РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ

(19) **RU** (11) **2007 120 254** (13) **A**

(51) МПК
A61K 31/4184 (2006.01)

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

(21), (22) Заявка: **2007120254/14, 15.12.2005**

(30) Конвенционный приоритет:
17.12.2004 US 60/637,144

(43) Дата публикации заявки: **27.01.2009 Бюл. № 3**

(85) Дата перевода заявки PCT на национальную фазу:
17.07.2007

(86) Заявка PCT:
US 2005/045375 (15.12.2005)

(87) Публикация PCT:
WO 2006/065968 (22.06.2006)

Адрес для переписки:
190068, Санкт-Петербург, ул. Садовая, 51, офис 303, ООО "ПАТЕНТИКА", пат.пов. М.И.Ниловой

(71) Заявитель(и):
ВАЙЕТ (US)

(72) Автор(ы):
ДЭЙ Марк (US),
ХАРРИС Хизер А (US)

(54) НОВЫЕ СПОСОБЫ ПРИМЕНЕНИЯ АГОНИСТОВ ЭСТРОГЕНА БЕТА

(57) Формула изобретения

1. Способ лечения болезни Паркинсона, включающий следующие этапы:

a) выявление пациента, страдающего этим заболеванием, и

b) введение этому пациенту терапевтически эффективного количества селективного лиганда ERβ, причем указанный селективный лиганд ERβ практически не обладает активностью антагониста ERβ.

2. Способ уменьшения выраженности симптома болезни Паркинсона, включающий следующие этапы:

a) выявление пациента с болезнью Паркинсона, имеющего указанный симптом;

b) введение этому пациенту терапевтически эффективного количества селективного лиганда ERβ, причем указанный селективный лиганд ERβ практически не обладает активностью антагониста ERβ.

3. Способ по п.2, отличающийся тем, что симптом болезни Паркинсона выбран из группы, состоящей из плохого равновесия, паркинсоновской походки, брадикинезии, ригидности, тремора, изменений речи, потери выражения лица, микрографии, затрудненного глотания, боли, деменции или спутанного сознания, нарушения сна, запоров, проблем с кожей, депрессии, страха, тревожности, затруднений с памятью, замедленного мышления, сексуальной дисфункции, проблем с мочевыделением, усталости, болей и слабости.

4. Способ уменьшения выраженности симптома когнитивного заболевания или расстройства, включающий следующие этапы:

a) выявление пациента с указанным когнитивным расстройством, имеющим указанный симптом, и

RU 2007120254 A

RU 2007120254 A

b) введение этому пациенту терапевтически эффективного количества селективного лиганда ERβ, причем указанный селективный лиганд ERβ практически не обладает активностью антагониста ERβ, а указанное заболевание или расстройство выбрано из рассеянного склероза, депрессии, шизофрении, инсульта, болезни Альцгеймера или тревожности.

5. Способ по п.4, отличающийся тем, что указанное заболевание или расстройство представляет собой шизофрению.

6. Способ по п.5, отличающийся тем, что указанный симптом шизофрении выбран из группы, состоящей из позитивных, негативных, когнитивных симптомов.

7. Способ по п.6, отличающийся тем, что указанный симптом шизофрении представляет собой позитивный симптом.

8. Способ по п.7, отличающийся тем, что указанный позитивный симптом представляет собой галлюцинации, мании или паранойю.

9. Способ по п.6, отличающийся тем, что указанный симптом шизофрении представляет собой негативный симптом.

10. Способ по п.9, отличающийся тем, что указанный негативный симптом представляет собой социальную самоизоляцию, уплощение эмоций, агедонию или снижение мотивации.

11. Способ по п.6, отличающийся тем, что указанный симптом шизофрении представляет собой когнитивный симптом.

12. Способ по п.11, отличающийся тем, что указанный когнитивный симтом представляет собой тяжелое нарушение внимания, называния объектов, кратковременной памяти, длительного запоминания или исполнительных функций.

13. Способ по п.11, отличающийся тем, что указанный когнитивный симтом включает длительное запоминание или исполнительные функции.

14. Способ по п.11, где указанный когнитивный симптом представляет собой замедление обработки информации, нервной активности, или длительную депрессию.

15. Способ по п.4, отличающийся тем, что указанное заболевание или расстройство представляет собой рассеянный склероз.

16. Способ по п.15, где указанный симптом рассеянного склероза выбран из группы, включающей: неврит зрительного нерва, неясное зрение, боль в глазах, потерю цветового зрения, слепоту, диплопию (двоение в глазах), нистагм, судорожные движения глаз, дисметрию глаз, постоянное недостаточное или избыточное движение глаз, межъядерную офтальмоплегию, нистагм, диплопия, фосфены при движении и воздействии звука, нистагм, диплопию, афферентный зрачковый дефект, двигательный парез, монопарез, парапарез, гемипарез, квадрипарез (паралич), параплегию, гемиплегию, тетраплегию, квадриплегию (паралич четырех конечностей), спастичность, атрофиию мышц, дизартрию, спазмы, судороги, гипотонию, клоноспазмы, миоклонус, миокимию, синдром усталых но, дисфункциональные рефлексы «свисающей» стопы (Бабински (Babinski's), Гоффмана (Hoffman's), Чеддока (Chaddock's)), парестезию, анастезию, навралгию, нейропатическую и нейрогенную боль, проприоцептивную дисфункцию Лермитта (L'hermitte's), невралгию тройничного нерва, атаксию, динамическое дрожание, дисметрию, вестибулярную атаксию, вертиго, речевую атаксию, дистонию, дисдиадохокинезию, частое мочеиспускание, спастичность мочевого пузыря, дряблый мочевой пузырь, детрузор-сфинктерную асинергию, эректильную дисфункцию, аноргазмию, ретроградную эякуляцию, фригидность, запоры, неотложные позывы на дефекацию, депрессию, когнитивную дисфункцию, деменцию, перепады настроения, эмоциональную лабильность, эйфорию, биполярный синдром, тревожность, афазию, дисфазию, усталость, симптом ухтоффа (Uhthoff's symptom), гастроэзофагеальный рефлюкс и/или нарушения сна.

17. Способ по п.4, отличающийся тем, что указанное заболевание или расстройство представляет собой депрессию.

18. Способ по п.17, отличающийся тем, что указанный симптом депрессии выбран из чувства угнетенности или угнетенного настроения, потери интереса к обычным видам активности или удовольствия от них, изменения аппетита, веса и режима сна, слабости, низкой самооценки, пониженной способности думать, концентрироваться или способности к принятию решений, чувства безнадежности или бесполезности, психомоторного

RU 2007120254 A
RU 2007120254 A

возбуждения или заторможенности, самопорицания, неадекватного чувства вины, частых мыслей о смерти и самоубийстве или попыток совершить последнее.

19. Способ по п.4, отличающийся тем, что заболевания или расстройство представляет собой болезнь Альцгеймера.

20. Способ по п.19, отличающийся тем, что симптом болезни Альцгеймера выбран из группы, состоящей из: нарушения памяти, внимания, суждений, принятия решений, ориентации в физической обстановке, речи, зависящих от быстроты видов активности, абстрактного мышления, зрительно-пространственных функций, исполнительных функций, а также поведенческих нарушений, отсутствия интереса и пассивности, апатии, неадекватного выбора одежды, невыполнения ухода за собой, волнения, вспышек жестокости, агрессии, депрессии, возбуждения, галлюцинаций, маний, изменений личности и смен настроения, а также деменции.

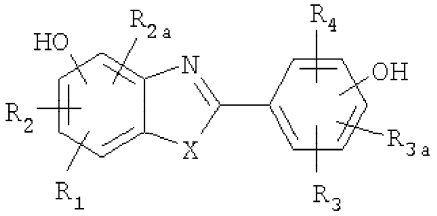
21. Способ по п.4, отличающийся тем, что заболевание или расстройство представляет собой тревожность.

22. Способ по п.21, отличающийся тем, что симптом тревожности выбран из группы, состоящей из опасения, страха, дрожания мышечных болей, бессонницы, нарушений пищеварения, головокружения, раздражительности, постоянных навязчивых мыслей, компульсий, сердцебиений, боли в груди, дискомфорта в груди, потоотделения, ощущений покалывания, чувства удушья, страха потери контроля, флэш-бэков, ночных кошмаров, навязчивых мыслей, навязчивых воспоминаний, замкнутого поведения, эмоционального оцепенения, неспособности уснуть, чувства тревожности, слишком активной старт-реакции, повышенной бдительности, вспышек злобы, бледности, покраснении и повышенного потоотделения.

23. Способ по п.4, отличающийся тем, что заболевание или расстройство представляет собой инсульт.

24. Способ по п.23, отличающийся тем, что симптом инсульта выбран из группы, состоящей из гемипареза, головокружения, нечувствительности (онемения), афазии, дизартрии, дисфазии, паралича лицевого нерва, потери равновесия или координации, неспособности ходить, изменений ощущений, изменений зрения, головной боли, лицевой боли, боли в суставах, дизориентации, изменения сознания, боли в груди, одышки, сердцебиений, икоты, тошноты и общей слабости.

25. Способ по любому из пп.1-24, отличающийся тем, что селективный лиганд ERβ имеет формулу I:



,

где:

R_1 представляет собой водород, гидроксил, галоген, алкил с числом атомов углерода от 1 до 6, циклоалкил с числом атомов углерода от 3 до 8, алкокси с числом атомов углерода от 1 до 6, трифторалкокси числом атомов углерода от 1 до 6, тиоалкил с числом атомов углерода от 1 до 6, сульфоалкокси числом атомов углерода от 1 до 6, сульфоноалкил с числом атомов углерода от 1 до 6, арил с числом атомов углерода от 6 до 10, 5- или 6-членное гетероциклическое кольцо, содержащее от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O, N или S, $-NO_2$, $-NR_5R_6$, $-N(R_5)COR_6$, -CN, -CHFCN, $-CF_2CN$, алкинил с числом атомом углерода от 2 до 7 (C_{2-7}алкинил) или алкенил с числом атомом углерода от 2 до 7, причем группы, представляющие собой алкил или алкенил возможно замещены гидроксилом, -CN, галогеном, трифторалкилом, трифторалкокси, $-COR_5$, $-CO_2R_5$ $-NO_2$, $CONR_5R_6$, NR_5R_6 или $N(R_5)COR_6$;

каждый из R_2 и R_{2a} независимо представляет собой водород, гидроксил, галоген, алкил с числом атомов углерода от 1 до 6, алкокси с числом атомов углерода от 1 до 4, алкенил с числом атомом углерода от 2 до 7, алкинил с числом атомом углерода от 2 до 7, трифторалкил с числом атомов углерода от 1 до 6 или трифторалкокси с числом атомов

RU 2007120254 A

RU 2007120254 A

углерода от 1 до 6; причем группы, представляющие собой алкил или алкенил возможно замещены гидроксилом, -CN, галогеном, трифторалкилом, трифторалкокси, $-COR_5$, $-CO_2R_5$, $-NO_2$ $CONR_5R_6$, NR_5R_6 или $N(R_5)COR_6$;

каждый из R_3, R_{3a} и R_4 независимо представляет собой водород, алкил с числом атомов углерода от 1 до 6, алкенил с числом атомом углерода от 2 до 7, алкинил с числом атомом углерода от 2 до 7, галоген, алкокси с числом атомов углерода от 1 до 4, трифторалкил с числом атомов углерода от 1 до 6 или трифторалкокси с числом атомов углерода от 1 до 6; причем группы, представляющие собой алкил или алкенил возможно замещены гидроксилом, -CN, галогеном, трифторалкилом, трифторалкокси, $-COR_5$, $-CO_2R_5$, $-NO_2$, $CONR_5R_6$, NR_5R_6 или $N(R_5)COR_6$;

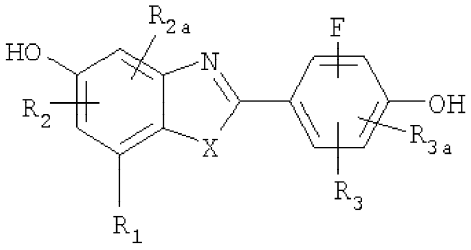
каждый из R_5 или R_6 независимо представляет собой водород, алкил с числом атомов углерода от 1 до 6, арил с числом атомов углерода от 6 до 10;

X представляет собой O, S или NR_7;

R_7 представляет собой водород, алкил с числом атомов углерода от 1 до 6, арил с числом атомов углерода от 6 до 10, $-COR_5$, $-CO_2R_5$ или $-SO_2R_5$;

либо представляет собой фармацевтически приемлемую соль или пролекарство соединения формулы I.

26. Способ по п.25, отличающийся тем, что селективный лиганд ERβ имеет формулу II:



II

где R_1 представляет собой алкенил с числом атомом углерода от 2 до 7; где фрагмент, представляющий собой алкенил возможно замещенный гидроксилом, -CN, галогеном, трифторалкилом, трифторалкокси, $-COR_5$, $-CO_2R_5$, $-NO_2$, $CONR_5R_6$, NR_5R_6 или $N(R_5)COR_6$;

каждый из R_2 и R_{2a} независимо представляет собой водород, гидроксил, галоген, алкил с числом атомов углерода от 1 до 6, алкокси с числом атомов углерода от 1 до 4, алкенил с числом атомов углерода от 2 до 7, алкинил с числом атомов углерода от 2 до 7, трифторалкил с числом атомов углерода от 1 до 6, или трифторалкокси с числом атомов углерода от 1 до 6; причем группы, представляющие собой алкил, алкенил или алкинил возможно замещены гидроксилом, -CN, галогеном, трифторалкилом, трифторалкокси, $-COR_5$, $-CO_2R_5$, $-NO_2$, $CONR_5R_6$, NR_5R_6 или $N(R_5)COR_6$;

каждый из R_3 и R_{3a} независимо представляет собой водород, алкил с числом атомов углерода от 1 до 6, алкенил с числом атомом углерода от 2 до 7, алкинил с числом атомом углерода от 2 до 7, галоген, алкокси с числом атомов углерода от 1 до 4, трифторалкил с числом атомов углерода от 1 до 6, или трифторалкокси с числом атомов углерода от 1 до 6; причем группы, представляющие собой алкил, алкенил или алкинил возможно замещены гидроксилом, -CN, галогеном, трифторалкилом, трифторалкокси, $-COR_5$, $-GO_2R_5$, $-NO_2$, $CONR_5R_6$, NR_5R_6 или $N(R_5)COR_6$;

каждый из R_5 или R_6 независимо представляет собой водород, алкил с числом атомов углерода от 1 до 6, арил с числом атомов углерода от 6 до 10;

X представляет собой O, S или NR_7;

R_7 представляет собой водород, алкил с числом атомов углерода от 1 до 6, арил с числом атомов углерода от 6 до 10, $-COR_5$, $-CO_2R_5$ или $-SO_2R_5$;

либо представляет собой фармацевтически приемлемую соль или пролекарство соединения формулы II.

27. Способ по п.26, отличающийся тем, что X представляет собой O.

28. Способ по любому из пп.26 и 27, отличающийся тем, что R_1 представляет собой алкенил с числом атомов углерода от 2 до 3, который может быть замещен гидроксилом, -CN, галогеном, трифторалкилом, трифторалкокси, $-COR_5$, $-CO_2R_5$, $-NO_2$,

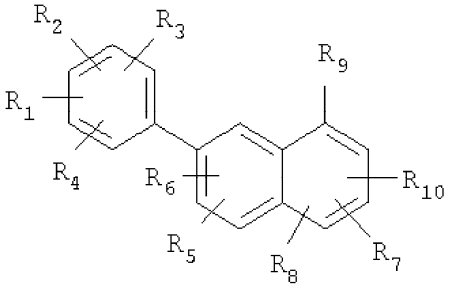
RU 2007120254 A

RU 2007120254 A

$CONR_5R_6$, NR_5R_6 или $N(R_5)COR_6$.

29. Способ по любому из пп.1-24, отличающийся тем, что селективный лиганд ERβ представляет собой 2-(3-фтор-4-гидроксифенил)-7-винил-1,3-бензоксазол-5-ол или его фармацевтически приемлемую соль или пролекарство.

30. Способ по любому из пп.1-24, отличающийся тем, что селективный лиганд ERβ имеет формулу III:



III

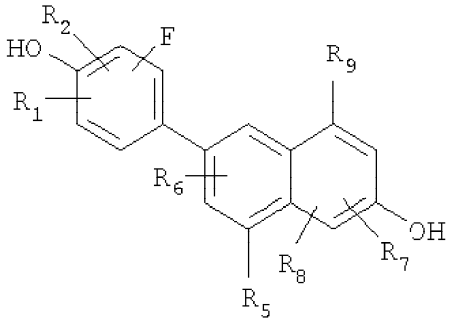
где каждый из R_1, R_2, R_3 и R_4 независимо выбраны из водорода, гидроксила, алкила с числом атомов углерода от 1 до 6, алкокси с числом атомов углерода от 1 до 6 и галогена;

каждый из R_5, R_6, R_7, R_8, R_9 и R_{10} независимо представляет собой водород, алкил с числом атомов углерода от 1 до 6, алкенил с числом атомов углерода от 2 до 7, алкинил с числом атомом углерода от 2 до 7, галоген, алкокси с числом атомов углерода от 1 до 6, -CN, -CHO, фенил или 5- или 6-членное кольцо гетероцикла, содержащее от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O, N и S; причем группы R_5, R_6, R_7, R_8, R_9 и R_{10}, представляющие собой алкил или алкенил, могут быть замещены гидроксилом, -CN, галогеном, трифторалкилом, трифторалкокси, $-NO_2$ или фенилом; причем группы R_5, R_6, R_7, R_8, R_9 и R_{10}, представляющие собой фенил может быть замещен одним, двумя или тремя заместителями, которые могут представлять собой алкил с числом атомов углерода от 1 до 6, алкенил с числом атомов углерода от 2 до 7, галоген, гидроксил, алкокси с числом атомов углерода от 1 до 6, -CN, $-NO_2$, амино, алкиламино с числом атомов углерода от 1 до 6, диалкиламино с числом атомов углерода от 1 до 6, на алкильную группу, тио, алкилтио с числом атомов углерода от 1 до 6, алкоксикарбонил с числом атомов от 2 до 7, алкилкарбонил с числом атомов от 2 до 7 или бензоил;

причем по меньшей мере один из R_1, R_2, R_3, R_4, R_7, R_8, R_9 и R_{10} представляет собой гидроксил,

либо представляет собой фармацевтически приемлемую соль или пролекарство соединения формулы III

31. Способ по п.30, отличающийся тем, что селективный лиганд ERβ имеет формулу IV:



IV

где каждый из R_1 и R_2 независимо выбран из водорода, гидроксила, алкила с числом атомов углерода от 1 до 6, алкенила с числом атомом углерода от 2 до 7 и алкинила с числом атомом углерода от 2 до 7, алкокси с числом атомов углерода от 1 до 6 и галогена;

каждый из R_5, R_6, R_7, R_8 и R_9 независимо представляет собой водород, алкил с числом атомов углерода от 1 до 6, алкенил с числом атомом углерода от 2 до 7, алкинил с числом атомом углерода от 2 до 7, галоген, алкокси с числом атомов углерода от 1 до 6, -CN, -CHO, трифторметил, фенилалкил с числом атомов углерода от 7 до 12, фенил,

RU 2007120254 A

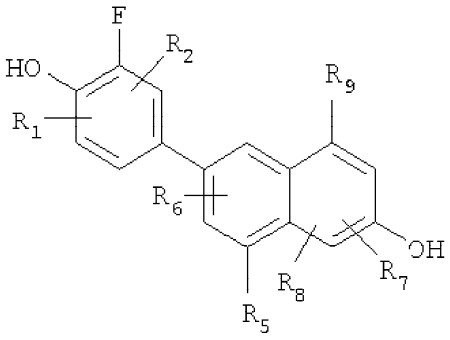
RU 2007120254 A

либо 5- или 6-членное кольцо гетероцикла, содержащее от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O, N и S; причем группы R_5, R_6, R_7, R_8 и R_9, представляющие собой алкил или алкенил, могут быть замещены гидроксилом, -CN, галогеном, трифторалкилом, трифторалкокси, $-NO_2$ или фенилом; где фрагмент R_5, R_6, R_7, R_8 и R_9, представляющий собой фенил, может быть замещен одним, двумя или тремя заместителями, которые могут представлять собой алкил с числом атомов углерода от 1 до 6, алкенил с числом атомом углерода от 2 до 7, галоген, гидроксил, алкокси с числом атомов углерода от 1 до 6, -CN, $-NO_2$, амино, алкиламино с числом атомов углерода от 1 до 6, диалкиламино с числом атомов углерода от 1 до 6, на алкильную группу, тио, алкилтио с числом атомов углерода от 1 до 6, алкилсульфинил с числом атомов углерода от 1 до 6, алкилсульфонил с числом атомов углерода от 1 до 6, алкоксикарбонил с числом атомов углерода от 2 до 7, алкилкарбонил с числом атомов углерода от 2 до 7 или бензоил;

причем по меньшей мере один из R_5 или R_9 не является водородом,

либо представляет собой фармацевтически приемлемую соль или пролекарство соединения формулы IV.

32. Способ по п.31, отличающийся тем, что селективный лиганд ERβ имеет формулу V:



V

либо представляет собой фармацевтически приемлемую соль или пролекарство соединения формулы V.

33. Способ по п.31 или 32, отличающийся тем, что 5- или 6-членной кольцо гетероцикла, содержащее от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O, N и S, представляет собой фуран, тиофен или пиридин, либо их фармацевтически приемлемую соль или пролекарство.

34. Способ по п.33, отличающийся тем, что каждый из R_5, R_6, R_7, R_8, и R_9 независимо представляет собой водород, галоген, -CN, алкинил с числом атомом углерода от 2 до 7, алкокси с числом атомов углерода от 1 до 6, -CHO, трифторметил, фенилалкил с числом атомов углерода от 7 до 12, либо фармацевтически приемлемую моль или пролекарство такого соединения.

35. Способ по любому из пп.31, 32 или 34, отличающийся тем, что R_6 R_7 и R_8 представляют собой водород, либо фармацевтически приемлемую моль или пролекарство такого соединения.

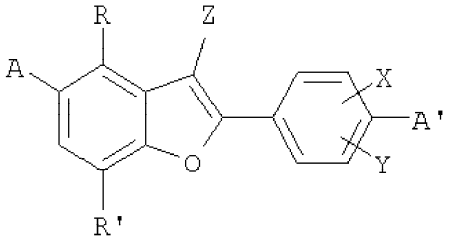
36. Способ по любому из пп.1-24, отличающийся тем, что селективный лиганд ERβ представляет собой одно из следующих соединений:

a) 7-(4-гидроксифенил)-2-нафтол;
b) 7-(3-гидроксифенил)-2-нафтол;
c) 6-(4-гидроксифенил)-1 -нафтол;
d) 6-фенил-2-нафтол;
e) 6-(3-гидроксифенил)-2-нафтол;
f) 6-(3-хлорфенил)-2-нафтол;
g) 2-фтор-4-(2-нафтил)фенол;
h) 6-(3-фтор-4-гидроксифенил)-2-нафтол;
i) 6-(3-хлор-4-гидроксифенол)-2-нафтол;
j) 1-хлор-6-фенил-2-нафтол;
k) 1-бром-6-(4-гидроксифенил)-2-нафтол;
l) 1-хлор-6-(4-гидроксифенил)-2-нафтол;

RU 2007120254 A
RU 2007120254 A

m) 1-фтор-6-(4-гидроксифенил)-2-нафтол;
n) 2-гидрокси-6-(4-гидроксифенил)-1-нафтонитрил;
o) 6-(4-гидроксифенил)-1-фенил-2-нафтол;
p) 6-(4-гидроксифенил)-1 -метил-2-нафтол;
q) 1-хлор-6-(3-фтор-4-гидроксифенил)-2-нафтол;
r) 1-хлор-6-(3-хлор-4-гидроксифенил)-2-нафтол;
s) 6-(4-сидроксифенил)-1 -нитро-2-нафтол;
t) 1-хлор-6-(4-гидрокси-2-метилфенил)-2-нафтол;
u) 6-(4-гидрокси-2-метилфенил)-2-нафтол;
v) 6-(4-гидрокси-2-метоксифенил)-2-нафтол;
w) 6-(2-хлор-4-гидроксифенил)-2-нафтол;
x) 1-хлор-6-(2-хлор-4-гидроксифенил)-2-нафтол;
y) 6-(2-фтор-4-гидроксифенил)-2-нафтол;
z) 6-(2,5-дифтор-4-гидроксифенил)-2-нафтол;
aa) 6-(2,6-дифтор-4-гидроксифенил)-2-нафтол;
bb) 1-хлор-6-(2-фтор-4-гидроксифенил)-2-нафтол;
cc) 1-хлор-6-(2,5-дифтор-4-гидроксифенил)-2-нафтол;
dd) 1-хлор-6-(2,6-дифтор-4-гидроксифенил)-2-нафтол;
ee) 8-фтор-6-(4-гидроксифенил)-2-нафтол;
ff) 1-хлор-8-фтор-6-(4-гидроксифенил)-2-нафтол;
gg) 8-хлор-6-(4-гидроксифенил)-2-нафтол;
hh) 1,5-дихлор-8-фтор-6-(4-гидроксифенил)-2-нафтол;
ii) 2-хлор-4-(2-нафтил)фенол;
jj) 3-бром-8-хлор-6-(4-гидроксифенил)-2-нафтол;
kk) 1,8-дихлор-6-{4-гидроксифенил)-2-нафтол;
ll) 3-бром-1,8-дихлор-6-(4-гидроксифенил)-2-нафтол;
mm) 7-гидрокси-3-(4-гидроксифенил)-1-нафтонитрил;
nn) 8-хлор-3-(4-гидроксифенил)-7-гидрокси-1-нафтонитрил;
oo) 8-хлор-3-(3-фтор-4-гидроксифенил)-7-гидрокси-1-нафтонитриле;
pp) 6-(3,5-дифтор-4-гидроксифенил)-2-нафтол;
qq) 1-хлор-6-(3,5-дифтор-4-гидроксифенил)-2-нафтол;
rr) 8-бром-7-гидрокси-3-(4-гидроксифенил)-1-нафтонитрил;
ss) 8-фтор-6-(3-фтор-4-гидроксифенил)-2-нафтол;
tt) 1-хлор-8-фтор-6-{3-фтор-4-гидроксифенил)-2-нафтол;
uu) 3-(3-фтор-4-гидроксифенил)-7-гидрокси-1-нафтонитрил;
vv) 3-(3,5-дифтор-4-гидроксифенил)-7-гидрокси-1-нафтонитрил; или фармацевтически приемлемую соль или пролекарство указанных соединений.

37. Способ по любому из пп.1-24, отличающийся тем, что селективный лиганд ERβ имеет формулу VI:



VI

где A представляет собой алкил с числом атомов от 1 до 6, галоген, трифторалкил с числом атомов от 1 до 6, гидроксиалкил с числом атомов углерода от 1 до 6, $-CO_2H$, $-NH_2$ или -OP;

A' представляет собой -OP, $-CO_2P$, галоген или гидроксиалкил;

P представляет собой водород, алкил с числом атомов углерода от 1 до 6 или фенил;

Z представляет собой водород, алкил с числом атомов углерода от 1 до 6, галоген, $-NO_2$, -CN, трифторалкил с числом атомов углерода от 1 до 6, -COP, $-CO_2P$

RU 2007120254 A
RU 2007120254 A

или -C(P)=N-OP;

каждый из R и R' независимо представляет собой водород, алкил с числом атомов углерода от 1 до 6, алкенил с числом атомом углерода от 2 до 7, галоген, -OP, -SP, -SOP, -SO_2P, -SON, трифторалкил с числом атомов углерода от 1 до 6, -CF_2CF_3, трифторалкокси с числом атомов углерода от 1 до 6, -NO_2 -NH_2, -NHOP, гидроксиалкил с числом атомов углерода от 1 до 6, алкоксиалкил с числом атомов углерода от 1 до 6, на алкильную группу, -алкил-SP, -алкил-SOP, -алкил-SO_2P, -CN, -алкил-CN, -алкенил-CN, -алкилSCN, -CHFCN, -CF_2CN, -алкенил-NO_2, галоалкил с числом атомов углерода от 1 до 6, дигалоалкенил с числом атомом углерода от 2 до 7, -COP, -$COCF_3$, -CO_2P, -$CONR_1R_2$, -алкил-$CONR_1R_2$, -алкенил-$CONR_1R_2$, -алкил-COP, -алкенил-COP, -алкенил-CO_2P, -алкенил-CO_2P, оксадиазолил, фурил, тиенил, пирролил, имидазолил, триазолил или тетразолил;

каждый из X и Y независимо представляет собой водород, алкил с числом атомов углерода от 1 до 6, галоген, -NO_2, -CN, трифторалкил с числом атомов от 1 до 6, -OP, гидроксиалкил с числом атомов углерода от 1 до 6, -CO_2H, или фенил, который может представлять собой моно- или ди-замещенный гидроксил, бензилокси, алкокси с числом атомов углерода от 1 до 6 или -$OCH_2CH_2NR_1R_2$;

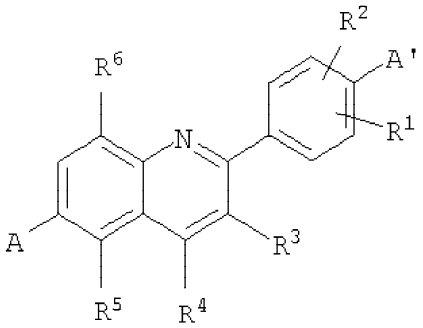
каждый из R_1 и R_2 независимо представляет собой водород, алкил с числом атомов углерода от 1 до 6 или алкокси с числом атомов углерода от 1 до 6;

либо R_1 R_2 соединены вместе в -$(CH_2)_p$-;

P=2-6;

либо представляет собой фармацевтически приемлемую соль или пролекарство соединения формулы VI.

38. Способ по любому из пп.1-24, отличающийся тем, что селективный лиганд ERβ имеет формулу VII:



VII

где каждый из A и A' независимо представляет собой OH или OP;

P представляет собой алкил, алкенил, бензил, ацил, арил, алкоксикарбонил, сульфонил или фосфорил;

каждый из R^1 и R^2 независимо представляет собой H, галоген, алкил с числом атомом углерода от 1 до 6, алкенил с числом атомом углерода от 2 до 7 или C_1-C_6алкокси с числом атомом углерода от 1 до 6;

R^3 представляет собой H, галоген или алкил с числом атомом углерода от 1 до 6;

R^4 представляет собой H, галоген, алкил с числом атомом углерода от 1 до 6, алкенил с числом атомом углерода от 2 до 7, алкинил с числом атомом углерода от 2 до 7, циклоалкил с числом атомом углерода от 3 до 7, C_1-C_6алкокси с числом атомом углерода от 1 до 6, -CN, -CHO, ацил;

каждый из R^5 и R^6 независимо представляет собой H, галоген, алкил с числом атомом углерода от 1 до 6, C_2-C_7алкенил с числом атомом углерода от 2 до 7, алкинил с числом атомом углерода от 2 до 7, C_3-C_7циклоалкил с числом атомом углерода от 2 до 7, алкокси с числом атомом углерода от 1 до 6, -CN, -CHO, ацил, фенил, арил или гетероарил, при условии, что по меньшей мере один из R_4, R_5 и R_6 представляет собой галоген, алкил с числом атомом углерода от 1 до 6, алкенил с числом атомом углерода от 2 до 7, C_2-C_7алкинил с числом атомом углерода от 2 до 7, циклоалкил с числом атомом

RU 2007120254 A

RU 2007120254 A

углерода от 3 до 7, алкокси с числом атомом углерода от 1 до 6, -CN, -CHO, ацил, фенил, арил или гетероарил;

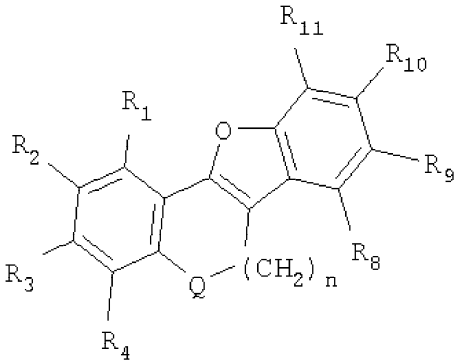
причем группы R_4, R_5 или R_6, представляющие собой алкил или алкенил могут быть замещены галогеном, OH, -CN, трифторалкилом, трифторалкокси, $-NO_2$, или фенил;

причем группы R_4, R_5 или R_6, представляющие собой алкинил, могут быть замещены галогеном, -CN, -CHO, ацилом, трифторалкилом, триалкилсалилом или факультативно замещенным фенилом;

причем группа R_5 или R_6, представляющая собой фенил может быть замещена одним, двумя или тремя заместителями, которые могут представлять собой галоген, C_1-C_6алкил с числом атомом углерода от 1 до 6, алкенил с числом атомом углерода от 2 до 7, OH, алкокси с числом атомом углерода от 1 до 6, -CN, -CHO, $-NO_2$, амино, алкиламино с числом атомом углерода от 1 до 6, ди-(C_1-C_6)алкиламино, тиолом или алкилтио с числом атомом углерода от 1 до 6;

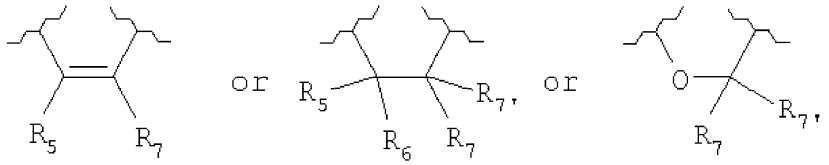
при условии, что если каждый из R_4, R_5 и R_6 представляет собой H, алкил с числом атомом углерода от 1 до 6, алкенил с числом атомом углерода от 2 до 7 или алкокси с числом атомом углерода от 1 до 6, то по меньшей мере один из R_1 и R_2 представляет собой галоген, C_1-C_6алкил с числом атомом углерода от 1 до 6, алкенил с числом атомом углерода от 2 до 7 или алкокси с числом атомом углерода от 1 до 6;

при условии, что по меньшей мере один из R_4 и R_6 отличен от H; либо представляет собой N-оксид соединения формулы VIII:



IV

где Q имеет структуру i, ii или iii:



i ii iii

каждый из R_1, R_4, R_5, R_6, R_7, $R_{7'}$, R_8 и R_{11} независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_6алкила, $-OR_{20}$, галогена, $-CF_3$, $-CF_2CF_3$, $-CH_2CF_3$, $-SR_{20}$, $NR_{20}R_{21}$, -CN, $-CH_3CN$, $-CH_2CH_2CN$, -CH=CHCN, $-NO_2$, $-CH_2NO_2$, $-CH_2CH_2NO_2$, $-CH=CHNO_2$ и $-COR_{20}$;

n=0 или 1;

каждый из R_{20} и R_{21} независимо выбран из группы, состоящей из водорода, алкила с числом атомом углерода от 1 до 6, $-CF_3$, бензила, $-CO_2$(C_1-C_6алкил) и -CO(C_1-C_6алкил);

при условии, что:

a) один из R_2 и R_3 должен представлять собой $-OR_{20}$;

b) один из R_9 и R_{10} должен представлять собой $-OR_{20}$;

c) если R_2 представляет собой $-OR_{20}$, то R_1 и R_3 независимо выбраны из группы, состоящей из водорода,
галогена, C_1-C_6алкила, $-CF_3$, $-CF_2CF_3$, $-CH_2CF_3$, $-SR_{20}$, -CN, $-CH_2CN$, $-CH_2CH_2CN$, -CH-CHCN, $-NO_2$, $-CH_2NO_2$, $-CH_2CH_2NO_2$, $-CH=CHNO_2$ и $-COR_{20}$;

d) если R_3 представляет собой $-OR_{20}$, то R_2 и R_4 независимо выбраны из группы,

RU 2007120254 A

RU 2007120254 A

состоящей из водорода, C_1-C_6алкила,
галогена, -CF_3, -CF_2CF_3, -CH_2CF_3, -SR_{20}, -CN, -CH_2CN, -CH_2CH_2CN, -CH=CHCN, -NO_2, -CH_2NO_2, -$CH_1CH_2NO_2$, -CH=$CHNO_2$ и -COR_{20};

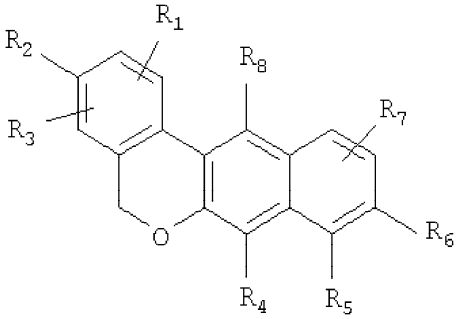
e) если R_9 представляет собой -OR_{20}, то R_8 и R_{10} независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, C_1-C_6алкила,
галогена, -CF_3, -CF_2CF_3, -CH_2CF_3, -SR_{20}, -CN, -CH_2CN, -CH_2CH_2CN, -CH=CHCN, -NO_2, -CH_2NO_2, -$CH_2CH_2NO_2$, -CH=$CHNO_2$ и -COR_{20};

f) если R_{10} представляет собой -OR_{20}, то R_9 и R_{11} независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, C_1-C_6алкила,
галогена, -CF_3, -CF_2CF_3, -CH_2CF_3, -SR_{20}, -CN, -CH_2CN, -CH_2CH_2CN, -CH=CHCN, -NO_2, -CH_2NO_2, -$CH_2CH_2NO_2$, -CH=$CHNO_2$ и -COR_{20}; и

g) если Q имеет структуру iii, и каждый из $R_{7'}$, R_7, R_8, R_9, R_{11} представляет собой H, и n= 0, то R_{10} не является OR_{20},

либо представляет собой фармацевтически приемлемую соль соединения формулы VIII;

либо имеет формулу IX:



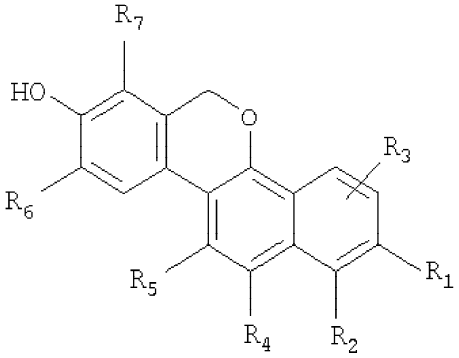
IX

где каждый из R_1, R_2, R_3, R_5, R_6, R_7 и R_8 независимо выбран из водорода, гидроксила, алкила с числом атомом углерода от 1 до 6, алкокси с числом атомом углерода от 1 до 6 и галогена,

R_4 представляет водород, алкил с числом атомом углерода от 1 до 6, галоген, алкокси с числом атомом углерода от 1 до 6, -CN, алкенил с числом атомом углерода от 2 до 8, -CHO, арил, фурил, тиенил, пиримидил или пиридинил; при условии, что по меньшей мере один из R_1-R_8 отличается от H;

либо представляет собой фармацевтически приемлемую соль соединения формулы IX;

либо имеет формулу X:



X

где каждый из R_1 и R_2 независимо выбран из водорода, гидроксила, алкила с числом атомов углерода от 1 до 6, алкенила с числом атомов углерода от 2 до 6, алкинила с числом атомов углерода от 2 до 7, алкокси с числом атомов углерода от 1 до 6 и галогена, причем группы R_1 или R_2, представляющие собой илкил или алкинил, могут быть замещены гидроксилом, -CN, галогеном, трифторалкилом, трифторалкокси, -NO_2 или фенилом; и при условии, что по меньшей мере один из R_1 и R_2 представляет собой гидроксил;

RU 2007120254 A

RU 2007120254 A

каждый из R_3, R_4, R_5, R_6 и R_7 независимо представляет собой водород, алкил с числом атомов углерода от 1 до 6, галоген, алкокси с числом атомов углерода от 1 до 6, -CN, алкенил с числом атомом углерода от 2 до 7, алкинил с числом атомов водорода от 2 до 7, -CHO, фенил или 5- или 6-членное кольцо гетероцикла, содержащее от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O, N или S; причем группы R_4, R_5, R_6 или R_7, представляющие собой алкил или алкенил могут быть замещены гидроксилом, -CN, галогеном, трифторалкилом, трифторалкокси, $-NO_2$ или фенилом; где фрагмент R_4 или R_5, представляющий собой фенил, может моно-, ди- или три-замещенным, алкилом с числом атомов углерода от 1 до 6, алкенилом с числом атомом углерода от 2 до 7, галогеном, гидроксилом, алкокси с числом атомов углерода от 1 до 6, -CN, $-NO_2$, амино, алкиламино с числом атомов углерода от 1 до 6, диалкиламино с числом атомов углерода от 1 до 6, на алкильную группу, тио, алкилтио с числом атомов углерода от 1 до 6, алкилсульфинилом с числом атомов углерода от 1 до 6, алкилсульфонилом с числом атомов углерода от 1 до 6, алкоксикарбонилом с числом атомов углерода от 2 до 7, алкилкарбонилом, с числом атомов углерода от 2 до 7, или бензоилом,

либо представляет собой фармацевтически приемлемую соль или пролекарство указанного соединения.

39. Применение селективного лиганда ERβ, который практически не обладает активностью антагониста ERβ, в приготовлении лекарственного средства для лечения болезни Паркинсона у пациента, у которого обнаружили эту болезнь.

40. Применение селективного лиганда ERβ, который практически не обладает активностью антагониста ERβ, в приготовлении лекарственного средства для уменьшения выраженности симптома болезни Паркинсона у пациента, у которого обнаружили указанную болезнь, и у которого есть указанный симптом.

41. Применение селективного лиганда ERβ, который практически не обладает активностью антагониста ERβ, в приготовлении лекарственного средства для уменьшения выраженности симптома когнитивного заболевания или расстройства у пациента, у которого выявили указанное заболевание или расстройство и у которого есть указанный симптом, где указанное заболевание или расстройство включает рассеянный склероз, депрессию, шизофрению, инсульт, болезнь Альцгеймера или тревожность.

RU 2007120254 A

RU 2007120254 A