

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202392393** (13) **A1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.11.23

(22) Дата подачи заявки
2022.03.22

(51) Int. Cl. **C07J 71/00** (2006.01)
A61P 13/12 (2006.01)
A61P 17/00 (2006.01)
A61P 19/02 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
A61P 37/06 (2006.01)
A61K 31/573 (2006.01)

(54) НОВЫЕ АГОНИСТЫ ГЛЮКОКОРТИКОИДНОГО РЕЦЕПТОРА

(31) **63/164,603**

(32) **2021.03.23**

(33) **US**

(86) **PCT/US2022/021285**

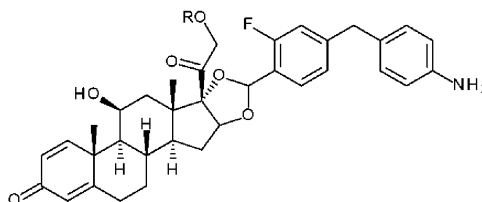
(87) **WO 2022/204100 2022.09.29**

(71) Заявитель:
ЭЛИ ЛИЛЛИ ЭНД КОМПАНИ (US)

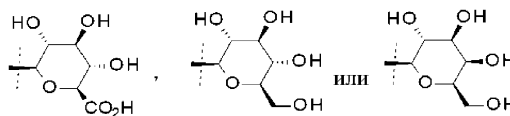
(72) Изобретатель:
**Джеймисон Джеймс Эндрю, Леунг
Донмиенн Доем Мун, Вурст Жаклин
Мэри (US)**

(74) Представитель:
**Гизатуллина Е.М., Гизатуллин
Ш.Ф., Угрюмов В.М., Строкова О.В.,
Держмакян Р.В., Костюшенкова М.Ю.
(RU)**

(57) В настоящем изобретении предложено соединение формулы I:



где R представляет собой водород, $-P(=O)(OH)_2$,



или его фармацевтически приемлемая соль, пригодные для лечения аутоиммунных и воспалительных заболеваний, таких как атопический дерматит, ревматоидный артрит, системная красная волчанка, волчаночный нефрит и воспалительное заболевание кишечника.

202392393

A1

A1

202392393

НОВЫЕ АГОНИСТЫ ГЛЮКОКОРТИКОИДНОГО РЕЦЕПТОРА

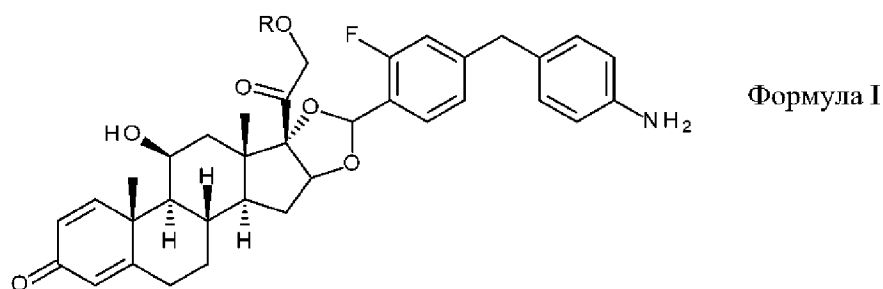
В настоящем описании предложены соединения, которые являются агонистами глюкокортикоидного рецептора и используются для лечения аутоиммунных и воспалительных заболеваний, таких как атопический дерматит, воспалительное заболевание кишечника, системная красная волчанка, волчаночный нефрит и ревматоидный артрит, а также описаны способы получения этих соединений, фармацевтические композиции, содержащие эти соединения, и способы применения таких соединений и композиций.

Атопический дерматит представляет собой хроническое воспалительное заболевание кожи, характеризующееся чередованием периодов обострения и ремиссии зуда, которое чаще встречается у детей, но также поражает многих взрослых. Современные подходы к лечению атопического дерматита включают в себя световую терапию, местное применение кремов с кортикостероидами или ингибиторами кальциневина или подкожное введение биологического препарата, известного как дупилумаб. Несмотря на прогресс, достигнутый в лечении атопического дерматита, серьезная потребность в новых соединениях для лечения атопического дерматита и других воспалительных и аутоиммунных заболеваний сохраняется

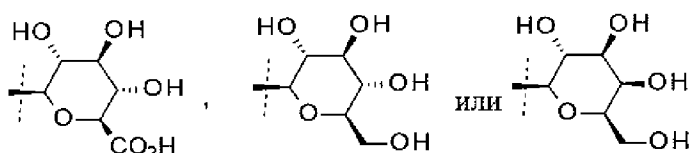
В WO2017/210471 описаны некоторые агонисты глюкокортикоидного рецептора и их иммуноконъюгаты, пригодные для лечения аутоиммунных или воспалительных заболеваний. В WO2018/089373 описаны новые стероиды, их конъюгаты с белками и способы лечения заболеваний, расстройств и состояний, включающие введение таких стероидов и конъюгатов.

В настоящем изобретении предложены некоторые новые соединения, которые являются агонистами глюкокортикоидного рецептора. В настоящем изобретении дополнительно предложены некоторые новые соединения, которые являются пролекарствами агонистов глюкокортикоидного рецептора. Кроме того, в настоящем изобретении предложены некоторые новые соединения, которые являются агонистами глюкокортикоидного рецептора, пригодными для лечения аутоиммунных и воспалительных заболеваний, таких как атопический дерматит, воспалительное заболевание кишечника, ревматоидный артрит, системная красная волчанка и волчаночный нефрит.

Соответственно, в одном варианте осуществления в изобретении предложено соединение формулы I:

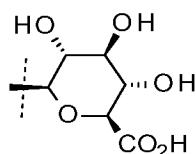


где R представляет собой водород, $-P(=O)(OH)_2$,

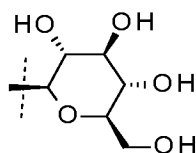


или его фармацевтически приемлемая соль.

- 5 В варианте осуществления R представляет собой водород.
В варианте осуществления R представляет собой $-P(=O)(OH)_2$.
В варианте осуществления R представляет собой:

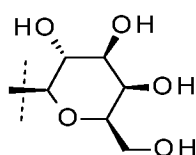


В варианте осуществления R представляет собой:

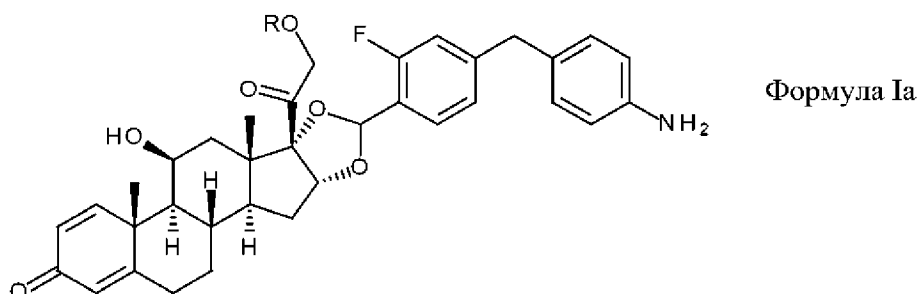


10

В варианте осуществления R представляет собой:

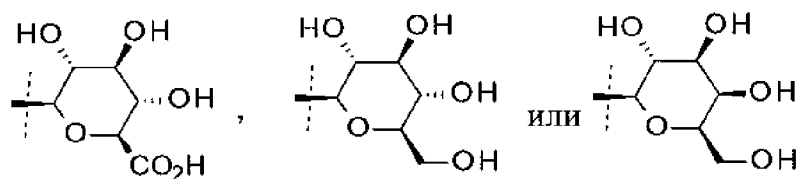


В конкретном варианте осуществления в изобретении предложено соединение формулы Ia:



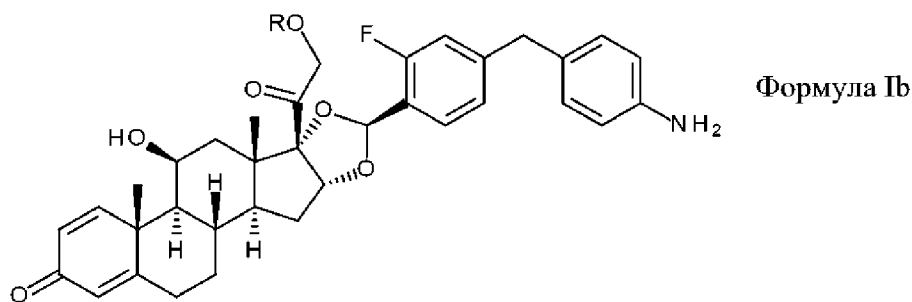
15

где R представляет собой водород, $-P(=O)(OH)_2$,



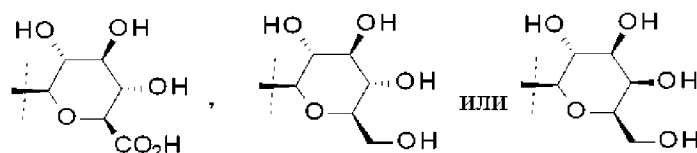
или его фармацевтически приемлемая соль.

В варианте осуществления в изобретении предложено соединение формулы Ib:



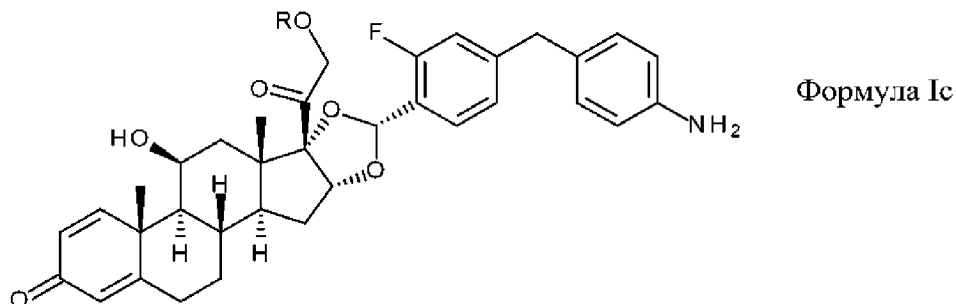
5

где R представляет собой водород, $-P(=O)(OH)_2$,



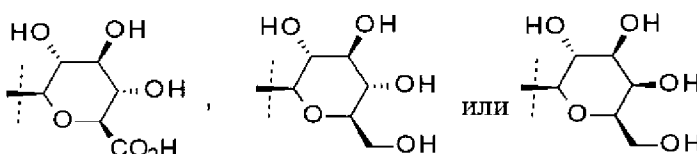
или его фармацевтически приемлемая соль.

В варианте осуществления в изобретении предложено соединение формулы Ic:



10

где R представляет собой водород, $-P(=O)(OH)_2$,



или его фармацевтически приемлемая соль.

В варианте осуществления в настоящем изобретении также предложен способ

15

лечения воспалительного заболевания у пациента, нуждающегося в таком лечении,

включающий введение пациенту эффективного количества соединения формулы I или его

фармацевтически приемлемой соли. В варианте осуществления в настоящем изобретении также предложен способ лечения атопического дерматита у пациента, нуждающегося в таком лечении, включающий введение пациенту эффективного количества соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли. В варианте осуществления в настоящем изобретении дополнительно предложен способ лечения воспалительного заболевания кишечника у пациента, нуждающегося в таком лечении, включающий введение пациенту эффективного количества соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли. В варианте осуществления в настоящем изобретении дополнительно предложен способ лечения ревматоидного артрита у пациента, нуждающегося в таком лечении, включающий введение пациенту эффективного количества соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли. В варианте осуществления в настоящем изобретении также предложен способ лечения системной красной волчанки у пациента, нуждающегося в таком лечении, включающий введение пациенту эффективного количества соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли. В варианте осуществления в настоящем изобретении также предложен способ лечения волчаночного нефрита у пациента, нуждающегося в таком лечении, включающий введение пациенту эффективного количества соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли.

В варианте осуществления в настоящем изобретении дополнительно предложено соединение формулы I или его фармацевтически приемлемая соль для применения в терапии. В варианте осуществления в настоящем изобретении предложено соединение формулы I или его фармацевтически приемлемая соль для применения в лечении воспалительного заболевания. В варианте осуществления в настоящем изобретении предложено соединение формулы I или его фармацевтически приемлемая соль для применения в лечении атопического дерматита. В варианте осуществления в настоящем изобретении предложено соединение формулы I или его фармацевтически приемлемая соль для применения в лечении ревматоидного артрита. В варианте осуществления в настоящем изобретении предложено соединение формулы I или его фармацевтически приемлемая соль для применения в лечении воспалительного заболевания кишечника. В варианте осуществления в настоящем изобретении предложено соединение формулы I или его фармацевтически приемлемая соль для применения в лечении волчаночного нефрита. В варианте осуществления в настоящем изобретении предложено соединение формулы I или его фармацевтически приемлемая соль для применения в лечении системной красной волчанки.

В варианте осуществления в настоящем изобретении также предложено применение соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли для получения лекарственного средства для лечения воспалительного заболевания. В варианте осуществления в настоящем изобретении предложено применение соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли для получения лекарственного средства для лечения атопического дерматита. В варианте осуществления в настоящем изобретении предложено применение соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли для получения лекарственного средства для лечения ревматоидного артрита. В варианте осуществления в настоящем изобретении дополнительно предложено применение соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли для получения лекарственного средства для лечения воспалительного заболевания кишечника. В варианте осуществления в настоящем изобретении дополнительно предложено применение соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли для получения лекарственного средства для лечения волчаночного нефрита. В варианте осуществления в настоящем изобретении также предложено применение соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли для получения лекарственного средства для лечения системной красной волчанки.

В варианте осуществления в настоящем изобретении дополнительно предложена фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль и один или более фармацевтически приемлемых носителей, разбавителей или эксципиентов. В варианте осуществления в настоящем изобретении дополнительно предложен способ получения фармацевтической композиции, включающий смешивание соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли с одним или более фармацевтически приемлемыми носителями, разбавителями или эксципиентами. В варианте осуществления настоящее изобретение также охватывает новые промежуточные соединения и способы синтеза соединений формулы I.

Используемые в настоящем документе термины «лечащий», «лечение» или «лечить» включают сдерживание, замедление, остановку или обращение вспять прогрессирования или тяжести существующего симптома или расстройства.

Используемый в настоящем документе термин «пациент» относится к млекопитающему, в частности человеку.

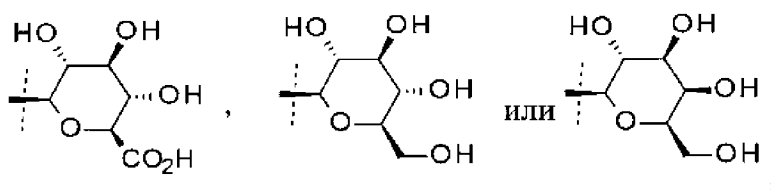
Используемый в настоящем документе термин «эффективное количество» относится к количеству или дозе соединения согласно настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли, которые при однократном или многократном

введении пациенту обеспечивают требуемый эффект у пациента, подлежащего диагностике или лечению.

Эффективное количество может быть установлено специалистом в данной области посредством применения известных методик и наблюдения результатов, полученных при аналогичных обстоятельствах. При определении эффективного количества для пациентов лечащий врач-диагност учитывает множество факторов, включая, без ограничений: вид пациента; размер, возраст и общее состояние здоровья; конкретное заболевание или расстройство; степень или поражения или тяжесть заболевания или расстройства; ответ отдельного пациента; конкретное введенное соединение; режим введения; характеристики биодоступности вводимого препарата; выбранный режим дозирования; применение сопутствующего лекарственного средства; и другие соответствующие обстоятельства.

Следует понимать, что при упоминании в настоящем документе формула I включает формулы Ia, Ib и Ic, и все ссылки на формулу I в настоящем документе следует интерпретировать как включающие формулы Ia, Ib и Ic.

Соединения согласно настоящему изобретению готовят в виде фармацевтических композиций, которые вводят любым способом, обеспечивающим биодоступность соединения, включая местное нанесение. Кроме того, соединения согласно настоящему изобретению могут быть приготовлены в виде конъюгатов антитело-лекарственное средство (ADC), при этом некоторые соединения формулы I определяются специалистом в данной области в качестве полезной части ADC. Такие ADC вводят путем инъекции, в частности подкожной инъекции. Кроме того, соединения согласно настоящему изобретению, которые имеют блокированную гидроксильную группу в положении C21, где R представляет собой $-P(=O)(OH)_2$,



проявляют себя как пролекарства и метаболизируются *in vitro* или *in vivo* с образованием активного агониста глюкокортикоидного рецептора, где R представляет собой водород. Такие фармацевтические композиции, ADC и способы их получения хорошо известны в данной области (см., например, Remington: The Science and Practice of Pharmacy, L.V. Allen, Editor, 22nd Edition, Pharmaceutical Press, 2012; WO 2017/062271 и WO 2017/210471).

В объем настоящего изобретения включена фармацевтически приемлемая соль формулы I. Фармацевтически приемлемая соль соединения согласно настоящему изобретению, такая как фармацевтически приемлемая соль соединения формулы I, может

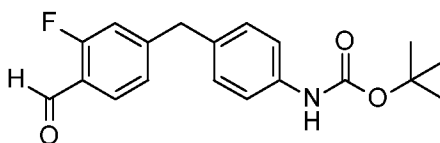
быть получена, например, в результате реакции между подходящим свободным основанием соединения согласно настоящему изобретению и подходящей фармацевтически приемлемой кислотой в подходящем растворителе, таком как диэтиловый эфир, при стандартных условиях, известных в данной области техники. См., например, Berge, S.M., *et al.*, «Pharmaceutical Salts,» *Journal of Pharmaceutical Sciences*, **66**: 1-19, (1977).

Некоторые сокращения имеют следующие определения: «ДМСО» означает диметилсульфоксид; «ДХМ» означает метиленхлорид или дихлорметан; «г» означает грамм или граммы; «комн. темп.» означает комнатную температуру; «г» означает грамм; «ч» означает час или часы; «мг» означает миллиграммы; «мин» означает минуту или минуты; «мл» означает миллилитр или миллилитры; «моль» означает моль или моли; «ммоль» означает миллимоль или миллимоли; «нм» означает нанометр или нанометры; «ЭР/МС» означает масс-спектрометрию с ионизацией электрораспылением и «m/z» означает отношение масса/заряд в масс-спектроскопии.

Соединения согласно настоящему изобретению или их соли можно легко получать посредством различных процедур, известных рядовым специалистам в данной области. Некоторые из таких процедур представлены ниже в рамках описания способов получения и примеров. Рядовому специалисту в данной области понятно, что конкретные этапы синтеза для каждого из описанных способов можно комбинировать различным образом или осуществлять в сочетании с этапами из других схем с получением соединений согласно настоящему изобретению или их солей. Продукты на каждом этапе могут быть извлечены с помощью обычных способов, хорошо известных в данной области, включая экстракцию, выпаривание, осаждение, хроматографию, фильтрование, растирание и кристаллизацию. Все заместители, если не указано иное, имеют значение, указанное ранее. Реагенты и исходные материалы общедоступны рядовым специалистам в данной области. Следующие способы получения, примеры и анализы дополнительно иллюстрируют изобретение, но их не следует рассматривать как ограничивающие объем изобретения каким-либо образом.

Способ получения 1

Трет-бутил-N-[4-[(3-фтор-4-формилфенил)метил]фенил]карбамат

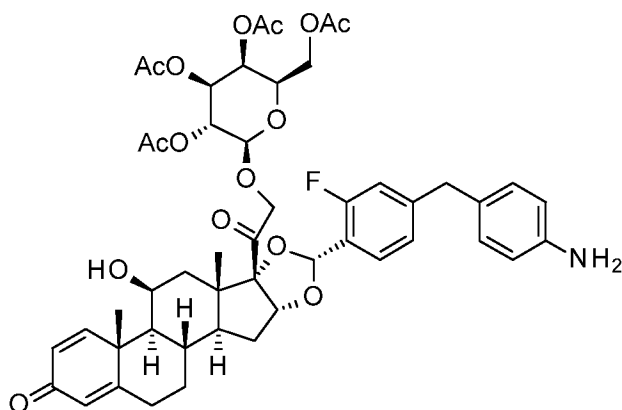


Трет-бутил(4-(бромметил)фенил)карбамат (3,4 г, 11,6 ммоль), 2-фтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензальдегид (1,9 г, 7,7 ммоль) и карбонат калия (39

г, 285 ммоль) растворяли в толуоле (50 мл, 470 ммоль) и воде (10 мл, 560 ммоль). Раствор трижды дегазировали в вакууме и разгружали от давления азотом. Добавляли комплекс 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен палладия (II) с дихлорметаном (0,977 г, 1,2 ммоль) и нагревали реакционную смесь до появления конденсата в течение 18 часов. После
 5 охлаждения реакционной смеси до комн. темп. добавляли воду (100 мл) и этилацетат (150 мл). Слои разделяли, органический слой высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали нормально-фазовой хроматографией (на силикагеле), элюируя смесью гептан : этилацетат в соотношении 4 : 1, с получением указанного в заголовке соединения (1,36 г, выход 53%). ЭР/МС m/z 328,2
 10 (М-Н).

Способ получения 2

(2R,3S,4S,5R,6R)-2-(Ацетоксиметил)-6-(2-(((6aR,6bS,7S,8aS,8bS,10R,11aR,12aS,12bS)-10-(4-(4-аминобензил)-2-фторфенил)-7-гидрокси-6a,8a-диметил-4-оксо-
 1,2,4,6a,6b,7,8,8a,11a,12,12a,12b-додекагидро-8bH-нафто[2',1':4,5]индено[1,2-
 15 d][1,3]диоксол-8b-ил)-2-оксоэтокси)тетрагидро-2H-пиран-3,4,5-триилтриацетат



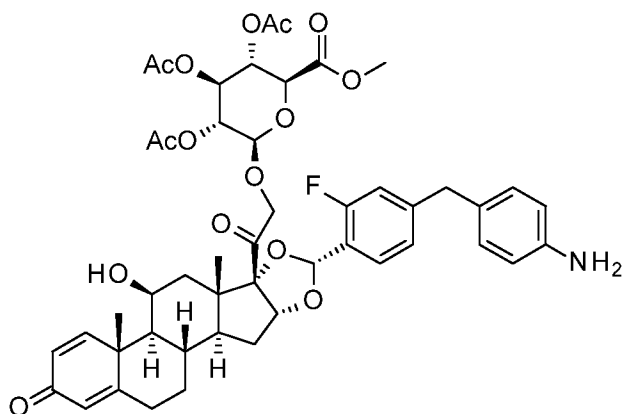
Молекулярные сита (3 Å, 0,5 г), (6aR,6bS,7S,8aS,8bS,10R,11aR,12aS,12bS)-10-(4-(4-аминобензил)-2-фторфенил)-7-гидрокси-8b-(2-гидроксиацетил)-6a,8a-диметил-
 1,2,6a,6b,7,8,8a,8b,11a,12,12a,12b-додекагидро-4H-нафто[2',1':4,5]индено[1,2-
 20 d][1,3]диоксол-4-он (изомер 1) (200 мг, 0,34 ммоль, см. пример 1) и 2,3,4,6-тетра-О-ацетил-альфа-D-галактопиранозила бромид (175 мг, 0,43 ммоль) растворяли в дихлорметане (7 мл, 109 ммоль) и перемешивали при комн. темп. в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали до 0 °С и добавляли одной порцией оксид серебра (I) (160 мг, 0,68 ммоль), затем по каплям добавляли триметилсилилтрифторметансульфонат (65
 25 мкл, 0,35 ммоль) в течение 3 мин при интенсивном перемешивании реакционной смеси в течение 30 мин. Неочищенную реакционную смесь разбавляли 20 мл дихлорметана и добавляли 2 мл воды. Раствор фильтровали через диатомовую землю и промывали дихлорметаном, этилацетатом и метанолом. Неочищенный раствор концентрировали при

пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали обращенно-фазной хроматографией, элюируя смесью 10 мМ водного раствора бикарбоната аммония + 5%-й раствор метанол : ацетонитрил в соотношении 1 : 9, с получением указанного в заголовке соединения (85 мг, выход 27%). ЭР/МС m/z 918,4 (М).

5

Способ получения 3

(2R,3R,4S,5S,6S)-2-(2-((6aR,6bS,7S,8aS,8bS,10R,11aR,12aS,12bS)-10-(4-(4-Аминобензил)-2-фторфенил)-7-гидрокси-6a,8a-диметил-4-оксо-1,2,4,6a,6b,7,8,8a,11a,12,12a,12b-додекагидро-8bH-нафто[2',1':4,5]индено[1,2-d][1,3]диоксол-8b-ил)-2-оксоэтокси)-6-(метоксикарбонил)тетрагидро-2H-пиран-3,4,5-триилтриацетат



10

Молекулярные сита (3Å, 0,5 г), (6aR,6bS,7S,8aS,8bS,10R,11aR,12aS,12bS)-10-(4-(4-аминобензил)-2-фторфенил)-7-гидрокси-8b-(2-гидроксиацетил)-6a,8a-диметил-1,2,6a,6b,7,8,8a,8b,11a,12,12a,12b-додекагидро-4H-нафто[2',1':4,5]индено[1,2-d][1,3]диоксол-4-он (изомер 1) (200 мг, 0,34 ммоль, см. пример 1) и 2,3,4,6-

15

тетраацетобром-альфа-D-глюкуроновой кислоты метиловый эфир (182 мг, 0,43 ммоль) растворяли в дихлорметане (7 мл, 109 ммоль) и перемешивали при комн. темп. в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали до 0 °С и добавляли одной порцией оксид серебра (I) (160 мг, 0,68 ммоль), затем добавляли одной порцией

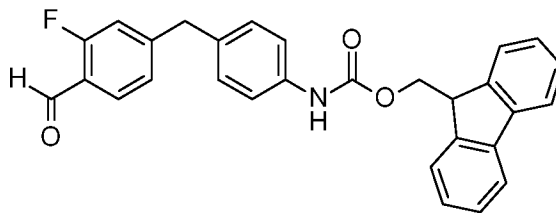
20

триметилсилилтрифторметансульфонат (65 мкл, 0,35 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0 °С в течение 40 мин, затем нагревали до комн. темп. в течение 10 мин. Неочищенную реакционную смесь разбавляли 15 мл дихлорметана и добавляли 2 мл воды. Раствор фильтровали через диатомовую землю и промывали дихлорметаном, этилацетатом и метанолом. Неочищенный раствор концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали обращенно-фазной хроматографией, элюируя смесью 10 мМ водного раствора бикарбоната аммония + 5%-й раствор метанол : ацетонитрил в соотношении 1 : 9, с получением указанного в заголовке соединения (44 мг, выход 14%). ЭР/МС m/z 904,4 (М+Н).

25

Способ получения 4

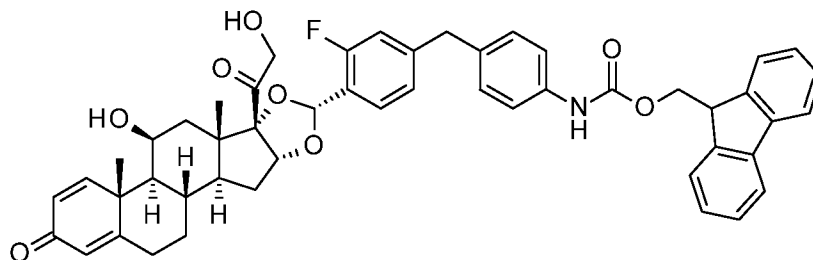
9Н-Флуорен-9-илметил-N-[4-[(3-фтор-4-формилфенил)метил]фенил]карбамат



К раствору *трет*-бутил-N-[4-[(3-фтор-4-формилфенил)метил]фенил]карбамата (3,7 мг, 13 ммоль, см. способ получения 1) в ацетонитриле (40 мл) и воде (10 мл) при 0 °С добавляли бикарбонат натрия (1,9 г, 23 ммоль) и 9-флуоренилметилхлорформиат (3,3 г, 12 ммоль) одной порцией. После добавления реакционную смесь нагревали до 15 °С и перемешивали в течение 12 ч. Неочищенный раствор концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток ресуспендировали в воде (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (50 мл x 3). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (40 мл), высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали нормально-фазовой хроматографией (на силикагеле), элюируя смесью петролейный эфир : этилацетат в соотношении 9 : 1, с получением указанного в заголовке соединения (1,6 г, выход 24%). ЭР/МС m/z 452,4 (M+H).

Способ получения 5

(9Н-Флуорен-9-ил)метил(4-(3-фтор-4-((6aR,6bS,7S,8aS,8bS,10R,11aR,12aS,12bS)-7-гидрокси-8b-(2-гидроксиацетил)-6a,8a-диметил-4-оксо-2,4,6a,6b,7,8,8a,8b,11a,12,12a,12b-додекагидро-1H-нафто[2',1':4,5]индено[1,2-d][1,3]диоксол-10-ил)бензил)фенил)карбамат



К раствору 9Н-флуорен-9-илметил-N-[4-[(3-фтор-4-формилфенил)метил]фенил]карбамата (1,5 г, 2,9 ммоль, см. способ получения 4) и (8S,9S,10R,11S,13S,14S,16R,17S)-11,16,17-тригидрокси-17-(2-гидроксиацетил)-10,13-диметил-7,8,9,11,12,14,15,16-октагидро-6H-циклопента[а]фенантрен-3-она (1,3 г, 3,5 ммоль) в ацетонитриле (15 мл, 290 ммоль) при 0 °С по каплям добавляли перхлорную кислоту (70%-й водный раствор, 1,3 мл, 17 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0 °С в течение 30 мин и нагревали до комн. темп. в течение 6 ч. Реакционную смесь выливали в 30 мл насыщенного водного бикарбоната натрия. Неочищенный раствор

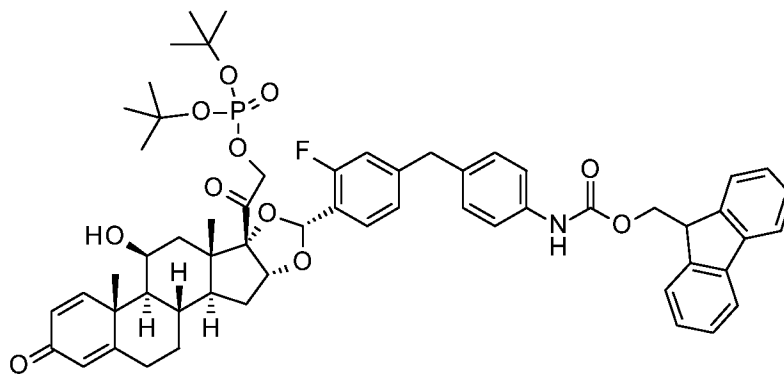
концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток растворяли в этилацетате (50 мл) и воде (30 мл) и экстрагировали этилацетатом (50 мл x 2).

Объединенные органические слои промывали солевым раствором (50 мл), высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении.

- 5 Остаток очищали нормально-фазовой хроматографией (на силикагеле), элюируя смесью дихлорметан : этанол в соотношении 9 : 1, с получением указанного в заголовке соединения (1,5 г, выход 61%). ЭР/МС m/z 810,3 (M+H).

Способ получения 6

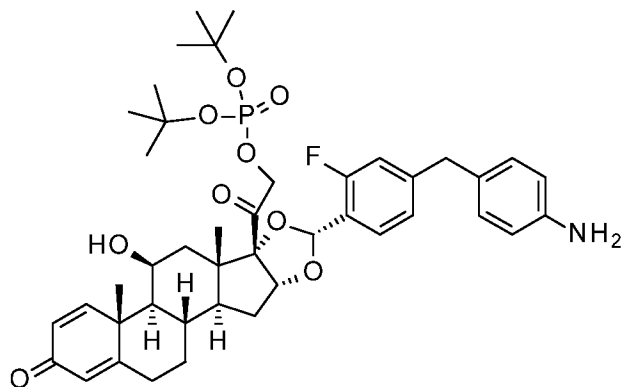
- 10 (9H-Флуорен-9-ил)метил(4-(4-(((6aR,6bS,7S,8aS,8bS,10R,11aR,12aS,12bS)-8b-(2-((ди-трет-бутоксифосфорил)окси)ацетил)-7-гидрокси-6a,8a-диметил-4-оксо-2,4,6a,6b,7,8,8a,8b,11a,12,12a,12b-додекагидро-1H-нафто[2',1':4,5]индено[1,2-d][1,3]диоксол-10-ил)-3-фторбензил)фенил)карбамат



- 15 1H-Тетразол (520 мг, 7,3 ммоль) и N-ди-трет-бутоксифосфанил-N-этил-этанамина (1,9 г, 7,1 ммоль) добавляли одной порцией к раствору (9H-флуорен-9-ил)метил(4-(3-фтор-4-(((6aR,6bS,7S,8aS,8bS,10R,11aR,12aS,12bS)-7-гидрокси-8b-(2-гидроксиацетил)-6a,8a-диметил-4-оксо-2,4,6a,6b,7,8,8a,8b,11a,12,12a,12b-додекагидро-1H-нафто[2',1':4,5]индено[1,2-d][1,3]диоксол-10-ил)бензил)фенил)карбамата (650 мг, 0,75 ммоль, см. способ получения 5) в диметилформамиде (7 мл, 90 ммоль) при комн. темп. в атмосфере азота. Через 3 ч реакционную смесь охлаждали до 0 °C и добавляли перекись водорода (1,9 г, 7,5 ммоль) и реакционную смесь нагревали до комнатной температуры в течение 4 ч. Реакцию гасили добавлением тиосульфата натрия (10 мл), выливали в воду (15 мл) и экстрагировали этилацетатом (25 мл) три раза. Объединенные органические слои промывали солевым раствором (50 мл), высушивали над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали нормально-фазовой хроматографией (на силикагеле), элюируя смесью петролейный эфир : этилацетат в соотношении 1 : 1, с получением указанного в заголовке соединения (250 мг, выход 33%). ЭР/МС m/z 1002,3 (M+H).

Способ получения 7

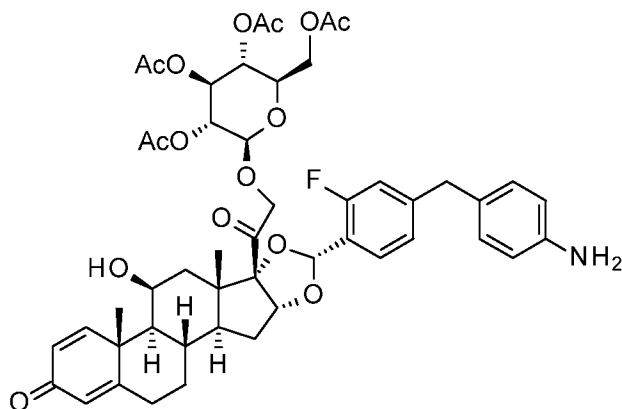
2-((6aR,6bS,7S,8aS,8bS,10R,11aR,12aS,12bS)-10-(4-(4-Аминобензил)-2-фторфенил)-7-гидрокси-6а,8а-диметил-4-оксо-1,2,4,6а,6b,7,8,8а,11а,12,12а,12b-додекагидро-8bH-нафто[2',1':4,5]индено[1,2-d][1,3]диоксол-8b-ил)-2-оксоэтил-ди-трет-бутилфосфат



(9H-Флуорен-9-ил)метил(4-(4-((6aR,6bS,7S,8aS,8bS,10R,11aR,12aS,12bS)-8b-(2-((ди-трет-бутоксифосфорил)окси)ацетил)-7-гидрокси-6а,8а-диметил-4-оксо-2,4,6а,6b,7,8,8а,8b,11а,12,12а,12b-додекагидро-1H-нафто[2',1':4,5]индено[1,2-d][1,3]диоксол-10-ил)-3-фторбензил)фенил)карбамат (250 мг, 0,25 ммоль, см. способ получения б) растворяли в ацетонитриле (4 мл, 76 ммоль) и добавляли пиперидин (200 мкл, 2,0 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 20 мин. Неочищенный раствор концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток растворяли в 10 мл петролейного эфира и перемешивали в течение 2 ч. Полученное твердое вещество собирали фильтрацией и высушивали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (165 мг, выход 77%). ЭР/МС m/z 780,3 (M+H).

Способ получения 8

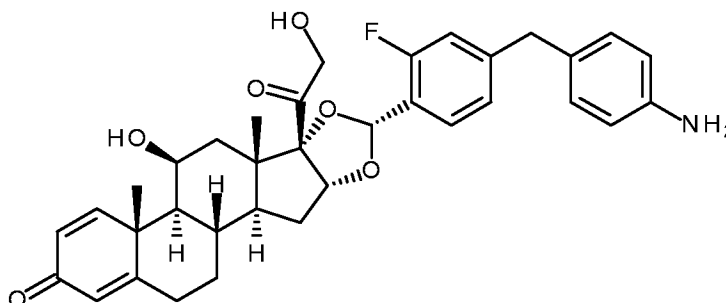
(2R,3R,4S,5R,6R)-2-(Ацетоксиметил)-6-(2-((6aR,6bS,7S,8aS,8bS,10R,11aR,12aS,12bS)-10-(4-(4-аминобензил)-2-фторфенил)-7-гидрокси-6а,8а-диметил-4-оксо-1,2,4,6а,6b,7,8,8а,11а,12,12а,12b-додекагидро-8bH-нафто[2',1':4,5]индено[1,2-d][1,3]диоксол-8b-ил)-2-оксоэтокси)тетрагидро-2H-пиран-3,4,5-триилтриацетат



Молекулярные сита (3Å, 0,5 г), (6aR,6bS,7S,8aS,8bS,10R,11aR,12aS,12bS)-10-(4-(4-аминобензил)-2-фторфенил)-7-гидрокси-8b-(2-гидроксиацетил)-6a,8a-диметил-1,2,6a,6b,7,8,8a,8b,11a,12,12a,12b-додекагидро-4H-нафто[2',1':4,5]индено[1,2-d][1,3]диоксол-4-он (изомер 1) (300 мг, 0,51 ммоль, см. пример 1) и 2,3,4,6-тетра-О-ацетил-альфа-D-глюкопиранозила бромид (320 мг, 0,77 ммоль) растворяли в дихлорметане (7 мл) и перемешивали при комн. темп. в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали до 0 °С. Добавляли оксид серебра (I) (240 мг, 1,0 ммоль) и триметилсилилтрифторметансульфонат (100 мкл, 0,54 ммоль). Через 30 мин реакцию гасили насыщенным водным раствором бикарбоната натрия, фильтровали через целит и промывали ДХМ (10 мл) и MeOH (10 мл). Объединенные органические слои концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали обращенно-фазной хроматографией, элюируя смесью 10 mM водного раствора бикарбоната аммония + 5%-й раствор метанол : ацетонитрил в соотношении 1 : 2, с получением указанного в заголовке соединения (120 мг, выход 26%). МС m/z 918,4 (М).

Пример 1

(6aR,6bS,7S,8aS,8bS,10R,11aR,12aS,12bS)-10-(4-(4-Аминобензил)-2-фторфенил)-7-гидрокси-8b-(2-гидроксиацетил)-6a,8a-диметил-1,2,6a,6b,7,8,8a,8b,11a,12,12a,12b-додекагидро-4H-нафто[2',1':4,5]индено[1,2-d][1,3]диоксол-4-он (изомер 1)



20

Перхлорную кислоту (70%-й водный раствор, 3 мл) добавляли к (8S,9S,10R,11S,13S,14S,16R,17S)-11,16,17-тригидрокси-17-(2-гидроксиацетил)-10,13-диметил-7,8,9,11,12,14,15,16-октагидро-6H-циклопента[а]фенантрен-3-ону (2,5 г, 6,6 ммоль) и *tert*-бутил N-[4-[(3-фтор-4-формилфенил)метил]фенил]карбамат (2,2 г, 6,7 ммоль, см. способ получения 1) в ацетонитриле (50 мл) при комн. темп. и перемешивали. Через 18 часов реакцию гасили насыщенным водным бикарбонатом натрия и экстрагировали смесью метиленхлорид : изопропанол в соотношении 9 : 1. Органические слои объединяли, высушивали над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали обращенно-фазной хроматографией, элюируя смесью 10 mM водного раствора бикарбоната аммония + 5 %-й

30

раствор метанола : ацетонитрил в соотношении 1 : 1, с получением указанного в заголовке соединения, изомер 1, пик 1 (2,25 г, выход 58%). ЭР/МС m/z 588,4 (M+H). ¹H ЯМР (500,11 МГц, d₆-ДМСО)δ 0,86 (с, 3H); 1,06–1,01 (м, 2H), 1,39 (с, 3H), 1,80–1,73 (м, 5H), 2,16–2,13 (м, 2H), 2,38–2,28 (м, 1H), 2,59–2,53 (м, 1H), 3,74 (с, 2H), 4,20–4,15 (м, 1H), 4,30–4,29 (м, 1H), 4,50–4,45 (м, 1H), 4,94–4,79 (м, 4H), 5,12 (т, J = 6,0 Гц, 1H), 5,59 (с, 1H), 5,93 (с, 1H), 6,16 (дд, J = 1,8, 10,1 Гц, 1H), 6,49–6,46 (м, 2H), 6,86 (д, J = 8,3 Гц, 2H), 7,06–7,00 (м, 2H), 7,32–7,30 (м, 1H), 7,46 (т, J = 7,7 Гц, 1H)

Пример 1 (дополнительное получение)

10 (6aR,6bS,7S,8aS,8bS,10R,11aR,12aS,12bS)-10-(4-(4-Аминобензил)-2-фторфенил)-7-гидрокси-8b-(2-гидроксиацетил)-6a,8a-диметил-1,2,6a,6b,7,8,8a,8b,11a,12,12a,12b-додекагидро-4H-нафто[2',1':4,5]индено[1,2-d][1,3]диоксол-4-он

Перхлорную кислоту (70%-й водный раствор масс./масс., 12 мл, 140 ммоль, 3,5 экв.) добавляли по каплям к холодной (0–3 °C) суспензии смеси (8S,9S,10R,11S,13S,14S,16R,17S)-11,16,17-тригидрокси-17-(2-гидроксиацетил)-10,13-диметил-7,8,9,11,12,14,15,16-октагидро-6H-циклопента[а]фенантрен-3-она (15,00 г, 39,85 ммоль) и *трет*-бутил-N-[4-[(3-фтор-4-формилфенил)метил]фенил]карбамата (13,12 г, 39,85 ммоль, см. способ получения 1) в ацетонитриле (750 мл, 589 г, 50 объемов, 360 экв., 14,34 моль). Через 10 мин охлаждающую баню удаляли и смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 18 ч. Твердый NaHCO₃ (16,8 г, 200 ммоль) добавляли по частям и доводили pH до нейтрального. После перемешивания в течение 1 ч смесь фильтровали и промывали 50 мл ацетонитрила. Затем прозрачный раствор обрабатывали одной порцией раствора (R)-аницифос (10,84 г, 39,85 ммоль) в метаноле (325 мл) с приблизительно 5 мг соли. Смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 16 ч и полученную суспензию фильтровали, промывали ацетонитрилом (3 × 50 мл) и высушивали в условиях вакуума при 45 °C с получением 17,8 г (6aR,6bS,7S,8aS,8bS,10R,11aR,12aS,12bS)-10-(4-(4-аминобензил)-2-фторфенил)-7-гидрокси-8b-(2-гидроксиацетил)-6a,8a-диметил-1,2,6a,6b,7,8,8a,8b,11a,12,12a,12b-додекагидро-4H-нафто[2',1':4,5]индено[1,2-d][1,3]диоксол-4-он-(R)-анцифосовой соли в виде белого твердого вещества (выход 52%). ВЭЖХ-МС твердого вещества показала (с корректировкой по пику аницифоса на 0,68) при 215/242 нм: 1,69 мин; 95,5/96% площади а/а (требуемый изомер); 1,75 мин; 1,3/1,4% площади а/а (нежелательный изомер).

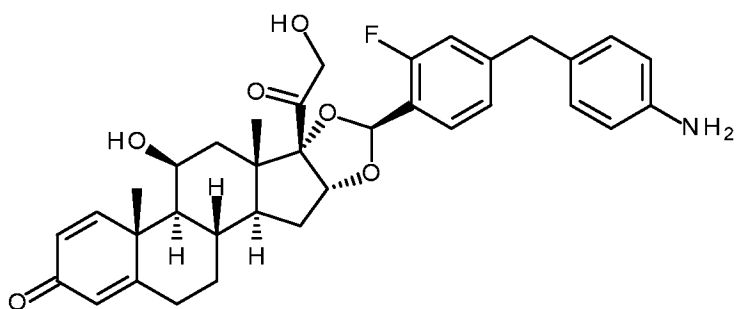
Смесь (6aR,6bS,7S,8aS,8bS,10R,11aR,12aS,12bS)-10-(4-(4-аминобензил)-2-фторфенил)-7-гидрокси-8b-(2-гидроксиацетил)-6a,8a-диметил-

1,2,6a,6b,7,8,8a,8b,11a,12,12a,12b-додекагидро-4H-нафто[2',1':4,5]индено[1,2-d][1,3]диоксол-4-он-(R)-анцифосовой соли (20 г, 23 ммоль) с 200 мл ДХМ и 200 мл

насыщенного водного раствора NaHCO_3 энергично перемешивали до полного растворения всех твердых веществ (как правило, в течение ночи). Слои разделяли и водный слой экстрагировали 2×50 мл ДХМ. Объединенную органическую фазу промывали 2×50 мл насыщенного раствора NaCl , высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении при 45°C с получением 12,5 г указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (выход 91%). чистота по ВЭЖХ: 96,6% при 215 нм; 96,9% при 242 нм. ЭР/МС m/z 588,2 ($M+1$). Q-ЯМР (9,5 мг продукта + 3,0 мг TCNB (молек. масса 260,89). Чистота 90% масс./масс. Остаточный ДХМ 1% масс./масс. ^1H ЯМР (500,11 МГц, CDCl_3) δ 0,95 (с, 3H); 1,20–1,03 (м, 2H), 1,44–1,37 (м, 4H), 1,84–1,56 (м, 3H), 1,97–1,90 (м, 1H), 2,25–2,00 (м, 3H), 2,38–2,29 (м, 1H), 2,62–2,50 (м, 1H), 3,08–2,90 (м, 1H), 3,68–3,47 (м, 1H), 3,82 (с, 2H), 4,32–4,23 (д, 1H), 4,49 (м, 1H), 4,65–4,58 (д, 1H), 5,08–5,03 (д, 1H), 5,63 (с, 1H), 6,00 (с, 1H), 6,27–6,23 (д, $J = 8,3$ Гц, 1H), 6,60 (д, $J = 8,3$ Гц, 2H), 6,99–6,82 (м, 3H), 7,23–7,16 (м, 1H), 7,35 (т, $J = 7,7$ Гц, 1H).

Пример 2

(6aR,6bS,7S,8aS,8bS,10S,11aR,12aS,12bS)-10-(4-(4-Аминобензил)-2-фторфенил)-7-гидрокси-8b-(2-гидроксиацетил)-6a,8a-диметил-1,2,6a,6b,7,8,8a,8b,11a,12,12a,12b-додекагидро-4H-нафто[2',1':4,5]индено[1,2-d][1,3]диоксол-4-он (изомер 2)



Остаток из примера 1 очищали обращенно-фазной хроматографией, элюируя смесью 10 mM водного раствора бикарбоната аммония + 5%-я смесь метанол : ацетонитрил в соотношении 1 : 1, с получением указанного в заголовке

соединения, изомер 2, пик 2 (225 мг, выход 9%). ЭР/МС m/z 588,4 ($M+H$). ^1H ЯМР (500,11 МГц, d_6 -ДМСО) δ 0,86 (с, 3H), 1,05 (дд, $J = 3,0, 11,1$ Гц, 1H), 1,25–1,20 (м, 2H), 1,38 (с, 4H), 1,85–1,78 (м, 5H), 2,09–2,00 (м, 2H), 2,32–2,29 (м, 1H), 2,56–2,53 (м, 1H), 3,73 (с, 2H), 4,02–3,97 (м, 1H), 4,22–4,17 (м, 1H), 4,30–4,29 (м, 1H), 4,78 (д, $J = 3,1$ Гц, 1H), 4,87 (с, 2H), 4,98

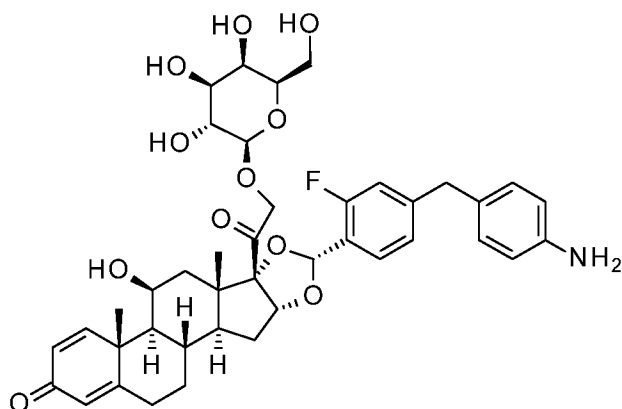
(т, J = 6,0 Гц, 1H), 5,28 (д, J = 6,8 Гц, 1H), 5,93 (с, 1H), 6,16 (дд, J = 1,7, 10,1 Гц, 1H), 6,23 (с, 1H), 6,47 (д, J = 8,2 Гц, 2H), 6,84 (д, J = 8,2 Hz, 2H), 6,99–6,95 (м, 2H), 7,16 (т, J = 7,7 Гц, 1H), 7,32–7,30 (м, 1H).

5

Пример 3

(6aR,6bS,7S,8aS,8bS,10R,11aR,12aS,12bS)-10-(4-(4-Аминобензил)-2-фторфенил)-7-гидрокси-6а,8а-диметил-8b-(2-(((2R,3R,4S,5R,6R)-3,4,5-тригидрокси-6-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)ацетил)-1,2,6а,6b,7,8,8а,8b,11а,12,12а,12b-додекагидро-4H-нафто[2',1':4,5]индено[1,2-d][1,3]диоксол-4-он

10



(2R,3S,4S,5R,6R)-2-(Ацетоксиметил)-6-(2-

((6aR,6bS,7S,8aS,8bS,10R,11aR,12aS,12bS)-10-(4-(4-аминобензил)-2-фторфенил)-7-гидрокси-6а,8а-диметил-4-оксо-1,2,4,6а,6b,7,8,8а,11а,12,12а,12b-додекагидро-8bH-

15

нафто[2',1':4,5]индено[1,2-d][1,3]диоксол-8b-ил)-2-оксоэтокси)тетрагидро-2H-пиран-3,4,5-триилтриацетат (45 мг, 0,05 ммоль, см. способ получения 2), метанол (2 мл) и карбонат калия (25 мг, 0,25 ммоль) помещали в колбу и перемешивали при комн. темп. в течение 1 ч. Неочищенный раствор концентрировали при пониженном давлении с получением

остатка. Остаток очищали обращенно-фазной хроматографией, элюируя смесью 10 mM водного раствора бикарбоната аммония + 5%-й раствор метанол : ацетонитрил в соотношении 3 : 7, с получением указанного в заголовке соединения (23 мг, выход 63%).

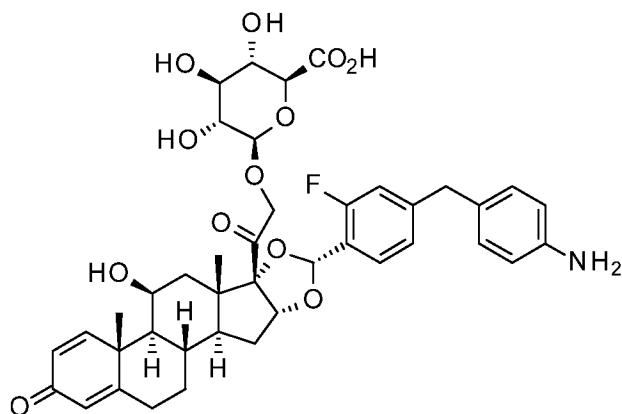
20

ЭР/МС m/z 750,4 (M+H). ¹H ЯМР (500,11 МГц, d₆-ДМСО) δ 0,88 (с, 3H); 1,06–1,03 (м, 2H), 1,40 (с, 3H), 1,77–1,69 (м, 3H), 1,81 (д, J = 1,8 Гц, 2H), 2,04–2,00 (м, 1H), 2,17–2,14 (м, 1H), 2,38–2,32 (м, 1H), 2,58–2,53 (м, 1H), 3,18 (д, J = 5,4 Гц, 1H), 3,31–3,26 (м, 1H), 3,39–3,34 (м, 1H), 3,55–3,47 (м, 2H), 3,63 (т, J = 4,1 Гц, 1H), 3,74 (с, 2H), 4,20 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 4,31–4,30 (м, 1H), 4,47–4,41 (м, 2H), 4,65 (т, J = 5,5 Гц, 1H), 4,78–4,72 (м, 3H), 4,89 (с, 2H), 4,94 (дд, J = 5,0, 9,9 Гц, 2H), 5,64 (с, 1H), 5,93 (с, 1H), 6,17 (дд, J = 1,8, 10,1 Гц, 1H), 6,49–6,46 (м, 2H), 6,86 (д, J = 8,3 Гц, 2H), 7,06–7,01 (м, 2H), 7,32 (д, J = 10,0 Гц, 1H), 7,47 (т, J = 7,7 Гц, 1H).

25

Пример 4

(2S,3S,4S,5R,6R)-6-(2-(((6aR,6bS,7S,8aS,8bS,10R,11aR,12aS,12bS)-10-(4-(4-Аминобензил)-2-фторфенил)-7-гидрокси-6а,8а-диметил-4-оксо-1,2,4,6а,6b,7,8,8а,11а,12,12а,12b-
 5 додекагидро-8bH-нафто[2',1':4,5]индено[1,2-d][1,3]диоксол-8b-ил)-2-оксоэтокси)-3,4,5-тригидрокситетрагидро-2H-пиран-2-карбоксильная кислота



(2R,3R,4S,5S,6S)-2-(2-(((6aR,6bS,7S,8aS,8bS,10R,11aR,12aS,12bS)-10-(4-(4-

Аминобензил)-2-фторфенил)-7-гидрокси-6а,8а-диметил-4-оксо-

1,2,4,6а,6b,7,8,8а,11а,12,12а,12b-додекагидро-8bH-нафто[2',1':4,5]индено[1,2-

d][1,3]диоксол-8b-ил)-2-оксоэтокси)-6-(метоксикарбонил)тетрагидро-2H-пиран-3,4,5-

триилтриацетат (44 мг, 0,05 ммоль, см. способ получения 3), метанол (2 мл) и карбонат калия (25 мг, 0,25 ммоль) объединяли и перемешивали при комн. темп. в течение 2,5 ч.

15 Неочищенный раствор концентрировали при пониженном давлении с получением остатка.

Остаток очищали обращенно-фазной хроматографией, элюируя смесью 10 mM водного раствора бикарбоната аммония + 5%-й раствор метанол : ацетонитрил в соотношении

1 : 1, с получением указанного в заголовке соединения (24 мг, выход 65%). ЭР/МС m/z

764,4 (M+H). 1H ЯМР (500,11 МГц, d₆-ДМСО) δ 0,84 (с, 3H), 1,07–0,98 (м, 2H), 1,41 (с,

20 3H), 1,76–1,66 (м, 4H), 2,16–2,11 (м, 2H), 2,45–2,44 (м, 1H), 2,60–2,55 (м, 1H), 3,05–3,04 (м,

1H), 3,20–3,18 (м, 2H), 3,74 (с, 2H), 4,40–4,30 (м, 2H), 4,58–4,52 (м, 1H), 4,82–4,78 (м, 1H),

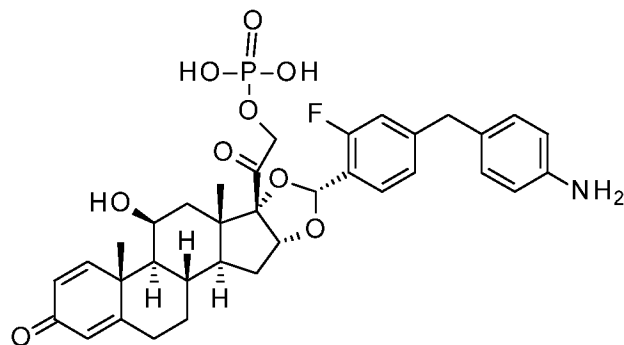
4,95–4,92 (м, 2H), 5,13–5,11 (м, 2H), 5,64 (с, 1H), 5,92 (с, 1H), 6,16 (дд, J = 1,3, 10,0 Гц, 1H),

6,48 (д, J = 8,1 Гц, 2H), 6,86 (д, J = 8,1 Гц, 2H), 7,11–7,09 (м, 2H), 7,36–7,32 (м, 1H), 7,51–

7,45 (м, 1H).

Пример 5

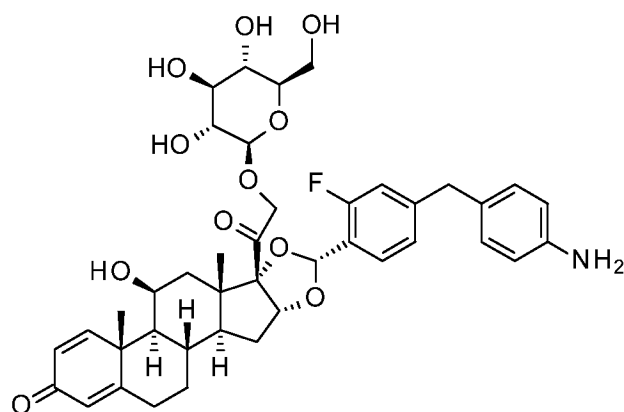
2-(((6aR,6bS,7S,8aS,8bS,10R,11aR,12aS,12bS)-10-(4-(4-Аминобензил)-2-фторфенил)-7-гидрокси-6а,8а-диметил-4-оксо-1,2,4,6а,6b,7,8,8а,11а,12,12а,12b-додекагидро-8bH-нафто[2',1':4,5]индено[1,2-d][1,3]диоксол-8b-ил)-2-оксоэтилдигидрофосфат



2-(((6aR,6bS,7S,8aS,8bS,10R,11aR,12aS,12bS)-10-(4-(4-Аминобензил)-2-фторфенил)-7-гидрокси-6a,8a-диметил-4-оксо-1,2,4,6a,6b,7,8,8a,11a,12,12a,12b-додекагидро-8bH-нафто[2',1':4,5]индено[1,2-d][1,3]диоксол-8b-ил)-2-оксоэтил-ди-трет-бутилфосфат (165 мг, 0,19 ммоль, см. способ получения 7) растворяли в дихлорметане (2 мл) и добавляли трифторуксусную кислоту (1 мл). Реакционную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 1 ч. Неочищенный раствор нейтрализовали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали обращенно-фазной хроматографией, элюируя смесью 10 mM водного раствора бикарбоната аммония : ацетонитрил в соотношении 7 : 3, с получением указанного в заголовке соединения (34 мг, выход 26%). ЭР/МС m/z 668,2 (M+H). ¹H ЯМР (500,11 МГц, d₆-ДМСО) δ 0,79–0,72 (м, 1H), 0,89 (с, 4H), 1,38 (с, 3H), 1,66–1,55 (м, 1H), 1,73–1,67 (м, 2H), 2,10–2,08 (м, 2H), 2,27–2,22 (м, 2H), 3,67 (с, 2H), 3,67 (брс, 4H), 4,19 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 4,78–4,69 (м, 2H), 4,94 (д, J = 4,9 Гц, 1H), 5,58 (с, 1H), 5,88 (с, 1H), 6,11–6,08 (м, 1H), 6,46 (д, J = 8,3 Гц, 2H), 6,87–6,80 (м, 4H), 7,38–7,28 (м, 5H).

Пример 6

(6aR,6bS,7S,8aS,8bS,10R,11aR,12aS,12bS)-10-(4-(4-Аминобензил)-2-фторфенил)-7-гидрокси-6a,8a-диметил-8b-(2-(((2R,3R,4S,5S,6R)-3,4,5-тригидрокси-6-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)ацетил)-1,2,6a,6b,7,8,8a,8b,11a,12,12a,12b-додекагидро-4H-нафто[2',1':4,5]индено[1,2-d][1,3]диоксол-4-он



(2R,3R,4S,5R,6R)-2-(Ацетоксиметил)-6-(2-

((6aR,6bS,7S,8aS,8bS,10R,11aR,12aS,12bS)-10-(4-(4-аминобензил)-2-фторфенил)-7-

гидрокси-6а,8а-диметил-4-оксо-1,2,4,6а,6b,7,8,8а,11а,12,12а,12b-додекагидро-8bH-

5 нафто[2',1':4,5]индено[1,2-d][1,3]диоксол-8b-ил)-2-оксоэтоксигетрагидро-2H-пиран-3,4,5-триилтриацетат (120 мг, 0,13 ммоль, см. способ получения 8), метанол (2 мл) и карбонат калия (65 мг, 0,66 ммоль) помещали в круглодонную колбу и перемешивали при комн. темп. в течение 1 ч. Неочищенный раствор пропускали через целит и очищали обращенно-фазной хроматографией, элюируя смесью 10 мМ водного раствора бикарбоната аммония + 5% раствор метанола : ацетонитрил в соотношении 3 : 7, с получением указанного в заголовке соединения (78 мг, выход 78%). МС m/z 750,4 (M+H). ¹H ЯМР (500,11 МГц, d₆-ДМСО) δ 7,48–7,45 (м, 1H), 7,34–7,30 (м, 1H), 7,07–7,01 (м, 2H), 6,86 (д, J = 8,3 Гц, 2H), 6,48 (д, J = 8,3 Гц, 2H), 6,25–6,16 (м, 1H), 5,95–5,93 (м, 1H), 5,66 (с, 1H), 5,11 (д, J = 4,9 Гц, 1H), 4,98–4,88 (м, 5H), 4,79–4,74 (м, 2H), 4,62–4,59 (м, 1H), 4,50–4,46 (м, 1H), 4,38–4,29 (м, 1H), 4,25–4,23 (м, 1H), 3,74 (с, 2H), 3,71–3,67 (м, 1H), 3,50–3,48 (м, 1H), 3,17–3,13 (м, 4H), 2,38–2,34 (м, 1H), 2,16–2,14 (м, 2H), 1,84–1,75 (м, 5H), 1,40 (с, 3H), 1,07–1,05 (м, 2H), 0,89–0,88 (м, 3H).

Анализ привлечения коактиватора hGR

Активность глюкокортикоидных соединений измеряли с помощью теста

20 LanthaScreen TR-FRET GR Coactivator Assay производства Life Technologies (A15899). Соединения акустически переносили в аналитический планшет в тройном 10-кратном серийном разведении с наибольшей концентрацией 200 нМ. Десять микролитров 2х раствора GR-LBD добавляли в планшет для соединения и инкубировали в течение 10 мин. Затем в планшет добавляли десять микролитров 2х раствора флуоресцеина-SRC1–4 и
25 антитело к GST, меченое Tb. Планшет инкубировали в темноте в течение двух часов, а затем считывали на планшетном ридере Envision с возбуждением при 340 нм и излучением при 520 нм (для флуоресцеина) и 490 нм (для тербия). Соотношение излучения 520/490 анализировали в Genedata. Для расчета процентной активности данные

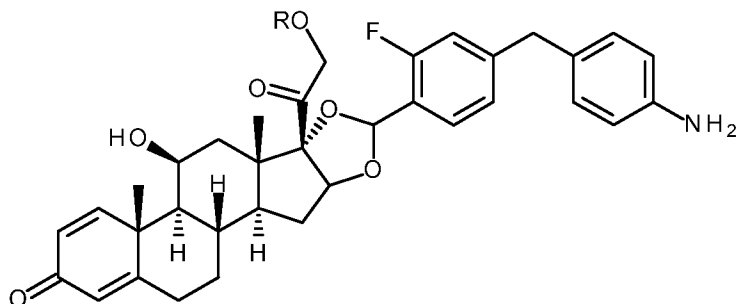
сравнивали с отрицательным контролем ДМСО и положительным контролем 4 мкМ дексаметазона.

Следуя процедуре, по существу описанной выше, соединение из примера 1 обеспечивало относительную IC_{50} , равную 2,07 нМ, а соединение из примера 2

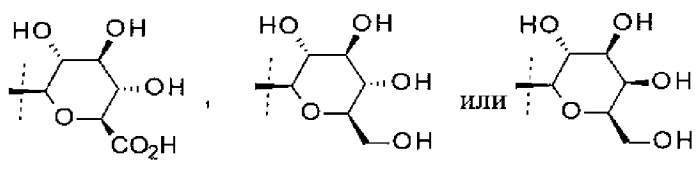
5 обеспечивало относительную IC_{50} , равную 13,1 нМ.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы:



5 где R представляет собой водород, $-P(=O)(OH)_2$,

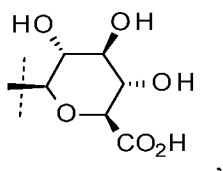


или его фармацевтически приемлемая соль.

2. Соединение по п. 1, где R представляет собой водород, или его фармацевтически приемлемая соль.

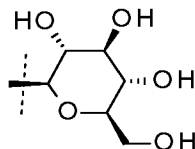
10 3. Соединение по п. 1, где R представляет собой $-P(=O)(OH)_2$, или его фармацевтически приемлемая соль.

4. Соединение по п. 1, где R представляет собой:



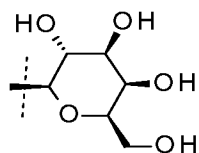
или его фармацевтически приемлемая соль.

15 5. Соединение по п. 1, где R представляет собой:



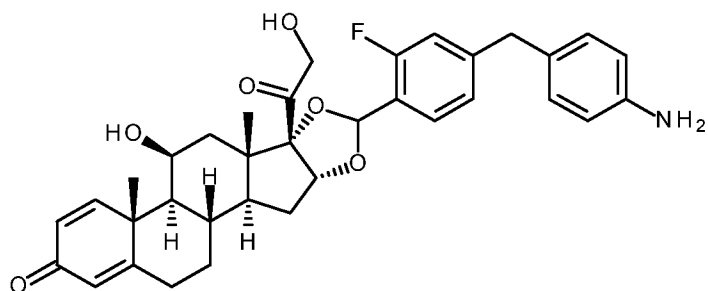
или его фармацевтически приемлемая соль.

6. Соединение по п. 1, где R представляет собой:



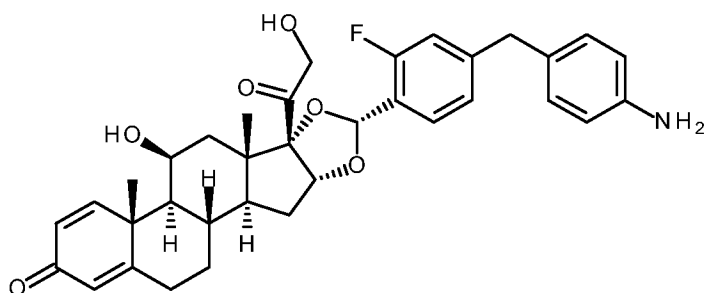
или его фармацевтически приемлемая соль.

7. Соединение по п. 1, представляющее собой:



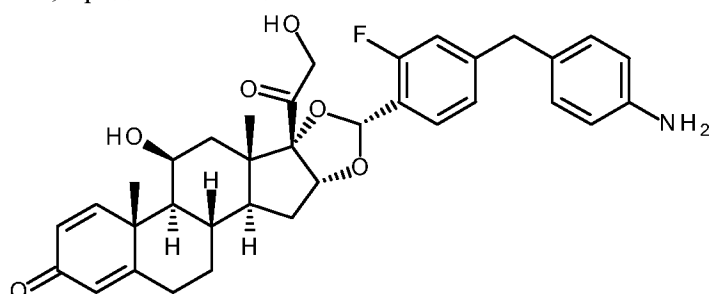
5 или его фармацевтически приемлемая соль.

8. Соединение по п. 7, представляющее собой:



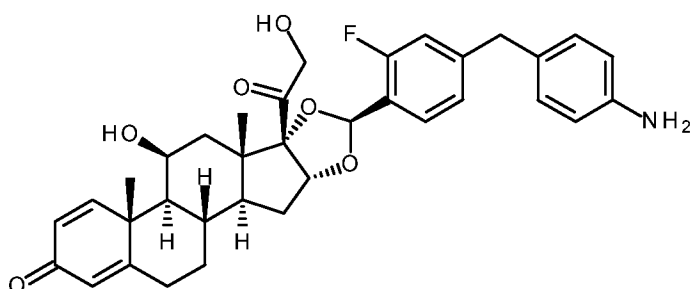
или его фармацевтически приемлемая соль.

9. Соединение по п. 8, представляющее собой:



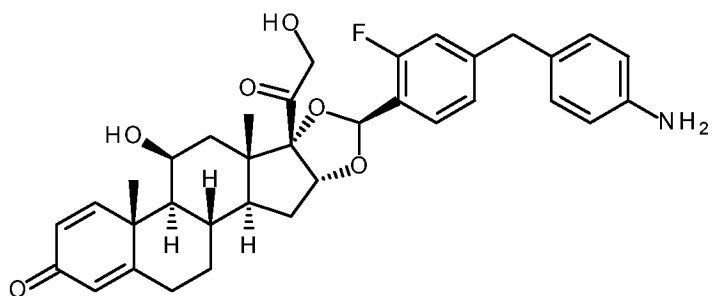
10

10. Соединение по п. 1 или п. 2, представляющее собой:

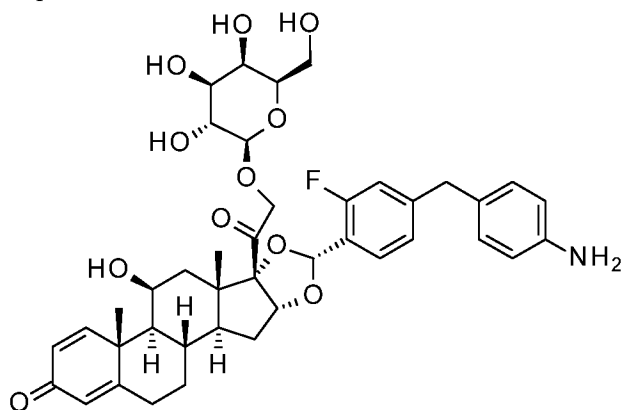


или его фармацевтически приемлемая соль.

11. Соединение по п. 10, представляющее собой:



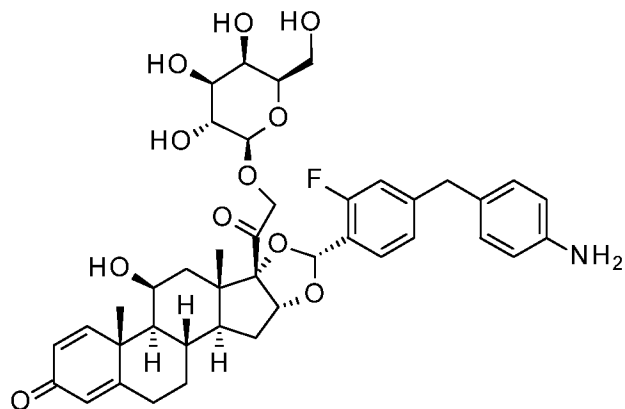
12. Соединение по п. 6, представляющее собой:



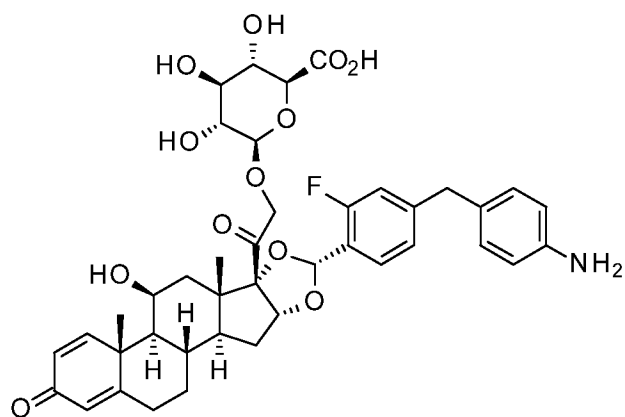
5

или его фармацевтически приемлемая соль.

13. Соединение по п. 12, представляющее собой:

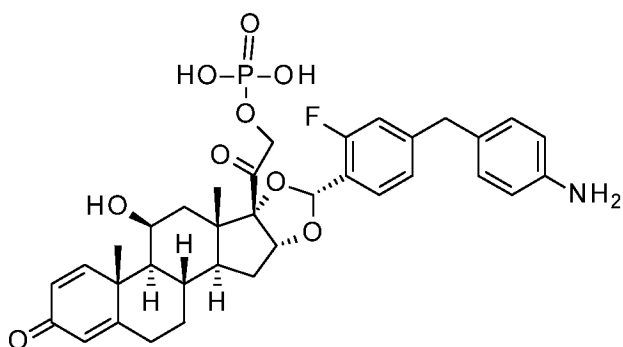


14. Соединение по п. 1, представляющее собой:



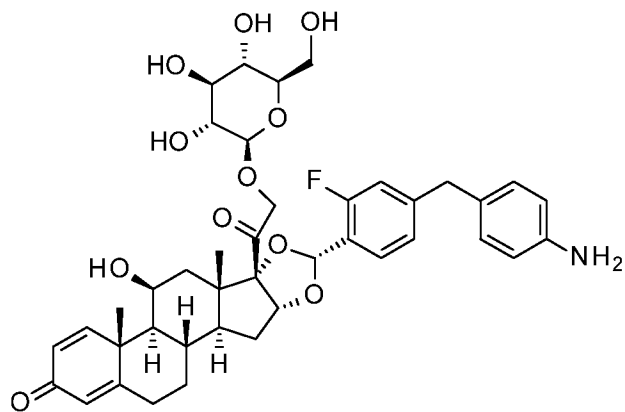
или его фармацевтически приемлемая соль.

15. Соединение по п. 3, представляющее собой:



или его фармацевтически приемлемая соль.

16. Соединение по п. 5, представляющее собой:



или его фармацевтически приемлемая соль.

17. Способ лечения атопического дерматита у пациента, включающий введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении, эффективного количества соединения по любому из пп. 1–16 или его фармацевтически приемлемой соли.

18. Способ лечения системной красной волчанки у пациента, включающий введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении, эффективного количества соединения по любому из пп. 1–16 или его фармацевтически приемлемой соли.

19. Способ лечения ревматоидного артрита у пациента, включающий введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении, эффективного количества соединения по любому из пп. 1–16 или его фармацевтически приемлемой соли.
- 5 20. Способ лечения волчаночного нефрита у пациента, включающий введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении, эффективного количества соединения по любому из пп. 1–16 или его фармацевтически приемлемой соли.
21. Способ лечения воспалительного заболевания кишечника у пациента, включающий введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении, эффективного количества соединения по любому из пп. 1–16 или его фармацевтически приемлемой соли.
- 10 22. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1–16 для применения в терапии.
23. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1–16 для применения в лечении атопического дерматита.
24. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1–16 для применения в лечении системной красной волчанки.
- 15 25. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1–16 для применения в лечении волчаночного нефрита.
26. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1–16 для применения в лечении ревматоидного артрита.
- 20 27. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1–16 для применения в лечении воспалительного заболевания кишечника.
28. Применение соединения или его фармацевтически приемлемой соли по любому из пп. 1–16 для получения лекарственного средства для лечения атопического дерматита.
- 25 29. Применение соединения или его фармацевтически приемлемой соли по любому из пп. 1–16 для получения лекарственного средства для лечения системной красной волчанки.
- 30 30. Применение соединения или его фармацевтически приемлемой соли по любому из пп. 1–16 для получения лекарственного средства для лечения волчаночного нефрита.
31. Применение соединения или его фармацевтически приемлемой соли по любому из пп. 1–16 для получения лекарственного средства для лечения ревматоидного артрита.

32. Применение соединения или его фармацевтически приемлемой соли по любому из пп. 1–16 для получения лекарственного средства для лечения воспалительного заболевания кишечника.
- 5 33. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение или его фармацевтически приемлемую соль по любому из пп. 1–16 с одним или более фармацевтически приемлемыми носителями, разбавителями или эксципиентами.
- 10 34. Способ получения фармацевтической композиции, включающий смешивание соединения или его фармацевтически приемлемой соли по любому из пп. 1–16 с одним или более фармацевтически приемлемыми носителями, разбавителями или эксципиентами.