

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

## (12) ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

(21)(22) Заявка: 2015137617, 14.03.2014

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:  
14.03.2013 US 61/782,383

(43) Дата публикации заявки: 18.04.2017 Бюл. № 11

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на  
национальной фазе: 14.10.2015(86) Заявка РСТ:  
US 2014/029667 (14.03.2014)(87) Публикация заявки РСТ:  
WO 2014/153215 (25.09.2014)Адрес для переписки:  
190000, Санкт-Петербург, BOX-1125,  
"ПАТЕНТИКА"

(71) Заявитель(и):

ЮНИВЕРСИТИ ОФ МЭРИЛЕНД,  
БАЛТИМОР ОФИС ОФ ТЕКНОЛОДЖИ  
ТРАНСФЕР (US),  
ЮНИВЕРСИТИ ОФ МЭРИЛЕНД  
ИСТЕРН ШОР (US),  
ТОМАС ДЖЕФФЕРСОН ЮНИВЕРСИТИ  
(US)

(72) Автор(ы):

НЬЯР Винсент К.о (US),  
ГЕДИЯ Лалджи К. (US),  
ПУРУШОТТАМАХАР Пураник (US),  
ГАДБОУЛ Абхиджит (US),  
КВЕГИР-АФФУЛ Эндрю (US),  
ВАСАЙТИС Тадас (US)

A

2015137617

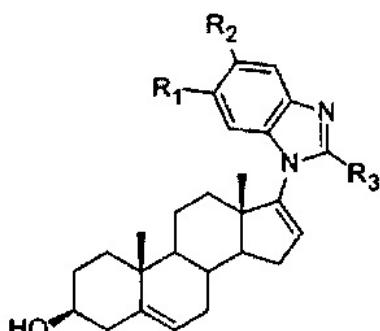
RU

R U 2 0 1 5 1 3 7 6 1 7 A

## (54) АГЕНТЫ, ПОДАВЛЯЮЩИЕ АНДРОГЕННЫЕ РЕЦЕПТОРЫ, И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ

## (57) Формула изобретения

## 1. Соединение формулы I:



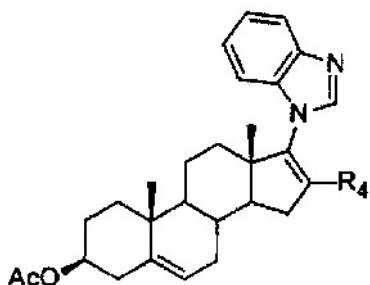
или его фармацевтически приемлемая соль, где  
каждый из R<sub>1</sub> и R<sub>2</sub> независимо представляет собой водород, алcoxи или CN;  
R<sub>3</sub> представляет собой водород или галоген; и  
где по меньшей мере один из R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> не является водородом.

2. Соединение или фармацевтически приемлемая соль по п. 1, отличающееся тем, что R<sub>1</sub> или R<sub>2</sub> представляет собой CN.

3. Соединение или фармацевтически приемлемая соль по п. 1, отличающееся тем, что R<sub>1</sub> представляет собой алcoxи.

4. Соединение или фармацевтически приемлемая соль по п. 1, отличающееся тем, что R<sub>3</sub> представляет собой галоген.

5. Соединение формулы II:



или его фармацевтически приемлемая соль, где

R<sub>4</sub> представляет собой -CNHR<sub>10</sub> или -C=NR<sub>10</sub>;

R<sub>10</sub> представляет собой алкил или арил, возможно замещенный одним или более заместителями R<sub>11</sub>; и

R<sub>11</sub> представляет собой галоген, алcoxси или CN.

6. Соединение или фармацевтически приемлемая соль по п. 5, отличающееся тем, что R<sub>4</sub> представляет собой -CNHR<sub>10</sub>.

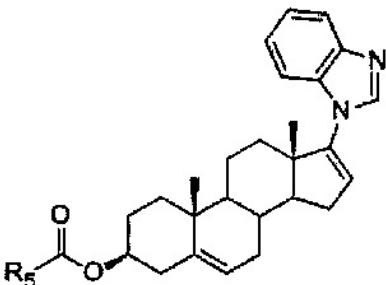
7. Соединение или фармацевтически приемлемая соль по п. 5, отличающееся тем, что R<sub>4</sub> представляет собой -C=NR<sub>10</sub>.

8. Соединение или фармацевтически приемлемая соль по п. 5, отличающееся тем, что R<sub>10</sub> представляет собой алкил.

9. Соединение или фармацевтически приемлемая соль по п. 5, отличающееся тем, что R<sub>10</sub> представляет собой арил.

10. Соединение или фармацевтически приемлемая соль по п. 9, отличающееся тем, что R<sub>10</sub> представляет собой арил, замещенный одной или несколькими алcoxсильными группами.

11. Соединение формулы III:



или его фармацевтически приемлемая соль, где

R<sub>5</sub> представляет собой гетероарил, арилалкил, циклоалкенил, алcoxсиалкил, возможно замещенный одним или более заместителями R<sub>12</sub>;

R<sub>12</sub> представляет собой -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-CO<sub>2</sub>H, где n представляет собой 0, 1, 2 или 3; и  
и при условии, что R<sub>5</sub> не представляет собой имидазол.

12. Соединение или фармацевтически приемлемая соль по п. 11, отличающееся тем, что R<sub>5</sub> представляет собой гетероарил.

13. Соединение или фармацевтически приемлемая соль по п. 12, отличающееся тем, что R<sub>5</sub> представляет собой пиридинил.

14. Соединение или фармацевтически приемлемая соль по п. 13, отличающееся тем,

что R<sub>5</sub> представляет собой 3-пиридилил.

15. Соединение или фармацевтически приемлемая соль по п. 12, отличающееся тем, что R<sub>5</sub> представляет собой триазол.

16. Соединение или фармацевтически приемлемая соль по п. 11, отличающееся тем, что R<sub>5</sub> представляет собой арилалкил.

17. Соединение или фармацевтически приемлемая соль по п. 11, отличающееся тем, что R<sub>5</sub> представляет собой циклоалкенил.

18. Соединение или фармацевтически приемлемая соль по п. 11, отличающееся тем, что R<sub>5</sub> представляет собой алкооксиалкил.

19. Соединение или фармацевтически приемлемая соль по п. 11, отличающееся тем, что R<sub>12</sub> представляет собой CO<sub>2</sub>H или -CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H.

20. Фармацевтическая композиция, содержащая одно или более соединений или фармацевтически приемлемых солей по любому из пп. 1-19 и фармацевтически приемлемый наполнитель, носитель или разбавитель.

21. Способ лечения рака, заболевания или состояния у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение указанному субъекту эффективного количества соединения, фармацевтически приемлемой соли или композиции по любому из пп. 1-20.

22. Способ по п. 21, дополнительно включающий введение субъекту эффективного количества антиандрогена, ингибитора CYP 17, агониста рилизинг-фактора лутеинизирующего гормона, лекарственного средства, предотвращающего выработку андрогенов, эстрогена или химиотерапевтического лекарственного средства.

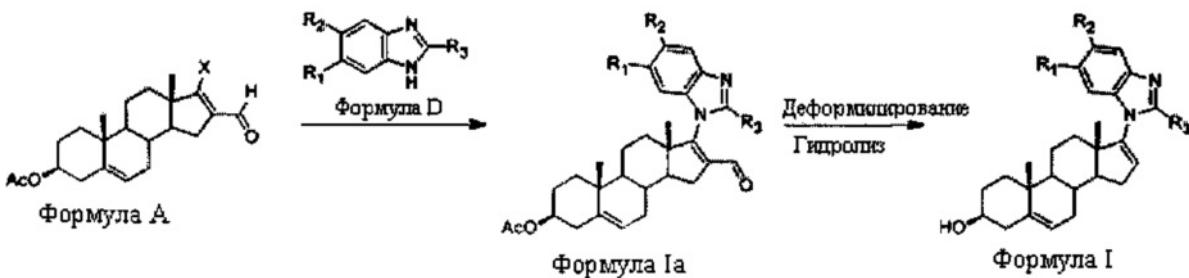
23. Способ по п. 21, отличающийся тем, что соединение, фармацевтически приемлемую соль или композицию, вводят в комбинации с гормональной терапией, химиотерапией, лучевой терапией, иммунотерапией или с хирургическим вмешательством.

24. Способ по п. 21, отличающийся тем, что рак, заболевание или состояние выбрано из рака простаты, рака молочной железы, рака яичников, рака мочеполовой системы или гиперплазии предстательной железы.

25. Способ ингибирования активности андрогенного рецептора у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение указанному субъекту эффективного количества соединения, фармацевтически приемлемой соли или композиции по любому из пп. 1-20.

26. Способ ингибирования активности андрогенного рецептора в клетке, включающий приведение указанной клетки в контакт с эффективным количеством соединения, фармацевтически приемлемой соли или композиции по любому из пп. 1-20, с ингибированием активности андрогенного рецептора в указанной клетке.

27. Способ синтеза соединения, или фармацевтически приемлемой соли формулы I, включающий следующие стадии:



а. обеспечение взаимодействия соединения формулы А с бензимидазолом формулы D при условиях, эффективных для синтеза соединения формулы Ia; и

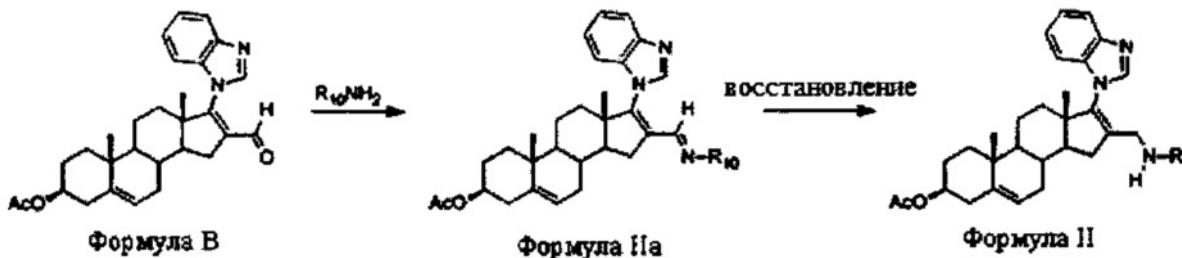
б. деформирование и гидролиз соединения формулы Ia;

где X представляет собой галоген; где каждый из R<sub>1</sub> и R<sub>2</sub> независимо представляет

собой водород, алкокси или CN; R<sub>3</sub> может представлять собой водород или галоген; и по меньшей мере один из R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> не является водородом.

28. Способ по п. 27, отличающийся тем, что соединение формулы Ia деформилируют с Pd катализатором.

29. Способ синтеза соединения или фармацевтически приемлемой соли формулы II, включающий следующие стадии:



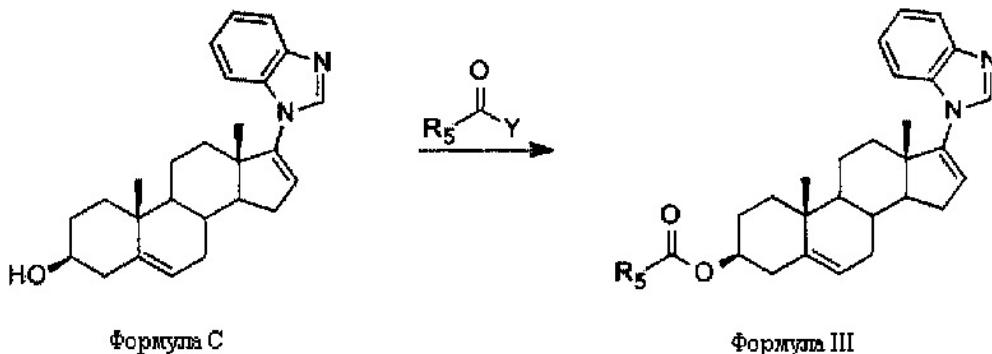
а. обеспечение взаимодействия соединения формулы В с замещенным амином R<sub>10</sub>NH<sub>2</sub> при условиях, эффективных для синтеза соединения формулы IIa; и

б. восстановление соединения формулы IIa;

где R<sub>10</sub> представляет собой алкил или арил, возможно замещенный одним или более заместителями R<sub>11</sub>; и R<sub>11</sub> представляет собой галоген, алкокси или CN.

30. Способ по п. 29, отличающийся тем, что соединение формулы IIa восстанавливают с помощью NaBH<sub>4</sub>.

31. Способ синтеза соединения или фармацевтически приемлемой соли формулы III, включающий следующие стадии:



обеспечение взаимодействия соединения формулы С с ацилирующим агентом R<sub>5</sub>C(O)Y при условиях, эффективных для синтеза соединения формулы III;

где R<sub>5</sub> представляет собой гетероарил, арилалкил, циклоалкенил, алкоксиалкил, возможно замещенный одним или более заместителями R<sub>12</sub>; и R<sub>12</sub> представляет собой -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-CO<sub>2</sub>H, где n представляет собой 0, 1, 2 или 3; при условии, что R<sub>5</sub> не является имидазолом.

32. Способ по п. 31, отличающийся тем, что ацилирующий агент R<sub>5</sub>C(O)Y представляет собой активированный сложный эфир.

33. Способ по п. 31, отличающийся тем, что Y представляет собой -OC(O)R<sub>5</sub>.

34. Способ по п. 31, отличающийся тем, что Y представляет собой R<sub>5</sub>.