



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **97786** (13) **C2**
(51) МПК**C07D 233/42** (2006.01)
A61K 31/4178 (2006.01)
A61K 31/4166 (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01)
C07D 403/12 (2006.01)
C07D 413/12 (2006.01)ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД**

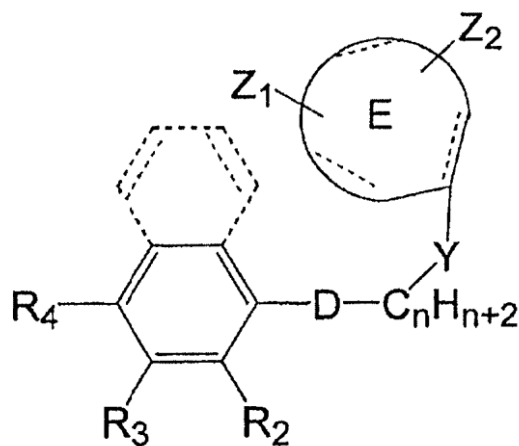
(21) Номер заявки: а 2008 00540	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою: WO 00/37430 CA 2 526 540 US 5 556 983 US 2005/0153968 US 2005/0159468 US 2005/0187261 US 2006/0063819 US 5 411 981 A WO 2005/034856 A2 US 2004/009969 A1 US 2003/229129 A1 EP 1 070 714 A1 WO 2005/042542 A1 UENO H ET AL: "Synthesis and structure-activity relationships of novel selective factor Xa inhibitors with a tetrahydroisoquinoline ring" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, WASHINGTON, US, vol. 48, no. 10, 19 May 2005 (2005-05-19), pages 3586-3604, XP002428573 ISSN: 0022-2623 NATE H ET AL: "SYNTHESIS OF 2-PHENYLTHIAZOLIDINE DERIVATIVES AS CARDIOTONIC AGENTSIV. MODIFICATION OF THE PHENYLPIPERAZINO MOIETY OF 2-(PHENYLPIPERAZINOALKOXYPHENYL)THIAZOLIDINE-3-CARBOTHIOAMIDES AND THE CORRESPONDING CARBOXAMIDES" CHEMICAL AND PHARMACEUTICAL BULLETIN, PHARMACEUTICAL SOCIETY OF JAPAN, TOKYO, JP, vol. 35, no. 7, 1 January 1987 (1987-01-01), pages 2825-2839, XP002938970 ISSN: 0009-2363 ABRAMOVITCH R A ET AL: "Pyridinium p-toluenesulfonylmethylide as a formyl anion equivalent" TETRAHEDRON LETTERS, ELSEVIER, AMSTERDAM, NL, vol. 21, no. 8, 1 January 1980 (1980-01-01), pages 705-708, XP026630036 ISSN: 0040-4039 [retrieved on 1980-01-01] ISHIOKA T ET AL: "Novel Non-Steroidal/Non-Anilide Type Androgen Antagonists with an Isoxazolone Moiety" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY, PERGAMON, GB, vol. 10, no. 5, 1 January 2002 (2002-01-01), pages 1555-1566, XP003003276 ISSN: 0968-0896 WAKABAYASHI K-I ET AL: "Novel non-steroidal/non-anilide type androgen antagonists: discovery of 4-substituted pyrrole-2-carboxamides as a new scaffold for androgen receptor ligands" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY, PERGAMON, GB, vol. 13, no. 8, 15 April 2005 (2005-04-15), pages 2837-2846, XP004802822 ISSN: 0968-0896
(22) Дата подання заявки: 16.06.2006	
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід: 26.03.2012	
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 60/691,391, 11/452,545	
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 17.06.2005, 14.06.2006	
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: US, US	
(41) Публікація відомостей про заявку: 25.04.2008, Бюл.№ 8	
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 26.03.2012, Бюл.№ 6	
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ PCT/CA2006/000992, 16.06.2006	
(72) Винахідник(и): Лабрі Фернанд (CA), Бретон Рок (CA), Сінгх Шанкар Мохан (CA), Мальте Рене (CA)	
(73) Власник(и): ЕНДОРЕШЕРШ, ІНК., 2989, de la Promenade, Sainte-Foy, Quebec G1W 2J5, Canada (CA)	
(74) Представник: Слободянюк Алла Василівна, реєстр. №25	

(54) НЕСТЕРОЇДНІ АНТИАНДРОГЕНИ, СПРЯМОВАНІ НА 12-СПІРАЛЬ РЕЦЕПТОРА АНТИАНДРОГЕНІВ**(57)** Реферат:

UA 97786 C2

Сполуки, які мають представлену структуру, або їхні солі застосовуються для лікування або зниження ймовірності виникнення андрогензалежних хвороб, таких як рак простати, доброякісна гіперплазія простати, полікістозний синдром яєчників, вугрове висипання (запалення сальних залоз), гірсутизм (надлишкове оволосіння), себорея, андрогенне облисіння та чоловічі залисина.

Сполуки готуються у вигляді лікарських форм разом із фармацевтично прийнятними розчинниками або носіями або в будь-якій іншій фармацевтичній лікарській формі. Також розкриваються комбінації з іншими активними фармацевтичними агентами.



Дана заявка на винахід заявляє претензії на користь пріоритету попередньої заявки No. 60/691,391 від 17 червня 2005, зміст якої включено до даного винаходу у повному обсязі як посилання.

Даний винахід стосується нових інгібіторів активності статевих стероїдів, наприклад, сполук, які проявляють антагоністичну активність щодо рецепторів статевих стероїдів. Більш конкретно даний винахід стосується певних сполук, які мають специфічні бічні ланцюги, які взаємодіють з 12-ою спіраллю рецептора андрогенів, та їхніх метаболітів, які блокують дію андрогенів, діючи, окрім інших механізмів, через рецептори андрогенів, хоча вони самі не активують такі рецептори в деяких або у всіх андроген-чутливих тканинах.

Під час лікування певних андроген-залежних хвороб важливо значно зменшити або, якщо це можливо, усунути андроген-індуковані ефекти. Із цією метою бажано як заблокувати доступ до рецепторів андрогенів за допомогою "антиандрогенів", перешкоджаючи, таким чином, зв'язуванню андрогенів із такими рецепторами та їхній активації, так і зменшити концентрацію андрогенів, доступних для активації рецепторів. Можливо, що навіть за відсутності андрогенів, незайняті рецептори андрогенів можуть проявляти біологічну активність. Отже, антиандрогени, які зв'язуються з рецепторами та блокують їх, можуть забезпечити кращі терапевтичні результати, ніж терапія, яка тільки інгібує продукування андрогенів.

Антиандрогени можуть мати істотний терапевтичний ефект в уповільненні або зупинці розвитку андроген-залежних хвороб, наприклад хвороб, у виникненні або розвитку яких бере участь рецептор андрогенів, або активація модуляторів рецептора андрогенів.

Бажано, щоб антиандроген, який застосовується у терапії для зменшення активації рецептора андрогенів, мав як високу спорідненість до рецептора андрогенів, так і не проявляв би значною мірою власної андрогенної активності в розглядуваній(них) тканині(ях). Перше стосується здатності антиандрогену зв'язуватися з рецептором андрогенів, і, таким чином, блокувати доступ андрогенів до їхнього рецептора. Друге має відношення до того впливу, який має антиандроген на рецептор після зв'язування з ним. Деякі антиандрогени можуть проявляти власну андрогенну активність ("агоністична активність"), яка, що є небажаним, активує ті самі рецептори андрогенів, для запобігання активації яких вони (антиандрогени) і призначені. Інакше кажучи, антиандроген із такою небажаною власною андрогенною активністю може успішно зв'язуватися з рецепторами андрогенів, блокуючи, що є бажаним, доступ до цих рецепторів природних андрогенів, але в той же час, і це небажано, може сам активувати рецептор у тканинах, в яких бажана винятково антиандрогенна дія.

Відомі нестероїдні антиандрогени, такі як флутамід (flutamide), казодекс (casodex) і анандрон (anandron), позбавлені небажаної андрогенної активності, але вони можуть мати низьку спорідненість до рецепторів у порівнянні зі стероїдними антиандрогенами (тобто, похідними андрогенів, які мають стероїдне ядро, яке модифіковане таким чином, щоб забезпечити антиандрогенну активність). Однак стероїдні антиандрогени, як вважається, більш часто проявляють небажані агоністичні властивості, ніж нестероїдні антиандрогени. Недавно були описані деякі нові нестероїдні антиандрогени, які містять довгі замісники та мають кращу активність у порівнянні з вищезгаданими нестероїдними антиандрогенами (Kawaminami et al., 2005, Kinoyama et al., 2004, Tucker et al., 2004), розкриті в (US 5,411,981, US 6,071,957, US 2004/0077605, US 2004/0077606, EP 0100172, FR 91 00185, FR 92 08431, EP 002 892, EP 0 494 819, EP 0 578 516, EP 0 580 459, WO 95/18794, WO 96/19458, WO 97/00071, WO 97/19064, WO 97/23464, WO 98/53826, Japanese P2002-88073A), WO 00/37430 WO 01/16108, WO 01/16133, WO 02/24702, WO 2004/099188, WO 2004/111012, WO 2004/113309, WO 2005/040136).

Однак стероїдні антиандрогени з дуже високою спорідненістю до рецептора андрогенів і позбавлені небажаної агоністичної активності були розкриті в заявці на патент US серійний No 11/030,850, яка ґрунтувалась на попередній заявці No 60/535,121. Ці сполуки мають специфічні бічні ланцюги в положенні 18, які взаємодіють зі спіраллю 12 молекули рецептора андрогенів.

Селективні модулятори рецептора андрогенів (SARMs), які проявляють антагоністичну активність в деяких тканинах, у той же час не проявляють активності або агоністичної активності в інших тканинах, були описані в WO 02/00617, WO 2005/120483, US 2005/0033074, US 2005/0250741, US 2006/0014739, US 2006/0009529. Деякі із цих SARMs проходять клінічні випробування при нарощуванні м'язів і стимуляції росту кісток (Ostarine, розроблений GTx у Сполучених Штатах), недорозвинення статевих залоз, доброякісної гіперплазії простати, остеопорозу та жіночої статевої дисфункції (LGD 2226 2941, розроблений Ligand у Сполучених Штатах) або вікового зниження (статевої функції) (BMS 564929, розроблений Bristol-Myers Squibb у Сполучених Штатах).

Таким чином, у даній галузі техніки існує потреба в нестероїдних антиандрогенах, які мають високу спорідненість до рецептора андрогенів, і в той же час значною мірою позбавлені

небажаних агоністичних властивостей і таких, що мають гарну парентеральну або пероральну біодоступність для системного застосування.

5 Мета даного винаходу - запропонувати антиандрогени, які б проявляли високу спорідненість до рецептора андрогенів, і в той же час були б значною мірою позбавлені андрогенної активності. Ці антиандрогени можуть бути корисні при лікуванні та запобіганні андроген-залежних хвороб, як це більш докладно описано нижче.

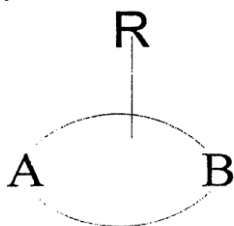
Ціль даного винаходу - запропонувати сполуку, яка б:


а) зв'язувалася з рецептором андрогенів;


10 б) взаємодіяла безпосередньо або опосередковано зі спіраллю 12 рецептора андрогенів за рахунок ланцюга, досить вузького і довгого, щоб пройти крізь канал, який з'єднує активний центр зв'язування стероїдів зі спіраллю 12;


в) і блокувала нормальне розташування в просторі спіралі 12 після зв'язування агоніста з рецептором андрогенів.

15 В одному втіленні даний винахід пропонує сполуку з наступною схематичною молекулярною формулою або її сіль:



де  є ядром, здатним зв'язуватися з активним центром зв'язування стероїдів рецептора андрогенів;

і де R є ланцюгом, розташованим приблизно перпендикулярно до площини ядра 

20 яке містить ароматичне кільце або кільце гетероарилу, який є досить вузьким і довгим, щоб пройти крізь канал, який з'єднує активний центр зв'язування стероїдів зі спіраллю 12; який має, щонайменше, одну полярну функціональну групу, віддалену від ядра  на 6-10 ангстрем, і обрану зі списку, який складається з карбонілу, сульфону або сульфоксиду, сульфаміду, аміну, аміду, N-оксиду та четвертинної солі амонію.

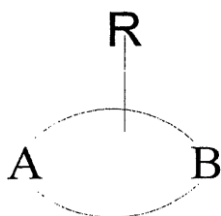
25 Метою даного винаходу було запропонувати фармацевтичну композицію, яка включає фармацевтично прийнятний розчинник або носій і терапевтично ефективну кількість, щонайменше, однієї сполуки, яка:


а) зв'язується з рецептором андрогенів;

30 б) взаємодіє прямо або опосередковано зі спіраллю 12 рецептора андрогенів за рахунок ланцюга, досить вузького і довгого, щоб пройти крізь канал, який з'єднує активний центр зв'язування стероїдів зі спіраллю 12;

в) і блокує нормальне розташування в просторі спіралі 12 після зв'язування агоніста з рецептором андрогенів.

35 В одному втіленні даний винахід пропонує фармацевтичну композицію, яка включає в себе фармацевтично прийнятний розчинник або носій і терапевтично ефективну кількість, щонайменше, однієї сполуки з наступною молекулярною формулою, або її солі:

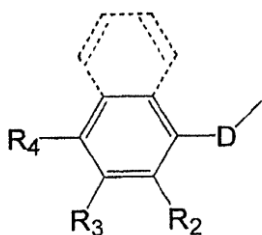


де  є ядром, здатним зв'язуватися з активним центром зв'язування стероїдів рецептора андрогенів;

40 і де R є ланцюгом, розташованим приблизно перпендикулярно до площини ядра

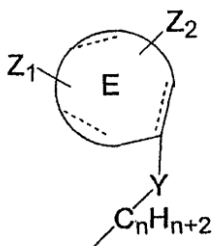
$\text{A} \text{---} \text{B}$, яке містить ароматичне кільце або кільце гетероарилу, який є досить вузьким і довгим, щоб пройти крізь канал, який з'єднує активний центр зв'язування стероїдів зі спіраллю 12; який має, щонайменше, одну полярну функціональну групу, віддалену від ядра $\text{A} \text{---} \text{B}$ на 6-10 ангстрем, і обрану із групи, яка складається з карбонілу, сульфону або сульфоксиду, сульфіміду, аміну, аміду, N-оксиду та четвертинної солі амонію.

В одному втіленні ядро $\text{A} \text{---} \text{B}$ має наступну структуру:



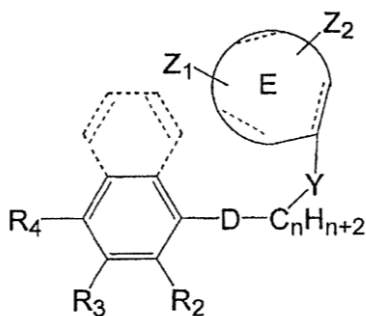
де пунктирні лінії є необов'язковими зв'язками;
 де D обирається із групи, яка складається з ароматичного залишку, гетероциклічного залишку та циклічного залишку;
 де R_2 обирається із групи, яка складається з водню та (C_1 - C_3) нижчого алкілу;
 де R_3 та R_4 незалежно обираються із групи, яка складається з водню, галогену, нітрилу, $-\text{COCH}_3$, $-\text{SO}_2\text{CH}_3$, метилу, та галогенованого метилу;
 де, щонайменше, один з R_3 та R_4 є не воднем.

В іншому втіленні, R має наступну структуру:



де n є цілим числом, обраним із поміж чисел від 0 до 3;
 де пунктирні лінії є необов'язковими зв'язками;
 де E обирається із групи, яка складається з ароматичного залишку та гетероарильного залишку;
 де Y є вставною групою, яка має від одного до чотирьох атомів;
 де Z_1 є залишком вуглеводню, який додатково має, щонайменше, одну карбонільну, сульфону або сульфоксидну групу або атом азоту, відділені від E за допомогою від одного до чотирьох вставних атомів, і де названий атом азоту є аміном, амідом, N-оксидом, сульфімідом або четвертинною сіллю амонію, і Z_1 , не обов'язково, містить інші атоми кисню, сірки або азоту;
 де Z_2 обирається із групи, яка складається з водню, фтору, хлору, бром, йоду, ціано, нітро, трифторметилу, алкокси, C_1 - C_5 лінійного або розгалуженого алкілу, C_2 - C_5 лінійного або розгалуженого алкенілу, та C_2 - C_5 лінійного або розгалуженого алкінілу.

В іншому втіленні даний винахід пропонує сполуку, яка має наступну схематичну молекулярну формулу, або її сіль:



де n є цілим числом, обраним із поміж чисел від 0 до 3;

де пунктирні лінії є необов'язковими зв'язками;

де D обирається із групи, яка складається з ароматичного залишку, гетероциклічного залишку та циклічного залишку;

де E обирається із групи, яка складається з ароматичного залишку та гетероарильного залишку;

де R_2 обирається із групи, яка складається з водню або нижчого (C_1 - C_3) алкілу;

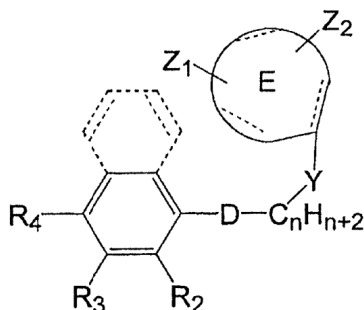
де R_3 та R_4 незалежно обираються із групи, яка складається з водню, галогену, нітрилу, $-COCH_3$, $-SO_2CH_3$, NO_2 , OCH_3 , SCH_3 , метилу та галогенованого метилу; де, щонайменше, один з R_3 та R_4 є не воднем;

де Y є вставною групою, яка має від одного до чотирьох атомів;

де Z_1 є залишком вуглеводню, який додатково містить, щонайменше, одну карбонільну, сульфону або сульфоксидну групу або атом азоту, відділені від E за допомогою від одного до чотирьох вставних атомів, і де названий атом азоту є аміном, амідом, N -оксидом або четвертинною сіллю амонію, і Z_1 , не обов'язково, має інші атоми кисню, сірки або азоту;

де Z_2 обирається із групи, яка складається з водню, фтору, хлору, бром, йоду, ціано, нітро, трифторметилу, алкокси, C_1 - C_5 лінійного або розгалуженого алкілу, C_2 - C_5 лінійного або розгалуженого алкенілу, та C_2 - C_5 лінійного або розгалуженого алкінілу.

В іншому втіленні даний винахід пропонує фармацевтичну композицію, яка включає в себе фармацевтично прийнятний розчинник або носій і терапевтично ефективну кількість, щонайменше, однієї сполуки з наступною молекулярною формулою, або її солі:



де n є цілим числом, обраним із поміж чисел від 0 до 3;

де пунктирні лінії є необов'язковими зв'язками;

де D обирається із групи, яка складається з ароматичного залишку, гетероциклічного залишку та циклічного залишку;

де E обирається із групи, яка складається з ароматичного залишку та гетероарильного залишку;

де R_2 обирається із групи, яка складається з водню або нижчого (C_1 - C_3) алкілу;

де R_3 та R_4 незалежно обираються із групи, яка складається з водню, галогену, нітрилу, $-COCH_3$, $-SO_2CH_3$, NO_2 , OCH_3 , SCH_3 , метилу та галогенованого метилу; де, щонайменше, один з R_3 та R_4 не є воднем;

де Y є вставною групою, яка містить від одного до чотирьох атомів;

де Z_1 є залишком вуглеводню, який додатково має, щонайменше, одну карбонільну, сульфону або сульфоксидну групу або атом азоту, прямо зв'язані або відділені від E за допомогою від одного до чотирьох вставних атомів, і де названий атом азоту є аміном, амідом, N -оксидом або четвертинною сіллю амонію, і Z_1 , не обов'язково, містить інші атоми кисню, сірки або азоту;

де Z_2 обирається із групи, яка складається з водню, фтору, хлору, бром, йоду, ціано, нітро, трифторметилу, алкокси, C_1 - C_5 лінійного або розгалуженого алкілу, C_2 - C_5 лінійного або

розгалуженого алкенілу, та C₂-C₅ лінійного або розгалуженого алкінілу.

В іншому втіленні даний винахід надає місцеві або системні фармацевтичні композиції, які містять сполуки даного винаходу разом із фармацевтично прийнятними розчинниками або носіями.

5 В іншому аспекті сполуки даного винаходу або фармацевтичні композиції, які їх містять, застосовуються в лікуванні або запобіганні таких шкірних хвороб, що посилюються андрогенами, як вугрове висипання (запалення сальних залоз), гірсутизм (надлишкове оволосіння), себорея, андрогенне облисіння, чоловічі залисини, тощо.

10 В іншому втіленні, сполуки даного винаходу застосовуються в лікуванні або запобіганні таких системних хвороб, що посилюються андрогенами, як рак простати або доброякісна гіперплазія простати, раннє статеве дозрівання, полікістозний синдром яєчників, гіперандрогенні синдроми, тощо.

15 В іншому втіленні способи лікування та запобігання хвороб, що посилюються андрогенами передбачають застосування сполук, розкритих тут, як частину комбінованої терапії, яка додатково використовує інші активні сполуки, обрані із групи, яка складається з інгібітору 5- α -редуктази, інгібіторів 17- β -гідроксистероїддегідрогенази типів 5 і 13, простати та інших інгібіторів біосинтезу андрогенів.

20 В іншому аспекті сполуки даного винаходу, які мають тканинспецифічну антиандрогенну активність і тканино-специфічну андрогенну активність, можуть застосовуватися для лікування або зменшення ризику розвитку хвороб, пов'язаних із втратою андрогенної стимуляції.

Ще одна мета - надати селективні модулятори рецептора андрогенів для лікування (або зменшення ймовірності виникнення) хвороб, пов'язаних із втратою андрогенної стимуляції.

В іншому аспекті сполуки даного винаходу застосовуються при виготовленні ліків для лікування хвороб, обговорюваних тут.

25 Ще одна мета - запропонувати фармацевтичні сполуки з гарною системною біодоступністю.

Фіг. 1 показує схематичне подання принципу дії нестероїдних антагоністів рецептора андрогенів даного винаходу.

Фіг. 2 (А: вигляд збоку, В: вигляд зверху), показує електронну щільність навколо молекули EM-5744. Карта 2Fo-Fc, розрахована з розрізненням в 1,75 Å, показана на рівні 1 σ .

30 Фіг. 3 показує електростатичну поверхню, яка є порожниною зв'язування ліганда в структурі комплексу hAR(LBD)-EM-5744.

Фіг. 4 показує взаємодії антагоніста EM-7105 з амінокислотними залишками порожнини зв'язування ліганда в структурі комплексу hAR (LBD)-EM-7105.

35 Фіг. 5 показує взаємодії бічного ланцюга антагоніста EM-7105 зі спіраллю 12 α рецептора андрогенів.

Фіг. 6 показує електростатичну поверхню, яка представляє собою канал, який з'єднує порожнину зв'язування ліганда та ділянку, зайняту спіраллю 12 α у структурі комплексу hAR (LBD)-EM-7105. Взаємодія атома азоту бічного ланцюга EM-7105 із залишком глутаміну 709 підкреслена. Можна бачити, що розташування спіралі 12 α заблоковано кінцем бічного ланцюга.

40 Здійснення кращих втілень.

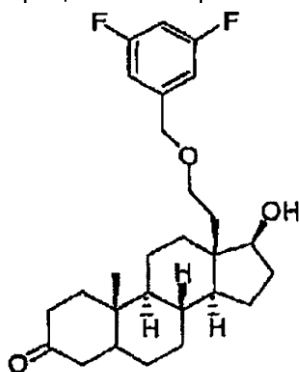
Попередні структурні дослідження кристалічного комплексу hER α (LBD)-ралоксифен виявили структурну основу механізму антагонізму ралоксифену. Тоді було показано, що антагоніст зв'язується на тій же самій ділянці, де зв'язується агоніст, у межах ядра LBD, але ці два ліганди демонструють різні типи зв'язування. Дійсно, кожний клас лігандів індукуює різні конформації в трансактиваційному домені, які характеризуються різним розташуванням спіралі 12. Наша робота з молекулярного моделювання, яка ґрунтується на кристалографічній структурі комплексу hAR (LBD)-R1881 (див. Ishioka et al., Novel Non-Steroid/Non-Anilide Type Androgen Antagonists with Isoxazolone Moiety, Bioorganic & Medicinal Chemistry 10 (2002) 1555-1566; Muddana et al. 11 β -alkyl- Δ^9 -19-Nortestosterone Derivatives: High-Affinity Ligands and Potent Partial Agonists of the Androgen Receptor, J. Med. Chem. 2004, 47, 4985-4988), виявила наявність вузького каналу між ділянкою зв'язування стероїду та ділянкою, зайнятою спіраллю 12. Ми виявили що цей вузький канал, головним чином сформований бічними ланцюгами 5 залишків (Asn₇₀₅, Trp₇₄₁, Met₇₄₂, Thr₈₇₇, та Phe₈₉₁) рецептора андрогенів, може прийняти бічний ланцюг, тільки якщо він приєднаний до вуглецю 18 стероїдного ядра андрогену. Із цього положення стероїдного ядра тонкий бічний ланцюг, який проходить крізь цей отвір, може досягти поверхні рецептора та порушити розташування спіралі 12. Із залученням нестероїдних сполук ми виявили, що сполуки з ядром, які здатні зв'язуватися з деякими амінокислотними залишками активного центру зв'язування стероїдів в hAR (LBD) і які мають бічний ланцюг у правильному положенні, щоб мати змогу пройти крізь вищезгаданий виявлений канал, можуть бути придатними кандидатами на роль гарного антагоніста рецептора андрогенів людини. hER (LBD)

та hAR (LBD) позначають ліганд-з'єднуючий домен рецептора естрогенів типу α людини та ліганд-з'єднуючий домен рецептора андрогенів людини відповідно.

Наш винахід ґрунтується на вище описаному відкритті та пропонує сполуки та фармацевтичні композиції, які містять такі сполуки. Відповідно до цього, сполуки, які здатні зв'язуватися з рецептором андрогенів і які мають ланцюг, досить вузький і довгий, щоб пройти крізь цей вищезгаданий канал, повинні взаємодіяти зі спіраллю 12 і блокувати її нормальне розташування, тобто повинні бути гарними антагоністами. Всі заявлені тут переваги, можуть бути присутніми одночасно. Наприклад, більш бажані замісники в будь-якому положенні описаних молекулярних структур можуть застосовуватися з більш бажаними замісниками у будь-якому іншому положенні.

Багато сполук із довгими замісниками були синтезовані в нашій лабораторії та протестовані на їхню здатність зв'язувати рецептор андрогенів і інгібувати DHT-стимульований ріст андроген-чутливих клітин карциноми молочної залози мишей лінії Shionogi. У більшості випадків ці молекули зв'язують рецептор із високою спорідненістю, але залишаються сильними агоністами. Однак ми також одержали багато дуже сильних антагоністів, які мають високу спорідненість до рецептора, що говорить про те, що структура бічного ланцюга має основне значення. Щоб зрозуміти молекулярну основу агоністичних і антагоністичних властивостей цих різних молекул, і переконатися у тому, що бічний ланцюг, розташований відповідно до передбачень, дійсно в стані пройти крізь канал і досягти спіралі 12, ми спробували закристалізувати деякі із цих молекул (андрогени та антиандрогени) у комплексі з ліганд-з'єднуючим доменом рецептора андрогенів людини (hAR(LBD)), щоб визначити та порівняти тривимірні структури цих комплексів. У даний момент ми одержали повну структуру для одного з них (hAR (LBD)-EM-5744), визначену з розрізненням в 1,75 Å.

EM-5744 є лігандом на основі DHT, який має високу спорідненість із рецептором андрогенів людини, незважаючи на його довгий замісник у вигляді бічного ланцюга, прикріпленого до атома вуглецю в положенні 18 (див. показану нижче структуру). Дійсно, ліганд EM-5744 зв'язується з відносною спорідненістю 540 до hAR дикого типу в порівнянні зі значенням 180 для DHT і 100 для R1881. Цей ліганд може розглядатися як агоніст, тому що він не в змозі сповільнити DHT-стимульований ріст клітин Shionogi при додаванні до культурального середовища при концентрації 10^{-6} M і проявляє значну агоністичну активність при 10^{-7} M.



Як показано на фігурах 2 і 3, у кристалографічній структурі, яка була визначена, ядро стероїду EM-5744 розташовано всередині порожнини зв'язування ліганда, та існує, в цілому, 18 амінокислотних залишків в hAR LBD, які взаємодіють зі зв'язаним лігандом ($d \leq 3,9$ Å). Більшість із цих залишків є гідрофобними та взаємодіє, головним чином, зі стероїдним каркасом, тоді як деякі є полярними та можуть формувати водневі зв'язки з полярними атомами молекули ліганда. Атом кисню (O-3) з Å кільцевої групи карбонілу формує водневий зв'язок з Arg₇₅₂ (2,9 Å до Arg₇₅₂ Nⁿ²). Є також молекула води біля O-3 (3,2 Å), яка зв'язана водневими зв'язками із двома іншими залишками (Arg₇₅₂ Nⁿ² та Met₇₄₅ O). 17β гідроксильна група EM-5744 формує водневі зв'язки з ASN₇₀₅ O^{δ1} (2,8 Å) та Thr₈₇₇ O^y (2,8 Å), вона має таке ж розташування, яке спостерігається в структурі комплексу hAR(LBD)-R1881. Нарешті, бічний ланцюг C-18 також добре стабілізований, головним чином, численними контактами з гідрофобними залишками, та, як і передбачено, виходить із кишені, яка з'єднує стероїд крізь канал. Однак бічний ланцюг EM-5744 не розташований досить добре, щоб досягти порожнини, зайнятої спіраллю 12 і, отже, не може порушити її розташування. Це спостереження дуже гарно пояснює, чому ця сполука діє як агоніст, незважаючи на наявність її великого бічного ланцюга C-18. Цікаво, що несподівана взаємодія спостерігалася між одним з атомів фтору у вилученій частині бічного ланцюга EM-5744 і атомом Nⁿ² залишку His₈₇₄. До цієї взаємодії також може бути залучено молекулу води,

виявлену в безпосередній близькості від цих двох атомів. Ця взаємодія, імовірно, пояснює більш високу спорідненість EM-5744 з hAR у порівнянні з DHT або R1881, які не мають цього третього зв'язку з рецептором. Для того, щоб розташувати замісник C-18 EM-5744 подібним чином, бічний ланцюг залишку Trp₇₄₁, залишку, який формує канал, повертається на 180°

навколо його C^γ і приймає конформацію, яка дуже відрізняється від тієї, яка спостерігається для того ж самого залишку в структурі комплексу hAR(LBD)-R1881. Інші залишки, які формують порожнину ліганда, також приймають різні конформації, що, можливо, є наслідком руху бічного ланцюга Trp₇₄₁. Дані спостереження ілюструють чудову пластичність як з'єднуючої ліганд порожнини, так і вузького каналу, крізь який бічний ланцюг C-18 EM-5744 виходить із кишені.

Як представлено на Фіг. 1, зв'язування рецепторів андрогенів зі даними сполуками може змінити зв'язування до-активаторів, і до-репресорів із рецептором андрогенів, таким чином, приводячи до прискореного апоптозу в андроген-чутливих тканинах. Антиандрогени можуть навіть приводити до смерті клітин.

Фіг. 4-6 показують моделювання комплексу hAR(LBD)-EM-7105, де EM-7105 є нестероїдним антиандрогеном даного винаходу. Ядро EM-7105 розташоване в межах ліганд-з'єднуючої порожнини, як показано на фігурі 4. Більшість залишків hAR(LBD) у цій області є гідрофобними та взаємодіють головним чином з A B ядром, тоді як азот на бічному ланцюзі може

формувати водневий зв'язок із полярними атомами залишку глутаміну 709. На Фіг. 5 і 6 можна бачити, що переміщення спіралі 12α заблоковане, коли виникає цей водневий зв'язок.

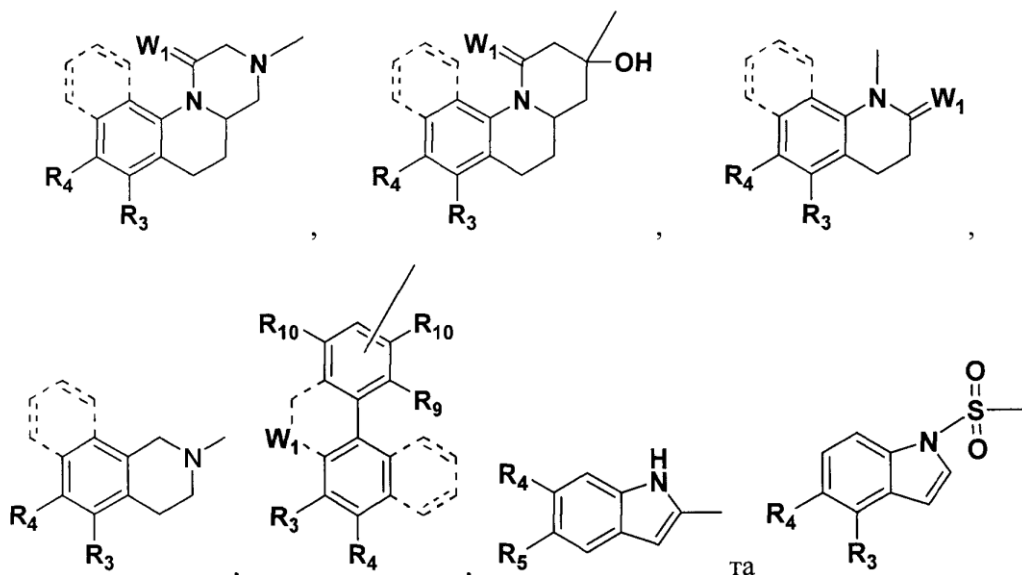
Антиандрогени даного винаходу та фармацевтичні композиції, які містять їх, можуть застосовуватися відповідно до даного винаходу при лікуванні андроген-чутливих хвороб, у розвиток яких вносить свій внесок активація рецепторів андрогенів.

Їхній перелік (хвороб) включає, але не обмежуються вказаними, рак простати, доброякісна гіперплазія простати, вугрове висипання, себорею, гірсутизм, андрогенне облісіння, чоловічі

залісини, раннє статеве дозрівання, полікістозний синдром яєчників, тощо.

За певних умов (наприклад, при певних концентраціях), сполуки даного винаходу та фармацевтичні композиції, які їх містять можуть бути андрогенними та можуть застосовуватися відповідно до даного винаходу для запобігання та лікування хвороб, у відношенні яких андрогени є корисними, таких, як м'язова атрофія, нагромадження черевного жиру, атрофія шкіри, анемія, втрата кісткової маси, остеопороз, атеросклероз, серцево-судинні захворювання, діабет типу 2, втрата енергії або гарного самопочуття.

Переважно, щоб ядро A B вибиралося з наступних залишків:



де пунктирні лінії є необов'язковими зв'язками;

де R₃ та R₄ незалежно обираються із групи, яка складається з водню, галогену, нітрилу, -COCH₃, -SO₂CH₃, -NO₂, -OCH₃, -SCH₃, метилу та галогенованого метилу;

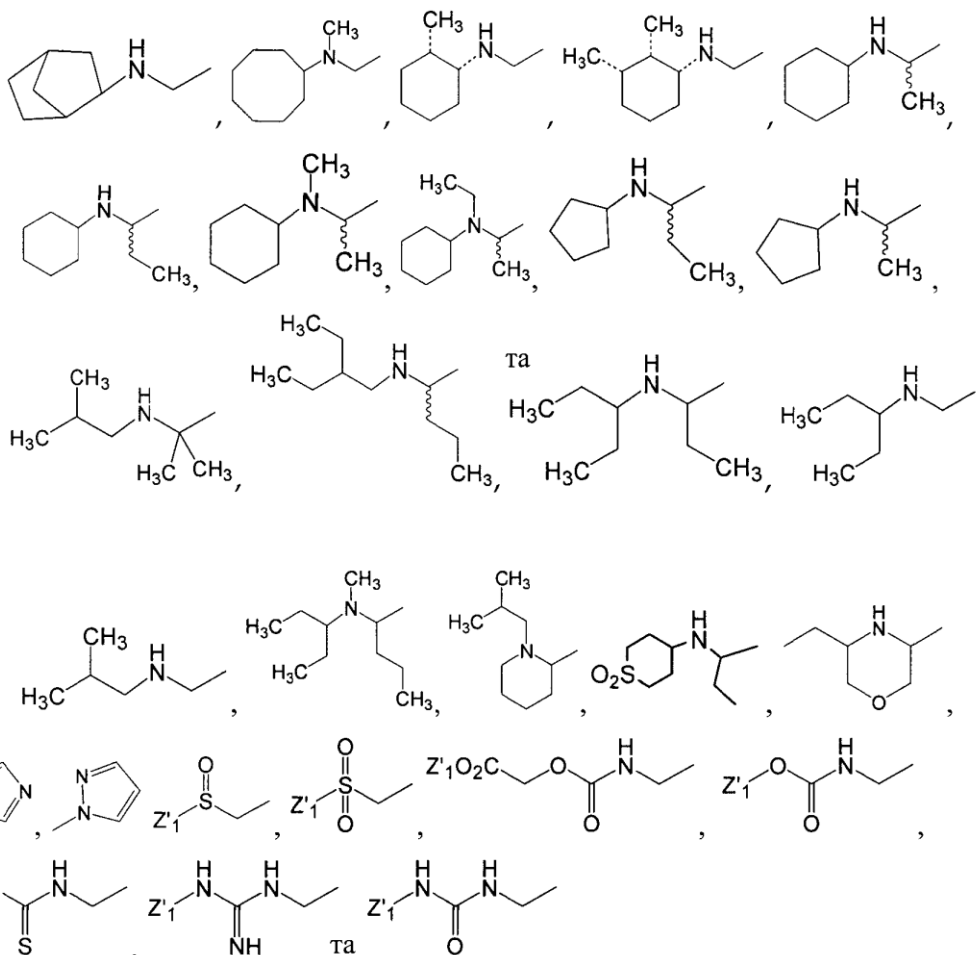
де, щонайменше, один з R₃ і R₄ є не воднем;

де R₉ та R₁₀ незалежно обираються із групи, яка складається з водню, гідроксилу, галогену та метилу;

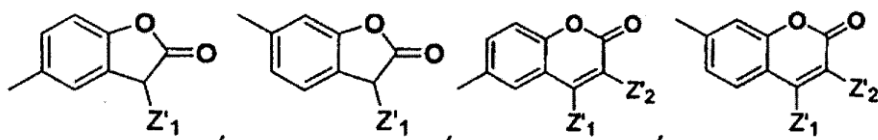
де W_1 обирається із групи, яка складається з $-\text{CH}_2-$, кисню та сірки.

Бажано, щоб Y обирався із групи, яка складається з $-\text{MCH}_2\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{MCH}_2-$ та $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{M}-$ (M обирається із групи, яка складається з $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{SO}_2-$ і $-\text{CH}_2-$), ще краще $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$.

- Бажано, щоб E обирався із групи, яка складається з фенілену, і однозаміщеного піридилу, і де Z_1 розташований у пара-положенні щодо групи Y , і атом азоту Z_1 відділений від фенілену або однозаміщеного кільця піридилу одним із вставних атомів, краще, щоб Z_1 обирався з поміж наступних залишків:

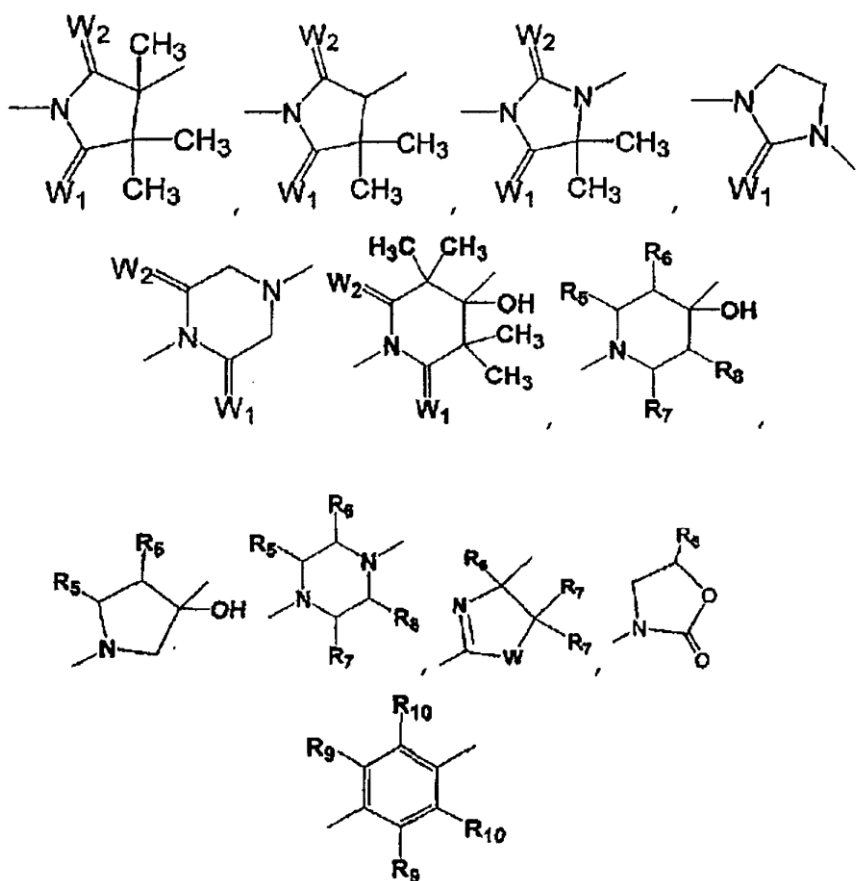


- (Z'_1 є воднем, нижчим $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкілом, алкіленом або арилом), або Z_1 , зливаючись із Циклом E , формує біциклічний залишок, обраний із групи, яка складається з:



(Z'_1 та Z'_2 незалежно є воднем, нижчим $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкілом, алкіленом або арилом)

Бажано, щоб D обирався із групи, яка складається з:

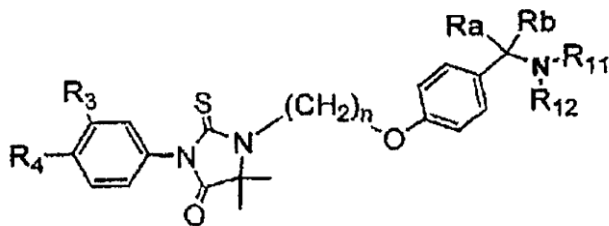


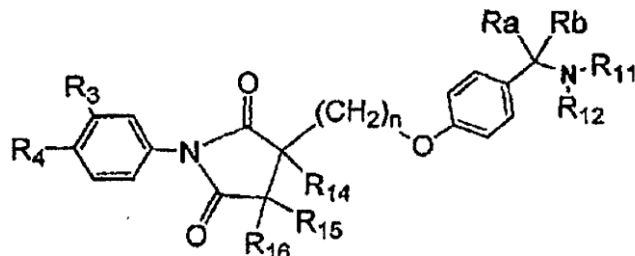
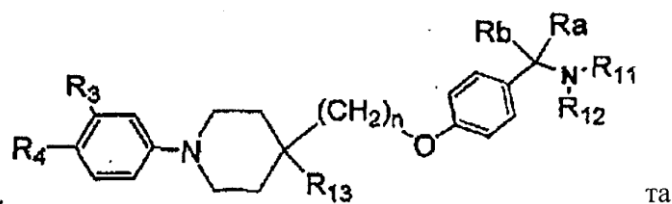
де W_1 та W_2 незалежно обираються із групи, яка складається з $-\text{CH}_2-$, кисню та сірки;

де R_5 , R_6 , R_7 та R_8 незалежно обираються із групи, яка складається з водню та (C_1 - C_3) нижчого алкілу; і

5 де R_9 та R_{10} незалежно обираються із групи, яка складається з водню, гідроксилу, галогену та метилу.

Кращими є сполуки з наступними молекулярними формулами, або їхні солі, та їхні фармацевтичні композиції, перелік яких включає:





де n є цілим числом від 1 до 3;

де R_a та R_b незалежно обираються із групи, яка складається з водню та C_1 - C_6 алкілу, C_2 - C_6 алкенілу; R_a та R_b разом можуть формувати кільце;

5 де R_3 обирається із групи, яка складається з водню, галогену, OCH_3 , SCH_3 , алкілсульфоксиду, алкілсульфону, сульфону, нітрилу, NO_2 , алкілу, метилу, та трифторметилу;

де R_4 обирається із групи, яка складається з галогену, нітрилу, $-COCH_3$, $-SO_2CH_3$, та $-NO_2$;

де R_{11} і R_{12} незалежно обираються із групи, яка складається з водню та C_1 - C_6 нижчого алкілу, або R_{11} і R_{12} разом формують гетероцикл, який необов'язково містить інший гетероатом, обраний із групи, яка складається з азоту, кисню, селену, кремнію та сірки;

10 де R_{13} обирається із групи, яка складається з водню, гідроксилу та C_1 - C_6 нижчого алкілу;

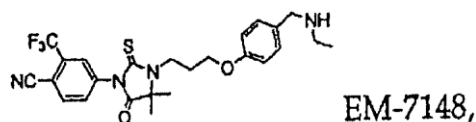
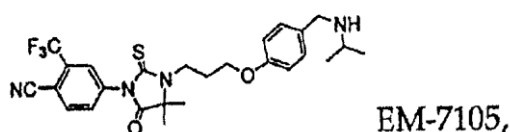
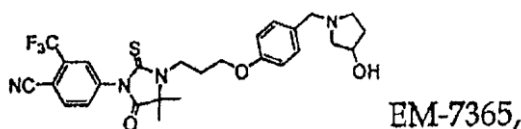
де R_{14} обирається із групи, яка складається з водню, гідроксилу та C_1 - C_6 нижчого алкілу;

де R_{14} та R_{15} разом можуть формувати C_4 - C_8 кільце або C_4 - C_8 гетероцикл;

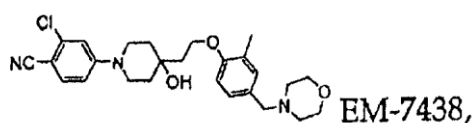
15 де R_{15} обирається із групи, яка складається з водню та C_1 - C_6 нижчого алкілу. R_{14} та R_{15} разом можуть формувати C_4 - C_8 кільце або C_4 - C_8 гетероцикл; і

де R_{16} обирається із групи, яка складається з водню та C_1 - C_6 нижчого алкілу.

Найбільш бажаними є сполуки, які мають молекулярну структуру, обрану із групи, яка складається із представлених нижче структур, або їхніх солей, та їхніх фармацевтичних композицій, перелік яких включає:



та



20

У деяких втіленнях є бажаним, щоб R_{11} або R_{12} були циклопентилом, циклогексиллом або радикалом циклогептилу.

У деяких втіленнях є бажаним, щоб Ra та Rb незалежно вибиралися із групи, яка складається з водню, метилу та етилу.

Бажано, щоб Z₂ обирався із групи, яка складається з водню, фтору, хлору та ціаніду.

Бажано, щоб n дорівнювало 3.

5 У кращих втіленнях дві або, бажано, більше з описаних тут кращих сполук застосовується в комбінації.

Антиандрогени даного винаходу переважно готуються разом із фармацевтично прийнятними розчинниками, наповнювачами або носіями (включаючи капсули) у вигляді фармацевтичних композицій зі звичайними концентраціями антиандрогенів для антиандрогенів, які застосовувались у попередній галузі техніки. Беручи до уваги більш високу ефективність сполук даного винаходу, клініцист, який практикує може надати перевагу зміні концентрації та/або дозування, щоб пристосувати дозу до специфічної реакції кожного пацієнта. Бажано, щоб клініцист, який би практикував, особливо на початку лікування, контролював би повністю всі реакції індивідуального пацієнта та рівні антиандрогенів у сироватці (у порівнянні із кращими концентраціями в сироватці, обговореними нижче), і контролювати повністю всі реакції пацієнта на лікування, регулюючи дозування в міру необхідності, якщо метаболізм даних пацієнтів або реакція на лікування нетипові. Як це більш докладно описано нижче, носії, наповнювачі або розчинники містять у собі тверді речовини та рідини. Консервант (наприклад бензиловий спирт), визнані в даній галузі техніки, типово включаються, якщо композиція готується не для негайного застосування. Нові фармацевтичні композиції даного винаходу можуть застосовуватися в лікуванні андроген-залежних хвороб, або зменшувати ймовірність виникнення таких хвороб. При системному введенні (наприклад, для лікування раку простати, доброякісної гіперплазії простати, раннього статевого дозрівання, полікістозного синдрому яєчників та інших хвороб, які не зачіпають у першу чергу шкіру) застосовуються звичайні розчинники або носії, які, про які відомо в даній галузі техніки, що вони є фармацевтично прийнятними для системного застосування, наприклад, сольовий розчин, вода, водний етанол, олія, тощо. Носій часто є сумішшю компонентів.

Коли розробляється рецептура для системного застосування, антиандрогени можуть бути підготовлені до введення звичайними способами, наприклад перорально або ін'єкцією. Антиандроген може бути уведений, наприклад, перорально. Сполуки даного винаходу можуть бути приготовлені зі звичайними фармацевтичними наповнювачами, (наприклад висушена розпиленням лактоза та стеарат магнію) у вигляді таблеток або капсул для перорального введення. Звичайно, можуть бути додані поліпшувачі смаку речовини у випадку форм для перорального введення. Коли бажані капсули для перорального проковтування, будь-які фармацевтичні капсули, відомі в даній галузі техніки, можуть бути заповнені активними компонентами даного винаходу, із застосуванням або без застосування обговорених тут додаткових розчинників та інших добавок.

Активна речовина може бути розфасована в пігулки або гранули драже, при цьому будучи змішаною із твердими, порошкоподібними речовинами носія, такими як лимоннокислий натрій, карбонат кальцію або дикальційфосфат, і зв'язувачами речовинами, такими як полівінілпіролідон, желатин або похідні целюлози, можливо з додаванням також, змащувачів речовин, таких як стеарат магнію, лаурилсульфат натрію, "Carbowax" або поліетиленгліколь.

Як додаткові форми, можна застосовувати пресовані капсули, наприклад, із твердого желатину, так само як закриті капсули з м'якого желатину, які включають пом'якшувач або пластифікатор, наприклад, гліцерин. Пресовані капсули містять активну речовину переважно у формі гранулята, наприклад, у суміші з наповнювачами, такими як лактоза, сахароза, манітол, крохмалі, такі як картопляний крохмаль або амілопектин, похідні целюлози або високодисперсні кремнієві кислоти. У м'яких желатинових капсулах активна речовина переважно розчинена або суспендована в придатних рідинах, таких як рослинні олії або рідкі поліетиленгліколи.

50 Може застосовуватися суха система доставки, як описано в US 3742951, 3797494 або 4568343.

Альтернативно, активний компонент може бути поміщений у трансдермальний пластр, який містить відомі в даній галузі техніки структури, наприклад, такі структури, як описано в Е.Р. 0279982.

55 Такі розчинники або пристрої як описаний в US 5064654, 5071644 або 5071657, можуть також застосовуватися, щоб полегшити трансдермальне проникнення, коли бажаними є системні ефекти. При застосуванні для лікування системних хвороб, ділянка аплікації на шкірі повинна періодично змінюватися, щоб уникнути надлишкової локальної концентрації антиандрогенів.

60 У деяких втіленнях антиандрогени даного винаходу застосовуються для лікування

пов'язаних з андрогенами хвороб шкіри, таких як вугрове висипання, себорея, гірсутизм, андрогенне облісіння та чоловічі залисини. При застосуванні у кожному з названих випадків, антиандрогени бажано вводяться місцево разом зі звичайним місцевим носієм або розчинником. При місцевому застосуванні, бажано, щоб розчинник або носій не підтримували

5

трансдермальне проникнення активних компонентів у кровоток або інші тканини, де вони могли б викликати небажані системні ефекти.

Коли сполука вводиться з носієм або розчинником для шкірного або місцевого застосування, носій або розчинник можуть бути обрані з поміж будь-якого з відомих в косметичних і медичних галузях техніки, наприклад, може застосовуватися будь-який гель, крем, лосьйон, мазь, рідкий

10

або не рідкий носій, емульгатор, розчинник, рідкий розчинник або інший подібний носій, який не проявляє шкідливої дії на шкіру або іншу живу тканину тварини. Носій або розчинник звичайно є сумішшю декількох компонентів, які включають, але ними не обмежуються, рідкі спирти, рідкі гліколі, рідкі поліалкіленгліколі, воду, рідкі аміді, рідкі ефіри, рідкий ланолін, похідні ланоліну та подібні матеріали. Спирти включають моно та багатоатомні спирти, в тому числі етанол,

15

гліцерин, сорбітол, ізопропіловий спирт, діетиленгліколь, пропіленгліколь, етиленгліколь, гексиленгліколь, манітол і метоксietанол. Типові носії можуть також включати ефіри, наприклад діетиловий і діпропіловий ефір, метоксиполіоксиетилени, карбовоск, поліетиленгліцероли, поліоксиетилени та сорбітоли. Звичайно, носій для місцевого застосування містить у собі і воду, і спирт, щоб максимізувати гідрофільну та ліпофільну розчинність, наприклад, суміш етанолу

20

або ізопропілового спирту з водою.

Носій для місцевого застосування може також містити в собі різні інші компоненти, які зазвичай застосовуються в мазях і лосьйонах і добре відомі в косметичних і медичних галузях техніки. Можуть бути присутніми, наприклад, ароматизатори, антиоксиданти, парфумерні речовини, желатуючі агенти, загущувачі, такі як карбоксиметилцелюлоза, сурфактанти,

25

стабілізатори, пом'якшувачі, барвники та інші подібні речовини.

Концентрація активного компонента в мазі, кремі, гелі або лосьйоні зазвичай становить від приблизно 0,1 до 20 відсотків, бажано, від 0,5 до 5 відсотків, а ще краще - 2 відсотки (за вагою відносно загальної маси лосьйону, крему, гелю або мазі). У межах кращих діапазонів більш високі концентрації дозволяють досягати придатного дозування, якщо застосовувати лосьйон,

30

мазь, гель або крем у меншій кількості або з меншою частотою.

Кілька необмежуваних прикладів, наведених нижче, описують приготування типового лосьйону та гелю, відповідно. На додаток до наповнювачів будь-який фахівець у даній галузі техніки може вибрати інші наповнювачі, щоб пристосуватися до певних дерматологічних потреб.

35

Коли антиандрогени вводяться системно, вони переважно вводяться перорально або парентерально. Природно, місцеве введення є бажаним, якщо цільовою ділянкою застосування є шкіра.

Концентрація активних антиандрогенів варіює певною мірою залежно від способу введення фармацевтичної композиції. Композиція, придатна для перорального введення, бажано може

40

містити, щонайменше, один антиандроген, де загальна концентрація всіх таких антиандрогенів у названій фармацевтичній композиції становить приблизно від 1 % до 95 % композиції (за вагою), а краще, від приблизно 5 % до приблизно 20 %. Загальне сумарне дозування всіх антиандрогенів, якщо використовується комбінація антиандрогенів, повинна бути рівною діапазону дозування, названому вище. Рівень антиандрогенів у крові є кращим критерієм адекватного дозування, який враховує індивідуальні варіації в поглинанні та метаболізмі.

45

При приготуванні для парентеральної ін'єкції антиандрогени переважно додають при концентрації між приблизно 0,1 мг/мл і приблизно 100 мг/мл (бажано від приблизно 2,5 мг/мл до приблизно 25 мг/мл).

Коли бажаною є системна активність, необхідно тільки, щоб антиандрогени вводилися тим

50

способом і в тому дозуванні, які достатні для досягнення бажаних рівнів концентрації в сироватці крові. Концентрація антиандрогенів у сироватці повинна звичайно підтримуватися між 0,1 та 1000 мікрограмів на літр, бажано від 50 до 1000 мікрограмів на літр, а ще краще, від 50 до 500 мікрограмів на літр. Адекватні рівні в сироватці можуть також визначатися, виходячи з реакції пацієнта на лікування.

55

Для типових пацієнтів придатне дозування антиандрогенів для досягнення бажаної концентрації в сироватці перебуває між 10 і 2000 міліграмів активного компонента на день на 50 кг маси тіла при пероральному введенні. При введенні ін'єкцією рекомендується приблизно від 2 до 1500 мг на день на 50 кг маси тіла, бажано від 5 до 100.

60

Для місцевого застосування лосьйон, мазь, гель або крем повинні бути повністю втерті в шкіру так, щоб зовсім не залишилось явно помітного надлишку, і цю ділянку шкіри бажано не

мити протягом, щонайменше, 30 хвилин. Кількість, що застосовується повинна забезпечити надходження, щонайменше, 0,02 міліграма антиандрогену на квадратний сантиметр (бажано від 0,1 до 1 мг/см²) за одне застосування. Бажано наносити композицію для місцевого застосування на оброблювану ділянку від 1 до 6 разів на день, наприклад, 3 рази в день із приблизно рівними інтервалами.

У деяких втіленнях даного винаходу антиандрогени даного винаходу застосовуються у поєднанні з іншим активним компонентом як частина комбінованої терапії. Наприклад, новий антиандроген може бути застосований разом з узятими окремо інгібітором 5 α -редуктази, інгібітором 17 β -гідроксистероїддегідрогенази типу 5 або типу 3, або інгібітором 1 Коротколанцюгової Дегідрогенази Редуктази Простати, який може бути включений у ту ж саму фармацевтичну композицію, що й антиандроген, або який можна вводити окремо. Таким чином, комбінована терапія може містити в собі лікування з використанням однієї або більше сполук, які інгібують продукцію дигідротестостерону або його попередників. У деяких кращих втіленнях даного винаходу фармацевтична композиція для місцевого застосування додатково містить у собі інгібітор активності 5 α -редуктази стероїдів. Один такий інгібітор ("Propecia або Proscar") є комерційно доступним від Merck Sharp і Dohme. Інший інгібітор "Dutasteride", який інгібує обидва коферменти 5 α -редуктази, був зареєстрований GlaxoSmithKline. Інгібітори 17 β -гідроксистероїддегідрогенази типу 5 (особливо сполука EM-1404) розкриті в міжнародній публікації WO 99/46279. Сполука EM-1792, один із інгібіторів 17 β -гідроксистероїддегідрогенази типу 13, описаний в WO 2005/000011.

Коли в комбінованій терапії відповідно до даного винаходу, описаного тут, застосовуються інгібітори 5 α -редуктази, бажане пероральне дозування становить між 0,1 мг та 100 мг на день на 50 кг маси тіла, а ще краще між 0,5 мг/день та 10 мг/день, наприклад, 5,0 мг на день фінастериду.

Коли в комбінованій терапії відповідно до даного винаходу, описаного тут, застосовуються інгібітори 17 β гідроксистероїддегідрогенази типу 5, пероральне дозування становить бажано між 5 мг та 500 мг на день на 50 кг маси тіла, ще краще, між 10 мг/день та 400 мг/день, наприклад, 300 мг на день EM-1404.

Коли в комбінованій терапії відповідно до даного винаходу, описаного тут, застосовуються інгібітори 17 β -гідроксистероїддегідрогенази типу 5 або типу 13, пероральне дозування становить бажано між 10 мг та 1000 мг на день на 50 кг маси тіла, а ще краще між 25 мг/день та 1000 мг/день, наприклад 200 мг на день EM-1404 або EM-2881.

Пацієнтом, який потребує лікування або зниження ризику виникнення даної хвороби, є той, кому поставили діагноз такої хвороби або той, хто сприйнятливий до виникнення такої хвороби. Даний винахід особливо корисний для індивідуумів, які через спадковість, екологічні фактори або інші визнані фактори ризику піддаються більшому, у порівнянні з іншим населенням, ризику виникнення станів, до яких має відношення даний винахід.

Крім тих випадків, у яких вказано інакше, краще дозування активних сполук даного винаходу ідентичне й для терапевтичних і для профілактичних цілей. Дозування для кожного активного компонента, обговореного тут, є таким самим, незалежно від хвороби, яку лікують (або попереджають).

Де обговорюються два або більше різних активних агенти як частина комбінованої терапії (наприклад інгібітор ферменту та антиандроген), переважно вводиться сукупність різних сполук, швидше ніж одна сполука, яка проявляє множинні активності.

Крім тих місць, де позначено інакше, термін "сполука" і будь-яка асоційована з ним молекулярна структура можуть охоплювати будь-який їхній можливий стереоізомер, у формі рацемічної суміші або в оптично активній формі.

Крім тих місць, де відзначено інакше, або де це є очевидним із контексту, зазначені дозування стосуються ваги активних сполук, без урахування фармацевтичних наповнювачів, розчинників, носіїв або інших компонентів, хоча включення таких додаткових компонентів є бажаним, як показано в наведених тут прикладах. Будь-яка лікарська форма (капсула, таблетка, ін'єкція або тому подібне) звичайно може бути застосована у фармацевтичній промисловості, є придатною для застосування тут, і терміни "наповнювач", "розчинник" або "носій" включають такі неактивні компоненти, які включаються звичайно в промисловості, разом з активними компонентами в такі лікарські форми.

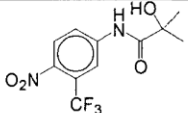
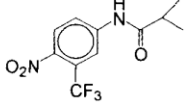
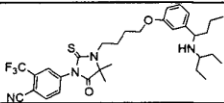
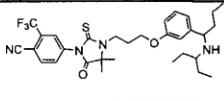
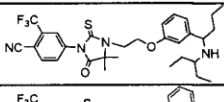
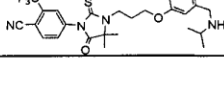
Всі активні компоненти, які застосовуються в кожному з описаних тут комбінованих способів лікування, можуть бути приготовлені у вигляді фармацевтичних композицій, які також містять у собі один або більше інших активних компонентів. Альтернативно до цього, їх можна вводити кожний окремо, але досить синхронізовано в часі таким чином, щоб у пацієнта в остаточному підсумку піднявся їх рівень в крові, або іншим способом одночасно досягалася корисна дія

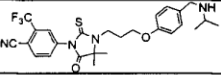
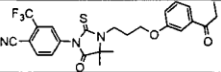
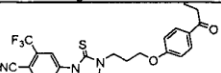
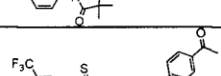
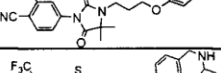
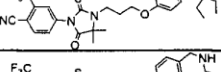
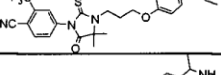
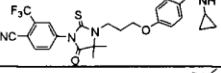
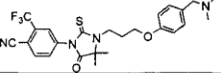
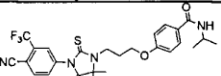
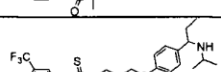
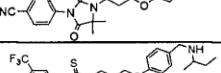
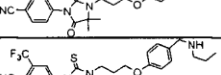
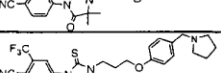
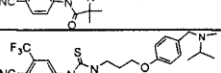
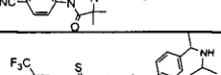
кожного з активних компонентів (або стратегій). У деяких кращих втіленнях даного винаходу, наприклад, один або більше активних компонентів повинні включатися в одну фармацевтичну композицію. В інших втіленнях даного винаходу наданий набір, який містить у собі, щонайменше, два окремі контейнери, де, щонайменше, один контейнер відрізняється від іншого контейнера за комбінацією активних компонентів, які містяться в ньому. Два або більше різних контейнери застосовуються в комбінованих способах лікування даного винаходу. Також описані тут комбіновані способи лікування передбачають застосування одного активного компонента з комбінації при виготовленні ліків для лікування (або попередження) розглянутої хвороби, де лікування або попередження додатково включають інший активний компонент або стратегію із запропонованої комбінації. Наприклад, для терапії раку простати можуть застосовуватися агоніст LHRH або антагоніст або інгібітор 17 β -гідроксистероїддегідрогенази типу 3.

Кращі сполуки

Нижче в таблицях представлені списки кращих сполук, їхні властивості та ефективність. Таблиці I і II містять у собі тільки визначення андрогенної/антиандрогенної активності in vitro із використанням клітин карциноми молочної залози мишей лінії Shionogi та визначення зв'язування з рецептором андрогенів людини в трансфектованих клітинах і дані визначення антиандрогенної активності in vivo у пацієнтів. Детальні пояснення того, як ці дані були отримані та представлені, подано слідом за таблицями.

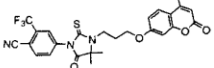
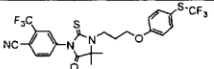
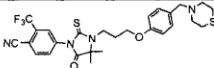
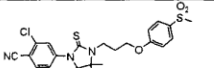
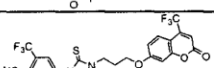
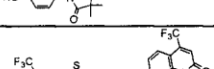
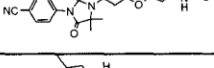
Таблиця 1.

Назва	Структура	IN VITRO		IN VIVO Щур		
		Shionogi Анти- андрогенна активність	Людський Зв'язуючий Андроген Рецептор (%)	Підшкірно (s.c.) або перорально (p.o.) (+DHT)		
		IC ₅₀ (nM)	RBA R1881=100	Інгібування простати %	Інгібу вання SV%	Інгібу вання Lev Ani %
1	2	3	4	5	6	7
OH- FLU		54.3±4.8 (n=39)	0.29 0.1			
FLU				38-63	80-94	41-85
EM- 6936		157	9.7	ND	ND	ND
EM- 7065		84.4	30.7	ND	ND	ND
EM- 7088		101	2.0	ND	ND	ND
EM- 7096		27.5	3.0	42	64	50

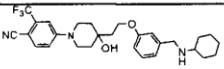
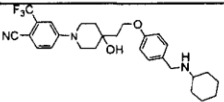
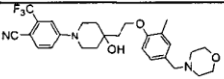
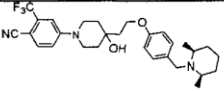
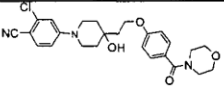
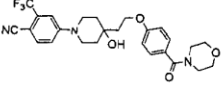
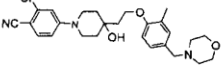
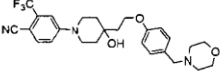
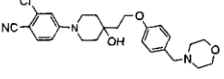
Назва	Структура	IN VITRO		IN VIVO		
		Shionogi Анти- андрогенна активність	Людський Зв'язуючий Андроген Рецептор (%)	Щур		
				Підшкірно (s.c.) або перорально (p.o.) (+DHT)		
		IC ₅₀ (nM)	RBA R1881=100	Інгібування простати %	Інгібу вання SV%	Інгібу вання Lev Ani %
1	2	3	4	5	6	7
EM-7105		11.8	11.7	60	81	45
EM-7113		69	30.5	42	70	58
EM-7154		20	64.7	8	31	6
EM-7168		13	49.3	14	54	0
EM-7144		22.5	14.0	45	61	41
EM-7148		6.1	12.0	58	85	75
EM-7169		11	21.7	45	72	31
EM-7192		11.5	15.6	53	75	0
EM-7202		36.5	37.0	26	63	0
EM-7203		8.9	48.4	37	66	4
EM-7225		12.5	15.3	52	71	14
EM-7227		10.8	18.0	35	77	1
EM-7232		7.6	19.0	45	84	70
EM-7233		12	15.0	54	82	70
EM-7234		6.2	30.4	50	82	75
EM-7242		9.8	18.0	41	72	55

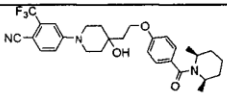
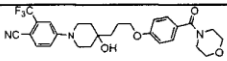
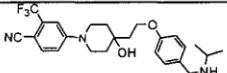
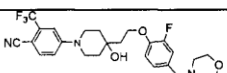
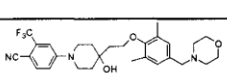
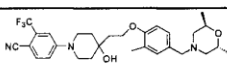
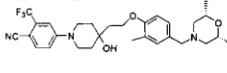
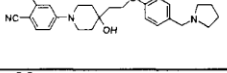
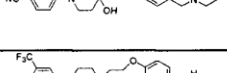
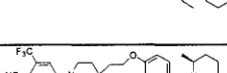
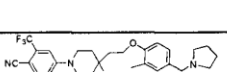
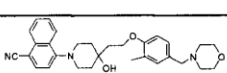
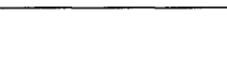
Назва	Структура	IN VITRO	IN VIVO Щур			
		Shionogi Анти- андрогенна активність	Людський Зв'язуючий Андроген Рецептор (%)	Підшкірно (с.с.) або перорально (р.о.) (+DHT)	72	73
		IC ₅₀ (nM)	RBA R1881=100	Інгібування простати %	Інгібу вання SV%	Інгібу вання Lev Ani %
1	2	3	4	5	6	7
EM-7243		14	14.0	34	72	73
EM-7248		19	32.4	37	62	44
EM-7260		17	93.3	25	47	0
EM-7297		6.3	59.0	29	37	31
EM-7334		118	0.5	14	26	
EM-7365		6	24.0	22	43	19
EM-7366		22	209.0	26	70	16
EM-7371		15	53.0	16	48	21
EM-7612		44.6	0.5	ND	ND	ND
EM-7775		60.5	13.2	0	25	10
EM-7819		8.3	12.9	54	80	44
EM-7821		5.2	6.1	50	75	32
EM-7822		5.9	4.9	53	82	60
EM-7848		11.4	0.5	51	86	68
EM-7918		6.6	16.9	44	64	53
EM-7919		6.7	29.0	28	53	9
EM-7926		7.9	1.5	44	72	14

Назва	Структура	IN VITRO	IN VIVO Щур			
		Shionogi Анти- андрогенна активність	Людський Зв'язуючий Андроген Рецептор (%)	Підшкірно (s.c.) або перорально (p.o.) (+DHT)	72	73
		IC ₅₀ (nM)	RBA R1881=100	Інгібування простати %	Інгібу вання SV%	Інгібу вання Lev Ani %
1	2	3	4	5	6	7
EM-7927		6.9	2.4	32	55	61
EM-7930		9.5	0.5	47	71	41
EM-7957		17.6	5.9	44	72	75
EM-8056		12.0	6.7	49 p.o	91	80
EM-8062		6.6	15.6	37 p.o	79	63
EM-8101		18.2	12.1	8 p.o	41	43
EM-8103		41.5	29.3	18 p.o	37	16
EM-8131		9.1	9.3	47 p.o	84	47
EM-8132		24.0	1.0	47 p.o	86	67
EM-8154		17.1	72.4	11 p.o	42	41
EM-8156		7.9	17.5	32 p.o	65	47
EM-8158		3.5	88.8	38 p.o	70	32
EM-8188		13.9	15.6	45 p.o	85	68
EM-8225		22.4	25.8	45 p.o	79	53
EM-8259		13.6	39.6	31 p.o	53	53

Назва	Структура	IN VITRO	IN VIVO Щур			
		Shionogi Анти-андрогенна активність	Людський Зв'язуючий Андроген Рецептор (%)	Підшкірно (s.c.) або перорально (p.o.) (+DHT)	72	73
		IC ₅₀ (nM)	RBA R1881=100	Інгібування простати %	Інгібування SV%	Інгібування Lev Ani %
1	2	3	4	5	6	7
EM-8329		9.1	170.0	42 p.o	58	17
EM-8342		66.7	0.5	43 p.o	79	53
EM-8344		12.6	161.6	50 p.o	77	51
EM-8360		7.1	18.1	56 p.o	88	82
EM-8393		44.5	7.7	3 p.o	60	35
EM-8406		73.9	2.0	ND	ND	ND
EM-6926		200	1	ND	ND	ND

Таблиця 2.

Назва	Структура	IN VITRO		IN VIVO Щур		
		Shionogi Анти- андрогенна активність	Людський Зв'язуючий Андроген Рецептор (%)	Підшкірно (s.c.) або перорально (p.o.) (+DHT)		
		IC ₅₀ (nM)	RBA R1881=100	Інгібування простати %	Інгібу вання SV%	Інгібу вання Lev Ani %
1	2	3	4	5	6	7
OH- FLU		54.3 (n=39)				
FLU				38-63	80-94	
ЕМ- 7321		111.0	1.0	ND	ND	ND
ЕМ- 7332		25.0	1.8	ND	ND	ND
ЕМ- 7363		12.1	5.7	ND	ND	ND
ЕМ- 7421		15.5	5.7	ND	ND	ND
ЕМ- 7429		24.0	1.6	ND	ND	ND
ЕМ- 7430		22.4	2.3	ND	ND	ND
ЕМ- 7438		13.2	3.9	ND	ND	ND
ЕМ- 7439		13.5	2.2	ND	ND	ND
ЕМ- 7440		18.2	2.4	ND	ND	ND

Назва	Структура	IN VITRO	IN VIVO Щур			
		Shionogi Анти- андрогенна активність	Людський Зв'язуючий Андроген Рецептор (%)	Підшкірно (s.c.) або перорально (p.o.) (+DHT)	ND	ND
		IC ₅₀ (nM)	RBA R1881=100	Інгібування простати %	Інгібу вання SV%	Інгібу вання Lev Ani %
1	2	3	4	5	6	7
EM-7461		13.2	2	ND	ND	ND
EM-7479		32.6	0.6	ND	ND	ND
EM-7491		21.7	0.9	ND	ND	ND
EM-7492		15.4	1.6	ND	ND	ND
EM-7507		132.0	0.3	ND	ND	ND
EM-7534		32.3	2.5	ND	ND	ND
EM-7535		33.2	1.1	ND	ND	ND
EM-7564		27.3	2.2	ND	ND	ND
EM-7565		85.6	0.5	ND	ND	ND
EM-7575		58.6	14.4	ND	ND	ND
EM-7627		54.0	2.7	ND	ND	ND
EM-7657		22.0	3.0	24	41	55
EM-7676		147.0	0.3	0	3	0

Назва	Структура	IN VITRO	IN VIVO Щур			
		Shionogi Анти- андрогенна активність	Людський Зв'язуючий Андроген Рецептор (%)	Підшкірно (s.c.) або перорально (p.o.) (+DHT)	ND	ND
		IC ₅₀ (nM)	RBA R1881=100	Інгібування простати %	Інгібу вання SV%	Інгібу вання Lev Ani %
1	2	3	4	5	6	7
EM-7678		13.8	3.5	7	10	9
EM-7735		7.9	9.6	0	23	29
EM-7738		18.3	10.5	0	16	10
EM-7791		20.5	1.0	0	29	14
EM-7809		7.3	13.4	ND	ND	ND
EM-7892		3.1	12.2	7	14	24
EM-7893		5.1	10.3	6	38	26
EM-8003		22.3	6.4	11	35	44
EM-8006		30.8	8.1	14	32	40
EM-8026		19.0	1.0	ND	ND	ND
EM-8058		56.5	1.5	0	2	6
EM-8059		68.9	1.0	1	21	0
EM-8096		19.6	6.9	8	55	50

Назва	Структура	IN VITRO	IN VIVO Щур			
		Shionogi Анти- андрогенна активність	Людський Зв'язуючий Андроген Рецептор (%)	Підшкірно (s.c.) або перорально (p.o.) (+DHT)	ND	ND
		IC ₅₀ (nM)	RBA R1881=100	Інгібування простати %	Інгібу вання SV%	Інгібу вання Lev Ani %
1	2	3	4	5	6	7
EM-8130		28.3	4.5	15	20	8
EM-8157		54.3	<1.0	25	56	28
EM-8159		33.4	<1.0	24	51	23
EM-8228		45.1	<1.0	32	0	55
EM-8229		49.8	<1.0	3	19	16
EM-8230		75.9	<1.0	0	23	35
EM-8284		12.8	<1.0	0	0	21
EM-8285		18.3	<1.0	0	0	0
EM-7727		70.4	<1.0	0	8	0
EM-7792		82.9	<1.0	21	0	7

EM-8230		75.9	<1.0	0	23	35
EM-8284		12.8	<1.0	0	0	21
EM-8285		18.3	<1.0	0	0	0
EM-7727		70.4	<1.0	0	8	0
EM-7792		82.9	<1.0	21	0	7

Підписи до таблиць 1 і 2:

5

У колонці 1 наведена лабораторна назва антиандрогенів.

У колонці 2 показана молекулярна структура антиандрогенів.

Колонка 3 представляє дозу (виражену в нМ), яка інгібує на 50 % (IC₅₀) число клітин DHT-

стимульованої карциноми молочної залози мишей лінії Shionogi. Більш низькі значення є кращими.

- 5 Колонка 4 представляє відносну спорідненість зв'язування (RBA) антиандрогену, виражену як відсоток (%), з рецептором андрогенів людини в трансфекованих клітинах, стосовно R1881, яка розрахована за формулою:

$$\% \text{ RBA} = 100 \times \text{IC}_{50} \text{ R1881} / \text{IC}_{50} (\text{сполука})$$

Більш високі значення є кращими.

Колонка 5 представляє % ефективності антиандрогену в простаті пацюка, вираженої у відсотках інгібування:

- 10 де відсоток інгібування (% inhib) розраховується за наступною формулою:

$$\% \text{ Inhib} = 100 - [W (\text{сполука}) - W (\text{контроль}) / W (\text{DHT}) - W (\text{контроль})] \times 100.$$

W є вагою простати.

Більш високі значення є кращими.

- 15 Колонка 6 є % антиандрогенної ефективності в сім'янику пацюка, вираженим у відсотках інгібування:

де відсоток інгібування (% inhib) розраховується за наступною формулою:

$$\% \text{ Inhib} = 100 - [W (\text{сполука}) - W (\text{контроль}) / W (\text{DHT}) - W (\text{контроль})] \times 100.$$

W є вагою сім'яника.

Більш високі значення є кращими.

- 20 Колонка 7 представляє % ефективності антиандрогену в задньому піднімаючому м'язі (levator ani muscle) пацюка, виражений у відсотках інгібування:

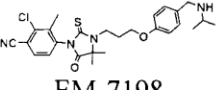
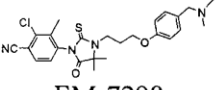
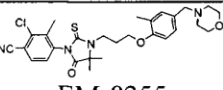
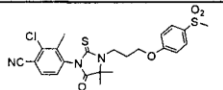
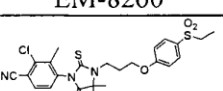
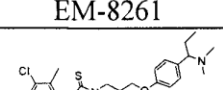
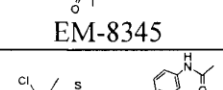
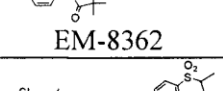
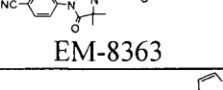
де відсоток інгібування (% inhib) розраховується за наступною формулою:

$$\% \text{ Inhib} = 100 - [W (\text{сполука}) - W (\text{контроль}) / W (\text{DHT}) - W (\text{контроль})] \times 100.$$

W є вагою сім'яника.

- 25 Більш високі значення є кращими.

Таблиця 3.

Структура й назва	IN VITRO		IN VIVO Щур					
	Shionogi Анти- андрогенн а активніст ь	Людський Зв'язуючий Андроген Рецептор (%)	Підшкірно (s.c.) або перорально (p.o.) (+DHT)			Підшкірно (s.c.) або перорально (p.o.)		
	IC ₅₀ (nM)	RBA R1881=100	Інгібування %			Стимулювання %		
			простата	SV	Lev.Ani	простата	SV	Lev.Ani
1	2	3	4	5	6	7	8	9
Testo	23-107	10				99	115	171
 EM-7198	10.0	44	15 s.c			65 s.c	106	182
 EM-7298	8.2	61	36 s.c		14	33 s.c	29	103
 EM-8255	Partial agonist	76	17 s.c			32 s.c	31	80
 EM-8260	Partial agonist	17	40 p.o	54	24	27 p.o	28	74
 EM-8261	Partial agonist	32	38 p.o	25	8	41 p.o	26	82
 EM-8345	Partial agonist	68	ND	ND	ND	42 p.o	18	77
 EM-8362	Partial agonist	66	ND	ND	ND	33 p.o	43	105
 EM-8363	Partial agonist	52	ND	ND	ND	29 p.o	24	85
 EM-8346	Partial agonist	125	ND	ND	ND	47 p.o	40	128

Підписи до таблиці 3:

У колонці 1 наведені молекулярна структура та лабораторна назва антиандрогенів.

- 5 У колонці 2 представлена доза (виражена в nM), яка інгібує на 50 % (IC₅₀) число клітин DHT-стимульованої карциноми молочної залози мишей лінії Shionogi. Коли сполука стимулює клітини карциноми молочної залози мишей лінії Shionogi, використовується термін «Агоніст». Більш низькі значення є кращими.

Колонка 3 представляє відносну з'єднуючу спорідненість (RBA) антиандрогену з рецептором

андрогенів людини в трансфєкованих клітинах, виражену як відсоток (%), відносно R1881, який розрахований за наступною формулою:

$$\% \text{ RBA} = 100 \times \text{IC}_{50} \text{ R1881} / \text{IC}_{50} \text{ (сполука)}$$

Більш високі значення є кращими

5 Колонка 4 представляє % ефективності антиандрогену в простаті пацюка, виражений у відсотках інгібування:

де відсоток інгібування розраховується за наступною формулою:

$$\% \text{ Inhib} = 100 - [W \text{ (сполука)} - W \text{ (контроль)} / W \text{ (DHT)} - W \text{ (контроль)}] \times 100.$$

W є вагою простати.

10 Більш високі значення є кращими.

Колонка 5 представляє % ефективності антиандрогену в сім'янику пацюка, виражений у відсотках інгібування:

де відсоток інгібування розраховується за наступною формулою:

$$\% \text{ Inhib} = 100 - [W \text{ (сполука)} - W \text{ (контроль)} / W \text{ (DHT)} - W \text{ (контроль)}] \times 100.$$

15 W є вагою сім'яника.

Більш високі значення є кращими.

Колонка 6 представляє % ефективності антиандрогену в задньому піднімаючому м'язі (levator ani muscle) пацюка, виражений у відсотках інгібування:

де відсоток інгібування розраховується за наступною формулою:

$$20 \quad \% \text{ Inhib} = 100 - [W \text{ (сполука)} - W \text{ (контроль)} / W \text{ (DHT)} - W \text{ (контроль)}] \times 100.$$

W є вагою сім'яника.

Більш низькі значення є кращими.

Колонка 7 представляє % ефективності андрогену в простаті пацюка, виражений у відсотках стимуляції:

25 де відсоток стимуляції розраховується за наступною формулою:

$$\% \text{ стимуляції} = 100 - [W \text{ (сполука)} - W \text{ (контроль)} / W \text{ (DHT)} - W \text{ (контроль)}] \times 100.$$

W є вагою простати. Більш низькі значення є кращими.

Колонка 8 представляє % ефективності андрогену в сім'янику пацюка, виражений у відсотках стимуляції:

30 де відсоток стимуляції розраховується за наступною формулою:

$$\% \text{ стимуляції} = 100 - [W \text{ (сполука)} - W \text{ (контроль)} / W \text{ (DHT)} - W \text{ (контроль)}] \times 100.$$

W є вагою сім'яника. Більш низькі значення є кращими.

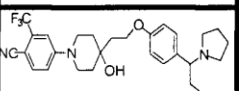
Колонка 9 представляє % ефективності андрогену в задньому піднімаючому м'язі (levator ani muscle) пацюка, виражений у відсотках стимуляції:

35 де відсоток стимуляції розраховується за наступною формулою:

$$\% \text{ стимуляції} = 100 - [W \text{ (сполука)} - W \text{ (контроль)} / W \text{ (DHT)} - W \text{ (контроль)}] \times 100.$$

W є вагою сім'яника. Більш високі значення є кращими.

Таблиця 4.

Назва	Структура	IN VITRO		IN VIVO
		Shionogi Анти- андрогенна активність	Людський Зв'язуючий Андроген Рецептор (%)	Ховрашок
		IC ₅₀ (nM)	RBA R1881=100	Місцево доза 3 мг
				% Інгібування vs cx
1	2	3	4	5
ЕМ-7893		5.1	10.3	47

40

Підписи до таблиці 4:

У колонці 1 наведена лабораторна назва антиандрогену. У колонці 2 наведена молекулярна структура антиандрогену.

Колонка 3 представляє дозу (виражену в нМ), яка інгібує на 50% (IC_{50}) число клітин DHT-стимульованої карциноми молочної залози мишей лінії Shionogi. Більш низькі значення є кращими.

Колонка 4 представляє відносну спорідненість зв'язування (RBA) антиандрогену з рецептором андрогенів людини в трансфекованих клітинах, виражену як відсоток (%), відносно R1881, який розрахований за формулою:

$$\% RBA = 100 \times IC_{50} R1881 / IC_{50} (\text{сполука})$$

Більш високі значення є кращими.

Колонка 5 представляє відсоток інгібування площі сальних залоз лівого вуха оброблених тварин у порівнянні із площею сальних залоз лівого вуха контрольних тварин. Доза в 3 мкг на день дослідної сполуки, розчиненої в десяти мкл розчину етанол: пропіленгліколь (1:1; за об'ємом), наносилася протягом 14 днів на область між двома хрящовими виступами вентральної поверхні лівої вушної раковини.

Ефективність кращих інгібіторів

А Аналіз андрогенної/антиандрогенної активності антиандрогенів in vitro

Андрогенну/антиандрогенну активність кращих сполук визначали з використанням клітин карциноми молочної залози мишей лінії Shionogi (Shionogi mouse mammary carcinoma cells).

1. Матеріали

Базове мінімальне середовище для культивування клітин (MEM), замінні амінокислоти та фетальна сироватка теляти були придбані в Flow Laboratories. Для видалення ендогенних стероїдів середовище інкубували протягом ночі при 4 °C у присутності 1% активованого вугілля (Norit A, Fisher) і 0,1% Декстрана Т-70 (Pharmacia). Додатково проводили адсорбцію протягом 2 годин при 25°C для видалення пов'язаних із білками стероїдів. Сироватку також інактивували за допомогою 20 хв. інкубації при 56°C.

5 α -дигідротестостерон (DHT) був отриманий від Steraloids. Антиандроген гідроксифлутамід (OH-FLU) був люб'язно наданий докторами T.L. Nagabuschan та R. Neri (Schering Corporation, Kenilworth, U.S.A.).

2. Дисперсія, культура та клонування клітин

Самці мишей лінії Shionogi, яка має андроген-чутливі пухлини молочної залози, були надані докторами Keishi Matsumoto (Osaka, Japan) та Yvonne Lefebvre (Ottawa, Canada). Для одержання первинної культури пухлини вирізали та промивали в крижаному стерильному розчині 2 5 мМ буфера Hepes (137 мМ NaCl; 5 мМ KCl; 0,7 мМ Na₂HPO₄; 10 мМ глюкоза, pH 7,2). Після подрібнення ножицями, пухлини піддавали переварюванню протягом 2 годин при 37°C у буфері Hepes, який містить 3,8 мг/мл колагенази (Clostridium, Boehringer), 1,5 мг/мл гіалуронідази II (Sigma) і 3% бичачого сироваткового альбуміну (фракція V, Schwartz-Mann). Дисперговані клітини збирали центрифугуванням (500 \times g протягом 10 хв.), двічі промивали, суспендуючи їх у мінімальному середовищі росту (MEM), яке містить 5% фетальної сироватки теляти, обробленої активованим вугіллем, покритим декстраном (DCC-FCS), 1% замісних амінокислот, 10 IU/мг пеніциліну, 50 мкг/мл стрептоміцину та 100 нМ дигідротестостерону (DHT) (Steraloids).

Клітини висіювали в те ж середовище при щільності 75000 клітин/мл в 75 см² колби та вирощували в атмосфері 5% вуглекислого газу в повітрі при 37°C. Середовище замінювалося щотижня. Антиандрогени розчиняли в етанолі та зберігали у вигляді концентрованих розчинів, підібраних таким чином, щоб кінцева концентрація етанолу в культуральному середовищі була меншою 0,01%. Така концентрація етанолу не впливала на ріст клітин.

Клітини субкультивували на стадії майже повного злиття за допомогою м'якого переварювання в 0,1% розчині панкреатину (Flow Laboratories) у буфері Hepes, який містить 3 мм етилендіамін-тетраоцтової кислоти (EDTA) (pH 7,2). Клітини осаджували центрифугуванням, ресуспендували в середовищі культивування, підраховували кількість клітин на лічильнику Coulter counter і повторно висіювали, як описано вище. Клонування на м'якому агарі проводили, як описано в роботі Stanley et al, Cell 10:35-44, 1977 у присутності 100 н DHT.

3. Вимірювання росту клітин

Клітини висіювали в 24-коміркові планшети при щільності 20 000 клітин/комірку. Зазначені концентрації, які збільшуються, досліджуваних агентів додавали в трьох повторностях, і клітини вирощували протягом 10-12 днів зі зміною середовища кожні 3-4 дні. Число клітин визначали прямим підрахунком на лічильнику Coulter counter.

4. Розрахунки та статистичний аналіз

Значення IC_{50} антиандрогенів розраховували відповідно до регресії за методом найменших квадратів, як описано Rodbard, Endocrinology. Статистичну вірогідність розраховували відповідно до багатофакторного тесту Крамера (Kramer multiple-range test).

В Вимір рецептора андрогенів (AR)

1. Приготування тканини

Приготування клітин нирок ембріонів людини (Human Embryonic Kidney, HEK-293), трансфєкованих рецептором андрогенів людини (Human Androgen Receptor, hAR) : клітини культивували в 6-коміркових флаконах (Falcon flasks) до приблизно 3×10^5 клітин/комірку в середовищі Голка, модифікованому Дульбекко (Dulbecco's modified Eagle's medium, DMEM), до якого додавали 10% фетальну сироватку теляти, при 37°C у вологій атмосфері 95% повітря та 5% CO₂. Для трансфєкції використовували 5 мкг плазмиди pCMVneo-hAR, трансфєкцію здійснювали, використовуючи набір для трансфєкції з ліпофєктином (Life Technologies, Ontario, Canada). Після 6 годин інкубації при 37°C середовище для трансфєкції видаляли та додавали 2 мл середовища DMEM. Клітини додатково культивували протягом 48 годин та потім переносили на чашки Петрі діаметром 10 см і культивували їх в DMEM, яке містить 700 мкг/мл G-418 для того, щоб інгібувати ріст нетрансфєкованих клітин. Середовище, яке містить G-418, міняли кожні два дні до появи колоній стійких клітин. Позитивні клони відбирали, використовуючи метод PCR. Клітини HEK 293, трансфєковані hAR, розмножували та заморожували для подальшого використання для визначення зв'язування.

Одержання препарату цитозолу клітин HEK-293, які експресують hAR: Ранком у день визначення зв'язування осад клітин HEK-293 hAR розморожували та суспендували у буфері А (25 mM Tris-HCl, 1,5 mM динатрієвої солі EDTA, 10 mM α-монотіогліцерол, 10% гліцерол і 10 mM молібдат натрію, pH 7,4; 625000 клітин/0,1 мл). Суспензію клітин обробляли ультразвуком три рази по 30 сек. (із перервами для охолодження) і потім центрифугували при $105000 \times g$ протягом 90 хв.

2. Вимірювання рецептора андрогенів

Зв'язування андрогенів вимірювали, використовуючи визначення з гідроксилапатитом (НАР). Коротко, солубілізований в етанолі радіоактивний стероїд [³H]R1881 розбавляли буфером В (10 mM Tris-HCl, 1,5 mM динатрієвої солі EDTA, 10 mM α-монотіогліцерол, pH 7,4). Потім аліквоти препарату цитозоля клітин (0,1 мл) інкубували з 5 nM [³H]R1881 (0,1 мл, ~ 100000 расп./хв.) у присутності або за відсутності зазначених концентрацій немічених сполук (0,1 мл, приготовлені в буфері В, який містить 30% етанолу) протягом 16-18 годин при 0-4°C. Триамцінолон ацетонід (ТАС; 100 nM) додавали для маскування рецепторів прогестерона. Стероїди, які не зв'язалися, відокремлювали за допомогою інкубації протягом 40 хв. при 0-4°C з 0,3 мл НАР, приготовленому в буфері Р (50 mM Tris-HCl, 10 mM KH₂PO₄, pH 7,4). Після інкубації з НАР і центрифугування протягом 10 хв. при $1000 \times g$ осад 3 рази промивали 1 мл буфера Р. Після цього радіоактивність екстрагували з осаду за допомогою інкубації з 1 мл етанолу за кімнатної температури протягом 60 хв. Після центрифугування супернатант зливали в сцинтиляційний флакон і осад знову екстрагували етанолом. Після додавання сцинтиляційної рідини вимірювали радіоактивність у рідинному сцинтиляційному лічильнику.

3. Розрахунки та статистичний аналіз

Значення IC₅₀ антиандрогенів розраховували відповідно до регресії за методом найменших квадратів, як описано Rodbard, Endocrinology. Статистичну вірогідність розраховували відповідно до багатофакторного тесту Крамера (Kramer multiple-range test). Відносна спорідненість зв'язування (Relative Binding Affinity, RBA) антиандрогену у відсотках відносно R1881 розраховували за формулою:

$$\% \text{ RBA} = 100 \times \text{IC}_{50} \text{ R1881} / \text{IC}_{50} \text{ (сполука)}$$

С Системна антиандрогенна/андрогенна активність (статевонезрілі самці пацюків)

1. Тварини

Статевонезрілі самці пацюків (Crl: CD (SD) Br) у віці від 22 до 24 днів були отримані від Charles-River, Inc. (St-Constant, Quebec, Canada) і утримувалися в пластикових контейнерах до 5 штук на контейнер при температурі (23 ± 1°C) і освітленості (12 годинний світловий день, світло вмикали о 7 годині 15 хв.) у контрольованих умовах. Пацюки одержували стандартний комбікорм і воду в поїлках ad libitum. Наступного дня після одержання, тварини були орхідектовані (кастровані) (CX) з використанням ізофлуранової анестезії через мошонку та розсаджені випадковим чином групами по 5 особин. Для вимірювання антиандрогенної активності один силіконовий імплантат із дигідротестостероном (DHT, довжина імплантату 1 см) вшивався підшкірно на спинну сторону тварини під час орхідектомії. Одна група з 5 тварин використовувалася тільки як CX контроль (імплантат із DHT не вшивався).

2. Обробки

Для оцінки антиандрогенної активності досліджувані сполуки вводили підшкірно або перорально один раз на день при використанні дози 0,5 мг/тварину для визначення антиандрогенної активності або 0,2 мг/тварину для визначення андрогенної активності протягом

7 днів (SD від 1 до 7). Сполуки були солюбілізовані (коли це було можливим) у диметилсульфоксиді (DMSO, кінцева концентрація 10%) і вводилися у вигляді суспензії в 0,4% метилцелюлозі. Пацюки у контрольних групах CX та CX + DHT одержували протягом 7 днів тільки один носій. Одна група тварин одержувала антиандроген флутамід (Flutamide) для порівняння. Тварин забивали переломом шийних хребців із використанням ізофлуранової анестезії на 8-ий ранок після кастрації. Черевна простата та сім'яники швидко вирізалися та зважувалися.

3. Розрахунки та статистичний аналіз

Для оцінки антиандрогенної активності, відсоток інгібування (% інгіб.) розраховується за наступною формулою:

$$\% \text{ Інгіб.} = 100 - [W (\text{сполука}) - W (\text{контроль}) / W (\text{DHT}) - W (\text{контроль})] \times 100.$$

Для оцінки андрогенної активності, відсоток стимуляції розраховується за наступною формулою:

$$\% \text{ стимуляції} = [W (\text{сполука}) - W (\text{контроль}) / W (\text{DHT}) - W (\text{контроль})] \times 100.$$

W є вагою простати, сім'яника або м'яза levator ani.

D Вимірювання місцевої антиандрогенної активності in vivo

Антиандрогенна активність сполук при місцевому застосуванні була визначена з використанням моделі вушних сальних залоз самців хом'ячка.

1. Тварини

Самці золотистих сірійських хом'ячків (SYR) вагою 110-120 г були надані Harlan Sprague-Dawley (Madison, USA) і утримувалися по 2 штуки у пластикових контейнерах при температурі ($22 \pm 3^\circ\text{C}$ і освітленості (12 годинний світловий день, світло вмикали о 7 годині 15 хв.) у контрольованих умовах. Хом'ячки одержували комбікорм для гризунів Certified Rodent Diet 5002 (гранули) і мали доступ до поїлок із водою ad libitum. Тварини акліматизувалися протягом, щонайменше, п'яти днів до початку досліджень. Тварини були розділені випадковим чином на групи по 8 штук. Одна група хом'ячків була кастрована з використанням ізофлуранової анестезії в день початку експерименту (SDI) і використовувалася як контрольна група.

2. Обробки

Для оцінки антиандрогенної активності досліджувані сполуки наносилися місцево на внутрішню частину лівого вуха один раз на день протягом 14 днів. Десять мкл розчину ацетон:етанол:пропіленгліколь (1:1:2; за об'ємом), який містить 0,1, 0,3 або 1,0 мг/мл досліджуваної сполуки, акуратно наносили на ділянку між двома хрящовими гребенями на вентральній поверхні лівої вушної раковини. Для тварин із кастрованою та інтактною контрольних груп наносили тільки 10 мкл розчинника на ліве вухо. На праве вухо розчин не наносили.

3. Посмертні дослідження та вимірювання

На 15 день дослідження хом'ячки забивались переломуванням шийних хребців із використанням ізофлуранової анестезії. Ліве та праве вухо, з'єднані шкірою голови, збирали, фіксували розпластаними на папері та занурювали в 10% нейтральний розчин формаліну. Із розпластаних фіксованих вушних раковин вирізали кружки діаметром 6 мм у ділянках, на яких наносилися розчини. Такі зразки одержували з кожного вуха. За допомогою леза скальпеля, ці 6 мм кружки розрізали навпіл між двома хрящовими гребенями. Обидві рівні половинки кожного кружка заливали в парафін. Після обробки тканини, обидві половинки розташовували вертикально та паралельно одна до одної таким чином, плоскою 6 міліметровою ділянкою назовні. З кожного парафінового блоку готували один зріз (товщиною 5 мкм) і поміщали на предметне скло. Таким чином, кожний препарат містив два довгих зрізи довжиною 6 мм. Зрізи офарблювали гематоксиліном і еозином.

4. Аналіз площі сальних залоз

З використанням відеокамери та 5-кратного об'єктива світлового мікроскопа були отримані зображення, довжина яких у полі зору становила 0,953 мм. Коли перший зріз довжиною 6 мм аналізувався зліва направо, перше та друге зображення відкидалися, а третє та четверте зображення фіксувалися для наступного аналізу зображень. Кожне поле мало довжину 0,953 мм. За допомогою комп'ютерної мишки відзначалися сальні залози у всьому полі зору (0, 953 мм). Також фіксувалася площа по всій довжині поля зору та висота між гранулярним шаром (stratum granulosum) і верхнім краєм хряща.

Загальна площа сальних залоз (мкм^2) у кожному дослідженому полі зору була розрахована за допомогою Image Analyser. Була також визначена загальна площа по всій довжині в 0,953 мм і висота між гранулярним шаром і хрящем. Крім того, був розрахований відсоток площі, зайнятий сальними залозами. Таким чином, для кожного вуха було отримано два зрізи та було проаналізовано по два поля зору для кожного зрізу. З даних цих чотирьох вимірювань були розраховані середнє значення та стандартна помилка середнього значення з використанням

Image Analyser. Отримані дані виражали в $\mu\text{м}^2$ загальної площі сальних залоз у полі зору та також у відсотках площі, зайнятий сальними залозами в тканині.

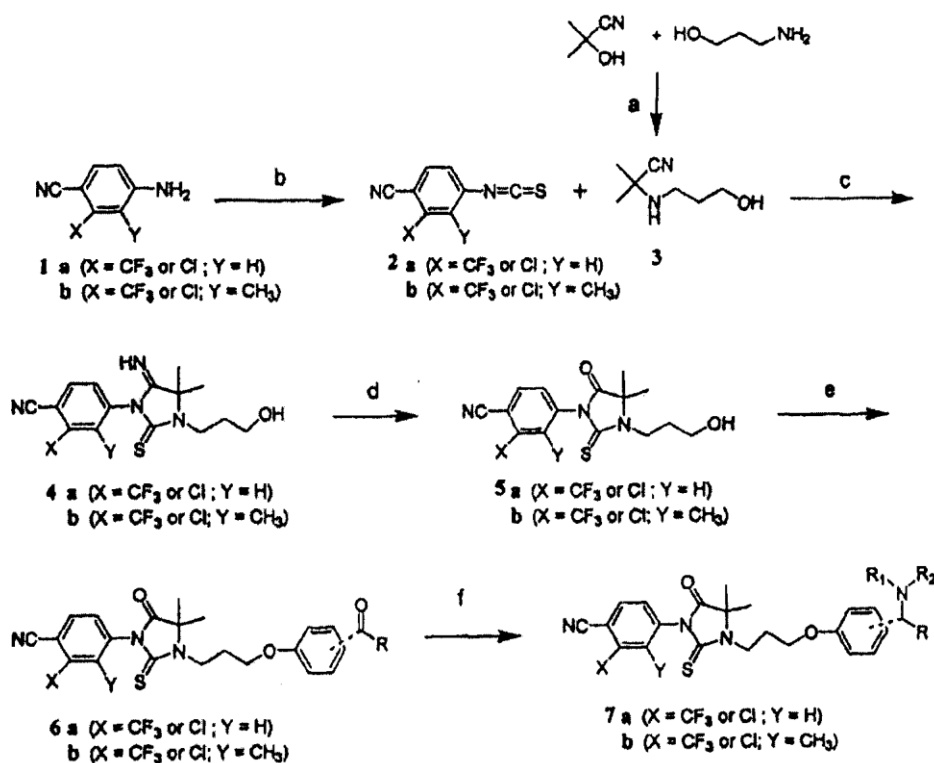
Нижче обговорюються деякі не обмежуючі приклади кращих активних сполук разом із кращими способами синтезу.

5 Приклади синтезу кращих інгібіторів

Протонні ЯМР спектри були записані на приладі Bruker AC-F 300 або на приладі Bruker Avance 400 Мгц. Використані наступні скорочення: s, singlet (синглет); d, doublet (дуплет); dd, doublet of doublet (дуплет дуплетів); t, triplet (триплет); q, quadruplet (квадруплет); i m, multiplet (мультиплет). Хімічні зсуви (5) реєстрували відносно хлороформу (7,26 год./млн для ^1H і 77,00 год./млн для ^{13}C) або ацетону (2,01 год./млн для ^1H) і виражали в год./млн. Тонкошарову хроматографію (TLC) проводили на пластинках 0,25 мм Kieselgel 60F254 (E. Merck, Darmstadt, FRG). Для флаш-хроматографії використовували Merck-Kieselgel 60 (230-400 меш. A.S.T.M.). Якщо не відзначено інакше, вихідний матеріал і реагент були куплені та використовувалися в незміненому вигляді або були очищені із застосуванням стандартних методів. Всі розчинники і очищені та висушені реагенти зберігали під аргеном. Реакції в безводних умовах проводили в інертній атмосфері, прилади збирали та охолоджували під аргеном. Органічні розчини сушили над сульфатом магнію, випаровували на роторному випаровувачі та за зниженого тиску. Вихідні матеріали та реагенти були отримані від Aldrich Chemical Company, Inc. (Milwaukee, Wisconsin).

Одержання похідних тіогідантоїнів (таблиця 1 і таблиця 3)

Схема 1



Реагенти та умови: (a) придатна температура - від 0°C до кімнатної температури, (b) CSCI₂, H₂O, кімнатна температура; (c) TEA, THF, зі зворотним холодильником; (d) 2 M водної HCl, MeOH, зі зворотним холодильником; (e) фенол-CO-R, DIAD, PPh₃, THF; (f) NR₁R₂, NaBH₃CN, AcOH, ACN або EtOH.

5-аміно-2-ціанобензотрифторид (1a): комерційно доступний (Matrix Scientific)

3-хлор-4-ціан-2-метиланілін (1b): синтезований як описано в WO 03/096980 A2

4-ізотіоціанат-2-трифторметилбензонітрил (2a): До розчину тіофосгену (203 мг, 1,8 ммоль) у демінералізованій воді (3,0 мл) був доданий 5-аміно-2-ціанобензотрифторид (1a) (300 мг, 1,6 ммоль) невеликими порціями та реакційну суміш перемішували за кімнатної температури протягом 1 години. Отриманий розчин розводили водою (50 мл), екстрагували хлороформом (3 × 20 мл) і потім фільтрували крізь шар вати (ватну пробку). Отриманий розчин випаровували за зниженого тиску для одержання неочищеної блідо-коричневої твердої речовини (334 мг, 90%),

яка була безпосередньо використана для наступної стадії.

2-(3-гідроксипропіламіно)-2-метилпропріонітрил (3): До чистого розчину ціаногідрину ацетону (930 мг, 10,9 ммоль) при 0°C повільно додавали 3-аміно-1-пропанол (861 мг, 11,5 ммоль). Отриманий розчин перемішували за кімнатної температури протягом 3 годин та потім випаровували за зниженого тиску для одержання бажаної сполуки 3 (1,1 г, 71%), яку безпосередньо без подальшого очищення використовували для наступної стадії.

4-[4,4-диметил-3-(3-гідроксипропіл)-5-аміно-2-тіоксо-1-імідазолідиніл]-2-трифторметил-бензонітрил (4a): До розчину сполуки 2a (500 мг, 2,2 ммоль) у безводному THF (20 мл) під аргоном були додані триетиламін (22 мг, 0,22 ммоль) і 2-пропіламіно-2-ціан-пропан (3) (328 мг, 2,3 ммоль). Потім розчин перемішували зі зворотним холодильником протягом 1 години. Отриманий розчин випаровували досуха та очищували методом флаш-хроматографії, використовуючи суміш дихлорметан/ацетон (8:2) як елюент для одержання 627 мг (77%) бажаної сполуки 4a.

4-[4,4-диметил-3-(3-гідроксипропіл)-5-оксо-2-тіоксо-1-імідазолідиніл]-2-трифторметил-бензонітрил (5a): До розчину сполуки 4a (627 мг, 1,7 ммоль) у метанолі (27 мл) був доданий 2N водний HCl (5,2 мл). Розчин витримували зі зворотним холодильником протягом 90 хв. і потім виливали в розчин води з льодом. Розчин екстрагували етилацетатом (3 × 30 мл), промивали сольовим розчином, і сушили над сульфатом магнію для одержання 428 мг (68%) бажаної сполуки 5a. ¹H ЯМР (400 МГц, Ацетон-d₆) δ: 1,65 (s, 6H), 3,67 (q, 2H, J = 5,7 Гц), 3,75 (t, 1H, J = 5,01 Гц), 3,90 (m, 2H), 8,03 (d, 1H, J = 6,4 Гц), 8,18 (s, 1H), 8,26 (d, 1H, J = 8,26 Гц).

Загальний спосіб синтезу сполук 6a:

Звичайно до перемішаного розчину сполуки 5a (0,40 ммоль), трифенілфосфіну (0,80 ммоль) і придатного фенолу (0,80 ммоль) у безводному THF (0,05 M) при 0°C повільно додавали діізопропілазодикарбоксилат (DIAD) (0,80 ммоль) протягом 10 хв. Розчин перемішували при 0°C протягом 1 години, витримували до підвищення температури розчину до кімнатної температури та потім додатково перемішували протягом 3 годин. Отриманий розчин розводили етилацетатом (60 мл), промивали 10% розчином NaOH (100 мл) і висушували над сульфатом натрію. Очищення отриманої неочищеної сполуки методом флаш-хроматографії з використанням суміші CH₂Cl₂/ацетон (95:5) давало сполуки із загальною структурою 6a із виходом від помірного до високого (від 30 до 70%).

4-{4,4-диметил-5-оксо-3-[3-(3-пропіонілфенокси)-пропіл]-2-тіоксоімідазолідин-1-іл}-2-трифторметилбензонітрил (ЕМ-7113) : ¹H ЯМР (400 МГц, Ацетон-d₆) δ: 1,15 (t, 3H, J = 7,20 Гц), 1,68 (s, 6H), 2,07 (m, 2H), 3,06 (q, 2H, J = 7,20 Гц), 4,05 (m, 2H), 4,24 (t, 2H, 6,13 Гц), 7,22 (m, 1H), 7,45 (t, 1H, J = 7,92 Гц), 7,53 (s, 1H), 7,61 (d, 1H, 7,69 Гц), 8,03 (dd, 1H, J₁ = 6,45; J₂ = 1,81 Гц), 8,17 (s, 1H), 8,26 (d, 1H, J = 8,27 Гц).

Загальний спосіб синтезу сполук 7a:

Звичайно до розчину сполуки 6a (0,15 ммоль) у безводному ацетонітрилі (1 мл) додавали придатний амін (0,60 ммоль), ціанборгідрид натрію (0,23 ммоль) і оцтову кислоту (0,75 ммоль). Потім розчин перемішували в інтервалі від 4 до 12 годин під аргоном за кімнатної температури. Отриманий розчин розводили етилацетатом (15 мл) і послідовно промивали 10% водним бікарбонатом натрію та сольовим розчином. Органічну фазу сушили над сульфатом натрію та випаровували за зниженого тиску для одержання неочищеного аміну. Неочищену сполуку потім очищували методом флаш-хроматографії використовуючи як елюент етилацетат або ацетон для одержання сполук із загальною структурою 7 із виходами в межах від 35 до 60%. Примітка: Тіогідантоїни (1b-7b) одержували за тим же шляхом синтезу, який був використаний для сполук (1a-7a).

4-(3-{3-[4-ізопропіламіно-метил]-фенокси}-пропіл)-4,4-диметил-5-оксо-2-тіоксоімідазолідин-1-іл)-2-трифторметил-бензонітрил (ЕМ-7105): ¹H ЯМР (400 МГц, Ацетон-d₆) δ: 1,04 (d, 6H, J = 6,22 Гц), 1,67 (s, 6H), 2,36 (m, 2H), 2,78 (m, 1H), 3,70 (s, 2H), 4,02 (m, 2H), 4,13 (t, 2H, J = 6,16 Гц), 6,91 (d, 2H, J = 4,7 Гц), 7,28 (d, 2H, J = 8,6 Гц), 8,03 (dd, 1H, J₁ = 6,46 Гц, J₂ = 1,80 Гц), 8,18 (s, 1H), 8,26 (d, 1H, J = 8,25 Гц).

4-(3-{3-[4-етиламінометил]-фенокси}-пропіл)-4,4-диметил-5-оксо-2-тіоксоімідазолідин-1-іл)-2-трифторметилбензонітрил (ЕМ-7148) : ¹H ЯМР (400 МГц, ацетон-d₆) δ: 1,07 (t, 3H, J = 7,12 Гц), 1,67 (s, 6H), 2,36 (m, 2H), 2,60 (m, 2H), 3,70 (s, 2H), 4,02 (m, 2H), 4,13 (t, 2H, J = 6,17 Гц), 6,91 (d, 2H, J = 4,90 Гц), 7,27 (d, 2H, J = 8,61 Гц), 8,03 (dd, 1H, J₁ = 6,53 Гц, J₂ = 1,73 Гц), 8,18 (s, 1H), 8,26 (d, 1H, J = 7,95 Гц).

4-(3-{3-[4-диметиламінометил]-фенокси}-пропіл)-4,4-диметил-5-оксо-2-тіоксоімідазолідин-1-іл)-2-трифторметилбензонітрил (ЕМ-7192): ¹H ЯМР (400 МГц, Ацетон-d₆) δ: 1,67 (s, 6H), 2,16 (s, 6H), 2,36 (m, 2H), 3,32 (s, 2H), 4,02 (m, 2H), 4,14 (t, 2H, J = 6,16 Гц), 6,92 (d, 2H, J = 4,7 Гц), 7,23 (d, 2H, J = 8,6 Гц), 8,03 (dd, 1H, J₁ = 6,47 Гц, J₂ = 1,77 Гц), 8,18 (d, 1H, J = 1,71 Гц), 8,26 (d, 1H,

8,27 Гц).

2-хлор-4-(3-(3-(4-ізопропіламіно-метил)-фенокси)-пропіл)-4,4-диметил-5-оксо-2-тіоксоімідазолідин-1-іл)-2-трифторметил-бензонітрil (ЕМ-7198): ^1H ЯМР (400 МГц, Ацетон- d_6) δ : 1,04 (d, 6H, J = 6,22 Гц), 1,67 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,36 (m, 2H), 2,78 (m, 1H), 3,70 (s, 2H), 4,00, (m, 2H), 4,13 (t, 2H, J = 6,17 Гц), 6,90 (d, 2H, J = 8,60 Гц), 7,27 (d, 2H, J = 8,60 Гц), 7,55 (d, 1H, J = 8,27 Гц), 7,90 (d, 1H, J = 8,27 Гц).

4-(4,4-диметил-5-оксо-3-[3-(4-піролідин-1-ілметил-фенокси)]-2-тіоксоімідазолідин-1-іл)-2-трифтор-бензонітрil (ЕМ-7232): ^1H ЯМР (400 МГц, Ацетон- d_6) δ : 1,66 (s, 6H), 1,73 (m, 4H), 2,36 (m, 2H), 2,44 (широкий s, 4H), 3,53 (s, 2H), 4,01 (m, 2H), 4,14 (t, 2H, J = 6,16 Гц), 6,90 (d, 2H, J = 8,63 Гц), 7,26 (d, 2H, J = 8,56 Гц), 8,03 (dd, 1H, J_1 = 6,58 Гц, J_2 = 1,70 Гц), 8,18 (d, 1H, J = 1,72 Гц), 8,26 (d, 1H, 8,27 Гц).

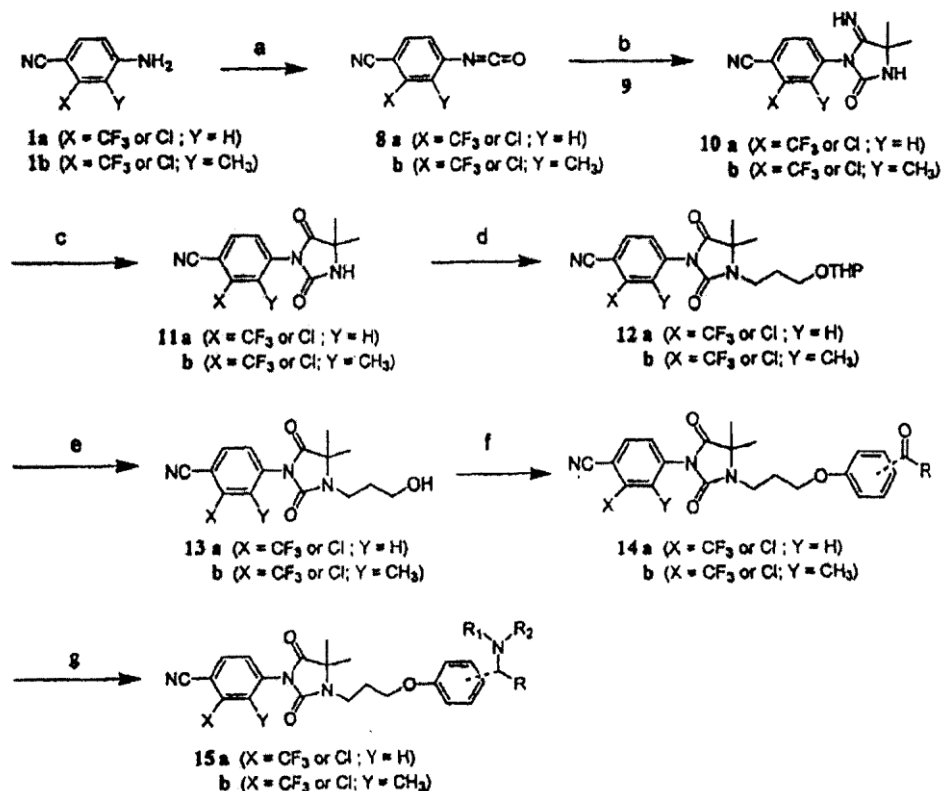
4-[3-(3-(4-[(ізопропілметиламіно)метил]-фенокси)-пропіл)-4,4-диметил-5-оксо-2-тіоксоімідазолідин-1-іл)-2-трифторметил-бензонітрil (ЕМ-7233): ^1H ЯМР (400 МГц, Ацетон- d_6) δ : 1,04 (d, 6H, J = 6,60 Гц), 1,67 (s, 6H), 2,09 (s, 3H), 2,36 (m, 2H), 2,88 (m, 1H), 3,47 (s, 2H), 4,02 (m, 2H), 4,13 (t, 2H, J = 6,16 Гц), 6,91 (d, 2H, J = 8,60 Гц), 7,26 (d, 2H, J = 8,57 Гц), 8,03 (dd, 1H, J_1 = 6,64 Гц; J_2 = 1,63 Гц), 8,17 (s, 1H), 8,26 (d, 1H, J = 8,27 Гц).

4-(3-(3-(4-(1-ізопропіламіноетил)-фенокси)-пропіл)-4,4-диметил-5-оксо-2-тіоксоімідазолідин-1-іл)-2-трифторметил-бензонітрil (ЕМ-7234): ^1H ЯМР (400 МГц, Ацетон- d_6) δ : 0,99 (m, 6H), 1,26 (d, 3H, J = 6,60 Гц), 1,67 (s, 6H), 2,37 (m, 2H), 2,61 (m, 1H), 3,90 (m, 1H), 4,02 (m, 2H), 4,14 (t, 2H, J = 6,17 Гц), 6,92 (d, 2H, J = 8,60 Гц), 7,30 (d, 2H, J = 8,59 Гц), 8,03 (dd, 1H, J_1 = 6,57 Гц; J_2 = 1,60 Гц), 8,17 (s, 1H), 8,26 (d, 1H, J = 8,24 Гц).

4-(3-(3-(4-(1-метилсульфоніл)-фенокси)-пропіл)-4,4-диметил-5-оксо-2-тіоксоімідазолідин-1-іл)-2-хлор-3-метил-бензонітрil (ЕМ-8260): ^1H ЯМР (400 МГц, Ацетон- d_6) δ : 1,67 (d, 6H, J = 3,7 Гц), 2,26 (s, 3H), 2,43 (m, 2H), 3,07 (s, 3H), 4,04 (m, 2H), 4,30 (t, 2H, J = 6,17 Гц), 7,19 (d, 2H, J = 8,92 Гц), 7,53 (d, 2H, J = 8,32 Гц), 7,88 (m, 3H).

Одержання похідних гідантоїнів (таблиця 1)

Схема 2



Реагенти та умови: (а) фосген/толуол, толуол, зі зворотним холодильником; (b) 9, TEA, 1,2 дихлоретан, від 0°C до кімнатної температури; (c) 6N HCl, зі зворотним холодильником; (d) NaOH, 3-OTHP, DMF, 50 °C; (e) p-TSA, MeOH;

(f) Фенол-R, PPh₃, DEAD, THF, від 0°C до кімнатної температури; (g) NR₁R₂, NaBH₃CN, AcOH, ACN або EtOH. 4-ізоціанато-2-трифторметилбензонітрil (8a)

До розчину 5-аміно-2-ціанобензотрифториду (1а) (2,0 г, 10,7 ммоль) в етилацетаті (6 мл) при 0°C, під аргоном, краплями додавали 2,0 М розчин фосгену в толуолі (6,5 мл, 12,9 ммоль). Розчин перемішували протягом 30 хв. при 0°C і залишали для підвищення температури розчину до кімнатної. Потім до етилацетату додавали толуол (3 мл) і отриманий розчин витримували зі зворотним холодильником протягом 3 годин в апарату Діна-Старка (Dean-Stark apparatus), оснащеному уловлювачем для HCl (твердий NaOH). Перші 6 мл дистильованого розчинника видаляли та заміняли толуолом (6 мл). Потім розчин фільтрували та випаровували для одержання сполуки 8а (1,6 г) у вигляді жовтого гарячого олії, яку безпосередньо використовували для наступної стадії. IR: 2268 (сильний), 2232 (слабкий) cm^{-1} .

2-аміно-2-метил-проприонітрил (9)

До перемішаного розчину водного аміаку (25%) (120 мл, 0,85 моль), NaCN (15,34 г, 0,31 моль) і хлориду амонію (19,75 г, 0,37 моль) краплями додавали ацетон (14,52 г, 0,25 моль) за кімнатної температури. Розчин перемішували протягом 3 днів за кімнатної температури. Отриманий розчин екстрагували дихлорметаном (3 × 50 мл) і фільтрували крізь ватний фільтр. Сульфат натрію додавали до об'єднаної органічної фази та перемішували протягом 3 годин. На закінчення розчин фільтрували та випаровували за зниженого тиску для одержання бажаної сполуки 9 (7,80 г, 45 %). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 1,48 (s, 6H), 1,64 (широкий s, 2H).

4-(4,4-диметил-5-іміно-2-оксо-1-імідазолідиніл)-2-трифторметилбензонітрил (10а)

До розчину сполуки 9 (641 мг, 7,62 ммоль) і триетиламіну (168 мг, 1,66 ммоль) в 1,2 дихлоретані (8,4 мл) при 0°C під аргоном краплями додавали розчин ізоціанату 8а (1,54 г, 7,28 ммоль) в 1,2 дихлоретані (3,5 мл). Розчин перемішували при 0°C протягом 35 хв. і потім крижану баню видаляли та перемішували розчин за кімнатної температури ще протягом 30 хв. Потім розчин випаровували досуха та очищували за допомогою флаш-хроматографії, використовуючи як елюент суміш EtOAc/гексан (6:4) для одержання чистої сполуки 10а (1,02 г, 47%). ^1H ЯМР (300 МГц, Ацетон- d_6) δ : 1,54 (m, 6H), 7,45 (широкий s, 1H), 8,12 (d, 1H, $J = 8,46$ Гц), 8,29 (dd, 1H, $J_1 = 6,90$ Гц, $J_2 = 1,61$ Гц), 8,46 (s, 1H), 8,51 (s, 1H).

4-(4,4-диметил-2,5-діоксо-1-імідазолідиніл)-2-трифторметилбензонітрил (11а)

Суспензію сполуки 10а в 6N HCl (25 мл) витримували зі зворотним холодильником протягом 35 хв. Охолоджений розчин виливали в розчин 10% бікарбонату та екстрагували, використовуючи етилацетат (3 × 25 мл). Органічний шар промивали сольовим розчином, і на завершення сушили над сульфатом магнію для одержання бажаної сполуки 11а (950 мг, 95%), яку в такому вигляді використовували в наступній стадії. ^1H ЯМР (300 МГц, Ацетон- d_6) δ : 1,54 (s, 6H), 7,81 (широкий s, 1H), 8,17 (m, 2H), 8,26 (s, 1H).

4-[4,4-диметил-2,5-діоксо-3-[3-(тетрагідрофуран-2-илокси)-пропіл]-імідазолидин-1-іл]-2-трифторметилбензонітрил (12а):

До розчину сполуки 11а (950 мг, 3,20 ммоль) у безводному DMF (10 мл) під аргоном за кімнатної температури обережно додавали гідрид натрію (60% суспензія в олії) (140 мг, 3,50 ммоль). Розчин перемішували протягом 30 хв. і додавали краплями 2-(3-хлорпропокси)-тетрагідро-2H-піран (656 мг, 3,66 ммоль). На завершення додавали йодид натрію (480 мг, 3,20 ммоль) і нагрівали розчин при 50°C протягом 36 годин. Отриманий розчин розводили діетиловим ефіром (75 мл), промивали послідовно 10% фосфатом калію та сольовим розчином, і на завершення сушили із сульфатом магнію. Неочищену сполуку очищали за допомогою флаш-хроматографії, використовуючи як елюент суміш EtOAc/гексану (3:7) для одержання чистої сполуки 12а (1,03 г, 73%). ^1H ЯМР (300 МГц, Ацетон- d_6) δ : 1,51 (m, 4H), 1,57 (s, 6H), 1,6-1,9 (m, 2H), 2,04 (m, 2H), 3,50 (m, 4H), 3,80 (m, 2H), 4,59 (t, 1H, $J = 3,42$ Гц), 8,18 (m, 2H), 8,27 (s, 1H).

4-[3-(3-гідроксипропіл)-4,4-диметил-2,5-діоксоімідазолідин-1-іл]-2-трифторметилбензонітрил (13а):

До розчину сполуки 12а (1,03 г, 2,33 ммоль) у метанолі (10 мл) за кімнатної температури додавали p-TSA (88 мг, 0,46 ммоль). Розчин перемішували протягом 3 годин за кімнатної температури. Реакційну суміш потім розводили етилацетатом (50 мл), промивали послідовно 10% бікарбонатом і сольовим розчином і на завершення сушили над сульфатом магнію для одержання сполуки 13а (786 мг, 95%), яку прямо використовували як таку на наступній стадії. ^1H ЯМР (300 МГц, Ацетон- d_6) δ : 1,57 (s, 6H), 1,92 (m, 2H), 3,54, (t, 2H, $J = 7,38$ Гц), 3,51-3,63 (m, 2H), 8,18 (m, 2H), 8,27 (s, 1H).

Загальний спосіб синтезу сполук 14а:

Звичайно до перемішаного розчину спирту 13а (0,70 ммоль), трифенілфосфіну (1,50 ммоль) і придатного фенолу (1,40 ммоль) у безводному THF (0,05 М) при 0°C повільно додавали діетилазодикарбоксилат (DEAD) (1,40 ммоль) протягом 10 хв. Розчин перемішували при 0°C протягом 1 години, витримували до підвищення температури розчину до кімнатної та

перемішували додатково протягом 3 годин. Отриманий розчин розводили етилацетатом (120 мл), промивали розчином 10% NaOH (200 мл) і сушили над сульфатом натрію. Очищення отриманої неочищеної сполуки методом флеш-хроматографії з використанням як елюента суміші CH_2Cl_2 /ацетон (99:1) давало сполуки із загальною структурою 14a із виходами від

5 помірному до високого (від 45 до 70%).

Загальний спосіб синтезу сполук 15a:

Звичайно до розчину сполуки 14a (0,11 ммоль) у безводному ацетонітрилі (2,5 мл) додавали придатний амін (0,45 ммоль), ціаноборгідрид натрію (0,17 ммоль) та оцтову кислоту (0,55 ммоль). Потім розчин перемішували протягом від 4 до 12 годин під аргоном за кімнатної

10

температури. Отриманий розчин розводили етилацетатом (15 мл) і послідовно промивали 10% водним бікарбонатом натрію та сольовим розчином. Органічну фазу сушили над сульфатом натрію та випаровували за зниженого тиску. Потім неочищену сполуку очищали методом флеш-хроматографії використовуючи як елюент етилацетат та ацетон для одержання сполук із загальною структурою 15a із високим виходом (60-70%).

15

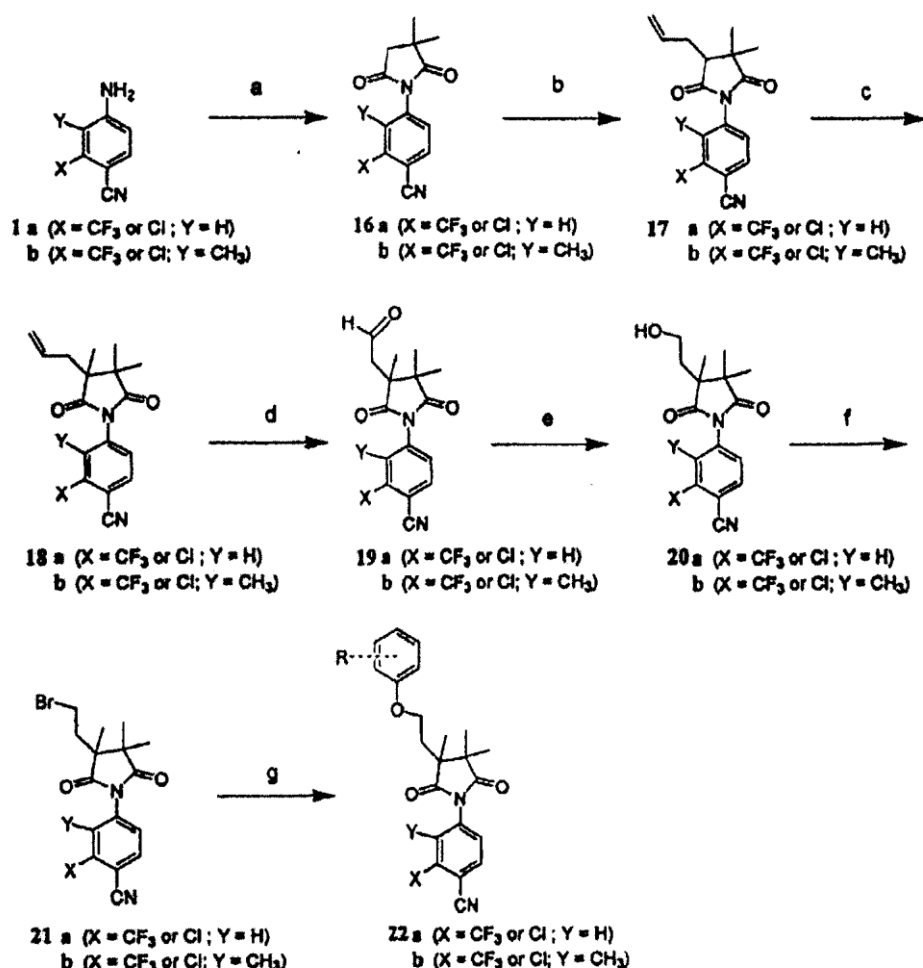
4-{3-[3-(4-диметиламінометилфенокси)-пропіл]-4,4-диметил-2,5-діоксоімідазолідин-1-іл}-2-трифторметилбензонітрил (EM-7334): ^1H ЯМР (400 МГц, Ацетон- d_6) δ : 1,57 (s, 6H), 2,14 (s, 6H), 2,23 (m, 2H), 3,31 (s, 2H), 3,64 (t, 2H, $J = 7,30$ Гц), 4,12 (t, 2H, $J = 6,07$ Гц), 6,88 (d, 2H, $J = 8,60$ Гц), 7,21 (d, 2H, $J = 8,55$ Гц), 8,16 (m, 2H), 8,27 (s, 1H).

20

Примітка: Похідні гідантоїнів типу 15b можуть бути отримані за допомогою тих же шляхів синтезу, які застосовувалися для сполук 15a.

Одержання похідних сукциніміду (таблиця 1)

Схема 3



25

Реагенти та умови: (a) 2,2 диметилбурштиновий ангідрид, 220°C ; (b) LiHMDS, алілбромід, THF, від -78°C до кімнатної температури; (c) LiHMDS, MeI, THF, від -78°C до кімнатної температури; (d) $\text{RuCl}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$, NaIO_4 , $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (6:1), кімнатна температура; (e) NaBH_4 , AcOH, кімнатна температура; (f) PPh_3 , CBr_4 , CH_2Cl_2 , від 0°C до кімнатної температури; (g) Phenol-R,

Cs_2CO_3 , DMF, 70°C.

4-(3,3-диметил-2,5-діоксо-1-піролідиніл)-2-трифторметил-бензонітрил (16a):

2,2 диметилбурштиновий ангідрид (2,0 г, 15,6 ммоль) та 4-аміно-2-трифторметил-бензонітрил 1a (2,91 г, 15,6 ммоль) нагрівали при 220°C протягом 2 годин. Отриману тверду речовину (4,59 г, 99 %) використовували безпосередньо в наступній стадії. ^1H ЯМР (400 МГц, Ацетон- d_6) δ : 1,44 (s, 6H), 2,84 (s, 2H), 7,97 (dd, 1H, $J_1 = 6,74$ Гц, $J_2 = 1,63$ Гц), 8,08 (s, 1H), 8,24 (d, 1H, $J = 8,32$ Гц).

4-[3,3,4-диметил-2,5-диоксо-4-(2-аліл)-1-піролідиніл]-2-трифторметилбензонітрил (17a) :

До розчину сполуки 16a (500 мг, 1,69 ммоль) у безводному THF (20 мл) під аргоном був доданий LiHMDS (1,90 мл, 1,94 ммоль) (1,0 М в THF) при -78°C. Розчин перемішували протягом 30 хв. і потім до нього краплями додавали алілбромід (245 мг, 2,03 ммоль). Отриманий розчин залишали для підвищення температури розчину до кімнатної, і перемішували додатково протягом 90 хв. Потім розчин розводили етилацетатом (75 мл), промивали послідовно водою та сольовим розчином, сушили над сульфатом магнію та на завершення випаровували. Очищення отриманого неочищеного продукту методом флеш-хроматографії з використанням як елюента суміші етилацетат/гексану (1:9) давало бажані сполуки 17a із помірними виходами (120 мг, 32%). ^1H ЯМР (400 МГц, Ацетон- d_6) δ : 1,38 (s, 3H), 1,43 (s, 3H), 2,45 (m, 1H), 2,80 (m, 1H), 3,06 (m, 1H), 5,12 (d, 1H, $J = 10,21$ Гц), 5,24 (d, 1H, $J = 17,15$ Гц), 6,05 (m, 1H), 7,98 (d, 1H, $J = 8,29$ Гц), 8,08 (s, 1H), 8,24 (d, 1H, $J = 8,33$ Гц).

4-[3,3,4-триметил-2,5-диоксо-4-(2-аліл)-1-піролідиніл]-2-трифторметилбензонітрил (18a):

До розчину сполуки 17a (100 мг, 0,296 ммоль) у безводному THF (5 мл) під аргоном додавали LiHMDS (0,31 мл, 0,326 ммоль) (1,0 М в THF) при -78°C. Розчин перемішували протягом 30 хв. і потім краплями додавали метилйодид (126 мг, 0,887 ммоль). Отриманий розчин залишали для підвищення температури розчину до кімнатної, і перемішували додатково протягом 60 хв. Потім розчин розводили етилацетатом (30 мл), послідовно промивали водою та сольовим розчином, сушили над сульфатом магнію та на завершення випаровували для одержання сполуки 18a (94 мг, 90 %), яку безпосередньо використовували на наступній стадії. ^1H ЯМР (400 МГц, Ацетон- d_6) δ : 1,30 (s, 3H), 1,34 (s, 3H), 1,38 (s, 3H), 2,51 (m, 2H), 5,17 (m, 2H), 5,89 (m, 1H), 7,98 (dd, 1H, $J_1 = 6,40$ Гц, $J_2 = 1,90$ Гц), 8,07 (s, 1H), 8,24 (d, 1H, $J = 8,39$ Гц).

4-[3,3,4-триметил-2,5-диоксо-4-(2-ацетальдегід)-1-піролідиніл]-2-трифторметилбензонітрил (19a):

До розчину сполуки 18a (94 мг, 0,267 ммоль) у суміші ацетонітрил/ H_2O (6:1) (5 мл) під аргоном додавали гідрат хлориду рутенію (III) (2 мг, 0,01 ммоль), і розчин перемішували протягом 5 хв. Після цього додавали маленькі порції періодату натрію (171 мг, 0,799 ммоль) і перемішували додатково протягом 2 годин за кімнатної температури. Отриманий розчин розводили етилацетатом (25 мл), промивали послідовно розчином бісульфіту натрію та сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію та на завершення випаровували за зниженого тиску. Очищення отриманого неочищеного продукту методом флеш-хроматографії з використанням як елюента суміші етилацетат/гексану (4:6) давало бажані сполуки 19a із помірними виходами (39 мг, 40%).

4-[3,3,4-триметил-2,5-диоксо-4-(2-гідроксиетил)-1-піролідиніл]-2-трифторметилбензонітрил (20a):

До розчину сполуки 19a (39 мг, 0,115 ммоль) в оцтовій кислоті (2 мл) за кімнатної температури додавали боргідрид натрію (8,5 мг, 0,230 ммоль) і потім розчин перемішували за кімнатної температури протягом 1 години. Отриманий розчин розводили етилацетатом (25 мл), промивали послідовно 10% бікарбонатом натрію та сольовим розчином, сушили над сульфатом магнію та на завершення випаровували за зниженого тиску для одержання неочищеної сполуки 20a, яку безпосередньо використовували на наступній стадії.

4-[3,3,4-триметил-2,5-диоксо-4-(2-бром-етил)-1-піролідиніл]-трифторметил-бензонітрил (21a):

До розчину сполуки 20a (33 мг, 0,097 ммоль) у безводному дихлорметані (2 мл) при 0°C під аргоном додавали трифенілфосфін (50 мг, 0,194 ммоль) і чотирибромистий вуглець (64 мг, 0,194 ммоль). Розчин залишали для підвищення температури розчину до кімнатної, і перемішували протягом 1 години. Отриманий розчин розводили дихлорметаном (25 мл) і фільтрували крізь ватний фільтр. Очищення отриманого неочищеного продукту флеш-хроматографією з використанням градієнта етилацетат/гексану (від 3:97 до 3:7) як елюента давало бажану сполуку 21a (15 мг, 40% для 2-х стадій). ^1H ЯМР (400 МГц, Ацетон- d_6) δ : 1,36 (s, 3H), 1,39 (s, 3H), 1,40 (s, 3H), 2,28 (m, 2H), 3,68 (m, 2H), 8,03 (dd, 1H, $J_1 = 6,57$ Гц, $J_2 = 1,84$ Гц), 8,14 (d, 1H, $J = 1,45$ Гц), 8,24 (d, 1H, $J = 8,40$ Гц).

Загальний спосіб синтезу сполуку 22a:

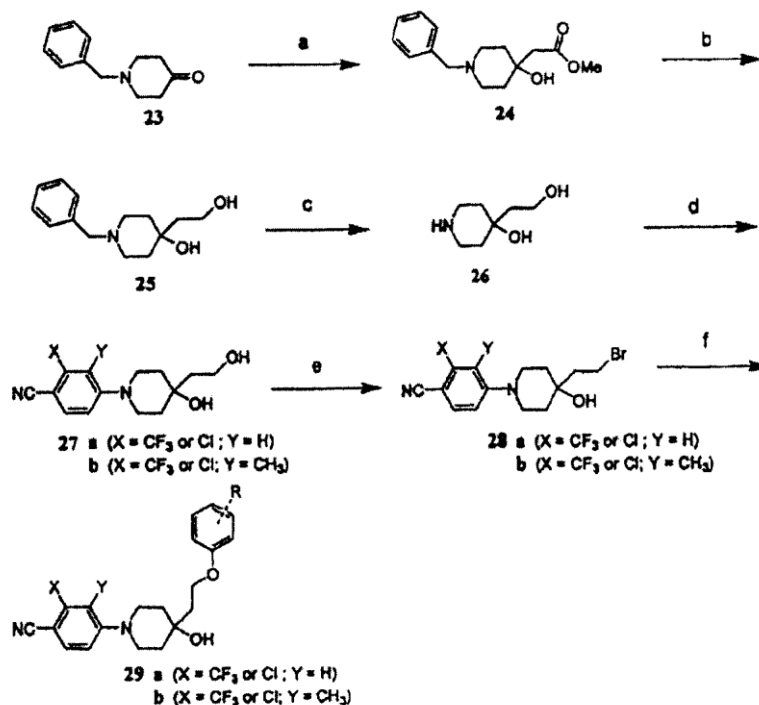
До розчину придатного фенолу (0,055 ммоль) у диметил-формаміді (1 мл) додавали карбонат цезію (0,055 ммоль). Розчин нагрівали при 70°C під аргонем і перемішували протягом 30 хв. перед додаванням сполуки 21a (0,037 ммоль). Отриманий розчин перемішували додатково протягом 60 хв. Потім розчин виливали у воду (20 мл), екстрагували діетиловим ефіром (3 × 10 мл), промивали сольовим розчином, сушили із сульфатом магнію та на завершення випаровували за зниженого тиску. Очищення отриманого неочищеного продукту флаш-хроматографією з використанням градієнта етилацетат/гексану (від 3:7 до 100:0 як елюента давало бажані сполуки 22a із помірними виходами (15-33%).

4-[3-(2-{3-[1-(1-етилпропіламіно)-бутил]-фенокси}-етил)-3,4,4-триметил-2,5-діокспіролідин-1-іл]-2-трифторметил-бензонітрil (ЕМ-6926): ¹H ЯМР (400 МГц, Ацетон-d₆) δ: 0,74-0,87 (m, 9H), 1,16-1,50 (m, 8H), 1,38 (s, 3H), 1,42 (s, 3H), 1,45 (s, 3H), 2,08-2,34 (m, 3H), 3,67 (t, 1H, J = 6,81 Гц), 4,22 (m, 2H), 6,71 (m, 1H), 6,89 (m, 2H), 7,18 (m, 1H), 7,96 (m, 1H), 8,07 (d, 1H, J = 1,67 Гц), 8,19 (m, 1H).

Примітка: Похідні сукциніміду типу 22b можуть бути отримані тим же шляхом синтезу, який застосовувався для синтезу сполук 22a.

Одержання похідних піперидину (таблиця 3)

Схема 4



Реагенти та умови: (a) BrCH₂CO₂Me, Zn/Cu, TMSCl, THF, кімнатна температура; (b) LiAlH₄, THF, 0°C; (c) Pci-OH/C (20%), MeOH, 60°C; (d) 4-фтор-2(трифторметил)бензонітрil або 2-хлор-4-фтор-бензонітрil, TEA, DMF, 80°C; (e) PPh₃, CBr₄, K₂CO₃, CH₂Cl₂, кімнатна температура; (f) Phenol-R, CS₂CO₃, DMF, 80°C.

Метиловий ефір (1-бензил-4-гідрокси-піперидин-4-іл)-оцтової кислоти (24): До свіжеприготовленого розчину метилового ефіру броміду метилцинку (4,43 г, 20,2 ммоль) в THF (16 мл) повільно додавали 4-піперидон (23, Aldrich) (2,10 г, 10,1 ммоль) за кімнатної температури. Потім розчин перемішували протягом ночі за кімнатної температури під аргонем. Отриманий розчин виливали у воду (100 мл) і екстрагували діетиловим ефіром (3 × 30 мл). Об'єднані органічні фази промивали розчином 0,2 N HCl і потім нейтралізували розчином 0,2 N NaOH. Органічну фазу на завершення промивали сольовим розчином, сушили із сульфатом магнію та випаровували за зниженого тиску. Очищення отриманої неочищеної сполуки флаш-хроматографією з використанням як елюента суміші етилацетат/гексану (7:3) давало бажану сполуку 24 (1,70 г, 60%). ¹H ЯМР (400 МГц, Ацетон-d₆) δ: 1,3-1,55 (m, 2H), 1,6-1,7 (m, 2H), 2,2-2,7 (m, 6H), 2,45-2,65 (m, 5H), 7,31 (m, 5H).

1-бензил-4-(2-гідрокси-етил)-піперидин-4-ол (25): До розчину сполуки 24 (1,70 г, 6,07 ммоль) у безводному THF (40 мл) при 0°C повільно додавали розчин гідриду літію-алюмінію (1,0 M

в THF) (12,1 мл, 12,1 ммоль). Потім розчин перемішували при 0 °C протягом 1 години, давали йому можливість нагрітися до кімнатної температури та перемішували додатково протягом 2 годин. Отриманий розчин виливали в холодний 10% розчин сульфату натрію (300 мл), екстрагували діетиловим ефіром (3 × 75 мл), промивали сольовим розчином і на завершення сушили над сульфатом магнію для одержання неочищеної сполуки 25 (1,32 г, 87%), яку безпосередньо було використано в наступній стадії. ¹H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ: 1,65 (m, 4H), 1,72 (t, 2H, J = 7,06 Гц), 2,45 (m, 2H), 2,62 (m, 2H), 3,56 (s, 2H), 3,76 (t, 2H, J = 7,06 Гц), 7,31 (m, 5H).

4-(2-гідрокси-етил)-піперидин-4-ол (26): До розчину сполуки 25 (1,32 г, 5,30 ммоль) у метанолі (10 мл) під аргоном додавали гідроокис паладію (20%) на активованому вугіллі (132 мг, 10% за вагою). Розчин очищували три рази воднем і перемішували в атмосфері водню при 60°C протягом 4 годин. Отриманий розчин потім фільтрували крізь целітний фільтр для одержання бажаної сполуки 26 (790 мг, 94%), яку було використано безпосередньо для наступної стадії.

4-[4-гідрокси-4-(2-гідрокси-етил)-піперидин-1-іл]-2-трифторметилбензонітрил (27a): До розчину сполуки 26 (517 мг, 3,25 ммоль) у безводному диметилформаміді (15 мл) під аргоном додавали триетиламін (1,32 г, 13,0 ммоль) та 4-фтор-2-трифторметилбензонітрил (1,80 г, 9,52 ммоль). Розчин перемішували при 80°C протягом 4 годин. Розчин охолоджували за кімнатної температури та виливали у воду (100 мл), екстрагували діетиловим ефіром (3 × 25 мл), промивали сольовим розчином і на завершення сушили над сульфатом магнію. Очищення отриманого неочищеного продукту флаш-хроматографією з використанням як елюента суміші етилацетат/гексану (7:3) давало бажану сполуку 27a (687 мг, 68%). ¹H ЯМР (400 МГц, Ацетон-d₆) δ: 1,74 (m, 6H), 3,45 (m, 2H), 3,85 (m, 4H), 7,24 (dd, 1H, J₁ = 6,4 Гц, J₂ = 2,5 Гц), 7,32 (d, 1H, J = 2,4 Гц), 7,72 (d, 1H, J = 8,8 Гц).

4-[4-(2-бром-етил)-4-гідроксипіперидин-1-іл]-2-трифторметилбензонітрил (28a): До розчину сполуки 27a (687 мг, 2,09 ммоль) у безводному дихлорметані (10 мл) при 0°C під аргоном додавали карбонат калію (1,16 г, 8,39 ммоль), трифенілфосфін (1,1 г, 4,19 ммоль) та чотирибромистий вуглець (1,39 г, 4,19 ммоль). Розчину давали можливість нагрітися до кімнатної температури та перемішували протягом 1 години. Отриманий розчин розводили дихлорметаном (50 мл) і фільтрували крізь ватний фільтр. Очищення отриманого неочищеного продукту флаш-хроматографією з використанням як елюента суміші етилацетат/гексану (2:8) давало бажану сполуку 28a (470 мг, 57%). ¹H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ: 1,72 (m, 4H), 2,11 (m, 2H), 3,37 (m, 2H), 3,54 (m, 2H), 3,77 (m, 2H), 7,18 (dd, 1H, J₁ = 6,26 Гц, J₂ = 2,62 Гц), 7,27 (d, 1H, J = 2,07 Гц), 7,69 (d, 1H, J = 8,83 Гц).

Загальний спосіб синтезу сполук 29a: До розчину придатного фенолу (0,116 ммоль) у диметилформаміді (3 мл) додавали карбонат цезію (0,190 ммоль). Розчин нагрівали при 70°C під аргоном і перемішували протягом 30 хв. перед додаванням сполуки 28a (30 мг, 0,079 ммоль). Отриманий розчин додатково перемішували протягом 4 годин. Потім розчин виливали у воду (50 мл), екстрагували діетиловим ефіром (3 × 20 мл), промивали сольовим розчином, сушили із сульфатом магнію та на завершення випаровували за зниженого тиску. Очищення отриманого неочищеного продукту флаш-хроматографією з використанням як елюента етилацетата (100%) давало бажані сполуки 29a із виходами від помірних до високих (40-70%).

4-{4-[2-(4-циклогексиламінометилфенокси)-етил]-4-гідрокси-піперидин-1-іл}-2-трифторметилбензонітрил (ЕМ-7332): ¹H ЯМР (400 МГц, Ацетон-d₆) δ: 1,20 (broad s, 8H), 1,81 (m, 4H), 2,00 (m, 4H), 2,60 (m, 1H), 3,48 (m, 2H), 3,79 (s, 2H), 3,86 (m, 2H), 4,22 (t, 2H, J = 6,64 Гц), 6,88 (d, 2H, J = 8,44 Гц), 7,29 (m, 4H), 7,73 (d, 1H, J = 8,85 Гц).

4-{4-гідрокси-4-[2-(2-метил-морфолін-4-ілметилфенокси)-етил]-піперидин-1-іл}-2-трифторметилбензонітрил (ЕМ-7363): ¹H ЯМР (400 МГц, Ацетон-d₆) δ: 1,85 (m, 4H), 2,07 (m, 2H), 2,17 (s, 3H), 2,36 (broad s, 4H), 3,37 (s, 2H), 3,55 (m, 2H), 3,60 (t, 4H, J = 4,61 Гц), 3,77 (s, 1H), 3,89 (m, 2H), 4,24 (t, 2H, J = 6,43 Гц), 6,88 (d, 1H, J = 8,40 Гц), 7,09 (m, 2H), 7,26 (dd, 1H, J₁ = 6,26 Гц, J₂ = 2,61 Гц), 7,35 (d, 1H, J = 2,5 Гц), 7,74 (d, 1H, J = 8,85 Гц).

4-(4-{2-[4-(2,6-диметилпіперидин-1-іл-метил)-фенокси]-етил}-4-гідроксипіперидин-1-іл)-2-трифторметилбензонітрил (ЕМ-7421): ¹H ЯМР (400 МГц, Ацетон-d₆) δ: 1,01 (broad s, 6H), 1,31 (broad s, 4H), 1,62 (broad d, 4H, J = 17,36 Гц), 1,82 (m, 4H), 3,48 (m, 2H), 3,78 (s, 1H), 3,87 (m, 2H), 4,22 (m, 2H), 6,89 (m, 2H), 7,27 (dd, 1H, J₁ = 6,26 Гц, J₂ = 2,62 Гц), 7,35 (m, 3H), 7,74 (d, 1H, J = 8,95 Гц).

4-(4-{2-[4-(1-пропіл-3-амінопентил)-фенокси]-етил}-4-гідроксипіперидин-1-іл)-2-трифторметилбензонітрил (ЕМ-7892): ¹H ЯМР (400 МГц, Ацетон-d₆) δ: 0,79 (m, 9H), 1,20-1,65 (m, 7H), 1,82 (m, 4H), 2,02 (m, 3H), 2,17 (m, 1H), 3,55 (m, 3H), 3,85 (m, 2H), 4,22 (t, 2H, J = 6,63 Гц), 6,87 (d, 2H, J = 8,65 Гц), 7,23 (d, 2H, J = 8,54 Гц), 7,27 (d, 1H, J = 2,57 Гц), 7,34 (d, 1H, J = 2,45 Гц),

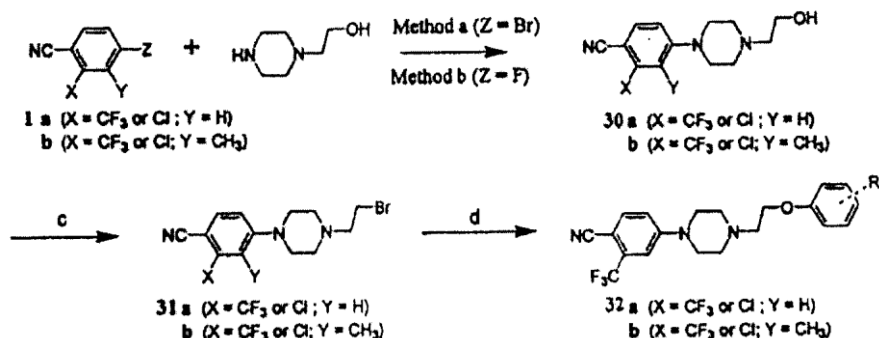
7,73 (d, 1H, J = 8,87 Гц).

4-{4-[2-[4-(1-пропілпіперолідин)-фенокси]-етил]-4-гідроксипіперидин-1-іл]-2-трифторметилбензонітрил (ЕМ-7893): ^1H ЯМР (400 МГц, Ацетон- d_6) δ : 0,64 (t, 3H, J = 7,41 Гц), 1,67 (broad s, 5H), 1,82 (m, 4H), 1,88 (m, 1H), 2,02 (t, 2H, J = 6,65 Гц), 2,31 (broad dd, 4H, J_1 = 61,6 Гц, J_2 = 5,36 Гц), 2,93 (m, 1H), 3,47 (m, 2H), 3,86 (m, 2H), 4,22 (t, 2H, J = 6,63 Гц), 6,87 (d, 2H, J = 8,65 Гц), 7,19 (d, 2H, J = 8,55 Гц), 7,26 (dd, 1H, J_1 = 6,29 Гц, J_2 = 2,57 Гц), 7,34 (d, 1H, J = 2,46 Гц), 7,73 (d, 1H, J = 8,86 Гц).

Примітка: Похідні піперидину типу 29b можуть бути отримані за допомогою тих же шляхів синтезу, які застосовувалися для сполук 29a.

Одержання похідних піперазину (таблиця 3)

Схема 5



Реагенти та умови: (a) Pd₂(dba)₃, Cs₂CO₃, BINAP, толуол, 100°C; (b) DMF, TEA, 80°C; (c) PPh₃, CBr₄, K₂CO₃, CH₂Cl₂, кімнатна температура; (d) фенол-R, Cs₂CO₃, DMF, 70°C.

4-[4-(2-гідроксиетил)-піперазин-1-іл]-2-трифторметилбензонітрил (30a):

Спосіб а:

У заповнену аргонем трубку Шленка (Schlenk tube) додавали Pd(dba)₃ (13 мг, 0,015 ммоль), BINAP (13 мг, 0,02 ммоль) і карбонат цезію (627 мг, 1,92 ммоль) 4-бром-2-трифторметилбензонітрил (500 мг, 2,0 ммоль) та 1-(2-гідроксиетил)піперазин у безводному толуолі (1,5 мл) були внесені в трубку Шленка і розчин потім нагрівали при 100°C протягом ночі. Отриманий розчин розводили етилацетатом (25 мл), фільтрували на целіті та випаровували за зниженого тиску. Очищення отриманого неочищеного продукту флеш-хроматографією з використанням як елюента етилацетату (100%) давало бажану сполуку 21 (60 мг, 10%). ^1H ЯМР (400 МГц, Ацетон- d_6) δ : 2,55 (t, 2H, J = Гц), 2,65 (t, 4H, J = 5,09 Гц), 3,52 (t, 4H, J = 5,11 Гц), 3,65 (t, 2H, J = 5,79 Гц), 7,24 (dd, 1H, J_1 = 6,38 Гц, J_2 = 2,50 Гц), 7,33 (d, 1H, J = 2,43 Гц), 7,76 (d, 1H, J = 8,83 Гц).

Спосіб b: дивіться експериментальну процедуру для сполуки 27a.

4-[4-(2-брометил)-піперазин-1-іл]-2-трифторметилбензонітрил (31a):

До розчину спирту 30a (35 мг, 0,12 ммоль) у дихлорметані (4 мл) при 0°C додавали карбонат калію (71 мг, 0,51 ммоль), трифенілфосфін (88 мг, 0,34 ммоль) і чотирибромистий вуглець (112 мг, 0,35 ммоль). Розчину давали можливість нагрітися до кімнатної температури та перемішували протягом 90 хв. Отриманий розчин розводили дихлорметаном (25 мл), промивали 10% розчином бікарбонату натрію та фільтрували крізь ватний фільтр. Очищення отриманого неочищеного продукту флеш-хроматографією з використанням як елюента суміші етилацетат/гексану (7:3) давало бажану сполуку 31a (22 мг, 60%). ^1H ЯМР (400 МГц, Ацетон- d_6) δ : 2,71 (t, 4H, J = 5,12 Гц), 2,82 (m, 2H), 3,56 (m, 6H), 7,27 (dd, 1H, J_1 = 6,23 Гц, J_2 = 2,61 Гц), 7,35 (d, 1H, J = 2,53 Гц), 7,78 (d, 1H, J = 8,84 Гц).

Загальний спосіб синтезу сполук 32a:

До розчину придатного фенолу (0,09 ммоль) у диметилформаміді (1,5 мл) додавали карбонат цезію (0,150 ммоль). Розчин нагрівали під аргонем при 70°C і перемішували протягом 30 хв. перед додаванням сполуки 31a (22 мг, 0,06 ммоль). Отриманий розчин перемішували додатково протягом 4 годин. Потім розчин виливали у воду (30 мл), екстрагували діетиловим ефіром (3 × 15 мл), промивали сольовим розчином і на завершення сушили із сульфатом магнію. Очищення отриманого неочищеного продукту флеш-хроматографією з використанням як елюента суміші дихлорметан/ацетону (95:5) давало бажану сполуку 32a із помірним виходом (25%).

4-{4-[2-(3,5-Дифторфенокси)-етил] піперазин-1-іл}-2-(трифторметил)-бензонітрил (ЕМ-7263):

¹H ЯМР (400 МГц, Ацетон-d₆) δ: 2,76 (t, 4H, J = 5,16 Гц), 2,89 (t, 2H, J = 5,38 Гц), 3,50 (t, 4H, J = 5,17 Гц), 4,19 (t, 2H, J = 5,37 Гц), 6,57 (m, 3H), 7,20 (dd, 1H, J₁ = 6,28 Гц, J₂ = 2,58 Гц), 7,30 (d, 1H, J = 2,44 Гц), 7,73 (d, 1H, J = 8,83 Гц).

- 5 4-[4-[2-(2-метил-4-(морфолінометил)-феноксид)-етил]-піперазин-1-іл]-2-(трифторметил)-бензонітріл (ЕМ-7547): ¹H ЯМР (400 МГц, Ацетон-d₆) δ: 2,19 (s, 3H), 2,35 (broad s, 4H), 2,77 (t, 4H, J = 5,12 Гц), 2,88 (t, 2H, J = 5,59 Гц), 3,37 (s, 2H), 3,54 (t, 4H, J = 5,12 Гц), 3,59 (t, 4H, J = 4,62 Гц), 4,17 (t, 2H, J = 5,59 Гц), 6,87 (d, 1H, J = 7,96 Гц), 7,09 (m, 2H), 7,26 (dd, 1H, J₁ = 6,26 Гц, J₂ = 2,60 Гц), 7,35 (d, 1H, J = 2,49 Гц), 7,76 (d, 1H, J = 8,84 Гц).

- 10 Примітка: Похідні піперазину типу 32b можуть бути отримані за допомогою таких же шляхів синтезу, які застосовувалися для сполук 32a.

ПРИКЛАДИ ФАРМАЦЕВТИЧНИХ КОМПОЗИЦІЙ

- 15 Нижче за допомогою необмежуваних прикладів представлені деякі фармацевтичні композиції для системного застосування, у яких застосовується краща активна сполука ЕМ-7148. Інші сполуки даного винаходу або їхні комбінації можуть застосовуватися замість (або як добавка до) сполуки ЕМ-7148. Концентрація активного інгредієнта може змінюватися в широкому діапазоні, як це тут вказувалося. Кількість і види інших інгредієнтів, які можуть бути включені до композиції, добре відомі в даній галузі техніки.

ПРИКЛАД А

Композиція, придатна для ін'єкції

Інгредієнт	Вагові % (від загальної ваги композиції)
ЕМ-7148	5,0
Етанол	6,4
NaCl	0,8
Вода	86,9
Бензиловий спирт	0,9

- 20 ПРИКЛАД В

Інгредієнт	Вагові % (від загальної ваги композиції)
ЕМ-7148	20,0
Желатин	5,0
Лактоза	47,5
Крохмаль	27,5

ПРИКЛАД С

Желатинова капсула

Інгредієнт	Вагові % (від загальної ваги композиції)
ЕМ-7148	20,0
Лактоза водна	62,0
Крохмаль	4,8
Мікрокристалічна целюлоза	12,8
Стеарат магнію	0,4

- 25 Інші антиандрогени (тобто, ЕМ-7105, ЕМ-7203 або ЕМ-7363) можуть замінити ЕМ-7148 у вищевказаних композиціях. Для комбінованої терапії можуть додаватися інгібітори 5-α-редуктази, 17-β-гідроксистероїддегідрогенази типу 5 та 17-β-гідроксистероїддегідрогенази типу 13 у певному ваговому відсотку (із пропорційним зменшенням інших компонентів композиції).

ПРИКЛАД D

- 30 Композиція, придатна для ін'єкції

Інгредієнт	Вагові % (від загальної ваги композиції)
ЕМ-7148	5,0
Фінастерид	0,4
Етанол	6,0

NaCl	0,8
Вода	86,9
Бензиловий спирт	0,9

ПРИКЛАД Е

Таблетка

Інгредієнт	Вагові % (від загальної ваги композиції)
------------	--

ЕМ-7148	20,0
Фінастерид	1,0
Желатин	5,0
Лактоза	46,5
Крохмаль	27,5

ПРИКЛАД F

Желатинова капсула

Інгредієнт	Вагові % (від загальної ваги композиції)
------------	--

ЕМ-7148	20,0
Фінастерид	1,0
Лактоза водна	61,0
Крохмаль	4,8
Мікрокристалічна целюлоза	12,8
Стеарат магнію	0,4

5 ПРИКЛАД G

Композиція, придатна для ін'єкції

Інгредієнт	Вагові % (від загальної ваги композиції)
------------	--

ЕМ-7148	5,0
ЕМ-1404	5,0
Етанол	6,0
NaCl	0,8
Вода	82,3
Бензиловий спирт	0,9

ПРИКЛАД H

Таблетка

Інгредієнт	Вагові % (від загальної ваги композиції)
------------	--

ЕМ-7148	20,0
ЕМ-1404	20,0
Желатин	5,0
Лактоза	27,5
Крохмаль	27,5

ПРИКЛАД I

10 Желатинова капсула

Інгредієнт	Вагові % (від загальної ваги композиції)
------------	--

ЕМ-7148	20,0
ЕМ-1404	20,0
Лактоза водна	42,0
Крохмаль	4,8
Мікрокристалічна целюлоза	12,8
Стеарат магнію	0,4

ПРИКЛАД J

Композиція, придатна для ін'єкції

Інгредієнт	Вагові % (від загальної ваги композиції)
ЕМ-7148	5,0
ЕМ-1791	0,4
Етанол	6,0
NaCl	0,8
Вода	86,9
Бензиловий спирт	0,9

ПРИКЛАД К

Інгредієнт	Вагові % (від загальної ваги композиції)
ЕМ-7148	20,0
ЕМ-1791	20,0
Крохмаль	27,5
Желатин	5,0
Лактоза	27,5

ПРИКЛАД L

5 Желатинова капсула

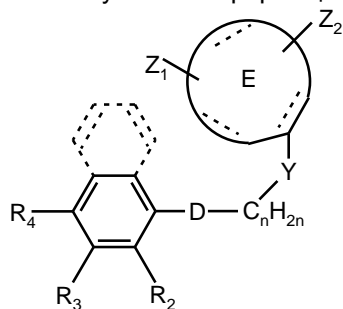
Інгредієнт	Вагові % (від загальної ваги композиції)
ЕМ-7148	20,0
ЕМ-1791	20,0
Лактоза водна	42,0
Мікрокристалічна целюлоза	12,8
Стеарат магнію	0,4
Крохмаль	4,8

Даний винахід розкритий тут за допомогою кращих втілень і Прикладів, однак ними він не обмежується. Фахівець у даній галузі техніки повинен уявляти, що можливе більш широке застосування даного винаходу, яке обмежується тільки рамками формули винаходу, яка додається до даної заявки, або будь-якої заявки на патент, яка претендує на пріоритет (прямо або опосередковано) даної заявки.

10

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль формули:



15

де пунктирні лінії є необов'язковими зв'язками;

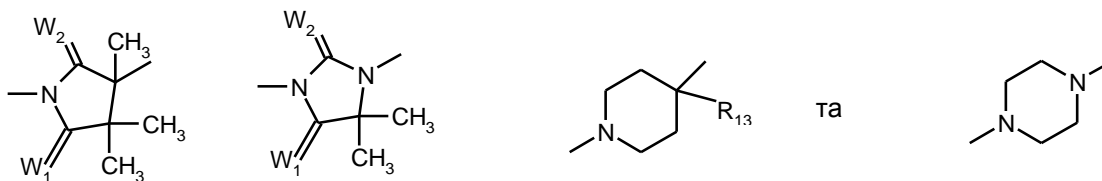
де n є цілим числом, яке приймає значення від 0 до 3;

де R₂ вибирається із групи, яка складається з водню та (C₁-C₃)нижчого алкілу;

де R₃ та R₄ незалежно вибрані із групи, яка складається з водню, галогену, нітрилу, -COCH₃, -SO₂CH₃, -NO₂, -OCH₃, -SCH₃, алкілсульфоксиду, алкілсульфонілу, алкілу, метилу та галогенованого метилу; і де щонайменше один з R₃ та R₄ є не воднем.

20

де D вибирається із групи:



де W_1 та W_2 незалежно вибираються із групи, яка складається з $-\text{CH}_2-$, кисню та сірки;
де R_{13} вибирається із групи, яка складається з водню, гідроксилу, метокси та $\text{C}_1\text{-C}_6$ нижчого алкілу;

5 де Y вибирається із групи, яка складається з $-\text{MCH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{MCH}_2-$ і $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{M}-$;

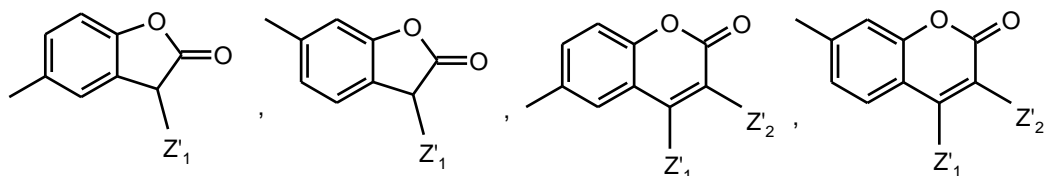
де M вибирається із групи, яка складається з $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{SO}_2-$ та $-\text{CH}_2-$;

E вибрано з групи, що складається з фенілену та монозаміщеного піридилу;

Z_1 є $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ вуглецевим фрагментом, який додатково має щонайменше одну карбонільну, сульфонову або сульфоксидну групу або атом азоту, відділені від E за допомогою від одного до чотирьох проміжних вуглецевих атомів, і де названий атом азоту здатний утворювати амінну, амідну, N -оксидну або четвертинну амонієву сіль;

Z_1 за необхідності може містити другий атом кисню, сірки або азоту; або

Z_1 , злитий із циклом E , формує біциклічний залишок, який вибирається із групи, яка складається з:



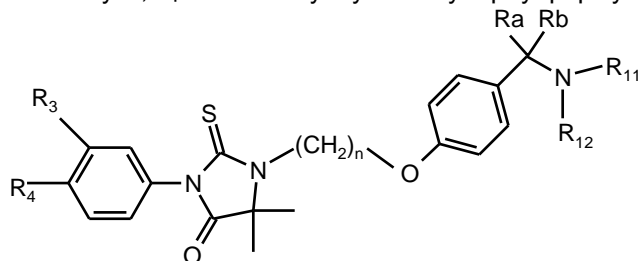
15 де Z'_1 та Z'_2 є воднем, нижчим $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкілом, алкіленом або арилом;

Z_2 вибирається із групи, яка складається з водню, фтору, хлору, бром, йоду, ціано, нітро, трифторметилу, алкокси, $\text{C}_1\text{-C}_5$ лінійного або розгалуженого алкілу, $\text{C}_2\text{-C}_5$ лінійного або розгалуженого алкенілу та $\text{C}_2\text{-C}_5$ лінійного або розгалуженого алкінілу.

20 2. Сполука за п. 1, яка **відрізняється** тим, що Y є $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$.

3. Сполука за п. 1 або 2, яка **відрізняється** тим, що E вибирається із групи, яка складається з фенілену та однозаміщеного піридилу, і де Z_1 розташовується в пара-положенні відносно групи Y , і атом азоту Z_1 відділений від фенілену або однозаміщеного кільця піридилу одним проміжним вуглецевим атомом.

25 4. Сполука, що має наступну молекулярну формулу, або її фармацевтично прийнятна сіль:



де n є цілим числом від 1 до 3 ;

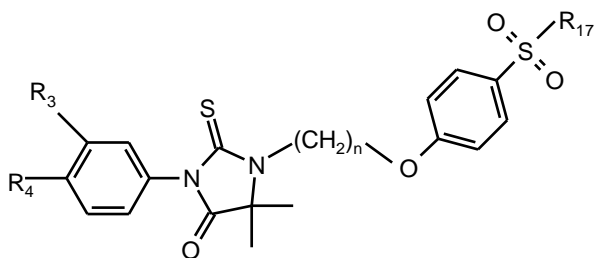
де R_a та R_b незалежно вибираються із групи, яка складається з водню та $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкілу, та $\text{C}_2\text{-C}_6$ алкенілу; де R_a та R_b разом можуть формувати кільце;

30 де R_3 вибирається із групи, яка складається з водню, галогену, OCH_3 , SCH_3 , алкілсульфоксиду, алкілсульфону, нітрилу, NO_2 , алкілу та трифторметилу;

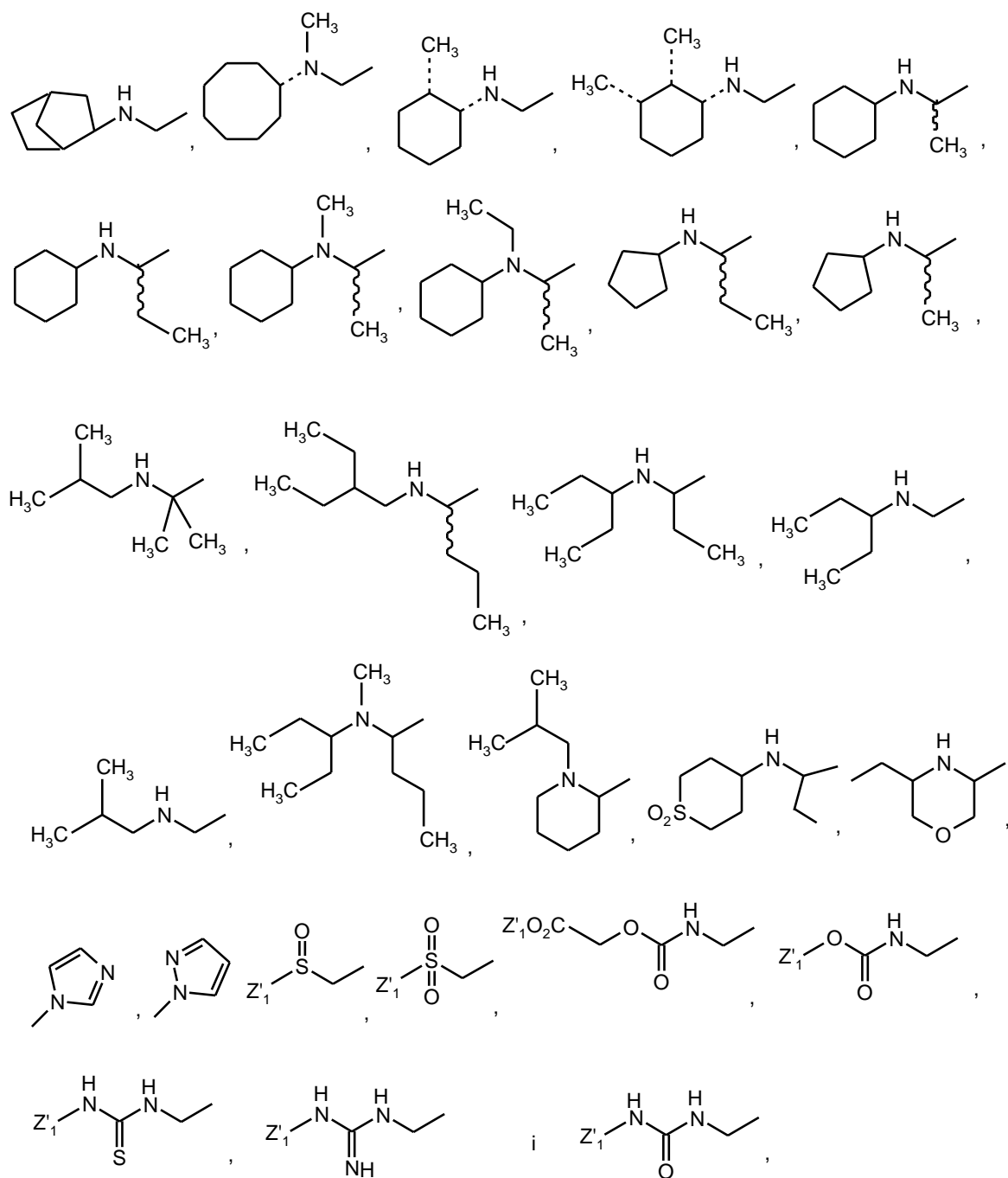
де R_4 вибирається із групи, яка складається з галогену, нітрилу, $-\text{COCH}_3$, $-\text{SO}_2\text{CH}_3$ і $-\text{NO}_2$;

де R_{11} та R_{12} незалежно вибираються із групи, яка складається з водню та $\text{C}_1\text{-C}_6$ нижчого алкілу, або R_{11} та R_{12} разом формують гетероцикл, який необов'язково містить інший гетероатом, який вибирається із групи, яка складається з азоту, кисню, селену, кремнію та сірки.

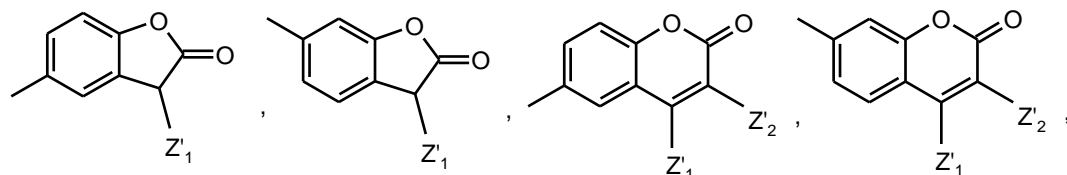
35 5. Сполука формули:



- де n є цілим числом від 1 до 3;
 де R_3 вибирається із групи, яка складається з водню, галогену, OCH_3 , SCH_3 , алкілсульфоксиду, алкілсульфону, нітрилу, NO_2 , алкілу, метилу та трифторметилу;
 5 де R_4 вибирається із групи, яка складається з галогену, нітрилу, $-\text{COCH}_3$, $-\text{SO}_2\text{CH}_3$ і $-\text{NO}_2$; та R_{17} є C_1 - C_6 нижчим алкілом.
 6. Сполука за п. 1, яка **відрізняється** тим, що Z_1 розташовується в пара-положенні відносно групи Y , і атом азоту або сірки Z_1 відділений від фенілену або однозаміщеного кільця піридилу від 0 до 4 проміжними вуглецевими атомами, і де Z_1 вибирається з групи, що складається з:



де Z_1 представляє водень, нижчий C_1 - C_6 алкіл, алкілен або арил, або Z_1 , злитий із циклом Е, формує біциклічний залишок, який вибирається із групи, яка складається з:

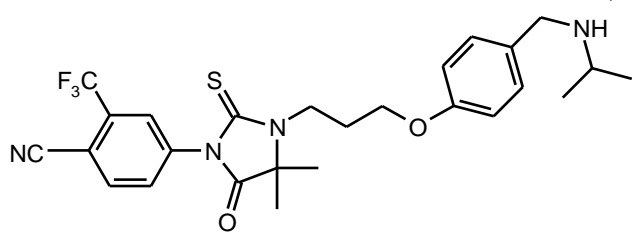
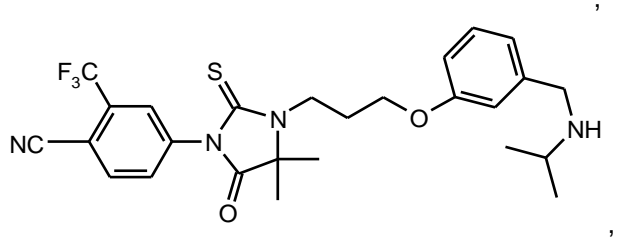
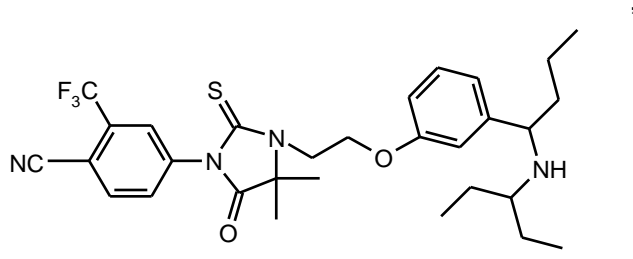
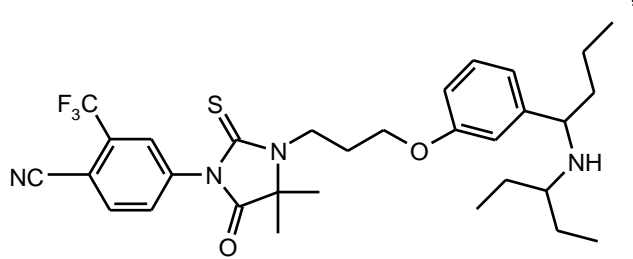
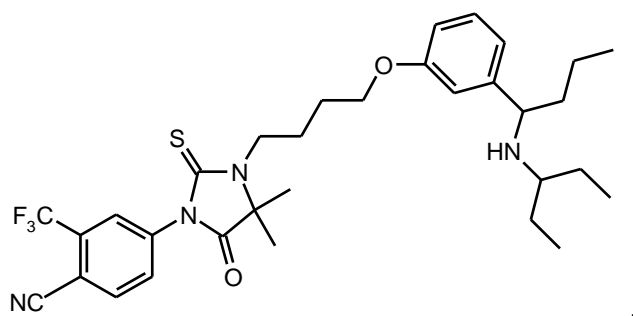


5 де Z_1 та Z_2 є воднем, нижчим C_1 - C_6 алкілом, алкіленом або арилом.

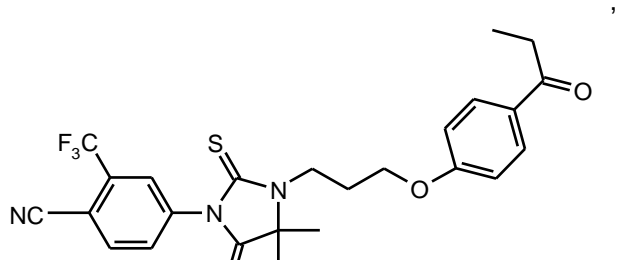
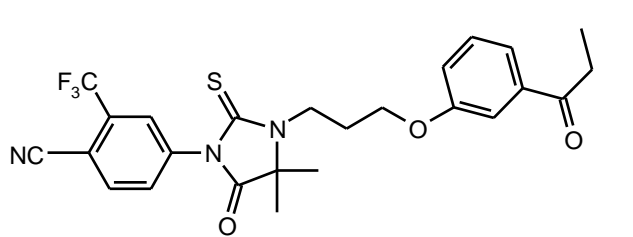
7. Сполука за п. 6, де Е являє собою фенілен.

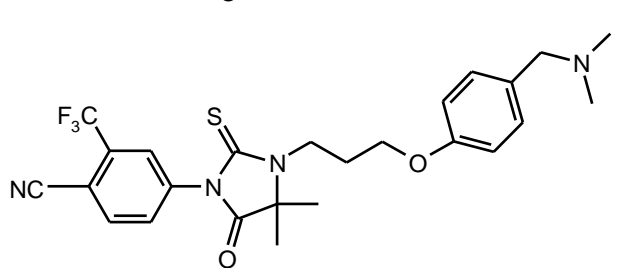
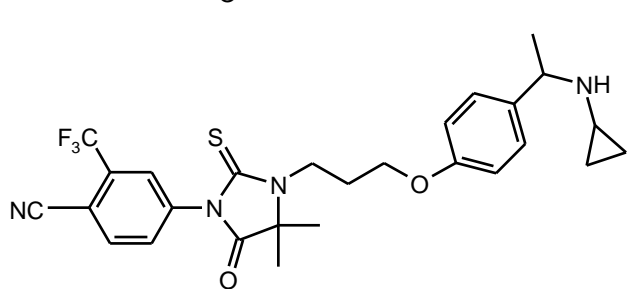
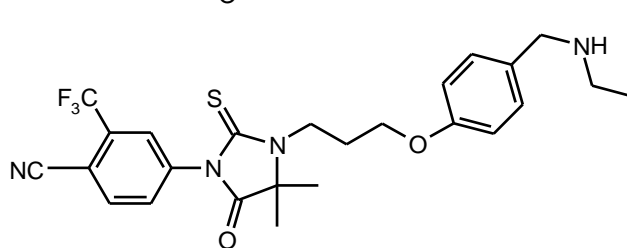
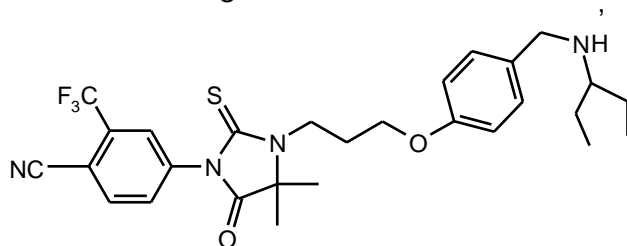
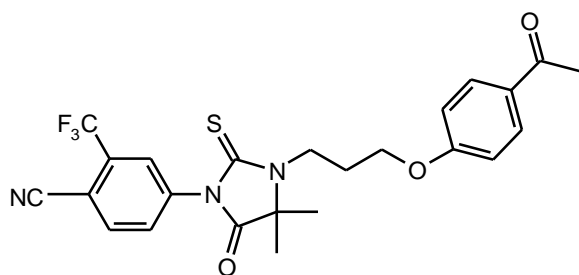
8. Сполука за п. 6, де Y являє собою $-CH_2CH_2O-$.

9. Сполука, яка вибирається з групи, що складається з:

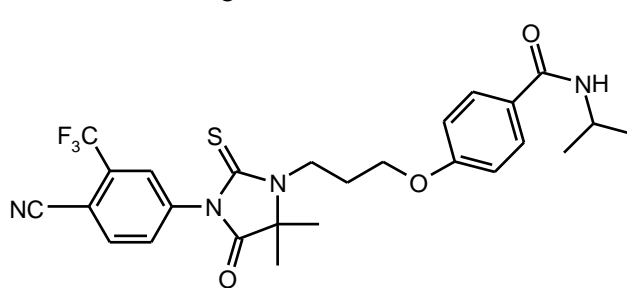


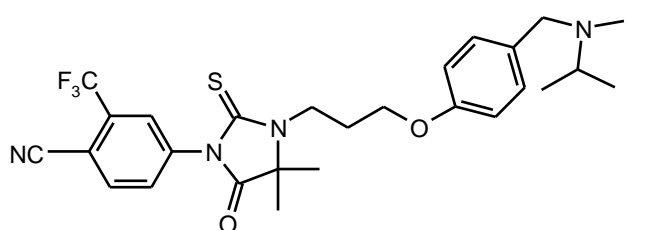
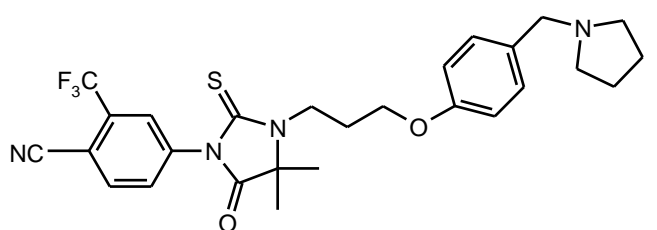
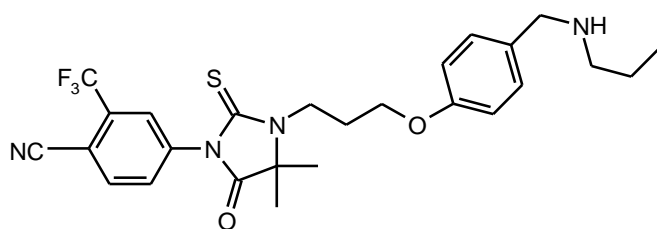
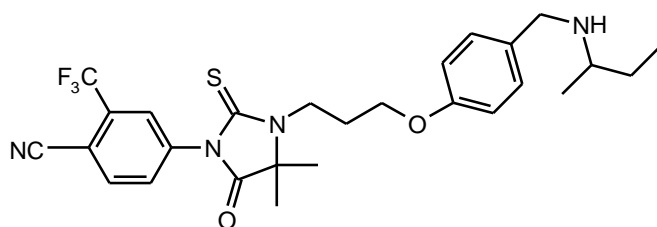
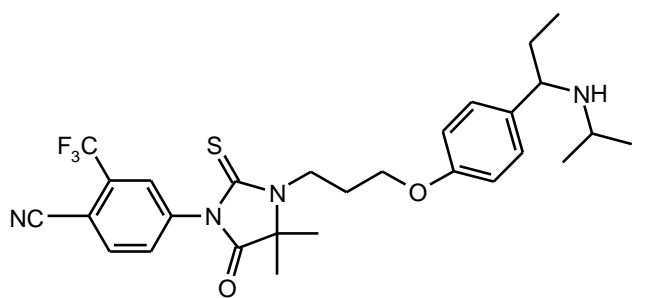
5



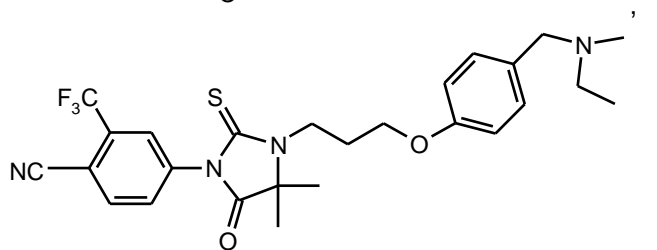
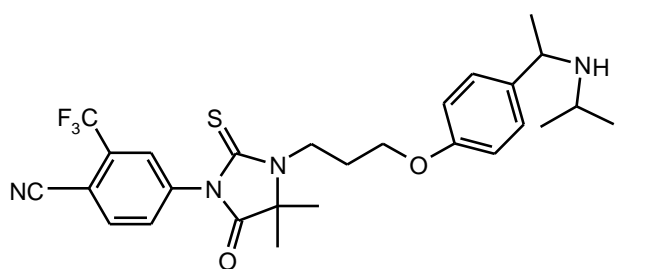


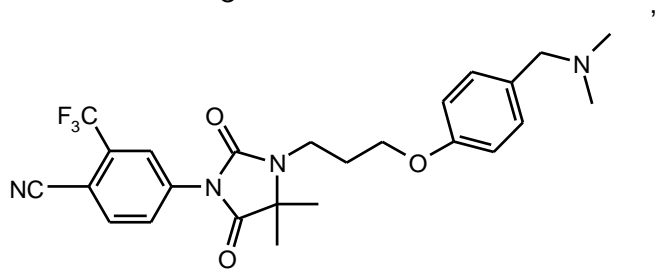
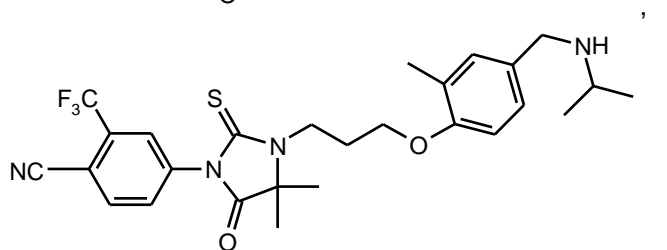
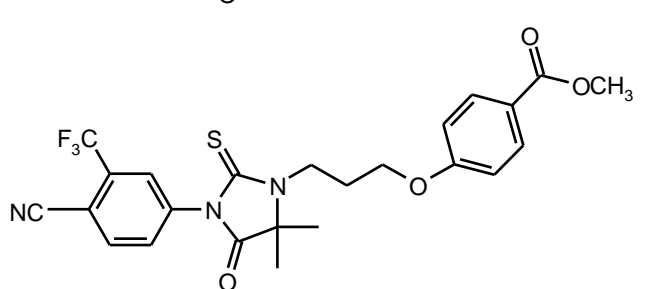
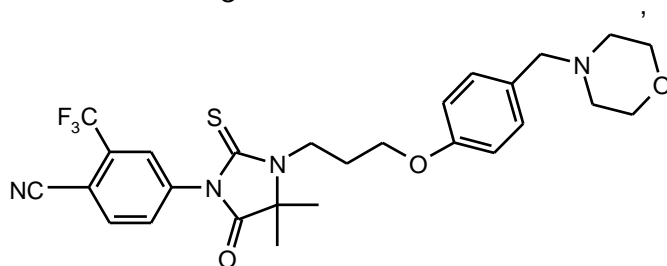
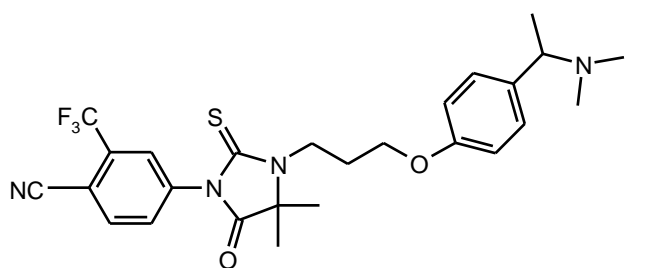
5



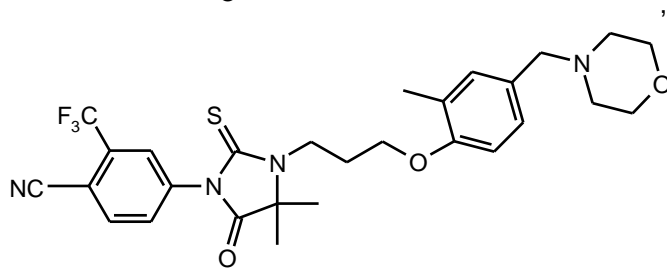
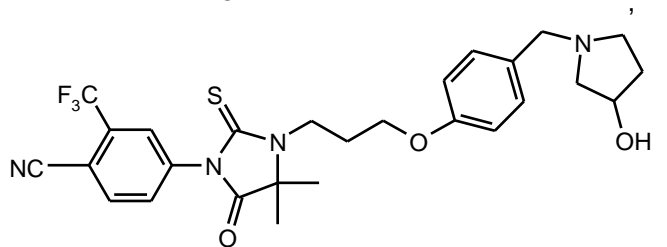


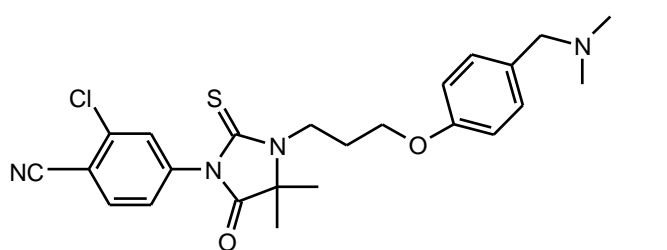
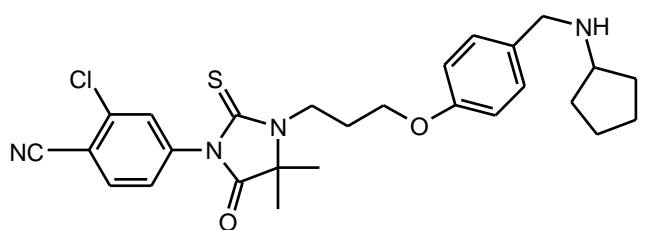
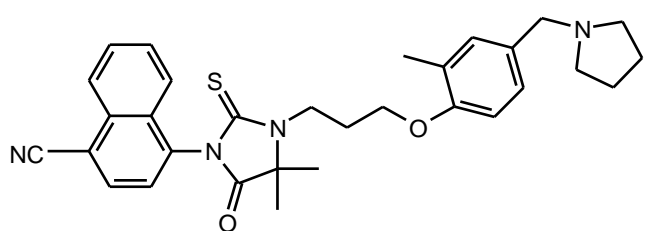
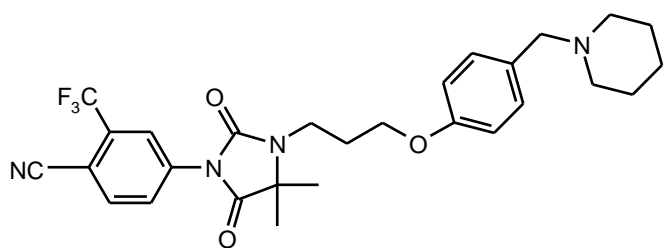
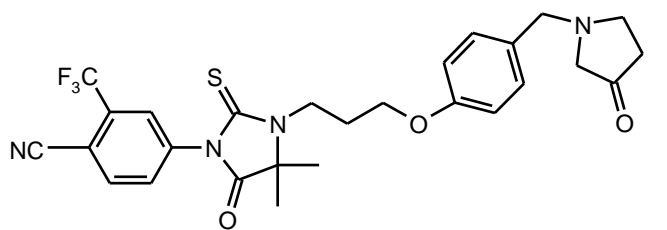
5



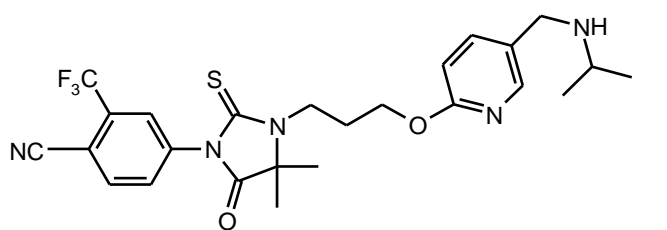
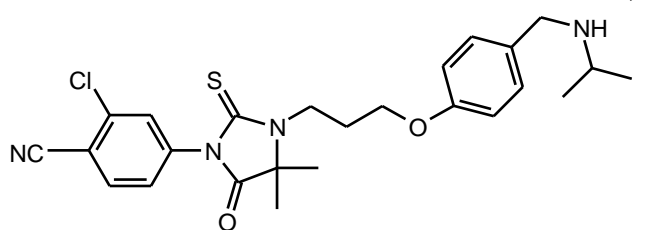


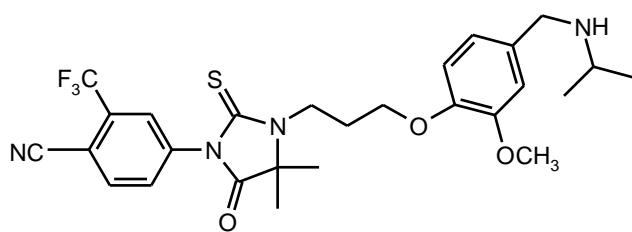
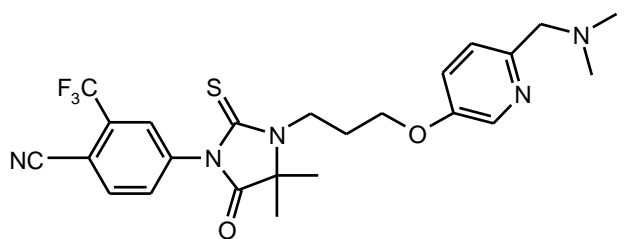
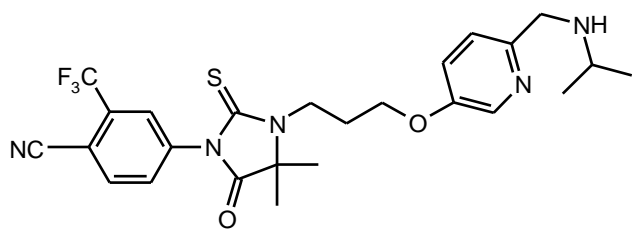
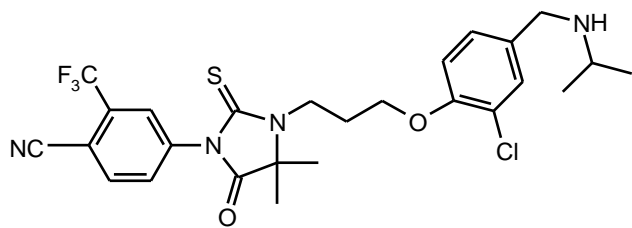
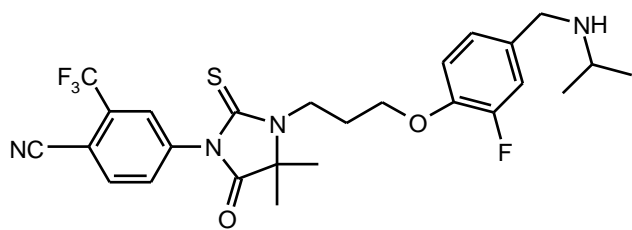
5



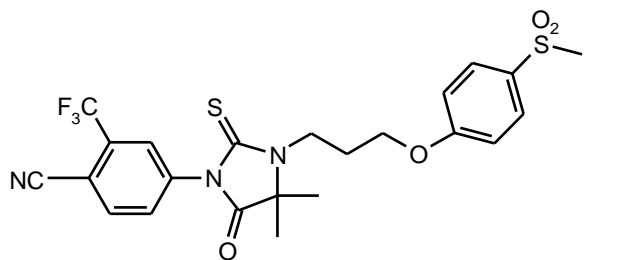
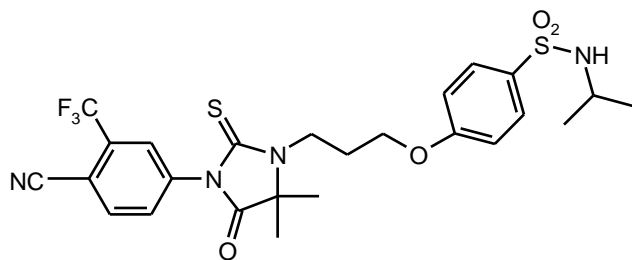


5

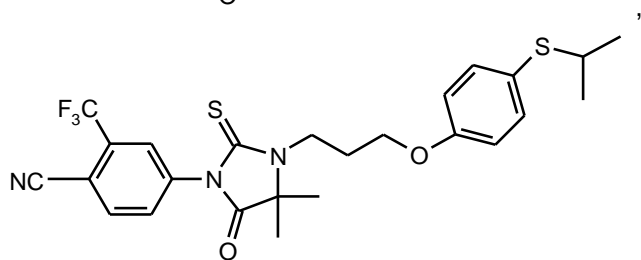
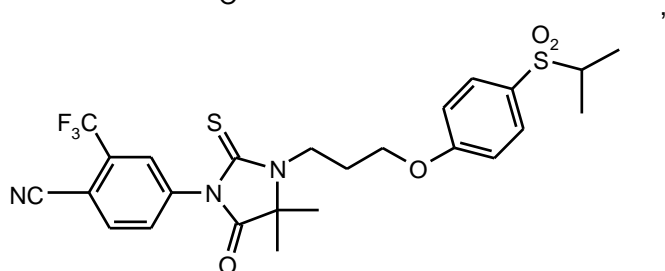
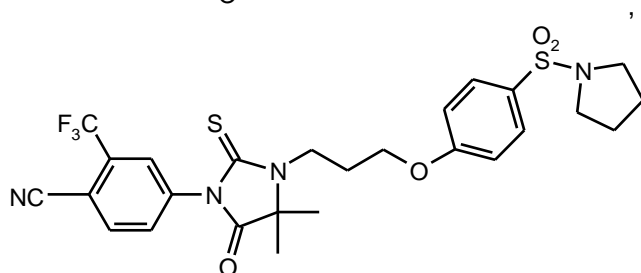
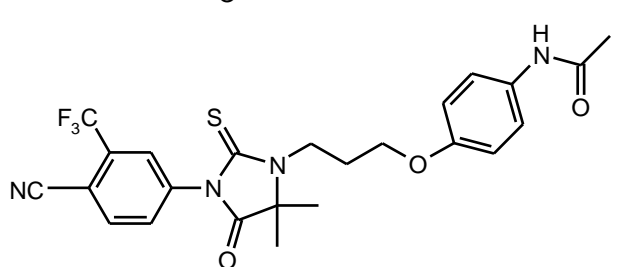
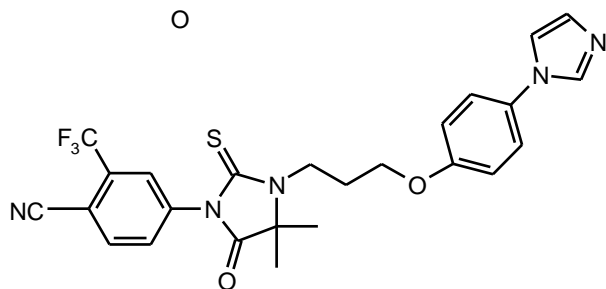




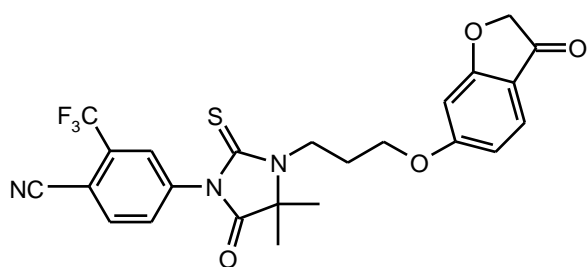
5

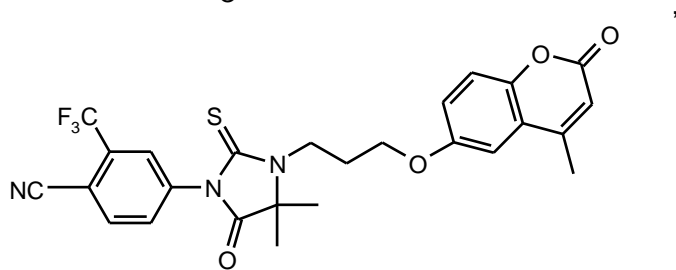
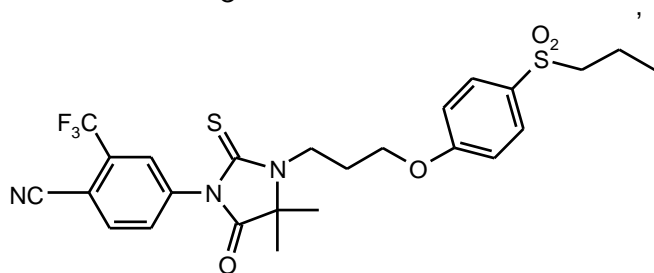
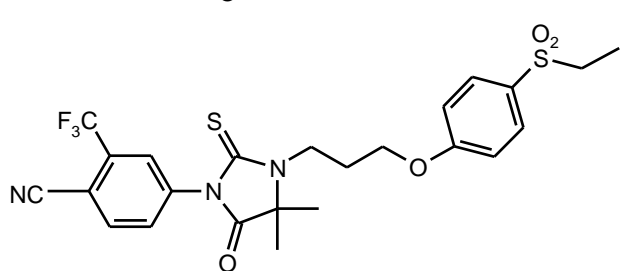
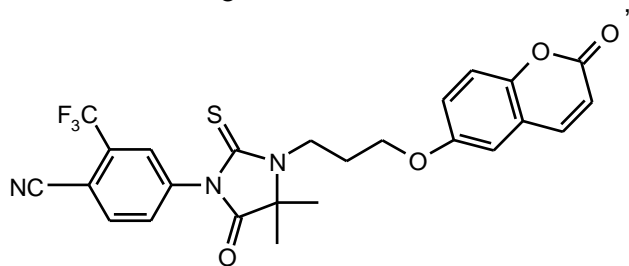
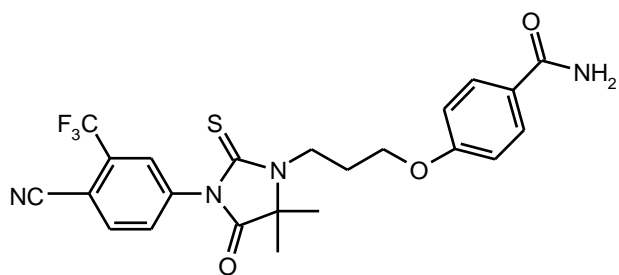


O

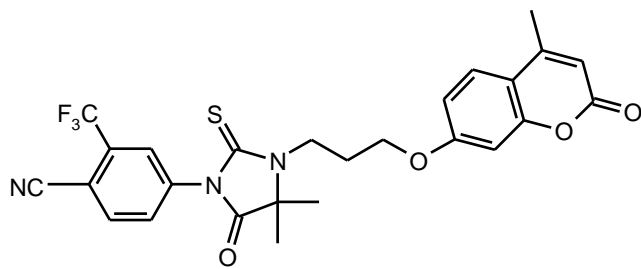


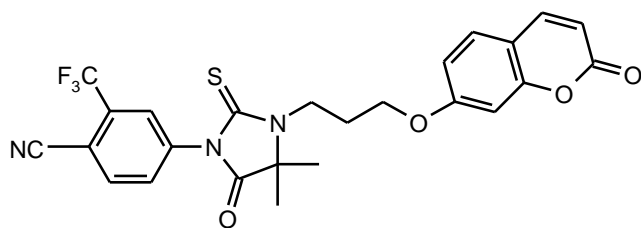
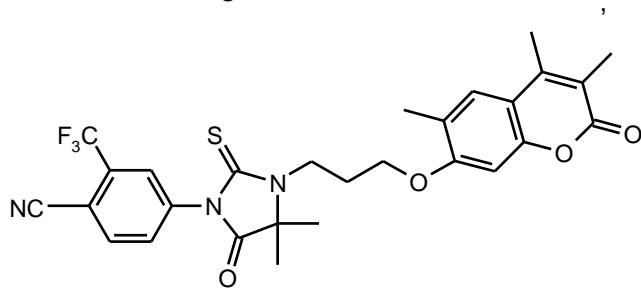
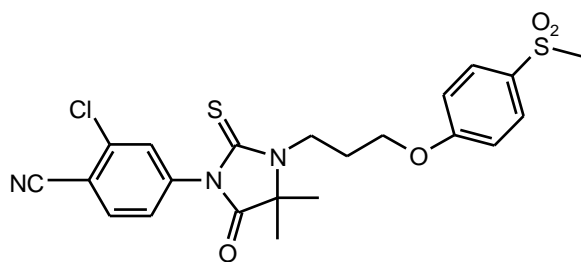
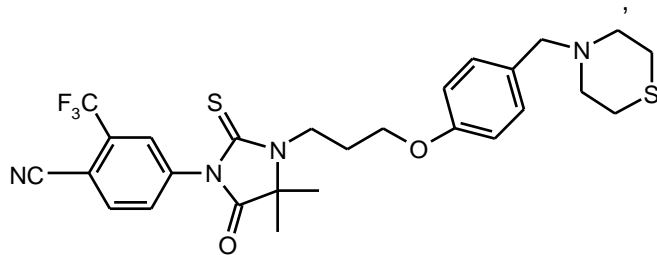
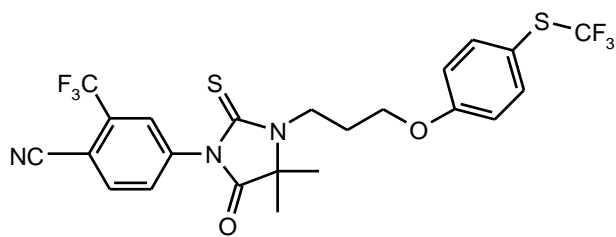
5



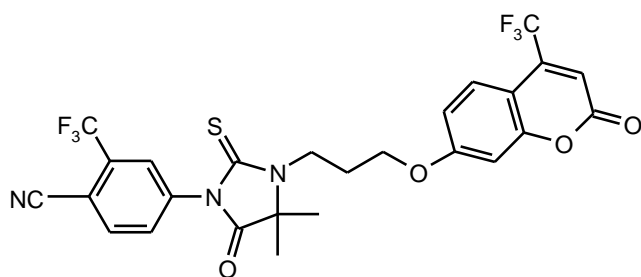


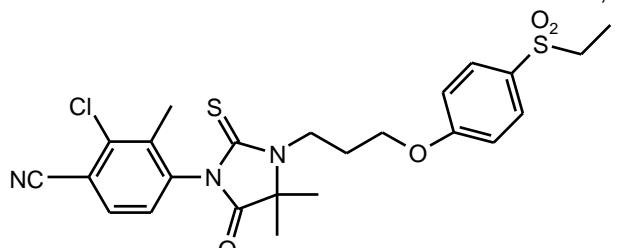
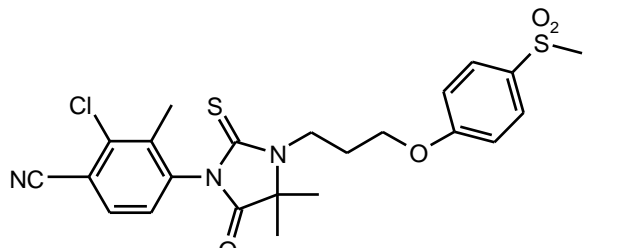
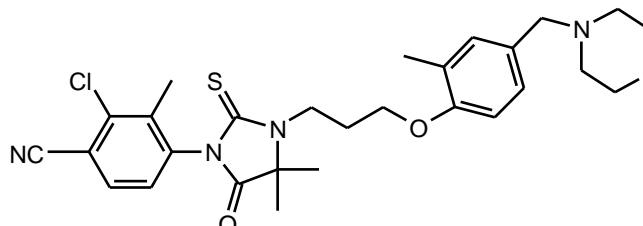
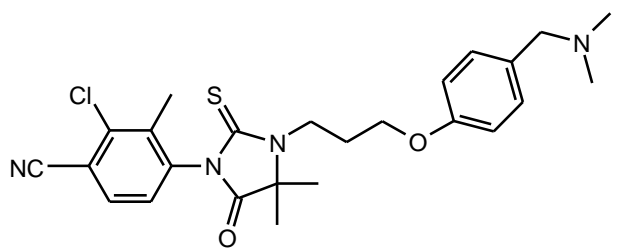
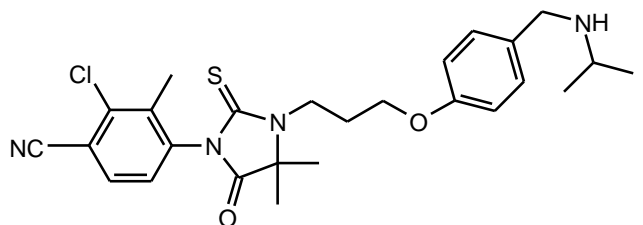
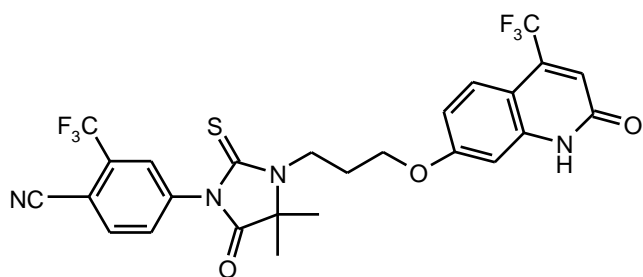
5



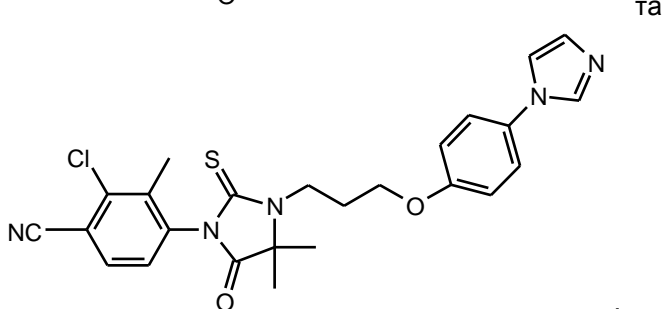
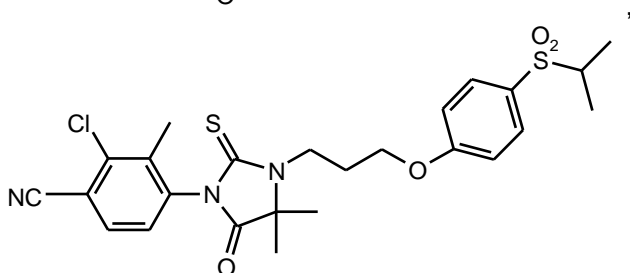
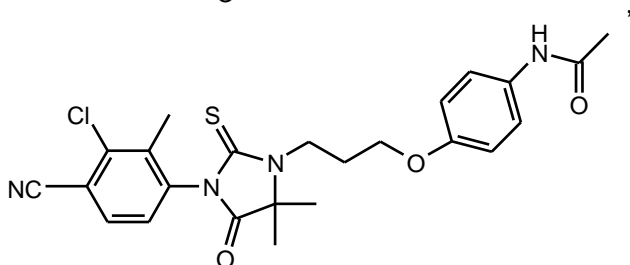
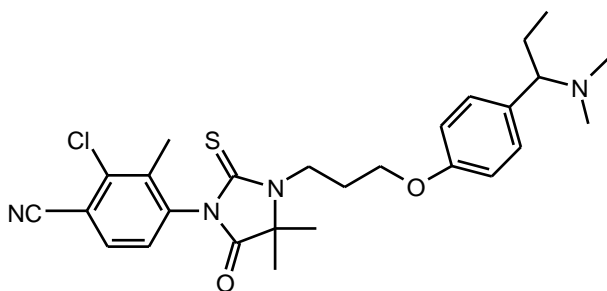


5



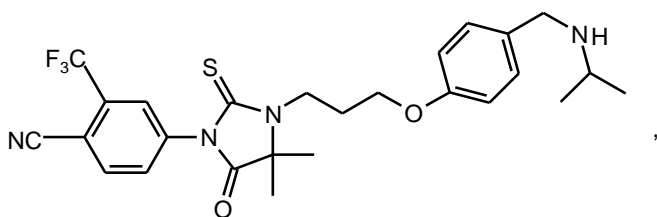
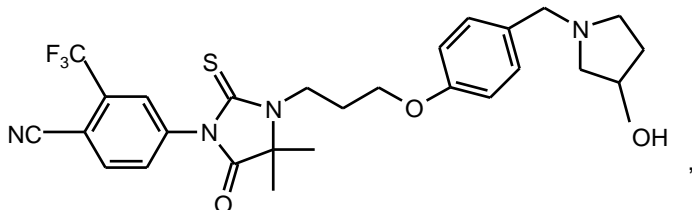


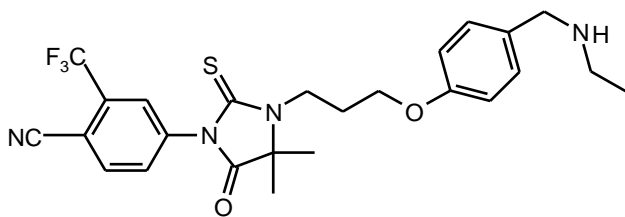
5



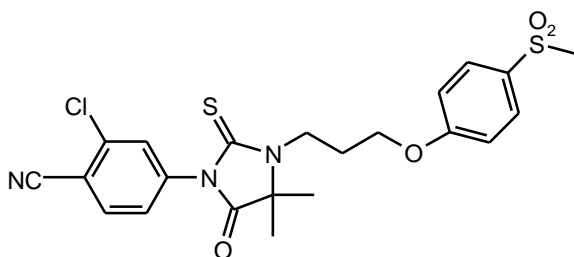
5 або її фармацевтично прийнятна сіль.

10. Сполука, що має наступну молекулярну структуру, яка вибирається з групи, що складається з нижченаведених структур, або її фармацевтично прийнятна сіль:





та



11. Сполука за будь-яким з пп. 1-10, яка **відрізняється** тим, що має тканинспецифічну антиандрогенну активність та тканинспецифічну андрогенну активність.
- 5 12. Фармацевтична композиція для лікування андрогензалежних захворювань, що включає фармацевтично прийнятний розчинник або носій та антиандроген ефективну кількість сполуки за будь-яким з пп. 1-10.
13. Фармацевтична композиція за п. 12, яка **відрізняється** тим, що активна сполука має тканинспецифічну антиандрогенну активність та тканинспецифічну андрогенну активність.
- 10 14. Фармацевтична композиція для лікування або зниження ризику розвитку раку простати, розвитку доброякісної гіперплазії, акне, себореї, гірсутизму, андрогенної алопеції, облісіння у чоловіків, передчасного дозрівання, поліцистозного синдрому яєчників або гіперандрогенного синдрому, що містить терапевтично ефективну кількість сполуки за будь-яким з пп. 1-10 та фармацевтично прийнятний розчинник або носій.
- 15 15. Фармацевтична композиція для лікування або зниження ризику захворювання стосовно втрати андрогенної стимуляції, вибраного з групи, що складається з м'язової атрофії та слабкості, атрофії шкіри, втрати кісткової маси, анемії, атеросклерозу, серцево-судинного захворювання, втрати енергії, втрати гарного самопочуття, діабету 2 типу та накопичення черевного жиру, що містить терапевтично ефективну кількість сполуки за будь-яким з пп. 1-10 та фармацевтично прийнятний розчинник або носій.
- 20 16. Фармацевтична композиція за будь-яким з пп. 14-15, яка **відрізняється** тим, що розчинник або носій є придатним для перорального введення.
17. Спосіб лікування або зниження ризику розвитку раку простати, при якому вводять пацієнту, який потребує такого лікування або зниження ризику, терапевтично ефективну кількість сполуки за будь-яким з пп. 1-10.
- 25 18. Спосіб за п. 17, який **відрізняється** тим, що додатково проводять орхіектомію або вводять агоніст або антагоніст LHRH.
19. Спосіб за п. 17, який **відрізняється** тим, що додатково вводять названому пацієнту терапевтично ефективну кількість щонайменше одного інгібітора, який вибирають із групи, що складається з інгібітора 17β-гідроксистероїддегідрогенази типу 13, інгібітора 17β-гідроксистероїддегідрогенази типу 5, інгібітора 5α-редуктази та інгібітора андрогенсинтезуючих ферментів.
- 30 20. Спосіб за п. 19, який **відрізняється** тим, що додатково проводять орхіектомію або вводять агоніст або антагоніст LHRH.
- 35 21. Спосіб за п. 19, який **відрізняється** тим, що вводять інгібітор 5α-редуктази та інгібітор 17β-гідроксистероїддегідрогенази типу 13.
22. Спосіб за п. 21, який **відрізняється** тим, що додатково проводять орхіектомію або вводять агоніст або антагоніст LHRH.
23. Спосіб лікування або зниження ризику розвитку доброякісної гіперплазії простати, при якому вводять пацієнту, який потребує такого лікування або зниження ризику, терапевтично ефективну кількість сполуки за будь-яким з пп. 1-10.
- 40 24. Спосіб за п. 23, який **відрізняється** тим, що додатково вводять названому пацієнту терапевтично ефективну кількість щонайменше одного інгібітора, який вибирають із групи, яка складається з антиестрогену, інгібітора ароматази, інгібітора 17β-гідроксистероїддегідрогенази типу 13 і інгібітора 5α-редуктази.
- 45

25. Спосіб за п. 24, який **відрізняється** тим, що вводять інгібітор 5 α -редуктази та інгібітор 17 β -гідроксистероїддегідрогенази типу 13.
26. Спосіб лікування або зниження ризику розвитку
 (a) акне, себореї, гірсутизму, андрогенної алопеції або облісіння чоловіків; або
 5 (b) передчасного дозрівання, полікістозного синдрому яєчників або гіперандрогенного синдрому, або
 (c) м'язової атрофії та слабкості, атрофії шкіри, втрати кісткової маси, анемії, атеросклерозу, серцево-судинного захворювання, втрати енергії, втрати гарного самопочуття, діабету 2 типу та накопичення черевного жиру, при якому вводять пацієнту терапевтично ефективну кількість
 10 сполуки за будь-яким з пп. 1-10.
27. Спосіб лікування або зниження ризику розвитку полікістозного синдрому яєчників, при якому вводять пацієнту, який потребує такого лікування або зниження ризику, терапевтично ефективну кількість сполуки за будь-яким з пп. 1-10.
28. Спосіб за п. 27, який **відрізняється** тим, що додатково вводять названому пацієнту
 15 терапевтично ефективну кількість щонайменше одного інгібітора, який вибирають із групи, яка складається з інгібітора 17 β -гідроксистероїддегідрогенази типу 13 та інгібітора 5 α -редуктази.
29. Спосіб за п. 28, який **відрізняється** тим, що вводять інгібітор 5 α -редуктази та інгібітор 17 β -гідроксистероїддегідрогенази типу 13.
30. Спосіб лікування або зниження ризику розвитку вугрового висипання (запалення сальних залоз), себореї, гірсутизму (надлишкового оволосіння), андрогенного облісіння або втрати
 20 волосся у чоловіків, при якому вводять пацієнту, який потребує такого лікування або зниження ризику, терапевтично ефективну кількість сполуки за п. 1.
31. Спосіб за п. 30, який **відрізняється** тим, що додатково вводять названому пацієнту терапевтично ефективну кількість щонайменше одного інгібітора, який вибирають із групи, яка
 25 складається з інгібітора 17 β -гідроксистероїддегідрогенази типу 13 та інгібітора 5 α -редуктази.
32. Спосіб за п. 31, який **відрізняється** тим, що вводяться інгібітор 5 α -редуктази та інгібітор 17 β -гідроксистероїддегідрогенази типу 13.
33. Спосіб лікування раннього статевого дозрівання, при якому вводять пацієнту, чоловіку або
 30 жінці, що потребує такого лікування, терапевтично ефективну кількість сполуки за будь-яким з пп. 1-10.
34. Спосіб за п. 33, який **відрізняється** тим, що додатково вводять пацієнту-чоловіку терапевтично ефективну кількість агоніста або антагоніста LHRH.
35. Спосіб за п. 34, який **відрізняється** тим, що додатково вводять інгібітор 5 α -редуктази.
36. Спосіб за п. 33, який **відрізняється** тим, що додатково вводять пацієнту, чоловіку або жінці,
 35 терапевтично ефективну кількість інгібітора 17 β -гідроксистероїддегідрогенази типу 13.
37. Спосіб за п. 36, який **відрізняється** тим, що додатково вводять інгібітор 5 α -редуктази.
38. Спосіб за п. 33, який **відрізняється** тим, що додатково вводять пацієнту-чоловіку терапевтично ефективну кількість інгібітора 17 β -гідроксистероїддегідрогенази типу 13 і агоніста
 40 або антагоніста LHRH.
39. Спосіб за п. 38, який **відрізняється** тим, що додатково вводять інгібітор 5 α -редуктази.
40. Спосіб за п. 33, який **відрізняється** тим, що додатково вводять інгібітор 5 α -редуктази.
41. Спосіб лікування або зниження ризику розвитку хвороб, пов'язаних із втратою андрогенної стимуляції, при якому вводять пацієнту, який потребує такого лікування або зниження ризику,
 45 терапевтично ефективну кількість сполуки за п. 11.
42. Спосіб лікування або зниження ризику розвитку щонайменше одного зі станів, який вибирають із групи, яка складається з м'язової атрофії та слабкості, атрофії шкіри, втрати кісткової маси, анемії, атеросклерозу, серцево-судинного захворювання, втрати енергії, втрати
 50 гарного самопочуття, діабету 2 типу та накопичення черевного жиру, при якому вводять пацієнту, який потребує такого лікування або зниження ризику, терапевтично ефективну кількість селективного модулятора рецептора андрогенів за будь-яким з пп. 1-10.
43. Спосіб лікування або зниження ризику розвитку раку простати, при якому вводять пацієнту, який потребує такого лікування або зниження ризику, терапевтично ефективну кількість
 фармацевтичної композиції за будь-яким з пп. 12, 14, 16.
44. Спосіб лікування або зниження ризику розвитку доброякісної гіперплазії простати, при якому
 55 вводять пацієнту, який потребує такого лікування або зниження ризику, терапевтично ефективну кількість фармацевтичної композиції за будь-яким з пп. 12, 14, 16.
45. Спосіб лікування або зниження ризику розвитку полікістозного синдрому яєчників, при якому вводять пацієнту, який потребує такого лікування або зниження ризику, терапевтично ефективну кількість фармацевтичної композиції за будь-яким з пп. 12, 14, 16.

46. Спосіб лікування або зниження ризику розвитку вугрового висипання (запалення сальних залоз), себореї, гірсутизму (надлишкового оволосіння) або андрогенного облісіння або втрати волосся у чоловіків, при якому вводять пацієнту, який потребує такого лікування або зниження ризику, терапевтично ефективну кількість фармацевтичної композиції за будь-яким з пп. 12, 14, 16.
47. Спосіб лікування раннього статевого дозрівання, при якому вводять пацієнту, чоловіку або жінці, що потребує такого лікування, терапевтично ефективну кількість фармацевтичної композиції за будь-яким з пп. 12, 14, 16.
48. Спосіб лікування або зниження ризику розвитку хвороб, пов'язаних із втратою андрогенної стимуляції, при якому вводять пацієнту, який потребує такого лікування або зниження ризику, терапевтично ефективну кількість фармацевтичної композиції за будь-яким з пп. 13, 15, 16.
49. Спосіб лікування або зниження ризику розвитку щонайменше одного зі станів, який вибирається із групи, яка складається з м'язової атрофії та слабкості, атрофії шкіри, втрати кісткової маси, анемії, атеросклерозу, серцево-судинного захворювання, втрати енергії, втрати гарного самопочуття, діабету 2 типу та накопичення черевного жиру, при якому вводять пацієнту, який потребує такого лікування або зниження ризику, терапевтично ефективну кількість фармацевтичної композиції за будь-яким з пп. 13, 15, 16.

Принцип дії нестероїдних модуляторів дії 12 α -спіралі

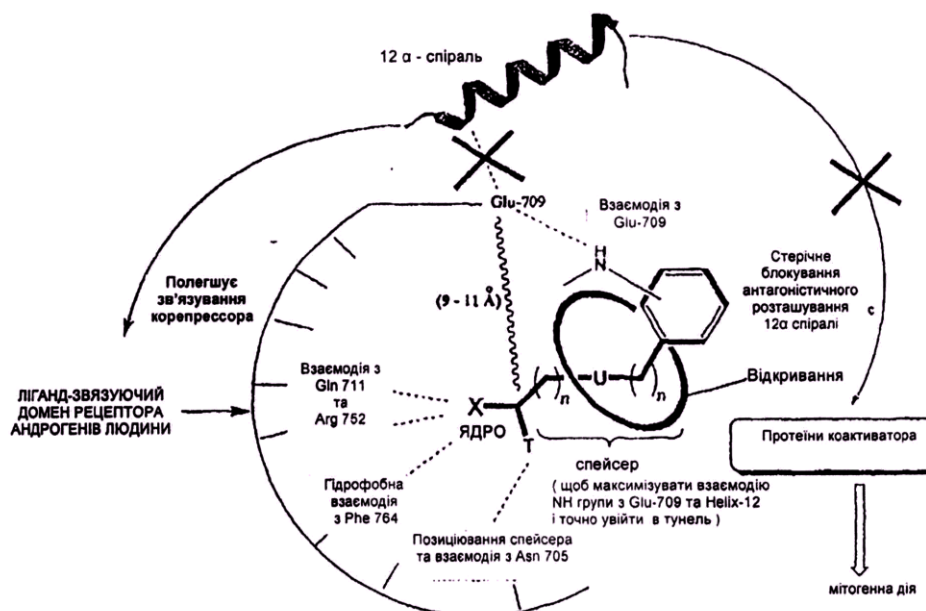
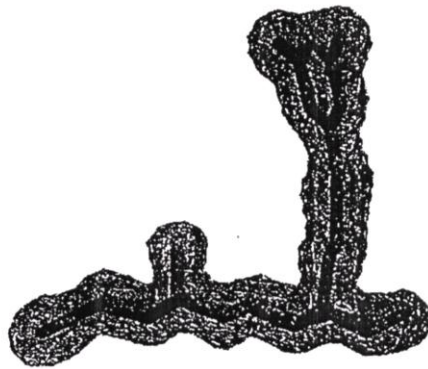


Fig. 1

A:



B:

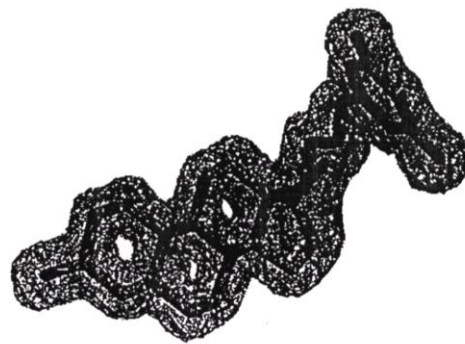


Fig. 2

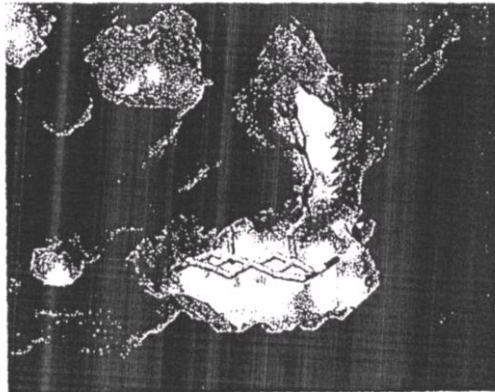


Fig. 3

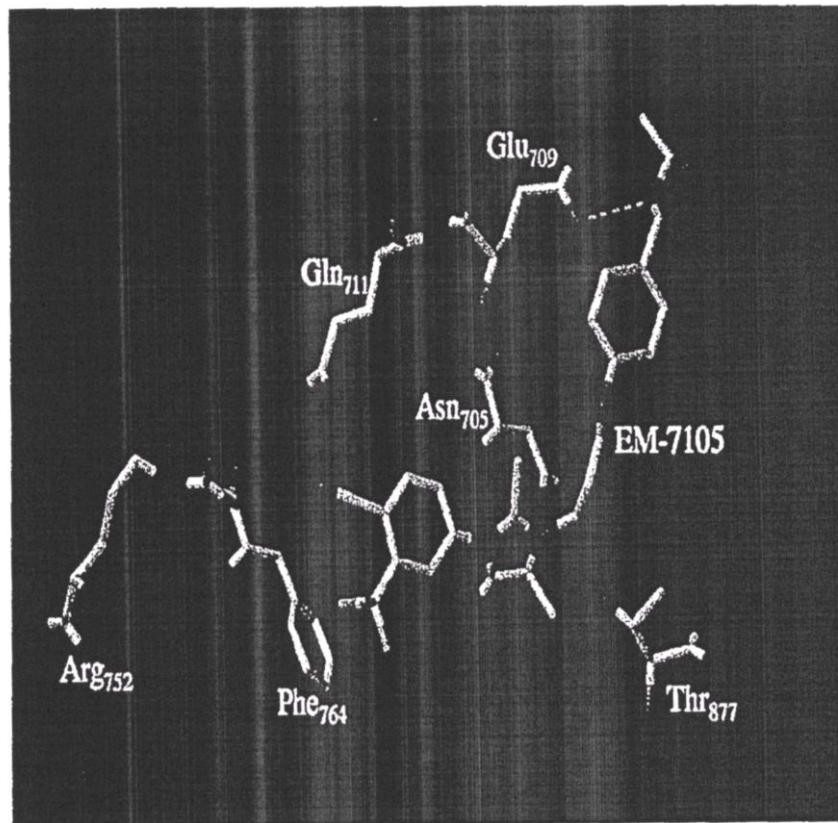


Fig. 4

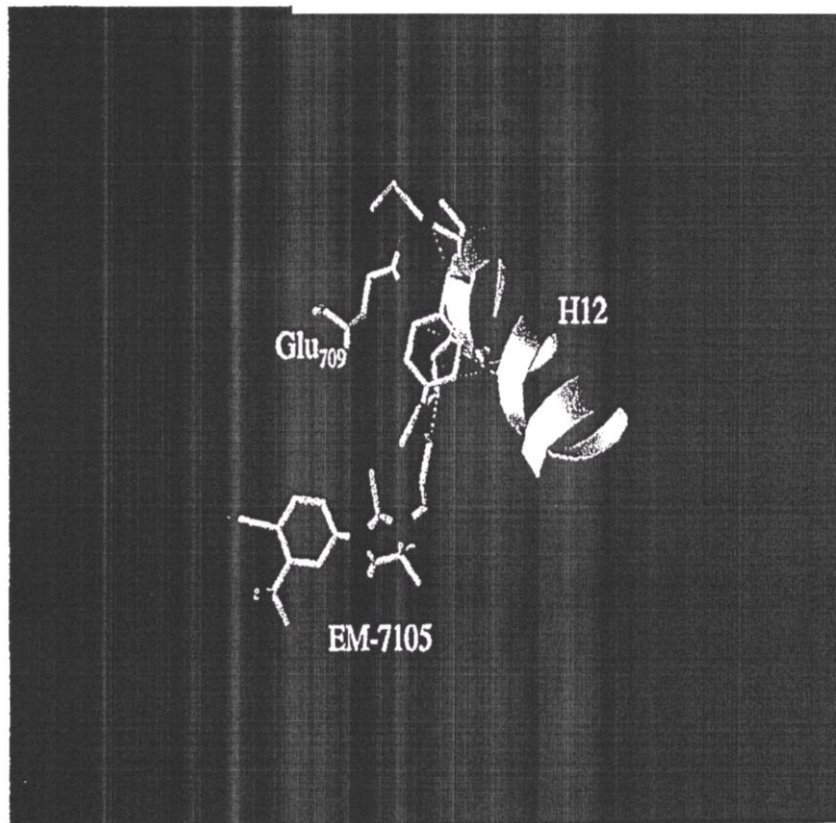
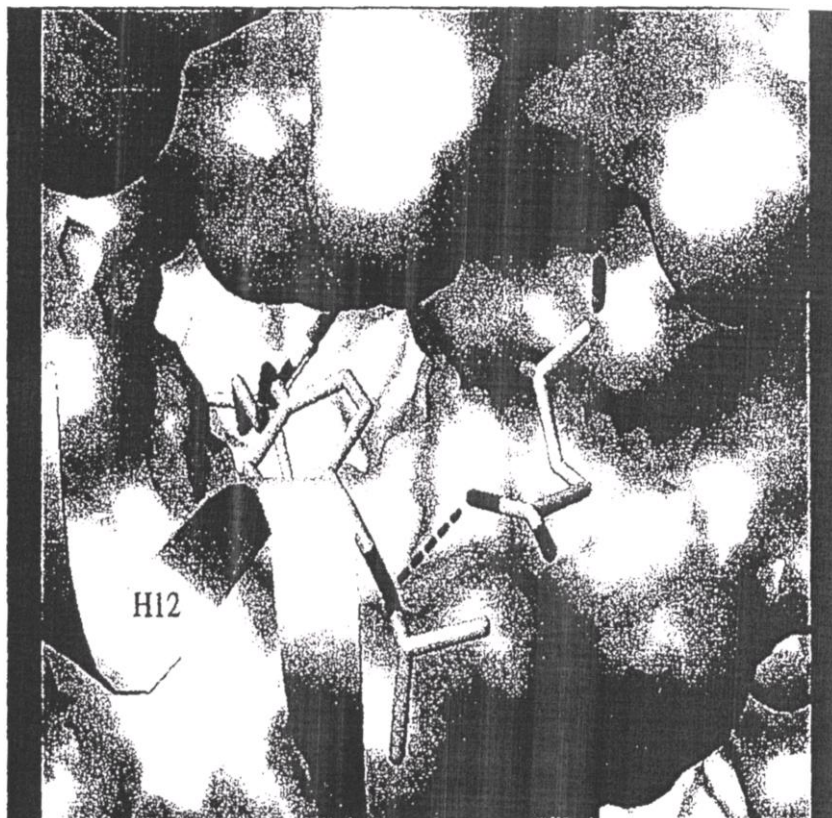


Fig. 5



Фіг. 6

Комп'ютерна верстка А. Крулевський

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Урицького, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут промислової власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601