

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

## (12) ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

(21)(22) Заявка: 2014111060/15, 23.08.2012

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:  
23.08.2011 US 13/215,679

(43) Дата публикации заявки: 27.09.2015 Бюл. № 27

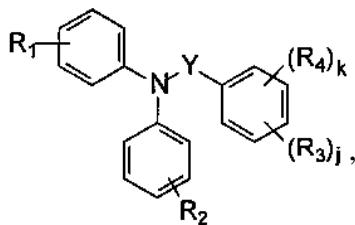
(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на  
национальной фазе: 24.03.2014(86) Заявка РСТ:  
US 2012/052141 (23.08.2012)(87) Публикация заявки РСТ:  
WO 2013/043304 (28.03.2013)Адрес для переписки:  
103735, Москва, ул. Ильинка, 5/2, ООО  
"Союзпатент"(71) Заявитель(и):  
Джи Ти Икс, ИНК. (US)(72) Автор(ы):  
ДОЛТОН Джеймс Т. (US),  
СТЕЙНЕР Митчелл С. (US),  
КОСС Кристофер С. (US)

A

## (54) ЛИГАНДЫ РЕЦЕПТОРА ЭСТРОГЕНА И СПОСОБЫ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ

## (57) Формула изобретения

1. Способ лечения, супрессии, снижения частоты возникновения, снижения степени тяжести или ингибирования прогрессирования кастрационно-резистентного рака предстательной железы (КРРПЖ) и его симптомов или повышения выживаемости у мужчин с кастрационно-резистентным раком предстательной железы, включающий введение терапевтически эффективного количества соединения формулы I или его изомера, фармацевтически приемлемой соли, фармацевтического продукта, полиморфа, гидрата или любой их комбинации:



(I)

где

Y является C(O) или CH<sub>2</sub>;R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> являются независимо водородом, галогеном, гидроксилом, алкокси, циано,

RU 2014 111 060 A

R U 2 0 1 4 1 1 1 0 6 0 A

нитро,  $\text{CF}_3$ ,  $\text{N}(\text{R})_2$ , сульфонамидом,  $\text{SO}_2\text{R}$ , алкилом, галоалкилом, арилом,  $\text{O-Alk-NR}_5\text{R}_6$  или  $\text{O-Alk}$ -гетероциклом, в котором гетероцикл является 3-7-членным замещенным или незамещенным гетероциклическим кольцом, необязательно ароматическим;

$\text{R}_3, \text{R}_4$  являются независимо водородом, галогеном, гидроксиалкилом, гидроксилом, алкокси, циано, нитро,  $\text{CF}_3$ ,  $\text{NHCOR}$ ,  $\text{N}(\text{R})_2$ , сульфонамидом,  $\text{SO}_2\text{R}$ , алкилом, галоалкилом, арилом или защищенным гидроксилом;

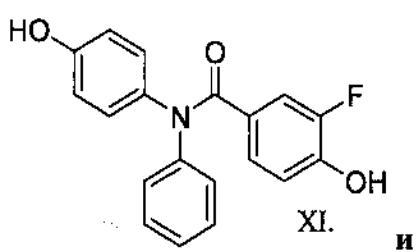
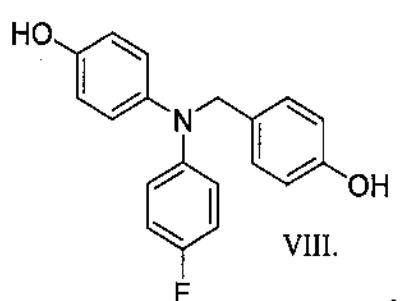
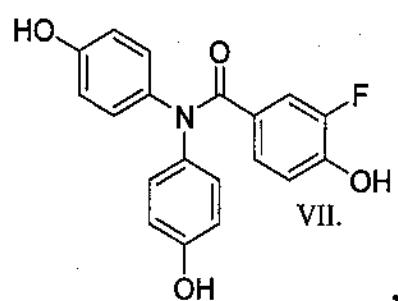
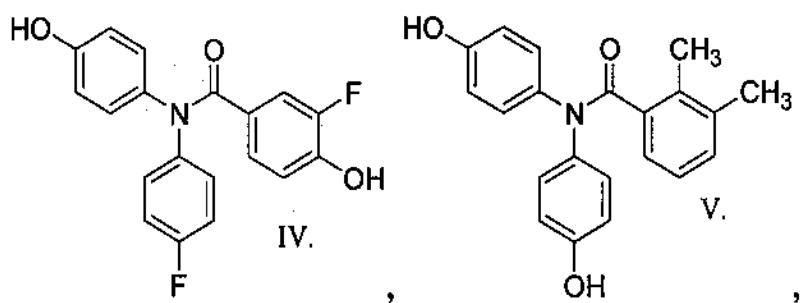
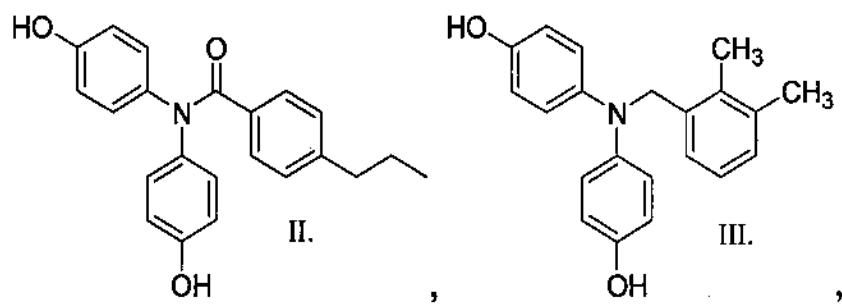
$\text{R}$  является алкилом, водородом, галоалкилом, дигалоалкилом, тригалоалкилом,  $\text{CH}_2\text{F}$ ,  $\text{CHF}_2$ ,  $\text{CF}_3$ ,  $\text{CF}_2\text{CF}_3$ , арилом, фенилом, галогеном, алкенилом,  $\text{CN}$ ,  $\text{NO}_2$  или  $\text{OH}$ ;

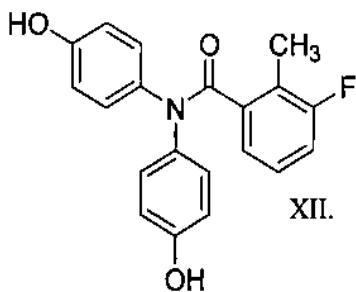
$\text{R}_5$  и  $\text{R}_6$  являются независимо водородом, фенилом, алкильной группой из от 1 до 6 атомов углерода, 3-7-членным циклоалкилом, 3-7-членным гетероциклом, 5-7-членным арилом; или  $\text{R}_5$  и  $\text{R}_6$  образуют 3-7-членное кольцо с атомом азота;

$\text{j}$  и  $\text{k}$  являются независимо 1-4; и

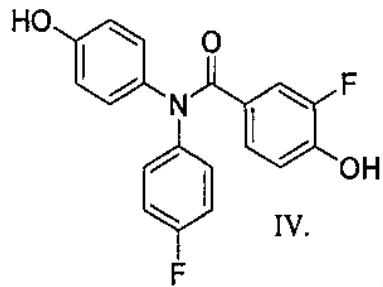
$\text{Alk}$  является линейным алкилом из 1-7 углеродов, разветвленным алкилом из 1-7 углеродов или циклическим алкилом из 3-8 углеродов.

2. Способ по п. 1, отличающийся тем, что указанное соединение формулы I выбирают из:





3. Способ по п. 1, отличающийся тем, что указанное соединение формулы I является Соединением IV:



4. Способ по п. 1, отличающийся тем, что указанный кастрационно-резистентный рак предстательной железы (КРРПЖ) является метастатическим КРРПЖ (мКРРПЖ).

5. Способ по п. 1, отличающийся тем, что указанная кастрация является химической или хирургической (орхиэктомией).

6. Способ по п. 1, отличающийся тем, что у указанного пациента имеются высокие или повышающиеся уровни простатспецифического антигена (ПСА).

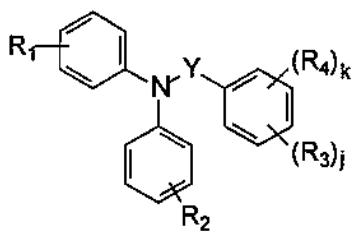
7. Способ по п. 1, отличающийся тем, что указанный пациент дополнительно получает антиандрогенную терапию (ААТ).

8. Способ по п. 1, отличающийся тем, что указанное введение указанного соединения не вызывает побочных эффектов, связанных с антиандрогенной терапией (ААТ).

9. Способ по п. 8, отличающийся тем, что указанные побочные эффекты выбирают из группы, состоящей из: приливов, гинекомастии, увеличения жировой ткани, потери костной ткани, понижения минеральной плотности кости и повышенного риска костного перелома.

10. Способ по п. 1, отличающийся тем, что указанное соединение или изомер, фармацевтически приемлемую соль, фармацевтический продукт, гидрат или любую их комбинацию вводят в дозе 125 мг в сутки, 250 мг в сутки или 500 мг в сутки.

11. Способ снижения сывороточных уровней ПСА у пациента-мужчины, страдающего от кастрационно-резистентного рака предстательной железы (КРРПЖ), включающий введение терапевтически эффективного количества соединения формулы I, или его изомера, фармацевтически приемлемой соли, фармацевтического продукта, гидрата или любой их комбинации:



(I)

где

Y является C(O) или CH<sub>2</sub>;

$R_1, R_2$  являются независимым образом водородом, галогеном, гидроксилом, алcoxи, циано, нитро,  $CF_3$ ,  $N(R)_2$ , сульфонамидом,  $SO_2R$ , алкилом, галоалкилом, арилом,  $O-Alk-NR_5R_6$  или  $O-Alk$ -гетероциклом, в котором гетероцикл является 3-7-членным замещенным или незамещенным гетероциклическим кольцом, необязательно ароматическим;

$R_3, R_4$  являются независимым образом водородом, галогеном, гидроксиалкилом, гидроксилом, алcoxи, циано, нитро,  $CF_3$ ,  $NHCOR$ ,  $N(R)_2$ , сульфонамидом,  $SO_2R$ , алкилом, галоалкилом, арилом или защищенным гидроксилом;

$R$  является алкилом, водородом, галоалкилом, дигалоалкилом, тригалоалкилом,  $CH_2F$ ,  $CHF_2$ ,  $CF_3$ ,  $CF_2CF_3$ , арилом, фенилом, галогеном, алкенилом,  $CN$ ,  $NO_2$  или  $OH$ ;

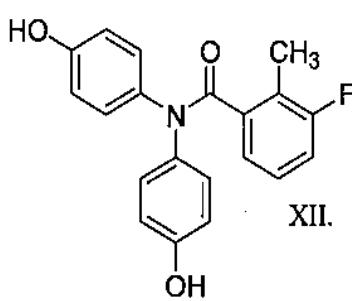
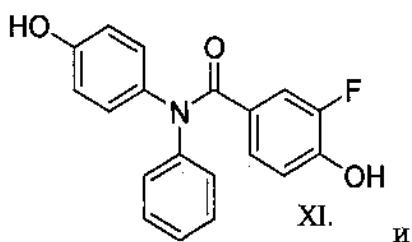
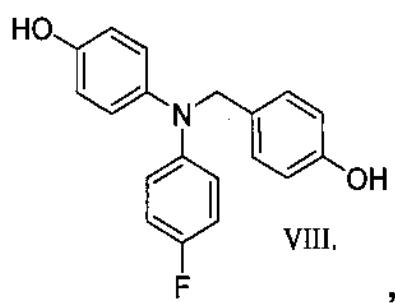
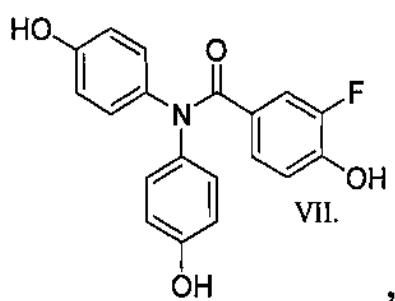
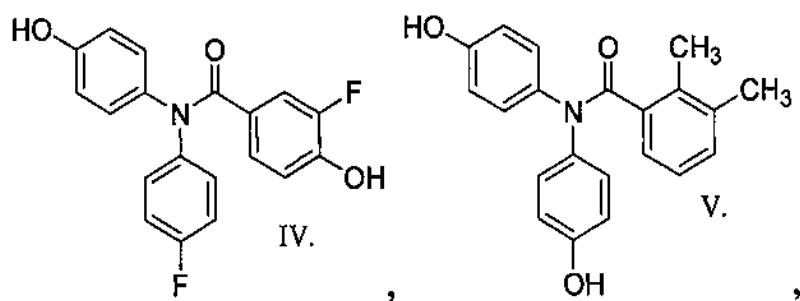
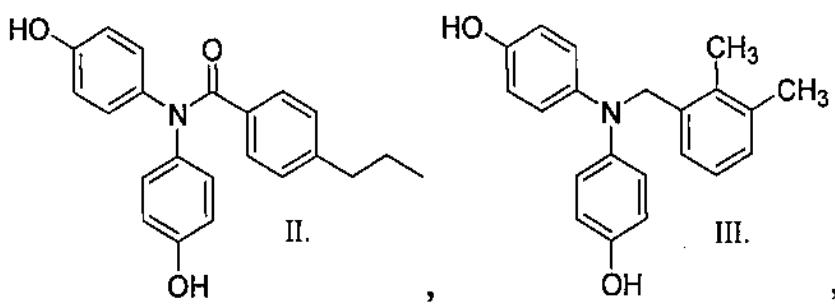
$R_5$  и  $R_6$  являются независимым образом водородом, фенилом, алкильной группой из от 1 до 6 атомов углерода, 3-7-членным циклоалкилом, 3-7-членным гетероциклом, 5-7-членным арилом; или  $R_5$  и  $R_6$  образуют 3-7-членное кольцо с атомом азота;

$j$  и  $k$  являются независимым образом 1-4; и

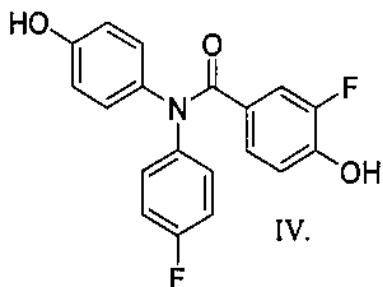
$Alk$  является линейным алкилом из 1-7 углеродов, разветвленным алкилом из 1-7 углеродов или циклическим алкилом из 3-8 углеродов.

12. Способ по п. 11, отличающийся тем, что указанное соединение формулы I выбирают из:

R U 2014111060 A



13. Способ по п. 11, отличающийся тем, что указанное соединение формулы I является Соединением IV:



14. Способ по п. 11, отличающийся тем, что указанный кастрационно-резистентный рак предстательной железы (КРРПЖ) является метастатическим КРРПЖ (мКРРПЖ).

15. Способ по п. 11, отличающийся тем, что указанный пациент дополнительно получает антиандрогенную терапию (ААТ).

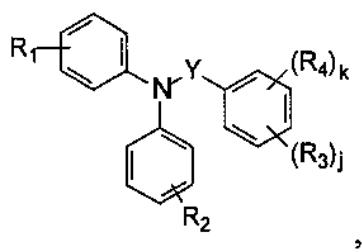
16. Способ по п. 11, отличающийся тем, что указанное введение указанного соединения не вызывает побочных эффектов, связанных с антиандрогенной терапией (ААТ).

17. Способ по п. 16, отличающийся тем, что указанные побочные эффекты выбирают из группы, состоящей из: приливов, гинекомастии, увеличения жировой ткани, потери костной ткани, понижения минеральной плотности кости и повышенного риска костного перелома.

18. Способ по п. 11, отличающийся тем, что указанное соединение или изомер, фармацевтически приемлемую соль, фармацевтический продукт, гидрат или любую их комбинацию вводят в дозе 125 мг в сутки, 250 мг в сутки или 500 мг в сутки.

19. Способ снижения сывороточных уровней тестостерона у пациента-мужчины, страдающего от кастрационно-резистентного рака предстательной железы (КРРПЖ), включающий введение терапевтически эффективного количества соединения

формулы I или его изомера, фармацевтически приемлемой соли, фармацевтического продукта, полиморфа, гидрата или любой их комбинации:



(I)

где

Y является C(O) или CH<sub>2</sub>;

R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> являются независимым образом водородом, галогеном, гидроксилом, алcoxи, циано, нитро, CF<sub>3</sub>, N(R)<sub>2</sub>, сульфонамидом, SO<sub>2</sub>R, алкилом, галоалкилом, арилом, O-Alk-NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub> или O-Alk-гетероциклом, в котором гетероцикль является 3-7-членным замещенным или незамещенным гетероциклическим кольцом, необязательно ароматическим;

R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> являются независимым образом водородом, галогеном, гидроксиалкилом, гидроксилом, алcoxи, циано, нитро, CF<sub>3</sub>, NHCOR, N(R)<sub>2</sub>, сульфонамидом, SO<sub>2</sub>R, алкилом, галоалкилом, арилом или защищенным гидроксилом;

R является алкилом, водородом, галоалкилом, дигалоалкилом, тригалоалкилом,

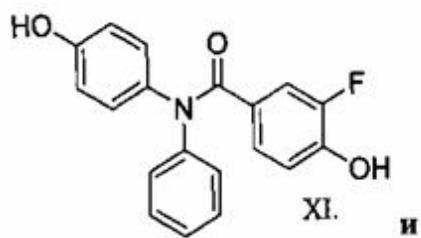
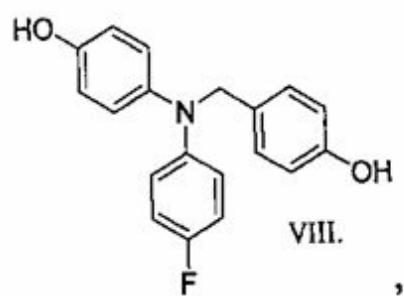
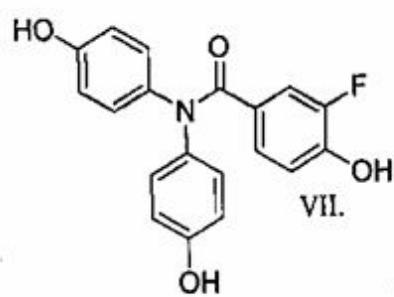
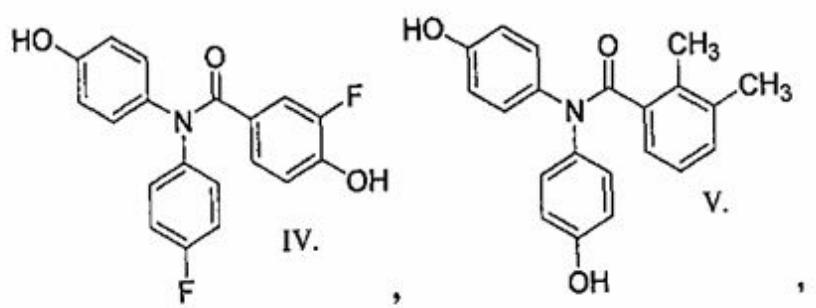
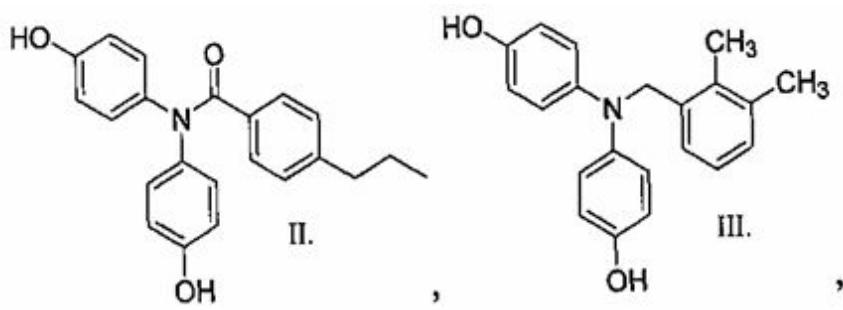
$\text{CH}_2\text{F}$ ,  $\text{CHF}_2$ ,  $\text{CF}_3$ ,  $\text{CF}_2\text{CF}_3$ , арилом, фенилом, галогеном, алкенилом,  $\text{CN}$ ,  $\text{NO}_2$  или  $\text{OH}$ ;

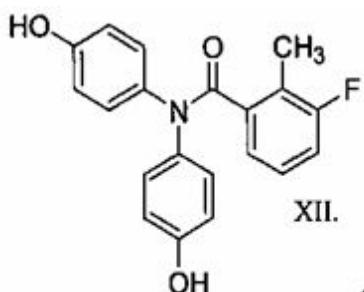
$\text{R}_5$  и  $\text{R}_6$  являются независимым образом водородом, фенилом, алкильной группой из от 1 до 6 атомов углерода, 3-7-членным циклоалкилом, 3-7-членным гетероциклом, 5-7-членным арилом; или  $\text{R}_5$  и  $\text{R}_6$  образуют 3-7-членное кольцо с атомом азота;

$\text{j}$  и  $\text{k}$  являются независимым образом 1-4; и

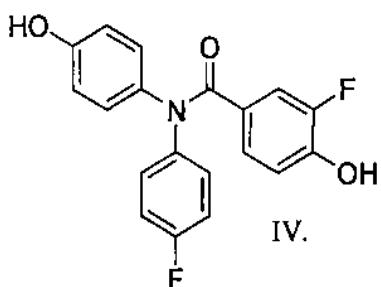
$\text{Alk}$  является линейным алкилом из 1-7 углеродов, разветвленным алкилом из 1-7 углеродов или циклическим алкилом из 3-8 углеродов.

20. Способ по п. 19, отличающийся тем, что указанное соединение формулы I выбирают из:





21. Способ по п. 19, отличающийся тем, что указанное соединение формулы I является Соединением IV:



22. Способ по п. 19, отличающийся тем, что указанный кастрационно-резистентный рак предстательной железы (КРРПЖ) является метастатическим КРРПЖ (мКРРПЖ).

23. Способ по п. 19, отличающийся тем, что указанные сывороточные уровни тестостерона являются общими сывороточными уровнями тестостерона, сывороточными уровнями несвязанного тестостерона, процентом сывороточного уровня несвязанного тестостерона (%несвТ) или их комбинацией.

24. Способ по п. 19, отличающийся тем, что у указанного пациента имеются высокие или повышающиеся уровни простатспецифического антигена (ПСА).

25. Способ по п. 19, отличающийся тем, что указанный пациент дополнительно получает антиандрогенную терапию (ААТ).

26. Способ по п. 19, отличающийся тем, что указанный пациент дополнительно получает лиганд селективного модулятора рецептора эстрогена (СМРЭ).

27. Способ по п. 19, отличающийся тем, что сывороточный тестостерон понижается ниже примерно 25 нг/дл, 10 нг/дл, 5 нг/дл или 1 нг/дл.

28. Способ по п. 19, отличающийся тем, что процент сывороточного несвязанного тестостерона (%несвТ) понижается ниже примерно 1%, 0,5%, 0,25% и 0,05%.

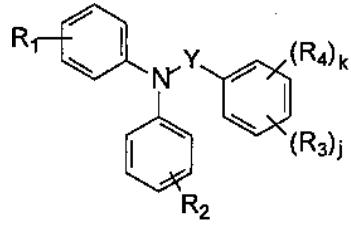
29. Способ по п. 19, отличающийся тем, что указанное введение указанного соединения не вызывает побочных эффектов, связанных с антиандрогенной терапией (ААТ).

30. Способ по п. 29, отличающийся тем, что указанные побочные эффекты выбирают из группы, состоящей из: приливов, гинекомастии, увеличения жировой ткани, потери костной ткани, понижения минеральной плотности кости и повышенного риска костного перелома.

31. Способ по п. 19, отличающийся тем, что указанное соединение или изомер, фармацевтически приемлемую соль, фармацевтический продукт, гидрат или любую их комбинацию вводят в дозе 125 мг в сутки, 250 мг в сутки или 500 мг в сутки.

32. Способ повышения сывороточных концентраций глобулина, связывающего половой или стероидный гормон (ГСПГ), у пациента, страдающего от кастрационно-резистентного рака предстательной железы (КРРПЖ), включающий введение терапевтически эффективного количества соединения формулы I или его изомера, фармацевтически приемлемой соли, фармацевтического продукта, полиморфа, гидрата

или любой их комбинации:



(I)

где

Y является C(O) или CH<sub>2</sub>;

R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> являются независимым образом водородом, галогеном, гидроксилом, алcoxи, циано, нитро, CF<sub>3</sub>, N(R)<sub>2</sub>, сульфонамидом, SO<sub>2</sub>R, алкилом, галоалкилом, арилом, O-Alk-NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub> или O-Alk-гетероциклом, в котором гетероцикл является 3-7-членным замещенным или незамещенным гетероциклическим кольцом, необязательно ароматическим;

R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> являются независимым образом водородом, галогеном, гидроксиалкилом, гидроксилом, алcoxи, циано, нитро, CF<sub>3</sub>, NHCOR, N(R)<sub>2</sub>, сульфонамидом, SO<sub>2</sub>R, алкилом, галоалкилом, арилом или защищенным гидроксилом;

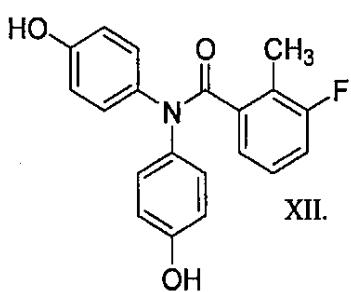
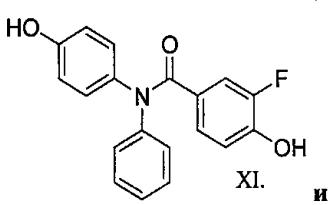
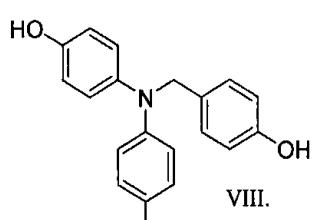
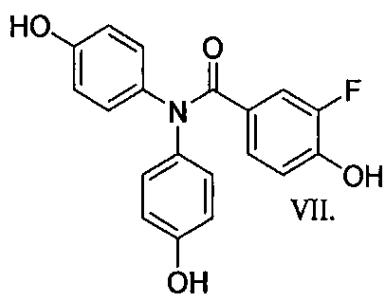
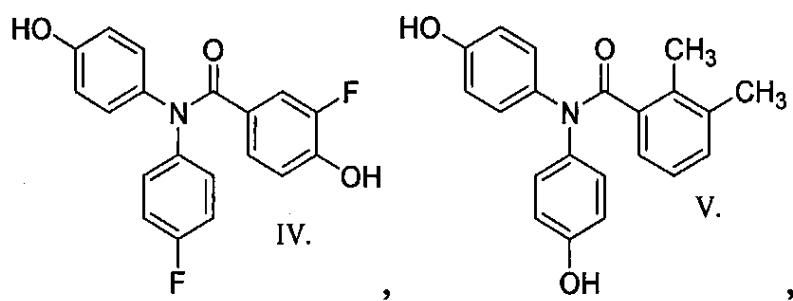
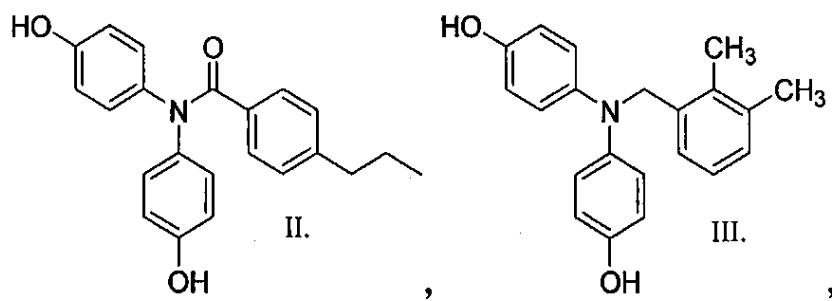
R является алкилом, водородом, галоалкилом, дигалоалкилом, тригалоалкилом, CH<sub>2</sub>F, CHF<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, арилом, фенилом, галогеном, алкенилом, CN, NO<sub>2</sub> или OH;

R<sub>5</sub> и R<sub>6</sub> являются независимым образом водородом, фенилом, алкильной группой из от 1 до 6 атомов углерода, 3-7-членным циклоалкилом, 3-7-членным гетероциклом, 5-7-членным арилом; или R<sub>5</sub> и R<sub>6</sub> образуют 3-7-членное кольцо с атомом азота;

j и k являются независимым образом 1-4; и

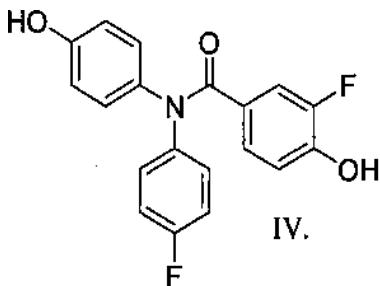
Alk является линейным алкилом из 1-7 углеродов, разветвленным алкилом из 1-7 углеродов или циклическим алкилом из 3-8 углеродов.

33. Способ по п. 32, отличающийся тем, что указанное соединение формулы I выбирают из:



34. Способ по п. 32, отличающийся тем, что указанное соединение формулы I является

Соединением IV:



35. Способ по п. 32, отличающийся тем, что указанный кастрационно-резистентный рак предстательной железы (КРРПЖ) является метастатическим КРРПЖ (мКРРПЖ).

36. Способ по п. 32, отличающийся тем, что указанный пациент дополнительно получает антиандрогенную терапию (ААТ).

37. Способ по п. 32, отличающийся тем, что указанное введение указанного соединения не вызывает побочных эффектов, связанных с антиандрогенной терапией (ААТ).

38. Способ по п. 37, отличающийся тем, что указанные побочные эффекты выбирают из группы, состоящей из: приливов, гинекомастии, увеличения жировой ткани, потери костной ткани, понижения минеральной плотности кости и повышенного риска костного перелома.

39. Способ по п. 32, отличающийся тем, что указанное соединение или изомер, фармацевтически приемлемую соль, фармацевтический продукт, гидрат или любую их комбинацию вводят в дозе 125 мг в сутки, 250 мг в сутки или 500 мг в сутки.