РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ

(19) **RU** (11) **2019 129 299**(13) **A**

(51) МПК
A61K 31/337 (2006.01)

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

(21)(22) Заявка: **2019129299, 30.03.2018**

Приоритет(ы):
(30) Конвенционный приоритет:
31.03.2017 US 62/480,226

(43) Дата публикации заявки: **30.04.2021** Бюл. № **13**

(85) Дата начала рассмотрения заявки PCT на национальной фазе: **31.10.2019**

(86) Заявка PCT:
US 2018/025547 (30.03.2018)

(87) Публикация заявки PCT:
WO 2018/183947 (04.10.2018)

Адрес для переписки:
190000, Санкт-Петербург, БОКС-1125

(71) Заявитель(и):
КОРСЕПТ ТЕРАПЬЮТИКС, ИНК. (US)

(72) Автор(ы):
ХАНТ, Хэйзел (US)

(54) МОДУЛЯТОРЫ ГЛЮКОКОРТИКОИДНОГО РЕЦЕПТОРА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ РАКА ШЕЙКИ МАТКИ

(57) Формула изобретения

1. Способ лечения субъекта, имеющего раковую опухоль, включающий введение указанному субъекту эффективного количества химиотерапевтического агента и эффективного количества нестероидного селективного модулятора глюкокортикоидного рецептора (СМГР) для снижения опухолевой нагрузки раковой опухоли.

2. Способ по п. 1, в котором раковая опухоль представляет собой раковую опухоль шейки матки.

3. Способ по п. 1, в котором указанный химиотерапевтический агент выбран из группы, состоящей из таксанов, алкилирующих агентов, ингибиторов топоизомеразы, агентов, вызывающих стресс эндоплазматического ретикулума, антиметаболитов, ингибиторов митоза и их комбинаций.

4. Способ по п. 3, в котором указанный химиотерапевтический агент представляет собой таксан.

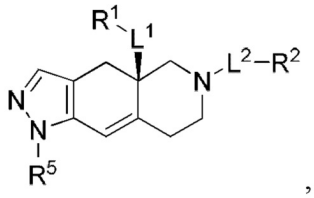
5. Способ по п. 3, в котором указанный химиотерапевтический агент выбран из группы, состоящей из наб-паклитаксела, 5-фторурацила (5-FU), гемцитабина, цисплатина и капецитабина.

6. Способ по п. 1, в котором остов модулятора глюкокортикоидного рецептора представляет собой конденсированный азадекалин.

7. Способ по п. 6, в котором указанный конденсированный азадекалин представляет собой соединение, имеющее следующую формулу

RU 2019129299 A

RU 2019129299 A



,

где L^1 и L^2 представляют собой фрагменты, независимо выбранные из связи и незамещенного алкилена;

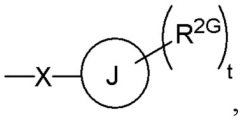
R^1 представляет собой фрагмент, выбранный из незамещенного алкила, незамещенного гетероалкила, незамещенного гетероциклоалкила, $-OR^{1A}$, $NR^{1C}R^{1D}$, $-C(O)NR^{1C}R^{1D}$ и $-C(O)OR^{1A}$, где

R^{1A} представляет собой фрагмент, выбранный из водорода, незамещенного алкила и незамещенного гетероалкила,

R^{1C} и R^{1D} представляют собой фрагменты, независимо выбранные из незамещенного алкила и незамещенного гетероалкила,

при этом R^{1C} и R^{1D} необязательно объединены с образованием незамещенного кольца с атомом азота, к которому они присоединены, причем указанное кольцо необязательно содержит дополнительный атом азота кольца;

R^2 имеет формулу



,

где R^{2G} представляет собой фрагмент, выбранный из водорода, галогена, незамещенного алкила, незамещенного гетероалкила, незамещенного циклоалкила, незамещенного гетероциклоалкила, -CN и $-CF_3$;

J представляет собой фенил;

t представляет собой целое число от 0 до 5;

X представляет собой $-S(O_2)-$; и

R^5 представляет собой фенил, необязательно замещенный 1-5 группами R^{5A}, где

R^{5A} представляет собой фрагмент, выбранный из водорода, галогена, $-OR^{5A1}$, $S(O_2)NR^{5A2}R^{5A3}$, -CN и незамещенного алкила, где

R^{5A1} представляет собой фрагмент, выбранный из водорода и незамещенного алкила, и

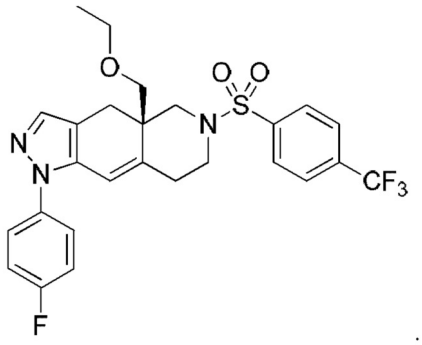
R^{5A2} и R^{5A3} представляют собой фрагменты, независимо выбранные из водорода и незамещенного алкила,

или его соли и изомеры.

8. Способ по п. 6, в котором указанный конденсированный азадекалин представляет собой

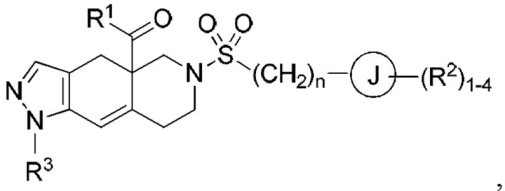
RU 2019129299 A

RU 2019129299 A



9. Способ по п. 6, в котором указанный остов модулятора глюкокортикоидного рецептора представляет собой конденсированный азадекалингетероарилкетон или конденсированный октагидроазадекалин.

10. Способ по п. 9, в котором указанный конденсированный азадекалингетероарилкетон имеет формулу:



,

где R^1 представляет собой гетероарильное кольцо, содержащее от 5 до 6 членов кольца и от 1 до 4 гетероатомов, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из N, O и S, необязательно замещенное 1-4 группами, каждая из которых независимо выбрана из R^{1a};

каждый R^{1a} независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C_{1-6} алкила, галогена, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкокси, CN, N-оксида, C_{3-8} циклоалкила и C_{3-8} гетероциклоалкила;

кольцо J выбрано из группы, состоящей из циклоалкильного кольца, гетероциклоалкильного кольца, арильного кольца и гетероарильного кольца, причем указанные гетероциклоалкильное и гетероарильное кольца содержат от 5 до 6 членов кольца и от 1 до 4 гетероатомов, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из N, O и S;

каждый R^2 независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C_{1-6} алкила, галогена, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкокси, C_{1-6} алкил-C_{1-6} алкокси, CN, OH, $NR^{2a}R^{2b}$, $C(O)R^{2a}$, $C(O)OR^{2a}$, $C(O)NR^{2a}R^{2b}$, SR^{2a}, $S(O)R^{2a}$, $S(O)_2R^{2a}$, C_{3-8} циклоалкила и C_{3-8} гетероциклоалкила, причем указанные гетероциклоалкильные группы необязательно замещены 1-4 группами R^{2c};

в качестве альтернативы две группы R^2, связанные с одним и тем же атомом углерода, объединены с образованием оксогруппы (=O);

в качестве альтернативы две группы R^2 объединены с образованием гетероциклоалкильного кольца, содержащего от 5 до 6 членов кольца и от 1 до 3 гетероатомов, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из N, O и S, причем указанное гетероциклоалкильное кольцо необязательно замещено 1-3 группами R^{2d}.

RU 2019129299 A

RU 2019129299 A

каждый R^{2a} и R^{2b} независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C_{1-6} алкила;

каждый R^{2c} независимо выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, гидрокси, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкокси, CN и $NR^{2a}R^{2b}$;

каждый R^{2d} независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C_{1-6} алкила, или две группы R^{2d}, присоединенные к одному и тому же атому кольца, объединены с образованием (=O);

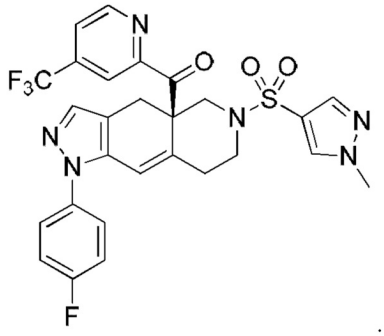
R^3 выбран из группы, состоящей из фенила и пиридила, каждый из которых необязательно замещен 1-4 группами R^{3a};

каждый R^{3a} независимо выбран из группы, состоящей из водорода, галогена и C_{1-6} галогеналкила; и

нижний индекс n представляет собой целое число от 0 до 3;

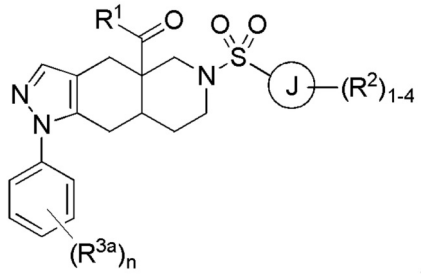
или его соли и изомеры.

11. Способ по п. 9, в котором указанный конденсированный азадекалингетероарилкетон представляет собой



.

12. Способ по п. 9, в котором указанный конденсированный октагидроазадекалин имеет формулу



,

где R^1 представляет собой гетероарильное кольцо, содержащее от 5 до 6 членов кольца и от 1 до 4 гетероатомов, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из N, O и S, необязательно замещенное 1-4 группами, каждая из которых независимо выбрана из R^{1a};

каждый R^{1a} независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C_{1-6} алкила, галогена, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкокси, N-оксида и C_{3-8} циклоалкила;

кольцо J выбрано из группы, состоящей из арильного кольца и гетероарильного кольца, содержащего от 5 до 6 членов кольца и от 1 до 4 гетероатомов, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из N, O и S;

каждый R^2 независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C_{1-6} алкила,

RU 2019129299 A

RU 2019129299 A

галогена, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкокси, C_{1-6} алкил-C_{1-6} алкокси, CN, OH, $NR^{2a}R^{2b}$, $C(O)R^{2a}$, $C(O)OR^{2a}$, $C(O)NR^{2a}R^{2b}$, SR^{2a}, $S(O)R^{2a}$, $S(O)_2R^{2a}$, C_{3-8} циклоалкила и C_{3-8} гетероциклоалкила, содержащего от 1 до 3 гетероатомов, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из N, O и S;

в качестве альтернативы две группы R^2, присоединенные к соседним атомам кольца, объединены с образованием гетероциклоалкильного кольца, содержащего от 5 до 6 членов кольца и от 1 до 3 гетероатомов, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из N, O и S, причем указанное гетероциклоалкильное кольцо необязательно замещено 1-3 группами R^{2c};

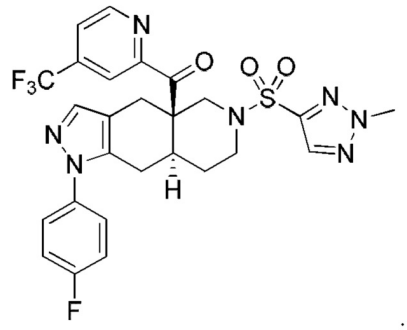
каждый R^{2a}, R^{2b} и R^{2c} независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C_{1-6} алкила;

каждый R^{3a} независимо представляет собой галоген; и

нижний индекс n представляет собой целое число от 0 до 3,

или его соли и изомеры.

13. Способ по п. 9, в котором указанный конденсированный октагидроазадекалин имеет формулу



RU 2019129299 A

RU 2019129299 A