(19) Евразийское патентное ведомство

(21) 201992826 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2020.05.14

(22) Дата подачи заявки
2018.06.07

(51) Int. Cl. ***C07J 41/00*** (2006.01)
C07J 43/00 (2006.01)
A61K 31/58 (2006.01)
A61K 31/566 (2006.01)
A61P 5/32 (2006.01)

(54) 15БЕТА-[3-ПРОПАНАМИДО]-ЗАМЕЩЕННЫЕ ЭСТРА-1,3,5(10)-ТРИЕН-17-ОНЫ И ИХ 17-ОКСИМЫ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ В ИНГИБИРОВАНИИ 17БЕТА-ГИДРОКСИСТЕРОИДДЕГИДРОГЕНАЗ

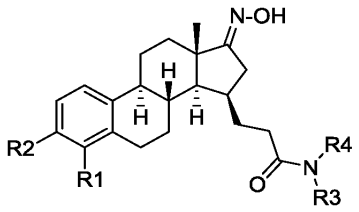
(31) **20175530**
(32) **2017.06.08**
(33) **FI**
(86) **PCT/FI2018/050427**
(87) **WO 2018/224736 2018.12.13**
(88) **2019.01.17**

(71) Заявитель:
ФОРЕНДО ФАРМА ЛТД (FI)

(72) Изобретатель:
Хирвеля Лена, Хакола Марьо, Линнанен Теро, Коскимиес Паси, Штьерншанц Камилла (FI)

(74) Представитель:
Хмара М.В. (RU)

(57) Изобретение относится к соединениям формулы (I) и их фармацевтически приемлемым солям, где R1-R4 являются такими, как определено в формуле изобретения. Изобретение также относится к их применению в качестве ингибиторов 17β-HSD1 (17β-гидроксистероиддегидрогеназа 1 типа) и в лечении или предупреждении зависимых от стероидных гормонов заболеваний или расстройств, таких как зависимые от стероидных гормонов заболевания или расстройства, при которых необходимо ингибирование фермента 17β-HSD1 и/или при которых необходимо уменьшение концентрации эндогенного эстрадиола. Настоящее изобретение также относится к получению вышеупомянутых соединений и к фармацевтическим композициям, содержащим в качестве активного(ых) ингредиента(ов) одно или более из вышеупомянутых соединений или их фармацевтически приемлемых солей.



(I)

201992826 A1

201992826 A1

15.бета.-[3-Пропанамидо]-замещенные эстра-1,3,5(10)-триен-17-оны и их 17-оксимы для применения в ингибировании 17.бета.-гидроксистероиддегидрогеназ

ОБЛАСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящее изобретение относится к новым стероидным С-15 производным, к их фармацевтически приемлемым солям и их применению в терапии. Изобретение также относится к фармацевтическим композициям, содержащим эти соединения в качестве активных ингредиентов и к способам их получения.

ПРЕДШЕСТВУЮЩИЙ УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

17β-Гидроксистероиддегидрогеназы (17β-HSD), также известные как 17-кетостероидредуктазы (17-KSR), являются NAD(H)- и/или NADP(H)-зависимыми ферментами алкогольоксидоредуктазами, которые катализируют последнюю и ключевую стадию образования всех эстрогенов и андрогенов. Более конкретно, 17β-HSD катализируют дегидрирование (окисление) 17-гидроксистероидов до соответствующих 17-кетостероидов или гидрирование (восстановление) неактивных 17-кетостероидов до соответствующих активных 17-гидроксистероидов.

Поскольку и эстрогены, и андрогены обладают наивысшей аффинностью к своим рецепторам в 17β-гидрокси-форме, 17β-HSD/KSR регулируют биологическую активность половых гормонов. В настоящее время у человека описаны 15 представителей 17β-HSD (типов 1-15). Разные типы 17β-HSD/KSR отличаются друг от друга по своим субстратной и кофакторной специфичностям. Действие 17KSR заключается в преобразовании низкоактивных предшественников в более эффективные формы, в то время как действие 17β-HSD заключается в снижении эффективности эстрогенов и андрогенов и в связи с этим в возможной защите ткани от излишнего воздействия гормонов.

Каждый тип 17β-HSD обладает избирательной субстратной аффинностью и характерным, хотя в некоторых случаях перекрывающимся, распределением в тканях.

17β-Гидроксистероиддегидрогеназа 1 типа (17β-HSD1) наиболее обильно экспрессируется в гранулезных клетках яичников развивающихся фолликул в яичниках и в плаценте человека, причем в обеих этих тканях осуществляется биосинтез эстрогена. Помимо этого, 17β-HSD1 экспрессируется в тканях-мишенях для эстрогена, включая молочную железу, эндометрий и кость. 17β-HSD1 человека

обладает специфичностью к эстрогенам в качестве субстратов и *in vivo* катализирует восстановление эстрона до эстрадиола.

17β-Гидроксистероиддегидрогеназа 2 типа (17β-HSD2), с другой стороны, преобразует эстрадиол, тестостерон и 5α-дигидротестостерон в их менее активные формы эстрон, андростендион и 5α-андростандион, соответственно. Ввиду обширной и обильной экспрессии в ряде различных тканей-мишеней для эстрогенов и андрогенов, таких как матка, плацента, печень, а также желудочно-кишечные и мочевыводящие пути, высказано предположение, что фермент 2 типа защищает ткани от излишнего воздействия стероидов.

По своему эстрогенному эффекту эстрадиол (E2) примерно 10 раз более эффективен по сравнению с эстроном (E1) и примерно в 80 раз более эффективен по сравнению с экстратриолом (E3). В противоположность некоторым другим эстрогенам эстрадиол хорошо связывается с обоими рецепторами эстрогенов ERα и ERβ и таким образом регулирует экспрессию ряда генов.

Несмотря на то, что у здоровых людей предклимактерического возраста присутствуют как 17β-HSD1, так и 17β-HSD2, в нескольких исследованиях показано увеличение соотношения между 17β-HSD1 и 17-HSD2 в опухолях пациентов постклимактерического возраста с гормонозависимым раком молочной железы. Амплификация гена 17HSD1 и утрата гетерозиготности аллеля 17HSD2 представляют собой возможные механизмы, вовлеченные в усиление пути синтеза восстановленных эстрогенов в опухолях молочной железы. Увеличение соотношения между ферментом 1 типа и ферментом 2 типа приводит к повышению уровня эстрадиола, который затем стимулирует разрастание раковой ткани, опосредованное рецепторами эстрогенов (ER). Таким образом, высокие уровни эстрогена поддерживают некоторые типа рака, такие как рак молочной железы и рак выстилки матки, т.е. рак эндометрия и рак матки.

Аналогичным образом высказано предположение, что по сравнению с нормальным эндометрием при эндометриозе экспрессия 17β-HSD2 подавляется, в то время как и ароматаза, и 17β-HSD1 экспрессируются или активируются. В результате этого снова отмечается присутствие эстрадиола (E2) в высокой концентрации, что запускает процесс разрастания ткани. Аналогичный механизм был установлен при лейомиоме матки (фибромах матки) и гиперплазии эндометрия.

Снижение концентрации эндогенного эстрадиола в пораженных тканях будет вызывать снижение или нарушение пролиферации 17β-эстрадиол-содержащих клеток в указанных тканях и, таким образом, может быть

использовано для предупреждения и лечения злокачественных и доброкачественных эстрадиол-зависимых патологий. В связи с предполагаемым вовлечением 17β-эстрадиола в ряд злокачественных и доброкачественных патологий, ингибиторы 17β-гидроксистероиддегидрогеназ, которые могут быть использованы для подавления эндогенного образования эстрадиола из эстрона и могут иметь терапевтическое значение для предупреждения или лечения таких расстройств или заболеваний, имеют огромную востребованность.

Идентифицированы некоторые низкомолекулярные ингибиторы фермента 17β-HSD1 и обзор по ним приведен в Poirier D. (2003) Curr. Med. Chem., 10: 453-77 и Poirier D. (2010) Expert Opin. Ther. Patents, 20(9): 1123-1145. Кроме того, низкомолекулярные ингибиторы 17β-HSD описаны в WO 2001/42181, WO 2003/022835, WO 2003/033487, WO 2004/046111, WO 2004/060488, WO 2004/110459, WO 2005/032527 и WO 2005/084295.

В WO2004/085457 описаны стероидные соединения, обладающие способностью ингибировать 17β-гидроксистероиддегидрогеназу. В WO2006/003012 описаны 2-замещенные производные D-гомо-эстриена, подходящие для лечения эстроген-зависимых заболеваний, на которые можно влиять посредством ингибирования 17β-гидроксистероиддегидрогеназы 1 типа. Аналогично, в WO2006/003013 представлены 2-замещенные эстратриеноны, пригодные для предупреждения и лечения эстроген-зависимых заболеваний, на которые можно влиять посредством ингибирования 17β-гидроксистероиддегидрогеназы 1 типа.

15-Замещенные аналоги эстрадиола, действующие как локально активные эстрогены, представлены в WO2004/085345. В WO2006/027347 описаны 15b-замещенные производные эстрадиола, обладающие селективной эстрогенной активностью, для лечения или предупреждения заболеваний и физиологических состояний, связанных с рецепторами эстрогенов. Кроме того, в WO2005/047303 описаны 3,15-замещенные производные эстрона, обладающие способностью ингибировать 17β-гидроксистероиддегидрогеназу 1 типа.

Международная заявка WO2008/034796 относится к эстратриен-триазолам, подходящим для применения в лечении и предупреждении зависимых от стероидных гормонов заболеваний или расстройств, при которых необходимо ингибирование 17β-гидроксистероиддегидрогеназ, таких как фермент 17β-HSD 1 типа, 2 типа или 3 типа. Ингибиторы фермента 17β-HSD 3 типа описаны в WO99/46279.

Международные заявки WO2014/207309, WO2014/207310 и WO2014/207311 относятся к C-15-тиазольным производным эстрона, C-17-кетимин-C-15-

тиазольным производным эстрона и С-15-тиазольным производным эстрадиола, соответственно, а также их применению в терапии.

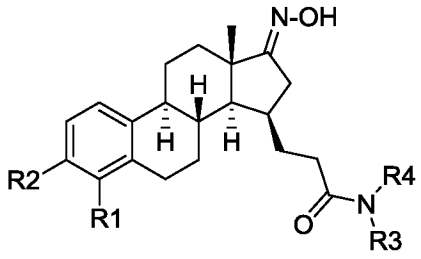
КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящим изобретением решается задача разработки соединений, полезных для лечения расстройств и заболеваний, ассоциированных с повышенным уровнем эстрадиола и/или поддающихся лечению посредством ингибирования фермента 17β-HSD1. Другая задача настоящего изобретения заключается в разработке соединений, которые демонстрируют незначительный ингибирующий эффект или его отсутствие в отношении фермента 17β-HSD2.

Одна из проблем, связанная с известными ингибиторами 17β-HSD1, заключается в фармакокинетике, в частности, метаболической стабильности, соединений. Поэтому еще одна задача настоящего изобретения заключается в разработке соединений с улучшенной метаболической стабильностью.

Еще одна проблема, связанная с известными ингибиторами 17β-HSD1, заключается в образовании сопряженных метаболитов и видовой селективности данных соединений. Поэтому еще одна задача настоящего изобретения заключается в разработке соединений с улучшенными свойствами, связанными с этими параметрами.

Согласно настоящему изобретению предложены новые соединения формулы (I),



(I)

где R1 и R2 каждый независимо выбран из группы, состоящей из H и галогена;

(1) R3 выбран из группы, состоящей из H и C1-3-алкила, и

R4 выбран из группы, состоящей из

C1-3-алкила,

4-6-членного незамещенного насыщенного гетероцикла, содержащего 1 гетероатом, выбранный из группы, состоящей из атомов азота, серы и кислорода,

5-членного частично ненасыщенного гетероцикла, содержащего 1 атом азота и возможно 1-2 дополнительных гетероатома, выбранных из группы,

состоящей из атомов азота, серы и кислорода, и возможно замещенного одним или двумя заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, CN, C1-3-алкила, C1-3-(пер)галогеналкила, OH, C1-3-алкокси, группы C(O)N(C1-3-алкил)$_2$ и 6-членного насыщенного гетероцикла, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из группы, состоящей из атомов азота, кислорода и серы, и возможно замещенного одним заместителем или двумя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, CN, C1-3-алкила, C1-3-(пер)галогеналкила, OH и C1-3-алкокси,

5-членного незамещенного ненасыщенного или ароматического гетероцикла, содержащего 1 атом азота и 1-2 дополнительных гетероатома, независимо выбранных из группы, состоящей из атомов азота, серы и кислорода,

5-членного ненасыщенного или ароматического гетероцикла, содержащего 1 атом азота и возможно 1-2 дополнительных гетероатома, независимо выбранных из группы, состоящей из атомов азота и кислорода, и возможно замещенного одним заместителем или двумя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, CN, C1-3-алкила, C1-3-(пер)галогеналкила, OH, C1-3-алкокси, группы C(O)N(C1-3-алкил)$_2$ и 6-членного насыщенного гетероцикла, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из группы, состоящей из атомов азота, кислорода и серы, и возможно замещенного одним заместителем или двумя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, CN, C1-3-алкила, C1-3-(пер)галогеналкила, OH и C1-3-алкокси, и

6-членного ненасыщенного или ароматического гетероцикла, содержащего 1 атом азота и возможно 1-2 дополнительных гетероатома, независимо выбранных из группы, состоящей из атомов азота, серы и кислорода, и возможно замещенного одним заместителем или двумя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, CN, C1-3-алкила, C1-3-(пер)галогеналкила, OH, оксо, C1-3-алкокси, группы C(O)N(C1-3-алкил)$_2$ и 6-членного насыщенного гетероцикла, содержащего 1-2 гетероатом(а), независимо выбранный(ых) из группы, состоящей из атомов азота, кислорода и серы, и возможно замещенного одним заместителем или двумя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, CN, C1-3-алкила, C1-3-(пер)галогеналкила, OH и C1-3-алкокси, или двумя близко расположенными заместителями, которые могут образовывать 5- или 6-членное насыщенное конденсированное кольцо;

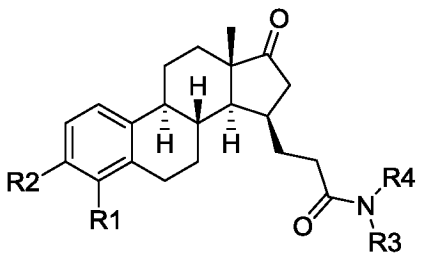
или

(2) R3 и R4 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют группу, выбранную из 5-6-членного насыщенного гетероцикла, содержащего

указанный атом азота и возможно замещенного заместителем, выбранным из группы, состоящей из галогена, CN, C1-3-алкила, C1-3-(пер)галогеналкила, OH, C1-3-алкокси и (CH_2)-C1-3-алкокси; и незамещенного бициклического спироциклического или конденсированного гетероцикла, содержащего указанный атом азота и возможно 1 дополнительный гетероатом или 2 дополнительных гетероатома, выбранных из группы, состоящей из атомов азота, кислорода и серы;

и их фармацевтически приемлемые соли.

Кроме того, согласно настоящему изобретению предложены соединения формулы (II),



(II)

где R1, R2, R3 и R4 являются такими, как определено для соединений формулы (I), в качестве исходных веществ для получения соединения формулы (I).

Соединения формулы (I) по настоящему изобретению могут быть применены в терапии, особенно в лечении или предупреждении зависимых от стероидных гормонов заболеваний или расстройств, при которых необходимо уменьшение концентрации эндогенного эстрадиола или ингибирование ферментов 17β-HSD, у животных, в частности, млекопитающих и людей. В частности, соединения формулы (I) представляют собой ингибиторы фермента 17β-HSD1, обладающие фармакологическими свойствами, необходимыми для лечения и/или профилактики стероид-зависимых заболеваний и состояний, которые включают, но не ограничиваются этим, рак молочной железы, карциному предстательной железы, рак яичников, рак матки, рак эндометрия, гиперплазию эндометрия, эндометриоз, фибромы матки, аденомиоз, синдром поликистозных яичников, дисменорею, меноррагию, метроррагию, предупреждение беременности, простадинию, доброкачественную гиперплазию предстательной железы, мочеотделительную дисфункцию, симптомы со стороны нижних мочевыводящих путей, хронический простатит/синдром хронической тазовой боли (CP/CPPS), системную красную волчанку (SLE), рассеянный склероз, ожирение, ревматоидный артрит, хроническую обструктивную болезнь легких (COPD), рак легкого, рак толстой кишки, ранения тканей, морщинистость кожи и катаракты.

Обычно соединения формулы (I) по настоящему изобретению обладают ингибирующей активностью в отношении фермента 17β-HSD1 в диапазоне IC_{50} (концентрация, вызывающая половину от максимального ингибирования) от 0,1 нМ до 1 мкМ. Ингибирующую активность можно измерить так, как разъяснено в экспериментальных примерах.

Изобретение также относится к фармацевтическим композициям, содержащим эффективное количество одного соединения или нескольких соединений формулы (I).

Далее, изобретение относится к соединению формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли для применения в качестве лекарственного средства.

Изобретение также относится к соединениям формулы (I) и их фармацевтически приемлемым солям для применения в лечении эстрадиол-зависимых злокачественных или доброкачественных заболеваний и расстройств.

И наконец, согласно изобретению предложен способ получения соединений формулы (I).

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Соединения по изобретению содержат структуру стероидного ядра, имеющую определенную стереохимическую конфигурацию, которая соответствует природной конфигурации эстрогенов.

Соединения по изобретению имеют боковую цепь в положении C15, что, в сочетании со специфической картиной замещения у кольца A, обеспечивает заявляемые свойства соединений по настоящему изобретению. Кроме того, карбонильная группа в положении C-17 нативного стероидного ядра также может быть “замаскирована” в виде C-17-кетимина, чтобы обеспечить дальнейшее усиление метаболических и/или ингибирующих свойств соединений по настоящему изобретению.

Термин “галоген”, как он использован здесь и ниже, сам по себе или как часть других групп, относится к элементам группы VIIa и включает группы F, Cl, Br и I.

Термин “алкил”, как он использован здесь и ниже, относится к алифатической линейной, разветвленной или циклической, особенно линейной или разветвленной, углеводородной группе, имеющей указанное число атомов углерода, например, C_{1-6}-алкил имеет 1-6 атомов углерода в алкильной группировке, и таким образом, например, C_{1-4}-алкил включает метил, этил, *н*-

пропил, изопропил, *н*-бутил, *втор*-бутил, изобутил, *трет*-бутил, а C_{1-6}-алкил помимо этого включает пентил и гексил с разветвленной и прямой цепью.

Термин “(пер)галогеналкил”, как он использован здесь и ниже, относится к любой из упомянутых выше алкильных групп, где один или более чем один атом водорода заменен на атом галогена: в частности, I, Br, F или Cl. Примеры галогеналкильных групп включают, без ограничения, хлорметил, фторметил и -CH_2CF_3. Подразумевается, что термин “пергалогеналкил” относится к алкильной группе, в которой все атомы водорода заменены на атомы галогена. Предпочтительные примеры включают трифторметил (-CF_3) и трихлорметил (-CCl_3).

Термин “C_{1-3}-алкокси”, как он использован здесь и ниже, относится к группе -O-(C_{1-3}-алкил), где “C_{1-3}-алкил” имеет определенное выше значение. Примеры предпочтительных алкоксигрупп включают, но не ограничиваются этим, метокси, этокси и изопропилокси.

Термин “6-членный насыщенный гетероцикл, содержащий 1-2 гетероатома, независимо выбранных из группы, состоящей из атомов азота, кислорода и серы”, относится к моноциклическому кольцу, которое является насыщенным, имеет от 4 до 6 атомов в кольце и содержит 1 гетероатом, выбранный из N, S и O, в то время как остальными атомами в кольце являются атомы углерода. Он может быть замещен одним заместителем или двумя заместителями, как будет указано, в частности одним, по любому подходящему атому в кольце, включая N. Предпочтительные замещающие группы включают, но не ограничиваются этим, галоген, в частности, фтор, CN, метокси и метил.

Термин “4-6-членный незамещенный насыщенный гетероцикл, содержащий 1 гетероатом, выбранный из группы, состоящей из атомов азота, серы и кислорода”, относится к моноциклическому кольцу, которое является насыщенным, имеет от 4 до 6 атомов в кольце и содержит 1 гетероатом, выбранный из N, S и O, в то время как остальными атомами в кольце являются атомы углерода. Такое кольцо является незамещенным. Репрезентативные группы включают оксетанил, пирролидинил, пиперидинил и тетрагидропиранил, в частности, оксетанил и тетрагидропиранил.

Термин “5-членный частично ненасыщенный гетероцикл, содержащий 1 атом азота и возможно 1-2 дополнительных гетероатома, выбранных из группы, состоящей из атомов азота, серы и кислорода”, относится к моноциклическому кольцу, которое является частично ненасыщенным, при этом между указанными 5 атомами в кольце имеется по меньшей мере одна двойная связь между атомами в

кольце, и содержит 1 атом азота и возможно 1-2 дополнительных гетероатома, выбранных из группы, состоящей из N, S и O, в то время как остальными атомами в кольце являются атомы углерода. Он может быть замещен одним или двумя заместителями, как будет указано, в частности одним, по любому подходящему атому в кольце, включая N. Предпочтительные замещающие группы включают, но не ограничиваются этим, галоген, в частности, фтор, CN, метокси и метил. Репрезентативные группы включают дигидротиазолил.

Термин “5-членный незамещенный ненасыщенный или ароматический гетероцикл, содержащий 1 атом азота и 1-2 дополнительных гетероатома, независимо выбранных из группы, состоящей из атомов азота, серы и кислорода”, относится к моноциклическому кольцу из 5 атомов в кольце, которое может быть ароматическим или ненасыщенным и которое содержит 1 атом азота и 1-2 дополнительных гетероатома, независимо выбранных из N, S и O, в то время как остальными атомами в кольце являются атомы углерода. Такое кольцо является незамещенным. Репрезентативные группы включают тиадиазолил.

Термин “5-членный ненасыщенный или ароматический гетероцикл” относится к моноциклическому кольцу из 5 атомов в кольце, которое может быть ароматическим или ненасыщенным и содержит 1 атом азота и возможно 1-2 дополнительных гетероатома, независимо выбранных из группы, состоящей из N и O, в то время как остальными атомами в кольце являются атомы углерода. Он может быть замещен одним или двумя заместителями, как будет указано, в частности одним, по любому подходящему атому в кольце, включая N. Предпочтительные замещающие группы включают, но не ограничиваются этим, галоген, в частности, фтор, CN, метокси и метил. Репрезентативные группы включают оксазолил и метилоксазолил.

Термин “6-членный ненасыщенный или ароматический гетероцикл, содержащий 1 атом азота и возможно 1-2 дополнительных гетероатома, независимо выбранных из группы, состоящей из атомов азота и кислорода”, относится к моноциклическому кольцу из 6 атомов в кольце, которое может быть ароматическим или ненасыщенным и содержать 1 атом азота и возможно 1-2 дополнительных гетероатома, независимо выбранных из группы, состоящей из N, S и O, в то время как остальными атомами в кольце являются атомы углерода. Он может быть замещен одним или двумя, предпочтительно одним, заместителями, как будет указано, в частности одним, по любому подходящему атому в кольце, включая N. Предпочтительные замещающие группы включают, но не ограничиваются этим, галоген, в частности, фтор, CN, метокси и метил.

Предпочтительно, чтобы заместитель находился в *пара*-положении кольца. Репрезентативные группы включают пиридинил, фторпиридинил, цианопиридинил, метилпиридинил, диметилпиридинил, изопропилпиридинил, гидроксипиридинил, метоксипиридинил, морфолинопиридинил, метилпиперазинилпиридинил, пиразинил, метилпиридазинил и метоксипиридазинил; в частности, фторпиридинил, метоксипиридинил, метилпиридазинил и метоксипиридазинил.

Термин “5-6-членный насыщенный гетероцикл, содержащий атом азота”, относится к насыщенному моноциклическому кольцу из 6 атомов в кольце, которое содержит 1 атом азота, в то время как остальными атомами в кольце являются атомы углерода. Он может быть замещен одним заместителем или двумя заместителями, как будет указано, в частности одним, по любому подходящему атому в кольце, включая N. Предпочтительные замещающие группы включают, но не ограничиваются этим, галоген, в частности, фтор, CN, метокси и метил. Репрезентативные группы включают пирролидинил и метоксиметилпирролидинил.

Термин “незамещенный бициклический спироциклический или конденсированный гетероцикл, содержащий указанный атом азота и возможно 1 дополнительный гетероатом или 2 дополнительных гетероатома, выбранных из группы, состоящей из атомов азота, кислорода и серы”, относится к бициклической кольцевой системе, где кольца могут быть соединены друг с другом в виде спироциклической системы или в виде конденсированной системы, предпочтительно в виде спироциклической системы, которая содержит атом азота и возможно 1 дополнительный гетероатом или 2 дополнительных гетероатома, выбранных из N, O и S, как будет указано, в то время как остальными атомами в кольце являются атомы углерода. Эта кольцевая система является незамещенной. Репрезентативные группы включают оксаазаспиро[4.5]деканил.

Термин “5- или 6-членное насыщенное конденсированное кольцо” относится к конденсированному кольцу, которое является насыщенным или частично ненасыщенным и добавляет 3-4, соответственно, дополнительных кольцевых атома к исходному кольцу, с которым оно конденсировано, и возможно содержит 1-2 гетероатома, каждый из которых независимо выбран из N, S и O, в то время как остальными атомами в кольце являются атомы углерода.

Термин “возможно замещенный”, как он использован здесь и ниже в контексте фенильной группы, означает фенил, который либо незамещен, либо замещен независимо одним заместителем или несколькими, в частности, 1, 2 или 3, заместителями, присоединенными по любому доступному атому с получением стабильного соединения, например, пиридинил может быть замещен один раз

указанным заместителем, присоединенным по любому подходящему положению пиридинильного кольца. Обычно термин “замещенный” относится к замещающей группе, определенной в данном описании, при этом одна или несколько связей с атомом водорода, содержащихся в ней, заменены на связь с атомом, не являющимся атомом водорода, если не указано иное. В частности, каждая из замещающих групп независимо выбрана из группы, состоящей из галогена, в частности, F; C_{1-4}-алкила, в частности, метила; OH; C_{1-4}-алкокси, в частности, метокси; и CN.

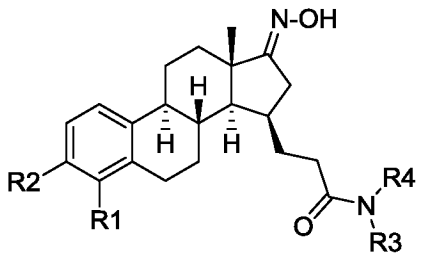
Термин “возможный” или “возможно” означает, что описываемое далее событие или обстоятельство может иметь место, но происходит не обязательно, и что данное описание включает случаи, когда это событие или обстоятельство происходит, и случаи, в которых это не так. “Содержит” или “содержащий” означает, что описываемый далее перечень может включать, но не обязательно включает другие элементы.

Выражение “фармацевтически приемлемый” означает то, что полезно при изготовлении фармацевтической композиции, то есть, как правило является безопасным, нетоксичным и не является нежелательным ни в биологическом, ни в каком-либо ином отношении, и включает в себя то, что приемлемо для применения в ветеринарии, а также для использования в производстве фармацевтических продуктов для людей.

Выражение “соль присоединения кислоты” включает любые нетоксичные соли присоединения органических и неорганических кислот, которые могут быть образованы с участием соединений формулы (I). Иллюстративные неорганические кислоты, которые образуют подходящие соли, включают, но не ограничиваются этим, раствор хлористого водорода, раствор бромистого водорода, серную и фосфорную кислоты. Иллюстративные органические кислоты, которые образуют подходящие соли, включают, но не ограничиваются этим, уксусную кислоту, молочную кислоту, малоновую кислоту, янтарную кислоту, глутаровую кислоту, фумаровую кислоту, яблочную кислоту, винную кислоту, лимонную кислоту, аскорбиновую кислоту, малеиновую кислоту, бензойную кислоту, фенилуксусную кислоту, коричную кислоту, метансульфоновую кислоту, салициловую кислоту и тому подобное. Термин “соль присоединения кислоты”, как он использован в данном описании, также включает в себя сольваты, которые могут быть образованы с участием соединений и их солей, такие как, например, гидраты, алкоголяты и тому подобное. Эти соли также включают соли, полезные для хирального разделения рацематов.

Выражение “соль присоединения основания” включает любые нетоксичные соли присоединения основания, которые могут быть образованы с участием соединения формулы (I). Подходящие соли с основаниями включают, но не ограничиваются этим, соли, происходящие из неорганических оснований, такие как соли алюминия, аммония, кальция, меди, железа, лития, магния, марганца, калия, натрия и цинка, в частности, соли натрия и аммония. Другие примеры соли присоединения органического основания включают соли триалкиламинов, например, триэтиламина и триметиламина, и соли холина.

Настоящее изобретение относится к новым соединениям формулы (I),



(I)

где R1 и R2 каждый независимо выбран из группы, состоящей из H и галогена;

(1) R3 выбран из группы, состоящей из H и C1-3-алкила; и

R4 выбран из группы, состоящей из

C1-3-алкила,

4-6-членного незамещенного насыщенного гетероцикла, содержащего 1 гетероатом, выбранный из группы, состоящей из атомов азота, серы и кислорода,

5-членного частично ненасыщенного гетероцикла, содержащего 1 атом азота и возможно 1-2 дополнительных гетероатома, выбранных из группы, состоящей из атомов азота, серы и кислорода, и возможно замещенного одним заместителем или двумя заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, CN, C1-3-алкила, C1-3-(пер)галогеналкила, OH, C1-3-алкокси, группы $C(O)N(C1\text{-}3\text{-алкил})_2$ и 6-членного насыщенного гетероцикла, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из группы, состоящей из атомов азота, кислорода и серы, и возможно замещенного одним заместителем или двумя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, CN, C1-3-алкила, C1-3-(пер)галогеналкила, OH и C1-3-алкокси,

5-членного незамещенного ненасыщенного или ароматического гетероцикла, содержащего 1 атом азота и 1-2 дополнительных гетероатома, независимо выбранных из группы, состоящей из атомов азота, серы и кислорода,

5-членного ненасыщенного или ароматического гетероцикла, содержащего 1

атом азота и возможно 1-2 дополнительных гетероатома, независимо выбранных из группы, состоящей из атомов азота и кислорода, и возможно замещенного одним заместителем или двумя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, CN, C1-3-алкила, C1-3-(пер)галогеналкила, OH, C1-3-алкокси, группы $C(O)N(C1\text{-}3\text{-алкил})_2$ и 6-членного насыщенного гетероцикла, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из группы, состоящей из атомов азота, кислорода и серы, и возможно замещенного одним заместителем или двумя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, CN, C1-3-алкила, C1-3-(пер)галогеналкила, OH и C1-3-алкокси, и

6-членного ненасыщенного или ароматического гетероцикла, содержащего 1 атом азота и возможно 1-2 дополнительных гетероатома, независимо выбранных из группы, состоящей из атомов азота, серы и кислорода, и возможно замещенного одним заместителем или двумя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, CN, C1-3-алкила, C1-3-(пер)галогеналкила, OH, оксо, C1-3-алкокси, группы $C(O)N(C1\text{-}3\text{-алкил})_2$ и 6-членного насыщенного гетероцикла, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из группы, состоящей из атомов азота, кислорода и серы, и возможно замещенного одним заместителем или двумя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, CN, C1-3-алкила, C1-3-(пер)галогеналкила, OH и C1-3-алкокси, или двумя близко расположенными заместителями, которые могут образовывать 5- или 6-членное насыщенное конденсированное кольцо;

или

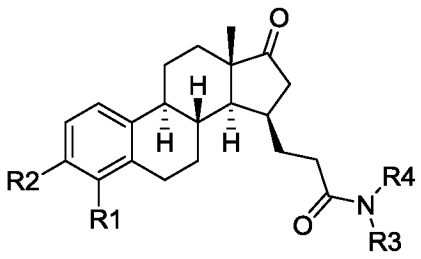
(2) R3 и R4 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют группу, выбранную из 5-6-членного насыщенного гетероцикла, содержащего указанный атом азота и возможно замещенного заместителем, выбранным из группы, состоящей из галогена, CN, C1-3-алкила, C1-3-(пер)галогеналкила, OH, C1-3-алкокси и (CH_2)-C1-3-алкокси; и незамещенного бициклического спироциклического или конденсированного гетероцикла, содержащего указанный атом азота и возможно 1 дополнительный гетероатом или 2 дополнительных гетероатома, выбранных из группы, состоящей из атомов азота, кислорода и серы;

и их фармацевтически приемлемые соли.

В соединениях по настоящему изобретению карбонильная группа в положении C-17 нативного ядра эстрона может быть “замаскирована” в виде C-17-кетимина, чтобы обеспечить усиление метаболических и/или ингибирующих свойств соединений по настоящему изобретению.

Желаемые активные соединения по настоящему изобретению могут быть

легко получены из соответствующего соединения, имеющего карбонильную группу в положении C-17 нативного ядра эстрона. Соответственно согласно данному изобретению предложены соединения формулы (II),



(II)

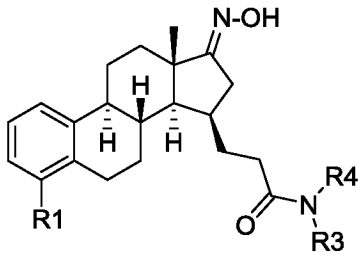
где R1, R2, R3 и R4 являются такими, как определено для соединений формулы (I). Эти соединения представляют собой непосредственно исходные вещества для получения соединений формулы (I). Соответственно, представленные ниже примеры заместителей R1-R4 для соединений формулы (I) также применимы для соединений формулы (II).

Выбор заместителей для кольца A, то есть заместителей R1 и R2, особенно важен для придания желаемых свойств соединениям по настоящему изобретению.

В первом примере настоящего изобретения R1 и R2 каждый независимо выбран из группы, состоящей из H, F и Cl, предпочтительно F и Cl. Во втором примере настоящего изобретения один из R1 и R2 представляет собой H, а другой представляет собой F или Cl, предпочтительно F. В третьем примере настоящего изобретения R1 и R2 оба представляют собой H.

Так, в другом примере соединений формулы (I) по настоящему изобретению R1 является таким, как определено выше, в частности, галогеном, предпочтительно F или Cl, более предпочтительно F, а R2 представляет собой H. В альтернативном примере настоящего изобретения R1 представляет собой H, а R2 является таким, как определено выше, в частности, галогеном, предпочтительно F или Cl, более предпочтительно F.

Соответственно, согласно настоящему изобретению предложены соединения формулы (Ia),



(Ia)

где R1, R3 и R4 являются такими, как определено выше.

Кроме того, выбор заместителей R3 и R4 особенно важен для придания желаемых свойств соединениям по настоящему изобретению.

Согласно одному из аспектов настоящего изобретения R3 представляет собой H или метил, в частности H, и R4 выбран из группы, состоящей из

5-членного незамещенного ненасыщенного или ароматического гетероцикла, содержащего 1 атом азота и 1-2 дополнительных гетероатома, независимо выбранных из группы, состоящей из атомов азота, серы и кислорода,

5-членного ненасыщенного или ароматического гетероцикла, содержащего 1 атом азота и возможно 1-2 дополнительных гетероатома, независимо выбранных из группы, состоящей из атомов азота и кислорода, и возможно замещенного одним заместителем или двумя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, CN, C1-3-алкила, C1-3-(пер)галогеналкила, OH, C1-3-алкокси, группы $C(O)N(C1\text{-}3\text{-алкил})_2$ и 6-членного насыщенного гетероцикла, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из группы, состоящей из атомов азота, кислорода и серы, и возможно замещенного одним заместителем или двумя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, CN, C1-3-алкила, C1-3-(пер)галогеналкила, OH и C1-3-алкокси, и

6-членного ненасыщенного или ароматического гетероцикла, содержащего 1 атом азота и возможно 1-2 дополнительных гетероатома, независимо выбранных из группы, состоящей из атомов азота, серы и кислорода, и возможно замещенного одним заместителем или двумя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, CN, C1-3-алкила, C1-3-(пер)галогеналкила, OH, оксо, C1-3-алкокси, группы $C(O)N(C1\text{-}3\text{-алкил})_2$ и 6-членного насыщенного гетероцикла, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из группы, состоящей из атомов азота, кислорода и серы, и возможно замещенного одним заместителем или двумя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, CN, C1-3-алкила, C1-3-(пер)галогеналкила, OH и C1-3-алкокси, или двумя близко расположенными заместителями, которые могут образовывать 5- или 6-членное насыщенное конденсированное кольцо.

Согласно другому аспекту настоящего изобретения R3 представляет собой H или метил, в частности H, и R4 выбран из группы, состоящей из оксетанила, пирролидинила, пиперидинила, тетрагидропиранила, дигидротиазолила, тиадиазолила, оксазолила, метилоксазолила, пиридинила, фторпиридинила, цианопиридинила, метилпиридинила, диметилпиридинила, изопропилпиридинила, гидроксипиридинила, метоксипиридинила, морфолинопиридинила, метилпиперазинилпиридинила, пиразинила, метилпиридазинила и

метоксипиридазинила; в частности, из группы, состоящей из оксетанила и тетрагидропиранила, дигидротиазолила, тиадиазолила, оксазолила, метилоксазолила, фторпиридинила, метоксипиридинила, метилпиридазинила и метоксипиридазинила.

Согласно альтернативному аспекту настоящего изобретения R3 и R4 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют кольцо, выбранное из группы, состоящей из пирролидинила и метоксиметилпирролидинила и оксаазаспиро[4.5]деканила.

Согласно конкретному аспекту предложены соединения формулы (Ia), где

R1 представляет собой галоген, предпочтительно F;

R3 представляет собой H, и

R4 выбран из группы, состоящей из

5-членного незамещенного ненасыщенного или ароматического гетероцикла, содержащего 1 атом азота и 1-2 дополнительных гетероатома, независимо выбранных из группы, состоящей из атомов азота, серы и кислорода,

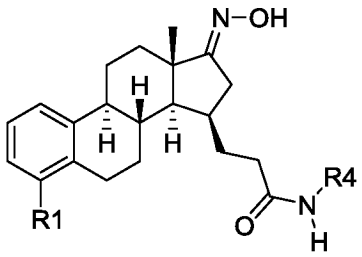
5-членного ненасыщенного или ароматического гетероцикла, содержащего 1 атом азота и возможно 1-2 дополнительных гетероатома, независимо выбранных из группы, состоящей из атомов азота и кислорода, и возможно замещенного одним заместителем или двумя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, CN, C1-3-алкила, C1-3-(пер)галогеналкила, OH, C1-3-алкокси, группы $C(O)N(C1\text{-}3\text{-алкил})_2$ и 6-членного насыщенного гетероцикла, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из группы, состоящей из атомов азота, кислорода и серы, и возможно замещенного одним заместителем или двумя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, CN, C1-3-алкила, C1-3-(пер)галогеналкила, OH и C1-3-алкокси, и

6-членного ненасыщенного или ароматического гетероцикла, содержащего 1 атом азота и возможно 1-2 дополнительных гетероатома, независимо выбранных из группы, состоящей из атомов азота, серы и кислорода, и возможно замещенного одним заместителем или двумя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, CN, C1-3-алкила, C1-3-(пер)галогеналкила, OH, оксо, C1-3-алкокси, группы $C(O)N(C1\text{-}3\text{-алкил})_2$ и 6-членного насыщенного гетероцикла, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из группы, состоящей из атомов азота, кислорода и серы, и возможно замещенного одним заместителем или двумя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, CN, C1-3-алкила, C1-3-(пер)галогеналкила, OH и C1-3-алкокси, или двумя близко расположенными заместителями, которые могут

образовывать 5- или 6-членное насыщенное конденсированное кольцо;

и их фармацевтически приемлемые соли.

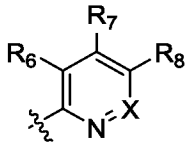
Соответственно, согласно настоящему изобретению предложены соединения формулы (I), где R2 и R3 представляют собой H, и эти соединения имеют формулу (Ib),



(Ib)

где R1 и R4 являются такими, как определено выше.

В примерах соединений формулы (I), (Ia) и (Ib) R4 представляет собой 6-членный ароматический гетероцикл формулы (A),



(A)

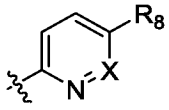
где

X представляет собой CR9 или N;

один из R6, R7, R8 представляет собой H, а другие независимо выбраны из группы, состоящей из H, галогена, CN, C1-3-алкила, C1-3-(пер)галогеналкила, OH, C1-3-алкокси и морфолинового кольца; и

R9 представляет собой H или C1-3-алкил.

Согласно особо предпочтительному аспекту настоящего изобретения R4 представляет собой 6-членный ароматический гетероцикл формулы (A), где R6 и R7 оба представляют собой H, и имеет формулу (B),



(B)

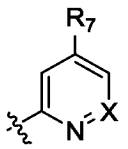
где

X представляет собой CH или N, предпочтительно CH; и

R8 выбран из группы, состоящей из H, галогена, CN, C1-3-алкила, C1-3-(пер)галогеналкила, OH, C1-3-алкокси и морфолинового кольца.

Согласно одному из аспектов R8 выбран из группы, состоящей из галогена, предпочтительно F, метила, метокси. Наиболее предпочтительно R8 представляет собой F.

В других примерах соединений формулы (I), (Ia) и (Ib) R4 представляет собой 6-членный ароматический гетероцикл формулы (B), где R6 и R8 оба представляют собой H, и имеет формулу (C),



(C)

где

X представляет собой CH или N, предпочтительно CH; и

R7 выбран из группы, состоящей из H, галогена, CN, C1-3-алкила, C1-3-(пер)галогеналкила, OH, C1-3-алкокси и морфолинового кольца.

Согласно одному из аспектов R7 выбран из группы, состоящей из галогена, предпочтительно F, OH, метила, метокси. Наиболее предпочтительно R7 представляет собой метокси и метил.

В другом примере согласно аспекту настоящего изобретения соединениями формулы (I) являются соединения, представленные в Таблице 1.

В типичном примере настоящего изобретения соединения формулы (I) выбраны из группы, состоящей из:

3-((13S,15R,E)-4-фтор-17-(гидроксиимино)-13-метил-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)-N-(5-метилизоксазол-3-ил)пропанамида;

3-((13S,15R,E)-4-фтор-17-(гидроксиимино)-13-метил-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)-N-(6-метоксипиридазин-3-ил)пропанамида;

3-((13*S*,15*R,E*)-4-фтор-17-(гидроксиимино)-13-метил-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6*H*-циклопента[*a*]фенантрен-15-ил)-N-(5-метоксипиридин-2-ил)пропанамида;

3-((13S,15R,E)-4-фтор-17-(гидроксиимино)-13-метил-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)-N-(5-фторпиридин-2-ил)пропанамида;

3-((13S,15R,E)-4-фтор-17-(гидроксиимино)-13-метил-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)-N-(оксетан-3-ил)пропанамида;

3-((13S,15R,E)-4-фтор-17-(гидроксиимино)-13-метил-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)-N-метил-(оксетан-3-ил)пропанамида;

3-((13S,15R,E)-4-фтор-17-(гидроксиимино)-13-метил-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)-1-(пирролидин-1-ил)пропан-1-она;

3-((13S,15R,E)-4-фтор-17-(гидроксиимино)-13-метил-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)-N-(6-метилпиридазин-3-ил)пропанамида;

3-((13S,15R,E)-4-фтор-17-(гидроксиимино)-13-метил-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)-N-(1,3,4-тиадиазол-2-ил)пропанамида;

3-((13S,15R,E)-4-фтор-17-(гидроксиамино)-13-метил-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)-N-(пиридазин-3-ил)пропанамида;

N-(4,5-дигидротиазол-2-ил)-3-((13S,15R,E)-4-фтор-17-(гидроксиамино)-13-метил-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)пропанамида;

N,N-диэтил-3-((13S,15R,E)-4-фтор-17-(гидроксиимино)-13-метил-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)пропанамида;

3-((13S,15R,E)-3-фтор-17-(гидроксиимино)-13-метил-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)-N-(5-фторпиридин-2-ил)пропанамида;

3-((13S,15R,E)-3-фтор-17-(гидроксиимино)-13-метил-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)-N-(5-метоксипиридин-2-ил)пропанамида;

3-((13S,15R,E)-3-фтор-17-(гидроксиимино)-13-метил-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)-N-(6-метоксипиридазин-3-ил)пропанамида;

3-((13S,15R,E)-3-фтор-17-(гидроксиимино)-13-метил-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)-N-(6-метилпиридазин-3-ил)пропанамида;

3-((13S,15R,E)-3-фтор-17-(гидроксиимино)-13-метил-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)-N-(пиридазин-3-ил)пропанамида;

3-((13S,15R,E)-3-фтор-17-(гидроксиимино)-13-метил-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)-N-метил-N-(оксетан-3-ил)пропанамида;

3-((13S,15R,E)-3-фтор-17-(гидроксиимино)-13-метил-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)-N-(1,3,4-тиадиазол-2-ил)пропанамида;

N,N-диэтил-3-((13S,15R,E)-3-фтор-17-(гидроксиимино)-13-метил-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)пропанамида;

3-((13S,15R,E)-3-фтор-17-(гидроксиимино)-13-метил-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)-N-(5-изопропилпиридин-2-ил)пропанамида;

3-((13S,15R,E)-3-хлор-17-(гидроксиимино)-13-метил-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)-N-(пиридазин-3-ил)пропанамида;

3-((13S,15R,E)-3-хлор-17-(гидроксиимино)-13-метил-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)-N-(4,5-дигидротиазол-2-ил)пропанамида;

3-((13S,15R,E)-3-хлор-17-(гидроксиимино)-13-метил-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)-1-(8-окса-2-азаспиро[4.5]декан-2-ил)пропан-1-она;

3-((13S,15R,E)-3-хлор-17-(гидроксиимино)-13-метил-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)-N-(6-метоксипиридазин-3-ил)пропанамида;

3-((13S,15R,E)-3-хлор-17-(гидроксиимино)-13-метил-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)-N,N-диэтилпропанамида;

3-((13S,15R,E)-3-хлор-17-(гидроксиимино)-13-метил-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)-N-(5-метилизоксазол-3-ил)пропанамида;

3-((13S,15R,E)-3-хлор-17-(гидроксиимино)-13-метил-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)-N-(4-метоксипиридин-2-ил)пропанамида;

3-((13S,15R,E)-3-хлор-17-(гидроксиимино)-13-метил-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)-N-(5-фторпиридин-2-ил)пропанамида;

3-((13S,15R,E)-3-хлор-17-(гидроксиимино)-13-метил-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)-N-(3-метилпиридин-2-ил)пропанамида;

3-((13S,15R,E)-3-хлор-17-(гидроксиимино)-13-метил-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)-N-(3-фторпиридин-2-ил)пропанамида;

3-((13S,15R,E)-3-хлор-17-(гидроксиимино)-13-метил-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)-N-(5-метилоксазол-2-ил)пропанамида;

3-((13S,15R,E)-3-хлор-17-(гидроксиимино)-13-метил-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)-N-(5-метоксипиридин-2-ил)пропанамида;

3-((13S,15R,E)-3-хлор-17-(гидроксиимино)-13-метил-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)-N-(пиридин-2-ил)пропанамида;

3-((13S,15R,E)-3-хлор-17-(гидроксиимино)-13-метил-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)-N-(4-метилпиридин-2-ил)пропанамида;

3-((13S,15R,E)-3-хлор-17-(гидроксиимино)-13-метил-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)-N-(5-цианопиридин-2-ил)пропанамида;

3-((13S,15R,E)-3-хлор-17-(гидроксиимино)-13-метил-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)-N-(пиразин-2-ил)пропанамида;

3-((13S,15R,E)-3-хлор-17-(гидроксиимино)-13-метил-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)-N-(6-метилпиридазин-3-ил)пропанамида;

3-((13S,15R,E)-3-хлор-17-(гидроксиимино)-13-метил-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)-N-(5-морфолинопиридин-2-ил)пропанамида;

3-((13S,15R,E)-17-(гидроксиимино)-13-метил-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)-N-метил-N-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)пропанамида;

3-((13S,15R,E)-17-(гидроксиимино)-13-метил-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)-N-(пиридазин-3-ил)пропанамида;

3-((13S,15R,E)-17-(гидроксиамино)-13-метил-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)-N-(5-метоксипиридин-2-ил)пропанамида;

3-((13S,15R,E)-17-(гидроксиимино)-13-метил-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)-N-(5-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)пропанамида;

3-((13S,15R,E)-17-(гидроксиимино)-13-метил-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)-N-(4-метилпиридин-2-ил)пропанамида;

3-((13S,15R,E)-17-(гидроксиимино)-13-метил-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)-N-(5-морфолинопиридин-2-ил)пропанамида;

6-(3-((13S,15R,E)-17-(гидроксиимино)-13-метил-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)пропанамидо)-N,N-диметилникотинамида;

3-((13S,15R,E)-17-(гидроксиимино)-13-метил-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)-N-(2-оксо-1,2,5,6,7,8-гексагидрохинолин-3-ил)пропанамида;

3-((13S,15R,E)-17-(гидроксиимино)-13-метил-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)-N-(5-изопропилпиридин-2-ил)пропанамида;

N-(5-фторпиридин-2-ил)-3-((13S,15R,E)-17-(гидроксиимино)-13-метил-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)пропанамида;

N-(5-цианопиридин-2-ил)-3-((13S,15R,E)-17-(гидроксиимино)-13-метил-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)пропанамида;

3-((13S,15R,E)-17-(гидроксиимино)-13-метил-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)-N-(3-гидроксипиридин-2-ил)пропанамида;

3-((13S,15R,E)-17-(гидроксиимино)-13-метил-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)-N-(пиридин-2-ил)пропанамида;

3-((13S,15R,E)-17-(гидроксиимино)-13-метил-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)-N-(4-метоксипиридин-2-ил)пропанамида;

3-((13S,15R,E)-17-(гидроксиимино)-13-метил-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)-N-(5-метилоксазол-2-ил)пропанамида;

3-((13S,15R,E)-17-(гидроксиамино)-13-метил-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)-N-(5-метилизоксазол-3-ил)пропанамида;

3-((13S,15R,E)-4-фтор-17-(гидроксиимино)-13-метил-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)-N-(5-изопропилпиридин-2-ил)пропанамида;

3-((13S,15R,E)-4-фтор-17-(гидроксиимино)-13-метил-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)-N-(5-морфолинопиридин-2-ил)пропанамида;

3-((13S,15R,E)-4-фтор-17-(гидроксиимино)-13-метил-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)-N-(5-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)пропанамида;

3-((13S,15R,E)-4-фтор-17-(гидроксиимино)-13-метил-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)-N-метилпропанамида;

3-((13S,15R,E)-4-фтор-17-(гидроксиимино)-13-метил-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)-N,N-диметилпропанамида;

3-((13S,15R,E)-4-фтор-17-(гидроксиимино)-13-метил-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)-N-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)пропанамида;

N-циклогексил-3-((13S,15R,E)-4-фтор-17-(гидроксиимино)-13-метил-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)пропанамида;

3-((13S,15R,E)-4-фтор-17-(гидроксиимино)-13-метил-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)-N-(пиразин-2-ил)пропанамида;

3-((13S,15R,E)-4-фтор-17-(гидроксиимино)-13-метил-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)-1-(8-окса-2-азаспиро[4.5]декан-2-ил)пропан-1-она;

3-((13S,15R,E)-4-фтор-17-(гидроксиимино)-13-метил-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)-N-(4-метилпиридин-2-ил)пропанамида;

3-((13S,15R,E)-4-фтор-17-(гидроксиимино)-13-метил-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)-N-(4-метоксипиридин-2-ил)пропанамида;

3-((13S,15R,E)-3-фтор-17-(гидроксиимино)-13-метил-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)-N-(5-метилизоксазол-3-ил)пропанамида;

3-((13S,15R,E)-4-фтор-17-(гидроксиимино)-13-метил-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)-1-морфолинопропан-1-она;

3-((13S,15R,E)-4-фтор-17-(гидроксиимино)-13-метил-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)-N-(пиридин-2-ил)пропанамида;

3-((13S,15R,E)-4-фтор-17-(гидроксиимино)-13-метил-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)-N-(4-фторпиридин-2-ил)пропанамида;

3-((13S,15R,E)-4-фтор-17-(гидроксиимино)-13-метил-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)-N-(3-фторпиридин-2-ил)пропанамида;

3-((13S,15R,E)-4-фтор-17-(гидроксиимино)-13-метил-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)-N-(6-фторпиридин-2-ил)пропанамида;

N-(3,5-дифторпиридин-2-ил)-3-((13S,15R,E)-4-фтор-17-(гидроксиимино)-13-метил-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)пропанамида;

N-(5-цианопиридин-2-ил)-3-((13S,15R,E)-4-фтор-17-(гидроксиимино)-13-метил-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)пропанамида;

3-((13S,15R,E)-3-фтор-17-(гидроксиимино)-13-метил-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)-N-(3-фторпиридин-2-ил)пропанамида;

N-(3,5-дифторпиридин-2-ил)-3-((13S,15R,E)-3-фтор-17-(гидроксиимино)-13-метил-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)пропанамида;

3-((13S,15R,E)-3-фтор-17-(гидроксиимино)-13-метил-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)-N-(5-морфолинопиридин-2-ил)пропанамида;

3-((13S,15R,E)-3-хлор-17-(гидроксиимино)-13-метил-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)-N-(4-фторпиридин-2-ил)пропанамида;

N-(4-фторпиридин-2-ил)-3-((13S,15R,E)-17-(гидроксиимино)-13-метил-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)пропанамида;

N-(3-фторпиридин-2-ил)-3-((13S,15R,E)-17-(гидроксиимино)-13-метил-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)пропанамида;

3-((13S,15R,E)-3-хлор-17-(гидроксиимино)-13-метил-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)-N-(3-фторпиридин-2-ил)пропанамида;

3-((13S,15R,E)-3-хлор-17-(гидроксиимино)-13-метил-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)-N-(3,5-дифторпиридин-2-ил)пропанамида;

N-(3,5-дифторпиридин-2-ил)-3-((13S,15R,E)-17-(гидроксиимино)-13-метил-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)пропанамида;

N-(6-фторпиридин-2-ил)-3-((13S,15R,E)-17-(гидроксиимино)-13-метил-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)пропанамида;

3-((13S,15R,E)-3-хлор-17-(гидроксиимино)-13-метил-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)-N-(6-фторпиридин-2-ил)пропанамида;

6-(3-((13S,15R,E)-3-хлор-17-(гидроксиимино)-13-метил-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)пропанамидо)-N,N-диметилникотинамида;

3-((13S,15R,E)-3-хлор-17-(гидроксиимино)-13-метил-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)-N-(2-оксо-1,2,5,6,7,8-гексагидрохинолин-3-ил)пропанамида;

6-(3-((13S,15R,E)-4-фтор-17-(гидроксиимино)-13-метил-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)пропанамидо)-N,N-диметилникотинамида;

3-((13S,15R,E)-4-фтор-17-(гидроксиимино)-13-метил-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)-N-(2-оксо-1,2,5,6,7,8-гексагидрохинолин-3-ил)пропанамида;

и их фармацевтически приемлемых солей.

Согласно предпочтительному аспекту настоящего изобретения соединения формулы (I) выбраны из группы, состоящей из:

3-((13*S*,15*R,E*)-4-фтор-17-(гидроксиимино)-13-метил-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6*H*-циклопента[*a*]фенантрен-15-ил)-N-(5-метоксипиридин-2-ил)пропанамида;

3-((13S,15R,E)-4-фтор-17-(гидроксиимино)-13-метил-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)-N-(5-фторпиридин-2-ил)пропанамида;

и их фармацевтически приемлемых солей.

Согласно особо предпочтительному аспекту настоящего изобретения соединения формулы (II) выбраны из группы, состоящей из:

3-((13S,15R)-4-фтор-13-метил-17-оксо-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)-N-(5-метилизоксазол-3-ил)пропанамида;

3-((13S,15R)-4-фтор-13-метил-17-оксо-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)-N-(6-метоксипиридазин-3-ил)пропанамида;

3-((13*S*,15*R*)-4-фтор-13-метил-17-оксо-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6*H*-циклопента[*a*]фенантрен-15-ил)-N-(5-метоксипиридин-2-ил)пропанамида;

3-((13S,15R)-4-фтор-13-метил-17-оксо-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)-N-(5-фторпиридин-2-ил)пропанамида;

3-((13S,15R)-4-фтор-13-метил-17-оксо-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)-N-(оксетан-3-ил)пропанамида;

3-((13S,15R)-4-фтор-13-метил-17-оксо-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)-N-метил-(оксетан-3-ил)пропанамида;

(13S,15R)-4-фтор-13-метил-15-(3-оксо-3-(пирролидин-1-ил)пропил)-6,7,8,9,11,12,13,14,15,16-декагидро-17H-циклопента[a]фенантрен-17-она;

3-((13S,15R)-4-фтор-13-метил-17-оксо-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)-N-(6-метилпиридазин-3-ил)пропанамида;

3-((13S,15R)-4-фтор-13-метил-17-оксо-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)-N-(1,3,4-тиадиазол-2-ил)пропанамида;

N-(4,5-дигидротиазол-2-ил)-3-((13S,15R)-4-фтор-13-метил-17-оксо-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)пропанамида;

N,N-диэтил-3-((13S,15R)-4-фтор-13-метил-17-оксо-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)пропанамида;

3-((13S,15R)-4-фтор-13-метил-17-оксо-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)-N-(5-изопропилпиридин-2-ил)пропанамида;

3-((13S,15R)-4-фтор-13-метил-17-оксо-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)-N-(5-морфолинопиридин-2-ил)пропанамида;

3-((13S,15R)-4-фтор-13-метил-17-оксо-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)-N-(5-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)пропанамида;

3-((13S,15R)-4-фтор-13-метил-17-оксо-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)-N-метилпропанамида;

3-((13S,15R)-4-фтор-13-метил-17-оксо-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)-N,N-диметилпропанамида;

3-((13S,15R)-4-фтор-13-метил-17-оксо-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)-N-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)пропанамида;

N-циклогексил-3-((13S,15R)-4-фтор-13-метил-17-оксо-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)пропанамида;

3-((13S,15R)-4-фтор-13-метил-17-оксо-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)-N-(пиразин-2-ил)пропанамида;

(13S,15R)-4-фтор-13-метил-15-(3-оксо-3-(8-окса-2-азаспиро[4.5]декан-2-ил)пропил)-6,7,8,9,11,12,13,14,15,16-декагидро-17H-циклопента[a]фенантрен-17-она;

3-((13S,15R)-4-фтор-13-метил-17-оксо-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)-N-(4-метилпиридин-2-ил)пропанамида;

3-((13S,15R)-4-фтор-13-метил-17-оксо-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)-N-(4-метоксипиридин-2-ил)пропанамида;

3-((13S,15R)-3-фтор-13-метил-17-оксо-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)-N-(5-метилизоксазол-3-ил)пропанамида;

(13S,15R)-4-фтор-13-метил-15-(3-морфолино-3-оксопропил)-6,7,8,9,11,12,13,14,15,16-декагидро-17H-циклопента[a]фенантрен-17-она;

3-((13S,15R)-4-фтор-13-метил-17-оксо-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)-N-(пиридин-2-ил)пропанамида;

3-((13S,15R)-4-фтор-13-метил-17-оксо-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)-N-(4-фторпиридин-2-ил)пропанамида;

3-((13S,15R)-4-фтор-13-метил-17-оксо-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)-N-(3-фторпиридин-2-ил)пропанамида;

3-((13S,15R)-4-фтор-13-метил-17-оксо-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)-N-(6-фторпиридин-2-ил)пропанамида;

N-(3,5-дифторпиридин-2-ил)-3-((13S,15R)-4-фтор-13-метил-17-оксо-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)пропанамида;

N-(5-цианопиридин-2-ил)-3-((13S,15R)-4-фтор-13-метил-17-оксо-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)пропанамида;

3-((13S,15R)-3-фтор-13-метил-17-оксо-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)-N-(3-фторпиридин-2-ил)пропанамида;

N-(3,5-дифторпиридин-2-ил)-3-((13S,15R)-3-фтор-13-метил-17-оксо-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)пропанамида;

3-((13S,15R)-3-фтор-13-метил-17-оксо-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)-N-(5-морфолинопиридин-2-ил)пропанамида;

3-((13S,15R)-3-хлор-13-метил-17-оксо-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)-N-(4-фторпиридин-2-ил)пропанамида;

N-(4-фторпиридин-2-ил)-3-((13S,15R)-13-метил-17-оксо-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)пропанамида;

N-(3-фторпиридин-2-ил)-3-((13S,15R)-13-метил-17-оксо-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)пропанамида;

3-((13S,15R)-3-хлор-13-метил-17-оксо-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)-N-(3-фторпиридин-2-ил)пропанамида;

3-((13S,15R)-3-хлор-13-метил-17-оксо-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)-N-(3,5-дифторпиридин-2-ил)пропанамида;

N-(3,5-дифторпиридин-2-ил)-3-((13S,15R)-13-метил-17-оксо-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)пропанамида;

N-(6-фторпиридин-2-ил)-3-((13S,15R)-13-метил-17-оксо-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)пропанамида;

3-((13S,15R)-3-хлор-13-метил-17-оксо-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)-N-(6-фторпиридин-2-ил)пропанамида;

6-(3-((13S,15R)-3-хлор-13-метил-17-оксо-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)пропанамидо)-N,N-диметилникотинамида;

3-((13S,15R)-3-хлор-13-метил-17-оксо-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)-N-(2-оксо-1,2,5,6,7,8-гексагидрохинолин-3-ил)пропанамида;

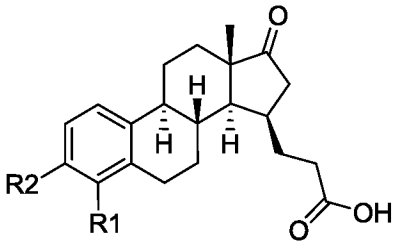
6-(3-((13S,15R)-4-фтор-13-метил-17-оксо-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)пропанамидо)-N,N-диметилникотинамида;

3-((13S,15R)-4-фтор-13-метил-17-оксо-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)-N-(2-оксо-1,2,5,6,7,8-гексагидрохинолин-3-ил)пропанамида;

и их фармацевтически приемлемых солей.

Изобретение также относится к способу получения соединения по настоящему изобретению, включающему стадии:

приведения во взаимодействие соединения формулы (III),



(III)

где R1 и R2 каждый независимо выбран из группы, состоящей из H и галогена;

с соединением формулы (IV),

NR3R4 (IV)

где R3 и R4 являются такими, как определено для соединения формулы (I),

в присутствии реагентов для образования амидной связи, в частности, T_3P (ангидрид пропанфосфоновой кислоты), и основания, предпочтительно пиридина,

с получением соединения формулы (II) и приведения во взаимодействие полученного соединения с

NH_2-OH (V)

или его гидрогалогенидом

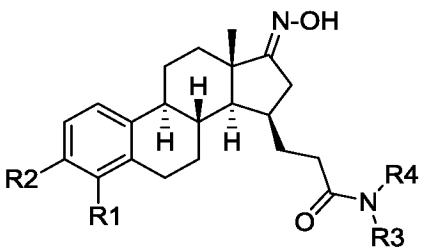
в присутствии основания, предпочтительно пиридина,

с получением соединения формулы (I);

и возможно превращения соединения формулы (I) в его фармацевтически приемлемую соль.

ПЕРЕЧИСЛЕННЫЕ ВОПЛОЩЕНИЯ

1. Соединение формулы (I),



(I)

где R1 и R2 каждый независимо выбран из группы, состоящей из H и галогена;

(1) R3 выбран из группы, состоящей из H и C1-3-алкила; и

R4 выбран из группы, состоящей из

C1-3-алкила,

4-6-членного незамещенного насыщенного гетероцикла, содержащего 1 гетероатом, выбранный из группы, состоящей из атомов азота, серы и кислорода,

5-членного частично ненасыщенного гетероцикла, содержащего 1 атом азота и возможно 1-2 дополнительных гетероатома, выбранных из группы, состоящей из атомов азота, серы и кислорода, и возможно замещенного одним или двумя заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, CN, C1-3-алкила, C1-3-(пер)галогеналкила, OH, C1-3-алкокси, группы $C(O)N(C1\text{-}3\text{-алкил})_2$ и 6-членного насыщенного гетероцикла, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из группы, состоящей из атомов азота, кислорода и серы, и возможно замещенного одним заместителем или двумя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, CN, C1-3-алкила, C1-3-(пер)галогеналкила, OH и C1-3-алкокси,

5-членного ненасыщенного или ароматического гетероцикла, содержащего 1 атом азота и возможно 1-2 дополнительных гетероатома, независимо выбранных из группы, состоящей из атомов азота и кислорода, и возможно замещенного одним заместителем или двумя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, CN, C1-3-алкила, C1-3-(пер)галогеналкила, OH, C1-3-алкокси, группы $C(O)N(C1\text{-}3\text{-алкил})_2$ и 6-членного насыщенного гетероцикла, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из группы, состоящей из атомов азота, кислорода и серы, и возможно замещенного одним заместителем или двумя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, CN, C1-3-алкила, C1-3-(пер)галогеналкила, OH и C1-3-алкокси, и

6-членного ненасыщенного или ароматического гетероцикла, содержащего 1 атом азота и возможно 1-2 дополнительных гетероатома, независимо выбранных

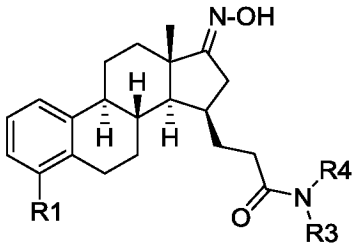
из группы, состоящей из атомов азота, серы и кислорода, и возможно замещенного одним заместителем или двумя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, CN, C1-3-алкила, C1-3-(пер)галогеналкила, OH, оксо, C1-3-алкокси, группы $C(O)N(C1\text{-}3\text{-алкил})_2$ и 6-членного насыщенного гетероцикла, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из группы, состоящей из атомов азота, кислорода и серы, и возможно замещенного одним заместителем или двумя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, CN, C1-3-алкила, C1-3-(пер)галогеналкила, OH и C1-3-алкокси, или двумя близко расположенными заместителями, которые могут образовывать 5- или 6-членное насыщенное конденсированное кольцо;

или

(2) R3 и R4 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют группу, выбранную из 5-6-членного насыщенного гетероцикла, содержащего указанный атом азота и возможно замещенного заместителем, выбранным из группы, состоящей из галогена, CN, метила, C1-3-(пер)галогеналкила, OH и метокси; и незамещенного бициклического спироциклического или конденсированного гетероцикла, содержащего указанный атом азота и возможно 1 дополнительный гетероатом или 2 дополнительных гетероатома, выбранных из группы, состоящей из атомов азота, кислорода и серы;

или его фармацевтически приемлемая соль.

2. Соединение, указанное в воплощении 1, имеющее формулу (Ia),



(Ia)

где R1, R2, R3 и R4 являются такими, как определено в воплощении 1.

3. Соединение, указанное в воплощении 2, где R1 выбран из группы, состоящей из H, F и Cl, предпочтительно F и Cl.

4. Соединение, указанное в любом из воплощений 1-3, где R3 представляет собой H или метил.

5. Соединение, указанное в воплощении 4, где R3 представляет собой H.

6. Соединение, указанное в любом из воплощений 1-5, где R4 выбран из группы, состоящей из

5-членного незамещенного насыщенного или ароматического гетероцикла,

содержащего 1 атом азота и 1-2 дополнительных гетероатома, независимо выбранных из группы, состоящей из атомов азота, серы и кислорода,

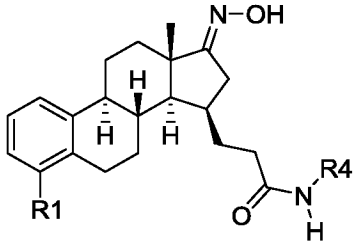
5-членного ненасыщенного или ароматического гетероцикла, содержащего 1 атом азота и возможно 1-2 дополнительных гетероатома, независимо выбранных из группы, состоящей из атомов азота и кислорода, и возможно замещенного одним заместителем или двумя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, CN, C1-3-алкила, C1-3-(пер)галогеналкила, OH, C1-3-алкокси, группы $C(O)N(C1\text{-}3\text{-алкил})_2$ и 6-членного насыщенного гетероцикла, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из группы, состоящей из атомов азота, кислорода и серы, и возможно замещенного одним заместителем или двумя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, CN, C1-3-алкила, C1-3-(пер)галогеналкила, OH и C1-3-алкокси, и

6-членного ненасыщенного или ароматического гетероцикла, содержащего 1 атом азота и возможно 1-2 дополнительных гетероатома, независимо выбранных из группы, состоящей из атомов азота, серы и кислорода, и возможно замещенного одним заместителем или двумя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, CN, C1-3-алкила, C1-3-(пер)галогеналкила, OH, оксо, C1-3-алкокси, группы $C(O)N(C1\text{-}3\text{-алкил})_2$ и 6-членного насыщенного гетероцикла, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из группы, состоящей из атомов азота, кислорода и серы, и возможно замещенного одним заместителем или двумя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, CN, C1-3-алкила, C1-3-(пер)галогеналкила, OH и C1-3-алкокси, или двумя близко расположенными заместителями, которые могут образовывать 5- или 6-членное насыщенное конденсированное кольцо.

7. Соединение, указанное в любом из воплощений 1-5, где R4 выбран из группы, состоящей из оксетанила, пирролидинила, пиперидинила, тетрагидропиранила, дигидротиазолила, тиадиазолила, оксазолила, метилоксазолила, пиридинила, фторпиридинила, цианопиридинила, метилпиридинила, диметилпиридинила, изопропилпиридинила, гидроксипиридинила, метоксипиридинила, морфолинопиридинила, метилпиперазинилпиридинила, пиразинила, метилпиридазинила и метоксипиридазинила; в частности, из группы, состоящей из оксетанила и тетрагидропиранила, дигидротиазолила, тиадиазолила, оксазолила, метилоксазолила, фторпиридинила, метоксипиридинила, метилпиридазинила и метоксипиридазинила.

8. Соединение, указанное в любом из воплощений 1-4, где R3 и R4 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют кольцо, выбранное из группы, состоящей из пирролидинила, метоксиметилпирролидинила и оксаазаспиро[4.5]деканила.

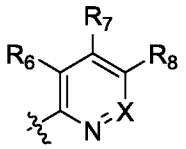
9. Соединение, указанное в воплощении 3, имеющее формулу (Ib),



(Ib)

где R1 и R4 являются такими, как определено в воплощении 1.

10. Соединение, указанное в воплощении 9, где R4 представляет собой 6-членный ароматический гетероцикл формулы (A),



(A)

где

X представляет собой CR9 или N;

один из R6, R7, R8 представляет собой H, а другие независимо выбраны из группы, состоящей из H, галогена, CN, C1-3-алкила, C1-3-(пер)галогеналкила, OH, C1-3-алкокси и морфолинового кольца; и

R9 представляет собой H или C1-3-алкил.

11. Соединение, указанное в воплощении 1, выбранное из группы, состоящей из:

3-((13S,15R,E)-4-фтор-17-(гидроксиимино)-13-метил-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)-N-(5-метилизоксазол-3-ил)пропанамида;

3-((13S,15R,E)-4-фтор-17-(гидроксиимино)-13-метил-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)-N-(6-метоксипиридазин-3-ил)пропанамида;

3-((13*S*,15*R,E*)-4-фтор-17-(гидроксиимино)-13-метил-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6*H*-циклопента[*a*]фенантрен-15-ил)-N-(5-метоксипиридин-2-ил)пропанамида;

3-((13S,15R,E)-4-фтор-17-(гидроксиимино)-13-метил-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)-N-(5-фторпиридин-2-ил)пропанамида;

3-((13S,15R,E)-4-фтор-17-(гидроксиимино)-13-метил-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)-N-(оксетан-3-ил)пропанамида;

3-((13S,15R,E)-4-фтор-17-(гидроксиимино)-13-метил-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)-N-метил-(оксетан-3-ил)пропанамида;

3-((13S,15R,E)-4-фтор-17-(гидроксиимино)-13-метил-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)-1-(пирролидин-1-ил)пропан-1-она;

3-((13S,15R,E)-4-фтор-17-(гидроксиимино)-13-метил-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)-N-(6-метилпиридазин-3-ил)пропанамида;

3-((13S,15R,E)-4-фтор-17-(гидроксиимино)-13-метил-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)-N-(1,3,4-тиадиазол-2-ил)пропанамида;

3-((13S,15R,E)-4-фтор-17-(гидроксиамино)-13-метил-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)-N-(пиридазин-3-ил)пропанамида;

N-(4,5-дигидротиазол-2-ил)-3-((13S,15R,E)-4-фтор-17-(гидроксиламино)-13-метил-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)пропанамида;

N,N-диэтил-3-((13S,15R,E)-4-фтор-17-(гидроксиимино)-13-метил-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)пропанамида;

3-((13S,15R,E)-3-фтор-17-(гидроксиимино)-13-метил-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)-N-(5-фторпиридин-2-ил)пропанамида;

3-((13S,15R,E)-3-фтор-17-(гидроксиимино)-13-метил-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)-N-(5-метоксипиридин-2-ил)пропанамида;

3-((13S,15R,E)-3-фтор-17-(гидроксиимино)-13-метил-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)-N-(6-метоксипиридазин-3-ил)пропанамида;

3-((13S,15R,E)-3-фтор-17-(гидроксиимино)-13-метил-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)-N-(6-метилпиридазин-3-ил)пропанамида;

3-((13S,15R,E)-3-фтор-17-(гидроксиимино)-13-метил-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)-N-(пиридазин-3-ил)пропанамида;

3-((13S,15R,E)-3-фтор-17-(гидроксиимино)-13-метил-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)-N-метил-N-(оксетан-3-ил)пропанамида;

3-((13S,15R,E)-3-фтор-17-(гидроксиимино)-13-метил-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)-N-(1,3,4-тиадиазол-2-ил)пропанамида;

N,N-диэтил-3-((13S,15R,E)-3-фтор-17-(гидроксиимино)-13-метил-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)пропанамида;

3-((13S,15R,E)-3-фтор-17-(гидроксиимино)-13-метил-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)-N-(5-изопропилпиридин-2-ил)пропанамида;

3-((13S,15R,E)-3-хлор-17-(гидроксиимино)-13-метил-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)-N-(пиридазин-3-ил)пропанамида;

3-((13S,15R,E)-3-хлор-17-(гидроксиимино)-13-метил-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)-N-(4,5-дигидротиазол-2-ил)пропанамида;

3-((13S,15R,E)-3-хлор-17-(гидроксиимино)-13-метил-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)-1-(8-окса-2-азаспиро[4.5]декан-2-ил)пропан-1-она;

3-((13S,15R,E)-3-хлор-17-(гидроксиимино)-13-метил-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)-N-(6-метоксипиридазин-3-ил)пропанамида;

3-((13S,15R,E)-3-хлор-17-(гидроксиимино)-13-метил-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)-N,N-диэтилпропанамида;

3-((13S,15R,E)-3-хлор-17-(гидроксиимино)-13-метил-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)-N-(5-метилизоксазол-3-ил)пропанамида;

3-((13S,15R,E)-3-хлор-17-(гидроксиимино)-13-метил-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)-N-(4-метоксипиридин-2-ил)пропанамида;

3-((13S,15R,E)-3-хлор-17-(гидроксиимино)-13-метил-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)-N-(5-фторпиридин-2-ил)пропанамида;

3-((13S,15R,E)-3-хлор-17-(гидроксиимино)-13-метил-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)-N-(3-метилпиридин-2-ил)пропанамида;

3-((13S,15R,E)-3-хлор-17-(гидроксиимино)-13-метил-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)-N-(3-фторпиридин-2-ил)пропанамида;

3-((13S,15R,E)-3-хлор-17-(гидроксиимино)-13-метил-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)-N-(5-метилоксазол-2-ил)пропанамида;

3-((13S,15R,E)-3-хлор-17-(гидроксиимино)-13-метил-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)-N-(5-метоксипиридин-2-ил)пропанамида;

3-((13S,15R,E)-3-хлор-17-(гидроксиимино)-13-метил-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)-N-(пиридин-2-ил)пропанамида;

3-((13S,15R,E)-3-хлор-17-(гидроксиимино)-13-метил-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)-N-(4-метилпиридин-2-ил)пропанамида;

3-((13S,15R,E)-3-хлор-17-(гидроксиимино)-13-метил-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)-N-(5-цианопиридин-2-ил)пропанамида;

3-((13S,15R,E)-3-хлор-17-(гидроксиимино)-13-метил-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)-N-(пиразин-2-ил)пропанамида;

3-((13S,15R,E)-3-хлор-17-(гидроксиимино)-13-метил-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)-N-(6-метилпиридазин-3-ил)пропанамида;

3-((13S,15R,E)-3-хлор-17-(гидроксиимино)-13-метил-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)-N-(5-морфолинопиридин-2-ил)пропанамида;

3-((13S,15R,E)-17-(гидроксиимино)-13-метил-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)-N-метил-N-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)пропанамида;

3-((13S,15R,E)-17-(гидроксиимино)-13-метил-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)-N-(пиридазин-3-ил)пропанамида;

3-((13S,15R,E)-17-(гидроксиамино)-13-метил-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)-N-(5-метоксипиридин-2-ил)пропанамида;

3-((13S,15R,E)-17-(гидроксиимино)-13-метил-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)-N-(5-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)пропанамида;

3-((13S,15R,E)-17-(гидроксиимино)-13-метил-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)-N-(4-метилпиридин-2-ил)пропанамида;

3-((13S,15R,E)-17-(гидроксиимино)-13-метил-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)-N-(5-морфолинопиридин-2-ил)пропанамида;

6-(3-((13S,15R,E)-17-(гидроксиимино)-13-метил-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)пропанамидо)-N,N-диметилникотинамида;

3-((13S,15R,E)-17-(гидроксиимино)-13-метил-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)-N-(2-оксо-1,2,5,6,7,8-гексагидрохинолин-3-ил)пропанамида;

3-((13S,15R,E)-17-(гидроксиимино)-13-метил-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)-N-(5-изопропилпиридин-2-ил)пропанамида;

N-(5-фторпиридин-2-ил)-3-((13S,15R,E)-17-(гидроксиимино)-13-метил-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)пропанамида;

N-(5-цианопиридин-2-ил)-3-((13S,15R,E)-17-(гидроксиимино)-13-метил-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)пропанамида;

3-((13S,15R,E)-17-(гидроксиимино)-13-метил-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)-N-(3-гидроксипиридин-2-ил)пропанамида;

3-((13S,15R,E)-17-(гидроксиимино)-13-метил-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)-N-(пиридин-2-ил)пропанамида;

3-((13S,15R,E)-17-(гидроксиимино)-13-метил-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)-N-(4-метоксипиридин-2-ил)пропанамида;

3-((13S,15R,E)-17-(гидроксиимино)-13-метил-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)-N-(5-метилоксазол-2-ил)пропанамида;

3-((13S,15R,E)-17-(гидроксиамино)-13-метил-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)-N-(5-метилизоксазол-3-ил)пропанамида;

3-((13S,15R,E)-4-фтор-17-(гидроксиимино)-13-метил-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)-N-(5-изопропилпиридин-2-ил)пропанамида;

3-((13S,15R,E)-4-фтор-17-(гидроксиимино)-13-метил-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)-N-(5-морфолинопиридин-2-ил)пропанамида;

3-((13S,15R,E)-4-фтор-17-(гидроксиимино)-13-метил-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)-N-(5-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)пропанамида;

3-((13S,15R,E)-4-фтор-17-(гидроксиимино)-13-метил-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)-N-метилпропанамида;

3-((13S,15R,E)-4-фтор-17-(гидроксиимино)-13-метил-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)-N,N-диметилпропанамида;

3-((13S,15R,E)-4-фтор-17-(гидроксиимино)-13-метил-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)-N-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)пропанамида;

N-Циклогексил-3-((13S,15R,E)-4-фтор-17-(гидроксиимино)-13-метил-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)пропанамида;

3-((13S,15R,E)-4-фтор-17-(гидроксиимино)-13-метил-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)-N-(пиразин-2-ил)пропанамида;

3-((13S,15R,E)-4-фтор-17-(гидроксиимино)-13-метил-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)-1-(8-окса-2-азаспиро[4.5]декан-2-ил)пропан-1-она;

3-((13S,15R,E)-4-фтор-17-(гидроксиимино)-13-метил-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)-N-(4-метилпиридин-2-ил)пропанамида;

3-((13S,15R,E)-4-фтор-17-(гидроксиимино)-13-метил-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)-N-(4-метоксипиридин-2-ил)пропанамида;

3-((13S,15R,E)-3-фтор-17-(гидроксиимино)-13-метил-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)-N-(5-метилизоксазол-3-ил)пропанамида;

3-((13S,15R,E)-4-фтор-17-(гидроксиимино)-13-метил-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)-1-морфолинопропан-1-она;

3-((13S,15R,E)-4-фтор-17-(гидроксиимино)-13-метил-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)-N-(пиридин-2-ил)пропанамида;

3-((13S,15R,E)-4-фтор-17-(гидроксиимино)-13-метил-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)-N-(4-фторпиридин-2-ил)пропанамида;

3-((13S,15R,E)-4-фтор-17-(гидроксиимино)-13-метил-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)-N-(3-фторпиридин-2-ил)пропанамида;

3-((13S,15R,E)-4-фтор-17-(гидроксиимино)-13-метил-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)-N-(6-фторпиридин-2-ил)пропанамида;

N-(3,5-дифторпиридин-2-ил)-3-((13S,15R,E)-4-фтор-17-(гидроксиимино)-13-метил-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)пропанамида;

N-(5-цианопиридин-2-ил)-3-((13S,15R,E)-4-фтор-17-(гидроксиимино)-13-метил-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)пропанамида;

3-((13S,15R,E)-3-фтор-17-(гидроксиимино)-13-метил-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)-N-(3-фторпиридин-2-ил)пропанамида;

N-(3,5-дифторпиридин-2-ил)-3-((13S,15R,E)-3-фтор-17-(гидроксиимино)-13-метил-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)пропанамида;

3-((13S,15R,E)-3-фтор-17-(гидроксиимино)-13-метил-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)-N-(5-морфолинопиридин-2-ил)пропанамида;

3-((13S,15R,E)-3-хлор-17-(гидроксиимино)-13-метил-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)-N-(4-фторпиридин-2-ил)пропанамида;

N-(4-фторпиридин-2-ил)-3-((13S,15R,E)-17-(гидроксиимино)-13-метил-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)пропанамида;

N-(3-фторпиридин-2-ил)-3-((13S,15R,E)-17-(гидроксиимино)-13-метил-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)пропанамида;

3-((13S,15R,E)-3-хлор-17-(гидроксиимино)-13-метил-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)-N-(3-фторпиридин-2-ил)пропанамида;

3-((13S,15R,E)-3-хлор-17-(гидроксиимино)-13-метил-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)-N-(3,5-дифторпиридин-2-ил)пропанамида;

N-(3,5-дифторпиридин-2-ил)-3-((13S,15R,E)-17-(гидроксиимино)-13-метил-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)пропанамида;

N-(6-фторпиридин-2-ил)-3-((13S,15R,E)-17-(гидроксиимино)-13-метил-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)пропанамида;

3-((13S,15R,E)-3-хлор-17-(гидроксиимино)-13-метил-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)-N-(6-фторпиридин-2-ил)пропанамида;

6-(3-((13S,15R,E)-3-хлор-17-(гидроксиимино)-13-метил-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)пропанамидо)-N,N-диметилникотинамида;

3-((13S,15R,E)-3-хлор-17-(гидроксиимино)-13-метил-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)-N-(2-оксо-1,2,5,6,7,8-гексагидрохинолин-3-ил)пропанамида;

6-(3-((13S,15R,E)-4-фтор-17-(гидроксиимино)-13-метил-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)пропанамидо)-N,N-диметилникотинамида;

3-((13S,15R,E)-4-фтор-17-(гидроксиимино)-13-метил-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)-N-(2-оксо-1,2,5,6,7,8-гексагидрохинолин-3-ил)пропанамида;

или его фармацевтически приемлемая соль.

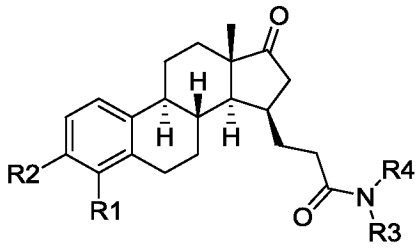
12. Соединение, указанное в воплощении 11, выбранное из группы, состоящей из:

3-((13S,15*R*,*E*)-4-фтор-17-(гидроксиимино)-13-метил-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6*H*-циклопента[*a*]фенантрен-15-ил)-N-(5-метоксипиридин-2-ил)пропанамида;

3-((13S,15R,E)-4-фтор-17-(гидроксиимино)-13-метил-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)-N-(5-фторпиридин-2-ил)пропанамида;

или его фармацевтически приемлемая соль.

13. Соединение формулы (II),



(II)

где R1, R2, R3 и R4 являются такими, как определено в воплощении 1.

14. Соединение, указанное в воплощении 13, где R1 и R2 каждый независимо выбран из группы, состоящей из H и галогена, предпочтительно F и Cl.

15. Соединение, указанное в любом из воплощений 13-14, где R3 представляет собой H или метил.

16. Соединение, указанное в любом из воплощений 13-15, где R4 выбран из группы, состоящей из

5-членного незамещенного ненасыщенного или ароматического гетероцикла, содержащего 1 атом азота и 1-2 дополнительных гетероатома, независимо выбранных из группы, состоящей из атомов азота, серы и кислорода,

5-членного ненасыщенного или ароматического гетероцикла, содержащего 1 атом азота и возможно 1-2 дополнительных гетероатома, независимо выбранных из группы, состоящей из атомов азота и кислорода, и возможно замещенного

одним заместителем или двумя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, CN, C1-3-алкила, C1-3-(пер)галогеналкила, OH, C1-3-алкокси, группы $C(O)N(C1\text{-}3\text{-алкил})_2$ и 6-членного насыщенного гетероцикла, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из группы, состоящей из атомов азота, кислорода и серы, и возможно замещенного одним заместителем или двумя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, CN, C1-3-алкила, C1-3-(пер)галогеналкила, OH и C1-3-алкокси, и

6-членного ненасыщенного или ароматического гетероцикла, содержащего 1 атом азота и возможно 1-2 дополнительных гетероатома, независимо выбранных из группы, состоящей из атомов азота, серы и кислорода, и возможно замещенного одним заместителем или двумя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, CN, C1-3-алкила, C1-3-(пер)галогеналкила, OH, оксо, C1-3-алкокси, группы $C(O)N(C1\text{-}3\text{-алкил})_2$ и 6-членного насыщенного гетероцикла, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из группы, состоящей из атомов азота, кислорода и серы, и возможно замещенного одним заместителем или двумя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, CN, C1-3-алкила, C1-3-(пер)галогеналкила, OH и C1-3-алкокси, или двумя близко расположенными заместителями, которые могут образовывать 5- или 6-членное насыщенное конденсированное кольцо.

17. Соединение, указанное в любом из воплощений 13-16, где R4 выбран из группы, состоящей из оксетанила, пирролидинила, пиперидинила, тетрагидропиранила, дигидротиазолила, тиадиазолила, оксазолила, метилоксазолила, пиридинила, фторпиридинила, цианопиридинила, метилпиридинила, диметилпиридинила, изопропилпиридинила, гидроксипиридинила, метоксипиридинила, морфолинопиридинила, метилпиперазинилпиридинила, пиразинила, метилпиридазинила и метоксипиридазинила; в частности, из группы, состоящей из оксетанила и тетрагидропиранила, дигидротиазолила, тиадиазолила, оксазолила, метилоксазолила, фторпиридинила, метоксипиридинила, метилпиридазинила и метоксипиридазинила.

18. Соединение, указанное в воплощении 13 или 14, где R3 и R4 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют кольцо, выбранное из группы, состоящей из пирролидинила, метоксиметилпирролидинила и оксаазаспиро[4.5]деканила.

19. Соединение, указанное в воплощении 13, выбранное из группы, состоящей из:

3-((13S,15R)-4-фтор-13-метил-17-оксо-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6Н-циклопента[а]фенантрен-15-ил)-N-(5-метилизоксазол-3-ил)пропанамида;

3-((13S,15R)-4-фтор-13-метил-17-оксо-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6Н-циклопента[а]фенантрен-15-ил)-N-(6-метоксипиридазин-3-ил)пропанамида;

3-((13*S*,15*R*)-4-фтор-13-метил-17-оксо-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6*H*-циклопента[*a*]фенантрен-15-ил)-N-(5-метоксипиридин-2-ил)пропанамида;

3-((13S,15R)-4-фтор-13-метил-17-оксо-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6Н-циклопента[а]фенантрен-15-ил)-N-(5-фторпиридин-2-ил)пропанамида;

3-((13S,15R)-4-фтор-13-метил-17-оксо-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6Н-циклопента[а]фенантрен-15-ил)-N-(оксетан-3-ил)пропанамида;

3-((13S,15R)-4-фтор-13-метил-17-оксо-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6Н-циклопента[а]фенантрен-15-ил)-N-метил-(оксетан-3-ил)пропанамида;

(13S,15R)-4-фтор-13-метил-15-(3-оксо-3-(пирролидин-1-ил)пропил)-6,7,8,9,11,12,13,14,15,16-декагидро-17Н-циклопента[а]фенантрен-17-она;

3-((13S,15R)-4-фтор-13-метил-17-оксо-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6Н-циклопента[а]фенантрен-15-ил)-N-(6-метилпиридазин-3-ил)пропанамида;

3-((13S,15R)-4-фтор-13-метил-17-оксо-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6Н-циклопента[а]фенантрен-15-ил)-N-(1,3,4-тиадиазол-2-ил)пропанамида;

N-(4,5-дигидротиазол-2-ил)-3-((13S,15R)-4-фтор-13-метил-17-оксо-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6Н-циклопента[а]фенантрен-15-ил)пропанамида;

N,N-диэтил-3-((13S,15R)-4-фтор-13-метил-17-оксо-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6Н-циклопента[а]фенантрен-15-ил)пропанамида;

3-((13S,15R)-4-фтор-13-метил-17-оксо-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6Н-циклопента[а]фенантрен-15-ил)-N-(5-изопропилпиридин-2-ил)пропанамида;

3-((13S,15R)-4-фтор-13-метил-17-оксо-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6Н-циклопента[а]фенантрен-15-ил)-N-(5-морфолинопиридин-2-ил)пропанамида;

3-((13S,15R)-4-фтор-13-метил-17-оксо-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6Н-циклопента[а]фенантрен-15-ил)-N-(5-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)пропанамида;

3-((13S,15R)-4-фтор-13-метил-17-оксо-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6Н-циклопента[а]фенантрен-15-ил)-N-метилпропанамида;

3-((13S,15R)-4-фтор-13-метил-17-оксо-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6Н-циклопента[а]фенантрен-15-ил)-N,N-диметилпропанамида;

3-((13S,15R)-4-фтор-13-метил-17-оксо-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6Н-циклопента[а]фенантрен-15-ил)-N-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)пропанамида;

N-циклогексил-3-((13S,15R)-4-фтор-13-метил-17-оксо-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)пропанамида;

3-((13S,15R)-4-фтор-13-метил-17-оксо-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)-N-(пиразин-2-ил)пропанамида;

(13S,15R)-4-фтор-13-метил-15-(3-оксо-3-(8-окса-2-азаспиро[4.5]декан-2-ил)пропил)-6,7,8,9,11,12,13,14,15,16-декагидро-17H-циклопента[a]фенантрен-17-она;

3-((13S,15R)-4-фтор-13-метил-17-оксо-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)-N-(4-метилпиридин-2-ил)пропанамида;

3-((13S,15R)-4-фтор-13-метил-17-оксо-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)-N-(4-метоксипиридин-2-ил)пропанамида;

3-((13S,15R)-3-фтор-13-метил-17-оксо-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)-N-(5-метилизоксазол-3-ил)пропанамида;

(13S,15R)-4-фтор-13-метил-15-(3-морфолино-3-оксопропил)-6,7,8,9,11,12,13,14,15,16-декагидро-17H-циклопента[a]фенантрен-17-она;

3-((13S,15R)-4-фтор-13-метил-17-оксо-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)-N-(пиридин-2-ил)пропанамида;

3-((13S,15R)-4-фтор-13-метил-17-оксо-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)-N-(4-фторпиридин-2-ил)пропанамида;

3-((13S,15R)-4-фтор-13-метил-17-оксо-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)-N-(3-фторпиридин-2-ил)пропанамида;

3-((13S,15R)-4-фтор-13-метил-17-оксо-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)-N-(6-фторпиридин-2-ил)пропанамида;

N-(3,5-дифторпиридин-2-ил)-3-((13S,15R)-4-фтор-13-метил-17-оксо-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)пропанамида;

N-(5-цианопиридин-2-ил)-3-((13S,15R)-4-фтор-13-метил-17-оксо-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)пропанамида;

3-((13S,15R)-3-фтор-13-метил-17-оксо-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)-N-(3-фторпиридин-2-ил)пропанамида;

N-(3,5-дифторпиридин-2-ил)-3-((13S,15R)-3-фтор-13-метил-17-оксо-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)пропанамида;

3-((13S,15R)-3-фтор-13-метил-17-оксо-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)-N-(5-морфолинопиридин-2-ил)пропанамида;

3-((13S,15R)-3-хлор-13-метил-17-оксо-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)-N-(4-фторпиридин-2-ил)пропанамида;

N-(4-фторпиридин-2-ил)-3-((13S,15R)-13-метил-17-оксо-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)пропанамида;

N-(3-фторпиридин-2-ил)-3-((13S,15R)-13-метил-17-оксо-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)пропанамида;

3-((13S,15R)-3-хлор-13-метил-17-оксо-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)-N-(3-фторпиридин-2-ил)пропанамида;

3-((13S,15R)-3-хлор-13-метил-17-оксо-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)-N-(3,5-дифторпиридин-2-ил)пропанамида;

N-(3,5-дифторпиридин-2-ил)-3-((13S,15R)-13-метил-17-оксо-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)пропанамида;

N-(6-фторпиридин-2-ил)-3-((13S,15R)-13-метил-17-оксо-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)пропанамида;

3-((13S,15R)-3-хлор-13-метил-17-оксо-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)-N-(6-фторпиридин-2-ил)пропанамида;

6-(3-((13S,15R)-3-хлор-13-метил-17-оксо-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)пропанамидо)-N,N-диметилникотинамида;

3-((13S,15R)-3-хлор-13-метил-17-оксо-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)-N-(2-оксо-1,2,5,6,7,8-гексагидрохинолин-3-ил)пропанамида;

6-(3-((13S,15R)-4-фтор-13-метил-17-оксо-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)пропанамидо)-N,N-диметилникотинамида; и

3-((13S,15R)-4-фтор-13-метил-17-оксо-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)-N-(2-оксо-1,2,5,6,7,8-гексагидрохинолин-3-ил)пропанамида.

20. Соединение, указанное в любом из воплощений 1-12, для применения в качестве лекарственного средства.

21. Соединение, указанное в любом из воплощений 1-12, для применения в лечении или предупреждении заболевания, выбранного из группы, состоящей из рака молочной железы, карциномы предстательной железы, рака яичников, рака матки, рака эндометрия, гиперплазии эндометрия, эндометриоза, фибром матки, аденомиоза, синдрома поликистозных яичников, дисменореи, меноррагии, метроррагии, предупреждения беременности, простадинии, доброкачественной гиперплазии предстательной железы, мочеотделительной дисфункции, симптомов со стороны нижних мочевыводящих путей, хронического простатита/синдрома хронической тазовой боли (CP/CPPS), системной красной волчанки (SLE), рассеянного склероза, ожирения, ревматоидного артрита, хронической обструктивной болезни легких (COPD), рака легкого, рака толстой кишки, ранений тканей, морщин кожи и катаракт.

22. Соединение, указанное в любом из воплощений 1-12, для применения в лечении заболевания, выбранного из группы, состоящей из рака молочной железы, карциномы предстательной железы, рака яичников, рака матки, рака эндометрия, гиперплазии эндометрия, эндометриоза, фибром матки, аденомиоза, синдрома поликистозных яичников, дисменореи, меноррагии, метроррагии, предупреждения беременности, простадинии, доброкачественной гиперплазии предстательной железы, мочеотделительной дисфункции, симптомов со стороны нижних мочевыводящих путей, хронического простатита/синдрома хронической тазовой боли (CP/CPPS), системной красной волчанки (SLE), рассеянного склероза, ожирения, ревматоидного артрита, хронической обструктивной болезни легких (COPD), рака легкого, рака толстой кишки, ранений тканей, морщин кожи и катаракт.

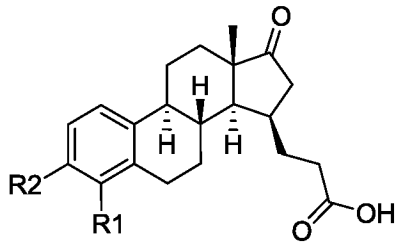
23. Фармацевтическая композиция, содержащая эффективное количество одного или более соединений, указанных в любом из воплощений 1-12, вместе с одним или более чем одним фармацевтически приемлемым эксципиентом.

24. Фармацевтическая композиция, указанная в воплощении 23, содержащая одно или более соединений, указанных в любом из воплощений 1-12, в комбинации с одним или более чем одним другим активным ингредиентом.

25. Способ получения соединения формулы (I), определенный в любом из воплощений 1-12,

включающий стадии:

приведения во взаимодействие соединения формулы (III),



(III)

где R1 и R2 каждый независимо выбран из группы, состоящей из H и галогена;

с соединением формулы (IV),

NR3R4 (IV)

где R3 и R4 являются такими, как определено для соединения формулы (I),

в присутствии реагентов для образования амидной связи, в частности T_3P, и основания, предпочтительно пиридина,

с получением соединения формулы (II) и приведение во взаимодействие полученного соединения с

NH_2-OH (V)

или его гидрогалогенидом

в присутствии основания, предпочтительно пиридина,

с получением соединения формулы (I); и возможно превращения соединения формулы (I) в его фармацевтически приемлемую соль.

26. Способ лечения или предупреждения заболевания, выбранного из группы, состоящей из рака молочной железы, карциномы предстательной железы, рака яичников, рака матки, рака эндометрия, гиперплазии эндометрия, эндометриоза, фибром матки, аденомиоза, синдрома поликистозных яичников, дисменореи, меноррагии, метроррагии, предупреждения беременности, простадинии, доброкачественной гиперплазии предстательной железы, мочеотделительной дисфункции, симптомов со стороны нижних мочевыводящих путей, хронического простатита/синдрома хронической тазовой боли (CP/CPPS), системной красной волчанки (SLE), рассеянного склероза, ожирения, ревматоидного артрита, хронической обструктивной болезни легких (COPD), рака легкого, рака толстой кишки, ранений тканей, морщинистости кожи и катаракт, у пациента, нуждающегося в этом, включающий введение пациенту соединения, указанного в любом из воплощений 1-12.

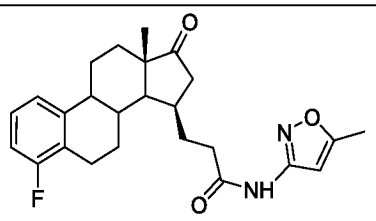
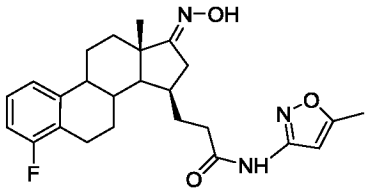
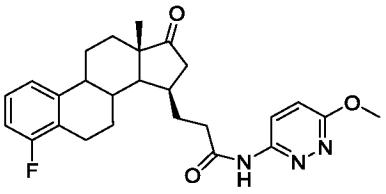
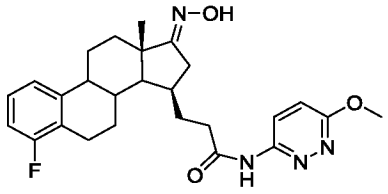
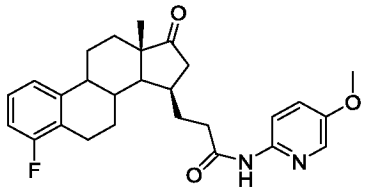
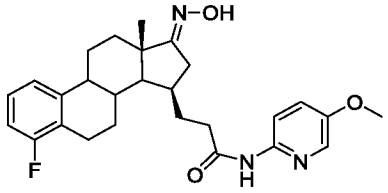
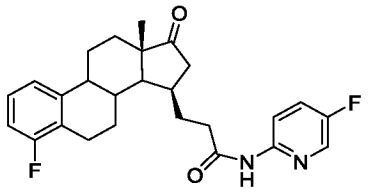
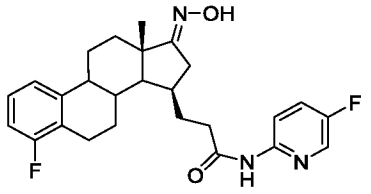
27. Способ лечения заболевания, выбранного из группы, состоящей из рака молочной железы, карциномы предстательной железы, рака яичников, рака матки, рака эндометрия, гиперплазии эндометрия, эндометриоза, фибром матки, аденомиоза, синдрома поликистозных яичников, дисменореи, меноррагии,

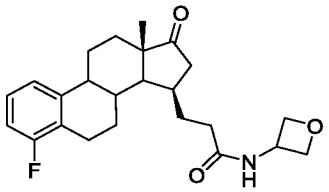
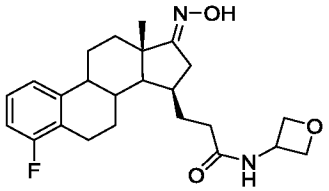
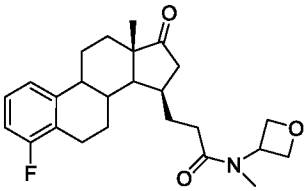
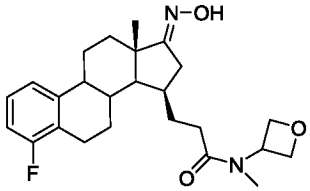
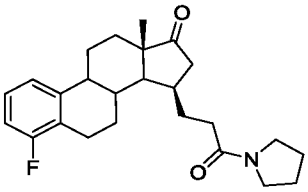
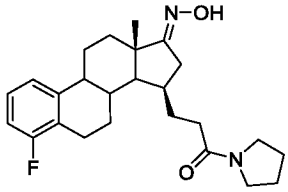
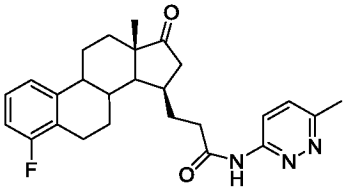
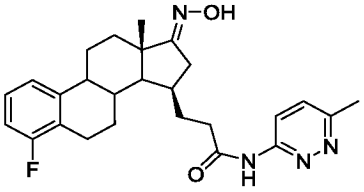
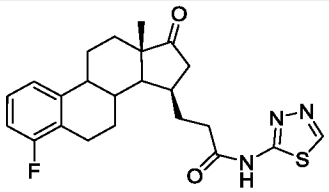
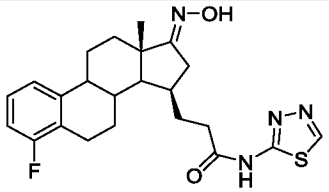
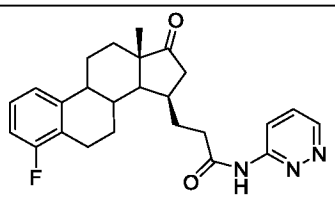
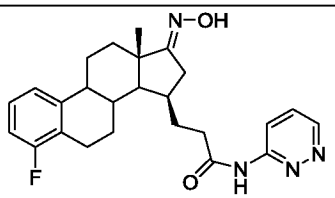
метроррагии, предупреждения беременности, простадинии, доброкачественной гиперплазии предстательной железы, мочеотделительной дисфункции, симптомов со стороны нижних мочевыводящих путей, хронического простатита/синдрома хронической тазовой боли (CP/CPPS), системной красной волчанки (SLE), рассеянного склероза, ожирения, ревматоидного артрита, хронической обструктивной болезни легких (COPD), рака легкого, рака толстой кишки, ранений тканей, морщинистости кожи и катаракт, у пациента, нуждающегося в этом, включающий введение пациенту соединения, указанного в любом из воплощений 1-12.

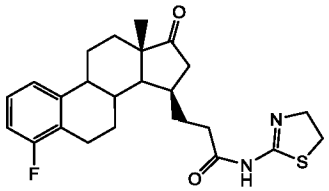
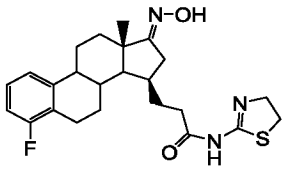
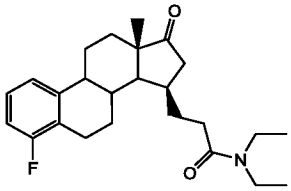
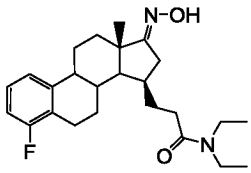
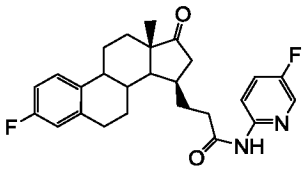
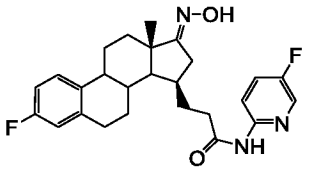
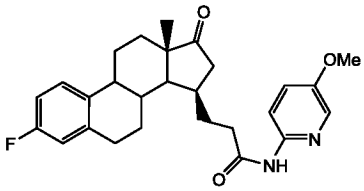
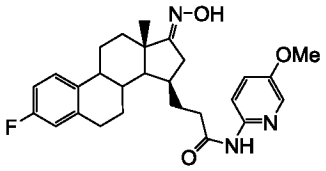
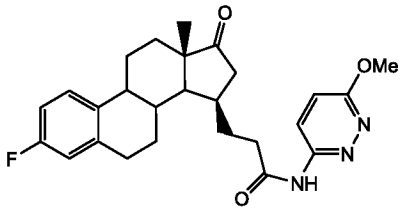
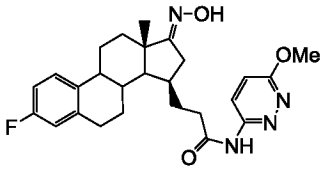
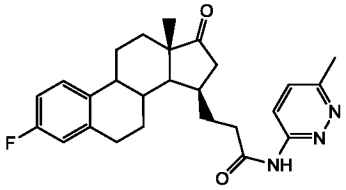
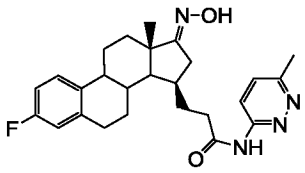
ПРИМЕРЫ ПО ИЗОБРЕТЕНИЮ

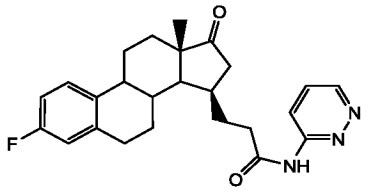
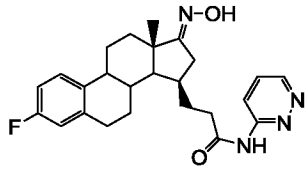
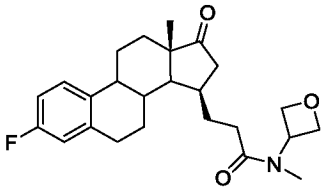
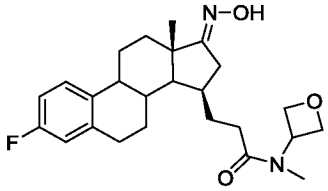
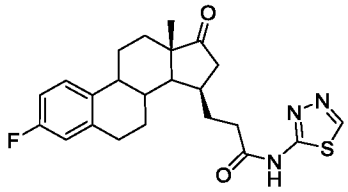
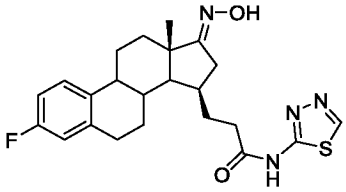
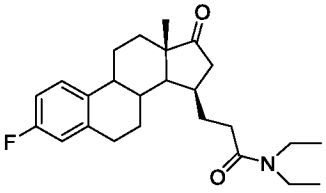
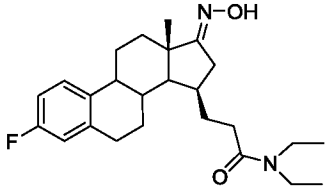
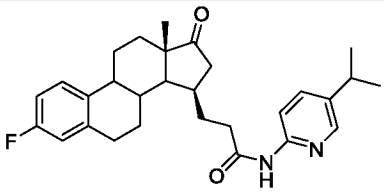
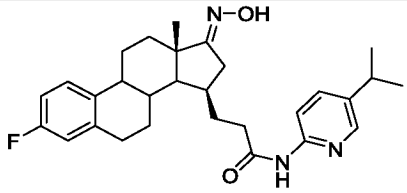
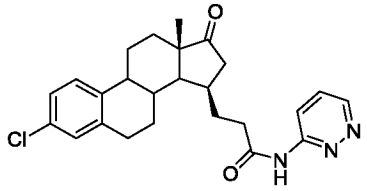
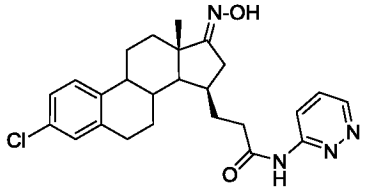
Репрезентативные примеры соединений формулы (I) и (II) показаны в Таблице 1.

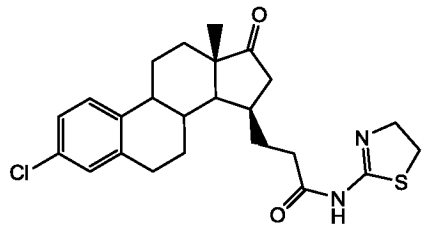
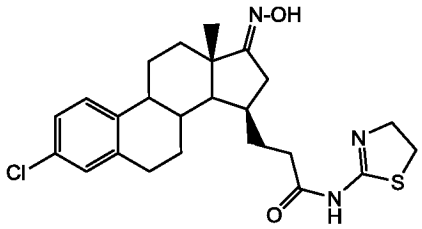
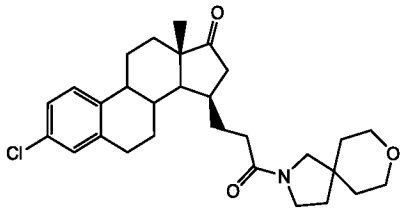
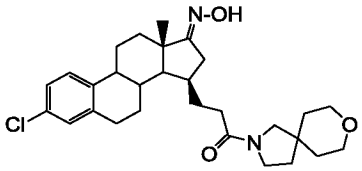
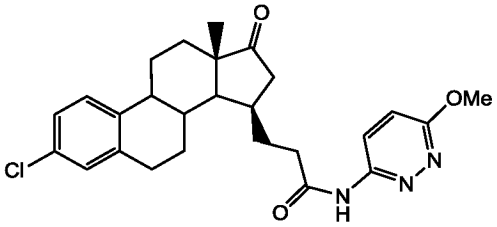
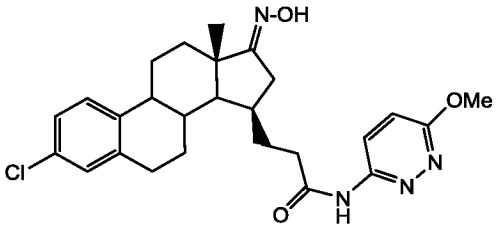
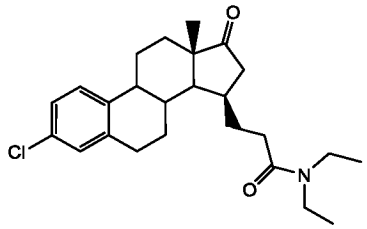
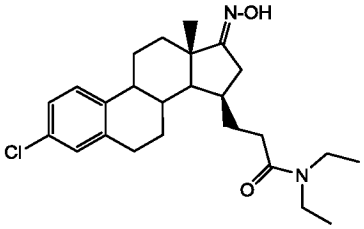
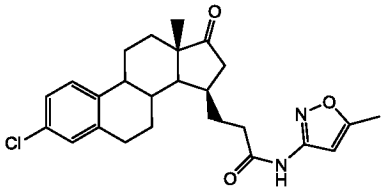
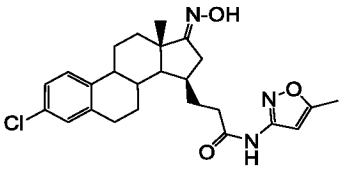
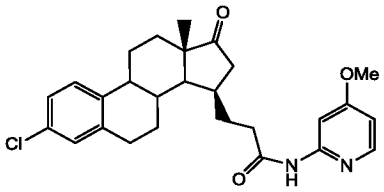
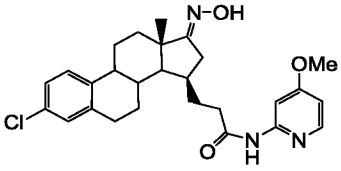
Таблица 1

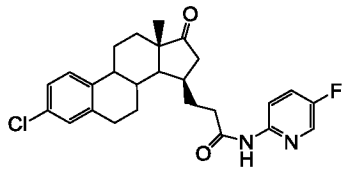
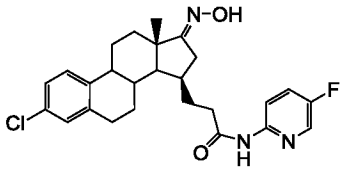
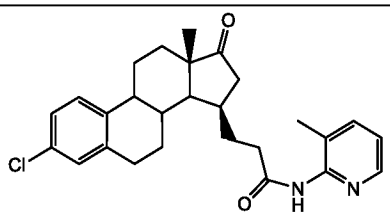
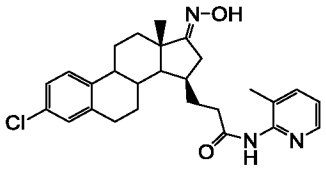
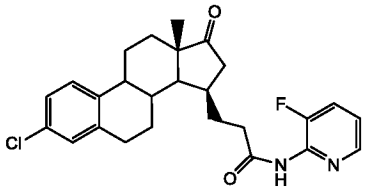
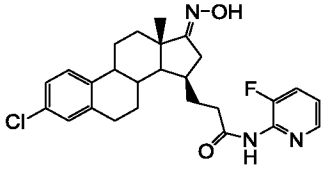
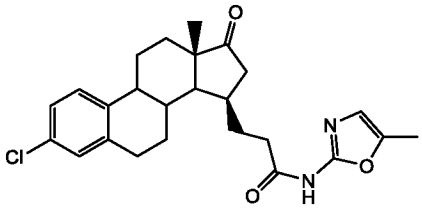
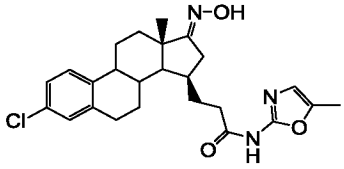
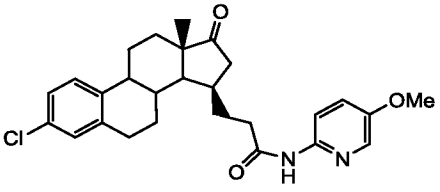
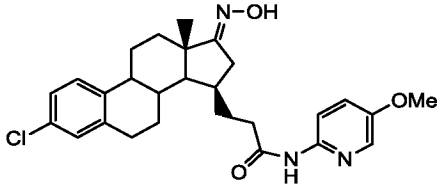
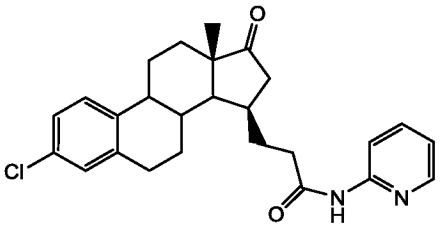
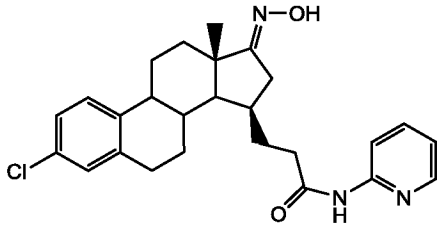
 1	 2
 3	 4
 5	 6
 7	 8

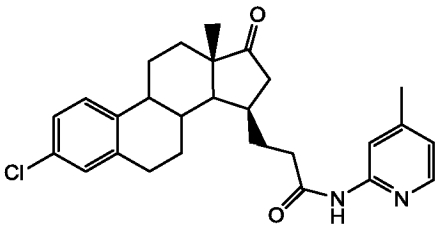
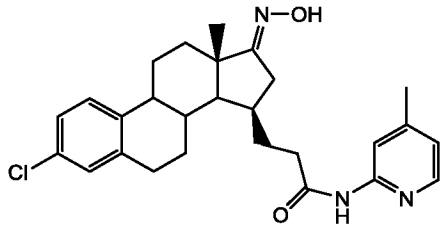
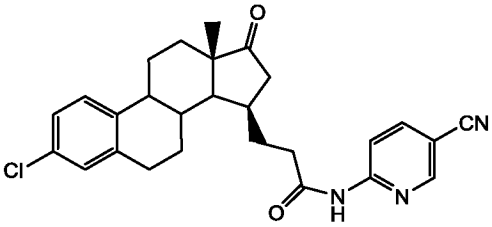
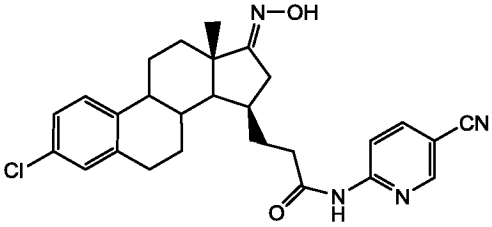
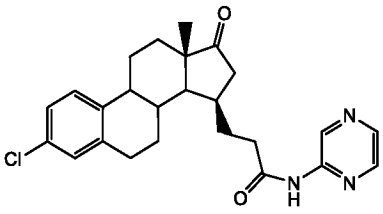
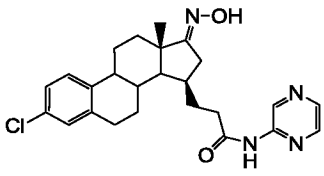
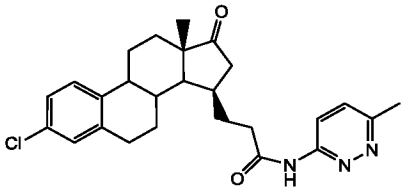
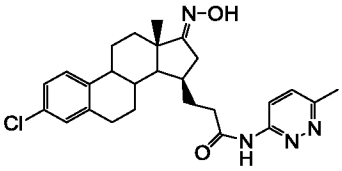
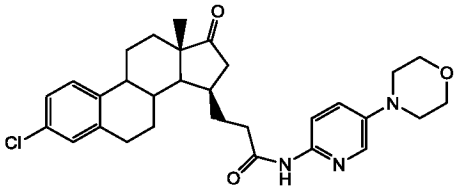
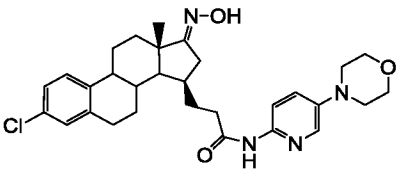
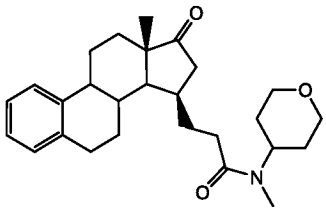
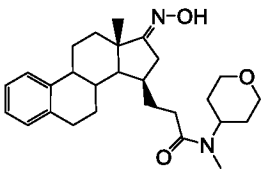
 9	 10
 11	 12
 13	 14
 15	 16
 17	 18
 19	 20

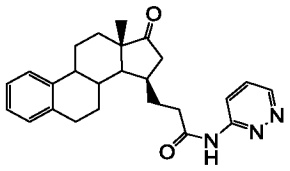
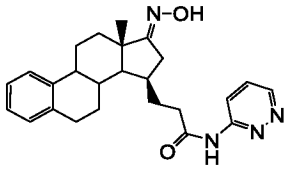
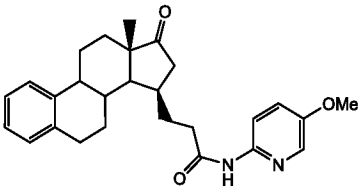
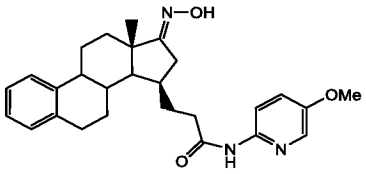
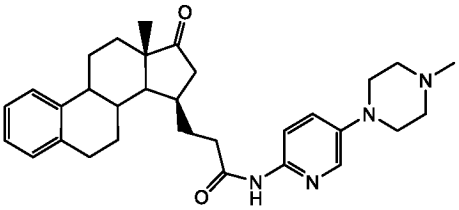
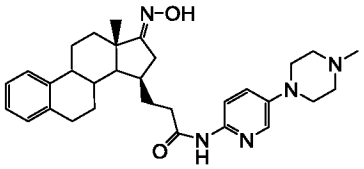
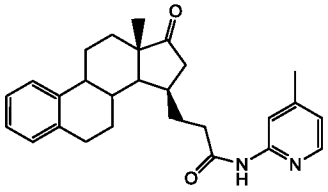
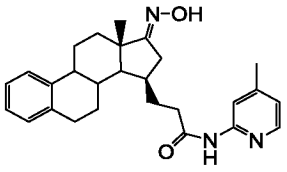
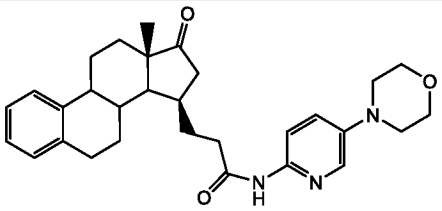
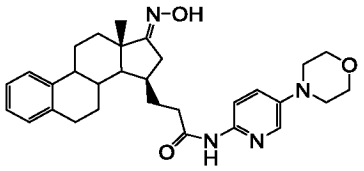
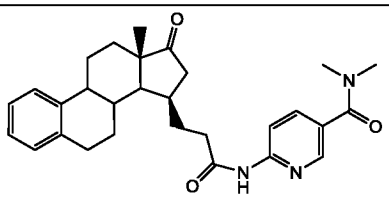
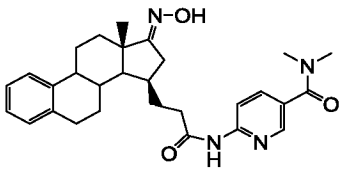
 21	 22
 23	 24
 25	 26
 27	 28
 29	 30
 31	 32

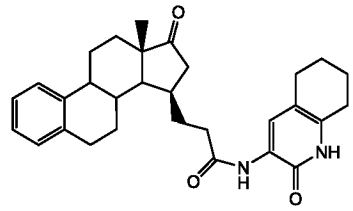
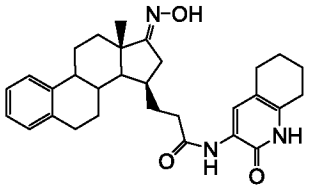
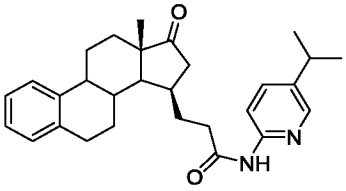
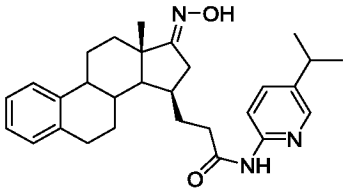
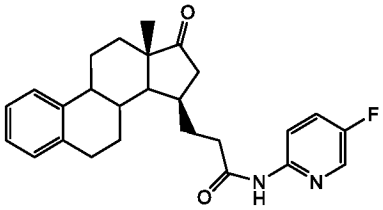
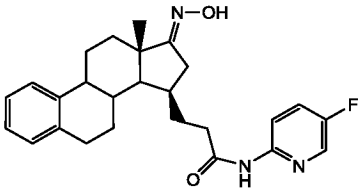
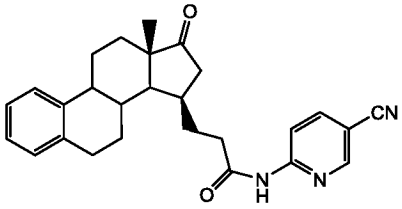
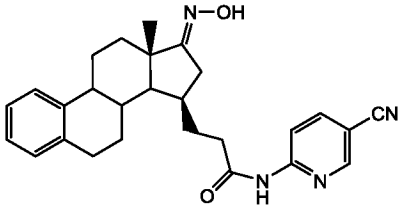
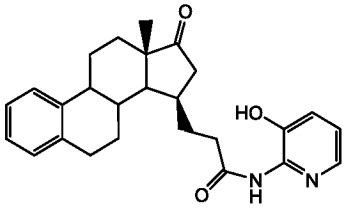
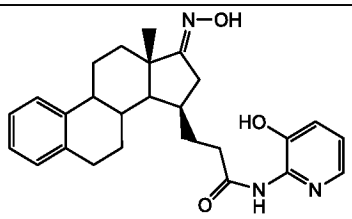
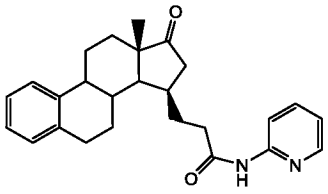
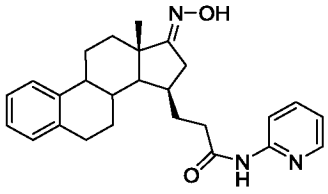
 33	 34
 35	 36
 37	 38
 39	 40
 41	 42
 43	 44

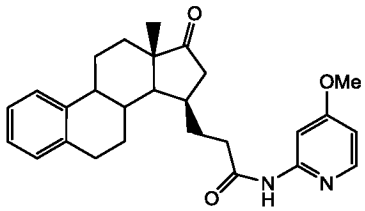
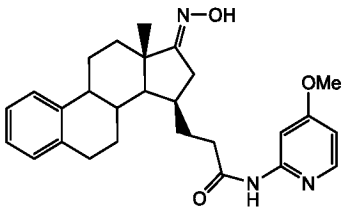
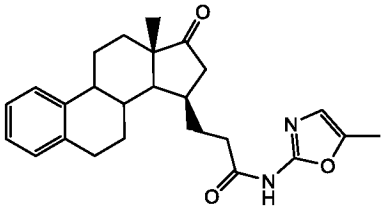
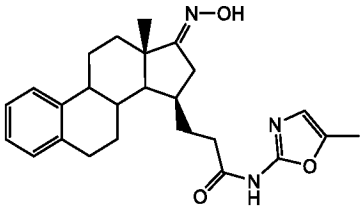
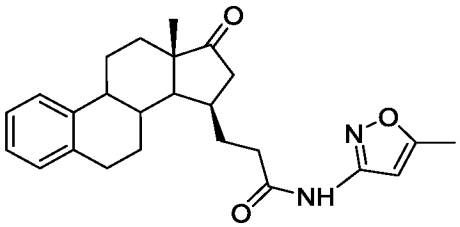
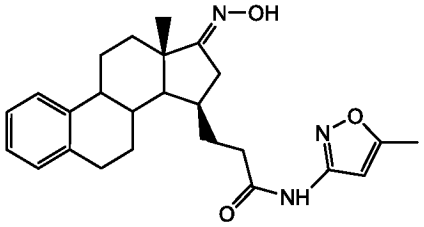
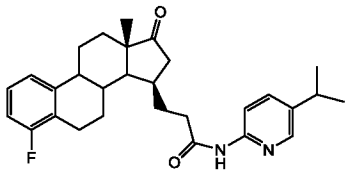
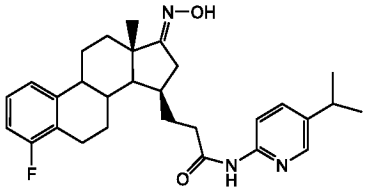
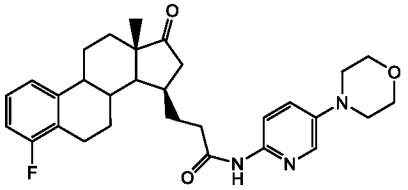
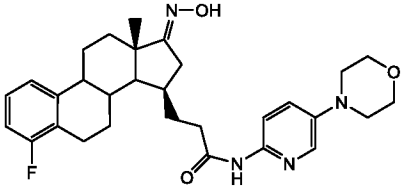
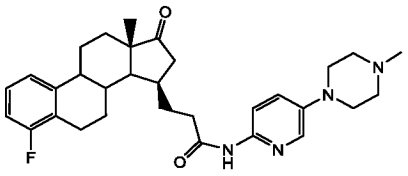
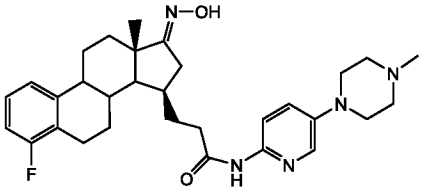
 45	 46
 47	 48
 49	 50
 51	 52
 53	 54
 55	 56

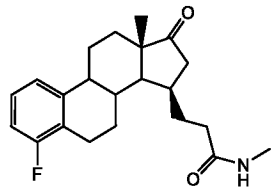
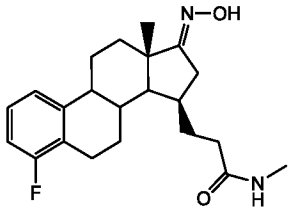
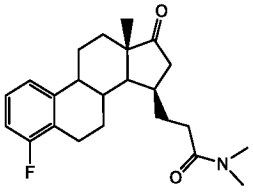
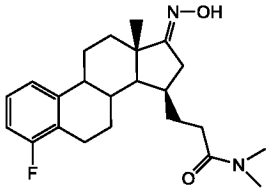
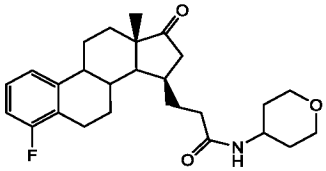
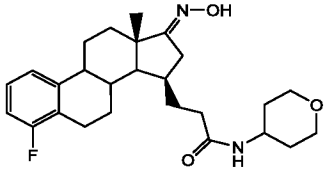
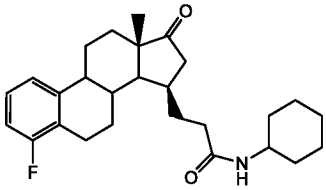
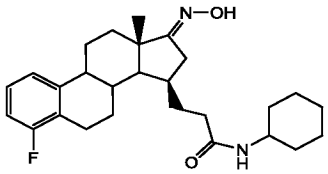
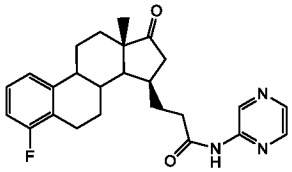
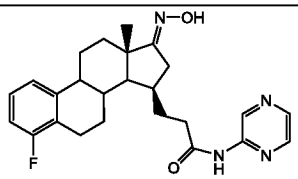
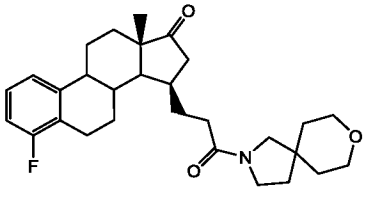
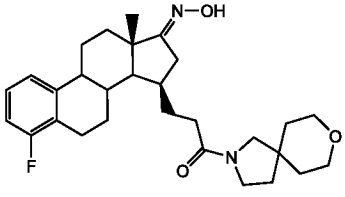
 57	 58
 59	 60
 61	 62
 63	 64
 65	 66
 67	 68

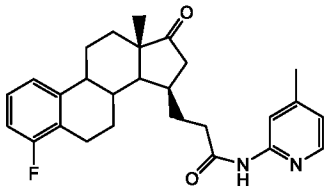
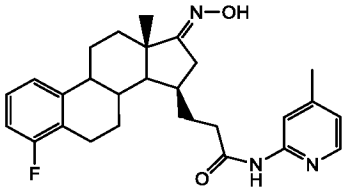
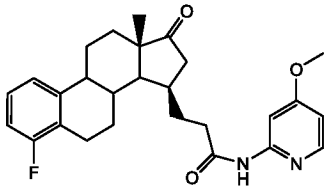
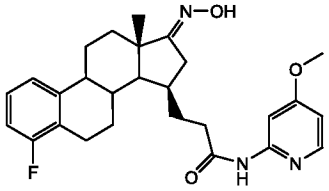
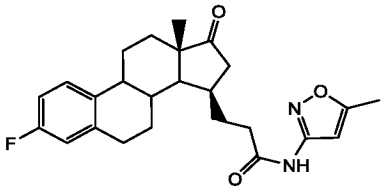
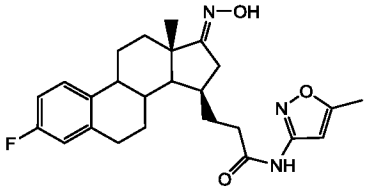
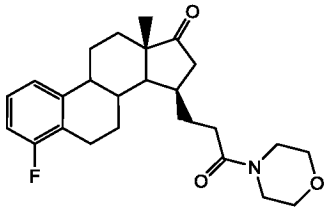
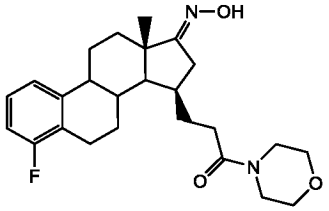
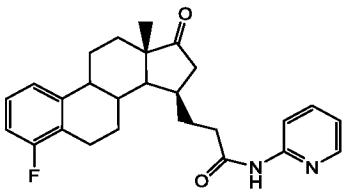
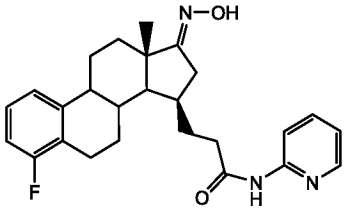
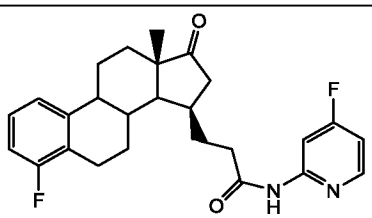
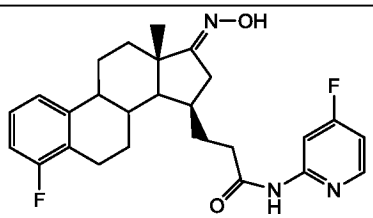
 69	 70
 71	 72
 73	 74
 75	 76
 77	 78
 79	 80

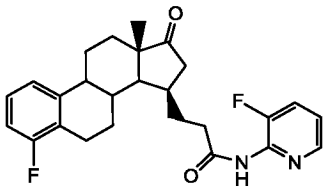
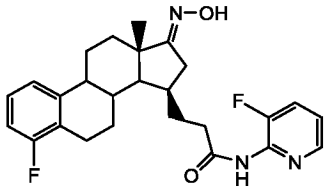
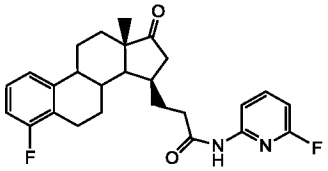
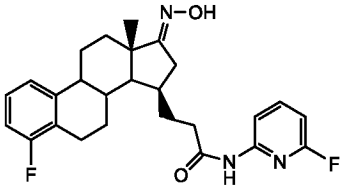
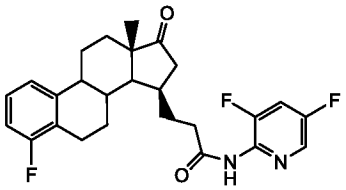
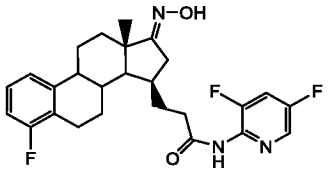
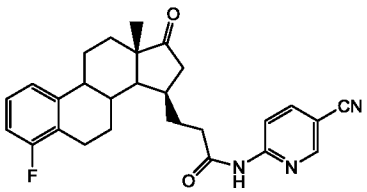
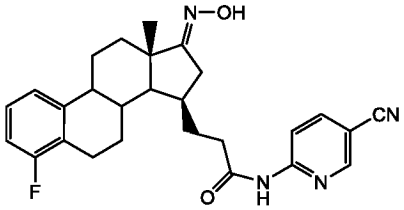
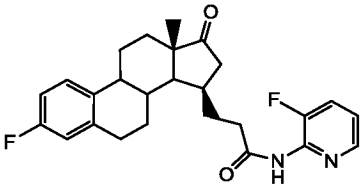
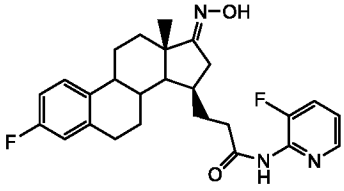
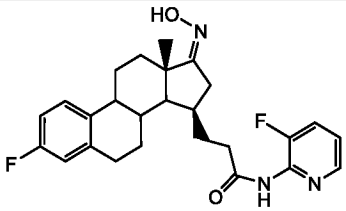
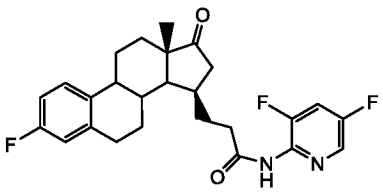
 81	 82
 83	 84
 85	 86
 87	 88
 89	 90
 91	 92

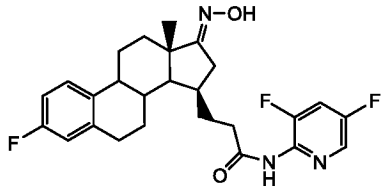
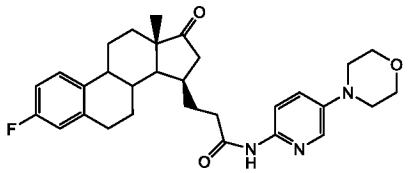
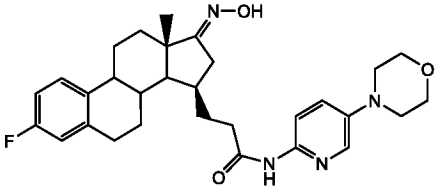
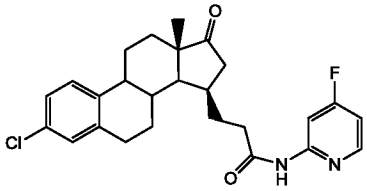
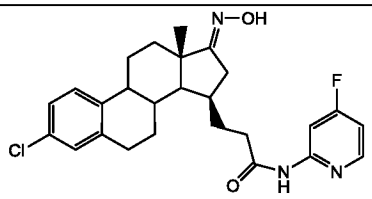
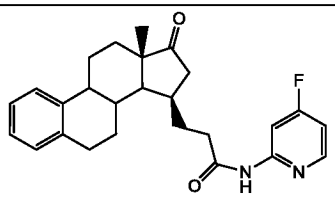
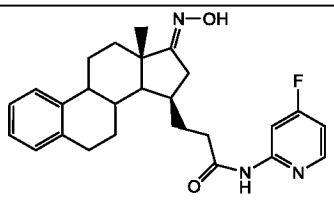
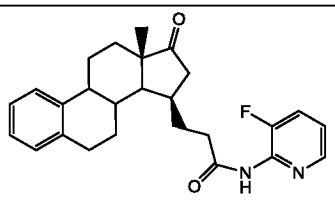
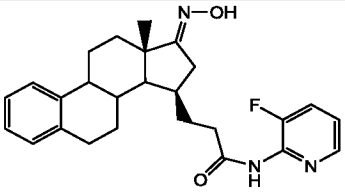
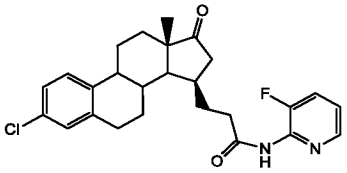
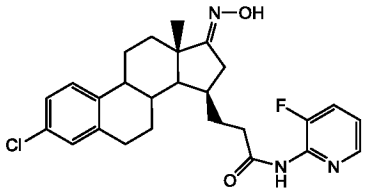
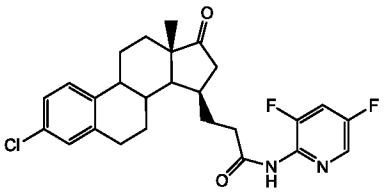
 93	 94
 95	 96
 97	 98
 99	 100
 101	 102
 103	 104

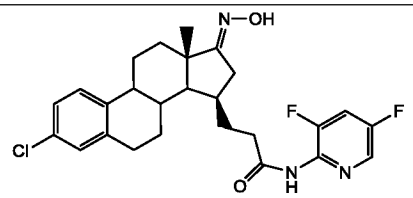
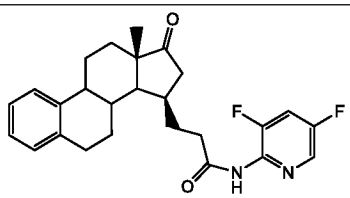
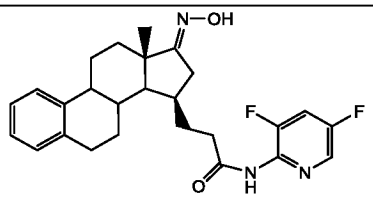
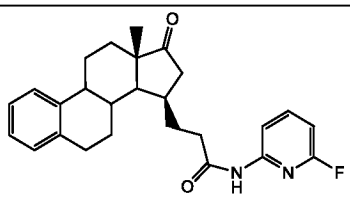
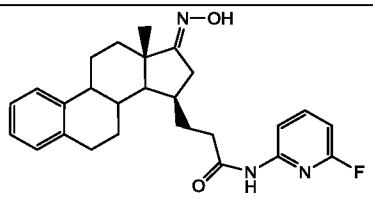
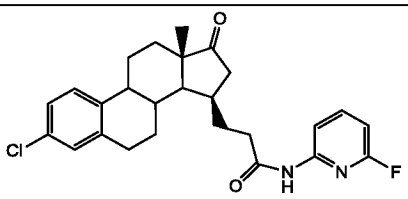
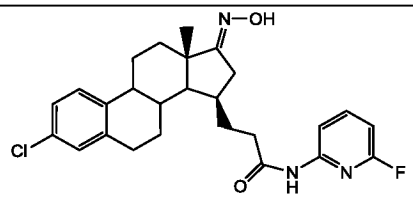
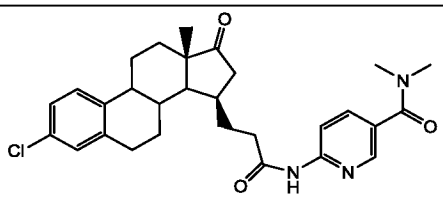
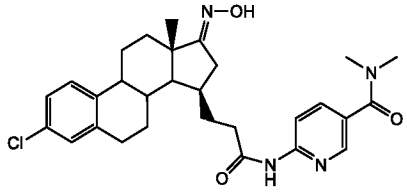
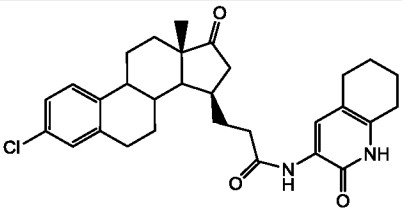
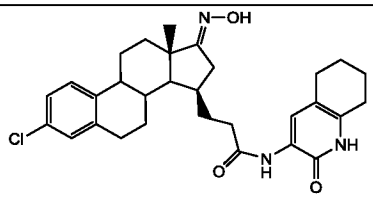
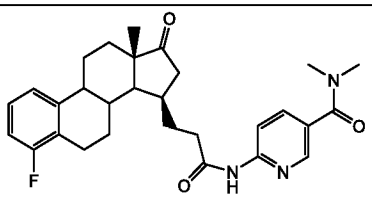
 105	 106
 107	 108
 109	 110
 111	 112
 113	 114
 115	 116

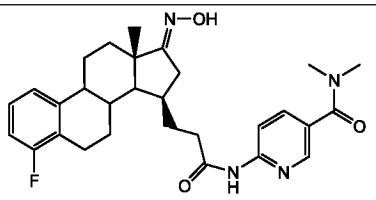
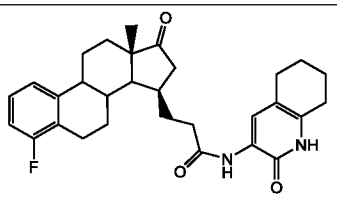
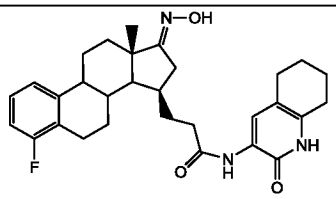
 117	 118
 119	 120
 121	 122
 123	 124
 125	 126
 127	 128

 129	 130
 131	 132
 133	 134
 135	 136
 137	 138
 139	 140

 141	 142
 143	 144
 145	 146
 147	 148
 149	 150a
 150b	 151

 152	 153
 154	 155
 156	 157
 158	 159
 160	 161
 162	 163

 164	 165
 166	 167
 168	 169
 170	 171
 172	 173
 174	 175

 176	 177
 178	

Соединения по данному изобретению также полезны в форме солей присоединения кислоты или основания, их гидратов или сольватов.

ОБЩИЕ СПОСОБЫ ПОЛУЧЕНИЯ

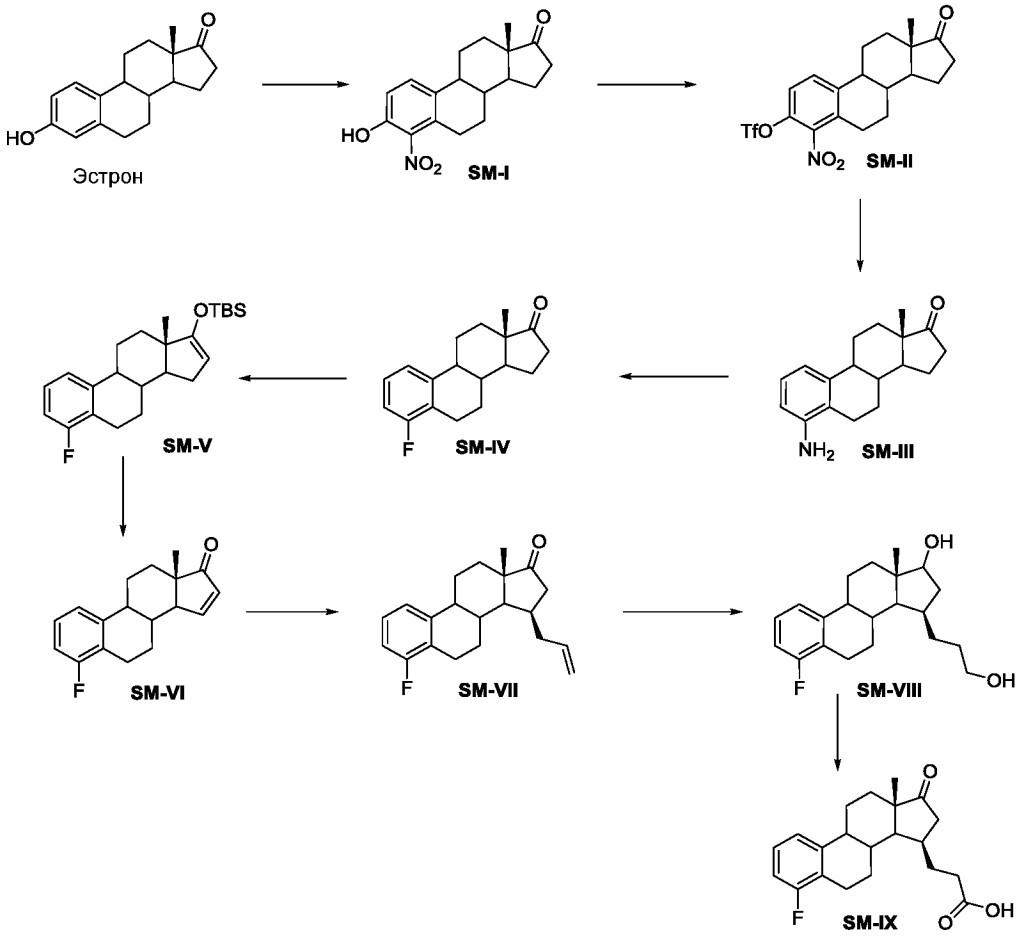
Соединения по настоящему изобретению могут быть получены способами, известными в данной области техники.

Следующие далее примеры иллюстрируют получение соединений формулы (I).

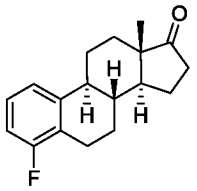
Получение исходных веществ и предшественников для синтеза

Получение исходного вещества (SM) - кислоты IX

Соединение **SM-IX** синтезировали из эстрона (схема 1). С применением методов, описанных Horwitz и др. (*J. Med. Chem.*, **1986**, *29* (5), 692-698), получали амин **SM-III**, который подвергали фторированию, используя условия, описанные Labrie и др. в WO 2008124922. Фторид **SM-IV** превращали в енон **SM-VI** с использованием метода силилирования/окисления по Kobayashi и др. (Tetrahedron, 71(35), 5918-5924, 2015). Аллилирование, гидроборирование и окисление соединения **SM-VI** до **SM-IX** проводили так, как описано в патентных заявках WO2005/047303 и WO2006/125800.



Соединение SM-IV:



Раствор **соединения SM-III** (11,00 г; 40,8 ммоль; 100 моль-%) в дихлорметане (430 мл) добавляли к неразбавленному диэтилэфирату трифторида бора (7,9 мл; 64,20 ммоль; 157 моль-%), одновременно перемешивая при -15°C в атмосфере азота (продолжительность добавления приблизит. 10-15 мин). Реакционную смесь перемешивали в течение 15 мин при -15°C, после чего к ней по каплям в течение периода времени 10 мин добавляли раствор *трет*-бутилнитрита (5,9 мл; 49,80 ммоль; 122 моль-%) в дихлорметане (50 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение еще 15 мин при -15°C и после этого при 0-5°C в течение 30 мин.

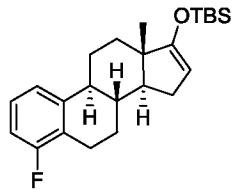
Этот раствор добавляли к *н*-пентану (2,25 л) с получением бежевого осадка. Жидкости декантировали и остаток промывали дополнительным количеством *н*-пентана (400 мл). Бежевое твердое вещество (12,00 г) сушили в вакууме при

комнатной температуре в течение ночи.

Неочищенное вещество очищали колоночной флэш-хроматографией, используя *н*-гексаны и этилацетат (10-30%) в качестве системы растворителей. Желаемый продукт выделяли в виде кремового твердого вещества. Выход **соединения SM-IV** составлял 70% (7,82 г).

^{1}H ЯМР (ядерный магнитный резонанс) (400 МГц, $CDCl_3$) δ млн$^{-1}$ 0.91 (s, 3H, -CH_3), 1.34-1.70 (m, 6H), 1.93-1.99 (m, 1H), 2.04-2.21 (m, 3H), 2.27-2.46 (m, 2H), 2.48-2.56 (m, 1H), 2.66-2.77 (m, 1H), 2.95-3.03 (m, 1H), 6.84-6.90 (m, 1H, -ArH), 7.06-7.16 (m, 2H, 2x-ArH).

Соединение SM-V:

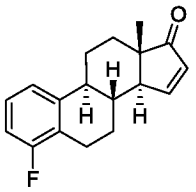


трет-Бутилдиметилсилилтрифлат (7,1 мл; 31,10 ммоль; 110 моль-%) по каплям добавляли, в течение периода времени 20 мин, к перемешиваемому раствору **соединения SM-IV** (7,70 г; 28,27 ммоль; 100 моль-%) и триэтиламина (6,0 мл; 42,72 ммоль; 151 моль-%) в дихлорметане (75 мл) при комнатной температуре в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч.

Реакционную смесь разбавляли дихлорметаном (95 мл) и промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (2x70 мл) и рассолом (70 мл). Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением желаемого соединения данного примера в виде кремового твердого вещества. Для **соединения SM-V** выход был количественным (11,42 г). Соединение этого примера использовали в следующей реакции без дополнительной очистки.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ млн$^{-1}$ 0.14-0.19 (m, 6H, 2x-CH_3), 0.86 (s, 3H, -CH_3), 0.94 (s, 9H, 3x-CH_3), 1.21-1.62 (m, 5H), 1.78-2.06 (m, 3H), 2.08-2.16 (m, 1H), 2.25-2.38 (m, 2H), 2.64-2.88 (m, 1H), 2.90-2.99 (m, 1H), 4.48 (dd, 1H, J = 3,1; 1,5 Гц), 6.82-6.88 (m, 1H, -ArH), 7.05-7.13 (m, 2H, 2x-ArH).

Соединение SM-VI:



Смесь **соединения SM-V** (11,42 г; 28,27 ммоль; 100 моль-%) и ацетата палладия (0,63 г; 2,83 ммоль; 10 моль-%) в диметилсульфоксиде (75 мл) и дихлорметане (50 мл) перемешивали при 35°C в атмосфере кислорода (используя баллон) в течение 16 ч. По окончании этого периода времени исходное вещество все еще присутствовало по результатам тонкослойной хроматографии (TLC). Поэтому к смеси добавляли дополнительное количество ацетата палладия (126 мг; 0,56 ммоль; 2 моль-%) и ее перемешивали в течение еще 7 ч при 35°C. По окончании этого периода времени по результатам TLC было показано, что реакция завершилась полностью.

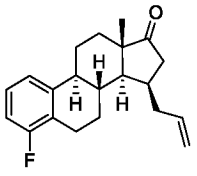
Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и выливали в насыщенный водный раствор бикарбоната натрия (300 мл). Смесь экстрагировали этилацетатом (400 мл). Органический слой промывали водой (300 мл) и рассолом (200 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением оранжево-коричневого твердого вещества.

Неочищенное вещество очищали колоночной флэш-хроматографией, используя *н*-гексаны и этилацетат (0-30%) в качестве системы растворителей. Желаемый продукт выделяли в виде розовато-белого твердого вещества и его сушили в вакуумном сушильном шкафу. Выход **соединения SM-VI** составлял 72% (5,50 г).

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ млн$^{-1}$ 1.11 (s, 3H, -CH_3), 1.46-1.58 (m, 1H), 1.66-1.88 (m, 3H), 1.97-2.07 (m, 1H), 2.23-2.31 (m, 1H), 2.35-2.54 (m, 3H), 2.72-2.84 (m, 1H), 3.03 (dd, 1H, J = 17,9; 6,4 Гц), 6.11 (dd, 1H, J = 6,0; 3,2 Гц), 6.83-6.92 (m, 1H, -ArH), 7.05-7.18 (m, 2H, 2x-ArH), 7.63-7.66 (m, 1H).

MS (масс-спектрометрия) m/z (ES$^+$ (электрораспылительная ионизация положительных ионов)): 271 (M+H).

Соединение SM-VII:



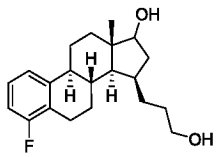
В сухую трехгорлую колбу в атмосфере азота загружали иодид меди (7,90 г;

41,48 ммоль; 350 моль-%), хлорид лития (1,76 г; 41,48 ммоль; 350 моль-%) и безводный тетрагидрофуран (60 мл). Смесь перемешивали в течение 20 мин при комнатной температуре и охлаждали до -70°C. Затем по каплям добавляли бромид аллилмагния (41,5 мл; 41,48 ммоль; 350 моль-%), поддерживая температуру ниже -70°C. К реакционной смеси по каплям добавляли хлортриметилсилан (5,3 мл; 41,48 ммоль; 350 моль-%), поддерживая температуру при -70°C, затем добавляли раствор **соединения SM-VI** (3,20 г; 11,85 ммоль; 350 моль-%) в безводном тетрагидрофуране (60 мл), который добавляли по каплям, поддерживая температуру ниже -65°C. Реакционную смесь оставляли медленно нагреваться до комнатной температуры при одновременном перемешивании в течение ночи.

Смесь выливали в насыщенный водный раствор хлорида аммония (75 мл) и экстрагировали этилацетатом (3x70 мл). Объединенные экстракты промывали 1 М раствором HCl (2x50 мл), водой (2x50 мл) и разбавленным водным раствором аммиака (5x25 мл) (пока раствор не становился бесцветным). Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очищали колоночной флэш-хроматографией, используя *н*-гексаны и этилацетат (10%) в качестве системы растворителей. Выход **соединения SM-VII** составлял 77% (2,85 г).

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ млн$^{-1}$ 1.05 (s, 3H, -CH_3), 1.40-1.57 (m, 3H), 1.71-1.82 (m, 2H), 1.89-1.96 (m, 1H), 2.04-2.20 (m, 2H), 2.31-2.50 (m, 6H), 2.72-2.84 (m, 1H), 2.94-3.03 (m, 1H), 5.02-5.08 (m, 2H, CH=C$\underline{H}_2$), 5.69-5.81 (m, 1H, C$\underline{H}$=CH_2), 6.88 (t, 1H, ArH, J = 8,7 Гц), 7.05-7.16 (m, 2H, 2xArH).

Соединение SM-VIII:



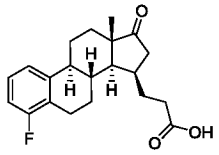
В сухую промытую сильной струей азота колбу загружали **соединение SM-VII** (2,85 г; 9,13 ммоль; 100 моль-%) и безводный тетрагидрофуран (70 мл). К полученному раствору по каплям добавляли 1 М раствор комплекса боран-THF (тетрагидрофуран) (18,3 мл; 18,30 ммоль; 200 моль-%). Полученную реакционную смесь нагревали с обратным холодильником, пока не начиналось слабое кипение, и перемешивали в течение 1 ч. По окончании этого периода времени реакционную смесь охлаждали в ледяной бане до -5°C и к ней очень осторожно добавляли 3 М водный раствор гидроксида натрия (28 мл). По завершении добавления и прекращения выделения газа добавляли 30%-ный раствор перекиси водорода

(28 мл) и смесь осторожно кипятили с обратным холодильником в течение 2 ч.

Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и экстрагировали этилацетатом (3x70 мл). Объединенные экстракты промывали водой (2x50 мл) и рассолом (50 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением желаемого соединения данного примера. Для **соединения SM-VIII** выход был количественным (3,09 г).

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ млн$^{-1}$ 0.82 (s, 3H, -CH_3), 1.13-1.64 (m, 9H), 1.81-1.88 (m, 1H), 1.91-2.06 (m, 2H), 2.16-2.27 (m, 2H), 2.30-2.39 (m, 1H), 2.63-2.74 (m, 1H), 2.81-2.89 (m, 1H), 3.54-3.69 (m, 3H), 6.76-6.82 (m, 1H, -ArH), 6.98-7.08 (m, 2H, 2x-ArH).

Кислота SM-IX: [3-((13*S*,15*R*)-4-фтор-13-метил-17-оксо-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6*H*-циклопента[*a*]фенантрен-15-ил)пропановая кислота]



Периодную кислоту (5,15 г; 22,60 ммоль; 500 моль-%) и триоксид хрома (23 мг; 0,23 ммоль; 5,0 моль-%) растворяли в смеси ацетонитрила (36 мл) и воды (12 мл). Раствор охлаждали до 0°C в бане со смесью лед/соль. К полученному раствору в течение периода времени 40 мин добавляли суспензию **соединения SM-VIII** (1,5 г; 4,52 ммоль; 100 моль-%) в ацетонитриле (30 мл), одновременно поддерживая температуру при 0°C или ниже. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при 0°C, затем смесь медленно нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение еще 3,5 ч.

Реакционную смесь выливали в водный раствор фосфата натрия двухосновного (примерно 5 г в 100 мл) и проводили экстрагирование этилацетатом (3x60 мл). Органические экстракты объединяли и промывали 5%-ным водным раствором бисульфита натрия (2x40 мл), водой (50 мл и рассолом (50 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении.

Неочищенное вещество очищали колоночной флэш-хроматографией, используя *н*-гексаны, этилацетат (10-30%) и уксусную кислоту (1%) в качестве системы растворителей, с получением белого твердого вещества. Твердое вещество растворяли в толуоле (50 мл) и перемешивали в течение 15 мин. Растворитель удаляли в вакууме и твердое вещество сушили под вакуумом при

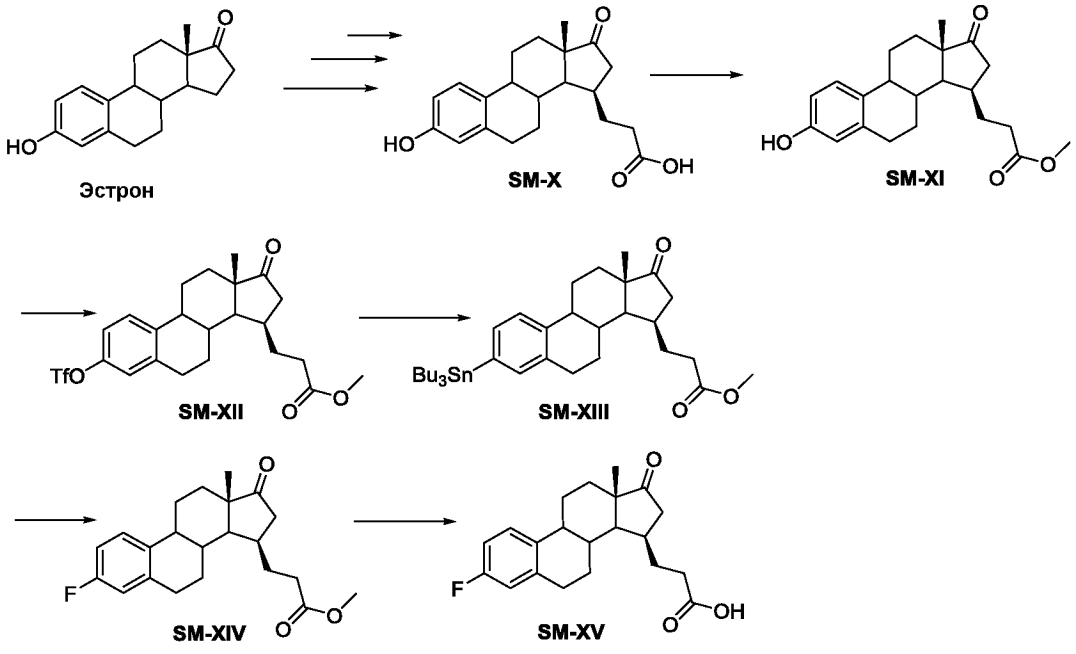
50°C с получением желаемого продукта в виде белого твердого вещества. Выход неочищенного продукта, то есть являющегося кислотой **соединения SM-IX**, составлял 71% (1,11 г).

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ млн$^{-1}$ 0.99 (s, 3H, -CH_3), 1.31-1.53 (m, 3H), 1.55-1.78 (m, 3H), 1.83-2.00 (m, 2H), 2.09-2.17 (m, 1H), 2.23-2.47 (m, 7H), 2.68-2.80 (m, 1H), 2.88-2.97 (m, 1H), 6.81 (t, 1H, -ArH, J = 8,6 Гц), 6.98-7.10 (m, 2H, 2x-ArH).

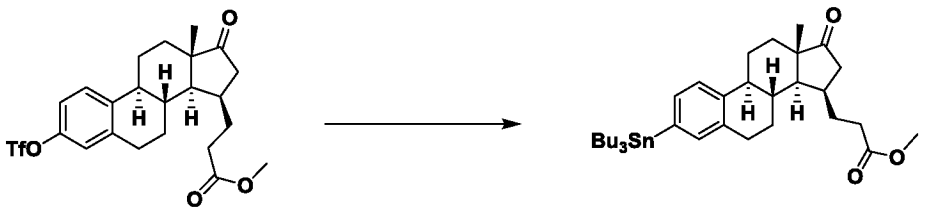
MS m/z (ES^- (электрораспылительная ионизация отрицательных ионов)): 343 (M-H).

Получение исходного вещества - кислоты SM-XV

С-3-Фтор-**SM-XV** синтезировали из эстрона (схема 2) с использованием соединения **SM-X**, которое может быть синтезировано так, как описано в Messinger et al. Mol. Cell Endocrinol., 2009 (301), 216-224. Подробный синтез соединения **X** исходя из эстрона описан в WO2008065100, WO2005/047303 и WO2006/125800. Кислоту **SM-X** подвергали метилированию путем нагревания в метаноле в присутствии серной кислоты, после чего проводили трифлатирование. Бистрибутилолово-содержащее производное **SM-XIII** получали из соответствующего трифлата **SM-XII**, после чего проводили фторирование, получая соединение **XIV** с выходом 75% (ссылки WO 2010059943 и Furuya et al., JACS, 2009, 13 (15),1662). Известно несколько способов дезоксифторирования эстрона (Labrie Fernand и др., межд. заявка PCT, № 9946279, 16 сентября 1999 г.; Labrie Fernand и др., международная заявка PCT № 2004089971, 21 октября 2004 г.).



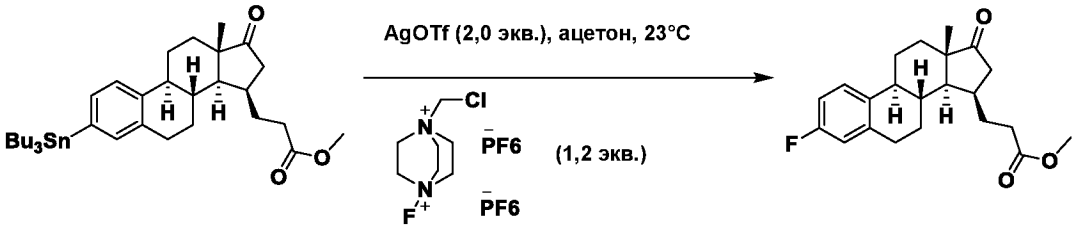
Соединение XIII:



В герметично закрываемую пробирку с навинчивающимся колпачком добавляли **соединение SM-XII** (10,0 г; 20,47 ммоль; 100 моль-%) и 1,4-диоксан (120 мл). К реакционной смеси добавляли бистрибутилолово (230,7 мл; 40,99 ммоль; 200 моль-%) и LiCl (4,2 г; 102,3 ммоль; 500 моль-%). Реакционную смесь продували газообразным аргоном в течение 10 мин, затем к ней добавляли $Pd(PPh_3)_4$ (1,41 г; 1,22 ммоль; 6 моль-%). Пробирку герметично закрывали в атмосфере азота и смесь перемешивали и нагревали при 100°C в предварительно нагретой масляной бане в течение 4 часов. Мониторинг прохождения реакции осуществляли, используя TLC и LC-MS (жидкостная хроматография в сочетании с масс-спектрометрией). Смесь охлаждали до комнатной температуры и гасили водой (100 мл), экстрагировали этилацетатом (2x 200 мл), затем фильтровали через целит, хорошо промывая этилацетатом. Растворители концентрировали при пониженном давлении, получая коричневое вязкое масло. Неочищенное масло очищали флэш-хроматографией (40 г SNAP) с элюированием градиентом от 0 до 10% этилацетата в гексанах, получая с**оединение SM-XIII**.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ млн$^{-1}$: 7.29-7.19 (m, 3H), 3.69 (s, 3H), 2.95 (bs, 2H), 2.42-0.87 (m, 46H). MS m/z (ES^+): слабая ионизация.

Соединение SM-XIV:

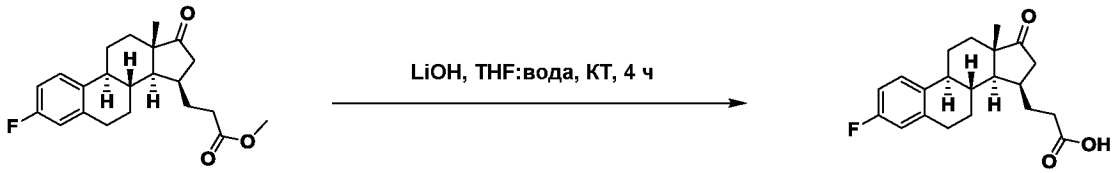


К перемешиваемому раствору **соединения SM-XIII** (14,0 г; 22,2 ммоль; 1,0 экв.) в ацетоне (140 мл) добавляли AgOTf (11,41 г; 44,4 ммоль; 2,0 экв.) при комнатной температуре. Реакционную смесь охлаждали до 0°C, добавляли 1-хлорметил-4-фтор-1,4-диазониабицикло[2.2.2]октана бис(гексафторфосфат) (12,53 г; 26,6 ммоль; 1,2 экв.) и реакционную смесь перемешивали в течение 40 мин. Мониторинг прохождения реакции осуществляли, используя TLC. Реакционную массу гасили водой (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (2 x 150

мл). Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая неочищенное соединение. Неочищенное соединение очищали флэш-хроматографией, используя 40 г SNAP, и элюировали 0-20%-ным этилацетатом в гексане. Объединенные органические порции концентрировали в вакууме, получая желаемое **соединение SM-XIV** (6,0 г; 75,9%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO(диметилсульфоксид)-d_6) δ млн$^{-1}$: 7.30-7.27 (m, 1H), 7.10-7.08 (d, 1H, J = 8 Гц), 6.94-6.89 (m, 1H), 3.59 (s, 3H), 2.87 (bs, 2H), 2.45-2.07 (m, 8H), 1.86-1.32 (m, 8 H), 0.95 (s, 3H). MS m/z (ES$^+$): слабая ионизация.

Соединение SM-XV:

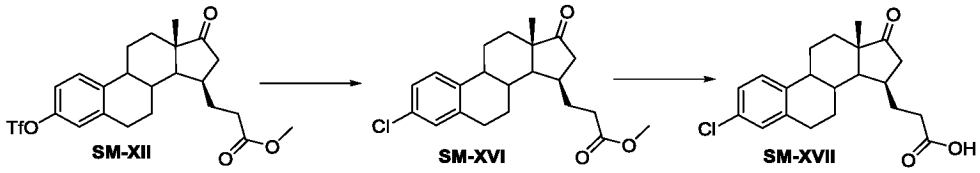


К перемешиваемому раствору **соединения SM-XIV** (6,0 г; 16,7 ммоль; 1,0 экв.) в THF (60 мл) и воде (10,5 мл) добавляли LiOH.H_2O (1,41 г; 33,5 ммоль; 2,0 экв.) при комнатной температуре (КТ). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 4 ч. Мониторинг прохождения реакции осуществляли, используя TLC и LC-MS. Реакционную смесь охлаждали до 10°C, нейтрализовали 1 н. раствором HCl (pH 6) и экстрагировали этилацетатом (2 x 50 мл). Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая беловатое соединение. Соединение растирали с *н*-пентаном (2x 10 мл), получая 5,4 г белого твердого вещества, которое очищали препаративной HPLC (высокоэффективная жидкостная хроматография), получая **соединение SM-XV** (2,2 г; 38,19%) в виде белого твердого вещества.

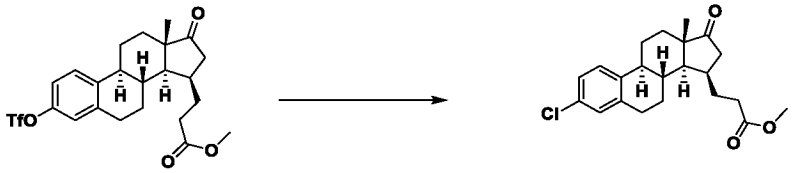
^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ млн$^{-1}$: 12.06 (s, 1H), 7.29-7.27 (d, 1H, J = 8 Гц), 7.16-7.14 (d, 2H, J = 8 Гц), 2.87 (bs, 2H), 2.37-2.12 (m, 8H), 1.82-1.67 (m, 4H), 1.55-1.38 (m, 4H), 0.84 (s, 3H). MS m/z (ES$^+$): 343,23 (M - H).

Кислота SM-XVII

Трифлат **SM-XII** на схеме 3 получали, следуя способам Messinger и др., WO 2008065100. **SM-XII** превращали в хлор-содержащее производное **SM-XVI**, используя *t*-BuBrettPhos в присутствии трис(дибензилиден-ацетон)дипалладия(0) (Pan et al., Organic Letters, 13(18), 4974-4976; 2011), затем обрабатывали LiOH в смеси THF:вода, получая желаемую кислоту **SM-XVII**.



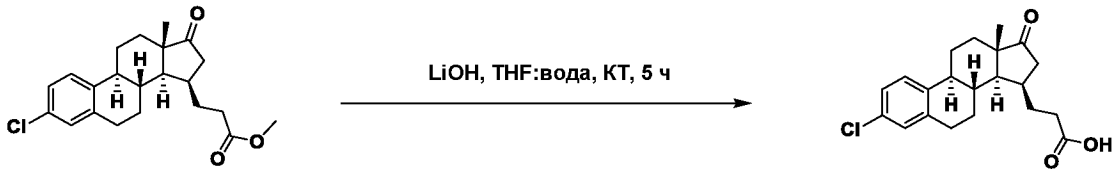
Соединение SM-XVI:



В герметично закрываемую пробирку с навинчивающимся колпачком добавляли трис(дибензилиденацетон)дипалладий(0) (0,084 г; 0,092 ммоль; 3 моль-%), *t*-BuBrettPhos (0,133 г; 0,27 ммоль; 9 моль-%) и 1,4-диоксан (10 мл) и пробирку герметично закрывали в атмосфере азота. Смесь перемешивали и нагревали при 130°C в предварительно нагретой масляной бане в течение 3 минут. Содержащую катализатор смесь охлаждали до комнатной температуры и эту смесь добавляли к раствору **соединения SM-XII** (1,5 г; 3,04 ммоль; 100 моль-%) в 1,4-диоксане (11 мл), хлорида калия (0,908 г; 12,28 ммоль; 400 моль-%) и фторида калия (0,178 г; 3,0 ммоль; 100 моль-%). Затем смесь перемешивали и нагревали при 130°C в предварительно нагретой масляной бане в течение 3 часов. Мониторинг прохождения реакции осуществляли, используя TLC и LC-MS. Смесь охлаждали до комнатной температуры и затем фильтровали через целит, хорошо промывая этилацетатом. Растворители концентрировали при пониженном давлении, получая коричневое вязкое масло. Неочищенное масло очищали флэш-хроматографией (40 г SNAP) с элюированием градиентом от 0 до 20%, получая **соединение SM-XVI**.

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ млн$^{-1}$: 7.29-7.27 (d, 1H, J = 8 Гц), 7.16-7.14 (d, 2H, J = 8 Гц), 3.59 (s, 3H), 2.87 (bs, 2H), 2.41-2.07 (m, 8H), 1.85-1.38 (m, 8 H), 0.95 (s, 3H). MS m/z (ES$^+$): слабая ионизация.

Соединение SM-XVII:



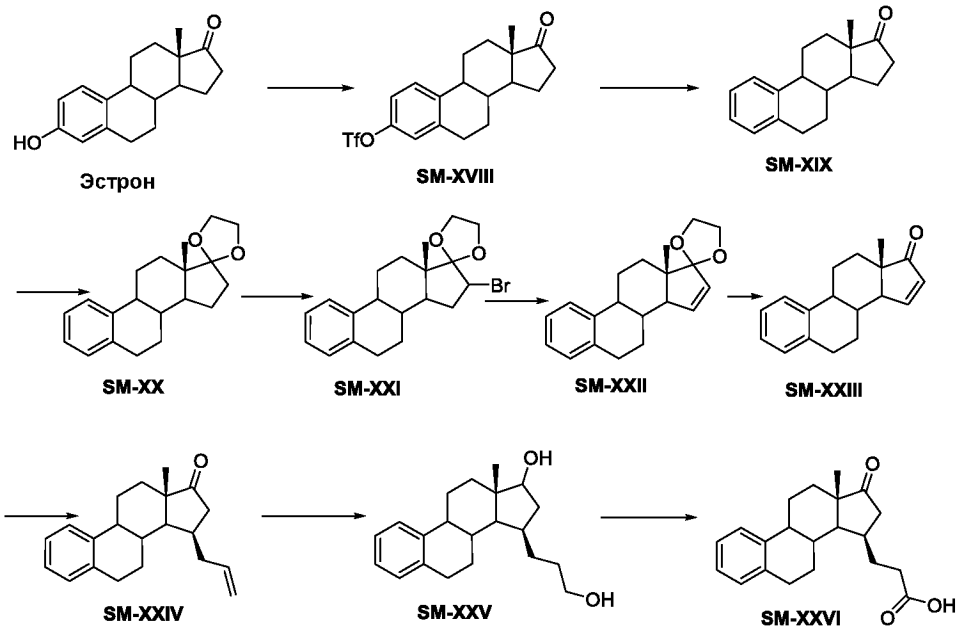
К перемешиваемому раствору **соединения SM-XVI** (1,7 г; 4,54 ммоль; 1,0 экв.) в смеси THF:MeOH:вода (12,5 мл; 2:2:1) добавляли $LiOH.H_2O$ (0,572 г; 13,6 ммоль; 3,0 экв.) при КТ. Реакционную смесь нагревали при 80°C в течение

1,5 ч. Мониторинг прохождения реакции осуществляли, используя TLC и LC-MS. Реакционную смесь охлаждали до КТ, разбавляли водой (10 мл) и промывали этилацетатом (3 x 3 мл). Водный слой нейтрализовали 1 н. раствором HCl (до pH 6) и экстрагировали этилацетатом (2 x 50 мл). Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая беловатое соединение. Соединение растирали с *н*-пентаном (2x 10 мл), получая желаемое соединение **SM-XVII** (1,3 г; 79%) в виде белого твердого вещества.

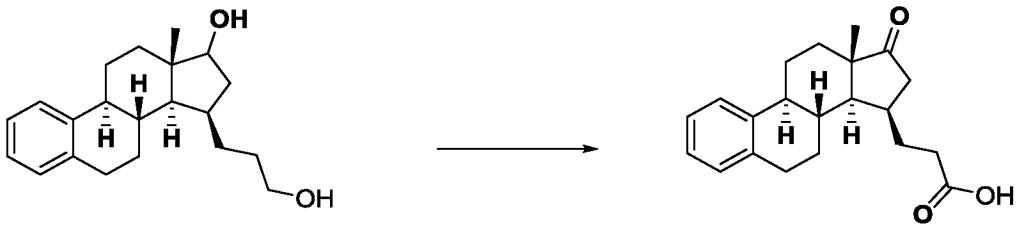
^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ млн$^{-1}$: 12.06 (s, 1H), 7.29-7.27 (d, 1H, J = 8 Гц), 7.16-7.14 (d, 2H, J = 8 Гц), 2.87 (bs, 2H), 2.37-2.12 (m, 8H), 1.82-1.67 (m, 4H), 1.55-1.38 (m, 4H), 0.84 (s, 3H). MS m/z (ES$^+$): 358,9 (M - H).

Получение исходного вещества - кислоты SM-XXVI

Соединение **SM-XXVI** синтезировали из эстрона через трифлат **SM-XVIII**, который получали способами, описанными Messinger и др., WO 2008065100. C15-C16 **SM-XXIII** получали согласно способам, описанным в WO2008065100. Аллилирование, гидроборирование и окисление **SM-XXIII** с получением **SM-XXVI** проводили так, как описано в патентных заявках WO2005/047303 и WO2006/125800.



Соединение SM-XXVI:



Путем перемешивания готовили раствор (8R,9S,13S,14S,15R)-15-(3-гидроксипропил)-13-метил-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-17-ола (44,0 г; 0,140 моль) в ацетоне (875 мл) и полученный раствор охлаждали до 0°C. В другой круглодонной колбе (RBF) готовили реагент Джонса путем растворения хромовой кислоты (35 г; 0,350 моль) в воде (350 мл) и конц. серной кислоте (41,14 г; 0,420 моль). Приготовленный реагент Джонса добавляли к указанному выше производному спирта, поддерживая температуру при 0-2°C. Добавление завершали через 45 минут. Температуру реакционной массы поддерживали при 0-2°C в течение 2-3 ч. Мониторинг прохождения реакции осуществляли, используя TLC. Затем реакционную массу гасили, используя охлажденную во льду воду (875 мл), вязкое вещество фильтровали и растворяли в 3 н. растворе NaOH (200 мл). Смесь экстрагировали этилацетатом (3x200 мл). Водный слой нейтрализовали водным 2 н. раствором HCl (до pH 6) и экстрагировали этилацетатом (3x 200 мл). Объединенный органический слой промывали рассолом (200 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и растворитель выпаривали под вакуумом, получая твердое соединение 3-((8R,9S,13S,14S,15R)-13-метил-17-оксо-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)пропановую кислоту (24 г; 52%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ млн$^{-1}$: 12.0 (s, 1H), 7.27-7.25 (d, 1H, J = 8 Гц), 7.13-7.05 (m, 3H,), 2.87 (bs, 2H), 2.41-2.10 (m, 8H), 1.87-1.36 (m, 8H), 0.95 (s, 3H).

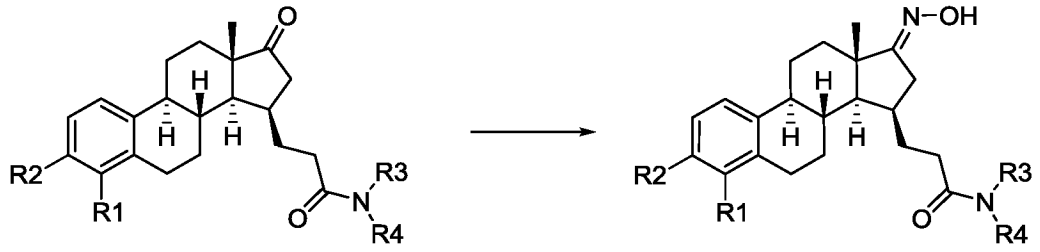
MS m/z (ES$^+$): 325,23 (M - H).

Общая информация

Реагенты и растворители торговых марок использовали без дополнительной очистки. Тонкослойную хроматографию (TLC) проводили на пластинках фирмы Merck: алюминиевых пластинках с предварительно нанесенным покрытием. Визуализацию пластинок осуществляли, используя следующие методы: 1) освещение ультрафиолетовыми лучами (254 нм), 2) погружение пластинки в раствор анисового альдегида или ванилина с последующим

нагреванием. ^{1}H-ЯМР спектры измеряли на спектрометре Bruker DPX (200 МГц) с использованием указанного растворителя.

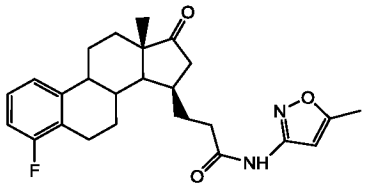
Оксим-содержащие соединения по изобретению могут быть получены из соответствующих производных с карбонилом в положении C-17.



Получение C-17-карбонил- и оксим-содержащих соединений

Соединение 1

3-((13S,15R)-4-Фтор-13-метил-17-оксо-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)-N-(5-метилизоксазол-3-ил)пропанамид

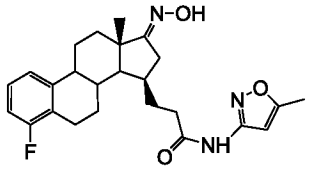


К раствору кислоты SM-IX (750 мг; 2,18 ммоль; 100 моль-%) в безводном дихлорметане (DCM) (10 мл) в атмосфере азота добавляли 3-амино-5-метилизоксазол (427 мг; 4,36 ммоль; 200 моль-%) и пиридин (526 мкл; 6,53 ммоль; 300 моль-%). По каплям добавляли раствор T_3P (50 масс.%-ный в EtOAc) (2,6 мл; 4,36 ммоль; 200 моль-%) и реакционную смесь перемешивали при КТ в течение четырех часов. Добавляли DCM (10 мл) и 10%-ный раствор $NaHCO_3$ (30 мл). Водную фазу дважды экстрагировали DCM (2 x 10 мл). Органические фазы объединяли, промывали 0,1 н. раствором HCl (3 x 30 мл), водой (3 x 30 мл) и в конце рассолом (3 x 30 мл) и сушили с использованием сульфата натрия. Выход неочищенного продукта, представляющего собой соединение 1, составлял 95% (875 мг).

^{1}H ЯМР (200 МГц, DMSO-d_6): 0.97 (s, 3H), 1.24-2.46 (m, 16H), 2.37 (s, 3H), 2.58-3.01 (m, 2H), 6.64 (s, 1H), 6.88-7.06 (m, 1H), 7.07-7.25 (m, 2H), 10.88 (s, 1H).

Соединение 2

3-((13S,15R,E)-4-Фтор-17-(гидроксиимино)-13-метил-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)-N-(5-метилизоксазол-3-ил)пропанамид

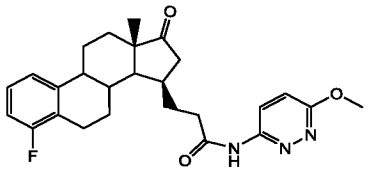


Суспензию соединения 1 (850 мг; 2,00 ммоль; 100 моль-%), гидроксиламина гидрохлорида (278 мг; 4,00 ммоль; 200 моль-%) и пиридина (0,65 мл; 8,00 ммоль; 400 моль-%) в абсолютном этаноле (15 мл) перемешивали при 50°C в атмосфере азота в течение 2,5 часа. Растворитель выпаривали. Остаток растворяли в этилацетате (15 мл) и промывали водой (15 мл). Водную фазу дважды экстрагировали этилацетатом (15 мл). Органические фазы объединяли, промывали разбавленным 0,1 н. раствором HCl (3 x 40 мл), 0,25 н. раствором HCl (2 x 40 мл), водой (3 x 40 мл) и в конце рассолом (3 x 40 мл) и сушили с использованием сульфата натрия. Выход соединения 2 после растирания со смесью гептан: этанол составлял 96% (841 мг).

^{1}H ЯМР (200 МГц, DMSO-d_6): 1.02 (s, 3H), 1.24-2.47 (m, 15H), 2.37 (s, 3H), 2.57-2.99 (m, 3H), 6.64 (s, 1H), 6.89-7.05 (m, 1H), 7.07-7.25 (m, 2H), 10.19 (s, 1H), 10.89 (s, 1H). MS m/z (TOF (времяпролетная масс-спектрометрия) ES$^+$): 462 (M+Na).

Соединение 3

3-((13S,15R)-4-Фтор-13-метил-17-оксо-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)-N-(6-метоксипиридазин-3-ил)пропанамид



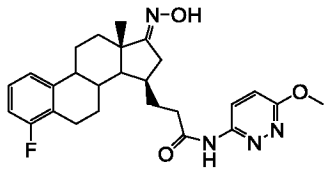
К раствору кислоты SM-IX (70 мг; 0,20 ммоль; 100 моль-%) в безводном диметилформамиде (DMF) (2 мл) в атмосфере азота добавляли 1-гидроксибензотриазола гидрат (HOBt) (60 мг; 0,45 ммоль; 220 моль-%), 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимида гидрохлорид (EDCI) (86 мг; 0,45 ммоль; 220 моль-%) и 3-амино-6-метоксипиридазин (51 мг; 0,41 ммоль; 200 моль-%). Реакционную смесь перемешивали при +50°C в течение 3,5 часа. К реакционной смеси добавляли воду (3 мл). Твердый осадок отфильтровывали и несколько раз промывали водой и в конце гептаном, получая 56 мг неочищенного продукта.

Очистку осуществляли флэш-хроматографией. Количество продукта, соединения 3, составляло 36 мг.

^{1}H-ЯМР (200 МГц, DMSO-d_6): 0.98 (s, 3H), 1.20-2.47 (m, 16H), 2.60-2.97 (m, 2H), 3.98 (s, 3H), 6.89-7.06 (m, 1H), 7.08-7.21 (m, 2H), 7.25 (d,1H), 8.26 (d, 1H), 10.94 (br s, 1H).

Соединение 4

3-((13S,15R,E)-4-Фтор-17-(гидроксиимино)-13-метил-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)-N-(6-метоксипиридазин-3-ил)пропанамид

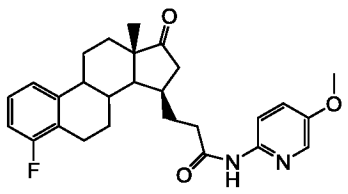


Суспензию соединения 3 (25 мг; 0,06 ммоль; 100 моль-%), гидроксиламина гидрохлорида (8 мг; 0,11 ммоль; 200 моль-%) и пиридина (18 мкл; 0,22 ммоль; 400 моль-%) в абсолютном этаноле (2 мл) перемешивали при 40-50°C в атмосфере азота в течение 4,5 часа. Растворитель выпаривали. Остаток растворяли в DCM (5 мл) и промывали водой (5 мл). Водную фазу дважды экстрагировали DCM (5 мл). Органические фазы объединяли, промывали 0,1 н. раствором HCl (3 x 5 мл), водой (4 x 5 мл) и в конце рассолом (3 x 5 мл) и сушили с использованием сульфата натрия. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией. Количество продукта, соединения 4, составляло 15 мг.

^{1}H-ЯМР (200 МГц, DMSO-d_6): 1.03 (s, 3H), 1.18-2.45 (m, 15H), 2.57-3.00 (m, 3H), 3.98 (s, 3H), 6.86-7.05 (m, 1H), 7.07-7.21 (m, 2H), 7.24 (d,1H), 8.26 (d, 1H), 10.19 (br s, 1H), 10.95 (br s, 1H). MS m/z (TOF ES$^+$): 460 (M+1).

Соединение 5

3-((13*S*,15*R*)-4-Фтор-13-метил-17-оксо-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6*H*-циклопента[*a*]фенантрен-15-ил)-N-(5-метоксипиридин-2-ил)пропанамид



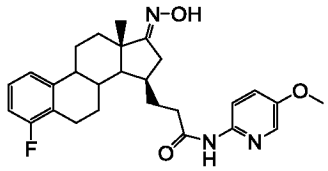
К раствору кислоты SM-IX (50 мг; 0,15 ммоль; 100 моль-%) в безводном DMF (2 мл) добавляли 1-гидроксибензотриазола гидрат (HOBt) (43 мг; 0,32 ммоль; 220 моль-%) и 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимида гидрохлорид (EDCI) (61 мг; 0,32 ммоль; 220 моль-%) и в конце 5-метоксипиридин-2-амин (38 мг; 0,29

ммоль; 200 моль-%). Реакционную смесь перемешивали при +50°C в течение двух часов. К реакционной смеси добавляли воду (2 мл). Твердый осадок отфильтровывали и несколько раз промывали водой. Выход неочищенного продукта, представляющего собой соединение 5, составлял 80% (52 мг).

^{1}H-ЯМР (200 МГц, $CDCl_3$): 1.07 (s, 3H), 1.35-2.53 (m, 16H), 2.72-3.03 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 6.83-6.92 (m, 1H), 7.05-7.18 (m, 2H), 7.24-7.30 (m, 1H), 7.92-8.01 (m, 2H), 8.15 (d, 1H).

Соединение 6

3-((13*S*,15*R,E*)-4-Фтор-17-(гидроксиимино)-13-метил-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6*H*-циклопента[*a*]фенантрен-15-ил)-N-(5-метоксипиридин-2-ил)пропанамид

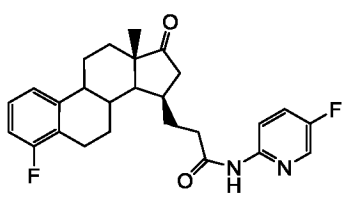


Суспензию соединения 5 (30 мг; 0,07 ммоль; 100 моль-%), гидроксиламина гидрохлорида (9,2 мг; 0,13 ммоль; 200 моль-%) и пиридина (32 мкл; 0,40 ммоль; 600 моль-%) в абсолютном этаноле (2 мл) кипятили с обратным холодильником в атмосфере азота в течение одного часа. Растворитель выпаривали. Остаток растворяли в этилацетате (5 мл) и промывали водой (5 мл). Водную фазу дважды экстрагировали этилацетатом (5 мл). Органические фазы объединяли, промывали разбавленным 0,25 н. раствором HCl (3 x 10 мл), водой (3 x 10 мл) и в конце рассолом (3 x 20 мл) и сушили с использованием сульфата натрия. Выход неочищенного продукта, представляющего собой соединение 6, составлял 94% (29 мг).

^{1}H-ЯМР (200 МГц, $CDCl_3$): 1.15 (s, 3H), 1.34-2.43 (m, 16H), 2.79-3.03 (m, 3H), 3.84 (s, 3H), 6.81-6.89 (m, 1H), 7.07-7.16 (m, 2H), 7.32 (d, 1H), 7.94 (br s, 1H), 8.21 (d, 1H), 8.83 (br s, 1H). MS m/z 466 (M+1).

Соединение 7

3-((13S,15R)-4-Фтор-13-метил-17-оксо-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)-N-(5-фторпиридин-2-ил)пропанамид

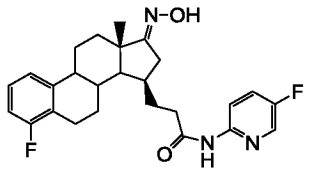


К раствору кислоты SM-IX (500 мг; 1,45 ммоль; 100 моль-%) в безводном THF (10 мл) в атмосфере азота добавляли 2-амино-5-фторпиридин (325 мг; 2,90 ммоль; 200 моль-%) и пиридин (351 мкл; 4,36 ммоль; 300 моль-%). По каплям добавляли T_3P (50 масс.% в EtOAc) (1,73 мл; 2,90 ммоль; 200 моль-%) и реакционную смесь перемешивали при КТ в течение трех часов. Растворитель выпаривали, остаток растворяли в этилацетате (15 мл) и промывали 10%-ным раствором $NaHCO_3$ (30 мл). Водную фазу дважды экстрагировали этилацетатом (2 x 15 мл). Органические фазы объединяли, промывали 0,1 н. раствором HCl (3 x 30 мл), водой (3 x 30 мл) и в конце рассолом (2 x 30 мл) и сушили с использованием сульфата натрия. Соединение этого примера использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. Выход неочищенного продукта, представляющего собой соединение 7, составлял 99% (631 мг).

^{1}H ЯМР (200 МГц, DMSO-d_6): 0.98 (s, 3H), 1.24-2.46 (m, 16H), 2.59-3.03 (m, 2H), 6.90-7.05 (m, 1H), 7.06-7.22 (m, 2H), 7.73 (td, 1H), 8.15 (dd, 1H), 8.32 (d, 1H), 10.63 (s, 1H). MS m/z (TOF ES$^+$): 439 (M+1).

Соединение 8

3-((13S,15R,E)-4-Фтор-17-(гидроксиимино)-13-метил-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)-N-(5-фторпиридин-2-ил)пропанамид

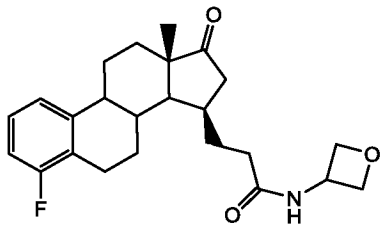


Суспензию соединения 7 (1,07 г; 2,44 ммоль; 100 моль-%), гидроксиламина гидрохлорида (339 мг; 4,88 ммоль; 200 моль-%) и пиридина (790 мкл; 9,76 ммоль; 400 моль-%) в абсолютном этаноле (15 мл) перемешивали при 40°C в атмосфере азота в течение 1,5 часа. Растворитель выпаривали. Остаток растворяли в этилацетате (15 мл) и промывали водой (15 мл). Водную фазу дважды экстрагировали этилацетатом (15 мл). Органические фазы объединяли, промывали разбавленным 0,1 н. раствором HCl (3 x 40 мл), водой (4 x 40 мл) и в конце рассолом (3 x 40 мл) и сушили с использованием сульфата натрия. Выход неочищенного продукта, представляющего собой соединение 8, составлял 92% (1,02 г).

^{1}H ЯМР (200 МГц, DMSO-d_6): 1.03 (s, 3H), 1.12-2.44 (m, 15H), 2.58-3.01 (m, 3H), 6.89-7.04 (m, 1H), 7.05-7.24 (m, 2H), 7.72 (td, 1H), 8.15 (dd, 1H), 8.31 (d, 1H), 10.19 (s, 1H), 10.64 (s, 1H). MS m/z (TOF ES$^+$): 454 (M+1).

Соединение 9

3-((13S,15R)-4-Фтор-13-метил-17-оксо-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)-N-(оксетан-3-ил)пропанамид

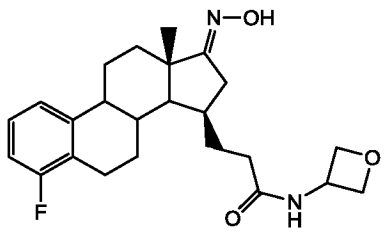


В безводном DCM (2 мл) растворяли кислоту SM-IX (56,9 мг; 0,17 ммоль; 100 моль-%). К реакционной смеси добавляли оксетан-3-амина гидрохлорид (30 мг; 0,26 ммоль; 150 ммоль-%), N-метилморфолин (57 мкл; 0,52 ммоль; 300 моль-%) и HOBt (40 мг; 0,30 ммоль; 170 моль-%), перемешивали в течение 5 минут и затем охлаждали, используя ледяную баню. Добавляли EDCI (73 мг; 0,38 ммоль; 220 моль-%) и оставляли нагреваться при комнатной температуре. После перемешивания в течение ночи реакционную смесь разбавляли DCM, промывали 1 н. раствором HCl (3 x 10 мл), водой (3 x 10 мл) и в конце рассолом (3 x 10 мл). Сушили с использованием сульфата натрия. Растворитель выпаривали и неочищенный продукт очищали хроматографией, получая соединение 9 с выходом 59%.

^{1}H-ЯМР (200 МГц, $CDCl_3$): 1.05 (s, 3H), 1.45-2.49 (m, 16H), 2.71-3.06 (m, 2H), 4.50 (t, 2H), 4.95 (t, 2H), 5.06 (t, 1H), 6.02 (m, 1H), 6.84-6.92 (m, 1H), 7.05-7.18 (m, 2H).

Соединение 10

3-((13S,15R,E)-4-Фтор-17-(гидроксиимино)-13-метил-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)-N-(оксетан-3-ил)пропанамид

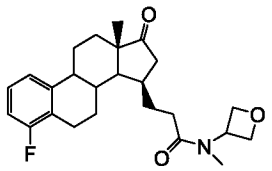


Соединение 10 получали с выходом 96% из соединения 9 тем же способом, что и для соединения примера 2.

^{1}H-ЯМР (200 МГц, $CDCl_3$): 1.11 (s, 3H), 1.36-2.45 (m, 16H), 2.69-3.03 (m, 2H), 4.50 (t, 2H), 4.95 (t, 2H), 5.07 (t, 1H), 6.14 (m, 1H), 6.82-6.91 (m, 1H), 7.04-7.20 (m, 2H), 8.33 (br s, 1H).

Соединение 11

3-((13S,15R)-4-Фтор-13-метил-17-оксо-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)-N-метил-(оксетан-3-ил)пропанамид

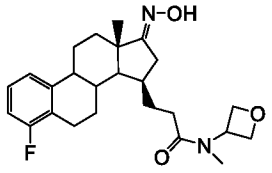


Соединение 11 получали тем же способом, что и для соединения 9, используя кислоту **SM-IX** и N-метил-3-оксетанамин в качестве амина. Реакцию проводили в течение 2 часов, получая продукт с выходом 78%.

^{1}H ЯМР (200 МГц, DMSO-d_6): 0.96 (s, 3H), 1.15-2.47 (m, 16H), 2.60-2.98 (m, 2H), 3.00, 3.05 (2 x s, 3H), 4.50-4.80 (m, 4H), 5.15-5.40 (m, 1H), 6.90-7.05 (m, 1H), 7.10-7.25 (m, 2H).

Соединение 12

3-((13S,15R,E)-4-Фтор-17-(гидроксиимино)-13-метил-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)-N-метил-(оксетан-3-ил)пропанамид

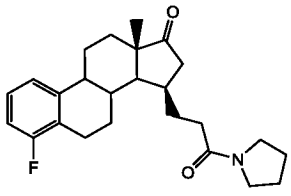


Соединение 12 получали из соединения 11 тем же способом, что и для соединения 2, перемешивая при 50°C в течение 2 часов и получая продукт с выходом 18% после хроматографической очистки.

^{1}H ЯМР (200 МГц, $CDCl_3$): 1.12 (s, 3H), 1.30-2.55 (m, 15H), 2.60-3.05 (m, 3H), 3.16 (s, 3H), 4.60-4.92 (m, 4H, изомеры), 5.05-5.65 (m, 1H), 6.80-6.95 (m, 1H), 7.00-7.20 (m, 2H), 7.23 (br s, 1H).

Соединение 13

(13S,15R)-4-Фтор-13-метил-15-(3-оксо-3-(пирролидин-1-ил)пропил)-6,7,8,9,11,12,13,14,15,16-декагидро-17H-циклопента[a]фенантрен-17-он

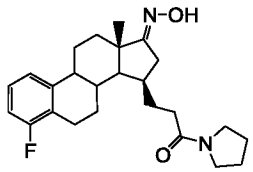


Соединение 13 синтезировали с выходом 54% способом, применяемым при получении соединения 1, используя кислоту **SM-IX** и пирролидин в качестве исходных веществ, в реакции продолжительностью 5,5 часа.

^{1}H ЯМР (200 МГц, $CDCl_3$): 1.07 (s, 3H), 1.20-2.55 (m, 20H), 2.70-3.10 (m, 2H), 3.30-3.55 (m, 4H), 6.80-6.95 (m, 1H), 7.00-7.22 (m, 2H).

Соединение 14

3-((13S,15R,E)-4-Фтор-17-(гидроксиимино)-13-метил-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)-1-(пирролидин-1-ил)пропан-1-он

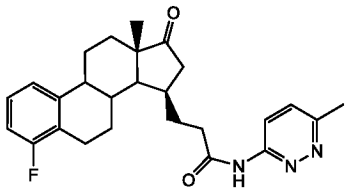


Соединение 14 получали с выходом 72% из соединения 13 тем же способом, что и для соединения 2, в реакции продолжительностью 3 часа.

^{1}H ЯМР (200 МГц, $CDCl_3$): 1.13 (s, 3H), 1.25-2.55 (m, 19H), 2.68-3.10 (m, 3H), 3.30-3.55 (m, 4H), 6.80-6.95 (m, 1H), 7.00-7.22 (m, 2H), 7.52 (br s, 1H).

Соединение 15

3-((13S,15R)-4-Фтор-13-метил-17-оксо-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)-N-(6-метилпиридазин-3-ил)пропанамид

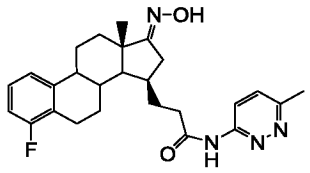


Соединение 15 синтезировали с выходом 83% способом, применяемым при получении соединения 9, в THF, используя кислоту **SM-IX** и 3-амино-6-метилпиридазин в качестве исходных веществ, в реакции продолжительностью 4 часа.

^{1}H-ЯМР (200 МГц, DMSO-d_6): 0.98 (s, 3H), 1.20-2.47 (m, 16H), 2.55 (s, 3H), 2.70-2.95 (m, 2H), 6.89-7.06 (m, 1H), 7.08-7.25 (m, 2H), 7.54 (d, 1H), 8.23 (d, 1H), 11.05 (s, 1H).

Соединение 16

3-((13S,15R,E)-4-Фтор-17-(гидроксиимино)-13-метил-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)-N-(6-метилпиридазин-3-ил)пропанамид

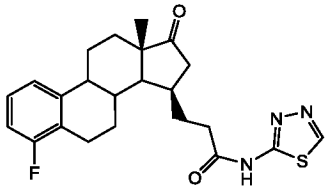


Соединение примера 16 получали с выходом 59% из соединения 15 тем же способом, что и для соединения примера 2, в реакции продолжительностью 2,5 часа.

^{1}H-ЯМР (200 МГц, DMSO-d_6): 1.03 (s, 3H), 1.15-2.47 (m, 15H), 2.55 (s, 3H), 2.60-2.95 (m, 3H), 6.89-7.06 (m, 1H), 7.08-7.25 (m, 2H), 7.54 (d, 1H), 8.23 (d, 1H), 10.20 (s, 1H), 11.06 (s, 1H).

Соединение 17

3-((13S,15R)-4-Фтор-13-метил-17-оксо-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)-N-(1,3,4-тиадиазол-2-ил)пропанамид

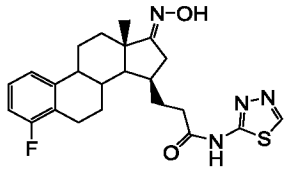


Соединение 17 синтезировали с выходом 61% способом, применяемым при получении соединения 9, в THF, используя кислоту **SM-IX** и 2-амино-1,3,4-тиадиазол в качестве исходных веществ, в реакции продолжительностью 5,5 часа.

^{1}H-ЯМР (200 МГц, $CDCl_3$): 1.03 (s, 3H), 1.20-3.05 (m, 18H), 6.80-6.95 (m, 1H), 7.03-7.18 (m, 2H), 8.82 (s,1H), 13.67 (br s, 1H).

Соединение 18

3-((13S,15R,E)-4-Фтор-17-(гидроксиимино)-13-метил-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)-N-(1,3,4-тиадиазол-2-ил)пропанамид

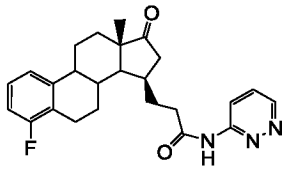


Соединение примера 18 получали с выходом 94% из соединения 17 тем же способом, что и для соединения примера 2, в реакции продолжительностью 2,5 часа.

^{1}H-ЯМР (200 МГц, DMSO-d_6): 1.03 (s, 3H), 1.20-2.47 (m, 15H), 2.55-2.95 (m, 3 H), 6.90-7.05 (m, 1H), 7.10-7.23 (m, 2H), 9.15 (s,1H), 10.20 (s, 1H), 12.59 (br s, 1H).

Соединение 19

3-((13S,15R)-4-Фтор-13-метил-17-оксо-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)-N-(пиридазин-3-ил)пропанамид

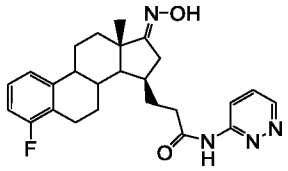


Соединение 19 синтезировали с выходом 42% способом, применяемым при получении соединения 3, используя кислоту **SM-IX** и 3-аминопиридазин в качестве исходных веществ, в реакции продолжительностью 2 часа и кристаллизовали из этанола.

^{1}H-ЯМР (200 МГц, DMSO-d_6): 0.99 (s, 3H), 1.36-2.45 (m, 16H), 2.78-2.91 (m, 2H), 6.92-6.97 (m, 1H), 7.15-7.23 (m, 2H), 7.67 (dd, 1H), 8.33 (d, 1H), 8.95 (d, 1H), 11.14 (s, 1H).

Соединение 20

3-((13*S*,15*R*,E)-4-Фтор-17-(гидроксиамино)-13-метил-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6*H*-циклопента[*a*]фенантрен-15-ил)-N-(пиридазин-3-ил)пропанамид

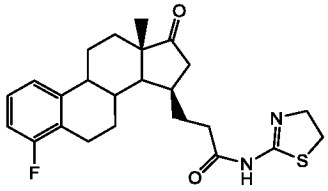


Соединение 20 получали из соединения 19 тем же способом, что и для соединения 2.

^{1}H-ЯМР (200 МГц, $CDCl_3$): 1.12 (s, 3H), 1.33-3.00 (m, 19H), 6.81-6.84 (m, 1H), 7.04-7.13 (m, 2H), 7.54 (d, 1H), 8.63 (dd, 1H), 8.97 (dd, 1H), 10.95 (br s, 1H).

Соединение 21

N-(4,5-Дигидротиазол-2-ил)-3-((13S,15R)-4-фтор-13-метил-17-оксо-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)пропанамид

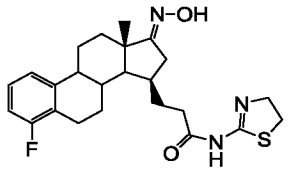


Соединение 21 синтезировали с выходом 74% способом, применяемым при получении соединения 3, используя кислоту **SM-IX** и 2-амино-2-тиазолин в качестве исходных веществ, в реакции продолжительностью 2 часа.

^{1}H-ЯМР (200 МГц, $CDCl_3$): 1.06 (s, 3H), 1.39-2.72 (m, 17H), 2.80-3.05 (m, 2H), 3.30 (t, 2H), 3.94 (t, 2H), 6.84-6.92 (m, 1H), 7.05-7.22 (m, 2H).

Соединение 22

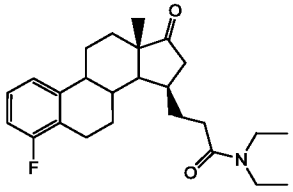
N-(4,5-Дигидротиазол-2-ил)-3-((13S,15R,E)-4-фтор-17-(гидроксиамино)-13-метил-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)пропанамид



Соединение примера 22 получали из соединения 21 тем же способом, что и для соединения примера 2, в реакции продолжительностью 2 часа.

Соединение 23

N,N-Диэтил-3-((13S,15R)-4-фтор-13-метил-17-оксо-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)пропанамид

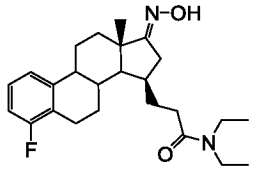


Соединение 23 синтезировали с выходом 97% тем же способом, что и для соединения 3, используя кислоту **SM-IX** и диэтиламин в качестве амина, в реакции продолжительностью два часа.

^{1}H-ЯМР (200 МГц, DMSO-d_6): 0.97 (s, 3H), 1.01 (t, 3H), 1.11 (t, 3H), 1.20-2.47 (m, 16H), 2.60-2.99 (m, 2H), 3.15-3.40 (m, 4H), 6.90-7.06 (m, 1H), 7.08-7.25 (m, 2H).

Соединение 24

N,N-Диэтил-3-((13S,15R,E)-4-фтор-17-(гидроксиимино)-13-метил-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)пропанамид

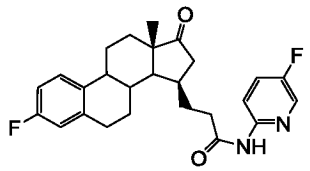


Соединение примера 24 получали с выходом 20% из соединения 23 тем же способом, что и для соединения примера 2, перемешивая при 50°C в течение 2,5 часа.

^{1}H-ЯМР (200 МГц, $CDCl_3$): 1.12 (s, 3H), 1.05-1.24 (m, 6H), 1.25-2.55 (m, 15H), 2.60-3.05 (m, 3H), 3.20-3.53 (m, 4H), 6.80-6.92 (m, 1H), 7.03-7.20 (m, 2H), 8.33 (s, 1H).

Соединение 25

3-((13S,15R)-3-Фтор-13-метил-17-оксо-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)-N-(5-фторпиридин-2-ил)пропанамид

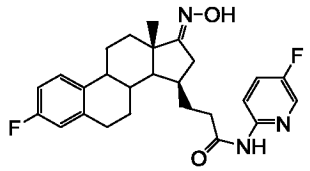


Соединение 25 синтезировали способом, применяемым при получении соединения 1, используя кислоту **SM-XV** и 2-амино-5-фторпиридин в качестве исходных веществ. Продолжительность реакции составляла четыре часа.

^{1}H ЯМР (200 МГц, DMSO-d_6): 0.98 (s, 3H), 1.22-2.45 (m, 16H), 2.80-2.95 (m, 2H), 6.83-7.03 (m, 2H), 7.20-7.39 (m, 1H), 7.73 (td, 1H), 8.14 (dd, 1H), 8.31 (d, 1H), 10.62 (s, 1H).

Соединение 26

3-((13S,15R,E)-3-Фтор-17-(гидроксиимино)-13-метил-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)-N-(5-фторпиридин-2-ил)пропанамид

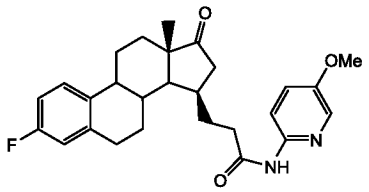


Соединение примера 26 получали с выходом 94% из соединения 25 тем же способом, что и для соединения примера 2, в реакции продолжительностью три часа.

^{1}H ЯМР (200 МГц, DMSO-d_6): 1.03 (s, 3H), 1.12-2.48 (m, 15H), 2.57-2.78 (m, 1H), 2.80-2.95 (m, 2H), 6.79-7.01 (m, 2H), 7.18-7.38 (m, 1H), 7.72 (td, 1H), 8.15 (dd, 1H), 8.31 (d, 1H), 10.18 (s, 1H), 10.64 (s, 1H). MS m/z (TOF ES$^+$): 454 (M+1).

Соединение 27

3-((13*S*,15*R*)-3-Фтор-13-метил-17-оксо-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6*H*-циклопента[*a*]фенантрен-15-ил)-N-(5-метоксипиридин-2-ил)пропанамид

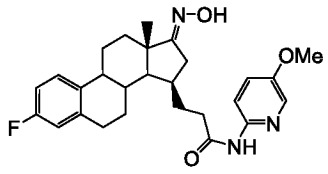


Соединение 27 синтезировали с выходом 62% способом, применяемым при получении соединения 3, используя кислоту **SM-XV** и 5-метоксипиридин-2-амин в качестве исходных веществ, в реакции продолжительностью три часа.

^{1}H-ЯМР (200 МГц, $CDCl_3$): 1.07 (s, 3H), 1.39-2.50 (m, 16H), 2.94 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 6.79-6.88 (m, 2H), 7.19-7.30 (m, 2H), 7.90 (br s, 1H), 7.95 (d, 1H), 8.14 (d, 1H).

Соединение 28

3-((13*S*,15*R,E*)-3-Фтор-17-(гидроксиимино)-13-метил-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6*H*-циклопента[*a*]фенантрен-15-ил)-N-(5-метоксипиридин-2-ил)пропанамид

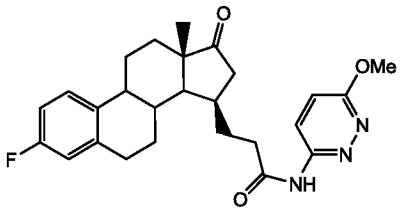


Соединение примера 28 получали с выходом 96% из соединения 27 тем же способом, что и для соединения примера 2, в реакции продолжительностью один час.

^{1}H-ЯМР (200 МГц, $CDCl_3$): 1.15 (s, 3H), 1.40-2.70 (m, 16H), 2.88-3.02 (m, 3H), 3.85 (s, 3H), 6.77-6.90 (m, 2H), 7.18-7.32 (m, 2H), 7.95 (d, 1H), 8.16 (d, 1H), 8.37 (br s, 1H), 8.63 (br s, 1H). MS m/z (TOF ES$^+$): 466 (M+1).

Соединение 29

3-((13S,15R)-3-Фтор-13-метил-17-оксо-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)-N-(6-метоксипиридазин-3-ил)пропанамид

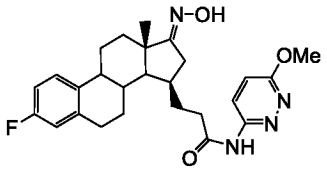


Соединение 29 синтезировали в реакции продолжительностью четыре часа способом, применяемым при получении соединения 3, используя кислоту **SM-XV** и 3-амино-6-метоксипиридазин в качестве исходных веществ.

^{1}H-ЯМР (200 МГц, DMSO-d_6): 0.98 (s, 3H), 1.20-2.47 (m, 16H), 2.75-3.02 (m, 2H), 3.98 (s, 3H), 6.83-7.03 (m, 2H), 7.17-7.39 (m, 2H), 8.25 (d, 1H), 10.94 (br s, 1H).

Соединение 30

3-((13S,15R,E)-3-Фтор-17-(гидроксиимино)-13-метил-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)-N-(6-метоксипиридазин-3-ил)пропанамид

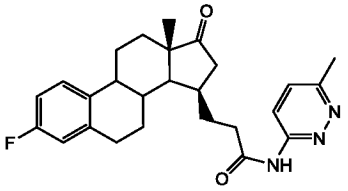


Соединение примера 30 получали из соединения 29 тем же способом, что и для соединения примера 2, в реакции продолжительностью четыре часа.

^{1}H-ЯМР (200 МГц, DMSO-d_6): 1.03 (s, 3H), 1.11-2.47 (m, 15H), 2.58-2.78 (m, 1H), 2.78-2.96 (m, 2H), 3.98 (s, 3H), 6.75-7.02 (m, 2H), 7.13-7.39 (m, 2H), 8.25 (d, 1H), 10.19 (br s, 1H), 10.95 (br s, 1H). MS m/z (TOF ES$^+$): 467 (M+1).

Соединение 31

3-((13S,15R)-3-Фтор-13-метил-17-оксо-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)-N-(6-метилпиридазин-3-ил)пропанамид



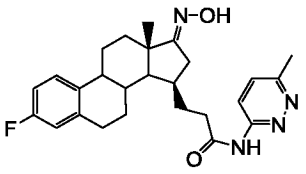
Соединение 31 синтезировали с выходом 62% способом, применяемым при получении соединения 3, используя кислоту **SM-XV** и 3-амино-6-метилпиридазин в

качестве исходных веществ, используя THF в качестве растворителя, в реакции продолжительностью пять часов.

^{1}H-ЯМР (200 МГц, DMSO-d_6): 0.98 (s, 3H), 1.12-2.46 (m, 16H), 2.55 (s, 3H), 2.80-3.00 (m, 2H), 6.81-7.02 (m, 2H), 7.21-7.37 (m, 1H), 7.54 (d, 1H), 8.22 (d, 1H), 11.04 (br s, 1H).

Соединение 32

3-((13S,15R,E)-3-Фтор-17-(гидроксиимино)-13-метил-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)-N-(6-метилпиридазин-3-ил)пропанамид

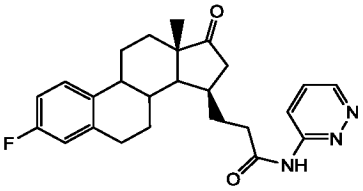


Соединение 32 получали из соединения 31 тем же способом, что и для соединения 2, в реакции продолжительностью три часа.

^{1}H-ЯМР (200 МГц, DMSO-d_6): 1.03 (s, 3H), 1.11-2.44 (m, 15H), 2.55 (s, 3H), 2.59-2.77 (m, 1H), 2.78-2.96 (m, 2H), 6.79-7.03 (m, 2H), 7.29 (br t, 1H), 7.54 (d, 1H), 8.22 (d, 1H), 10.18 (s, 1H), 10.95 (s, 1H). MS m/z (TOF ES$^+$): 451 (M+1).

Соединение 33

3-((13S,15R)-3-Фтор-13-метил-17-оксо-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)-N-(пиридазин-3-ил)пропанамид

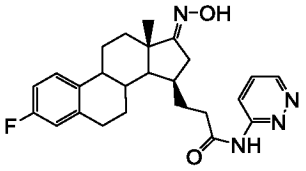


Соединение 33 синтезировали способом, применяемым при получении соединения 1, используя кислоту **SM-XV** и 3-аминопиридазин в качестве исходных веществ. Через 5,5 часа добавляли дополнительное количество (70-100 моль-%) реагентов и перемешивание продолжали в течение ночи.

^{1}H ЯМР (200 МГц, DMSO-d_6): 0.99 (s, 3H), 1.11-2.47 (m, 16H), 2.80-2.95 (m, 2H), 6.81-7.03 (m, 2H), 7.20-7.38 (m, 1H), 7.67 (dd, 1H), 8.32 (dd, 1H), 8.95 (dd, 1H), 11.13 (s, 1H).

Соединение 34

3-((13S,15R,E)-3-Фтор-17-(гидроксиимино)-13-метил-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)-N-(пиридазин-3-ил)пропанамид

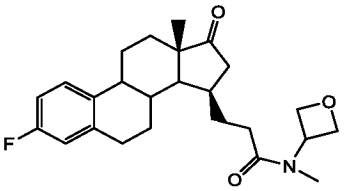


Соединение 34 получали с выходом 96% из соединения 33 тем же способом, что и для соединения 2, в реакции продолжительностью 1,5 часа.

^{1}H-ЯМР (200 МГц, DMSO-d_6): 1.04 (s, 3H), 1.11-2.47 (m, 15H), 2.58-2.79 (m, 1H), 2.78-2.96 (m, 2H), 6.83-7.02 (m, 2H), 7.29 (br t, 1H), 7.66 (dd, 1H), 8.33 (dd, 1H), 8.94 (dd, 1H), 10.19 (s, 1H), 11.15 (s, 1H). MS m/z (TOF ES$^+$): 419 (M-H_2O +1).

Соединение 35

3-((13S,15R)-3-Фтор-13-метил-17-оксо-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)-N-метил-N-(оксетан-3-ил)пропанамид

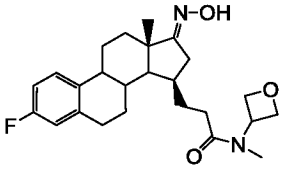


Соединение 35 синтезировали с выходом 96% способом, применяемым при получении соединения 9, используя кислоту **SM-XV** и N-метил-3-оксетанамин в качестве исходных веществ, в реакции продолжительностью 4 часа.

^{1}H ЯМР (200 МГц, DMSO-d_6): 0.96 (s, 3H), 1.12-2.45 (m, 16H), 2.80-2.95 (m, 2H), 2.95-3.13 (s, 3H), 4.43-4.84 (m, 4H), 5.12-5.40 (m, 1H), 6.82-7.03 (m, 2H), 7.20-7.38 (m, 1H).

Соединение 36

3-((13S,15R,E)-3-Фтор-17-(гидроксиимино)-13-метил-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)-N-метил-N-(оксетан-3-ил)пропанамид

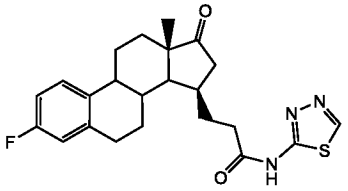


Соединение 36 получали с выходом 23% из соединения 35 тем же способом, что и для соединения 2, в реакции продолжительностью четыре часа.

^{1}H ЯМР (200 МГц, $CDCl_3$): 1.12 (s, 3H), 1.27-2.61 (m, 15H), 2.75-3.09 (m, 3H), 3.16 (s, 3H) 4.58-4.90 (m, 4H), 5.05-5.61 (m, 1H), 6.67-6.95 (m, 2H), 7.17-7.26 (m, 1H), 7.91 (br s, 1H).

Соединение 37

3-((13S,15R)-3-Фтор-13-метил-17-оксо-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)-N-(1,3,4-тиадиазол-2-ил)пропанамид

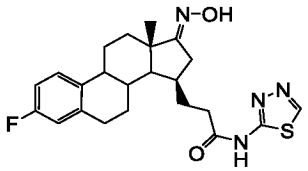


Соединение 37 синтезировали с выходом 52% способом, применяемым при получении соединения 9, используя кислоту **SM-XV** и 2-амино-1,3,4-тиадиазол в качестве исходных веществ, в реакции продолжительностью 6 часов.

^{1}H ЯМР (200 МГц, DMSO-d_6): 0.98 (s, 3H), 1.20-2.70 (m, 16H), 2.80-2.95 (m, 2H), 6.85-7.03 (m, 2H), 7.22-7.38 (m, 1H), 9.15 (s, 1H), 12.56 (br s, 1H).

Соединение 38

3-((13S,15R,E)-3-Фтор-17-(гидроксиимино)-13-метил-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)-N-(1,3,4-тиадиазол-2-ил)пропанамид

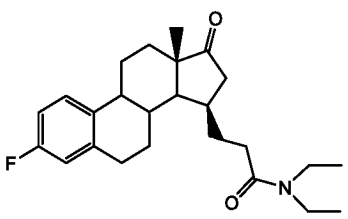


Соединение 38 получали с выходом 96% из соединения 37 тем же способом, что и для соединения 2, в реакции продолжительностью два часа.

^{1}H ЯМР (200 МГц, DMSO-d_6): 1.03 (s, 3H), 1.20-2.80 (m, 16H), 2.80-2.95 (m, 2H), 6.85-7.03 (m, 2H), 7.22-7.38 (m, 1H), 9.14 (s, 1H), 10.19 (s, 1H), 12.57 (br s, 1H). MS m/z (TOF ES+): 425 (M-H_2O +1).

Соединение 39

N,N-Диэтил-3-((13S,15R)-3-фтор-13-метил-17-оксо-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)пропанамид

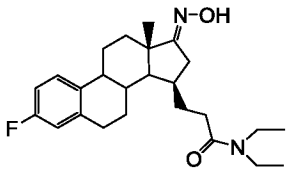


Соединение 39 синтезировали с выходом 52% способом, применяемым при получении соединения 3, используя кислоту SM-XV и диэтиламин в качестве исходных веществ, в реакции продолжительностью 4 часа.

^{1}H ЯМР (200 МГц, $CDCl_3$): 1.07 (s, 3H), 1.08-1.24 (m, 6H), 1.31-2.57 (m, 16H), 2.78-3.11 (m, 2H), 3.19-3.57 (m, 4H), 6.73-6.92 (m, 2H), 7.20 (br d, 1H).

Соединение 40

N,N-Диэтил-3-((13S,15R,E)-3-фтор-17-(гидроксиимино)-13-метил-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)пропанамид

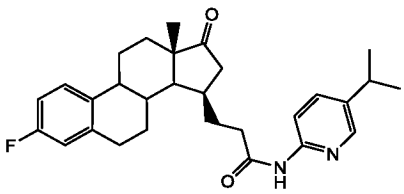


Соединение 40 получали с выходом 76% из соединения 39 тем же способом, что и для соединения 2, в реакции продолжительностью пять часов.

^{1}H ЯМР (200 МГц, $CDCl_3$): 1.13 (s, 3H), 1.08-1.24 (m, 6H), 1.31-2.57 (m, 15H), 2.78-3.11 (m, 3H), 3.19-3.57 (m, 4H), 6.73-6.92 (m, 2H), 7.04 (br s, 1H), 7.18-7.25 (m, 1H).

Соединение 41

3-((13S,15R)-3-Фтор-13-метил-17-оксо-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)-N-(5-изопропилпиридин-2-ил)пропанамид

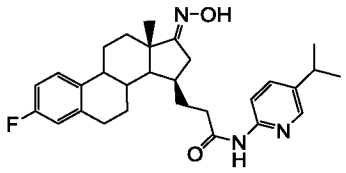


Соединение 41 синтезировали с выходом 60% способом, применяемым при получении соединения 1, используя кислоту **SM-XV** и 2-амино-5-изопропилпиридин в качестве исходных веществ, в реакции, продолжающейся в течение ночи.

^{1}H ЯМР (200 МГц, DMSO-d_6): 0.98 (s, 3H), 1.20 (d, 6H), 1.28-2.49 (m, 16H), 2.74-3.02 (m, 3H), 6.79-7.03 (m, 2H), 7.19-7.39 (m, 1H), 7.66 (d, 1H), 8.02 (d, 1H), 8.19 (s, 1H), 10.43 (s, 1H).

Соединение 42

3-((13S,15R,E)-3-Фтор-17-(гидроксиимино)-13-метил-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)-N-(5-изопропилпиридин-2-ил)пропанамид

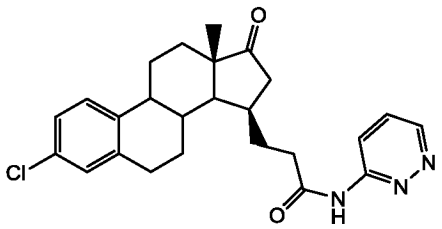


Соединение 42 получали с выходом 64% из соединения 41 тем же способом, что и для соединения 2, в реакции продолжительностью четыре часа.

^{1}H ЯМР (200 МГц, DMSO-d_6): 1.03 (s, 3H), 1.20 (d, 6H), 1.28-2.49 (m, 15H), 2.50-2.74 (m, 1H), 2.75-3.02 (m, 3H), 6.79-7.03 (m, 2H), 7.19-7.39 (m, 1H), 7.65 (dd, 1H), 8.02 (d, 1H), 8.19 (d, 1H), 10.18 (s, 1H), 10.45 (s, 1H).

Соединение 43

3-((13*S*,15*R*)-3-Хлор-13-метил-17-оксо-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6*H*-циклопента[*a*]фенантрен-15-ил)-N-(пиридазин-3-ил)пропанамид

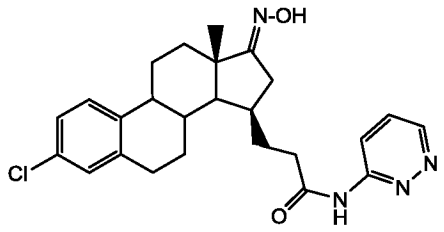


В безводном DCM (2 мл) растворяли кислоту **SM-XVII** (100 мг; 0,28 ммоль; 100 моль-%). К реакционной смеси в атмосфере азота добавляли $SOCl_2$ (40 мкл; 200 моль-%) и кипятили с обратным холодильником в течение 30 минут, затем добавляли дополнительное количество $SOCl_2$ (20 мкл) и кипячение с обратным холодильником продолжали в течение 1,5 часа. В безводной смеси DCM/DMF (1 мл; 1:1 по объему) растворяли безводный пиридин (112 мкл; 500 моль-%) и 3-аминопиридазин (54 мг; 200 моль-%) и по каплям добавляли к реакционной смеси. После перемешивания при комнатной температуре до завершения реакции реакционную смесь разбавляли DCM, затем разбавленным раствором HCl, водой и рассолом, сушили с использованием сульфата натрия. Растворители выпаривали и остаток очищали хроматографией, получая соединение 43 с выходом 25%.

^{1}H-ЯМР (200 МГц, $CDCl_3$): 1.06 (s, 3H), 1.38-2.75 (m, 16H), 2.90 (m, 2H), 7.09-7.22 (m, 3H), 7.54 (dd, 1H), 8.63 (d, 1H), 8.93 (d, 1H), 10.95 (br s, 1H).

Соединение 44

3-((13*S*,15*R,E*)-3-Хлор-17-(гидроксиимино)-13-метил-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6*H*-циклопента[*a*]фенантрен-15-ил)-N-(пиридазин-3-ил)пропанамид

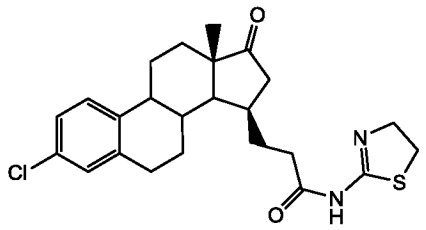


Соединение 44 получали из соединения 43 тем же способом, что и для соединения 2, перемешивая при комнатной температуре в течение ночи.

^{1}H-ЯМР (200 МГц, $CDCl_3$): 1.10 (s, 3H), 1.31-2.99 (m, 16H), 2.90 (m, 2H), 7.07-7.21 (m, 3H), 7.54 (dd, 1H), 8.14 (br s, 1H), 8.61 (d, 1H), 8.96 (d, 1H), 10.75 (br s, 1H). MS m/z (TOF ES$^+$): 475/477 (M+Na).

Соединение 45

3-((13*S*,15*R*)-3-Хлор-13-метил-17-оксо-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6*H*-циклопента[*a*]фенантрен-15-ил)-N-(4,5-дигидротиазол-2-ил)пропанамид

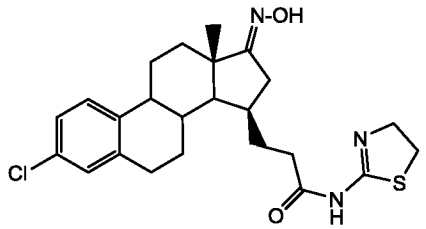


Соединение 45 получали из кислоты **SM-XVII** тем же способом, что и для соединения 9, перемешивая при комнатной температуре в течение трех часов.

^{1}H-ЯМР (200 МГц, $CDCl_3$): 1.05 (s, 3H), 1.50-2.56 (m, 17H), 2.94 (m, 2H), 3.35 (dd, 2H), 3.97 (dd, 2H), 7.09-7.22 (m, 3H).

Соединение 46

3-((13S,15R,E)-3-Хлор-17-(гидроксиимино)-13-метил-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6*H*-циклопента[*a*]фенантрен-15-ил)-N-(4,5-дигидротиазол-2-ил)пропанамид

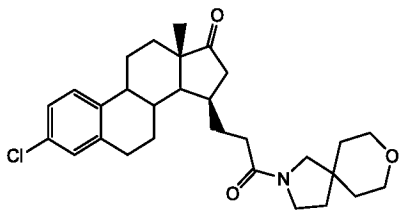


Соединение 46 получали из соединения 45 тем же способом, что и для соединения 2.

^{1}H-ЯМР (200 МГц, $CDCl_3$): 1.08 (s, 3H), 1.54-2.41 (m, 18H), 2.91-3.20 (m, 6H), 7.07-7.21 (m, 3H). MS m/z 460/462.

Соединение 47

(13S,15R)-3-Хлор-13-метил-15-(3-оксо-3-(8-окса-2-азаспиро[4.5]декан-2-ил)пропил)-6,7,8,9,11,12,13,14,15,16-декагидро-17H-циклопента[a]фенантрен-17-он

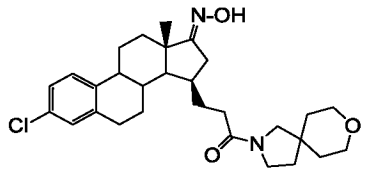


Соединение 47 получали с выходом 94% из кислоты **SM-XVII** тем же способом, что и для соединения 9, используя 8-окса-2-аза-спиро(4,5)декана гидрохлорид в качестве амина. Продолжительность реакции составляла 4,5 часа.

^{1}H ЯМР (200 МГц, DMSO-d_6): 0.96 (s, 3H), 1.11-2.45 (m, 22H), 2.75-3.00 (m, 2H), 3.20 (s, 1H), 3.30-3.70 (m, 7H), 7.08-7.22 (m, 2H), 7.25-7.38 (m, 1H).

Соединение 48

3-((13S,15R,E)-3-Хлор-17-(гидроксиимино)-13-метил-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)-1-(8-окса-2-азаспиро[4.5]декан-2-ил)пропан-1-он

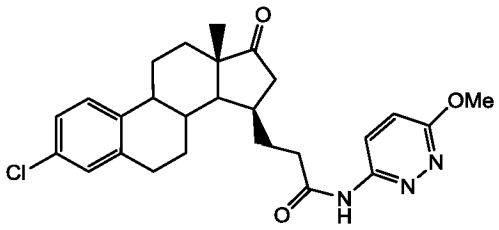


Соединение 48 получали с выходом 92% из соединения 47 тем же способом, что и для соединения 2, проводя кипячение с обратным холодильником в течение 5,5 часа.

^{1}H ЯМР (200 МГц, DMSO-d_6): 1.01 (s, 3H), 1.20-2.45 (m, 21H), 2.50-2.75 (m, 1H), 2.75-3.00 (m, 2H), 3.20 (s, 1H), 3.30-3.70 (m, 7H), 7.08-7.22 (m, 2H), 7.25-7.38 (m, 1H), 10.17 (s, 1H).

Соединение 49

3-((13*S*,15*R*)-3-Хлор-13-метил-17-оксо-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6*H*-циклопента[*a*]фенантрен-15-ил)-N-(6-метоксипиридазин-3-ил)пропанамид

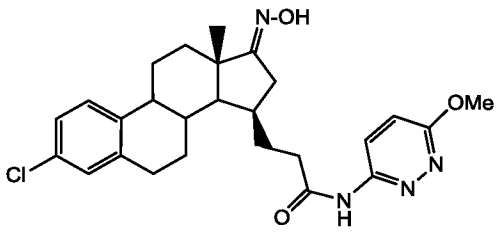


Соединение 49 получали с выходом 56% из кислоты **SM-XVI**I тем же способом, что и для соединения 3, перемешивая при +50°C в течение нескольких суток.

^{1}H-ЯМР (200 МГц, $CDCl_3$): 1.06 (s, 3H), 1.45-2.43 (m, 15H), 2.67 (m, 2H), 2.92 (m, 2H), 4.07 (s, 3H), 7.04-7.22 (m, 4H), 8.47 (d, 1H), 10.0 (br s, 1H).

Соединение 50

3-((13*S*,15*R,E*)-3-Хлор-17-(гидроксиимино)-13-метил-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6*H*-циклопента[*a*]фенантрен-15-ил)-N-(6-метоксипиридазин-3-ил)пропанамид

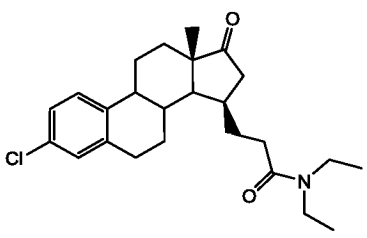


Соединение 50 получали с выходом 36% из соединения 49 тем же способом, что и для соединения 2, проводя кипячение с обратным холодильником в течение двух часов.

^{1}H-ЯМР (200 МГц, $CDCl_3$): 1.07 (s, 3H), 1.50-3.03 (m, 20H), 4.09 (s, 3H), 7.03-7.21 (m, 4H), 8.51 (d, 1H), 9.01 (br s, 1H), 10.89 (br s, 1H). MS m/z (TOF ES$^+$): 483/485 (M^+).

Соединение 51

3-((13*S*,15*R*)-3-Хлор-13-метил-17-оксо-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6*H*-циклопента[*a*]фенантрен-15-ил)-N,N-диэтилпропанамид

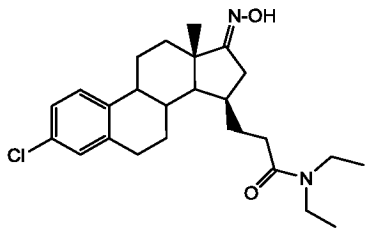


Соединение 51 получали с выходом 63% из кислоты **SM-XVII** и диэтиламина в качестве амина тем же способом, что и для соединения 9, перемешивая при комнатной температуре в течение ночи.

^{1}H-ЯМР (200 МГц, $CDCl_3$): 1.07 (s, 3H), 1.15 (td, 6H), 1.44-2.40 (m, 16H), 2.93 (m, 2H), 3.34 (m, 4H), 7.09-7.23 (m, 3H).

Соединение 52

3-((13S,15R,E)-3-Хлор-17-(гидроксиимино)-13-метил-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6*H*-циклопента[*a*]фенантрен-15-ил)-N,N-диэтилпропанамид

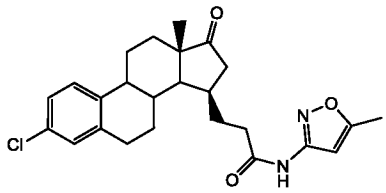


Соединение 52 получали с выходом 98% из соединения 51 тем же способом, что и для соединения 2, проводя кипячение с обратным холодильником в течение трех часов.

^{1}H-ЯМР (200 МГц, $CDCl_3$): 1.12 (s, 3H), 1.16 (td, 6H), 1.34-2.44 (m, 16H), 2.83-2.97 (m, 3H), 3.34 (m, 4H), 7.08-7.22 (m, 3H).

Соединение 53

3-((13S,15R)-3-Хлор-13-метил-17-оксо-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)-N-(5-метилизоксазол-3-ил)пропанамид

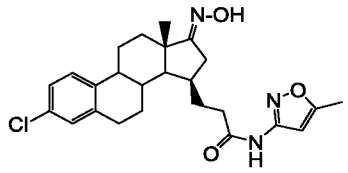


Соединение 53 синтезировали с выходом 94% из кислоты **SM-XVII** тем же способом, что и для соединения 1, в DCM, используя 3-амино-5-метилизоксазол в качестве амина. Продолжительность реакции составляла 6 часов.

^{1}H ЯМР (200 МГц, DMSO-d_6): 0.97 (s, 3H), 1.15-2.45 (m, 16H), 2.37 (s, 3H), 2.80-3.00 (m, 2H), 6.64 (s, 1H), 7.08-7.22 (m, 2H), 7.25-7.38 (m, 1H), 10.88 (br s, 1H).

Соединение 54

3-((13S,15R,E)-3-Хлор-17-(гидроксиимино)-13-метил-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)-N-(5-метилизоксазол-3-ил)пропанамид

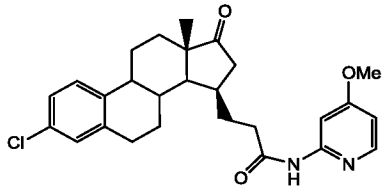


Соединение 54 получали с выходом 92% из соединения 53 тем же способом, что и для соединения 2, проводя кипячение с обратным холодильником в течение 2 часов.

^{1}H ЯМР (200 МГц, DMSO-d_6): 1.02 (s, 3H), 1.15-2.45 (m, 15H), 2.37 (s, 3H), 2.55-2.75 (m, 1H), 2.80-3.00 (m, 2H), 6.64 (s, 1H), 7.08-7.22 (m, 2H), 7.25-7.38 (m, 1H), 10.19 (s, 1H), 10.89 (br s, 1H).

Соединение 55

3-((13S,15R)-3-Хлор-13-метил-17-оксо-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)-N-(4-метоксипиридин-2-ил)пропанамид

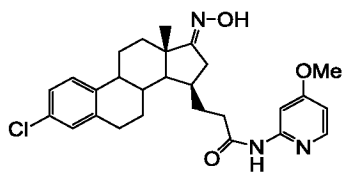


Соединение 55 получали с выходом 51% из кислоты **SM-XVII** тем же способом, что и для соединения 9, используя 2-амино-4-метоксипиридин в качестве амина и перемешивая реакционную смесь в течение ночи при КТ.

^{1}H ЯМР (200 МГц, DMSO-d_6): 0.98 (s, 3H), 1.15-2.45 (m, 16H), 2.80-3.00 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 6.65-6.75 (dd, 1H), 7.08-7.22 (m, 2H), 7.25-7.38 (m, 1H), 7.72-7.73 (d, 1H), 8.12 (d, 1H), 10.47 (br s, 1H).

Соединение 56

3-((13S,15R,E)-3-Хлор-17-(гидроксиимино)-13-метил-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)-N-(4-метоксипиридин-2-ил)пропанамид

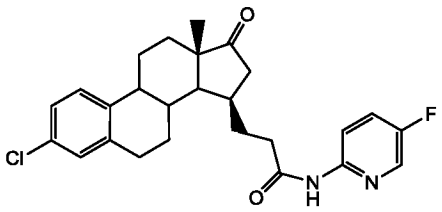


Соединение 56 получали с выходом 84% из соединения 55 тем же способом, что и для соединения 2, проводя кипячение с обратным холодильником 1,5 часа.

^{1}H ЯМР (200 МГц, DMSO-d_6): 1.03 (s, 3H), 1.15-2.45 (m, 15H), 2.55-2.75 (m, 1H), 2.80-3.00 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 6.65-6.75 (dd, 1H), 7.08-7.22 (m, 2H), 7.25-7.38 (m, 1H), 7.72-7.73 (d, 1H), 8.12 (d, 1H), 10.19 (s, 1H), 10.48 (br s, 1H).

Соединение 57

3-((13S,15R)-3-Хлор-13-метил-17-оксо-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)-N-(5-фторпиридин-2-ил)пропанамид

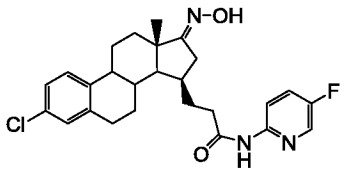


Соединение 57 синтезировали из кислоты **SM-XVII** тем же способом, что и для соединения 1, в DCM. Продолжительность реакции составляла четыре часа.

^{1}H ЯМР (200 МГц, DMSO-d_6): 0.98 (s, 3H), 1.22-2.47 (m, 16H), 2.75-3.02 (m, 2H), 7.06-7.22 (m, 2H), 7.22-7.37 (m, 1H), 7.72 (td, 1H), 8.14 (dd, 1H), 8.31 (d, 1H), 10.62 (s, 1H).

Соединение 58

3-((13S,15R,E)-3-Хлор-17-(гидроксиимино)-13-метил-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)-N-(5-фторпиридин-2-ил)пропанамид

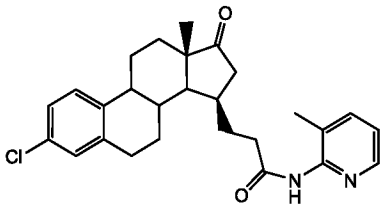


Соединение 58 получали из соединения 57 тем же способом, что и для соединения 2. Продолжительность реакции составляла 2 часа при 50°C.

^{1}H ЯМР (200 МГц, DMSO-d_6): 1.03 (s, 3H), 1.23-2.46 (m, 15H), 2.56-2.77 (m, 1H), 2.80-2.95 (m, 2H), 7.10-7.32 (m, 2H), 7.23-7.36 (m, 1H), 7.72 (td, 1H), 8.15 (dd, 1H), 8.31 (d, 1H), 10.19 (s, 1H), 10.63 (s, 1H). MS m/z (TOF ES$^+$): 470 (M+1).

Соединение 59

3-((13S,15R)-3-Хлор-13-метил-17-оксо-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)-N-(3-метилпиридин-2-ил)пропанамид

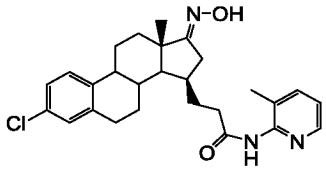


Соединение 59 синтезировали с выходом 54% из кислоты **SM-XVII** тем же способом, что и для соединения 1, в DCM, используя 3-метилпиридин-2-амин в качестве амина. Сначала реакционную смесь перемешивали в течение 3 часов, затем добавляли дополнительное количество (100 моль-%) амина и T_3P и перемешивание продолжали в течение ночи. Окончательно реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 4 часов.

^{1}H ЯМР (200 МГц, DMSO-d_6): 0.98 (s, 3H), 1.15-2.45 (m, 16H), 2.15 (s, 3H), 2.80-3.00 (m, 2H), 7.10-7.25 (m, 3H), 7.26-7.33 (m, 1H), 7.66 (d, 1H), 8.24 (d, 1H), 10.00 (br s, 1H).

Соединение 60

3-((13S,15R,E)-3-Хлор-17-(гидроксиимино)-13-метил-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)-N-(3-метилпиридин-2-ил)пропанамид

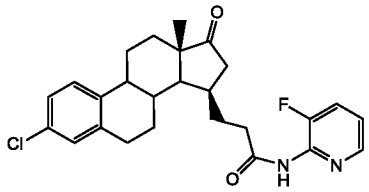


Соединение 60 получали с выходом 93% из соединения 59 тем же способом, что и для соединения 2, перемешивая при 50°C в течение 2 часов.

^{1}H ЯМР (200 МГц, DMSO-d_6): 1.03 (s, 3H), 1.15-2.45 (m, 15H), 2.15 (s, 3H), 2.60-2.79 (m, 1H), 2.80-3.00 (m, 2H), 7.10-7.25 (m, 3H), 7.26-7.33 (m, 1H), 7.66 (d, 1H), 8.24 (d, 1H), 10.01 (br s, 1H), 10.20 (s, 1H).

Соединение 61

3-((13S,15R)-3-Хлор-13-метил-17-оксо-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)-N-(3-фторпиридин-2-ил)пропанамид

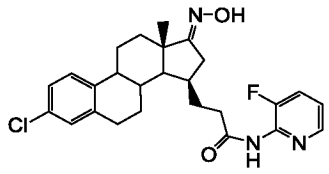


Соединение 61 синтезировали из кислоты **SM-XVII** тем же способом, что и для соединения 1, в DCM. Продолжительность реакции составляла три часа.

^{1}H ЯМР (200 МГц, DMSO-d_6): 0.98 (s, 3H), 1.20-2.47 (m, 16H), 2.80-2.90 (m, 2H), 7.10-7.23 (m, 2H), 7.23-7.42 (m, 2H), 7.76 (dd, 1H), 8.24 (dd, 1H), 10.28 (s, 1H).

Соединение 62

3-((13S,15R,E)-3-Хлор-17-(гидроксиимино)-13-метил-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)-N-(3-фторпиридин-2-ил)пропанамид

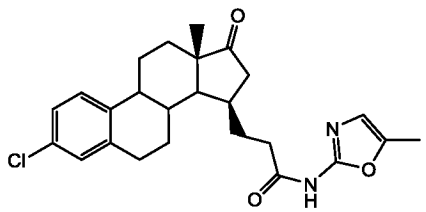


Соединение 62 получали из соединения 61 тем же способом, что и для соединения 2. Продолжительность реакции составляла 2,5 часа при 50°C.

^{1}H ЯМР (200 МГц, DMSO-d_6): 1.03 (s, 3H), 1.12-2.46 (m, 15H), 2.56-2.77 (m, 1H), 2.80-2.95 (m, 2H), 7.10-7.22 (m, 2H), 7.23-7.42 (m, 2H), 7.76 (td, 1H), 8.24 (dd, 1H), 10.19 (s, 1H), 10.29 (s, 1H).

Соединение 63

3-((13S,15R)-3-Хлор-13-метил-17-оксо-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)-N-(5-метилоксазол-2-ил)пропанамид

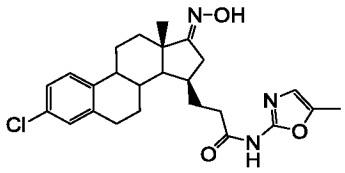


Соединение 63 получали с выходом 52% из кислоты **SM-XVII** тем же способом, что и для соединения 3, используя 2-амино-5-метилоксазол в качестве амина. Продолжительность реакции составляла 3 часа.

^{1}H ЯМР (200 МГц, DMSO-d_6): 0.97 (s, 3H), 1.15-2.47 (m, 19H), 2.80-2.90 (m, 2H), 6.68 (s, 1H), 7.10-7.23 (m, 2H), 7.24-7.35 (m, 1H), 10.95 (br s, 1H).

Соединение 64

3-((13S,15R,E)-3-Хлор-17-(гидроксиимино)-13-метил-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)-N-(5-метилоксазол-2-ил)пропанамид

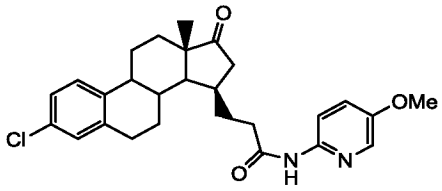


Соединение 64 получали с выходом 89% из соединения 63 тем же способом, что и для соединения 2. Продолжительность реакции составляла 2,5 часа.

^{1}H ЯМР (200 МГц, DMSO-d_6): 1.02 (s, 3H), 1.15-2.47 (m, 18H), 2.55-2.75 (m, 1H), 2.80-2.90 (m, 2H), 6.68 (s, 1H), 7.10-7.23 (m, 2H), 7.24-7.35 (m, 1H), 10.19 (s, 1H), 10.96 (br s, 1H).

Соединение 65

3-((13*S*,15*R*)-3-Хлор-13-метил-17-оксо-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6*H*-циклопента[*a*]фенантрен-15-ил)-N-(5-метоксипиридин-2-ил)пропанамид

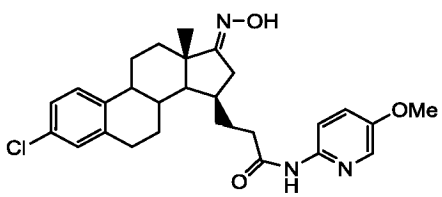


Соединение 65 получали с выходом 62% из кислоты **SM-XVII** тем же способом, что и для соединения 3, перемешивая при +50°C в течение двух часов.

^{1}H-ЯМР (200 МГц, DMSO-d_6): 0.97 (s, 3H), 1.35-2.42 (m, 16H), 2.89 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 7.15 (br s, 2H), 7.31-7.44 (m, 2H), 8.02 (m, 2H), 10.37 (br s, 1H).

Соединение 66

3-((13*S*,15*R,E*)-3-Хлор-17-(гидроксиимино)-13-метил-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6*H*-циклопента[*a*]фенантрен-15-ил)-N-(5-метоксипиридин-2-ил)пропанамид

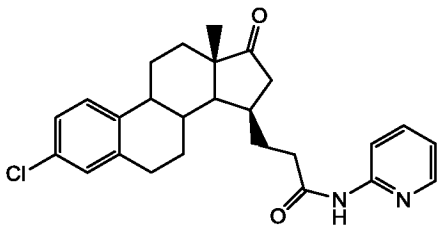


Соединение 66 получали с выходом 93% из соединения 65 тем же способом, что и для соединения 2, проводя кипячение с обратным холодильником в течение 2,5 часа.

^{1}H-ЯМР (200 МГц, DMSO-d_6): 1.03 (s, 3H), 1.38-2.45 (m, 16H), 2.86 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 7.14 (br s, 2H), 7.27-7.44 (2 x m, 2H), 8.03 (m, 2H), 10.18 (br s, 1H), 10.38 (br s, 1H). MS m/z (TOF ES$^+$): 482/484 (M^+).

Соединение 67

3-((13*S*,15*R*)-3-Хлор-13-метил-17-оксо-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6*H*-циклопента[*a*]фенантрен-15-ил)-N-(пиридин-2-ил)пропанамид

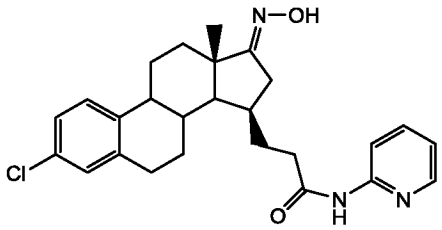


Соединение 67 получали с выходом 41% из кислоты **SM-XVII** тем же способом, что и для соединения 3, перемешивая при +50°C в течение 5 часов и затем в течение ночи при комнатной температуре.

^{1}H-ЯМР (200 МГц, $CDCl_3$): 1.05 (s, 3H), 1.37-2.60 (m, 16H), 2.92 (m, 2H), 7.03-7.15 (m, 4H), 7.73 (t,1H), 8.19-8.28 (m, 2H), 8.58 (br s, 1H).

Соединение 68

3-((13*S*,15*R,E*)-3-Хлор-17-(гидроксиимино)-13-метил-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6*H*-циклопента[*a*]фенантрен-15-ил)-N-(пиридин-2-ил)пропанамид

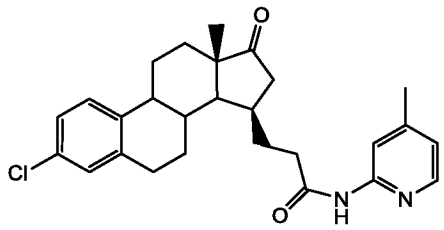


Соединение 68 получали с выходом 90% из соединения 67 тем же способом, что и для соединения 2, проводя кипячение с обратным холодильником в течение одного часа.

^{1}H-ЯМР (200 МГц, $CDCl_3$): 1.14 (s, 3H), 1.42-2.58 (m, 16H), 2.88-3.03 (m, 3H), 7.07 (br s, 3H), 7.18 (m, 1H), 7.74 (t,1H), 8.26 (d, 2H), 8.97 (br s, 1H), 9.66 (br s, 1H). MS m/z (TOF ES$^+$): 452/454 (M^+).

Соединение 69

3-((13*S*,15*R*)-3-Хлор-13-метил-17-оксо-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6*H*-циклопента[*a*]фенантрен-15-ил)-N-(4-метилпиридин-2-ил)пропанамид

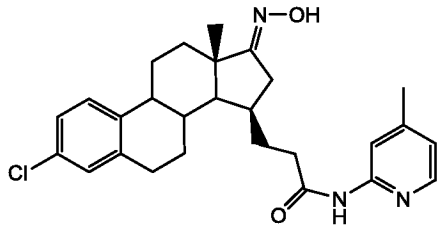


Соединение 69 получали с выходом 40% из кислоты **SM-XVII** тем же способом, что и для соединения 43, перемешивая при комнатной температуре в течение 1,5 часа.

^{1}H-ЯМР (200 МГц, $CDCl_3$): 1.06 (s, 3H), 1.44-2.54 (m, 19H), 2.91 (m, 2H), 6.89 (d, 1H), 7.09-7.22 (m, 3H), 8.06 (br s, 1H), 8.13 (d, 1H), 8.49 (br s, 1H).

Соединение 70

3-((13*S*,15*R*,*E*)-3-Хлор-17-(гидроксиимино)-13-метил-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6*H*-циклопента[*a*]фенантрен-15-ил)-N-(4-метилпиридин-2-ил)пропанамид

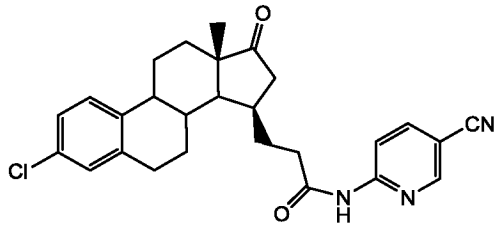


Соединение 70 получали с выходом 46% из соединения 69 тем же способом, что и для соединения 2, проводя кипячение с обратным холодильником в течение одного часа.

^{1}H-ЯМР (200 МГц, $CDCl_3$): 1.15 (s, 3H), 1.44-2.51 (m, 21H), 2.91 (m, 2H), 6.89 (d, 1H), 7.08-7.22 (m, 3H), 8.08-8.13 (m, 2H), 8.54 (br s, 1H), 8.83 (br s, 1H).

Соединение 71

3-((13*S*,15*R*)-3-Хлор-13-метил-17-оксо-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6*H*-циклопента[*a*]фенантрен-15-ил)-N-(5-цианопиридин-2-ил)пропанамид

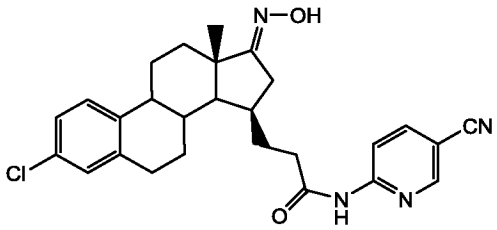


Соединение 71 получали с выходом 37% из кислоты **SM-XVII** тем же способом, что и для соединения 43, перемешивая при комнатной температуре в течение 1,5 часа.

^{1}H-ЯМР (200 МГц, $CDCl_3$): 1.07 (s, 3H), 1.46-2.42 (m, 16H), 2.93 (m, 2H), 7.10-7.19 (m, 3H), 7.93 -8.08 (m, 2H), 8.35 (d, 1H), 8.56 (s, 1H).

Соединение 72

3-((13*S*,15*R,E*)-3-Хлор-17-(гидроксиимино)-13-метил-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6*H*-циклопента[*a*]фенантрен-15-ил)-N-(5-цианопиридин-2-ил)пропанамид

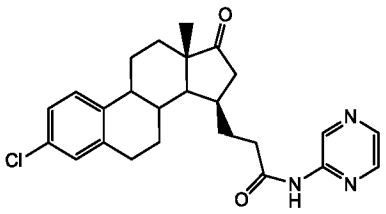


Соединение 72 получали с выходом 96% из соединения 71 тем же способом, что и для соединения 2, проводя кипячение с обратным холодильником в течение двух часов.

^{1}H-ЯМР (200 МГц, $CDCl_3$): 1.14 (s, 3H), 1.42-2.70 (m, 17H), 2.91 (m, 3H), 7.09-7.22(m, 3H), 7.96 (d, 1H), 8.38 (d, 1H), 8.56 (s, 1H). MS m/z (TOF ES$^+$): 477/479 (M^+).

Соединение 73

3-((13S,15R)-3-Хлор-13-метил-17-оксо-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)-N-(пиразин-2-ил)пропанамид

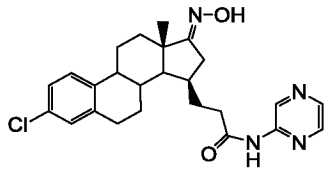


Соединение 73 синтезировали с выходом 50% из кислоты **SM-XVII** тем же способом, что и для соединения 1, в DCM, используя аминопиразин в качестве амина. Продолжительность реакции составляла 5 часов.

^{1}H ЯМР (200 МГц, DMSO-d_6): 0.98 (s, 3H), 1.15-2.65 (m, 16H), 2.80-2.90 (m, 2H), 7.10-7.23 (m, 2H), 7.24-7.35 (m, 1H), 8.30-8.45 (m, 2H), 9.35 (s, 1H), 10.81 (br s, 1H).

Соединение 74

3-((13S,15R,E)-3-Хлор-17-(гидроксиимино)-13-метил-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)-N-(пиразин-2-ил)пропанамид

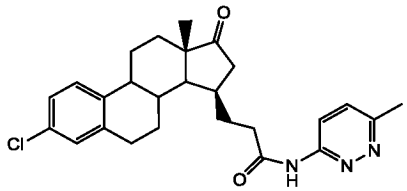


Соединение 74 получали с выходом 92% из соединения 73 тем же способом, что и для соединения 2, перемешивая при 40°C в течение 2,5 часа.

^{1}H ЯМР (200 МГц, DMSO-d_6): 1.03 (s, 3H), 1.15-2.79 (m, 16H), 2.80-2.90 (m, 2H), 7.10-7.23 (m, 2 H), 7.24-7.35 (m, 1H), 8.30-8.45 (m, 2H), 9.35 (s, 1H), 10.19 (s, 1H), 10.82 (br s, 1H).

Соединение 75

3-((13S,15R)-3-Хлор-13-метил-17-оксо-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)-N-(6-метилпиридазин-3-ил)пропанамид

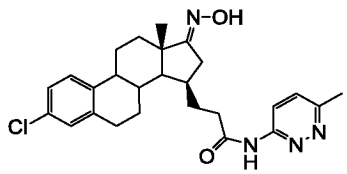


Соединение 75 синтезировали из кислоты **SM-XVII** тем же способом, что и для соединения 9, в THF. Продолжительность реакции составляла 5 часов.

^{1}H-ЯМР (200 МГц, DMSO-d_6): 0.98 (s, 3H), 1.22-2.47 (m, 16H), 2.55 (s, 3H), 2.80-3.00 (m, 2H), 7.08-7.22 (m, 2H), 7.22-7.37 (m, 1H), 7.54 (d, 1H), 8.22 (d, 1H), 11.04 (br s, 1H).

Соединение 76

3-((13S,15R,E)-3-Хлор-17-(гидроксиимино)-13-метил-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)-N-(6-метилпиридазин-3-ил)пропанамид

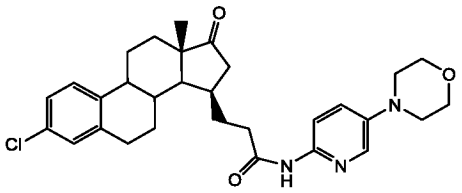


Соединение 76 получали из соединения 75 тем же способом, что и для соединения 2. Продолжительность реакции составляла 4,5 часа при 40°C и в течение ночи при КТ.

^{1}H-ЯМР (200 МГц, DMSO-d_6): 1.03 (s, 3H), 1.12-2.47 (m, 15H), 2.55 (s, 3H), 2.59-2.79 (m, 1H), 2.78-2.96 (m, 2H), 7.05-7.22 (m, 2H), 7.23-7.34 (m, 1H), 7.54 (d, 1H), 8.22 (d, 1H), 10.19 (s, 1H), 11.05 (s, 1H).

Соединение 77

3-((13S,15R)-3-Хлор-13-метил-17-оксо-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)-N-(5-морфолинопиридин-2-ил)пропанамид

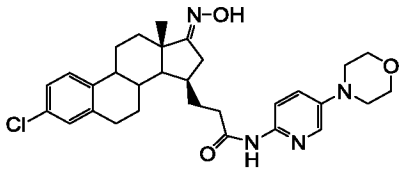


Соединение 77 синтезировали с выходом 69% из кислоты **SM-XVII** тем же способом, что и для соединения 1, в DCM, используя триэтиламин в качестве основания и 5-морфолинопиридин-2-амин в качестве амина. Продолжительность реакции составляла 4,5 часа.

^{1}H-ЯМР (200 МГц, DMSO-d_6): 0.97 (s, 3H), 1.15-2.47 (m, 16H), 2.80-3.00 (m, 2H), 3.01-3.15 (m, 4H), 3.70-3.80 (m, 4 H), 7.08-7.22 (m, 2H), 7.23-7.35 (m, 1H), 7.37-7.45 (m, 1H), 7.90-8.10 (m, 2H), 10.28 (s, 1H).

Соединение 78

3-((13S,15R,E)-3-Хлор-17-(гидроксиимино)-13-метил-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)-N-(5-морфолинопиридин-2-ил)пропанамид

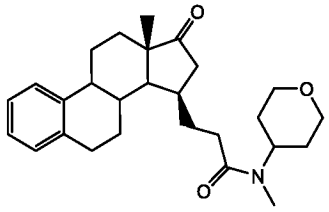


Соединение 78 получали с выходом 66% из соединения 77 тем же способом, что и для соединения 2. Продолжительность реакции составляла 7 часов при 40-50°C и в течение ночи при КТ.

^{1}H-ЯМР (200 МГц, DMSO-d_6): 1.02 (s, 3H), 1.15-2.47 (m, 15H), 2.50-2.75 (m, 1H), 2.80-2.95 (m, 2H), 3.01-3.15 (m, 4H), 3.70-3.80 (m, 4 H), 7.08-7.22 (m, 2H), 7.23-7.35 (m, 1H), 7.37-7.45 (m, 1H), 7.90-8.10 (m, 2H), 10.18 (s, 1H), 10.29 (s, 1H).

Соединение 79

N-Метил-3-((13S,15R)-13-метил-17-оксо-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)-N-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)пропанамид

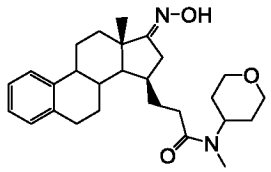


Соединение 79 получали с выходом 37% из кислоты **SM-XXVI** тем же способом, что и для соединения 9, используя метил-(тетрагидро-пиран-4-ил)-амина гидрохлорид в качестве амина. Продолжительность реакции составляла 4 часа.

^{1}H ЯМР (200 МГц, DMSO-d_6): 0.97 (s, 3H), 1.14-2.48 (m, 20H), 2.60-2.90 (m, 5H), 3.26-3.51 (m, 2H), 3.79-4.04 (m, 2H), 4.40-4.60 (m, 1H), 7.00-7.19 (m, 3H), 7.27 (br d, 1H). MS m/z (TOF ES$^+$): 424 (M+1).

Соединение 80

3-((13S,15R,E)-17-(Гидроксиимино)-13-метил-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)-N-метил-N-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)пропанамид

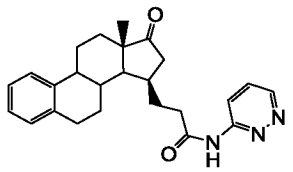


Соединение 80 получали с выходом 88% из соединения 79 тем же способом, что и для соединения 2, используя 6 экв. пиридина и проводя кипячение с обратным холодильником в течение двух часов.

^{1}H ЯМР (200 МГц, DMSO-d_6): 1.02 (s, 3H), 1.10-2.45 (m, 19H), 2.50-2.90 (m, 6H), 3.21-3.57 (m, 2H), 3.76-4.00 (m, 2H), 4.40-4.60 (m, 1H), 7.00-7.19 (m, 3H), 7.27 (br d, 1H), 10.16 (m, 1H).

Соединение 81

3-((13S,15R)-13-Метил-17-оксо-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)-N-(пиридазин-3-ил)пропанамид

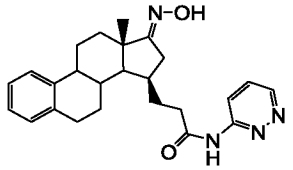


Соединение 81 получали с выходом 36% из кислоты **SM-XXVI** тем же способом, что и для соединения 43, используя 3-аминопиридазин в качестве амина.

^{1}H-ЯМР (200 МГц, $CDCl_3$): 1.06 (s, 3H), 1.46-3.00 (m, 17H), 7.10-7.18 (m, 3H), 7.23-7.31 (m, 2H), 7.51 (dd, 1H), 8.62 (dd, 1H), 8.94 (dd, 1H), 10.73 (br s, 1H).

Соединение 82

3-((13S,15R,E)-17-(Гидроксиимино)-13-метил-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)-N-(пиридазин-3-ил)пропанамид

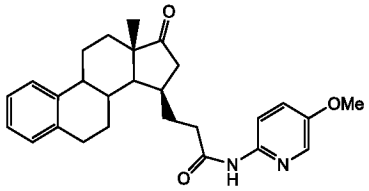


Соединение 82 получали с выходом 70% из соединения 81 тем же способом, что и для соединения 2.

^{1}H-ЯМР (200 МГц, $CDCl_3$): 1.11 (s, 3H), 1.59-2.66 (m, 16H), 2.87-3.00 (m, 2H), 7.11 (m, 3H), 7.24-7.35 (br s, 1H), 7.53 (dd, 1H), 8.25 (br s, 1H), 8.62 (d, 1H), 8.95 (d, 1H), 10.77 (br s, 1H).

Соединение 83

N-(5-Метоксипиридин-2-ил)-3-((13S,15R)-13-метил-17-оксо-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6*H*-циклопента[*a*]фенантрен-15-ил)пропанамид

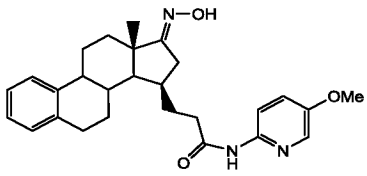


Соединение 83 синтезировали с выходом 40% из кислоты **SM-XXVI** тем же способом, что и для соединения 3, проводя кипячение с обратным холодильником в течение двух часов.

^{1}H-ЯМР (200 МГц, $CDCl_3$): 1.07 (s, 3H), 1.40-2.57 (m, 17H), 2.96 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 7.13-7.18 (m, 3H), 7.24-7.30 (m, 2H), 7.96 (d, 1H), 8.15 (d, 1H).

Соединение 84

3-((13S,15R,*E*)-17-(Гидроксиамино)-13-метил-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6*H*-циклопента[*a*]фенантрен-15-ил)-*N*-(5-метоксипиридин-2-ил)пропанамид

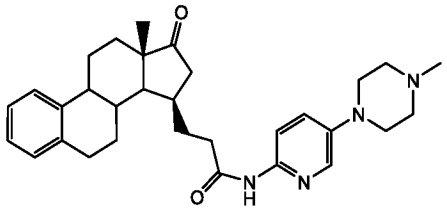


Соединение 84 получали с выходом 82% из соединения 83 тем же способом, что и для соединения 2, проводя кипячение с обратным холодильником в течение двух часов.

^{1}H-ЯМР (200 МГц, $CDCl_3$): 1.15 (s, 3H), 1.42-2.52 (m, 16H), 2.92 (m, 3H), 3.84 (s, 3H), 7.12-7.16 (m, 3H), 7.30 (m, 1H), 7.96 (d, 1H), 8.15 (d, 1H), 8.44 (br s, 1H), 8.77 (br s, 1H). MS m/z (TOF ES$^+$): 448 (M+1).

Соединение 85

3-((13S,15R)-13-Метил-17-оксо-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)-N-(5-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)пропанамид

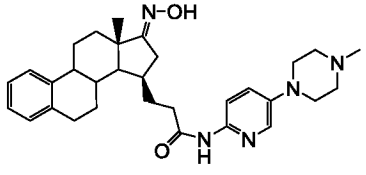


Соединение 85 синтезировали с выходом 29% из кислоты **SM-XXVI** тем же способом, что и для соединения 1, в DCM, используя триэтиламин в качестве основания. Продолжительность реакции составляла 3,5 часа.

^{1}H ЯМР (200 МГц, DMSO-d_6): 0.98 (s, 3H), 1.10-2.50 (m, 23H), 2.80-2.95 (m, 2H), 3.01-3.19 (m, 4H), 7.03-7.19 (m, 3H), 7.27 (br d, 1H), 7.35-7.43 (m, 1H), 7.90-8.02 (m, 2H), 10.26 (s, 1H).

Соединение 86

3-((13S,15R,E)-17-(Гидроксиимино)-13-метил-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)-N-(5-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)пропанамид

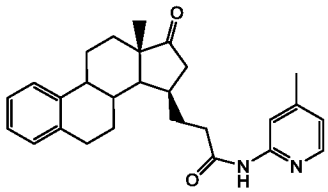


Соединение 86 получали с выходом 11% из соединения 85 тем же способом, что и для соединения 2. Реакционную смесь перемешивали в течение 2 часов при 50°C.

^{1}H ЯМР (200 МГц, $CDCl_3$): 1.13 (s, 3H), 1.25-2.55 (m, 19H), 2.56-2.65 (m, 4H), 2.80-3.07 (m, 2H), 3.12-3.30 (m, 4H), 7.03-7.22 (m, 3H), 7.25-7.35 (m, 2H), 7.91 (d, 1H), 8.11 (d, 1H). MS m/z (TOF ES$^+$): 516 (M+1).

Соединение 87

3-((13S,15R)-13-Метил-17-оксо-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)-N-(4-метилпиридин-2-ил)пропанамид

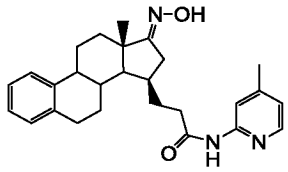


Соединение 87 синтезировали с выходом 27% из кислоты **SM-XXVI** тем же способом, что и для соединения 3, в THF, используя 200 моль-% EDCI и HOBT. Продолжительность реакции составляла 6 часов.

^{1}H ЯМР (200 МГц, DMSO-d_6): 0.98 (s, 3H), 1.12-2.48 (m, 19H), 2.80-2.95 (m, 2H), 6.92 (d, 1H), 7.02-7.19 (m, 3H), 7.27 (br d, 1H), 7.95 (s, 1H), 8.15 (d, 1H), 10.41 (s, 1H).

Соединение 88

3-((13S,15R,E)-17-(Гидроксиимино)-13-метил-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)-N-(4-метилпиридин-2-ил)пропанамид

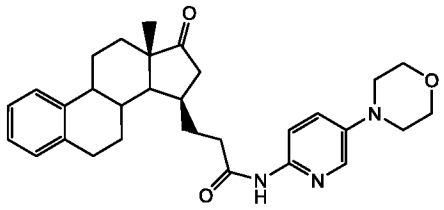


Соединение 88 получали с выходом 48% из соединения 87 тем же способом, что и для соединения 2. Продолжительность реакции составляла 1,5 часа при 50°C.

^{1}H ЯМР (200 МГц, DMSO-d_6): 1.04 (s, 3H), 1.12-2.47 (m, 18H), 2.58-2.76 (m, 1H), 2.80-2.95 (m, 2H), 6.92 (d, 1H), 7.02-7.19 (m, 3H), 7.27 (br d, 1H), 7.96 (s, 1H), 8.15 (d, 1H), 10.18 (s, 1H), 10.43 (s, 1H). MS m/z (TOF ES$^+$): 432 (M+1).

Соединение 89

3-((13S,15R)-13-Метил-17-оксо-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)-N-(5-морфолинопиридин-2-ил)пропанамид

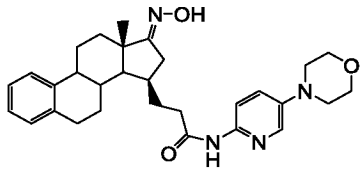


Соединение 89 синтезировали с выходом 29% из кислоты **SM-XXVI** тем же способом, что и для соединения 1, в DCM, используя триэтиламин в качестве основания. Продолжительность реакции составляла пять часов.

^{1}H ЯМР (200 МГц, DMSO-d_6): 0.98 (s, 3H), 1.10-2.46 (m, 16H), 2.80-2.95 (m, 2H), 3.01-3.19 (m, 4H), 3.63-3.84 (m, 4H), 7.03-7.19 (m, 3H), 7.27 (br d, 1H), 7.40 (dd, 1H), 7.88-8.07 (m, 2H), 10.28 (s, 1H).

Соединение 90

3-((13S,15R,E)-17-(Гидроксиимино)-13-метил-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)-N-(5-морфолинопиридин-2-ил)пропанамид

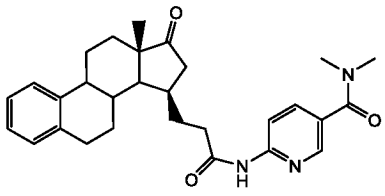


Соединение 90 получали с выходом 55% из соединения 89 тем же способом, что и для соединения 2. Продолжительность реакции составляла 5 часов при +50°C.

^{1}H ЯМР (200 МГц, DMSO-d_6): 1.03 (s, 3H), 1.23-2.46 (m, 15H), 2.56-2.75 (m, 1H), 2.80-2.95 (m, 2H), 3.02-3.14 (m, 4H), 3.65-3.84 (m, 4H), 6.99-7.18 (m, 3H), 7.26 (br d, 1H), 7.40 (dd, 1H), 7.89-8.07 (m, 2H), 10.17 (s, 1H), 10.30 (s, 1H).

Соединение 91

N,N-Диметил-6-(3-((13S,15R)-13-метил-17-оксо-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)пропанамидо)никотинамид

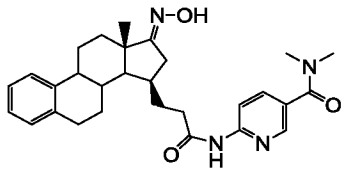


Соединение 91 синтезировали с выходом 12% из кислоты **SM-XXVI** тем же способом, что и для соединения 1, в DCM, используя триэтиламин в качестве основания. Продолжительность реакции составляла 6 часов.

^{1}H ЯМР (200 МГц, $CDCl_3$) 1.08 (s, 3H), 1.13-2.67 (m, 16H), 2.91-3.01 (m, 2H), 3.08 (br s, 6H), 7.06-7.22 (m, 3H), 7.23-7.39 (m, 1H), 7.81 (dd, 1H), 8.15 (br s, 1H), 8.25 (d, 1H), 8.39 (d, 1H).

Соединение 92

6-(3-((13S,15R,E)-17-(Гидроксиимино)-13-метил-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)пропанамидо)-N,N-диметилникотинамид

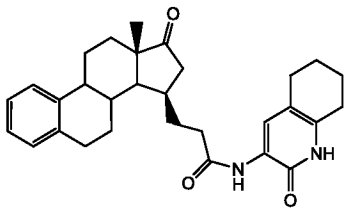


Соединение 92 получали с количественным выходом из соединения 91 тем же способом, что и для соединения 2. Продолжительность реакции составляла 1,5 часа при 50°C.

^{1}H ЯМР (200 МГц, $CDCl_3$) 1.15 (s, 3H), 1.21-2.73 (m, 15H), 2.82-3.03 (m, 3H), 3.09 (br s, 6H), 7.05-7.23 (m, 3H), 7.25-7.37 (m, 1H), 7.82 (dd, 1H), 8.28 (d, 1H), 8.40 (d, 1H), 8.61 (br s, 1H).

Соединение 93

3-((13S,15R)-13-Метил-17-оксо-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)-N-(2-оксо-1,2,5,6,7,8-гексагидрохинолин-3-ил)пропанамид

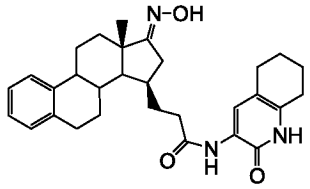


Соединение 93 синтезировали с выходом 22% из кислоты **SM-XXVI** тем же способом, что и для соединения 3. Продолжительность реакции составляла 2,5 часа.

^{1}H ЯМР (200 МГц, DMSO-d_6): 0.97 (s, 3H), 1.10-2.48 (m, 24H), 2.76-2.95 (m, 2H), 7.02-7.19 (m, 3H), 7.26 (m, 1H), 8.01 (s, 1H), 9.15 (s, 1H), 11.68 (br s, 1H).

Соединение 94

3-((13S,15R,E)-17-(Гидроксиимино)-13-метил-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)-N-(2-оксо-1,2,5,6,7,8-гексагидрохинолин-3-ил)пропанамид

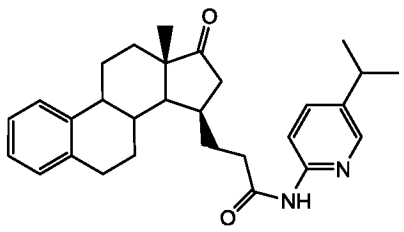


Соединение 94 получали с выходом 74% из соединения 93 тем же способом, что и для соединения 2. Продолжительность реакции составляла 2 часа при 50°C.

^{1}H ЯМР (200 МГц, $CDCl_3$) 1.13 (s, 3H), 1.35-2.64 (m, 23H), 2.78-3.08 (m, 3H), 6.90 (br s, 1H), 7.06-7.21 (m, 3H), 7.28-7.41 (m, 1H), 8.19 (br s, 1H) 8.23 (s, 1H), 9.61 (br s, 1H).

Соединение 95

N-(5-Изопропилпиридин-2-ил)-3-((13S,15R)-13-метил-17-оксо-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6*H*-циклопента[*a*]фенантрен-15-ил)пропанамид

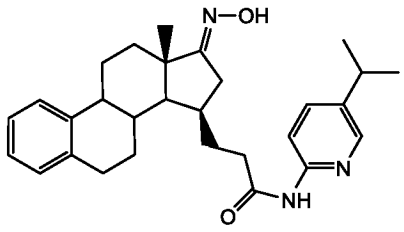


Соединение 95 синтезировали с выходом 37% из кислоты **SM-XXVI** тем же способом, что и для соединения 9, перемешивая при комнатной температуре в течение ночи.

^{1}H-ЯМР (200 МГц, $CDCl_3$): 1.07 (s, 3H), 1.24 и 1.28 (2 x s, 6H), 1.45-2.58 (m, 16H), 2.95 (m, 3H), 7.13-7.18 (m, 3H), 7.29-7.31 (m, 1H), 7.58 (dd, 1H), 8.07 (d, 1H), 8.14 (br s, 2H).

Соединение 96

3-((13S,15R,*E*)-17-(Гидроксиимино)-13-метил-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6*H*-циклопента[*a*]фенантрен-15-ил)-*N*-(5-изопропилпиридин-2-ил)пропанамид

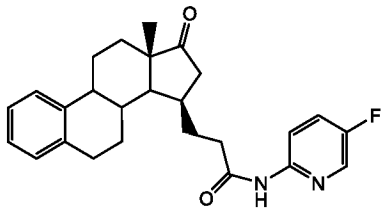


Соединение 96 получали с выходом 80% из соединения 95 тем же способом, что и для соединения 2, проводя кипячение с обратным холодильником в течение двух часов.

^{1}H-ЯМР (200 МГц, $CDCl_3$): 1.16 (s, 3H), 1.24 и 1.27 (2 x s, 6H), 1.48-2.53 (m, 16H), 2.94 (m, 3H), 7.11 (m, 3H), 7.26 (m, 1H), 7.60 (d, 1H), 8.16 (m, 2H), 8.89 (br s, 1H). 9.69 (br s, 1H). MS m/z (TOF ES^+): 460 (M+1).

Соединение 97

N-(5-Фторпиридин-2-ил)-3-((13S,15R)-13-метил-17-оксо-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)пропанамид

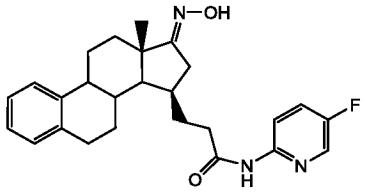


Соединение 97 синтезировали с выходом 14% из кислоты **SM-XXVI** тем же способом, что и для соединения 1, в DCM, используя 2-амино-5-фторпиридин в качестве амина. Продолжительность реакции составляла 4,5 часа.

^{1}H ЯМР (200 МГц, $CDCl_3$): 1.07 (s, 3H), 1.20-2.77 (m, 16H), 2.80-3.15 (m, 2H), 7.06-7.23 (m, 3H), 7.25-7.37 (m, 1H), 7.38-7.52 (m, 1H), 7.90 (br s, 1H), 8.13 (d, 1H), 8.23 (dd, 1H).

Соединение 98

N-(5-Фторпиридин-2-ил)-3-((13S,15R,E)-17-(гидроксиимино)-13-метил-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)пропанамид

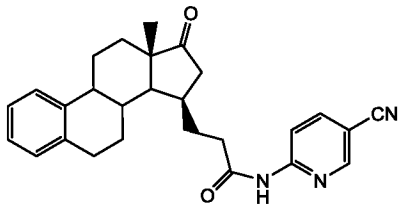


Соединение 98 получали с выходом 75% из соединения 97 тем же способом, что и для соединения 2, перемешивая при 50°C в течение 3 часов.

^{1}H-ЯМР (200 МГц, DMSO-d_6): 1.03 (s, 3H), 1.14-2.75 (m, 16H), 2.80-3.00 (m, 2H), 6.96-7.20 (m, 3H), 7.21-7.30 (m, 1H), 7.72 (td, 1H), 8.15 (dd, 1H), 8.31 (d, 1H), 10.18 (s, 1H), 10.63 (s, 1H).

Соединение 99

N-(5-Цианопиридин-2-ил)-3-((13S,15R)-13-метил-17-оксо-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)пропанамид

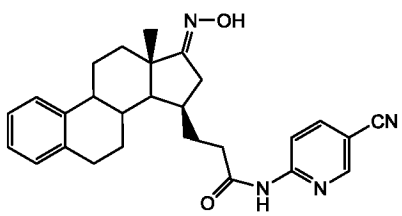


Соединение 99 синтезировали с выходом 39% из кислоты **SM-XXVI** тем же способом, что и для соединения 1, в DCM, используя 2-амино-5-цианопиридин в качестве амина. Продолжительность реакции составляла 5 часов.

^{1}H ЯМР (200 МГц, $CDCl_3$): 1.08 (s, 3H), 1.20-2.70 (m, 16H), 2.80-3.15 (m, 2H), 7.06-7.23 (m, 3H), 7.25-7.37 (m, 1H), 7.95 (dd, 1H), 8.07 (br s, 1H), 8.36 (d, 1H), 8.56 (d, 1H).

Соединение 100

N-(5-Цианопиридин-2-ил)-3-((13S,15R,E)-17-(гидроксиимино)-13-метил-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)пропанамид

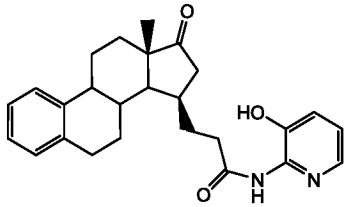


Соединение 100 получали с выходом 33% из соединения 99 тем же способом, что и для соединения 2, перемешивая при 50°C в течение 3 часов.

^{1}H ЯМР (200 МГц, $CDCl_3$): 1.14 (s, 3H), 1.35-2.70 (m, 15H), 2.80-3.15 (m, 3H), 7.06-7.23 (m, 3H), 7.25-7.37 (m, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.95 (dd, 1H), 8.28 (br s, 1H), 8.37 (d, 1H), 8.56 (d, 1H).

Соединение 101

N-(3-Гидроксипиридин-2-ил)-3-((13S,15R)-13-метил-17-оксо-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)пропанамид

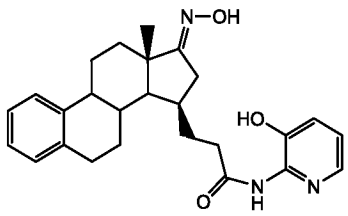


Соединение 101 получали с выходом 6% из кислоты **SM-XXVI** тем же способом, что и для соединения 9, используя 2-амино-3-гидроксипиридин в качестве амина. Продолжительность реакции составляла 5 часов.

^{1}H ЯМР (200 МГц, $CDCl_3$ + MeOH-d_4): 1.08 (s, 3H), 1.20-2.72 (m, 16H), 2.80-3.15 (m, 2H), 7.06-7.23 (m, 4H), 7.25-7.38 (m, 2H), 7.84 (dd, 1H).

Соединение 102

3-((13S,15R,E)-17-(Гидроксиимино)-13-метил-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)-N-(3-гидроксипиридин-2-ил)пропанамид

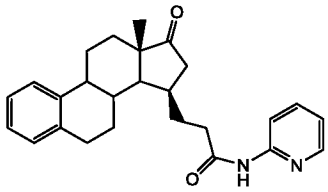


Соединение 102 получали с выходом 34% из соединения 101 тем же способом, что и для соединения 2, путем перемешивания при 50°C в течение 3 часов.

^{1}H ЯМР (200 МГц, $CDCl_3$): 1.13 (s, 3H), 1.20-2.72 (m, 15H), 2.80-3.15 (m, 3H), 7.06-7.23 (m, 4H), 7.25-7.36 (m, 1H), 7.39 (dd, 1H), 7.88 (dd, 1H), 9.29 (br s, 1H), 10.31 (br s, 1H).

Соединение 103

3-((13S,15R)-13-Метил-17-оксо-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)-N-(пиридин-2-ил)пропанамид

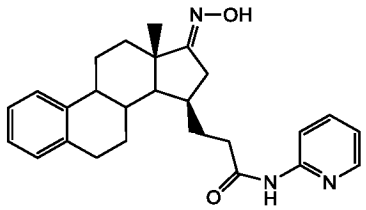


Соединение 103 получали с выходом 16% из кислоты **SM-XXVI** тем же способом, что и для соединения 3, используя 2-аминопиридин в качестве амина. Продолжительность реакции составляла 6,5 часа.

^{1}H-ЯМР (200 МГц, DMSO-d_6): 0.99 (s, 3H), 1.14-2.45 (m, 16H), 2.80-3.00 (m, 2H), 7.00-7.15 (m, 4H), 7.21-7.30 (m, 1H), 7.70-7.82 (m, 1H), 8.10 (d, 1H), 8.28-8.33 (m, 1H), 10.50 (s, 1H).

Соединение 104

3-((13S,15R,E)-17-(Гидроксиимино)-13-метил-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)-N-(пиридин-2-ил)пропанамид

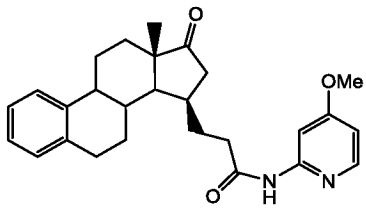


Соединение 104 получали с выходом 58% из соединения 103 тем же способом, что и для соединения 2, перемешивая при 50°C в течение 1 часа.

^{1}H ЯМР (200 МГц, $CDCl_3$ + MeOH-d_4): 1.15 (s, 3H), 1.20-2.70 (m, 15H), 2.80-3.10 (m, 3H), 7.00-7.17 (m, 4H), 7.21-7.35 (m, 1H), 7.68-7.82 (m, 1H), 8.20-8.33 (m, 2H), 8.72 (br s, 1H), 9.16 (br s, 1H).

Соединение 105

N-(4-Метоксипиридин-2-ил)-3-((13S,15R)-13-метил-17-оксо-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)пропанамид

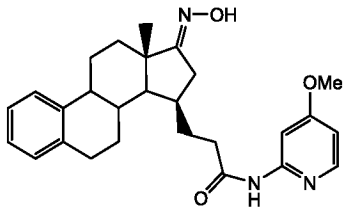


Соединение 105 получали с выходом 17% из кислоты **SM-XXVI** тем же способом, что и для соединения 9, используя 2-амино-4-метоксипиридин в качестве амина. Реакционную смесь перемешивали в течение ночи.

^{1}H ЯМР (200 МГц, $CDCl_3$): 1.07 (s, 3 H), 1.20 - 2.60 (m, 16 H), 2.80 - 3.15 (m, 2 H), 3.88 (s, 3H), 6.60 (dd, 1H), 7.06-7.23 (m, 3H), 7.25-7.37 (m, 1H), 7.83 (d, 1H), 8.05 (d, 1H), 8.09 (br s, 1H).

Соединение 106

3-((13S,15R,E)-17-(Гидроксиимино)-13-метил-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)-N-(4-метоксипиридин-2-ил)пропанамид

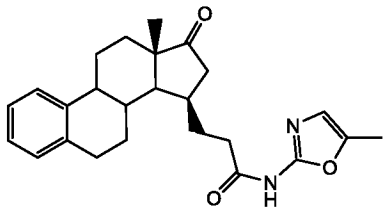


Соединение 106 получали с выходом 90% из соединения 105 модифицированным способом, применяемым для соединения 2, используя метанол в качестве сорастворителя и перемешивая при КТ в течение 3 часов.

^{1}H ЯМР (200 МГц, $CDCl_3$): 1.15 (s, 3H), 1.20-2.65 (m, 15H), 2.80-3.15 (m, 3H), 3.88 (s, 3H), 6.60 (dd, 1H), 7.06-7.23 (m, 3H), 7.25-7.37 (m, 1H), 7.86 (d, 1H), 8.05 (d, 1H), 8.60 (br s, 1H), 8.78 (br s, 1H).

Соединение 107

3-((13S,15R)-13-Метил-17-оксо-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)-N-(5-метилоксазол-2-ил)пропанамид

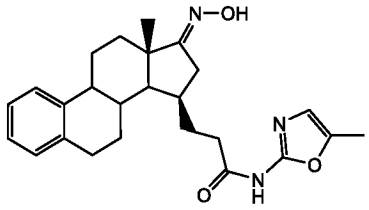


Соединение 107 получали с выходом 26% из кислоты **SM-XXVI** тем же способом, что и для соединения 3, используя 2-амино-5-метилоксазол в качестве амина. Продолжительность реакции составляла 2,5 часа.

^{1}H-ЯМР (200 МГц, DMSO-d_6): 0.98 (s, 3H), 1.14-2.45 (m, 19H), 2.80-2.98 (m, 2H), 6.69 (s, 1H), 7.05-7.20 (m, 3H), 7.20-7.30 (m, 1H), 10.96 (br s, 1H).

Соединение 108

3-((13S,15R,E)-17-(Гидроксиимино)-13-метил-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)-N-(5-метилоксазол-2-ил)пропанамид

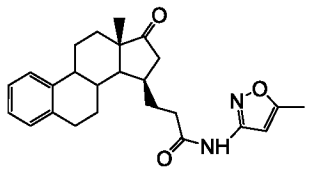


Соединение 108 получали с количественным выходом из соединения 107 тем же способом, что и для соединения 2, путем перемешивания при 50°C в течение 1,5 часа.

^{1}H-ЯМР (200 МГц, DMSO-d_6): 1.03 (s, 3H), 1.20-2.75 (m, 19H), 2.80-2.95 (m, 2H), 6.69 (s, 1H), 7.05-7.20 (m, 3H), 7.20-7.30 (m, 1H), 10.18 (s, 1H), 10.96 (br s, 1H).

Соединение 109

3-((13S,15R,E)-13-Метил-17-оксо-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)-N-(5-метилизоксазол-3-ил)пропанамид

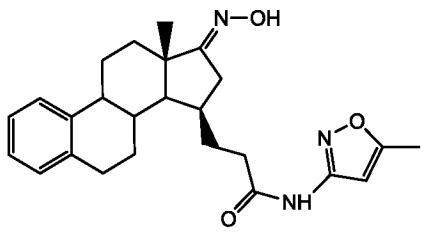


Соединение 109 получали с выходом 22% из кислоты **XXVI** тем же способом, что и для соединения 1, в присутствии триэтиламина, используя 3-амино-5-метилизоксазол в качестве амина. Продолжительность реакции составляла 5 часов.

^{1}H-ЯМР (200 МГц, $CDCl_3$): 0.97 (s, 3H), 1.29-2.44 (m, 19H), 2.86 (m, 2H), 6.63 (s, 1H), 7.09-7.25 (m, 3H), 7.28 (m, 1H), 10.88 (s, 1H). MS m/z (TOF ES$^+$): 407 (M+1), 429 (M+Na).

Соединение 110

3-((13S,15R,E)-17-(Гидроксиамино)-13-метил-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)-N-(5-метилизоксазол-3-ил)пропанамид

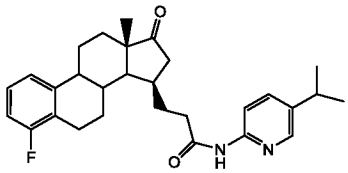


Соединение 110 получали из соединения 109 тем же способом, что и для соединения 2.

^{1}H-ЯМР (200 МГц, $CDCl_3$): 1.12 (s, 3H), 1.37-2.66 (m, 18H), 2.86-3.00 (m, 2H), 6.76 (s, 1H), 7.09-7.20 (m, 3H), 7.30-7.31 (m, 1H), 7.49 (br s, 1H), 10.18 (s, 1H), 9.49 (br s, 1H). MS m/z (TOF ES$^+$): 422 (M+1).

Соединение 111

3-((13S,15R)-4-Фтор-13-метил-17-оксо-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)-N-(5-изопропилпиридин-2-ил)пропанамид

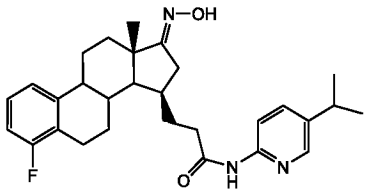


Соединение 111 синтезировали с выходом 20% после хроматографической очистки способом, применяемым при получении соединения 1, в THF, используя кислоту **SM-IX** и 2-амино-5-изопропилпиридин в качестве исходных веществ, в реакции продолжительностью 4 часа.

^{1}H-ЯМР (200 МГц, $CDCl_3$): 1.07 (s, 3H), 1.25 (s, 3H), 1.28 (s, 3H), 1.34-2.60 (m, 17H), 2.72-3.05 (m, 2H), 6.83-6.92 (m, 1H), 7.05-7.18 (m, 2H), 7.57-7.63 (m, 1H), 8.09-8.17 (m, 2H), 8.49 (br s, 1H).

Соединение 112

3-((13S,15R,E)-4-Фтор-17-(гидроксиимино)-13-метил-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)-N-(5-изопропилпиридин-2-ил)пропанамид

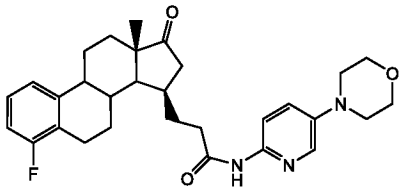


Соединение 112 получали с выходом 70% из соединения 111 тем же способом, что и для соединения примера 2, в реакции продолжительностью 1,5 часа.

^{1}H-ЯМР (200 МГц, $CDCl_3$): 1.15 (s, 3H), 1.24 (s, 3H), 1.28 (s, 3H), 1.34-2.60 (m, 16H), 2.72-3.05 (m, 3H), 6.82-6.92 (m, 1H), 7.05-7.18 (m, 2H), 7.57-7.64 (m, 1H), 8.09-8.19 (m, 2H), 8.84 (br s, 1H).

Соединение 113

3-((13S,15R)-4-Фтор-13-метил-17-оксо-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)-N-(5-морфолинопиридин-2-ил)пропанамид

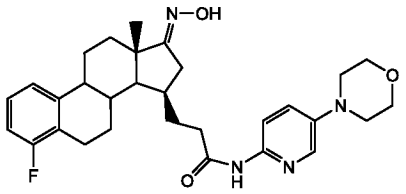


Соединение 113 синтезировали с выходом 82% после хроматографической очистки способом, применяемым при получении соединения 1, в DCM, используя кислоту **SM-IX** и 5-морфолинопиридин-2-амин в качестве исходных веществ и триэтиламин в качестве основания, в реакции продолжительностью 2 часа.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): 0.98 (s, 3H), 1.30-2.46 (m, 16H), 2.63-2.80 (m, 1H), 2.81-2.96 (m, 1H), 3.03-3.15 (m, 4H), 3.68-3.80 (m, 4H), 6.90-7.03 (m, 1H), 7.10-7.22 (m, 2H), 7.40 (dd, 1H), 7.95-8.01 (m, 2H), 10.29 (s, 1H).

Соединение 114

3-((13S,15R,E)-4-Фтор-17-(гидроксиимино)-13-метил-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)-N-(5-морфолинопиридин-2-ил)пропанамид

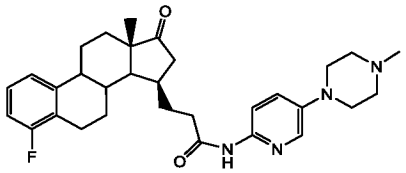


Соединение 114 получали с выходом 65% после хроматографической очистки из соединения 113 тем же способом, что и для соединения примера 2, в реакции продолжительностью 6,5 часа при 50-80°C. Для проведения реакции потребовалось 300 моль-% гидроксиламина гидрохлорида и 800 моль-% пиридина.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): 1.03 (s, 3H), 1.30-2.46 (m, 15H), 2.63-2.80 (m, 2H), 2.81-2.96 (m, 1H), 3.03-3.15 (m, 4H), 3.68-3.80 (m, 4H), 6.90-7.03 (m, 1H), 7.10-7.22 (m, 2H), 7.40 (dd, 1H), 7.95-8.01 (m, 2H), 10.18 (s, 1H), 10.30 (s, 1H).

Соединение 115

3-((13S,15R)-4-Фтор-13-метил-17-оксо-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)-N-(5-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)пропанамид

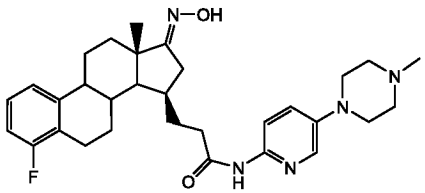


Соединение 115 синтезировали с выходом 83% после хроматографической очистки способом, применяемым при получении соединения 1, в DCM, используя кислоту **SM-IX** и 1-метил-4-(6-аминопиридин-3-ил)пиперазин в качестве исходных веществ и триэтиламин в качестве основания, в реакции продолжительностью 2 часа.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): 0.98 (s, 3H), 1.30-2.42 (m, 16H), 2.21 (s, 3H), 2.43-2.48 (m, 4H), 2.63-2.80 (m, 1H), 2.81-2.96 (m, 1H), 3.05-3.15 (m, 4H), 6.93-7.03 (m, 1H), 7.10-7.22 (m, 2H), 7.39 (dd, 1H), 7.92-8.00 (m, 2H), 10.27 (s, 1H).

Соединение 116

3-((13S,15R,E)-4-Фтор-17-(гидроксиимино)-13-метил-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)-N-(5-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)пропанамид

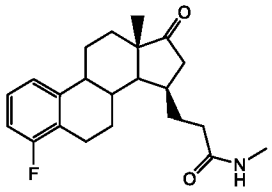


Соединение 116 получали с выходом 90% из соединения 115 тем же способом, что и для соединения примера 2, в реакции продолжительностью 2 часа.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): 1.03 (s, 3H), 1.30-2.42 (m, 15H), 2.22 (s, 3H), 2.43-2.48 (m, 4H), 2.63-2.80 (m, 2H), 2.81-2.96 (m, 1H), 3.05-3.15 (m, 4H), 6.93-7.00 (m, 1H), 7.10-7.22 (m, 2H), 7.39 (dd, 1H), 7.92-8.00 (m, 2H), 10.19 (s, 1H), 10.28 (s, 1H). MS m/z (TOF ES$^+$): 534 (M+1).

Соединение 117

3-((13S,15R)-4-Фтор-13-метил-17-оксо-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)-N-метилпропанамид

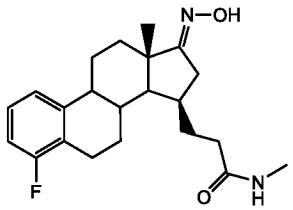


Соединение 117 синтезировали с выходом 44% после хроматографической очистки способом, применяемым при получении соединения 9, используя кислоту **SM-IX** и метиламина гидрохлорид в качестве исходных веществ, в реакции продолжительностью 2 часа.

^{1}H-ЯМР (200 МГц, DMSO-d_6): 0.96 (s, 3H), 1.28-2.42 (m, 16H), 2.55/2.58 (2 x s, 3H, изомеры), 2.63-2.96 (m, 2H), 6.93-7.03 (m, 1H), 7.10-7.25 (m, 2H), 7.70-7.80 (m, 1H).

Соединение 118

3-((13S,15R,E)-4-Фтор-17-(гидроксиимино)-13-метил-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)-N-метилпропанамид

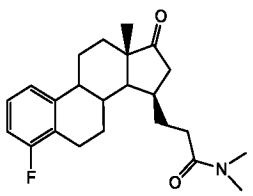


Соединение 118 получали с выходом 97% из соединения 117 тем же способом, что и для соединения примера 2, в реакции продолжительностью 1,5 часа.

^{1}H-ЯМР (200 МГц, DMSO-d_6): 1.01 (s, 3H), 1.28-2.45 (m, 15H), 2.55/2.57 (2 x s, 3H, изомеры), 2.62-2.96 (m, 3H), 6.90-7.03 (m, 1H), 7.10-7.25 (m, 2H), 7.70-7.82 (m, 1H), 10.18 (s, 1H).

Соединение 119

3-((13S,15R)-4-Фтор-13-метил-17-оксо-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)-N,N-диметилпропанамид

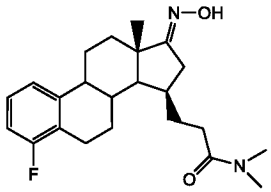


Соединение 119 синтезировали с выходом 85% способом, применяемым при получении соединения 9, используя кислоту **SM-IX** и диметиламина гидрохлорид в качестве исходных веществ, в реакции продолжительностью 2 часа.

^{1}H-ЯМР (200 МГц, DMSO-d_6): 0.97 (s, 3H), 1.28-2.40 (m, 16H), 2.62-2.94 (m, 2H), 2.82 (s, 3H), 2.97 (s, 3H), 6.90-7.03 (m, 1H), 7.10-7.25 (m, 2H).

Соединение 120

3-((13S,15R,E)-4-Фтор-17-(гидроксиимино)-13-метил-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)-N,N-диметилпропанамид

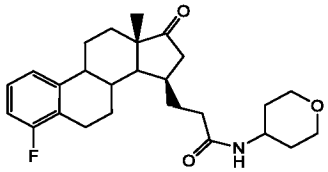


Соединение 120 получали с выходом 32% из соединения 119 тем же способом, что и для соединения примера 2, в реакции продолжительностью 1 час.

^{1}H-ЯМР (200 МГц, $CDCl_3$): 1.13 (s, 3H), 1.24-2.60 (m, 15H), 2.62-3.00 (m, 3H), 2.97 (s, 3H), 3.03 (s, 3H), 6.80-6.92 (m, 1H), 7.04-7.18 (m, 2H), 8.34 (br s, 1H).

Соединение 121

3-((13S,15R)-4-Фтор-13-метил-17-оксо-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)-N-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)пропанамид

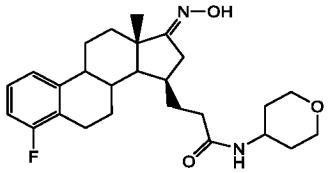


Соединение 121 синтезировали с выходом 56% после хроматографической очистки способом, применяемым при получении соединения 9, используя кислоту **SM-IX** и 4-аминотетрагидропиран в качестве исходных веществ, в реакции продолжительностью 5 часов.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): 0.96 (s, 3H), 1.30-2.41 (m, 20H), 2.67-2.76 (m, 1H), 2.85-2.90 (m, 1H), 3.29-3.30 (m, 2H), 3.70-3.77 (m, 1H), 3.80-3.83 (m, 2H), 6.94-7.00 (m, 1H), 7.10-7.22 (m, 2H), 7.84 (d, 1H).

Соединение 122

3-((13S,15R,E)-4-Фтор-17-(гидроксиимино)-13-метил-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)-N-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)пропанамид

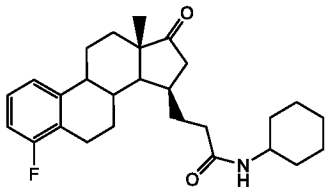


Соединение 122 получали с количественным выходом из соединения 121 тем же способом, что и для соединения примера 2, в реакции продолжительностью 1,5 часа.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): 1.01 (s, 3H), 1.28-2.40 (m, 19H), 2.60-2.76 (m, 2H), 2.82-2.90 (m, 1H), 3.29-3.30 (m, 2H), 3.70-3.77 (m, 1H), 3.80-3.83 (m, 2H), 6.94-7.00 (m, 1H), 7.10-7.20 (m, 2H), 7.86 (d, 1H), 10.18 (s, 1H).

Соединение 123

N-Циклогексил-3-((13S,15R)-4-фтор-13-метил-17-оксо-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)пропанамид

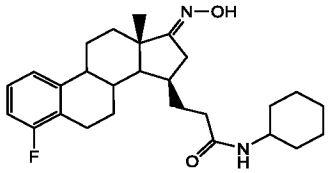


Соединение 123 синтезировали с выходом 64% после хроматографической очистки способом, применяемым при получении соединения 9, используя кислоту **SM-IX** и циклогексиламин в качестве исходных веществ, в реакции продолжительностью 2 часа.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): 0.95 (s, 3H), 1.10-2.41 (m, 26H), 2.67-2.76 (m, 1H), 2.84-2.91 (m, 1H), 3.50-3.53 (m, 1H), 6.94-7.00 (m, 1H), 7.10-7.22 (m, 2H), 7.71 (br d, 1H).

Соединение 124

N-Циклогексил-3-((13S,15R,E)-4-фтор-17-(гидроксиимино)-13-метил-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)пропанамид

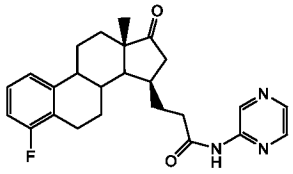


Соединение 124 получали с выходом 73% после хроматографической очистки из соединения 123 тем же способом, что и для соединения примера 2, в реакции продолжительностью 1 час.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): 1.00 (s, 3H), 1.10-2.40 (m, 25H), 2.59-2.76 (m, 2H), 2.82-2.90 (m, 1H), 3.45-3.55 (m, 1H), 6.94-7.00 (m, 1H), 7.10-7.20 (m, 2H), 7.72 (br d, 1H), 10.17 (s, 1H).

Соединение 125

3-((13S,15R)-4-Фтор-13-метил-17-оксо-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)-N-(пиразин-2-ил)пропанамид

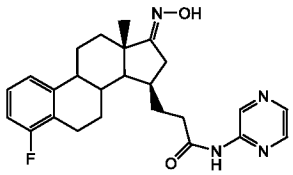


Соединение 125 синтезировали с выходом 53% после хроматографической очистки способом, применяемым при получении соединения 1, в DCM, используя кислоту **SM-IX** и аминопиразин в качестве исходных веществ, в реакции продолжительностью 5 часов.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): 0.99 (s, 3H), 1.30-2.60 (m, 16H), 2.69-2.78 (m, 1H), 2.84-2.92 (m, 1H), 6.94-7.00 (m, 1H), 7.12-7.20 (m, 2H), 8.33-8.40 (m, 2H), 9.35 (s, 1H), 10.81 (s, 1H).

Соединение 126

3-((13S,15R,E)-4-Фтор-17-(гидроксиимино)-13-метил-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)-N-(пиразин-2-ил)пропанамид

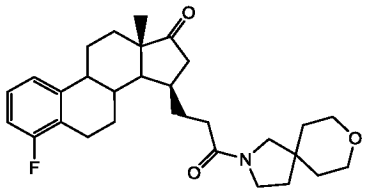


Соединение 126 получали с выходом 48% из соединения 125 тем же способом, что и для соединения примера 2, в реакции продолжительностью 2,5 часа.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): 1.15 (s, 3H), 1.34-2.65 (m, 15H), 2.72-2.87 (m, 1H), 2.90-3.00 (m, 2H), 6.82-6.90 (m, 1H), 7.05-7.15 (m, 2H), 8.15 (s, 1H), 8.10-8.20 (br s, 1H), 8.24-8.26 (m, 1H), 8.36-8.38 (m, 1H), 9.56 (s, 1H).

Соединение 127

(13S,15R)-4-Фтор-13-метил-15-(3-оксо-3-(8-окса-2-азаспиро[4.5]декан-2-ил)пропил)-6,7,8,9,11,12,13,14,15,16-декагидро-17H-циклопента[a]фенантрен-17-он

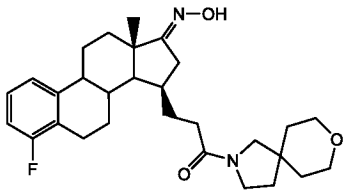


Соединение 127 синтезировали с выходом 93% способом, применяемым при получении соединения 9, используя кислоту **SM-IX** и 8-окса-2-аза-спиро(4,5)декана гидрохлорид в качестве исходных веществ, в реакции продолжительностью 4 часа.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): 0.97 (s, 3H), 1.30-2.45 (m, 22H), 2.65-2.76 (m, 1H), 2.84-2.91 (m, 1H), 3.19-3.22 (m, 1H), 3.29-3.42 (m, 2H), 3.46-3.65 (m, 5H), 6.94-7.00 (m, 1H), 7.10-7.22 (m, 2H).

Соединение 128

3-((13S,15R,E)-4-Фтор-17-(гидроксиимино)-13-метил-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)-1-(8-окса-2-азаспиро[4.5]декан-2-ил)пропан-1-он

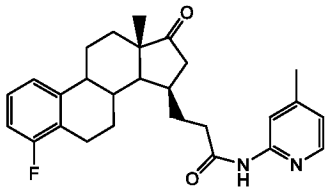


Соединение 128 получали с выходом 90% из соединения 127 тем же способом, что и для соединения примера 2, в реакции продолжительностью 2 часа.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): 1.02 (s, 3H), 1.30-2.45 (m, 21H), 2.60-2.75 (m, 2H), 2.82-2.91 (m, 1H), 3.19-3.22 (m, 1H), 3.29-3.42 (m, 2H), 3.46-3.65 (m, 5H), 6.94-7.00 (m, 1H), 7.10-7.22 (m, 2H), 10.17 (s, 1H).

Соединение 129

3-((13S,15R)-4-Фтор-13-метил-17-оксо-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)-N-(4-метилпиридин-2-ил)пропанамид

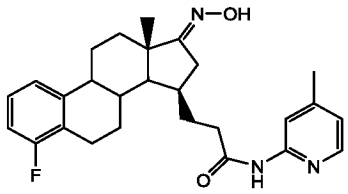


Соединение 129 синтезировали с выходом 37% после хроматографической очистки способом, применяемым при получении соединения 3, в THF, используя 200 моль-% EDCI и HOBT и кислоту **SM-IX** и 2-амино-4-метилпиридин в качестве исходных веществ, в реакции продолжительностью 4,5 часа.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): 0.98 (s, 3H), 1.30-2.48 (m, 16H), 2.30 (s, 3H), 2.65-2.78 (m, 1H), 2.80-2.92 (m, 1H), 6.90-6.93 (m, 1H), 6.94-7.00 (m, 1H), 7.10-7.21 (m, 2H), 7.95 (s, 1H), 8.13-8.17 (m, 1H), 10.42 (s, 1H).

Соединение 130

3-((13S,15R,E)-4-Фтор-17-(гидроксиимино)-13-метил-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)-N-(4-метилпиридин-2-ил)пропанамид

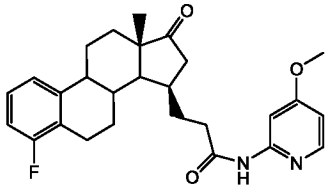


Соединение 130 получали с выходом 81% из соединения 129 тем же способом, что и для соединения примера 2, в реакции продолжительностью 2 часа.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): 1.03 (s, 3H), 1.30-2.48 (m, 15H), 2.30 (s, 3H), 2.62-2.78 (m, 2H), 2.80-2.92 (m, 1H), 6.90-6.93 (m, 1H), 6.94-7.00 (m, 1H), 7.10-7.21 (m, 2H), 7.95 (s, 1H), 8.13-8.17 (m, 1H), 10.19 (s, 1H), 10.43 (s, 1H).

Соединение 131

3-((13S,15R)-4-Фтор-13-метил-17-оксо-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)-N-(4-метоксипиридин-2-ил)пропанамид

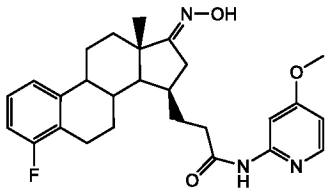


Соединение 131 синтезировали с выходом 47% после хроматографической очистки способом, применяемым при получении соединения 3, в THF, используя кислоту **SM-IX** и 2-амино-4-метоксипиридин в качестве исходных веществ, в течение 10 часов и в течение ночи при комнатной температуре. Для проведения реакции потребовалось 250 моль-% амина, EDCI и HOBT.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): 0.98 (s, 3H), 1.30-2.48 (m, 16H), 2.65-2.78 (m, 1H), 2.80-2.92 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 6.68-6.72 (m, 1H), 6.94-7.00 (m, 1H), 7.10-7.21 (m, 2H), 7.73 (s, 1H), 8.10-8.13 (m, 1H), 10.47 (s, 1H).

Соединение 132

3-((13S,15R,E)-4-Фтор-17-(гидроксиимино)-13-метил-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)-N-(4-метоксипиридин-2-ил)пропанамид

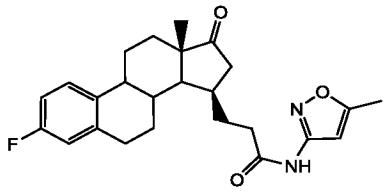


Соединение 132 получали с выходом 60% из соединения 131 тем же способом, что и для соединения примера 2, в реакции продолжительностью 1 час.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): 1.03 (s, 3H), 1.30-2.48 (m, 15H), 2.59-2.78 (m, 2H), 2.80-2.92 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 6.68-6.72 (m, 1H), 6.94-7.00 (m, 1H), 7.10-7.21 (m, 2H), 7.74 (s, 1H), 8.10-8.13 (m, 1H), 10.19 (s, 1H), 10.49 (s, 1H).

Соединение 133

3-((13S,15R)-3-Фтор-13-метил-17-оксо-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)-N-(5-метилизоксазол-3-ил)пропанамид

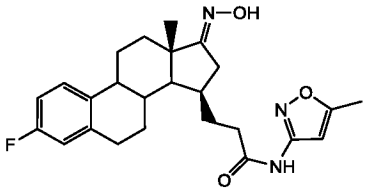


Соединение 133 синтезировали с количественным выходом способом, применяемым при получении соединения 1, в DCM, используя кислоту **SM-XV** и 3-амино-5-метилизоксазол в качестве исходных веществ, в реакции продолжительностью 4,5 часа.

^{1}H-ЯМР (200 МГц, DMSO-d_6): 0.97 (s, 3H), 1.25-2.45 (m, 16H), 2.36 (s, 3H), 2.80-2.95 (m, 2H), 6.63 (s, 1H), 6.83-7.00 (m, 2H), 7.24-7.35 (m, 1H), 10.88 (br s, 1H).

Соединение 134

3-((13S,15R,E)-3-Фтор-17-(гидроксиимино)-13-метил-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)-N-(5-метилизоксазол-3-ил)пропанамид

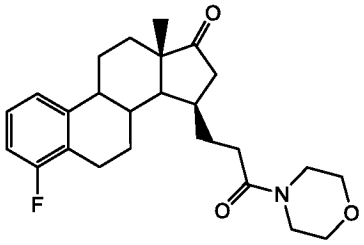


Соединение 134 получали с выходом 78% из соединения 133 тем же способом, что и для соединения примера 2, в реакции продолжительностью два часа.

^{1}H-ЯМР (200 МГц, DMSO-d_6): 1.02 (s, 3H), 1.25-2.45 (m, 15H), 2.37 (s, 3H), 2.58-2.74 (m, 1H), 2.80-2.95 (m, 2H), 6.64 (s, 1H), 6.87-7.00 (m, 2H), 7.24-7.35 (m, 1H), 10.18 (s, 1H), 10.89 (br s, 1H).

Соединение 135

(13S,15R)-4-Фтор-13-метил-15-(3-морфолино-3-оксопропил)-6,7,8,9,11,12,13,14,15,16-декагидро-17H-циклопента[a]фенантрен-17-он

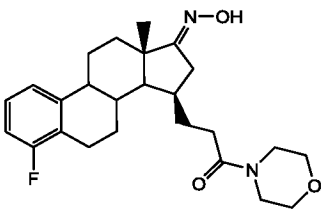


Соединение 135 синтезировали с выходом 83% методом, применяемым для получения соединения 3, в DMF, используя кислоту **SM-IX** и морфолин в качестве исходных веществ, в реакции продолжительностью два часа.

^{1}H-ЯМР (200 МГц, DMSO-d_6): 0.97 (s, 3H), 1.35-2.37 (m, 15H), 2.76-2.92 (m, 3H), 3.45 (br s, 4H), 3.55 (br s 4H), 6.93-7.02 (m, 1H), 7.16-7.23 (m, 2H).

Соединение 136

3-((13S,15R,E)-4-Фтор-17-(гидроксиимино)-13-метил-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)-1-морфолинопропан-1-он

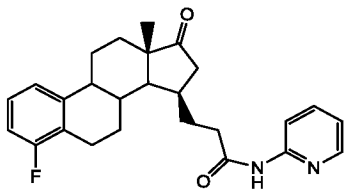


Соединение 136 получали с выходом 79% из соединения 135 тем же способом, что и для соединения 2, в реакции продолжительностью 1 час.

^{1}H-ЯМР (200 МГц, $CDCl_3$): 1.13 (s, 3H), 1.35-3.03 (m, 18H), 3.46-3.51 (m, 2H), 3.66-3.72 (m, 6H), 6.82-6.90 (m, 1H), 7.05-7.19 (m, 2H), 8.23 (br s, 1H).

Соединение 137

3-((13S,15R)-4-Фтор-13-метил-17-оксо-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)-N-(пиридин-2-ил)пропанамид

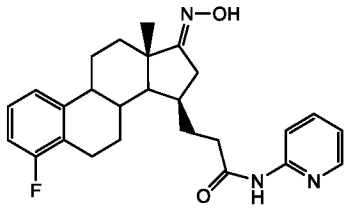


Соединение 137 синтезировали с выходом 51% методом, применяемым для получения соединения 3, в DMF, используя кислоту **SM-IX** и 2-аминопиридин в качестве исходных веществ, в реакции, продолжающейся в течение ночи.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): 0.98 (s, 3H), 1.34-1.47 (m, 3H), 1.59-1.68 (m, 4H), 1.78-1.90 (m, 1H), 2.17-2.46 (m, 8H), 2.68-2.82 (m, 2H), 6.95-6.99 (m, 1H), 7.07-7.13 (m, 1H), 7.14-7.20 (m, 2H), 7.76 (dd, 1H), 8.10 (d, 1H), 8.30 (dd, 1H), 10.50 (s, 1H).

Соединение 138

3-((13S,15R,E)-4-Фтор-17-(гидроксиимино)-13-метил-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)-N-(пиридин-2-ил)пропанамид

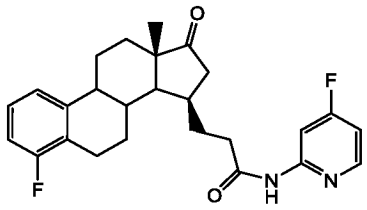


Соединение 138 получали с выходом 89% из соединения 137 тем же способом, что и для соединения 2, в реакции продолжительностью 1 час.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): 1.03 (s, 3H), 1.36-1.77 (m, 8H), 2.08-2.45 (m, 7H), 2.63-2.76 (m, 2H), 2.82-2.89 (m, 1H), 6.94-6.98 (m, 1H), 7.07 (m, 1H), 7.14-7.19 (m, 2H), 7.74 (dd, 1H), 8.10 (d, 1H), 8.30 (d, 1H), 10.19 (s, 1H), 10.52 (s, 1H).

Соединение 139

3-((13S,15R)-4-Фтор-13-метил-17-оксо-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)-N-(4-фторпиридин-2-ил)пропанамид

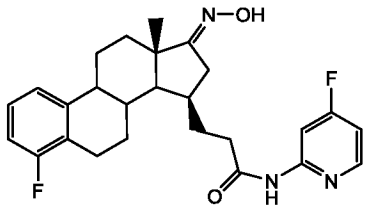


Соединение 139 синтезировали с выходом 83% способом, применяемым при получении соединения 1, в THF, используя кислоту **SM-IX** и 2-амино-4-фторпиридин в качестве исходных веществ, в реакции, продолжающейся в течение ночи.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): 0.98 (s, 3H), 1.36-1.46 (m, 3H), 1.58-1.74 (m, 4H), 1.89-1.94 (m, 1H), 2.16- 2.43 (m, 7H), 2.68-2.91 (m, 3H), 6.95-7.04 (m, 2H), 7.05-7.20 (m, 2H), 7.93 (dd, 1H), 8.34 (dd, 1H), 10.83 (s, 1H).

Соединение 140

3-((13S,15R,E)-4-Фтор-17-(гидроксиимино)-13-метил-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)-N-(4-фторпиридин-2-ил)пропанамид

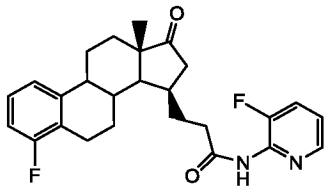


Соединение 140 получали с выходом 77% из соединения 139 тем же способом, что и для соединения 2, в реакции продолжительностью два часа.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): 1.03 (s, 3H), 1.35-1.71 (m, 6H), 1.81-1.91 (m, 2H), 2.08-2.14 (m, 2H), 2.30-2.47 (m, 5H), 2.65-2.90 (m, 3H), 6.94-7.04 (m, 2H), 7.10-7.19 (m, 2H), 7.93 (dd, 1H), 8.35 (dd, 1H), 10.19 (s, 1H), 10.84 (s, 1H).

Соединение 141

3-((13S,15R)-4-Фтор-13-метил-17-оксо-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)-N-(3-фторпиридин-2-ил)пропанамид

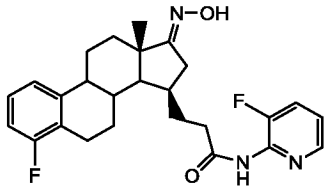


Соединение 141 синтезировали с выходом 96% способом, применяемым при получении соединения 1, в THF, используя кислоту **SM-IX** и 2-амино-3-фторпиридин в качестве исходных веществ, в реакции, продолжающейся в течение ночи.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): 0.98 (s, 3H), 1.34-1.98 (m, 8H), 2.18-2.47 (m, 8H), 2.68-2.77 (m, 1H), 2.84-2.90 (m, 1H), 6.97 (m, 1H), 7.10-7.20 (m, 2H), 7.34 (m, 1H), 7.77 (dd, 1H), 8.24 (d, 1H), 10.28 (s, 1H).

Соединение 142

3-((13S,15R,E)-4-Фтор-17-(гидроксиимино)-13-метил-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)-N-(3-фторпиридин-2-ил)пропанамид

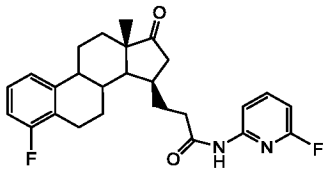


Соединение 142 получали с выходом 69% из соединения 141 тем же способом, что и для соединения 2, в реакции продолжительностью 1 час.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): 1.04 (s, 3H), 1.33-1.70 (m, 6H), 1.88-2.46 (m, 9H), 2.66-2.90 (m, 3H), 6.94-6.98 (m, 1H), 7.10-7.17 (m, 2H), 7.35 (m, 1H), 7.76 (dd, 1H), 8.24 (d, 1H), 10.19 (s, 1H), 10.28 (s, 1H).

Соединение 143

3-((13S,15R)-4-Фтор-13-метил-17-оксо-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)-N-(6-фторпиридин-2-ил)пропанамид

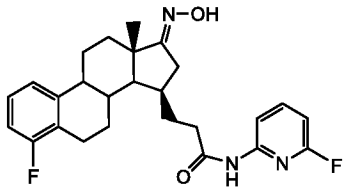


Соединение 143 синтезировали с выходом 88% способом, применяемым при получении соединения 1, в THF, используя кислоту **SM-IX** и 2-амино-6-фторпиридин в качестве исходных веществ, в реакции продолжительностью два часа.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): 0.98 (s, 3H), 1.35-1.46 (m, 3H), 1.57-1.77 (m, 4H), 1.93 (m, 1H), 2.16-2.47 (m, 8H), 2.68-2.90 (m, 2H), 6.83 (dd, 1H), 6.97 (dd, 1H), 7.12-7.20 (m, 2H), 7.95 (dd, 1H), 8.01 (d, 1H), 10.69 (s, 1H).

Соединение 144

3-((13S,15R,E)-4-Фтор-17-(гидроксиимино)-13-метил-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)-N-(6-фторпиридин-2-ил)пропанамид

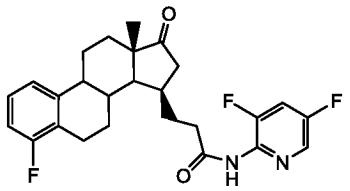


Соединение 144 получали с выходом 79% из соединения 143 тем же способом, что и для соединения 2, в реакции продолжительностью 1 час.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): 1.03 (s, 3H), 1.30-1.68 (m, 6H), 1.84-1.91 (m, 2H), 2.09-2.16 (m, 2H), 2.31-2.47 (m, 5H), 2.65-2.88 (m, 3H), 6.83 (dd, 1H), 6.96 (m, 1H), 7.12-7.19 (m, 2H), 7.94 (dd, 1H), 8.02 (dd, 1H), 10.19 (s, 1H), 10.71 (s, 1H).

Соединение 145

N-(3,5-Дифторпиридин-2-ил)-3-((13S,15R)-4-фтор-13-метил-17-оксо-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)пропанамид

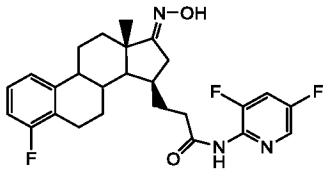


Соединение 145 синтезировали с выходом 91% способом, применяемым при получении соединения 1, в THF, используя кислоту **SM-IX** и 2-амино-3,5-дифторпиридин в качестве исходных веществ, в реакции продолжительностью два часа.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): 0.98 (s, 3H), 1.34-1.47 (m, 4H), 1.58-1.83 (m, 4H), 1.90-1.95 (m, 1H), 2.17-2.55 (m, 9H), 2.67-2.90 (m, 2H), 6.97 (dd, 1H), 8.01 (dd, 1H), 8.34 (d, 1H), 10.31 (s, 1H).

Соединение 146

N-(3,5-Дифторпиридин-2-ил)-3-((13S,15R,E)-4-фтор-17-(гидроксиимино)-13-метил-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)пропанамид

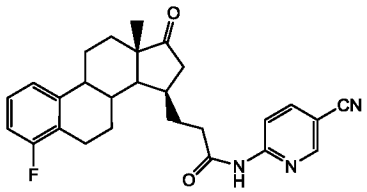


Соединение 146 получали с выходом 84% из соединения 145 тем же способом, что и для соединения 2, в реакции продолжительностью 1 час.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): 1.03 (s, 3H), 1.30-1.68 (m, 6H), 1.88-1.91 (m, 2H), 2.13-2.18 (m, 2H), 2.31-2.45 (m, 5H), 2.66-2.88 (m, 3H), 6.96 (m, 1H), 7.12-7.19 (m, 2H), 8.01 (dd, 1H), 8.34 (dd, 1H), 10.19 (s, 1H), 10.32 (s, 1H).

Соединение 147

N-(5-Цианопиридин-2-ил)-3-((13S,15R)-4-фтор-13-метил-17-оксо-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)пропанамид

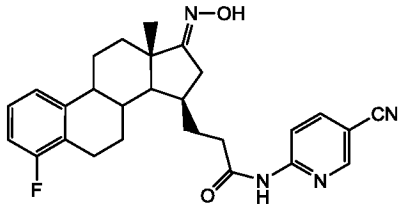


Соединение 147 синтезировали с выходом 85% способом, применяемым при получении соединения 1, в THF, используя кислоту **SM-IX** и 2-амино-5-цианопиридин в качестве исходных веществ, в реакции, продолжающейся в течение ночи.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): 0.98 (s, 3H), 1.36-1.97 (m, 8H), 2.17-2.43 (m, 7H), 2.58 (m, 1H), 2.68-2.90 (m, 2H), 6.97 (dd, 1H), 7.12-7.20 (m, 2H), 8.25 (m, 2H), 8.78 (d, 1H), 11.04 (s, 1H).

Соединение 148

N-(5-Цианопиридин-2-ил)-3-((13S,15R,E)-4-фтор-17-(гидроксиимино)-13-метил-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)пропанамид

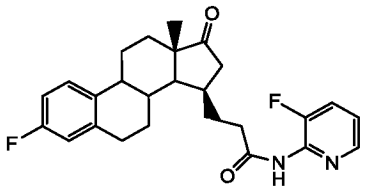


Соединение 148 получали с выходом 71% из соединения 147 тем же способом, что и для соединения 2, в реакции продолжительностью 1 час.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): 1.03 (s, 3H), 1.30-1.66 (m, 6H), 1.88-2.43 (m, 8H), 2.63-2.87 (m, 4H), 6.94-6.98 (m, 1H), 7.14-7.19 (m, 2H), 8.24 (s, 2H), 8.78 (d, 1H), 10.19 (s, 1H), 11.06 (s, 1 H).

Соединение 149

3-((13S,15R)-3-Фтор-13-метил-17-оксо-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)-N-(3-фторпиридин-2-ил)пропанамид

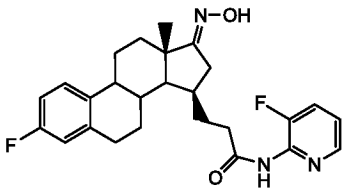


Соединение 149 синтезировали с выходом 92% способом, применяемым при получении соединения 1, в THF, используя кислоту **SM-XV** и 2-амино-3-фторпиридин в качестве исходных веществ, в реакции, продолжающейся в течение ночи.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): 0.98 (s, 3H), 1.35-1.46 (m, 3H), 1.58-1.75 (m, 4H), 1.89-1.92 (m, 1H), 2.11-2.14 (m, 1H), 2.27-2.48 (m, 7H), 2.88 (m, 2H), 6.92 (m, 2H), 7.27-7.36 (m, 2H), 7.76 (dd, 1H), 8.24 (d, 1H), 10.27 (s, 1H).

Соединение 150a

3-((13S,15R,E)-3-Фтор-17-(гидроксиимино)-13-метил-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)-N-(3-фторпиридин-2-ил)пропанамид



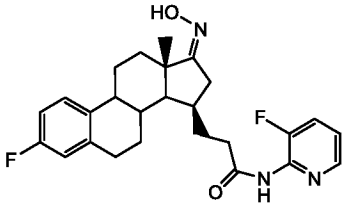
Соединение 150 получали из соединения 149 тем же способом, что и для соединения 2, в реакции продолжительностью 1 час. E- и Z-изомеры (соединения 150a и 150b, соответственно) выделяли посредством хроматографической очистки.

Соединение 150a: E-изомер, выход 58%:

^{1}H-ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): 1.14 (s, 3H), 1.43-1.75 (m 7H), 2.00-2.11 (m, 2H), 2.19 (m, 1H), 2.27-2.36 (m, 3H), 2.51 (d, 1H), 2.59 (m, 1H), 2.78 (m, 1H), 2.90-2.97 (m, 3H), 6.78- 6.84 (m, 2H), 7.14 (m, 1H), 7.21 (m, 1H), 7.48 (dd, 1H), 8.00 (br s, 1H), 8.20 (d, 1H).

Соединение 150b: Z-изомер, выход 4%:

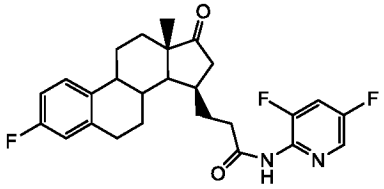
3-((13S,15R,Z)-3-фтор-17-(гидроксиимино)-13-метил-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)-N-(3-фторпиридин-2-ил)пропанамид



^{1}H-ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): 1.31 (s, 3H), 1.43-1.87 (m, 7H), 2.16 (m, 2H), 2.30-2.38 (m, 4H), 2.53 (d, 1H), 2.60-3.04 (m, 5H), 6.81-6.85 (m, 2H), 7.16-7.24 (m, 2H), 7.53 (m, 1H), 8.17 (d, 1H), 9.74 (br s, 1H).

Соединение 151

N-(3,5-Дифторпиридин-2-ил)-3-((13S,15R)-3-фтор-13-метил-17-оксо-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)пропанамид

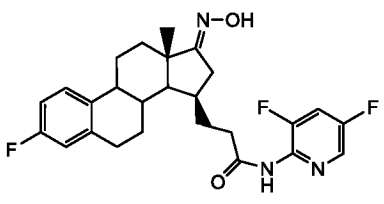


Соединение 151 синтезировали с выходом 96% способом, применяемым при получении соединения 1, в THF, используя кислоту **SM-XV** и 2-амино-3,5-дифторпиридин в качестве исходных веществ, в реакции продолжительностью 3 часа.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): 0.98 (s, 3H), 1.34-1.74 (m, 7H), 1.88-1.96 (m, 1H), 2.11-2.48 (m, 8H), 2.88 (m, 2H), 6.92 (m, 2H), 7.29 (dd, 1H), 8.01 (dd, 1H), 8.34 (d, 1H), 10.31 (s, 1H).

Соединение 152

N-(3,5-Дифторпиридин-2-ил)-3-((13S,15R,E)-3-фтор-17-(гидроксиимино)-13-метил-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)пропанамид

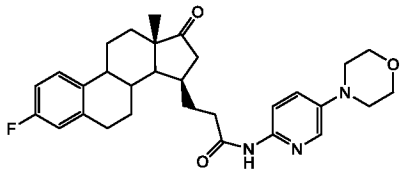


Соединение 152 получали с выходом 55% из соединения 151 тем же способом, что и для соединения 2, в реакции продолжительностью 30 минут.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): 1.03 (s, 3H), 1.35-1.65 (m, 6H), 1.85-2.44 (m, 9H), 2.66-2.73 (m, 1H), 2.86 (m, 2H), 6.89-6.94 (m, 2H), 7.29 (m, 1H), 8.00 (dd, 1H), 8.34 (d, 1H), 10.19 (s, 1H), 10.32 (s, 1H).

Соединение 153

3-((13S,15R)-3-Фтор-13-метил-17-оксо-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)-N-(5-морфолинопиридин-2-ил)пропанамид

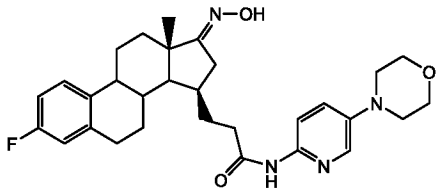


Соединение 153 синтезировали с выходом 63% после хроматографической очистки способом, применяемым при получении соединения 1, в DCM, используя кислоту **SM-XV** и 5-морфолинопиридин-2-амин в качестве исходных веществ и триэтиламин в качестве основания, в реакции продолжительностью 2 часа.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): 0.98 (s, 3H), 1.30-2.47 (m, 16H), 2.81-2.96 (m, 2H), 3.06-3.12 (m, 4H), 3.70-3.78 (m, 4H), 6.90-6.95 (m, 2H), 7.25-7.32 (t, 1H), 7.40 (dd, 1H), 7.95-8.01 (m, 2H), 10.28 (s, 1H).

Соединение 154

3-((13S,15R,E)-3-Фтор-17-(гидроксиимино)-13-метил-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)-N-(5-морфолинопиридин-2-ил)пропанамид

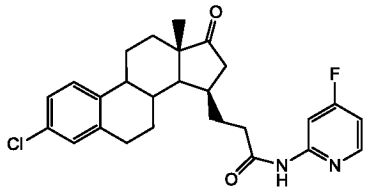


Соединение 154 получали с выходом 65% после хроматографической очистки из соединения 153 тем же способом, что и для соединения примера 2, при 50-70°C в реакции продолжительностью 4 часа.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): 1.03 (s, 3H), 1.30-2.47 (m, 15H), 2.60-2.70 (m, 1H), 2.81-2.96 (m, 2H), 3.06-3.12 (m, 4H), 3.70-3.78 (m, 4H), 6.90-6.95 (m, 2H), 7.25-7.32 (t, 1H), 7.40 (dd, 1H), 7.95-8.01 (m, 2H), 10.17 (s, 1H), 10.29 (s, 1H).

Соединение 155

3-((13S,15R)-3-Хлор-13-метил-17-оксо-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)-N-(4-фторпиридин-2-ил)пропанамид

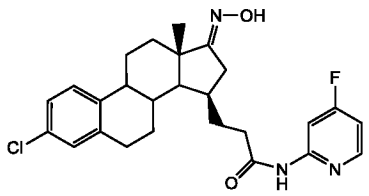


Соединение 155 синтезировали с выходом 90% способом, применяемым при получении соединения 1, в THF, используя кислоту **SM-XVII** и 2-амино-4-фторпиридин в качестве исходных веществ, в реакции продолжительностью 4 часа.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): 0.98 (s, 3H), 1.30-2.47 (m, 16H), 2.81-2.96 (m, 2H), 7.00-7.06 (m, 1H), 7.14-7.17 (m, 2H), 7.27-7.31 (m, 1H), 7.92 (dd, 1H), 8.30-8.37 (m, 1H), 10.82 (s, 1H).

Соединение 156

3-((13S,15R,E)-3-Хлор-17-(гидроксиимино)-13-метил-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)-N-(4-фторпиридин-2-ил)пропанамид

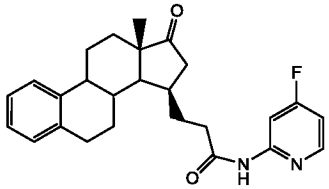


Соединение 156 получали с выходом 41% после хроматографической очистки из соединения 155 тем же способом, что и для соединения примера 2, в реакции продолжительностью 2 часа.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): 1.15 (s, 3H), 1.35-2.65 (m, 15H), 2.81-3.00 (m, 3H), 6.80-6.83 (m, 1H), 7.08-7.11 (m, 2H), 7.15-7.21 (m, 1H), 8.04 (dd, 1H), 8.20-8.25 (m, 1H), 8.50 (br s, 1H), 8.52 (br s, 1H).

Соединение 157

N-(4-Фторпиридин-2-ил)-3-((13S,15R)-13-метил-17-оксо-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)пропанамид

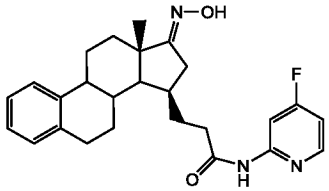


Соединение 157 синтезировали с выходом 78% способом, применяемым при получении соединения 1, в THF, используя кислоту **SM-XXVI** и 290 моль-% 2-амино-4-фторпиридина в качестве исходных веществ, в реакции, продолжающейся в течение ночи.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): 0.98 (s, 3H), 1.30-2.47 (m, 16H), 2.81-2.96 (m, 2H), 7.00-7.06 (m, 1H), 7.07-7.16 (m, 3H), 7.25-7.30 (m, 1H), 7.92 (dd, 1H), 8.30-8.37 (m, 1H), 10.82 (s, 1H).

Соединение 158

N-(4-Фторпиридин-2-ил)-3-((13S,15R,E)-17-(гидроксиимино)-13-метил-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)пропанамид

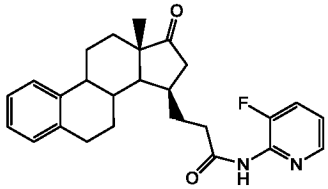


Соединение 158 получали с выходом 68% из соединения 157 тем же способом, что и для соединения примера 2, в реакции продолжительностью 1,5 часа.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): 1.03 (s, 3H), 1.30-2.45 (m, 15H), 2.60-2.72 (m, 1H), 2.81-2.96 (m, 2H), 7.00-7.06 (m, 1H), 7.07-7.16 (m, 3H), 7.25-7.30 (m, 1H), 7.92 (dd, 1H), 8.30-8.37 (m, 1H), 10.18 (s, 1H), 10.84 (s, 1H).

Соединение 159

N-(3-Фторпиридин-2-ил)-3-((13S,15R)-13-метил-17-оксо-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)пропанамид

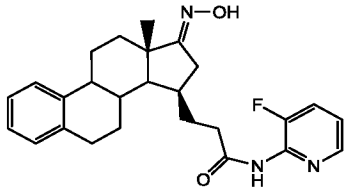


Соединение 159 синтезировали с выходом 88% способом, применяемым при получении соединения 1, в THF, используя кислоту **SM-XXVI** и 2-амино-3-фторпиридин в качестве исходных веществ, в реакции, продолжающейся в течение ночи.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): 0.99 (s, 3H), 1.30-2.47 (m, 16H), 2.81-2.96 (m, 2H), 7.05-7.16 (m, 3H), 7.26-7.28 (m, 1H), 7.30-7.37 (m, 1H), 7.73-7.79 (m, 1H), 8.23-8.25 (m, 1H), 10.27 (s, 1H).

Соединение 160

N-(3-Фторпиридин-2-ил)-3-((13S,15R,E)-17-(гидроксиимино)-13-метил-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)пропанамид

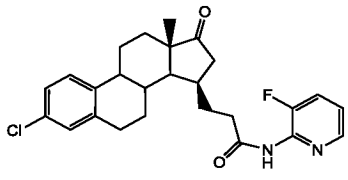


Соединение 160 получали с выходом 95% из соединения 159 тем же способом, что и для соединения примера 2, в реакции продолжительностью 1 час.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): 1.04 (s, 3H), 1.30-2.47 (m, 15H), 2.65-2.74 (m, 1H), 2.80-2.96 (m, 2H), 7.05-7.16 (m, 3H), 7.26-7.28 (m, 1H), 7.30-7.37 (m, 1H), 7.73-7.79 (m, 1H), 8.23-8.25 (m, 1H), 10.18 (s, 1H), 10.28 (s, 1H).

Соединение 161

3-((13S,15R)-3-Хлор-13-метил-17-оксо-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)-N-(3-фторпиридин-2-ил)пропанамид

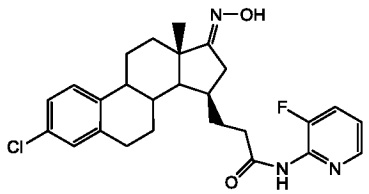


Соединение 161 синтезировали с выходом 81% способом, применяемым при получении соединения 1, в THF, используя кислоту **SM-XVII** и 2-амино-3-фторпиридин в качестве исходных веществ, в реакции, продолжающейся в течение ночи.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): 0.98 (s, 3H), 1.30-2.47 (m, 16H), 2.81-2.94 (m, 2H), 7.15-7.16 (m, 2H), 7.28-7.30 (m, 1H), 7.32-7.36 (m, 1H), 7.73-7.79 (m, 1H), 8.23-8.25 (d, 1H), 10.27 (s, 1H).

Соединение 162

3-((13S,15R,E)-3-Хлор-17-(гидроксиимино)-13-метил-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)-N-(3-фторпиридин-2-ил)пропанамид

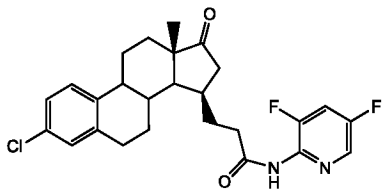


Соединение 162 получали с выходом 88% из соединения 161 тем же способом, что и для соединения примера 2, в реакции продолжительностью 2,5 часа.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): 1.03 (s, 3H), 1.30-2.47 (m, 15H), 2.65-2.73 (m, 1H), 2.81-2.94 (m, 2H), 7.14-7.16 (m, 2H), 7.28-7.30 (m, 1H), 7.31-7.36 (m, 1H), 7.73-7.77 (m, 1H), 8.23-8.24 (d, 1H), 10.19 (s, 1H), 10.28 (s, 1H).

Соединение 163

3-((13S,15R)-3-Хлор-13-метил-17-оксо-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)-N-(3,5-дифторпиридин-2-ил)пропанамид

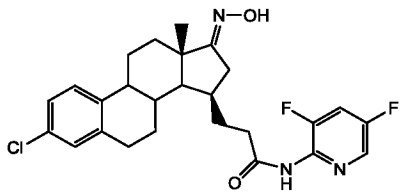


Соединение 163 синтезировали с выходом 90% способом, применяемым при получении соединения 1, в THF, используя кислоту **SM-XVII** и 2-амино-3,5-дифторпиридин в качестве исходных веществ, в реакции продолжительностью 5 часов.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): 0.98 (s, 3H), 1.30-2.47 (m, 16H), 2.80-2.94 (m, 2H), 7.15-7.16 (m, 2H), 7.28-7.30 (m, 1H), 7.98-8.03 (m, 1H), 8.34-8.35 (m, 1H), 10.31 (s, 1H).

Соединение 164

3-((13S,15R,E)-3-Хлор-17-(гидроксиимино)-13-метил-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)-N-(3,5-дифторпиридин-2-ил)пропанамид

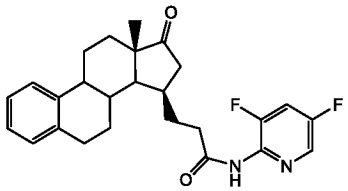


Соединение 164 получали с выходом 93% из соединения 163 тем же способом, что и для соединения примера 2, в реакции продолжительностью 4 часа.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): 1.03 (s, 3H), 1.30-2.47 (m, 15H), 2.65-2.74 (m, 1H), 2.80-2.94 (m, 2H), 7.14-7.16 (m, 2H), 7.28-7.30 (m, 1H), 7.98-8.03 (m, 1H), 8.34-8.35 (m, 1H), 10.19 (s, 1H), 10.32 (s, 1H).

Соединение 165

N-(3,5-Дифторпиридин-2-ил)-3-((13S,15R)-13-метил-17-оксо-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)пропанамид

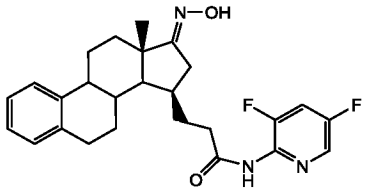


Соединение 165 синтезировали с выходом 90% способом, применяемым при получении соединения 1, в THF, используя кислоту **SM-XXVI** и 2-амино-3,5-дифторпиридин в качестве исходных веществ, в реакции, продолжающейся в течение ночи.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): 0.98 (s, 3H), 1.30-2.47 (m, 16H), 2.80-2.94 (m, 2H), 7.05-7.15 (m, 3H), 7.26-7.28 (m, 1H), 7.98-8.03 (m, 1H), 8.34-8.35 (m, 1H), 10.31 (s, 1H).

Соединение 166

N-(3,5-Дифторпиридин-2-ил)-3-((13S,15R,E)-17-(гидроксиимино)-13-метил-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)пропанамид

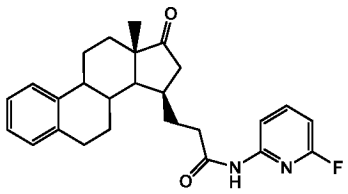


Соединение 166 получали с выходом 71% после хроматографической очистки из соединения 165 тем же способом, что и для соединения примера 2, в реакции продолжительностью 3 часа.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): 1.04 (s, 3H), 1.30-2.47 (m, 15H), 2.65-2.74 (m, 1H), 2.80-2.94 (m, 2H), 7.05-7.15 (m, 3H), 7.26-7.28 (m, 1H), 7.98-8.03 (m, 1H), 8.34-8.35 (m, 1H), 10.18 (s, 1H), 10.32 (s, 1H).

Соединение 167

N-(6-Фторпиридин-2-ил)-3-((13S,15R)-13-метил-17-оксо-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)пропанамид

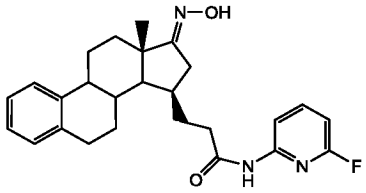


Соединение 167 синтезировали с выходом 92% способом, применяемым при получении соединения 1, в THF, используя кислоту **SM-XXVI** и 2-амино-6-фторпиридин в качестве исходных веществ, в реакции продолжительностью 4 часа.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): 0.98 (s, 3H), 1.30-2.47 (m, 16H), 2.80-2.95 (m, 2H), 6.83 (dd, 1H), 7.05-7.15 (m, 3H), 7.26-7.28 (m, 1H), 7.91-7.97 (m, 1H), 8.00-8.03 (m, 1H), 10.69 (s, 1H).

Соединение 168

N-(6-Фторпиридин-2-ил)-3-((13S,15R,E)-17-(гидроксиимино)-13-метил-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)пропанамид

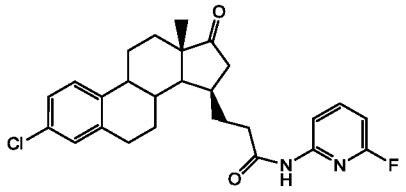


Соединение 168 получали с выходом 85% из соединения 167 тем же способом, что и для соединения примера 2, в реакции продолжительностью 2 часа.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): 1.03 (s, 3H), 1.30-2.47 (m, 15H), 2.60-2.71 (m, 1H), 2.80-2.95 (m, 2H), 6.83 (dd, 1H), 7.05-7.15 (m, 3H), 7.26-7.28 (m, 1H), 7.91-7.97 (m, 1H), 8.00-8.03 (m, 1H), 10.18 (s, 1H), 10.70 (s, 1H).

Соединение 169

3-((13S,15R)-3-Хлор-13-метил-17-оксо-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)-N-(6-фторпиридин-2-ил)пропанамид

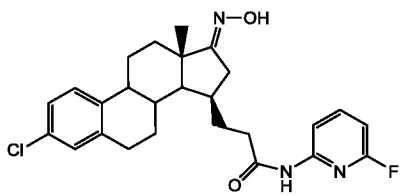


Соединение 169 синтезировали с выходом 71% способом, применяемым при получении соединения 1, в THF, используя кислоту **SM-XVII** и 2-амино-6-фторпиридин в качестве исходных веществ, в реакции, продолжающейся в течение ночи.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): 0.97 (s, 3H), 1.30-2.47 (m, 16H), 2.80-2.95 (m, 2H), 6.83 (dd, 1H), 7.14-7.17 (m, 2H), 7.28-7.31 (m, 1H), 7.91-7.97 (m, 1H), 8.00-8.03 (m, 1H), 10.68 (s, 1H).

Соединение 170

3-((13S,15R,E)-3-Хлор-17-(гидроксиимино)-13-метил-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)-N-(6-фторпиридин-2-ил)пропанамид

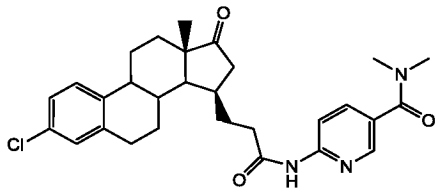


Соединение 170 получали с выходом 73% из соединения 169 тем же способом, что и для соединения примера 2, в реакции продолжительностью 3 часа.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): 1.02 (s, 3H), 1.30-2.47 (m, 15H), 2.60-2.70 (m, 1H), 2.80-2.95 (m, 2H), 6.83 (dd, 1H), 7.13-7.17 (m, 2H), 7.27-7.30 (m, 1H), 7.90-7.97 (m, 1H), 8.00-8.03 (m, 1H), 10.18 (s, 1H), 10.70 (s, 1H).

Соединение 171

6-(3-((13S,15R)-3-Хлор-13-метил-17-оксо-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)пропанамидо)-N,N-диметилникотинамид

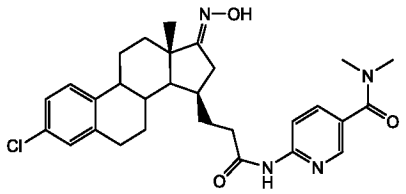


Соединение 171 синтезировали с выходом 85% способом, применяемым при получении соединения 1, в THF, используя кислоту **SM-XVII** и 6-амино-N,N-диметилпиридин-3-карбоксамид в качестве исходных веществ, в реакции, продолжающейся в течение ночи.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): 0.98 (s, 3H), 1.30-2.47 (m, 16H), 2.80-2.95 (m, 2H), 2.97 (s, 6H), 7.14-7.17 (m, 2H), 7.28-7.31 (m, 1H), 7.85 (dd, 1H), 8.14 (d, 1H), 8.38 (d, 1H), 10.71 (s, 1H).

Соединение 172

6-(3-((13S,15R,E)-3-Хлор-17-(гидроксиимино)-13-метил-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)пропанамидо)-N,N-диметилникотинамид

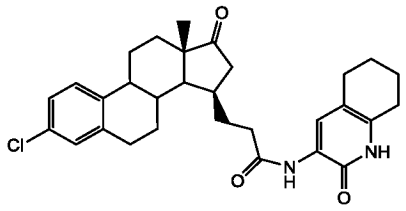


Соединение 172 получали с выходом 78% из соединения 171 тем же способом, что и для соединения примера 2, в реакции продолжительностью 1 час.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): 1.03 (s, 3H), 1.30-2.47 (m, 15H), 2.60-2.72 (m, 1H), 2.80-2.95 (m, 2H), 2.98 (s, 6H), 7.14-7.17 (m, 2H), 7.28-7.31 (m, 1H), 7.85 (dd, 1H), 8.14 (d, 1H), 8.38 (d, 1H), 10.18 (s, 1H), 10.73 (s, 1H).

Соединение 173

3-((13S,15R)-3-Хлор-13-метил-17-оксо-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)-N-(2-оксо-1,2,5,6,7,8-гексагидрохинолин-3-ил)пропанамид

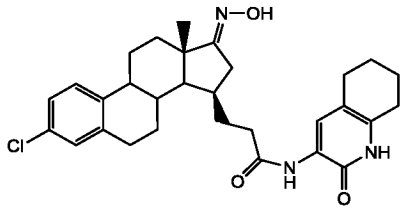


Соединение 173 синтезировали с выходом 79% способом, применяемым при получении соединения 1, в THF, используя кислоту **SM-XVII** и 3-амино-1,2,5,6,7,8-гексагидрохинолин-2-он в качестве исходных веществ, в реакции, продолжающейся в течение ночи.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): 0.97 (s, 3H), 1.30-2.47 (m, 24H), 2.80-2.95 (m, 2H), 7.14-7.17 (m, 2H), 7.28-7.31 (m, 1H), 8.01 (s, 1H), 9.14 (s, 1H), 11.68 (s, 1H).

Соединение 174

3-((13S,15R,E)-3-Хлор-17-(гидроксиимино)-13-метил-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)-N-(2-оксо-1,2,5,6,7,8-гексагидрохинолин-3-ил)пропанамид

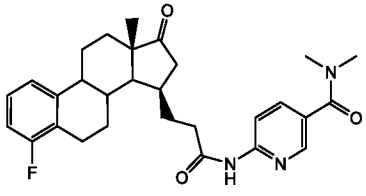


Соединение 174 получали с выходом 83% из соединения 173 тем же способом, что и для соединения примера 2, в реакции продолжительностью 3 часа.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): 1.02 (s, 3H), 1.29-2.47 (m, 23H), 2.59-2.68 (m, 1H), 2.80-2.94 (m, 2H), 7.14-7.17 (m, 2H), 7.28-7.31 (m, 1H), 8.01 (s, 1H), 9.16 (s, 1H), 10.17 (s, 1H), 11.67 (br s, 1H).

Соединение 175

6-(3-((13S,15R)-4-Фтор-13-метил-17-оксо-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)пропанамидо)-N,N-диметилникотинамид

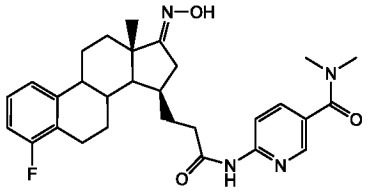


Соединение 175 синтезировали с количественным выходом способом, применяемым при получении соединения 1, в THF, используя кислоту **SM-IX** и 6-амино-N,N-диметилпиридин-3-карбоксамид в качестве исходных веществ, в реакции, продолжающейся в течение ночи.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): 0.98 (s, 3H), 1.30-2.47 (m, 16H), 2.66-2.94 (m, 2H), 2.98 (s, 6H), 6.94-7.00 (m, 1H), 7.12-7.21 (m, 2H), 7.85 (dd, 1H), 8.14 (d, 1H), 8.38 (d, 1H), 10.72 (s, 1H).

Соединение 176

6-(3-((13S,15R,E)-4-Фтор-17-(гидроксиимино)-13-метил-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)пропанамидо)-N,N-диметилникотинамид

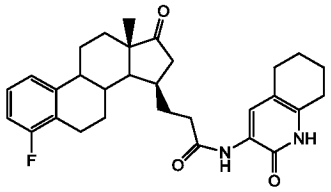


Соединение 176 получали с выходом 91% из соединения 175 тем же способом, что и для соединения примера 2, в реакции продолжительностью 1 час.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): 1.04 (s, 3H), 1.30-2.47 (m, 15H), 2.63-2.94 (m, 3H), 2.98 (s, 6H), 6.93-7.00 (m, 1H), 7.08-7.21 (m, 2H), 7.85 (dd, 1H), 8.15 (d, 1H), 8.38 (d, 1H), 10.19 (s, 1H), 10.73 (s, 1H).

Соединение 177

3-((13S,15R)-4-Фтор-13-метил-17-оксо-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)-N-(2-оксо-1,2,5,6,7,8-гексагидрохинолин-3-ил)пропанамид

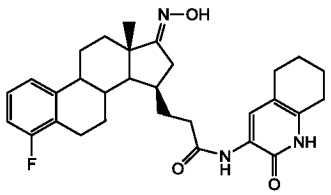


Соединение 177 синтезировали с выходом 86% способом, применяемым при получении соединения 1, в THF, используя кислоту **SM-IX** и 3-амино-1,2,5,6,7,8-гексагидрохинолин-2-он в качестве исходных веществ, в реакции, продолжающейся в течение ночи.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): 0.97 (s, 3H), 1.30-2.47 (m, 24H), 2.65-2.93 (m, 2H), 6.94-7.00 (m, 1H), 7.12-7.21 (m, 2H), 8.01 (s, 1H), 9.15 (s, 1H), 11.68 (br s, 1H).

Соединение 178

3-((13S,15R,E)-4-Фтор-17-(гидроксиимино)-13-метил-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)-N-(2-оксо-1,2,5,6,7,8-гексагидрохинолин-3-ил)пропанамид



Соединение 178 получали с выходом 78% из соединения 177 тем же способом, что и для соединения примера 2, в реакции продолжительностью 2 часа.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): 1.02 (s, 3H), 1.30-2.47 (m, 23H), 2.58-2.93 (m, 3H), 6.94-7.00 (m, 1H), 7.10-7.21 (m, 2H), 8.02 (s, 1H), 9.17 (s, 1H), 10.17 (s, 1H), 11.67 (br s, 1H).

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ТЕСТЫ

Для демонстрации настоящего изобретения иллюстративным способом предложены следующие далее тесты, и их не следует рассматривать в качестве ограничения объема данного изобретения. Кроме того, концентрации соединения в этих анализах являются типичными, и их не следует принимать в качестве ограничения. Специалист в данной области техники может определить фармацевтически релевантные концентрации методом, известным в данной области техники.

Ингибирование фермента 17β-гидроксистероиддегидрогеназа 1 типа

Получение и выделение 17β-HSD1. Рекомбинантный бакуловирус конструировали, используя систему экспрессии “Bac to Bac” (Invitrogen). Рекомбинантной бакмидой трансфицировали клетки насекомых Sd9, используя реагент “Cellfectin®” (Invitrogen). Через 60 ч клетки собирали; выделяли микросомальную фракцию так, как описано в Puranen, T.J., Poutanen, M.H., Peltoketo, H.E., Vihko, P.T. and Vihko, R.K. (1994) Site-directed mutagenesis of the putative active site of human 17 β-hydroxysteroid dehydrogenase type 1. Biochem. J., 304: 289-293. Аликвоты хранили в замороженном состоянии до момента определения ферментативной активности.

Анализ: ингибирование рекомбинантной 17β-HSD1 человека. Рекомбинантный белок (1 мкг/мл) инкубировали в 20 мМ KH_2PO_4, pH 7,4, с 30 нМ эстроном (содержащим ^{3}H-эстрон из расчета 800000 cpm(число импульсов в

минуту)/мл) и 1 мМ NADPH в течение 30 мин при КТ в присутствии возможного ингибитора в концентрациях 1 мкМ или 0,1 мкМ. Концентрированные растворы ингибитора готовили в DMSO. Конечную концентрацию DMSO подводили до 1% во всех образцах. Ферментативную реакцию останавливали путем добавления 10% трихлоруксусной кислоты (конечная концентрация). Образцы центрифугировали в титрационном микропланшете при скорости 4000 об./мин в течение 10 мин. Для проведения обращенно-фазовой HPLC супернатанты наносили на C18-колонку Symmetry от Waters, оснащенную предколонкой Sentry™ от Waters. Анализы посредством изократической HPLC проводили при КТ со скоростью потока 1 мл/мин в смеси 48:52 ацетонитрил:вода в качестве растворителя для хроматографического разделения. Мониторинг радиоактивности в элюате осуществляли с использованием сцинтилляционного анализатора. В каждом образце определяли общую радиоактивность для эстрона и эстрадиола и процент превращения эстрона в эстрадиол рассчитывали в соответствии с приведенной далее формулой:

% превращения = 100 x

{(cpm для эстрадиола в образце с ингибитором)/[(cpm для эстрона в образце с ингибитором) + (cpm для эстрадиола в образце с ингибитором)]}

{(cpm для эстрадиола в образце без ингибитора)/[(cpm для эстрона в образце без ингибитора) + (cpm для эстрадиола в образце без ингибитора)]}.

Процент ингибирования рассчитывали следующим образом: % ингибирования = 100 - % превращения.

Значения % ингибирования определяли для приведенных в примерах соединений, и результаты суммированы в Таблице 2.

Ингибирование фермента 17β-гидроксистероиддегидрогеназа 2 типа

Получение и выделение 17β-HSD2. По аналогии с 17β-HSD1, рекомбинантный бакуловирус конструировали, используя систему экспрессии “Bac to Bac” (Invitrogen). Рекомбинантной бакмидой трансфицировали клетки насекомых Sd9, используя реагент “Cellfectin®” (Invitrogen). Через 60 ч клетки собирали и супернатант фракционировали согласно следующему протоколу:

- клетки растворяли в 40 мл A-буфера (40 мМ ТРИС, pH 8,0, 20% глицерина, 20 мкМ NAD, 0,4 мМ PMSF (фенилметилсульфонилфторид), 150 мМ NaCl, 0,5% додецил-β-мальтозида + коктейль ингибиторов протеаз);
- клетки обрабатывали ультразвуком;
- лизат инкубировали на льду в течение 15 мин;

- лизат центрифугировали в условиях: 5000 об./мин, 15 мин, +4°C;

- центрифугирование супернатанта в условиях: 180000 g, 30 мин, +4°C;

- осадок после центрифугирования растворяли в 8 мл A-буфера;

- нересуспендированный материал удаляли путем центрифугирования в условиях: 5000 об./мин, 15 мин, +4°C;

- прозрачный супернатант разделяли на аликвоты по 100 мл и хранили в замороженном виде до определения ферментативной активности.

Анализ содержания 17β-HSD2 проводили с использованием иммуноблоттинга и в каждой партии экстракта определяли концентрацию общего белка.

Анализ: ингибирование рекомбинантной 17β-HSD2 человека. Рекомбинантный белок (4 мкг/мл) инкубировали в 20 мМ KH_2PO_4, pH 8,5, с 50 нМ эстрадиолом (содержащим ^3H-эстрадиол из расчета 800000 cpm/мл) и 1 мМ NADH в течение 30 мин при КТ, в присутствии возможного ингибитора в концентрациях 1 мкМ или 0,1 мкМ. Концентрированные растворы ингибитора готовили в DMSO. Конечную концентрацию DMSO подводили до 1% во всех образцах. Ферментативную реакцию останавливали путем добавления 10% трихлоруксусной кислоты (конечная концентрация). Образцы центрифугировали в титрационном микропланшете при скорости 4000 об./мин в течение 10 мин. Для проведения обращенно-фазовой HPLC супернатанты наносили на C18-колонку Symmetry от Waters, оснащенную предколонкой Sentry™ от Waters. Анализы посредством изократической HPLC проводили при КТ со скоростью потока 1 мл/мин в смеси 48:52 ацетонитрил:вода в качестве растворителя для хроматографического разделения. Мониторинг радиоактивности в элюате осуществляли с использованием сцинтилляционного анализатора. В каждом образце определяли общую радиоактивность для эстрона и эстрадиола и процент превращения эстрона в эстрадиол рассчитывали в соответствии с приведенной далее формулой:

$$\% \text{ превращения} = 100 \times \{(\text{cpm для эстрона в образце с ингибитором})/[(\text{cpm для эстрадиола в образце с ингибитором}) + (\text{cpm для эстрона в образце с ингибитором})]\}$$

$$\{(\text{cpm для эстрона в образце без ингибитора})/[(\text{cpm для эстрадиола в образце без ингибитора}) + (\text{cpm для эстрона в образце без ингибитора})]\}.$$

Процент ингибирования рассчитывали следующим образом: % ингибирования = 100 - % превращения.

Значения % ингибирования определяли для приведенных в примерах соединений, и результаты суммированы в Таблице 2.

Ингибирование превращения эстрона в эстрадиол в гомогенате ткани кролика

Этот анализ основан на ферментативной реакции, когда под действием фермента HSD1, который экспрессируется в ткани плаценты кролика, ее природное вещество эстрон (E1) превращается в эстрадиол (E2) в присутствии кофактора β-NADPH.

Гомогенизация ткани плаценты кролика. Взвесить кусок замороженной ткани в пробирке с ck28 гранулами Precellys®. Добавить буферный раствор (20 мМ KH_2PO_4 с 1 мМ EDTA (этилендиаминтетрауксусная кислота), pH 7,4) в соотношении 1:2 (например, 300 мг ткани:600 мкл реакционного буферного раствора). Пробирки с гранулами внести в гомогенизатор и провести гомогенизацию 2 раза по 30 с при скорости 6000 об./мин. Выполнить центрифугирование в условиях: 5 мин, 2600 об./мин при +4°C, и собрать супернатант. Аликвоты гомогената хранят при -80°C.

Анализ: ингибирование превращения E1 в E2 в ткани плаценты кролика. Реакцию проводят в буферном растворе (20 мМ KH_2PO_4 с 1 мМ EDTA, pH 7,4), содержащем соответствующее количество гомогената плаценты кролика, кофактор (1 мМ β-NADPH), субстрат (30 нМ эстрон), меченый субстрат в качестве индикатора (5 нМ [^{3}H]-эстрон). В ходе 30-минутного инкубирования часть эстрона превращается в эстрадиол. Реакцию останавливают путем снижения pH до 1 с использованием 10%-ной трихлоруксусной кислоты (TCA). Анализ субстрата и продуктов превращения выполняют посредством HPLC и с использованием сцинтилляционного счетчика-анализатора. В каждом образце определяли общую радиоактивность для эстрона и эстрадиола и процент превращения эстрона в эстрадиол рассчитывали в соответствии с приведенной далее формулой:

$$\% \text{ превращения} = 100 \times \frac{\{(\text{cpm для эстрадиола в образце с ингибитором})/[(\text{cpm для эстрона в образце с ингибитором}) + (\text{cpm для эстрадиола в образце с ингибитором})]\}}{\{(\text{cpm для эстрадиола в образце без ингибитора})/[(\text{cpm для эстрона в образце без ингибитора}) + (\text{cpm для эстрадиола в образце без ингибитора})]\}}.$$

Процент ингибирования рассчитывали следующим образом: % ингибирования = 100 - % превращения. Значения % ингибирования определяли для приведенных в примерах соединений, и результаты суммированы в Таблице 2.

Анализ метаболической стабильности

Метаболическую стабильность соединений по изобретению *in vitro* определяли для приведенных в примерах соединений, используя процедуры инкубирования с гепатоцитами человека. Исследуемые соединения инкубировали в течение 0, 10, 20, 40 и 60 мин при 37°C. Во все указанные моменты времени отбирали образцы и для детекции соединений использовали LC-MS/MS анализ. Процентное содержание оставшегося соединения рассчитывают путем сравнения площади пика для исходного соединения в каждый момент времени относительно нулевого момента времени. Метаболическую стабильность *in vitro* оценивали в виде периода полувыведения ($T_{1/2}$), который определяли, используя регрессионный анализ кривой зависимости исчезновения исходного соединения, выраженного в процентах, от времени. Результаты суммированы в Таблице 2.

РЕЗУЛЬТАТЫ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОГО ТЕСТИРОВАНИЯ

Таблица 2

№	**HSD1_% ингибирования при 100 нМ**	**HSD2_% ингибирования при 1 мкМ**	**Плацента кролика, % ингибирования при 100 нМ**	**Гепатоциты человека, MetStab T1_ 2 мин**
2	83	9	75	38
4	87	13	89	42
6	92	1	79	67
8	90	2	37	52
10	30	5	18	
12	73	2	5	
14	53	4	14	
16	79	9	81	
18	68	14	62	
20	80	0	50	17
24	85	12	18	
26	49	8	10	
28	74	7	48	
30	40	3	79	
32	35	9	55	
34	23	9	16	
36	33	10	12	
38	21	3	19	
40	46	6	6	
42	96	-5	41	78
44	20	2	11	
46	55	0	50	
48	30	-2	1	
50	37	-2	42	
52	64	2	6	
54	47	0	10	
56	63	3	0	334

58	60	18	1	
60	38	2	4	
62	45	-8	3	
64	26	0	5	
66	72	23	14	
68	67	3	12	
70	81	4	-7	
72	52	7	26	
74	27	2	13	
76	33	4	56	
78	76	1	37	
80	32	4	3	
82	17	7	18	
84	73	-15	35	35
86	61	6	51	
88	65	-2	10	
90	82	-6	47	83
92	37	9	15	
94	63	0	8	
96	84	-4	51	46
98	60	0	4	28
100	51	-2	12	
102	57	20	1	
104	64	-13	9	
106	76	2	5	31
108	54	5	20	21
110	33	-4	35	26
112	96	7	67	29
114	100	7	75	40
116	85	26	76	
118	43	2	-1	
120	57	2	9	
122	67	6	4	
124	86	4	4	

126	53	3	26	
128	59	6	2	
130	92	14	40	
132	87	6	27	
134	75	-3	46	
136	39	-1	18	
138	89		36	
140	86	6	24	
142	93	-1	34	
144	74	10	24	
146	92	8	63% при 1000 нМ	
148	90	9	35	
150a	74	0	10	
150b	30	6	3	
152	56	2	6	
154	83	7	38	
156	47	10	3	
158	36	4	12	
160	66	5	10	
162	44	10	7	
164	40	11	5	
166	56	7	3	
168	26	9	6	
170	34	12	13	
172	45	9	9	
174	84	12	10	
176	87	5	34	
178	95	9	23	

ПРИМЕНИМОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Соединения по изобретению демонстрируют возможность избирательного ингибирования фермента 17β-HSD1 и незначительную ингибирующую активность или ее отсутствие в отношении фермента 17β-HSD2, и поэтому могут быть полезны для лечения заболевания или расстройства, зависимого от стероидных

гормонов, в частности, для лечения и предупреждения некоторых заболеваний и состояний, которые включают, но не ограничиваются этим, рак молочной железы, карциному предстательной железы, рак яичников, рак матки, рак эндометрия, гиперплазию эндометрия, эндометриоз, фибромы матки, аденомиоз, синдром поликистозных яичников, дисменорею, меноррагию, метроррагию, предупреждение беременности, простадинию, доброкачественную гиперплазию предстательной железы, мочеотделительную дисфункцию, симптомы со стороны нижних мочевыводящих путей, хронический простатит/синдром хронической тазовой боли (CP/CPPS), системную красную волчанку (SLE), рассеянный склероз, ожирение, ревматоидный артрит, хроническую обструктивную болезнь легких (COPD), рак легкого, рак толстой кишки, ранения тканей, морщинистость кожи и катаракты.

Кроме того, соединения по настоящему изобретению могут быть полезны для лечения заболеваний и расстройств, ассоциированных с повышенными уровнями эстрадиола, и которые можно предотвращать, лечить и/или улучшать посредством ингибитора фермента 17β-HSD1.

Термин “лечение или предупреждение”, как он использован в данном описании, включает профилактику или предупреждение упомянутого расстройства или состояния, а также снижение риска заболевания индивида упомянутым расстройством или состоянием либо облегчение, уменьшение интенсивности симптомов, устранение или излечивание указанного расстройства после его установления.

Соединения по настоящему изобретению можно вводить в эффективном количестве в диапазоне дозировок от примерно 0,1 мкг/кг до примерно 300 мг/кг, предпочтительно от 1,0 мкг/кг до 10 мг/кг массы тела. Соединения по настоящему изобретению можно вводить в виде единой суточной дозы, или общую суточную дозировку можно вводить в виде разделенных доз два, три или четыре раза в сутки.

Термин “эффективное количество” относится к количеству соединения, которое оказывает терапевтический эффект на подвергаемого лечению субъекта. Терапевтический эффект может быть объективным (т.е. измеримым с использованием какого-либо теста или маркера) или субъективным (т.е. субъект отмечает или чувствует эффект). Такое лечение необязательно будет полностью улучшать состояние данного заболевания. Кроме того, такое лечение или предупреждение можно использовать в сочетании с другими традиционными методами лечения с целью ослабления данного состояния, известными специалистам в данной области техники.

Соединения по изобретению наиболее предпочтительно используют по отдельности или в комбинации, т.е. вводят с другими активными ингредиентами, например, фармацевтически активными соединениями или биологическими продуктами, одновременно, раздельно или последовательно. Количества соединения(ий) по изобретению, в частности, соединения формулы (I), (Ia) или (Ib), либо их фармацевтически приемлемых солей и другого(их) активного(ых) ингредиента(ов) и относительные интервалы введения будут выбраны с целью достижения желаемого комбинированного терапевтического эффекта. Соединения по изобретению можно вводить различными путями, например, парентеральным, подкожным, внутривенным, внутрисуставным, интратекальным, внутримышечным, внутрибрюшинным, местным и посредством интрадермальных инъекций, и трансдермальным, ректальным, трансбуккальным, оромукозальным, назальным путями, принятыми в офтальмологии путями и посредством ингаляции, и посредством имплантации.

На основе соединений могут быть приготовлены подходящие композиции; подходящие для введения формы включают, например, растворы, дисперсии, суспензии, порошки, капсулы, таблетки, пилюли, капсулы с регулируемым высвобождением, таблетки с регулируемым высвобождением и пилюли с регулируемым высвобождением. Помимо фармакологически активных соединений фармацевтические композиции на основе таких соединений могут включать в себя подходящие фармацевтически приемлемые носители, содержащие эксципиенты и вспомогательные вещества, облегчающие приготовление на основе этих активных соединений препаратов, которые можно использовать для фармацевтических целей.

Квалифицированные специалисты обладают знаниями и навыками в данной области техники, которые позволяют им выбирать подходящие фармацевтически приемлемые эксципиенты в соответствующих количествах для применения в изобретении. Помимо этого имеется ряд источников, доступных специалисту в данной области, которые описывают фармацевтически приемлемые эксципиенты и могут быть полезны при выборе подходящих фармацевтически приемлемых эксципиентов.

Подходящие фармацевтически приемлемые эксципиенты включают, но не ограничиваются этим, эксципиенты следующих типов: разбавители (например, крахмалы, маннит), наполнители (например, лактозу, микрокристаллическую целлюлозу или гидрофосфат кальция), связующие вещества (например, прежелатинизированный кукурузный крахмал, поливинилпирролидон или

метилцеллюлозу), вспомогательные вещества (например, стеарат магния, тальк, диоксид кремния), разрыхлители (например, картофельный крахмал), смазывающие вещества (например, лаурилсульфат натрия), глиданты (например, высокодисперсный диоксид кремния, тальк, карбонат магния), гранулирующие агенты (например, воду, этанол), покрывающие агенты (например, гидроксипропилметилцеллюлозу, желатин, воски, шеллак, пластичные материалы, растительные волокна), увлажняющие агенты (например, сорбитана монопальмитат, полоксамер 407), растворители (например, воду), сорастворители (например, этанол, пропиленгликоль), суспендирующие агенты (например, сорбит, производные целлюлозы, съедобные гидрогенизированные жиры), эмульгаторы (например, лецитин или аравийскую камедь), подсластители (например, сахарозу), корригенты (например, со вкусом и запахом вишни, лайма), ароматизирующие маскирующие агенты (например, со вкусом и запахом ванили, цитрусовых), красители (например, оксид титана), антислеживающие агенты (например, диоксид кремния), смачивающие агенты (например, глицерин, сорбит), хелатирующие агенты (например, соли EDTA, гистидин, аспарагиновую кислоту), пластификаторы (например, трибутилцитрат, диэтилфталат), повышающие вязкость агенты (например, метилцеллюлозу), антиоксиданты (например, аскорбиновую кислоту, цистеин), консерванты (например, метил- или пропил-*п*-гидроксибензоаты, сорбиновую кислоту или аскорбиновую кислоту), стабилизаторы (например, полисорбат 20 и 80, полоксамер 407), поверхностно-активные вещества (например, полиэтиленгликоль, полисорбат 80) и буферные агенты (например, буферы на основе фосфатов, цитрата, ацетата, карбоната натрия и калия или глицина, в зависимости от целевого диапазона pH. Специалисту в данной области будет очевидно, что некоторые фармацевтически приемлемые эксципиенты могут выполнять больше одной функции и могут выполнять альтернативные функции в зависимости от того, сколько эксципиента присутствует в композиции и какие другие ингредиенты присутствуют в композиции.

Фармацевтические композиции по изобретению готовят, применяя методы и способы, известные специалистам в данной области техники. Фармацевтические композиции по изобретению включают, но не ограничиваются этим, композиции для парентерального и местного введения, которые включают, но не ограничиваются этим, стерильные водные или неводные растворители, суспензии и эмульсии. Примерами неводных растворителей являются пропиленгликоль, полиэтиленгликоль, растительное масло, рыбий жир и инъекционные органические сложные эфиры. Водные носители включают, но не ограничиваются этим, воду,

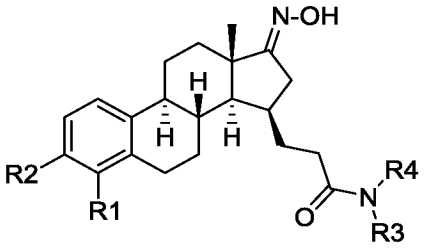
водно-спиртовые растворы, в том числе физиологический раствор, и забуференные до средних значений парентеральные разбавители, в том числе раствор хлорида натрия, раствор Рингера с декстрозой, раствор декстрозы и хлорида натрия, раствор Рингера, содержащий лактозу, или нелетучие масла. Внутривенные разбавители включают, но не ограничиваются этим, жидкости и пополнители питательных веществ, пополнители электролитов, как например, разбавители на основе раствора Рингера с декстрозой, и тому подобное. Водные композиции по изобретению могут содержать подходящие буферные агенты, такие как буферы на основе фосфатов, цитрата, ацетата, карбоната натрия и калия или глицина, в зависимости от целевого диапазона pH. Также полезно применение хлорида натрия в качестве регулирующего тоничность агента. Композиции могут включать в себя другие эксципиенты, такие как стабилизирующие агенты или консерванты. Полезные стабилизирующие эксципиенты включают поверхностно-активные вещества (полисорбат 20 и 80, полоксамер 407), полимеры (полиэтиленгликоли, повидоны), углеводы (сахарозу, маннит, глюкозу, лактозу), спирты (сорбит, глицерин, пропиленгликоль, этиленгликоль), подходящие белки (альбумин), подходящие аминокислоты (глицин, глутаминовую кислоту), жирные кислоты (этаноламин), антиоксиданты (аскорбиновую кислоту, цистеин и т.д.), хелатирующие агенты (соли EDTA, гистидин, аспарагиновую кислоту) или ионы металлов (Ca, Ni, Mg, Mn). Среди полезных консервантов отмечаются бензиловый спирт, хлорбутанол, бензалкония хлорид и возможно парабены. Фармацевтическая композиция по настоящему изобретению может быть предложена в форме концентрата или в форме порошка, подлежащего разведению по мере необходимости. В случаях таких композиций в форме порошка для приготовления растворов для инъекций/инфузий можно использовать эксципиенты, упомянутые выше. В случае проведения лиофилизации предпочтительны некоторые криопротекторы, в том числе полимеры (повидоны, полиэтиленгликоль, декстран), сахара (сахароза, глюкоза, лактоза), аминокислоты (глицин, аргинин, глутаминовая кислота) и альбумин. Если в упаковку добавлен раствор для повторного разведения, то в его состав может входить, например, чистая вода для инъекций, или раствор хлорида натрия, или растворы декстрозы либо глюкозы.

Кроме того, соединения формулы (I) можно использовать в качестве синтетических промежуточных соединений для получения других соединений, в частности, других фармацевтически активных ингредиентов, которые получают из соединений формулы (I), например, путем введения заместителей или модификации функциональных групп.

Специалисту в данной области техники будет очевидно, что по мере развития технологии концепция изобретения может быть реализована различными способами. Изобретение и его воплощения не ограничиваются описанными выше примерами, а могут варьировать в объеме формулы изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I),



(I)

где R1 и R2 каждый независимо выбран из группы, состоящей из H и галогена;

(1) R3 выбран из группы, состоящей из H и C1-3-алкила; и

R4 выбран из группы, состоящей из

C1-3-алкила,

4-6-членного незамещенного насыщенного гетероцикла, содержащего 1 гетероатом, выбранный из группы, состоящей из атомов азота, серы и кислорода,

5-членного частично ненасыщенного гетероцикла, содержащего 1 атом азота и возможно 1-2 дополнительных гетероатома, выбранных из группы, состоящей из атомов азота, серы и кислорода, и возможно замещенного одним или двумя заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, CN, C1-3-алкила, C1-3-(пер)галогеналкила, OH, C1-3-алкокси, группы $C(O)N(C1\text{-}3\text{-алкил})_2$ и 6-членного насыщенного гетероцикла, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из группы, состоящей из атомов азота, кислорода и серы, и возможно замещенного одним заместителем или двумя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, CN, C1-3-алкила, C1-3-(пер)галогеналкила, OH и C1-3-алкокси,

5-членного незамещенного ненасыщенного или ароматического гетероцикла, содержащего 1 атом азота и 1-2 дополнительных гетероатома, независимо выбранных из группы, состоящей из атомов азота, серы и кислорода,

5-членного ненасыщенного или ароматического гетероцикла, содержащего 1 атом азота и возможно 1-2 дополнительных гетероатома, независимо выбранных из группы, состоящей из атомов азота и кислорода, и возможно замещенного одним заместителем или двумя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, CN, C1-3-алкила, C1-3-(пер)галогеналкила, OH, C1-3-алкокси, группы $C(O)N(C1\text{-}3\text{-алкил})_2$ и 6-членного насыщенного гетероцикла, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из группы, состоящей из

атомов азота, кислорода и серы, и возможно замещенного одним заместителем или двумя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, CN, C1-3-алкила, C1-3-(пер)галогеналкила, OH и C1-3-алкокси, и

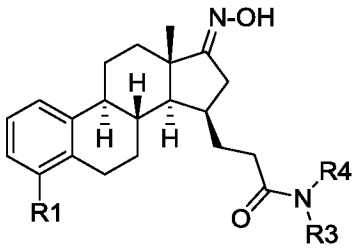
6-членного ненасыщенного или ароматического гетероцикла, содержащего 1 атом азота и возможно 1-2 дополнительных гетероатома, независимо выбранных из группы, состоящей из атомов азота, серы и кислорода, и возможно замещенного одним заместителем или двумя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, CN, C1-3-алкила, C1-3-(пер)галогеналкила, OH, оксо, C1-3-алкокси, группы $C(O)N(C1\text{-}3\text{-алкил})_2$ и 6-членного насыщенного гетероцикла, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из группы, состоящей из атомов азота, кислорода и серы, и возможно замещенного одним заместителем или двумя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, CN, C1-3-алкила, C1-3-(пер)галогеналкила, OH и C1-3-алкокси, или двумя близко расположенными заместителями, которые могут образовывать 5- или 6-членное насыщенное конденсированное кольцо;

или

(2) R3 и R4 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют группу, выбранную из 5-6-членного насыщенного гетероцикла, содержащего указанный атом азота и возможно замещенного заместителем, выбранным из группы, состоящей из галогена, CN, метила, C1-3-(пер)галогеналкила, OH и метокси; и незамещенного бициклического спироциклического или конденсированного гетероцикла, содержащего указанный атом азота и возможно 1 дополнительный гетероатом или 2 дополнительных гетероатома, выбранных из группы, состоящей из атомов азота, кислорода и серы;

или его фармацевтически приемлемая соль.

2. Соединение по п. 1, имеющее формулу (Ia),



(Ia)

где R1 выбран из группы, состоящей из H и галогена;

(1) R3 выбран из группы, состоящей из H и C1-3-алкила; и

R4 выбран из группы, состоящей из

C1-3-алкила,

4-6-членного незамещенного насыщенного гетероцикла, содержащего 1 гетероатом, выбранный из группы, состоящей из атомов азота, серы и кислорода,

5-членного частично ненасыщенного гетероцикла, содержащего 1 атом азота и возможно 1-2 дополнительных гетероатома, выбранных из группы, состоящей из атомов азота, серы и кислорода, и возможно замещенного одним или двумя заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, CN, C1-3-алкила, C1-3-(пер)галогеналкила, OH, C1-3-алкокси, группы $C(O)N(C1\text{-}3\text{-алкил})_2$ и 6-членного насыщенного гетероцикла, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из группы, состоящей из атомов азота, кислорода и серы, и возможно замещенного одним заместителем или двумя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, CN, C1-3-алкила, C1-3-(пер)галогеналкила, OH и C1-3-алкокси,

5-членного незамещенного ненасыщенного или ароматического гетероцикла, содержащего 1 атом азота и 1-2 дополнительных гетероатома, независимо выбранных из группы, состоящей из атомов азота, серы и кислорода,

5-членного ненасыщенного или ароматического гетероцикла, содержащего 1 атом азота и возможно 1-2 дополнительных гетероатома, независимо выбранных из группы, состоящей из атомов азота и кислорода, и возможно замещенного одним заместителем или двумя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, CN, C1-3-алкила, C1-3-(пер)галогеналкила, OH, C1-3-алкокси, группы $C(O)N(C1\text{-}3\text{-алкил})_2$ и 6-членного насыщенного гетероцикла, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из группы, состоящей из атомов азота, кислорода и серы, и возможно замещенного одним заместителем или двумя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, CN, C1-3-алкила, C1-3-(пер)галогеналкила, OH и C1-3-алкокси, и

6-членного ненасыщенного или ароматического гетероцикла, содержащего 1 атом азота и возможно 1-2 дополнительных гетероатома, независимо выбранных из группы, состоящей из атомов азота, серы и кислорода, и возможно замещенного одним заместителем или двумя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, CN, C1-3-алкила, C1-3-(пер)галогеналкила, OH, оксо, C1-3-алкокси, группы $C(O)N(C1\text{-}3\text{-алкил})_2$ и 6-членного насыщенного гетероцикла, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из группы, состоящей из атомов азота, кислорода и серы, и возможно замещенного одним заместителем или двумя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, CN, C1-3-алкила, C1-3-(пер)галогеналкила, OH и C1-3-алкокси, или двумя близко расположенными заместителями, которые могут

образовывать 5- или 6-членное насыщенное конденсированное кольцо;

или

(2) R3 и R4 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют группу, выбранную из 5-6-членного насыщенного гетероцикла, содержащего указанный атом азота и возможно замещенного заместителем, выбранным из группы, состоящей из галогена, CN, метила, C1-3-(пер)галогеналкила, OH и метокси; и незамещенного бициклического спироциклического или конденсированного гетероцикла, содержащего указанный атом азота и возможно 1 дополнительный гетероатом или 2 дополнительных гетероатома, выбранных из группы, состоящей из атомов азота, кислорода и серы;

или его фармацевтически приемлемая соль.

3. Соединение или фармацевтически приемлемая соль по п. 2, где R1 выбран из группы, состоящей из H, F и Cl, предпочтительно F и Cl.

4. Соединение или фармацевтически приемлемая соль по любому из п.п. 1-3, где R3 представляет собой H или метил.

5. Соединение или фармацевтически приемлемая соль по п. 4, где R3 представляет собой H.

6. Соединение или фармацевтически приемлемая соль по любому из п.п. 1-5, где R4 выбран из группы, состоящей из

5-членного незамещенного ненасыщенного или ароматического гетероцикла, содержащего 1 атом азота и 1-2 дополнительных гетероатома, независимо выбранных из группы, состоящей из атомов азота, серы и кислорода,

5-членного ненасыщенного или ароматического гетероцикла, содержащего 1 атом азота и возможно 1-2 дополнительных гетероатома, независимо выбранных из группы, состоящей из атомов азота и кислорода, и возможно замещенного одним заместителем или двумя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, CN, C1-3-алкила, C1-3-(пер)галогеналкила, OH, C1-3-алкокси, группы $C(O)N(C1\text{-}3\text{-алкил})_2$ и 6-членного насыщенного гетероцикла, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из группы, состоящей из атомов азота, кислорода и серы, и возможно замещенного одним заместителем или двумя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, CN, C1-3-алкила, C1-3-(пер)галогеналкила, OH и C1-3-алкокси, и

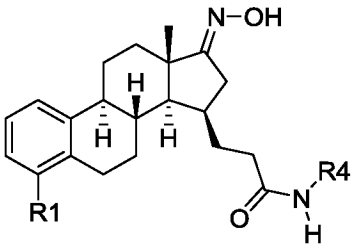
6-членного ненасыщенного или ароматического гетероцикла, содержащего 1 атом азота и возможно 1-2 дополнительных гетероатома, независимо выбранных из группы, состоящей из атомов азота, серы и кислорода, и возможно замещенного одним заместителем или двумя заместителями, независимо выбранными из

группы, состоящей из галогена, CN, C1-3-алкила, C1-3-(пер)галогеналкила, OH, оксо, C1-3-алкокси, группы $C(O)N(C1\text{-}3\text{-алкил})_2$ и 6-членного насыщенного гетероцикла, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из группы, состоящей из атомов азота, кислорода и серы, и возможно замещенного одним заместителем или двумя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, CN, C1-3-алкила, C1-3-(пер)галогеналкила, OH и C1-3-алкокси, или двумя близко расположенными заместителями, которые могут образовывать 5- или 6-членное насыщенное конденсированное кольцо.

7. Соединение или фармацевтически приемлемая соль по любому из п.п. 1-5, где R4 выбран из группы, состоящей из оксетанила, пирролидинила, пиперидинила, тетрагидропиранила, дигидротиазолила, тиадиазолила, оксазолила, метилоксазолила, пиридинила, фторпиридинила, цианопиридинила, метилпиридинила, диметилпиридинила, изопропилпиридинила, гидроксипиридинила, метоксипиридинила, морфолинопиридинила, метилпиперазинилпиридинила, пиразинила, метилпиридазинила и метоксипиридазинила; в частности, из группы, состоящей из оксетанила и тетрагидропиранила, дигидротиазолила, тиадиазолила, оксазолила, метилоксазолила, фторпиридинила, метоксипиридинила, метилпиридазинила и метоксипиридазинила.

8. Соединение или фармацевтически приемлемая соль по любому из п.п. 1-4, где R3 и R4 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют кольцо, выбранное из группы, состоящей из пирролидинила, метоксиметилпирролидинила и оксаазаспиро[4.5]деканила.

9. Соединение по п. 1, где соединение имеет формулу (Ib),



(Ib)

где R1 выбран из группы, состоящей из H и галогена; и

R4 выбран из группы, состоящей из

C1-3-алкила,

4-6-членного незамещенного насыщенного гетероцикла, содержащего 1 гетероатом, выбранный из группы, состоящей из атомов азота, серы и кислорода,

5-членного частично ненасыщенного гетероцикла, содержащего 1 атом азота и возможно 1-2 дополнительных гетероатома, выбранных из группы, состоящей из атомов азота, серы и кислорода, и возможно замещенного одним или двумя заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, CN, C1-3-алкила, C1-3-(пер)галогеналкила, OH, C1-3-алкокси, группы $C(O)N(C1\text{-}3\text{-алкил})_2$ и 6-членного насыщенного гетероцикла, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из группы, состоящей из атомов азота, кислорода и серы, и возможно замещенного одним заместителем или двумя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, CN, C1-3-алкила, C1-3-(пер)галогеналкила, OH и C1-3-алкокси,

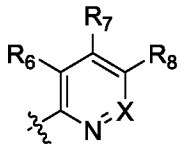
5-членного незамещенного ненасыщенного или ароматического гетероцикла, содержащего 1 атом азота и 1-2 дополнительных гетероатома, независимо выбранных из группы, состоящей из атомов азота, серы и кислорода,

5-членного ненасыщенного или ароматического гетероцикла, содержащего 1 атом азота и возможно 1-2 дополнительных гетероатома, независимо выбранных из группы, состоящей из атомов азота и кислорода, и возможно замещенного одним заместителем или двумя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, CN, C1-3-алкила, C1-3-(пер)галогеналкила, OH, C1-3-алкокси, группы $C(O)N(C1\text{-}3\text{-алкил})_2$ и 6-членного насыщенного гетероцикла, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из группы, состоящей из атомов азота, кислорода и серы, и возможно замещенного одним заместителем или двумя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, CN, C1-3-алкила, C1-3-(пер)галогеналкила, OH и C1-3-алкокси, и

6-членного ненасыщенного или ароматического гетероцикла, содержащего 1 атом азота и возможно 1-2 дополнительных гетероатома, независимо выбранных из группы, состоящей из атомов азота, серы и кислорода, и возможно замещенного одним заместителем или двумя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, CN, C1-3-алкила, C1-3-(пер)галогеналкила, OH, оксо, C1-3-алкокси, группы $C(O)N(C1\text{-}3\text{-алкил})_2$ и 6-членного насыщенного гетероцикла, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из группы, состоящей из атомов азота, кислорода и серы, и возможно замещенного одним заместителем или двумя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, CN, C1-3-алкила, C1-3-(пер)галогеналкила, OH и C1-3-алкокси, или двумя близко расположенными заместителями, которые могут образовывать 5- или 6-членное насыщенное конденсированное кольцо;

или его фармацевтически приемлемая соль.

10. Соединение или фармацевтически приемлемая соль по п. 9, где R4 представляет собой 6-членный ароматический гетероцикл формулы (A),



(A)

где

X представляет собой CR9 или N;

один из R6, R7, R8 представляет собой H, а другие независимо выбраны из группы, состоящей из H, галогена, CN, C1-3-алкила, C1-3-(пер)галогеналкила, OH, C1-3-алкокси и морфолинового кольца; и

R9 представляет собой H или C1-3-алкил.

11. Соединение по п. 1, выбранное из группы, состоящей из:

3-((13S,15R,E)-4-фтор-17-(гидроксиимино)-13-метил-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)-N-(5-метилизоксазол-3-ил)пропанамида;

3-((13S,15R,E)-4-фтор-17-(гидроксиимино)-13-метил-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)-N-(6-метоксипиридазин-3-ил)пропанамида;

3-((13S,15R,E)-4-фтор-17-(гидроксиимино)-13-метил-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)-N-(5-метоксипиридин-2-ил)пропанамида;

3-((13S,15R,E)-4-фтор-17-(гидроксиимино)-13-метил-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)-N-(5-фторпиридин-2-ил)пропанамида;

3-((13S,15R,E)-4-фтор-17-(гидроксиимино)-13-метил-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)-N-(оксетан-3-ил)пропанамида;

3-((13S,15R,E)-4-фтор-17-(гидроксиимино)-13-метил-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)-N-метил-(оксетан-3-ил)пропанамида;

3-((13S,15R,E)-4-фтор-17-(гидроксиимино)-13-метил-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)-1-(пирролидин-1-ил)пропан-1-она;

3-((13S,15R,E)-4-фтор-17-(гидроксиимино)-13-метил-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)-N-(6-метилпиридазин-3-ил)пропанамида;

3-((13S,15R,E)-4-фтор-17-(гидроксиимино)-13-метил-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)-N-(1,3,4-тиадиазол-2-ил)пропанамида;

3-((13S,15R,E)-4-фтор-17-(гидроксиамино)-13-метил-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)-N-(пиридазин-3-ил)пропанамида;

N-(4,5-дигидротиазол-2-ил)-3-((13S,15R,E)-4-фтор-17-(гидроксиламино)-13-метил-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)пропанамида;

N,N-диэтил-3-((13S,15R,E)-4-фтор-17-(гидроксиимино)-13-метил-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)пропанамида;

3-((13S,15R,E)-3-фтор-17-(гидроксиимино)-13-метил-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)-N-(5-фторпиридин-2-ил)пропанамида;

3-((13S,15R,E)-3-фтор-17-(гидроксиимино)-13-метил-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)-N-(5-метоксипиридин-2-ил)пропанамида;

3-((13S,15R,E)-3-фтор-17-(гидроксиимино)-13-метил-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)-N-(6-метоксипиридазин-3-ил)пропанамида;

3-((13S,15R,E)-3-фтор-17-(гидроксиимино)-13-метил-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)-N-(6-метилпиридазин-3-ил)пропанамида;

3-((13S,15R,E)-3-фтор-17-(гидроксиимино)-13-метил-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)-N-(пиридазин-3-ил)пропанамида;

3-((13S,15R,E)-3-фтор-17-(гидроксиимино)-13-метил-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)-N-метил-N-(оксетан-3-ил)пропанамида;

3-((13S,15R,E)-3-фтор-17-(гидроксиимино)-13-метил-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)-N-(1,3,4-тиадиазол-2-ил)пропанамида;

N,N-диэтил-3-((13S,15R,E)-3-фтор-17-(гидроксиимино)-13-метил-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)пропанамида;

3-((13S,15R,E)-3-фтор-17-(гидроксиимино)-13-метил-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)-N-(5-изопропилпиридин-2-ил)пропанамида;

3-((13S,15R,E)-3-хлор-17-(гидроксиимино)-13-метил-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)-N-(пиридазин-3-ил)пропанамида;

3-((13S,15R,E)-3-хлор-17-(гидроксиимино)-13-метил-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)-N-(4,5-дигидротиазол-2-ил)пропанамида;

3-((13S,15R,E)-3-хлор-17-(гидроксиимино)-13-метил-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)-1-(8-окса-2-азаспиро[4.5]декан-2-ил)пропан-1-она;

3-((13S,15R,E)-3-хлор-17-(гидроксиимино)-13-метил-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)-N-(6-метоксипиридазин-3-ил)пропанамида;

3-((13S,15R,E)-3-хлор-17-(гидроксиимино)-13-метил-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)-N,N-диэтилпропанамида;

3-((13S,15R,E)-3-хлор-17-(гидроксиимино)-13-метил-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)-N-(5-метилизоксазол-3-ил)пропанамида;

3-((13S,15R,E)-3-хлор-17-(гидроксиимино)-13-метил-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)-N-(4-метоксипиридин-2-ил)пропанамида;

3-((13S,15R,E)-3-хлор-17-(гидроксиимино)-13-метил-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)-N-(5-фторпиридин-2-ил)пропанамида;

3-((13S,15R,E)-3-хлор-17-(гидроксиимино)-13-метил-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)-N-(3-метилпиридин-2-ил)пропанамида;

3-((13S,15R,E)-3-хлор-17-(гидроксиимино)-13-метил-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)-N-(3-фторпиридин-2-ил)пропанамида;

3-((13S,15R,E)-3-хлор-17-(гидроксиимино)-13-метил-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)-N-(5-метилоксазол-2-ил)пропанамида;

3-((13S,15R,E)-3-хлор-17-(гидроксиимино)-13-метил-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)-N-(5-метоксипиридин-2-ил)пропанамида;

3-((13S,15R,E)-3-хлор-17-(гидроксиимино)-13-метил-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)-N-(пиридин-2-ил)пропанамида;

3-((13S,15R,E)-3-хлор-17-(гидроксиимино)-13-метил-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)-N-(4-метилпиридин-2-ил)пропанамида;

3-((13S,15R,E)-3-хлор-17-(гидроксиимино)-13-метил-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)-N-(5-цианопиридин-2-ил)пропанамида;

3-((13S,15R,E)-3-хлор-17-(гидроксиимино)-13-метил-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)-N-(пиразин-2-ил)пропанамида;

3-((13S,15R,E)-3-хлор-17-(гидроксиимино)-13-метил-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)-N-(6-метилпиридазин-3-ил)пропанамида;

3-((13S,15R,E)-3-хлор-17-(гидроксиимино)-13-метил-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)-N-(5-морфолинопиридин-2-ил)пропанамида;

3-((13S,15R,E)-17-(гидроксиимино)-13-метил-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)-N-метил-N-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)пропанамида;

3-((13S,15R,E)-17-(гидроксиимино)-13-метил-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)-N-(пиридазин-3-ил)пропанамида;

3-((13S,15R,E)-17-(гидроксиамино)-13-метил-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)-N-(5-метоксипиридин-2-ил)пропанамида;

3-((13S,15R,E)-17-(гидроксиимино)-13-метил-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)-N-(5-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)пропанамида;

3-((13S,15R,E)-17-(гидроксиимино)-13-метил-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)-N-(4-метилпиридин-2-ил)пропанамида;

3-((13S,15R,E)-17-(гидроксиимино)-13-метил-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)-N-(5-морфолинопиридин-2-ил)пропанамида;

6-(3-((13S,15R,E)-17-(гидроксиимино)-13-метил-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)пропанамидо)-N,N-диметилникотинамида;

3-((13S,15R,E)-17-(гидроксиимино)-13-метил-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)-N-(2-оксо-1,2,5,6,7,8-гексагидрохинолин-3-ил)пропанамида;

3-((13S,15R,E)-17-(гидроксиимино)-13-метил-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)-N-(5-изопропилпиридин-2-ил)пропанамида;

N-(5-фторпиридин-2-ил)-3-((13S,15R,E)-17-(гидроксиимино)-13-метил-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)пропанамида;

N-(5-цианопиридин-2-ил)-3-((13S,15R,E)-17-(гидроксиимино)-13-метил-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)пропанамида;

3-((13S,15R,E)-17-(гидроксиимино)-13-метил-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)-N-(3-гидроксипиридин-2-ил)пропанамида;

3-((13S,15R,E)-17-(гидроксиимино)-13-метил-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)-N-(пиридин-2-ил)пропанамида;

3-((13S,15R,E)-17-(гидроксиимино)-13-метил-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)-N-(4-метоксипиридин-2-ил)пропанамида;

3-((13S,15R,E)-17-(гидроксиимино)-13-метил-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)-N-(5-метилоксазол-2-ил)пропанамида;

3-((13S,15R,E)-17-(гидроксиамино)-13-метил-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)-N-(5-метилизоксазол-3-ил)пропанамида;

3-((13S,15R,E)-4-фтор-17-(гидроксиимино)-13-метил-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)-N-(5-изопропилпиридин-2-ил)пропанамида;

3-((13S,15R,E)-4-фтор-17-(гидроксиимино)-13-метил-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)-N-(5-морфолинопиридин-2-ил)пропанамида;

3-((13S,15R,E)-4-фтор-17-(гидроксиимино)-13-метил-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)-N-(5-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)пропанамида;

3-((13S,15R,E)-4-фтор-17-(гидроксиимино)-13-метил-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)-N-метилпропанамида;

3-((13S,15R,E)-4-фтор-17-(гидроксиимино)-13-метил-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)-N,N-диметилпропанамида;

3-((13S,15R,E)-4-фтор-17-(гидроксиимино)-13-метил-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)-N-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)пропанамида;

N-циклогексил-3-((13S,15R,E)-4-фтор-17-(гидроксиимино)-13-метил-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)пропанамида;

3-((13S,15R,E)-4-фтор-17-(гидроксиимино)-13-метил-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)-N-(пиразин-2-ил)пропанамида;

3-((13S,15R,E)-4-фтор-17-(гидроксиимино)-13-метил-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)-1-(8-окса-2-азаспиро[4.5]декан-2-ил)пропан-1-она;

3-((13S,15R,E)-4-фтор-17-(гидроксиимино)-13-метил-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)-N-(4-метилпиридин-2-ил)пропанамида;

3-((13S,15R,E)-4-фтор-17-(гидроксиимино)-13-метил-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)-N-(4-метоксипиридин-2-ил)пропанамида;

3-((13S,15R,E)-3-фтор-17-(гидроксиимино)-13-метил-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)-N-(5-метилизоксазол-3-ил)пропанамида;

3-((13S,15R,E)-4-фтор-17-(гидроксиимино)-13-метил-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)-1-морфолинопропан-1-она;

3-((13S,15R,E)-4-фтор-17-(гидроксиимино)-13-метил-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)-N-(пиридин-2-ил)пропанамида;

3-((13S,15R,E)-4-фтор-17-(гидроксиимино)-13-метил-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)-N-(4-фторпиридин-2-ил)пропанамида;

3-((13S,15R,E)-4-фтор-17-(гидроксиимино)-13-метил-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)-N-(3-фторпиридин-2-ил)пропанамида;

3-((13S,15R,E)-4-фтор-17-(гидроксиимино)-13-метил-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)-N-(6-фторпиридин-2-ил)пропанамида;

N-(3,5-дифторпиридин-2-ил)-3-((13S,15R,E)-4-фтор-17-(гидроксиимино)-13-метил-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)пропанамида;

N-(5-цианопиридин-2-ил)-3-((13S,15R,E)-4-фтор-17-(гидроксиимино)-13-метил-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)пропанамида;

3-((13S,15R,E)-3-фтор-17-(гидроксиимино)-13-метил-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)-N-(3-фторпиридин-2-ил)пропанамида;

N-(3,5-дифторпиридин-2-ил)-3-((13S,15R,E)-3-фтор-17-(гидроксиимино)-13-метил-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)пропанамида;

3-((13S,15R,E)-3-фтор-17-(гидроксиимино)-13-метил-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)-N-(5-морфолинопиридин-2-ил)пропанамида;

3-((13S,15R,E)-3-хлор-17-(гидроксиимино)-13-метил-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)-N-(4-фторпиридин-2-ил)пропанамида;

N-(4-фторпиридин-2-ил)-3-((13S,15R,E)-17-(гидроксиимино)-13-метил-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)пропанамида;

N-(3-фторпиридин-2-ил)-3-((13S,15R,E)-17-(гидроксиимино)-13-метил-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)пропанамида;

3-((13S,15R,E)-3-хлор-17-(гидроксиимино)-13-метил-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)-N-(3-фторпиридин-2-ил)пропанамида;

3-((13S,15R,E)-3-хлор-17-(гидроксиимино)-13-метил-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)-N-(3,5-дифторпиридин-2-ил)пропанамида;

N-(3,5-дифторпиридин-2-ил)-3-((13S,15R,E)-17-(гидроксиимино)-13-метил-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)пропанамида;

N-(6-фторпиридин-2-ил)-3-((13S,15R,E)-17-(гидроксиимино)-13-метил-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)пропанамида;

3-((13S,15R,E)-3-хлор-17-(гидроксиимино)-13-метил-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)-N-(6-фторпиридин-2-ил)пропанамида;

6-(3-((13S,15R,E)-3-хлор-17-(гидроксиимино)-13-метил-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)пропанамидо)-N,N-диметилникотинамида;

3-((13S,15R,E)-3-хлор-17-(гидроксиимино)-13-метил-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)-N-(2-оксо-1,2,5,6,7,8-гексагидрохинолин-3-ил)пропанамида;

6-(3-((13S,15R,E)-4-фтор-17-(гидроксиимино)-13-метил-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)пропанамидо)-N,N-диметилникотинамида;

3-((13S,15R,E)-4-фтор-17-(гидроксиимино)-13-метил-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)-N-(2-оксо-1,2,5,6,7,8-гексагидрохинолин-3-ил)пропанамида;

или его фармацевтически приемлемая соль.

12. Соединение по п. 11, выбранное из группы, состоящей из:

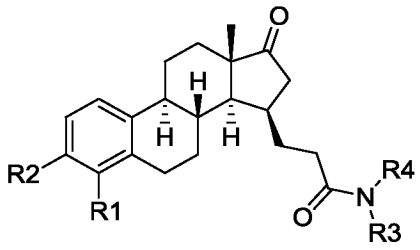
3-((13S,15*R*,*E*)-4-фтор-17-(гидроксиимино)-13-метил-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6*H*-циклопента[*a*]фенантрен-15-ил)-N-(5-метоксипиридин-2-ил)пропанамида;

3-((13S,15R,E)-4-фтор-17-(гидроксиимино)-13-метил-

7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)-N-(5-фторпиридин-2-ил)пропанамида;

или его фармацевтически приемлемая соль.

13. Соединение формулы (II),



(II)

где R1 и R2 каждый независимо выбран из группы, состоящей из H и галогена;

(1) R3 выбран из группы, состоящей из H и C1-3-алкила; и

R4 выбран из группы, состоящей из

C1-3-алкила,

4-6-членного незамещенного насыщенного гетероцикла, содержащего 1 гетероатом, выбранный из группы, состоящей из атомов азота, серы и кислорода,

5-членного частично ненасыщенного гетероцикла, содержащего 1 атом азота и возможно 1-2 дополнительных гетероатома, выбранных из группы, состоящей из атомов азота, серы и кислорода, и возможно замещенного одним или двумя заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, CN, C1-3-алкила, C1-3-(пер)галогеналкила, OH, C1-3-алкокси, группы $C(O)N(C1\text{-}3\text{-алкил})_2$ и 6-членного насыщенного гетероцикла, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из группы, состоящей из атомов азота, кислорода и серы, и возможно замещенного одним заместителем или двумя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, CN, C1-3-алкила, C1-3-(пер)галогеналкила, OH и C1-3-алкокси,

5-членного незамещенного ненасыщенного или ароматического гетероцикла, содержащего 1 атом азота и 1-2 дополнительных гетероатома, независимо выбранных из группы, состоящей из атомов азота, серы и кислорода,

5-членного ненасыщенного или ароматического гетероцикла, содержащего 1 атом азота и возможно 1-2 дополнительных гетероатома, независимо выбранных из группы, состоящей из атомов азота, серы и кислорода, и возможно замещенного одним заместителем или двумя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, CN, C1-3-алкила, C1-3-(пер)галогеналкила, OH, C1-3-алкокси, группы $C(O)N(C1\text{-}3\text{-алкил})_2$ и 6-членного насыщенного гетероцикла,

содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из группы, состоящей из атомов азота, кислорода и серы, и возможно замещенного одним заместителем или двумя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, CN, C1-3-алкила, C1-3-(пер)галогеналкила, OH и C1-3-алкокси, и

6-членного ненасыщенного или ароматического гетероцикла, содержащего 1 атом азота и возможно 1-2 дополнительных гетероатома, независимо выбранных из группы, состоящей из атомов азота, серы и кислорода, и возможно замещенного одним заместителем или двумя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, CN, C1-3-алкила, C1-3-(пер)галогеналкила, OH, оксо, C1-3-алкокси, группы $C(O)N(C1\text{-}3\text{-алкил})_2$ и 6-членного насыщенного гетероцикла, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из группы, состоящей из атомов азота, кислорода и серы, и возможно замещенного одним заместителем или двумя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, CN, C1-3-алкила, C1-3-(пер)галогеналкила, OH и C1-3-алкокси, или двумя близко расположенными заместителями, которые могут образовывать 5- или 6-членное насыщенное конденсированное кольцо;

или

(2) R3 и R4 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют группу, выбранную из 5-6-членного насыщенного гетероцикла, содержащего указанный атом азота и возможно замещенного заместителем, выбранным из группы, состоящей из галогена, CN, метила, C1-3-(пер)галогеналкила, OH и метокси; и незамещенного бициклического спироциклического или конденсированного гетероцикла, содержащего указанный атом азота и возможно 1 дополнительный гетероатом или 2 дополнительных гетероатома, выбранных из группы, состоящей из атомов азота, кислорода и серы.

14. Соединение по п. 13, где R1 и R2 каждый независимо выбран из группы, состоящей из H и галогена, предпочтительно F и Cl.

15. Соединение по п. 13 или 14, где R3 представляет собой H или метил.

16. Соединение по любому из п.п. 13-15, где R4 выбран из группы, состоящей из

5-членного незамещенного ненасыщенного или ароматического гетероцикла, содержащего 1 атом азота и 1-2 дополнительных гетероатома, независимо выбранных из группы, состоящей из атомов азота, серы и кислорода,

5-членного ненасыщенного или ароматического гетероцикла, содержащего 1 атом азота и возможно 1-2 дополнительных гетероатома, независимо выбранных из группы, состоящей из атомов азота и кислорода, и возможно замещенного

одним заместителем или двумя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, CN, C1-3-алкила, C1-3-(пер)галогеналкила, OH, C1-3-алкокси, группы $C(O)N(C1\text{-}3\text{-алкил})_2$ и 6-членного насыщенного гетероцикла, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из группы, состоящей из атомов азота, кислорода и серы, и возможно замещенного одним заместителем или двумя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, CN, C1-3-алкила, C1-3-(пер)галогеналкила, OH и C1-3-алкокси, и

6-членного ненасыщенного или ароматического гетероцикла, содержащего 1 атом азота и возможно 1-2 дополнительных гетероатома, независимо выбранных из группы, состоящей из атомов азота, серы и кислорода, и возможно замещенного одним заместителем или двумя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, CN, C1-3-алкила, C1-3-(пер)галогеналкила, OH, оксо, C1-3-алкокси, группы $C(O)N(C1\text{-}3\text{-алкил})_2$ и 6-членного насыщенного гетероцикла, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из группы, состоящей из атомов азота, кислорода и серы, и возможно замещенного одним заместителем или двумя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, CN, C1-3-алкила, C1-3-(пер)галогеналкила, OH и C1-3-алкокси, или двумя близко расположенными заместителями, которые могут образовывать 5- или 6-членное насыщенное конденсированное кольцо.

17. Соединение по любому из п.п. 13-16, где R4 выбран из группы, состоящей из оксетанила, пирролидинила, пиперидинила, тетрагидропиранила, дигидротиазолила, тиадиазолила, оксазолила, метилоксазолила, пиридинила, фторпиридинила, цианопиридинила, метилпиридинила, диметилпиридинила, изопропилпиридинила, гидроксипиридинила, метоксипиридинила, морфолинопиридинила, метилпиперазинилпиридинила, пиразинила, метилпиридазинила и метоксипиридазинила; в частности, из группы, состоящей из оксетанила и тетрагидропиранила, дигидротиазолила, тиадиазолила, оксазолила, метилоксазолила, фторпиридинила, метоксипиридинила, метилпиридазинила и метоксипиридазинила.

18. Соединение по п. 13 или 14, где R3 и R4 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют кольцо, выбранное из группы, состоящей из пирролидинила, метоксиметилпирролидинила и оксаазаспиро[4.5]деканила.

19. Соединение по п. 13, выбранное из группы, состоящей из:

3-((13S,15R)-4-фтор-13-метил-17-оксо-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)-N-(5-метилизоксазол-3-ил)пропанамида;

3-((13S,15R)-4-фтор-13-метил-17-оксо-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)-N-(6-метоксипиридазин-3-ил)пропанамида;

3-((13S,15R)-4-фтор-13-метил-17-оксо-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)-N-(5-метоксипиридин-2-ил)пропанамида;

3-((13S,15R)-4-фтор-13-метил-17-оксо-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)-N-(5-фторпиридин-2-ил)пропанамида;

3-((13S,15R)-4-фтор-13-метил-17-оксо-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)-N-(оксетан-3-ил)пропанамида;

3-((13S,15R)-4-фтор-13-метил-17-оксо-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)-N-метил-(оксетан-3-ил)пропанамида;

(13S,15R)-4-фтор-13-метил-15-(3-оксо-3-(пирролидин-1-ил)пропил)-6,7,8,9,11,12,13,14,15,16-декагидро-17H-циклопента[a]фенантрен-17-она;

3-((13S,15R)-4-фтор-13-метил-17-оксо-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)-N-(6-метилпиридазин-3-ил)пропанамида;

3-((13S,15R)-4-фтор-13-метил-17-оксо-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)-N-(1,3,4-тиадиазол-2-ил)пропанамида;

N-(4,5-дигидротиазол-2-ил)-3-((13S,15R)-4-фтор-13-метил-17-оксо-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)пропанамида;

N,N-диэтил-3-((13S,15R)-4-фтор-13-метил-17-оксо-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)пропанамида;

3-((13S,15R)-4-фтор-13-метил-17-оксо-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)-N-(5-изопропилпиридин-2-ил)пропанамида;

3-((13S,15R)-4-фтор-13-метил-17-оксо-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)-N-(5-морфолинопиридин-2-ил)пропанамида;

3-((13S,15R)-4-фтор-13-метил-17-оксо-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)-N-(5-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)пропанамида;

3-((13S,15R)-4-фтор-13-метил-17-оксо-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)-N-метилпропанамида;

3-((13S,15R)-4-фтор-13-метил-17-оксо-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)-N,N-диметилпропанамида;

3-((13S,15R)-4-фтор-13-метил-17-оксо-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)-N-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)пропанамида;

N-циклогексил-3-((13S,15R)-4-фтор-13-метил-17-оксо-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)пропанамида;

3-((13S,15R)-4-фтор-13-метил-17-оксо-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)-N-(пиразин-2-ил)пропанамида;

(13S,15R)-4-фтор-13-метил-15-(3-оксо-3-(8-окса-2-азаспиро[4.5]декан-2-ил)пропил)-6,7,8,9,11,12,13,14,15,16-декагидро-17H-циклопента[a]фенантрен-17-она;

3-((13S,15R)-4-фтор-13-метил-17-оксо-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)-N-(4-метилпиридин-2-ил)пропанамида;

3-((13S,15R)-4-фтор-13-метил-17-оксо-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)-N-(4-метоксипиридин-2-ил)пропанамида;

3-((13S,15R)-3-фтор-13-метил-17-оксо-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)-N-(5-метилизоксазол-3-ил)пропанамида;

(13S,15R)-4-фтор-13-метил-15-(3-морфолино-3-оксопропил)-6,7,8,9,11,12,13,14,15,16-декагидро-17H-циклопента[a]фенантрен-17-она;

3-((13S,15R)-4-фтор-13-метил-17-оксо-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)-N-(пиридин-2-ил)пропанамида;

3-((13S,15R)-4-фтор-13-метил-17-оксо-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)-N-(4-фторпиридин-2-ил)пропанамида;

3-((13S,15R)-4-фтор-13-метил-17-оксо-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)-N-(3-фторпиридин-2-ил)пропанамида;

3-((13S,15R)-4-фтор-13-метил-17-оксо-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)-N-(6-фторпиридин-2-ил)пропанамида;

N-(3,5-дифторпиридин-2-ил)-3-((13S,15R)-4-фтор-13-метил-17-оксо-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)пропанамида;

N-(5-цианопиридин-2-ил)-3-((13S,15R)-4-фтор-13-метил-17-оксо-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)пропанамида;

3-((13S,15R)-3-фтор-13-метил-17-оксо-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)-N-(3-фторпиридин-2-ил)пропанамида;

N-(3,5-дифторпиридин-2-ил)-3-((13S,15R)-3-фтор-13-метил-17-оксо-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)пропанамида;

3-((13S,15R)-3-фтор-13-метил-17-оксо-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)-N-(5-морфолинопиридин-2-ил)пропанамида;

3-((13S,15R)-3-хлор-13-метил-17-оксо-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)-N-(4-фторпиридин-2-ил)пропанамида;

N-(4-фторпиридин-2-ил)-3-((13S,15R)-13-метил-17-оксо-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)пропанамида;

N-(3-фторпиридин-2-ил)-3-((13S,15R)-13-метил-17-оксо-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)пропанамида;

3-((13S,15R)-3-хлор-13-метил-17-оксо-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)-N-(3-фторпиридин-2-ил)пропанамида;

3-((13S,15R)-3-хлор-13-метил-17-оксо-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)-N-(3,5-дифторпиридин-2-ил)пропанамида;

N-(3,5-дифторпиридин-2-ил)-3-((13S,15R)-13-метил-17-оксо-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)пропанамида;

N-(6-фторпиридин-2-ил)-3-((13S,15R)-13-метил-17-оксо-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)пропанамида;

3-((13S,15R)-3-хлор-13-метил-17-оксо-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)-N-(6-фторпиридин-2-ил)пропанамида;

6-(3-((13S,15R)-3-хлор-13-метил-17-оксо-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)пропанамидо)-N,N-диметилникотинамида;

3-((13S,15R)-3-хлор-13-метил-17-оксо-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)-N-(2-оксо-1,2,5,6,7,8-гексагидрохинолин-3-ил)пропанамида;

6-(3-((13S,15R)-4-фтор-13-метил-17-оксо-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)пропанамидо)-N,N-диметилникотинамида и

3-((13S,15R)-4-фтор-13-метил-17-оксо-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[a]фенантрен-15-ил)-N-(2-оксо-1,2,5,6,7,8-гексагидрохинолин-3-ил)пропанамида.

20. Соединение по любому из п.п. 1-12 для применения в качестве лекарственного средства.

21. Соединение по любому из п.п. 1-12 для применения в лечении или предупреждении заболевания, выбранного из группы, состоящей из рака молочной железы, карциномы предстательной железы, рака яичников, рака матки, рака эндометрия, гиперплазии эндометрия, эндометриоза, фибром матки, аденомиоза, синдрома поликистозных яичников, дисменореи, меноррагии, метроррагии, предупреждения беременности, простадинии, доброкачественной гиперплазии предстательной железы, мочеотделительной дисфункции, симптомов со стороны нижних мочевыводящих путей, хронического простатита/синдрома хронической тазовой боли (CP/CPPS), системной красной волчанки (SLE), рассеянного склероза, ожирения, ревматоидного артрита, хронической обструктивной болезни легких (COPD), рака легкого, рака толстой кишки, ранений тканей, морщинистости кожи и катаракт.

22. Соединение по любому из п.п. 1-12 для применения в лечении заболевания, выбранного из группы, состоящей из рака молочной железы, карциномы предстательной железы, рака яичников, рака матки, рака эндометрия, гиперплазии эндометрия, эндометриоза, фибром матки, аденомиоза, синдрома поликистозных яичников, дисменореи, меноррагии, метроррагии, предупреждения беременности, простадинии, доброкачественной гиперплазии предстательной железы, мочеотделительной дисфункции, симптомов со стороны нижних мочевыводящих путей, хронического простатита/синдрома хронической тазовой боли (CP/CPPS), системной красной волчанки (SLE), рассеянного склероза, ожирения, ревматоидного артрита, хронической обструктивной болезни легких (COPD), рака легкого, рака толстой кишки, ранений тканей, морщинистости кожи и катаракт.

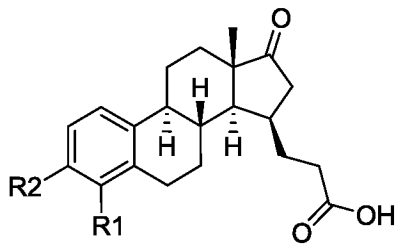
23. Фармацевтическая композиция, содержащая эффективное количество одного или более соединений по любому из п.п. 1-12 вместе с одним или несколькими фармацевтически приемлемым(ыми) эксципиентом(ами).

24. Фармацевтическая композиция по п. 23, содержащая одно или более соединений по любому из п.п. 1-12 в комбинации с одним или более чем одним другим активным ингредиентом.

25. Способ получения соединения формулы (I), который определен в любом из п.п. 1-12,

включающий стадии:

приведения во взаимодействие соединения формулы (III),



(III)

где R1 и R2 каждый независимо выбран из группы, состоящей из H и галогена;

с соединением формулы (IV),

NR3R4 (IV)

где R3 и R4 являются такими, как определено для соединения формулы (I),

в присутствии реагентов для образования амидной связи, в частности, T_3P (ангидрид пропанфосфоновой кислоты), и основания, предпочтительно пиридина,

с получением соединения формулы (II) и приведения во взаимодействие полученного соединения с

NH_2-OH (V)

или его гидрогалогенидом

в присутствии основания, предпочтительно пиридина,

с получением соединения формулы (I);

и возможно превращения соединения формулы (I) в его фармацевтически приемлемую соль.