

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **041590**(13) **B1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента
2022.11.10

(21) Номер заявки
201990859

(22) Дата подачи заявки
2017.10.06

(51) Int. Cl. **C07J 17/00** (2006.01)
C07J 41/00 (2006.01)
C07J 43/00 (2006.01)
C07J 51/00 (2006.01)

(54) ИНГИБИТОРЫ ГЛЮКОКОРТИКОИДНОГО РЕЦЕПТОРА

(31) **62/405,801; 62/526,331**

(32) **2016.10.07; 2017.06.28**

(33) **US**

(43) **2019.10.31**

(86) **PCT/US2017/055660**

(87) **WO 2018/068021 2018.04.12**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ОРИК ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ, ИНК.
(US)

(72) Изобретатель:
Сунь Дацин, Макги Лоуренс Р., Ду
Сяохуэй, Чжу Люшэн, Янь Сюэлэй,
Рью Йосуп, Экстеровиц Джон, Медина
Джулио К., Фантин Валерия Р., Чжоу
Хайин, Балбас Минна Деларе (US)

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(56) **US-A-5843933**

US-A-5843931

US-A-5405979

CN-A-1222350

GEISLER, J. et al.: "An Efficient Synthesis
of 11 β -(4-Aminophenyl)spiro[estr-4-ene-17 β ,2'(5'H)-
furan]-3,5'-dione", Tetrahedron, 2000, vol. 56, p.
6489-6492, see the whole document

(57) В настоящем документе представлены замещенные стероидные производные соединения, фармацевтические композиции, содержащие указанные соединения, а также способы и применения для лечения рака или резистентного к химиотерапии рака. Заявленные соединения и композиции являются пригодными для ингибирования глюкокортикоидных рецепторов.

B1**041590****041590****B1**

Перекрестные ссылки на родственные заявки

Настоящая заявка испрашивает приоритет по заявке на патент США с номером 62/405801, поданной 7 октября 2016 г., и заявке на патент США с номером 62/526331, поданной 28 июня 2017 г., каждая из которых включена в настоящий документ посредством ссылки во всей своей полноте.

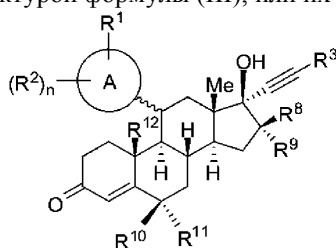
Предшествующий уровень техники настоящего изобретения

В данной области существует потребность в эффективном лечении рака, неопластического заболевания и гиперкортицизма.

Краткое раскрытие настоящего изобретения

В настоящем документе представлены замещенные стероидные производные соединения и фармацевтические композиции, содержащие указанные соединения. Заявленные соединения и композиции являются пригодными в качестве ингибиторов глюкокортикоидных рецепторов (GR). Кроме того, заявленные соединения и композиции являются пригодными для лечения рака или резистентного к химиотерапии рака у субъекта, причем указанный рак экспрессирует глюкокортикоидный рецептор (GR), такого как трижды негативный рак молочной железы, серозный рак яичника высокой степени злокачественности, кастрационно-резистентный рак предстательной железы, дважды резистентный рак предстательной железы или немелкоклеточный рак легкого.

Согласно некоторым представленным в настоящем документе вариантам осуществления описаны соединения, характеризующиеся структурой формулы (III), или их фармацевтически приемлемая соль



Формула (III)

где кольцо A представляет собой 6- или 10-членный арил;

R^1 представляет собой $-NR^{4a}R^{5a}$;

каждый R^2 независимо представляет собой галоген, C_{1-6} алкил или C_{1-6} галогеналкил;

или R^1 и R^2 на смежных атомах взяты вместе с атомами, с которыми они соединены, с образованием гетероцикла;

R^3 представляет собой C_{2-8} алкил, C_{1-6} галогеналкил или 3-6-членный карбоцикл;

R^{4a} представляет собой C_{2-8} алкил или 3-6-членный карбоцикл;

R^{5a} представляет собой водород или C_{1-6} алкил; или

R^{4a} и R^{5a} взяты вместе с атомом N, с которым они соединены с образованием гетероцикла, необязательно замещенного оксо, C_{1-6} алкилом, $-R^b-C(O)R^a$, $-R^b-C(O)OR^a$ или $-R^b-S(O)_tR^a$, где R^a представляет собой C_{1-6} алкил, R^b представляет собой прямую связь и t равняется 2;

каждый R^8 и R^9 независимо представляет собой водород, C_{1-6} алкил или C_{1-6} галогеналкил;

каждый R^{10} и R^{11} независимо представляет собой водород, C_{1-6} алкил или C_{1-6} галогеналкил;

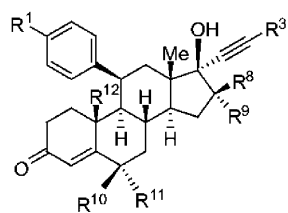
R^{12} представляет собой водород, C_{1-6} алкил или C_{1-6} галогеналкил; и

n равняется 0, 1 или 2.

Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (III) или его фармацевтически приемлемой соли R^{12} представляет собой C_{1-6} алкил или водород. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (III) или его фармацевтически приемлемой соли кольцо A представляет собой фенил. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (III) или его фармацевтически приемлемой соли R^{4a} представляет собой C_{2-4} алкил. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (III) или его фармацевтически приемлемой соли R^{5a} представляет собой водород или C_{1-6} алкил. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (III) или его фармацевтически приемлемой соли n равняется 0. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (III) или его фармацевтически приемлемой соли кольцо R^3 представляет собой C_{4-8} -алкил, C_{1-6} галогеналкил или 3-членный карбоцикл. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (III) или его фармацевтически приемлемой соли R^3 представляет собой C_{4-8} -алкил. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (III) или его фармацевтически приемлемой соли R^8 и R^9 представляют собой водород.

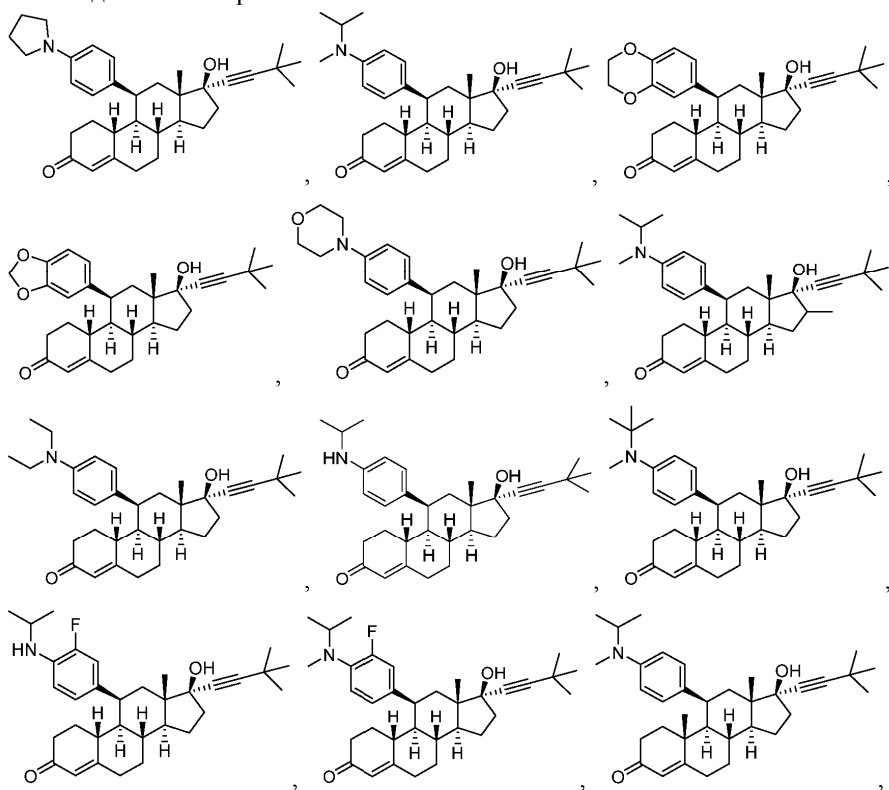
Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (III) или его фармацевтически приемлемой соли каждый R^{10} и R^{11} представляет собой водород.

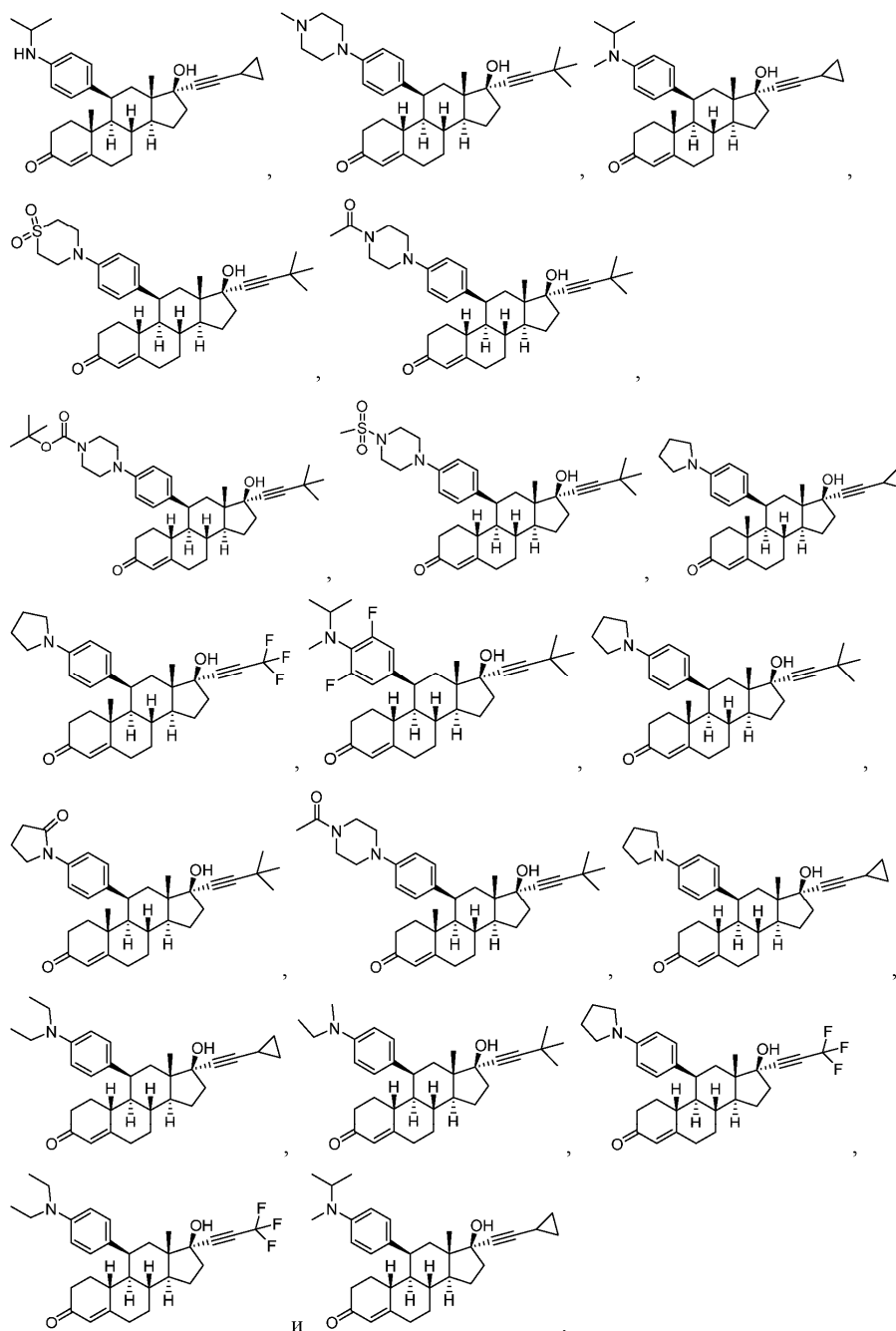
Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (III) или его фармацевтически приемлемой соли соединение характеризуется структурой формулы (IIIa)



Формула (IIIa)

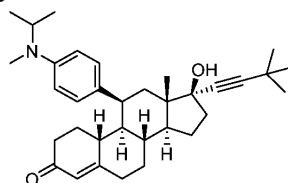
Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (III) или его фармацевтически приемлемой соли соединение выбрано из





или его фармацевтически приемлемой соли.

Согласно некоторым вариантам осуществления соединение представляет собой



или его фармацевтически приемлемую соль.

Согласно некоторым представленным в настоящем документе вариантам осуществления описана фармацевтическая композиция, содержащая фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество и описанное в настоящем документе соединение или его фармацевтически приемлемую соль.

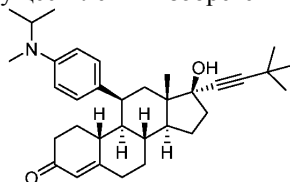
Также в настоящем документе представлены способы лечения или предупреждения рака или резистентного к химиотерапии рака у субъекта, причем способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества описанного в настоящем документе соединения или его фармацевтически приемлемой соли, причем указанный рак экспрессирует глюкокортикоидный рецептор (GR).

Согласно некоторым вариантам осуществления рак представляет собой трижды негативный рак

молочной железы, серозный рак яичника высокой степени злокачественности, кастрационно-резистентный рак предстательной железы или дважды резистентный рак предстательной железы. Согласно некоторым вариантам осуществления рак представляет собой немелкоклеточный рак легкого. Согласно некоторым вариантам осуществления способы дополнительно включают введение субъекту второго терапевтического средства, представляющего собой наб-паклитаксел или энзалутамид.

Согласно другим представленным в настоящем документе вариантам осуществления описано применение описанного в настоящем документе соединения или его фармацевтически приемлемой соли для лечения рака или резистентного к химиотерапии рака у субъекта, причем указанный рак экспрессирует глюкокортикоидный рецептор (GR).

Согласно некоторым вариантам осуществления изобретения применение соединения



или его фармацевтически приемлемой соли в комбинации с наб-паклитакселом или энзалутамидом для лечения рака или резистентного к химиотерапии рака у субъекта, причем указанный рак экспрессирует глюкокортикоидный рецептор (GR).

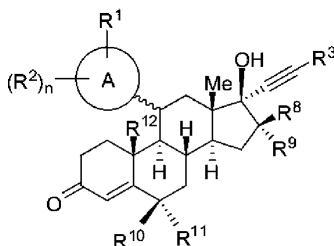
Включение посредством ссылки

Все публикации, патенты и заявки на патенты, упомянутые в настоящем описании, включены в настоящий документ посредством ссылки для конкретных целей, указанных в настоящем документе.

Подробное раскрытие настоящего изобретения

В настоящем документе представлены замещенные стероидные производные соединения и фармацевтические композиции, содержащие указанные соединения. Заявленные соединения и композиции являются пригодными в качестве ингибиторов глюкокортикоидных рецепторов (GR). Кроме того, заявленные соединения и композиции являются пригодными для лечения рака, такого как рак предстательной железы, рак молочной железы, рак легкого и рак яичника, и гиперкортицизма.

Согласно некоторым представленным в настоящем документе вариантам осуществления описаны соединения, характеризующиеся структурой формулы (III), или их фармацевтически приемлемая соль, сольват или пролекарство



Формула (III)

где кольцо А представляет собой гетероарил, арил, циклоалкил или гетероцикл;

R^1 представляет собой $-NR^{4a}R^{5a}$;

каждый R^2 независимо представляет собой $-NR^4R^5$, необязательно замещенный алкил- $-NR^4R^5$, галоген, $-OR^6$, $-OH$, необязательно замещенный алкил, галогеналкил, необязательно замещенный карбоцикл, необязательно замещенный карбоциклилалкил, необязательно замещенный гетероалкил, необязательно замещенный гетероцикл, необязательно замещенный гетероциклилалкил, необязательно замещенный гетероциклилалкил, необязательно замещенный гидроксиалкил, $-C(O)R^6$, $-C(O)OR^6$, $-C(O)NR^4R^5$, $-OC(O)OR^6$, $-OC(O)NR^4R^5$, $-S(O)_2NR^4R^5$, $-S(O)_2R^7$, $-S(O)R^7$, $-SR^7$, $-NR^4S(O)_2NR^4R^5$, $-CN$, $-CO_2H$ или $-NO_2$; или

R^1 и R^2 на смежных атомах взяты вместе с атомами, с которыми они соединены, с образованием необязательно замещенного гетероцикла;

R^3 представляет собой необязательно замещенный C_{2-8} алкил, галоген, галогеналкил, необязательно замещенный карбоцикл, необязательно замещенный карбоциклилалкил, необязательно замещенный гетероцикл, необязательно замещенный гетероциклилалкил, необязательно замещенный гетероалкил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероарил, $-Si(R^6)_3$, $-OR^6$ или $-S(O)_2R^7$;

R^{4a} представляет собой C_{2-8} алкил, необязательно замещенный карбоцикл, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероцикл, необязательно замещенный гетероарил, $-S(O)_2R^7$, $-C(O)N(R^{13})_2$, $-C(O)R^6$ или $-C(O)OR^6$;

R^{5a} представляет собой $-H$, необязательно замещенный алкил, галогеналкил, необязательно замещенный карбоцикл, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероцикл, необязательно замещенный гетероарил, $-S(O)_2R^7$, $-C(O)N(R^{13})_2$, $-C(O)R^6$ или $-C(O)OR^6$; или

R^{4a} и R^{5a} взяты вместе с атомом N, с которым они соединены, с образованием необязательно заме-

щенного гетероцикла;

каждый R⁴ и R⁵ независимо представляет собой -H, необязательно замещенный алкил, галогеналкил, необязательно замещенный карбоцикллил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероцикллил, необязательно замещенный гетероарил, -S(O)₂R⁷, -C(O)N(R¹³)₂, -C(O)R⁶ или -C(O)OR⁶; или

R⁴ и R⁵ взяты вместе с атомом N, с которым они соединены, с образованием замещенного или незамещенного гетероцикла;

каждый R^6 независимо представляет собой необязательно замещенный алкил, галогеналкил, необязательно замещенный карбоцикллил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероцикллил или необязательно замещенный гетероарил;

R⁷ представляет собой необязательно замещенный алкил, галогеналкил, необязательно замещенный карбоцикллил, необязательно замещенный гетероалкил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный аралкил, необязательно замещенный гетероцикллил или необязательно замещенный гетероарил;

каждый R⁸ и R⁹ независимо представляет собой -H, необязательно замещенный алкил, галогеналкил, галоген, необязательно замещенный карбоциклл, необязательно замещенный карбоцикллалкил, необязательно замещенный гетероалкил, необязательно замещенный гетероциклл, необязательно замещенный гетероцикллалкил, -OH, -S(O)_nR⁷, -C(O)_nH, -C(O)_nR⁶ или -C(O)OR⁶; или

R⁸ и R⁹ взяты вместе с атомом, с которым они соединены, с образованием замещенного или незамещенного кольца, содержащего 0-2 гетероатома, выбранных из группы, состоящей из -O-, -NH-, -NR⁶-, -S- и -S(O)-;

каждый R^{10} и R^{11} независимо представляет собой -H, необязательно замещенный алкил, галоген, галогеналкил, необязательно замещенный карбоциклил, необязательно замещенный карбоциклилалкил, необязательно замещенный гетероалкил, необязательно замещенный гетероциклил, необязательно замещенный гетероциклилалкил, -OH, -S(O) $_2$ R⁷, -C(O) $_2$ H, -C(O)R⁶ или -C(O)OR⁶; или

R^{10} и R^{11} взяты вместе с атомом, с которым они соединены, с образованием замещенного или незамещенного кольца, содержащего 0-2 гетероатома, выбранных из группы, состоящей из -O-, -NH-, -NR⁶-, -S- и -S(O)₂-;

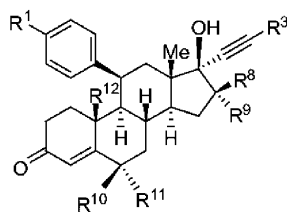
R¹² представляет собой водород, необязательно замещенный алкил, галогеналкил, гидроксиль, галоген, необязательно замещенный карбоцикл, необязательно замещенный карбоциклалкил, необязательно замещенный гетероцикл, необязательно замещенный гетероциклалкил или необязательно замещенный гетероалкил;

каждый R¹³ независимо представляет собой H, необязательно замещенный алкил, галогеналкил, необязательно замещенный карбоцикл, необязательно замещенный гетероалкил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный аралкил, необязательно замещенный гетероцикл или необязательно замещенный гетероарил; и

n равняется 0, 1, 2, 3 или 4.

Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (III) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или пролекарства R^{12} представляет собой водород, алкил, галогеналкил, гидроксил, галоген, карбоцикллил или гетероалкил. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (III) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или пролекарства R^{12} представляет собой C_{1-6} алкил или водород. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (III) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или пролекарства R^{12} представляет собой метил. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (III) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или пролекарства R^{12} представляет собой H. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (III) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или пролекарства кольцо A представляет собой моноциклический гетероарил или моноциклический арил. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (III) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или пролекарства кольцо A представляет собой фенил, пиридинил, пиримидинил, пиазинил или пиридазинил. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (III) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или пролекарства кольцо A представляет собой фенил. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (III) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или пролекарства R^{4a} представляет собой C_{2-8} алкил. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (III) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или пролекарства R^{4a} представляет собой C_{3-6} алкил. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (III) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или пролекарства R^{4a} представляет собой C_{2-4} алкил. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (III) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или пролекарства R^{4a} представляет собой этил, изопропил или трет-бутил. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (III) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или пролекарства R^{5a} представляет собой -H, необязательно замещенный алкил или галогеналкил. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (III) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или пролекарства R^{5a} представляет

Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (III) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или пролекарства каждый R^2 независимо представляет собой $-NR^4R^5$, галоген, $-OR^6$, алкил, фторалкил, карбоцикллил, гетероалкил, гетероцикллил, $-S(O)_2NR^4R^5$ или $-S(O)_2R^7$. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (III) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или пролекарства R^3 представляет собой необязательно замещенный C_{2-8} алкил, галогеналкил или необязательно замещенный карбоцикллил. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (III) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или пролекарства R^3 представляет собой C_{4-8} алкил, галогеналкил или необязательно замещенный карбоцикллил. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (III) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или пролекарства R^3 представляет собой CF_3 , трет-бутил или циклопропил. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (III) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или пролекарства R^3 представляет собой C_{4-8} алкил. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (III) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или пролекарства R^3 представляет собой трет-бутил. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (III) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или пролекарства R^3 представляет собой галогеналкил. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (III) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или пролекарства R^3 представляет собой CF_3 . Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (III) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или пролекарства R^3 представляет собой необязательно замещенный карбоцикллил. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (III) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или пролекарства R^3 представляет собой циклопропил. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (III) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или пролекарства каждый R^8 и R^9 независимо представляет собой -H, алкил или карбоцикллил. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (III) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или пролекарства R^8 и R^9 представляют собой -H. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (III) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или пролекарства, каждый R^{10} и R^{11} независимо представляет собой -H, C_{1-6} алкил, галоген, C_{1-6} алкокси или -OH. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (III) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или пролекарства каждый R^{10} и R^{11} представляет собой -H. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (III) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или пролекарства R^{10} и R^{11} взяты вместе с атомом, с которым они соединены, с образованием 3-, 4-, 5- или 6-членного кольца. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (III) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или пролекарства каждый R^4 и R^5 независимо представляет собой -H, C_{1-6} алкил или $-S(O)_2R^7$. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (III) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или пролекарства R^4 и R^5 , соединенные с одним и тем же атомом N, взяты вместе с атомом N, с которым они соединены, с образованием замещенного или незамещенного 4-, 5- или 6-членного гетероциклического кольца, дополнительно содержащего 0-3 гетероатома, выбранных из группы, состоящей из -O-, -NH-, $-NR^6$ -, -S- и $-S(O)_2$ -. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (III) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или пролекарства R^6 представляет собой алкил, карбоцикллил или фторалкил. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (III) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или пролекарства R^7 представляет собой алкил, карбоцикллил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный арилалкил или необязательно замещенный гетероцикллил.



Формула (IIIa)

Согласно некоторым представленным в настоящем документе вариантам осуществления описана фармацевтическая композиция, содержащая фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество и соединение формулы (III) или (IIIa) или его фармацевтически приемлемую соль, сольват или пролекарство.

Также в настоящем документе представлены способы лечения или предупреждения рака у субъекта, причем способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения, характеризующегося структурой формулы (III) или (IIIa) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или пролекарства. Также в настоящем документе представлены способы уменьшения частоты случаев рецидива рака, причем способ включает введение субъекту в стадии ремиссии рака терапевтически эффективного количества соединения, характеризующегося структурой формулы (III) или (IIIa) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или пролекарства. Согласно некоторым представленным в настоящем документе вариантам осуществления описаны способы лечения резистентного к химиотерапии рака у субъекта, причем способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения, характеризующегося структурой формулы (III) или (IIIa) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или пролекарства.

Согласно некоторым вариантам осуществления рак представляет собой трижды негативный рак молочной железы, серозный рак яичника высокой степени злокачественности, кастрационно-резистентный рак предстательной железы или дважды резистентный рак предстательной железы. Согласно некоторым вариантам осуществления рак представляет собой немелкоклеточный рак легкого. Согласно некоторым вариантам осуществления способы дополнительно включают введение субъекту второго терапевтического средства. Согласно некоторым вариантам осуществления способы дополнительно включают введение одного или нескольких дополнительных терапевтических средств. Согласно некоторым вариантам осуществления второе или дополнительное терапевтическое средство представляет собой ингибитор передачи сигнала андрогенового рецептора. Согласно конкретным вариантам осуществления ингибитор передачи сигнала андрогенового рецептора представляет собой 3,3'-дииндолилметан (DIM), абиратерона ацетат, ARN-509, беклостерид, бикалутамид, дутастерид, эпристерид, энзалутамид, финастерид, флутамид, изонстерид, кетоконазол, N-бутилбензолсульфонамид, нилутамид, мегестрол, стероидные антиандрогены, туростерид или любые их комбинации. Согласно некоторым вариантам осуществления второе или дополнительное терапевтическое средство представляет собой химиотерапевтическое средство. Согласно другим вариантам осуществления второе или дополнительное терапевтическое средство представляет собой цисплатин, карбоплатин, паклитаксел, гемцитабин, доксорубин, камптотецин, топотекан или любые их комбинации. Согласно некоторым вариантам осуществления второе или дополнительное терапевтическое средство представляет собой иммунотерапевтическое средство (например, средство на основе антитела к PD-L1 или средство на основе антитела к PD1). Согласно определенным вариантам осуществления второе или дополнительное терапевтическое средство представляет собой средство на основе антитела к PD-L1. Согласно определенным вариантам осуществления второе или дополнительное терапевтическое средство представляет собой средство на основе антитела к PD1.

Согласно другим представленным в настоящем документе вариантам осуществления описаны способы лечения у субъекта заболевания или нарушения, связанного с повышенным уровнем кортизола, причем способ включает введение нуждающемуся в этом субъекту терапевтически эффективного количества соединения, характеризующегося структурой формулы (III) или (IIIa) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или пролекарства. Согласно определенным вариантам осуществления заболевание или нарушение, связанное с повышенным уровнем кортизола, представляет собой синдром Кушинга. Согласно определенным вариантам осуществления заболевание или нарушение, связанное с повышенным уровнем кортизола, представляет собой рефрактерный синдром Кушинга.

В контексте настоящего документа и в прилагаемой формуле изобретения формы единственного числа включают определяемые объекты во множественном числе, если контекстом явно не указано иное. Таким образом, например, ссылка на "средство" включает множество таких средств, а ссылка на "клетку" включает ссылку на одну или несколько клеток (или множество клеток) и их эквиваленты, известные специалистам в данной области и т.д. Если в настоящем документе используются диапазоны в отношении физических свойств, таких как молекулярная масса, или химических свойств, таких как химические формулы, подразумевается, что все комбинации и подкомбинации диапазонов и касающиеся их конкретные варианты осуществления включены. Термин "приблизительно", когда речь идет о числе или числовом диапазоне, означает, что число или числовой диапазон относится к приближенной величине в преде-

лах изменчивости значений от эксперимента к эксперименту (или в пределах статистической погрешности эксперимента), и, таким образом, число или числовой диапазон, в некоторых случаях, будет варьироваться в пределах от 1 до 15% от указанного числа или числового диапазона. Подразумевается, что термин "содержащий" (и родственные термины, такие как "содержать", или "содержит", или "имеющий" или "включающий") не исключает того, что в других определенных вариантах осуществления, например варианте осуществления любой заявляемой композиции, описанные в настоящем документе композиция, способ или процесс и т.д. "состоят из" или "состоят главным образом из" описанных признаков.

Определения.

В контексте настоящего описания и прилагаемой формулы изобретения, если не указано иное, следующие термины имеют значение, указанное ниже.

"Амино" относится к радикалу $-NH_2$. "Циано" относится к радикалу $-CN$. "Нитро" относится к радикалу $-NO_2$. "Окса" относится к радикалу $-O-$. "Оксо" относится к радикалу $=O$. "Теооксо" относится к радикалу $=S$. "Имино" относится к радикалу $=N-H$. "Оксимо" относится к радикалу $=N-OH$. "Гидразино" относится к радикалу $=N-NH_2$.

"Алкил" относится к радикалу в виде прямой или разветвленной углеводородной цепи, состоящей исключительно из атомов углерода и водорода, не содержащей ненасыщенных связей, имеющей от одного до пятнадцати атомов углерода (например, C_1 - C_{15} алкил). Согласно определенным вариантам осуществления алкил содержит от одного до тринадцати атомов углерода (например, C_1 - C_{13} алкил). Согласно определенным вариантам осуществления алкил содержит от одного до восьми атомов углерода (например, C_1 - C_8 алкил). Согласно другим вариантам осуществления алкил содержит от одного до пяти атомов углерода (например, C_1 - C_5 алкил). Согласно другим вариантам осуществления алкил содержит от одного до четырех атомов углерода (например, C_1 - C_4 алкил). Согласно другим вариантам осуществления алкил содержит от одного до трех атомов углерода (например, C_1 - C_3 алкил). Согласно другим вариантам осуществления алкил содержит от одного до двух атомов углерода (например, C_1 - C_2 алкил). Согласно другим вариантам осуществления алкил содержит один атом углерода (например, C_1 алкил). Согласно другим вариантам осуществления алкил содержит от пяти до пятнадцати атомов углерода (например, C_5 - C_{15} алкил). Согласно другим вариантам осуществления алкил содержит от пяти до восьми атомов углерода (например, C_5 - C_8 алкил). Согласно другим вариантам осуществления алкил содержит от двух до пяти атомов углерода (например, C_2 - C_5 алкил). Согласно другим вариантам осуществления алкил содержит от трех до пяти атомов углерода (например, C_3 - C_5 алкил). Согласно другим вариантам осуществления алкильная группа выбрана из метила, этила, 1-пропила (н-пропила), 1-метилэтила (изопропила), 1-бутила (н-бутила), 1-метилпропила (втор-бутила), 2-метилпропила (изобутила), 1,1-диметилэтила (трет-бутила), 1-пентила (н-пентила). Алкил соединен с остальной частью молекулы одинарной связью. Если в настоящем описании конкретно не указано иное, алкильная группа необязательно замещена одним или несколькими из следующих заместителей: галоген, циано, нитро, оксо, теооксо, имино, оксимо, триметилсиланил, $-OR^a$, $-OC(O)-R^a$, $-N(R^a)_2$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)N(R^a)_2$, $-N(R^a)C(O)OR^a$, $-OC(O)-N(R^a)_2$, $-N(R^a)C(O)R^a$, $-N(R^a)S(O)_tR^a$ (где t равняется 1 или 2), $-S(O)_tOR^a$ (где t равняется 1 или 2), $-S(O)_tR^a$ (где t равняется 1 или 2) и $-S(O)_tN(R^a)_2$ (где t равняется 1 или 2), где каждый R^a независимо представляет собой водород, алкил (необязательно замещенный галогеном, гидрокси, метокси или трифторметилом), фторалкил, карбоциклл (необязательно замещенный галогеном, гидрокси, метокси или трифторметилом), карбоцикллалкил (необязательно замещенный галогеном, гидрокси, метокси или трифторметилом), арил (необязательно замещенный галогеном, гидрокси, метокси или трифторметилом), аралкил (необязательно замещенный галогеном, гидрокси, метокси или трифторметилом), гетероциклл (необязательно замещенный галогеном, гидрокси, метокси или трифторметилом), гетероцикллалкил (необязательно замещенный галогеном, гидрокси, метокси или трифторметилом), гетероарил (необязательно замещенный галогеном, гидрокси, метокси или трифторметилом) или гетероарилалкил (необязательно замещенный галогеном, гидрокси, метокси или трифторметилом).

"Алкокси" относится к радикалу, связанному через атом кислорода, формулы $-O$ -алкил, где алкил представляет собой определенную выше алкильную цепь.

"Алкенил" относится к радикальной группе в виде прямой или разветвленной углеводородной цепи, состоящей исключительно из атомов углерода и водорода, содержащей по меньшей мере одну углерод-углеродную двойную связь, и имеющей от двух до двенадцати атомов углерода. Согласно определенным вариантам осуществления алкенил содержит от двух до восьми атомов углерода. Согласно другим вариантам осуществления алкенил содержит от двух до четырех атомов углерода. Алкенил соединен с остальной частью молекулы одинарной связью, например этенил (т.е. винил), проп-1-енил (т.е. аллил), бут-1-енил, пент-1-енил, пента-1,4-диенил и т.д. Если в настоящем описании конкретно не указано иное, алкенильная группа необязательно замещена одним или несколькими из следующих заместителей: галоген, циано, нитро, оксо, теооксо, имино, оксимо, триметилсиланил, $-OR^a$, SR^a , $-OC(O)-R^a$, $-N(R^a)_2$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)N(R^a)_2$, $-N(R^a)C(O)OR^a$, $-OC(O)-N(R^a)_2$, $-N(R^a)C(O)R^a$, $-N(R^a)S(O)_tR^a$ (где t равняется 1 или 2), $-S(O)_tOR^a$ (где t равняется 1 или 2), $-S(O)_tR^a$ (где t равняется 1 или 2) и $-S(O)_tN(R^a)_2$ (где t равняется 1 или 2), где каждый R^a независимо представляет собой водород, алкил (необязательно замещенный галогеном, гидрокси, метокси или трифторметилом), фторалкил, карбоциклл (необязательно

замещенный галогеном, гидрокси, метокси или трифторметилом), карбоциклилалкил (необязательно замещенный галогеном, гидрокси, метокси или трифторметилом), арил (необязательно замещенный галогеном, гидрокси, метокси или трифторметилом), аралкил (необязательно замещенный галогеном, гидрокси, метокси или трифторметилом), гетероциклил (необязательно замещенный галогеном, гидрокси, метокси или трифторметилом), гетероциклилалкил (необязательно замещенный галогеном, гидрокси, метокси или трифторметилом), гетероарил (необязательно замещенный галогеном, гидрокси, метокси или трифторметилом) или гетероарилалкил (необязательно замещенный галогеном, гидрокси, метокси или трифторметилом).

"Алкинил" относится к радикальной группе в виде прямой или разветвленной углеводородной цепи, состоящей исключительно из атомов углерода и водорода, содержащей по меньшей мере одну углерод-углеродную тройную связь, имеющей от двух до двенадцати атомов углерода. Согласно определенным вариантам осуществления алкинил содержит от двух до восьми атомов углерода. Согласно другим вариантам осуществления алкинил содержит от двух до шести атомов углерода. Согласно другим вариантам осуществления алкинил содержит от двух до четырех атомов углерода. Алкинил соединен с остальной частью молекулы одинарной связью, например этинил, пропинил, бутинил, пентинил, гексинил и т.д. Если в настоящем описании конкретно не указано иное, алкинильная группа обязательно замещена одним или несколькими из следующих заместителей: галоген, циано, нитро, оксо, тиюоксо, имино, оксимо, триметилсиланил, $-OR^a$, $-SR^a$, $-OC(O)-R^a$, $-N(R^a)_2$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)N(R^a)_2$, $-N(R^a)C(O)OR^a$, $-OC(O)-N(R^a)_2$, $-N(R^a)C(O)R^a$, $-N(R^a)S(O)_tR^a$ (где t равняется 1 или 2), $-S(O)_tOR^a$ (где t равняется 1 или 2), $-S(O)_tR^a$ (где t равняется 1 или 2) и $-S(O)_tN(R^a)_2$ (где t равняется 1 или 2), где каждый R^a независимо представляет собой водород, алкил (необязательно замещенный галогеном, гидрокси, метокси или трифторметилом), фторалкил, карбоциклил (необязательно замещенный галогеном, гидрокси, метокси или трифторметилом), карбоциклилалкил (необязательно замещенный галогеном, гидрокси, метокси или трифторметилом), арил (необязательно замещенный галогеном, гидрокси, метокси или трифторметилом), аралкил (необязательно замещенный галогеном, гидрокси, метокси или трифторметилом), гетероциклил (необязательно замещенный галогеном, гидрокси, метокси или трифторметилом), гетероциклилалкил (необязательно замещенный галогеном, гидрокси, метокси или трифторметилом), гетероарил (необязательно замещенный галогеном, гидрокси, метокси или трифторметилом) или гетероарилалкил (необязательно замещенный галогеном, гидрокси, метокси или трифторметилом).

"Алкилен" или "алкиленовая цепь" относится к прямой или разветвленной двухвалентной углеводородной цепи, связывающей остальную часть молекулы с радикальной группой, состоящей исключительно из углерода и водорода, не содержащей ненасыщенных связей и имеющей от одного до двенадцати атомов углерода, например, метилен, этилен, пропилен, н-бутилен и т.д. Алкиленовая цепь соединена с остальной частью молекулы через одинарную связь и с радикальной группой через одинарную связь. Точки соединения алкиленовой цепи с остальной частью молекулы и с радикальной группой обеспечиваются посредством одного атома углерода в алкиленовой цепи или посредством любых двух атомов углерода в пределах цепи. Согласно определенным вариантам осуществления алкилен содержит от одного до восьми атомов углерода (например, C_1 - C_8 алкилен). Согласно другим вариантам осуществления алкилен содержит от одного до пяти атомов углерода (например, C_1 - C_5 алкилен). Согласно другим вариантам осуществления алкилен содержит от одного до четырех атомов углерода (например, C_1 - C_4 алкилен). Согласно другим вариантам осуществления алкилен содержит от одного до трех атомов углерода (например, C_1 - C_3 алкилен). Согласно другим вариантам осуществления алкилен содержит от одного до двух атомов углерода (например, C_1 - C_2 алкилен). Согласно другим вариантам осуществления алкилен содержит один атом углерода (например, C_1 алкилен). Согласно другим вариантам осуществления алкилен содержит от пяти до восьми атомов углерода (например, C_5 - C_8 алкилен). Согласно другим вариантам осуществления алкилен содержит от двух до пяти атомов углерода (например, C_2 - C_5 алкилен). Согласно другим вариантам осуществления алкилен содержит от трех до пяти атомов углерода (например, C_3 - C_5 алкилен). Если в настоящем описании конкретно не указано иное, алкиленовая цепь обязательно замещена одним или несколькими из следующих заместителей: галоген, циано, нитро, оксо, тиюоксо, имино, оксимо, триметилсиланил, $-OR^a$, $-SR^a$, $-OC(O)-R^a$, $-N(R^a)_2$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)N(R^a)_2$, $-N(R^a)C(O)OR^a$, $-OC(O)-N(R^a)_2$, $-N(R^a)C(O)R^a$, $-N(R^a)S(O)_tR^a$ (где t равняется 1 или 2), $-S(O)_tOR^a$ (где t равняется 1 или 2), $-S(O)_tR^a$ (где t равняется 1 или 2) и $-S(O)_tN(R^a)_2$ (где t равняется 1 или 2), где каждый R^a независимо представляет собой водород, алкил (необязательно замещенный галогеном, гидрокси, метокси или трифторметилом), фторалкил, карбоциклил (необязательно замещенный галогеном, гидрокси, метокси или трифторметилом), карбоциклилалкил (необязательно замещенный галогеном, гидрокси, метокси или трифторметилом), арил (необязательно замещенный галогеном, гидрокси, метокси или трифторметилом), аралкил (необязательно замещенный галогеном, гидрокси, метокси или трифторметилом), гетероциклил (необязательно замещенный галогеном, гидрокси, метокси или трифторметилом), гетероциклилалкил (необязательно замещенный галогеном, гидрокси, метокси или трифторметилом), гетероарил (необязательно замещенный галогеном, гидрокси, метокси или трифторметилом) или гетероарилалкил (необязательно замещенный галогеном, гидрокси, метокси или трифторметилом).

"Алкинилен" или "алкиниленовая цепь" относится к прямой или разветвленной двухвалентной уг-

леводородной цепи, связывающей остальную часть молекулы с радикальной группой, состоящей исключительно из углерода и водорода, содержащей по меньшей мере одну углерод-углеродную тройную связь, и имеющей от двух до двенадцати атомов углерода. Алкиниленовая цепь соединена с остальной частью молекулы через одинарную связь и с радикальной группой через одинарную связь. Согласно определенным вариантам осуществления алкинилен содержит от двух до восьми атомов углерода (например, C_2 - C_8 алкинилен). Согласно другим вариантам осуществления алкинилен содержит от двух до пяти атомов углерода (например, C_2 - C_5 алкинилен). Согласно другим вариантам осуществления алкинилен содержит от двух до четырех атомов углерода (например, C_2 - C_4 алкинилен). Согласно другим вариантам осуществления алкинилен содержит от двух до трех атомов углерода (например, C_2 - C_3 алкинилен).

Согласно другим вариантам осуществления алкинилен содержит два атома углерода (например, C_2 алкилен). Согласно другим вариантам осуществления алкинилен содержит от пяти до восьми атомов углерода (например, C_5 - C_8 алкинилен). Согласно другим вариантам осуществления алкинилен содержит от трех до пяти атомов углерода (например, C_3 - C_5 алкинилен). Если в настоящем описании конкретно не указано иное, алкиниленовая цепь необязательно замещена одним или несколькими из следующих заместителей: галоген, циано, нитро, оксо, тиооксо, имино, оксимо, триметилсиланил, $-OR^a$, $-SR^a$, $-OC(O)R^a$, $-N(R^a)_2$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)N(R^a)_2$, $-N(R^a)C(O)OR^a$, $-OC(O)N(R^a)_2$, $-N(R^a)C(O)R^a$, $-N(R^a)S(O)_tR^a$ (где t равняется 1 или 2), $-S(O)_tOR^a$ (где t равняется 1 или 2), $-S(O)_tR^a$ (где t равняется 1 или 2) и $-S(O)_tN(R^a)_2$ (где t равняется 1 или 2), где каждый R^a независимо представляет собой водород, алкил (необязательно замещенный галогеном, гидрокси, метокси или трифторметилом), фторалкил, карбоциклил (необязательно замещенный галогеном, гидрокси, метокси или трифторметилом), карбоциклилалкил (необязательно замещенный галогеном, гидрокси, метокси или трифторметилом), арил (необязательно замещенный галогеном, гидрокси, метокси или трифторметилом), аралкил (необязательно замещенный галогеном, гидрокси, метокси или трифторметилом), гетероциклил (необязательно замещенный галогеном, гидрокси, метокси или трифторметилом), гетероциклилалкил (необязательно замещенный галогеном, гидрокси, метокси или трифторметилом), гетероарил (необязательно замещенный галогеном, гидрокси, метокси или трифторметилом) или гетероарилалкил (необязательно замещенный галогеном, гидрокси, метокси или трифторметилом).

"Арил" относится к радикалу, образуемому из ароматической моноциклической или полициклической углеводородной кольцевой системы путем удаления атома водорода от атома углерода кольца. Ароматическая моноциклическая или полициклическая углеводородная кольцевая система содержит только водород и углерод, от пяти до восемнадцати атомов углерода, где по меньшей мере одно из колец в кольцевой системе является полностью ненасыщенным, т.е. она содержит циклическую, делокализованную $(4n+2)$ π -электронную систему в соответствии с теорией Хюккеля (Hückel). Кольцевая система, из которой происходят арильные группы, включает без ограничения такие группы, как бензол, флуорен, индан, инден, тетралин и нафталин. Если в настоящем описании конкретно не указано иное, подразумевается, что термин "арил" или префикс "ар-" (как, например, в термине "аралкил") включает арильные радикалы, необязательно замещенные одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из алкила, алкенила, алкинила, галогена, фторалкила, циано, нитро, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного аралкила, необязательно замещенного алкенила, необязательно замещенного аралкенила, необязательно замещенного карбоциклила, необязательно замещенного карбоциклилалкила, необязательно замещенного гетероциклила, необязательно замещенного гетероциклилалкила, необязательно замещенного гетероарила, необязательно замещенного гетероарилалкила, $-R^b-OR^a$, $-R^b-OC(O)R^a$, $-R^b-OC(O)OR^a$, $-R^b-OC(O)N(R^a)_2$, $-R^b-N(R^a)_2$, $-R^b-C(O)R^a$, $-R^b-C(O)OR^a$, $-R^b-C(O)N(R^a)_2$, $-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)_2$, $-R^b-N(R^a)C(O)OR^a$, $-R^b-N(R^a)C(O)R^a$, $-R^b-N(R^a)S(O)_tR^a$ (где t равняется 1 или 2), $-R^b-S(O)_tR^a$ (где t равняется 1 или 2), $-R^b-S(O)_tOR^a$ (где t равняется 1 или 2) и $-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$ (где t равняется 1 или 2), где каждый R^a независимо представляет собой водород, алкил (необязательно замещенный галогеном, гидрокси, метокси или трифторметилом), фторалкил, циклоалкил (необязательно замещенный галогеном, гидрокси, метокси или трифторметилом), циклоалкилалкил (необязательно замещенный галогеном, гидрокси, метокси или трифторметилом), арил (необязательно замещенный галогеном, гидрокси, метокси или трифторметилом), аралкил (необязательно замещенный галогеном, гидрокси, метокси или трифторметилом), гетероциклил (необязательно замещенный галогеном, гидрокси, метокси или трифторметилом), гетероциклилалкил (необязательно замещенный галогеном, гидрокси, метокси или трифторметилом), гетероарил (необязательно замещенный галогеном, гидрокси, метокси или трифторметилом) или гетероарилалкил (необязательно замещенный галогеном, гидрокси, метокси или трифторметилом), каждый R^b независимо представляет собой прямую связь или прямую или разветвленную алкиленовую или алкениленовую цепь и R^c представляет собой прямую или разветвленную алкиленовую или алкениленовую цепь, где каждый из вышеупомянутых заместителей является незамещенным, если не указано иное.

"Аралкил" относится к радикалу формулы $-R^c$ -арил, где R^c представляет собой определенную выше алкиленовую цепь, например, метилен, этилен и т.д. Часть аралкильного радикала, представляющая собой алкиленовую цепь, необязательно замещена, как описано выше для алкиленовой цепи. Арильная часть аралкильного радикала необязательно замещена, как описано выше для арильной группы.

"Аралкенил" относится к радикалу формулы $-R^d$ -арил, где R^d представляет собой определенную выше алкениленовую цепь. Арильная часть аралкенильного радикала необязательно замещена, как описано выше для арильной группы. Часть аралкенильного радикала, представляющая собой алкениленовую цепь, необязательно замещена, как определено выше для алкениленовой группы.

"Аралкинил" относится к радикалу формулы $-R^e$ -арил, где R^e представляет собой определенную выше алкиниленовую цепь. Арильная часть аралкинильного радикала необязательно замещена, как описано выше для арильной группы. Часть аралкинильного радикала, представляющая собой алкиниленовую цепь, необязательно замещена, как определено выше для алкиниленовой цепи.

"Аралкокси" относится к радикалу, связанному через атом кислорода, формулы $-O-R^c$ -арил, где R^c представляет собой определенную выше алкиленовую цепь, например метилен, этилен и т.д. Часть аралкильного радикала, представляющая собой алкиленовую цепь, необязательно замещена, как описано выше для алкиленовой цепи. Арильная часть аралкильного радикала необязательно замещена, как описано выше для арильной группы.

"Карбоциклил" относится к стабильному неароматическому моноциклическому или полициклическому углеводородному радикалу, состоящему исключительно из атомов углерода и водорода, который включает конденсированные или мостиковые кольцевые системы, имеющие от трех до пятнадцати атомов углерода. Согласно определенным вариантам осуществления карбоциклил содержит от трех до десяти атомов углерода. Согласно другим вариантам осуществления карбоциклил содержит от пяти до семи атомов углерода. Карбоциклил соединен с остальной частью молекулы одинарной связью. Карбоциклил является насыщенным (т.е. содержащим только одинарные связи C-C) или ненасыщенным (т.е. содержащим одну или несколько двойных связей или тройных связей). Полностью насыщенный карбоциклильный радикал также называют "циклоалкилом". Примеры моноциклических циклоалкилов включают, например, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил и циклооктил. Ненасыщенный карбоциклил также называют "циклоалкенилом". Примеры моноциклических циклоалкенилов включают, например, циклопентенил, циклогексенил, циклогептенил и циклооктенил. Полициклические карбоциклильные радикалы включают, например, адамантил, норборнил (т.е. бицикло[2.2.1]гептанит), норборненил, декалинил, 7,7-диметил-бицикло[2.2.1]гептанит и т.д. Если в настоящем описании конкретно не указано иное, подразумевается, что термин "карбоциклил" включает карбоциклильные радикалы, необязательно замещенные одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из алкила, алкенила, алкинила, галогена, фторалкила, оксо, тиооксо, циано, нитро, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного аралкила, необязательно замещенного аралкенила, необязательно замещенного аралкинила, необязательно замещенного карбоциклила, необязательно замещенного карбоциклилалкила, необязательно замещенного гетероциклила, необязательно замещенного гетероциклилалкила, необязательно замещенного гетероарила, необязательно замещенного гетероарилалкила, $-R^b-OR^a$, $-R^b-OC(O)-R^a$, $-R^b-OC(O)-OR^a$, $-R^b-OC(O)-N(R^a)_2$, $-R^b-N(R^a)_2$, $-R^b-C(O)R^a$, $-R^b-C(O)OR^a$, $-R^b-C(O)N(R^a)_2$, $-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)_2$, $-R^b-N(R^a)C(O)OR^a$, $-R^b-N(R^a)C(O)R^a$, $-R^b-N(R^a)S(O)_tR^a$ (где t равняется 1 или 2), $-R^b-S(O)_tR^a$ (где t равняется 1 или 2), $-R^b-S(O)_tOR^a$ (где t равняется 1 или 2) и $-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$ (где t равняется 1 или 2), где каждый R^a независимо представляет собой водород, алкил (необязательно замещенный галогеном, гидроксигруппой, метоксигруппой или трифторметилгруппой), фторалкил, циклоалкил (необязательно замещенный галогеном, гидроксигруппой, метоксигруппой или трифторметилгруппой), циклоалкилалкил (необязательно замещенный галогеном, гидроксигруппой, метоксигруппой или трифторметилгруппой), арил (необязательно замещенный галогеном, гидроксигруппой, метоксигруппой или трифторметилгруппой), аралкил (необязательно замещенный галогеном, гидроксигруппой, метоксигруппой или трифторметилгруппой), гетероциклил (необязательно замещенный галогеном, гидроксигруппой, метоксигруппой или трифторметилгруппой), гетероциклилалкил (необязательно замещенный галогеном, гидроксигруппой, метоксигруппой или трифторметилгруппой), гетероарил (необязательно замещенный галогеном, гидроксигруппой, метоксигруппой или трифторметилгруппой) или гетероарилалкил (необязательно замещенный галогеном, гидроксигруппой, метоксигруппой или трифторметилгруппой), каждый R^b независимо представляет собой прямую связь или прямую или разветвленную алкиленовую или алкениленовую цепь и R^c представляет собой прямую или разветвленную алкиленовую или алкениленовую цепь, где каждый из вышеупомянутых заместителей является незамещенным, если не указано иное.

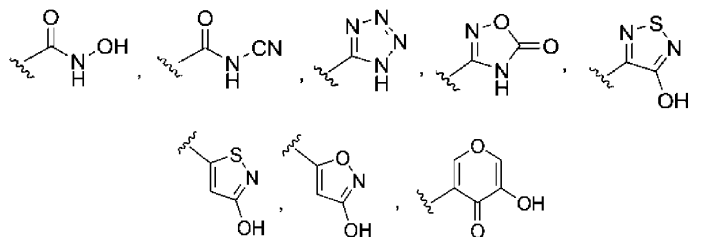
"Карбоциклилалкил" относится к радикалу формулы $-R^c$ -карбоциклил, где R^c представляет собой определенную выше алкиленовую цепь. Алкиленовая цепь и карбоциклильный радикал необязательно замещены, как определено выше.

"Карбоциклилалкинил" относится к радикалу формулы $-R^c$ -карбоциклил, где R^c представляет собой определенную выше алкиниленовую цепь. Алкиниленовая цепь и карбоциклильный радикал необязательно замещены, как определено выше.

"Карбоциклилалкокси" относится к радикалу, связанному через атом кислорода, формулы $-O-R^c$ -карбоциклил, где R^c представляет собой определенную выше алкиленовую цепь. Алкиленовая цепь и карбоциклильный радикал необязательно замещены, как определено выше.

В контексте настоящего документа "биоизоостер карбоновой кислоты" относится к функциональной группе или фрагменту, которые проявляют физические, биологические и/или химические свойства, подобные таковым молекулы карбоновой кислоты. Примеры биоизоостеров карбоновой кислоты включают

без ограничения



и т.д.

"Дейтероалкил" относится к алкильной группе, где 1 или более атомов водорода алкила заменены дейтерием.

"Галоген" или "галоид" относится к заместителям, представляющим собой бром, хлор, фтор или йод.

"Галогеналкил" относится к алкильному радикалу, как определено выше, замещенному одним или несколькими галогеновыми радикалами, как определено выше, например, трифторметилу, дифторметилу, фторметилу, 2,2,2-трифторэтилу, 1-фторметил-2-фторэтилу, трихлорметилу, дихлорметилу, хлорметилу, 2,2,2-трихлорэтилу, 1-хлорметил-2-хлорэтилу, трибромметилу, дибромметилу, бромметилу, 2,2,2-трибромэтилу, 1-бромметил-2-бромэтилу и т.д. Согласно некоторым вариантам осуществления алкильная часть галогеналкильного радикала необязательно замещена, как определено выше для алкильной группы.

"Фторалкил" относится к алкильному радикалу, как определено выше, замещенному одним или несколькими фтор-радикалами, как определено выше, например трифторметилу, дифторметилу, фторметилу, 2,2,2-трифторэтилу, 1-фторметил-2-фторэтилу и т.д. Согласно некоторым вариантам осуществления алкильная часть фторалкильного радикала необязательно замещена, как определено выше для алкильной группы.

"Гетероалкил" относится к алкильной группе, в которой один или несколько атомов остова алкила выбраны из атома, отличного от углерода, например, кислорода, азота (например -NH-, -N(алкил)-), серы или их комбинаций. Гетероалкил соединен с остальной частью молекулы по атому углерода гетероалкила. Согласно одному аспекту гетероалкил представляет собой C₁-C₆-гетероалкил. Если в настоящем описании конкретно не указано иное, гетероалкильная цепь необязательно замещена одним или несколькими из следующих заместителей: галоген, циано, нитро, оксо, тииооксо, имино, оксимо, триметилсиланил, -OR^a, -SR^a, -OC(O)-R^a, -N(R^a)₂, -C(O)R^a, -C(O)OR^a, -C(O)N(R^a)₂, -N(R^a)C(O)OR^a, -OC(O)-N(R^a)₂, -N(R^a)C(O)R^a, -N(R^a)S(O)_tR^a (где t равняется 1 или 2), -S(O)_tOR^a (где t равняется 1 или 2), -S(O)_tR^a (где t равняется 1 или 2) и -S(O)_tN(R^a)₂ (где t равняется 1 или 2), где каждый R^a независимо представляет собой водород, алкил (необязательно замещенный галогеном, гидрокси, метокси или трифторметилом), фторалкил, карбоцикл (необязательно замещенный галогеном, гидрокси, метокси или трифторметилом), карбоциклилалкил (необязательно замещенный галогеном, гидрокси, метокси или трифторметилом), арил (необязательно замещенный галогеном, гидрокси, метокси или трифторметилом), алкил (необязательно замещенный галогеном, гидрокси, метокси или трифторметилом), гетероцикл (необязательно замещенный галогеном, гидрокси, метокси или трифторметилом), гетероциклилалкил (необязательно замещенный галогеном, гидрокси, метокси или трифторметилом), гетероарил (необязательно замещенный галогеном, гидрокси, метокси или трифторметилом) или гетероарилалкил (необязательно замещенный галогеном, гидрокси, метокси или трифторметилом).

"Гетероцикл" относится к стабильному радикалу в виде 3-18-членного неароматического кольца, которое содержит от двух до двенадцати атомов углерода и от одного до шести гетероатомов, выбранных из азота, кислорода и серы. Если в настоящем описании конкретно не указано иное, гетероциклический радикал является моноциклической, бициклической, трициклической или тетрациклической кольцевой системой, которая необязательно включает конденсированные или мостиковые кольцевые системы. Гетероатомы в гетероциклическом радикале необязательно находятся в окисленной форме. Один или несколько атомов азота, если присутствуют, необязательно являются кватернизованными. Гетероциклический радикал является частично или полностью насыщенным. Гетероцикл соединен с остальной частью молекулы через любой атом кольца(колец). Примеры таких гетероциклических радикалов включают без ограничения диоксоланил, тиенил[1,3]дитианил, декагидроизохинолил, имидазолинил, имидазолидинил, изотиазолидинил, изоксазолидинил, морфолинил, октагидроиндолил, октагидроизоиндолил, 2-оксопиперазинил, 2-оксопиперидинил, 2-оксопирролидинил, оксазолидинил, пиперидинил, пиперазинил, 4-пиперидонил, пирролидинил, пиразолидинил, хинуклидинил, тиазолидинил, тетрагидрофурил, тритианил, тетрагидропиранил, тиоморфолинил, тиаморфолинил, 1-оксо-тиоморфолинил и 1,1-диоксо-тиоморфолинил. Если в настоящем описании конкретно не указано иное, подразумевается, что термин "гетероцикл" включает гетероциклические радикалы, как определено выше, необязательно замещенные одним или несколькими заместителями, выбранными из алкила, алкенила, алкинила, галогена, фторалкила, оксо, тииооксо, циано, нитро, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного арал-

кила, необязательно замещенного аралкенила, необязательно замещенного аралкинила, необязательно замещенного карбоциклила, необязательно замещенного карбоциклилалкила, необязательно замещенного гетероциклила, необязательно замещенного гетероциклилалкила, необязательно замещенного гетероарила, необязательно замещенного гетероарилалкила, $-R^b-OR^a$, $-R^b-OC(O)-R^a$, $-R^b-OC(O)-OR^a$, $-R^b-OC(O)-N(R^a)_2$, $-R^b-N(R^a)_2$, $-R^b-C(O)R^a$, $-R^b-C(O)OR^a$, $-R^b-C(O)N(R^a)_2$, $-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)_2$, $-R^b-N(R^a)C(O)OR^a$, $-R^b-N(R^a)C(O)R^a$, $-R^b-N(R^a)S(O)_tR^a$ (где t равняется 1 или 2), $-R^b-S(O)_tR^a$ (где t равняется 1 или 2), $-R^b-S(O)_tOR^a$ (где t равняется 1 или 2) и $-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$ (где t равняется 1 или 2), где каждый R^a независимо представляет собой водород, алкил (необязательно замещенный галогеном, гидроксигруппой, метоксигруппой или трифторметилом), фторалкил, циклоалкил (необязательно замещенный галогеном, гидроксигруппой, метоксигруппой или трифторметилом), циклоалкилалкил (необязательно замещенный галогеном, гидроксигруппой, метоксигруппой или трифторметилом), арил (необязательно замещенный галогеном, гидроксигруппой, метоксигруппой или трифторметилом), аралкил (необязательно замещенный галогеном, гидроксигруппой, метоксигруппой или трифторметилом), гетероциклил (необязательно замещенный галогеном, гидроксигруппой, метоксигруппой или трифторметилом), гетероциклилалкил (необязательно замещенный галогеном, гидроксигруппой, метоксигруппой или трифторметилом), гетероарил (необязательно замещенный галогеном, гидроксигруппой, метоксигруппой или трифторметилом) или гетероарилалкил (необязательно замещенный галогеном, гидроксигруппой, метоксигруппой или трифторметилом), каждый R^b независимо представляет собой прямую связь или прямую или разветвленную алкиленовую или алкениленовую цепь и R^c представляет собой прямую или разветвленную алкиленовую или алкениленовую цепь, где каждый из вышеупомянутых заместителей является незамещенным, если не указано иное.

"N-гетероциклил" или "N-соединенный гетероциклил" относится к определенному выше гетероциклильному радикалу, содержащему по меньшей мере один атом азота, где точка соединения гетероциклильного радикала с остальной частью молекулы обеспечивается через атом азота в гетероциклильном радикале. N-гетероциклильный радикал необязательно замещен, как описано выше для гетероциклильных радикалов. Примеры таких N-гетероциклильных радикалов включают без ограничения 1-морфолинил, 1-пиперидинил, 1-пиперазинил, 1-пирролидинил, пиразолидинил, имидазолинил и имидазолидинил.

"C-гетероциклил" или "C-соединенный гетероциклил" относится к определенному выше гетероциклильному радикалу, содержащему по меньшей мере один гетероатом, где точка соединения гетероциклильного радикала с остальной частью молекулы обеспечивается через атом углерода в гетероциклильном радикале. C-гетероциклильный радикал необязательно замещен, как описано выше для гетероциклильных радикалов. Примеры таких C-гетероциклильных радикалов включают без ограничения 2-морфолинил, 2-, или 3-, или 4-пиперидинил, 2-пиперазинил, 2- или 3-пирролидинил и т.д.

"Гетероциклилалкил" относится к радикалу формулы $-R^c$ -гетероциклил, где R^c представляет собой определенную выше алкиленовую цепь. Если гетероциклил представляет собой азотсодержащий гетероциклил, то гетероциклил необязательно соединен с алкильным радикалом по атому азота. Алкиленовая цепь гетероциклилалкильного радикала необязательно замещена, как определено выше для алкиленовой цепи. Гетероциклильная часть гетероциклилалкильного радикала необязательно замещена, как определено выше для гетероциклильной группы.

"Гетероциклилалкокси" относится к радикалу, связанному через атом кислорода, формулы $-O-R^c$ -гетероциклил, где R^c представляет собой определенную выше алкиленовую цепь. Если гетероциклил представляет собой азотсодержащий гетероциклил, то гетероциклил необязательно соединен с алкильным радикалом по атому азота. Алкиленовая цепь гетероциклилалкокси-радикала необязательно замещена, как определено выше для алкиленовой цепи. Гетероциклильная часть гетероциклилалкокси-радикала необязательно замещена, как определено выше для гетероциклильной группы.

"Гетероарил" относится к радикалу, происходящему из радикала в виде 3-18-членного ароматического кольца, которое содержит от двух до семнадцати атомов углерода и от одного до шести гетероатомов, выбранных из азота, кислорода и серы. В контексте настоящего документа гетероарильный радикал представляет собой моноциклическую, бициклическую, трициклическую или тетрациклическую кольцевую систему, где по меньшей мере одно из колец в кольцевой системе является полностью ненасыщенным, т.е. она содержит циклическую, делокализованную $(4n+2)$ π -электронную систему в соответствии с теорией Хюккеля. Гетероарил включает конденсированные или мостиковые кольцевые системы. Гетероатом(ы) в гетероарильном радикале необязательно находятся в окисленной форме. Один или несколько атомов азота, если присутствуют, необязательно являются кватернизованными. Гетероарил соединен с остальной частью молекулы через любой атом кольца(колец). Примеры гетероариллов включают без ограничения азепинил, акридинил, бензимидазолил, бензиндолил, 1,3-бензодиоксолил, бензофуранил, бензооксазолил, бензо[d]тиазолил, бензотиадиазолил, бензо[b][1,4]диоксепинил, бензо[b][1,4]оксазинил, 1,4-бензодиоксанил, бензонафтофуранил, бензоксазолил, бензодиоксолил, бензодиоксинил, бензопиранил, бензопиранонил, бензофуранил, бензофуранонил, бензотиенил (бензотиофенил), бензотиено[3,2-d]пиримидинил, бензотриазолил, бензо[4,6]имидазо[1,2-a]пиридинил, карбазолил, циннолинил, циклопента[d]пиримидинил, 6,7-дигидро-5H-циклопента[4,5]тиено[2,3-d]пиримидинил, 5,6-дигидробензо[h]хиназолинил, 5,6-дигидробензо[h]циннолинил, 6,7-дигидро-5H-бензо[6,7]циклопента[1,2-c]пиридазинил, дибензофуранил, дибензотиофенил, фуранил, фуранонил, фуоро[3,2-c]пиридинил, 5,6,7,8,9,10-гексагидроциклоокта[d]пиримидинил, 5,6,7,8,9,10-

гексагидроциклоокта[d]пиридазинил, 5,6,7,8,9,10-гексагидроциклоокта[d]пиридинил, изотиазолил, имидазолил, индазолил, индолил, индазолил, изоиндолил, индолинил, изоиндолинил, изохинолил, индолизинил, изоксазолил, 5,8-метано-5,6,7,8-тетрагидрохиназолинил, нафтиридинил, 1,6-нафтиридинонил, оксадиазолил, 2-оксаазепинил, оксазолил, оксиранил, 5,6,6a,7,8,9,10,10a-октагидробензо[h]хиназолинил, 1-фенил-1H-пирролил, феназинил, фенотиазинил, феноксазинил, фталазинил, птеридинил, пуринил, пирролил, пиразолил, пиразоло[3,4-d]пиримидинил, пиридинил, пиридо[3,2-d]пиримидинил, пиридо[3,4-d]пиримидинил, пиразинил, пиримидинил, пиридазинил, пирролил, хиназолинил, хиноксалинил, хинолинил, изохинолинил, тетрагидрохинолинил, 5,6,7,8-тетрагидрохиназолинил, 5,6,7,8-тетрагидробензо[4,5]тиено[2,3-d]пиримидинил, 6,7,8,9-тетрагидро-5H-циклопента[4,5]тиено[2,3-d]пиримидинил, 5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,5-c]пиридазинил, тиазолил, тиадиазолил, триазолил, тетразолил, триазинил, тиено[2,3-d]пиримидинил, тиено[3,2-d]пиримидинил, тиено[2,3-c]пиридинил и тиофенил (т.е. тиенил). Если в настоящем описании конкретно не указано иное, подразумевается, что термин "гетероарил" включает гетероарильные радикалы, как определено выше, необязательно замещенные одним или несколькими заместителями, выбранными из алкила, алкенила, алкинила, галогена, фторалкила, галогеналкенила, галогеналкинила, оксо, тиооксо, циано, нитро, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного аралкила, необязательно замещенного аралкенила, необязательно замещенного аралкинила, необязательно замещенного карбоцикла, необязательно замещенного карбоциклилалкила, необязательно замещенного гетероцикла, необязательно замещенного гетероциклилалкила, необязательно замещенного гетероарила, необязательно замещенного гетероарилалкила, $-R^b-OR^a$, $-R^b-OC(O)-R^a$, $-R^b-OC(O)-OR^a$, $-R^b-OC(O)-N(R^a)_2$, $-R^b-N(R^a)_2$, $-R^b-C(O)R^a$, $-R^b-C(O)OR^a$, $-R^b-C(O)N(R^a)_2$, $-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)_2$, $-R^b-N(R^a)C(O)OR^a$, $-R^b-N(R^a)C(O)R^a$, $-R^b-N(R^a)S(O)_tR^a$ (где t равняется 1 или 2), $-R^b-S(O)_tR^a$ (где t равняется 1 или 2), $-R^b-S(O)_tOR^a$ (где t равняется 1 или 2) и $-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$ (где t равняется 1 или 2), где каждый R^a независимо представляет собой водород, алкил (необязательно замещенный галогеном, гидроксильной группой, метоксильной группой или трифторметилем), фторалкил, циклоалкил (необязательно замещенный галогеном, гидроксильной группой, метоксильной группой или трифторметилем), циклоалкилалкил (необязательно замещенный галогеном, гидроксильной группой, метоксильной группой или трифторметилем), арил (необязательно замещенный галогеном, гидроксильной группой, метоксильной группой или трифторметилем), аралкил (необязательно замещенный галогеном, гидроксильной группой, метоксильной группой или трифторметилем), гетероциклил (необязательно замещенный галогеном, гидроксильной группой, метоксильной группой или трифторметилем), гетероциклилалкил (необязательно замещенный галогеном, гидроксильной группой, метоксильной группой или трифторметилем), гетероарил (необязательно замещенный галогеном, гидроксильной группой, метоксильной группой или трифторметилем) или гетероарилалкил (необязательно замещенный галогеном, гидроксильной группой, метоксильной группой или трифторметилем), каждый R^b независимо представляет собой прямую связь или прямую или разветвленную алкиленовую или алкениленовую цепь и R^c представляет собой прямую или разветвленную алкиленовую или алкениленовую цепь, где каждый из вышеупомянутых заместителей является незамещенным, если не указано иное.

"N-гетероарил" относится к определенному выше гетероарильному радикалу, содержащему по меньшей мере один атом азота, где точка соединения гетероарильного радикала с остальной частью молекулы обеспечивается через атом азота в гетероарильном радикале. N-гетероарильный радикал необязательно замещен, как описано выше для гетероарильных радикалов.

"C-гетероарил" относится к определенному выше гетероарильному радикалу, где точка соединения гетероарильного радикала с остальной частью молекулы обеспечивается через атом углерода в гетероарильном радикале. C-гетероарильный радикал необязательно замещен, как описано выше для гетероарильных радикалов.

"Гетероарилалкил" относится к радикалу формулы $-R^c$ -гетероарил, где R^c представляет собой определенную выше алкиленовую цепь. Если гетероарил представляет собой азотсодержащий гетероарил, то гетероарил необязательно соединен с алкильным радикалом по атому азота. Алкиленовая цепь гетероарилалкильного радикала необязательно замещена, как определено выше для алкиленовой цепи. Гетероарильная часть гетероарилалкильного радикала необязательно замещена, как определено выше для гетероарильной группы.

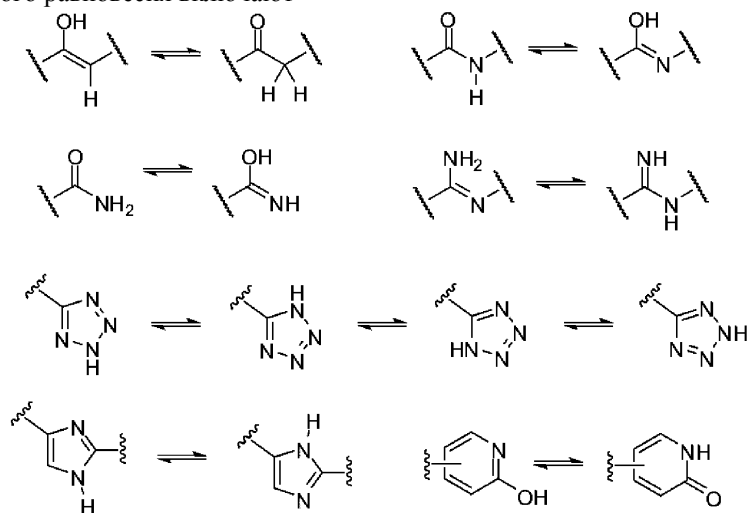
"Гетероарилалкокси" относится к радикалу, связанному через атом кислорода, формулы $-O-R^c$ -гетероарил, где R^c представляет собой определенную выше алкиленовую цепь. Если гетероарил представляет собой азотсодержащий гетероарил, то гетероарил необязательно соединен с алкильным радикалом по атому азота. Алкиленовая цепь гетероарилалкокси-радикала необязательно замещена, как определено выше для алкиленовой цепи. Гетероарильная часть гетероарилалкокси-радикала необязательно замещена, как определено выше для гетероарильной группы.

Раскрытые в настоящем документе соединения согласно некоторым вариантам осуществления содержат один или несколько центров асимметрии, и, таким образом, способствуют образованию энантиомеров, диастереоизомеров и других стереоизомерных форм, которые определены, с точки зрения абсолютной стереохимии, как (R)- или (S)-. Если не указано иное, подразумевается, что все стереоизомерные формы раскрытых в настоящем документе соединений предусмотрены настоящим раскрытием. Если описанные в настоящем документе соединения содержат двойные связи в составе алкенов и если не указано иное, подразумевается, что настоящее раскрытие включает геометрические изомеры как E, так и Z (например, цис- или транс-). Подобным образом подразумевается, что все возможные изомеры, а также

их рацемические и оптически чистые формы, и все таутомерные формы, также включены. Термин "геометрический изомер" относится к геометрическим изомерам E или Z (например, цис- или транс-) по положению заместителей относительно двойной связи алкенов. Термин "позиционный изомер" относится к структурным изомерам по расположению заместителей вокруг центрального кольца, таким как орто-, мета- и параизомеры по расположению заместителей вокруг бензольного кольца.

Описанные в настоящем документе соединения могут характеризоваться их естественным изотопным составом, или один или несколько из атомов могут быть искусственно обогащены в отношении конкретного изотопа с таким же атомным числом, но атомной массой или массовым числом, отличными от атомной массы или массового числа, преимущественно обнаруживаемых в природе. Все изотопные варианты соединений по настоящему изобретению независимо от того, радиоактивны они или нет, включены в объем настоящего изобретения. Например, водород имеет три встречающихся в природе изотопа, обозначаемых ^1H (протий), ^2H (дейтерий) и ^3H (тритий). Протий является наиболее распространенным изотопом водорода в природе. Обогащение дейтерием может давать определенные терапевтические преимущества, такие как увеличение периода полувыведения и/или экспозиции *in vivo*, или может обеспечивать соединение, пригодное для исследования путей элиминации и метаболизма лекарственного средства *in vivo*. Обогащенные изотопами соединения могут быть получены с помощью традиционных методов, хорошо известных специалистам в данной области, или с помощью способов, аналогичных таковым, описанным на схемах и в примерах в настоящем документе, с применением соответствующих обогащенных изотопами реагентов и/или промежуточных соединений. Согласно некоторым вариантам осуществления описанные в настоящем документе соединения содержат один или несколько изотопных вариантов (например, дейтерий, тритий, ^{13}C и/или ^{14}C).

"Таутомер" относится к молекуле, в которой возможен протонный сдвиг от одного атома молекулы к другому атому этой же молекулы. Представленные в настоящем документе соединения согласно определенным вариантам осуществления существуют в виде таутомеров. В условиях, когда возможна таутомеризация, будет иметь место химическое равновесие таутомеров. Точное соотношение таутомеров зависит от нескольких факторов, включая фазовое состояние, температуру, растворитель и pH. Некоторые примеры таутомерного равновесия включают



"Фармацевтически приемлемая соль" включает соли присоединения как кислоты, так и основания. Подразумевается, что фармацевтически приемлемая соль любого из описанных в настоящем документе замещенных стероидных производных соединений охватывает любые возможные фармацевтически подходящие солевые формы. Предпочтительные фармацевтически приемлемые соли описанных в настоящем документе соединений представляют собой фармацевтически приемлемые соли присоединения кислоты и фармацевтически приемлемые соли присоединения основания.

"Фармацевтически приемлемая соль присоединения кислоты" относится к таким солям, которые сохраняют биологическую эффективность и свойства свободных оснований, которые не являются биологически или иным образом неприемлемыми и которые образуются с неорганическими кислотами, такими как соляная кислота, бромистоводородная кислота, серная кислота, азотная кислота, фосфорная кислота, йодистоводородная кислота, фтористоводородная кислота, фосфорная кислота и т.д. Также включены соли, которые образуются с органическими кислотами, такими как алифатические моно- и дикарбоновые кислоты, фенил-замещенные алкановые кислоты, гидрокси-алкановые кислоты, карбоновые кислоты, ароматические кислоты, алифатические и ароматические сульфоновые кислоты и т.д., и включают, например, уксусную кислоту, трифторуксусную кислоту, пропионовую кислоту, гликолевую кислоту, пировиноградную кислоту, щавелевую кислоту, малеиновую кислоту, малоновую кислоту, янтарную кислоту, фумаровую кислоту, винную кислоту, лимонную кислоту, бензойную кислоту, коричную кислоту, миндальную кислоту, метансульфоновую кислоту, этансульфоновую кислоту, п-толуолсульфоновую

кислоту, салициловую кислоту и т.д. Иллюстративные соли, таким образом, включают сульфаты, пиро-сульфаты, бисульфаты, сульфиты, бисульфиты, нитраты, фосфаты, моногидрогенфосфаты, дигидрогенфосфаты, метафосфаты, пирофосфаты, хлориды, бромиды, иодиды, ацетаты, трифторацетаты, пропионаты, каприлаты, изобутираты, оксалаты, малонаты, сукцинаты, субераты, себацинаты, фумараты, малеаты, манделаты, бензоаты, хлорбензоаты, метилбензоаты, динитробензоаты, фталаты, бензолсульфонаты, толуолсульфонаты, фенилацетаты, цитраты, лактаты, малаты, тартраты, метансульфонаты и т.д. Также предусмотрены соли аминокислот, такие как аргинаты, глюконаты и галактуронаты (см., например, Berge S.M. et al., "Pharmaceutical Salts," *Journal of Pharmaceutical Science*, 66:1-19 (1997)). Соли присоединения кислоты основных соединений согласно некоторым вариантам осуществления получают путем приведения основных форм с достаточным количеством требуемой кислоты с получением соли в соответствии со способами и методиками, с которыми специалист в данной области знаком.

"Фармацевтически приемлемая соль присоединения основания" относится к таким солям, которые сохраняют биологическую эффективность и свойства свободных кислот, которые не являются биологически или иным образом неприемлемыми. Такие соли получают путем добавления неорганического основания или органического соединения к свободной кислоте. Фармацевтически приемлемые соли присоединения основания согласно некоторым вариантам осуществления образуются с металлами или аминами, такими как щелочные и щелочноземельные металлы или органические амины. Соли, полученные из неорганических оснований, включают без ограничения соли натрия, калия, лития, аммония, кальция, магния, железа, цинка, меди, марганца, алюминия и т.д. Соли, полученные из органических оснований, включают без ограничения соли первичных, вторичных и третичных аминов, замещенных аминов, включая встречающиеся в природе замещенные амины, циклических аминов и основных ионообменных смол, например, изопропиламина, триметиламина, диэтиламина, триэтиламина, трипропиламина, этаноламина, диэтиламина, 2-диметиламиноэтанола, 2-диэтиламиноэтанола, дициклогексиламина, лизина, аргинина, гистидина, кофеина, прокаина, N,N-дибензилэтилендиамина, хлорпрокаина, гидрабамина, холина, бетаина, этилендиамина, этилендианилина, N-метилглюкамина, глюкозамина, метилглюкамина, теобромина, пуринов, пиперазина, пиперидина, N-этилпиперидина, полиаминных смол и т.д. См. Berge et al., выше.

В контексте настоящего документа "лечение", или "осуществление лечения", или "ослабление", или "облегчение" применяют взаимозаменяемо. Эти термины относятся к подходу для получения благоприятных или требуемых результатов, включая без ограничения терапевтическую пользу и/или профилактическую пользу. Под "терапевтической пользой" понимают устранение или облегчение подлежащего лечению первичного нарушения. Также терапевтическая польза достигается за счет устранения или облегчения одного или нескольких из физиологических симптомов, ассоциированных с первичным нарушением, так что у пациента наблюдается улучшение, несмотря на то что пациент все еще страдает от первичного нарушения. В случае профилактической пользы композиции согласно некоторым вариантам осуществления вводят пациенту с риском развития конкретного заболевания или пациенту, сообщающему об одном или нескольких из физиологических симптомов заболевания, даже если диагноз этого заболевания не был поставлен.

"Пролекарство" означает соединение, которое согласно некоторым вариантам осуществления подвергается превращению в физиологических условиях или путем сольволиза в описанное в настоящем документе биологически активное соединение. Таким образом, термин "пролекарство" относится к предшественнику биологически активного соединения, которое является фармацевтически приемлемым. Пролекарство обычно является неактивным при введении субъекту, однако оно превращается *in vivo* в активное соединение, например, посредством гидролиза. Соединение в форме пролекарства зачастую обеспечивает преимущества в отношении растворимости, тканевой совместимости или отсроченного высвобождения в организме млекопитающего (см., например, Bundgard, H., *Design of Prodrugs* (1985), p. 7-9, 21-24 (Elsevier, Амстердам)).

Применяемые в настоящем документе сокращения имеют их обычное значение в области химии и биологии. Следующие сокращения имеют указанное значение по всему тексту

Na₂HPO₄ - гидрофосфат натрия,

AcOH - уксусная кислота,

водн. - водный,

NH₄Cl - хлорид аммония,

DCM - дихлорметан,

DMPU - 1,3-диметил-3,4,5,6-тетрагидро-2(1H)-пиримидинон,

ESI - ионизация электрораспылением,

EtOAc - этилацетат,

г - грамм,

ч - час,

LCMS - жидкостная хроматография с масс-спектрометрией,

LDA - диизопропиламид лития,

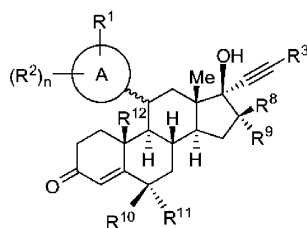
MgSO₄ - сульфат магния,

m/s - соотношение массы и заряда,
 мг - миллиграмм,
 MeOH - метанол,
 мин - минута,
 ЯМР - ядерно-магнитный резонанс,
 RT или rt - комнатная температура,
 насыщ. - насыщенный,
 NaHCO₃ - бикарбонат натрия,
 NaBH₄ - борогидрид натрия,
 Na₂CO₃ - карбонат натрия,
 NaCl - хлорид натрия,
 Na₂SO₄ - сульфат натрия,
 Na₂S₂O₃ - тиосульфат натрия,
 TFA - трифторуксусная кислота; и
 THF - тетрагидрофуран.

Замещенные стероидные производные соединения.

В настоящем документе описаны замещенные стероидные производные соединения, которые представляют собой ингибиторы GR. Такие соединения и композиции, содержащие такие соединения, являются пригодными для лечения рака, неопластического заболевания и заболеваний и нарушений, связанных с повышенным уровнем кортизола.

Согласно некоторым представленным в настоящем документе вариантам осуществления описано соединение, характеризующееся структурой формулы (I), или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или пролекарство



Формула (I)

где кольцо А представляет собой гетероарил, арил, циклоалкил или гетероцикл;

R¹ представляет собой -H, -NR⁴R⁵, optionally замещенный алкил-NR⁴R⁵, галоген, -OR⁶, -OH, optionally замещенный алкил, галогеналкил, optionally замещенный карбоцикл, optionally замещенный карбоциклилалкил, optionally замещенный гетероалкил, optionally замещенный гетероцикл, optionally замещенный гетероциклилалкил, optionally замещенный гидроксиалкил, optionally замещенный арил, optionally замещенный гетероарил, -C(O)OR⁶, -C(O)NR⁴R⁵, -OC(O)OR⁶, -OC(O)NR⁴R⁵, -S(O)₂NR⁴R⁵, -S(O)₂R⁷, -S(O)R⁷, -SR⁷, -NR⁴S(O)₂NR⁴R⁵, -P(O)(OR⁶)₂, -P(O)(R⁶)₂, -CN, -CO₂H или -NO₂;

каждый R² независимо представляет собой -NR⁴R⁵, optionally замещенный алкил-NR⁴R⁵, галоген, -OR⁶, -OH, optionally замещенный алкил, галогеналкил, optionally замещенный карбоцикл, optionally замещенный карбоциклилалкил, optionally замещенный гетероалкил, optionally замещенный гетероцикл, optionally замещенный гетероциклилалкил, optionally замещенный гидроксиалкил, -C(O)R⁶, -C(O)OR⁶, -C(O)NR⁴R⁵, -OC(O)OR⁶, -OC(O)NR⁴R⁵, -S(O)₂NR⁴R⁵, -S(O)₂R⁷, -S(O)R⁷, -SR⁷, -NR⁴S(O)₂NR⁴R⁵, -CN, -CO₂H или -NO₂;

R³ представляет собой optionally замещенный алкил, галоген, галогеналкил, optionally замещенный карбоцикл, optionally замещенный карбоциклилалкил, optionally замещенный гетероцикл, optionally замещенный гетероциклилалкил, optionally замещенный гетероалкил, optionally замещенный арил, optionally замещенный гетероарил, -Si(R⁶)₃, -OR⁶ или -S(O)₂R⁷;

каждый R⁴ и R⁵ независимо представляет собой -H, optionally замещенный алкил, галогеналкил, optionally замещенный карбоцикл, optionally замещенный арил, optionally замещенный гетероцикл, optionally замещенный гетероарил, -S(O)₂R⁷, -C(O)N(R¹³)₂, -C(O)R⁶ или -C(O)OR⁶; или

R⁴ и R⁵, соединенные с одним и тем же атомом N, взяты вместе с атомом N, с которым они соединены, с образованием замещенного или незамещенного гетероцикла;

каждый R⁶ независимо представляет собой optionally замещенный алкил, галогеналкил, optionally замещенный карбоцикл, optionally замещенный арил, optionally замещенный гетероцикл или optionally замещенный гетероарил;

R⁷ представляет собой optionally замещенный алкил, галогеналкил, optionally замещенный карбоцикл, optionally замещенный гетероалкил, optionally замещенный арил, optionally замещенный арилалкил, optionally замещенный гетероцикл или optionally замещенный гетероарил;

каждый R^8 и R^9 независимо представляет собой -H, необязательно замещенный алкил, галогеналкил, галоген, необязательно замещенный карбоцикллил, необязательно замещенный карбоциклилалкил, необязательно замещенный гетероалкил, необязательно замещенный гетероцикллил, необязательно замещенный гетероциклилалкил, -OH, -OR⁶, -NR⁴R⁵, -C(O)NR⁴R⁵, -CN, -S(O)₂R⁷, -C(O)₂H, -C(O)R⁶ или -C(O)OR⁶; или

R^8 и R^9 взяты вместе с атомом, с которым они соединены с образованием замещенного или незамещенного кольца, содержащего 0-2 гетероатома, выбранных из группы, состоящей из -O-, -NH-, -NR⁶-, -S- и -S(O)₂-;

каждый R^{10} и R^{11} независимо представляет собой -H, необязательно замещенный алкил, галоген, галогеналкил, необязательно замещенный карбоцикллил, необязательно замещенный карбоциклилалкил, необязательно замещенный гетероалкил, необязательно замещенный гетероцикллил, необязательно замещенный гетероциклилалкил, -OH, -S(O)₂R⁷, -C(O)₂H, -C(O)R⁶ или -C(O)OR⁶; или

R^{10} и R^{11} взяты вместе с атомом, с которым они соединены, с образованием замещенного или незамещенного кольца, содержащего 0-2 гетероатома, выбранных из группы, состоящей из -O-, -NH-, -NR⁶-, -S- и -S(O)₂-;

R^{12} представляет собой водород, необязательно замещенный алкил, галогеналкил, дейтероалкил, гидроксид, галоген, необязательно замещенный карбоцикллил, необязательно замещенный карбоциклилалкил, необязательно замещенный гетероцикллил, необязательно замещенный гетероциклилалкил или необязательно замещенный гетероалкил;

каждый R^{13} независимо представляет собой H, необязательно замещенный алкил, галогеналкил, необязательно замещенный карбоцикллил, необязательно замещенный гетероалкил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный аралкил, необязательно замещенный гетероцикллил или необязательно замещенный гетероарил; и

n равняется 0, 1, 2, 3 или 4.

Согласно некоторым вариантам осуществления кольцо А представляет собой моноциклический или бициклический гетероарил, моноциклический или бициклический арил, моноциклический циклоалкил или моноциклический гетероцикллил;

R^1 представляет собой -H, -NR⁴R⁵, необязательно замещенный алкил-NR⁴R⁵, галоген, -OR⁶, -OH, необязательно замещенный алкил, галогеналкил, необязательно замещенный карбоцикллил, необязательно замещенный гетероалкил, необязательно замещенный гетероцикллил, необязательно замещенный гидроксиалкил, -C(O)NR⁴R⁵, -S(O)₂NR⁴R⁵, -S(O)₂R⁷, -NR⁴S(O)₂NR⁴R⁵, -P(O)(OR⁶)₂, -CN или -CO₂H;

каждый R^2 независимо представляет собой -NR⁴R⁵, необязательно замещенный алкил-NR⁴R⁵, галоген, -OR⁶, -OH, необязательно замещенный алкил, галогеналкил, необязательно замещенный карбоцикллил, необязательно замещенный гетероалкил, необязательно замещенный гетероцикллил, необязательно замещенный гидроксиалкил, -C(O)NR⁴R⁵, -S(O)₂NR⁴R⁵, -S(O)₂R⁷, -NR⁴S(O)₂NR⁴R⁵, -CN или -CO₂H;

R^3 представляет собой необязательно замещенный алкил, галоген, галогеналкил, дейтероалкил, необязательно замещенный карбоцикллил, необязательно замещенный карбоциклилалкил, необязательно замещенный гетероцикллил, необязательно замещенный гетероциклилалкил, необязательно замещенный гетероалкил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероарил, -Si(R⁶)₃, -OR⁶ или -S(O)₂R⁷;

каждый R^4 и R^5 независимо представляет собой -H, необязательно замещенный алкил, галогеналкил, необязательно замещенный карбоцикллил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероцикллил, необязательно замещенный гетероарил, -S(O)₂R⁷, -C(O)N(R¹³)₂, -C(O)R⁶ или -C(O)OR⁶; или

R^4 и R^5 , соединенные с одним и тем же атомом N, взяты вместе с атомом N, с которым они соединены, с образованием замещенного или незамещенного 4-, 5- или 6-членного гетероцикла;

R^6 представляет собой необязательно замещенный алкил, галогеналкил, необязательно замещенный карбоцикллил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероцикллил или необязательно замещенный гетероарил;

R^7 представляет собой необязательно замещенный алкил, галогеналкил, необязательно замещенный карбоцикллил, необязательно замещенный гетероалкил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный аралкил, необязательно замещенный гетероцикллил или необязательно замещенный гетероарил;

каждый R^8 и R^9 независимо представляет собой -H, необязательно замещенный алкил, галогеналкил, галоген, необязательно замещенный карбоцикллил, необязательно замещенный карбоциклилалкил, необязательно замещенный гетероалкил, необязательно замещенный гетероцикллил, необязательно замещенный гетероциклилалкил, -OH, -S(O)₂R⁷, -C(O)₂H, -C(O)R⁶ или -C(O)OR⁶;

или R^8 и R^9 взяты вместе с атомом, с которым они соединены, с образованием замещенного или незамещенного 3-, 4-, 5- или 6-членного кольца, содержащего 0 или 1 гетероатом, выбранный из группы, состоящей из -O-, -NH-, -NR⁶-, -S- и -S(O)₂-;

каждый R^{10} и R^{11} независимо представляет собой -H, необязательно замещенный алкил, галоген, галогеналкил, необязательно замещенный карбоцикллил, необязательно замещенный гетероалкил или -OH; или

R^{10} и R^{11} взяты вместе с атомом, с которым они соединены, с образованием замещенного или неза-

мещенного 3-, 4-, 5- или 6-членного кольца, содержащего 0 или 1 гетероатом, выбранный из группы, состоящей из -O-, -NH-, -NR⁶-, -S- и -S(O)₂-;

R¹² представляет собой водород, необязательно замещенный алкил, галогеналкил, гидроксильный, галоген, необязательно замещенный карбоцикл или необязательно замещенный гетероалкил;

каждый R¹³ независимо представляет собой H, необязательно замещенный алкил, галогеналкил, необязательно замещенный карбоцикл, необязательно замещенный гетероалкил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный аралкил, необязательно замещенный гетероцикл или необязательно замещенный гетероарил; и

n равняется 0, 1, 2, 3 или 4.

Согласно некоторым вариантам осуществления

кольцо A представляет собой арил или бициклический гетероарил;

R¹ представляет собой -NR⁴R⁵, галоген, -OR⁶, C₁₋₆алкил, C₁₋₆фторалкил, C₃₋₆карбоцикл, C₃₋₆гетероцикл, арил, гетероарил, -C(O)NR⁴R⁵, -S(O)₂NR⁴R⁵, -S(O)₂R⁷, -NR⁴S(O)₂NR⁴R⁵, -P(O)(R⁶)₂, -P(O)(OR⁶)₂ или -CN;

каждый R² независимо представляет собой -NR⁴R⁵, галоген, -OR⁶, C₁₋₆алкил, C₁₋₆фторалкил, C₃₋₆карбоцикл, C₁₋₆гетероалкил, C₃₋₆гетероцикл или -CN;

R³ представляет собой C₁₋₆алкил, C₁₋₆фторалкил, карбоцикл или гетероциклалкил;

каждый R⁴ и R⁵ независимо представляет собой -H, C₁₋₆алкил, C₁₋₆фторалкил, C₃₋₆карбоцикл, C₁₋₆карбоциклалкил, C₂₋₆гетероцикл, C₁₋₆алкил, C₃₋₆гетероцикл, -S(O)₂R⁷ или -C(O)N(R¹³); или

R⁴ и R⁵, соединенные с одним и тем же атомом N, взяты вместе с атомом N, с которым они соединены, с образованием замещенного или незамещенного 4-, 5- или 6-членного гетероцикла;

R⁶ представляет собой алкил;

R⁷ представляет собой C₁₋₆алкил, C₃₋₆карбоцикл или фенил, необязательно замещенный галогеном или алкилом;

каждый R⁸ и R⁹ независимо представляет собой -H, C₁₋₆алкил, C₁₋₆фторалкил, галоген или C₃₋₆карбоцикл;

каждый R¹⁰ и R¹¹ независимо представляет собой -H или C₁₋₆алкил;

R¹² представляет собой водород или C₁₋₆алкил;

каждый R¹³ независимо представляет собой водород или C₁₋₆алкил; и

n равняется 0, 1, 2, 3 или 4.

Согласно некоторым вариантам осуществления

кольцо A представляет собой фенил, 3-бензодиоксилил или 1,4-бензодиоксанил;

R¹ представляет собой -NR⁴R⁵, галоген, -OR⁶, алкил или фторалкил;

каждый R² независимо представляет собой -NR⁴R⁵, галоген, алкил, карбоцикл, алкокси или -CN;

R³ представляет собой C₁₋₆алкил, C₁₋₆фторалкил, карбоцикл, дейтероалкил или гетероалкил;

каждый R⁴ и R⁵ независимо представляет собой -H, C₁₋₆алкил, гетероалкил или -S(O)₂R⁷; или

R⁴ и R⁵, соединенные с одним и тем же атомом N, взяты вместе с атомом N, с которым они соединены, с образованием замещенного или незамещенного 4-, 5- или 6-членного гетероцикла;

R⁶ представляет собой алкил;

R⁷ представляет собой C₁₋₆алкил, C₃₋₆карбоцикл или фенил, необязательно замещенный галогеном или алкилом;

каждый R⁸ и R⁹ независимо представляет собой -H или C₁₋₆алкил;

каждый R¹⁰ и R¹¹ независимо представляет собой -H;

R¹² представляет собой водород;

каждый R¹³ независимо представляет собой водород или C₁₋₆алкил; и

n равняется 0, 1 или 2.

Согласно некоторым вариантам осуществления

кольцо A представляет собой фенил;

R¹ представляет собой -NR⁴R⁵, -OR⁶, алкил или фторалкил;

каждый R² независимо представляет собой -NR⁴R⁵, галоген, алкил;

R³ представляет собой C₁₋₆алкил, C₁₋₆фторалкил, карбоцикл, дейтероалкил или гетероалкил;

каждый R⁴ и R⁵ независимо представляет собой -H, C₁₋₆алкил или гетероалкил; или

R⁴ и R⁵, соединенные с одним и тем же атомом N, взяты вместе с атомом N, с которым они соединены, с образованием замещенного или незамещенного 4-, 5- или 6-членного гетероцикла;

R⁶ представляет собой алкил;

R⁷ представляет собой C₁₋₆алкил, C₃₋₆карбоцикл или фенил, необязательно замещенный галогеном или алкилом;

каждый R⁸ и R⁹ независимо представляет собой -H или C₁₋₆алкил;

каждый R¹⁰ и R¹¹ независимо представляет собой -H;

R¹² представляет собой водород;

каждый R¹³ независимо представляет собой водород или C₁₋₆алкил; и

n равняется 0, 1 или 2.

Согласно некоторым вариантам осуществления кольцо А представляет собой 3-бензодиоксилил или 1,4-бензодиоксанил;

R^1 представляет собой -H;

R^3 представляет собой C_{1-6} алкил;

каждый R^8 и R^9 независимо представляет собой -H или C_{1-6} алкил;

каждый R^{10} и R^{11} независимо представляет собой -H;

R^{12} представляет собой водород;

каждый R^{13} независимо представляет собой водород или C_{1-6} алкил; и

n равняется 0.

Для любых возможных вариантов осуществления формулы (I) заместители выбраны из подгруппы перечисленных альтернатив.

Согласно некоторым вариантам осуществления кольцо А представляет собой моноциклический арил, бициклический арил, моноциклический гетероарил или бициклический гетероарил. Согласно некоторым вариантам осуществления кольцо А представляет собой моноциклический гетероарил или моноциклический арил. Согласно некоторым вариантам осуществления кольцо А представляет собой бициклический гетероарил или бициклический арил. Согласно некоторым вариантам осуществления кольцо А представляет собой N-связанный гетероарил. Согласно некоторым вариантам осуществления кольцо А представляет собой C-связанный гетероарил. Согласно некоторым вариантам осуществления кольцо А представляет собой арил.

Согласно определенным вариантам осуществления кольцо А представляет собой фенил, нафтил, фуранил, пирролил, оксазолил, тиазолил, имидазолил, пиразолил, триазолил, тетразолил, изоксазолил, изотиазолил, оксадиазолил, тиадиазолил, пиридинил, пиримидинил, пиразинил, пиридазинил, триазинил, хинолинил, изохинолинил, хиназолинил, хиноксалинил, нафтиридинил, индолил, индазолил, бензоксазолил, бензизоксазолил, бензофуранил, бензотиенил, бензотиазолил, бензимидазолил, пуринил, циннолинил, фталазинил, птеридинил, пиридопиримидинил, пиразолопиримидинил или азаиндолил. Согласно некоторым вариантам осуществления R^1 представляет собой фуранил, пирролил, оксазолил, тиазолил, имидазолил, пиразолил, триазолил, тетразолил, изоксазолил, изотиазолил, оксадиазолил, тиадиазолил, пиридинил, пиримидинил, пиразинил, пиридазинил или триазинил. Согласно некоторым вариантам осуществления кольцо А представляет собой пиримидинил, пиридинил, пиразинил, триазинил или тиазолил. Согласно определенным вариантам осуществления кольцо А представляет собой C-связанный имидазолил. Согласно определенным вариантам осуществления кольцо А представляет собой N-связанный имидазолил. Согласно некоторым вариантам осуществления кольцо А представляет собой пиримидинил. Согласно некоторым вариантам осуществления кольцо А представляет собой пиридинил, необязательно замещенный алкилом или алкокси. Согласно некоторым вариантам осуществления кольцо А представляет собой пиразинил. Согласно некоторым вариантам осуществления кольцо А представляет собой триазинил. Согласно некоторым вариантам осуществления кольцо А представляет собой тиазолил.

Согласно некоторым вариантам осуществления кольцо А представляет собой фенил, пиридинил, пиримидинил, пиразинил или пиридазинил. Согласно некоторым вариантам осуществления кольцо А представляет собой фенил.

Согласно некоторым вариантам осуществления кольцо А представляет собой бициклический гетероарил. Согласно определенным вариантам осуществления кольцо А представляет собой необязательно замещенный 3-бензодиоксилил или 1,4-бензодиоксанил. Согласно некоторым вариантам осуществления кольцо А представляет собой незамещенный 3-бензодиоксилил или 1,4-бензодиоксанил. Согласно некоторым вариантам осуществления кольцо А представляет собой фенил, 3-бензодиоксилил или 1,4-бензодиоксанил.

Согласно некоторым вариантам осуществления R^1 представляет собой -H, $-NR^4R^5$, необязательно замещенный алкил- $-NR^4R^5$, галоген, необязательно замещенный алкил, фторалкил, необязательно замещенный карбоцикл, необязательно замещенный карбоциклилалкил, необязательно замещенный гетероцикл, необязательно замещенный гетероциклилалкил, необязательно замещенный гидроксикал, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероарил, $-C(O)NR^4R^5$, $-OC(O)OR^6$, $-OC(O)NR^4R^5$, $-S(O)_2NR^4R^5$, $-S(O)_2R^7$, $-S(O)R^7$, $-SR^7$, $-NR^4S(O)_2NR^4R^5$, $-P(O)(OR^6)_2$, $-P(O)(R^6)_2$, $-CN$ или $-NO_2$. Согласно некоторым вариантам осуществления R^1 представляет собой -H, $-NR^4R^5$, галоген, $-OR^6$, необязательно замещенный алкил, фторалкил, необязательно замещенный карбоцикл, необязательно замещенный гетероцикл, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероарил, $-C(O)NR^4R^5$, $-S(O)_2NR^4R^5$, $-S(O)_2R^7$, $-NR^4S(O)_2NR^4R^5$, $-P(O)(R^6)_2$, $-P(O)(OR^6)_2$ или $-CN$. Согласно некоторым вариантам осуществления R^1 представляет собой -H, $-NR^4R^5$, необязательно замещенный алкил- $-NR^4R^5$, галоген, $-OR^6$, необязательно замещенный алкил, фторалкил, необязательно замещенный карбоцикл, необязательно замещенный гетероалкил, необязательно замещенный гетероцикл, $-C(O)R^6$, $-C(O)NR^4R^5$, $-S(O)_2NR^4R^5$, $-S(O)_2R^7$, $-NR^4S(O)_2NR^4R^5$, $-CN$ или $-CO_2H$. Согласно некоторым вариантам осуществления R^1 представляет собой $-NR^4R^5$, галоген, $-OR^6$, алкил, фторалкил, карбоцикл, гетероалкил, гетероцикл, $-S(O)_2NR^4R^5$, $-S(O)_2R^7$, $-NR^4S(O)_2NR^4R^5$ или $-CN$. Согласно некоторым вариантам осуществления R^1 представляет собой $-NR^4R^5$, галоген, $-OR^6$, C_{1-6} алкил, C_{1-6} фторалкил, C_{3-6} карбоцикл,

С₃₋₆гетероцикл, арил, гетероарил, -C(O)NR⁴R⁵, -S(O)₂NR⁴R⁵, -S(O)₂R⁷, -NR⁴S(O)₂NR⁴R⁵, -P(O)(R⁶)₂, -P(O)(OR⁶)₂ или -CN. Согласно некоторым вариантам осуществления R¹ представляет собой -NR⁴R⁵, галоген, -OR⁶, -S(O)₂NR⁴R⁵, -P(O)(R⁶)₂ или -P(O)(OR⁶)₂. Согласно определенным вариантам осуществления R¹ представляет собой -NR⁴R⁵, галоген, -OR⁶, алкил или фторалкил. Согласно определенным вариантам осуществления R¹ представляет собой галоген, -OR⁶ или алкил. Согласно другим вариантам осуществления R¹ представляет собой -NMe₂, -NHMe, -NH₂, -NEt₂, -NH₂Et, -NPr₂, -NHPr, -N(i-Pr)₂, -NH(i-Pr), -NBu₂, -NHBu, -NEt₂, -NH₂Et, -N(i-Bu)₂, -NH(i-Bu), -NMeEt, -NMePr, -N(Me)(i-Pr), -NMePr, -N(Me)(Bu), -NMeBu, -NEtPr, -N(Et)(i-Pr), -N(Et)(Bu), -NEtBu, метил, этил, пропил, изопропил, бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, метокси, этокси, пропокси, изопропокси, морфолино или пирролидино. Согласно определенным вариантам осуществления R¹ представляет собой C₁₋₆алкил, фторалкил, C₃₋₆карбоцикл или C₃₋₆гетероцикл. Согласно некоторым вариантам осуществления R¹ представляет собой -H. Согласно некоторым вариантам осуществления R¹ представляет собой -NR⁴R⁵. Согласно некоторым вариантам осуществления R¹ представляет собой -NMe₂. Согласно некоторым вариантам осуществления R¹ представляет собой -NHMe. Согласно некоторым вариантам осуществления R¹ представляет собой -NH₂. Согласно некоторым вариантам осуществления R¹ представляет собой -NMeEt. Согласно некоторым вариантам осуществления R¹ представляет собой -NEt₂. Согласно некоторым вариантам осуществления R¹ представляет собой галоген. Согласно некоторым вариантам осуществления R¹ представляет собой фтор. Согласно некоторым вариантам осуществления R¹ представляет собой хлор. Согласно некоторым вариантам осуществления R¹ представляет собой бром. Согласно некоторым вариантам осуществления R¹ представляет собой C₁₋₆алкил. Согласно некоторым вариантам осуществления R¹ представляет собой метил. Согласно некоторым вариантам осуществления R¹ представляет собой этил. Согласно некоторым вариантам осуществления R¹ представляет собой пропил. Согласно некоторым вариантам осуществления R¹ представляет собой изопропил. Согласно некоторым вариантам осуществления R¹ представляет собой карбоцикл. Согласно некоторым вариантам осуществления R¹ представляет собой циклопропил. Согласно некоторым вариантам осуществления R¹ представляет собой циклобутил. Согласно некоторым вариантам осуществления R¹ представляет собой цикlopентил. Согласно некоторым вариантам осуществления R¹ представляет собой циклогексил. Согласно некоторым вариантам осуществления R¹ представляет собой -OR⁶. Согласно некоторым вариантам осуществления R¹ представляет собой метокси. Согласно некоторым вариантам осуществления R¹ представляет собой этокси. Согласно некоторым вариантам осуществления R¹ представляет собой пропокси. Согласно некоторым вариантам осуществления R¹ представляет собой изопропокси. Согласно некоторым вариантам осуществления R¹ представляет собой гетероцикл. Согласно некоторым вариантам осуществления R¹ представляет собой азетидино, морфолино, тиоморфолино, пиперидино, пиперазино или пирролидино. Согласно некоторым вариантам осуществления R¹ представляет собой морфолино. Согласно некоторым вариантам осуществления R¹ представляет собой пирролидино. Согласно некоторым вариантам осуществления R¹ представляет собой азетидино.

Согласно другим вариантам осуществления R¹ представляет собой необязательно замещенный моноциклический арил, необязательно замещенный бициклический арил, необязательно замещенный моноциклический гетероарил или необязательно замещенный бициклический гетероарил. Согласно определенным вариантам осуществления R¹ представляет собой фенил, нафтил, фуранил, пирролил, оксазолил, тиазолил, имидазолил, пиразолил, триазолил, тетразолил, изоксазолил, изотиазолил, оксадиазолил, тиадиазолил, пиридинил, пиримидинил, пиразинил, пиридазинил, триазинил, хинолинил, изохинолинил, хиназолинил, хиноксалинил, нафтиридинил, индолил, индазолил, бензоксазолил, бензизоксазолил, бензофуранил, бензотиенил, бензотиазолил, бензимидазолил, пуринил, циннолинил, фталазинил, птеридинил, пиридопиримидинил, пиразолопиримидинил или азаиндолил. Согласно некоторым вариантам осуществления R¹ представляет собой фуранил, пирролил, оксазолил, тиазолил, имидазолил, пиразолил, триазолил, тетразолил, изоксазолил, изотиазолил, оксадиазолил, тиадиазолил, пиридинил, пиримидинил, пиразинил, пиридазинил или триазинил. Согласно некоторым вариантам осуществления R¹ представляет собой пиримидинил, пиридинил, пиразинил, триазинил или тиазолил. Согласно определенным вариантам осуществления R¹ представляет собой C-связанный имидазолил. Согласно определенным вариантам осуществления R¹ представляет собой N-связанный имидазолил. Согласно некоторым вариантам осуществления R¹ представляет собой пиримидинил. Согласно некоторым вариантам осуществления R¹ представляет собой пиримидинил, необязательно замещенный алкилом или алкокси. Согласно некоторым вариантам осуществления R¹ представляет собой пиразинил. Согласно некоторым вариантам осуществления R¹ представляет собой триазинил. Согласно некоторым вариантам осуществления R¹ представляет собой тиазолил.

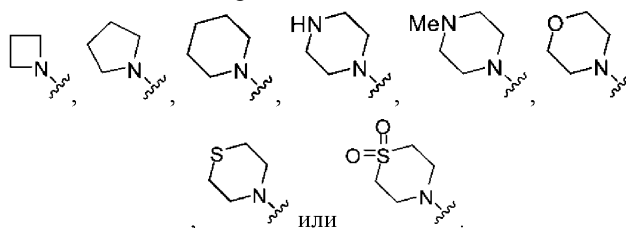
Согласно определенным вариантам осуществления R¹ необязательно замещен галогеном, алкилом, гидроксильной группой, алкокси или фторалкилом. Согласно определенным вариантам осуществления R¹ необязательно замещен галогеном, алкилом или алкокси. Согласно некоторым вариантам осуществления R¹ необязательно замещен фтором или C₁₋₆алкилом. Согласно некоторым вариантам осуществления R¹ необязательно замещен фтором или метилом. Согласно некоторым вариантам осуществления R¹ необязательно замещен метилом или метокси.

Согласно другим вариантам осуществления R^3 представляет собой необязательно замещенный арил или необязательно замещенный гетероарил. Согласно определенным вариантам осуществления R^3 представляет собой фенил, фуранил, пирролил, оксазол, тиазол, имидазол, пирозол, триазол, тетразол, изоксазол, изотиазол, оксадиазол, тиадиазол, пиридин, пиримидин, пиазин, пиридазин или триазин. Согласно некоторым вариантам осуществления R^3 представляет собой фенил, необязательно замещенный галогеном, алкилом, алкокси, гидроксигруппой, $-NR^4R^5$ или $-S(O)_2R^7$. Согласно некоторым вариантам осуществления R^3 представляет собой пиридин, необязательно замещенный галогеном, алкилом, алкокси, гидроксигруппой, $-NR^4R^5$ или $-S(O)_2R^7$. Согласно некоторым вариантам осуществления R^3 представляет собой фенил. Согласно некоторым вариантам осуществления R^3 представляет собой пиридин.

Согласно некоторым вариантам осуществления каждый R^4 и R^5 независимо представляет собой -H, необязательно замещенный алкил, фторалкил, необязательно замещенный карбоциклил, необязательно замещенный карбоциклилалкил, необязательно замещенный гетероциклил, необязательно замещенный гетероциклилалкил, $-S(O)_2R^7$ или $-C(O)N(R^{13})_2$. Согласно некоторым вариантам осуществления каждый R^4 и R^5 независимо представляет собой -H, C_{1-6} алкил, C_{1-6} фторалкил, C_{3-6} карбоциклил, C_{1-6} карбоциклилалкил, C_{2-6} гетероциклил, C_{1-6} алкил- C_{3-6} гетероциклил, $-S(O)_2R^7$ или $-C(O)N(R^{13})_2$. Согласно некоторым вариантам осуществления каждый R^4 и R^5 независимо представляет собой -H, C_{1-6} алкил, C_{1-6} фторалкил, C_{3-6} карбоциклил, C_{3-5} гетероциклил или $-S(O)_2R^7$. Согласно некоторым вариантам осуществления каждый R^4 и R^5 независимо представляет собой -H, C_{1-6} алкил или $-S(O)_2R^7$. Согласно некоторым вариантам осуществления каждый R^4 и R^5 независимо представляет собой -H или алкил. Согласно некоторым вариантам осуществления каждый R^4 и R^5 независимо представляет собой -H, метил, этил, пропил, изопропил, бутил, втор-бутил, изобутил, трет-бутил или $-S(O)_2R^7$. Согласно некоторым вариантам осуществления каждый R^4 и R^5 независимо представляет собой -H, метил, этил, пропил или изопропил. Согласно некоторым вариантам осуществления R^4 и R^5 представляют собой -H. Согласно некоторым вариантам осуществления R^4 и R^5 представляют собой метил. Согласно некоторым вариантам осуществления R^4 представляет собой метил, а R^5 представляет собой этил. Согласно некоторым вариантам осуществления R^4 представляет собой метил, а R^5 представляет собой пропил. Согласно некоторым вариантам осуществления R^4 представляет собой метил, а R^5 представляет собой изопропил. Согласно некоторым вариантам осуществления R^4 представляет собой H, а R^5 представляет собой изопропил. Согласно некоторым вариантам осуществления каждый R^4 и R^5 независимо представляет собой -H или $-C(O)N(R^{13})_2$.

- 23 -

вместе с атомом N, с которым они соединены, с образованием замещенного или незамещенного 4-, 5- или 6-членного гетероциклического кольца, дополнительно содержащего 0-3 гетероатома, выбранных из -O-, -NH-, -NR⁶-, -S- и -S(O)₂-. Согласно некоторым вариантам осуществления R⁴ и R⁵, соединенные с одним и тем же атомом N, взяты вместе с атомом N, с которым они соединены, с образованием 4-, 5- или 6-членного гетероцикла, дополнительно содержащего 0 или 1 кислород в качестве гетероатома. Согласно другим вариантам осуществления R⁴ и R⁵, соединенные с одним и тем же атомом N, взяты вместе с атомом N, с которым они соединены, с образованием замещенного или незамещенного 4-, 5- или 6-членного гетероциклического кольца, дополнительно содержащего 1 гетероатом, выбранный из -O-, -NH-, -NR⁶-, -S- и -S(O)₂-. Согласно другим вариантам осуществления R⁴ и R⁵, соединенные с одним и тем же атомом N, взяты вместе с атомом N, с которым они соединены, с образованием 4-, 5- или 6-членного гетероциклического кольца, дополнительно содержащего 1 кислород в качестве гетероатома. Согласно другим вариантам осуществления R⁴ и R⁵, соединенные с одним и тем же атомом N, взяты вместе с атомом N, с которым они соединены, с образованием 4-, 5- или 6-членного кольца. Согласно некоторым вариантам осуществления 4-, 5- или 6-членное кольцо представляет собой



Согласно определенным вариантам осуществления каждый R⁴ и R⁵ независимо необязательно замещен галогеном, алкилом, гидроксильной группой, алкоксильной группой, или фторалкилом. Согласно некоторым вариантам осуществления каждый R⁴ и R⁵ независимо необязательно замещен фтором или C₁₋₆алкилом. Согласно некоторым вариантам осуществления каждый R⁴ и R⁵ независимо необязательно замещен фтором или метилом.

Согласно некоторым вариантам осуществления R⁶ представляет собой необязательно замещенный алкил, фторалкил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный карбоциклил или необязательно замещенный гетероциклил. Согласно некоторым вариантам осуществления R⁶ представляет собой необязательно замещенный алкил, фторалкил, необязательно замещенный карбоциклил или необязательно замещенный гетероциклил. Согласно некоторым вариантам осуществления R⁶ представляет собой алкил, арил, карбоциклил или гетероциклил. Согласно некоторым вариантам осуществления R⁶ представляет собой алкил, карбоциклил или гетероциклил. Согласно некоторым вариантам осуществления R⁶ представляет собой алкил, карбоциклил или фторалкил. Согласно некоторым вариантам осуществления R⁶ представляет собой C₁₋₆алкил, C₁₋₆фторалкил, C₃₋₆карбоциклил или C₃₋₆гетероциклил. Согласно определенным вариантам осуществления R⁶ представляет собой C₁₋₆алкил. Согласно определенным вариантам осуществления R⁶ представляет собой метил, этил, пропил, изопропил, бутил, втор-бутил, изобутил или трет-бутил. Согласно некоторым вариантам осуществления R⁶ представляет собой необязательно замещенный фенил.

Согласно некоторым вариантам осуществления R⁷ представляет собой алкил, карбоциклил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный аралкил или необязательно замещенный гетероциклил. Согласно некоторым вариантам осуществления R⁷ представляет собой C₁₋₆алкил, C₃₋₆карбоциклил или арил, необязательно замещенный галогеном или алкилом. Согласно некоторым вариантам осуществления R⁷ представляет собой C₁₋₆алкил, C₃₋₆карбоциклил или фенил, необязательно замещенный галогеном или алкилом. Согласно некоторым вариантам осуществления R⁷ представляет собой необязательно замещенный бензил. Согласно некоторым вариантам осуществления R⁷ представляет собой C₃₋₆карбоциклил. Согласно некоторым вариантам осуществления R⁷ представляет собой фенил. Согласно некоторым вариантам осуществления R⁷ представляет собой фенил, замещенный 1-4 заместителями, представляющими собой C₁₋₆алкил или фтор. Согласно некоторым вариантам осуществления R⁷ представляет собой фенил, замещенный заместителем, представляющим собой C₁₋₆алкил или фтор. Согласно некоторым вариантам осуществления R⁷ представляет собой алкил, карбоциклил, аралкил или гетероциклил.

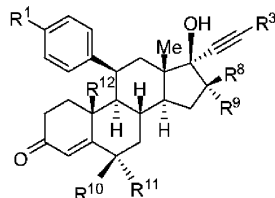
Согласно определенным вариантам осуществления R⁷ необязательно замещен галогеном, алкилом, гидроксильной группой, алкоксильной группой или фторалкилом. Согласно некоторым вариантам осуществления R⁷ необязательно замещен фтором или C₁₋₆алкилом. Согласно некоторым вариантам осуществления R⁷ необязательно замещен фтором или метилом.

Согласно некоторым вариантам осуществления каждый R⁸ и R⁹ независимо представляет собой -H, C₁₋₆алкил, C₁₋₆галогеналкил, галоген, C₃₋₆карбоциклил, C₁₋₆алкил-C₃₋₆карбоциклил, C₁₋₆гетероалкил, C₃₋₆гетероциклил, C₁₋₆алкил-C₃₋₆гетероциклил, -OH, -OR⁶, -NR⁴R⁵, -C(O)NR⁴R⁵, -CN, -S(O)₂R⁷, -C(O)₂H, -C(O)R⁶ или -C(O)OR⁶ либо R⁸ и R⁹ взяты вместе с атомом, с которым они соединены, с образованием кольца, содержащего 0-2 гетероатома, выбранных из группы, состоящей из -O-, -NH-, -NR⁶-, -S- и -S(O)₂-.

или 2. Согласно некоторым вариантам осуществления n равняется 3 или 4. Согласно некоторым вариантам осуществления n равняется 0. Согласно некоторым вариантам осуществления n равняется 1. Согласно некоторым вариантам осуществления n равняется 2. Согласно некоторым вариантам осуществления n равняется 3.

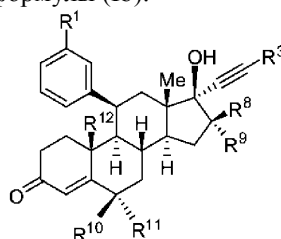
Любая комбинация описанных выше групп для различных переменных предусмотрена в настоящем документе. В настоящем описании группы и их заместители выбраны специалистом в данной области для получения стабильных фрагментов и соединений.

Согласно некоторым вариантам осуществления описанные в настоящем документе соединения характеризуются следующей структурой формулы (Ia):



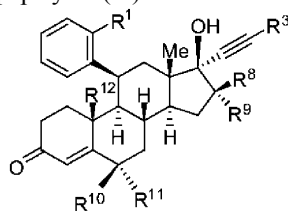
Формула (Ia)

Согласно некоторым вариантам осуществления описанные в настоящем документе соединения характеризуются следующей структурой формулы (Ib):



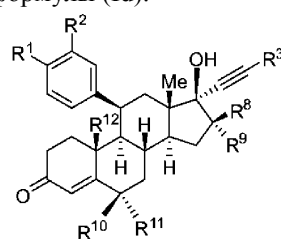
Формула (Ib)

Согласно некоторым вариантам осуществления описанные в настоящем документе соединения характеризуются следующей структурой формулы (Ic):



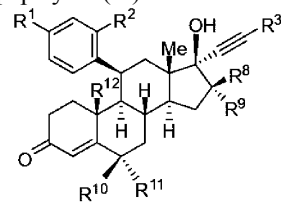
Формула (Ic)

Согласно некоторым вариантам осуществления описанные в настоящем документе соединения характеризуются следующей структурой формулы (Id):



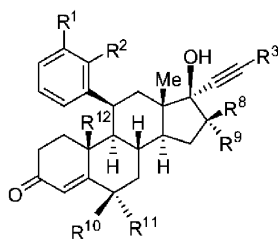
Формула (Id)

Согласно некоторым вариантам осуществления описанные в настоящем документе соединения характеризуются следующей структурой формулы (Ie):



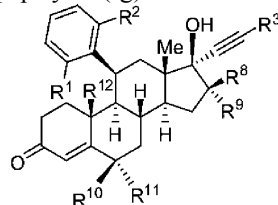
Формула (Ie)

Согласно некоторым вариантам осуществления описанные в настоящем документе соединения характеризуются следующей структурой формулы (If):



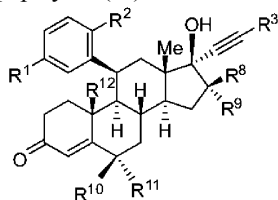
Формула (If)

Согласно некоторым вариантам осуществления описанные в настоящем документе соединения характеризуются следующей структурой формулы (Ig):



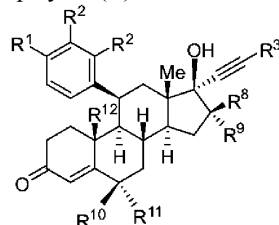
Формула (Ig)

Согласно некоторым вариантам осуществления описанные в настоящем документе соединения характеризуются следующей структурой формулы (Ih):



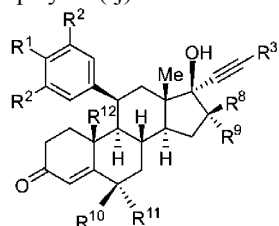
Формула (Ih)

Согласно некоторым вариантам осуществления описанные в настоящем документе соединения характеризуются следующей структурой формулы (Ii):



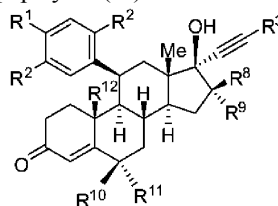
Формула (Ii)

Согласно некоторым вариантам осуществления описанные в настоящем документе соединения характеризуются следующей структурой формулы (Ij):



Формула (Ij)

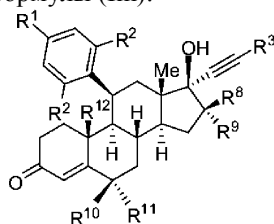
Согласно некоторым вариантам осуществления описанные в настоящем документе соединения характеризуются следующей структурой формулы (Ik):



Формула (Ik)

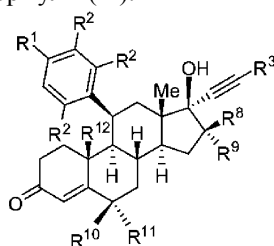
Согласно некоторым вариантам осуществления описанные в настоящем документе соединения ха-

рактируются следующей структурой формулы (Im):



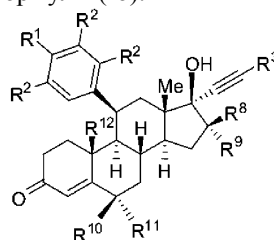
Формула (Im)

Согласно некоторым вариантам осуществления описанные в настоящем документе соединения характеризуются следующей структурой формулы (In):



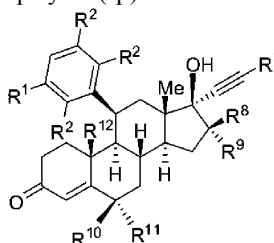
Формула (In)

Согласно некоторым вариантам осуществления описанные в настоящем документе соединения характеризуются следующей структурой формулы (Io):



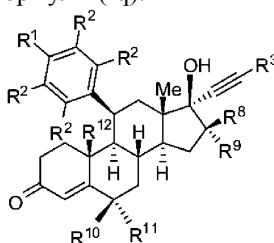
Формула (Io)

Согласно некоторым вариантам осуществления описанные в настоящем документе соединения характеризуются следующей структурой формулы (Ip):



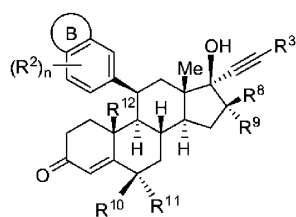
Формула (Ip)

Согласно некоторым вариантам осуществления описанные в настоящем документе соединения характеризуются следующей структурой формулы (Iq):

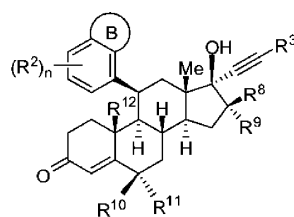


Формула (Iq)

Согласно некоторым вариантам осуществления описанные в настоящем документе соединения характеризуются следующей структурой формулы (Ir) или формулы (Is):



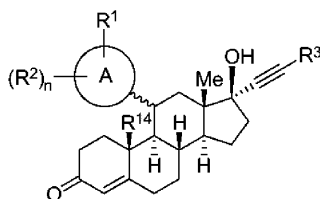
Формула (Ir)



Формула (Is)

где кольцо В представляет собой необязательно замещенный конденсированный карбоциклил, необязательно замещенный конденсированный гетероциклил, необязательно замещенный конденсированный арил или необязательно замещенный конденсированный гетероарил; и n равняется 0, 1, 2 или 3.

Согласно некоторым представленным в настоящем документе вариантам осуществления описано соединение, характеризующееся структурой формулы (II), или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или пролекарство:



Формула (II)

где кольцо А представляет собой гетероарил, арил, циклоалкил или гетероциклил;

R^1 представляет собой -H, $-NR^4R^5$, необязательно замещенный алкил- $-NR^4R^5$, галоген, $-OR^6$, -OH, необязательно замещенный алкил, галогеналкил, необязательно замещенный карбоциклил, необязательно замещенный карбоциклилалкил, необязательно замещенный гетероалкил, необязательно замещенный гетероциклил, необязательно замещенный гетероциклилалкил, необязательно замещенный гидроксиалкил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероарил, $-C(O)OR^6$, $-C(O)NR^4R^5$, $-OC(O)OR^6$, $-OC(O)NR^4R^5$, $-S(O)_2NR^4R^5$, $-S(O)_2R^7$, $-S(O)R^7$, $-SR^7$, $-NR^4S(O)_2NR^4R^5$, $-P(O)(OR^6)_2$, $-P(O)(R^6)_2$, -CN, $-CO_2H$ или $-NO_2$;

каждый R^2 независимо представляет собой $-NR^4R^5$, необязательно замещенный алкил- $-NR^4R^5$, галоген, $-OR^6$, -OH, необязательно замещенный алкил, галогеналкил, необязательно замещенный карбоциклил, необязательно замещенный карбоциклилалкил, необязательно замещенный гетероалкил, необязательно замещенный гетероциклил, необязательно замещенный гетероциклилалкил, необязательно замещенный гидроксиалкил, $-C(O)R^6$, $-C(O)OR^6$, $-C(O)NR^4R^5$, $-OC(O)OR^6$, $-OC(O)NR^4R^5$, $-S(O)_2NR^4R^5$, $-S(O)_2R^7$, $-S(O)R^7$, $-SR^7$, $-NR^4S(O)_2NR^4R^5$, -CN, $-CO_2H$ или $-NO_2$;

R^3 представляет собой необязательно замещенный алкил, галоген, галогеналкил, необязательно замещенный карбоциклил, необязательно замещенный карбоциклилалкил, необязательно замещенный гетероциклил, необязательно замещенный гетероциклилалкил, необязательно замещенный гетероалкил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероарил, $-Si(R^6)_3$, $-OR^6$ или $-S(O)_2R^7$;

каждый R^4 и R^5 независимо представляет собой -H, необязательно замещенный алкил, галогеналкил, необязательно замещенный карбоциклил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероциклил, необязательно замещенный гетероарил, $-S(O)_2R^7$, $-C(O)N(R^{13})_2$, $-C(O)R^6$ или $-C(O)OR^6$; или

R^4 и R^5 , соединенные с одним и тем же атомом N, взяты вместе с атомом N, с которым они соединены, с образованием замещенного или незамещенного гетероцикла;

каждый R^6 независимо представляет собой необязательно замещенный алкил, галогеналкил, необязательно замещенный карбоциклил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероциклил или необязательно замещенный гетероарил;

R^7 представляет собой необязательно замещенный алкил, галогеналкил, необязательно замещенный карбоциклил, необязательно замещенный гетероалкил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный аралкил, необязательно замещенный гетероциклил или необязательно замещенный гетероарил;

каждый R^{13} независимо представляет собой H, необязательно замещенный алкил, галогеналкил, необязательно замещенный карбоциклил, необязательно замещенный гетероалкил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный аралкил, необязательно замещенный гетероциклил или необязательно замещенный гетероарил;

R^{14} представляет собой водород или метил; и

n равняется 0, 1, 2, 3 или 4.

Согласно некоторым вариантам осуществления

кольцо А представляет собой арил или бициклический гетероарил;

R^1 представляет собой $-NR^4R^5$, галоген, $-OR^6$, C_{1-6} алкил, C_{1-6} фторалкил, C_{3-6} карбоцикл, C_{3-6} гетероцикл, арил, гетероарил, $-C(O)NR^4R^5$, $-S(O)_2NR^4R^5$, $-S(O)_2R^7$, $-NR^4S(O)_2NR^4R^5$, $-P(O)(R^6)_2$, $-P(O)(OR^6)_2$ или $-CN$;

каждый R^2 независимо представляет собой $-NR^4R^5$, галоген, $-OR^6$, C_{1-6} алкил, C_{1-6} фторалкил, C_{3-6} карбоцикл, C_{1-6} гетероалкил, C_{3-6} гетероцикл или $-CN$;

R^3 представляет собой C_{1-6} алкил, C_{1-6} фторалкил, карбоцикл или гетероциклалкил;

каждый R^4 и R^5 независимо представляет собой $-H$, C_{1-6} алкил, C_{1-6} фторалкил, C_{3-6} карбоцикл, C_{1-6} карбоциклалкил, C_{2-6} гетероцикл, C_{1-6} алкил, C_{3-6} гетероцикл, $-S(O)_2R^7$ или $-C(O)N(R^{13})$; или

R^4 и R^5 , соединенные с одним и тем же атомом N, взяты вместе с атомом N, с которым они соединены, с образованием замещенного или незамещенного 4-, 5- или 6-членного гетероцикла;

R^6 представляет собой алкил;

R^7 представляет собой C_{1-6} алкил, C_{3-6} карбоцикл или фенил, необязательно замещенный галогеном или алкилом;

каждый R^{13} независимо представляет собой водород или C_{1-6} алкил;

R^{14} представляет собой водород или метил; и

n равняется 0, 1, 2, 3 или 4.

Согласно некоторым вариантам осуществления

кольцо А представляет собой фенил, 3-бензодиоксилил или 1,4-бензодиоксанил;

R^1 представляет собой $-NR^4R^5$, галоген, $-OR^6$, алкил или фторалкил;

каждый R^2 независимо представляет собой $-NR^4R^5$, галоген, алкил, карбоцикл, алкокси или $-CN$;

R^3 представляет собой C_{1-6} алкил, C_{1-6} фторалкил, карбоцикл, дейтероалкил или гетероалкил;

каждый R^4 и R^5 независимо представляет собой $-H$, C_{1-6} алкил, гетероалкил или $-S(O)_2R^7$; или

R^4 и R^5 , соединенные с одним и тем же атомом N, взяты вместе с атомом N, с которым они соединены, с образованием замещенного или незамещенного 4-, 5- или 6-членного гетероцикла;

R^6 представляет собой алкил;

R^7 представляет собой C_{1-6} алкил, C_{3-6} карбоцикл или фенил, необязательно замещенный галогеном или алкилом;

каждый R^{13} независимо представляет собой водород или C_{1-6} алкил;

R^{14} представляет собой водород; и

n равняется 0, 1 или 2.

Согласно некоторым вариантам осуществления

кольцо А представляет собой фенил;

R^1 представляет собой $-NR^4R^5$, $-OR^6$, алкил или фторалкил;

каждый R^2 независимо представляет собой $-NR^4R^5$, галоген, алкил;

R^3 представляет собой C_{1-6} алкил, C_{1-6} фторалкил, карбоцикл, дейтероалкил или гетероалкил;

каждый R^4 и R^5 независимо представляет собой $-H$, C_{1-6} алкил или гетероалкил; или

R^4 и R^5 , соединенные с одним и тем же атомом N, взяты вместе с атомом N, с которым они соединены, с образованием замещенного или незамещенного 4-, 5- или 6-членного гетероцикла;

R^6 представляет собой алкил;

R^7 представляет собой C_{1-6} алкил, C_{3-6} карбоцикл или фенил, необязательно замещенный галогеном или алкилом;

каждый R^{13} независимо представляет собой водород или C_{1-6} алкил;

R^{14} представляет собой водород; и

n равняется 0, 1 или 2.

Согласно некоторым вариантам осуществления

кольцо А представляет собой 3-бензодиоксилил или 1,4-бензодиоксанил;

R^1 представляет собой $-H$;

R^3 представляет собой C_{1-6} алкил;

каждый R^{13} независимо представляет собой водород или C_{1-6} алкил;

R^{14} представляет собой водород; и

n равняется 0.

Для любых возможных вариантов осуществления формулы (II) заместители выбраны из подгруппы перечисленных альтернатив.

Согласно некоторым вариантам осуществления кольцо А представляет собой моноциклический арил, бициклический арил, моноциклический гетероарил или бициклический гетероарил. Согласно некоторым вариантам осуществления кольцо А представляет собой моноциклический гетероарил или моноциклический арил. Согласно некоторым вариантам осуществления кольцо А представляет собой бициклический гетероарил или бициклический арил. Согласно некоторым вариантам осуществления кольцо А представляет собой N-связанный гетероарил. Согласно некоторым вариантам осуществления кольцо А представляет собой C-связанный гетероарил. Согласно некоторым вариантам осуществления кольцо А представляет собой арил.

Согласно определенным вариантам осуществления R¹ необязательно замещен галогеном, алкилом, гидроксигруппой, алкоксигруппой или фторалкилом. Согласно определенным вариантам осуществления R¹ необязательно замещен галогеном, алкилом или алкоксигруппой. Согласно некоторым вариантам осуществления R¹ необязательно замещен фтором или C₁₋₆-алкилом. Согласно некоторым вариантам осуществления R¹ необязательно замещен фтором или метилом. Согласно некоторым вариантам осуществления R¹ необязательно замещен метилом или метоксигруппой.

- 33 -

[illegible]

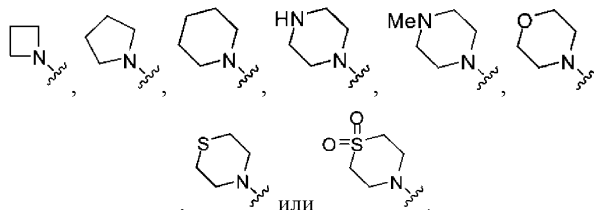
- 34 -

пиридазинил или триазирил. Согласно некоторым вариантам осуществления R^3 представляет собой фенил, необязательно замещенный галогеном, алкилом, алкокси, гидроксидом, $-NR^4R^5$ или $-S(O)_2R^7$. Согласно некоторым вариантам осуществления R^3 представляет собой пиридинил, необязательно замещенный галогеном, алкилом, алкокси, гидроксидом, $-NR^4R^5$ или $-S(O)_2R^7$. Согласно некоторым вариантам осуществления R^3 представляет собой фенил. Согласно некоторым вариантам осуществления R^3 представляет собой пиридинил.

Согласно определенным вариантам осуществления R^3 необязательно замещен галогеном, алкилом, гидроксидом, алкокси, $-NR^4R^5$, $-S(O)_2R^7$ или фторалкилом. Согласно некоторым вариантам осуществления R^3 необязательно замещен хлором, фтором, метилом, этилом, пропилом, изопропилом, бутилом, изобутилом, втор-бутилом, трет-бутилом, гидроксидом, метоксидом, этоксидом, пропоксидом, изопропоксидом, диметиламино, диэтиламино, метиламино, амином, $-S(O)_2Me$ или трифторметилом. Согласно определенным вариантам осуществления R^3 необязательно замещен хлором, фтором, метилом, гидроксидом, метоксидом, диметиламино, $-S(O)_2Me$ или трифторметилом.

Согласно некоторым вариантам осуществления каждый R^4 и R^5 независимо представляет собой -H, необязательно замещенный алкил, фторалкил, необязательно замещенный карбоцикллил, необязательно замещенный карбоцикллилалкил, необязательно замещенный гетероцикллил, необязательно замещенный гетероцикллилалкил, $-S(O)_2R^7$ или $-C(O)N(R^{13})_2$. Согласно некоторым вариантам осуществления каждый R^4 и R^5 независимо представляет собой -H, C_{1-6} алкил, C_{1-6} фторалкил, C_{3-6} карбоцикллил, C_{1-6} карбоцикллилалкил, C_{2-6} гетероцикллил, C_{1-6} алкил- C_{3-6} гетероцикллил, $-S(O)_2R^7$ или $-C(O)N(R^{13})_2$. Согласно некоторым вариантам осуществления каждый R^4 и R^5 независимо представляет собой -H, C_{1-6} алкил, C_{1-6} фторалкил, C_{3-6} карбоцикллил, C_{3-6} гетероцикллил или $-S(O)_2R^7$. Согласно некоторым вариантам осуществления каждый R^4 и R^5 независимо представляет собой -H, C_{1-6} алкил или $-S(O)_2R^7$. Согласно некоторым вариантам осуществления каждый R^4 и R^5 независимо представляет собой -H, метил, этил, пропил, изопропил, бутил, втор-бутил, изобутил, трет-бутил или $-S(O)_2R^7$. Согласно некоторым вариантам осуществления каждый R^4 и R^5 независимо представляет собой -H, метил, этил, пропил или изопропил. Согласно некоторым вариантам осуществления R^4 и R^5 представляют собой -H. Согласно некоторым вариантам осуществления R^4 и R^5 представляют собой метил. Согласно некоторым вариантам осуществления R^4 представляет собой метил, а R^5 представляет собой этил. Согласно некоторым вариантам осуществления R^4 представляет собой метил, а R^5 представляет собой пропил. Согласно некоторым вариантам осуществления R^4 представляет собой метил, а R^5 представляет собой изопропил. Согласно некоторым вариантам осуществления R^4 представляет собой H, а R^5 представляет собой изопропил. Согласно некоторым вариантам осуществления каждый R^4 и R^5 независимо представляет собой -H или $-C(O)N(R^{13})_2$.

Согласно другим вариантам осуществления R^4 и R^5 , соединенные с одним и тем же атомом N, взяты вместе с атомом N, с которым они соединены, с образованием замещенного или незамещенного 4-, 5- или 6-членного гетероциклического кольца, дополнительно содержащего 0-3 гетероатома, выбранных из -O-, -NH-, $-NR^6$ -, -S- и $-S(O)_2$ -. Согласно некоторым вариантам осуществления R^4 и R^5 , соединенные с одним и тем же атомом N, взяты вместе с атомом N, с которым они соединены, с образованием 4-, 5- или 6-членного гетероцикла, дополнительно содержащего 0 или 1 кислород в качестве гетероатома. Согласно другим вариантам осуществления R^4 и R^5 , соединенные с одним и тем же атомом N, взяты вместе с атомом N, с которым они соединены, с образованием замещенного или незамещенного 4-, 5- или 6-членного гетероциклического кольца, дополнительно содержащего 1 гетероатом, выбранный из -O-, -NH-, $-NR^6$ -, -S- и $-S(O)_2$ -. Согласно другим вариантам осуществления R^4 и R^5 , соединенные с одним и тем же атомом N, взяты вместе с атомом N, с которым они соединены, с образованием 4-, 5- или 6-членного гетероциклического кольца, дополнительно содержащего 1 кислород в качестве гетероатома. Согласно другим вариантам осуществления R^4 и R^5 , соединенные с одним и тем же атомом N, взяты вместе с атомом N, с которым они соединены, с образованием 4-, 5- или 6-членного кольца. Согласно некоторым вариантам осуществления 4-, 5- или 6-членное кольцо представляет собой



Согласно определенным вариантам осуществления каждый R^4 и R^5 независимо необязательно замещен галогеном, алкилом, гидроксидом, алкокси, или фторалкилом. Согласно некоторым вариантам осуществления каждый R^4 и R^5 независимо необязательно замещен фтором или C_{1-6} алкилом. Согласно некоторым вариантам осуществления каждый R^4 и R^5 независимо необязательно замещен фтором или метилом.

Согласно некоторым вариантам осуществления R^6 представляет собой необязательно замещенный алкил, фторалкил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный карбоцикллил или необя-

лил, необязательно замещенный гетероалкил, необязательно замещенный гетероциклил, необязательно замещенный гидроксикал, $-C(O)NR^4R^5$, $-S(O)_2NR^4R^5$, $-S(O)_2R^7$, $-NR^4S(O)_2NR^4R^5$, $-CN$ или $-CO_2H$;

R³ представляет собой необязательно замещенный алкил, галоген, галогеналкил, дейтероалкил, необязательно замещенный карбоцикллил, необязательно замещенный карбоциклилалкил, необязательно замещенный гетероцикллил, необязательно замещенный гетероциклилалкил, необязательно замещенный гетероалкил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероарил, -Si(R⁶)₃, -OR⁶ или -S(O)_nR⁷;

каждый R^4 и R^5 независимо представляет собой -H, необязательно замещенный алкил, галогеналкил, необязательно замещенный карбоцикллил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероцикллил, необязательно замещенный гетероарил, $-S(O)_2R^7$, $-C(O)N(R^{13})_2$, $-C(O)R^6$ или $-C(O)OR^6$; или

R^4 и R^5 , соединенные с одним и тем же атомом N, взяты вместе с атомом N, с которым они соединены, с образованием замещенного или незамещенного 4-, 5- или 6-членного гетероцикла;

R⁶ представляет собой необязательно замещенный алкил, галогеналкил, необязательно замещенный карбоцикл, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероцикл или необязательно замещенный гетероарил;

R⁷ представляет собой обязательно замещенный алкил, галогеналкил, обязательно замещенный карбоциклил, обязательно замещенный гетероалкил, обязательно замещенный арил, обязательно замещенный аралкил, обязательно замещенный гетероциклил или обязательно замещенный гетероарил;

каждый R¹³ независимо представляет собой H, необязательно замещенный алкил, галогеналкил, необязательно замещенный карбоцикл, необязательно замещенный гетероалкил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный аралкил, необязательно замещенный гетероцикл или необязательно замещенный гетероарил;

R^{14} представляет собой водород или метил; и

n равняется 0, 1, 2, 3 или 4.

Согласно некоторым вариантам осуществления

кольцо А представляет собой моноциклический или бициклический арил;

R¹ представляет собой -H, -NR⁴R⁵, необязательно замещенный алкил-NR⁴R⁵, галоген, -OR⁶, -OH, необязательно замещенный алкил, галогеналкил или необязательно замещенный карбоцикллил;

каждый R² независимо представляет собой -NR⁴R⁵, необязательно замещенный алкил-NR⁴R⁵, галоген, -OR⁶, -ОН или необязательно замещенный алкил;

R³ представляет собой необязательно замещенный алкил, галоген, галогеналкил, дейтероалкил, необязательно замещенный карбоцикл, необязательно замещенный карбоциклалкил, необязательно замещенный гетероцикл или -S(O)₂R⁷;

каждый R^4 и R^5 независимо представляет собой -H, необязательно замещенный алкил, галогеналкил, необязательно замещенный карбоцикл, необязательно замещенный арил или $-C(O)OR^6$;

R^6 представляет собой необязательно замещенный алкил;

R^7 представляет собой необязательно замещенный алкил;

каждый R¹³ независимо представляет собой H, необязательно замещенный алкил, галогеналкил, необязательно замещенный карбоцикллил или необязательно замещенный гетероалкил;

R^{14} представляет собой водород или метил; и

n равняется 0, 1, 2, 3 или 4.

Согласно некоторым вариантам осуществления

кольцо А представляет собой моноциклический или бициклический гетероарил, моноциклический или бициклический арил; и

R¹ представляет собой -H, -NR⁴R⁵, необязательно замещенный алкил-NR⁴R⁵, галоген, -OR⁶, -OH, необязательно замещенный алкил, галогеналкил, необязательно замещенный гидроксилалкил, -C(O)NR⁴R⁵, -S(O)₂NR⁴R⁵, -S(O)₂R⁷, -NR⁴S(O)₂NR⁴R⁵, -P(O)(OR⁶)₂, -CN или -CO₂H.

Согласно некоторым вариантам осуществления кольцо

А представляет собой моноциклический или бициклический гетероарил, моноциклический или бициклический арил; и

R¹ представляет собой -H, -NR⁴R⁵, необязательно замещенный алкил-NR⁴R⁵, галоген, -OR⁶, -OH, необязательно замещенный алкил или -CO₂H.

Согласно некоторым вариантам осуществления

кольцо А представляет собой моноциклический или бициклический арил; и

R¹ представляет собой -H, -NR⁴R⁵, необязательно замещенный алкил-NR⁴R⁵, галоген, -OR⁶, -OH, необязательно замещенный алкил или -CO₂H.

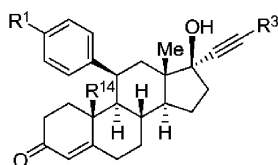
Согласно некоторым вариантам осуществления

кольцо А представляет собой моноциклический или бициклический арил; и

R^1 представляет собой -H, $-NR^4R^5$, необязательно замещенный алкил- NR^4R^5 , галоген, -OH или $-CO_2H$.

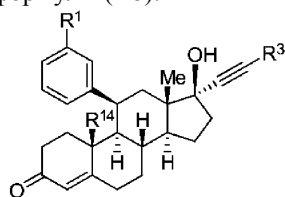
Согласно некоторым вариантам осуществления

каждый R^4 и R^5 независимо представляет собой алкил.
 Согласно некоторым вариантам осуществления
 кольцо А представляет собой пиридил;
 R^1 представляет собой $-NR^4R^5$ и R^3 представляет собой C_{1-6} алкил; и
 каждый R^4 и R^5 независимо представляет собой алкил.
 Согласно некоторым вариантам осуществления
 кольцо А представляет собой бициклический арил;
 R^1 представляет собой $-H$, $-NR^4R^5$, необязательно замещенный алкил- $-NR^4R^5$, $-C(O)NR^4R^5$ или $-CO_2H$;
 R^3 представляет собой необязательно замещенный алкил, галоген или $-S(O)_2R^7$; и
 каждый R^4 и R^5 независимо представляет собой $-H$, необязательно замещенный алкил или $-C(O)OR^6$.
 Согласно некоторым вариантам осуществления
 кольцо А представляет собой бициклический арил;
 R^1 представляет собой $-H$ или $-NR^4R^5$;
 R^3 представляет собой необязательно замещенный алкил, галоген или $-S(O)_2R^7$.
 Согласно некоторым вариантам осуществления
 кольцо А представляет собой бензо-1,4-диоксан;
 R^1 представляет собой $-H$ или $-NR^4R^5$;
 R^3 представляет собой необязательно замещенный алкил или галоген.
 Согласно некоторым вариантам осуществления
 кольцо А представляет собой бензо-1,4-диоксан;
 R^1 представляет собой $-H$ или $-NR^4R^5$;
 R^3 представляет собой необязательно замещенный алкил.
 Согласно некоторым вариантам осуществления
 кольцо А представляет собой бензо-1,4-диоксан;
 R^1 представляет собой $-NR^4R^5$ и R^3 представляет собой алкил.
 Согласно некоторым вариантам осуществления
 кольцо А представляет собой бензо-1,4-диоксан;
 R^1 представляет собой $-NR^4R^5$ и R^3 представляет собой C_{1-6} алкил.
 Согласно некоторым вариантам осуществления
 R^{14} представляет собой водород;
 каждый R^{13} независимо представляет собой H , необязательно замещенный алкил, галогеналкил, необязательно замещенный карбоцикллил или необязательно замещенный гетероарил; и
 n равняется 0, 1, 2, 3 или 4.
 Согласно некоторым вариантам осуществления
 R^{14} представляет собой водород;
 каждый R^{13} независимо представляет собой H , необязательно замещенный алкил, галогеналкил или необязательно замещенный гетероарил; и
 n равняется 0, 1 или 2.
 Согласно некоторым вариантам осуществления
 R^{14} представляет собой метил;
 каждый R^{13} независимо представляет собой H , необязательно замещенный алкил, галогеналкил, необязательно замещенный карбоцикллил или необязательно замещенный гетероарил; и n равняется 0, 1, 2, 3 или 4.
 Согласно некоторым вариантам осуществления
 R^{14} представляет собой метил;
 каждый R^{13} независимо представляет собой H , необязательно замещенный алкил, галогеналкил или необязательно замещенный гетероарил; и
 n равняется 0, 1 или 2.
 Любая комбинация описанных выше групп для различных переменных предусмотрена в настоящем документе. В настоящем описании группы и их заместители выбраны специалистом в данной области для получения стабильных фрагментов и соединений.
 Согласно некоторым вариантам осуществления описанные в настоящем документе соединения характеризуются следующей структурой формулы (IIa):



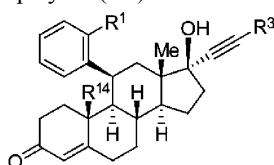
Формула (IIa)

Согласно некоторым вариантам осуществления описанные в настоящем документе соединения характеризуются следующей структурой формулы (IIb):



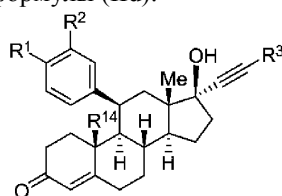
Формула (IIb)

Согласно некоторым вариантам осуществления описанные в настоящем документе соединения характеризуются следующей структурой формулы (IIc):



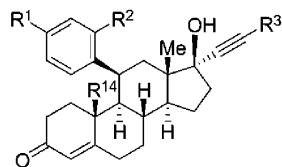
Формула (IIc)

Согласно некоторым вариантам осуществления описанные в настоящем документе соединения характеризуются следующей структурой формулы (IIд):



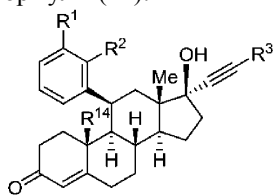
Формула (IIд)

Согласно некоторым вариантам осуществления описанные в настоящем документе соединения характеризуются следующей структурой формулы (IIe):



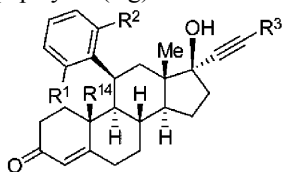
Формула (IIe)

Согласно некоторым вариантам осуществления описанные в настоящем документе соединения характеризуются следующей структурой формулы (IIf):



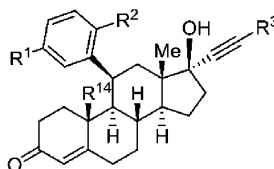
Формула (IIf)

Согласно некоторым вариантам осуществления описанные в настоящем документе соединения характеризуются следующей структурой формулы (IIg):



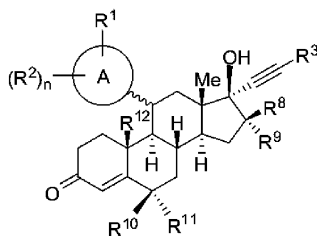
Формула (IIg)

Согласно некоторым вариантам осуществления описанные в настоящем документе соединения характеризуются следующей структурой формулы (IIh):



Формула (III)

Согласно некоторым представленным в настоящем документе вариантам осуществления описано соединение, характеризующееся структурой формулы (III), или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или пролекарство:



Формула (III)

где кольцо А представляет собой гетероарил, арил, циклоалкил или гетероцикл;

R^1 представляет собой $-NR^{4a}R^{5a}$;

каждый R^2 независимо представляет собой $-NR^4R^5$, необязательно замещенный алкил- $-NR^4R^5$, галоген, $-OR^6$, $-OH$, необязательно замещенный алкил, галогеналкил, необязательно замещенный карбоцикл, необязательно замещенный карбоциклилалкил, необязательно замещенный гетероалкил, необязательно замещенный гетероцикл, необязательно замещенный гетероциклилалкил, необязательно замещенный гетероциклилалкил, необязательно замещенный гетероциклилалкил, необязательно замещенный гетероциклилалкил, $-C(O)R^6$, $-C(O)OR^6$, $-C(O)NR^4R^5$, $-OC(O)OR^6$, $-OC(O)NR^4R^5$, $-S(O)_2NR^4R^5$, $-S(O)_2R^7$, $-S(O)R^7$, $-SR^7$, $-NR^4S(O)_2NR^4R^5$, $-CN$, $-CO_2H$ или $-NO_2$; или

R^1 и R^2 на смежных атомах взяты вместе с атомами, с которыми они соединены, с образованием необязательно замещенного гетероцикла;

R^3 представляет собой необязательно замещенный C_{2-8} алкил, галоген, галогеналкил, необязательно замещенный карбоцикл, необязательно замещенный карбоциклилалкил, необязательно замещенный гетероцикл, необязательно замещенный гетероциклилалкил, необязательно замещенный гетероалкил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероарил, $-Si(R^6)_3$, $-OR^6$ или $-S(O)_2R^7$;

R^{4a} представляет собой C_{2-8} алкил, необязательно замещенный карбоцикл, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероцикл, необязательно замещенный гетероарил, $-S(O)_2R^7$, $-C(O)N(R^{13})_2$, $-C(O)R^6$ или $-C(O)OR^6$;

R^{5a} представляет собой $-H$, необязательно замещенный алкил, галогеналкил, необязательно замещенный карбоцикл, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероцикл, необязательно замещенный гетероарил, $-S(O)_2R^7$, $-C(O)N(R^{13})_2$, $-C(O)R^6$ или $-C(O)OR^6$; или

R^{4a} и R^{5a} взяты вместе с атомом N, с которым они соединены, с образованием необязательно замещенного гетероцикла;

каждый R^4 и R^5 независимо представляет собой $-H$, необязательно замещенный алкил, галогеналкил, необязательно замещенный карбоцикл, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероцикл, необязательно замещенный гетероарил, $-S(O)_2R^7$, $-C(O)N(R^{13})_2$, $-C(O)R^6$ или $-C(O)OR^6$;

или R^4 и R^5 взяты вместе с атомом N, с которым они соединены, с образованием необязательно замещенного гетероцикла;

каждый R^6 независимо представляет собой необязательно замещенный алкил, галогеналкил, необязательно замещенный карбоцикл, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероцикл или необязательно замещенный гетероарил;

R^7 представляет собой необязательно замещенный алкил, галогеналкил, необязательно замещенный карбоцикл, необязательно замещенный гетероалкил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный арилалкил, необязательно замещенный гетероцикл или необязательно замещенный гетероарил;

каждый R^8 и R^9 независимо представляет собой $-H$, необязательно замещенный алкил, галогеналкил, галоген, необязательно замещенный карбоцикл, необязательно замещенный карбоциклилалкил, необязательно замещенный гетероалкил, необязательно замещенный гетероцикл, необязательно замещенный гетероциклилалкил, $-OH$, $-S(O)_2R^7$, $-C(O)_2H$, $-C(O)R^6$ или $-C(O)OR^6$; или

R^8 и R^9 взяты вместе с атомом, с которым они соединены, с образованием необязательно замещенного кольца, содержащего 0-2 гетероатома, выбранных из группы, состоящей из $-O-$, $-NH-$, $-NR^6-$, $-S-$ и $-S(O)_2-$;

каждый R^{10} и R^{11} независимо представляет собой -H, необязательно замещенный алкил, галоген, галогеналкил, необязательно замещенный карбоцикл, необязательно замещенный карбоциклилалкил, необязательно замещенный гетероалкил, необязательно замещенный гетероцикл, необязательно замещенный гетероциклилалкил, -OH, $-S(O)_2R^7$, $-C(O)_2H$, $-C(O)R^6$ или $-C(O)OR^6$; или

R^{10} и R^{11} взяты вместе с атомом, с которым они соединены, с образованием необязательно замещенного кольца, содержащего 0-2 гетероатома, выбранных из группы, состоящей из -O-, -NH-, -NR⁶-, -S- и $-S(O)_2$;

R^{12} представляет собой водород, необязательно замещенный алкил, галогеналкил, гидрокси, галоген, необязательно замещенный карбоцикл, необязательно замещенный карбоциклилалкил, необязательно замещенный гетероцикл, необязательно замещенный гетероциклилалкил или необязательно замещенный гетероалкил;

каждый R^{13} независимо представляет собой H, необязательно замещенный алкил, галогеналкил, необязательно замещенный карбоцикл, необязательно замещенный гетероалкил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный аралкил, необязательно замещенный гетероцикл или необязательно замещенный гетероарил; и

n равняется 0, 1, 2, 3 или 4.

Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (III)

кольцо A представляет собой арил;

R^1 представляет собой $-NR^{4a}R^{5a}$;

каждый R^2 независимо представляет собой $-NR^4R^5$, галоген или необязательно замещенный алкил;

или

R^1 и R^2 на смежных атомах взяты вместе с атомами, с которыми они соединены, с образованием необязательно замещенного гетероцикла;

R^3 представляет собой необязательно замещенный C₂₋₈алкил, галогеналкил или необязательно замещенный карбоцикл;

R^{4a} представляет собой C₂₋₈алкил;

R^{5a} представляет собой -H или необязательно замещенный алкил; или

R^{4a} и R^{5a} взяты вместе с атомом N, с которым они соединены, с образованием необязательно замещенного гетероцикла;

каждый R^4 и R^5 независимо представляет собой -H или необязательно замещенный алкил; или

R^4 и R^5 взяты вместе с атомом N, с которым они соединены, с образованием необязательно замещенного гетероцикла;

каждый R^8 и R^9 независимо представляет собой -H или необязательно замещенный алкил; или

R^8 и R^9 взяты вместе с атомом, с которым они соединены, с образованием необязательно замещенного кольца, содержащего 0-2 гетероатома, выбранных из группы, состоящей из -O-, -NH-, -S- и $-S(O)_2$;

каждый R^{10} и R^{11} независимо представляет собой -H или необязательно замещенный алкил; или

R^{10} и R^{11} взяты вместе с атомом, с которым они соединены, с образованием необязательно замещенного кольца, содержащего 0-2 гетероатома, выбранных из группы, состоящей из -O-, -NH-, -S- и $-S(O)_2$;

R^{12} представляет собой водород или необязательно замещенный алкил; и

n равняется 0 или 1.

Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (III)

кольцо A представляет собой арил;

R^1 представляет собой $-NR^{4a}R^{5a}$;

каждый R^2 независимо представляет собой галоген или алкил; или

R^1 и R^2 на смежных атомах взяты вместе с атомами, с которыми они соединены, с образованием необязательно замещенного гетероцикла;

R^3 представляет собой C₂₋₈алкил, галогеналкил или карбоцикл;

R^{4a} представляет собой C₃₋₆алкил;

R^{5a} представляет собой -H или C₁₋₆алкил; или

R^{4a} и R^{5a} взяты вместе с атомом N, с которым они соединены, с образованием необязательно замещенного гетероцикла;

каждый R^8 и R^9 независимо представляет собой -H или метил;

каждый R^{10} и R^{11} представляет собой -H;

R^{12} представляет собой водород или метил; и

n равняется 0 или 1.

Для любых возможных вариантов осуществления формулы (III) заместители выбраны из подгруппы перечисленных альтернатив.

Согласно некоторым вариантам осуществления кольцо A представляет собой моноциклический арил, бициклический арил, моноциклический гетероарил или бициклический гетероарил. Согласно некоторым вариантам осуществления кольцо A представляет собой моноциклический гетероарил или бициклический гетероарил. Согласно некоторым вариантам осуществления кольцо A представляет собой бициклический гетероарил или бициклический арил. Согласно некоторым вариантам осуществления кольцо A

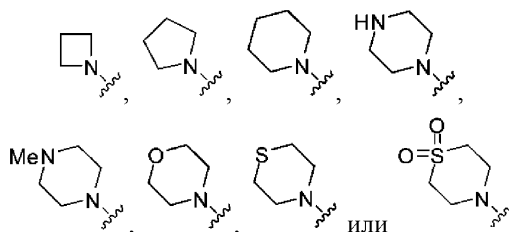
Согласно некоторым вариантам осуществления кольцо А представляет собой фенил, пиридинил, пиримидинил, пиазинил или пиридазинил. Согласно некоторым вариантам осуществления кольцо А представляет собой фенил или пиридинил. Согласно некоторым вариантам осуществления кольцо А представляет собой фенил.

Согласно некоторым вариантам осуществления R¹ представляет собой -NR^{4a}R^{5a}, R^{4a} представляет собой C₃₋₆-алкил и R^{5a} представляет собой -H, необязательно замещенный алкил, галогеналкил, необязательно замещенный карбоциклил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероциклил, необязательно замещенный гетероарил, -S(O)₂R⁷, -C(O)N(R¹³)₂, -C(O)R⁶ или -C(O)OR⁶. Согласно некоторым вариантам осуществления R¹ представляет собой -NR^{4a}R^{5a}, R^{4a} представляет собой C₃₋₆-алкил и R^{5a} представляет собой -H или необязательно замещенный алкил. Согласно некоторым вариантам осуществления R¹ представляет собой -NR^{4a}R^{5a}, R^{4a} представляет собой C₃₋₆-алкил и R^{5a} представляет собой -H или алкил. Согласно некоторым вариантам осуществления R¹ представляет собой -NR^{4a}R^{5a}, R^{4a} представляет собой C₃₋₆-алкил и R^{5a} представляет собой -H или C₁₋₆-алкил. Согласно некоторым вариантам осуществления R¹ представляет собой -NR^{4a}R^{5a4a} представляет собой изопропил или трет-бутил и R^{5a} представляет собой C₁₋₆-алкил.

- 43 -

Согласно некоторым вариантам осуществления R^1 представляет собой -NMeEt. Согласно некоторым вариантам осуществления R^1 представляет собой -NEt₂. Согласно некоторым вариантам осуществления R^1 представляет собой -NMeiPr. Согласно некоторым вариантам осуществления R^1 представляет собой -NHEt. Согласно некоторым вариантам осуществления R^1 представляет собой -NH_iPr.

Согласно некоторым вариантам осуществления R^1 представляет собой -NR^{4a}R^{5a}, и R^{4a} и R^{5a} взяты вместе с атомом N, с которым они соединены, с образованием необязательно замещенного гетероцикла. Согласно другим вариантам осуществления R^1 представляет собой -NR^{4a}R^{5a}, и R^{4a} и R^{5a} взяты вместе с атомом N, с которым они соединены, с образованием необязательно замещенного 4-, 5- или 6-членного гетероциклического кольца, дополнительно содержащего 0-3 гетероатома, выбранных из -O-, -NH-, -NR⁶-, -S- и -S(O)₂-. Согласно некоторым вариантам осуществления R^1 представляет собой -NR^{4a}R^{5a}, и R^{4a} и R^{5a} взяты вместе с атомом N, с которым они соединены, с образованием необязательно замещенного 4-, 5- или 6-членного гетероцикла, дополнительно содержащего 0 или 1 кислород в качестве гетероатома. Согласно другим вариантам осуществления R^1 представляет собой -NR^{4a}R^{5a}, и R^{4a} и R^{5a} взяты вместе с атомом N, с которым они соединены, с образованием необязательно замещенного 4-, 5- или 6-членного гетероциклического кольца, дополнительно содержащего 1 гетероатом, выбранный из -O-, -NH-, -NR⁶-, -S- и -S(O)₂-. Согласно другим вариантам осуществления R^1 представляет собой -NR^{4a}R^{5a}, и R^{4a} и R^{5a} взяты вместе с атомом N, с которым они соединены, с образованием 4-, 5- или 6-членного кольца. Согласно другим вариантам осуществления R^1 представляет собой -NR^{4a}R^{5a}, и R^{4a} и R^{5a} взяты вместе с атомом N, с которым они соединены, с образованием



Согласно другим вариантам осуществления R^1 представляет собой -NR^{4a}R^{5a}, и R^{4a} и R^{5a} взяты вместе с атомом N, с которым они соединены, с образованием необязательно замещенного пирролидинила, необязательно замещенного морфолинила, необязательно замещенного тиоморфолинила, необязательно замещенного пиперидинила или необязательно замещенного пиперазинила.

Согласно некоторым вариантам осуществления n равняется 0, 1 или 2. Согласно некоторым вариантам осуществления n равняется 0 или 1. Согласно некоторым вариантам осуществления n равняется 1 или 2. Согласно некоторым вариантам осуществления n равняется 3 или 4. Согласно некоторым вариантам осуществления n равняется 0. Согласно некоторым вариантам осуществления n равняется 1. Согласно некоторым вариантам осуществления n равняется 2. Согласно некоторым вариантам осуществления n равняется 3.

Согласно некоторым вариантам осуществления каждый R² независимо представляет собой -NR⁴R⁵, необязательно замещенный алкил- NR⁴R⁵, галоген, -OR⁶, -OH, необязательно замещенный алкил, галогеналкил, необязательно замещенный карбоцикл, необязательно замещенный карбоциклалкил, необязательно замещенный гетероалкил, необязательно замещенный гетероцикл, необязательно замещенный гетероциклалкил, необязательно замещенный гидроксикал, -C(O)R⁶, -C(O)NR⁴R⁵, -S(O)₂NR⁴R⁵, -S(O)₂R⁷, -NR⁴S(O)₂NR⁴R⁵ или -CN. Согласно некоторым вариантам осуществления каждый R² независимо представляет собой -NR⁴R⁵, алкил-NR⁴R⁵, галоген, -OR⁶, -OH, алкил, галогеналкил, карбоцикл, карбоциклалкил, гетероалкил, гетероцикл, гетероциклалкил, гидроксикал, -C(O)R⁶, -C(O)NR⁴R⁵, -S(O)₂NR⁴R⁵, -S(O)₂R⁷, -NR⁴S(O)₂NR⁴R⁵ или -CN. Согласно некоторым вариантам осуществления каждый R² независимо представляет собой -NR⁴R⁵, галоген, -OR⁶, -OH, необязательно замещенный алкил, фторалкил, необязательно замещенный карбоцикл, необязательно замещенный гетероалкил, необязательно замещенный гетероцикл, -C(O)NR⁴R⁵, -S(O)₂NR⁴R⁵, -S(O)₂R⁷, -NR⁴S(O)₂NR⁴R⁵, -CN или -CO₂H. Согласно определенным вариантам осуществления каждый R² независимо представляет собой -NR⁴R⁵, галоген, -OR⁶, -OH, необязательно замещенный алкил, фторалкил, необязательно замещенный карбоцикл, необязательно замещенный гетероалкил, необязательно замещенный гетероцикл, необязательно замещенный гидроксикал, -S(O)₂NR⁴R⁵, -S(O)₂R⁷, -NR⁴S(O)₂NR⁴R⁵ или -CN. Согласно некоторым вариантам осуществления каждый R² независимо представляет собой -NR⁴R⁵, галоген, -OR⁶, алкил, фторалкил, карбоцикл, гетероалкил, гетероцикл, -S(O)₂NR⁴R⁵, -NR⁴S(O)₂NR⁴R⁵ или -S(O)₂R⁷. Согласно некоторым вариантам осуществления каждый R² независимо представляет собой -NR⁴R⁵, C₁₋₆алкил-NR⁴R⁵, галоген, -OR⁶, -OH, C₁₋₆алкил, C₁₋₆фторалкил, C₃₋₆карбоцикл, C₁₋₆алкил-C₃₋₆карбоцикл, C₁₋₆гетероалкил, C₃₋₆гетероцикл, C₁₋₆алкил-C₃₋₆гетероцикл, C₁₋₆гидроксикал или -CN. Согласно некоторым вариантам осуществления каждый R² независимо представляет собой -C(O)R⁶, -C(O)NR⁴R⁵, -S(O)₂NR⁴R⁵, -S(O)₂R⁷ или -CN. Согласно некоторым вариантам осуществления каждый R² независимо представляет собой -NR⁴R⁵, галоген, -OR⁶, C₁₋₆алкил, C₁₋₆фторалкил, C₃₋₆карбоцикл, C₁₋₆гетероалкил, C₃₋₆гетероцикл или -CN. Согласно некоторым вариантам осуществления каждый R² независимо представляет собой -NR⁴R⁵, гало-

ген, алкил, карбоцикллил, алкокси или $-\text{CN}$. Согласно некоторым вариантам осуществления каждый R^2 независимо представляет собой $-\text{NR}^4\text{R}^5$, галоген, алкил или алкокси. Согласно некоторым вариантам осуществления каждый R^2 независимо представляет собой метил, метокси, этил, пропил, изопропил, циклопропил, фтор, хлор или $-\text{NMe}_2$. Согласно некоторым вариантам осуществления каждый R^2 независимо представляет собой метил, метокси, изопропил, циклопропил, фтор, хлор или $-\text{NMe}_2$. Согласно некоторым вариантам осуществления R^2 представляет собой метокси. Согласно некоторым вариантам осуществления R^2 представляет собой метил. Согласно некоторым вариантам осуществления R^2 представляет собой этил. Согласно некоторым вариантам осуществления R^2 представляет собой изопропил. Согласно некоторым вариантам осуществления R^2 представляет собой пропил. Согласно некоторым вариантам осуществления R^2 представляет собой циклопропил. Согласно некоторым вариантам осуществления R^2 представляет собой циклобутил. Согласно некоторым вариантам осуществления R^2 представляет собой фтор. Согласно некоторым вариантам осуществления R^2 представляет собой хлор.

Согласно определенным вариантам осуществления каждый R^2 независимо необязательно замещен галогеном, алкилом, гидрокси, алкокси или фторалкилом. Согласно некоторым вариантам осуществления каждый R^2 независимо необязательно замещен фтором или C_{1-6} алкилом. Согласно некоторым вариантам осуществления каждый R^2 независимо необязательно замещен фтором или метилом.

Согласно некоторым вариантам осуществления R^1 и R^2 на смежных атомах взяты вместе с атомами, с которыми они соединены, с образованием необязательно замещенного гетероцикла. Согласно некоторым вариантам осуществления R^1 и R^2 на смежных атомах взяты вместе с атомами, с которыми они соединены, с образованием гетероцикла. Согласно некоторым вариантам осуществления R^1 и R^2 на смежных атомах взяты вместе с атомами, с которыми они соединены, с образованием 1,4-диоксана или 1,3-диоксолана.

Согласно некоторым вариантам осуществления R^3 представляет собой необязательно замещенный C_{2-8} алкил, галоген, галогеналкил, необязательно замещенный карбоцикллил, необязательно замещенный карбоцикллилалкил, необязательно замещенный гетероцикллил, необязательно замещенный гетероцикллилалкил, необязательно замещенный гетероалкил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероарил, $-\text{Si}(\text{R}^6)_3$, $-\text{OR}^6$ или $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^7$. Согласно некоторым вариантам осуществления R^3 представляет собой C_{2-8} алкил, галоген, галогеналкил, карбоцикллил, карбоцикллилалкил, гетероцикллил, гетероцикллилалкил, гетероалкил, арил, необязательно замещенный гетероарил, $-\text{Si}(\text{R}^6)_3$, $-\text{OR}^6$ или $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^7$. Согласно некоторым вариантам осуществления R^3 представляет собой C_{2-8} алкил, галоген, галогеналкил, карбоцикллил, карбоцикллилалкил, гетероцикллил, гетероцикллилалкил или гетероалкил. Согласно некоторым вариантам осуществления R^3 представляет собой C_{2-8} алкил, галоген, галогеналкил, дейтероалкил или карбоцикллил, где R^3 необязательно замещен галогеном, алкилом, алкокси, гидрокси, $-\text{NR}^4\text{R}^5$ или $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^7$. Согласно некоторым вариантам осуществления R^3 представляет собой C_{2-8} алкил, C_{1-6} галогеналкил или C_{3-6} карбоцикллил.

Согласно некоторым вариантам осуществления R^3 представляет собой CF_3 , трет-бутил или циклопропил. Согласно некоторым вариантам осуществления R^3 представляет собой C_{4-8} алкил. Согласно некоторым вариантам осуществления R^3 представляет собой трет-бутил. Согласно некоторым вариантам осуществления R^3 представляет собой галогеналкил. Согласно некоторым вариантам осуществления R^3 представляет собой CF_3 . Согласно некоторым вариантам осуществления R^3 представляет собой необязательно замещенный карбоцикллил. Согласно некоторым вариантам осуществления R^3 представляет собой циклопропил.

Согласно определенным вариантам осуществления R^3 необязательно замещен галогеном, алкилом, гидрокси, алкокси, $-\text{NR}^4\text{R}^5$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^7$ или фторалкилом. Согласно некоторым вариантам осуществления R^3 необязательно замещен хлором, фтором, метилом, этилом, пропилом, изопропилом, бутилом, изобутилом, втор-бутилом, трет-бутилом, гидрокси, метокси, этокси, пропокси, изопропокси, диметиламино, диэтиламино, метиламино, амино, $-\text{S}(\text{O})_2\text{Me}$ или трифторметилом. Согласно определенным вариантам осуществления R^3 необязательно замещен хлором, фтором, метилом, гидрокси, метокси, диметиламино, $-\text{S}(\text{O})_2\text{Me}$ или трифторметилом.

Согласно некоторым вариантам осуществления каждый R^8 и R^9 независимо представляет собой $-\text{H}$, C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, галоген, C_{3-6} карбоцикллил, C_{1-6} алкил- C_{3-6} карбоцикллил, C_{1-6} гетероалкил, C_{3-6} гетероцикллил, C_{1-6} алкил- C_{3-6} гетероцикллил, $-\text{OH}$, $-\text{OR}^6$, $-\text{NR}^4\text{R}^5$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^4\text{R}^5$, $-\text{CN}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^7$, $-\text{C}(\text{O})_2\text{H}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^6$ или $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^6$, или R^8 и R^9 взяты вместе с атомом, с которым они соединены, с образованием кольца, содержащего 0-2 гетероатома, выбранных из группы, состоящей из $-\text{O}-$, $-\text{NH}-$, $-\text{NR}^6-$, $-\text{S}-$ и $-\text{S}(\text{O})_2-$. Согласно некоторым вариантам осуществления каждый R^8 и R^9 независимо представляет собой $-\text{H}$, C_{1-6} алкил, галоген, C_{3-6} карбоцикллил, метокси, этокси, пропокси, изопропокси, $-\text{NH}_2$, $-\text{NMe}_2$, $-\text{NHMe}$, $-\text{NEt}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{NMe}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{NHMe}$ или $-\text{CN}$. Согласно некоторым вариантам осуществления каждый R^8 и R^9 независимо представляет собой $-\text{H}$, C_{1-6} алкил, C_{1-6} фторалкил, галоген или C_{3-6} карбоцикллил. Согласно некоторым вариантам осуществления каждый R^8 и R^9 независимо представляет собой $-\text{H}$, C_{1-6} алкил или C_{3-6} карбоцикллил. Согласно некоторым вариантам осуществления каждый R^8 и R^9 независимо представляет собой $-\text{H}$ или C_{1-6} алкил. Согласно некоторым вариантам осуществления R^8 представляет собой $-\text{H}$, а R^9 представляет собой C_{1-6} алкил, C_{1-6} фторалкил или C_{3-6} карбоцикллил. Согласно некото-

Согласно определенным вариантам осуществления R^{12} необязательно замещен галогеном, алкилом, гидроксил, алкокси или фторалкилом. Согласно некоторым вариантам осуществления R^{12} необязательно замещен фтором или C_{1-6} алкилом. Согласно некоторым вариантам осуществления R^{12} необязательно замещен фтором или метилом.

Согласно другим вариантам осуществления R^4 и R^5 , соединенные с одним и тем же атомом N, взяты вместе с атомом N, с которым они соединены, с образованием необязательно замещенного 4-, 5- или 6-членного гетероциклического кольца, дополнительно содержащего 0-3 гетероатома, выбранных из -O-, -NH-, -NR⁶-, -S- и -S(O)₂-. Согласно некоторым вариантам осуществления R^4 и R^5 , соединенные с одним и тем же атомом N, взяты вместе с атомом N, с которым они соединены, с образованием 4-, 5- или 6-членного гетероцикла, дополнительно содержащего 0 или 1 кислород в качестве гетероатома. Согласно другим вариантам осуществления R^4 и R^5 , соединенные с одним и тем же атомом N, взяты вместе с атомом N, с которым они соединены, с образованием необязательно замещенного 4-, 5- или 6-членного гетероциклического кольца, дополнительно содержащего 1 гетероатом, выбранный из -O-, -NH-, -NR⁶-, -S-

и $-S(O)_2-$. Согласно другим вариантам осуществления R^4 и R^5 , соединенные с одним и тем же атомом N, взяты вместе с атомом N, с которым они соединены, с образованием 4-, 5- или 6-членного гетероциклического кольца, дополнительно содержащего 1 кислород в качестве гетероатома. Согласно другим вариантам осуществления R^4 и R^5 , соединенные с одним и тем же атомом N, взяты вместе с атомом N, с которым они соединены, с образованием 4-, 5- или 6-членного кольца.

Согласно определенным вариантам осуществления каждый R^4 и R^5 независимо необязательно замещен галогеном, алкилом, гидроксильной группой, алкоксильной группой, или фторалкилом. Согласно некоторым вариантам осуществления каждый R^4 и R^5 независимо необязательно замещен фтором или C_{1-6} алкилом. Согласно некоторым вариантам осуществления каждый R^4 и R^5 независимо необязательно замещен фтором или метилом.

Согласно некоторым вариантам осуществления R^6 представляет собой необязательно замещенный алкил, фторалкил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный карбоциклил или необязательно замещенный гетероциклил. Согласно некоторым вариантам осуществления R^6 представляет собой необязательно замещенный алкил, фторалкил, необязательно замещенный карбоциклил или необязательно замещенный гетероциклил. Согласно некоторым вариантам осуществления R^6 представляет собой алкил, арил, карбоциклил или гетероциклил. Согласно некоторым вариантам осуществления R^6 представляет собой алкил, карбоциклил или гетероциклил. Согласно некоторым вариантам осуществления R^6 представляет собой алкил, карбоциклил или фторалкил. Согласно некоторым вариантам осуществления R^6 представляет собой C_{1-6} алкил, C_{1-6} фторалкил, C_{3-6} карбоциклил или C_{3-6} гетероциклил. Согласно определенным вариантам осуществления R^6 представляет собой C_{1-6} алкил. Согласно определенным вариантам осуществления R^6 представляет собой метил, этил, пропил, изопропил, бутил, втор-бутил, изобутил или трет-бутил. Согласно некоторым вариантам осуществления R^6 представляет собой необязательно замещенный фенил.

Согласно некоторым вариантам осуществления R^7 представляет собой алкил, карбоциклил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный аралкил или необязательно замещенный гетероциклил. Согласно некоторым вариантам осуществления R^7 представляет собой C_{1-6} алкил, C_{3-6} карбоциклил или арил, необязательно замещенный галогеном или алкилом. Согласно некоторым вариантам осуществления R^7 представляет собой C_{1-6} алкил, C_{3-6} карбоциклил или фенил, необязательно замещенный галогеном или алкилом. Согласно некоторым вариантам осуществления R^7 представляет собой необязательно замещенный бензил. Согласно некоторым вариантам осуществления R^7 представляет собой C_{3-6} карбоциклил. Согласно некоторым вариантам осуществления R^7 представляет собой фенил. Согласно некоторым вариантам осуществления R^7 представляет собой фенил, замещенный 1-4 заместителями, представляющими собой C_{1-6} алкил или фтор. Согласно некоторым вариантам осуществления R^7 представляет собой фенил, замещенный заместителем, представляющим собой C_{1-6} алкил или фтор. Согласно некоторым вариантам осуществления R^7 представляет собой алкил, карбоциклил, аралкил или гетероциклил.

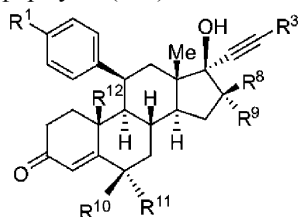
Согласно определенным вариантам осуществления R^7 необязательно замещен галогеном, алкилом, гидроксильной группой, алкоксильной группой или фторалкилом. Согласно некоторым вариантам осуществления R^7 необязательно замещен фтором или C_{1-6} алкилом. Согласно некоторым вариантам осуществления R^7 необязательно замещен фтором или метилом.

Согласно некоторым вариантам осуществления каждый R^{13} независимо представляет собой водород, необязательно замещенный алкил, галогеналкил, необязательно замещенный карбоциклил, необязательно замещенный гетероалкил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный аралкил, необязательно замещенный гетероциклил или необязательно замещенный гетероарил. Согласно некоторым вариантам осуществления каждый R^{13} независимо представляет собой водород, необязательно замещенный алкил, необязательно замещенный карбоциклил, необязательно замещенный гетероалкил или необязательно замещенный арил. Согласно некоторым вариантам осуществления каждый R^{13} независимо представляет собой необязательно замещенный алкил, необязательно замещенный карбоциклил, необязательно замещенный гетероалкил, необязательно замещенный арил или гетероарил. Согласно некоторым вариантам осуществления каждый R^{13} независимо представляет собой алкил или арил. Согласно некоторым вариантам осуществления каждый R^{13} независимо представляет собой водород или C_{1-6} алкил. Согласно некоторым вариантам осуществления каждый R^{13} независимо представляет собой водород, метил, этил, пропил, изопропил, бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, пентил или гексил. Согласно некоторым вариантам осуществления каждый R^{13} независимо представляет собой водород, метил, этил, пропил, изопропил, бутил или трет-бутил. Согласно некоторым вариантам осуществления каждый R^{13} независимо представляет собой водород или метил. Согласно некоторым вариантам осуществления R^{13} представляет собой H. Согласно другим вариантам осуществления R^{13} представляет собой алкил. Согласно другим вариантам осуществления R^{13} представляет собой арил.

Любая комбинация описанных выше групп для различных переменных предусмотрена в настоящем документе. В настоящем описании группы и их заместители выбраны специалистом в данной области для получения стабильных фрагментов и соединений.

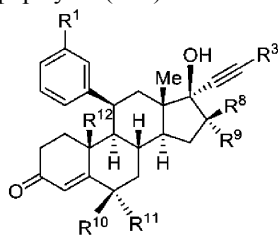
Согласно некоторым вариантам осуществления описанные в настоящем документе соединения ха-

рактируются следующей структурой формулы (IIIa):



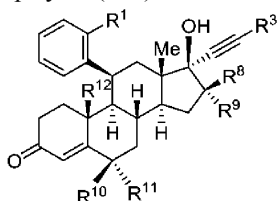
Формула (IIIa)

Согласно некоторым вариантам осуществления описанные в настоящем документе соединения характеризуются следующей структурой формулы (IIIb):



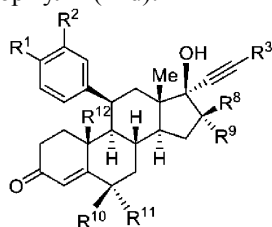
Формула (IIIb)

Согласно некоторым вариантам осуществления описанные в настоящем документе соединения характеризуются следующей структурой формулы (IIIc):



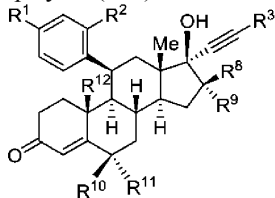
Формула (IIIc)

Согласно некоторым вариантам осуществления описанные в настоящем документе соединения характеризуются следующей структурой формулы (IIId):



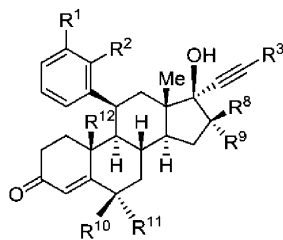
Формула (IIId)

Согласно некоторым вариантам осуществления описанные в настоящем документе соединения характеризуются следующей структурой формулы (IIIe):



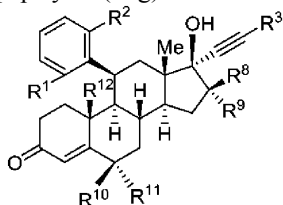
Формула (IIIe)

Согласно некоторым вариантам осуществления описанные в настоящем документе соединения характеризуются следующей структурой формулы (IIIf):



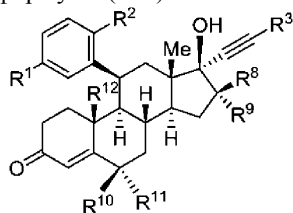
Формула (IIIg)

Согласно некоторым вариантам осуществления описанные в настоящем документе соединения характеризуются следующей структурой формулы (IIIg):



Формула (IIIg)

Согласно некоторым вариантам осуществления описанные в настоящем документе соединения характеризуются следующей структурой формулы (IIIh):



Формула (IIIh)

Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (IIIa), (IIIb), (IIIc), (IIIe), (IIIf), (IIIg) или (IIIh)

кольцо A представляет собой арил;

R^1 представляет собой $-NR^{4a}R^{5a}$;

R^2 независимо представляет собой $-NR^4R^5$, галоген или необязательно замещенный алкил; или

R^1 и R^2 на смежных атомах взяты вместе с атомами, с которыми они соединены, с образованием необязательно замещенного гетероцикла;

R^3 представляет собой необязательно замещенный C_{2-8} алкил, галогеналкил или необязательно замещенный карбоцикл;

R^{4a} представляет собой C_{2-8} алкил;

R^{5a} представляет собой -H или необязательно замещенный алкил; или

R^{4a} и R^{5a} взяты вместе с атомом N, с которым они соединены, с образованием необязательно замещенного гетероцикла;

каждый R^4 и R^5 независимо представляет собой -H или необязательно замещенный алкил; или

R^4 и R^5 взяты вместе с атомом N, с которым они соединены, с образованием необязательно замещенного гетероцикла;

каждый R^8 и R^9 независимо представляет собой -H или необязательно замещенный алкил; или

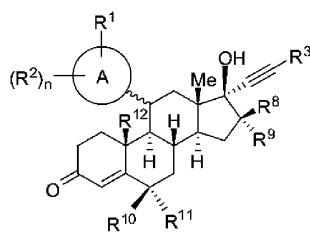
R^8 и R^9 взяты вместе с атомом, с которым они соединены, с образованием необязательно замещенного кольца, содержащего 0-2 гетероатома, выбранных из группы, состоящей из -O-, -NH-, -S- и $-S(O)_2$ -;

каждый R^{10} и R^{11} независимо представляет собой -H или необязательно замещенный алкил; или

R^{10} и R^{11} взяты вместе с атомом, с которым они соединены, с образованием необязательно замещенного кольца, содержащего 0-2 гетероатома, выбранных из группы, состоящей из -O-, -NH-, -S- и $-S(O)_2$ -; и

R^{12} представляет собой водород или необязательно замещенный алкил.

Согласно некоторым представленным в настоящем документе вариантам осуществления описано соединение, характеризующееся структурой формулы (IV), или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или пролекарство



Формула (IV)

где кольцо А представляет собой гетероарил, арил, циклоалкил или гетероцикл;

R^1 представляет собой $-NR^{4a}R^{5a}$;

каждый R^2 независимо представляет собой $-NR^4R^5$, необязательно замещенный алкил- $-NR^4R^5$, галоген, $-OR^6$, $-OH$, необязательно замещенный алкил, галогеналкил, необязательно замещенный карбоцикл, необязательно замещенный карбоциклилалкил, необязательно замещенный гетероалкил, необязательно замещенный гетероцикл, необязательно замещенный гетероциклилалкил, необязательно замещенный гидроксиалкил, $-C(O)R^6$, $-C(O)OR^6$, $-C(O)NR^4R^5$, $-OC(O)OR^6$, $-OC(O)NR^4R^5$, $-S(O)_2NR^4R^5$, $-S(O)_2R^7$, $-S(O)R^7$, $-SR^7$, $-NR^4S(O)_2NR^4R^5$, $-CN$, $-CO_2H$ или $-NO_2$; или

R^1 и R^2 на смежных атомах взяты вместе с атомами, с которыми они соединены, с образованием необязательно замещенного гетероцикла;

R^3 представляет собой необязательно замещенный алкил;

R^{4a} представляет собой C_{2-8} алкил, необязательно замещенный карбоцикл, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероцикл, необязательно замещенный гетероарил, $-S(O)_2R^7$, $-C(O)N(R^{13})_2$, $-C(O)R^6$ или $-C(O)OR^6$;

R^{5a} представляет собой $-H$, необязательно замещенный алкил, галогеналкил, необязательно замещенный карбоцикл, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероцикл, необязательно замещенный гетероарил, $-S(O)_2R^7$, $-C(O)N(R^{13})_2$, $-C(O)R^6$ или $-C(O)OR^6$;

каждый R^4 и R^5 независимо представляет собой $-H$, необязательно замещенный алкил, галогеналкил, необязательно замещенный карбоцикл, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероцикл, необязательно замещенный гетероарил, $-S(O)_2R^7$, $-C(O)N(R^{13})_2$, $-C(O)R^6$ или $-C(O)OR^6$; или

R^4 и R^5 взяты вместе с атомом N, с которым они соединены, с образованием необязательно замещенного гетероцикла;

каждый R^6 независимо представляет собой необязательно замещенный алкил, галогеналкил, необязательно замещенный карбоцикл, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероцикл или необязательно замещенный гетероарил;

R^7 представляет собой необязательно замещенный алкил, галогеналкил, необязательно замещенный карбоцикл, необязательно замещенный гетероалкил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный аралкил, необязательно замещенный гетероцикл или необязательно замещенный гетероарил;

каждый R^8 и R^9 независимо представляет собой $-H$, необязательно замещенный алкил, галогеналкил, галоген, необязательно замещенный карбоцикл, необязательно замещенный карбоциклилалкил, необязательно замещенный гетероалкил, необязательно замещенный гетероцикл, необязательно замещенный гетероциклилалкил, $-OH$, $-S(O)_2R^7$, $-C(O)_2H$, $-C(O)R^6$ или $-C(O)OR^6$; или

R^8 и R^9 взяты вместе с атомом, с которым они соединены, с образованием необязательно замещенного кольца, содержащего 0-2 гетероатома, выбранных из группы, состоящей из $-O-$, $-NH-$, $-NR^6-$, $-S-$ и $-S(O)_2-$;

каждый R^{10} и R^{11} независимо представляет собой $-H$, необязательно замещенный алкил, галоген, галогеналкил, необязательно замещенный карбоцикл, необязательно замещенный карбоциклилалкил, необязательно замещенный гетероалкил, необязательно замещенный гетероцикл, необязательно замещенный гетероциклилалкил, $-OH$, $-S(O)_2R^7$, $-C(O)_2H$, $-C(O)R^6$ или $-C(O)OR^6$; или

R^{10} и R^{11} взяты вместе с атомом, с которым они соединены, с образованием необязательно замещенного кольца, содержащего 0-2 гетероатома, выбранных из группы, состоящей из $-O-$, $-NH-$, $-NR^6-$, $-S-$ и $-S(O)_2-$;

R^{12} представляет собой водород, необязательно замещенный алкил, галогеналкил, гидрокси, галоген, необязательно замещенный карбоцикл, необязательно замещенный карбоциклилалкил, необязательно замещенный гетероцикл, необязательно замещенный гетероциклилалкил или необязательно замещенный гетероалкил;

каждый R^{13} независимо представляет собой H, необязательно замещенный алкил, галогеналкил, необязательно замещенный карбоцикл, необязательно замещенный гетероалкил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный аралкил, необязательно замещенный гетероцикл или необязательно замещенный гетероарил; и

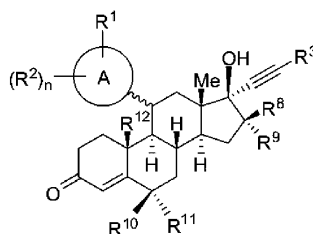
n равняется 0, 1, 2, 3 или 4.

Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (IV)

кольцо А представляет собой арил;

R^1 представляет собой $-NR^{4a}R^{5a}$,
 R^2 независимо представляет собой $-NR^4R^5$, галоген или необязательно замещенный алкил; или
 R^1 и R^2 на смежных атомах взяты вместе с атомами, с которыми они соединены, с образованием необязательно замещенного гетероцикла;
 R^3 представляет собой необязательно замещенный алкил;
 R^{4a} представляет собой C_{2-8} алкил;
 R^{5a} представляет собой -H или необязательно замещенный алкил;
каждый R^4 и R^5 независимо представляет собой -H или необязательно замещенный алкил; или
 R^4 и R^5 взяты вместе с атомом N, с которым они соединены, с образованием необязательно замещенного гетероцикла;
каждый R^8 и R^9 независимо представляет собой -H или необязательно замещенный алкил; или
 R^8 и R^9 взяты вместе с атомом, с которым они соединены, с образованием необязательно замещенного кольца, содержащего 0-2 гетероатома, выбранных из группы, состоящей из -O-, -NH-, -S- и -S(O)₂-;
каждый R^{10} и R^{11} независимо представляет собой -H или необязательно замещенный алкил; или
 R^{10} и R^{11} взяты вместе с атомом, с которым они соединены, с образованием необязательно замещенного кольца, содержащего 0-2 гетероатома, выбранных из группы, состоящей из -O-, -NH-, -S- и -S(O)₂-; и
 R^{12} представляет собой водород или необязательно замещенный алкил.

Согласно некоторым представленным в настоящем документе вариантам осуществления описано соединение, характеризующееся структурой формулы (V), или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или пролекарство



Формула (V)

где кольцо А представляет собой гетероарил, арил, циклоалкил или гетероцикл;

R^1 представляет собой $-NR^{4a}R^{5a}$, необязательно замещенный алкил- $-NR^4R^5$, галоген, $-OR^6$, $-OH$, необязательно замещенный алкил, галогеналкил, необязательно замещенный карбоцикл, необязательно замещенный карбоциклилалкил, необязательно замещенный гетероалкил, необязательно замещенный гетероцикл, необязательно замещенный гетероциклилалкил, необязательно замещенный гидроксиалкил, $-C(O)R^6$, $-C(O)OR^6$, $-C(O)NR^4R^5$, $-OC(O)OR^6$, $-OC(O)NR^4R^5$, $-S(O)_2NR^4R^5$, $-S(O)_2R^7$, $-S(O)R^7$, $-SR^7$, $-NR^4S(O)_2NR^4R^5$, $-CN$, $-CO_2H$ или $-NO_2$;

каждый R^2 независимо представляет собой $-NR^4R^5$, необязательно замещенный алкил- $-NR^4R^5$, галоген, $-OR^6$, $-OH$, необязательно замещенный алкил, галогеналкил, необязательно замещенный карбоцикл, необязательно замещенный карбоциклилалкил, необязательно замещенный гетероалкил, необязательно замещенный гетероцикл, необязательно замещенный гетероциклилалкил, необязательно замещенный гидроксиалкил, $-C(O)R^6$, $-C(O)OR^6$, $-C(O)NR^4R^5$, $-OC(O)OR^6$, $-OC(O)NR^4R^5$, $-S(O)_2NR^4R^5$, $-S(O)_2R^7$, $-S(O)R^7$, $-SR^7$, $-NR^4S(O)_2NR^4R^5$, $-CN$, $-CO_2H$ или $-NO_2$; или

R^1 и R^2 на смежных атомах взяты вместе с атомами, с которыми они соединены, с образованием необязательно замещенного гетероцикла;

R^3 представляет собой необязательно замещенный карбоцикл;

R^{4a} представляет собой необязательно замещенный алкил, необязательно замещенный карбоцикл, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероцикл, необязательно замещенный гетероарил, $-S(O)_2R^7$, $-C(O)N(R^{13})_2$, $-C(O)R^6$ или $-C(O)OR^6$;

R^{5a} представляет собой -H, необязательно замещенный алкил, галогеналкил, необязательно замещенный карбоцикл, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероцикл, необязательно замещенный гетероарил, $-S(O)_2R^7$, $-C(O)N(R^{13})_2$, $-C(O)R^6$ или $-C(O)OR^6$; или

R^{4a} и R^{5a} взяты вместе с атомом N, с которым они соединены, с образованием необязательно замещенного гетероцикла;

каждый R^4 и R^5 независимо представляет собой -H, необязательно замещенный алкил, галогеналкил, необязательно замещенный карбоцикл, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероцикл, необязательно замещенный гетероарил, $-S(O)_2R^7$, $-C(O)N(R^{13})_2$, $-C(O)R^6$ или $-C(O)OR^6$; или

R^4 и R^5 взяты вместе с атомом N, с которым они соединены, с образованием необязательно замещенного гетероцикла;

каждый R^6 независимо представляет собой необязательно замещенный алкил, галогеналкил, необязательно замещенный карбоцикл, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероцикл или необязательно замещенный гетероарил;

R^7 представляет собой необязательно замещенный алкил, галогеналкил, необязательно замещенный карбоцикл, необязательно замещенный гетероалкил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный аралкил, необязательно замещенный гетероцикл или необязательно замещенный гетероарил;

каждый R^8 и R^9 независимо представляет собой -H, необязательно замещенный алкил, галогеналкил, галоген, необязательно замещенный карбоцикл, необязательно замещенный карбоциклилалкил, необязательно замещенный гетероалкил, необязательно замещенный гетероцикл, необязательно замещенный гетероциклилалкил, -OH, $-S(O)_2R^7$, $-C(O)_2H$, $-C(O)R^6$ или $-C(O)OR^6$; или

R^8 и R^9 взяты вместе с атомом, с которым они соединены, с образованием необязательно замещенного кольца, содержащего 0-2 гетероатома, выбранных из группы, состоящей из -O-, -NH-, $-NR^6$ -, -S- и $-S(O)_2$;

каждый R^{10} и R^{11} независимо представляет собой -H, необязательно замещенный алкил, галоген, галогеналкил, необязательно замещенный карбоцикл, необязательно замещенный карбоциклилалкил, необязательно замещенный гетероалкил, необязательно замещенный гетероцикл, необязательно замещенный гетероциклилалкил, -OH, $-S(O)_2R^7$, $-C(O)_2H$, $-C(O)R^6$ или $-C(O)OR^6$; или

R^{10} и R^{11} взяты вместе с атомом, с которым они соединены, с образованием необязательно замещенного кольца, содержащего 0-2 гетероатома, выбранных из группы, состоящей из -O-, -NH-, $-NR^6$ -, -S- и $-S(O)_2$;

R^{12} представляет собой водород;

каждый R^{13} независимо представляет собой H, необязательно замещенный алкил, галогеналкил, необязательно замещенный карбоцикл, необязательно замещенный гетероалкил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный аралкил, необязательно замещенный гетероцикл или необязательно замещенный гетероарил; и

n равняется 0, 1, 2, 3 или 4.

Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (V)

кольцо A представляет собой арил;

R^1 представляет собой $-NR^{4a}R^{5a}$;

каждый R^2 независимо представляет собой $-NR^4R^5$, галоген или необязательно замещенный алкил; или

R^1 и R^2 на смежных атомах взяты вместе с атомами, с которыми они соединены, с образованием необязательно замещенного гетероцикла;

R^3 представляет собой необязательно замещенный карбоцикл;

R^{4a} представляет собой необязательно замещенный алкил;

R^{5a} представляет собой -H или необязательно замещенный алкил; или

R^{4a} и R^{5a} взяты вместе с атомом N, с которым они соединены, с образованием необязательно замещенного гетероцикла;

каждый R^4 и R^5 независимо представляет собой -H или необязательно замещенный алкил; или

R^4 и R^5 взяты вместе с атомом N, с которым они соединены, с образованием необязательно замещенного гетероцикла;

каждый R^8 и R^9 независимо представляет собой -H или необязательно замещенный алкил; или

R^8 и R^9 взяты вместе с атомом, с которым они соединены, с образованием необязательно замещенного кольца, содержащего 0-2 гетероатома, выбранных из группы, состоящей из -O-, -NH-, -S- и $-S(O)_2$;

каждый R^{10} и R^{11} независимо представляет собой -H или необязательно замещенный алкил; или

R^{10} и R^{11} взяты вместе с атомом, с которым они соединены, с образованием необязательно замещенного кольца, содержащего 0-2 гетероатома, выбранных из группы, состоящей из -O-, -NH-, -S- и $-S(O)_2$;

R^{12} представляет собой водород; и

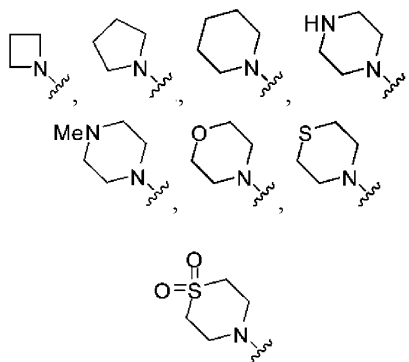
n равняется 0 или 1.

Для любых возможных вариантов осуществления формул (IV) и (V) заместители выбраны из подгруппы перечисленных альтернатив.

Согласно некоторым вариантам осуществления кольцо A представляет собой моноциклический арил, бициклический арил, моноциклический гетероарил или бициклический гетероарил. Согласно некоторым вариантам осуществления кольцо A представляет собой моноциклический гетероарил или моноциклический арил. Согласно некоторым вариантам осуществления кольцо A представляет собой бициклический гетероарил или бициклический арил. Согласно некоторым вариантам осуществления кольцо A представляет собой N-связанный гетероарил. Согласно некоторым вариантам осуществления кольцо A представляет собой C-связанный гетероарил. Согласно некоторым вариантам осуществления кольцо A представляет собой арил.

Согласно определенным вариантам осуществления кольцо A представляет собой фенил, нафтил, фуранил, пирролил, оксазолил, тиазолил, имидазолил, пиразолил, триазолил, тетразолил, изоксазолил, изотиазолил, оксадиазолил, тиадиазолил, пиридинил, пиримидинил, пиразинил, пиридазинил, триазинил, хинолинил, изохинолинил, хиназолинил, хиноксалинил, нафтиридинил, индолил, индазолил, бензоксазолил, бензизоксазолил, бензофуранил, бензотиенил, бензотиазолил, бензимидазолил, пуринил, цинноли-

гетероциклического кольца, дополнительно содержащего 0-3 гетероатома, выбранных из -O-, -NH-, -NR⁶-, -S- и -S(O)₂-. Согласно некоторым вариантам осуществления R¹ представляет собой -NR^{4a}R^{5a}, и R^{4a} и R^{5a} взяты вместе с атомом N, с которым они соединены, с образованием необязательно замещенного 4-, 5- или 6-членного гетероцикла, дополнительно содержащего 0 или 1 кислород в качестве гетероатома. Согласно другим вариантам осуществления R¹ представляет собой -NR^{4a}R^{5a}, и R^{4a} и R^{5a} взяты вместе с атомом N, с которым они соединены, с образованием необязательно замещенного 4-, 5- или 6-членного гетероциклического кольца, дополнительно содержащего 1 гетероатом, выбранный из -O-, -NH-, -NR⁶-, -S- и -S(O)₂-. Согласно другим вариантам осуществления R¹ представляет собой -NR^{4a}R^{5a}, и R^{4a} и R^{5a} взяты вместе с атомом N, с которым они соединены, с образованием 4-, 5- или 6-членного кольца. Согласно другим вариантам осуществления R¹ представляет собой -NR^{4a}R^{5a}, и R^{4a} и R^{5a} взяты вместе с атомом N, с которым они соединены, с образованием



или

Согласно другим вариантам осуществления R¹ представляет собой -NR^{4a}R^{5a}, и R^{4a} и R^{5a} взяты вместе с атомом N, с которым они соединены, с образованием необязательно замещенного пирролидинила, необязательно замещенного морфолинила, необязательно замещенного тиоморфолинила, необязательно замещенного пиперидинила или необязательно замещенного пиперазинила.

Согласно некоторым вариантам осуществления n равняется 0, 1 или 2. Согласно некоторым вариантам осуществления n равняется 0 или 1. Согласно некоторым вариантам осуществления n равняется 1 или 2. Согласно некоторым вариантам осуществления n равняется 3 или 4. Согласно некоторым вариантам осуществления n равняется 0. Согласно некоторым вариантам осуществления n равняется 1. Согласно некоторым вариантам осуществления n равняется 2. Согласно некоторым вариантам осуществления n равняется 3.

Согласно некоторым вариантам осуществления каждый R² независимо представляет собой -NR^{4R}, необязательно замещенный алкил-NR^{4R}, галоген, -OR⁶, -OH, необязательно замещенный алкил, галогеналкил, необязательно замещенный карбоциклл, необязательно замещенный карбоцикллалкил, необязательно замещенный гетероалкил, необязательно замещенный гетероциклл, необязательно замещенный гетероцикллалкил, необязательно замещенный гидроксисалкил, -C(O)R⁶, -C(O)NR^{4R}, -S(O)₂NR^{4R}, -S(O)₂R⁷, -NR^{4S}(O)₂NR^{4R} или -CN. Согласно некоторым вариантам осуществления каждый R² независимо представляет собой -NR^{4R}, алкил-NR^{4R}, галоген, -OR⁶, -OH, алкил, галогеналкил, карбоциклл, карбоцикллалкил, гетероалкил, гетероциклл, гетероцикллалкил, гидроксисалкил, -C(O)R⁶, -C(O)NR^{4R}, -S(O)₂NR^{4R}, -S(O)₂R⁷, -NR^{4S}(O)₂NR^{4R} или -CN. Согласно некоторым вариантам осуществления каждый R² независимо представляет собой -NR^{4R}, галоген, -OR⁶, необязательно замещенный алкил, фторалкил, необязательно замещенный карбоциклл, необязательно замещенный гетероалкил, необязательно замещенный гетероциклл, -C(O)NR^{4R}, -S(O)₂NR^{4R}, -S(O)₂R⁷, -NR^{4S}(O)₂NR^{4R}, -CN или -CO₂H. Согласно определенным вариантам осуществления каждый R² независимо представляет собой -NR^{4R}, галоген, -OR⁶, -OH, необязательно замещенный алкил, фторалкил, необязательно замещенный карбоциклл, необязательно замещенный гетероалкил, необязательно замещенный гетероциклл, необязательно замещенный гидроксисалкил, -S(O)₂NR^{4R}, -S(O)₂R⁷, -NR^{4S}(O)₂NR^{4R} или -CN. Согласно некоторым вариантам осуществления каждый R² независимо представляет собой -NR^{4R}, галоген, -OR⁶, алкил, фторалкил, карбоциклл, гетероалкил, гетероциклл, -S(O)₂NR^{4R}, -NR^{4S}(O)₂NR^{4R} или -S(O)₂R⁷. Согласно некоторым вариантам осуществления каждый R² независимо представляет собой -NR^{4R}, C₁₋₆алкил-NR^{4R}, галоген, -OR⁶, -OH, C₁₋₆алкил, C₁₋₆фторалкил, C₃₋₆карбоциклл, C₁₋₆алкил-C₃₋₆карбоциклл, C₁₋₆гетероалкил, C₃₋₆гетероциклл, C₁₋₆алкил-C₃₋₆гетероциклл, C₁₋₆гидроксисалкил или -CN. Согласно некоторым вариантам осуществления каждый R² независимо представляет собой -C(O)R⁶, -C(O)NR^{4R}, -S(O)₂NR^{4R}, -S(O)₂R⁷ или -CN. Согласно некоторым вариантам осуществления каждый R² независимо представляет собой -NR^{4R}, галоген, -OR⁶, C₁₋₆алкил, C₁₋₆фторалкил, C₃₋₆карбоциклл, C₁₋₆гетероалкил, C₃₋₆гетероциклл или -CN. Согласно некоторым вариантам осуществления каждый R² независимо представляет собой -NR^{4R}, галоген, алкил, карбоциклл, алкокси или -CN.

Согласно некоторым вариантам осуществления каждый R² независимо представляет собой -NR^{4R}, галоген, алкил или алкокси. Согласно некоторым вариантам осуществления каждый R² независимо представляет собой метил, метокси, этил, пропил, изопропил, циклопропил, фтор, хлор или -NMe₂. Согласно

некоторым вариантам осуществления каждый R^2 независимо представляет собой метил, метокси, изопропил, циклопропил, фтор, хлор или $-NMe_2$. Согласно некоторым вариантам осуществления R^2 представляет собой метокси. Согласно некоторым вариантам осуществления R^2 представляет собой метил. Согласно некоторым вариантам осуществления R^2 представляет собой этил. Согласно некоторым вариантам осуществления R^2 представляет собой изопропил. Согласно некоторым вариантам осуществления R^2 представляет собой пропил. Согласно некоторым вариантам осуществления R^2 представляет собой циклопропил. Согласно некоторым вариантам осуществления R^2 представляет собой циклобутил. Согласно некоторым вариантам осуществления R^2 представляет собой фтор. Согласно некоторым вариантам осуществления R^2 представляет собой хлор.

Согласно определенным вариантам осуществления каждый R^2 независимо необязательно замещен галогеном, алкилом, гидроксильной группой, алкокси или фторалкилом. Согласно некоторым вариантам осуществления каждый R^2 независимо необязательно замещен фтором или C_{1-6} алкилом. Согласно некоторым вариантам осуществления каждый R^2 независимо необязательно замещен фтором или метилом.

Согласно некоторым вариантам осуществления R^1 и R^2 на смежных атомах взяты вместе с атомами, с которыми они соединены, с образованием необязательно замещенного гетероцикла. Согласно некоторым вариантам осуществления R^1 и R^2 на смежных атомах взяты вместе с атомами, с которыми они соединены, с образованием гетероцикла. Согласно некоторым вариантам осуществления R^1 и R^2 на смежных атомах взяты вместе с атомами, с которыми они соединены, с образованием 1,4-диоксана или 1,3-диоксолана.

Согласно некоторым вариантам осуществления R^3 представляет собой необязательно замещенный C_{2-8} алкил, галоген, галогеналкил, необязательно замещенный карбоциклил, необязательно замещенный карбоциклилалкил, необязательно замещенный гетероциклил, необязательно замещенный гетероциклилалкил, необязательно замещенный гетероалкил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероарил, $-Si(R^6)_3$, $-OR^6$ или $-S(O)_2R^7$. Согласно некоторым вариантам осуществления R^3 представляет собой C_{2-8} алкил, галоген, галогеналкил, карбоциклил, карбоциклилалкил, гетероциклил, гетероциклилалкил, гетероалкил, арил, необязательно замещенный гетероарил, $-Si(R^6)_3$, $-OR^6$ или $-S(O)_2R^7$. Согласно некоторым вариантам осуществления R^3 представляет собой C_{2-8} алкил, галоген, галогеналкил, карбоциклил, карбоциклилалкил, гетероциклил, гетероциклилалкил или гетероалкил. Согласно некоторым вариантам осуществления R^3 представляет собой C_{2-8} алкил, галоген, галогеналкил, дейтероалкил или карбоциклил, где R^3 необязательно замещен галогеном, алкилом, алкокси, гидроксильной группой, $-NR^4R^5$ или $-S(O)_2R^7$. Согласно некоторым вариантам осуществления R^3 представляет собой C_{2-8} алкил, C_{1-6} галогеналкил или C_{3-6} карбоциклил.

Согласно некоторым вариантам осуществления R^3 представляет собой CF_3 , трет-бутил или циклопропил. Согласно некоторым вариантам осуществления R^3 представляет собой C_{4-8} алкил. Согласно некоторым вариантам осуществления R^3 представляет собой трет-бутил. Согласно некоторым вариантам осуществления R^3 представляет собой галогеналкил. Согласно некоторым вариантам осуществления R^3 представляет собой CF_3 . Согласно некоторым вариантам осуществления R^3 представляет собой необязательно замещенный карбоциклил. Согласно некоторым вариантам осуществления R^3 представляет собой циклопропил.

Согласно определенным вариантам осуществления R^3 необязательно замещен галогеном, алкилом, гидроксильной группой, алкокси, $-NR^4R^5$, $-S(O)_2R^7$ или фторалкилом. Согласно некоторым вариантам осуществления R^3 необязательно замещен хлором, фтором, метилом, этилом, пропилом, изопропилом, бутилом, изобутилом, втор-бутилом, трет-бутилом, гидроксильной группой, метокси, этокси, пропокси, изопропокси, диметиламино, диэтиламино, метиламино, амином, $-S(O)_2Me$ или трифторметилом. Согласно определенным вариантам осуществления R^3 необязательно замещен хлором, фтором, метилом, гидроксильной группой, метокси, диметиламино, $-S(O)_2Me$ или трифторметилом.

Согласно некоторым вариантам осуществления каждый R^8 и R^9 независимо представляет собой -H, C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, галоген, C_{3-6} карбоциклил, C_{1-6} алкил- C_{3-6} карбоциклил, C_{1-6} гетероалкил, C_{3-6} гетероциклил, C_{1-6} алкил- C_{3-6} гетероциклил, -OH, $-OR^6$, $-NR^4R^5$, $-C(O)NR^4R^5$, -CN, $-S(O)_2R^7$, $-C(O)_2H$, $-C(O)R^6$ или $-C(O)OR^6$ или R^8 и R^9 взяты вместе с атомом, с которым они соединены, с образованием кольца, содержащего 0-2 гетероатома, выбранных из группы, состоящей из -O-, -NH-, $-NR^6$ -, -S- и $-S(O)_2$ -. Согласно некоторым вариантам осуществления каждый R^8 и R^9 независимо представляет собой -H, C_{1-6} алкил, галоген, C_{3-6} карбоциклил, метокси, этокси, пропокси, изопропокси, $-NH_2$, $-NMe_2$, $-NHMe$, $-NEt_2$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NMe_2$, $-C(O)NHMe$ или -CN. Согласно некоторым вариантам осуществления каждый R^8 и R^9 независимо представляет собой -H, C_{1-6} алкил, C_{1-6} фторалкил, галоген или C_{3-6} карбоциклил. Согласно некоторым вариантам осуществления каждый R^8 и R^9 независимо представляет собой -H, C_{1-6} алкил или C_{3-6} карбоциклил. Согласно некоторым вариантам осуществления каждый R^8 и R^9 независимо представляет собой -H или C_{1-6} алкил. Согласно некоторым вариантам осуществления R^8 представляет собой -H, а R^9 представляет собой C_{1-6} алкил, C_{1-6} фторалкил или C_{3-6} карбоциклил. Согласно некоторым вариантам осуществления R^8 представляет собой -H, а R^9 представляет собой алкил. Согласно некоторым вариантам осуществления R^8 представляет собой C_{1-6} алкил, C_{1-6} фторалкил или C_{3-6} карбоциклил, а R^9 представляет собой -H. Согласно некоторым вариантам осуществления R^8 представляет собой метил,

Согласно некоторым вариантам осуществления каждый R^4 и R^5 независимо представляет собой -H, необязательно замещенный алкил, фторалкил, необязательно замещенный карбоциклил, необязательно замещенный карбоциклилалкил, необязательно замещенный гетероциклил, необязательно замещенный гетероциклилалкил, $-S(O)_2R^7$ или $-C(O)N(R^{13})_2$. Согласно некоторым вариантам осуществления каждый R^4 и R^5 независимо представляет собой -H, C_{1-6} алкил, C_{1-6} фторалкил, C_{3-6} карбоциклил, C_{1-6} карбоциклилалкил, C_{2-6} гетероциклил, C_{1-6} алкил- C_{3-6} гетероциклил, $-S(O)_2R^7$ или $-C(O)N(R^{13})_2$. Согласно некоторым вариантам осуществления каждый R^4 и R^5 независимо представляет собой -H, C_{1-6} алкил, C_{1-6} фторалкил, C_{3-6} карбоциклил, C_{3-5} гетероциклил или $-S(O)_2R^7$. Согласно некоторым вариантам осуществления каждый R^4 и R^5 независимо представляет собой -H, C_{1-6} алкил или $-S(O)_2R^7$. Согласно некоторым вариантам осуществления каждый R^4 и R^5 независимо представляет собой -H, метил, этил, пропил, изопропил, бутил, втор-бутил, изобутил, трет-бутил или $-S(O)_2R^7$. Согласно некоторым вариантам осуществления каждый R^4 и R^5 независимо представляет собой -H, метил, этил, пропил или изопропил. Согласно некоторым вариантам осуществления R^4 и R^5 представляют собой -H. Согласно некоторым вариантам осуществления R^4 и R^5 представляют собой метил. Согласно некоторым вариантам осуществления R^4 представляет собой метил, а R^5 представляет собой этил. Согласно некоторым вариантам осуществления R^4 представляет собой метил, а R^5 представляет собой пропил. Согласно некоторым вариантам осуществления R^4 представляет собой метил, а R^5 представляет собой изопропил. Согласно некоторым вариантам осуществления R^4 представляет собой H, а R^5 представляет собой изопропил. Согласно некоторым вариантам осуществления каждый R^4 и R^5 независимо представляет собой -H или $-C(O)N(R^{13})_2$.

- 58 -

антам осуществления R^4 и R^5 , соединенные с одним и тем же атомом N, взяты вместе с атомом N, с которыми они соединены, с образованием 4-, 5- или 6-членного кольца.

Согласно определенным вариантам осуществления каждый R^4 и R^5 независимо необязательно замещен галогеном, алкилом, гидроксильной группой, алкоксильной группой, или фторалкилом. Согласно некоторым вариантам осуществления каждый R^4 и R^5 независимо необязательно замещен фтором или C_{1-6} алкилом. Согласно некоторым вариантам осуществления каждый R^4 и R^5 независимо необязательно замещен фтором или метилом.

Согласно некоторым вариантам осуществления R^6 представляет собой необязательно замещенный алкил, фторалкил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный карбоциклил или необязательно замещенный гетероциклил. Согласно некоторым вариантам осуществления R^6 представляет собой необязательно замещенный алкил, фторалкил, необязательно замещенный карбоциклил или необязательно замещенный гетероциклил. Согласно некоторым вариантам осуществления R^6 представляет собой алкил, арил, карбоциклил или гетероциклил. Согласно некоторым вариантам осуществления R^6 представляет собой алкил, карбоциклил или гетероциклил. Согласно некоторым вариантам осуществления R^6 представляет собой алкил, карбоциклил или фторалкил. Согласно некоторым вариантам осуществления R^6 представляет собой C_{1-6} алкил, C_{1-6} фторалкил, C_{3-6} карбоциклил или C_{3-6} гетероциклил. Согласно определенным вариантам осуществления R^6 представляет собой C_{1-6} алкил. Согласно определенным вариантам осуществления R^6 представляет собой метил, этил, пропил, изопропил, бутил, втор-бутил, изобутил или трет-бутил. Согласно некоторым вариантам осуществления R^6 представляет собой необязательно замещенный фенил.

Согласно некоторым вариантам осуществления R^7 представляет собой алкил, карбоциклил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный алкил или необязательно замещенный гетероциклил. Согласно некоторым вариантам осуществления R^7 представляет собой C_{1-6} алкил, C_{3-6} карбоциклил или арил, необязательно замещенный галогеном или алкилом. Согласно некоторым вариантам осуществления R^7 представляет собой C_{1-6} алкил, C_{3-6} карбоциклил или фенил, необязательно замещенный галогеном или алкилом. Согласно некоторым вариантам осуществления R^7 представляет собой необязательно замещенный бензил. Согласно некоторым вариантам осуществления R^7 представляет собой C_{3-6} карбоциклил. Согласно некоторым вариантам осуществления R^7 представляет собой фенил. Согласно некоторым вариантам осуществления R^7 представляет собой фенил, замещенный 1-4 заместителями, представляющими собой C_{1-6} алкил или фтор. Согласно некоторым вариантам осуществления R^7 представляет собой фенил, замещенный заместителем, представляющим собой C_{1-6} алкил или фтор. Согласно некоторым вариантам осуществления R^7 представляет собой алкил, карбоциклил, алкил или гетероциклил.

Согласно определенным вариантам осуществления R^7 необязательно замещен галогеном, алкилом, гидроксильной группой, алкоксильной группой или фторалкилом. Согласно некоторым вариантам осуществления R^7 необязательно замещен фтором или C_{1-6} алкилом. Согласно некоторым вариантам осуществления R^7 необязательно замещен фтором или метилом.

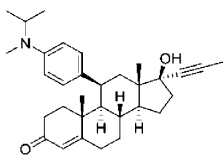
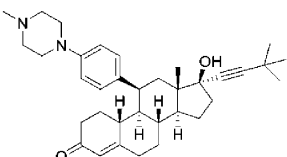
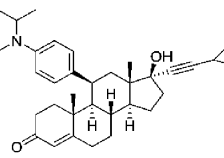
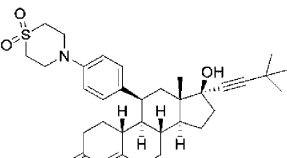
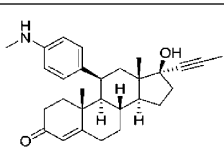
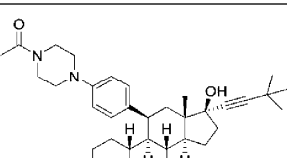
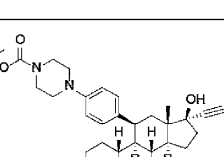
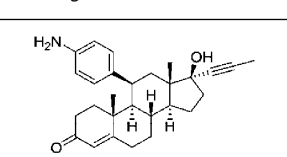
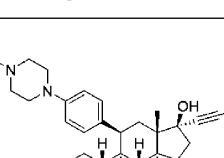
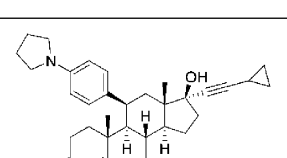
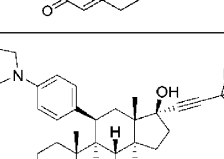
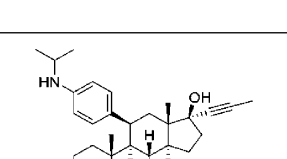
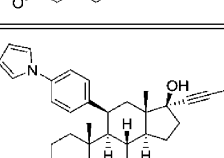
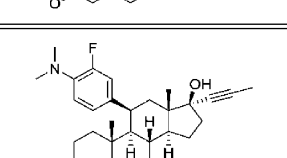
Согласно некоторым вариантам осуществления каждый R^{13} независимо представляет собой водород, необязательно замещенный алкил, галогеналкил, необязательно замещенный карбоциклил, необязательно замещенный гетероалкил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный алкил, необязательно замещенный гетероциклил или необязательно замещенный гетероарил. Согласно некоторым вариантам осуществления каждый R^{13} независимо представляет собой водород, необязательно замещенный алкил, необязательно замещенный карбоциклил, необязательно замещенный гетероалкил или необязательно замещенный арил. Согласно некоторым вариантам осуществления каждый R^{13} независимо представляет собой необязательно замещенный алкил, необязательно замещенный карбоциклил, необязательно замещенный гетероалкил, необязательно замещенный арил или гетероарил. Согласно некоторым вариантам осуществления каждый R^{13} независимо представляет собой алкил или арил. Согласно некоторым вариантам осуществления каждый R^{13} независимо представляет собой водород или C_{1-6} алкил. Согласно некоторым вариантам осуществления каждый R^{13} независимо представляет собой водород, метил, этил, пропил, изопропил, бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, пентил или гексил. Согласно некоторым вариантам осуществления каждый R^{13} независимо представляет собой водород, метил, этил, пропил, изопропил, бутил или трет-бутил. Согласно некоторым вариантам осуществления каждый R^{13} независимо представляет собой водород или метил. Согласно некоторым вариантам осуществления R^{13} представляет собой H. Согласно другим вариантам осуществления R^{13} представляет собой алкил. Согласно другим вариантам осуществления R^{13} представляет собой арил.

Любая комбинация описанных выше групп для различных переменных предусмотрена в настоящем документе. В настоящем описании группы и их заместители выбраны специалистом в данной области для получения стабильных фрагментов и соединений.

Согласно некоторым вариантам осуществления замещенное стероидное производное соединение, описанное представленными в настоящем документе формулами, характеризуется структурой, представленной в табл. 1.

Таблица 1

№	Структура	Масса, [M+H] ⁺	№	Структура	Масса, [M+H] ⁺
1		500,5	2		502,4
3		489,4	4		518,5
5		475,4	6		488,5
7		516,3	8		516,5
9		502,4	10		488,4
11		516,5	12		--
13		446,3	14		506,5
15		520,4	16		516,5
17		476,4	18		486,4

19		474,4	20		529,4
21		500,5	22		564,3
23		432,4	24		557,5
25		615,3	26		418,3
27		593,4	28		498,4
29		526,3	30		460,4
31		468,4	32		--

Согласно некоторым вариантам осуществления замещенное стероидное производное соединение, описанное представленными в настоящем документе формулами, характеризуется структурой, представленной в табл. 2.

Таблица 2

№	Структура
1a	
2a	
3a	
4a	
5a	
6a	
7a	

8a	
9a	
10a	
11a	
12a	
13a	
14a	

Получение замещенных стероидных производных соединений.

Соединения, применяемые в описанных в настоящем документе реакциях, получают в соответствии с методиками органического синтеза, известными специалистам в данной области, начиная с коммерчески доступных химических веществ и/или с соединений, описанных в химической литературе. "Коммерчески доступные химические вещества" получают от стандартных коммерческих источников, включая Acros Organics (Питтсбург, Пенсильвания), Aldrich Chemical (Милуоки, Висконсин, включая Sigma Chemical и Fluka), Apin Chemicals Ltd. (Milton Park, Великобритания), Avocado Research (Ланкашир, Великобритания), BDH Inc. (Торонто, Канада), Bionet (Корнуолл, Великобритания), Chemservice Inc. (Уэст-Честер, Пенсильвания), Crescent Chemical Co. (Хааподж, Нью-Йорк), Eastman Organic Chemicals, Eastman Kodak Company (Рочестер, Нью-Йорк), Fisher Scientific Co. (Питтсбург, Пенсильвания), Fisons Chemicals (Лестершир, Великобритания), Frontier Scientific (Логан, Юта), ICN Biomedicals, Inc. (Коста-Меса, Калифорния), Key Organics (Корнуолл, Великобритания), Lancaster Synthesis (Виндхэм, Нью-Гэмпшир), Maybridge Chemical Co. Ltd. (Корнуолл, Великобритания), Parish Chemical Co. (Орем, Юта), Pfaltz & Bauer, Inc. (Уотерберри, Коннектикут), Polyorganix (Хьюстон, Техас), Pierce Chemical Co. (Рокфорд, Иллинойс), Riedel de Haen AG (Ганновер, Германия), Spectrum Quality Product, Inc. (Нью-Брансуик, Нью-Джерси), TCI America (Портленд, Орегон), Trans World Chemicals, Inc. (Роквилл, Мэриленд) и Wako Chemicals USA, Inc. (Ричмонд, Виргиния).

Подходящая справочная литература и научные труды, в которых подробно описан синтез реагентов, пригодных в получении описанных в настоящем документе соединений, или в которых представлены ссылки на статьи, в которых описано получение, включают, например, "Synthetic Organic Chemistry", John Wiley & Sons, Inc., Нью-Йорк; S.R. Sandier et al., "Organic Functional Group Preparations," 2-е издание, Academic Press, Нью-Йорк, 1983; H.O. House, "Modern Synthetic Reactions", 2-е издание, W.A. Benjamin,

Inc. Менло-Парк, Калифорния, 1972; T.L. Gilchrist, "Heterocyclic Chemistry", 2-е издание, John Wiley & Sons, Нью-Йорк, 1992; J. March, "Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structure", 4-е издание, Wiley-Interscience, Нью-Йорк, 1992. Дополнительная подходящая справочная литература и научные труды, в которых подробно описан синтез реагентов, пригодных в получении описанных в настоящем документе соединений, или в которых представлены ссылки на статьи, в которых описано получение, включают, например, Fuhrhop J. and Penzlin G. "Organic Synthesis: Concepts, Methods, Starting Materials", второе, исправленное и дополненное издание (1994), John Wiley & Sons ISBN: 3-527-29074-5; Hoffman, R.V. "Organic Chemistry, An Intermediate Text" (1996), Oxford University Press, ISBN 0-19-509618-5; Larock, R.C. "Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations", 2-е издание (1999) Wiley-VCH, ISBN: 0-471-19031-4; March, J. "Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure", 4-е издание (1992), John Wiley & Sons, ISBN: 0-471-60180-2; Otera, J. (редактор) "Modern Carbonyl Chemistry" (2000), Wiley-VCH, ISBN: 3-527-29871-1; Patai, S. "Patai's 1992 Guide to the Chemistry of Functional Groups" (1992) Interscience ISBN: 0-471-93022-9; Solomons, T.W.G. "Organic Chemistry", 7-е издание (2000), John Wiley & Sons, ISBN: 0-471-19095-0; Stowell J.C. "Intermediate Organic Chemistry", 2-е издание (1993), Wiley-Interscience, ISBN: 0-471-57456-2; "Industrial Organic Chemicals: Starting Materials and Intermediates: An Ullmann's Encyclopedia" (1999) John Wiley & Sons, ISBN: 3-527-29645-X, в 8 томах; "Organic Reactions" (1942-2000), John Wiley & Sons, более чем в 55 томах; и "Chemistry of Functional Groups" John Wiley & Sons, в 73 томах.

Конкретные и аналогичные реагенты необязательно идентифицированы с помощью индексов известных химических веществ, присвоенных Химической реферативной службой Американского химического общества, доступных в большинстве публичных и университетских библиотек, а также в онлайн-базах данных (для более подробной информации обращаться к Американскому химическому обществу, Вашингтон, округ Колумбия). Химические вещества, которые являются известными, но не являются коммерчески доступными в каталогах, необязательно получают по индивидуальному заказу от фирм, занимающихся химическим синтезом, в случаях, когда многие фирмы-поставщики стандартных химических веществ (например, таковые, перечисленные выше), предоставляют услуги по индивидуальному синтезу. Ссылкой, касающейся получения и выбора фармацевтических солей замещенных стероидных производных соединений, описанных в настоящем документе, является P.H. Stahl & C.G. Wermuth "Handbook of Pharmaceutical Salts", Verlag Helvetica Chimica Acta, Цюрих, 2002.

Фармацевтические композиции замещенных стероидных производных соединений.

Согласно определенным вариантам осуществления замещенное стероидное производное соединение, описанное в настоящем документе, вводят в виде химически чистого вещества. Согласно другим вариантам осуществления замещенное стероидное производное соединение, описанное в настоящем документе, объединяют с фармацевтически подходящим или приемлемым носителем (также называемым в настоящем документе фармацевтически подходящим (или приемлемым) вспомогательным веществом, физиологически подходящим (или приемлемым) вспомогательным веществом, или физиологически подходящим (или приемлемым) носителем), выбранным исходя из выбранного пути введения и стандартной фармацевтической практики, как описано, например, в Remington: The Science and Practice of Pharmacy (Gennaro, 21-е издание. Mack Pub. Co., Истон, Пенсильвания (2005)).

В настоящем документе представлена фармацевтическая композиция, содержащая по меньшей мере одно замещенное стероидное производное соединение, или его стереоизомер, фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват или N-оксид, вместе с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми носителями. Носитель(и) (или вспомогательное(ые) вещество(а)) является приемлемым или подходящим, если носитель совместим с другими ингредиентами композиции и не оказывает неблагоприятного воздействия на реципиента (т.е. субъекта), получающего композицию.

Один вариант осуществления относится к фармацевтической композиции, содержащей соединение любой из представленных в настоящем документе формул или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

Согласно определенным вариантам осуществления замещенное стероидное производное соединение, описанное любой из представленных в настоящем документе формул, является практически чистым, в том отношении, что оно содержит менее приблизительно 5%, или менее приблизительно 1%, или менее приблизительно 0,1% других органических малых молекул, таких как непрореагировавшие промежуточные соединения или побочные продукты синтеза, которые образуются, например, на одной или нескольких их стадий способа синтеза.

Подходящие лекарственные формы для перорального применения включают, например, таблетки, пилюли, саше или капсулы из твердого или мягкого желатина, метилцеллюлозы или другого подходящего материала, легко растворяемого в желудочно-кишечном тракте. Согласно некоторым вариантам осуществления применяют подходящие нетоксичные твердые носители, которые включают, например, маннит, лактозу, крахмал, стеарат магния, сахарин натрия, тальк, целлюлозу, глюкозу, сахарозу, карбонат магния и т.д. фармацевтической степени чистоты, (см., например, Remington: The Science and Practice of Pharmacy (Gennaro, 21-е издание. Mack Pub. Co., Истон, Пенсильвания (2005)).

Доза композиции, содержащей по меньшей мере одно замещенное стероидное производное соеди-

нение, описанное в настоящем документе, отличается в зависимости от состояния пациента (например, человека), т.е. стадии заболевания, общего состояния здоровья, возраста и других факторов.

Фармацевтические композиции вводят способом, подходящим в случае подлежащего лечению (или предупреждению) заболевания. Соответствующая доза и подходящая продолжительность и частота введения будет определена такими факторами, как состояние пациента, тип и тяжесть заболевания пациента, конкретная форма активного ингредиента и способ введения. В целом соответствующая доза и схема лечения обеспечивают доставку композиции(й) в количестве, достаточном для обеспечения терапевтической и/или профилактической пользы (например, улучшенного клинического исхода, такого как более частые случаи полных или частичных ремиссий, или более длительная выживаемость без рецидивов и/или общая выживаемость, или ослабление тяжести симптома. Оптимальные дозы, как правило, определяют с применением экспериментальных моделей и/или клинических испытаний. Оптимальная доза зависит от массы тела, веса или объема крови пациента.

Пероральные дозы обычно находятся в диапазоне от приблизительно 1,0 мг до приблизительно 1000 мг, от одного до четырех раз или более в сутки.

Применение замещенных стероидных производных соединений.

Модуляторы глюкокортикоидных рецепторов.

Мифепристон является неселективным модулятором нескольких ядерных рецепторов. В научной литературе мифепристон упоминается как антагонист GR, антагонист прогестеронового рецептора (PR), частичный агонист GR, антагонист андрогенового рецептора (AR) и частичный агонист AR. Активность, наблюдаемая в отношении нескольких рецепторов гормонов, приводит к различным нежелательным побочным эффектам и, в некоторых случаях, развитию рака. Таким образом, агонистическое действие в отношении AR является нежелательным свойством антагонистов GR, применяемых в лечении рака (например, AR-положительных или AR-зависимых форм рака, включая "кастрационно-резистентный" рак предстательной железы (CRPC), рак молочной железы или рак яичника). Существует необходимость в антагонистах GR, которые характеризуются сведенной к минимуму способностью связывания с другими рецепторами гормонов, таким как андрогеновый рецептор (AR), для эффективного лечения описанных в настоящем документе заболеваний, со сниженными побочными эффектами.

Согласно некоторым представленным в настоящем документе вариантам осуществления описаны соединения, которые являются модуляторами глюкокортикоидных рецепторов (GR). Согласно некоторым вариантам осуществления соединения изменяют уровень и/или активность GR. Согласно некоторым вариантам осуществления описанные в настоящем документе соединения являются ингибиторами GR. Согласно некоторым вариантам осуществления ингибиторы GR являются антагонистами GR. В некоторых случаях антагонисты глюкокортикоидных рецепторов связываются с рецептором и предотвращают связывание агонистов глюкокортикоидных рецепторов и появление GR-опосредованных событий, включая транскрипцию. Таким образом, согласно некоторым вариантам осуществления описанные в настоящем документе соединения ингибируют активность GR в отношении активации транскрипции. Согласно некоторым вариантам осуществления описанные в настоящем документе соединения являются селективными антагонистами GR. Согласно некоторым вариантам осуществления описанные в настоящем документе соединения не являются агонистами GR. Согласно некоторым вариантам осуществления описанные в настоящем документе соединения не являются частичными агонистами GR. Согласно некоторым вариантам осуществления ингибиторы GR снижают активность кортизола в клетках и делают вторичные терапевтические средства более эффективными.

Антагонисты GR являются пригодными для лечения или предупреждения набора лишнего веса (например, оланзапин-индуцированного набора лишнего веса), фиброза матки, алкоголизма, связанных с алкогольной зависимостью нарушений, кокаиновой зависимости, биполярной депрессии, гиперкортицизма, обусловленного нарушением функции коры надпочечников, посттравматического стрессового расстройства, тревожных неврозов, аффективных расстройств, гипергликемии и для индукции аборта.

Согласно некоторым вариантам осуществления описанные в настоящем документе ингибиторы GR также являются ингибиторами передачи сигнала андрогенового рецептора (AR). Согласно определенным вариантам осуществления ингибиторы передачи сигнала AR являются антагонистами AR. В некоторых случаях антагонисты AR связываются с AR и предотвращают связывание агонистов AR и появление AR-опосредованных событий, включая транскрипцию. Согласно другим вариантам осуществления ингибиторы GR не являются ингибиторами передачи сигнала андрогенового рецептора (AR). В таких случаях ингибиторы GR существенно не снижают уровни и/или активность AR. Согласно некоторым вариантам осуществления ингибиторы GR не являются агонистами AR.

Согласно некоторым вариантам осуществления описанные в настоящем документе ингибиторы GR характеризуются сведенной к минимуму способностью связывания с андрогеновым рецептором (AR). Согласно некоторым вариантам осуществления описанные в настоящем документе соединения не являются агонистами AR. Согласно некоторым вариантам осуществления описанные в настоящем документе соединения не являются частичными агонистами AR. Согласно некоторым вариантам осуществления описанные в настоящем документе соединения характеризуются сведенным к минимуму частичным агонистическим действием в отношении AR по сравнению с мифепристоном.

Согласно некоторым вариантам осуществления описанные в настоящем документе ингибиторы GR не являются частичными агонистами AR или частичными агонистами GR.

Согласно некоторым вариантам осуществления описанные в настоящем документе ингибиторы GR не модулируют прогестероновые рецепторы. Согласно некоторым вариантам осуществления описанные в настоящем документе ингибиторы GR не являются ингибиторами прогестеронового рецептора (PR). В таких случаях ингибиторы GR существенно не снижают уровни и/или активность PR. Согласно некоторым вариантам осуществления ингибиторы GR не являются агонистами PR. Согласно некоторым вариантам осуществления ингибиторы GR не являются частичными агонистами PR. Согласно некоторым вариантам осуществления ингибиторы GR не являются антагонистами PR.

Согласно некоторым вариантам осуществления ингибиторы GR (например, антагонисты GR) являются селективными ингибиторами. Согласно некоторым вариантам осуществления применение ингибиторов GR у пациента не обуславливает или не вызывает вагинальное кровотечение, спазм, тошноту, рвоту, диарею, головокружение, боль в спине, слабость, утомляемость или их комбинации. Согласно определенным вариантам осуществления применение ингибиторов GR у пациента не обуславливает или не вызывает вагинальное кровотечение. Согласно определенным вариантам осуществления применение ингибиторов GR у пациента не обуславливает или не вызывает спазм. Согласно некоторым вариантам осуществления применение ингибиторов GR у пациента не обуславливает или не вызывает аллергические реакции, низкое кровяное давление, потерю сознания, затруднение дыхания, учащенное сердцебиение или их комбинации.

Способы лечения.

Рак.

Один вариант осуществления относится к способу лечения рака у нуждающегося в этом субъекта, включающему введение субъекту соединения любой из представленных в настоящем документе формул или его фармацевтически приемлемой соли. Согласно некоторым вариантам осуществления описанный в настоящем документе ингибитор GR применяют в комбинации со вторым терапевтическим средством (например, противораковым средством) для лечения рака. Согласно некоторым вариантам осуществления комбинация ингибитора GR со вторым терапевтическим средством (например, противораковым средством) обеспечивает более эффективную терапию первой линии при лечении рака по сравнению со вторым терапевтическим средством (например, противораковым средством), вводимым отдельно. Согласно некоторым вариантам осуществления описанный в настоящем документе ингибитор GR применяют в комбинации с одним или несколькими дополнительными терапевтическими средствами (например, противораковыми средствами) для лечения рака. Согласно некоторым вариантам осуществления комбинация ингибитора GR с одним или несколькими дополнительными терапевтическими средствами (например, противораковыми средствами) обеспечивает более эффективную терапию первой линии для лечения рака по сравнению с одним или несколькими терапевтическими средствами (например, противораковыми средствами), вводимыми отдельно.

Согласно некоторым вариантам осуществления рак представляет собой резистентный к химиотерапии рак, резистентный к лучевой терапии рак или рефрактерный рак. Согласно некоторым вариантам осуществления рак представляет собой повторно возникающий рак, персистирующий рак или рецидивный рак. Согласно другому представленному в настоящем документе варианту осуществления описан способ уменьшения частоты случаев рецидива рака. Также согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе представлен способ лечения резистентного к химиотерапии рака.

Рак предстательной железы.

Рак предстательной железы является второй по частоте причиной смерти от рака среди мужчин в Соединенных Штатах, и примерно у каждого шестого американского мужчины будет диагностировано заболевание в течение его жизни. Лечение, направленное на уничтожение опухоли, безуспешно у 30% мужчин.

Один вариант осуществления относится к способу лечения рака предстательной железы у нуждающегося в этом субъекта, включающему введение субъекту соединения любой из представленных в настоящем документе формул или его фармацевтически приемлемой соли. Согласно некоторым вариантам осуществления описанный в настоящем документе ингибитор GR применяют в комбинации со вторым терапевтическим средством (например, противораковым средством) для лечения рака предстательной железы. Согласно некоторым вариантам осуществления комбинация ингибитора GR со вторым терапевтическим средством (например, противораковым средством) обеспечивает более эффективную терапию первой линии при лечении рака предстательной железы по сравнению со вторым терапевтическим средством (например, противораковым средством), вводимым отдельно. Согласно некоторым вариантам осуществления описанный в настоящем документе ингибитор GR применяют в комбинации с одним или несколькими дополнительными терапевтическими средствами (например, противораковыми средствами) для лечения рака предстательной железы. Согласно некоторым вариантам осуществления комбинация ингибитора GR с одним или несколькими дополнительными терапевтическими средствами (например, противораковыми средствами) обеспечивает более эффективную терапию первой линии для лечения рака предстательной железы по сравнению с одним или несколькими терапевтическими средствами (на-

пример, противораковыми средствами), вводимыми отдельно.

Согласно некоторым вариантам осуществления рак предстательной железы представляет собой резистентный к химиотерапии рак, резистентный к лучевой терапии рак, антиандроген-резистентный или рефрактерный рак. Согласно некоторым вариантам осуществления рак предстательной железы представляет собой повторно возникающий рак, персистирующий рак или рецидивный рак.

Согласно некоторым вариантам осуществления рак предстательной железы представляет собой ацинозную аденокарциному, карциному с признаками атрофии, карциному из пенистых клеток, слизееобразующую карциному или перстневидноклеточную карциному. Согласно некоторым вариантам осуществления рак предстательной железы представляет собой протоковую аденокарциному, переходноклеточный рак, рак уротелия, плоскоклеточный рак, карциноид, мелкоклеточный рак, саркому или саркоматоидный рак. Согласно некоторым вариантам осуществления рак предстательной железы представляет собой метастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы, дважды резистентный рак предстательной железы, кастрационно-резистентный рак предстательной железы, гормонорезистентный рак предстательной железы, андроген-независимый или андроген-рефрактерный рак.

В некоторых случаях антиандрогены являются пригодными для лечения рака предстательной железы на его ранних стадиях. В некоторых случаях раковые клетки предстательной железы для их пролиферации и выживания зависят от андрогенового рецептора (AR). Некоторые пациенты с раком предстательной железы проходят хирургическую кастрацию или химическую кастрацию с применением средств, которые блокируют выработку тестостерона (например, агонистов GnRH), отдельно или в комбинации с антиандрогенами, которые противодействуют эффектам какого-либо остаточного тестостерона.

В некоторых случаях рак предстательной железы переходит в гормонально-рефрактерную фазу, при которой заболевание прогрессирует, несмотря на продолжающуюся андрогенную абляцию или антиандрогенную терапию. Гормонально-рефрактерная фаза, до которой у большинства пациентов в конечном итоге наблюдается прогрессирование в присутствии продолжающейся андрогенной абляции или антиандрогенной терапии, известна как "кастрационно-резистентный" рак предстательной железы (CRPC). CRPC ассоциирован со сверхэкспрессией AR. AR экспрессируется в большинстве раковых клеток предстательной железы, и сверхэкспрессия AR является необходимой и достаточной для андроген-независимого роста раковых клеток предстательной железы. Безуспешность гормональной терапии, обусловленная развитием андроген-независимого роста, является препятствием для успешной борьбы с запущенным раком предстательной железы.

В то время как незначительное меньшинство CRPC обходят необходимость передачи сигнала AR, значительное большинство CRPC, хотя его часто называют "андроген-независимым раком предстательной железы" или "гормонально-рефрактерным раком предстательной железы", сохраняют свою зависимость направления дифференцировки от передачи сигнала AR.

Недавно одобренные терапевтические препараты, которые целенаправленно воздействуют на передачу сигнала андрогенового рецептора (AR), такие как абиратерон и энзалутамид, были использованы для лечения CRPC. Несмотря на эти успехи устойчивый ответ при использовании этих средств ограничивается приобретенной резистентностью, которая обычно развивается в течение 6-12 месяцев. Дважды резистентный рак предстательной железы характеризуется тем, что опухолевые клетки становятся кастрационно-резистентными и сверхэкспрессируют AR, что является отличительным признаком CRPC. При этом клетки остаются резистентными при лечении антиандрогенами второго поколения. Клетки дважды резистентного рака предстательной железы характеризуются тем, что при воздействии на них антиандрогенами второго поколения эффективность в отношении ингибирования роста опухоли отсутствует.

Как обсуждалось выше, резистентный рак предстательной железы (например, дважды резистентный и кастрационно-резистентный рак предстательной железы) возникает при сверхэкспрессии раковыми клетками андрогеновых рецепторов (AR). Экспрессия гена-мишени AR ингибируется при обработке клеток антиандрогеном второго поколения. В некоторых случаях усиленная передача сигнала через глюкокортикоидный рецептор (GR) компенсирует ингибирование передачи сигнала андрогенового рецептора при резистентном раке предстательной железы. Дважды резистентный рак предстательной железы развивается в том случае, когда экспрессия субпопуляции таких генов-мишеней AR возобновляется. В некоторых случаях активация GR ответственна за активацию этого гена-мишени. Согласно некоторым вариантам осуществления транскрипция GR активируется у пациентов, страдающих резистентным раком предстательной железы (например, дважды резистентным и кастрационно-резистентным раком предстательной железы) или у которых имеется предрасположенность к нему. В некоторых случаях повышение уровня экспрессии GR в раковых клетках обуславливает резистентность к антиандрогенам.

Согласно некоторым представленным в настоящем документе вариантам осуществления описано применение ингибиторов GR для лечения рака предстательной железы у нуждающегося в этом субъекта, включая дважды резистентный рак предстательной железы и кастрационно-резистентный рак предстательной железы. Согласно некоторым вариантам осуществления у нуждающегося субъекта наблюдается повышенный уровень экспрессии GR в опухоли. Согласно некоторым вариантам осуществления ингибитор GR также является ингибитором передачи сигнала AR или антиандрогеном.

Согласно некоторым вариантам осуществления ингибитор GR применяют в комбинации со вторым

терапевтическим средством. Согласно некоторым вариантам осуществления ингибитор GR применяют в комбинации с одним или несколькими дополнительными терапевтическими средствами. Согласно некоторым вариантам осуществления второе или дополнительное средство представляет собой противораковое средство. Согласно определенным вариантам осуществления противораковое средство является пригодным в случае AR-положительного или AR-отрицательного рака предстательной железы.

Согласно некоторым вариантам осуществления второе или дополнительное средство является ингибитором передачи сигнала или антиандрогеном. Согласно определенным вариантам осуществления ингибитор передачи сигнала AR является антагонистом AR. Согласно некоторым вариантам осуществления второе или дополнительное терапевтическое средство выбрано из финастерида, дутастерида, альфатрадиола, ципротерона ацетата, спиронолактона, даназола, гестринона, кетоконазола, абиратерона ацетата, энзалутамида, ARN-509, даназола, гестринона, даназола, симвастатина, аминоглутетимида, аторвастатина, симвастатина, прогестерона, ципротерона ацетата, медроксипрогестерона ацетата, мегестрола ацетата, хлормадинона ацетата, спиронолактона, дроспиренона, эстрадиола, этинилэстрадиола, диэтилстилбестрола, конъюгированных конских эстрогенов, бусерелина, деслорелина, гонадорелина, гозерелина, гистрелина, лейпрорелина, нафарелина, трипторелина, абареликса, цетрореликса, дегареликса, ганиреликса или любых их комбинаций или любых солей. Согласно некоторым вариантам осуществления второе или дополнительное терапевтическое средство выбрано из флутамида, нилутамида, бикалутамида, энзалутамида, апалутамида, ципротерона ацетата, мегестрола ацетат, хлормадинона ацетата, спиронолактона, канренона, дроспиренона, кетоконазола, топилутамида, циметидина или любых их комбинаций или любых солей. Согласно некоторым вариантам осуществления ингибитор передачи сигнала AR представляет собой 3,3'-дииндолилметан (DIM), абиратерона ацетат, ARN-509, бекслостерид, бикалутамид, дутастерид, эпристерид, энзалутамид, финастерид, флутамид, изонстерид, кетоконазол, N-бутилбензолсульфонамид, нилутамид, мегестрол, стероидные антиандрогены, туростерид или любые их комбинации. Согласно некоторым вариантам осуществления ингибитор передачи сигнала AR представляет собой флутамид, нилутамид, бикалутамид или мегестрол. Согласно некоторым вариантам осуществления ингибитор передачи сигнала AR представляет собой ARN-509. Согласно другим вариантам осуществления ингибитор передачи сигнала AR представляет собой энзалутамид.

Согласно некоторым вариантам осуществления противораковое средство представляет собой митоксантрон, эстрамустин, этопозид, винбластин, карбоплатин, винорелбин, паклитаксел, дауномицин, дарубицин, эпирубицин, доцетаксел, кабазитацел или доксорубицин. Согласно некоторым вариантам осуществления противораковое средство представляет собой паклитаксел, дауномицин, дарубицин, эпирубицин, доцетаксел, кабазитацел или доксорубицин. Согласно определенным вариантам осуществления противораковое средство представляет собой доцетаксел.

Рак молочной железы.

Рак молочной железы является вторым по распространенности раком среди женщин в Соединенных Штатах. Формы трижды негативного рака молочной железы являются одними из самых агрессивных и трудноизлечимых из всех типов рака молочной железы. Трижды негативный рак молочной железы является формой заболевания, при которой три рецептора, которые главным образом способствуют росту рака молочной железы, эстрогеновый, прогестероновый и HER-2, отсутствуют. Поскольку у опухолевых клеток отсутствуют эти рецепторы, лекарственные препараты, целенаправленно воздействующие на эстрогеновые, прогестероновые рецепторы и HER-2, являются неэффективными. Примерно у 40000 женщин ежегодно диагностируется трижды негативный рак молочной железы. По оценкам более половины опухолевых клеток этих женщин экспрессируют значительные количества GR.

В некоторых случаях экспрессия GR ассоциирована с неблагоприятным прогнозом при раке молочной железы на ранней стадии, негативной по эстрогеновому рецептору (ER). В некоторых случаях активация GR в клетках трижды негативного рака молочной железы инициирует профиль экспрессии антиапоптозных генов, который ассоциирован с ингибированием индуцированной химиотерапией гибели опухолевых клеток. Активность GR в таких раковых клетках коррелирует с резистентностью к химиотерапии и повышенной частотой рецидивов рака.

Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе представлены способы лечения рака молочной железы, причем способ включает введение нуждающемуся в этом субъекту соединения любой из представленных в настоящем документе формул или его фармацевтически приемлемой соли. Согласно некоторым вариантам осуществления описанный в настоящем документе ингибитор GR применяют в комбинации со вторым терапевтическим средством (например, химиотерапевтическим средством) для лечения рака молочной железы. Согласно некоторым вариантам осуществления комбинация ингибитора GR со вторым терапевтическим средством (например, химиотерапевтическим средством) обеспечивает более эффективную терапию первой линии при лечении рака молочной железы по сравнению со вторым терапевтическим средством (например, химиотерапевтическим средством), вводимым отдельно. Согласно некоторым вариантам осуществления описанный в настоящем документе ингибитор GR применяют в комбинации с одним или несколькими дополнительными терапевтическими средствами (например, противораковыми средствами) для лечения рака молочной железы. Согласно некоторым вариантам осуществления комбинация ингибитора GR с одним или несколькими дополнитель-

ными терапевтическими средствами (например, противораковыми средствами) обеспечивает более эффективную терапию первой линии для лечения рака молочной железы по сравнению с одним или несколькими терапевтическими средствами (например, противораковыми средствами), вводимыми отдельно.

Согласно некоторым вариантам осуществления рак молочной железы представляет собой резистентный к химиотерапии рак, резистентный к лучевой терапии рак или рефрактерный рак. Согласно некоторым вариантам осуществления рак молочной железы представляет собой повторно возникающий рак, персистирующий рак или рецидивный рак. Формы рака молочной железы могут включать без ограничения протоковую карциному, инфильтрирующую протоковую карциному, тубулярную карциному молочной железы, медуллярную карциному молочной железы, слизистую карциному молочной железы, папиллярную карциному молочной железы, крибриформную карциному молочной железы, инфильтрирующую дольковую карциному, отечно-инфильтративный рак молочной железы, дольковую карциному *in situ*, рак груди у мужчин, болезнь Педжета соска, листовидную цистосаркому молочной железы, рецидивный и метастатический рак молочной железы, трижды негативный рак молочной железы или их комбинации.

Согласно некоторым вариантам осуществления рак молочной железы представляет собой рецидивный и метастатический рак молочной железы, трижды негативный рак молочной железы или их комбинации. Согласно некоторым вариантам осуществления рак молочной железы представляет собой резистентный к химиотерапии трижды негативный рак молочной железы или рак молочной железы, негативный по эстрогеновому рецептору (ER). Согласно некоторым вариантам осуществления рак молочной железы представляет собой резистентный к химиотерапии трижды негативный рак молочной железы. Согласно некоторым вариантам осуществления рак молочной железы представляет собой рак молочной железы, негативный по эстрогеновому рецептору (ER). Согласно некоторым вариантам осуществления рак молочной железы представляет собой GR+ трижды негативный рак молочной железы. Согласно некоторым вариантам осуществления рак молочной железы представляет собой GR+ рак молочной железы, негативный по эстрогеновому рецептору (ER).

Согласно некоторым представленным в настоящем документе вариантам осуществления описано применение ингибиторов GR для лечения рака молочной железы у пациента, включая трижды негативный рак молочной железы или ER-негативный рак молочной железы. Согласно некоторым вариантам осуществления ингибиторы GR ингибируют антиапоптозные сигнальные пути с участием GR и повышают эффективность вторичных химиотерапевтических средств в отношении цитостатического действия. Согласно некоторым вариантам осуществления описанные в настоящем документе ингибиторы GR повышают эффективность химиотерапии у пациентов с раком молочной железы, таких как пациенты с трижды негативным раком молочной железы. Согласно некоторым вариантам осуществления у пациента с раком молочной железы наблюдается повышенный уровень экспрессии GR в опухоли.

Согласно некоторым вариантам осуществления описанный в настоящем документе ингибитор GR применяют в комбинации со вторым терапевтическим средством, таким как химиотерапия или иммунотерапия. Согласно некоторым вариантам осуществления описанный в настоящем документе ингибитор GR применяют в комбинации с одним или несколькими дополнительными терапевтическими средствами. Согласно некоторым вариантам осуществления второе или дополнительное химиотерапевтическое средство представляет собой цисплатин, карбоплатин, циклофосфамид, капецитабин, гемцитабин, паклитаксел, наб-паклитаксел, алтретамин, доцетаксел, эпирубицин, мелфалан, метотрексат, митоксантрон, иксабепилон, ифосфамид, иринотекан, эрибулин, этопозид, доксорубицин, доксорубицин в составе липосом, камптотecin, пеметрексед, топотекан, винорелбин, даунорубицин, фторурацил, митомицин, тиоптепу, винкристин, эверолимус, велипариб, глембатумумаб ведотин, пертузумаб, трастузумаб или любые их комбинации или любые соли. Согласно некоторым вариантам осуществления второе или дополнительное терапевтическое средство представляет собой средство на основе антитела к PD-L1. Согласно определенным вариантам осуществления средство на основе антитела к PD-L1 представляет собой MPDL3280A или авелумаб. Согласно некоторым вариантам осуществления второе или дополнительное терапевтическое средство представляет собой средство на основе антитела к PD1. Согласно определенным вариантам осуществления средство на основе антитела к PD1 представляет собой ниволумаб или пембролизумаб.

Согласно некоторым представленным в настоящем документе вариантам осуществления описаны способы лечения рака молочной железы, позитивного по эстрогеновым рецепторам. В некоторых случаях у пациентов с раком молочной железы, позитивным по эстрогеновым рецепторам, развивается резистентность к модуляторам эстрогеновых рецепторов. Согласно некоторым вариантам осуществления описанные в настоящем документе ингибиторы GR повышают эффективность модуляторов эстрогеновых рецепторов у пациентов с раком молочной железы, позитивным по эстрогеновым рецепторам. Согласно некоторым вариантам осуществления у пациента с раком молочной железы наблюдается повышенный уровень экспрессии GR в опухоли. Согласно некоторым вариантам осуществления описанный в настоящем документе ингибитор GR применяют в комбинации с модулятором эстрогеновых рецепторов. Согласно некоторым вариантам осуществления модулятор эстрогеновых рецепторов представляет собой тамоксифен, ралоксифен, торемифен, тиболон, фулвестрант, лазофоксифен, кломифен, ормелоксифен

или оспемифен. Согласно некоторым вариантам осуществления модулятор эстрогеновых рецепторов представляет собой тамоксифен, ралоксифен, торемифен, тиболон или фулвестрант. Согласно некоторым вариантам осуществления модулятор эстрогеновых рецепторов представляет собой тамоксифен, ралоксифен или торемифен. Согласно определенным вариантам осуществления модулятор эстрогеновых рецепторов представляет собой тамоксифен.

Рак яичника.

Рак яичника является основной причиной смерти от гинекологических злокачественных новообразований. Некоторые формы рака яичника (например, серозный рак яичника высокой степени злокачественности) изначально являются чувствительными к терапии на основе платины, однако частота рецидивов остается высокой.

Один вариант осуществления относится к способу лечения рака яичника у нуждающегося в этом пациента, включающему введение пациенту соединения любой из представленных в настоящем документе формул или его фармацевтически приемлемой соли. Согласно некоторым вариантам осуществления у пациента наблюдается повышенный уровень экспрессии GR в опухоли. Согласно некоторым вариантам осуществления описанный в настоящем документе ингибитор GR применяют в комбинации со вторым терапевтическим средством (например, химиотерапевтическим средством) для лечения рака яичника. Согласно некоторым вариантам осуществления комбинация ингибитора GR со вторым терапевтическим средством (например, химиотерапевтическим средством) обеспечивает более эффективную терапию первой линии при лечении рака яичника по сравнению со вторым терапевтическим средством (например, химиотерапевтическим средством), вводимым отдельно. Согласно некоторым вариантам осуществления описанный в настоящем документе ингибитор GR применяют в комбинации с одним или несколькими дополнительными терапевтическими средствами (например, противораковыми средствами) для лечения рака яичника. Согласно некоторым вариантам осуществления комбинация ингибитора GR с одним или несколькими дополнительными терапевтическими средствами (например, противораковыми средствами) обеспечивает более эффективную терапию первой линии для лечения рака яичника по сравнению с одним или несколькими терапевтическими средствами (например, противораковыми средствами), вводимыми отдельно.

В некоторых случаях активация GR приводит к увеличению резистентности к химиотерапии при раке яичника (например, серозном раке яичника высокой степени злокачественности). В некоторых случаях активация GR приводит к существенному ингибированию индуцированного химиотерапией апоптоза клеток рака яичника. Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе представлены способы лечения рака яичника у субъекта, причем способ включает лечение субъекта ингибитором GR (например, антагонистом GR) для улучшения чувствительности к химиотерапии. Согласно некоторым вариантам осуществления рак яичника стал резистентным к химиотерапии. Согласно некоторым вариантам осуществления клетки рака яичника являются резистентными к цисплатину, паклитакселу, карбоплатину, гемцитабину, отдельно или в комбинации. Согласно некоторым вариантам осуществления ингибитор или антагонист GR обращает эффект выживания клеток.

Формы рака яичника могут включать без ограничения формы эпителиального рака яичника, как, например, серозный эпителиальный рак яичника, эндометриоидный эпителиальный рак яичника, светлоклеточный эпителиальный рак яичника, муцинозный эпителиальный рак яичника, недифференцированный или неклассифицируемый эпителиальный рак яичника, рефрактерный рак яичника, опухоли стромы полового тяжа, опухоли из клеток Сертоли и Сертоли-Лейдига, опухоли из половых клеток, такие как дисгерминома и недисгерминозные опухоли, опухоли Бреннера, первичную перитонеальную карциному, рак фаллопиевой трубы или их комбинации.

Согласно некоторым вариантам осуществления ингибитор GR применяют в комбинации по меньшей мере со вторым терапевтическим средством, таким как химиотерапия или иммунотерапия. Согласно некоторым вариантам осуществления ингибитор GR применяют в комбинации с одним или несколькими дополнительными терапевтическими средствами. Согласно некоторым вариантам осуществления второе или дополнительное химиотерапевтическое средство представляет собой цисплатин, карбоплатин, циклофосфамид, капецитабин, гемцитабин, паклитаксел, наб-паклитаксел, алтретамин, доцетаксел, эпирубицин, мелфалан, метотрексат, митоксантрон, иксабепилон, ифосфамид, иринотекан, эрибулин, этопозид, доксорубицин, доксорубицин в составе липосом, камптотецин, пеметрексед, топотекан, винорелбин, даунорубицин, фторурацил, митомицин, тиотепу, винкристин, эверолимус, велипариб, глембатумумаб, ведотин, пертузумаб, трастузумаб или любые их комбинации или любые соли. Согласно некоторым вариантам осуществления второе или дополнительное химиотерапевтическое средство представляет собой гемцитабин. Согласно некоторым вариантам осуществления второе или дополнительное химиотерапевтическое средство представляет собой карбоплатин. Согласно некоторым вариантам осуществления второе или дополнительное химиотерапевтическое средство представляет собой цисплатин. Согласно некоторым вариантам осуществления второе или дополнительное химиотерапевтическое средство представляет собой паклитаксел. Согласно некоторым вариантам осуществления ингибитор GR применяют в комбинации с гемцитабином и карбоплатином. Согласно некоторым вариантам осуществления ингибитор GR применяют в комбинации с карбоплатином и цисплатином. Согласно некоторым вариантам осуществления второе или допол-

нительное терапевтическое средство представляет собой средство на основе антитела к PD-L1. Согласно определенным вариантам осуществления средство на основе антитела к PD-L1 представляет собой MPDL3280A или авелумаб. Согласно некоторым вариантам осуществления второе или дополнительное терапевтическое средство представляет собой средство на основе антитела к PD1. Согласно определенным вариантам осуществления средство на основе антитела к PD1 представляет собой ниволумаб или пембролизумаб.

Немелкоклеточный рак легкого.

Один вариант осуществления относится к способу лечения немелкоклеточного рака легкого (NSCLC) у нуждающегося в этом пациента, включающему введение пациенту соединения любой из представленных в настоящем документе формул или его фармацевтически приемлемой соли. Согласно некоторым вариантам осуществления у пациента наблюдается повышенный уровень экспрессии GR в опухоли. Согласно некоторым вариантам осуществления описанный в настоящем документе ингибитор GR применяют в комбинации со вторым терапевтическим средством (например, химиотерапевтическим средством) для лечения NSCLC. Согласно некоторым вариантам осуществления комбинация ингибитора GR со вторым терапевтическим средством (например, химиотерапевтическим средством) обеспечивает более эффективную терапию первой линии при лечении NSCLC по сравнению со вторым терапевтическим средством (например, химиотерапевтическим средством), вводимым отдельно. Согласно некоторым вариантам осуществления описанный в настоящем документе ингибитор GR применяют в комбинации с одним или несколькими дополнительными терапевтическими средствами (например, противораковыми средствами) для лечения NSCLC. Согласно некоторым вариантам осуществления комбинация ингибитора GR с одним или несколькими дополнительными терапевтическими средствами (например, противораковыми средствами) обеспечивает более эффективную терапию первой линии для лечения NSCLC по сравнению с одним или несколькими терапевтическими средствами (например, противораковыми средствами), вводимыми отдельно.

Согласно некоторым вариантам осуществления ингибитор GR применяют в комбинации по меньшей мере со вторым терапевтическим средством, таким как химиотерапевтическое средство или иммунотерапия. Согласно некоторым вариантам осуществления ингибитор GR применяют в комбинации с одним или несколькими дополнительными терапевтическими средствами. Согласно некоторым вариантам осуществления второе или дополнительное химиотерапевтическое средство представляет собой цисплатин, карбоплатин, циклофосфамид, капецитабин, гемцитабин, паклитаксел, наб-паклитаксел, алтратамин, доцетаксел, эпирубицин, мелфалан, метотрексат, митоксантрон, иксабепилон, ифосфамид, иринотекан, эрибулин, этопозид, доксорубицин, доксорубицин в составе липосом, камптотecin, пеметрексед, топотекан, винорелбин, винбластин, даунорубицин, фторурацил, митомицин, тиотепу, винкристин, эверолимус, велипариб, глембатумумаб ведотин, пертузумаб, трастузумаб или любые их комбинации или любые соли. Согласно некоторым вариантам осуществления второе или дополнительное химиотерапевтическое средство представляет собой гемцитабин. Согласно некоторым вариантам осуществления второе или дополнительное химиотерапевтическое средство представляет собой карбоплатин. Согласно некоторым вариантам осуществления второе или дополнительное химиотерапевтическое средство представляет собой цисплатин. Согласно некоторым вариантам осуществления второе или дополнительное средство представляет собой паклитаксел. Согласно некоторым вариантам осуществления ингибитор GR применяют в комбинации с гемцитабином и карбоплатином. Согласно некоторым вариантам осуществления ингибитор GR применяют в комбинации с карбоплатином и цисплатином. Согласно некоторым вариантам осуществления второе или дополнительное терапевтическое средство представляет собой средство на основе антитела к PD-L1. Согласно определенным вариантам осуществления средство на основе антитела к PD-L1 представляет собой MPDL3280A или авелумаб. Согласно некоторым вариантам осуществления второе или дополнительное терапевтическое средство представляет собой средство на основе антитела к PD1. Согласно определенным вариантам осуществления средство на основе антитела к PD1 представляет собой ниволумаб или пембролизумаб.

Гиперкортицизм/болезнь Кушинга.

Один вариант осуществления относится к способу лечения гиперкортицизма или болезни Кушинга у нуждающегося в этом пациента, включающему введение пациенту соединения любой из представленных в настоящем документе формул или его фармацевтически приемлемой соли.

Типы болезни Кушинга включают без ограничения рецидивную болезнь Кушинга, рефрактерную болезнь Кушинга, персистирующую болезнь Кушинга, эндогенную болезнь Кушинга, спонтанный гиперкортицизм, кортикотропин-зависимый, кортикотропин-независимый или их комбинации.

Причины гиперкортицизма могут включать без ограничения длительное воздействие кортизола, опухоль, которая вырабатывает избыточный кортизол, опухоль, которая обуславливает избыточную выработку кортизола, или их комбинации.

Другие варианты осуществления и применения будут очевидны специалисту в данной области в свете настоящего раскрытия. Следующие примеры приведены исключительно в качестве иллюстрации различных вариантов осуществления и не должны рассматриваться как ограничивающие каким-либо образом настоящее изобретение.

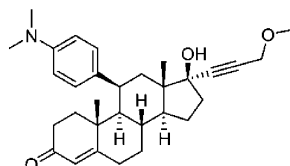
Примеры

I. Химический синтез.

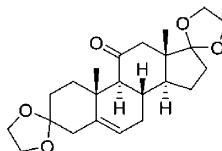
Если не указано иное, реагенты и растворители применяли в том виде, в котором они были получены от коммерческих поставщиков. Для синтетических превращений, чувствительных к влаге и/или кислороду, применяли безводные растворители и высушенную в сушильном шкафу стеклянную посуду. Выходы не оптимизировали. Время реакции является примерным, и не было оптимизировано. Колоночную хроматографию и тонкослойную хроматографию (TLC) осуществляли на силикагеле, если не указано иное.

Пример 1.

Соединение 17. (8S,9R,10R,11S,13S,14S,17S)-11-(4-(диметиламино)фенил)-17-гидрокси-17-(3-метоксипроп-1-ин-1-ил)-10,13-диметил-1,2,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-тетрадекагидро-3H-циклопента[а]фенантрен-3-он.

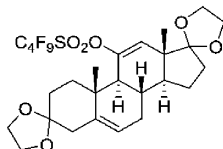


Стадия А. (8'S,9'S,10'R,13'S,14'S)-10',13'-диметил-1',2',4',7',8',9',10',12',13',14',15',16'-додекагидро-11'H-диспиро[[1,3]диоксолан-2,3'-циклопента[а]фенантрен-17',2''-[1,3]диоксолан]-11'-он.



Адреностерон (50,2 г, 1 экв.) растворяли в 390 мл DCM с 91 г триметилортоформата (5,2 экв.) и 119 г этиленгликоля (11,5 экв.). Добавляли толуолсульфоновую кислоту (1,9 г, 0,06 экв.). Реакционную смесь нагревали до 40°C в течение 18 ч. Темный раствор гасили 4 мл пиридина. Реакционную смесь концентрировали с удалением растворителей. Остаток растворяли в DCM и промывали водой. Органический слой сушили MgSO_4 , фильтровали и концентрировали с получением 74,3 г кашицеобразного твердого вещества. Твердое вещество очищали с получением 42,2 г (65%) титульного соединения, m/z (ESI, положительный ион) 389,3 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

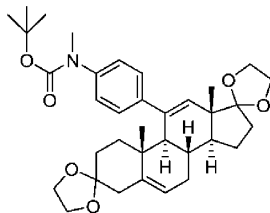
Стадия В. (8'S,9'S,10'R,13'R,14'S)-10',13'-диметил-1',4',7',8',9',10',13',14',15',16'-декагидро-2'H-диспиро[[1,3]диоксолан-2,3'-циклопента[а]фенантрен-17',2''-[1,3]диоксолан]-11'-ила 1,1,2,2,3,3,4,4,4-нонафторбутан-1-сульфонат.



Раствор диизопропиламида лития получали следующим образом. В высушенной в сушильном шкафу колбе на 500 мл в бане с сухим льдом и ацетоном охлаждали раствор 125 мл THF и безводного диизопропиламина (5,77 мл, 4,1 экв.). Медленно добавляли N-бутиллитий (25,1 мл, 4 экв., 1,6 М в смеси гексанов) и реакционную смесь перемешивали в течение 25 мин.

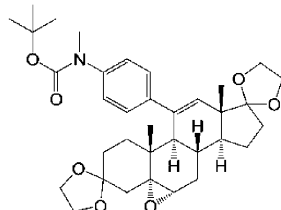
В отдельную колбу загружали исходный бис-кеталь (стадия А) (3,9 г, 1 экв.), подвергали азеотропной перегонке с толуолом, сушили в вакууме, продували Ar и оставляли баллон с Ar. Для растворения бис-кеталья добавляли 40 мл THF. Этот раствор медленно добавляли к свежеприготовленному раствору LDA, хранящемуся при -78°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин, затем добавляли перфторбутансульфонил фторид (5,4 мл, 3 экв.). Реакционную смесь поддерживали на холодной бане в течение еще одного часа. Баню убирали, и смесь перемешивали при rt в течение ночи. Спустя 24 ч добавляли дополнительные 2,5 мл перфторбутансульфонил фторида и реакционную смесь снова перемешивали в течение ночи. К реакционной смеси добавляли насыщенный водн. NH_4Cl , с последующей экстракцией EtOAc. Органический слой промывали солевым раствором и сушили MgSO_4 . После концентрирования в вакууме остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле с получением требуемого продукта в виде светло-желтого твердого вещества (3,7 г, 55%). m/z (ESI, положительный ион) 671,2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Стадия С. Трет-бутил-(4-((8'S,9'S,10'R,13'R,14'S)-10',13'-диметил-1',4',7',8',9',10',13',14',15',16'-декагидро-2'H-диспиро[[1,3]диоксолан-2,3'-циклопента[а]фенантрен-17',2''-[1,3]диоксолан]-11'-ил)фенил)(метил)карбамат.



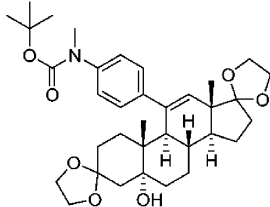
В колбу загружали (8'S,9'S,10'R,13'R,14'S)-10',13'-диметил-1',4',7',8',9',10',13',14',15',16'-декагидро-2'H-диспиро[[1,3]диоксолан-2,3'-циклопента[а]фенантрен-17',2''-[1,3]диоксолан]-11'-ила 1,1,2,2,3,3,4,4,4-нонафторбутан-1-сульфонат (стадия В) (1,4 г, 1 экв.), 4-((трет-бутоксикарбонил)(метил)амино)фенил)бороновую кислоту (5,2 г, 10 экв.), хлорид лития (177 мг, 2 экв.) и $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (193 мг, 0,08 экв.). Затем последовательно добавляли толуол (36 мл), этанол (18 мл) и Na_2CO_3 (2 М, 7,8 мл, 7,5 экв.) и реакционную смесь дегазировали аргоном. После нагревания реакционной смеси с обратным холодильником в течение 42 ч ее охлаждали до rt , гасили водн. раствором NaHCO_3 и экстрагировали EtOAc . Органический слой отделяли, промывали насыщенным солевым раствором, сушили MgSO_4 , фильтровали и концентрировали досуха в вакууме. Очистка с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле давала титульное соединение (1,1 г, 92%) в виде белого твердого вещества.

Стадия D. Трет-бутил-(4-((4a'R,5a'S,6a'S,6b'S,9a'R,11a'R,11b'R)-9a',11b'-диметил-1',5a',6',6a',6b',7',8',9a',11a',11b'-декагидро-2'H,4'H-диспиро[[1,3]диоксолан-2,3'-циклопента[1,2]фенантро[8a,9-b]оксирен-9',2''-[1,3]диоксолан]-11'-ил)фенил)(метил)карбамат.



К раствору трет-бутил-(4-((8'S,9'S,10'R,13'R,14'S)-10',13'-диметил-1',4',7',8',9',10',13',14',15',16'-декагидро-2'H-диспиро[[1,3]диоксолан-2,3'-циклопента[а]фенантрен-17',2''-[1,3]диоксолан]-11'-ил)фенил)(метил)карбамата (стадия С) (520 мг, 0,9 ммоль) в DCM (10 мл) при 0°C добавляли 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-он (0,14 мл, 0,99 ммоль) с последующим добавлением 30% водного раствора пероксида водорода (0,37 мл, 4,5 ммоль) и гидрофосфата натрия (383,3 мг, 2,7 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 10 мин и rt в течение ночи. Дополнительные алиquotы реагентов (380 мг гидрофосфата натрия, 0,13 мл CF_3COCF_3 , 0,35 мл 30% H_2O_2) добавляли в моменты времени 24 и 48 ч. Реакционную смесь гасили 10% раствором $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ и экстрагировали EtOAc . После промывки солевым раствором органический слой отделяли, сушили MgSO_4 и концентрировали. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле с получением 470 мг (88%) требуемого эпоксида в виде белого пенообразного твердого вещества.

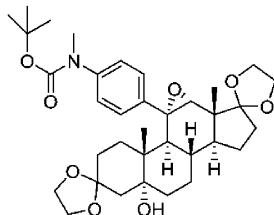
Стадия E. Трет-бутил-(4-((5'R,8'S,9'R,10'R,13'R,14'S)-5'-гидрокси-10',13'-диметил-1',4',5',6',7',8',9',10',13',14',15',16'-додекагидро-2'H-диспиро[[1,3]диоксолан-2,3'-циклопента[а]фенантрен-17',2''-[1,3]диоксолан]-11'-ил)фенил)(метил)карбамат.



В колбу загружали трет-бутил-(4-((4a'R,5a'S,6a'S,6b'S,9a'R,11a'R,11b'R)-9a',11b'-диметил-1',5a',6',6a',6b',7',8',9a',11a',11b'-декагидро-2'H,4'H-диспиро[[1,3]диоксолан-2,3'-циклопента[1,2]фенантро[8a,9-b]оксирен-9',2''-[1,3]диоксолан]-11'-ил)фенил)(метил)карбамат (стадия D) (2,98 г, 6,02 ммоль) и подвергали азеотропной перегонке с толуолом. В атмосфере аргона добавляли THF (30 мл) и раствор охлаждали на ледяной бане с последующим добавлением по каплям алюминогидрида лития (1 М раствор в THF, 6,02 мл). Через 5 мин ледяную баню убрали и реакционную смесь перемешивали при rt в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили несколькими каплями метанола с последующим добавлением насыщ. раствора сегнетовой соли и EtOAc . Смесь перемешивали в течение 15 мин и органический слой отделяли, промывали солевым раствором, сушили MgSO_4 и концентрировали. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле с применением градиента 0-50% EtOAc в смеси гек-

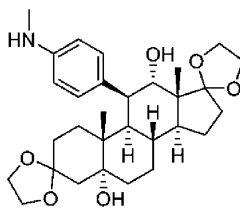
санов с получением титульного соединения (2,63 г, 88%) в виде белого твердого вещества.

Стадия F. трет-бутил-(4-((3a'S,3b'S,5a'R,9a'R,9b'S,9c'R,10a'R,10b'R)-5a'-гидрокси-9a',10b'-диметилтетрадекагидро-9с'Н-диспиро[[1,3]диоксолан-2,1'-циклопента[1,2]фенантро[3,4-б]оксирен-7',2"-[1,3]диоксолан]-9с'-ил)фенил)(метил)карбамат.



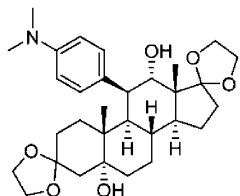
К раствору трет-бутил-(4-((5'R,8'S,9'R,10'R,13'R,14'S)-5'-гидрокси-10',13'-диметил-1',4',5',6',7',8',9',10',13',14',15',16'-додекагидро-2'Н-диспиро[[1,3]диоксолан-2,3'-циклопента[а]фенантрен-17',2''-[1,3]диоксолан]-11'-ил)фенил)(метил)карбамата (стадия E) (1,93 г, 3,88 ммоль) в DCM (60 мл) добавляли 3-хлорбензолкарбопероксовую кислоту (75%, 3,57 г, 15,5 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при rt в течение 20 ч и обрабатывали насыщ. NaHCO₃, а также экстрагировали EtOAc. Органический слой отделяли, промывали солевым раствором, сушили над MgSO₄ и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле с применением градиента 0-45% EtOAc в смеси гексанов с получением более полярного изомера (530 мг, 27%) в виде требуемого продукта. Менее полярный изомер также выделяли (910 мг, 46%).

Стадия G. (5'R,8'S,9'R,10'R,11'S,12'S,13'R,14'S)-10',13'-диметил-11'-(4-(метиламино)фенил)додекагидро-2'Н-диспиро[[1,3]диоксолан-2,3'-циклопента[а]фенантрен-17',2''-[1,3]диоксолан]-5',12'(4'Н)-диол.



Высушенную в сушильном шкафу колбу на 250 мл с 3 горлышками оснащали конденсатором типа "холодный палец" и аргоновым баллоном. Как колбу с 3 горлышками, так и "холодный палец" охлаждали сухим льдом в ацетоне. Жидкий аммиак из подающего резервуара конденсировался в колбу до достижения требуемого объема 25 мл. Добавляли металлический литий (109 мг, 13,7 ммоль), и цвет раствора менялся на темно-синий. Баню с сухим льдом быстро убирали на 2 мин для ускорения процесса растворения лития, затем колбу возвращали на охлаждающую баню. Спустя приблизительно 4 мин по каплям в течение приблизительно 5 мин добавляли раствор трет-бутил-(4-((3a'S,3b'S,5a'R,9a'R,9b'S,9c'R,10a'R,10b'R)-5a'-гидрокси-9a',10b'-диметилтетрадекагидро-9с'Н-диспиро[[1,3]диоксолан-2,1'-циклопента[1,2]фенантро[3,4-б]оксирен-7',2''-[1,3]диоксолан]-9с'-ил)фенил)(метил)карбамата (1,05 г, 1,72 ммоль) (стадия F) в THF (20 мл). Реакция продолжалась в течение 50 мин, и цвет оставался темно-синим. В это время добавляли 0,5 мл этанола, перемешивали в течение 1 мин, затем охлаждающую баню убирали и медленно добавляли воду для гашения реакции. Добавляли EtOAc, и аммиак давали испариться. Реакционную смесь экстрагировали EtOAc и промывали солевым раствором. Органический слой сушили, концентрировали и остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле с получением 715 мг требуемого продукта (81%). m/z (ESI, положительный ион) 514,4 (M+H)⁺.

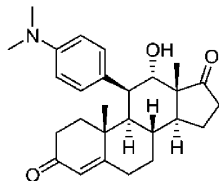
Стадия H. (5'R,8'S,9'R,10'R,11'S,12'S,13'R,14'S)-11'-(4-(диметиламино)фенил)-10',13'-диметилдодекагидро-2'Н-диспиро[[1,3]диоксолан-2,3'-циклопента[а]фенантрен-17',2''-[1,3]диоксолан]-5',12'(4'Н)-диол.



В колбу загружали (5'R,8'S,9'R,10'R,11'S,12'S,13'R,14'S)-10',13'-диметил-11'-(4-(метиламино)фенил)додекагидро-2'Н-диспиро[[1,3]диоксолан-2,3'-циклопента[а]фенантрен-17',2''-[1,3]диоксолан]-5',12'(4'Н)-диол (609 мг, 1,19 ммоль) (Стадия G) и добавляли DCM (12 мл) с последующим добавлением уксусной кислоты (0,68 мл, 11,9 ммоль). Затем добавляли формальдегид (0,45 мл, 5,93 ммоль) и смесь перемешивали в течение 6 мин. Добавляли триацетоксиборгидрид натрия (276 мг, 1,30 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч и гасили насыщенным NaHCO₃ и экстрагировали EtOAc. Органический слой сушили, концентрировали и очищали с помощью хроматографии на

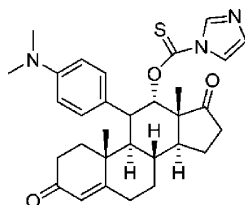
силикагеле с получением 575 мг титульного соединения (92%). m/z (ESI, положительный ион) 528,3 (M+H)⁺.

Стадия I. (8S,9R,10R,11S,12S,13R,14S)-11-(4-(диметиламино)фенил)-12-гидрокси-10,13-диметил-1,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16-додекагидро-3H-циклопента[а]фенантрен-3,17(2H)-дион.



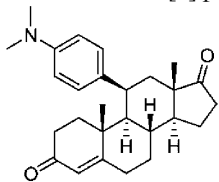
В колбу загружали (5'R,8'S,9'R,10'R,11'S,12'S,13'R,14'S)-11'-(4-(диметиламино)фенил)-10',13'-диметилдодекагидро-2'H-диспиро[[1,3]диоксолан-2,3'-циклопента[а]фенантрен-17',2''-[1,3]диоксолан]-5',12'(4'H)-диол (стадия H) (940 мг, 1,78 ммоль) и добавляли ацетон (26 мл) с последующим добавлением 4 N хлороводорода (1,78 мл, 7,13 ммоль). Полученную в результате прозрачную смесь перемешивали при rt в течение 2 ч. Реакцию гасили насыщ. NaHCO₃ и экстрагировали EtOAc. Слой EtOAc промывали солевым раствором, сушили над MgSO₄ и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле с получением 411 мг (55%) требуемого продукта, m/z (ESI, положительный ион) 422,3 (M+H)⁺.

Стадия J. O-((8S,9R,10R,12S,13R,14S)-11-(4-(диметиламино)фенил)-10,13-диметил-3,17-диоксо-2,3,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-тетрадекагидро-1H-циклопента[а]фенантрен-12-ил)-1H-имидазол-1-карботиоат.



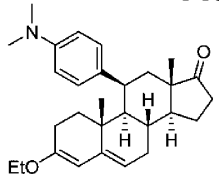
В колбу загружали (8S,9R,10R,11S,12S,13R,14S)-11-(4-(диметиламино)фенил)-12-гидрокси-10,13-диметил-1,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16-додекагидро-3H-циклопента[а]фенантрен-3,17(2H)-дион (стадия I) (411 мг, 0,97 ммоль) и подвергали содержимое азеотропной перегонке с толуолом. Добавляли DCM (24 мл) с последующим добавлением триэтиламина (0,27 мл, 1,95 ммоль) и ди(имидазол-1-ил)метантиона (2,8 г, 15,6 ммоль). После перемешивания реакционной смеси в атмосфере аргона при rt в течение 4 дней ее гасили разбавленной HCl и неочищенный продукт экстрагировали EtOAc. Органический слой дважды промывали солевым раствором, сушили и концентрировали. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле с получением титульного соединения (427 мг, 82%).

Стадия K. (8S,9R,10R,11S,13S,14S)-11-(4-(диметиламино)фенил)-10,13-диметил-1,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16-додекагидро-3H-циклопента[а]фенантрен-3,17(2H)-дион.



В колбу загружали O-((8S,9R,10R,12S,13R,14S)-11-(4-(диметиламино)фенил)-10,13-диметил-3,17-диоксо-2,3,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-тетрадекагидро-1H-циклопента[а]фенантрен-12-ил)-1H-имидазол-1-карботиоат (стадия J) (420 мг, 0,79 ммоль) и продували содержимое аргоном. Добавляли толуол (19 мл) с последующим добавлением гидрида трибутилолова (0,42 мл, 1,58 ммоль). После нагревания реакционной смеси с обратным холодильником в течение 3 ч ее охлаждали до rt и концентрировали. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле с получением титульного соединения (168 мг, 84%) в виде бесцветного масла, m/z (ESI, положительный ион) 406,4 (M+H)⁺.

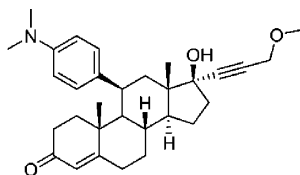
Стадия L. (8S,9R,10R,11S,13S,14S)-11-(4-(диметиламино)фенил)-3-этокси-10,13-диметил-1,2,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16-додекагидро-17H-циклопента[а]фенантрен-17-он.



В колбу загружали (8S,9R,10R,11S,13S,14S)-11-(4-(диметиламино)фенил)-10,13-диметил-1,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16-додекагидро-3H-циклопента[а]фенантрен-3,17(2H)-дион (стадия K) (210, мг,

0,52 ммоль) и подвергали содержимое азеотропной перегонке с толуолом. В колбу добавляли моногидрат п-толуолсульфоновой кислоты (118,2 мг, 0,62 ммоль) и колбу продували аргоном. Добавляли этанол (8 мл) и реакционную смесь охлаждали на ледяной бане. Добавляли триэтилортоформат (0,26 мл, 1,55 ммоль). Реакционную смесь перемешивали на ледяной бане в течение 1 ч. Добавляли триэтиламин (0,72 мл) для нейтрализации кислоты. Реакционную смесь концентрировали, а затем непосредственно очищали с помощью хроматографии на силикагеле с получением требуемого монокетона (66 мг, 29%). Оставшиеся сверхзащищенные и альтернативные монозащищенные продукты использовали повторно путем гидролиза с помощью HCl как на стадии I. m/z (ESI, положительный ион) 434,4 $[M+H]^+$.

Стадия М. (8S,9R,10R,11S,13S,14S,17S)-11-(4-(диметиламино)фенил)-17-гидрокси-17-(3-метоксипроп-1-ин-1-ил)-10,13-диметил-1,2,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-тетрадекагидро-3H-циклопента[а]фенантрен-3-он.

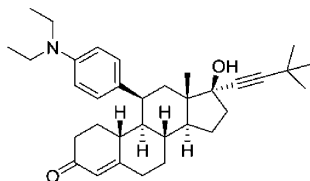


В колбу загружали 3-метоксипроп-1-ин (0,1 мл, 1,2 ммоль) и THF (2 мл). Реакционную смесь охлаждали при -78°C и по каплям добавляли н-бутиллитий (0,71 мл, 1,14 ммоль). Полученную в результате смесь перемешивали при -78°C в течение 10 мин, а затем ее добавляли к раствору (8S,10R,11S,13S,14S)-11-[4-(диметиламино)фенил]-3-этокси-10,13-диметил-1,2,7,8,9,11,12,14,15,16-декагидроциклопента[а]фенантрен-17-она (стадия L) (29 мг, 0,07 ммоль) в THF (2 мл) при -78°C . После перемешивания реакционной смеси при -78°C в течение 60 мин ее гасили насыщенным NH_4Cl и экстрагировали EtOAc. Органический слой сушили, фильтровали и концентрировали. Остаток растворяли в THF (1,5 мл), 1,2 мл воды (1,2 мл) и 4 N HCl (0,75 мл) и раствор перемешивали при rt в течение 1 ч. Раствор гасили насыщенным раствором NaHCO_3 и экстрагировали EtOAc. Органический слой концентрировали и остаток очищали с помощью препаративной обращенно-фазовой HPLC с получением титульного соединения в виде соли TFA (23 мг, 72%).

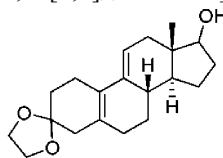
^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ ppm 7,05-7,25 (2H, m), 6,48-6,75 (2H, m), 5,68 (1H, d, $J=1,17$ Гц), 4,09-4,22 (2H, m), 3,41-3,45 (1H, m), 3,40 (3H, s), 2,94 (6H, s), 2,45 (1H, m), 2,20-2,35 (4H, m), 2,10-2,15 (1H, m), 1,85-2,00 (3H, m), (3H, br d, $J=4,53$ Гц), 1,68-1,85 (2H, m), 1,36-1,53 (4H, m), 1,02 (3H, s), 0,90 (3H, s); m/z (ESI, положительный ион) 476,4 $[M+H]^+$.

Пример 2.

Соединение 9. (8R,9S,10R,11S,13S,14S,17S)-11-(4-(диэтиламино)фенил)-17-(3,3-диметилбут-1-ин-1-ил)-17-гидрокси-13-метил-1,2,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-тетрадекагидро-3H-циклопента[а]фенантрен-3-он.

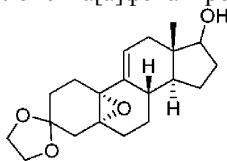


Стадия А. (8S,13S,14S)-13-метил-1,2,4,6,7,8,12,13,14,15,16,17-додекагидроспиро[циклопента[а]фенантрен-3,2'-[1,3]диоксолан]-17-ол.



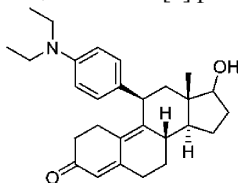
К раствору (8S,13S,14S)-13-метил-1,4,6,7,8,12,13,14,15,16-декагидроспиро[циклопента[а]фенантрен-3,2'-[1,3]диоксолан]-17(2H)-она (100 г, 318 ммоль) в THF (500 мл) и MeOH (50 мл) частями добавляли борогидрид натрия (6,14 г, 159 ммоль) при 0°C . Смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин, а затем при rt в течение 1 ч. После того как с помощью TLC было показано, что исходный материал исчез, реакционную смесь гасили 2 мл насыщ. раствора NaHCO_3 и концентрировали с удалением MeOH. Остаток растворяли в EtOAc, органическую фазу промывали насыщ. раствором NaHCO_3 , соевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении с получением титульного соединения (99,5 г, выход 100%) в виде бесцветного масла. Неочищенный материал применяли для следующей реакции без дополнительной очистки, m/z (ESI, положительный ион) 317,3 $[M+H]^+$.

Стадия В. (5'R,8'S,10'R,13'S,14'S)-13'-метил-1',2',7',8',12',13',14',15',16',17'-декагидро-4'H,6'H-спиро[[1,3]диоксолан-2,3'-[5,10]эпоксидциклопента[а]фенантрен]-17'-ол.



К раствору (8S,13S,14S)-13-метил-1,2,4,6,7,8,12,13,14,15,16,17-додекагидроспиро[циклопента[а]фенантрен-3,2'-[1,3]диоксолан]-17-ола (43,0 г, 136 ммоль, стадия А) в DCM (320 мл) при 0°C добавляли Na_2HPO_4 (9,65 г, 68,0 ммоль), с последующим добавлением тригидрата 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-она (11,2 мл, 81,5 ммоль) и H_2O_2 (35% водный раствор, 34,2 мл, 408 ммоль). Смесь перемешивали при 0°C в течение 10 мин, а затем при rt в течение 3 ч. Медленно добавляли 10% раствор тиосульфата натрия (200 мл) при 0°C и смесь перемешивали при rt в течение 30 мин и экстрагировали DCM (300 мл). Органическую фазу промывали солевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали с получением титульного соединения (43,0 г) в виде смеси эпоксидов 4:1 в виде белого твердого вещества. Неочищенный материал применяли для следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия С. (8S,11R,13S,14S)-11-(4-(диэтиламино)фенил)-17-гидрокси-13-метил-1,2,6,7,8,11,12,13,14,15,16,17-додекагидро-3H-циклопента[а]фенантрен-3-он.



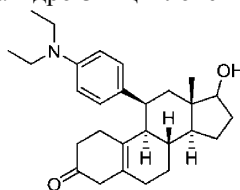
В высушенную колбу загружали магниевую стружку (2,04 г, 83,9 ммоль) и кристаллический йод. Колбу продували Ar и нагревали содержимое в течение непродолжительного времени с помощью прибора для сушки струей горячего воздуха, а затем помещали в 60°C масляную баню. Добавляли небольшую часть раствора 4-бром-N,N-диэтиланилина (18,5 г, 81,2 ммоль, предварительно подвергнутого азеотропной перегонке с толуолом) в THF (80 мл) (приблизительно 5 мл). После исчезновения йодного цвета оставшийся раствор по каплям добавляли в течение 20 мин и смесь продолжали перемешивать при 60°C в течение 2 ч.

Приготовленный выше реактив Гриньяра охлаждали до rt и добавляли к раствору (5'R,8'S,10'R,13'S,14'S)-13'-метил-1',2',7',8',12',13',14',15',16',17'-декагидро-4'H,6'H-спиро[[1,3]диоксолан-2,3'-[5,10]эпоксидциклопента[а]фенантрен]-17'-ола (9,00 г, 27,1 ммоль, подвергнутого азеотропной перегонке с толуолом, стадия В) и йодида меди(I) (2,60 г, 13,5 ммоль) в THF (100 мл) при 0°C. Полученной в результате смеси давали нагреться до rt, и перемешивали ее в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили (насыщ. водн. NH_4Cl), экстрагировали ($2 \times \text{EtOAc}$) и промывали (солевым раствором). Объединенный органический слой сушили (Na_2SO_4) и концентрировали при пониженном давлении. Очистка остатка с помощью системы combi-flash (220 г SiO_2 , от 20 до 80% EtOAc /смесь гексанов) давала (5R,8S,11R,13S,14S)-11-(4-(диэтиламино)фенил)-13-метил-1,2,6,7,8,11,12,13,14,15,16,17-додекагидроспиро[циклопента[а]фенантрен-3,2'-[1,3]диоксолан]-5,17(4H)-диол (6,50 г, 13,5 ммоль, выход 50%) в виде пены почти белого цвета.

Раствор (5R,8S,11R,13S,14S)-11-(4-(диэтиламино)фенил)-13-метил-1,2,6,7,8,11,12,13,14,15,16,17-додекагидроспиро[циклопента[а]фенантрен-3,2'-[1,3]диоксолан]-5,17(4H)-диола (6,50 г, 13,5 ммоль) в 70% уксусной кислоте в воде (109 мл) перемешивали при 55°C в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с удалением большей части AcOH . Затем остаток разбавляли (EtOAc), подщелачивали (насыщ. водн. NaHCO_3), экстрагировали ($2 \times \text{EtOAc}$) и промывали (солевым раствором). Объединенный органический слой сушили (Na_2SO_4) и концентрировали при пониженном давлении. Очистка остатка с помощью системы combi-flash (220 г SiO_2 , от 20 до 60% EtOAc /смесь гексанов) давала титульное соединение (6,80 г, 16,2 ммоль, выход 80%) в виде белого твердого вещества.

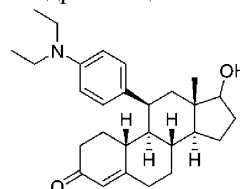
^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 6,98 (d, $J=8,33$ Гц, 2H), 6,54-6,66 (m, 2H), 5,75 (s, 1H), 4,28 (d, $J=6,72$ Гц, 1H), 3,66 (brt, $J=8,04$ Гц, 1H), 3,25-3,38 (m, 4H), 2,68-2,83 (m, 1H), 2,32-2,61 (m, 7H), 1,98-2,16 (m, 2H), 1,60-1,74 (m, 3H), 1,30-1,49 (m, 3H), 1,14 (t, $J=7,09$ Гц, 6H), 0,48 (s, 3H).

Стадия D. (8S,9R,11S,13S,14S)-11-(4-(диэтиламино)фенил)-17-гидрокси-13-метил-1,2,4,6,7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-тетрадекагидро-3H-циклопента[а]фенантрен-3-он.



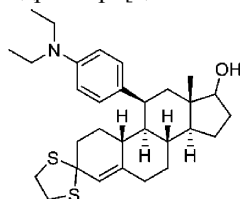
В атмосфере Ag к жидкому аммиаку (157 мл) по частям добавляли литий (283 г, 40,8 ммоль) при -78°C . Если цвет менялся на темно-синий, добавляли раствор (8S,11R,13S,14S)-11-(4-(диэтиламино)фенил)-17-гидрокси-13-метил-1,2,6,7,8,11,12,13,14,15,16,17-додекагидро-3H-циклопента[а]фенантрен-3-она (4,50 г, 10,7 ммоль, стадия C) в THF (100 мл) в течение 15 мин (удерживая внутреннюю температуру ниже -60°C) с последующим добавлением раствора трет-бутанола (2,50 мл, 25,7 ммоль) в THF (50 мл) в течение 1 мин (темно-фиолетовый цвет сохранялся после добавления). Реакционную смесь гасили твердым хлоридом аммония (12,0 г, 225 ммоль). Как баню с сухим льдом, так и конденсатор типа "холодный палец" убирали и большей части аммиака давали испариться путем перемешивания взвеси при rt в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли (насыщенным водн. NH_4Cl) и экстрагировали ($2 \times \text{EtOAc}$). Объединенный органический слой промывали (насыщенным водн. NH_4Cl), сушили (Na_2SO_4) и концентрировали при пониженном давлении. Очистка остатка с помощью системы combi-flash (220 г SiO_2 , от 20 до 60% EtOAc /смесь гексанов) давала титульное соединение (2,60 г, 6,17 ммоль, выход 58%). m/z (ESI, положительный ион) 422,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия E. (8R,9S,10R,11S,13S,14S)-11-(4-(диэтиламино)фенил)-17-гидрокси-13-метил-1,2,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-тетрадекагидро-3H-циклопента[а]фенантрен-3-он.



К раствору (8S,9R,11S,13S,14S)-11-[4-(диэтиламино)фенил]-17-гидрокси-13-метил-2,4,6,7,8,9,11,12,14,15,16,17-додекагидро-1H-циклопента[а]фенантрен-3-она (2,60 г, 6,17 ммоль, стадия D) в толуоле (50 мл) добавляли гидрат 4-метилбензолсульфоновой кислоты (3,52 г, 18,5 ммоль) в атмосфере Ag, и полученный в результате раствор нагревали при 80°C в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили TEA (3 мл), охлаждали, разбавляли (EtOAc и насыщ. водн. NaHCO_3) и экстрагировали ($2 \times \text{EtOAc}$). Объединенный органический слой промывали (солевым раствором), сушили (Na_2SO_4) и концентрировали при пониженном давлении. Очистка остатка с помощью системы combi-flash (120 г SiO_2 , от 40 до 60% EtOAc /смесь гексанов) давала титульное соединение (1,50 г, 3,56 ммоль, выход 58%) в виде белой пены; m/z (ESI, положительный ион) 422,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

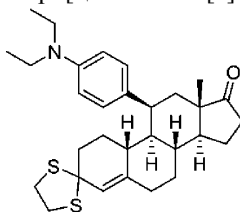
Стадия F. (8R,9S,10R,11S,13S,14S)-11-(4-(диэтиламино)фенил)-13-метил-1,2,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-тетрадекагидроспиро[циклопента[а]фенантрен-3,2'-[1,3]дитиолан]-17-ол.



К раствору (8R,9S,10R,11S,13S,14S)-11-(4-(диэтиламино)фенил)-17-гидрокси-13-метил-1,2,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-тетрадекагидро-3H-циклопента[а]фенантрен-3-она (1,50 г, 3,56 ммоль, стадия E) и моногидрата п-толуолсульфоновой кислоты (1,35 г, 7,11 ммоль) в уксусной кислоте (15 мл) добавляли этан-1,2-дитиол (3,00 мл, 35,6 ммоль). После перемешивания раствора при rt в течение 1 ч в атмосфере Ag реакционную смесь гасили (ледяным 2,5 N водн. NaOH) и экстрагировали ($2 \times \text{EtOAc}$). Объединенный органический слой промывали (солевым раствором), сушили (MgSO_4) и концентрировали при пониженном давлении. Очистка остатка с помощью системы combi-flash (120 г SiO_2 , от 20 до 40% EtOAc /смесь гексанов) давала титульное соединение (740 мг, 1,49 ммоль, выход 42%) в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,21 (d, $J=8,62$ Гц, 2H), 6,58 (d, $J=8,92$ Гц, 2H), 5,61 (s, 1H), 3,56 (br t, $J=7,97$ Гц, 1H), 3,25-3,41 (m, 7H), 3,16-3,25 (m, 2H), 2,42-2,57 (m, 1H), 2,27 (td, $J=3,27, 13,63$ Гц, 1H), 1,93-2,15 (m, 6H), 1,81-1,92 (m, 2H), 1,50-1,73 (m, 2H), 1,21-1,38 (m, 2H), 1,08-1,18 (m, 7H), 0,79-1,05 (m, 3H), 0,54 (s, 3H); m/z (ESI, положительный ион) 498,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

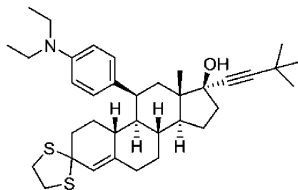
Стадия G. (8R,9S,10R,11S,13S,14S)-11-(4-(диэтиламино)фенил)-13-метил-1,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16-додекагидроспиро[циклопента[а]фенантрен-3,2'-[1,3]дитиолан]-17(2H)-он.



К раствору (8R,9S,10R,11S,13S,14S)-11-(4-(диэтиламино)фенил)-13-метил-1,2,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-тетрадекагидроспиро[циклопента[а]фенантрен-3,2'-[1,3]дитиолан]-17-ола (740 мг, 1,49 ммоль, стадия F) в толуоле (15 мл) последовательно добавляли циклогексанон (0,44 мл, 4,28 ммоль) и алюминия пропан-2-олат (410 мг, 2,00 ммоль). После нагревания реакции до 105°C в течение 4 ч, ее охлаждали до rt и гасили насыщенным водным раствором сегнетовой соли. Смесь перемешивали в течение 10 мин и экстрагировали (2×EtOAc). Объединенный органический слой промывали (солевым раствором), сушили (MgSO₄) и концентрировали при пониженном давлении. Очистка остатка с помощью системы combi-flash (40 г SiO₂, от 10 до 50% EtOAc/смесь гексанов) давала титульное соединение (430 мг, 0,87 ммоль, выход 58%) в виде белого твердого вещества.

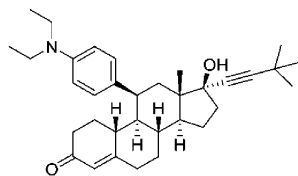
¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,20 (d, J=7,63 Гц, 2H), 6,57 (d, J=8,92 Гц, 2H), 5,60-5,70 (s, 1H), 3,24-3,41 (m, 8H), 3,16-3,24 (m, 1H), 2,37-2,58 (m, 2H), 2,33 (m, 1H), 1,93-2,20 (m, 6H), 1,83 (dt, J=2,78, 13,08 Гц, 1H), 1,66-1,76 (m, 2H), 1,50-1,66 (m, 2H), 1,25-1,37 (m, 3H), 1,02-1,21 (m, 7H), 0,67 (s, 3H); m/z (ESI, положительный ион) 496,4 [M+H]⁺.

Стадия H. (8R,9S,10R,11S,13S,14S,17S)-11-(4-(диэтиламино)фенил)-17-(3,3-диметилбут-1-ин-1-ил)-13-метил-1,2,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-тетрадекагидроспиро[циклопента[а]фенантрен-3,2'-[1,3]дитиолан]-17-ол.



К раствору хлорида изопропилмагния (2 М раствор в THF, 0,76 мл, 1,51 ммоль) в THF (1 мл) по каплям в атмосфере Ar добавляли 3,3-диметилбут-1-ин (0,19 мл, 0,61 ммоль) при 0°C. После перемешивания раствора при rt в течение 10 мин смесь перемешивали при 50°C в течение 1 ч (с использованием конденсатора). Реактив Гриньяра охлаждали до 0°C, и по каплям добавляли раствор (8R,9S,10R,11S,13S,14S)-11-[4-(диэтиламино)фенил]-13-метил-спиро[1,2,6,7,8,9,10,11,12,14,15,16-додекагидроциклопента[а]фенантрен-3,2'-1,3-дитиолан]-17-она (100 мг, 0,20 ммоль, стадия G) в THF (2 мл). После перемешивания реакционной смеси при 0°C в течение 30 мин ей давали нагреться до rt и перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь гасили (насыщ. водн. NH₄Cl) и экстрагировали (2×EtOAc). Объединенные органические слои промывали (солевым раствором), сушили (MgSO₄) и концентрировали при пониженном давлении. Очистка остатка с помощью системы combi-flash (12 г SiO₂, от 15 до 35% EtOAc/смесь гексанов) давала титульное соединение (110 мг, 0,19 ммоль, выход 94%) в виде белого твердого вещества; m/z (ESI, положительный ион) 578,5 [M+H]⁺.

Стадия I. (8R,9S,10R,11S,13S,14S,17S)-11-(4-(диэтиламино)фенил)-17-(3,3-диметилбут-1-ин-1-ил)-17-гидрокси-13-метил-1,2,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-тетрадекагидро-3H-циклопента[а]фенантрен-3-он.



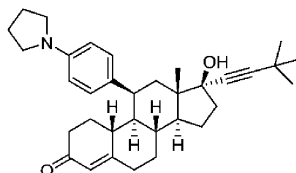
К раствору (8R,9S,10R,11S,13S,14S,17S)-11-(4-(диэтиламино)фенил)-17-(3,3-диметилбут-1-ин-1-ил)-13-метил-1,2,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-тетрадекагидроспиро[циклопента[а]фенантрен-3,2'-[1,3]дитиолан]-17-ола (110 мг, 0,19 ммоль, Стадия H) в уксусной кислоте (4 мл) добавляли моногидрат глиоксиловой кислоты (876 мг, 9,52 ммоль) при rt, и смесь перемешивали при rt в течение 10 мин. Затем добавляли 4N HCl в воде (0,86 мл, 3,43 ммоль) и полученный в результате раствор перемешивали при rt в течение 20 ч. Реакционную смесь гасили (насыщ. водн. NaHCO₃), экстрагировали (2×EtOAc) и промывали (солевым раствором). Объединенные органические слои сушили (Na₂SO₄) и концентрировали при пониженном давлении. Очистка остатка с помощью системы combi-flash (12 г SiO₂, от 20 до 40% EtOAc/смесь гексанов) давала титульное соединение (33 мг, 0,066 ммоль, выход 38%) в виде белой пены.

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ 7,23 (br d, $J=8,33$ Гц, 2H), 6,60 (br d, $J=8,77$ Гц, 2H), 5,86 (br s, m), 3,33 (br d, $J=6,87$ Гц, 5H), 2,86 (br s, m), 2,53 (br d, $J=15,05$ Гц, 1H), 2,38 (m, 1H), 2,01-2,30 (m, 5H), 1,92 (m, 3H), 1,71 (br s, 1H), 1,46-1,64 (m, 5H), 1,21-1,28 (s, 9H), 1,17 (m, 7H), 0,67 (s, 3H); m/z (ESI, положительный ион) 502,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Соединения из примеров 3-10 получали с помощью процедур, подобных таковым, описанным в примере 2, с заменой 4-бром- N,N -диэтиланилина соответствующим бромидом на стадии С и 3,3-диметилбут-1-ин соответствующим алкином на стадии Н.

Пример 3.

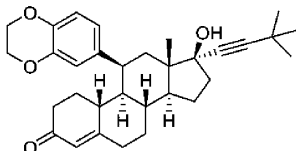
Соединение 1. (8R,9S,10R,11S,13S,14S,17S)-17-(3,3-диметилбут-1-ин-1-ил)-17-гидрокси-13-метил-11-(4-(пирролидин-1-ил)фенил)-1,2,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-тетрадекагидро-3H-циклопента[а]фенантрен-3-он.



^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ 7,24-7,29 (m, 2H), 6,50 (d, $J=8,77$ Гц, 2H), 5,86 (s, 1H), 3,22-3,41 (m, 4H), 2,86 (m, 1H), 2,53 (m, 1H), 2,37 (m, 2H), 2,21-2,29 (m, 1H), 1,99-2,20 (m, 7H), 1,89-1,96 (m, 2H), 1,61-1,81 (m, 6H), 1,23-1,43 (m, 11H), 1,01-1,21 (m, 1H), 0,68 (s, 3H); m/z (ESI, положительный ион) 500,5 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 4.

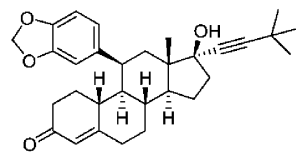
Соединение 3. (8R,9S,10R,11S,13S,14S,17S)-11-(2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)-17-(3,3-диметилбут-1-ин-1-ил)-17-гидрокси-13-метил-1,2,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-тетрадекагидро-3H-циклопента[а]фенантрен-3-он.



^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ 6,93 (d, $J=1,90$ Гц, 1H), 6,83-6,91 (m, 1H), 6,78 (d, $J=8,33$ Гц, 1H), 5,87 (s, 1H), 4,23-4,32 (m, 4H), 3,33 (br t, $J=5,85$ Гц, 1H), 2,86 (br s, m), 2,53 (br d, $J=14,18$ Гц, 1H), 2,36-2,42 (m, 1H), 2,11-2,29 (m, 4H), 2,02-2,09 (m, 2H), 1,84-1,99 (m, 3H), 1,69-1,81 (m, 1H), 1,44-1,55 (m, 2H), 1,23-1,41 (m, 11H), 1,01-1,15 (m, 1H), 0,67 (s, 3H); m/z (ESI, положительный ион) 489,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 5.

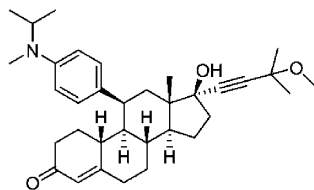
Соединение 5. (8R,9S,10R,11S,13S,14S,17S)-11-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)-17-(3,3-диметилбут-1-ин-1-ил)-17-гидрокси-13-метил-1,2,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-тетрадекагидро-3H-циклопента[а]фенантрен-3-он.



^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ ppm 6,86-6,94 (2H, m), 6,74 (1H, d, $J=8,0$ Гц), 5,94-6,00 (2H, m), 5,87 (1H, s), 3,35 (1H, br t, $J=6,0$ Гц), 2,80-2,90 (1H, m), 2,50-2,57 (1H, m), 2,36-2,42 (1H, m), 2,24-2,35 (2H, m), 1,96-2,23 (5H, m), 1,87-1,95 (3H, m), 1,69-1,80 (1H, m), 1,44-1,55 (2H, m), 1,38 (1H, td, $J=12,0, 5,7$ Гц), 1,26-1,33 (1H, m), 1,24 (9H, s), 1,11 (1H, br dd, $J=12,1, 3,7$ Гц), 0,68 (3H, s); m/z (ESI, положительный ион) 475,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 6.

Соединение 4. (8R,9S,10R,11S,13S,14S,17S)-17-гидрокси-11-(4-(изопропил(метил)амино)фенил)-17-(3-метокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-13-метил-1,2,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-тетрадекагидро-3H-циклопента[а]фенантрен-3-он.

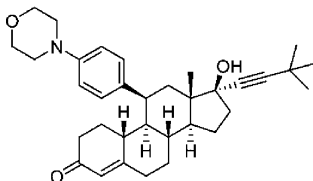


^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ 7,25 (br d, $J=8,6$ Гц, 2H), 6,71 (br d, $J=8,77$ Гц, 2H), 5,86 (s, 1H), 4,08 (td, $J=6,56, 13,34$ Гц, 1H), 3,37 (s, 3H), 3,33 (br t, $J=5,41$ Гц, 1H), 2,85 (br m, 1H), 2,73 (s, 3H), 2,53 (br d, $J=14,32$ Гц, 1H), 2,18-2,43 (m, 4H), 1,89-2,16 (m, 6H), 1,67-1,80 (m, 2H), 1,37-1,55 (m, 8H), 1,26 (dt, $J=5,55,$

11,40 Гц, 1H), 1,05-1,21 (m, 7H), 0,69 (s, 3H); m/z (ESI, положительный ион) 518,5 [M+H]⁺.

Пример 7.

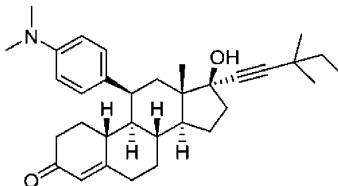
Соединение 7. (8R,9S,10R,11S,13S,14S,17S)-17-(3,3-диметилбут-1-ин-1-ил)-17-гидрокси-13-метил-11-(4-морфолинофенил)-1,2,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-тетрадекагидро-3H-циклопента[а]фенантрен-3-он.



¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,33 (br d, J=8,33 Гц, 2H), 6,84 (br d, J=7,45 Гц, 2H), 5,87 (s, 1H), 3,88 (br s, 4H), 3,26-3,48 (m, 1H), 3,17 (br s, 4H), 2,82 (br s, 1H), 2,54 (br d, J=14,03 Гц, 1H), 2,33-2,46 (m, 1H), 2,03-2,31 (m, 5H), 1,82-1,99 (m, 3H), 1,67-1,80 (m, 1H), 1,45-1,65 (m, 3H), 1,21-1,42 (m, 11H), 1,07-1,18 (m, 1H), 0,64 (s, 3H); m/z (ESI, положительный ион) 516,3 [M+H]⁺.

Пример 8.

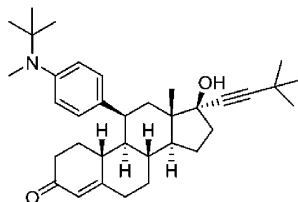
Соединение 6. (8R,9S,10R,11S,13S,14S,17S)-11-(4-(диметиламино)фенил)-17-(3,3-диметилпент-1-ин-1-ил)-17-гидрокси-13-метил-1,2,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-тетрадекагидро-3H-циклопента[а]фенантрен-3-он.



¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ ppm 7,27 (2H, s), 6,67 (2H, br d, J=6,4 Гц), 5,86 (1H, s), 3,34 (1H, br s), 2,95 (3H, br), 2,95 (3H, br), 2,83 (1H, br d, J=10,8 Гц), 2,49-2,57 (m, 1H), 2,37 (1H, td, J=14,1, 4,3 Гц), 2,27 (2H, dt, J=16,3, 3,9 Гц), 2,19 (1H, ddd, J=13,8, 9,6, 5,7 Гц), 2,02-2,14 (3H, m), 1,87-1,99 (3H, m), 1,69-1,78 (m, 1H), 1,63 (1H, s), 1,48-1,54 (2H, m), 1,44 (2H, q, J=7,6 Гц), 1,33-1,41 (m, 1H), 1,22-1,31 (m, 1H), 1,19 (3H, s), 1,19 (3H, s), 1,10 (1H, br d, J=12,0 Гц), 0,99 (3H, t, J=7,6 Гц), 0,66 (3H, s); m/z (ESI, положительный ион) 488,5 [M+H]⁺.

Пример 9.

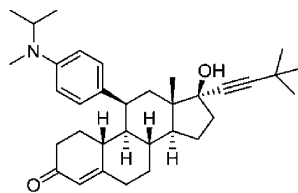
Соединение 11. (8R,9S,10R,11S,13S,14S,17S)-11-(4-(трет-бутил(метил)амино)фенил)-17-(3,3-диметилбут-1-ин-1-ил)-17-гидрокси-13-метил-1,2,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-тетрадекагидро-3H-циклопента[а]фенантрен-3-он.



¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,25-7,30 (m, 2H), 7,01-7,05 (m, 2H), 5,85 (s, 1H), 3,37 (s, 1H), 2,81-2,93 (m, 1H), 2,74 (s, 3H), 2,50 (m, 1H), 2,31-2,41 (m, 1H), 1,98-2,31 (m, 5H), 1,86-1,96 (m, 3H), 1,64-1,74 (m, 1H), 1,43-1,53 (m, 2H), 1,16-1,38 (m, 12H), 1,04-1,14 (m, 10H), 0,56 (s, 3H); MS (ESI)=516,5 [M+H]⁺.

Пример 10.

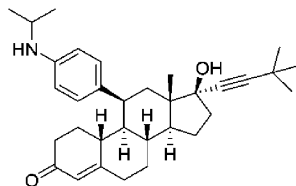
Соединение 2. (8R,9S,10R,11S,13S,14S,17S)-17-(3,3-диметилбут-1-ин-1-ил)-17-гидрокси-11-(4-(изопропил(метил)амино)фенил)-13-метил-1,2,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-тетрадекагидро-3H-циклопента[а]фенантрен-3-он.



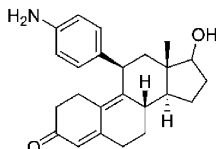
¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ ppm 7,23 (2H, br d, J=8,3 Гц), 6,71 (2H, br d, J=8,3 Гц), 5,86 (1H, s), 4,04-4,11 (1H, m), 3,33 (1H, br s), 2,86 (1H, br s), 2,72 (3H, s), 2,53 (1H, br d, J=14,3 Гц), 2,33-2,43 (1H, m), 2,07-2,31 (5H, m), 2,03 (1H, br s), 1,88-1,97 (3H, m), 1,68-1,78 (1H, m), 1,63 (1H, s), 1,46-1,55 (2H, m), 1,34-1,42 (1H, m), 1,26-1,30 (1H, m), 1,24 (9H, s), 1,17 (3H, d, J=5,6 Гц), 1,15 (3H, d, J=5,6 Гц), 1,06-1,12 (1H, m), 0,67 (3H, s); m/z (ESI, положительный ион) 502,4 [M+H]⁺.

Пример 11.

Соединение 10. (8R,9S,10R,11S,13S,14S,17S)-17-(3,3-диметилбут-1-ин-1-ил)-17-гидрокси-11-(4-(изопропиламино)фенил)-13-метил-1,2,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-тетрадекагидро-3H-циклопента[а]фенантрен-3-он.

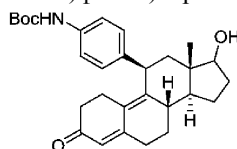


Стадия А. (8S,11R,13S,14S)-11-(4-аминофенил)-17-гидрокси-13-метил-1,2,6,7,8,11,12,13,14,15,16,17-додекагидро-3H-циклопента[а]фенантрен-3-он.



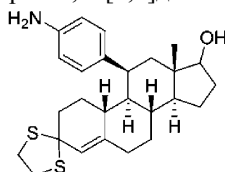
Титульное соединение получали из (5'R,8'S,10'R,13'S,14'S)-13'-метил-1',2',7',8',12',13',14',15',16',17'-декагидро-4'H,6'H-спиро[[1,3]диоксолан-2,3'-[5,10]эпоксидциклопента[а]фенантрен]-17'-ола (пример 2, стадия В) с помощью процедуры, подобной таковой, описанной в примере 2, стадии С, с заменой бромида (4-(диэтиламино)фенил)магния на бромид (4-(бис(триметилсилил)амино)фенил)магния.

Стадия В. Трет-бутил-(4-((8S,11R,13S,14S)-17-гидрокси-13-метил-3-оксо-2,3,6,7,8,11,12,13,14,15,16,17-додекагидро-1H-циклопента[а]фенантрен-11-ил)фенил)карбамат.



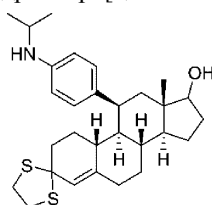
В колбу, загруженную (8S,11R,13S,14S)-11-(4-аминофенил)-17-гидрокси-13-метил-1,2,6,7,8,11,12,13,14,15,16,17-додекагидро-3H-циклопента[а]фенантрен-3-оном (4,00 г, 11,0 ммоль, под-вергнутым азеотропной перегонке с толуолом, стадия А), добавляли ди-трет-бутилдикарбонат (12,0 г, 55,0 ммоль) и MeCN (72 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи. Затем твердое вещество фильтровали и промывали (об/об=5/1, геп/EtOAc). Фильтрат очищали с помощью системы combi-flash (80 г SiO₂, от 25 до 50% EtOAc/смесь гексанов) с получением титульного соединения (4,90 г, 10,6 ммоль, выход 96%) в виде желтого твердого вещества.

Стадия С. (8R,9S,10R,11S,13S,14S)-11-(4-аминофенил)-13-метил-1,2,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-тетрадекагидроспиро[циклопента[а]фенантрен-3,2'-[1,3]дитиолан]-17-ол.



Титульное соединение получали из трет-бутил-(4-((8S,11R,13S,14S)-17-гидрокси-13-метил-3-оксо-2,3,6,7,8,11,12,13,14,15,16,17-додекагидро-1H-циклопента[а]фенантрен-11-ил)фенил)карбамата (стадия В) с помощью процедур, подобных таковым, описанным в примере 2, стадии D, E и F.

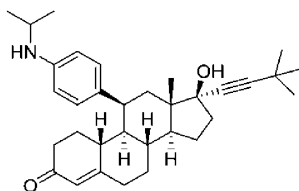
Стадия D. (8R,9S,10R,11S,13S,14S)-11-(4-(изопропиламино)фенил)-13-метил-1,2,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-тетрадекагидроспиро[циклопента[а]фенантрен-3,2'-[1,3]дитиолан]-17-ол.



К раствору ацетона (86,4 мкл, 1,18 ммоль) и (8'R,11'S,13'S,14'S)-11'-(4-аминофенил)-13'-метил-спиро[1,3-дитиолан-2,3'-2,6,7,8,9,10,11,12,14,15,16,17-додекагидро-1H-циклопента[а]фенантрен]-17'-ола (19,2 мл, 0,12 ммоль, стадия С) в DCE (1,1 мл) добавляли триацетоксиборгидрид натрия (62,4 мг, 0,29 ммоль) при rt. После перемешивания реакционной смеси при rt, ее подщелачивали (насыщ. водн. NaHCO₃), экстрагировали (2×DCM) и промывали (водой). Объединенный органический слой сушили (Na₂SO₄) и концентрировали при пониженном давлении. Очистка остатка с помощью системы combi-flash (12 г SiO₂, от 30 до 50% EtOAc/смесь гексанов) давала титульное соединение (51,0 мг, 0,105 ммоль,

выход 90%) в виде твердого вещества почти белого цвета; m/z (ESI, положительный ион) 486,4 $[M+H]^+$.

Стадия Е. (8R,9S,10R,11S,13S,14S,17S)-17-(3,3-диметилбут-1-ин-1-ил)-17-гидрокси-11-(4-(изопропиламино)фенил)-13-метил-1,2,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-тетрадекагидро-3H-циклопента[а]фенантрен-3-он.

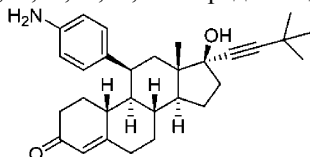


Титульное соединение получали из (8R,9S,10R,11S,13S,14S)-11-(4-(изопропиламино)фенил)-13-метил-1,2,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-тетрадекагидроспиро[циклопента[а]фенантрен-3,2'-[1,3]дитиолан]-17-ола (стадия D) с помощью процедур, подобных таковым, описанным в примере 2, стадии G, H и I.

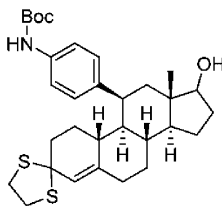
1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ ppm 7,19 (d, $J=7,89$ Гц, 2H), 6,52 (d, $J=7,75$ Гц, 2H), 5,85 (s, 1H), 3,57-3,64 (m, 1H), 3,28-3,32 (m, 1H), 2,79-2,86 (m, 1H), 2,49-2,55 (m, 1H), 2,30-2,40 (m, 1H), 2,01-2,29 (m, 6H), 1,86-1,97 (m, 3H), 1,69-1,74 (m, 1H), 1,63 (s, 1H), 1,37-1,55 (m, 3H), 1,30-1,40 (m, 1H), 1,20-1,28 (m, 15H), 0,66 (s, 3H); m/z (ESI, положительный ион) 488,4 $[M+H]^+$.

Пример 12.

Соединение 13. (8R,9S,10R,11S,13S,14S,17S)-11-(4-аминофенил)-17-(3,3-диметилбут-1-ин-1-ил)-17-гидрокси-13-метил-1,2,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-тетрадекагидро-3H-циклопента[а]фенантрен-3-он.

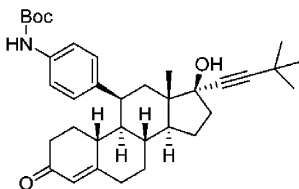


Стадия А. Трет-бутил-(4-((8R,9S,10R,11S,13S,14S)-17-гидрокси-13-метил-1,2,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-тетрадекагидроспиро[циклопента[а]фенантрен-3,2'-[1,3]дитиолан]-11-ил)фенил)карбамат.



В колбу загружали (8R,9S,10R,11S,13S,14S)-11-(4-аминофенил)-13-метил-1,2,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-тетрадекагидроспиро[циклопента[а]фенантрен-3,2'-[1,3]дитиолан]-17-ол (358 мг, 0,81 ммоль, подвергнутый азеотропной перегонке с толуолом, пример 11, стадия С), ди-трет-бутилдикрбонат (885 мг, 4,05 ммоль), и добавляли MeCN (6 мл). После перемешивания реакционной смеси в течение ночи твердое вещество фильтровали и промывали смесью гептан:EtOAc 5:1. Фильтрат очищали с помощью системы combi-flash (40 г SiO₂, от 25 до 50% EtOAc/смесь гексанов) с получением титульного соединения (420 мг, 0,780 ммоль, выход 95%).

Стадия В. трет-бутил-(4-((8R,9S,10R,11S,13S,14S,17S)-17-(3,3-диметилбут-1-ин-1-ил)-17-гидрокси-13-метил-3-оксо-2,3,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-тетрадекагидро-1H-циклопента[а]фенантрен-11-ил)фенил)карбамат.



Титульное соединение получали из трет-бутил-(4-((8R,9S,10R,11S,13S,14S)-17-гидрокси-13-метил-1,2,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-тетрадекагидроспиро[циклопента[а]фенантрен-3,2'-[1,3]дитиолан]-11-ил)фенил)карбамата (стадия А) с помощью процедур, подобных таковым, описанным в примере 2, стадии G, H и I.

Стадия С. (8R,9S,10R,11S,13S,14S,17S)-11-(4-аминофенил)-17-(3,3-диметилбут-1-ин-1-ил)-17-гидрокси-13-метил-1,2,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-тетрадекагидро-3H-циклопента[а]фенантрен-3-он.

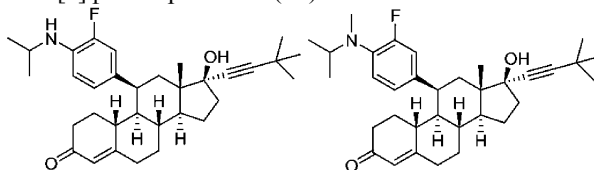
В колбу загружали трет-бутил-(4-((8R,9S,10R,11S,13S,14S,17S)-17-(3,3-диметилбут-1-ин-1-ил)-17-гидрокси-13-метил-3-оксо-2,3,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-тетрадекагидро-1H-циклопента[а]фенантрен-11-ил)фенил)карбамат (39 мг, 0,07 ммоль, стадия В) в ацетоне (1 мл) с последующим добавлением 4 N HCl в

диоксане (0,09 мл, 0,36 ммоль). После перемешивания полученной в результате прозрачной смеси при rt в течение 5 ч, ее гасили насыщ. раствором NaHCO_3 , а затем экстрагировали EtOAc. Органический слой промывали солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Неочищенный продукт очищали с помощью системы combi-flash (4 г SiO_2 , от 0 до 70% EtOAc/смесь гексанов) с получением титульного соединения (8,0 мг, 0,018 ммоль, 25%) в виде твердого вещества почти белого цвета.

^1H ЯМР (400 МГц, дихлорметан- d_2) δ ppm 7,12 (d, $J=8,33$ Гц, 2H), 6,49-6,55 (d, 2H), 5,71 (s, 1H), 3,22 (br t, $J=5,92$ Гц, 1H), 2,71-2,77 (m, 1H), 2,40-2,45 (m, 1H), 2,23-2,33 (m, 1H), 1,91-2,19 (m, 6H), 1,70-1,85 (m, 3H), 1,54-1,69 (m, 2H), 1,34-1,48 (m, 3H), 1,22-1,34 (m, 1H), 1,14 (s, 9H), 0,54 (s, 3H); m/z (ESI, положительный ион) 446,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 13.

Соединения 14 и 15. (8R,9S,10R,11S,13S,14S,17S)-17-(3,3-диметилбут-1-ин-1-ил)-11-(3-фтор-4-(изопропиламино)фенил)-17-гидрокси-13-метил-1,2,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-тетрадекагидро-3H-циклопента[а]фенантрен-3-он (14) и (8R,9S,10R,11S,13S,14S,17S)-17-(3,3-диметилбут-1-ин-1-ил)-11-(3-фтор-4-(изопропил(метил)амино)фенил)-17-гидрокси-13-метил-1,2,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-тетрадекагидро-3H-циклопента[а]фенантрен-3-он (15).



Соединение 14

Соединение 15

В сухую колбу загружали (8R,9S,11S,13S,14S,17S)-17-(3,3-диметилбут-1-инил)-17-гидрокси-11-[4-(изопропил(метил)амино)фенил]-13-метил-1,2,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16-додекагидроциклопента[а]фенантрен-3-он (300 мг, 0,60 ммоль, пример 10) и DCM (8 мл). Содержимое колбы охлаждали до 0°C и добавляли 1-фтор-2,4,6-триметилпиридиния трифторметансульфонат (294 мг, 1,02 ммоль). После перемешивания реакционной смеси при 0°C в течение 60 мин ее нагревали до rt и перемешивали в течение еще 30 мин. Реакционную смесь гасили раствором NaHCO_3 (6 мл) и экстрагировали EtOAc (200 мл). Органический слой промывали солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток очищали с помощью системы combi-flash, элюируя EtOAc/смесью гексанов 1:9 с получением смеси 14 и 15. Смесь очищали с помощью препаративной обращенно-фазовой HPLC (элюирование в градиенте 10%-90% MeCN в воде, при этом оба растворителя содержат 0,1% муравьиную кислоту, 30-мин способ) с получением (8R,9S,10R,11S,13S,14S,17S)-17-(3,3-диметилбут-1-ин-1-ил)-11-(3-фтор-4-(изопропил(метил)амино)фенил)-17-гидрокси-13-метил-1,2,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-тетрадекагидро-3H-циклопента[а]фенантрен-3-она (15) в качестве изомера первой элюции и (8R,9S,10R,11S,13S,14S,17S)-17-(3,3-диметилбут-1-ин-1-ил)-11-(3-фтор-4-(изопропиламино)фенил)-17-гидрокси-13-метил-1,2,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-тетрадекагидро-3H-циклопента[а]фенантрен-3-она (14) в качестве изомера второй элюции.

Соединение 14.

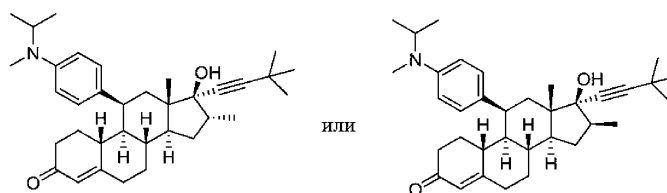
^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ ppm 6,99-7,22 (m, 2H), 6,62 (t, $J=8,62$ Гц, 1H), 5,87 (s, 1H), 3,47-3,75 (m, 1H), 3,22-3,46 (m, 1H), 2,76-2,86 (br dd, $J=3,00$, 1,68 Гц, 1H), 2,530-2,58 (br d, $J=14,32$ Гц, 1H), 2,34-2,43 (m, 1H), 2,21-2,35 (m, 2H), 2,14-2,21 (m, 1H), 2,05-2,14 (m, 1H), 2,02-2,05 (m, 1H), 1,83-2,00 (m, 2H), 1,68-1,78 (m, 1H), 1,64-1,68 (m, 1H), 1,45-1,55 (m, 3H), 1,32-1,42 (m, 1H), 1,24-1,27 (d, $J=4$ Гц, 3H), 1,20-1,24 (m, 12H), 1,05-1,15 (m, 2H), 0,57-0,68 (m, 3H); m/z (ESI, положительный ион) 506,5 $(\text{M}+\text{H})^+$.

Соединение 15.

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ ppm 6,98-7,17 (m, 2H), 6,84 (t, $J=8,84$ Гц, 1H), 5,87 (s, 1H), 3,66-3,81 (m, 1H), 3,35 (br t, $J=5,12$ Гц, 1H), 2,84 (br dd, $J=3,29$, 1,53 Гц, 1H), 2,69 (s, 3H), 2,50-2,59 (m, 1H), 2,38-2,43 (m, 1H), 2,22-2,36 (m, 2H), (dt, $J=1,97$, 1,06 Гц, 1H), 2,10-2,22 (m, 2H), 2,01-2,12 (m, 2H), 1,84-2,00 (m, 2H), 1,69-1,81 (m, 1H), 1,66 (s, 1H), 1,43-1,56 (m, 2H), 1,34-1,44 (m, 1H), 1,25-1,33 (m, 3H), 1,24 (9 s, H), 1,07-1,18 (m, 6H), 0,63 (s, 3H); m/z (ESI, положительный ион) 520,4 $(\text{M}+\text{H})^+$.

Пример 14.

Соединение 8. (8R,9S,10R,11S,13S,14S,16R,17S)-17-(3,3-диметилбут-1-ин-1-ил)-17-гидрокси-11-(4-(изопропил(метил)амино)фенил)-13,16-диметил-1,2,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-тетрадекагидро-3H-циклопента[а]фенантрен-3-он или (8R,9S,10R,11S,13S,14S,16S,17S)-17-(3,3-диметилбут-1-ин-1-ил)-17-гидрокси-11-(4-(изопропил(метил)амино)фенил)-13,16-диметил-1,2,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-тетрадекагидро-3H-циклопента[а]фенантрен-3-он.



Стадия А. (8R,9S,10R,11S,13S,14S,16R)-11-(4-(изопропил(метил)амино)фенил)-13,16-диметил-1,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16-додекагидроспиро[циклопента[а]фенантрен-3,2'-[1,3]дитиолан]-17(2H)-он
или
(8R,9S,10R,11S,13S,14S,16S)-11-(4-(изопропил(метил)амино)фенил)-13,16-диметил-1,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16-додекагидроспиро[циклопента[а]фенантрен-3,2'-[1,3]дитиолан]-17(2H)-он.



К раствору (8S,13S,14S)-13-метил-1,4,6,7,8,12,13,14,15,16-декагидроспиро[циклопента[а]фенантрен-3,2'-[1,3]диоксолан]-17(2H)-она (8,00 г, 25,4 ммоль, промежуточное соединение из примера 10 на стадии G) и 3 мл DMPU в THF (50 мл) при -45°C добавляли [бис(триметилсилил)амино]литий (50,9 мл, 50,9 ммоль). Спустя 30 мин перемешивания добавляли йодметан (7,92 мл, 127 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при -20°C в течение 1 ч и гасили насыщ. NH₄Cl, экстрагировали EtOAc, промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью системы combi-flash (10-20% EtOAc/смесь гексанов) с получением титульного соединения (6,70 г, 20,4 ммоль, выход 80%).

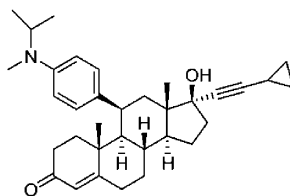
Стадия В. (8R,9S,10R,11S,13S,14S,16R,17S)-17-(3,3-диметилбут-1-ин-1-ил)-17-гидрокси-11-(4-(изопропил(метил)амино)фенил)-13,16-диметил-1,2,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-тетрадекагидро-3H-циклопента[а]фенантрен-3-он или (8R,9S,10R,11S,13S,14S,16S,17S)-17-(3,3-диметилбут-1-ин-1-ил)-17-гидрокси-11-(4-(изопропил(метил)амино)фенил)-13,16-диметил-1,2,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-тетрадекагидро-3H-циклопента[а]фенантрен-3-он.

Титульное соединение получали из (8R,9S,10R,11S,13S,14S,16R)-11-(4-(изопропил(метил)амино)фенил)-13,16-диметил-1,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16-додекагидроспиро[циклопента[а]фенантрен-3,2'-[1,3]дитиолан]-17(2H)-она или (8R,9S,10R,11S,13S,14S,16S)-11-(4-(изопропил(метил)амино)фенил)-13,16-диметил-1,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16-додекагидроспиро[циклопента[а]фенантрен-3,2'-[1,3]дитиолан]-17(2H)-она (стадия А) с помощью процедур, подобных таковым, описанным в примере 2, стадии Н и I.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,24 (d, J=8,77 Гц, 2H), 6,71 (d, J=8,92 Гц, 2H), 5,85 (s, 1H), 4,02-4,13 (m, 1H), 3,27-3,37 (m, 1H), 2,77-2,92 (m, 1H), 2,67-2,73 (m, 3H), 2,47-2,58 (m, 1H), 2,36 (m, 1H), 1,85-2,31 (m, 8H), 1,57-1,75 (m, 1H), 1,44-1,57 (m, 2H), 1,19-1,30 (m, 11H), 1,16 (dd, J=5,12, 6,58 Гц, 6H), 1,11 (m, 4H), 0,73 (s, 3H); m/z (ESI, положительный ион) 516,5 [M+H]⁺.

Пример 15.

Соединение 21. (8S,9R,10R,11S,13S,14S,17S)-17-(циклопропилэтинил)-17-гидрокси-11-(4-(изопропил(метил)амино)фенил)-10,13-диметил-1,2,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-тетрадекагидро-3H-циклопента[а]фенантрен-3-он.

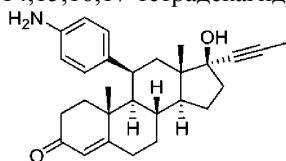


Пример 15 получали из (8'S,9'S,10'R,13'R,14'S)-10',13'-диметил-1',4',7',8',9',10',13',14',15',16'-декагидро-2'H-диспиро[[1,3]диоксолан-2,3'-циклопента[а]фенантрен-17',2''-[1,3]диоксолан]-11'-ил 1,1,2,2,3,3,4,4,4-нонафторбутан-1-сульфоната (пример 1, стадия В) с помощью процедур, подобных таковым, описанным в примере 1, стадии С-М, с заменой формальдегида ацетоном на стадии Н и с заменой 3-метоксипроп-1-ина этинилциклопропаном на стадии М.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ ppm 7,20-7,40 (m, 2H), 6,64 (d, J=8,77 Гц, 2H), 5,68 (d, J=1,32 Гц, 1H), 4,05 (m, 1H), 3,50 (s, 1H), 3,40 (m, 1H), 2,71 (s, 3H), 2,50 (m, 1H), 2,20-2,40 (m, 5H), 2,10-2,20 (m, 2H), 1,95 (m, 3H), 1,73 (m, 2H), 1,43 (m, 3H), 1,30 (m, 2H), 1,16 (dd, J=6,58, 1,17 Гц, 6H), 1,02 (s, 3H), 0,87 (s, 3H), 0,74-0,84 (m, 2H), 0,60-0,73 (m, 2H); m/z (ESI, положительный ион) 486,4 [M+H]⁺.

Пример 16.

Соединение 26. (8S,9R,10R,11S,13S,14S,17S)-11-(4-аминофенил)-17-гидрокси-10,13-диметил-17-(проп-1-ин-1-ил)-1,2,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-тетрадекагидро-3H-циклопента[а]фенантрен-3-он.

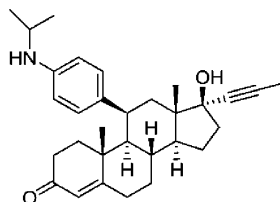


Пример 16 получали из (8'S,9'S,10'R,13'R,14'S)-10',13'-диметил-1',4',7',8',9',10',13',14',15',16'-декагидро-2'H-диспиро[[1,3]диоксолан-2,3'-циклопента[а]фенантрен-17',2''-[1,3]диоксолан]-11'-ил 1,1,2,2,3,3,4,4,4-нонафторбутан-1-сульфоната (пример 1, стадия В) с помощью процедур, подобных таковым, описанным в примере 1, стадии С-Г, с заменой (4-((трет-бутоксикарбонил)(метил)амино)фенил)бороновой кислоты (4-((трет-бутоксикарбонил)аминофенил)бороновой кислотой на стадии С, а затем с помощью процедур, подобных таковым, описанным в примере 1, стадии 1-М, с заменой 3-метоксипроп-1-ина проп-1-ином на стадии М.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ ppm 7,26-7,05 (br s, 2H), 6,54-6,62 (m, 2H), 5,69 (d, J=1,32 Гц, 1H), 3,59 (br s, 2H), 3,41 (t, J=5,55 Гц, 1H), 2,46-2,59 (m, 1H), 2,11-2,33 (m, 7H), 1,86-1,99 (m, 3H), 1,89 (s, 3H), 1,64-1,81 (m, 3H), 1,36-1,56 (m, 3H), 1,10-1,23 (m, 1H), 1,03 (s, 3H), 0,87 (s, 3H); m/z (ESI, положительный ион) 418,3 [M+H]⁺.

Пример 17.

Соединение 30. (8S,9R,10R,11S,13S,14S,17S)-17-гидрокси-11-(4-(изопропиламино)фенил)-10,13-диметил-17-(проп-1-ин-1-ил)-1,2,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-тетрадекагидро-3H-циклопента[а]фенантрен-3-он.

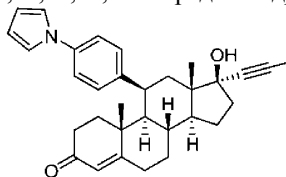


Пример 17 получали из 8S,9R,10R,11S,13S,14S,17S)-11-(4-аминофенил)-17-гидрокси-10,13-диметил-17-(проп-1-ин-1-ил)-1,2,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-тетрадекагидро-3H-циклопента[а]фенантрен-3-она (пример 16) с помощью процедуры, подобной таковой, описанной в примере 1, стадия Н, с заменой формальдегида ацетоном.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ ppm 7,25-7,05 (br s, 2H), 6,46 (d, J=8,77 Гц, 2H), 5,68 (d, J=1,17 Гц, 1H), 3,61 (quin, J=6,29 Гц, 1H), 3,33-3,43 (m, 2H), 2,47-2,56 (m, 1H), 2,10-2,34 (m, 7H), 1,86-1,99 (m, 3H), 1,89 (s, 3H), 1,70-1,84 (m, 3H), 1,36-1,51 (m, 3H), 1,22 (d, J=4,0 Гц, 1H), 1,21 (d, J=4,0 Гц, 1H), 1,09-1,18 (m, 1H), 1,03 (s, 3H), 0,88 (s, 3H); m/z (ESI, положительный ион) 460,4 [M+H]⁺.

Пример 18.

Соединение 31. (8S,9R,10R,11S,13S,14S,17S)-11-(4-(1H-пиррол-1-ил)фенил)-17-гидрокси-10,13-диметил-17-(проп-1-ин-1-ил)-1,2,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-тетрадекагидро-3H-циклопента[а]фенантрен-3-он.



Пример 18 получали из 8S,9R,10R,11S,13S,14S,17S)-11-(4-аминофенил)-17-гидрокси-10,13-диметил-17-(проп-1-ин-1-ил)-1,2,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-тетрадекагидро-3H-циклопента[а]фенантрен-3-она (пример 16) с помощью процедуры, подобной таковой, описанной в примере 1, стадия Н, с заменой формальдегида 2,5-диметокситетрагидрофураном.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ ppm 7,40-7,65 (br s, 2H), 7,23-7,27 (m, 2H), 7,10 (t, J=2,19 Гц, 2H), 6,35 (t, J=2,19 Гц, 2H), 5,71 (d, J=1,02 Гц, 1H), 3,55 (brt, J=5,85 Гц, 1H), 2,54 (td, J=14,47, 4,53 Гц, 1H), 2,15-2,39 (m, 7H), 1,94-2,01 (m, 3H), 1,91 (s, 3H), 1,70-1,85 (m, 3H), 1,41-1,58 (m, 3H), 1,12-1,23 (m, 1H), 1,07 (s, 3H), 0,86 (s, 1H); m/z (ESI, положительный ион) 468,4 [M+H]⁺.

II. Биологическая оценка.

Пример А. Люциферазный анализ в отношении GR in vivo.

Клеточная линия: экспрессирующая ген люциферазы CHO/GR/MMTV.

Культуральная среда: DMEM (с феноловым красным)+10% FBS.

Среда для анализа: DMEM (без фенолового красного)+10% CSS.

Клетки из 1×10 см чашки разделяли на 2×15 см чашки в среде для анализа (CSS). Через 4 дня клет-

ки в среде для анализа собирали и считали.

Анализ антагонистов: $1,5 \times 10^4$ клеток на лунку высевали в 384-луночный планшет ТС с лунками с белыми стенками в 20 мкл среды для анализа, содержащей 12,5 нМ дексаметазона (конечная концентрация=10 нМ).

Планшеты накрывали пленкой во избежание испарения и помещали в ТС-инкубатор. Разведения среда/лекарственное средство готовили в среде для анализа в 96-луночных стерильных планшетах.

100 мкл среды для анализа распределяли по аликвотам в 96-луночные планшеты с помощью 8-канальной пипетки (20-200 мкл). С помощью 8-канальной пипетки (0,5-10 мкл) в планшеты добавляли 0,5 мкл соединений в 1000× концентрации. Планшеты встряхивали в течение 15 с с целью перемешивания. С 384-луночных планшетов с клетками для анализа убирали пленку. В соответствующие лунки добавляли 5 мкл разведений среда/лекарственное средство. Планшеты накрывали пленкой во избежание испарения и помещали в ТС-инкубатор на ночь. Спустя 16-18 ч пребывания в инкубаторе планшеты убирали и оставляли их при комнатной температуре на 10 мин для уравнивания. Дозатор реагентов был настроен на распределение аликвот на 25 мкл реагента люциферазы OneGlo (при комнатной температуре) в каждую лунку 384-луночного планшета с применением стандартной кассеты. После добавления в планшеты OneGlo планшеты в течение непродолжительного времени встряхивали, затем инкубировали в темноте при комнатной температуре в течение приблизительно 3 мин. Планшеты считывали с применением люминометра Tecan или Promega.

Способность раскрытых в настоящем документе соединений ингибировать активность GR определяли количественно, и определяли соответствующее значение IC_{50} . В табл. 3 представлены клеточные значения IC_{50} различных замещенных стероидных соединений, раскрытых в настоящем документе.

Таблица 3

№	IC_{50} для GR (нМ)	№	IC_{50} для GR (нМ)
1	A	17	B
2	A	18	A
3	A	19	B
4	A	20	A
5	A	21	A
6	A	22	A
7	A	23	B
8	A	24	A
9	A	25	A
10	A	26	B
11	A	27	A
12	B	28	B
13	A	29	A
14	B	30	B
15	A	31	A
16	B	32	B

Примечание. Данные по IC_{50} клеточного анализа обозначены в следующих диапазонах:

A≤100 нМ, B>100 нМ.

Пример В. Анализ агонистического действия в отношении AR in vitro.

Анализ агонистического действия в отношении AR выполняли с использованием экспрессирующей репортерный ген клеточной линии LNAR, которая характеризуется сверхэкспрессией генов AR и 4XARE-Luc. Эта клеточная линия является чувствительной даже к незначительной частичной агонисти-

ческой активности отношении AR в среде, лишенной гормонов (CSS). Анализы выполняли в RPMI (без фенолового красного)+10% CSS с применением 6000 клеток LNAR/лунку в 384-луночных планшетах и соединения инкубировали с клетками в 37°C инкубаторе в течение 18-24 ч. Добавляли реагент OneGlo (25 мкл/лунку) и планшеты считывали с помощью люминометра в течение 3 мин.

В случае мифепристона показано сильное частичное агонистическое действие в отношении AR при концентрациях менее 10 нМ и известно, что он существенно способствует росту CRPC как *in vivo*, так и *in vitro*. Мифепристон включен в качестве стандарта в анализ для измерения частичной агонистической активности AR. Результаты анализа агонистического действия в отношении AR оценивали количественно путем определения соотношения максимального ответа для отдельных соединений и максимального ответа для мифепристона (условно принято за 1). Значения из табл. 4 представлены как относительный максимальный ответ на мифепристон. Эта общая тенденция агонистического действия в отношении AR была показана для класса описанных в настоящем документе соединений.

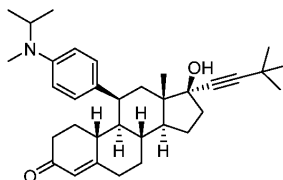
Таблица 4

№	Относительный максимальный ответ на мифепристон
1	A
2	A
4	A
6	A
7	A
8	A
10	A
11	A
14	A
17	A
18	A
19	A
20	A
21	A
22	A
25	A
32	A

Примечание. Относительный максимальный ответ на мифепристон на основе данных анализа ответа в форме агонистического действия в отношении AR обозначен в следующих диапазонах: $A \leq 0,4$, $B > 0,4$.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение, представляющее собой



или его фармацевтически приемлемая соль.

2. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемую соль, и по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

3. Применение соединения по п.1 или его фармацевтически приемлемой соли для лечения рака у субъекта, нуждающегося в этом, причем указанный рак экспрессирует глюкокортикоидный рецептор (GR).

4. Применение соединения по п.1 или его фармацевтически приемлемой соли для уменьшения частоты случаев рецидива рака у субъекта в стадии ремиссии рака, причем указанный рак экспрессирует глюкокортикоидный рецептор (GR).

5. Применение соединения по п.1 или его фармацевтически приемлемой соли для лечения рези-

стентного к химиотерапии рака у субъекта, нуждающегося в этом, причем указанный рак экспрессирует глюкокортикоидный рецептор (GR).

6. Применение по любому из пп.3-5, причем рак представляет собой рак молочной железы.

7. Применение по любому из пп.3-5, причем рак представляет собой рак яичника.

8. Применение по любому из пп.3-5, причем рак представляет собой рак предстательной железы.

9. Применение по любому из пп.6-8, причем у нуждающегося субъекта повышена экспрессия глюкокортикоидных рецепторов в опухоли.

10. Применение по любому из пп.3-5, причем рак представляет собой трижды негативный рак молочной железы, серозный рак яичника высокой степени злокачественности, кастрационно-резистентный рак предстательной железы или дважды резистентный рак предстательной железы.

11. Применение по любому из пп.3-5, причем рак представляет собой кастрационно-резистентный рак предстательной железы.

12. Применение по любому из пп.3-11 в комбинации со вторым терапевтическим средством, причем второе терапевтическое средство представляет собой ингибитор андрогенового рецептора.

13. Применение по п.12, причем ингибитор андрогенового рецептора представляет собой энзалутамид.

14. Применение по любому из пп.3-11 в комбинации со вторым терапевтическим средством, причем второе терапевтическое средство представляет собой цисплатин, карбоплатин, паклитаксел, гемцитабин, доксорубицин, камптотецин, топотекан или любые их комбинации.

15. Применение по любому из пп.3-11 в комбинации со вторым терапевтическим средством, причем второе терапевтическое средство представляет собой наб-паклитаксел.

16. Применение по любому из пп.3-11 в комбинации со вторым терапевтическим средством, причем второе терапевтическое средство представляет собой средство на основе антитела к PD-L1 или средство на основе антитела к PD1.

