁₀алкілу іC₃₋₈гетероциклоалкілкарбонілоксіC₀₋₁₀алкілу, іде в R¹, R², R³ і R⁴ кожний із вказаного алкілу, ал-
кенілу, алкінілу, арилу, гетероциклілу, гетероцик-
лоалкілу й циклоалкілу необов'язково заміщений
однією або декількома групами, вибраними з гід-
рокси, C₁₋₆алкілу, C₁₋₆алкокси, галогену, CO₂H, ціа-
но, O(C=O)C₁₋₆алкілу, NO₂, трифторметокси, три-
фторетокси, -O(0-1)(C₁₋₁₀)перфторалкілу, C₀₋₁₀алкіламінокарбоніламіно, C₁₋₁₀алкілоксикарбоніламіно, C₁₋₁₀алкілкарбоніламіно, C₀₋₁₀алкіламіносульфоніламіно, C₁₋₁₀алкілсульфоніламіно, C₁₋₁₀алкілсульфонілу, C₀₋₁₀алкіламіносульфонілу, C₀₋₁₀алкіламінокарбонілу і NH₂.

2. Сполука за п. 1, вибрана з

(S)-N-(2-фтор-5-(трифторметил)бензил)-2-
фенілбутанаміду;

N-(2-фтор-5-метилбензил)-2-фенілбутанаміду;

(S)-N-((2-фтор-5-(трифторметил)піридин-3-
іл)метил)-2-фенілбутанаміду;

(S)-N-(5-бром-2-фторбензил)-2-фенілбутанаміду;

N-(2-фтор-5-(трифторметил)бензил)-2-
фенілбутанаміду;

N-(5-етил-2-фторбензил)-2-фенілбутанаміду;

(13) C2

(11) 87854

(19) UA

(2R)-3-[[2-фтор-5-(трифторметил)бензил]аміно]-3-оксо-2-фенілпропілдиметилкарбамату;
 (2R)-3-[[2-фтор-5-(трифторметил)бензил]аміно]-3-оксо-2-фенілпропілпіролідін-1-карбоксилату;
 (2R)-3-[[2-фтор-5-метилпіридин-3-іл)метил]аміно]-3-оксо-2-фенілпропілпіролідін-1-карбоксилату;
 (2R)-3-[[2-фтор-5-метилпіридин-3-іл)метил]аміно]-3-оксо-2-фенілпропілдиметилкарбамату;
 (2S)-3-[[2-фтор-5-(трифторметил)бензил]аміно]-3-оксо-2-фенілпропілдиметилкарбамату;
 (2S)-3-[[2-фтор-5-(трифторметил)бензил]аміно]-3-оксо-2-фенілпропілпіролідін-1-карбоксилату;
 (2S)-3-[[2-фтор-5-метилпіридин-3-іл)метил]аміно]-3-оксо-2-фенілпропілпіролідін-1-карбоксилату;
 (2S)-3-[[2-фтор-5-метилпіридин-3-іл)метил]аміно]-3-оксо-2-фенілпропілдиметилкарбамату;
 3-[[2-фтор-5-(трифторметил)бензил]аміно]-1-метил-3-оксо-2-фенілпропілпіролідін-1-карбоксилату;
 3-[[2-фтор-5-(трифторметил)бензил]аміно]-2-гідроксі-3-оксо-2-фенілпропілпіролідін-1-карбоксилату
 і їх фармацевтично прийнятних солей і стереоізомерів.

3. Застосування сполуки за будь-яким з пп. 1, 2 або її фармацевтично прийнятної солі або стереоізомера для одержання лікарського засобу для лікування або профілактики стану у ссавця, який потребує цього, вибраного з ослабленого м'язового тону, остеопорозу, остеопенії, індукованого глюкокортикоїдами остеопорозу, періодонтального захворювання, перелому кісток, пошкодження кісток після реконструктивної хірургії кістки, саркопенії, крихкості, старіння шкіри, чоловічого гіпогонадизму, постклімактеричних симптомів у жінок, атеросклерозу, гіперхолестеринемії, гіперліпідемії, ожиріння, гіпопластичної анемії, гематопоетичних порушень, артритного стану, і лікування для репарації суглобів, лікування виснаження при ВІЛ-інфекції, раку простати, ракової кахексії, м'язової дистрофії, хвороби Альцгеймера, зниження пізнавальної здатності, статевої дисфункції, нападів апное уві сні, доброякісної гіперплазії простати, черевного ожиріння, метаболічного синдрому, діабету типу II, депресії, передчасного згасання функції яєчників і аутоімунного захворювання.

4. Застосування за п. 3, де вказаним станом є остеопороз.

5. Фармацевтична композиція, яка містить сполуку за будь-яким з пп. 1, 2 або її фармацевтично прийнятну сіль або стереоізомер і фармацевтично прийнятний носій.

6. Композиція за п. 5, що додатково містить активний інгредієнт, вибраний з естрогену або похідного естрогену, що застосовується як такий або у комбінації з прогестином або похідним прогестину, бісфосфонату, антиестрогену або селективного модулятора рецептора естрогену, антагоніста рецептора $\alpha\beta 3$ -інтегрину, інгібітора катепсину К, інгібітора H-HMG-CoA-редуктази, інгібітора остеокластної вакуолярної АТФази, антагоніста VEGF, що зв'язується з рецепторами остеокластів, активатора активованого пероксисомним проліфератором рецептора γ , кальцитоніну, антагоніста рецептора кальцію, паратиреоїдного гормону або його

аналога, засобу, що посилює секрецію гормону росту людини, інсуліноподібного фактора росту, інгібітора протеїнкінази р38, кісткового морфогенетичного білка (BMP), інгібітора антагонізму BMP, похідного простагландину, вітаміну D або похідного вітаміну D, вітаміну К або похідного вітаміну К, іпріфлавану, фторидних солей, харчових кальцієвих добавок і остеопротегерину.

7. Композиція за п. 6, де вказаним бісфосфонатом є алендронат.

8. Спосіб одержання фармацевтичної композиції, що включає змішування сполуки за будь-яким з пп. 1-2 або її фармацевтично прийнятної солі або стереоізомера і фармацевтично прийнятного носія.

9. Застосування за п. 3, де артритний стан вибраний з ревматоїдного артрити і остеоартрити.

10. Сполука за п. 1, де, коли R² являє собою водень, R³ відмінний від водню.

11. Сполука за п. 2, вибрана з
 3,3,3-трифтор-N-[(2-фтор-5-метилпіридин-3-іл)метил]-2-гідрокси-2-фенілпропанаміду;
 (2R)-3,3,3-трифтор-N-[(2-фтор-5-метилпіридин-3-іл)метил]-2-гідрокси-2-фенілпропанаміду;
 (2S)-3,3,3-трифтор-N-[(2-фтор-5-метилпіридин-3-іл)метил]-2-гідрокси-2-фенілпропанаміду;
 3,3,3-трифтор-N-(2-фтор-3-бром-5-трифторметилбензил)-2-гідрокси-2-фенілпропанаміду;
 (2R)-3,3,3-трифтор-N-(2-фтор-3-бром-5-трифторметилбензил)-2-гідрокси-2-фенілпропанаміду;
 (2S)-3,3,3-трифтор-N-(2-фтор-3-бром-5-трифторметилбензил)-2-гідрокси-2-фенілпропанаміду;
 2-(4-фторфеніл)-3,3,3-трифтор-N-[2-фтор-5-циклопропілбензил]-2-гідроксипропанаміду;
 (2R)-2-(4-фторфеніл)-3,3,3-трифтор-N-[2-фтор-5-циклопропілбензил]-2-гідроксипропанаміду;
 (2S)-2-(4-фторфеніл)-3,3,3-трифтор-N-[2-фтор-5-циклопропілбензил]-2-гідроксипропанаміду
 або їх фармацевтично прийнятних солей.

12. Сполука за п. 11, вибрана з
 (2R)-2-циклопропіл-N-[(2-фтор-5-метилпіридин-3-іл)метил]-2-гідрокси-2-фенілацетаміду;
 (2S)-2-циклопропіл-N-[(2-фтор-5-метилпіридин-3-іл)метил]-2-гідрокси-2-фенілацетаміду;
 (2R)-3,3,3-трифтор-N-[(2-фтор-5-метилпіридин-3-іл)метил]-2-гідрокси-2-фенілпропанаміду;
 (2R)-3,3,3-трифтор-N-(2-фтор-3-бром-5-трифторметилбензил)-2-гідрокси-2-фенілпропанаміду;
 (2R)-2-(4-фторфеніл)-3,3,3-трифтор-N-(2-фтор-5-циклопропілбензил)-2-гідроксипропанаміду;
 (2S)-2-(4-фторфеніл)-3,3,3-трифтор-N-[2-фтор-5-циклопропілбензил]-2-гідроксипропанаміду
 або їх фармацевтично прийнятних солей.

13. Сполука за п. 12, вибрана з
 (2R)-3,3,3-трифтор-N-[(2-фтор-5-метилпіридин-3-іл)метил]-2-гідрокси-2-фенілпропанаміду;
 (2R)-3,3,3-трифтор-N-(2-фтор-3-бром-5-трифторметилбензил)-2-гідрокси-2-фенілпропанаміду
 або їх фармацевтично прийнятних солей.

14. Сполука за п. 13, вибрана з (2R)-3,3,3-трифтор-N-[(2-фтор-5-метилпіридин-3-іл)метил]-2-гідрокси-

2-фенілпропанаміду або його фармацевтично прийнятної солі.

15. (2R)-3,3,3-трифтор-N-((2-фтор-5-метилпіридин-3-іл)метил)-2-гідрокси-2-фенілпропанамід.

16. Сполука за п. 2, вибрана з (2R)-3,3,3-трифтор-N-(2-фтор-5-трифторметилбензил)-2-гідрокси-2-фенілпропанаміду або його фармацевтично прийнятної солі і стереоізомера.

17. Сполука за п. 16, вибрана з (2R)-3,3,3-трифтор-N-(2-фтор-5-трифторметилбензил)-2-гідрокси-2-фенілпропанаміду або його фармацевтично прийнятної солі.

18. (2R)-3,3,3-трифтор-N-(2-фтор-5-трифторметилбензил)-2-гідрокси-2-фенілпропанамід.

Даний винахід стосується похідних N-(2-бензил)-2-фенілбутанаміду, їх синтезу і їх застосування як модуляторів рецептора андрогену. Більш конкретно, сполуки даного винаходу є тканиноселективними модуляторами рецептора андрогену (SARM) і тим самим є придатними для лікування станів, які викликані дефіцитом андрогену або симптоми яких можна зменшити введенням андрогену, таких як остеопороз, періодонтальне захворювання, перелом кісток, крихкість кісток і саркопенія. Крім того, SARM даного винаходу можна застосовувати для лікування розумових порушень, асоційованих з низьким вмістом тестостерону, таких як депресія, статеві дисфункції і зниження пізнавальної здатності. SARM, являючись антагоністами у специфічних тканинах, є також застосовними при станах, коли підвищений тонус або активність андрогену викликає симптоми, такі як доброякісна гіперплазія простати і напади апное у ві сні.

Рецептор андрогену (AR) стосується суперсімейства нуклеарних рецепторів стероїдних/тироїдних гормонів, інші члени якого включають рецептор естрогену, рецептор прогестерону, рецептор глюкокортикоїду і рецептор мінералокортикоїду. AR експресується у різних тканинах тіла і є рецептором, за допомогою якого опосередковуються фізіологічні, а також патофізіологічні дії андрогенів, таких як тестостерон (T) і дигідротестостерон (DHT). Структурно AR складається з трьох функціональних доменів: лігандзв'язувального домену (LBD), ДНК-зв'язувального домену і амінокінцевого домену. Сполуку, яка зв'язується з AR та імітує дії ендогенного ліганду AR, називають агоністом AR, тоді як сполуку, яка інгібує дії ендогенного ліганду AR, називають антагоністом AR.

Ліганд андрогену, що зв'язується з AR, індукуює комплекс ліганд/рецептор, який після транслокації в ядро клітини зв'язується з регуляторними ДНК-послідовностями (які називають елементами сприйнятливості андрогену) у районах промотору або енансеру генів-мішеней, присутніх в ядрі клітини. Інші білки, які називають кофакторами, потім піддаються рекрутингу і зв'язуються з рецептором, що приводить до транскрипції гена.

Терапію андрогеном застосовують для лікування різних чоловічих порушень, таких як репродуктивні порушення і первинний або вторинний чоловічий гіпогонадізм. Крім того, досліджували ряд природних або синтетичних агоністів AR для лікування м'язово-скелетних порушень, таких як кісткове захворювання, гематопоетичні порушен-

ня, нейром'язове захворювання, ревматологічне захворювання, хвороба виснаження і для гормональної замісної терапії (HRT), наприклад, при дефіциті андрогену у жінок. Крім того, антагоністи AR, такі як флутамід і бікалутамід, застосовують для лікування раку простати. Отже, корисним було б мати доступні сполуки, які можуть активувати («агонізувати») тканиноселективним чином функцію AR, яка може викликати необхідні остео- і міоанаболічні дії андрогенів без негативних андрогенних властивостей, таких як вірилізація і репресія холестерину ліпопротеїну високої щільності (HDL).

Корисні дії андрогенів на кістці при посткліматеричному остеопорозі документовані у нещодавніх дослідженнях із застосуванням комбінованого введення тестостерону і естрогену [Hofbauer, et al., Eur. J. Endocrinol., 140: 271-286 (1999)]. В останні 2 роки було продемонстровано порівняльним дослідженням подвійним, сліпим методом, що пероральні комбінації кон'югованого естрогену (CEE) і метилтестостерону є ефективними при стимуляції збільшення кісткової маси у спині і стегнах, тоді як терапія тільки кон'югованим естрогеном запобігає остеопорозу (J. Reprod. Med., 44: 1012-1020)].

Крім того, є доказ того, що припливи зменшуються у жінок, підданих лікуванню CEE і метилтестостероном; однак 30% підданих лікуванню жінок страждали значним збільшенням появи вугрів і волосся на обличчі, ускладненням всіх сучасних андрогенних фармакотерапій [Watts, et al., Obstet. Gynecol., 86: 529-537 (1995)]. Виявлено також, що додавання метилтестостерону до CEE знижує рівні HDL, як показано в інших дослідженнях. Таким чином, вірилізуючий потенціал і впливи на ліпідний профіль сучасних андрогенних терапій забезпечують розумність розробки тканиноселективних агоністів рецептора андрогену.

Андрогени грають важливу роль у кістковому метаболізмі людини [Anderson, et al., "Androgen supplementation in eugonal men with osteoporosis - effects of six months of treatment on bone mineral density and cardiovascular risk factor", Bone, 18: 171-177 (1996)]. Навіть у еугональних людей з остеопорозом терапевтична сприйнятливості до лікування тестостероном показує, що андрогени здійснюють значні остеонаболічні дії. Середня поперекова BMD підвищувалася від 0,799г/см² до 0,839г/см² за 5-6 місяців у відповідь на внутрішньом'язове введення 250мг складного ефіру тестостерону. Таким чином, SARM можна застосову-

вати для лікування остеопорозу у людей.

Дефіцит андрогену має місце у людей з раком простати стадії D (метастатичної), яких піддавали терапії депривації андрогену (ADT). Ендокринної орхіектомії досягають тривалою дією агоністів GnRH, тоді як блокада рецептора андрогену забезпечується антагоністами AR. У відповідь на гормональну депривацію ці люди страждали «припливами», значним остеопорозом, слабкістю і стомленням. В експериментальному дослідженні людей з раком простати стадії D остеопенія (50% у порівнянні з 38%) і остеопороз (38% у порівнянні з 25%) були більш звичайними у людей, яких піддавали ADT протягом більш ніж одного року, ніж у пацієнтів, яких не піддавали ADT [Wei, et al., *Urology*, 54: 607-611 (1999)]. BMD поперекової частини хребта була значно нижче у людей, яких піддавали ADT. Таким чином, тканиноселективні антагоністи AR у простаті пацієнтів, які позбавлені антагоністичної дії у кістках і м'язах, можуть бути корисними агентами для лікування раку простати, або як такі, або як доповнення до традиційної ADT [див. також A. Stoch, et al., *J. Clin. Endocrin. Metab.*, 86: 2787-2791 (2001)].

Тканиноселективні антагоністи AR можуть також лікувати синдром полікістозу яєчників у постклімактеричних жінок. Див. C.A. Eagleson, et al., "Polycystic ovarian syndrome: evidence that flutamide restores sensitivity of the gonadotropin-releasing hormone pulse generator to inhibition by estradiol and progesterone", *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 85: 4047-4052 (2000).

SARM можуть також лікувати деякі гематопоетичні порушення, коли андрогени стимулюють ниркову гіпертрофію і продукування еритропоєтину (EPO). До введення рекомбінантного EPO людини андрогени застосовували для лікування анемії, викликаній хронічною нирковою недостатністю. Крім того, андрогени підвищують рівні EPO сироватки у анемічних пацієнтів з нетяжкою гіпопластичною анемією і мієлодиспластичними синдромами. Лікування анемії може потребувати селективної дії, такої як дія, яка може бути забезпечена SARM.

SARM можуть мати також клінічну цінність як допоміжний засіб при лікуванні ожиріння. Цей підхід до зниження жиру тіла підтверджується опублікованими спостереженнями, що введення андрогену знижувало підшкірний і вісцелярний жир у страждаючих ожирінням пацієнтів [J.C. Lovejoy, et al., "Oral anabolic steroid treatment, but not parenteral androgen treatment, decreases abdominal fat in obese, older men", *Int. J. Obesity*, 19: 614-624 (1995)], [J.C. Lovejoy, et al., "Exogenous Androgens Influence Body Composition and Regional Body Fat Distribution in Obese Postmenopausal Women - A Clinical Research Center Study", *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 81: 2198-2203 (1996)]. Таким чином, відсутність у SARM небажаних андрогенних дій може бути корисною при лікуванні ожиріння.

Агоністи рецептора андрогену можуть мати також терапевтичну цінність у боротьбі проти метаболічного синдрому (синдром інсулінорезистентності, синдром X), особливо, у чоловіків. Низькі рівні загального і вільного тестостерону і глобулі-

ну, що зв'язує статевий гормон, (SHBG), у чоловіків асоційовані з діабетом типу 2, вісцелярним ожирінням, інсулінорезистентністю (гіперінсулінемією, дисліпідемією) і метаболічним синдромом. D. Laaksonen, et al., *Diabetes Care*, 27 (5): 1036-1041 (2004); див. також D. Laaksonen, et al. *Euro. J. Endocrin.* 149: 601-608 (2003); P. Marin, et al. *Int. J. Obesity*, 16: 991-997 (1992), і P. Marin, et al. *Obesity Res.*, 1(4):245-251 (1993).

Агоністи рецептора андрогену можуть мати також терапевтичну цінність у боротьбі з нейродегенеративними захворюваннями, такими як хвороба Альцгеймера (AD). Здатність андрогенів індукувати нейрозахист за допомогою рецептора андрогену описана J. Hammond et al., "Testosterone-mediated neuroprotection through the androgen receptor in human primary neurons", *J. Neurochem.* 77: 1319-1326 (2001). Gouras et al. описали, що тестостерон знижує секрецію β -амілоїдних пептидів Альцгеймера і, отже, його можна застосовувати при лікуванні AD [(Proc. Nat. Acad. Sci., 97: 1202-1205 (2000)]. Описаний також механізм за допомогою інгібування гіперфосфорилювання білків, що беруть участь у розвитку AD [S. Papasozomenos, "Testosterone prevents the heat shock-induced over activation of glycogen synthase kinase-3 β but not of cyclin-dependent kinase 5 and c-Jun NH2-terminal kinase and concomitantly abolishes Hyperphosphorylation of τ : Implications for Alzheimer's disease", *Proc. Nat. Acad. Sci.*, 99: 1140-1145 (2002)].

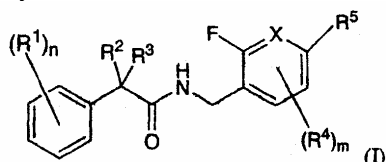
Агоністи рецептора андрогену можуть здійснювати також корисний вплив на тонус і силу м'язів. Нещодавні дослідження показали, що "фізіологічна заміна андрогену у здорових, гіпогональних чоловіків пов'язана зі значними збільшеннями маси без жиру, розміру м'язів і максимальної довільної сили" [S. Bhasin, et al., *J. Endocrin.*, 170:27-38 (2001)].

Модулятори рецептора андрогену можуть бути застосовними при лікуванні зниженого лібідо як у чоловіків, так і у жінок. Дефіцит андрогену у чоловіків пов'язаний зі зниженим лібідо. S. Howell et al, *Br. J. Cancer*, 82: 158-161. Низькі рівні андрогену сприяють ослабленню статевому інтересу у багатьох жінок під час їх останніх репродуктивних років. S. Davis, *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 84: 1886-1891 (1999). В одному дослідженні циркулюючий вільний тестостерон позитивно корелювали з сексуальним бажанням. Ід. В іншому дослідженні жінки з первинною або вторинною адренальною недостатністю були забезпечені фізіологічним заміщенням DHEA (50мг/день). У порівнянні з жінками, які приймають плацебо, жінки, яким вводили DHEA, проявляли підвищення частоти сексуальної стурбованості, інтересу і задоволення. W. Arlt, et al., *N. Engl. J. Med.* 341: 1013-1020 (1999), див. також K. Miller, *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 86: 2395-2401 (2001).

Крім того, модулятори рецептора андрогену можуть бути також застосовні при лікуванні зниження пізнавальної здатності. В останньому дослідженні високу дозу перорального естрогену, або окремо, або у комбінації з високою дозою перорального метилтестостерону, давали постменструа-

льним жінкам протягом чотирьох місяців. Випробування на пізнавальну здатність проводили до і після чотиримісячного гормонального лікування. Дослідження показало, що жінки, які одержують комбінацію естрогену (1,25мг) і метилтестостерону (2,50мг), проявляли стійкий рівень показника по завданню підвищення пам'яті, але жінки, які одержують тільки естроген (1,25мг), проявляли знижений показник. A. Wisniewski, *Horm. Res.* 58: 150-155 (2002).

Даний винахід стосується сполук структурної формули I:



або їх фармацевтично прийнятних солей або стереоізомерів, їх застосувань і фармацевтичних композицій.

Ці сполуки є ефективними як агоністи рецептора андрогену і особливо ефективними як SARM. Вони тому застосовні для лікування станів, які викликані дефіцитом андрогену або симптоми яких можуть бути зменшені введенням андрогену.

Даний винахід стосується також фармацевтичних композицій, що включають сполуки даного винаходу і фармацевтично прийнятний носій.

У даному винаході автори ідентифікували сполуки, які функціонують як SARM, із застосуванням ряду клітинних аналізів *in vitro*, які характеризують опосередковану лігандом активацію AR, таку як (i) взаємодія N-C, (ii) транскрипційна репресія і (iii) транскрипційна активація. Сполуки SARM у даному винаході, ідентифіковані методами, перерахованими вище, проявляють тканино-селективний агонізм AR *in vivo*, тобто агонізм у кістках (стимуляцію утворення кістки на щурчій моделі остеопору) і антагонізм у простаті (мінімальні впливи на ріст простати у кастрованих гризунів і антагонізм росту простати, індукований агоністами AR).

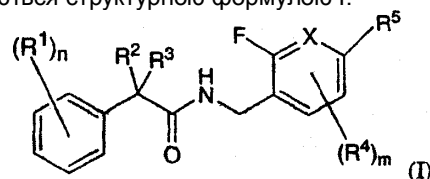
Сполуки даного винаходу, ідентифіковані як SARM, можна застосовувати для лікування захворювань або станів, які викликані дефіцитом андрогену і симптоми яких можна зменшити введенням андрогену. Такі сполуки є ідеальними для лікування остеопору у жінок і чоловіків як монотерапія або у комбінації з інгібіторами резорбції кісток, такими як бісфосфонати, естрогени, SERM, інгібітори катепсину К, антагоністи рецептора $\alpha\text{v}\beta 3$ -інтегрину, кальцитонін та інгібітори протонного насоса. Їх можна також застосовувати з агентами, які стимулюють утворення кісток, такими як паратиродний гормон або його аналоги. Сполуки SARM даного винаходу можна також застосовувати для лікування захворювання простати, такого як рак простати і доброякісна гіперплазія простати (BPH). Крім того, сполуки даного винаходу проявляють мінімальні дії на шкіру (поява вугрів і ріст волосся на обличчі), вони можуть бути застосовні для лікування гірсутизму. Крім того, сполуки даного винаходу можуть стимулювати ріст м'язів і мо-

жуть бути застосовні для лікування саркопенії і слабкості. Їх можна застосовувати для зниження вісцерального жиру при лікуванні ожиріння. Крім того, сполуки даного винаходу можуть проявляти агонізм андрогену у центральній нервовій системі і можуть бути застосовними для лікування вазомоторних симптомів («припливів») і для підвищення енергії і лібідо. Їх можна застосовувати при лікуванні хвороби Альцгеймера.

Сполуки даного винаходу можна також застосовувати при лікуванні раку простати, як такі, або як допоміжний засіб для агоністичної/антагоністичної терапії для GnRH, внаслідок їх здатності відновлювати кістки або як замісник для антиандрогенної терапії внаслідок їх здатності створювати антагонізм андрогену у простаті і мінімізувати кісткове виснаження. Крім того, сполуки даного винаходу можна застосовувати внаслідок їх здатності відновлювати кістки при лікуванні панкреатичного раку, як допоміжний засіб для лікування антиандрогенним засобом або як монотерапію внаслідок їх антиандрогенних властивостей, забезпечуючи перевагу відносно традиційних антиандрогенних засобів, являючись засобами, які щадять кістки. Крім того, сполуки даного винаходу можуть збільшувати число клітин крові, таких як еритроцити і тромбоцити, можуть бути застосовні для лікування гематопоетичних порушень, таких як гіпопластична анемія. Таким чином, внаслідок їх вказаного вище тканиноселективного агонізму для рецептора андрогену, сполуки даного винаходу є ідеальними для гормональної замісної терапії у гіпонадних (дефіцит андрогену) чоловіків.

Винахід стосується також безпечного і специфічного лікування суб'єкта-чоловіка з ожирінням черевної порожнини, метаболічним синдромом (відомим також як «синдром інсулінорезистентності» і «синдром Х») і діабетом типу II.

Даний винахід стосується сполук, які можна застосовувати як модулятори рецептора андрогену, зокрема, як селективні модулятори рецептора андрогену (SARM). Сполуки даного винаходу описуються структурною формулою I:



або є їх фармацевтично прийнятними солями або стереоізомерами, де

X являє собою -CH- або -N-;

n дорівнює 0, 1, 2 або 3;

m дорівнює 0, 1 або 2;

R¹, R² і R⁵, кожний незалежно, вибраний з водню,

галогену,

ціано,

перфторC₁₋₆алкілу,

перфторC₁₋₆алкокси,

C₁₋₁₀алкілу,

C₂₋₁₀алкенілу,

C₂₋₁₀алкінілу,

C₁₋₁₀алкілтіо,

арил-C₀₋₁₀алкілу,

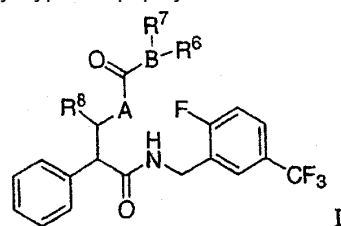
10 алкілу,
 C_{3-8} гетероцикліал C_{0-10} алкіламіносультоніл C_{0-10} алкілу,
 C_{3-8} гетероциклоалкіл C_{0-10} алкілу,
 10 алкіламіносультоніл C_{0-10} алкілу,
 C_{0-10} алкілсультоніламіно C_{0-10} алкілу,
 C_{3-8} циклоалкіл C_{0-10} алкілсультоніламіно C_{0-10} алкілу,
 C_{3-8} гетероцикліал C_{0-10} алкілсультоніламіно C_{0-10} алкілу,
 C_{3-8} гетероциклоалкіл C_{0-10} алкілу,
 10 алкілсультоніламіно C_{0-10} алкілу,
арил C_{0-10} алкілсультоніламіно C_{0-10} алкілу,
 C_{1-10} алкілокси(карбоніл) $_{0-1}$ C_{0-10} алкіламіно,
 C_{3-8} гетероцикліал C_{0-10} алкілокси(карбоніл) $_{0-1}$ C_{0-10} алкіламіно,
 C_{3-8} гетероциклоалкіл C_{0-10} алкілокси(карбоніл) $_{0-1}$ C_{0-10} алкіламіно,
арил C_{0-10} алкілокси(карбоніл) $_{0-1}$ C_{0-10} алкіламіно,
 $(C_{0-10}$ алкіл) $_{1-2}$ амінокарбонілокси,
(арил C_{0-10} алкіл) $_{1-2}$ амінокарбонілокси,
 $(C_{3-8}$ гетероцикліал C_{0-10} алкіл) $_{1-2}$ амінокарбонілокси,
 $(C_{3-8}$ гетероциклоалкіл C_{0-10} алкіл) $_{1-2}$ амінокарбонілокси і
гідрокси C_{0-10} алкілу,
і за умови, що коли X являє собою -N-, то R^5 інший, ніж залишок, вибраний з $(C_{0-10}$ алкіл) $_{1-2}$ аміно,
 C_{0-10} алкіл оксикарбоніламіно, C_{3-8} циклоалкіл C_{0-10} алкілоксикарбоніламіно,
арил C_{0-10} алкілоксикарбоніламіно,
 C_{1-10} алкілокси(карбоніл) $_{0-1}$ C_{0-10} алкіламіно,
 C_{1-10} алкілокси(карбоніл) $_{0-1}$ C_{0-10} алкіламіно,
 C_{3-8} циклоалкіл C_{0-10} алкілокси(карбоніл) $_{0-1}$ C_{0-10} алкіламіно і арил C_{0-10} алкілокси(карбоніл) $_{0-1}$ C_{0-10} алкіламіно;
 R^2 і R^3 кожний незалежно, вибрані з водню, галогену, ціано, аміно, гідрокси C_{0-10} алкілу, перфтор C_{1-6} алкілу, перфтор C_{1-6} алкокси,
 C_{1-10} алкілу,
 C_{2-10} алкенілу,
 C_{2-10} алкінілу,
арил- C_{0-10} алкілу,
 C_{3-8} циклоалкіл C_{0-10} алкілу,
 C_{3-8} гетероцикліал C_{0-10} алкілу,
 C_{3-8} гетероциклоалкіл C_{0-10} алкілу,
 $(C_{0-10}$ алкіл) $_{1-2}$ аміно C_{0-10} алкілу,
(арил C_{0-10} алкіл) $_{1-2}$ аміно C_{0-10} алкілу,
 $(C_{3-8}$ циклоалкіл C_{0-10} алкіл) $_{1-2}$ аміно C_{0-10} алкілу,
 $(C_{3-8}$ гетероцикліал C_{0-10} алкіл) $_{1-2}$ аміно C_{0-10} алкілу,
 $(C_{3-8}$ гетероциклоалкіл C_{0-10} алкіл) $_{1-2}$ аміно C_{0-10} алкілу,
 $(C_{0-10}$ алкіл) $_{1-2}$ амінокарбонілокси C_{0-10} алкілу,
(арил C_{0-10} алкіл) $_{1-2}$ амінокарбонілокси C_{0-10} алкілу,
 $(C_{3-8}$ циклоалкіл C_{0-10} алкіл) $_{1-2}$ амінокарбонілокси C_{0-10} алкілу,
 $(C_{3-8}$ гетероцикліал C_{0-10} алкіл) $_{1-2}$ амінокарбонілокси C_{0-10} алкілу,

(C₃₋₈гетероциклілC₀₋₁₀алкіл)₁₋
замінокарбонілоксиC₀₋₁₀алкілу,
(C₃₋₈гетероциклоалкілC₀₋₁₀алкіл)₁₋
замінокарбонілоксиC₀₋₁₀алкілу,
(C₀₋₁₀алкіл)₁₋₂амінокарбоніламіноC₀₋₁₀алкілу,
(арилC₀₋₁₀алкіл)₁₋₂амінокарбоніламіноC₀₋
₁₀алкілу,
(C₃₋₈циклоалкілC₀₋₁₀алкіл)₁₋
замінокарбоніламіноC₀₋₁₀алкілу,
(C₃₋₈гетероциклілC₀₋₁₀алкіл)₁₋
замінокарбоніламіноC₀₋₁₀алкілу,
(C₃₋₈гетероциклоалкілC₀₋₁₀алкіл)₁₋
замінокарбоніламіноC₀₋₁₀алкілу,
(C₀₋₁₀алкіл)₁₋₂амінокарбонілC₀₋₁₀алкілу,
(арилC₀₋₁₀алкіл)₁₋₂амінокарбонілC₀₋₁₀алкілу,
C₃₋₈циклоалкілC₀₋₁₀алкіламінокарбонілC₀₋
₁₀алкілу,
C₃₋₈гетероциклілC₀₋₁₀алкіламінокарбонілC₀₋
₁₀алкілу,
C₃₋₈гетероциклоалкіл-C₀₋
₁₀алкіламінокарбонілC₀₋₁₀алкілу,
C₀₋₁₀алкілкарбоніламіноC₀₋₁₀алкілу,
C₃₋₈циклоалкілC₀₋₁₀алкілкарбоніламіноC₀₋
₁₀алкілу,
C₃₋₈гетероциклілC₀₋₁₀алкілкарбоніламіноC₀₋
₁₀алкілу,
C₃₋₈гетероциклоалкілC₀₋
₁₀алкілкарбоніламіноC₀₋₁₀алкілу,
арил-C₀₋₁₀алкілкарбоніламіноC₀₋₁₀алкілу,
C₀₋₁₀алкілоксикарбоніламіноC₀₋₁₀алкілу,
C₃₋₈циклоалкілC₀₋₁₀алкілоксикарбоніламіноC₀₋
₁₀алкілу,
C₃₋₈гетероциклілC₀₋
₁₀алкілоксикарбоніламіноC₀₋₁₀алкілу,
C₃₋₈гетероциклоалкілC₀₋
₁₀алкілоксикарбоніламіноC₀₋₁₀алкілу,
арилC₀₋₁₀алкілоксикарбоніламіноC₀₋₁₀алкілу,
арилкарбонілоксиC₀₋₁₀алкілу,
C₃₋₈гетероциклоалкілкарбонілоксиC₀₋₁₀алкілу,
C₃₋₈циклоалкіл карбонілоксиC₀₋₁₀алкілу,
C₃₋₈гетероциклілкарбонілоксиC₀₋₁₀алкілу,
C₀₋₁₀алкілоксикарбонілоксиC₀₋₁₀алкілу,
C₃₋₈циклоалкілC₀₋₁₀алкілоксикарбонілоксиC₀₋
₁₀алкілу,
C₃₋₈гетероциклілC₀₋₁₀алкіл оксикарбонілоксиC₀₋
₁₀алкілу,
C₃₋₈гетероциклоалкілC₀₋
₁₀алкілоксикарбонілоксиC₀₋₁₀алкілу,
арилC₀₋₁₀алкілоксикарбонілоксиC₀₋₁₀алкілу,
C₁₋₁₀алкокси(карбоніл)₀₋₁C₀₋₁₀алкілу,
C₀₋₁₀алкілкарбоксиC₀₋₁₀алкіламіно,
C₁₋₁₀алкоксиC₀₋₁₀алкілу,
арилоксиC₀₋₁₀алкілу,
C₃₋₈циклоалкілоксиC₀₋₁₀алкілу,
C₃₋₈гетероциклілоксиC₀₋₁₀алкілу,
C₃₋₈гетероциклілC₀₋₁₀алкілоксиC₀₋₁₀алкілу,
C₁₋₁₀алкілкарбонілоксиC₀₋₁₀алкілу,
C₁₋₁₀алкілокси(карбоніл)₀₋₁C₀₋₁₀алкіламіно,
C₃₋₈гетероциклілC₀₋₁₀алкілокси(карбоніл)₀₋₁C₀₋
₁₀алкіламіно,
C₃₋₈гетероциклоалкілC₀₋₁₀алкілокси(карбоніл)₀₋
₁C₀₋₁₀алкіламіно,
C₃₋₈циклоалкілC₀₋₁₀алкілокси(карбоніл)₀₋₁C₀₋
₁₀алкіламіно і
арилC₀₋₁₀алкілокси(карбоніл)₁₋₂C₀₋₁₀алкіламіно.

i

де в R^1, R^2, R^3, R^4 і R^5 кожний з вказаного алкілу, алкенілу, алкінілу, арилу, гетероциклілу, гетероциклоалкілу і циклоалкілу необов'язково заміщений однією або декількома групами, вибраними з гідроксидів, C_{1-6} алкілів, C_{1-6} алкоксидів, галогенів, CO_2H , ціанів, $O(C=O)C_{1-6}$ алкілів, NO_2 , трифторметоксидів, трифторетоксидів, $-O_{(0-1)}(C_{1-10})$ перфторалкілів, C_{0-10} алкіламінокарбоніламіно, C_{1-10} алкілоксикарбоніламіно, C_{1-10} алкілкарбоніламіно, C_{0-10} алкіламіносульфоніламіно, C_{1-10} алкілсульфоніламіно, C_{1-10} алкілсульфонілу, C_{0-10} алкіламіносульфонілу, C_{0-10} алкіламінокарбонілу і NH_2 .

В іншому варіанті здійснення сполуки описані структурною формулою:



і їх фармацевтично прийнятними солями або стереоізомерами, де

A і B, кожний незалежно, вибрані з -CH-, -N- і -O-;

R⁶ і R⁷, кожний незалежно, вибрані з водню, галогену, ціано, аміно, гідроксиC₀₋₉алкілу, перфторC₁₋₆алкілу, перфторC₁₋₆алкокси, C₁₋₉алкілу, C₂₋₉алкенілу, C₂₋₉алкінілу, арил-C₀₋₉алкілу, C₃₋₈циклоалкілC₀₋₉алкілу, C₃₋₈гетероциклілC₀₋₉алкілу, C₃₋₈гетероциклоалкілC₀₋₉алкілу, (C₀₋₁₀алкіл)₁₋₂аміноC₀₋₉алкілу, (арилC₀₋₁₀алкіл)₁₋₂аміноC₀₋₉алкілу, (C₃₋₈циклоалкілC₀₋₁₀алкіл)₁₋₂аміноC₀₋₉алкілу, (C₃₋₈гетероциклілC₀₋₁₀алкіл)₁₋₂аміноC₀₋₉алкілу, (C₃₋₈гетероциклоалкілC₀₋₁₀алкіл)₁₋₂аміноC₀₋

галкілу,
(C₀₋₁₀алкіл)₁₋₂амінокарбонілоксиC₀₋₉алкілу,
(арилC₀₋₁₀алкіл)₁₋₂амінокарбонілоксиC₀₋₉алкілу,
(C₃₋₈циклоалкілC₀₋₁₀алкіл)₁₋
2амінокарбонілоксиC₀₋₉алкілу,
(C₃₋₈гетероцикліC₀₋₁₀алкіл)₁₋
2амінокарбонілоксиC₀₋₉алкілу,
(C₃₋₈гетероциклоалкілC₀₋₁₀алкіл)₁₋
2амінокарбонілоксиC₀₋₉алкілу,
(C₀₋₁₀алкіл)₁₋₂амінокарбоніламіноC₀₋₉алкілу,
(арилC₀₋₁₀алкіл)₁₋₂амінокарбоніламіноC₀₋
9алкілу,
(C₃₋₈циклоалкілC₀₋₁₀алкіл)₁₋
2амінокарбоніламіноC₀₋₉алкілу,
(C₃₋₈гетероцикліC₀₋₁₀алкіл)₁₋
2амінокарбоніламіноC₀₋₉алкілу,
(C₃₋₈гетероциклоалкілC₀₋₁₀алкіл)₁₋

2амінокарбоніламіноC₀₋₉алкілу,
 (C₀₋₁₀алкіл)₁₋₂амінокарбоніламіноC₀₋₉алкілу,
 (арилC₀₋₁₀алкіл)₁₋₂амінокарбоніламіноC₀₋₉алкілу,
 C₃₋₈циклоалкілC₀₋₁₀алкіламінокарбоніламіноC₀₋₉алкілу,
 C₃₋₈гетероцикліламіноC₀₋₁₀алкіламінокарбоніламіноC₀₋₉алкілу,
 C₃₋₈гетероциклоалкілC₀₋₁₀алкіламінокарбоніламіноC₀₋₉алкілу,
 C₀₋₁₀алкілкарбоніламіноC₀₋₉алкілу,
 C₃₋₈циклоалкілC₀₋₁₀алкілкарбоніламіноC₀₋₉алкілу,
 C₃₋₈гетероцикліламіноC₀₋₁₀алкілкарбоніламіноC₀₋₉алкілу,
 C₃₋₈гетероциклоалкілC₀₋₁₀алкілкарбоніламіноC₀₋₉алкілу,
 арил-C₀₋₁₀алкілкарбоніламіноC₀₋₉алкілу,
 C₀₋₁₀алкілоксикарбоніламіноC₀₋₉алкілу,
 C₃₋₈циклоалкілC₀₋₁₀алкілоксикарбоніламіноC₀₋₉алкілу,
 C₃₋₈гетероцикліламіноC₀₋₁₀алкілоксикарбоніламіноC₀₋₉алкілу,
 C₃₋₈гетероциклоалкілC₀₋₁₀алкілоксикарбоніламіноC₀₋₉алкілу,
 арил-C₀₋₁₀алкілоксикарбоніламіноC₀₋₉алкілу,
 C₀₋₁₀алкілоксикарбонілоксиC₀₋₉алкілу,
 C₃₋₈циклоалкілC₀₋₁₀алкілоксикарбонілоксиC₀₋₉алкілу,
 C₃₋₈гетероцикліламіноC₀₋₁₀алкілоксикарбонілоксиC₀₋₉алкілу,
 C₃₋₈гетероциклоалкілC₀₋₁₀алкілоксикарбонілоксиC₀₋₉алкілу,
 арилC₀₋₁₀алкілоксикарбонілоксиC₀₋₉алкілу,
 C₁₋₁₀алкокси(карбоніламіно)C₀₋₉алкілу,
 C₁₋₁₀алкоксиC₀₋₉алкілу,
 арилоксиC₀₋₉алкілу,
 C₃₋₈циклоалкілоксиC₀₋₉алкілу,
 C₃₋₈гетероциклілоксиC₀₋₉алкілу,
 C₃₋₈гетероциклоалкілоксиC₀₋₉алкілу і
 C₁₋₁₀алкілкарбонілоксиC₀₋₉алкілу, і
 де в R⁶ і R⁷ кожний з вказаного алкілу, алкенілу, алкінілу, арилу, гетероциклілу, гетероциклоалкілу і циклоалкілу необов'язково заміщений однією або декількома групами, вибраними з гідрокси, C₁₋₆алкілу, C₁₋₆алкокси, галогену, CO₂H, ціано, O(C=O)C₁₋₆алкілу, NO₂, трифторметокси, трифторетокси, -O₍₀₋₁₎(C₁₋₁₀)перфторалкілу, C₀₋₁₀алкіламінокарбоніламіно, C₁₋₁₀алкілоксикарбоніламіно, C₁₋₁₀алкілкарбоніламіно, C₀₋₁₀алкіламіносультоніламіно, C₁₋₁₀алкілсультоніламіно, C₁₋₁₀алкілсультонілу, C₀₋₁₀алкіламіносультонілу, C₀₋₁₀алкіламінокарбонілу і NH₂; і
 R⁸ вибраний з водню, гідрокси, C₁₋₆алкілу, C₁₋₆алкокси, галогену, CO₂H, ціано, O(C=O)C₁₋₆алкілу, NO₂, трифторметокси, трифторетокси, -O₍₀₋₁₎(C₁₋₁₀)перфторалкілу, C₀₋₁₀алкіламінокарбоніламіно, C₁₋₁₀алкілоксикарбоніламіно, C₁₋₁₀алкілкарбоніламіно, C₀₋₁₀алкіламіносультоніламіно, C₁₋₁₀алкілсультонілу, C₀₋₁₀алкіламіносультонілу, C₀₋₁₀алкіламінокарбонілу і NH₂.

Ілюстративними, але необмежувальними прикладами сполук даного винаходу є наступні сполу-

ки:

(S)-N-(2-фтор-5-(трифторметил)бензил)-2-фенілбутанамід;
 N-(2-фтор-5-метилбензил)-2-фенілбутанамід;
 (S)-N-((2-фтор-5-(трифторметил)піридин-3-іл)метил)-2-фенілбутанамід;
 (S)-N-(5-бром-2-фторбензил)-2-фенілбутанамід;
 N-(2-фтор-5-(трифторметил)бензил)-2-фенілбутанамід;
 N-(5-етил-2-фторбензил)-2-фенілбутанамід;
 (S)-N-(5-етил-2-фторбензил)-2-фенілбутанамід;
 N-(5-циклопропіл-2-фторбензил)-2-фенілбутанамід;
 N-2-фтор-5-вінілбензил)-2-фенілбутанамід;
 N-(2-фтор-5-(трифторметил)бензил)-2-(3-фторфеніл)бутанамід;
 N-(5-етил-2-фторбензил)-2-(4-хлорфеніл)бутанамід;
 N-((2-фтор-5-метилпіридин-3-іл)метил)-2-фенілбутанамід;
 (S)-N-((2-фтор-5-метилпіридин-3-іл)метил)-2-фенілбутанамід;
 (S)-N-((5-етил-2-фторпіридин-3-іл)метил)-2-фенілбутанамід;
 N-(5-бром-2-фторбензил)-2-фенілбутанамід;
 N-(5-етил-2-фторбензил)-2-(3-хлорфеніл)бутанамід;
 N-(5-етил-2-фторбензил)-2-(3,4-дихлорфеніл)бутанамід;
 (S)-N-((5-циклопропіл-2-фторпіридин-3-іл)метил)-2-фенілбутанамід;
 (2R або 2S)-N-[(5-циклопропіл-2-фторпіридин-3-іл)метил]-2-(3,4-дихлорфеніл)бутанамід;
 (2R або 2S)-N-[(5-етил-2-фторпіридин-3-іл)метил]-2-(3,4-дихлорфеніл)бутанамід;
 (2R або 2S)-N-[(5-метил-2-фторпіридин-3-іл)метил]-2-(3,4-дихлорфеніл)бутанамід;
 (2R або 2S)-N-(2-фтор-5-(трифторметил)бензил)-2-(3-бромфеніл)бутанамід;
 (2R або 2S)-N-(5-бром-2-фторбензил)-2-(3-бромфеніл)бутанамід;
 (2R або 2S)-N-(5-циклопропіл-2-фторбензил)-2-(3-бромфеніл)бутанамід;
 (2R або 2S)-N-(5-хлор-2-фторбензил)-2-(4-бромфеніл)бутанамід;
 (2R або 2S)-N-(2-фтор-5-(трифторметил)бензил)-2-(4-бромфеніл)бутанамід;
 (2R або 2S)-N-(5-бром-2-фторбензил)-2-(4-бромфеніл)бутанамід;
 (2R або 2S)-N-(5-циклопропіл-2-фторбензил)-2-(4-бромфеніл)бутанамід;
 N-[5-(1,1-дифторетил)-2-фторбензил]-2-фенілбутанамід;
 (2R або 2S)-N-(2-фтор-5-(трифторметил)бензил)-2-гідрокси-2-фенілбутанамід;
 (2R або 2S)-N-(2-фтор-5-(трифторметил)бензил)-2-(3-хлорфеніл)-2-гідроксибутанамід;
 (2R або 2S)-N-((2-фтор-5-метилпіридин-3-іл)метил)-2-гідрокси-2-фенілбутанамід;

(2R або 2S)-2-циклопропіл-N-((2-фтор-5-метилпіридин-3-іл)метил)-2-гідрокси-2-фенілацетамід;

(2R або 2S)-N-((5-етил-2-фторпіридин-3-іл)метил)-2-гідрокси-2-фенілбутанамід;

(2R)-3,3,3-трифтор-N-[(2-фтор-5-метилпіридин-3-іл)метил]-2-гідрокси-2-фенілпропанамід;

(2R або 2S)-3,3,4,4,4-пентафтор-N-[(2-фтор-5-метилпіридин-3-іл)метил]-2-гідрокси-2-фенілбутанамід;

(2R)-3,3,3-трифтор-N-(2-фтор-5-трифторметилбензил)-2-гідрокси-2-фенілпропанамід;

(2R)-3,3,3-трифтор-N-(2-фтор-5-етилбензил)-2-гідрокси-2-фенілпропанамід;

(2R)-3,3,3-трифтор-N-(2-фтор-5-бромбензил)-2-гідрокси-2-фенілпропанамід;

(2R)-3,3,3-трифтор-N-(2-фтор-5-хлорбензил)-2-гідрокси-2-фенілпропанамід;

(2R)-3,3,3-трифтор-N-(2-фтор-5-трифторметилбензил)-2-гідрокси-2-фенілпропанамід;

(2R або 2S)-3,3,4,4,4-пентафтор-N-(2-фтор-5-циклопропілбензил)-2-гідрокси-2-фенілбутанамід;

(2R або 2S)-3,3,4,4,4-пентафтор-N-(2-фтор-5-трифторметилбензил)-2-гідрокси-2-фенілбутанамід;

(2R)-3,3,3-трифтор-N-(2,3,5-трифторбензил)-2-гідрокси-2-фенілпропанамід;

(2R або 2S)-2-(4-хлор-3-фторфеніл)-3,3,3-трифтор-[2-фтор-5-(трифторметил)бензил]-2-гідроксипропанамід;

(2R або 2S)-2-(4-хлор-3-фторфеніл)-3,3,3-трифтор-[2-фтор-5-(трифторметил)бензил]-2-гідроксипропанамід;

(2R)-3,3,3-трифтор-N-(2-фтор-3-бром-5-трифторметилбензил)-2-гідрокси-2-фенілпропанамід;

(2R)-3,3,3-трифтор-N-(2-фтор-3-ціано-5-трифторметилбензил)-2-гідрокси-2-фенілпропанамід;

(2R)-3,3,3-трифтор-N-(2-фтор-4-ціано-5-етилбензил)-2-гідрокси-2-фенілпропанамід

і їх фармацевтично прийнятні солі і стереоізомери.

Сполуки даного винаходу можуть мати асиметричні центри, хіральні лінії симетрії і хіральні площини (як описано в E.L. Eliel and S.H. Wilen, *Stereochemistry of Carbon Compounds*, John Wiley & Sons, New York, 1994, pages 1119-1190) і існують у вигляді рацематів, рацемічних сумішей і у вигляді індивідуальних діастереомерів, причому всі можливі ізомери і їх суміші, у тому числі оптичні ізомери, включені у даний винахід.

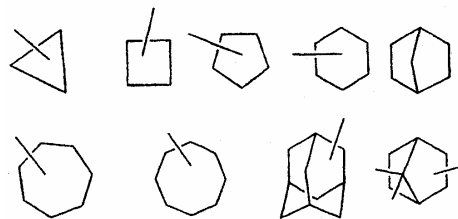
Термін «алкіл» буде означати алкани з нерозгалуженим або розгалуженим ланцюгом із загальним числом атомів вуглецю від одного до десяти або будь-яким числом у цьому діапазоні (тобто метил, етил, 1-пропіл, 2-пропіл, н-бутил, вторбутил, трет-бутил і т.д.). Термін «C₀-алкіл» (як в «C₀-алкіларилі») буде стосуватися відсутності алкільної групи.

Термін «алкеніл» буде означати алкени з нерозгалуженим або розгалуженим ланцюгом із за-

гальним числом атомів вуглецю від двох до десяти або будь-яким числом у цьому діапазоні.

Термін «алкініл» стосується нерозгалуженого, розгалуженого або циклічного вуглеводневого радикала, що містить від 2 до 10 атомів вуглецю і, щонайменше, один вуглець-вуглецевий потрійний зв'язок. Можуть бути присутніми до трьох вуглець-вуглецевих потрійних зв'язків. Так, «C₂-C₆алкініл» означає алкінільний радикал, що має від 2 до 6 атомів вуглецю. Алкінільні групи включають етиніл, пропініл, бутиніл, 3-метилбутиніл і т.д. Нерозгалужена, розгалужена або циклічна частина алкінільної групи може містити потрійні зв'язки і може бути заміщена, якщо вказується заміщена алкінільна група.

Застосовуваний в описі термін «циклоалкіл» призначений для включення неароматичних циклічних вуглеводневих груп, що мають визначене число атомів вуглецю, які можуть бути або можуть не бути місточковими або структурно напруженими. Приклади таких циклоалкілів включають, але не обмежуються перерахунком, циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил, адамантил, циклооктил, циклогептил, тетрагідронафталін, метиленциклогексил і тому подібне. Застосовувані в описі приклади «C₃-C₁₀циклоалкілу» можуть включати, але не обмежуються вказаними циклоалкілами:



«Алкокси» являє собою або циклічну, або нециклічну алкільну групу з вказаним числом атомів вуглецю, приєднану через кисневий місток. Отже, термін «алкокси» включає вказані вище визначення алкілу і циклоалкілу.

«Перфторалкіл» являє собою алкільні ланцюги з числом атомів вуглецю до 10, в яких всі атоми водню заміщені атомами фтору.

Застосовуваний в описі термін «арил» призначений для позначення будь-якого стабільного моноциклічного або біциклічного вуглецевого кільця, що містить у кожному циклі до 7 атомів, де, щонайменше, один цикл є ароматичним. Приклади таких арильних елементів включають, але не обмежуються перерахунком, феніл, нафтил, тетрагідронафтил, інданіл або біфеніл. У випадках, коли арильний замісник є біциклічним і один цикл є неароматичним, зрозуміло, що кільце приєднане через ароматичний цикл.

Термін «гетероарил», що застосовується в описі, означає стабільне моноциклічне або біциклічне кільце, що містить у кожному циклі до 7 атомів, де, щонайменше, один цикл є ароматичним і містить від 1 до 4 гетероатомів, вибраних з O, N і S. Гетероарильні групи в об'ємі даного визначення включають, але не обмежуються перерахунком, азабензимидазол, акридиніл, карбазоліл, цинолініл, бензимидазоліл, бензофураніл, бензотіофеніл,

бензоксазоліл, бензотіазоліл, бензодигідрофураніл, 1,3-бензодіоксоліл, 2,3-дигідро-1,4-бензодіоксиніл, індоліл, хіноліл, хіноксалініл, ізохіноліл, фураніл, тієніл, імідазоліл, оксазоліл, тіазоліл, ізоксазоліл, ізотіазоліл, піразоліл, піроліл, піридил, піримідил, піразиніл, піридазиніл, тетрагідрохінолініл, тіадіазоліл, оксадіазоліл, триазоліл, імідизопіридиніл, тетразоліл та інданіл. Зрозуміло, що як у наведеному нижче визначенні гетероциклу «гетероарил» включає також N-оксидне похідне будь-якого гетероарилу, що містить азот. У випадках, коли гетероарильний замісник є біциклічним і один цикл є неароматичним або не містить гетероатомів, зрозуміло, що кільце приєднане через ароматичний цикл або через цикл, що містить гетероатом, відповідно.

Кожного разу, коли термін «алкіл» або «арил» або будь-яке їх поєднання присутні у назві замісника (наприклад, арилC₀₋₈алкіл), він повинен інтерпретуватися як такий, що включає обмеження, вказані вище для «алкілу» і «арилу». Вказане число атомів вуглецю (наприклад, C₀₋₈) буде стосуватися незалежно числа атомів вуглецю в алкільній або циклічній алкільній частині або алкільної частини більшого замісника, в якому алкіл присутній як його частина.

Як зрозуміло фахівцям у даній галузі, застосовуваний в описі термін «галоген» призначений для включення у нього хлору, фтору, броду і йоду.

Термін «гетероцикл» або «гетероцикліл», що застосовується в описі, призначений для позначення 5-14-членної ароматичної або неароматичної циклічної системи, що містить від 1 до 4 гетероатомів, вибраної з групи, що складається з O, N і S, і включає біциклічні групи. Отже, «гетероцикліл» включає вказані вище гетероарили, а також їх дигідро- і тетрагідроаналоги. Наступні приклади «гетероциклілу» включають, але не обмежуються наведеними далі прикладами: азабензимидазол, бензоімідазоліл, бензофураніл, бензофуразаніл, бензопіразоліл, бензотриазоліл, бензотіофеніл, бензоксазоліл, карбазоліл, карболініл, цинолініл, фураніл, імідазоліл, індолініл, індоліл, індолазиніл, індазоліл, ізобензофураніл, ізоіндоліл, ізохіноліл, ізотіазоліл, ізоксазоліл, нафтіпириніл, оксадіазоліл, оксазоліл, оксазолін, ізоксазолін, оксетаніл, піраніл, піразиніл, піразоліл, піридазиніл, піридопириніл, піридазиніл, піридиніл, піримідил, піроліл, хіназолініл, хіноліл, хіноксалініл, тетрагідропіраніл, тетразоліл, тетразолопириніл, тіадіазоліл, тіазоліл, тієніл, триазоліл, азетидиніл, азиридиніл, 1,4-діоксаніл, гексагідроазепініл, піперазиніл, піперидиніл, піролідиніл, морфолініл, тіоморфолініл, дигідробензоімідазоліл, дигідробензофураніл, дигідробензотіофеніл, дигідробензоксазоліл, дигідрофураніл, дигідроімідазоліл, дигідроіндоліл, дигідроізоксазоліл, дигідроізотіазоліл, дигідрооксадіазоліл, дигідрооксазоліл, дигідропіразиніл, дигідропіразоліл, дигідропіридиніл, дигідропіримідиніл, дигідропіроліл, дигідрохінолініл, дигідротетразоліл, дигідротіадіазоліл, дигідротіазоліл, дигідротієніл, дигідротриазоліл, дигідрозетидиніл, метилендіоксibenзоїл, тетрагідрофураніл і тетрагідротієніл і їх N-оксиди. Гетероциклічний замісник

може бути приєднаний через атом вуглецю або через гетероатом.

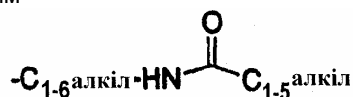
Терміни «арилалкіл» і «алкіларил» включають алкільну частину, де алкільна частина має значення, вказані вище, і включає арильну частину, де арил має значення, вказані вище. Приклади арилалкілу включають, але не обмежуються перерахованим, бензил, фенілетил, фенілпропіл, нафтилметил і нафтилетил. Приклади алкіларилу включають, але не обмежуються перерахованим, толуюл, етилбензол, пропілбензол, метилпіридин, етилпіридин, пропілпіридин і бутілпіридин.

Термін «окси» означає атом кисню (O). Термін «тіо» означає атом сірки (S). Термін «оксо» означає «=O». Термін «карбоніл» означає «C=O».

Вважається, що термін «заміщений» буде включати високі ступені заміщення зазначеним замісником. Коли описано або заявлено декілька частин-замісників, сполука може бути незалежно заміщена одним або декількома описаними або заявленими частинами-замісниками однократно або багато разів. Незалежно від заміщення це означає, що замісники (два або більше) можуть бути однаковими або різними.

Коли будь-який символ (наприклад, R⁵, R⁶ і т.д.) присутній більше, ніж один раз у будь-якому заміснику або у формулі I, його визначення у кожному випадку не залежить від його визначення у кожному іншому випадку. Крім того, комбінації замісників і/або символів є допустимими тільки у тих випадках, коли такі комбінації приводять до утворення стабільних сполук.

За стандартною номенклатурою, що застосовується протягом всього даного опису, кінцева частина вказаного бічного ланцюга описується першою, за нею йде сусідня у напрямі до точки приєднання функціональна група. Наприклад, замісник C₁₋₅алкілкарбоніламіноC₁₋₆алкіл є еквівалентним



При виборі сполук даного винаходу середній фахівець у даній галузі повинен розуміти, що різні замісники, тобто R¹, R², R³, R⁴, R⁵ і т.д., повинні бути вибрані відповідно до добре відомих принципів зв'язності хімічної структури.

Лінії, проведені у циклічній системі від замісників, означають, що вказаний зв'язок може бути приєднаний до будь-якого із заміщуваних атомів циклу. Якщо циклічна система є поліциклічною, мається на увазі, що зв'язок приєднується до будь-якого з придатних атомів вуглецю тільки на найближчому циклі.

Зрозуміло, що замісники і структури замісників на сполуках даного винаходу можуть бути вибрані середнім фахівцем у даній галузі для утворення сполук, які є хімічно стабільними і які можна легко синтезувати методиками, відомими у даній галузі, а також методами, вказаними нижче, з легко доступних вихідних речовин. Якщо замісник сам заміщений більш ніж однією групою, зрозуміло, що ці декілька груп можуть бути на одному і тому ж атомі вуглецю або на різних атомах вуглецю, за умо-

В одному варіанті здійснення кожний з R² і R³ незалежно вибраний з водню, галогену, аміно, гідроксиC₀₋₁₀алкілу, перфторC₁₋₆алкілу, перфторC₁₋₆алкокси, C₁₋₁₀алкілу, C₂₋₁₀алкенілу, арилC₀₋₁₀алкілу, C₃₋₈гетероциклісC₀₋₁₀алкілу, (C₀₋₁₀алкіль)₁₋₂аміноC₀₋₁₀алкілу, (арилC₀₋₁₀алкіль)₁₋₂аміноC₀₋₁₀алкілу, (C₃₋₈гетероциклісC₀₋₁₀алкіль)₁₋₂аміноC₀₋₁₀алкілу, (C₀₋₁₀алкіль)₁₋₂амінокарбонілоксиC₀₋₁₀алкілу, (арилC₀₋₁₀алкіль)₁₋₂ариламінокарбонілоксиC₀₋₁₀алкілу, (C₀₋₁₀алкіль)₁₋₂ариламінокарбоніламіноC₀₋₁₀алкілу, (арилC₀₋₁₀алкіль)₁₋₂амінокарбоніламіноC₀₋₁₀алкілу, (C₃₋

В іншому варіанті здійснення кожний з R⁶ і R⁷ незалежно вибраний з водню, C₂₋₉алкенілу, C₂₋₉алкінілу, C₃₋₈гетероциклоалкілC₀₋₉алкілу, (C₃₋₈циклоалкілC₀₋₁₀алкіл)₁₋₂аміноC₀₋₉алкілу, (C₃₋₈гетероциклоалкілC₀₋₁₀алкіл)₁₋₂аміноC₀₋₉алкілу, (C₃₋₈циклоалкілC₀₋₁₀алкіл)₁₋₂амінокарбонілоксиC₀₋₉алкілу, (C₃₋₈гетероциклілC₀₋₁₀алкіл)₁₋₂амінокарбонілоксиC₀₋₉алкілу, (C₃₋

В одному варіанті здійснення сполуки даного винаходу вибрані з (S)-N-(2-фтор-5-(трифторметил)бензил)-2-фенілбутанаміду; (S)-N-((2-фтор-5-(трифторметил)піридин-3-іл)метил)-2-фенілбутанаміду; (S)-N-(5-бром-2-фторбензил)-2-фенілбутанаміду; (S)-N-(5-етил-2-фторбензил)-2-фенілбутанаміду; (S)-N-((2-фтор-5-метилпіридин-3-іл)метил)-2-фенілбутанаміду; (S)-N-(5-етил-2-фторпіридин-3-іл)метил)-2-фенілбутанаміду; (S)-N-((5-циклопропіл-2-фторпіридин-3-іл)метил)-2-фенілбутанаміду; (2S)-N-[(5-циклопропіл-2-фторпіридин-3-іл)метил]-2-(3,4-дихлорфеніл)бутанаміду; (2S)-N-[(5-етил-2-фторпіридин-3-іл)метил]-2-(3,4-дихлорфеніл)бутанаміду; (2S)-N-[(5-метил-2-фторпіридин-3-іл)метил]-2-(3,4-дихлорфеніл)бутанаміду; (2S)-N-(2-фтор-5-(трифторметил)бензил)-2-(3-бромфеніл)бутанаміду; (2S)-N-(5-бром-2-фторбензил)-2-(3-бромфеніл)бутанаміду; (2S)-N-(5-(циклопропіл)-2-фторбензил)-2-(3-бромфеніл)бутанаміду; (2S)-N-(5-хлор-2-фторбензил)-2-(4-бромфеніл)бутанаміду; (2S)-N-(2-фтор-5-(трифторметил)бензил)-2-(4-бромфеніл)бутанаміду; (2S)-N-(5-бром-2-

фторбензил)-2-(4-бромфеніл)бутанаміду; (2S)-N-(5-(циклопропіл)-2-фторбензил)-2-(4-бромфеніл)бутанаміду; (2S)-N-(2-фтор-5-(трифторметил)бензил)-2-гідрокси-2-фенілбутанаміду; (2S)-N-(2-фтор-5-(трифторметил)бензил)-2-(3-хлорфеніл)-2-гідроксибутанаміду; (2S)-N-((2-фтор-5-метилпіридин-3-іл)метил)-2-гідрокси-2-фенілбутанаміду; (2S)-2-циклопропіл-N-((2-фтор-5-метилпіридин-3-іл)метил)-2-гідрокси-2-фенілацетаміду; (2S)-N-(5-етил-2-фторпіридин-3-іл)метил)-2-гідрокси-2-фенілбутанаміду; (2S)-3,3,4,4,4-пентафтор-N-[(2-фтор-5-метилпіридин-3-іл)метил]-2-гідрокси-2-фенілбутанаміду; (2S)-3,3,4,4,4-пентафтор-N-(2-фтор-5-циклопропілбензил)-2-гідрокси-2-фенілбутанаміду; (2S)-3,3,4,4,4-пентафтор-N-(2-фтор-5-трифторметилбензил)-2-гідрокси-2-фенілбутанаміду; (2S)-2-(4-хлор-3-фторфеніл)-3,3,3-трифтор-[2-фтор-5-(трифторметил)бензил]-2-гідроксипропанаміду; (2S)-2-(4-хлор-3-фторфеніл)-3,3,3-трифтор-[2-фтор-5-(трифторметил)бензил]-2-гідроксипропанаміду; (2S)-3-[[2-фтор-5-(трифторметил)бензил]аміно]-3-оксо-2-фенілпропілдиметилкарбамату; (2S)-3-[[2-фтор-5-(трифторметил)бензил]аміно]-3-оксо-2-фенілпропілпіролідін-1-карбоксилату; (2S)-3-[[2-фтор-5-метилпіридин-3-іл)метил]аміно]-3-оксо-2-фенілпропілпіролідін-1-карбоксилату; (2S)-3-[[2-фтор-5-метилпіридин-3-іл)метил]аміно]-3-оксо-2-фенілпропілдиметилкарбамату і їх фармацевтично прийнятних солей і стереоізомерів.

В іншому варіанті здійснення сполука формули I вибрана з (2S)-3-[[2-фтор-5-(трифторметил)бензил]аміно]-3-оксо-2-фенілпропілдиметилкарбамату, (2S)-N-[(5-метил-2-фторпіридин-3-іл)метил]-2-(3,4-дихлорфеніл)бутанаміду і (S)-N-((2-фтор-5-(трифторметил)піридин-3-іл)метил)-2-фенілбутанаміду і їх фармацевтично прийнятних солей і стереоізомерів. У варіанті даного варіанту здійснення сполукою відповідно до даного винаходу є (2S)-N-[(5-метил-2-фторпіридин-3-іла)метил]-2-(3,4-дихлорфеніл)бутанамід і його фармацевтично прийнятні солі і стереоізомери. Іншим варіантом сполуки формули I є (S)-N-((2-фтор-5-(трифторметил)піридин-3-іл)метил)-2-фенілбутанамід і його фармацевтично прийнятні солі і стереоізомери.

Виявлено, що сполуки даного винаходу є тканиноселективними модуляторами рецептора андрогену (SARM). В одному аспекті сполуки даного винаходу можуть бути застосовні для активації функції рецептора андрогену у ссавця і, зокрема, активації функції рецептора андрогену у кістковій і/або м'язовій тканині і блокування або інгібування («антагонізації») функції рецептора андрогену у простаті індивідуума-чоловіка або у матці індивідуума-жінки.

Наступним аспектом даного винаходу є застосування сполук формули I для ослаблення або блокування функції рецептора андрогену у простаті індивідуума-чоловіка або у матці індивідуума-жінки, індукованої агоністами AR, але не у шкірі зі зростаючим волоссям або голосових складках, і

активації функції рецептора андрогену у кістковій і/або м'язовій тканині, але не в органах, які регулюють рівні ліпідів крові (наприклад, печінки).

Репрезентативні сполуки даного винаходу звичайно проявляють субмікромолярну афінність зв'язування для рецептора андрогену. Отже, сполуки даного винаходу є застосовними при лікуванні ссавців, які страждають порушеннями, пов'язаними з функцією рецептора андрогену. Терапевтично ефективні кількості сполуки, у тому числі її фармацевтично прийнятні солі, вводять ссавцеві для лікування порушень, що стосуються функції рецептора андрогену, таких як дефіцит андрогену, порушення, які можна ослабити заміщенням андрогену або які можна поліпшити заміщенням андрогену, що включають підвищення ослабленого м'язового тону, лікування остеопорозу, остеопенії, індукованого глюкокортикоїдами остеопорозу, періодонтального захворювання, перелому кістки (наприклад, вертебральних і не-вертебральних переломів), пошкодження кісток після реконструктивної хірургії, саркопенії, крихкості, старіння шкіри, чоловічого гіпогонадизму, постклімактеричних симптомів у жінок, атеросклерозу, гіперхолестеринемії, гіперліпідемії, ожиріння, гіпопластичної анемії та інших гематопоетичних порушень, панкреатичного раку, запального артрити і лікування для репарації суглобів, лікування виснаження при ВІЛ-інфекції, раку простати, доброякісної гіперплазії простати (BPH), ракової кахексії, хвороби Альцгеймера, м'язової дистрофії, зниження пізнавальної здатності, статевої дисфункції, нападів апное уві сні, передчасного згасання функції яєчників і аутоімунного захворювання. Лікування проводять введенням терапевтично ефективною кількості сполуки структурної формули I ссавцю, який потребує такого лікування. Крім того, ці сполуки застосовні як інгредієнти у фармацевтичних композиціях як таких або у комбінації з іншими активними агентами.

В одному варіанті здійснення сполуки даного винаходу можна застосовувати для лікування станів у індивідуумів-чоловіків, які викликані дефіцитом андрогену або які можна поліпшити заміщенням андрогену, що включають, але не обмежуються перерахованим, остеопороз, остеопенію, індукований глюкокортикоїдом остеопороз, періодонтальне захворювання, виснаження при ВІЛ-інфекції, рак простати, ракову кахексію, ожиріння, артритні стани, анемії, такі як, наприклад, гіперпластична анемія, м'язові дистрофії і хворобу Альцгеймера, зниження пізнавальної здатності, статева дисфункція, напади апное уві сні, депресію, доброякісну гіперплазію простати (BPH), абдомінальне ожиріння, метаболічний синдром, діабет типу II і атеросклероз, причому вказані сполуки застосовують як такі або у комбінації з іншими активними агентами. Лікування проводять введенням терапевтично ефективною кількості сполуки структурної формули I індивідууму-чоловіку, який потребує такого лікування.

«Артритний стан» або «артритні стани» стосуються захворювання, при якому запальні пошкодження обмежуються суглобами або будь-якими запальними станами суглобів, особливо остеоарт-

риту і ревматоїдного артрити (Academic Press Dictionary of Science Technology; Academic Press; 1st edition, January 15, 1992). Сполуки формули I також застосовні як такі або у комбінації для лікування або профілактики артритних станів, таких як хвороба Бехчета; бурсит і тендиніт; захворювання типу депонування CPPD; синдром каналу зап'ястка; синдром Елерса-Данлоса; фіброміалгія; подагра; інфекційний артрит; запальне захворювання кишечнику; хвороба Стілла; системний червоний вовчак; хвороба Лайма; синдром Марфана; міозит; остеоартрит; недовершений остеогенез; остеонекроз; поліартрит; ревматична поліміалгія; псоріатичний артрит; хвороба Рейно; синдром рефлексорної симпатичної дистрофії; хвороба Рейтера; ревматоїдний артрит; склеродерма і синдром Sjogren. Варіант здійснення винаходу включає лікування або профілактику артритного стану, який включає введення терапевтично ефективної кількості сполуки формули I. Субваріантом здійснення є лікування або профілактика остеоартриту, що включає введення терапевтично ефективної кількості сполуки формули I. Див.: Cutolo M, Swriolo B, Villaggio B, Pizzorni C, Cravioito C, Sulli A. Ann. N. Y. Acad.Sci. 2002 Jun; 966: 131-42; Cutolo, M. Rheum Dis Clin North Am 2000 Nov; 26(4): 881-95; Bijlsma JW, Van den Brink HR. Am. J. Reprod. Immunol. 1992 Oct-Dec; 28(3-4): 231-4; Jansson L., Holmdahl R.; Arthritis Rheum 2001 Sep; 44(9): 2168-75; i Purdie DW. Br Med Bull 2000; 56(3); 809-23. Також див. Merck Manual, 17th edition, pp.449-451.

При застосуванні у комбінації для лікування артритних станів сполуки формули I можна застосовувати з будь-яким з лікарських засобів, описаних в описі, як придатні для комбінованої терапії, або можна застосовувати з відомими лікарськими засобами для лікування або профілактики артритних станів, такими як кортикостероїди, цитотоксичні лікарські засоби (або інші лікарські засоби, що модифікують або індукують ремісію захворювання), сполуки золота, метотрексат, NSAID та інгібітори COX-2.

В іншому варіанті здійснення сполуки даного винаходу можна застосовувати для лікування у індивідуумів-жінок станів, які викликані дефіцитом андрогену або які можна полегшити поповненням андрогену, що включають, але не обмежуються перерахованим, остеопороз, остеопенію, старіння шкіри, остеопороз, індукований глюкокортикоїдом, постклімактеричні симптоми, періодонтальне захворювання, виснаження, викликане ВІЛ, ракову кахексію, ожиріння, анемії, такі як, наприклад, гіперпластична анемія, м'язові дистрофії, хворобу Альцгеймера, передчасне згасання функції яєчників, зниження пізнавальної здатності, статеву дисфункцію, депресію, запальний артрит, і лікування для репарації суглобів, лікування атеросклерозу і аутоімунного захворювання, причому такі сполуки застосовують як такі або у комбінації з іншими активними агентами. Лікування проводять введенням терапевтично ефективної кількості сполуки структурної формули I індивідууму-жінці, яка потребує такого лікування.

Сполуки формули I можуть бути також застосовні при підвищенні м'язового тону у ссавців,

таких як, наприклад, люди. Сполуки структурної формули I можна також застосовувати як допоміжні засоби для традиційної терапії при виснаженні андрогену при лікуванні раку простати або для відновлення кісток, мінімізації кісткової втрати і підтримки мінеральної щільності кісток. Цим способом їх можна застосовувати разом з традиційною терапією при недостатності андрогену, що включає застосування агоністів/антагоністів GnRH, таких як агоністи/антагоністи, описані в P. Limonta, et al., Exp. Opin. Invest. Drugs, 10: 709-720 (2001); H.J. Stricker, Urology, 58 (Suppl. 2A): 24-27 (2001); R.P. Millar, et al., British Medical Bulletin, 56: 761-772 (2000); i A.V. Schally et al., Advanced Drug Delivery Reviews, 28: 157-169 (1997). Сполуки структурної формули I можна застосовувати у комбінації з антиандрогенами, такими як флутамід, 2-гідроксифлутамід (активний метаболіт флутаміду), нілутамід і бікалутамід (Casodex™), при лікуванні раку простати.

Крім того, сполуки даного винаходу можна також застосовувати при лікуванні раку простати, або для виявлення їх антагоністичних властивостей для андрогену, або як допоміжний засіб для антиандрогену, такого як флутамід, 2-гідроксифлутамід (активний метаболіт флутаміду), нілутамід і бікалутамід (Casodex™).

Термін «лікування раку» стосується введення ссавцеві, який уражений раковим станом, і стосується дії, яка полегшує раковий стан знищенням ракових клітин, а також дії, яка приводить до придушення росту і/або метастази раку.

Сполуки структурної формули I можуть мінімізувати негативні дії на метаболізм ліпідів. Отже, з врахуванням їх тканиноселективних агоністичних властивостей для андрогену, сполуки даного винаходу виявляють переваги у порівнянні з існуючими підходами для гормональної замісної терапії для гіпогнадних (дефіцит андрогену) індивідуумів-чоловіків.

Крім того, сполуки даного винаходу можуть підвищувати число клітин крові, таких як еритроцити і тромбоцити, і їх можна застосовувати для лікування гематопоетичних порушень, таких як гіперпластична анемія.

В одному варіанті здійснення терапевтично ефективні кількості сполуки формули I вводять ссавцеві для лікування або поліпшення стану при порушеннях, наприклад, для підвищення ослабленого м'язового тону, лікування остеопорозу, остеопенії, індукованого глюкокортикоїдом остеопорозу, періодонтального захворювання, перелому кісток, пошкодження кістки після реконструктивної хірургії, саркопенії, крихкості, старіння шкіри, чоловічого гіпогнадизму, постклімактеричних симптомів у жінок, атеросклерозу, гіперхолестеринемії, гіперліпідемії, ожиріння, гіпопластичної анемії та інших гематопоетичних порушень, панкреатичного раку, запального артрити і для лікування з метою репарації суглобів, для лікування виснаження, викликаного ВІЛ, раку простати, доброякісної гіперплазії простати (BPH), ракової кахексії, хвороби Альцгеймера, м'язових дистрофій, зниження пізнавальної здатності, статевої дисфункції, нападів апное уві сні, депресії, передчасного згасання фу-

нкції яєчників і аутоімунного захворювання.

В іншому варіанті здійснення терапевтично ефективні кількості сполуки можна застосовувати для лікування або поліпшення стану при порушенні, вибраному з ослабленого м'язового тону, остеопорозу, остеопенії, індукованого глюкокортикоїдом остеопорозу, періодонтального захворювання, перелому кістки, пошкодження кістки після реконструктивної хірургії кістки, саркопенії, хвороби Альцгеймера і крихкості.

В іншому варіанті здійснення сполуку відповідно до винаходу можна застосовувати для лікування або поліпшення стану при порушенні, такому як чоловічий гіпогонадизм, постклімактеричні симптоми у жінок, атеросклероз, гіперхолестеринемія, гіперліпідемія, ожиріння, гіперпластична анемія та інші гематопоетичні порушення, панкреатичний рак, запальний артрит і для лікування з метою репарації суглобів, для лікування виснаження, викликаного ВІЛ-інфекцією, раку простати, доброякісної гіперплазії простати (BPH), ракової кахексії, м'язової дистрофії, зниження пізнавальної здатності, статевої дисфункції, нападів апное уві сні, депресії, передчасного згасання функції яєчників і аутоімунного захворювання.

Сполуки даного винаходу можна вводити в їх енантімерно чистій формі. Рацемічні суміші можна розділити на їх індивідуальні енантімери будь-яким з числа загальноприйнятих методів. Вони включають хіральну хроматографію, дериватизацію з хіральною допоміжною засобом з подальшим розділенням хроматографією або кристалізацією і фракційну кристалізацію діастереомерних солей.

Застосовувана тут сполука даного винаходу, яка функціонує як «агоніст» рецептора андрогену, може зв'язуватися з рецептором андрогену та ініціювати фізіологічну або фармакологічну реакцію, характеристичну для цього рецептора. Термін «тканиноселестивний модулятор рецептора андрогену» стосується ліганду рецептора андрогену, який імітує дію природного ліганду у деяких тканинах, але не в інших тканинах. «Частковим агоністом» є агоніст, який не здатний індукувати максимальну активацію популяції рецепторів, незалежно від кількості застосовуваної сполуки. «Повний агоніст» індукує повну активацію популяції рецепторів андрогену при даній концентрації. Сполука даного винаходу, яка функціонує як «антагоніст» рецептора андрогену, може зв'язуватися з рецептором андрогену і блокувати або інгібувати асоційовані з андрогеном реакції у відповідь, звичайно індуковані природним лігандом рецептора андрогену.

Термін «фармацевтично прийнятні солі» стосується солей, одержаних з фармацевтично прийнятних нетоксичних основ або кислот, що включають неорганічні або органічні основи і неорганічні або органічні кислоти. Необмежувальні репрезентативні солі, одержані з неорганічних основ, включають солі алюмінію, амонію, кальцію, міді, заліза(III), заліза(II), літію, магнію, марганцю(III), марганцю(II), калію, натрію, цинку і тому подібне. В одному варіанті винаходу солі вибрані з солей амонію, кальцію, літію, магнію, калію і натрію. Необмежувальні приклади солей, одержаних з фармацевтично прийнятних органічних нетокси-

чних основ, включають солі первинних, вторинних і третинних амінів, заміщених амінів, що включають існуючі у природі заміщені аміни, циклічні аміни і основні іонообмінні смоли, такі як аргінін, бетаїн, кофеїн, холін, N,N'-добензилетилендіамін, діетиламін, 2-діетиламіноетанол, 2-диметиламіноетанол, етаноламін, етилендіамін, N-етилморфолін, N-етилпіперидин, глюкамін, глюкозамін, гістидин, гідрабамін, ізопропіламін, лізін, метилглюкамін, морфолін, піперазин, піперидин, поліамінні смоли, прокаїн, пурини, теобромін, триетиламін, триметиламін, трипропіламін, триметамін і тому подібне.

Коли сполука даного винаходу є основною, солі можуть бути одержані з фармацевтично прийнятних нетоксичних кислот, що включають неорганічні і органічні кислоти. Репрезентативні кислоти, які можна застосовувати, включають оцтову, бензолсульфову, бензойну, камфорсульфову, лимонну, етансульфову, мурашину, фумарову, глюконову, глутамінову, бромистоводневу, хлористоводневу, ізетіонову, молочну, малеїнову, яблучну, мигдалеву, метансульфову, малонову, слизову, азотну, памоеву, пантотенову, фосфорну, пропіонову, бурштинову, сірчану, винну, п-толуолсульфову кислоту, трифтороцтову кислоту і тому подібне. В одному варіанті кислоти вибрані з лимонної, фумарової, бромистоводневої, хлористоводневої, малеїнової, фосфорної, сірчаної і винної кислоти.

Одержання фармацевтично прийнятних солей, описаних вище, та інших типових фармацевтично прийнятних солей більш повно описано Berg et al., "Pharmaceutical Salts", J. Pharm. Sci., 1977: 66, 1-19.

Потрібно також зазначити, що сполуки даного винаходу є потенційно внутрішніми солями або цвітер-іонами, оскільки у фізіологічних умовах депротонувана кислотна частина у сполуці, така як карбоксильна група, може бути аніонною, і цей електронний заряд може бути потім збалансований внутрішнім чином катіонним зарядом протонуваної або алкілованої основної частини, таким як четвертинний атом азоту.

Термін «терапевтично ефективна кількість» означає кількість сполуки структурної формули I, яка може викликати біологічну або медичну реакцію тканини, системи, тварини або людини, якої намагається досягти дослідник, ветеринар, лікар або інший клініцист.

Термін «композиція», що застосовується в описі, призначений для включення продукту, що включає визначені інгредієнти у визначених кількостях, а також будь-якого продукту, який одержують безпосереднім або опосередкованим чином з комбінації визначених інгредієнтів у визначених кількостях.

Термін «фармацевтично прийнятний» означає, що носій, розріджувач або ексципієнт повинен бути сумісним з іншими інгредієнтами препарату і не повинен бути шкідливим для його реципієнта.

Має бути зрозуміло, що термін «введення сполуки» і «введена сполука» означає постачання сполуки винаходу або проліків сполуки винаходу індивідууму, який потребує лікування.

Термін «модуляція функції, опосередковуваної рецептором андрогену у тканині селективним чином», означає модуляцію функції, опосередковуваної рецептором андрогену у тканині селективно (або дискримінаційно), в анаболічній (кістковій і/або м'язовій) тканині за відсутності такої модуляції в андрогенній (репродуктивній) тканині, такий як тканини простати, яєчка, сім'яних пухирців, яєчника, матки та інших статевих побічних тканинах. В одному варіанті здійснення функція рецептора андрогену в анаболічній тканині активується, тоді як функція рецептора андрогену в андрогенній тканині блокується або придушується. В іншому варіанті здійснення функція рецептора андрогену в анаболічній тканині блокується або придушується, тоді як функція рецептора андрогену в андрогенній тканині активується.

Введення сполуки структурної формули I для здійснення на практиці даних методів терапії проводять введенням селективної кількості сполуки структурної формули I пацієнту, який потребує такого лікування або профілактики. Необхідність для профілактичного введення відповідно до способів даного винаходу визначають за допомогою застосування добре відомих факторів ризику. Ефективна кількість індивідуальної сполуки визначається у кінцевому аналізі лікарем, який очолює даний випадок, але вона залежить від таких факторів, як точне захворювання, що піддається лікуванню, тяжкість захворювання та інші захворювання і стани, якими страждає пацієнт, вибраний шлях введення, інші лікарські засоби і лікування, які одночасно можуть бути потрібні пацієнту, та інші фактори, що враховуються при лікарському рішенні.

Якщо такі продукти комбінації виготовляють у вигляді заданої дози, то застосовують кількість сполуки даного винаходу у діапазоні доз, описаних нижче, і кількість іншого фармацевтично активного агента(ів) в його придатному діапазоні доз. Сполуки даного винаходу можна в іншому випадку застосовувати послідовно з відомим фармацевтично прийнятним агентом(ами), коли комбінований препарат є невідповідним.

Звичайно добова доза сполуки структурної формули I варіює у широкому діапазоні від приблизно 0,01 до приблизно 1000мг для дорослої людини на день. Наприклад, дози складають від приблизно 0,1 до приблизно 200мг/день. Для перорального введення композиції можуть бути представлені у формі таблеток, що містять від приблизно 0,01 до приблизно 1000мг, наприклад, 0,01, 0,05, 0,1, 0,5, 1,0, 2,5, 3,0, 5,0, 6,0, 10,0, 15,0, 25,0, 50,0, 75, 100, 125, 150, 175, 180, 200, 225 і 500 міліграмів активного інгредієнта для симптоматичного регулювання дози для ссавця, який піддається лікуванню.

Дозу можна вводити у вигляді однієї добової дози або загальну добову дозу можна вводити у вигляді розділених доз два, три або чотири рази на день. Крім того, на основі властивостей індивідуальної сполуки, вибраної для введення, дозу можна вводити менш часто, наприклад, щотижня, два рази на тиждень, щомісяця і т.д. Уніфікована

доза, звичайно, може бути відповідно більша для менш частого введення.

При введенні через інтраназальні шляхи, трансдермальні шляхи, ректальними або вагінальними супозиторіями або за допомогою внутрішньовенного розчину введення дози буде, звичайно, безперервним, а не переривчастим протягом всієї схеми прийому лікарського засобу.

Прикладом винаходу є фармацевтична композиція, яка включає будь-яку з описаних вище сполук, і фармацевтично прийнятний носій. Прикладом винаходу є також фармацевтична композиція, приготована комбінуванням будь-якої зі сполук, описаних вище, і фармацевтично прийнятного носія. Ілюстрацією винаходу є спосіб виготовлення фармацевтичної композиції, що включає комбінацію будь-якої зі сполук, описаних вище, і фармацевтично прийнятного носія.

Препарати тканиноселективного модулятора рецептора андрогену, що застосовуються у даному способі лікарського застосування, включають сполуку структурної формули I разом з її прийнятним носієм і необов'язково іншими терапевтично активними інгредієнтами. Носій повинен бути фармацевтично прийнятним у значенні сумісності з іншими інгредієнтами препарату і не повинен бути шкідливим для суб'єкта-реципієнта препарату.

Отже, даний винахід далі пропонує фармацевтичний препарат, що включає сполуку структурної формули I разом з її фармацевтично прийнятним носієм. Препарати включають препарати, придатні для перорального, ректального, інтравагінального, інтраназального, місцевого і парентерального (включаючи підшкірне, внутрішньом'язове і внутрішньовенне) введення. В одному варіанті здійснення препаратом є препарати, придатні для перорального введення.

Придатні місцеві препарати сполуки формули I включають черезшкірні пристрої, аерозолі, креми, розчини, мазі, гелі, лосьйони, присипки і тому подібне. Місцеві фармацевтичні композиції, що містять сполуки даного винаходу, звичайно включають від приблизно 0,005% до приблизно 5% мас. активної сполуки у суміші з фармацевтично прийнятним наповнювачем. Черезшкірні пластири для нанесення на шкіру, придатні для введення сполук даного винаходу, включають пластири, добре відомі середньому фахівцеві у даній галузі.

Препарати можуть бути представлені у вигляді уніфікованої лікарської форми і можуть бути одержані будь-яким з методів, відомих у галузі фармації. Всі методи включають стадію об'єднання активної сполуки з носієм, який складається з одного або декількох інгредієнтів. Загалом, препарати одержують однорідним або тісним об'єднанням активної сполуки з рідким носієм, воскоподібним твердим носієм або тонкоподрібненим твердим носієм і потім, якщо необхідно, формуванням продукту у необхідну лікарську форму.

Препарати даного винаходу, придатні для перорального введення, можуть бути представлені у вигляді дискретних одиниць, таких як капсули, облатки, таблетки або пастилки, причому кожна одиниця містить заздалегідь визначену кількість активної сполуки; у вигляді порошку або гранул;

або суспензії або розчину у водній рідині або неводній рідині, наприклад, сиропу, еліксиру або емульсії.

Таблетка може бути виготовлена пресуванням або формуванням, необов'язково з одним або декількома додатковими інгредієнтами. Пресовані таблетки можна одержати пресуванням у придатній машині активної сполуки у вільно сипкій формі, наприклад, у формі порошку або гранул, необов'язково змішаної з додатковими інгредієнтами, наприклад, зв'язувальними речовинами, змашувальними речовинами, інертними розріджувачами, дезінтегруючими агентами або барвними агентами. Формовані таблетки можна виготовити формуванням у придатній машині суміші активної сполуки, переважно, у порошкоподібній формі, з придатним носієм. Придатні зв'язувальні речовини включають без обмеження перерахунком, крохмаль, желатин, природні цукри, такі як глюкоза або бета-лактоза, кукурудзяні підсолоджуючі агенти, природні і синтетичні камеді, такі як аравійська камедь, трагакант або альгінат натрію, карбоксиметилцелюлозу, поліетиленгліколь, воски і тому подібне. Необмежувальні репрезентативні змашувальні речовини, що застосовуються у цих лікарських формах, включають олеат натрію, стеарат натрію, стеарат магнію, бензоат натрію, ацетат натрію, хлорид натрію і тому подібне. Дезінтегруючі агенти включають, але без обмеження перерахунком, крохмаль, метилцелюлозу, агар, бентоніт, ксантанову камедь і тому подібне.

Пероральні рідкі форми, такі як сиропи або суспензії у суспендуємих або диспергуючих агентах, що містять придатні коригенти, таких як синтетичні і природні камеді, наприклад, трагакант, аравійська камедь, метилцелюлоза і тому подібне, можна приготувати додаванням активної сполуки до розчину або суспензії. Додаткові диспергуючі агенти, які можна застосовувати, включають гліцерин і тому подібне.

Препарати для вагінального або ректального введення можна представити у вигляді супозиторіїв із загальноприйнятим носієм, тобто основою, яка є нетоксичною і не подразнюючою для слизової оболонки, сумісною зі сполукою структурної форми I і є стабільною при зберіганні і не зв'язується зі сполукою структурної форми I або не заважає вивільненню цієї сполуки. Придатні основи включають олію-какао, поліетиленгліколи (такі як карбовакс і полігліколи), комбінації гліколь-поверхнево-активна речовина, поліоксил-40-стеарат, ефіри поліоксietиленсорбітану і жирних кислот (такі як Tween, Myrj і Arlcel), гліцеринований желатин і гідрогенізовані рослинні олії. Коли як супозиторії застосовують гліцеринований желатин, можна застосовувати консервант, такий як метилпарабен або пропілпарабен.

Місцеві препарати, що містять активний лікарський компонент, можуть бути змішані з різними матеріалами-носіями, добре відомими у даній галузі, такими як, наприклад, спирти, гель алое вера, алантоїн, гліцерин, масла вітамінів A і E, мінеральне масло, міристилпропіонат PPG2 і тому подібне, для утворення, наприклад, спиртових розчинів, місцевих очищувальних або дезінфікуючих засо-

бів, гелів для шкіри, лосьйонів для шкіри і шампунів у формі кремів або гелів.

Сполуки даного винаходу можна також вводити у формі ліпосомних систем доставки, таких як дрібні одношарові везикули, великі одношарові везикули і багатошарові везикули. Ліпосоми можна одержувати з різних фосфоліпідів, таких як холестерин, стеариламін або фосфатидилхоліні.

Сполуки даного винаходу можна також доставити із застосуванням моноклональних антитіл як індивідуальних носіїв, з якими поєднують молекули сполуки. Сполуки даного винаходу можна також поєднувати з розчинними полімерами як носії для направленої доставки лікарського засобу. Такі полімери можуть включати полівінілпіролідон, співполімер пірану, полігідроксипропілметакриламідфенол, полігідроксietиласпартамідфенол або поліетиленоксид-полілізін, заміщений пальмітоїльними залишками. Крім того, сполуки даного винаходу можна поєднувати з класом біорозкладаних полімерів, придатних для досягнення регульованого вивільнення лікарського засобу, наприклад, полімолочною кислотою, полі-епсилонкапролактоном, полігідроксимасляною кислотою, поліортоестерами, поліацеталами, полігідропіранами, поліціаноакрилатами і зшитими або амфіпатичними блок-співполімерами гідрогелів.

Препарати, придатні для парентерального введення, включають препарати, які включають стерильний водний препарат активної сполуки, який може бути ізотонічним з кров'ю реципієнта. Такі препарати придатним чином включають розчин або суспензію сполуки, яка є ізотонічною з кров'ю реципієнта. Такі препарати можуть містити дистильовану воду, 5% декстрозу у дистильованій воді або фізіологічному розчині і активну сполуку. Часто корисним є застосування фармацевтично і фармакологічно прийнятної кислотнo-адитивної солі активної сполуки, яка має придатну розчинність у застосовуваних розчинниках. Придатні препарати включають також концентровані розчини або тверді речовини, що включають активну сполуку, яка при розбавленні придатним розчинником дає розчин, придатний для парентерального введення.

Фармацевтична композиція і спосіб даного винаходу можуть додатково включати інші терапевтично активні сполуки, що звичайно застосовуються при лікуванні згаданих вище станів, що включають остеопороз, періодонтальне захворювання, перелом кісток, пошкодження кісток після реконструктивної хірургії кісток, саркопенію, крихкість, старіння шкіри, чоловічий гіпогонадизм, постклімактеричні симптоми у жінок, атеросклероз, гіперхолестеринемію, гіперліпідемію, гематопетичні порушення, такі як, наприклад, гіперпластична анемія, панкреатичний рак, хворобу Альцгеймера, запальний артрит, і при лікуванні для репарації суглобів.

Для лікування і профілактики остеопорозу сполуки даного винаходу можна вводити у комбінації, щонайменше, з одним агентом, що зміцнює кістки, вибраним з антирезорбуючих агентів, остеонаболічних агентів та інших агентів, корисних для зміцнення скелета за допомогою механізмів,

які точно не визначені, таких як кальцієві добавки, флавоноїди і аналоги вітаміну D. Стани при періодонтальному захворюванні, переломі кісток і пошкодженні кісток після реконструктивної хірургії кісток можуть бути також поліпшені у результаті цих комбінованих лікувань. Наприклад, сполуки даного винаходу можна ефективно вводити у комбінації з ефективними кількостями інших агентів, таких як естрогени, бісфосфонати, SERM, інгібітори катепсину K, антагоністи рецептора $\alpha\nu\beta 3$ -інтегрину, інгібітори вакуолярної АТФази, поліпептидний остеопротегерин, антагоністи VEGF, тіазолідиніони, кальцитонін, інгібітори протеїнкінази, паратиронічний гормон (PTH) і аналоги, антагоністи рецептора кальцію, засоби, що посилюють секрецію гормону росту, гормон, що вивільняє гормон росту, інсуліноподібний фактор росту, кістковий морфогенетичний білок (BMP), інгібітори антагонізму BMP, похідні простагландинів, фібробластні фактори росту, вітамін D і його похідні, вітамін K і його похідні, соєві ізофлавоїди, солі кальцію і фторидні солі. Стани при періодонтальному захворюванні, переломі кісток і пошкодження кісток після реконструктивної хірургії кісток можуть бути також поліпшені у результаті цих комбінованих лікувань.

В одному варіанті здійснення даного винаходу сполуку даного винаходу можна ефективно вводити у комбінації з ефективною кількістю, щонайменше одного агента, що зміцнює кістки, вибраного з естрогену і похідних естрогену, що застосовуються як такі або у комбінації з прогестином або похідними прогестину; бісфосфонатів; антиестрогенів або селективних модуляторів рецептора естрогену; антагоністів рецептора $\alpha\nu\beta 3$ -інтегрину; інгібіторів катепсину K, інгібіторів остеокластної вакуолярної АТФази; кальцитоніну і остеопротегерину.

При лікуванні остеопорозу активність сполук даного винаходу відрізняється від активності агентів проти резорбції: естрогенів, бісфосфонатів, SERM, кальцитоніну, інгібіторів катепсину K, інгібіторів вакуолярної АТФази. агентів, що перешкоджають шляхам RANK/RANKL/остеопротегерину, інгібіторів $\alpha\nu\beta 3$ або будь-яких інших інгібіторів генерації остеокластів і активації остеокластів. Замість того, щоб інгібувати резорбцію кістки, сполуки структурної формули I допомагають у стимуляції утворення кістки, діючи, наприклад, на кортикальному шарі кістки, який є відповідальним за значну частину міцності кістки. Потовщення кортикального шару кістки значно сприяє зниженню ризику перелому, особливо переломів стегна. Комбінація тканиноселективних SARM структурної формули I з агентами проти резорбції, такими як, наприклад, естроген або похідні естрогену, бісфосфонати, антиестрогени, SERM, кальцитонін, антагоністи рецептора $\alpha\nu\beta 3$ -інтегрину, інгібітори HMG-CoA-редуктази, інгібітори вакуолярної АТФази та інгібітори катепсину K, є особливо застосовною внаслідок комплементарного ефекту анаболічних і антирезорбуючих дій на кістці.

Необмежувальні представники естрогену і похідні естрогену включають стероїдні сполуки, що мають естрогенну активність, такі як, наприклад, 17β -естрадіол, естрон, кон'югований естроген (PREMARIN®), кінський естроген, 17β -

етинілестрадіол і тому подібне. Естроген або похідне естрогену можна застосовувати як таке або у комбінації з прогестином або похідним прогестину. Необмежувальними прикладами похідних прогестину є норетиндрон і ацетат медроксипрогестерону.

Необмежувальні приклади бісфосфонатних сполук, які можна також застосовувати у комбінації зі сполукою даного винаходу, включають

(а) алендронат (відомий також як алендренова кислота, 4-аміно-1-гідроксибутиліден-1,1-бісфосфонова кислота, алендронат-натрій, тригідрат моноватріюалендронату або тригідрат моноватрієвої солі 4-аміно-1-гідроксибутиліден-1,1-бісфосфонові кислоти. Алендронат описаний у патентах США: 4922007 на ім'я Kieczkowski et al., виданому 1 травня 1990; 5019651 на ім'я Kieczkowski, виданому 28 травня 1991; 5510517 на ім'я Dauer et al., виданому 23 квітня 1996; 5648491 на ім'я Dauer et al., виданому 15 липня 1997;

(b) [(циклопентиламіно)метилен]бісфосфонат (інкадронат), який описаний у патенті США 4970335 на ім'я Isomura et al., виданому 13 листопада 1990;

(c) (дихлорметилен)бісфосфонову кислоту (клодронову кислоту) і її двоноатрієву сіль (клодронат), які описані у патенті Бельгії 672205 (1966) і J. Org. Chem. 32,4111 (1967);

(d) [1-гідрокси-3-(1-піролідиніл)пропіліден]бісфосфонат (ЕВ-1053);

(e) (1-гідроксіетиліден)бісфосфонат (етидронат);

(f) [1-гідрокси-3-(метилпентиламіно)пропіліден]бісфосфонат (ібандронат), який описаний у патенті США №4927814, виданому 22 травня 1990;

(g) (6-аміно-1-гідроксигексиліден)бісфосфонат (неридронат);

(h) [3-(диметиламіно)-1-гідроксипропіліден]бісфосфонат (олпадронат);

(i) (3-аміно-1-гідроксипропіліден)бісфосфонат (памідронат);

(j) [2-(2-піридиніл)етиліден]бісфосфонат (піридронат), який описаний у патенті США №4761406;

(k) [1-гідрокси-2-(3-піридиніл)етиліден]бісфосфонат (ризедронат);

(l) [(4-хлорфеніл)тіо]метилен]бісфосфонат (тилудронат), який описаний у патенті США 4876248 на ім'я Brelriere et al., October 24, 1989;

(m) [1-гідроксі-2-(1H-імідазол-1-іл)етиліден]бісфосфонат (золедронат) і

(n) [1-гідроксі-2-імідазопіридин(1,2-а)-3-ілетиліден]бісфосфонат (мінодронат).

В одному варіанті здійснення способів і композицій даного винаходу бісфосфонат вибраний з алендронату, клодронату, етидронату, ібандронату, інкадронату, мінодронату, неридронату, олпадронату, памідронату, піридронату, ризедронату, тилудронату, золедронату, фармацевтично прийнятних солей цих бісфосфонатів і їх сумішей. В одному варіанті бісфосфонат вибраний з алендронату, ризедронату, золедронату, ібандронату, тилудронату і клодронату. У підкласі цього класу бісфосфонатом є алендронат, його фармацевтично-

но прийнятні солі і гідрати і їх суміші. Конкретною фармацевтично прийнятною сіллю алендронату є моноватрійалендронат. Фармацевтично прийнятні гідрати моноватрійалендронату включають моноватрійгідрат і тригідрат. Конкретною фармацевтично прийнятною сіллю ризедронату є моноватрійризедронат. Фармацевтично прийнятні гідрати моноватрійризедронату включають геміпентагідрат.

Далі, антиестрогенні сполуки, такі як ралоксифен (див., наприклад, патент США №5393763), кломіфен, зукломіфен, енокломіфен, нафоксиден, CI-680, CI-628, CN-55945-27, Mer-25, U-11555A, U-100A і їх солі і тому подібне (див., наприклад, патенти США №4729999 і 4894373), можна застосовувати і комбінації зі сполукою структурної формули I у способах і композиціях даного винаходу. Ці агенти є відомими також як SERM або селективними модуляторами рецептора естрогену, агентами, відомими у даній галузі для профілактики остеопорозу інгібуванням резорбції кісток через шляхи, які, як вважають, є подібними до шляхів естрогенів.

Необмежувальні представники SERM включають, наприклад, тамоксифен, ралоксифен, лазофоксифен, тореміфен, азорксифен, EM-800, EM-652, TSE 424, кломіфен, дролоксифен, ідоксифен і левормелоксифен [Goldstein, et al., "A pharmacological review of selective estrogen receptor modulators". Human Reproduction Update, 6: 212-224 (2000); Lufkin, et al., Rheumatic disease Clinics of North America, 27: 163-185 (2001), і "Targeting the Estrogen Receptor with SERMs", Ann. Rep. Med. Chem. 36: 149-158 (2001)].

Антагоністи рецептора $\alpha\beta$ 3-інтегрину придушують резорбцію кісток і їх можна застосовувати у комбінації з SARM структурної формули I для лікування захворювань кісток, включаючи остеопороз. Пептидил, а також пептидоімітуючі антагоністи рецептора $\alpha\beta$ -інтегрину описані як у науковій, так і патентній літературі. Наприклад, посилання зроблене на публікацію W.J. Hoekstra and B.L. Poulter. Curr. Med. Chem. 5: 195-204 (1998) і цитовані у ній посилання; WO 95/32710; WO 95/37655; WO 97/01540; WO 97/37655; WO 98/08840; WO 98/18460; WO 98/18461; WO 98/25892; WO 98/31359; WO 98/30542; WO 99/15506; WO 99/15507; WO 00/03973; EP 853084; EP 854140; EP 854145; патенти США №5204350; 5217994; 5639754; 5741796; 5780426; 5929120; 5952341; 6017925 і 6048861.

Інші антагоністи $\alpha\beta$ описані в R.M. Keenan et al., J. Med. Chem. 40: 2289-2292 (1997); R.M. Keenan et al., Bioorg. Med. Chem. Lett. 8: 3165-3170 (1998); і R.M. Keenan et al. Bioorg. Med. Chem. Lett. 8: 3171-3176 (1998).

Інші необмежувальні репрезентативні приклади опублікованих патентів і заявок на патенти, які описують різні антагоністи рецептора $\alpha\beta$ -інтегрину, включають заявки PCT №WO 96/00574, WO 96/00730, WO 96/06087, WO 96/26190, WO 97/24119, WO 97/24122, WO 97/24124, WO 98/14192, WO 98/15278, WO 99/05107, WO 99/06049, WO 99/15170, WO 99/15178, WO 97/34865, WO 99/15506 і патент США 6159964, що описують антагоністи, які включають бензазепін, бензодіазепін і бензоциклопентен; заявки PCT

№WO 97/01540, WO 98/30542, WO 99/11626, WO 99/15508 і патенти США №6008213 і 6069158, що описують антагоністи, які включають дибензоциклопентен і дибензоксапін; заявки PCT №WO 98/00395, WO 99/32457, WO 99/37621, WO 99/44994, WO 99/45927, WO 99/52872, WO 99/52879, WO 99/52896, WO 00/06169, європейські патенти №EP 0820988, EP 0820991 і патенти США №5741796, 5773644, 5773646, 5843906, 5852210, 5929120, 5952281, 6028223 і 6040311, що описують антагоністи, які мають фенольну частину; заявки PCT №WO 99/26945, WO 99/30709, WO 99/30713, WO 99/31099, WO 99/59992, WO 00/00486, WO 00/09503, європейські патенти №EP 0796855, EP 0928790, EP 0928793 і патенти США №5710159, 5723480, 5981546, 6017926 і 6066648, що описують антагоністи, які мають моноциклічне кільце, і заявки PCT №WO 98/23608, WO 98/35949 і WO 99/33798, європейський патент №EP 0853084 і патенти США №5760028, 5919792 і 5925655, що описують антагоністи, які мають біциклічне кільце.

Катепсин K, раніше відомий як катепсин 02, є цистеїнпротеазою і описаний у публікації міжнародної патентної заявки PCT №WO 96/13523; патентах США №5501969 і 5736357. Цистеїнпротеази, особливо катепсини, зв'язують з рядом патологічних станів, таких як метастази пухлини, запалення, артрит і реконструкція кісток. При кислотних значеннях pH катепсини можуть руйнувати колаген типу-1. Інгібітори катепсинової протеази можуть інгібувати резорбцію остеокластних кісток інгібуванням руйнування колагенових волокон і тому є застосовними при лікуванні захворювань типу резорбції кісток, таких як остеопороз. Необмежувальні приклади інгібіторів катепсину K можна знайти у публікаціях міжнародних патентних заявок PCT WO 01/49288 і WO 01/77073.

Виявлено, що члени класу інгібіторів HMG-CoA-редуктази, відомі як «статици», запускають ріст нової кістки, відшкодовуючи втрату кісткової маси у результаті остеопорозу (див. The Wall Street Journal, Friday, December 3, 1999, page B1). Тому статини мають перспективу для лікування резорбції кісток. Приклади інгібіторів HMG-CoA-редуктази включають статини в їх лактонізованій формі або формі дигідроксикислоти з відкритим ланцюгом і їх фармацевтично прийнятні солі і ефіри, що включають, але не обмежуються ними, ловастатин (див. патент США №4342767); симвастатин (див. патент США №4444784); симвастатин у формі дигідроксикислоти з відкритим ланцюгом, особливо його амонієві або кальцієві солі; правастатин, особливо його натрієву сіль (див. патент США №4346227); флувастатин, особливо його натрієву сіль (див. патент США №5354772); аторвастатин, особливо його кальцієву сіль (див. патент США №5273995); церивастатин, особливо його натрієву сіль (див. патент США №5177080), розувастатин, відомий також як ZD-4522 (див. патент №5260440), і пітавастатин, що позначається також NK-104, ітавастатин або нізвастатин (див. публікацію міжнародної патентної заявки номер WO 97/23200).

Інгібітори остеокластної вакуолярної АТФази, які називають також інгібіторами протонного насо-

са, можна застосовувати разом з SARM структурної формули I. Описано, що протонна АТФаза, яка виявлена на апікальній мембрані остеокласту, грає значну роль у процесі резорбції кісток. Тому цей протонний насос являє собою перспективну мету для розробки інгібіторів резорбції кісток, які є потенційно застосовними для лікування і профілактики остеопорозу і споріднених метаболічних порушень [див. С. Farina et al., DDT, 4: 163-172 (1999)].

Виявлено, що ангіогенний фактор VEGF стимулює активність, що резорбує кістки, виділених зрілих кролячих остеокластів за допомогою зв'язування з його рецепторами на остеокластах [див. М. Nakagawa et al., FEBS Letters, 473: 161-164 (2000)]. Тому розробка антагоністів VEGF, що зв'язуються з рецепторами остеокластів, такими як KDR/Flk-1 і Flt-1, може забезпечити ще один підхід до лікування або профілактики резорбції кісток.

Активатори активованого проліфератором пероксисоми рецептора- γ (PPAR γ), такі як тіазолідиндіони (TZD), інгібують утворення клітин, подібних до остеокластів, і резорбцію кісток *in vitro*. Результати, описані R. Okazaki et al. в *Endocrinology*, 140: 5060-5065 (1999) вказують локальний механізм на клітинах кісткового мозку, а також системний механізм на метаболізмі глюкози. Необмежувальні приклади активаторів PPAR γ включають глітазони, такі як троглітазон, піоглітазон, розиглітазон і BRL 49653.

Кальцитонін можна також застосовувати разом з SARM структурної формули I. Кальцитонін переважно застосовують у вигляді оранжово-рожевого назального спрею (Azra et al., *Calcitonin*. 1996. In: L.P. Bilezikian, et al., Ed., *Principles of Bone Biology*, San Diego: Academic Press; and Silverman, "Calcitonin", *Rheumatic Disease Clinics of North America*, 27: 187-196, 2001).

Інгібітори протеїнкінази можна також застосовувати разом з SARM структурної формули I. Інгібітори кінази включають інгібітори, описані у WO 01/17562, і в одному варіанті здійснення вибрані з інгібіторів p38. Необмежувальні приклади інгібіторів p38, що застосовуються у даному винаході, включають SB 203580 [Badger et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 279: 1453-1461 (1996)].

Відомо, що остеонаболічними агентами є ті агенти, які будують кістку підвищенням продуктування білкової матриці кісток. Такі остеонаболічні агенти включають, наприклад, паратироїдний гормон (PTH) і його фрагменти, такі як існуючі у природі PTH (1-84), PTH (1-34), їх аналоги, нативні або із заміщеннями, і особливо паратироїдний гормон для підшкірної ін'єкції. Виявлено, що PTH підвищує активність остеобластів, клітин, які утворюють кістки, тим самим активуючи синтез нової кістки (*Modern Drug Discovery*, Vol. 3, №8, 2000). Реконбінантна форма PTH людини, що ін'єктується, фортео (терипаратид), одержала нормативне схвалення у США для лікування остеопорозу.

У комбінації з SARM даного винаходу придатними є також антагоністи рецептора кальцію, які індукують секрецію PTH, як описано Gowen et al., *J. Clin. Invest.* 105: 1595-604 (2000).

Для лікування остеопорозу зі сполуками відповідно до структурної формули I можна застосовувати додаткові остеонаболічні агенти, що включають засоби, які посилюють секрецію гормону росту, гормон росту, гормон, що вивільняє гормон росту, і тому подібне. Репрезентативні засоби, що посилюють секрецію гормону росту, описані у патентах США №3239345, 4036979, 4411890, 5206235, 5283241, 5284841, 5310737, 5317017, 5374721, 5430144, 5434261, 5438136, 5494919, 5494920, 5492916 і 5536716; публікаціях європейських патентів №0144230 і 0513974; публікаціях міжнародних патентних заявок РСТ №WO 94/07486, WO 94/08583, WO 94/11012; WO 94/13696, WO 94/19367, WO 95/03289, WO 95/03290, WO 95/09633, WO 95/11029, WO 95/12598, WO 95/13069, WO 95/14666, WO 95/16675, WO 95/16692, WO 95/17422, WO 95/17423, WO 95/34311 і WO 96/02530; статтях, *Science*. 260, 1640-1643 (June 11, 1993); *Ann. Rep. Med. Chem.*, 28: 177-186 (1993); *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 4: 2709-2714 (1994); і *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 92: 7001-7005 (1995).

Інсуліноподібний фактор росту (IGF) можна також застосовувати разом з SARM структурної формули I. Інсуліноподібні фактори росту можуть бути вибрані з інсуліноподібного фактора росту I, що застосовується як такий або у комбінації з IGF-зв'язувальним білком 3 і IGFII [див. Johansson and Rosen, "The IGFs as potential therapy for metabolic bone diseases", 1996, In: Bilezikian, et al., Ed., *Principles of Bone Biology*, San Diego: Academic Press; і Ghiron et al., *J. Bone Miner. Res.* 10: 1844-1852 (1995)].

Кістковий морфогенетичний білок (BMP) можна також застосовувати разом з SARM структурної формули I. Кістковий морфогенетичний білок включає BMP 2, 3, 5, 6, 7, а також споріднені молекули TGF бета і GDF 5 [Rosen et al., "Bone morphogenetic proteins", 1996, In: J.P. Bilezikian, et al., Ed. *Principles of Bone Biology*, San Diego: Academic Press; і Wang EA, *Trends Biotechnol.*, 1 1: 379-383 (1993)].

Інгібітори антагонізму BMP можна також застосовувати разом з SARM структурної формули I. В одному варіанті здійснення інгібітори антагоніста BMP вибрані з інгібіторів антагоністів SOST BMP, ногіну, хордину, гремліну і дану [див. Massague and Chen, "Controlling TGF-beta signaling". *Genes Dev.*, 14: 627-644, 2000; Aspenberg et al., *J. Bone Miner. Res.* 16: 497-500, 2001; і Brunkow et al., *Am. J. Hum. Genet.* 68: 577-89 (2001)].

Тканиноселективні модулятори рецептора андрогену даного винаходу можна також комбінувати з поліпептидним остеопротегерином для лікування стану, асоційованого з кістковою втратою, такого як остеопороз. Остеопротегерин можна вибрати з остеопротегерину ссавців і остеопротегерину людини. Поліпептидний остеопротегерин, член суперсімейства рецептора фактора некрозу пухлин, застосовний для лікування кісткових захворювань, що характеризуються підвищеною кістковою втратою, таких як остеопороз. Посилання дається на патент США №6288032.

Похідні простагландину можна також застосовувати разом з SARM структурної формули I. Необмежувальні представники похідних простагландину вибрані з агоністів рецепторів простагландину EP1, EP2, EP4, FP, IP і їх похідних [Pilbeam et al., "Prostaglandins and bone metabolism", 1996. In: Bilezikian, et al. Ed. Principles of Bone Biology, San Diego: Academic Press; Weinreb et al., Bone, 28: 275-281 (2001)].

Фактори росту фібробластів можна також застосовувати разом з SARM структурної формули I. Фактори росту фібробластів включають aFGF, bFGF і споріднені пептиди з активністю FGF [Hurley Florkiewicz, "Fibroblast growth factor and vascular endothelial growth factor families", 1996. In: J.P. Bilezikian, et al., Ed. Principles of Bone Biology, San Diego: Academic Press].

Крім інгібіторів резорбції кісток і остеонаболічних агентів, є також інші агенти, які, як відомо, є корисними для скелета завдяки механізмам, які точно не визначені. Ці агенти можна також сприятливим чином комбінувати з SARM структурної формули I.

Вітамін D, похідні і аналоги вітаміну D можна також застосовувати разом з SARM структурної формули I. Вітамін D і похідні вітаміну D включають, наприклад, D₃ (холекальциферол), D₂ (ергокальциферол), 25-OH-вітамін D₃, 1 α ,25-(OH)₂-вітамін D₃, 1 α -OH-вітамін D₃, 1 α -OH-вітамін D₂, дигідротахістерол, 26,27-F6-1 α ,25-(OH)₂-вітамін D₃, 19-нор-1 α ,25-(OH)₂-вітамін D₃, 22-оксакальцитриол, кальципотріол, 1 α ,25-(OH)₂-16-ен-23-інвітамін D₃ (Ro 23-7553), EB1089, 20-ені-1 α ,25-(OH)₂-вітамін D₃, KH1060, ED71, 1 α ,24(8)-(OH)₂-вітамін D₃, 1 α ,24(R)-(OH)₂-вітамін D₃ [див. Jones G., "Pharmacological mechanisms of therapeutics: vitamin D and analogs", 1996. In: J.P. Bilezikian, et al. Ed. Principles of Bone Biology, San Diego: Academic Press].

Вітамін K і похідні вітаміну K можна також застосовувати разом з SARM структурної формули I. Вітамін K і похідні вітаміну K включають менатеренон (вітамін K₂) [див. Shiraki et al., J. Bone Miner. Res., 15: 515-521 (2000)].

Соеві ізофлавоїди, у тому числі іпріфлавоїди, можна застосовувати разом з SARM структурної формули I.

Фторидні солі, у тому числі фторид натрію (NaF), і мононатрійфторфосфат (MFP), можна також застосовувати разом з SARM структурної формули I. Харчові кальцієві добавки можна також застосовувати разом з SARM структурної формули I. Харчові кальцієві добавки включають карбонат кальцію, цитрат кальцію і природні кальцієві солі (Heaney. Calcium. 1996. In: J.P. Bilezikian, et al., Ed., Principles of Bone Biology, San Diego: Academic Press).

Діапазони добових доз для інгібіторів резорбції кісток, остеонаболічних агентів та інших агентів, які можна застосовувати для сприятливого впливу на скелет, коли їх застосовують у комбінації зі сполукою структурної формули I, є діапазонами доз, які є відомими у даній галузі. У таких комбінаціях звичайно діапазон добових доз для SARM структурної формули I складає від приблизно 0,01

до приблизно 1000мг для дорослої людини на день, наприклад, від приблизно 0,1 до приблизно 200мг/день. Однак, внаслідок підвищеної ефективності комбінованого агента можуть бути зроблені коректування для зниження дози кожного агента.

Зокрема, коли застосовують бісфосфонат, дози від приблизно 2,5 до приблизно 100мг/день (виміряні як вільна бісфосфонова кислота) є придатними для лікування, наприклад, дози, що становлять 5-20мг/день або приблизно 10мг/день. У випадках профілактики треба застосовувати дози від приблизно 2,5 до приблизно 10мг/день і, особливо, приблизно 5мг/день. Для зниження побічних дій може бути бажано вводити комбінацію сполуки структурної формули I і бісфосфонату один раз на тиждень. Для введення один раз на тиждень можна застосовувати дози, що складають від приблизно 15мг до приблизно 700мг бісфосфонату на тиждень і від приблизно 0,07 до приблизно 7000мг сполуки структурної формули I, що вводять або окремо, або у комбінованій лікарській формі. Сполуку структурної формули I можна відповідним чином вводити у пристрої з доставкою при регульованому вивільненні, особливо, для введення один раз на тиждень.

Для лікування атеросклерозу, гіперхолестеринемії і гіперліпідемії сполуки структурної формули I можна ефективно вводити у комбінації з одним або декількома додатковими активними агентами. Додатковий активний агент або агенти можна вибрати зі сполук, що змінюють ліпіди, таких як інгібітори HMG-CoA-редуктази, агентів, що мають інші фармацевтичні дії, і агентів, які мають як дії, що змінюють ліпіди, так і інші фармацевтичні дії. Необмежувальні приклади інгібіторів HMG-CoA-редуктази включають статини і їх лактонізовані форми або форми дигідроксикислот з відкритим ланцюгом і їх фармацевтично прийнятні солі і ефіри, що включають, але не обмежуються перерахованим, ловастатин (див. патент США №4342767); симвастатин (див. патент США №4444784); симвастатин у формі дигідроксикислоти з відкритим ланцюгом, особливо його амонієві або кальцієві солі; правастатин, особливо його натрієву сіль (див. патент США №4346227); флувастатин, особливо його натрієву сіль (див. патент США №5354772); аторвастатин, особливо його кальцієву сіль (див. патент США №5273995); церивастатин, особливо його натрієву сіль (див. патент США №5177080) і нізвастатин, що позначається також NK-104 (див. публікацію міжнародної патентної заявки номер WO 97/23200).

Додаткові активні агенти, які можна застосовувати у комбінації зі сполукою структурної формули I, включають, але не обмежуються перерахованим, інгібітори HMG-CoA-синтази; інгібітори скваленепоксидази; інгібітори скваленсинтази (відомі також як інгібітори скваленсинтази), інгібітори ферменту ацилкофермент А: холестеринацилтрансфераза (ACAT), що включають селективні інгібітори ACAT-1 або ACAT-2, а також подвійні інгібітори ACAT-1 і 2; інгібітори білка перенесення мікросомальних тригліцеридів (MTP); пробукол; ніацин; інгібітори абсорбції холестерину, такі як SCH-58235, відомий також як езетиміб і 1-(4-

фторфеніл)-3(R)-[3(S)-(4-фторфеніл)-3-гідрокси-пропіл]-4(S)-(4-гідроксифеніл)-2-азетидион, який описаний у патентах США №5767115 і 5846966; речовини, що посилюють екскрецію жовчних кислот; індуктори рецептора LDL (ліпопротеїну низької щільності); інгібітори агрегації тромбоцитів, наприклад, антагоністи рецептора фібриногену глікопротеїну IIb/IIIa і аспірин; агоністи гамма-рецептора, активованого проліфератором пероксисом людини (PPAR γ), що включають сполуки, які звичайно називають глітазонами, наприклад, троглітазон, піоглітазон і розиглітазон, і включають такі сполуки, включені у структурний клас, відомий як тіазолідиндіони, а також такі агоністи PPAR γ поза структурним класом тіазолідиндіону; агоністи PPAR α , такі як клофібрат, фенофібрат, що включає мікронізований фенофібрат, і гемфіброзил; подвійні α/γ -агоністи PPAR; вітамін B₆ (відомий також як піридоксин) і його фармацевтично прийнятні солі, такі як сіль HCl; вітамін B₁₂ (відомий також як ціанокобаламін); фолієву кислоту або її фармацевтично прийнятну сіль, таку як сіль натрію і сіль метилглутаміну, або ефір; антиоксидантні вітаміни, такі як вітамін C і E і бета-каротин; бета-блокатори; антагоністи ангіотензину II, такі як лозартан; інгібітори ферменту, що перетворює ангіотензин, такі як еналаприл і каптоприл; блокатори кальцієвих каналів, такі як ніфедрин і ділтіазем; антагоністи ендотеліну; такі агенти, як ліганди LXR, які посилюють експресію гена ABC1; бісфосфонатні сполуки, такі як алендронатнатрій; та інгібітори циклооксигенази-2, такі як рофекоксиб і целекоксиб, а також інші агенти, які, як відомо, є застосовними при лікуванні вказаних станів.

Діапазони добових доз для інгібіторів HMG-CoA-редуктази при застосуванні у комбінації зі сполуками структурної формули I відповідають діапазонам, які відомі у даній галузі. Аналогічно до цього, діапазони добових доз для інгібіторів HMG-CoA-синтази; інгібіторів скваленоксидази; інгібіторів скваленсинтази (відомих також як інгібітори скваленсинтази), інгібіторів ферменту ацилкофермент A: холестеринацилтрансфераза (ACAT), що включають селективні інгібітори ACAT-1 або ACAT-2, а також подвійні інгібітори ACAT-1 і 2; інгібіторів білка перенесення мікосомальних тригліцеридів (MTP); пробуколу; ніацину; інгібіторів абсорбції холестерину, таких як езетиміб; речовин, що посилюють екскрецію жовчних кислот; індукторів рецептора LDL (ліпопротеїну низької щільності); інгібіторів агрегації тромбоцитів, що включають антагоністи рецептора фібриногену глікопротеїну IIb/IIIa і аспірин; агоністів гамма-рецептора, активованого проліфератором пероксисом людини (PPAR γ); агоністів PPAR α ; подвійних α/γ -агоністів PPAR; вітаміну B₆; вітаміну B₁₂; фолієвої кислоти; антиоксидантних вітамінів; бета-блокаторів; антагоністів ангіотензину II; інгібіторів ферменту, що перетворює ангіотензин; блокаторів кальцієвих каналів; антагоністів ендотеліну; агентів, таких як ліганди LXR, які посилюють експресію гена ABC1; бісфосфонатних сполук та інгібіторів циклооксигенази-2 також відповідають діапазонам доз, які є відомими у даній галузі, хоча внаслідок комбінованої дії зі сполуками структурної формули I доза

може бути трохи нижчою при введенні у комбінації.

Одним варіантом здійснення винаходу є спосіб впливу на маркер метаболізму кісток у ссавця, що включає введення терапевтично ефективної кількості сполуки відповідно до формули I. Необмежувальні приклади маркерів кісткового метаболізму можна вибрати з C-тілопептидних продуктів розкладання колагену типу I сечі (CTX), зшитих N-телопептидів колагену типу I сечі (NTX), остеокальцину (кістковий білок G1a), маркера, що ідентифікується двоохроменевим рентгенівською абсорбціометрією (DXA), специфічної для кісток лужної фосфатази (BSAP), маркера, що ідентифікується кількісним ультразвуковим аналізом (QUS), і зшитого деоксипіридиноліну (DPD).

Відповідно до способу даного винаходу індивідуальні компоненти комбінації можна вводити окремо у різний час протягом курсу терапії або одночасно у розділених формах або у вигляді однієї комбінованої форми. Має бути зрозуміло, що даний винахід включає всі такі схеми одночасного лікування або лікування, що чергуються, і термін «введення» повинен бути інтерпретований відповідно. Має бути зрозуміло, що діапазони комбінацій сполук даного винаходу з іншими агентами є придатними для лікування захворювань, які викликані дефіцитом андрогену або симптоми яких можна зменшити доданням андрогену.

Абревіатури, що застосовуються в описі одержання сполук даного винаходу.

AcOH	Оцтова кислота
Dess-Martin	Періодинан Dess-Martin
DHT	Дигідротестостерон
DIPEA	Діізопропілетиламін
DMAP	4-Диметиламінопіридин
DMEM	Модифіковане способом Дульбекко середовище Ігла
DMCO	Диметилсульфоксид
DMFA	
(DMF)	N,N-Диметилформамід
EA	Етилацетат
EDC	1-(3-Диметиламінопропіл)-3-етилкарбодімід HCl
EDTA	Етилендіамінтетраоцтова кислота
EtOH	Етанол
Et ₃ B	Триетилаборан
Et ₃ N	Триетиламін
FCS	Фетальна бичача сироватка
год.	година
HEPES	(2-Гідроксietил)-1-піперазинетансульфонова кислота
HOAt або	
HOAT	1-Гідроксі-7-азабензотриазол
BEPIX	Високоєфективна рідинна хроматографія
KHMDs	Бістриметилсиліламід калію
PX/MC	Рідинна хроматографія/мас-спектрометрія
LDA	Діізопропіламід літію
LG	Відхідна група
MeOH	Метанол
NBS	N-Бромсукцинамід
n-Bu ₄ Ni	Йодид тетра-N-бутиламонію

$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$	Тетракіс(трифенілфосфін)паладій (0)
PMBCl	п-Метоксibenзилхлорид
p-TosCl	п-Толуолсульфонілхлорид
PyBop	Гексафторфосфат бензотриазол-1-ілокситрипіролідино-фосфонію
К.т. або к.т.	Кімнатна температура
$t\text{BuSONH}_2$	трет-Бутилсульфінамід
TFA	Трифтороцтова кислота
ТШХ	Тонкошарова хроматографія
ТГФ (THF)	Тетрагідрофуран

Сполуки даного винаходу можна одержати із застосуванням реакцій, що показуються на наведених нижче схемах, крім інших стандартних маніпуляцій, які є відомими у літературі або вказуються як приклади в експериментальних методиках. Тому наведені нижче ілюстративні схеми не обмежуються перерахованими сполуками або будь-якими конкретними замісниками, що застосовуються в ілюстративних цілях. Число замісників, що показуються на схемах, необов'язково відповідає числу замісників, які застосовуються у формулі винаходу, і часто для ясності показаний один замісник, приєднаний до сполуки, замість декількох замісників, які дозволяються при визначенні значень символів формули I, вказаних раніше.

На схемах A-F показані загальні принципи одержання сполук формули I. На схемі A показано

одержання амідів, виходячи з комерційно доступного хлорангідриду 2-фенілбутанової кислоти або (2S)-фенілбутанової кислоти. На схемі B вказані синтетичні шляхи введення функціональної групи у 3-положення і введення різних 5-алкільних груп у 2-піридинову частину, виходячи з комерційно доступного 5-бром-2-фторпіридину (B-1). Схема C є синтетичним шляхом для створення 2-фторпіридинової частини з різними R_4 , виходячи з комерційно доступних 5-заміщених 2-амінопіридинів (C-1). На схемі D показана синтетична методологія для введення диформетилевої групи у 5-положення бензиламінової частини. Хімічні перетворення, наведені на схемі E, показують одержання 2-алкіл-2-гідроксифенілоцтових кислот (E-3), виходячи з комерційно доступних бензоїлмурашиних кислот (E-1). На схемі F показано два різних синтетичних шляхи для синтезу 2-гідрокси-2-перфторалкіл-2-арилоцтової кислоти (F-5) або з F-1, або з F-3. На схемі G показано, що R_3 , який може бути вибраний з галогенідів або будь-якої групи, яку можна ввести реакціями перехресного сполучення, можна ввести у бензиламінову частину (G-1). На схемі H показані синтетичні шляхи введення аміноацилосиметильної групи у 2-положення частини фенілоцтової кислоти, виходячи з комерційно доступної тропової кислоти (H-1).

Схема A

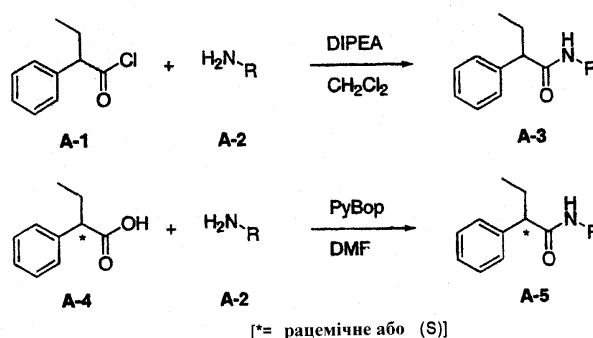


Схема B

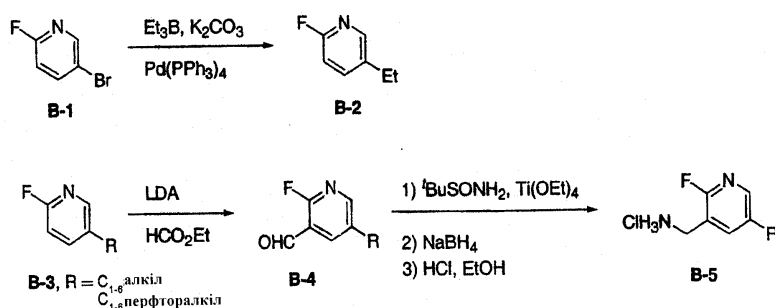
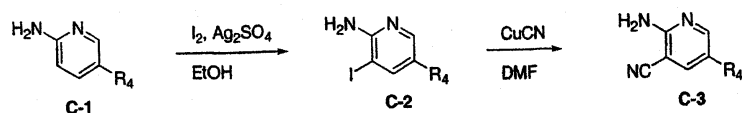


Схема C



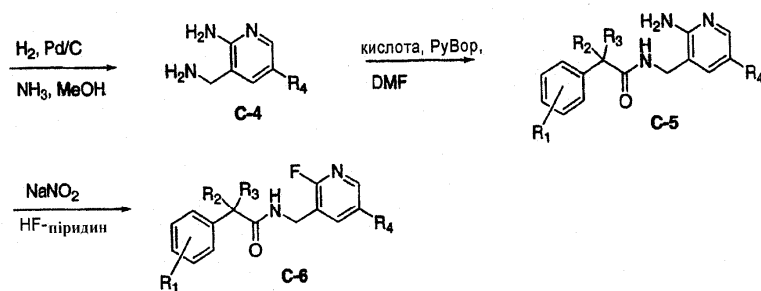


Схема D

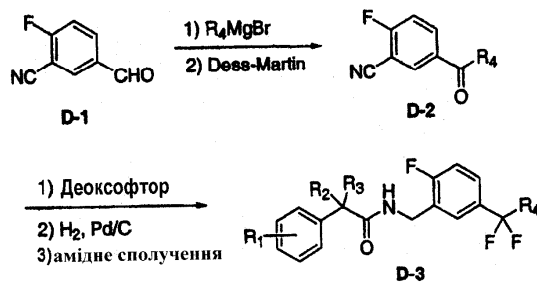


Схема E

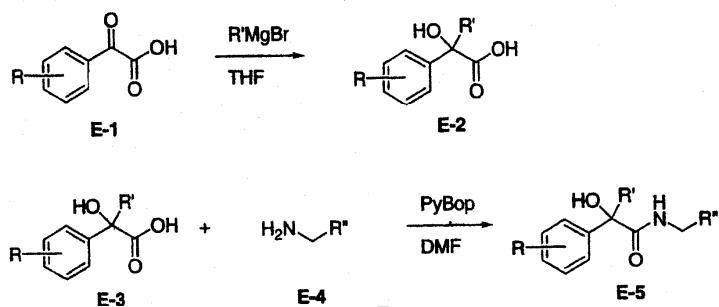


Схема F

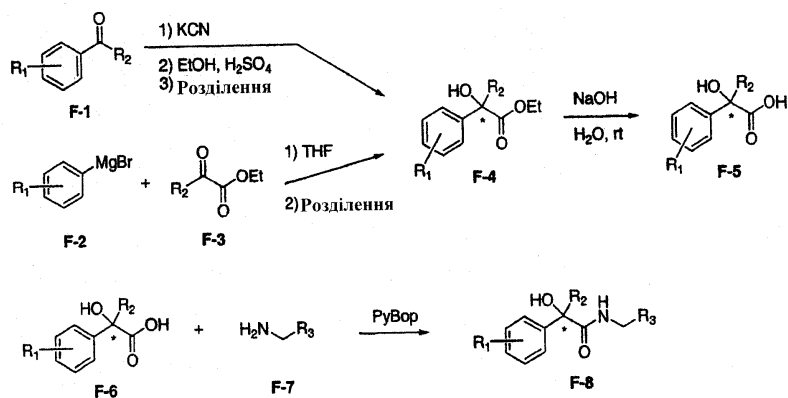


Схема G

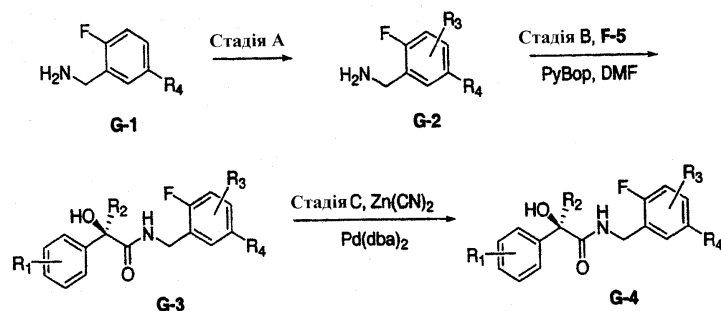
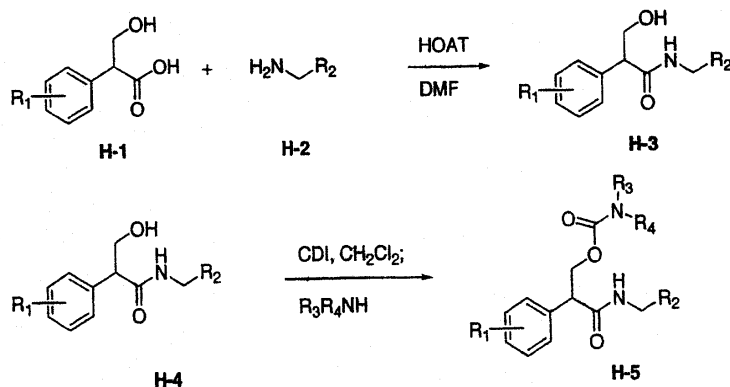


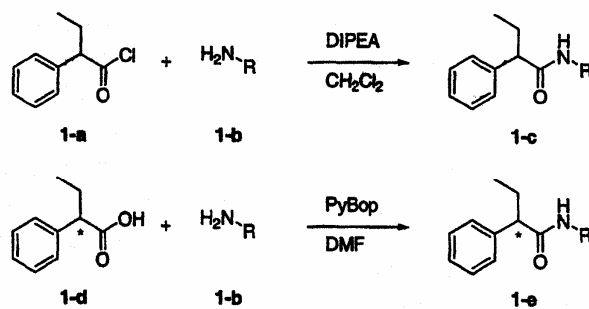
Схема H



ПРИКЛАДИ
Приклад 1-1

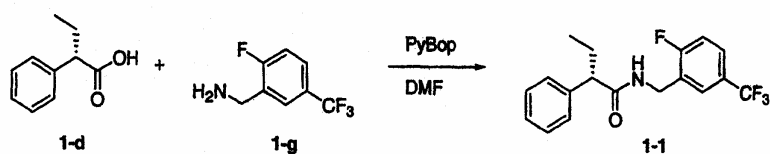
Сполуки прикладів 1-1 і 1-2 синтезують відповідно до схеми 1.

Схема 1



R=заміщений феніл або заміщений 3-піридил.
*=ірацемічне або (S)

(S)-N-(2-Фтор-5-(трифтометил)бензил)-2-фенілбутанамід (1-1)



Розчин (S)-2-фенілбутанової кислоти (1-d, 50мг, 0,30ммоль, Sigma-Aldrich, Milwaukee, Wisconsin) і діізопропілетиламіну (98мкл, 0,60ммоль) в N,N-диметилформаміді (1мл) обробляють при кімнатній температурі гексафторфосфатом бензотриазол-1-ілокситрипіролідинофосфонію (PyBop, 158мг, 0,30ммоль). Через 15хв. додають (2-фтор-5-

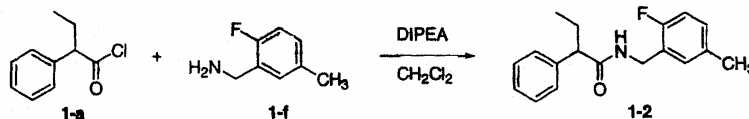
(трифторметил)феніл)метанамін (1-g, 60мг, 0,30ммоль, Synthesis, Inc., Wyndham, New Hampshire). Реакційну суміш перемішують протягом 3 год., розподіляють між дихлорметаном і 0,5н NaOH. Водний шар видаляють, і органічний шар промивають 0,5н HCl. Водний шар видаляють фільтруванням через пластикову фритту. Органічний шар концентрують у вакуумі, одержуючи при цьо-

му необхідний продукт (1-1). NRMS (M+1) = 340,129. ^1H ЯМР (500МГц, CDCl_3) δ 7,49 (ушир.с, 1H), 7,41 (д, 1H, J=6,5Гц), 7,34-7,26 (м, 5H), 7,10 (т, 1H, J=9,0Гц), 5,77 (ушир.с, 1H), 4,47 (д, 1H, J=3,0Гц), 3,30 (т, 2H, J=7,5Гц), 2,22 (м, 1H), 1,82 (м,

1H), 0,89 (т, 3H, J=7,5Гц).

Приклад 1-2

N-(2-Фтор-5-метилбензил)-2-фенілбутанамід (1-2)



Розчин (2-фтор-5-метилфеніл)метанаміну (1-f, 50мг, 0,26ммоль, Oakwood Products, Inc., West Columbia, South Carolina) і діізопропілетиламіну (88мкл, 0,52ммоль) у дихлорметані (1мл) обробляють при кімнатній температурі 2-фенілбутаноїлхлоридом (1-a, 47мг, 0,26ммоль). Реакційну суміш перемішують протягом 30хв., розподіляють між дихлорметаном і 0,1н NaOH. Водний шар видаляють і органічний шар промивають 0,1н HCl. Водний шар виділяють фільтруванням через пластикову фриту. Органічний шар упарюють у вакуумі, одержуючи при цьому необхідний продукт (1-2); HRMS (M+1)= 286,1586.

Додатково, сполуки прикладів від 1-3 до 1-28, вказані нижче у таблиці 1, одержують відповідно до процедур, описаних на схемі 1. Конкретні подробиці синтезу конкретних сполук наведені нижче.

Сполуки прикладів від 1-6 до 1-9 одержують

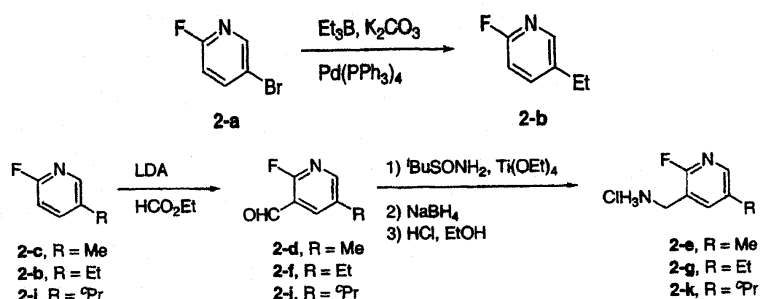
безпосереднім введенням етильної, вінільної або циклопропільної групи у відповідний бромід (1-4 або 1-15) відповідно до процедури, показаної на схемі 2 (1-6 і 1-7), або відомими синтетичними способами, описаними у Weichert, A. et al., Synlett 1996, 473, і Krolski, M.E. et al., J. Org. Chem. 1988, 53, 1171 (1-8 і 1-9).

Залишок 2-арилбутанової кислоти у сполуках прикладів 1-10, 1-11, 1-16 і 1-17 одержують алкілюванням (діізопропіламід літію; етилідодид) відповідного етиларилацетату з подальшим гідролізом (KOH у MeOH).

Залишок 2-арилбутанової кислоти у сполуках прикладів 1-19 і від 1-20 до 1-28 одержують відповідно до методики, описаної у Myers, A.G. et al., J. Am. Chem. Soc., 1994, 116, 9361.

Залишки бензиламіну сполук прикладів 1-13, 1-14 і 1-18 (2-е, 2-г і 2-к), відповідно, синтезують, як показано на схемі 2.

Схема 2



Стадія А

5-Етил-2-фторпіридин (2-b)

Суміш 5-бром-2-фторпіридину (2-a, 5,03г, 28,6ммоль, Lancaster Synthesis, Inc., Wyndham, New Hampshire), триетилборану (1М у тетрагідрофурані, 42,8мл, 42,8ммоль), K_2CO_3 (15,8г, 114,2ммоль) і $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (1,65г, 1,43ммоль) в N,N-диметилформаміді нагрівають при 85°C протягом 4 год. Реакційну суміш розбавляють водою і екстрагують гексанами. Органічний шар промивають водою (x2), відділяють, сушать (MgSO_4) і концентрують у вакуумі. Хроматографія (50% CH_2Cl_2 у гексанах) дає необхідний продукт (2-b); ^1H ЯМР (500МГц, CDCl_3) δ 8,04 (д, 1H, J=1,0Гц), 7,60 (дт, 1H, J=8,0, 2,5Гц), 6,85 (дд, 1H, J=8,3, 2,8Гц), 2,65 (кв, 2H, J=7,8Гц), 1,21 (т, 3H, J=7,7Гц).

Стадія В

5-Етил-2-фторпіридин-3-карбальдегід (2-f)

Розчин діізопропіламіну (1,01мл, 7,19ммоль) у тетрагідрофурані (20мл) обробляють на льодяній бані н-бутиллітієм (2,5М, 2,9мл, 7,19ммоль), перемішують протягом 30хв. Утворений розчин при -78°C піддають взаємодії з 5-етил-2-фторпіридином (2-b, 0,75г, 5,99ммоль), перемішують протягом 4 годин і обробляють N,N-диметилформамідом (482мг, 6,59ммоль). Реакційну суміш гасять оцтовою кислотою (1мл), розподіляють між етилацетатом і водою. Органічний шар промивають 0,5н HCl і потім насиченим розчином солі, відділяють, сушать (MgSO_4) і концентрують у вакуумі. Хроматографія (30% етилацетат у гексанах) дає необхідну сполуку (2-f); ^1H ЯМР (500МГц, CDCl_3) δ 10,3 (с, 1H), 8,29 (д, 1H, J=2,0Гц), 8,12 (дд, 1H, J=9,0, 2,5Гц), 2,73 (кв, 2H, J=7,8Гц), 1,29 (т, 3H, J=7,5Гц).

Стадія С

Гідрохлорид

(5-етил-2-фторпіридин-3-

іл)метанаміну (2-g)

Розчин 5-етил-2-фторпіридин-3-карбальдегіду (2-f, 152мг, 0,99ммоль), трет-бутилсульфінамід (144мг, 1,19ммоль) і тетраоксиду титану (679мг, 2,98ммоль) у тетрагідрофурані (5мл) нагрівають при кип'ятінні зі зворотним холодильником протягом 2 год. Реакційну суміш охолоджують до 0°C і вводять борогідрид натрію (150мг, 3,97ммоль). Утворену суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 30хв. і гасять метанолом. Густу суспензію фільтрують через подушку целіту і промивають етилацетатом. Розчин-фільтрат промивають насиченим розчином солі, сушать (MgSO₄) і концентрують у вакуумі, одержуючи при цьому проміжний сульфінамід (148мг, 58%). Проміжний продукт (148мг, 0,57ммоль) обробляють етанолом, насиченим HCl (5мл). Реакційній суміші дають можливість нагрітися до кімнатної температури при перемішуванні протягом 30хв. і розбавляють ета-

нолом (20мл). Всі леткі компоненти видаляють у вакуумі, одержуючи при цьому гідрохлорид (5-етил-2-фторпіридин-3-іл)метанаміну (2-g); ¹H ЯМР (500МГц, DMSO-d₆) δ 8,49 (ушир.с, 3H), 8,10 (ушир.с, 1H), 8,03 (дд, 1H, J=9,5, 2,5Гц), 4,05 (д, 2H, J=5,0Гц), 2,64 (кв., 2H, J=7,5Гц), 1,21 (т, 3H, J=7,7Гц).

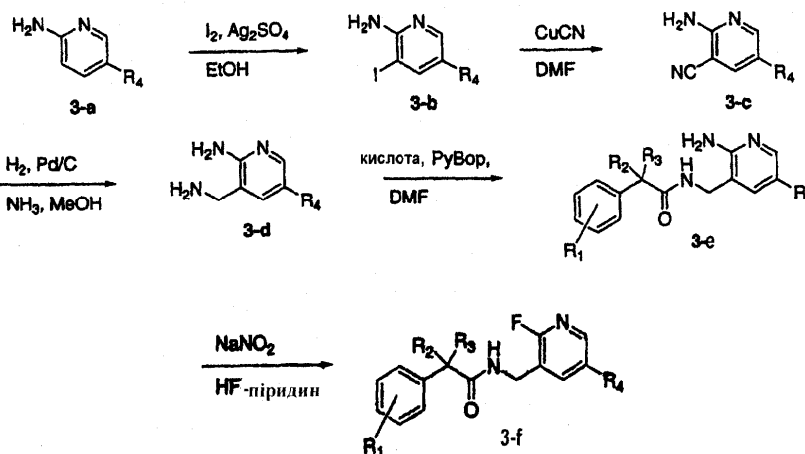
(2-Фтор-5-метилпіридин-3-іл)метанамін (2-е)

(2-Фтор-5-метилпіридин-3-іл)метанамін (2-е) одержують таким самим синтетичним шляхом, як шлях для (2-g), але із застосуванням комерційно доступного 2-фтор-5-метилпіридину (2-е) як вихідної сполуки; ¹H ЯМР (500МГц, DMSO-d₆) δ 8,65 (ушир.с, 3H), 8,07 (д, 1H, J=1,0Гц), 8,01 (дд, 1H, J=15,5, 3,0Гц), 4,02 (с, 2H), 2,30 (с, 3H).

Приклад 1-3

Сполуку 1-3 синтезують, як показано на схемі 3 і описано нижче.

Схема 3



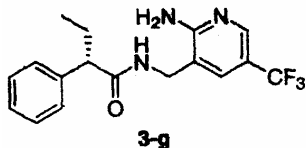
R₁ являє собою H, F, Cl, C₁₋₆алкіл, C₁₋₆циклоалкіл,

R₂, R₃ являють собою, незалежно, H, OH, C₁₋₆алкіл, C₁₋₆циклоалкіл, C₁₋₆перфторалкіл,

R₄ являє собою, незалежно, H, C₁₋₆алкіл або разом утворює 5-6-членне кільце

Стадія А

(S)-N-((2-Аміно-5-(трифторметил)піридин-3-іл)метил)-2-фенілбутанамід (3-g)



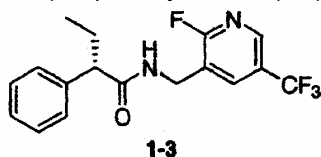
Розчин 5-(трифторметил)піридин-2-аміну (3-a з R₄=CF₃, 1,6г, 9,87ммоль) (Maybridge Chemical company, Cornwall, England) в N,N-диметилформаміді (30мл) обробляють при кімнатній температурі сульфатом срібла (3,1г, 9,87ммоль) і йодом (2,5г, 9,87ммоль). Реакційну суміш перемішують протягом 14 годин і фільтрують. Розчин-фільтрат концентрують у вакуумі. Залишок хроматографують (SiO₂, 25% етилацетат у

гексанах), одержуючи при цьому 5-(трифторметил)-3-йодпіридин-2-амін (3-b з R₄=CF₃). Йодид (3-b з R₄=CF₃, 1,0г, 3,47ммоль) і ціанід міді(I) (CuCN, 78г, 8,68ммоль) розчиняють в N,N-диметилформаміді (6мл) і нагрівають при обробці мікрохвильовим випромінюванням при 100°C протягом 30хв., охолоджують до температури на вколійного середовища і розбавляють етилацетатом. Осади видаляють фільтруванням. Розчин-фільтрат розподіляють між етилацетатом і водою. Органічний шар промивають насиченим розчином солі, відділяють, сушать (MgSO₄) і концентрують у вакуумі. Розтирання залишку з гексанами дає необхідний продукт, 2-аміно-5-(трифторметил)піридин-3-карбонітрил (3-e з R₄=CF₃). 2-Аміно-5-(трифторметил)піридин-3-карбонітрил (3-e з R₄=CF₃, 545мг, 29,2ммоль) перемішують у метанолі (10мл, насичений аміаком) в атмосфері водню у присутності Pd/C (200мг) протягом ночі. Реакційну суміш фільтрують і розчин-фільтрат концентрують у вакуумі, одержуючи при цьому неочищений амін (3-d з R₄=CF₃). Розчин (S)-2-фенілбутанової кислоти (300мг, 18,3ммоль) і діізопропілетиламіну (888мкл, 52,4ммоль) в N,N-

диметилформаміді (5мл) обробляють при кімнатній температурі гексафторфосфатом бензотриазол-1-ілокситрипіролідинофосфонію (PyVor, 953мг, 18,3ммоль). Через 15хв. додають 3-(амінометил)-5-(трифторметил)піридин-2-амін (500мг, 26,2ммоль). Реакційну суміш перемішують протягом 2 годин, розподіляють між етилацетатом і 0,5н NaOH. Водний шар видаляють і органічний шар промивають насиченим розчином солі. Органічний шар відділяють, сушать ($MgSO_4$) і концентрують у вакуумі, одержуючи при цьому необхідний продукт (3-г); HRMS ($M+1$)=338,1405.

Стадія В

(2S)-N-((2-Фтор-5-(трифторметил)піридин-3-іл)метил)-2-фенілбутанамід (1-3)



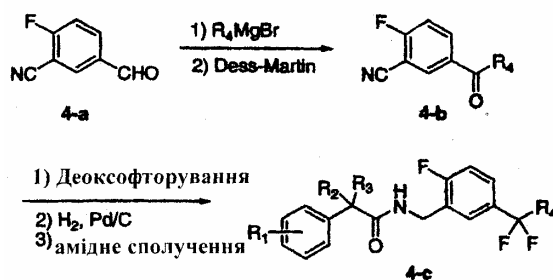
1-3

До розчину 3-г (100мг, 0,30ммоль) у системі HF-піридин (2мл, у пробірці з ПЕГ для культури) додають порціями при охолодженні на льодяній бані нітрит натрію (61,5мг, 0,89ммоль). Реакційну суміш перемішують протягом 30хв., виливають у лід, розподіляють між етилацетатом і насиченим водним бікарбонатом натрію. Органічний шар промивають насиченим розчином солі, відділяють, сушать ($MgSO_4$) і концентрують у вакуумі. Хроматографія (SiO_2 , 15% етилацетат у гексанах) дає (2S)-N-((2-фтор-5-(трифторметил)піридин-3-іл)метил)-2-феніл-бутанамід (1-3); HMRS ($M+1$) = 341,1283; 1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,37 (с, 1H), 7,76 (д, 1H, $J=8,5$ Гц), 7,37-7,34 (м, 2H), 7,31-7,26 (м, 3H), 5,84 (ушир.с, 1H), 4,50 (дд, 1H, $J=16,0$, 6,0Гц), 4,40 (дд, 1H, $J=16,0$, 6,0Гц), 3,31 (т, 2H, $J=7,8$ Гц), 2,20 (м, 1H), 1,82 (м, 1H), 0,88 (т, 3H, $J=7,5$ Гц).

Приклад 1-29

Сполуку 1-29 синтезують, як показано на схемі 4 і описано нижче.

Схема 4



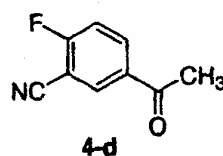
R_1 являє собою H, F, Cl, C_{1-6} алкіл, C_{1-6} циклоалкіл,

R_2 , R_3 являють собою, незалежно, H, OH, C_{1-6} алкіл, C_{1-6} циклоалкіл, C_{1-6} перфторалкіл,

R_4 являє собою, незалежно, H, C_{1-6} алкіл або разом утворюють 5-6-членне кільце.

Стадія А

5-Ацетил-2-фторбензонітрил (4-d)

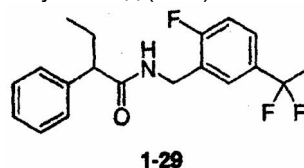


4-d

До перемішуваного розчину 2-фтор-5-формілбензонітрилу (110мг, 0,74ммоль) у ТГФ (5мл) додають при $-78^\circ C$ розчин метилмагнійброміду (3М у ТГФ, 0,27мл, 0,81ммоль). Реакційну суміш перемішують при такій самій температурі протягом 6 год., нагрівають до кімнатної температури, розподіляють між етилацетатом і насиченим NH_4Cl . Органічний шар промивають насиченим розчином солі, відділяють, сушать ($MgSO_4$) і концентрують у вакуумі, одержуючи при цьому неочищений продукт, який окиснюють у кетон. Розчин неочищеного спирту, одержаного вище, в CH_2Cl_2 (10мл) піддають взаємодії при кімнатній температурі з періодинамом Dess-Martin (493мг, 1,16ммоль) протягом 2 год. Реакційну суміш розподіляють між CH_2Cl_2 і 0,5н NaOH. Органічний шар відділяють, сушать ($MgSO_4$) і концентрують у вакуумі, одержуючи при цьому неочищений продукт, який розтирають з гексанами (4-d, 106мг); 1H ЯМР (500МГц, $CDCl_3$) δ 8,26-8,21 (м, 2H), 7,34 (т, 1H, $J=8,5$ Гц), 2,63 (с, 3H).

Стадія В

N-[(5-(1,1-Дифторетил)-2-фторбензил)-2-фенілбутанамід (1-29)



1-29

До перемішуваного розчину кетону (4-d, 106мг, 0,65ммоль) в CH_2Cl_2 (5мл) додають при $0^\circ C$ по краплях [біс-(2-метоксіетил)аміно]сіркотрифторид (717мг, 3,25ммоль). Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 1 год., розподіляють між етилацетатом і насиченим водним $NaHCO_3$. Органічний шар промивають насиченим розчином солі, відділяють, сушать ($MgSO_4$) і концентрують у вакуумі. Неочищений продукт розбавляють в MeOH (10мл) і перемішують в атмосфері H_2 у присутності Pd/C (50мг). Через 3 години реакційну суміш фільтрують і розчин-фільтрат концентрують у вакуумі. Неочищений амін розбавляють CH_2Cl_2 (5мл) і піддають взаємодії з 2-фенілбутаноїлхлоридом (119мг) у присутності DIEA (0,45мл, 2,6ммоль). Через 3 години реакційну суміш концентрують у вакуумі і хроматографують (SiO_2 , 20% етилацетат у гексанах), одержуючи при цьому необхідний продукт (1-29); HRMS ($M+1$) = 336,1573; 1H ЯМР (500МГц, $CDCl_3$) δ 7,27 (м, 7H), 7,04 (т, 1H, $J=8,5$ Гц), 5,78 (с, 1H), 4,47 (д, 1H, $J=6,0$ Гц), 3,28 (т, 1H, $J=7,5$ Гц), 2,21 (м, 1H), 1,82 (т, 1H, $J=18,0$ Гц), 0,89 (т, 1H, $J=7,5$ Гц).

Таблиця 1

Приклад	Структура	Назва за номенклатурою	(PX/MC) або (HRMS) (M+1 або M+1-H ₂ O)
1-1		(S)-N-(2-фтор-5-(трифторметил)бензил)-2-фенілбутанамід	340,1294
1-2		N-(2-фтор-5-метилбензил)-2-фенілбутанамід	286,1586
1-3		(S)-N-((2-фтор-5-(трифторметил)піридин-3-іл)метил)-2-фенілбутанамід	341,1283
1-4		(S)-N-(5-бром-2-фторбензил)-2-фенілбутанамід	350,0478
1-5		N-(2-фтор-5-(трифторметил)бензил)-2-фенілбутанамід	340,1255
1-6		N-(5-етил-2-фторбензил)-2-фенілбутанамід	300,1770
1-7		(S)-N-(5-етил-2-фторбензил)-2-фенілбутанамід	300,1768
1-8		N-(5-циклопропіл-2-фторбензил)-2-фенілбутанамід	312,1739
1-9		N-(2-фтор-5-вінілбензил)-2-фенілбутанамід	298,1585
1-10		N-(2-фтор-5-(трифторметил)бензил)-2-(3-фторфеніл)бутанамід	358,1235
1-11		N-(5-етил-2-фторбензил)-2-(4-хлорфеніл)бутанамід	334,1373
1-12		N-((2-фтор-5-метилпіридин-3-іл)метил)-2-фенілбутанамід	287,1540
1-13		(S)-N-((2-фтор-5-метилпіридин-3-іл)метил)-2-фенілбутанамід	287,1539

1-14		(S)-N-((5-етил-2-фторпіридин-3-іл)метил)-2-фенілбутанамід	301,1725
1-15		N-(5-бром-2-фторбензил)-2-фенілбутанамід	350,0481
1-16		N-(5-етил-2-фторбензил)-2-(3-хлорфеніл)бутанамід	334,1374
1-17		N-(5-етил-2-фторбензил)-2-(3,4-дихлорфеніл)бутанамід	368,0989
1-18		(S)-N-((5-циклопропіл-2-фторпіридин-3-іл)метил)-2-фенілбутанамід	313,1685
1-19		(2R або 2S)-N-[(5-циклопропіл-2-фторпіридин-3-іл)метил]-2-(3,4-дихлорфеніл)бутанамід	381,0927
1-20		(2R або 2S)-N-[(5-етил-2-фторпіридин-3-іл)метил]-2-(3,4-дихлорфеніл)бутанамід	(PX/MC) 369,1
1-21		(2R або 2S)-N-[(5-метил-2-фторпіридин-3-іл)метил]-2-(3,4-дихлорфеніл)бутанамід	(PX/MC) 355,0
1-22		(2R або 2S)-N-(2-фтор-5-(трифторметил)бензил)-2-(3-бромфеніл)бутанамід	(PX/MC) 418,0
1-23		(2R або 2S)-N-(5-бром-2-фторбензил)-2-(3-бромфеніл)бутанамід	(PX/MC) 428,0

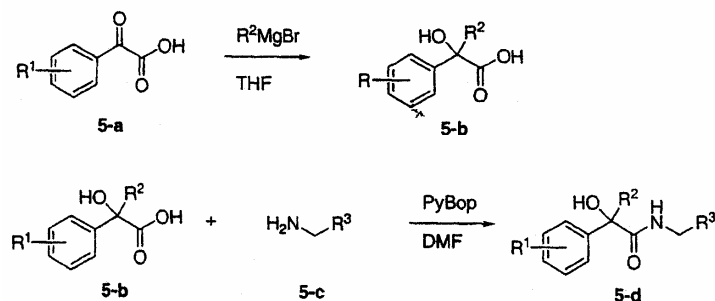
1-24		(2R або 2S)-N-(5-(циклопропіл)-2-фторбензил)-2-(3-бромфеніл)бутанамід	(PX/MC) 390,0
1-25		(2R або 2S)-N-(5-хлор-2-фторбензил)-2-(4-бромфеніл)бутанамід	(PX/MC) 384,0
1-26		(2R або 2S)-N-(2-фтор-5-(трифторметил)бензил)-2-(4-бромфеніл)бутанамід	(PX/MC) 418,0
1-27		(2R або 2S)-N-(5-бром-2-фторбензил)-2-(4-бромфеніл)бутанамід	(PX/MC) 428,0
1-28		(2R або 2S)-N-(5-(циклопропіл)-2-фторбензил)-2-(4-бромфеніл)бутанамід	(PX/MC) 390,0
1-29		N-[5-(1,1-дифторетил)-2-фторбензил]-2-фенілбутанамід	336,1573

Приклад 2-1

Сполуку 2-1 синтезують відповідно до методи-

ки, вказаної на схемі 5 і описаної нижче.

Схема 5

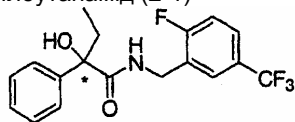


R_1 являє собою H, F, Cl, C_{1-6} алкіл, C_{1-6} циклоалкіл,

R_2 являє собою CH_3 , C_2H_5 , iPr ,

R_3 являє собою заміщений феніл, заміщений 3-піридил.

(2R або 2S)-N-(2-фтор-5-(трифторметил)бензил)-2-гідрокси-2-фенілбутанамід (2-1)



2-1

Розчин 2-оксо-2-фенілоцтової кислоти (10г, 66,6ммоль) (Acros Organics B.V.B.A., Belgium) у тетрагідрофурані (ТГФ, 200мл) обробляють при кімнатній температурі етилмагнійбромідом (2,5М, 80мл, 200ммоль). Реакційну суміш перемішують протягом 5 год., розподіляють між етилацетатом і 1н HCl. Органічний шар відділяють, сушать ($MgSO_4$) і концентрують у вакуумі, одержуючи при цьому 2-гідрокси-2-фенілбутанову кислоту. Розчин 2-гідрокси-2-фенілбутанової кислоти (100мг, 0,55ммоль) і діізопропілетиламіну (188мкл, 1,11ммоль) в N,N-диметилформаміді (2мл) обробляють при кімнатній температурі гексафторфосфатом бензотриазол-1-

ілокситрипіролідінофосфонію (PyBop, 290мг, 0,55ммоль). Через 15хв. додають (3-Фтор-5-(трифторметил)феніл)метанамін (107мг, 0,55ммоль). Реакційну суміш перемішують протягом 3 год., розподіляють між дихлорметаном і 0,5н NaOH. Водний шар видаляють і органічний шар промивають 0,5н HCl. Водний шар видаляють фільтруванням через пластикову фритту. Органічний шар випарюють у вакуумі, одержуючи при цьому рацемічну суміш амідів, яку розділяють із застосуванням хіральної колонки (CiralPak AD), одержуючи при цьому необхідний продукт (2-1); HRMS ($M+H-H_2O$)=338,1167; 1H ЯМР (500МГц, $CDCl_3$) δ 7,59 (д, 1H, $J=7,5$ Гц), 7,51 (м, 1H), 7,42 (д, 1H, $J=5,0$ Гц), 7,37 (т, 1H, $J=7,5$ Гц), 7,32 (д, 1H, $J=7,0$ Гц), 7,13 (т, 1H, $J=9,0$ Гц), 7,01 (ушир.с, 1H), 4,52 (дкв., 2H, $J=15,6, 6,4$ Гц), 2,83 (с, 1H), 2,36 (м, 1H), 2,12 (м, 1H), 0,94 (т, 3H, $J=7,2$ Гц).

Сполуки від 2-1 до 2-5, які вказуються як приклади у таблиці 2, синтезують, як показано на схемі 5. Кислотну частину сполуки прикладу 2-2 одержують відомим методом (Negishi, E., et al., Tetrahedron Lett. 1983, 24, 5181) з подальшим перетворенням продукту за реакцією Гриньяра ($EtMgBr$) і гідролізом складного ефіру (KOH у водному EtOH).

Таблиця 2

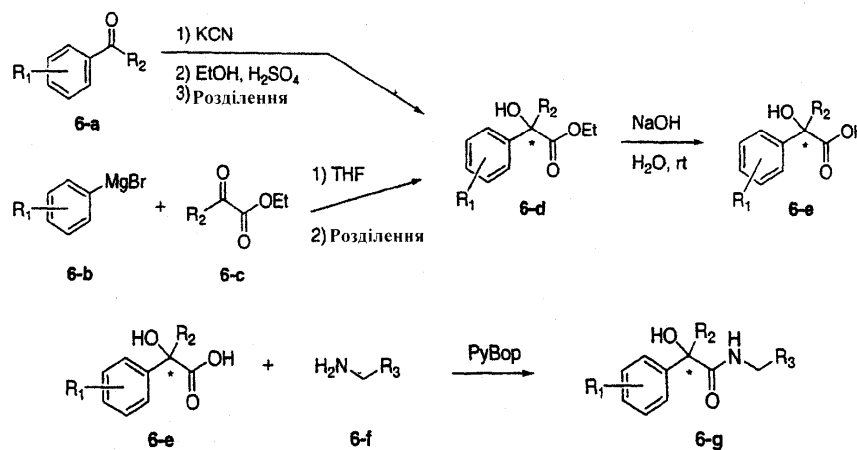
Приклад	Структура	Назва за номенклатурою	(PX/MC) або (HRMS) (M+1 або M+1-H ₂ O)
2-1		(2R або 2S)-N-(2-фтор-5-(трифторметил)бензил)-2-гідрокси-2-фенілбутанамід	338,1167
2-2		(2R або 2S)-N-(2-фтор-5-(трифторметил)бензил)-2-(3-хлорфеніл)-2-гідроксибутанамід	389,0811
2-3		(2R або 2S)-N-((2-фтор-5-метилпіридин-3-іл)метил)-2-гідрокси-2-фенілбутанамід	303,1518
2-4		(2R або 2S)-2-циклопропіл-N-((2-фтор-5-метилпіридин-3-іл)метил)-2-гідрокси-2-фенілацетамід	315,1521
2-5		(2R або 2S)-N-((5-етил-2-фторпіридин-3-іл)метил)-2-гідрокси-2-фенілбутанамід	317,1680

Приклад 3-1

Сполуку 3-1 синтезують відповідно до загаль-

ної методики, вказаної нижче на схемі 6.

Схема 6



R₁ являє собою H, F, Cl, C₁₋₆алкіл, C₁₋₆циклоалкіл,

R₂ являє собою CF₃ або C₂F₅,

R₃ являє собою заміщений феніл, заміщений 3-піридил.

(2R)-3,3,3-Трифтор-N-[(2-фтор-5-метилпіридин-3-іл)метил]-2-гідрокси-2-фенілпропанамід (3-1)

Розчин (2R)-3,3,3-трифтор-2-гідрокси-2-фенілпропанової кислоти (6-е з R=CF₃ і R-H, 105мг, 0,48ммоль), аміну (2-е, 67мг, 0,48ммоль) і діізопропілетиламіну (415мкл, 2,4ммоль) в N,N-диметилформаміді (1мл) обробляють при кімнатній температурі гексафторфосфатом бензотриа-

зол-1-ілокситрипірол ідинофосфонію (PyBop, 274мг, 0,53ммоль). Через 14 годин реакційну суміш розподіляють між етилацетатом і 0,5н NaOH. Водний шар видаляють і органічний шар промивають 0,5н HCl. Водний шар видаляють фільтруванням через пластикову фритту. Органічний шар упарюють у вакуумі, одержуючи при цьому необхідний продукт (3-1); HRMS (M+H)=343,1059; ^1H ЯМР (500МГц, CDCl_3) δ 7,89 (ушир.с, 1H), 7,63 (м, 2H), 7,43 (м, 3H), 7,39 (д, 1H, J=7,8Гц), 6,67 (ушир., 1H), 4,72 (м, 1H), 4,48 (д, 2H, J=6,1Гц), 2,26 (с, 3H); сполуку 3-3, [(2R)-3,3,3-трифтор-N-(2-фтор-5-трифтометилбензил)-2-гідрокси-2-фенілпропанамід], одержують такою самою методикою (2-фтор-5-трифтометилбензиламін придбали у Alfa Aesar); HRMS (M+H)=396,0825; ^1H ЯМР (500МГц, DMCO-d_6) δ 8,95 (т, 1H), 7,95 (с, 1H), 7,65 (м, 3H), 7,39 (м, 5H), 4,40 (дкв., 2H).

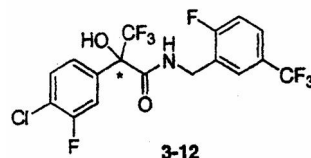
Залишки карбонових кислот сполук від 3-1 до 3-10, 3-11, наведених у таблиці 3, одержують з 6-а, як показано на схемі 6, відомим методом (Mosher, H.S., et al., J. Org. Chem. 1969, 34, 2543). Розділення енантиомерної суміші складного ефіру проводять із застосуванням ChiralPack AD [360нм, 95% гексанів (0,1% діетиламіну) і 5% суміші MeOH/EtOH (1:1)] замість фракційної кристалізації кислоти, як вказано у літературі. Визначено, що абсолютною конфігурацією (2R)-3,3,3-трифтор-2-гідрокси-2-фенілпропанової кислоти (6-е з $\text{R}_1=\text{H}$ і $\text{R}_2=\text{CF}_3$) є R-конфігурація (виміряне значення $[\alpha]_D^{+24,8}$, з 0,1, MeOH, літературне значення $[\alpha]_D^{+29,8}$, з 0,8, MeOH, Sharpless, K.B. et al., Tetrahedron; Asymmetry 1994, 5, 1473). Абсолютну конфігурацію розділеної 3,3,4,4,4-пентафтор-2-гідрокси-2-фенілбутанової кислоти не встановлювали. У таких самих умовах розділення пентафторетиллового аналог (6-d з $\text{R}_1=\text{H}$ і $\text{R}_2=\text{C}_2\text{F}_5$) дав два піки з 18 і 21хв., відповідно. Кислота (6-е з $\text{R}_1=\text{H}$ і $\text{R}_2=\text{C}_2\text{F}_5$), яка дала активну сполуку поєднання

(наприклад, (2R)-3-2 або (2S)-3-2, таблиця 3), у біохімічних аналізах була сполукою другого піку ($\text{RT}=21\text{хв.}$, $[\alpha]_D^{+4,4}$, з 0,1, MeOH).

Приклад 3-12

Сполуку 3-12 також синтезують відповідно до загальної методики, вказаної на схемі 6.

(2R або 2S)-2-(4-Хлор-3-фторфеніл)-3,3,3-трифтор-[2-фтор-5-(трифтор-метил)бензил]-2-гідроксипропанамід (3-12)

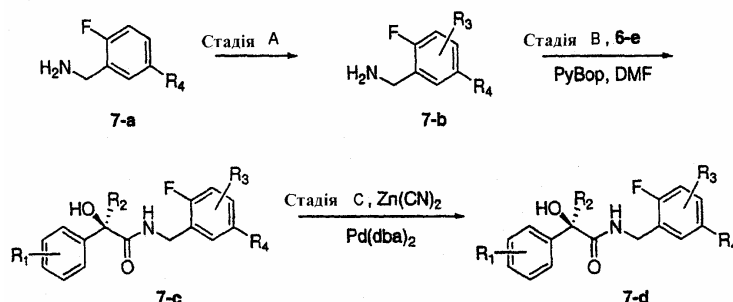


До перемішаного розчину пірвату (6-е з $\text{R}=\text{CF}_3$, 4г, 23,5ммоль) у тетрагідрофурани (100мл) додають при -78°C розчин реактиву Гриньяра (6-b з $\text{R}'=4\text{-хлор-3-фтор}$, 1М, 24,7мл, 24,7ммоль). Через 1 годину баню з сухим льодом видаляють. Реакційну суміш перемішують протягом ночі, гасять 1н HCl, розподіляють між діетиловим ефіром, промивають насиченим розчином солі, сушать (MgSO_4) і концентрують у вакуумі. Хроматографія (SiO_2 , 20% етилацетат у гексанах) дає 4,5г необхідного складного ефіру, який потім розділяють [6-d, Chiralcel AD, 10см, 5% розчин (EtOH/MeOH, 1:1)/гексани (з 1% діетиламіну)], гідролізують (6-е, KOH, водний етанол) і поєднують з аміном, одержуючи при цьому 3-12, HRMS (M+H)=448,0340; ^1H ЯМР (500МГц, CDCl_3) δ 7,57 (м, 1H), 7,50-7,44 (м, 3H), 7,40 (д, 1H, J=8,6Гц), 7,17 (т, 1H, J=9,0Гц), 6,67 (ушир.с, 1H), 4,60 (д, 2H, J=5,8Гц), 4,58 (д, 1H, J=2,0Гц).

Приклади 3-13, 3-14 і 3-15

Сполуки 3-13, 3-14 і 3-15 у таблиці 3 одержують, як показано на схемі 7.

Схема 7



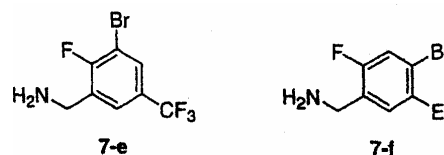
R_1 являє собою H, F, Cl, C_{1-6} алкіл, C_{1-6} циклоалкіл,

R_2 являє собою CF_3 або C_2F_5 ,

R_3 являє собою Br, CN,

R_4 являє собою CF_3 , Et.

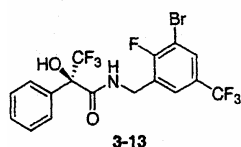
Стадія A:



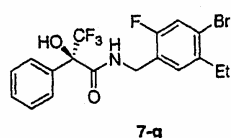
До суспензії 2-фтор-5-трифтометилбензиламіну (0,2г, 1,0ммоль) і 1,3-дибром-5,5-диметилгідантоїну (0,15г, 0,5ммоль) в 3мл безводного CH_2Cl_2 додають трифтометансульфофосфокислоту (0,4г, 2,9ммоль). Реакційну суміш

захищають від світла і перемішують при кімнатній температурі протягом ночі. Додають 10мл води. Органічний шар відділяють. Водний шар підлугуюють K_2CO_3 і концентрують, одержуючи при цьому тверду речовину, яку екстрагують ефіром. Об'єднаний ефірний шар концентрують, одержуючи при цьому необхідний продукт (7-е, РХ/МС, знайдено: 273,9); 7-г одержують із застосуванням такої ж процедури; РХ/МС: 232,03.

Стадія В:



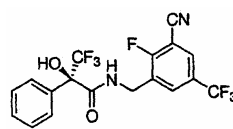
3-13



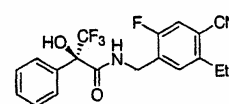
7-g

Процедуру, описану для одержання 3-1 з 7-е або 7-г, застосовують для одержання 3-13 і 7-г, відповідно (МС, знайдено: 473,9924 для 3-13 і 434,0 для 7-г).

Стадія С:



3-14



3-15

Через суміш 3-13 (0,2г, 0,4ммоль), $Zn(CN)_2$ (0,1г, 0,8ммоль), Zn (0,003г, 0,04ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (0,02г, 0,02ммоль) і $dppf$ (0,02г, 0,04ммоль) у 3мл ДМФА барботують N_2 протягом 5хв. Суміш нагрівають у мікрохвильовому реакторі при $150^\circ C$ протягом 30хв. Суміш фільтрують і завантажують у хроматограф з оберненою фазою Gilson™ (5-85% ацетонітрил протягом 20хв.), одержуючи при цьому необхідний продукт 3-14 (МС, знайдено: 421,0780); 3-15 одержують таким самим методом з 7-г (МС, знайдено: 381,1216).

Сполуки, вказані у таблиці 3, одержують, як показано на схемі 6 (сполуки від 3-1 до 3-12) або схемі 7 (сполуки від 3-13 до 3-15).

Таблиця 3

Приклад	Структура	Назва за номенклатурою	(РХ/МС) або (HRMS) (M+1 або M+1-H ₂ O)
3-1		(2R)-3,3,3-трифтор-N-[(2-фтор-5-метилпіридин-3-іл)метил]-2-гідрокси-2-фенілпропанамід	343,1059
3-2		(2R або 2S)-3,3,4,4,4-пентафтор-N-[(2-фтор-5-метилпіридин-3-іл)метил]-2-гідрокси-2-фенілбутанамід	393,1035
3-3		(2R)-3,3,3-трифтор-N-(2-фтор-5-трифторметилбензил)-2-гідрокси-2-фенілпропанамід	396,0825
3-4		(2R)-3,3,3-трифтор-N-(2-фтор-5-етилбензил)-2-гідрокси-2-фенілпропанамід	362,0562
3-5		(2R)-3,3,3-трифтор-N-(2-фтор-5-бромбензил)-2-гідрокси-2-фенілпропанамід	406,0060
3-6		(2R)-3,3,3-трифтор-N-(2-фтор-5-хлорбензил)-2-гідрокси-2-фенілпропанамід	362,0562

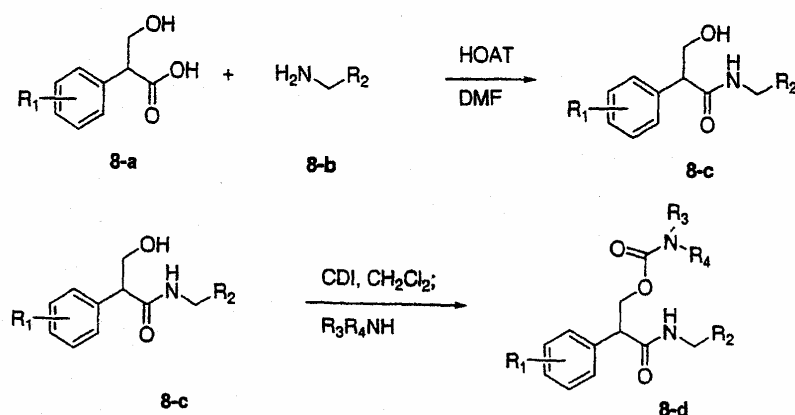
3-7		(2R)-3,3,3-трифтор-N-(2-фтор-5-трифторметилбензил)-2-гідрокси-2-фенілпропанамід	418,0 (PX/MC)
3-8		(2R або 2S)-3,3,4,4,4-пентафтор-N-(2-фтор-5-циклопропілбензил)-2-гідрокси-2-фенілбутанамід	418,1238
3-9		(2R або 2S)-3,3,4,4,4-пентафтор-N-(2-фтор-5-трифторметилбензил)-2-гідрокси-2-фенілбутанамід	446,0796
3-10		(2R)-3,3,3-трифтор-N-(2,3,5-трифторбензил)-2-гідрокси-2-фенілпропанамід	364,7592
3-11		(2R або 2S)-2-(4-фторфеніл)-3,3,3-трифтор-[2-фтор-5-циклопропілбензил]-2-гідроксипропанамід	386,1138
3-12		(2R або 2S)-2-(4-хлор-3-фторфеніл)-3,3,3-трифтор-[2-фтор-5-(трифторметил)бензил]-2-гідроксипропанамід	448,0340
3-13		(2R)-3,3,3-трифтор-N-(2-фтор-3-бром-5-трифторметилбензил)-2-гідрокси-2-фенілпропанамід	473,9924
3-14		(2R)-3,3,3-трифтор-N-(2-фтор-3-ціано-5-трифторметилбензил)-2-гідрокси-2-фенілпропанамід	421,0780
3-15		(2R)-3,3,3-трифтор-N-(2-фтор-4-ціано-5-етилбензил)-2-гідрокси-2-фенілпропанамід	381,1216

Приклад 4-1

відповідно до схеми 8.

Сполуку 4-1, наведену у таблиці 4, одержують

Схема 8

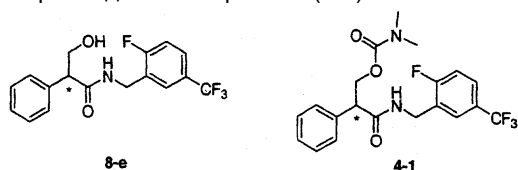


R_1 являє собою H, F, Cl, C_{1-6} алкіл, C_{1-6} циклоалкіл,

R_2 являє собою заміщений феніл, заміщений 3-піридил,

R_3, R_4 являють собою, незалежно, H, C_{1-6} алкіл або разом утворюють 5- або 6-членне кільце.

(2R) або (2S)-3-[[2-Фтор-5-(трифторметил)бензил]аміно]-3-оксо-2-фенілпропіл-диметилкарбамат (4-1)

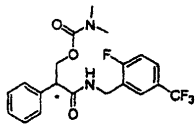
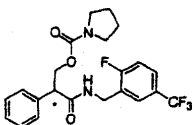
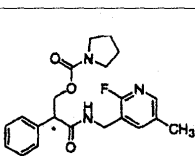
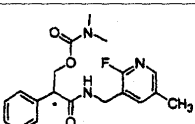
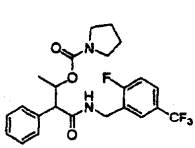
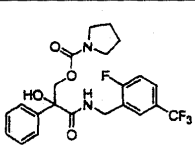


Розчин тропової кислоти (8-a з $R_1=H$, 1,00г, 6,02ммоль) і (3-фтор-5-трифторметил)феніл)метанаміну (1,28г, 6,62ммоль) в N,N-диметилформаміді (10мл) обробляють при кімнатній температурі 1-гідрокси-7-азабензотриазолом (HOAt 0,98г, 7,22ммоль) і сіллю 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодіімідом-HCl (EDC, 1,38г, 7,22ммоль). Через 14 годин реакційну суміш розподіляють між дихлорметаном і 0,5н NaOH. Органічний шар сушать сульфатом натрію, фільтрують і концентрують у вакуумі. Хроматографія (SiO_2 , 0-80% етилацетат у гексанах) дає 1,7г необхідного спирту, який потім розділяють [Chiracel AD, 10см, 10% ізопропанол/гексани (з 1% діетиламіну)], одержуючи при

цьому спирт 8-е. Розчин спирту (8-е, 53мг, 0,146ммоль) і DMAP (2,5мг, 0,015ммоль) у дихлорметані (1мл) обробляють при кімнатній температурі карбонілдіімідазолом (CDI, 33мг, 0,205ммоль). Через 1 годину додають диметиламін (0,44мл, 0,438ммоль, 1М у ТГФ). Через 14 годин реакційну суміш розподіляють між дихлорметаном і 0,5н NaOH. Органічний шар сушать сульфатом натрію, фільтрують і концентрують у вакуумі. Хроматографія (SiO_2 , 0-80% етилацетат у гексанах) дає необхідний продукт 4-1; LRMS ($M+H$)=413,1491; 1H ЯМР (500МГц, $CDCl_3$) δ 7,51 (м, 1H), 7,45 (м, 1H), 7,26 (м, 5H), 7,11 (т, 1H, $J=9,0$ Гц), 6,01 (ушир.с, 1H), 4,61 (м, 1H), 4,52 (м, 2H), 4,42 (дд, 1H, $J=11,0, 6,1$ Гц), 3,86 (м, 1H), 2,76 (с, 3H), 2,70 (с, 3H), 2,60 (ушир.с, 1H).

Додатково, сполуки від 4-2 до 4-6, наведені у таблиці 4, одержують простою модифікацією процедур, описаних вище для синтезу сполуки 4-1 і на схемі 8. Проста модифікація включає застосування інших кислот, інших бензил- або піридиніламінів для утворення амідів та інших амінів для одержання карбаматів. Кислоту, що застосовується для одержання 4-5, одержують з етилфенілацетата відновленням борогідридом натрію і гідролізом складного ефіру і кислоту, що застосовується для одержання 4-6, одержують відомим методом, описаним у Wang, Z.-M., et al., Synlett. 1993, 8, 603, з подальшим гідролізом продукту у кислоту.

Таблиця 4

Приклад	Структура	Назва за номенклатурою	(PX/MC) або (HRMS) (M+1 або M+1-H ₂ O)
4-1		(2R або 2S)-3-{{2-фтор-5-(трифторметил)бензил}аміно}-3-оксо-2-фенілпропілдиметилкарбамат	413,1491
4-2		(2R або 2S)-3-{{2-фтор-5-(трифторметил)бензил}аміно}-3-оксо-2-фенілпропілпіролідін-1-карбоксилат	439,1641
4-3		(2R або 2S)-3-{{(2-фтор-5-метилпіридин-3-іл)метил}аміно}-3-оксо-2-фенілпропілпіролідін-1-карбоксилат	386,2
4-4		(2R або 2S)-3-{{2-фтор-5-метилпіридин-3-іл)метил}аміно}-3-оксо-2-фенілпропілдиметилкарбамат	360,1
4-5		3-{{2-фтор-5-(трифторметил)бензил}аміно}-1-метил-3-оксо-2-фенілпропілпіролідін-1-карбоксилат	453,1804
4-6		3-{{2-фтор-5-(трифторметил)бензил}аміно}-2-гідроксі-3-оксо-2-фенілпропілпіролідін-1-карбоксилат	455,2

Приклад 5

Фармацевтична композиція

Як конкретний варіант здійснення даного винаходу 100мг (2R або 2S)-3-{{2-фтор-5-(трифторметил)бензил}аміно}-3-оксо-2-фенілпропілу змішують з достатньою кількістю тонкоподрібненої лактози для одержання загальної кількості 580-590мг суміші для заповнення твердої желатинової капсули розміру 0.

Хоча у попередньому описі прикладами ілюструють принципи даного винаходу, зрозуміло, що практика винаходу включає всі звичайні варіанти, адаптації або модифікації, що входять в об'єм наведеної нижче формули винаходу і її еквівалентів.

АНАЛІЗИ

Аналізи in vitro та in vivo для визначення акти-

вності сполук як SARM

Сполуки, наведені як приклади у даній заявці, виявляли активність в одному або декількох поданих нижче аналізах.

Аналіз витіснення радіоліганду на основі гідроксіапатиту для визначення афінності сполуки у відношенні AR, що ендогенно експресується

Матеріали:

Буфер для зв'язування: TEGM (10мМ Tris-HCl, 1мМ EDTA, 10% гліцерин, 1мМ бета-меркаптоетанол, 10мМ молібдат натрію, pH 7,2).

50% суспензія НАР: гідроксіапатит Calbiochem для швидкого протікання, у 10мМ Tris, pH 8,0 і 1мМ EDTA.

Буфер для промивання: 40мМ Tris, pH 7,5, 100мМ KCl, 1мМ EDTA і 1мМ EGTA.

95% EtOH.

Метилтриєнолон, [17 α -метил- 3 H], (R1881*); NEN NET590.

Метилтриєнолон (R1881), NEN NLP005 (розчиняють у 95% EtOH).

Дигідротестостерон (DHT) [1,2,4,5,6,7- 3 H(N)] NEN NET453.

Гідроксіапатит для швидкого протікання; Calbiochem Cat#391947.

Молібдат бензойна кислота (Sigma, M1651).

Середовище для культивування клітин MDA-MB-453

RPMI 1640 (Gibco 11835-

055)w/23,8mM NaHCO₃, 2mM L-

глутамін у 500мл повного середо- Кінцева кон-
вища центрація

10мл (1M Hepes) 20mM

5мл (200mM L-glu) 4mM

0,5мл (10мг/мл інсуліну людини) 10мкг/мл
в 0,01n HCl

Calbiochem#407694-S)

50мл FBS (Sigma F2442) 10%

1мл (10мг/мл гентаміцину) 20мкг/мл

Gibco#15710-072)

Пасирування клітин

Клітини (Hall R.E., et al., European Journal of Cancer, 30A: 484-490 (1994)) промивають двічі у PBS, що не містить фенол червоний трипсин-EDTA, розводять у тому ж PBS 1:10. Шари клітин промивають трипсином їх, надмірний трипсин виливають і шари клітин інкубують при 37°C протягом ~2хв. З колби зливають рідину і колбу постукують для перевірки на ознаки відділення клітин. Після того як клітини починають ковзати по поверхні колби, додають повне середовище для елімінації трипсину. У цій точці підраховують клітини, потім розводять їх до придатної концентрації і розливають у колби або чашки для подальшого культивування (розведення звичайно від 1:3 до 1:6).

Одержання лізату клітин MDA-MB-453

Коли MDA-клітини мають рівень конфлюентності 70-85%, їх відділяють, як описано вище, і збирають центрифугуванням при 1000g протягом 10хв. при 4°C. Клітинний дебрис промивають двічі TEGM (10mM Трис-HCl, 1mM EDTA, 10% гліцерину, 1mM бета-меркаптоетанол, 10mM молібдат натрію, pH 7,2). Після останнього промивання клітини ресуспендують у TEGM при концентрації 10⁷ клітин/мл. Суспензію клітин швидко заморожують у рідкому азоті або на бані етанол/сухий лід і переносять у морозильник при -80°C, що охолоджується сухим льодом. Перед проведенням аналізу зв'язування заморожені зразки витримують на бані лід-вода, щоб вони тільки відтанули (~1 год.). Потім зразки центрифугують при швидкості обертання від 12500g до 20000g протягом 30хв. при 4°C. Супернатант застосовують для проведення аналізу негайно. При застосуванні 50мкл супернатанту випробовувану сполуку можна приготувати у 50мкл буфера TEGM.

Методика скринінгу множини сполук

Одержують буфер 1x TEGM і суміш для аналізу, що містить ізотоп, одержують доданням компо-

нентів у наступному порядку: EtOH (кінцева концентрація у реакції 2%), 3 H R-1881 або 3 H-DHT (кінцева концентрація у реакції 0,5nM) і 1x TEGM [наприклад, для 100 зразків застосовують 200мкл (100x2) EtOH+4,25мкл розбавленого 1:10 вихідного 3 H-R1881+2300мкл (100x23) 1xTEGM]. Сполуку серійно розводять, наприклад, якщо спочатку кінцевою концентрацією є 1мкМ і сполука знаходиться у 25мкл розчину, для зразків у двох повторях готують 75мкл 4x1мкМ розчин і 3мкл 100мкМ додають до 72мкл буферу з одержанням серійного розведення 1:5.

Спочатку змішують 25мкл мітки 3 H-R1881 і 25 мкл розчину сполуки з подальшим доданням 50мкл розчину рецептора. Реакційну суміш обережно змішують, недовго центрифугують при швидкості приблизно 200об./хв. та інкубують при 4°C протягом ночі. Одержують 100мкл 50% суспензії HAP і додають до інкубованої реакційної суміші, яку потім енергійно перемішують та інкубують при охолодженні льодом протягом 5-10хв. Реакційну суміш енергійно перемішують ще два рази для ресуспендування HAP при інкубації реакційної суміші. Зразки у 96-ямковому планшеті потім промивають буфером для промивання із застосуванням FilterMate™ Universal Harvester plate Wachter (Packard). У процесі промивання гранули HAP, що містять зв'язаний з лігандом експресований рецептор, переносять у планшет для фільтрування Unifilter-96 GF/B (Packard). Гранули HAP на планшеті для фільтрування інкубують з 50мкл агента для сцинтиляції MICROSCINT (Packard) протягом 30хв. перед підрахунком на мікросцинтиляційному лічильнику TopCount (Packard). IC₅₀ обчислюють із застосуванням R1881 як стандарту.

Сполуки 1-19 прикладу 1-1 і сполуки 2-15 прикладу 2-1, вказані у таблицях 1 і 2, випробовували у вказаному вище аналізі і виявили, що вони мають величину IC₅₀ 1 мікромоль або менше.

Двохгібридний аналіз ссавців для визначення індукованої лігандом взаємодії N-кінцевого і C-кінцевого доменів рецептора андрогену (тип агоніста: VIRCON)

Цей аналіз визначає здатність агоністів AR індукувати взаємодію між N-кінцевим доменом (NTD) і C-кінцевим доменом (CTD) rhAR, яка відображає in vivo вірилізуючий потенціал, що опосередковується активованими рецепторами андрогену. Взаємодію NTD і CTD rhAR кількісно визначають як індуковану лігандом асоціацію між злитим білком Gal4DBD-rhARCTD і злитим білком VP16-rhARNTD як двохибридний аналіз для ссавця у ниркових клітинах мавп CV-1.

За день до трансфекції клітини CV-1 трипсинізують і підраховують і потім культивують при щільності 20000 клітин/ямку у 96-ямкових планшетах або у планшетах з великим числом ямок (відповідно проводять пропорційне збільшення) у DMEM+10% FCS. На наступний ранок клітини CV-1 котрансфікують pCBB1 (злита конструкція Gal4DBD-rhARLBD, експресована під контролем раннього промотору SV40), pCBB2 (злита конструкція VP16-rhARNTD, експресована під контролем раннього промотору SV40) і pFR (Gal4-сприйнятливий репортер люциферази, Promega) із

застосуванням реагенту LIPOFECTAMINE PLUS (GIBCO-BRL) за методикою, рекомендованою продавцем. Коротко, суміш ДНК 0,05мкг pCBB1, 0,05мкг pCBB2 і 0,1мкг pFR змішують у 3,4мкл OPTI-MEN (GIBCO-BRL), змішаний з "PLUS Reagent" (1,6мкл, GIBCO-BRL), та інкубують при кімнатній температурі (к.т.) протягом 15хв. з утворенням попереднього комплексу ДНК.

Для кожної ямки 0,4мкл реагенту LIPOFECTAMINE (GIBCO-BRL) розводять у 4,6мкл OPTI-MEN у другій пробірці і змішують з утворенням розбавленого реагенту LIPOFECTAMINE. Попередній комплекс ДНК (вказаний вище) і розведений реагент LIPOFECTAMINE (вказаний вище) об'єднують, змішують та інкубують протягом 15хв. при кімнатній температурі. Середовище на клітинах заміняють 40мкл/ямку OPTI-MEN і 10мкл комплексів ДНК-ліпід додають до кожної ямки. Комплекси обережно змішують у середовищі та інкубують при 37°C і атмосфері з 5% CO₂ протягом 5 годин. Після інкубації додають 200мкл/ямку DMEM і 13% очищеної вугіллям FCS з подальшою інкубацією при 37°C і атмосфері з 5% CO₂. Через 24 години додають випробовувану сполуку при необхідній концентрації (1нМ - 10мкМ). Через 48 годин активність люциферази вимірюють із застосуванням системи LUC-Screen (TROPIX) за процедурою виробника. Аналіз проводять безпосередньо в ямках послідовним додаванням 50мкл кожного з розчину 1 для аналізу і потім розчину 2 для аналізу. Після інкубації протягом 40хв. при кімнатній температурі люмінесценцію безпосередньо змінюють з 2-5-секундною інтеграцією.

Активність випробовуваних сполук обчислюють як E_{max} відносно активності, одержаної з 3нМ R1881. Типові тканиноселективні модулятори рецептора андрогену даного винаходу виявляють слабку антагоністичну активність або не виявляють антагоністичну активність у цьому аналізі з менш ніж 50% агоністичною активністю при 10-мікромольній концентрації.

Див. He B, Kemppainen JA, Voegel JJ, Gronemeyer H, Wilson EM, "Activation function in the human androgen receptor ligand binding domain mediates inter-domain communication with the NH(2)-terminal domain", J. Biol. Chem. 274: 37219-37225 (1999). Trans-Activation Modulation of Androgen Receptor (TAMAR).

Цей аналіз визначає здатність випробовуваної сполуки регулювати транскрипцію з репортерного гена MMTV-LUC у клітинах MDA-MB-453 клітинної лінії раку молочної залози людини, які природним чином експресують AR людини. Цей аналіз вимірює індукцію модифікованого MMTV LTR/промотору, зв'язаного з репортерним геном LUC.

20000-300000 клітин/ямку вміщують у білий 96-ямковий планшет з прозорим дном у «середовище експонентного росту», яке складається з середовища RPMI 1640, що не містить фенолового червоного, що містить 10% FBS, 4мМ L-глутамін, 20мМ HEPES, 10мкг/мл інсуліну людини і 20мкг/мл гентаміцину. Умовами інкубатора є 37°C і 5% CO₂. Трансфекцію виконують порційним способом. Клітини трипсинізують і підраховують до необхідного

числа клітин у придатній кількості свіжого середовища і потім клітини обережно змішують із сумішшю коктейль Fugene/ДНК і потім вміщують на 96-ямковий планшет. Всі ямки одержують 200 Т1 середовища + комплексу ліпід/ДНК і потім інкубують при 37°C протягом ночі. Коктейль трансфекції складається з такого, що не містить сироватку, реагенту Optimem, Fugene6 і ДНК. Процедура виробника (Roche Biochemical) для приготування коктейлю є наступною. Співвідношення ліпиду (T1) до ДНК (Tg) приблизно становить 3:2 і часом інкубації є 20хв. при кімнатній температурі. Від 16 до 24 годин після трансфекції клітини обробляють випробовуваною сполукою, так щоб кінцева концентрація ДМСО (наповнювача) була <3%. Клітини піддають дії випробовуваних сполук протягом 48 годин. Через 48 годин клітини лізують буфером для лізису клітинних культур Promega протягом 30-60хв. і потім активність люциферази в екстрактах аналізують у 96-ямковому люмінометрі.

Активність випробовуваних сполук обчислюють як E_{max} відносно активності, одержаної з 100нМ R1881.

Див. R.E. Hall, et al., "MDA-MB-453, an androgen-responsive human breast carcinoma cell line with high androgen receptor expression", Eur. J. Cancer, 30A: 484-490 (1994) і R.E. Hall, et al., "Regulation of androgen receptor gene expression by steroids and retinoic acid in human breast-cancer cells", Int. J. Cancer., 52: 778-784 (1992).

Активність випробовуваних сполук обчислюють як E_{max} відносно активності, одержаної з R1881. Застосовувані як приклади тканиноселективні модулятори рецептора андрогену даного винаходу виявляють часткову агоністичну активність у даному аналізі більше, ніж 10%.

Аналіз простати in vivo

У способі профілактики використовують самців щурів Sprague-Dawley віку 9-10 тижнів, найбільш раннього віку статевої зрілості. Задачею є вимірювання ступеню, до якого андрогеноподібні сполуки затримують швидке погіршення проявлення функції (~85%) вентральної передміхурової залози і сім'яних пухирців, яке має місце протягом періоду 7 днів після видалення яєчок (орхіектомія [ORX]).

Щурів орхіектомізують (ORX). Кожного щура зважують, потім анестезують газоподібним ізофлураном, який зберігають для підтримання дії. У мошонці роблять 1,5см передньозадній розтин. Праве яєчко виводять на поверхню тіла. Сім'яну артерію і сім'явиносні протоки лігують шовком 4,0 на відстані 0,5см проксимально до яєчка. Яєчко вивільняють одним розрізом маленькими хірургічними ножицями, дистально відносно місця накладення лігатури. Куксу тканини повертають у мошонку. Те саме повторюють з лівим яєчком. Коли обидві куки повертаються у мошонку, мошонку і шкіру, що покриває її, закривають накладенням шва шовком 4,0. Для Sham-ORX виконують всі процедури, за винятком лігування і різання хірургічними ножицями. Щури повністю повертаються до свідомості і стають повністю рухомими через 10-15хв.

Дозу випробовуваної сполуки вводять підшкірно або перорально щуру відразу після того, як хи-

рургічний розріз зашивають. Лікування продовжують протягом додаткових шести послідовних днів.

Розтин трупа і кінцеві точки

Щура спочатку зважують, потім анестезують у камері з CO₂ майже до смерті. Серцевою пункцією одержують приблизно 5мл цільної крові. Щура потім оглядають для виявлення визначених симптомів смерті і завершеності ORX. Потім визначають місце положення вентральної частини передміхурової залози і різко відсікають її виключно традиційним чином. Вентральну передміхурову залозу висушують за допомогою серветок протягом 3-5 сек. і потім зважують (VPW). Нарешті, визначають місце розташування сім'яного пухирця і його відсікають. Вентральний сім'яний пухирець висушують за допомогою серветок протягом 3-5 сек. і потім зважують (SWWT).

Первинними даними для даного аналізу є маси вентральної передміхурової залози і сім'яного пухирця. Вторинні дані включають сироватковий LH (лютеїнізуючий гормон) і FSH (фолікулоstimулюючий гормон) і можливі сироваткові маркери утворення і вірилізації кісток. Дані аналізують ANOVA плюс post-hoc-критерієм Фішера PLSD визначення різниці між групами. Визначають ступінь, до якого випробовувані сполуки інгібують ORX-індуковану втрату VPW і SWWT.

Аналіз утворення кісток in vivo

Самок щурів Sprague-Dawley віку 7-10 місяців використовують як модель для імітації захворювання у дорослих жінок. Щурів оваріектомізували (OVX) за 75-180 днів, щоб викликати втрату кісткової маси та імітувати дефіцит естрогену у дорослих жінок з остеопенією. Попередню обробку низькою дозою сильнодіючого антирезорбтивного алендронату (0,0028 мкг підшкірно, 2х/тиждень) починають на день 0. На день 15 починають обробку випробовуваною сполукою. Обробка випробовуваною сполукою має місце у дні 15-31 з розтином трупа на день 32. Метою є вимірювання ступеню, до якого подібні до андрогену сполуки підвищують кількість утворення кістки, показану підвищеною флуорохромною міткою у періостальній поверхні.

У типовому аналізі досліджують дев'ять груп по сім щурів у кожній групі.

У дні 19 і 29 (п'ятий і п'ятнадцятий дні обробки) одну підшкірну ін'єкцію кальцеїну (8мг/кг) вводять кожному щуру.

Розтин трупа і кінцеві точки

Щура спочатку зважують, потім анестезують у камері з CO₂ майже до смерті. Серцевою пункцією одержують приблизно 5мл цільної крові. Щура потім оглядають для виявлення визначених симптомів смерті і завершеності OVX. Спочатку визначають місцеположення матки, різко відсікають її виключно традиційним чином, висушують за допомогою серветок протягом 3-5 сек. і потім зважують (UW). Матку вміщують у 10% нейтральний забуферений формалін. Потім праву лапу розчленовують біля стегна. Стегнову кістку і великогомілкову кістку розділяють біля коліна, по суті видаляють м'ясо і потім вміщують у 70% етанол.

Сегмент 1см центральної частини правої стегнової кістки зі стегною проксимальною-дистальною середньою точкою біля його центра вміщують у сцинтиляційний флакон і обезводнюють і знежирюють у спиртах зі змінною концентрацією і ацетоні, потім вводять у розчини з концентраціями метилметакрилату, що збільшуються. Його занурюють у суміш 90% метилметакрилату і 10% дибутилфталату, якій дають можливість полімеризуватися протягом періоду 48-72 годин. Колбу розбивають і пластиковий блок підрівнюють з одержанням форми, яка зручним чином підходить для подібного до затискача тримача мікротому Leica 1600 Saw Microtome, причому поздовжня вісь кістки приготована для одержання поперечних зрізів. Одержують три поперечних зрізи товщиною 85мкм і монтують їх на скляних предметних стеклах. Один зріз з кожного щура, який знаходиться поблизу середньої точки цієї кістки, вибирають і шифрують сліпим способом. Періостальну поверхню кожного зрізу оцінюють на загальну періостальну поверхню, єдину флуорохромну мітку, подвійну флуорохромну мітку і відстань між мітками.

Первинними даними для цього аналізу є процент періостальної поверхні, що несе подвійну мітку, і швидкість приєднання мінеральних шарів (відстань між мітками (мкм)/10d), напівнезалежні маркери утворення кісток. Вторинні дані включають масу матки і гістологічні характеристики. Третинні кінцеві точки можуть включати сироваткові маркери утворення і вірилізації кістки. Дані аналізували ANOVA плюс post-hoc-критерієм Фішера PLSD для визначення відмінностей між групами. Оцінювали ступінь, до якого випробовувані сполуки підвищують кінцеву точку утворення кістки.