



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21)(22) Заявка: 2012151846/15, 04.05.2011

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
04.05.2011

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
04.05.2010 US 12/773,515

(43) Дата публикации заявки: 10.06.2014 Бюл. № 16

(45) Опубликовано: 10.12.2016 Бюл. № 34

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: US 2009030036 A1, 29.01.2009. RU 2008106628 A, 27.08.2009. ЧАЗОВА И.Е. и др. "Метаболический синдром";// М., Медиа Медика, 2004, с.51-99 PUCHALSKI SS et al. Melatonin effect on rat body weight regulation in response to high-fat diet at middle age// Endocrine. 2003 Jul;21(2):163-7.

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на национальной фазе: 04.12.2012

(86) Заявка РСТ:
US 2011/035206 (04.05.2011)(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2011/140228 (10.11.2011)

Адрес для переписки:

129090, Москва, ул. Б. Спасская, 25, строение 3,
ООО "Юридическая фирма Городисский и
Партнеры"

(72) Автор(ы):

НАРАЯНАН Рамеш (US),
ЕПУРУ Муралимохан (US),
ДАЛТОН Джеймс Т. (US)

(73) Патентообладатель(и):

ДжиТиЭкс, ИНК. (US)

(54) СВЯЗЫВАЮЩИЕ АГЕНТЫ ЯДЕРНЫХ РЕЦЕПТОРОВ

(57) Реферат:

Группа изобретений относится к медицине, а именно к гастро- и эндокринологии, и может быть использована для предотвращения, лечения, отсрочки возникновения, снижения заболеваемости или снижения тяжести состояния, связанного с употреблением пищи с высоким содержанием жира, жировой инфильтрации печени, постменопаузным ожирением, для повышения расхода энергии у пациента, увеличения тощей массы тела. Для этого

пациенту, нуждающемуся в таком лечении, вводят терапевтически эффективное количество соединения лиганда эстрогенового рецептора, где указанное соединение представляет собой 4-бром-6,8-дигидрокси-2-(4-гидроксифенил)изохинолин-1-(2H)-он (12u) или 4-циано-6,8-дигидрокси-2-(4-гидроксифенил)изохинолин-1-(2H)-он (14m). Группа изобретений обеспечивает повышение эффективности лечения вышеуказанных состояний при его безопасности.

R U 2 6 0 4 6 6 6 C 2

R U 2 6 0 4 6 6 6 C 2



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(19) **RU** (11) **2 604 666** (13) **C2**

(51) Int. Cl.

A61K 31/47 (2006.01)

A61P 3/04 (2006.01)

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(21)(22) Application: **2012151846/15, 04.05.2011**

(24) Effective date for property rights:
04.05.2011

Priority:

(30) Convention priority:
04.05.2010 US 12/773,515

(43) Application published: **10.06.2014** Bull. № 16

(45) Date of publication: **10.12.2016** Bull. № 34

(85) Commencement of national phase: **04.12.2012**

(86) PCT application:
US 2011/035206 (04.05.2011)

(87) PCT publication:
WO 2011/140228 (10.11.2011)

Mail address:

**129090, Moskva, ul. B. Spasskaja, 25, stroenie 3,
OOO "JUrIdicheskaja firma Gorodisskij i Partnery"**

(72) Inventor(s):

**NARAJANAN Ramesh (US),
EPURU Muralimokhan (US),
DALTON Dzhejms T. (US)**

(73) Proprietor(s):

DzhiTiEks, INK. (US)

(54) **NUCLEAR RECEPTOR BINDING AGENTS**

(57) Abstract:

FIELD: medicine.

SUBSTANCE: group of inventions relates to medicine, namely, to gastrology and endocrinology, and can be used for prevention, treatment, delay of the onset, reduction of the incidence or reduction of the severity of a condition associated with high fat diet consumption, fatty liver infiltration, post-menopausal obesity, to increase energy consumption in a patient, to increase lean body mass. For this purpose, the patient

in need thereof, administering a therapeutically effective amount of an estrogen receptor ligand compound, wherein the compound represents 4-bromo-6,8-dihydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)isoquinoline-1-(2H)-on (12u) or 4-cyano-6,8-dihydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)isoquinoline-1-(2H)-on (14m).

EFFECT: group of inventions provides increase in treatment efficacy of said states within its safety.

13 cl, 10 tbl, 33 dwg, 41 ex

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

[001] Настоящее изобретение относится к способам предупреждения и/или лечения метаболических расстройств, постклимактерического ожирения и состояний, связанных с употреблением пищи с высоким содержанием жира, включая ожирение, рост массы
5 тела, образование жировой массы, снижение содержания минеральных веществ в костях, прирост веса белой жировой ткани, повышенные уровни холестерина, повышенные уровни лептина, инсулинорезистентность, диабет II типа, повышенные уровни глюкозы в крови, воспалительные заболевания, сердечно-сосудистые заболевания, состояние
10 жировой инфильтрации печени (накопление жира в печени), пониженные уровни разобщающего белка-1 (UCP-1) и повышенный липогенез.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

[002] Суперсемейство ядерных гормональных рецепторов лиганд-активирующих транскрипционных факторов представлено в различных тканях, и отвечает за множество действий в этих тканях.

15 [003] Суперсемейство ядерных рецепторов (NR), в настоящее время, включает около 48 различных белков, из которых 27 являются лиганд-регулирующими, большинство из которых, предположительно, действует как лиганд-активирующие факторы транскрипции, оказывая влияние на весьма разнообразные биологические реакции за счет регуляции генной экспрессии. Члены этого семейства включают рецепторы
20 небольших эндогенных липофильных молекул, таких как стероидные гормоны, ретиноиды, витамин D и гормон щитовидной железы.

[004] Суперсемейство ядерных рецепторов (NR) включает подсемейство стероидных ядерных рецепторов, включая рецептор минералокортикоидов (MR) (или рецептор альдостерона), рецепторы эстрогенов (ER), ER альфа (ER- α) и ER бета (ER- β), рецептор андрогена (AR), рецепторы прогестерона (PR), глюкокортикоидные рецепторы (GR) и
25 другие. Также близкородственными по структуре являются рецепторы, связанные с эстрогеном (ERR), ERR- α , ERR- β и ERR- γ . Стероидные ядерные рецепторы выполняют важные функции в организме, некоторые из которых связаны с транскрипционным гомеостазом водно-солевого баланса, ростом, улучшением состояния и заживлением
30 ран, фертильностью, реакцией на стрессы, иммунологической функцией и когнитивной функцией. Эти эффекты могут быть опосредованы цитозольными, митохондриальными или ядерными событиями. Соответственно, соединения, которые модулируют (то есть являются антагонистами, агонистами, частичными антагонистами, частичными агонистами) активность стероидных ядерных рецепторов, являются важными
35 фармацевтическими средствами, которые обладают особенной полезностью в ряде способов, а также для лечения и предупреждения широкого ряда заболеваний и расстройств, модулируемых активностью стероидных ядерных рецепторов.

[005] Биологические действия эстрогенов и антиэстрогенов проявляются через два различных внутриклеточных рецептора, эстрогеновый рецептор альфа (ER- α) и
40 эстрогеновый рецептор бета (ER- β). Например, ER- β присутствует, помимо других тканей, в мозге, костях, иммунной системе, желудочно-кишечном тракте, легких, яичниках, эндометрии, простате, сосудистой сети, мочеполовой системе, слюнных железах и так далее. Роль ER- β в этих тканях может быть подтверждена наблюдаемыми фенотипами у ER- β нокаутных мышей. Патологии в этих тканях можно лечить введением
45 ER- β селективных лигандов.

[006] За последнее десятилетие широкое распространение метаболических заболеваний, таких как ожирение, инсулинорезистентность и диабет II типа, существенно увеличилось. Например, в 2008 году количество людей, страдающих ожирением или

избыточным весом, во всем мире оценивалось в 400 миллионов, а в Соединенных штатах избыточным весом или ожирением страдали около двух третей жителей, что делает ожирение серьезной проблемой здравоохранения и экономической нагрузкой на общество. Ожирение не является самостоятельным заболеванием, поскольку оно

5 приводит к возникновению различных осложнений, включая сахарный диабет 2 типа (T2DM), гипертонию, атеросклероз и другие сердечно-сосудистые заболевания, остеопороз и клиническую депрессию [Lavie et al., 2009 J Am Coll Cardiol 53:1925-32; Fabricatore et al., 2006 Annu Rev Clin Psychol 2:357-77]. В настоящее время не существует эффективных фармацевтических средств для лечения этого пандемического заболевания.

10 Хирургические способы, хотя и могут снизить вес на 50-90%, являются ограниченными из-за хирургического риска и связанных побочных эффектов. Наилучшие лекарства, присутствующие на рынке в настоящее время, снижают вес, самое большее, на 5-10% в год. Для лечения показания избыточного веса существует только два лекарства, одобренных FDA (Управлением по контролю за продуктами и лекарствами, США): 1.

15 Амфетамины и сибутрамин, которые действуют на гипоталамус для контроля стимуляции аппетита в ЦНС. 2. Орлистат, который является ингибитором липазы, блокирующим абсорбцию жира в желудочно-кишечном тракте и снижающим потребление энергии [Cooke et al., 2006 Nat Rev Drug Discov 5:919-31]. Общеизвестные побочные эффекты, связанные с этими лекарствами, включают тахикардию, гипертонию,

20 недержание кала и/или сердечную вальвулопатию, что обуславливает чрезвычайную важность разработки лекарств против ожирения. Следовательно, в данной области существует необходимость в более эффективных и безопасных лекарствах для лечения состояний, таких как ожирение, и других родственных состояний и метаболических расстройств.

25 [007] Ожирение является гетерогенным заболеванием, которое возникает, если потребление энергии превышает расходование энергии. Несмотря на то, что этиология ожирения остается неопределенной, описано несколько механизмов, таких как изменение сигналов пищевого поведения в гипоталамусе, уровня лептина, адипокинов, секретируемых белой жировой тканью (WAT), нейропептидов и нейротрансмиттеров,

30 контролирующих поведение, возрастные гормональные изменения, воспалительные сигналы в жировой ткани, стресс и другие факторы запускают возникновение ожирения [Yu et al., 2009 Forum Nutr 61:95-103; Rother et al., 2009 Dtsch Med Wochenschr 134:1057-9; Reisin et al., 2009 Med Clin North Am 93:733-51].

[008] Увеличение заболеваемости постклимактерическим ожирением, висцеральным

35 ожирением во время андропаузы и половых различий при метаболических заболеваниях указывают на значимость суперсемейства ядерных гормональных рецепторов (NR) в регуляции веса тела [Allende-Vigo MZ 2008 P R Health Sci J 27:190-5; Geer et al., 2009 Gend Med 6 Suppl 1:60-75]. Многие из NR играют основные роли в регуляции возникновения метаболических заболеваний. Активация желчной кислотой ядерных рецепторов, таких

40 как фарнезоидный X-рецептор (FXR), конститутивный андростан-рецептор (CAR) и прегнан-X-рецептор (PXR), ускоряет снижение веса и также увеличивает восприимчивость к инсулину [Thomas et al., 2008 Nat Rev Drug Discov 7:678-93; Cariou B et al., 2007 Trends Pharmacol Sci 28:236-43]. Точно так же, рецепторы, связанные с эстрогеном (ERR α , ERR β и ERR γ) играют существенные роли в повышении расходования

45 энергии, снижении адипогенеза и прироста массы тела [Ariazi EA et al., 2006 Curr Top Med Chem 6:203-15]. Другие члены NR, принадлежащие к рецепторам, активируемым пролифератором пероксисом (PPAR), и эстрогеновые рецепторы (ER), также играют роль в поддержании с глюкозы в крови и жира в организме, что делает NR

перспективной мишенью для предупреждения/лечения ожирения и метаболических заболеваний [Kintscher U et al., 2009 Curr Opin Investig Drugs 10:381-7; Beekun O et al., 2009 Obesity (Silver Spring) 17:213-9; Billin AN 2008 Expert Opin Investig Drugs 17:1465-71; Barros RP et al., 2006 Trends Mol Med 12:425-31].

5 [009] В некоторых случаях ER- β действует как антагонист ER- α за счет гетеродимеризации с ER- α . Например, агонисты ER- β могут блокировать пролиферативное влияние ER- α в тканях, таких как простата и молочная железа, где ER- α , как известно, промотирует неоплазию. Помимо его анти-ER- α -опосредованного ингибирования роста, ER- β самостоятельно ингибирует пролиферацию и промотирует
10 дифференцировку рака простаты и других видов рака. Предположительно, ER- β также является антагонистом пролиферативного действия AR в тканях предстательной железы. Гипертрофия и гиперплазия/дисплазия предстательной железы могут быть результатом комбинации андрогенной стимуляции пролиферации и/или нарушения активации ER- β локально синтезированными эстрогенами. Такая гипертрофия или гиперплазия/
15 дисплазия часто приводит к различным заболеваниям предстательной железы, таким как аденома простаты (BPH), воспалительная атрофия предстательной железы (предшественник неоплазии), интраэпителиальная неоплазия предстательной железы (PIN) и рак простаты (CaP). Введение экзогенных агонистов ER- β , предположительно, может обеспечивать простатическую антипролиферацию, и, за счет этого, обеспечивать
20 преимущество при предупреждении или лечении этих заболеваний простаты. Кроме того, можно ожидать снижения побочных эффектов для селективных агентов ER- β , по сравнению с неселективными изоформами лигандов для лечения многих из этих заболеваний.

[0010] Следовательно, соединения, действующие как лиганды эстрогеновых рецепторов, являются полезными при лечении различных состояний и расстройств.
25 Селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов (лиганды эстрогеновых рецепторов, такие как агонисты ER β) описаны, например, в публикации патента США №2009/0030036.

[0011] Гормоны являются важными регуляторами адипозной функции, и
30 эпидемиологические исследования позволяют предположить, что эстрогены регулируют метаболизм и распределение жира. Наличие в жировой ткани ER- α и ER- β , двух рецепторов, опосредующих действие эстрадиола, подразумевает непосредственную роль этих лигандов в адипозной функции. Кроме того, наблюдаемые половые и возрастные отличия, при обнаружении бурой жировой ткани (BAT) у людей, указывают
35 на возможность того, что уровень циркуляции эстрадиола может быть важным действующим фактором в развитии BAT [Cypess AM et al., 2009 / V Engl J Med 360:1509-17]. Исследования с отдельными RE нокаутными мышами (КО) показали важность этих изоформ в поддержании липидного и глюкозного гомеостаза [Harris HA 2007 Mol Endocrinol 21:1-13]. Мыши ER- α КО демонстрируют инсулинорезистентность, тогда как
40 мыши ER-ПКО, употреблявшие пищу с высоким содержанием жира, показали более высокое значение ожирения, чем мыши дикого типа [Foryst-Ludwig A et al., 2008 PLoS Genet 4:e1000108]. Хотя в некоторых из этих исследований рассматривается мысль, что эстрогенный контроль веса тела опосредуется через ER- β , до сих пор непонятно, какая изоформа опосредует преимущественное действие эстрадиола на содержание жира,
45 глюкозы и холестерина в организме [Pallottini V et al., 2008 Infect Disord Drug Targets 8: 52-60; Liang YQ et al., 2002 Int J Obes Relat Metab Disord 26:1103-9].

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0012] В одном из вариантов настоящего изобретения представлен а) способ лечения,

отсрочки возникновения, снижения заболеваемости или снижения степени состояния, связанного с употреблением пищи с высоким содержанием жира; b) способ предупреждения состояния, связанного с употреблением пищи с высоким содержанием жира; c) способ лечения, отсрочки возникновения, снижения заболеваемости или

5 снижения степени состояния, связанного с постклимактерическим ожирением; d) способ предупреждения состояния, связанного с постклимактерическим ожирением; e) способ увеличения расходования энергии у пациента; f) способ увеличения тощей массы тела; g) способ лечения, предупреждения, отсрочки возникновения, снижения заболеваемости или снижения степени метаболического расстройства; h) способ увеличения мышечной

10 массы; i) способ лечения, отсрочки возникновения, снижения заболеваемости или снижения степени состояния жировой инфильтрации печени; j) способ предупреждения состояния жировой инфильтрации печени; и k) способ лечения, предупреждения, отсрочки возникновения или снижения заболеваемости состоянием неалкогольного стеатогепатита (NASH); включающий введение пациенту, нуждающемуся в таком

15 лечении, терапевтически эффективного количества соединения лиганда эстрогенового бета-рецептора.

[0013] В одном из вариантов настоящего изобретения представлен a) способ лечения, отсрочки возникновения, снижения заболеваемости или снижения степени состояния, связанного с употреблением пищи с высоким содержанием жира; b) способ

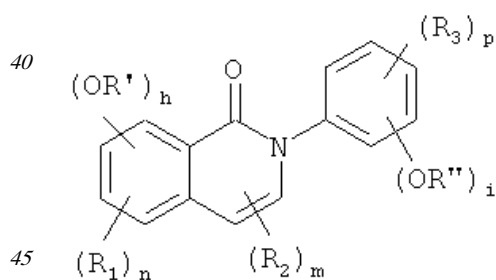
20 предупреждения состояния, связанного с употреблением пищи с высоким содержанием жира; c) способ лечения, отсрочки возникновения, снижения заболеваемости или снижения степени состояния, связанного с постклимактерическим ожирением; d) способ предупреждения состояния, связанного с постклимактерическим ожирением; e) способ увеличения расходования энергии у пациента; f) способ увеличения тощей массы тела;

25 g) способ лечения, предупреждения, отсрочки возникновения, снижения заболеваемости или снижения степени метаболического расстройства; h) способ увеличения мышечной массы; i) способ лечения, отсрочки возникновения, снижения заболеваемости или снижения степени состояния жировой инфильтрации печени; j) способ предупреждения состояния жировой инфильтрации печени; и k) способ лечения, предупреждения,

30 отсрочки возникновения или снижения заболеваемости состоянием неалкогольного стеатогепатита (NASH); включающий введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества соединения настоящего изобретения.

[0014] В одном из вариантов настоящего изобретения представлен способ лечения, отсрочки возникновения, снижения заболеваемости или снижения степени состояния,

35 связанного с употреблением пищи с высоким содержанием жира, включающий введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества соединения лиганда эстрогенового рецептора, представленного структурой Формулы XI:



XI

R_1 , R_2 , R_3 , каждый независимо, является водородом, альдегидом, COOH , $-\text{C}(=\text{NH})-$

ОН, CHNOH , $\text{CH=CHCO}_2\text{H}$, $\text{CH=CHCO}_2\text{R}$, $-\text{CH=CH}_2$, гидроксильной группой, галогеном, гидроксильной группой, алкокси, циано, нитро, CF_3 , NH_2 , 4-Ph-OMe, 4-Ph-OH, SH, COR, COOR, OCOR, алкенилом, аллилом, 2-метилаллилом, алкинилом, пропаргиллом, OSO_2CF_3 , OSO_2CH_3 , NHR , NHCOR , N(R)_2 , сульфонамидом, SO_2R , алкилом, циклоалкилом, галоалкилом, арилом, фенилом, бензилом, защищенной гидроксильной группой, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NR}_4\text{R}_5$, Z-anwin-Q, Z-алкил- NR_4R_5 , Z-алкил-гетероциклом или OCH_2CH_2 -гетероциклом, где этот гетероцикл является 3-7-членным насыщенным или ненасыщенным, замещенным или незамещенным гетероциклическим кольцом;

R является алкилом, циклоалкилом, водородом, галоалкилом, дигалоалкилом, тригалоалкилом, CH_2F , CHF_2 , CF_3 , CF_2CF_3 , арилом, фенилом, бензилом, $-\text{Ph-CF}_3$, $-\text{Ph-CH}_2\text{F}$, $-\text{Ph-CHF}_2$, $-\text{Ph-CF}_2\text{CF}_3$, галогеном, алкенилом, CN, NO_2 или OH;

R' является водородом, алкилом или COR;

R'' является водородом, алкилом или COR;

R_4 и R_5 независимо являются водородом, фенилом, бензилом, алкиловой группой из 1-6 атомов углерода, 3-7-членным циклоалкилом, гетероциклоалкилом, ариловой или гетероариловой группой;

Z является O, NH, CH_2 или  ;

Q является SO_3H , CO_2H , CO_2R , NO_2 , тетразолом, SO_2NH_2 или SO_2NHR ;

h равен 0, 1, 2 или 3;

i равен 0, 1, 2, 3 или 4;

n равен 1, 2, 3 или 4;

m равен 1 или 2;

p равен 0, 1, 2, 3, 4 или 5; и

Алкил является линейным алкилом из 1-7 атомов углерода, разветвленным алкилом из 1-7 атомов углерода или циклоалкилом из 3-8 атомов углерода;

или его изомер, фармацевтически приемлемая соль, фармацевтический продукт, полиморф, кристалл, N-оксид, сложный эфир, гидрат или любая их комбинация.

[0015] В одном из вариантов настоящего изобретения представлен способ предупреждения состояния, связанного с употреблением пищи с высоким содержанием жира, включающий введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества соединения лиганда эстрогенового рецептора, представленного структурой Формулы XI, как описано выше в настоящем документе, или его изомера, фармацевтически приемлемой соли, фармацевтического продукта, полиморфа, кристалла, N-оксида, сложного эфира или любой их комбинации.

[0016] В одном из вариантов настоящего изобретения представлен способ лечения, отсрочки возникновения, снижения заболеваемости или снижения степени состояния, связанного постклимактерическим ожирением, включающий введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества соединения лиганда эстрогенового рецептора, представленного структурой Формулы XI, как описано выше в настоящем документе, или его изомера, фармацевтически приемлемой соли, фармацевтического продукта, полиморфа, кристалла, N-оксида, сложного эфира или любой их комбинации.

[0017] В одном из вариантов настоящего изобретения представлен способ предупреждения состояния, связанного постклимактерическим ожирением, включающий введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного

количества соединения лиганда эстрогенового рецептора, представленного структурой Формулы XI, как описано выше в настоящем документе, или его изомера, фармацевтически приемлемой соли, фармацевтического продукта, полиморфа, кристалла, N-оксида, сложного эфира или любой их комбинации.

5 [0018] В одном из вариантов настоящего изобретения представлен способ повышения расходования энергии у пациента, включающий введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества соединения Формулы XI, как описано выше в настоящем документе, или его изомера, фармацевтически приемлемой соли, фармацевтического продукта, полиморфа, кристалла, N-оксида, сложного эфира
10 или любой их комбинации.

[0019] В одном из вариантов настоящего изобретения представлен способ повышения тощей массы тела, включающий введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества соединения Формулы XI, как описано выше в настоящем документе, или его изомера, фармацевтически приемлемой соли,
15 фармацевтического продукта, полиморфа, кристалла, N-оксида, сложного эфира или любой их комбинации.

[0020] В одном из вариантов настоящего изобретения представлен способ лечения, предупреждения, отсрочки возникновения, снижения заболеваемости или снижения степени метаболического расстройства, включающий введение пациенту, нуждающемуся
20 в таком лечении, терапевтически эффективного количества соединения лиганда эстрогенового рецептора, представленного структурой Формулы XI, как описано выше в настоящем документе, или его изомера, фармацевтически приемлемой соли, фармацевтического продукта, полиморфа, кристалла, N-оксида, сложного эфира или любой их комбинации.

25 [0021] В одном из вариантов настоящего изобретения представлен способ повышения мышечной массы, включающий введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества соединения Формулы XI, как описано выше в настоящем документе, или его изомера, фармацевтически приемлемой соли, фармацевтического продукта, полиморфа, кристалла, N-оксида, сложного эфира или
30 любой их комбинации.

[0022] В одно из вариантов настоящего изобретения представлен способ лечения, отсрочки возникновения, снижения заболеваемости или снижения степени состояния жировой инфильтрации печени, включающий введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества соединения Формулы XI, как
35 описано выше в настоящем документе, или его изомера, фармацевтически приемлемой соли, фармацевтического продукта, полиморфа, кристалла, N-оксида, сложного эфира или любой их комбинации.

[0023] В одном из вариантов настоящего изобретения представлен способ предупреждения состояния жировой инфильтрации печени, включающий введение
40 пациенту, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества соединения Формулы XI, как описано выше в настоящем документе, или его изомера, фармацевтически приемлемой соли, фармацевтического продукта, полиморфа, кристалла, N-оксида, сложного эфира или любой их комбинации.

[0024] В одном из вариантов настоящего изобретения представлен способ лечения, предупреждения, отсрочки возникновения, снижения заболеваемости неалкогольным
45 стеатогепатитом, включающий введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества соединения Формулы XI, как описано выше в настоящем документе, или его изомера, фармацевтически приемлемой соли,

фармацевтического продукта, полиморфа, кристалла, N-оксида, сложного эфира или любой их комбинации.

[0025] В одном из вариантов настоящего изобретения представлено селективное соединение лиганда эстрогенового рецептора, где указанным соединением является 4-циано-6,8-дигидрокси-2-(4-гидроксифенил)изохинолин-1(2H)-он или его изомер, фармацевтически приемлемая соль, фармацевтический продукт, полиморф, кристалл, N-оксид, сложный эфир, гидрат или любая их комбинация.

[0026] В одном из вариантов настоящего изобретения представлено селективное соединение лиганда эстрогенового рецептора, где указанным соединением является 4-циано-6,8-дигидрокси-2-(4-гидроксифенил)изохинолин-1(2H)-он или его изомер, фармацевтически приемлемая соль, фармацевтический продукт, полиморф, кристалл, N-оксид, сложный эфир, гидрат или любая их комбинация.

[0027] В одном из вариантов настоящего изобретения представлено селективное соединение лиганда эстрогенового рецептора, где указанным соединением является 4-бром-6,8-дигидрокси-2-(4-гидроксифенил)изохинолин-1(2H)-он или его изомер, фармацевтически приемлемая соль, фармацевтический продукт, полиморф, кристалл, N-оксид, сложный эфир, гидрат или любая их комбинация.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ФИГУР

[0024] На Фигуре 1 изображены константы связывания 12b (A), 12f (B), 12h (C), 12p (D), 12s (E), 12u (F), 12y (G), 12z (H) и эстрадиола (последний график) с ER- α (штриховая заливка) и ER- β (полная заливка).

[0025] На Фигуре 2 изображена активация ER- α и ER- β соединением 121 в дозировке 0,1, 1, 10, 100 и 100 нМ.

[0026] На Фигуре 3 изображены характеристики ER- β селективных SERM *in vitro* и *in vivo*. (A) Структура 14m и 12u. (B) Характеристики связывания и трансактивации ER- β SERM, 14m и 12u: Анализ связывания лиганда (колонки 2-6) и анализ трансактивации (колонки 7-8). (C) 14m и 12u слабо вызывают пролиферацию клеток Ishikawa. 14m и 12u не увеличивают вес матки. Данные выражены как среднее значение $\pm$ стандартная ошибка. RBA - относительное значение сродства к связыванию; ER- α - эстрогеновый рецептор α ; ER- β - эстрогеновый рецептор β ; s.c. - подкожное введение.

[0027] На Фигуре 4 изображено действие 14m на ожирение, вызванное питанием. (A) Вес тела, измеренный два раза в неделю. (B) Потребление пищи. На графике A нижняя кривая показывает процентное изменение веса тела при приеме пищи с высоким содержанием жира и приеме носителя и 14m, соответственно. На вклейке графика A показаны репрезентативные мыши, получающие пищу с высоким содержанием жиров и нормальную пищу. Значения выражены как среднее значение $\pm$ стандартная ошибка. H.F. - питание высоким содержанием жиров; N.D. - нормальное питание; B.Wt - вес тела; * - достоверность при $p < 0,05$ у животных, получающих нормальное питание и обработанных носителем; # - достоверность при $p < 0,05$ у животных, получающих питание высоким содержанием жиров и обработанных носителем.

[0028] На Фигуре 5 изображено действие 14m и 12u на ожирение, вызванное питанием с высоким содержанием жиров. (A) Вес тела, измеренный два раза в неделю, представленный как изменение веса тела, начиная с 0 дня. (B) 14m и 12u снижают массу жира (верхний график) и увеличивают мышечную массу (нижний график). Данные выражены как процентное содержание жира и тощей массы от веса тела. N.D. - нормальное питание; H.F. - питание высоким содержанием жиров; * - достоверность при $p < 0,05$ у животных, получающих нормальное питание и обработанных носителем;

- достоверность при $p < 0,05$ у животных, получающих питание с высоким содержанием жиров и обработанных носителем.

[0029] На Фигуре 6 изображено действие 14m на снижение массы жира и маркеры метаболического заболевания. (A) показывает влияние 14m на содержание жира в организме (левый график) и содержание минеральных веществ в костях (ВМС, правый график). Содержание жира в организме выражено в процентах жира от веса тела. (B), (C), (E) и (F) показывают действие 14m на маркеры метаболического заболевания: белая жировая ткань (WAT; график B); холестерин (график C); лептин (график E); и воспалительный маркер MIP- α (график F). (D) показывает влияние 14m на содержание глюкозы в сыворотке после испытание на переносимость глюкозы.

[0030] На Фигуре 7 представлен вес белой жировой ткани (WAT), вес бурой жировой ткани (BAT) и вес икроножной мышцы (GASTROC) в конце исследования для мышей после завершения исследования. Сохранение питания с высоким содержанием жиров существенно увеличивает вес WAT и снижает вес икроножной мышцы по сравнению с нормальным питанием. 14m и 12u препятствуют увеличению веса WAT и увеличивают вес икроножной мышцы в группе с питанием при высоком содержании жиров по сравнению с группой, обработанной носителем (* достоверное значение для нормального рациона+носитель, # значимое значение для питания с высоким содержанием жиров+носитель).

[0031] На Фигуре 8 изображены репрезентативные отделы печени, полученные из мышей с нормальным питанием, мышей, получавших питание с высоким содержанием жиров и обработанных носителем, и мышей, получавших питание с высоким содержанием жиров и обработанных 14m. Введение 14m уменьшает накопление капелек жира в печени. (Пример 23.7). N.D. - нормальное питание; H.F. - питание с высоким содержанием жиров.

[0032] На Фигуре 9 изображен вес семенников мышей (график A), уровень тестостерона в сыворотке (T) (график B) и содержание фолликулостимулирующего гормона (FSH) в сыворотке (график C) после завершения исследования (Пример 23.8). Эти уровни были определены сразу после умерщвления. 14m и 12u не оказали влияния на содержание тестостерона в сыворотке. 14m не оказал влияния на содержание тестостерона и фолликулостимулирующего гормона (FSH) в сыворотке. Содержание общего тестостерона и FSH в сыворотке определили сразу перед умерщвлением, через 12 недель обработки. 14m не оказал подавляющего действия на эти эндокринные гормоны, позволяя предположить, что его действие не было опосредовано через ER α .

[0033] На Фигуре 10 изображено действие 12u на лечение ожирения, вызванного питанием с высоким содержанием жиров. (A) Вес тела, измеренный два раза в неделю. (B) масса жира. N.D. - нормальное питание. (C) Вес WAT, BAT, печени. H.F. - питание с высоким содержанием жиров; * - достоверность при $p < 0,05$ у животных, получающих нормальный рацион и обработанных носителем; # - достоверность при $p < 0,05$ у животных, получающих рацион с высоким содержанием жиров и обработанных носителем.

[0034] На Фигуре 11 изображено действие 12u на изменение состава тела мышей с удаленными яичниками. (A) Вес тела, измеренный два раза в неделю (B) Потребление пищи (C) Масса жира (левый график) и тощая масса (правый график). (D) Вес белой жировой ткани (WAT) и вес матки. OVX - овариэктомия; * - достоверность при $p < 0,05$ у животных, получающих нормальное питание и обработанных носителем; # - достоверность при $p < 0,05$ у животных, получающих питание с высоким содержанием жиров и обработанных носителем.

[0035] На Фигуре 12 изображено влияние лиганда ER- β на функцию PPAR- γ через лиганд-связывающий участок (LBD). (A). Клетки HEK-293 трансфицировали при помощи 0,25 мкг PPRE-LUC, 5 нг CMV-Renilla LUC и указанных рецепторов (PPAR- γ и ER- β для левого графика и PPAR- α и ER- β для правого графика). Клетки обработали через 24 часа после трансфекции указанными лигандами и собрали через 48 часов после трансфекции, измерили активность люциферазы светляков и нормализовали к люциферазе Renilla. (B). H475 в ER- β LBD является важным для его функции. H475 в ER- β LBD мутировали до аланина (A) с использованием набора сайт-направленного мутагенеза. Анализ трансактивации выполнили так, как описано на графике A, в клетках HEK-293 с титрованием лигандов ER- β в H475A дикого типа или ER- β . (C). H475A ER- β не ингибирует трансактивацию PPAR- γ . Клетки HEK-293 трансфицировали при помощи 0,25 мкг PPRE-LUC, 5 нг CMV-Renilla LUC и 50 нг указанных рецепторов (PPAR- γ или PPAR- γ и ER- β дикого типа или PPAR- γ и ER- β H475A). Клетки обработали через 24 часа после трансфекции указанными лигандами и собрали через 48 часов после трансфекции, измерили активность люциферазы светляков и нормализовали к люциферазе Renilla. (D). Лиганд ER- β зависимо ингибирует PGC-1 коактивированный PPAR- γ , но не трансактивацию PPAR- α . Клетки HepG2 трансфицировали при помощи 0,25 мкг PPRE-LUC, 5 нг CMV-Renilla LUC, 0,5 мкг PGC-1 или векторного скелета и 100 нг указанных рецепторов (PPAR- γ или PPAR- γ и ER- β дикого типа или PPAR- γ и ER- β H475A для верхних графиков и PPAR- α или PPAR- α и ER- β для нижнего графика). Клетки обработали указанными лигандами через 24 часа после трансфекции и собрали через 48 часов после трансфекции, измерили активность люциферазы светляков и нормализовали к люциферазе Renilla. (E). SHP-1 является ER-P специфичным геном-мишенью. Клетки HEK-293 трансфицировали при помощи 0,25 мкг SHP-LUC, 5 нг CMV-Renilla LUC и 50 нг указанных рецепторов (FXR и ER- α для левого графика и FXR и ER- β для правого графика). Клетки обработали через 24 часа после трансфекции указанными лигандами и собрали через 48 часов после трансфекции, измерили активность люциферазы светляков и нормализовали к люциферазе Renilla. PPAR - пролифератор пероксисом и активированный рецептор; ER - эстрогеновый рецептор; H - гистидин; A - аланин; RLU - относительные люциферазные единицы; Tro - троглитазон; PGC-1 - коактиватор PPAR- γ ; SHP - низкомолекулярный гетеродимерный участник; FXR - фарнезоидный X-рецептор.

[0036] На Фигуре 13 изображено влияние 12y (Фигура 13A) и 12u (Фигура 13B) на адгезию макрофага к эндотелиальным клеткам.

[0037] На Фигуре 14 изображено влияние 12b на размер отека, вызванного каррагенином (то есть каррагенин-индуцированный свежий отек лапы в качестве модели острого воспаления).

[0038] На Фигуре 15 изображен протокол лечения для измерения быстрого (негеномного) расслабления аортального кольца за счет NRBA настоящего изобретения.

[0039] На Фигуре 16 изображены кривые зависимости от концентраций, построенные так же, как и на Фигуре 15, для 14m, 12u и 12y.

[0040] На Фигуре 17 изображен протокол ответного лечения для измерения дозозависимого действия снижения фенилэфринового сужения аортального кольца за счет фенилэфрина (PE).

[0041] На Фигуре 18 изображены кривые зависимости от концентраций, построенные так же, как и на Фигуре 17, для 12y, 12z и 141. [0042] На Фигуре 19 изображен протокол измерения влияния долгосрочного инкубирования аортальных колец с NRBA настоящего изобретения, и иллюстративный график для 141.

[0043] На Фигуре 20 изображено (А) Ингибирование пролиферации RASMC за счет лиганда ER- β 141. Клеточную пролиферацию оценили с использованием калориметрического анализа WST-1. Поглощение при 450 нм измерили и выразили в процентах от поглощения в контрольных клетках, содержащих только клетки в 0 день (G0). (В) Флуоресцентное обнаружение внутриклеточного ROS. Субконфлюэнтный монослой клеток ARPE-19 предварительно обработали соответствующими лекарствами с ICI или без ICI, а затем подвергли воздействию окислительного стресса с tBH. Значения для клеток, обработанных только красителем, вычли из данных исходной флуоресценции. Флуоресценцию записали относительно клеток, содержащих краситель, в присутствии только окислителя. Обработку каждым лекарством выполнили в трех экземплярах и нанесли на график +/- стандартная ошибка среднего.

[0044] На Фигуре 21 изображено влияние 12b и 12u на пролиферацию клеток LNCaP (рака простаты).

[0045] На Фигуре 22 изображено влияние 12b и 12u на пролиферацию клеток C-26 (рака ободочной кишки).

[0046] На Фигуре 23 изображено влияние 12b и 12u на рост опухоли ксенотрансплантата LNCaP-стромальных клеток через 10, 14 и 21 день.

[0047] На Фигуре 24 изображено влияние 12u и 12m на маркеры неалкогольного стеатогепатита (NASH); 12u и 12m снижают выделение трансаминаз сыворотки, вызванное питанием с высоким содержанием жиров.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0048] В одном из вариантов NRBA относится к соединению, которое влияет на активность эстрогенового рецептора. В одном из вариантов NRBA проявляет активность в качестве агониста или, в другом варианте, антагониста, или, в другом варианте, частичного агониста, или, в другом варианте, частичного антагониста эстрогенового рецептора.

[0049] В некоторых вариантах NRBA являются соединениями лигандов эстрогеновых рецепторов. В одном из вариантов соединение лиганда эстрогенового рецептора является селективным модулятором эстрогенового рецептора (SERM). В одном из вариантов соединение лиганда эстрогенового рецептора является селективным модулятором эстрогенового рецептора β (β -SERM или ERP SERM, или ER- β селективный SERM). В одном из вариантов соединение лиганда эстрогенового рецептора является агонистом эстрогенового рецептора. В одном из вариантов соединение лиганда эстрогенового рецептора является агонистом эстрогенового рецептора β (ER- β). В одном из вариантов соединение лиганда эстрогенового рецептора является антагонистом эстрогенового рецептора β (ER- β).

[0050] В одном из вариантов соединение лиганда эстрогенового рецептора является селективным по отношению к ER- β . В одном из вариантов соединение лиганда эстрогенового рецептора не дает перекрестную реакцию с ER- α . В одном из вариантов соединение лиганда эстрогенового рецептора не дает перекрестную реакцию с ER- α в концентрации до 10 мкМ. В одном из вариантов соединение лиганда эстрогенового рецептора не дает перекрестную реакцию с ER- α в концентрации до 1 мкМ. В одном из вариантов соединение лиганда эстрогенового рецептора связывается с ER- β по меньшей мере с 5-кратной селективностью по сравнению с ER- α . В одном из вариантов соединение лиганда эстрогенового рецептора связывается с ER- β по меньшей мере с 10-кратной селективностью по сравнению с ER- α . В одном из вариантов соединение лиганда эстрогенового рецептора связывается с ER- β по меньшей мере с 50-кратной селективностью по сравнению с ER- α . В одном из вариантов соединение лиганда

эстрогенового рецептора связывается с ER- β по меньшей мере с 100-кратной селективностью по сравнению с ER- α . В одном из вариантов соединения лиганда эстрогенового рецептора является агонистом β -SERM.

[0051] В одном из вариантов соединения лиганда эстрогенового рецептора действует как агонист по отношению к ER- β . В одном из вариантов соединения лиганда эстрогенового рецептора действует как антагонист по отношению к ER- β . В одном из вариантов соединения лиганда эстрогенового рецептора действует как агонист по отношению к ER- α . В одном из вариантов соединения лиганда эстрогенового рецептора действует как антагонист по отношению к ER- α . В одном из вариантов соединения лиганда эстрогенового рецептора действует как агонист по отношению к обоим ER- β и ER- α . В одном из вариантов соединения лиганда эстрогенового рецептора действует как агонист по отношению к обоим ER- β и ER- α с селективностью по меньшей мере в 5 раз по отношению к ER- β . В одном из вариантов соединения лиганда эстрогенового рецептора действует как агонист по отношению к обоим ER- β и ER- α с селективностью по меньшей мере в 10 раз по отношению к ER- β . В одном из вариантов соединения лиганда эстрогенового рецептора действует как агонист по отношению к обоим ER- β и ER- α с селективностью в 20-30 раз по отношению к ER- β с EC₅₀ менее 10 нМ.

[0052] В одном из вариантов NRBA оказывает свое действие на эстрогеновый рецептор (например, ER- α , ER- β или ERR) тканезависимым образом. В некоторых вариантах NRBA настоящего изобретения могут действовать в некоторых тканях как агонисты эстрогеновых рецепторов (например, в костях, мозге и/или сердце) и как антагонисты в других типах тканей, например, в молочной железе и/или слизистой оболочке матки.

[0053] В одном из вариантов NRBA настоящего изобретения имеет IC₅₀ или EC₅₀ в отношении ER α и/или ER β до около 10 мкМ, что определено с использованием анализов трансактивации ER α и/или ER β , известных в данной области, или, в других вариантах, описанных в настоящем документе. В некоторых вариантах NRBA демонстрирует значения EC₅₀ или IC₅₀ (в качестве агонистов или антагонистов, соответственно) около 5 мкМ или менее, чем около 5 мкМ. Было выявлено, что репрезентативные соединения настоящего изобретения обладают активностью агонистов или антагонистов в отношении эстрогеновых рецепторов. Соединения настоящего изобретения обладают, в некоторых вариантах, IC₅₀ или EC₅₀ антагониста или агониста в отношении ER α и/или ER β около 5 мкМ или менее, чем около 5 мкМ, или, в некоторых вариантах, до около 500 нМ, или, в других вариантах, до около 50 нМ, или, в других вариантах, до около 10 нМ, или, в других вариантах, до около 1 нМ, по результатам измерения в анализах трансактивации ER α и/или ER β .

[0054] Термин «IC₅₀» относится, в некоторых вариантах, к концентрации NRBA, которая снижает активность мишени (например, ER α или ER β) до половины от максимального уровня.

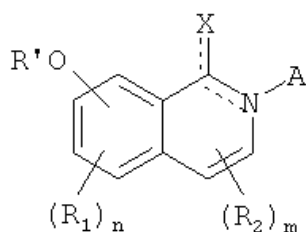
[0055] Термин «EC₅₀» относится, в некоторых вариантах, к концентрации NRBA, которая вызывает половину от максимального действия.

[0056] В некоторых вариантах настоящего изобретения соединения настоящего изобретения являются бисфенольными средствами. В некоторых вариантах настоящего изобретения соединения настоящего изобретения являются моно- или нефенольными средствами. В некоторых вариантах настоящего изобретения соединения настоящего изобретения являются замещенными изохинолинами. В некоторых вариантах настоящего изобретения соединения настоящего изобретения являются замещенными изохинолинами. В некоторых вариантах настоящего изобретения соединения

настоящего изобретения являются замещенными дигидроизохинолинонами. В некоторых вариантах настоящего изобретения NRBA обладают селективностью в отношении ER-β. В некоторых вариантах настоящего изобретения NRBA являются агонистами ER-β. В некоторых вариантах настоящего изобретения NRBA являются частичными агонистами ER-β. В некоторых вариантах настоящего изобретения NRBA являются антагонистами ER-β.

[0057] В некоторых вариантах настоящего изобретения NRBA обладают антиокислительным действием. В некоторых вариантах антиокислительное действие зависит от связывающей активности ядерного рецептора. В некоторых вариантах NRBA настоящего изобретения демонстрируют негеномную передачу сигналов в клетках. В некоторых вариантах NRBA настоящего изобретения демонстрируют митохондриальную передачу сигналов.

[0058] В одном из вариантов настоящего изобретения представлен NRBA или его пролекарство, аналог, изомер, метаболит, производное, фармацевтически приемлемая соль, фармацевтический продукт, полиморф, кристалл, примесь, N-оксид, сложный эфир, гидрат или любая их комбинация, представленный структурой Формулы I:



I

где

A является 5-14-членным насыщенным или ненасыщенным, замещенным или незамещенным карбоциклическим или гетероциклическим кольцом, которое является необязательно конденсированной кольцевой системой, или их комбинацией; где насыщенные или ненасыщенные карбоциклические или гетероциклические кольца необязательно замещены 1-5 заместителями, независимо выбранными из R₃ или OR"; и X является O или S; или

A отсутствует, N образует двойную связь с циклическим углеродом, а X является OH или OCH₂CH₂-гетероциклом, где этот гетероцикл является 3-7-членным насыщенным или ненасыщенным замещенным или незамещенным гетероциклическим кольцом; R₁, R₂ и R₃ независимо являются водородом, альдегидом, COOH, -C(=NH)-OH, CHNOH, CH=CHCO₂H, CH=CHCO₂R, -CH=CH₂, гидроксильной группой, галогеном, гидроксильной группой, алкокси, циано, нитро, CF₃, NH₂, 4-Ph-OMe, 4-Ph-OH, SH, COR, COOR, OCOR, алкил, аллил, 2-метилаллил, алкил, пропаргил, OSO₂CF₃, OSO₂CH₃, NHR, NHCOR, N(R)₂, сульфонамидом, SO₂R, алкил, галоалкил, арил, фенил, бензил, защищенный гидроксильной группой, OCH₂CH₂NR₄R₅, Z-алкил-Q, Z-алкил-NR₄R₅, Z-алкил-гетероциклом или OCH₂CH₂-гетероциклом, где этот гетероцикл является 3-7-членным насыщенным или ненасыщенным, замещенным или незамещенным гетероциклическим кольцом;

R является алкил, водородом, галоалкил, дигалоалкил, тригалоалкил, CH₂F, CHF₂, CF₃, CF₂CF₃, арил, гетероарил, фенил, бензил, -Ph-CF₃, -Ph-CH₂F,

-Ph-CHF₂, -Ph-CF₂CF₃, галогеном, алкенилом, CN, NO₂ или OH;

R' является водородом, алкилом или COR;

R'' является водородом, алкилом или COR;

R₄ и R₅ независимо являются водородом, фенилом, бензилом, алкиловой группой из 1-6 атомов углерода, 3-7-членным циклоалкилом, гетероциклоалкилом, ариловой или гетероариловой группой;

Z является O, NH, CH₂ или;

Q является SO₃H, CO₂H, CO₂R, NO₂, тетразолом, SO₂NH₂ или SO₂NHR;

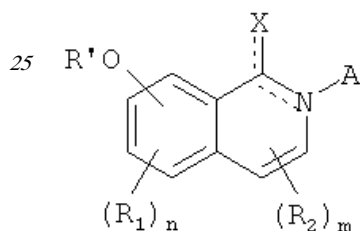
n является целым числом от 1 до 3;

m является целым числом от 1 до 2; и

Алкил является линейным алкилом из 1-7 атомов углерода, разветвленным алкилом из 1-7 атомов углерода или циклическим алкилом из 3-8 атомов углерода.

[0059] В некоторых вариантах NRBA Формулы I является соединением лиганда эстрогенового рецептора. В одном из вариантов соединение лиганда эстрогенового рецептора является селективным модулятором эстрогенового рецептора (SERM). В одном из вариантов соединение лиганда эстрогенового рецептора является селективным модулятором эстрогенового рецептора β (β-SERM). В одном из вариантов соединение лиганда эстрогенового рецептора является агонистом эстрогенового рецептора. В одном из вариантов соединение лиганда эстрогенового рецептора является агонистом эстрогенового рецептора β (ERβ). В одном из вариантов соединение лиганда эстрогенового рецептора является антагонистом эстрогенового рецептора β (ERβ).

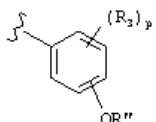
[0060] В одном из вариантов NRBA представлен структурой Формулы I:



I

где A, X, R₁, R₂, R', n и m являются такими, как описано выше, где если X является оксо, и A является фенилом, то A не является замещенным:

- NHCOR и галогеном без дальнейшего замещения, или
- NHCOR и алкилом без дальнейшего замещения.

[0061] В одном из вариантов A является ; p является целым числом от 1

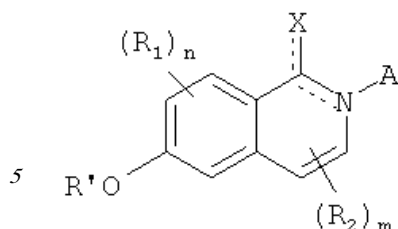
до 4; R'' является водородом, алкилом или COR; R₃ является водородом, альдегидом, COOH, -C(=NH)-OH, CHNOH, CH=CHCO₂H, CH=CHCO₂R, -CH=CH₂, гидроксиалкилом, галогеном, гидроксилем, алкокси, циано, нитро, CF₃, NH₂, 4-Ph-OMe, 4-Ph-OH, SH, COR, COOR, OCOR, алкенилом, аллилом, 2-метилаллилом, алкинилом, пропаргилом, OSO₂CF₃, OSO₂CH₃, NHR, NHCOR, N(R)₂, сульфонамидом, SO₂R, алкилом, галоалкилом, арилом, фенилом, бензилом, защищенным гидроксилем, OCH₂CH₂NR₄R₅, Z-алкил-Q, Z-алкил-NR₄R₅, Z-алкил-гетероциклом или OCH₂CH₂-гетероциклом, где этот гетероцикл является 3-7-членным насыщенным или ненасыщенным, замещенным или незамещенным

гетероциклическим кольцом.

[0062] В одном из вариантов соединения Формулы I, А отсутствует, N образует двойную связь с циклическим углеродом, и X является OCH_2CH_2 -гетероциклом, где этот гетероцикл является 3-7-членным гетероциклоалкилом. В одном из вариантов, если X является OCH_2CH_2 -гетероциклом, то этот гетероцикл является замещенным или незамещенным пиперидином, пирролидином, морфолином или пиперазином. В другом варианте, если R_1 , R_2 , R_3 независимо являются Z-алкил-гетероциклом или, в другом варианте, OCH_2CH_2 -гетероциклом, то любой из гетероциклов может быть замещенным или незамещенным пиперидином, пирролидином, морфолином или пиперазином. В другом варианте, если R_4 и R_5 независимо являются 3-7-членным гетероциклоалкилом, то любой гетероцикл может быть замещенным или незамещенным пиперидином, пирролидином, морфолином или пиперазином. В другом варианте любой гетероцикл является необязательно замещенным одним или несколькими заместителями, включающими галоген, циано, нитро, COOH , COOR , NHCOR , гидроксил, амин, алкил, циклоалкил, гетероциклоалкил, алкенил, алкинил, алканоил, алкилтио, алкиламино, N,N-диалкиламино, аминоалкил, галоалкил, арил, гетероарил, алкокси или галоалкокси, где R является таким, как определено для Формулы I.

[0063] В другом варианте соединения Формулы I, R_2 является галогеном. В другом варианте R_2 является бромидом. В другом варианте R_2 является хлоридом. В другом варианте R_2 является фторидом. В другом варианте R_2 является йодидом. В другом варианте R^2 является водородом. В другом варианте R_2 является циано. В другом варианте R_2 является фенилом. В другом варианте R_2 является $-\text{CH}=\text{CH}-$. В другом варианте R_2 является $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_3$. В другом варианте R_2 является $-\text{CH}=\text{CH}-\text{COOEt}$. В другом варианте R_1 является гидроксильной группой. В другом варианте R_1 является $\text{O}-(\text{CO})-\text{Ph}-\text{CF}_3$. В другом варианте R_1 является COOH . В другом варианте R_1 является COOMe . В другом варианте R_1 является водородом. В другом варианте R_1 является гидроксильной группой, а n равен 1. В другом варианте R_1 находится в положении 8 изохинолиноновой группы. В другом варианте R_3 является галогеном. В другом варианте R_3 является фторидом. В другом варианте R_3 является хлоридом. В другом варианте R_3 является бромидом. В другом варианте R_3 является йодидом. В другом варианте R_3 является водородом. В другом варианте R' является H. В другом варианте R' является метиловой группой. В другом варианте R' является группой COMe . В другом варианте R'' является H. В другом варианте R'' является метиловой группой. В другом варианте R'' является группой COMe .

[0064] В другом варианте настоящего изобретения представлен NRBA или его пролекарство, аналог, изомер, метаболит, производное, фармацевтически приемлемая соль, фармацевтический продукт, полиморф, кристалл, примесь, N-оксид, сложный эфир, гидрат или любая их комбинация, представленный структурой Формулы II:



II

где

10 А является 5-14-членным насыщенным или ненасыщенным, замещенным или незамещенным карбоциклическим или гетероциклическим кольцом, которое является необязательно конденсированной кольцевой системой, или их комбинацией; где насыщенные или ненасыщенные карбоциклические или гетероциклические кольца необязательно замещены 1-5 заместителями, независимо выбранными из R₃ или OR'';

15 и X является O или S; или

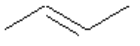
А отсутствует, N образует двойную связь с циклическим углеродом, а X является OH или OCH₂CH₂-гетероциклом, где этот гетероцикл является 3-7-членным насыщенным или ненасыщенным замещенным или незамещенным гетероциклическим кольцом;

20 R₁, R₂, R₃ независимо являются водородом, альдегидом, COOH, -C(=NH)-OH, CHNOH, CH=CHCO₂H, CH=CHCO₂R, -CH=CH₂, гидроксильным, галогеном, гидроксильным, алкокси, циано, нитро, CF₃, NH₂, 4-Ph-OMe, 4-Ph-OH, SH, COR, COOR, OCOR, алкилом, аллил, 2-метилаллил, алкил, пропаргил, OSO₂CF₃, OSO₂CH₃, NHR, NHCOR, N(R)₂, сульфонамидом, SO₂R, алкилом, галоалкилом, арилом, фенилом, бензил, защищенным гидроксильным, OCH₂CH₂NR₄R₅, Z-алкил-Q, Z-алкил-NR₄R₅, Z-алкил-гетероциклом или OCH₂CH₂-гетероциклом, где этот гетероцикл является 3-7-членным насыщенным или ненасыщенным, замещенным или незамещенным гетероциклическим кольцом;

30 R является алкилом, водородом, галоалкилом, дигалоалкилом, тригалоалкилом, CH₂F, CHF₂, CF₃, CF₂CF₃, арилом, фенилом, бензил, -Ph-CF₃, -Ph-CH₂F, -Ph-CHF₂, -Ph-CF₂CF₃, галогеном, алкилом, CN, NO₂ или OH;

R' является водородом, алкилом или COR;

35 R'' является водородом, алкилом или COR;

R₄ и R₅ независимо являются водородом, фенилом, бензил, алкиловой группой из 1-6 атомов углерода, 3-7-членным циклоалкилом, гетероциклоалкилом, ариловой или гетероариловой группой; Z является O, NH, CH₂ или  ;

40 Q является SO₃H, CO₂H, CO₂R, NO₂, тетразолом, SO₂NH₂ или SO₂NHR;

n является целым числом от 1 до 3;

m является целым числом от 1 до 2;

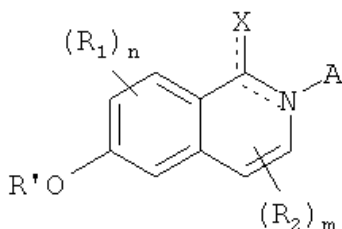
r является целым числом от 1 до 4; и

45 Алкил является линейным алкилом из 1-7 атомов углерода, разветвленным алкилом из 1-7 атомов углерода или циклическим алкилом из 3-8 атомов углерода.

[0065] В некоторых вариантах NRBA Формулы II является соединением лиганда эстрогенового рецептора. В одном из вариантов соединение лиганда эстрогенового рецептора является селективным модулятором эстрогенового рецептора (SERM). В одном из вариантов соединение лиганда эстрогенового рецептора является селективным

модулятором эстрогенового рецептора β (β -SERM). В одном из вариантов соединение лиганда эстрогенового рецептора является агонистом эстрогенового рецептора. В одном из вариантов соединение лиганда эстрогенового рецептора является агонистом эстрогенового рецептора β (ER β). В одном из вариантов соединение лиганда эстрогенового рецептора является антагонистом эстрогенового рецептора β (ER β).

[0066] В другом варианте настоящего изобретения представлен NRBA или его пролекарство, аналог, изомер, метаболит, производное, фармацевтически приемлемая соль, фармацевтический продукт, полиморф, кристалл, примесь, N-оксид, сложный эфир, гидрат или любая их комбинация, представленный структурой Формулы II:



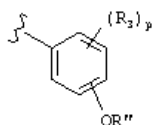
II

A, X, R₁, R₂, R', n и m являются такими, как описано выше, где

если X является оксо, и A является фенилом, то A не является замещенным:

- NHCOR и галогеном без дальнейшего замещения, или
- NHCOR и алкилом без дальнейшего замещения.

[0067] В одном из вариантов A является



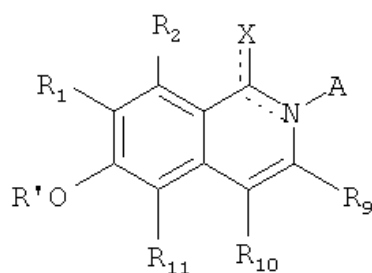
где p является целым числом от 1 до 4; R'' является водородом, алкилом или COR; R₃ является водородом, альдегидом, COOH, -C(=NH)-OH, CHNOH, CH=CHCO₂H, -CH=CHCO₂R, -CH=CH₂, гидроксиалкилом, галогеном, гидроксилем, алкокси, циано, нитро, CF₃, NH-, 4-Ph-OMe, 4-Ph-OH, SH, COR, COOR, OCOR, алкенилом, аллилом, 2-метилаллилом, алкинилом, пропаргилем, OSO₂CF₃, OSO₂CH₃, NHR, NHCOR, N(R)₂, сульфонамидом, SO₂R, алкилом, галоалкилом, арилом, фенилом, бензилом, защищенным гидроксилем, OCH₂CH₂NR₄R₅, Z-алкил-Q, Z-алкил-NR₄R₅) Z-алкил-гетероциклом или OCH₂CH₂-гетероциклом, где этот гетероцикл является 3-7-членным насыщенным или ненасыщенным, замещенным или незамещенным гетероциклическим кольцом.

[0068] В одном из вариантов соединения Формулы II, A отсутствует, N образует двойную связь с циклическим углеродом, и X является OCH₂CH₂-гетероциклом, где этот гетероцикл является 3-7-членным гетероциклоалкилом. В одном из вариантов, если X является OCH₂CH₂-гетероциклом, то этот гетероцикл является замещенным или незамещенным пиперидином, пирролидином, морфолином или пиперазином. В другом варианте, если R₁, R₂, R₃ независимо являются Z-алкил-гетероциклом или, в другом варианте, OCH₂CH₂-гетероциклом, то любой из гетероциклов может быть замещенным или незамещенным пиперидином, пирролидином, морфолином или пиперазином. В другом варианте, если R₄ и R₅ независимо являются 3-7-членным гетероциклоалкилом, то любой гетероцикл может быть замещенным или незамещенным пиперидином, пирролидином, морфолином или пиперазином. В другом варианте любой гетероцикл

является необязательно замещенным одним или несколькими заместителями, включающими галоген, циано, нитро, COOH, COOR, NHCOR, гидроксил, амин, алкил, циклоалкил, гетероциклоалкил, алкенил, алкинил, алканоил, алкилтио, алкиламино, N,N-диалкиламино, aminoалкил, галоалкил, арил, гетероарил, алкокси или галоалкокси, где R является таким, как определено для Формулы II.

[0069] В другом варианте соединения Формулы II, R₂ является галогеном. В другом варианте R₂ является бромидом. В другом варианте R₂ является хлоридом. В другом варианте R₂ является фторидом. В другом варианте R₂ является йодидом. В другом варианте R₂ является водородом. В другом варианте R₂ является циано. В другом варианте R₂ является фенилом. В другом варианте R₂ является -CH=CH-CH₃. В другом варианте R₂ является -CH=CH₂. В другом варианте R₂ является -CH=CH-COOEt. В другом варианте R₁ является O-(CO)-Ph-CF₃. В другом варианте R₁ является COOH. В другом варианте R₁ является COOMe. В другом варианте R₁ является гидроксильной группой. В другом варианте R₁ является водородом. В другом варианте R₁ является гидроксильной группой, а n равен 1. В другом варианте R₁ находится в положении 8 изохинолиноновой группы. В другом варианте R₃ является галогеном. В другом варианте R₃ является фторидом. В другом варианте R₃ является хлоридом. В другом варианте R₃ является бромидом. В другом варианте R₃ является йодидом. В другом варианте R₃ является водородом. В другом варианте R' является H. В другом варианте R' является метиловой группой. В другом варианте R' является группой COMe. В другом варианте R'' является H. В другом варианте R'' является метиловой группой. В другом варианте R'' является группой COMe.

[0070] В другом варианте настоящего изобретения представлен NRBA или его пролекарство, аналог, изомер, метаболит, производное, фармацевтически приемлемая соль, фармацевтический продукт, полиморф, кристалл, примесь, N-оксид, сложный эфир, гидрат или любая их комбинация, представленный структурой Формулы III:



III

где

A является 5-14-членным насыщенным или ненасыщенным, замещенным или незамещенным карбоциклическим или гетероциклическим кольцом, которое является необязательно конденсированной кольцевой системой, или их комбинацией; где насыщенные или ненасыщенные карбоциклические или гетероциклические кольца необязательно замещены 1-5 заместителями, независимо выбранными из R₃ или OR''; и X является O или S; или

A отсутствует, а N образует двойную связь с циклическим углеродом, а X является OH или OCH₂CH₂-гетероциклом, где этот гетероцикл является 3-7-членным насыщенным или ненасыщенным замещенным или незамещенным гетероциклическим кольцом; R₁,

$R_2, R_3, R_9, R_{10}, R_{11}$ независимо выбраны из водорода, альдегида, COOH , $-\text{C}(=\text{NH})-\text{OH}$, CHNOH , $\text{CH}=\text{CHCO}_2\text{H}$, $\text{CH}=\text{CHCO}_2\text{R}$, $-\text{CH}=\text{CH}_2$, гидроксильного, галогена, гидроксильного, алкокси, циано, нитро, CF_3 , NH_2 , 4-Ph-OMe, 4-Ph-OH, SH, COR, COOR, OCOR, алкенила, аллила, 2-метилаллила, алкинила, пропаргила, OSO_2CF_3 , OSO_2CH_3 , NHR , NHCOR , N (R)₂, сульфонида, SO_2R , алкила, галоалкила, арила, фенила, бензила, защищенного гидроксильного, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NR}_4\text{R}_5$, Z-алкил-Q, Z-алкил- NR_4R_5 , Z-алкил-гетероцикла или OCH_2CH_2 -гетероцикла, где этот гетероцикл является 3-7-членным насыщенным или ненасыщенным, замещенным или незамещенным гетероциклическим кольцом;

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

R' является водородом, алкилом или COR;

R'' является водородом, алкилом или COR

R_4 и R_5 независимо являются водородом, фенилом, бензилом, алкиловой группой из 1-6 атомов углерода, 3-7-членным циклоалкилом, гетероциклоалкилом, ариловой или гетероариловой группой;

Z является O, NH, CH_2 или  ;

Q является SO_3H , CO_2H , CO_2R , NO_2 , тетразолом, SO_2NH_2 или SO_2NHR ; и

Алкил является линейным алкилом из 1-7 атомов углерода, разветвленным алкилом из 1-7 атомов углерода или циклическим алкилом из 3-8 атомов углерода;

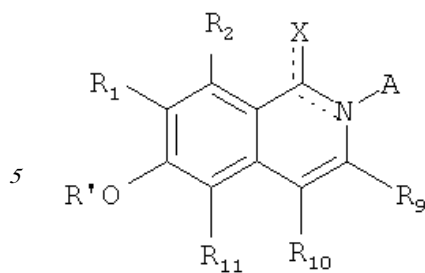
где если A является фенилом, X является оксо-группой, и R_{10} является бензольным кольцом, то:

R_9 не является COOR, если R является водородом или сложным эфиром; или

R_9 не является CONR_4R_5 , если R_4 и R_5 являются такими, как описано выше.

[0071] В некоторых вариантах NRBA Формулы III является соединением лиганда эстрогенового рецептора. В одном из вариантов соединение лиганда эстрогенового рецептора является селективным модулятором эстрогенового рецептора (SERM). В одном из вариантов соединение лиганда эстрогенового рецептора является селективным модулятором эстрогенового рецептора β (β -SERM). В одном из вариантов соединение лиганда эстрогенового рецептора является агонистом эстрогенового рецептора. В одном из вариантов соединение лиганда эстрогенового рецептора является агонистом эстрогенового рецептора β ($\text{ER}\beta$). В одном из вариантов соединение лиганда эстрогенового рецептора является антагонистом эстрогенового рецептора β ($\text{ER}\beta$).

[0072] В другом варианте настоящего изобретения представлен NRBA или его пролекарство, аналог, изомер, метаболит, производное, фармацевтически приемлемая соль, фармацевтический продукт, полиморф, кристалл, примесь, N-оксид, сложный эфир, гидрат или любая их комбинация, представленный структурой Формулы III:

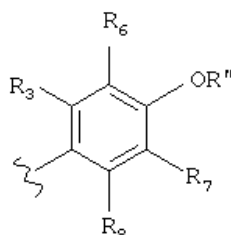


III

10 A, X, R₁, R₂, R₉, R₁₀, R₁₁ и R' являются такими, как описано выше, где если X является оксо, и A является фенилом, то A не является замещенным:

- NHCOR и галогеном без дальнейшего замещения; или
- NHCOR и алкилом без дальнейшего замещения.

15 [0073] В одном из вариантов A является

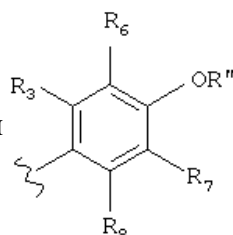


; R₃, R₆, R₇, R₈ независимо

20 выбраны из водорода, альдегида, COOH, -C(=NH)-OH, CHNOH, CH=CHCO₂H, CH=CHCO₂R, -CH=CH₂, гидроксиалкила, галогена, гидроксила, алкокси, циано, нитро, CF₃, NH₂, 4-Ph-OMe, 4-Ph-OH, SH, COR, COOR, OCOR, алкенила, аллила, 2-метилаллила, алкинила, пропаргила, OSO₂CF₃, OSO₂CH₃, NHR, NHCOR, N(R)₂, сульфонида, SO₂R, алкила, галоалкила, арила, фенила, бензила, защищенного гидроксила, OCH₂CH₂NR₄ R₅, Z-алкил-Q, Z-алкил-NR₄R₅, Z-алкил-гетероцикла или OCH₂CH₂-гетероцикла, где этот гетероцикл является 3-7-членным насыщенным или ненасыщенным, замещенным или незамещенным гетероциклическим кольцом; R'' является водородом, алкилом или

30 COR;

35 [0074] В другом варианте, если A является



, X является оксо-группой,

и R₁₀ является бензольным кольцом, то R₉ не является COOR, если R является сложноэфирным остатком или CONR₄R₅. В одном из вариантов соединения Формулы

40 III,

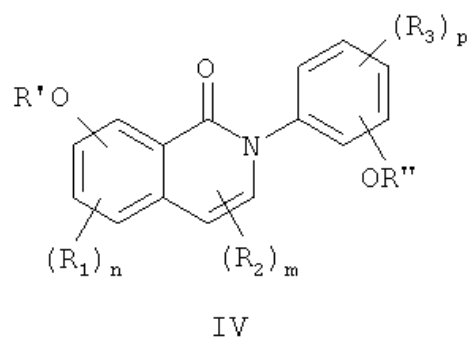
A отсутствует, N образует двойную связь с циклическим углеродом, и X является OCH₂CH₂-гетероциклом, где этот гетероцикл является 3-7-членным гетероциклоалкилом. В одном из вариантов, если X является OCH₂CH₂-гетероциклом, то этот гетероцикл является замещенным или незамещенным пиперидином, пирролидином, морфолином или пиперазином. В другом варианте, если R₁, R₂, R₃ независимо являются Z-алкил-гетероциклом или, в другом варианте, OCH₂CH₂-гетероциклом, то любой из гетероциклов может быть замещенным или незамещенным пиперидином, пирролидином, морфолином

45

или пиперазином. В другом варианте, если R_4 и R_5 независимо являются 3-7-членным гетероциклоалкилом, то любой гетероцикл может быть замещенным или незамещенным пиперидином, пирролидином, морфолином или пиперазином. В другом варианте любой гетероцикл является необязательно замещенным одним или несколькими заместителями, включающими галоген, циано, нитро, COOH , COOR , NHCOR , гидроксил, амин, алкил, циклоалкил, гетероциклоалкил, алкенил, алкинил, алканоил, алкилтио, алкиламино, N,N-диалкиламино, аминоалкил, галоалкил, арил, гетероарил, алкокси или галоалкокси, где R является таким, как определено для Формулы III.

[0075] В другом варианте соединения Формулы III, R_{10} является галогеном. В другом варианте R_{10} является бромидом. В другом варианте R_{10} является хлоридом. В другом варианте R_{10} является фторидом. В другом варианте R_{10} является йодидом. В другом варианте R_{10} является водородом. В другом варианте R_{10} является циано. В другом варианте R_{10} является фенилом. В другом варианте R_{10} является $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_3$. В другом варианте R_{10} является $-\text{CH}=\text{CH}_2$. В другом варианте R_{10} является $-\text{CH}=\text{CH}-\text{COOEt}$. В другом варианте R_2 является гидроксильной группой. В другом варианте R_2 является водородом. В другом варианте R_2 является $\text{O}-(\text{CO})-\text{Ph}-\text{CF}_3$. В другом варианте R_2 является COOH . В другом варианте R_2 является COOMe . В другом варианте R_7 является галогеном. В другом варианте R_7 является фторидом. В другом варианте R_7 является хлоридом. В другом варианте R_7 является бромидом. В другом варианте R_7 является йодидом. В другом варианте R_3 , R_6 , R_7 и R_8 являются водородом. В другом варианте R' является H. В другом варианте R' является метиловой группой. В другом варианте R' является COMe . В другом варианте R'' является H. В другом варианте R'' является метиловой группой. В другом варианте R'' является COMe . В другом варианте R_1 , R_3 , R_6 , R_7 , R_8 , R_9 и R_{11} являются водородом.

[0076] В одном из вариантов соединения формулы I может быть представлено структурой формулы IV:



где

R_1 , R_2 , R_3 независимо являются водородом, альдегидом, COOH , $-\text{C}(=\text{NH})-\text{OH}$, CHNOH , $\text{CH}=\text{CHCO}_2\text{H}$, $\text{CH}=\text{CHCO}_2\text{R}$, $-\text{CH}=\text{CH}_2$, гидроксиалкилом, галогеном, гидроксилом, алкокси, циано, нитро, CF_3 , NH_2 , 4-Ph-OMe, 4-Ph-OH, SH, COR, COOR, OCOR, алкенилом, аллилом, 2-метилаллилом, алкинилом, пропаргиллом, OSO_2CF_3 , OSO_2CH_3 , NHR , NHCOR , $\text{N}(\text{R})_2$, сульфонамидом, SO_2R , алкилом, галоалкилом, арилом, фенилом, бензилом, защищенным гидроксилом, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NR}_4\text{R}_5$, Z-алкил-Q, Z-алкил- NR_4R_5 , Z-алкил-гетероциклом или OCH_2CH_2 -гетероциклом, где этот гетероцикл является 3-7-членным

насыщенным или ненасыщенным, замещенным или незамещенным гетероциклическим кольцом;

R является алкилом, водородом, галоалкилом, дигалоалкилом, тригалоалкилом, CH_2F , CHF_2 , CF_3 , CF_2CF_3 , арилом, фенилом, бензилом, $-\text{Ph}-\text{CF}_3$, $-\text{Ph}-\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{Ph}-\text{CHF}_2$, $-\text{Ph}-\text{CF}_2\text{CF}_3$, галогеном, алкенилом, CN , NO_2 или OH ;

R' является водородом, алкилом или COR ;

R'' является водородом, алкилом или COR ;

R_4 и R_5 независимо являются водородом, фенилом, бензилом, алкиловой группой из 1-6 атомов углерода, 3-7-членным циклоалкилом, гетероциклоалкилом, ариловой или гетероариловой группой;

Z является O, NH, CH_2 или  ;

Q является SO_3H , CO_2H , CO_2R , NO_2 , тетразолом, SO_2NH_2 или SO_2NHR ;

n является целым числом от 1 до 3;

m является целым числом от 1 до 2;

p является целым числом от 1 до 4; и

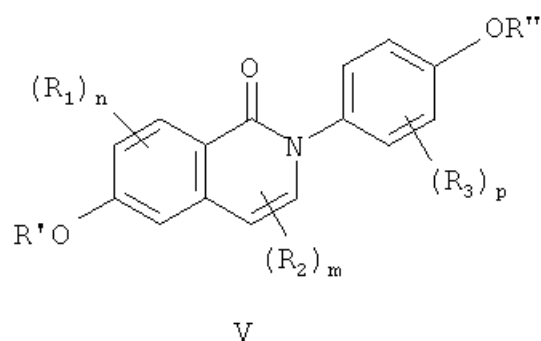
Алкил является линейным алкилом из 1-7 атомов углерода, разветвленным алкилом из 1-7 атомов углерода или циклическим алкилом из 3-8 атомов углерода.

[0077] В некоторых вариантах NRBA Формулы IV является соединением лиганда эстрогенового рецептора. В одном из вариантов соединение лиганда эстрогенового рецептора является селективным модулятором эстрогенового рецептора (SERM). В одном из вариантов соединение лиганда эстрогенового рецептора является селективным модулятором эстрогенового рецептора β (β -SERM). В одном из вариантов соединение лиганда эстрогенового рецептора является агонистом эстрогенового рецептора. В одном из вариантов соединение лиганда эстрогенового рецептора является агонистом эстрогенового рецептора β ($\text{ER}\beta$). В одном из вариантов соединение лиганда эстрогенового рецептора является антагонистом эстрогенового рецептора β ($\text{ER}\beta$).

[0078] В другом варианте соединения Формулы IV, R_2 является галогеном. В другом варианте R_2 является бромидом. В другом варианте R_2 является хлоридом. В другом варианте R_2 является фторидом. В другом варианте R_2 является йодидом. В другом варианте R_2 является водородом. В другом варианте R_2 является циано. В другом варианте R_2 является фенилом. В другом варианте R_2 является $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_3$. В другом варианте R_2 является $-\text{CH}=\text{CH}_2$. В другом варианте R_2 является $-\text{CH}=\text{CH}-\text{COOEt}$. В другом варианте R_1 является $\text{O}-(\text{CO})-\text{Ph}-\text{CF}_3$. В другом варианте R_1 является COOH . В другом варианте R_1 является COOMe . В другом варианте R_1 является гидроксильной группой. В другом варианте R_1 является водородом. В другом варианте R_3 является галогеном. В другом варианте R_3 является фторидом. В другом варианте R_3 является хлоридом. В другом варианте R_3 является бромидом. В другом варианте R_3 является йодидом. В другом варианте R_3 является водородом. В другом варианте R' является H. В другом варианте R' является метиловой группой. В другом варианте R' является COMe . В другом варианте R'' является H. В другом варианте R'' является метиловой группой. В другом варианте R'' является COMe . В другом варианте, если R_1 , R_2 , R_3 независимо являются Z-алкил-гетероциклом или, в другом варианте, OCH_2CH_2 -гетероциклом, то любой из гетероциклов может быть замещенным или незамещенным пиперидином, пирролидином,

морфолином или пиперазином. В другом варианте, если R_4 и R_5 независимо являются 3-7-членным гетероциклоалкилом, то любой гетероцикл может быть замещенным или незамещенным пиперидином, пирролидином, морфолином или пиперазином. В другом варианте эти гетероциклы необязательно замещены одним или несколькими заместителями, включающими галоген, циано, нитро, COOH , COOR , NHCOR , гидроксил, амин, алкил, циклоалкил, гетероциклоалкил, алкенил, алкинил, алканоил, алкилтио, алкиламино, N,N -диалкиламино, аминоалкил, галоалкил, арил, гетероарил, алкокси или галоалкокси, где R является таким, как определено для Формулы IV.

[0079] В другом варианте соединение формулы II может быть представлено структурой формулы V:



где

R_1, R_2, R_3 независимо являются водородом, альдегидом, COOH , $-\text{C}(=\text{NH})-\text{OH}$, CHNOH , $\text{CH}=\text{CHCO}_2\text{H}$, $\text{CH}=\text{CHCO}_2\text{R}$, $-\text{CH}=\text{CH}_2$, гидроксильным, галогеном, гидроксильным, алкокси, циано, нитро, CF_3 , NH_2 , 4-Ph-OMe, 4-Ph-OH, SH, COR, COOR, OCOR, алкенилом, аллилом, 2-метилаллилом, алкинилом, пропаргилем, OSO_2CF_3 , OSO_2CH_3 , NHR , NHCOR , N(R)_2 , сульфонамидом, SO_2R , алкилом, галоалкилом, арилом, фенилом, бензилом, защищенным гидроксильным, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NR}_4\text{R}_5$, Z-алкил-Q, Z-алкил- NR_4R_5 , Z-алкил-гетероциклоалкилом или OCH_2CH_2 -гетероциклоалкилом, где этот гетероцикл является 3-7-членным насыщенным или ненасыщенным, замещенным или незамещенным гетероциклическим кольцом;

R является алкилом, водородом, галоалкилом, дигалоалкилом, тригалоалкилом, CH_2F , CHF_2 , CF_3 , CF_2CF_3 , арилом, фенилом, бензилом, $-\text{Ph}-\text{CF}_3$, $-\text{Ph}-\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{Ph}-\text{CHF}_2$, $-\text{Ph}-\text{CF}_2\text{CF}_3$, галогеном, алкенилом, CN, NO_2 или OH;

R' является водородом, алкилом или COR;

R'' является водородом, алкилом или COR;

R_4 и R_5 независимо являются водородом, фенилом, бензилом, алкиловой группой из 1-6 атомов углерода, 3-7-членным циклоалкилом, гетероциклоалкилом, ариловой или гетероариловой группой;

Z является O, NH, CH_2 или  ;

Q является SO_3H , CO_2H , CO_2R , NO_2 , тетразолом, SO_2NH_2 или SO_2NHR ;

p является целым числом от 1 до 3;

m является целым числом от 1 до 2;

r является целым числом от 1 до 4; и

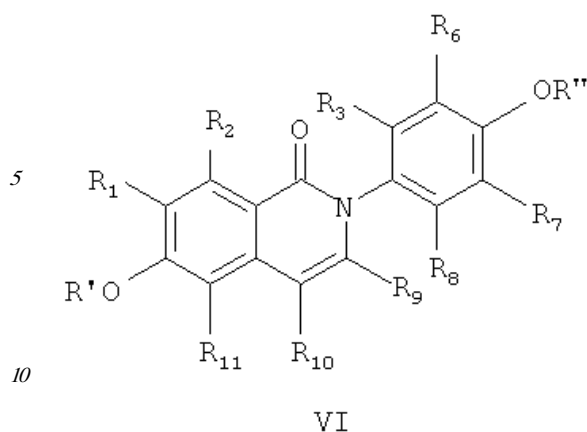
Алкил является линейным алкилом из 1-7 атомов углерода, разветвленным алкилом из 1-7 атомов углерода или циклическим алкилом из 3-8 атомов углерода.

[0080] В некоторых вариантах NRBA Формулы V является соединением лиганда

эстрогенового рецептора. В одном из вариантов соединение лиганда эстрогенового рецептора является селективным модулятором эстрогенового рецептора (SERM). В одном из вариантов соединение лиганда эстрогенового рецептора является селективным модулятором эстрогенового рецептора β (β -SERM). В одном из вариантов соединение лиганда эстрогенового рецептора является агонистом эстрогенового рецептора. В одном из вариантов соединение лиганда эстрогенового рецептора является агонистом эстрогенового рецептора β (ER β). В одном из вариантов соединение лиганда эстрогенового рецептора является антагонистом эстрогенового рецептора β (ER β).

[0081] В другом варианте соединения Формулы V, R₂ является галогеном. В другом варианте R₂ является бромидом. В другом варианте R₂ является хлоридом. В другом варианте R₂ является фторидом. В другом варианте R₂ является йодидом. В другом варианте R₂ является водородом. В другом варианте R₂ является циано. В другом варианте R₂ является фенилом. В другом варианте R₂ является -CH=CH-CH₃. В другом варианте R₂ является -CH=CH₂. В другом варианте R₂ является -CH=CH-COOEt. В другом варианте R₁ является O-(CO)-Ph-CF₃. В другом варианте R₁ является COOH. В другом варианте R₁ является COOMe. В другом варианте R₁ является гидроксильной группой. В другом варианте R₁ является водородом. В другом варианте R₃ является галогеном. В другом варианте R₃ является фторидом. В другом варианте R₃ является хлоридом. В другом варианте R₃ является бромидом. В другом варианте R₃ является йодидом. В другом варианте R₃ является водородом. В другом варианте R' является H. В другом варианте R' является метиловой группой. В другом варианте R' является группой COMe. В другом варианте R'' является H. В другом варианте R'' является метиловой группой. В другом варианте R'' является COMe. В другом варианте, если R₁, R₂, R₃ независимо являются Z-алкил-гетероциклом или, в другом варианте, OCH₂CH₂-гетероциклом, то любой из гетероциклов может быть замещенным или незамещенным пиперидином, пирролидином, морфолином или пиперазином. В другом варианте, если R₄ и R₅ независимо являются 3-7-членным гетероциклоалкилом, то любой гетероцикл может быть замещенным или незамещенным пиперидином, пирролидином, морфолином или пиперазином. В другом варианте любой гетероцикл является необязательно замещенным одним или несколькими заместителями, включающими галоген, циано, нитро, COOH, COOR, NHCOR, гидроксил, амин, алкил, циклоалкил, гетероциклоалкил, алкенил, алкинил, алканоил, алкилтио, алкиламино, N,N-диалкиламино, аминоксил, галоалкил, арил, гетероарил, алкокси или галоалкокси; и R является таким, как определено для Формулы V.

[0082] В другом варианте соединения формулы III может быть представлено структурой формулы VI:



где

$R_1, R_2, R_3, R_6, R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}$ независимо выбраны из водорода, альдегида, COOH , $-\text{C}(=\text{NH})-\text{OH}$, CHNOH , $\text{CH}=\text{CHCO}_2\text{H}$, $\text{CH}=\text{CHCO}_2\text{R}$, $-\text{CH}=\text{CH}_2$, гидроксиалкила, галогена, гидроксила, алкокси, циано, нитро, CF_3 , NH_2 , 4-Ph-OMe, 4-Ph-OH, SH, COR, COOR, OCOR, алкенила, аллила, 2-метилаллила, алкинила, пропаргила, OSO_2CF_3 , OSO_2CH_3 , NHR, NHCOR, $\text{N}(\text{R})_2$, сульфонамида, SO_2R , алкила, галоалкила, арила, фенила, бензила, защищенного гидроксила, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NR}_4\text{R}_5$, Z-алкил-Q, Z-алкил- NR_4R_5 , Z-алкил-гетероцикла или OCH_2CH_2 -гетероцикла, где этот гетероцикл является 3-7-членным насыщенным или ненасыщенным, замещенным или незамещенным гетероциклическим кольцом;

R' является водородом, алкилом или COR;

R'' является водородом, алкилом или COR;

R_4 и R_5 независимо являются водородом, фенилом, бензилом, алкиловой группой из 1-6 атомов углерода, 3-7-членным циклоалкилом, гетероциклоалкилом, ариловой или гетероариловой группой;

Z является O, NH, CH_2 или  ;

Q является SO_3H , CO_2H , CO_2R , NO_2 , тетразолом, SO_2NH_2 или SO_2NHR ;

R является алкилом, водородом, галоалкилом, дигалоалкилом, тригалоалкилом, CH_2F , CHF_2 , CF_3 , CF_2CF_3 , арилом, фенилом, бензилом, $-\text{Ph}-\text{CF}_3$, $-\text{Ph}-\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{Ph}-\text{CHF}_2$, $-\text{Ph}-\text{CF}_2\text{CF}_3$, галогеном, алкенилом, CN, NO_2 или OH;

и алкил является линейным алкилом из 1-7 атомов углерода, разветвленным алкилом из 1-7 атомов углерода или циклическим алкилом из 3-8 атомов углерода; где, если R_{10} является бензольным кольцом, то:

R_9 не является COOR, если R является водородом или сложноэфирным остатком;

или

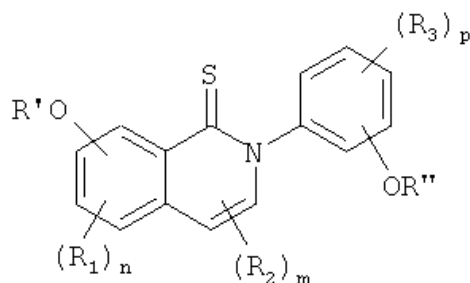
R_9 не является CONR_4R_5 , если R_4 и R_5 являются такими, как описано выше.

[0083] В некоторых вариантах NRBA Формулы VI является соединением лиганда эстрогенового рецептора. В одном из вариантов соединение лиганда эстрогенового рецептора является селективным модулятором эстрогенового рецептора (SERM). В одном из вариантов соединение лиганда эстрогенового рецептора является селективным модулятором эстрогенового рецептора β (β -SERM). В одном из вариантов соединение лиганда эстрогенового рецептора является агонистом эстрогенового рецептора. В одном из вариантов соединение лиганда эстрогенового рецептора является агонистом

эстрогенового рецептора β (ER β). В одном из вариантов соединение лиганда эстрогенового рецептора является антагонистом эстрогенового рецептора β (ER β).

[0084] В другом варианте соединения Формулы VI, R₁₀ является галогеном. В другом варианте R₁₀ является бромидом. В другом варианте R₁₀ является хлоридом. В другом варианте R₂ является фторидом. В другом варианте R₁₀ является йодидом. В другом варианте R₁₀ является водородом. В другом варианте R₁₀ является циано. В другом варианте R₁₀ является фенилом. В другом варианте R₁₀ является -CH=CH-CH₃. В другом варианте R₁₀ является -CH=CH₂. В другом варианте R₁₀ является -CH=CH-COOEt. В другом варианте R₂ является гидроксильной группой. В другом варианте R₂ является водородом. В другом варианте R₂ является O-(CO)-Ph-CF₃. В другом варианте R₂ является COOH. В другом варианте R₂ является COOOMe. В другом варианте R₇ является галогеном. В другом варианте R₇ является фторидом. В другом варианте R₇ является хлоридом. В другом варианте R₇ является бромидом. В другом варианте R₇ является йодидом. В другом варианте R₃, R₆, R₇ и R₈ являются водородом. В другом варианте R' является H. В другом варианте R' является метиловой группой. В другом варианте R' является COMe. В другом варианте R'' является H. В другом варианте R'' является метиловой группой. В другом варианте R₁, R₃, R₆, R₇, R₈, R₉ и R₁₁ являются водородом. В другом варианте, если R₁, R₂, R₃, R₆, R₇, R₈, R₉, R₁₀, R₁₁ независимо являются Z-алкил-гетероциклом или, в другом варианте, OCH₂CH₂-гетероциклом, то любой из гетероциклов может быть замещенным или незамещенным пиперидином, пирролидином, морфолином или пиперазином. В другом варианте, если R₄ и R₅ независимо являются 3-7-членным гетероциклоалкилом, то любой гетероцикл может быть замещенным или незамещенным пиперидином, пирролидином, морфолином или пиперазином. В другом варианте любой гетероцикл является необязательно замещенным одним или несколькими заместителями, включающими галоген, циано, нитро, COOH, COOR, NHCOR, гидроксил, амин, алкил, циклоалкил, гетероциклоалкил, алкенил, алкинил, алканоил, алкилтио, алкиламино, N,N-диалкиламино, аминоалкил, галоалкил, арил, гетероарил, алкокси или галоалкокси, где R является таким, как определено для Формулы VI.

[0085] В одном из вариантов соединение формулы I может быть представлено структурой формулы VII:



VII

где

R₁, R₂, R₃ независимо являются водородом, альдегидом, COOH, -C(=NH)-OH, CHNOH, CH=CHCO₂H, CH=CHCO₂R, -CH=CH₂, гидроксильной группой, галогеном, гидроксидом,

алкокси, циано, нитро, CF_3 , NH_2 , 4-Ph-OMe, 4-Ph-OH, SH, COR, COOR, OCOR, алкенилом, аллилом, 2-метилаллилом, алкинилом, пропаргилом, OSO_2CF_3 , OSO_2CH_3 , NHR, NHCOR, N(R)_2 , сульфонамидом, SO_2R , алкилом, галоалкилом, арилом, фенилом, бензилом, защищенным гидроксилом, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NR}_4\text{R}_5$, Z-алкил-Q, Z-алкил- NR_4R_5 , Z-алкил-гетероциклом или OCH_2CH_2 -гетероциклом, где этот гетероцикл является 3-7-членным насыщенным или ненасыщенным, замещенным или незамещенным гетероциклическим кольцом;

R' является водородом, алкилом или COR;

R'' является водородом, алкилом или COR;

R_4 и R_5 независимо являются водородом, фенилом, бензилом, алкиловой группой из 1-6 атомов углерода, 3-7-членным циклоалкилом, гетероциклоалкилом, ариловой или гетероариловой группой;

Z является O, NH, CH_2 или  ;

Q является SO_3H , CO_2H , CO_2R , NO_2 , тетразолом, SO_2NH_2 или SO_2NHR ;

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

n является целым числом от 1 до 3;

m является целым числом от 1 до 2;

p является целым числом от 1 до 4; и

Алкил является линейным алкилом из 1-7 атомов углерода, разветвленным алкилом из 1-7 атомов углерода или циклическим алкилом из 3-8 атомов углерода.

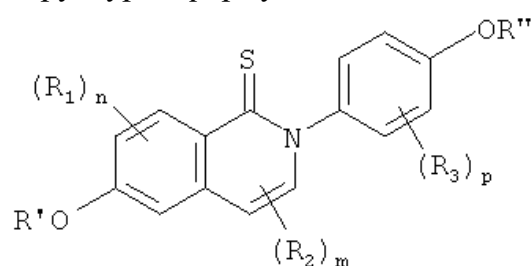
[0086] В некоторых вариантах NRBA Формулы VII является соединением лиганда эстрогенового рецептора. В одном из вариантов соединение лиганда эстрогенового рецептора является селективным модулятором эстрогенового рецептора (SERM). В одном из вариантов соединение лиганда эстрогенового рецептора является селективным модулятором эстрогенового рецептора β (β -SERM). В одном из вариантов соединение лиганда эстрогенового рецептора является агонистом эстрогенового рецептора. В одном из вариантов соединение лиганда эстрогенового рецептора является агонистом эстрогенового рецептора β ($\text{ER}\beta$). В одном из вариантов соединение лиганда эстрогенового рецептора является антагонистом эстрогенового рецептора β ($\text{ER}\beta$).

[0087] В другом варианте соединения Формулы VII, R_2 является галогеном. В другом варианте R_2 является бромидом. В другом варианте R_2 является хлоридом. В другом варианте R_2 является фторидом. В другом варианте R_2 является йодидом. В другом варианте R_2 является водородом. В другом варианте R_2 является циано. В другом варианте R_2 является фенилом. В другом варианте R_2 является $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_3$. В другом варианте R_2 является $-\text{CH}=\text{CH}_2$. В другом варианте R_2 является $-\text{CH}=\text{CH}-\text{COOEt}$. В другом варианте R_1 является O-(CO)-Ph- CF_3 . В другом варианте R_1 является COOH . В другом варианте R_1 является COOMe . В другом варианте R_1 является гидроксильной группой. В другом варианте R_1 является водородом. В другом варианте R_3 является галогеном. В другом варианте R_3 является фторидом. В другом варианте R_3 является хлоридом. В другом варианте R_3 является бромидом. В другом варианте R_3 является йодидом. В другом варианте R_3 является водородом. В другом варианте R' является H.

В другом варианте R' является метиловой группой. В другом варианте R' является COMe. В другом варианте R'' является H. В другом варианте R'' является метиловой группой. В другом варианте R'' является COMe. В другом варианте, если R₁, R₂, R₃

независимо являются Z-алкил-гетероциклом или, в другом варианте, OCH₂CH₂-гетероциклом, то любой из гетероциклов может быть замещенным или незамещенным пиперидином, пирролидином, морфолином или пиперазином. В другом варианте, если R₄ и R₅ независимо являются 3-7-членным гетероциклоалкилом, то любой гетероцикл может быть замещенным или незамещенным пиперидином, пирролидином, морфолином или пиперазином. В другом варианте любой гетероцикл является необязательно замещенным одним или несколькими заместителями, включающими галоген, циано, нитро, COOH, COOR, NHCOR, гидроксил, амин, алкил, циклоалкил, гетероциклоалкил, алкенил, алкинил, алканойл, алкилтио, алкиламино, N,N-диалкиламино, аминоалкил, галоалкил, арил, гетероарил, алкокси или галоалкокси, и R является таким, как определено для Формулы VII.

[0088] В другом варианте соединение формулы II может быть представлено структурой формулы VIII:



VIII

где

R₁, R₂, R₃ независимо являются водородом, альдегидом, COOH, -C(=NH)-OH, CHNOH, CH=CHCO₂H, CH=CHCO₂R, -CH=CH₂, гидроксиалкилом, галогеном, гидроксилом, алкокси, циано, нитро, CF₃, NH₂, 4-Ph-OMe, 4-Ph-OH, SH, COR, COOR, OCOR, алкенилом, аллилом, 2-метилаллилом, алкинилом, пропаргиллом, OSO₂CF₃, OSO₂CH₃, NHR, NHCOR, N(R)₂, сульфонамидом, SO₂R, алкилом, галоалкилом, арилом, фенилом, бензилом, защищенным гидроксилом, OCH₂CH₂NR₄R₅, Z-алкил-Q, Z-алкил-NR₄R₅, Z-алкил-гетероциклом или OCH₂CH₂-гетероциклом, где этот гетероцикл является 3-7-членным насыщенным или ненасыщенным, замещенным или незамещенным гетероциклическим кольцом;

R' является водородом, алкилом или COR;

R'' является водородом, алкилом или COR;

R₄ и R₅ независимо являются водородом, фенилом, бензилом, алкиловой группой из 1-6 атомов углерода, 3-7-членным циклоалкилом, гетероциклоалкилом, ариловой или гетероариловой группой;

Z является O, NH, CH₂ или ;

Q является SO₃H, CO₂H, CO₂R, NO₂, тетразолом, SO₂NH₂ или SO₂NHR;

R является алкилом, водородом, галоалкилом, дигалоалкилом, тригалоалкилом, CH₂F, CHF₂, CF₃, CF₂CF₃-, арилом, фенилом, бензилом, -Ph-CF₃, -Ph-CH₂F, -Ph-CHF₂, -Ph-

CF_2CF_3 , галогеном, алкенилом, CN, NO₂ или OH;

n является целым числом от 1 до 3;

m является целым числом от 1 до 2;

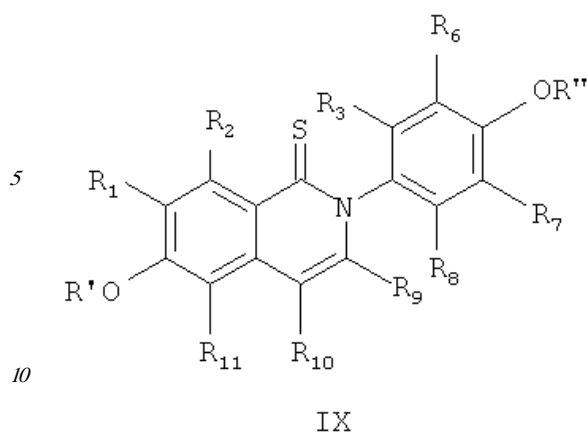
p является целым числом от 1 до 4; и

Алкил является линейным алкилом из 1-7 атомов углерода, разветвленным алкилом из 1-7 атомов углерода или циклическим алкилом из 3-8 атомов углерода.

[0089] В некоторых вариантах NRBA Формулы VIII является соединением лиганда эстрогенового рецептора. В одном из вариантов соединение лиганда эстрогенового рецептора является селективным модулятором эстрогенового рецептора (SERM). В одном из вариантов соединение лиганда эстрогенового рецептора является селективным модулятором эстрогенового рецептора β (β -SERM). В одном из вариантов соединение лиганда эстрогенового рецептора является агонистом эстрогенового рецептора. В одном из вариантов соединение лиганда эстрогенового рецептора является агонистом эстрогенового рецептора β (ER β). В одном из вариантов соединение лиганда эстрогенового рецептора является антагонистом эстрогенового рецептора β (ER β).

[0090] В другом варианте соединения Формулы VIII, R₂ является галогеном. В другом варианте R₂ является бромидом. В другом варианте R₂ является хлоридом. В другом варианте R₂ является фторидом. В другом варианте R₂ является йодидом. В другом варианте R₂ является водородом. В другом варианте R₂ является циано. В другом варианте R₂ является фенилом. В другом варианте R₂ является -CH=CH-CH₃. В другом варианте R₂ является -CH=CH₂. В другом варианте R₂ является -CH=CH-COOEt. В другом варианте R₁ является O-(CO)-Ph-CF₃. В другом варианте R₁ является COOH. В другом варианте R₁ является COOMe. В другом варианте R₁ является гидроксильной группой. В другом варианте R₁ является водородом. В другом варианте R₃ является водородом. В другом варианте R₃ является галогеном. В другом варианте R₃ является фторидом. В другом варианте R₃ является хлоридом. В другом варианте R₃ является бромидом. В другом варианте R₃ является йодидом. В другом варианте R₁ является H. В другом варианте R' является метиловой группой. В другом варианте R' является COMe. В другом варианте R'' является H. В другом варианте R'' является метиловой группой. В другом варианте R'' является COMe. В другом варианте, если R₁, R₂, R₃ независимо являются Z-алкил-гетероциклом или, в другом варианте, OCH₂CH₂-гетероциклом, то любой из гетероциклов может быть замещенным или незамещенным пиперидином, пирролидином, морфолином или пиперазином. В другом варианте, если R₄ и R₅ независимо являются 3-7-членным гетероциклоалкилом, то любой гетероцикл может быть замещенным или незамещенным пиперидином, пирролидином, морфолином или пиперазином. В другом варианте любой гетероцикл является необязательно замещенным одним или несколькими заместителями, включающими галоген, циано, нитро, COOH, COOR, NHCOR, гидроксил, амин, алкил, циклоалкил, гетероциклоалкил, алкенил, алкинил, алканоил, алкилтио, алкиламино, N,N-диалкиламино, аминоалкил, галоалкил, арил, гетероарил, алкокси или галоалкокси, и R является таким, как определено для Формулы VIII.

[0091] В другом варианте соединения формулы III может быть представлено структурой формулы IX:



$R_1, R_2, R_3, R_6, R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}$ независимо выбраны из водорода, альдегида, COOH , $-\text{C}(=\text{NH})-\text{OH}$, CHNOH , $\text{CH}=\text{CHCO}_2\text{H}$, $\text{CH}=\text{CHCO}_2\text{R}$, $-\text{CH}=\text{CH}_2$, гидроксильного, алкокси, циано, нитро, CF_3 , NH_2 , 4-Ph-OMe, 4-Ph-OH, SH, COR, COOR, OCOR , алкенила, аллила, 2-метилаллила, алкинила, пропаргила, OSO_2CF_3 , OSO_2CH_3 , NHR , NHCOR , $\text{N}(\text{R})_2$, сульфонида, SO_2R , алкила, галоалкила, арила, фенила, бензила, защищенного гидроксильного, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NR}_4\text{R}_5$, Z-алкил-Q, Z-алкил- NR_4R_5 , Z-алкил-гетероцикла или OCH_2CH_2 -гетероцикла, где этот гетероцикл является 3-7-членным насыщенным или ненасыщенным, замещенным или незамещенным гетероциклическим кольцом;

R' является водородом, алкилом или COR;

R'' является водородом, алкилом или COR;

R_4 и R_5 независимо являются водородом, фенилом, бензилом, алкиловой группой из 1-6 атомов углерода, 3-7-членным циклоалкилом, гетероциклоалкилом, ариловой или гетероариловой группой;

Z является O, NH, CH_2 или  ;

Q является SO_3H , CO_2H , CO_2R , NO_2 , тетразолом, SO_2NH_2 или SO_2NHR ;

R является алкилом, водородом, галоалкилом, дигалоалкилом, тригалоалкилом, CH_2F , CHF_2 , CF_3 , CF_2CF_3 , арилом, фенилом, бензилом, -Ph- CF_3 , -Ph- CH_2F , -Ph- CHF_2 , -Ph- CF_2CF_3) галогеном, алкенилом, CN, NO_2 или OH; и

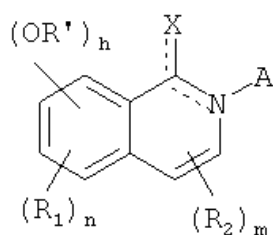
Алкил является линейным алкилом из 1-7 атомов углерода, разветвленным алкилом из 1-7 атомов углерода или циклическим алкилом из 3-8 атомов углерода.

[0092] В некоторых вариантах NRBA Формулы IX является соединением лиганда эстрогенового рецептора. В одном из вариантов соединение лиганда эстрогенового рецептора является селективным модулятором эстрогенового рецептора (SERM). В одном из вариантов соединение лиганда эстрогенового рецептора является селективным модулятором эстрогенового рецептора β (β -SERM). В одном из вариантов соединение лиганда эстрогенового рецептора является агонистом эстрогенового рецептора. В одном из вариантов соединение лиганда эстрогенового рецептора является агонистом эстрогенового рецептора β ($\text{ER}\beta$). В одном из вариантов соединение лиганда эстрогенового рецептора является антагонистом эстрогенового рецептора β ($\text{ER}\beta$).

[0093] В другом варианте соединения Формулы IX, R_{10} является галогеном. В другом варианте R_{10} является бромидом. В другом варианте R_{10} является хлоридом. В другом варианте R_2 является фторидом. В другом варианте R_{10} является йодидом. В другом

варианте R_{10} является водородом. В другом варианте R_{10} является циано. В другом варианте R_{10} является фенилом. В другом варианте R_{10} является $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_3$. В другом варианте R_{10} является $-\text{CH}=\text{CH}_2$. В другом варианте R_{10} является $-\text{CH}=\text{CH}-\text{COOEt}$. В другом варианте R_2 является гидроксильной группой. В другом варианте R_2 является водородом. В другом варианте R_2 является $\text{O}-(\text{CO})-\text{Ph}-\text{CF}_3$. В другом варианте R_2 является COOH . В другом варианте R_2 является COOMe . В другом варианте R_7 является галогеном. В другом варианте R_7 является фторидом. В другом варианте R_7 является хлоридом. В другом варианте R_7 является бромидом. В другом варианте R_7 является йодидом. В другом варианте R_3 , R_6 , R_7 и R_8 являются водородом. В другом варианте R' является H . В другом варианте R' является метиловой группой. В другом варианте R' является COOMe . В другом варианте R'' является H . В другом варианте R'' является метиловой группой. В другом варианте R'' является COOMe . В другом варианте R_1 , R_3 , R_6 , R_7 , R_8 , R_9 и R_{11} являются водородом. В другом варианте, если R_1 , R_2 , R_3 , R_6 , R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} , R_{11} независимо являются Z -алкил-гетероциклом или, в другом варианте, OCH_2CH_2 -гетероциклом, то любой из гетероциклов может быть замещенным или незамещенным пиперидином, пирролидином, морфолином или пиперазином. В другом варианте, если R_4 и R_5 независимо являются 3-7-членным гетероциклоалкилом, то любой гетероцикл может быть замещенным или незамещенным пиперидином, пирролидином, морфолином или пиперазином. В другом варианте любой гетероцикл является необязательно замещенным одним или несколькими заместителями, включающими галоген, циано, нитро, COOH , COOR , NHCOR , гидроксил, амин, алкил, циклоалкил, гетероциклоалкил, алкенил, алкинил, алканоил, алкилтио, алкиламино, N,N -диалкиламино, аминоалкил, галоалкил, арил, гетероарил, алкокси или галоалкокси, и R является таким, как определено для Формулы IX.

[0094] В одном из вариантов настоящего изобретения представлен NRBA или его пролекарство, аналог, изомер, метаболит, производное, фармацевтически приемлемая соль, фармацевтический продукт, полиморф, кристалл, примесь, N -оксид, сложный эфир, гидрат или любая их комбинация, представленный структурой Формулы X:



X

где

A является 5-14-членным насыщенным или ненасыщенным, замещенным или незамещенным карбоциклическим или гетероциклическим кольцом, которое является необязательно конденсированной кольцевой системой, или их комбинацией; где насыщенные или ненасыщенные карбоциклические или гетероциклические кольца необязательно замещены 1-5 заместителями, независимо выбранными из R_3 или OR'' ; и X является O или S ; или

A отсутствует, N образует двойную связь с циклическим углеродом, а X является OH или OCH_2CH_2 -гетероциклом, где этот гетероцикл является 3-7-членным насыщенным

или ненасыщенным замещенным или незамещенным гетероциклическим кольцом; R_1 , R_2 , R_3 независимо являются водородом, альдегидом, COOH , $-\text{C}(=\text{NH})-\text{OH}$, CHNOH , $\text{CH}=\text{CHCO}_2\text{H}$, $\text{CH}=\text{CHCO}_2\text{R}$, $-\text{CH}=\text{CH}_2$, гидроксиалкилом, галогеном, гидроксилем, алкокси, циано, нитро, CF_3 , NH_2 , 4-Ph-OMe, 4-Ph-OH, SH, COR, COOR, OCOR, алкенилом, аллилом, 2-метилаллилом, алкинилом, пропаргилем, OSO_2CF_3 , OSO_2CH_3 , NHR, NHCOR, $\text{N}(\text{R})_2$, сульфонамидом, SO_2R , алкилом, галоалкилом, арилом, фенилом, бензилом, защищенным гидроксилем, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NR}_4\text{R}_5$, Z-алкил-Q, Z-алкил- NR_4R_5 , Z-алкил-гетероциклом или OCH_2CH_2 -гетероциклом, где этот гетероцикл является 3-7-членным насыщенным или ненасыщенным, замещенным или незамещенным гетероциклическим кольцом;

R' является водородом, алкилом или COR;

R'' является водородом, алкилом или COR;

R_4 и R_5 независимо являются водородом, фенилом, бензилом, алкиловой группой из 1-6 атомов углерода, 3-7-членным циклоалкилом, гетероциклоалкилом, ариловой или гетероариловой группой;

Z является O, NH, CH_2 или  ;

Q является SO_3H , CO_2H , CO_2R , NO_2 , тетразолом, SO_2NH_2 или SO_2NHR ;

R является алкилом, водородом, галоалкилом, дигалоалкилом, тригалоалкилом, CH_2F , CHF_2 , CF_3 , CF_2CF_3 , арилом, фенилом, бензилом, $-\text{Ph}-\text{CF}_3$, $-\text{Ph}-\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{Ph}-\text{CHF}_2$, $-\text{Ph}-\text{CF}_2\text{CF}_3$, галогеном, алкенилом, CN, NO_2 или OH;

h является целым числом от 0 до 3;

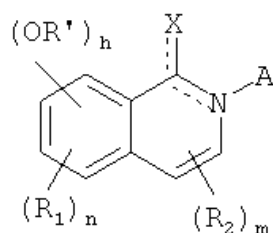
n является целым числом от 1 до 4;

m является целым числом от 1 до 2; и

Алкил является линейным алкилом из 1-7 атомов углерода, разветвленным алкилом из 1-7 атомов углерода или циклическим алкилом из 3-8 атомов углерода.

[0095] В некоторых вариантах NRBA Формулы X является соединением лиганда эстрогенового рецептора. В одном из вариантов соединение лиганда эстрогенового рецептора является селективным модулятором эстрогенового рецептора (SERM). В одном из вариантов соединение лиганда эстрогенового рецептора является селективным модулятором эстрогенового рецептора β (β -SERM). В одном из вариантов соединение лиганда эстрогенового рецептора является агонистом эстрогенового рецептора. В одном из вариантов соединение лиганда эстрогенового рецептора является агонистом эстрогенового рецептора β ($\text{ER}\beta$). В одном из вариантов соединение лиганда эстрогенового рецептора является антагонистом эстрогенового рецептора β ($\text{ER}\beta$).

[0096] В одном из вариантов настоящего изобретения представлен NRBA или его пролекарство, аналог, изомер, метаболит, производное, фармацевтически приемлемая соль, фармацевтический продукт, полиморф, кристалл, примесь, N-оксид, сложный эфир, гидрат или любая их комбинация, представленное структурой Формулы X:

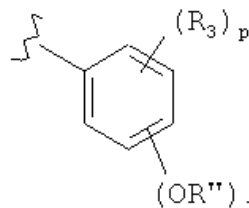


X

где A, X, R₁, R₂, R', n, m и h являются такими, как описано выше, однако, если X является оксо, и A является фенилом, то S не является замещенным:

- NHCOR и галогеном без дальнейшего замещения, или
- NHCOR и алкилом без дальнейшего замещения..

[0097] В одном из вариантов A является



; p является целым числом

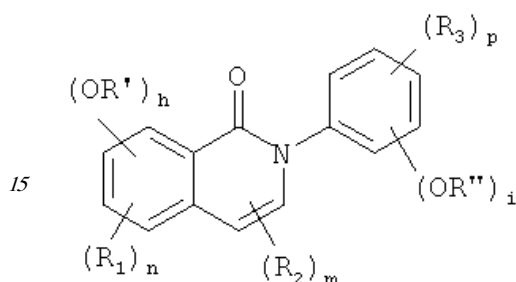
от 1 до 5; i является целым числом от 0 до 4; R'' является водородом, алкилом или COR; и R₃ является водородом, альдегидом, COOH, -C(=NH)-OH, CHNOH, CH=CHCO₂H, CH=CHCO₂R, -CH=CH₂, гидроксиалкилом, галогеном, гидроксилом, алкокси, циано, нитро, CF₃, NH₂, 4-Ph-OMe, 4-Ph-OH, SH, COR, COOR, OCOR, алкенилом, аллилом, 2-метилаллилом, алкинилом, пропаргилем, OSO₂CF₃, OSO₂CH₃, NHR, NHCOR, N(R)₂, сульфонамидом, SO₂R, алкилом, галоалкилом, арилом, фенилом, бензилом, защищенным гидроксилом, OCH₂CH₂NR₄R₅, Z-алкил-Q, Z-алкил-NR₄R₅, Z-алкил-гетероциклом или OCH₂CH₂-гетероциклом, где этот гетероцикл является 3-7-членным насыщенным или ненасыщенным, замещенным или незамещенным гетероциклическим кольцом.

[0098] В одном из вариантов соединения Формулы X, A отсутствует, N образует двойную связь с циклическим углеродом, и X является OCH₂CH₂-гетероциклом, где этот гетероцикл является 3-7-членным гетероциклоалкилом. В одном из вариантов, если X является OCH₂CH₂-гетероциклом, то этот гетероцикл является замещенным или незамещенным пиперидином, пирролидином, морфолином или пиперазином. В другом варианте, если R₁, R₂, R₃ независимо являются Z-алкил-гетероциклом или, в другом варианте, OCH₂CH₂-гетероциклом, то любой из гетероциклов может быть замещенным или незамещенным пиперидином, пирролидином, морфолином или пиперазином. В другом варианте, если R₄ и R₅ независимо являются 3-7-членным гетероциклоалкилом, то любой гетероцикл может быть замещенным или незамещенным пиперидином, пирролидином, морфолином или пиперазином. В другом варианте любой гетероцикл является необязательно замещенным одним или несколькими заместителями, включающими галоген, циано, нитро, COOH, COOR, NHCOR, гидроксил, амин, алкил, галоалкил, циклоалкил, гетероциклоалкил, алкенил, алкинил, алканоил, алкилтио, алкиламино, N,N-диалкиламино, аминоалкил, галоалкил, арил, гетероарил, алкокси или галоалкокси, и R является таким, как определено для Формулы X.

[0099] В другом варианте соединения Формулы X, R₂ является галогеном. В другом варианте R₂ является бромидом. В другом варианте R₂ является хлоридом. В другом варианте R₂ является фторидом. В другом варианте R₂ является йодидом. В другом варианте R₂ является водородом. В другом варианте R₂ является циано. В другом варианте R₂ является фенилом. В другом варианте R₂ является -CH=CH-CH₃. В другом варианте R₂ является -CH=CH₂. В другом варианте R₂ является -CH=CH-COOEt. В другом варианте R₁ является O-(CO)-Ph-CF₃. В другом варианте R₁ является COOH. В другом варианте R₁ является COOMe. В другом варианте R₁ является гидроксильной группой.

В другом варианте R_1 является водородом. В другом варианте R_3 является галогеном. В другом варианте R_3 является фторидом. В другом варианте R_3 является хлоридом. В другом варианте R_3 является бромидом. В другом варианте R_3 является йодидом. В другом варианте R_3 является водородом. В другом варианте R является Н. В другом варианте R' является метиловой группой. В другом варианте R является COMe . В другом варианте R'' является Н. В другом варианте R'' является метиловой группой. В другом варианте R'' является COMe .

[00100] В одном из вариантов соединения формулы X может быть представлено структурой формулы XI:



XI

где

R_1, R_2, R_3 независимо являются водородом, альдегидом, COOH , $-\text{C}(=\text{NH})-\text{OH}$, CHNOH , $\text{CH}=\text{CHCO}_2\text{H}$, $\text{CH}=\text{CHCO}_2\text{R}$, $-\text{CH}=\text{CH}_2$, гидроксильным, галогеном, гидроксильным, алкокси, циано, нитро, CF_3 , NH_2 , 4-Ph-OMe, 4-Ph-OH, SH, COR, COOR, OCOR, алкенилом, аллилом, 2-метилаллилом, алкинилом, пропаргилем, OSO_2CF_3 , OSO_2CH_3 , NHR, NHCOR, $\text{N}(\text{R})_2$, сульфонамидом, SO_2R , алкилом, галоалкилом, арилом, фенилом, бензилом, защищенным гидроксильным, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NR}_4\text{R}_5$, Z-флкий-Q, Z-алкил- NR_4R_5 , Z-алкил-гетероциклом или OCH_2CH_2 -гетероциклом, где этот гетероцикл является 3-7-членным насыщенным или ненасыщенным, замещенным или незамещенным гетероциклическим кольцом;

R является алкилом, водородом, галоалкилом, дигалоалкилом, тригалоалкилом, CH_2F , CHF_2 , CF_3 , CF_2CF_3 , арилом, фенилом, бензилом, $-\text{Ph}-\text{CF}_3$, $-\text{Ph}-\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{Ph}-\text{CHF}-$, $-\text{Ph}-\text{CF}_2\text{CF}_3$, галогеном, алкенилом, CN, NO_2 или OH;

R' является водородом, алкилом или COR;

R'' является водородом, алкилом или COR;

R_4 и R_5 независимо являются водородом, фенилом, бензилом, алкиловой группой из 1-6 атомов углерода, 3-7-членным циклоалкилом, гетероциклоалкилом, ариловой или гетероариловой группой;

Z является O, NH, CH_2 или ;

Q является SO_3H , CO_2H , CO_2R , NO_2 , тетразолом, SO_2NH_2 или SO_2NHR ;

h является целым числом от 0 до 3;

i является целым числом от 0 до 4;

n является целым числом от 1 до 4;

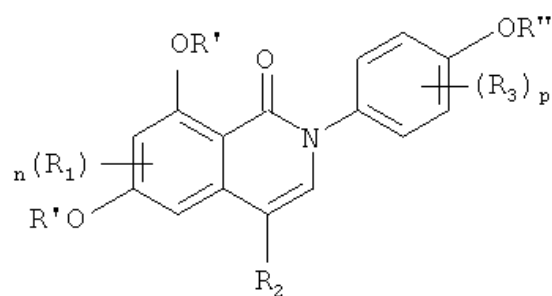
m является целым числом от 1 до 2;

p является целым числом от 0 до 5; и

Алкил является линейным алкилом из 1-7 атомов углерода, разветвленным алкилом из 1-7 атомов углерода или циклическим алкилом из 3-8 атомов углерода.

[00101] В некоторых вариантах NRBA Формулы XI является соединением лиганда эстрогенового рецептора. В одном из вариантов соединение лиганда эстрогенового рецептора является селективным модулятором эстрогенового рецептора (SERM). В одном из вариантов соединение лиганда эстрогенового рецептора является селективным модулятором эстрогенового рецептора β (β -SERM). В одном из вариантов соединение лиганда эстрогенового рецептора является агонистом эстрогенового рецептора. В одном из вариантов соединение лиганда эстрогенового рецептора является агонистом эстрогенового рецептора β (ER β). В одном из вариантов соединение лиганда эстрогенового рецептора является антагонистом эстрогенового рецептора β (ER β).

[00102] В одном из вариантов соединение формулы XI может быть представлено структурой формулы XIa:



XI a

где

n равен 1 или 2;

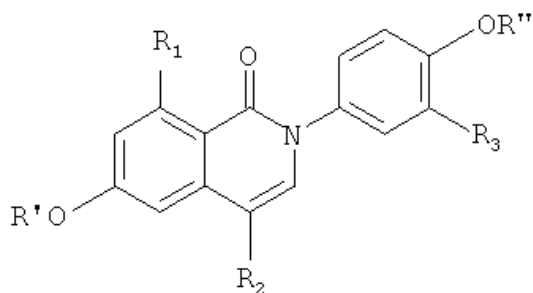
p равен 0, 1, 2, 3 или 4; и

R₁, R₂, R₃, R' и R'' являются такими, как описано выше для Формулы I,

или его пролекарство, аналог, изомер, метаболит, производное, фармацевтически приемлемая соль, фармацевтический продукт, полиморф, кристалл, примесь, N-оксид, сложный эфир, гидрат или любая их комбинация.

[00103] В некоторых вариантах NRBA Формулы XIa является соединением лиганда эстрогенового рецептора. В одном из вариантов соединение лиганда эстрогенового рецептора является селективным модулятором эстрогенового рецептора (SERM). В одном из вариантов соединение лиганда эстрогенового рецептора является селективным модулятором эстрогенового рецептора β (β -SERM). В одном из вариантов соединение лиганда эстрогенового рецептора является агонистом эстрогенового рецептора. В одном из вариантов соединение лиганда эстрогенового рецептора является агонистом эстрогенового рецептора β (ER β). В одном из вариантов соединение лиганда эстрогенового рецептора является антагонистом эстрогенового рецептора β (ER β).

[00104] В другом варианте соединение формулы XI может быть представлено структурой формулы XIb:



XIb

где R_1 , R_2 , R_3 , R' и R'' являются такими, как описано выше для Формулы XI;

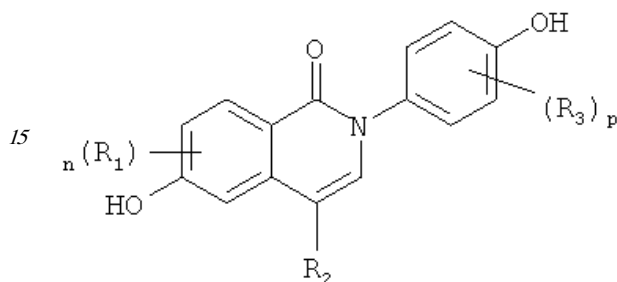
или его пролекарство, аналог, изомер, метаболит, производное, фармацевтически приемлемая соль, фармацевтический продукт, полиморф, кристалл, примесь, N-оксид, сложный эфир, гидрат или любая их комбинация.

[00105] В некоторых вариантах NRBA Формулы XIb является соединением лиганда эстрогенового рецептора. В одном из вариантов соединение лиганда эстрогенового рецептора является селективным модулятором эстрогенового рецептора (SERM). В одном из вариантов соединение лиганда эстрогенового рецептора является селективным модулятором эстрогенового рецептора β (β -SERM). В одном из вариантов соединение лиганда эстрогенового рецептора является агонистом эстрогенового рецептора. В одном из вариантов соединение лиганда эстрогенового рецептора является агонистом эстрогенового рецептора β ($ER\beta$). В одном из вариантов соединение лиганда эстрогенового рецептора является антагонистом эстрогенового рецептора β ($ER\beta$).

[00106] В одном из вариантов R_2 формулы XI, XIa и XIb является галогеном. В другом варианте R_2 является бромидом. В другом варианте R_2 является хлоридом. В другом варианте R_2 является фторидом. В другом варианте R_2 является йодидом. В другом варианте R_2 является водородом. В другом варианте R_2 является циано. В другом варианте R_2 является фенилом. В другом варианте R_2 является $-CH=CH-CH_3$. В другом варианте R_2 является $-CH=CH_2$. В другом варианте R_2 является $-CH=CH-COOEt$. В одном из вариантов R_1 формулы XI, XIa и XIb является $O-(CO)-Ph-CF_3$. В другом варианте R_1 является $COOH$. В другом варианте R_1 является $COOMe$. В другом варианте R_1 является гидроксильной группой. В другом варианте R_1 является водородом. В одном из вариантов R_3 формулы XI, XIa и XIb является водородом. В другом варианте R_3 является галогеном. В другом варианте R_3 является фторидом. В другом варианте R_3 является хлоридом. В другом варианте R_3 является бромидом. В другом варианте R_3 является йодидом. В одном из вариантов R' формулы XI, XIa и XIb является H. В другом варианте R' является метиловой группой. В другом варианте R' является $COMe$. В одном из вариантов R'' формулы XI, XIa и XIb является H. В другом варианте R'' является метиловой группой. В другом варианте R'' является $COMe$. В одном из вариантов h формулы XI, XIa и XIb равен 1. В другом варианте h равен 2. В одном из вариантов, если R_1 , R_2 , R_3 формулы XI, XIa и XIb независимо являются Z-алкил-гетероциклом или, в другом варианте, OCH_2CH_2 -гетероциклом, то любой гетероцикл может быть замещенным или незамещенным пиперидином, пирролидином, морфолином или пиперазином. В одном из вариантов, если R_4 и R_5 формулы XI, XIa и XIb независимо являются 3-7-членным гетероциклоалкилом, то любой гетероцикл может быть

замещенным или незамещенным пиперидином, пирролидином, морфолином или пиперазином. В другом варианте любой гетероцикл является необязательно замещенным одним или несколькими заместителями, включающими галоген, циано, нитро, COOH, COOR, NHCOR, гидроксил, амин, алкил, циклоалкил, гетероциклоалкил, алкенил, алкинил, алканоил, алкилтио, алкиламино, N,N-диалкиламино, аминоксил, галоалкил, арил, гетероарил, алкокси или галоалкокси; и R формулы XI, XIa и XIb является таким, как определено для Формулы XI.

[00107] В одном из вариантов настоящего изобретения представлен NRBA или его пролекарство, аналог, изомер, метаболит, производное, фармацевтически приемлемая соль, фармацевтический продукт, полиморф, кристалл, примесь, N-оксид, сложный эфир, гидрат или любая их комбинация, представленный следующей структурой:



XII

где

R₁, R₂ и R₃ независимо являются водородом, альдегидом, COOH, -C(=NH)-OH, CHNOH, CH=CHCO₂H, -CH=CH₂, гидроксиалкилом, галогеном, гидроксидом, алкокси, циано, нитро, CF₃, NH₂, 4-Ph-OMe, 4-Ph-OH, SH, COR, COOR, OCOR, алкенилом, аллилом, 2-метилаллилом, алкинилом, пропаргилем, OSO₂CF₃, OSO₂CH₃, NHR, NHCOR, N(R)₂, сульфонамидом, SO₂R, алкилом, галоалкилом, арилом, фенилом, бензилом, защищенным гидроксидом, OCH₂CH₂NR₄R₅, Z-алкил-Q, Z-алкил-NR₄R₅, Z-алкил-гетероциклом или OCH₂CH₂-гетероциклом, где этот гетероцикл является 3-7-членным насыщенным или ненасыщенным, замещенным или незамещенным гетероциклическим кольцом;

R₄ и R₅ независимо являются водородом, фенилом, бензилом, алкиловой группой из 1-6 атомов углерода, 3-7-членным циклоалкилом, гетероциклоалкилом, ариловой или гетероариловой группой;

Z является O, NH, CH₂ или ;

Q является SO₃H, CO₂H, CO₂R, NO₂, тетразолом, SO₂NH₂ или SO₂NHR;

R является алкилом, водородом, галоалкилом, дигалоалкилом, тригалоалкилом, CH₂F, CHF₂, CF₃, CF₂CF₃, арилом, фенилом, -Ph-CF₃, -Ph-CH₂F, -Ph-CHF₂, -Ph-CF₂CF₃, галогеном, алкенилом, CN, NO₂ или OH;

n является целым числом от 1 до 3;

p является целым числом от 1 до 4; и

Алкил является линейным алкилом из 1-7 атомов углерода, разветвленным алкилом из 1-7 атомов углерода или циклическим алкилом из 3-8 атомов углерода.

[00108] В некоторых вариантах NRBA Формулы XII является соединением лиганда эстрогенового рецептора. В одном из вариантов соединение лиганда эстрогенового рецептора является селективным модулятором эстрогенового рецептора (SERM). В одном из вариантов соединение лиганда эстрогенового рецептора является селективным

модулятором эстрогенового рецептора β (β -SERM). В одном из вариантов соединения лиганда эстрогенового рецептора является агонистом эстрогенового рецептора. В одном из вариантов соединения лиганда эстрогенового рецептора является агонистом эстрогенового рецептора β ($ER\beta$). В одном из вариантов соединения лиганда эстрогенового рецептора является антагонистом эстрогенового рецептора β ($ER\beta$).

[00109] В другом варианте соединения Формулы XII, R_2 является галогеном. В другом варианте R_2 является бромидом. В другом варианте R_2 является хлоридом. В другом варианте R_2 является фторидом. В другом варианте R_2 является йодидом. В другом варианте R_2 является водородом. В другом варианте R_2 является циано. В другом варианте R_2 является фенилом. В другом варианте R_2 является $-CH=CH-CH_3$. В другом варианте R_2 является $-CH=CH_2$. В другом варианте R_2 является $-CH=CH-COOEt$. В другом варианте R_1 является $O-(CO)-Ph-CF_3$. В другом варианте R_1 является $COOH$. В другом варианте R_1 является $COOMe$. В другом варианте R_1 является гидроксильной группой. В другом варианте R_1 является водородом. В другом варианте R_3 является галогеном. В другом варианте R_3 является фторидом. В другом варианте R_3 является хлоридом. В другом варианте R_3 является бромидом. В другом варианте R_3 является йодидом. В другом варианте R_3 является водородом. В другом варианте p равен 1. В другом варианте, если R_1 , R_2 , R_3 независимо являются Z-алкил-гетероциклом или, в другом варианте, OCH_2CH_2 -гетероциклом, то любой из гетероциклов может быть замещенным или незамещенным пиперидином, пирролидином, морфолином или пиперазином. В другом варианте, если R_4 и R_5 независимо являются 3-7-членным гетероциклоалкилом, то любой гетероцикл может быть замещенным или незамещенным пиперидином, пирролидином, морфолином или пиперазином. В другом варианте любой гетероцикл является необязательно замещенным одним или несколькими заместителями, включающими галоген, циано, нитро, $COOH$, $COOR$, $NHCOR$, гидроксил, амин, алкил, циклоалкил, гетероциклоалкил, алкенил, алкинил, алканоил, алкилтио, алкиламино, N,N-диалкиламино, аминоалкил, галоалкил, арил, гетероарил, алкокси или галоалкокси, и R является таким, как определено для Формулы XII.

[00110] В одном из вариантов NRBA настоящего изобретения является 4-циано-6,8-дигидрокси-2-(4-гидроксифенил)изохинолин-1(2H)-оном. В другом варианте NRBA настоящего изобретения является 4-бром-6,8-дигидрокси-2-(4-гидроксифенил)изохинолин-1(2H)-оном. В другом варианте NRBA настоящего изобретения является 1-(2-(пиперидин-1-ил)этокси)изохинолин-6-олом. В другом варианте NRBA настоящего изобретения является 6-гидрокси-2-(4-гидроксифенил)изохинолин-1(2H)-оном. В другом варианте NRBA настоящего изобретения является 4-бром-6-гидрокси-2-(4-гидроксифенил)изохинолин-1(2H)-оном. В другом варианте NRBA настоящего изобретения является 4-бром-2-(4-гидроксифенил)-6-метоксиизохинолин-1(2H)-оном. В другом варианте NRBA настоящего изобретения является 4-бром-2-(3-фтор-4-гидроксифенил)-6-гидроксиизохинолин-1(2H)-оном. В другом варианте NRBA настоящего изобретения является 4-бром-2-(4-фторфенил)-6-гидроксиизохинолин-1(2H)-оном. В другом варианте NRBA настоящего изобретения является 4-хлор-6-гидрокси-2-(4-гидроксифенил)изохинолин-1(2H)-оном. В другом варианте NRBA настоящего изобретения является 4-хлор-2-(3-фтор-4-гидроксифенил)-6-гидроксиизохинолин-1(2H)-оном. В другом варианте NRBA настоящего изобретения является 6-гидрокси-2-(4-гидроксифенил)-4-йодизохинолин-1(2H)-оном. В другом варианте NRBA настоящего

[illegible]

NRBA настоящего изобретения является 6-гидрокси-2-(4-гидроксифенил)-1-оксо-4-винил-1,2-дигидроизохинолин-8-карбонитрилом. В другом варианте NRBA настоящего изобретения является 4-хлор-6-гидрокси-2-(4-гидроксифенил)-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-8-карбонитрилом. В другом варианте NRBA настоящего изобретения является 4-бром-6-метокси-2-(4-метоксифенил)изохинолин-1(2H)-оном. В другом варианте NRBA настоящего изобретения является 8-гидрокси-6-метокси-2-(4-метоксифенил)изохинолин-1(2H)-оном. В другом варианте NRBA настоящего изобретения является 4-хлор-6-метокси-2-(4-метоксифенил)-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-8-ил трифторметансульфонатом. В другом варианте NRBA настоящего изобретения является 4-хлор-6-метокси-2-(4-метоксифенил)-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-8-карбонитрилом. В другом варианте NRBA настоящего изобретения является изохинолин-1,6-диолом. В другом варианте NRBA настоящего изобретения является 4-бром-6-гидрокси-2-(4-метоксифенил)изохинолин-1(2H)-оном. В другом варианте NRBA настоящего изобретения является 4-(6-ацетокси-4-бром-1-оксоизохинолин-2(1H)-ил)фенилацетатом. В другом варианте NRBA настоящего изобретения является 4-(4-бром-6-метокси-1-оксоизохинолин-2(1H)-ил)фенилацетатом. В другом варианте NRBA настоящего изобретения является 4-бром-6-гидрокси-2-(4-гидроксифенил)-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-8-карбимидной кислотой. В другом варианте NRBA настоящего изобретения является метил 4-бром-6-гидрокси-2-(4-гидроксифенил)-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-8-карбоксилатом. В другом варианте NRBA настоящего изобретения является 4-бром-6-гидрокси-2-(4-гидроксифенил)-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-8-карбоновой кислотой. В другом варианте NRBA настоящего изобретения является 6-гидрокси-2-(4-гидроксифенил)-4-фенилизохинолин-1(2H)-оном. В другом варианте NRBA настоящего изобретения является 6-гидрокси-2-(4-гидроксифенил)-4-(4-метоксифенил)изохинолин-1(2H)-оном. В другом варианте NRBA настоящего изобретения является 2-(3-фтор-4-гидроксифенил)-6,8-дигидрокси-4-винилизохинолин-1(2H)-оном. В другом варианте NRBA настоящего изобретения является 2-(3-фтор-4-гидроксифенил)-6,8-дигидрокси-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-карбонитрилом. В другом варианте NRBA настоящего изобретения является 6-гидрокси-2-(4-гидроксифенил)-8-винилизохинолин-1(2H)-оном. В другом варианте NRBA настоящего изобретения является 4-бром-6-гидрокси-2-(4-гидроксифенил)-8-винилизохинолин-1(2H)-оном. В другом варианте NRBA настоящего изобретения является 6,8-дигидрокси-2-(4-гидроксифенил)-4-(4-метоксифенил)изохинолин-1(2H)-оном. В другом варианте NRBA настоящего изобретения является 6,8-дигидрокси-2-(4-гидроксифенил)-4-фенилизохинолин-1(2H)-оном. В другом варианте NRBA настоящего изобретения является (E)-6,8-дигидрокси-2-(4-гидроксифенил)-4-(проп-1-енил)изохинолин-1(2H)-оном. В другом варианте NRBA настоящего изобретения является (E)-этил 3-(8-гидрокси-6-метокси-2-(4-метоксифенил)-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)акрилатом. В другом варианте NRBA настоящего изобретения является (E)-3-(6-гидрокси-2-(4-гидроксифенил)-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)акриловой кислотой. В другом варианте NRBA настоящего изобретения является (E)-3-(6,8-дигидрокси-2-(4-гидроксифенил)-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)акриловой кислотой. В другом варианте NRBA настоящего изобретения является 4-хлор-6-метокси-2-(4-метоксифенил)-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-8-ил 4-(трифторметил)бензоатом или любой их комбинацией.

[00111] В одном из вариантов соединения лиганда эстрогенового рецептора является 4-бром-6,8-дигидрокси-2-(4-гидроксифенил)изохинолин-1(2H)-оном или его пролекарством, аналогом, изомером, метаболитом, производным, фармацевтически

приемлемой солью, фармацевтическим продуктом, полиморфом, кристаллом, примесью, N-оксидом, сложным эфиром, гидратом или любой их комбинацией.

[00112] В одном из вариантов соединение лиганда эстрогенового рецептора является 4-хлор-6,8-дигидрокси-2-(4-гидроксифенил)изохинолин-1(2H)-оном или его пролекарством, аналогом, изомером, метаболитом, производным, фармацевтически приемлемой солью, фармацевтическим продуктом, полиморфом, кристаллом, примесью, N-оксидом, сложным эфиром, гидратом или любой их комбинацией.

[00113] В одном из вариантов соединение лиганда эстрогенового рецептора является 4-бром-6,8-дигидрокси-2-(3-фтор-4-гидроксифенил)изохинолин-1(2H)-оном или его пролекарством, аналогом, изомером, метаболитом, производным, фармацевтически приемлемой солью, фармацевтическим продуктом, полиморфом, кристаллом, примесью, N-оксидом, сложным эфиром, гидратом или любой их комбинацией.

[00114] В одном из вариантов соединение лиганда эстрогенового рецептора является 4-циано-6,8-дигидрокси-2-(4-гидроксифенил)изохинолин-1(2H)-оном (или 6,8-дигидрокси-2-(4-гидроксифенил)-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-карбонитрилом), или его пролекарством, аналогом, изомером, метаболитом, производным, фармацевтически приемлемой солью, фармацевтическим продуктом, полиморфом, кристаллом, примесью, N-оксидом, сложным эфиром, гидратом или любой их комбинацией.

[00115] В некоторых вариантах NRBA настоящего изобретения, композиции настоящего изобретения или их применения могут включать любые комбинации таких NRBA, описанных в настоящем документе.

[00116] Термин «алкил» относится, в одном из вариантов, к насыщенному алифатическому углеводороду, включая алкиловые группы прямого, разветвленного и циклического строения. В одном из вариантов алкиловая группа имеет 1-12 атомов углерода. В другом варианте алкиловая группа имеет 1-7 атомов углерода. В другом варианте алкиловая группа имеет 1-6 атомов углерода. В другом варианте алкиловая группа имеет 1-4 атома углерода. В другом варианте циклическая алкиловая группа имеет 3-8 атомов углерода. В другом варианте циклическая алкиловая группа имеет 3-12 атомов углерода. В другом варианте разветвленный алкил является алкилом, замещенным алкиловыми боковыми цепями из 1-5 атомов углерода. В другом варианте разветвленный алкил является алкилом, замещенным галоалкиловыми боковыми цепями из 1-5 атомов углерода. Алкиловая группа может быть незамещенной или замещенной галогеном, галоалкилом, гидроксилем, циано, алкокси карбонилем, амидом, алкиламидом, диалкиламидом, нитро, амином, алкиламином, диалкиламином, карбоксилем, тии и/или тииалкилом.

[00117] «Алкениловая группа» относится, в другом варианте, к ненасыщенному углеводороду, включая группы прямого, разветвленного и циклического строения, имеющие одну или несколько двойных связей. Алкениловая группа может иметь одну двойную связь, две двойных связи, три двойных связи и так далее. В другом варианте алкениловая группа имеет 2-12 атомов углерода. В другом варианте алкениловая группа имеет 2-6 атомов углерода. В другом варианте алкениловая группа имеет 2-4 атома углерода. В другом варианте алкениловой группой является винил ($-\text{CH}=\text{CH}_2$). Примеры алкениловых групп включают винил, пропенил, бутенил, циклогексенил и так далее. Алкениловая группа может быть незамещенной или замещенной галогеном, гидроксилем, циано, алкокси карбонилем, амидом, алкиламидом, диалкиламидом, нитро, амином, алкиламином, диалкиламином, карбоксилем, тии и/или тииалкилом.

[00118] Термин «циклоалкил» относится к моноциклическому, бициклическому или трициклическому неароматическому насыщенному углеводородному радикалу,

имеющему от 3 до 10 атомов углерода, как, например, от 3 до 8 атомов углерода, например, от 3 до 6 атомов углерода. Не ограничивающие примеры циклоалкиловых групп включают циклопропил, циклобутил, цикlopентил, циклогексил, циклогептил, циклооктил, норборнил, 1-декалин, адамант-1-ил и адамант-2-ил. Другие пригодные циклоалкиловые группы включают, но не ограничиваясь этим, спиропентил, бицикло[2.1.0]пентил, бицикло[3.1.0]гексил, спиро[2.4]гептил, спиро[2.5]октил, бицикло[5.1.0]октил, спиро[2.6]нонил, бицикло[2.2.0]гексил, спиро[3.3]гептил, бицикло[4.2.0]октил и спиро[3.5]нонил.

[00119] «Галоалкиловая» группа относится, в другом варианте, к алкиловой группе, как определено выше, которая замещена одним или несколькими атомами галогена, например, F, Cl, Br или I.

[00120] «Ариловая» группа относится, в другом варианте, к ароматической группе, имеющей по меньшей мере одну карбоциклическую ароматическую группу или гетероциклическую ароматическую группу, которая может быть незамещенной или замещенной одной или несколькими группами, выбранными из галогена, галоалкила, гидрокси, алкокси, карбонила, амидо, алкиламида, диалкиламида, нитро, amino, алкиламино, диалкиламино, карбокси, тио или тиоалкила. Не ограничивающими примерами ариловых колец являются фенил, нафтил, пиранил, пирролил, пиразинил, пиримидинил, пиразолил, пиридинил, фуранил, тиофенил, тиазолил, имидазолил, изоксазолил и тому подобные.

[00121] «Гидроксильная» группа относится, в другом варианте, к группе OH. В некоторых вариантах, если R₁, R₂ или R₃ соединений настоящего изобретения является OR, то R не является OH.

[00122] В одном из вариантов термин «гало» относится к галогену, такому как F, Cl, Br или I.

[00123] В другом варианте выражение «фенол» относится к спиртовому (OH) производному бензола.

[00124] «Гетероциклическая» группа относится, в одном из вариантов, к кольцевой структуре, включающей, помимо атомов углерода, серу, кислород, азот или любые их комбинации, в качестве части кольца. В другом варианте гетероциклом является 3-12-членное кольцо. В другом варианте гетероциклом является 6-членное кольцо. В другом варианте гетероциклом является 5-7-членное кольцо. В другом варианте гетероциклом является 4-8-членное кольцо. В другом варианте гетероциклическая группа может быть незамещенной или замещенной галогеном, галоалкилом, гидроксилом, алкокси, карбонилем, амидо, алкиламида, диалкиламида, циано, нитро, CO₂H, amino, алкиламино, диалкиламино, карбоксилем, тио и/или тиоалкилом. В другом варианте гетероциклическое кольцо может быть конденсировано с другим насыщенным или ненасыщенным циклоалкилом или гетероциклическим 3-8-членным кольцом. В другом варианте гетероциклическое кольцо является насыщенным кольцом. В другом варианте гетероциклическое кольцо является ненасыщенным кольцом. Примеры гетероциклических групп включают пиридин, пиперидин, морфолин, пиперазин, тиофен, пиррол или индол.

[00125] В одном из вариантов 5-14-членное насыщенное или ненасыщенное, замещенное или незамещенной карбоциклическое или гетероциклическое кольцо включает фениловую, нафталиновую, антраценовую, пиридиновую, пиперидиновую, тиофеновую, морфолиновую, пиперазиновую, пиримидиновую, циклогексиловую, циклогептиловую, пирроловую, пиразоловую, фурановую, оксазоловую, хинолиновую, пиазин или индоловую группу.

[00126] В одном из вариантов ненасыщенные циклоалкиловые или гетероциклоалкиловые группы относятся к циклоалкилу или гетероциклоалкилу, включающему по меньшей мере одну двойную связь. В другом варианте ненасыщенный циклоалкил или гетероциклоалкил относится к ариловой или гетероариловой группе.

[00127] В некоторых вариантах защищенный гидроксил включает внедрение заместителя, связанного с атомом кислорода, который присоединен к бензольному кольцу, где этот заместитель может быть легко удален. В некоторых вариантах фенольные защитные группы могут включать: метиловый эфир, метоксиметиловый (MOM) эфир, бензоилоксиметиловый (BOM) эфир, метоксиэтоксиметиловый (MEM) эфир, 2-(триметилсилил)этоксиметиловый (SEM) эфир, метилтиометиловый (MTM) эфир, фенилтиометиловый (PTM) эфир, азидометиловый эфир, цианометиловый эфир, 2,2-дихлор-1,1-дифторэтиловый эфир, 2-хлорэтиловый эфир, 2-бромэтиловый эфир, тетрагидропираниловый (THP) эфир, 1-этоксиэтиловый (EE) эфир, фенациловый эфир, 4-бромфенациловый эфир, циклопропилметиловый эфир, аллиловый эфир, пропаргильный эфир, изопропиловый эфир, циклогексильный эфир, трет-бутиловый эфир, бензиловый эфир, 2,6-диметилбензиловый эфир, 4-метоксибензиловый эфир, о-нитробензиловый эфир, 2,6-дихлорбензиловый эфир, 3,4-дихлорбензиловый эфир, 4-(диметиламино)карбонилбензиловый эфир, 4-метилсульфонилбензиловый эфир, 4-антрилметиловый эфир, 4-пиколиловый эфир, гептафтор-п-толил, тетрафтор-4-пиридилый эфир, триметилсилиловый (TMS) эфир, трет-бутилдиметилсилиловый (TBDMS) эфир, трет-бутилдифенилсилиловый (TBDPS) эфир, триизопропилсилиловый (TIPS) эфир, арилформиат, арилацетат, ариллевулинат, арилпивалоат, арилбензоат, арил 9-флуоренкарбоксилат, арилметилкарбонат, 1-адамантил карбонат, трет-бутил карбонат, 4-метилсульфинилбензил карбонат, 2,4-диметилпент-3-ил карбонат, арил-2,2,2-трихлорэтил карбонат, арил бензилкарбонат, арилкарбамат, диметилфосфинильный эфир (Dmp-OAr), диметилфосфинотионильный эфир (Mpt-OAr), дифенилфосфинотионильный эфир (Dpt-OAr), арил метансульфонат, арил толуолсульфонат или арил 2-формилбензолсульфонат.

[00128] В одном из вариантов настоящего изобретения представлен NRBA и/или его аналог, производное, изомер, метаболит, фармацевтически приемлемая соль, фармацевтический продукт, гидрат, N-оксид, пролекарство, сложный эфир, полиморф, примесь или кристалл, или их комбинации. В одном из вариантов настоящего изобретения представлен аналог NRBA. В другом варианте настоящего изобретения представлено производное NRBA. В другом варианте настоящего изобретения представлен изомер NRBA. В другом варианте настоящего изобретения представлен метаболит NRBA. В другом варианте настоящего изобретения представлена фармацевтически приемлемая соль NRBA. В другом варианте настоящего изобретения представлен фармацевтический продукт NRBA. В другом варианте настоящего изобретения представлен гидрат NRBA. В другом варианте настоящего изобретения представлен N-оксид NRBA. В другом варианте настоящего изобретения представлено пролекарство NRBA. В другом варианте настоящего изобретения представлен сложный эфир NRBA. В другом варианте настоящего изобретения представлен полиморф NRBA. В другом варианте настоящего изобретения представлен кристалл NRBA. В другом варианте настоящего изобретения представлена примесь NRBA. В другом варианте настоящего изобретения представлена композиция, включающая NRBA, описанный в настоящем документе, или, в другом варианте, комбинация аналога, производного, изомера, метаболита, фармацевтически приемлемой соли, фармацевтического продукта, гидрата, N-оксида, пролекарства, полиморфа, сложного эфира, примеси или кристалла

NRBA настоящего изобретения.

[00129] В одном из вариантов настоящего изобретения представлено применение соединения лиганда эстрогенового рецептора и/или его аналог, производное, изомер, метаболит, фармацевтически приемлемая соль, фармацевтический продукт, гидрат, N-оксид, пролекарство, сложный эфир, полиморф, примесь или кристалл, или их комбинации. В одном из вариантов настоящего изобретения представлен аналог соединения лиганда эстрогенового рецептора. В другом варианте настоящего изобретения представлено производное соединения лиганда эстрогенового рецептора. В другом варианте настоящего изобретения представлен изомер соединения лиганда эстрогенового рецептора. В другом варианте настоящего изобретения представлен метаболит соединения лиганда эстрогенового рецептора. В другом варианте настоящего изобретения представлена фармацевтически приемлемая соль соединения лиганда эстрогенового рецептора. В другом варианте настоящего изобретения представлен фармацевтический продукт соединения лиганда эстрогенового рецептора. В другом варианте настоящего изобретения представлен гидрат соединения лиганда эстрогенового рецептора. В другом варианте настоящего изобретения представлен N-оксид соединения лиганда эстрогенового рецептора. В другом варианте настоящего изобретения представлено пролекарство соединения лиганда эстрогенового рецептора. В другом варианте настоящего изобретения представлен сложный эфир соединения лиганда эстрогенового рецептора. В другом варианте настоящего изобретения представлен полиморф соединения лиганда эстрогенового рецептора. В другом варианте настоящего изобретения представлен кристалл соединения лиганда эстрогенового рецептора. В другом варианте настоящего изобретения представлена примесь соединения лиганда эстрогенового рецептора.

[00130] В одном из вариантов термин «изомер» включает, но не ограничиваясь этим, оптические изомеры и аналоги, структурные изомеры и аналоги, конформационные изомеры и аналоги, и тому подобное.

[00131] В одном из вариантов термин «изомер» охватывает стереоизомеры соединения настоящего изобретения. Соединения настоящего изобретения имеют амидную связь, которая может быть в цис- или транс-изомеризации. В одном из вариантов NRBA являются чистыми (E)-изомерами. В другом варианте NRBA являются чистыми (Z)-изомерами. В другом варианте NRBA являются смесью (E) и (Z) изомеров. В одном из вариантов NRBA являются чистыми (R)-изомерами. В другом варианте NRBA являются чистыми (S)-изомерами. В другом варианте NRBA являются смесью (R) и (S) изомеров. Следует понимать, что настоящее изобретение охватывает любые оптически активные или стереоизомерные формы, или их смеси, и их применение для любых применений следует считать входящим в рамки настоящего изобретения.

[00132] Настоящее изобретение включает «фармацевтически приемлемые соли» соединений настоящего изобретения, которые могут быть получены по реакции соединения настоящего изобретения с кислотой или основанием.

[00133] Соответствующие фармацевтически приемлемые соли аминов Формулы I-XII могут быть получены из неорганической кислоты или из органической кислоты. В одном из вариантов примерами неорганических солей аминов являются бисульфаты, бораты, бромиды, хлориды, гемисульфаты, гидроброматы, гидрохлораты, 2-гидроксиэтилсульфонаты (гидроксиэтансульфонаты), йодаты, йодиды, изотионаты, нитраты, персульфаты, фосфаты, сульфаты, сульфаматы, сульфанилаты, соли сульфоновых кислот (алкилсульфонаты, арилсульфонаты, галоген-замещенные алкилсульфонаты, галоген-замещенные арилсульфонаты), сульфонаты и тиоцианаты.

[00134] В одном из вариантов примеры органических солей аминов могут быть выбраны из алифатических, циклоалифатических, ароматических, арилифатических, гетероциклических, карбоциклических и сульфоновых классов органических кислот, примерами которых являются ацетаты, аргинины, аспартаты, аскорбаты, адипинаты, антранилаты, альгенаты, алканкарбоксилаты, замещенные алканкарбоксилаты, альгинаты, бензолсульфонаты, бензоаты, бисульфаты, бутираты, бикарбонаты, битартраты, цитраты, камфораты, камфорсульфонаты, циклогексилсульфаматы, циклопентанпропионаты, эдетаты кальция, камзилаты, карбонаты, клавуланаты, циннаматы, дикарбоксилаты, диглюконаты, додецилсульфонаты, дигидрохлориды, деканоаты, энантуаты, этансульфонаты, эдетаты, эдизилаты, эстолаты, эзилаты, фумараты, формиаты, фториды, галактуронаты, глюконаты, глутаматы, гликоляты, глюкораты, глюкогептаноаты, глицерофосфаты, глюцептаты, гликолиларсанилаты, глутараты, глутаматы, гептаноаты, гексаноаты, гидроксималеаты, гидроксикарбоновые кислоты, гексилрезорцинаты, гидроксibenзоаты, гидроксинафтоаты, гидрофлуораты, лактаты, лактобионаты, лаураты, малаты, малеаты, метиленбис(бета-оксинафтоаты), малонаты, манделаты, мезилаты, метансульфонаты, метилбромиды, метилнитраты, метилсульфонаты, монокалий малеаты, мукаты, монокарбоксилаты, митраты, нафталинсульфонаты, 2-нафталинсульфонаты, никотинаты, напзилаты, N-метилглюкамины, оксалаты, октаноаты, олеаты, памоаты, фенилацетаты, пикраты, фенилбензоаты, пивалаты, пропионаты, фталаты, фенилацетаты, пектинаты, фенилпропионаты, пальмитаты, пантотенаты, полигалактураты, пируваты, хинаты, салицилаты, сукцинаты, стеараты, сульфанилаты, субацетаты, тартраты, теofilлинацетаты, п-толуолсульфонаты (тозилаты), трифторацетаты, терефталаты, таннаты, теоклаты, тригалоацетаты, триэтиодиды, трикарбоксилаты, ундеканоаты и валераты.

[00135] В одном из вариантов примеры неорганических солей карбоновых кислот или фенолов могут быть выбраны из аммония, щелочных металлов, включающих литий, натрий, калий, цезий; щелочноземельных металлов, включающих кальций, магний, алюминий; цинка, бария, холинов, четвертичных аммониевых солей.

[00136] В другом варианте примеры органических солей карбоновых кислот или фенолов могут быть выбраны из аргинина, органических аминов, включающих алифатические органические амины, алициклические органические амины, ароматические органические амины, бензатины, трет-бутиламины, бенетамины (N-бензилфенетиламин), дициклогексиламины, диметиламины, диэтаноламины, этаноламины, этилендиамины, гидрабамины, имидазолы, лизины, метиламины, мегламины, N-метил-D-глюкамины, N,N'-дибензилэтилендиамины, никотинамиды, органические амины, орнитины, пиридины, пиколины, пиперазины, прокаин, трис(гидроксиметил)метиламины, триэтиламины, триэтаноламины, триметиламины, трометамины и карбамиды.

[00137] В одном из вариантов соли могут быть образованы общепринятыми способами, такими как взаимодействие продукта в форме свободного основания или свободной кислоты с одним или несколькими эквивалентами соответствующей кислоты или основания в растворителе или среде, в которой эта соль нерастворима, или в растворителе, таком как вода, который удаляется *in vacuo* или сушкой с замораживанием, или заменой ионов существующей соли на другой ион или соответствующую ионообменную смолу.

[00138] В одном из вариантов фармацевтически приемлемой солью является гидрохлоридная соль. В одном из вариантов фармацевтически приемлемой солью является акрилатная соль. В одном из вариантов фармацевтически приемлемой солью

является бензоатная соль. В одном из вариантов фармацевтически приемлемой солью является трифторметансульфонатная соль. В одном из вариантов фармацевтически приемлемой солью является ацетатная соль.

5 [00139] В одном из вариантов фармацевтически приемлемая соль NRBA, включающего пиперидиновое кольцо, является HCl солью или аминной солью, описанной в настоящем документе. В другом варианте фармацевтически приемлемая соль NRBA, включающего пирролидиновое кольцо, является HCl солью или аминной солью, описанной в настоящем документе. В другом варианте фармацевтически приемлемая соль NRBA, включающего морфолиновое кольцо, является HCl солью или аминной солью, описанной в настоящем
10 документе. В другом варианте фармацевтически приемлемая соль NRBA, включающего пиперазиновое кольцо, является HCl солью или аминной солью, описанной в настоящем документе, или другими, что является понятным специалистам в данной области.

[00140] Фармацевтически приемлемые соли могут быть получены из фенольных соединений, в одном из вариантов, обработкой неорганическими основаниями,
15 например, гидроксидом натрия. В другом варианте сложные эфиры фенольных соединений могут быть получены из алифатических и ароматических карбоновых кислот, например, сложные эфиры уксусной кислоты и бензойной кислоты.

[00141] В настоящем изобретении представлены, в некоторых вариантах, производные NRBA. В одном из вариантов термин «производные» относится к эфирным производным,
20 кислотным производным, амидным производным, сложноэфирным производным или другим, известным в данной области.

[00142] В другом варианте настоящее изобретение дополнительно включает гидраты NRBA. В одном из вариантов термин «гидрат» относится к гемигидрату, моногидрату, дигидрату, тригидрату и другим, известным в данной области.

25 [00143] В настоящем изобретении представлены, в других вариантах, метаболиты NRBA. В одном из вариантов термин «метаболит» относится к любому веществу, полученному из другого вещества в результате метаболизма или метаболического процесса.

[00144] В некоторых вариантах NRBA настоящего изобретения включают соединения,
30 перечисленные в Таблице 1.

[00145] В одном из вариантов настоящего изобретения представлена композиция, включающая соединение лиганда эстрогенового рецептора, описанного в настоящем документе, или, в другом варианте, любая комбинация аналога, производного, изомера, метаболита, фармацевтически приемлемой соли, фармацевтического продукта, гидрата,
35 N-оксида, пролекарства, полиморфа, сложного эфира, примеси или кристалла лиганда эстрогенового рецептора, описанного в настоящем документе.

[00146] В некоторых вариантах NRBA настоящего изобретения обладают селективной аффинностью к отдельным ядерным гормональным рецепторам, с различной аффинностью к другим ядерным рецепторам. В некоторых вариантах настоящего
40 изобретения NRBA настоящего изобретения различаются по их активности, например, некоторые NRBA обладают большей активностью в отношении стимуляции роста костей, в то время как другие демонстрируют более высокую антагонистическую активность и так далее. Следует понимать, что все такие NRBA считаются частью настоящего изобретения.

45 [00147] В некоторых вариантах NRBA настоящего изобретения могут обладать неселективной аффинностью или связыванием с ядерным рецептором, который в некоторых вариантах является экстрогеновым рецептором и/или молекулой эстрогенового рецептора β . В некоторых вариантах NRBA настоящего изобретения

могут обладать селективной аффинностью к ядерному рецептору, такому как ER- β . В некоторых вариантах NRBA настоящего изобретения могут обладать селективной аффинностью к рецепторам, которые не переносятся в клеточные ядра. В некоторых вариантах NRBA настоящего изобретения могут обладать действием агониста. В некоторых вариантах NRBA настоящего изобретения могут обладать действием антагониста. В некоторых вариантах NRBA настоящего изобретения могут обладать действием агониста для определенного рецептора и действием антагониста для другого рецептора, или наоборот, или в некоторых вариантах NRBA настоящего изобретения могут обладать действием агониста для определенного рецептора в определенных экспериментальных условиях, обладая действием антагониста для этого же рецептора при других экспериментальных условиях, или наоборот, или в некоторых вариантах NRBA настоящего изобретения могут обладать действием агониста для определенного рецептора в определенной ткани, обладая действием антагониста для того же рецептора в другой ткани, или наоборот, и так далее. Следует понимать, что одно описанное действие NRBA настоящего изобретения не следует принимать как ограничение этого соединения только до этого действия/условия/ткани, но скорее оно представляет один из вариантов одного такого действия для указанного NRBA.

[00148] В некоторых вариантах NRBA настоящего изобретения могут обладать антипролиферативным действием.

[00149] В некоторых вариантах NRBA настоящего изобретения могут обладать противовоспалительным действием.

[00150] В некоторых вариантах NRBA настоящего изобретения могут обладать антиокислительным действием.

[00151] В некоторых вариантах NRBA настоящего изобретения могут обладать сосудорасширяющим действием.

[00152] В некоторых вариантах NRBA настоящего изобретения могут обладать пролиферирующим действием.

[00153] Связывание ER- α и ER- β и действие агониста и антагониста, антипролиферативное и противовоспалительное действие иллюстративных NRBA представлены на примерах ниже в настоящем документе, где такое действие описано в контексте определенных использованных экспериментальных условий, представляющих только некоторые варианты настоящего изобретения, и их никоим образом не следует принимать за ограничение настоящего изобретения. Следует понимать, что хотя указанные соединения могут обладать определенным действием при определенных использованных экспериментальных условиях, в зависимости, в некоторых вариантах, от конкретного размера использованных клеток и так далее, такие соединения могут обладать альтернативным, измененным или частичным действием в различных экспериментальных параметрах.

[00154] Стероидные ядерные гормональные рецепторы, как известно, обладают быстрым, тканеспецифичным действием, опосредованным рецепторами клеточной поверхности и цитозольными рецепторами за счет белок-белкового взаимодействия или фосфорилирования киназ, которые известны как негеномные действия. Например, NRBA, как известно, обладают различными быстрыми действиями в сердечно-сосудистой и центральной нервной системах, которые могут быть опосредованы различными рецепторами. Предполагаемые рецепторы для этих негеномных действий включают различные рецепторы, связанные с G-белками (GPCR), такие как GPR130, а также рецепторы, связанные с клеточной мембраной или цитозольные ядерные рецепторы. NRBA настоящего изобретения могут также связываться с рецепторами, участвующими

в этих негеномных действиях, обеспечивая дифференциальное фармакологическое использование геномного, негеномного и тканеспецифичного действия стероидных рецепторов. Следовательно, эти NRBA могут обладать различными специфичными и направленными стероидными реакциями, что расширяет их потенциал полезных

5 медицинских свойств.

[00155] В некоторых вариантах NRBA является негеномным агонистом или, в некоторых вариантах, негеномным антагонистом или, в некоторых вариантах, негеномным частичным агонистом или ядерным рецептором. В некоторых вариантах NRBA настоящего изобретения являются тканеселективными, негеномными агонистами

10 ядерных рецепторов, такими, как например, агонисты эстрогеновых или андрогеновых рецепторов, или в некоторых вариантах, тканеселективными негеномными антагонистами ядерных рецепторов, или в некоторых вариантах, тканеселективными негеномными частичными агонистами ядерных рецепторов. В некоторых вариантах NRBA настоящего изобретения являются неселективными негеномными агонистами

15 ядерных рецепторов, такими, как например, агонисты эстрогеновых или андрогеновых рецепторов, или в некоторых вариантах, неселективными негеномными антагонистами ядерных рецепторов, или в некоторых вариантах, неселективными негеномными частичными агонистами ядерных рецепторов. В некоторых вариантах NRBA настоящего изобретения являются неселективными геномными агонистами ядерных рецепторов,

20 такими, как например агонисты эстрогеновых или андрогеновых рецепторов или, в некоторых вариантах, антагонистами или, в некоторых вариантах, частичными агонистами.

[00156] В некоторых вариантах NRBA настоящего изобретения являются тканеселективными геномными модуляторами ядерных рецепторов, такими, как

25 например агонисты эстрогеновых или андрогеновых рецепторов или, в некоторых вариантах, антагонистами или, в некоторых вариантах, частичными агонистами. В некоторых вариантах NRBA настоящего изобретения являются геномными агентами, которые селективно трансактивируют ядерные рецепторно регулируемые гены. В некоторых вариантах селективная трансаktivация происходит тканеселективным

30 образом. В некоторых вариантах NRBA настоящего изобретения являются геномными агентами, которые селективно трансэкспрессируют ядерные рецепторно регулируемые гены. В некоторых вариантах селективная трансэкспрессия происходит тканеселективным образом. В некоторых вариантах NRBA разделяются по их способности влиять на негеномный процесс, а не на геномный процесс, или наоборот.

35 В некоторых вариантах NRBA разделяются по их способности влиять на трансаktivацию, но не на трансэкспрессию, или наоборот.

[00157] В настоящем изобретении представлены, в других вариантах, фармацевтические продукты NRBA. Термин «фармацевтический продукт» относится, в других вариантах, к композиции, пригодной для фармацевтического применения

40 (фармацевтической композиции), например, как описано в настоящем документе.

[00158] NRBA, пригодные в композициях настоящего изобретения, могут существовать в форме пролекарства. При использовании в настоящем документе, «пролекарство» включает любые ковалентно связанные носители, которые высвобождают активное исходное лекарство, соответствующее Формуле (I) или любым

45 другим формулам или соединениям настоящего изобретения *in vivo*, при введении такого пролекарства пациенту. Поскольку известно, что пролекарства усиливают многие желательные свойства фармацевтических средств (например, растворимость, биодоступность, технологичность и так далее), то соединения, пригодные в композициях

настоящего изобретения, могут доставляться в форме пролекарства. Так, настоящее изобретение включает композиции, содержащие пролекарства описанных соединений, и способы их доставки. Пролекарства соединения настоящего изобретения могут быть получены модификацией функциональных групп, присутствующих в соединении, таким образом, что эти модификации расщепляются обычными приемами или *in vivo*, до исходного соединения.

[00159] Соответственно, пролекарства включают, например, соединения настоящего изобретения, в которых гидроксильная, амино или карбокси-группа связана с любой группой, которая при введении пролекарства млекопитающему пациенту, расщепляется с образованием свободной гидроксильной, свободной амино или свободной карбоксильной группы, соответственно. Примеры включают, но не ограничиваясь этим, ацетатные, формиатные и бензоатные производные спиртовых и аминных функциональных групп; и алкиловые, карбоциклические, ариловые и алкилариловые сложные эфиры, такие как метиловые, этиловые, пропиловые, изопропиловые, бутиловые, изобутиловые, втор-бутиловые, трет-бутиловые, циклопропиловые, фениловые, бензиловые и фенетиловые сложные эфиры, и тому подобные.

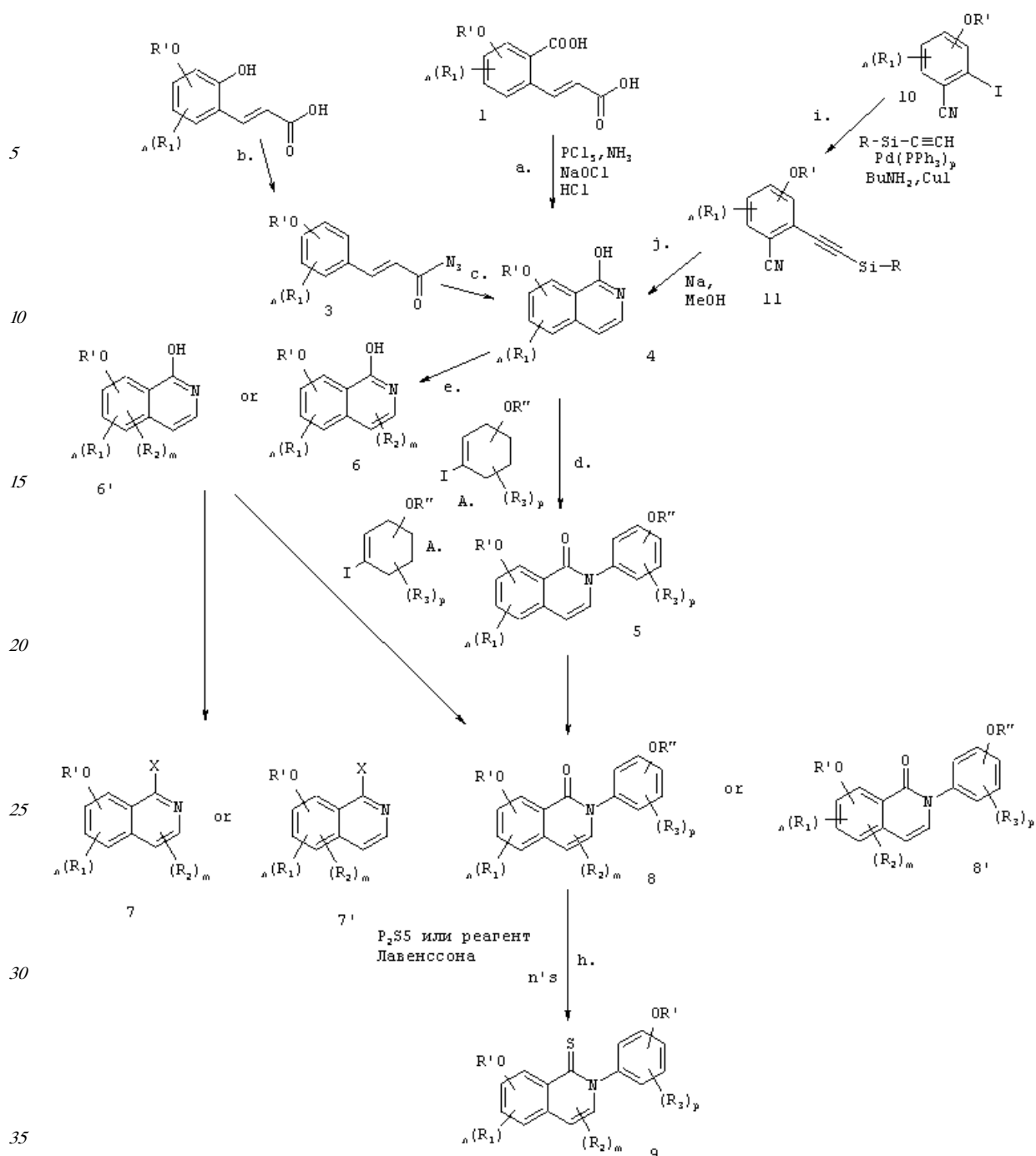
[00160] Как известно в данной области, полиморфизм является способностью соединения кристаллизоваться более, чем в одной отдельной кристаллической или «полиморфной» форме. При использовании в настоящем документе «полиморф» является твердой кристаллической фазой соединения по меньшей мере с двумя различными расположениями или полиморфными формами молекул этого соединения в твердом состоянии. Полиморфные формы данного соединения обозначаются одинаковой химической формулой или составом, и так же отличаются по структуре, как кристаллы двух различных химических соединений.

[00161] Термин «около» или «приблизительно», используемый в настоящем документе, обозначает, в пределах допустимого диапазона погрешности, конкретное значение, определенное специалистом в данной области, которое частично зависит от способа измерения или определения значения, то есть ограничений измерительной системы. Например, «около» может означать в пределах 1 или более 1 стандартного отклонения, на один способ в данной области. Альтернативно, «около» может обозначать диапазон до 20%, до 10% или до 5% данного значения.

[00162] В одном из вариантов настоящего изобретения представлен способ связывания любого NRBA настоящего изобретения с эстрогеновым рецептором или родственным эстрогеновым рецептором, включающий этап взаимодействия эстрогенового рецептора с указанным NRBA. В другом варианте настоящего изобретения представлен способ связывания любого NRBA настоящего изобретения с ядерным гормональным рецептором или его родственным рецептором.

[00163] В одном из вариантов настоящего изобретения представлены общие и частные способы синтеза вариантов изохинолинонов и изохинолин-6-олов.

[00164] Некоторые варианты способа синтеза некоторых NRBA представлены ниже:



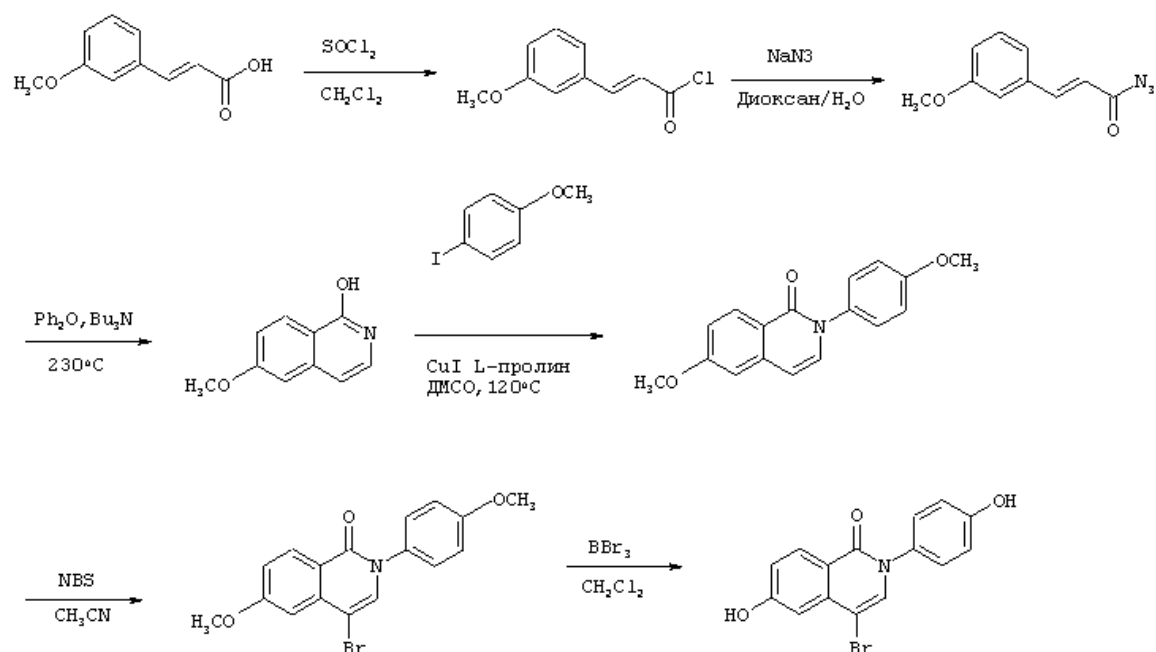
[00165] Промежуточное соединение 4 может быть получено тремя различными путями, начиная с 2-(2-карбоксивинил)бензойной кислоты (соединение 1) через этап а) или начиная с 3-фенил-акриловой кислоты (соединение 2), вместе с азидом натрия (этап б) для получения ацилового производного соединения 3, с последующей перегруппировкой Курциуса и этапом циклизации (этап с) в присутствии дифенилового эфира и трибутиламина при 230°C с получением соединения 4; или начиная с 2-йодбензонитрила (соединение 10) по реакции Соногашира (этап i) с последующим метанолизом (этап j) с получением соединения 4.

[00166] Соединение 4 затем связывается с йод-замещенным формулы А (этап d) с образованием соединения 5, которое может затем бромироваться, хлорироваться или йодироваться (с использованием NBS, NCS или NIS, соответственно) с последующим дальнейшим замещением для получения заданной группы R₂ (этап f) соединения 8 или

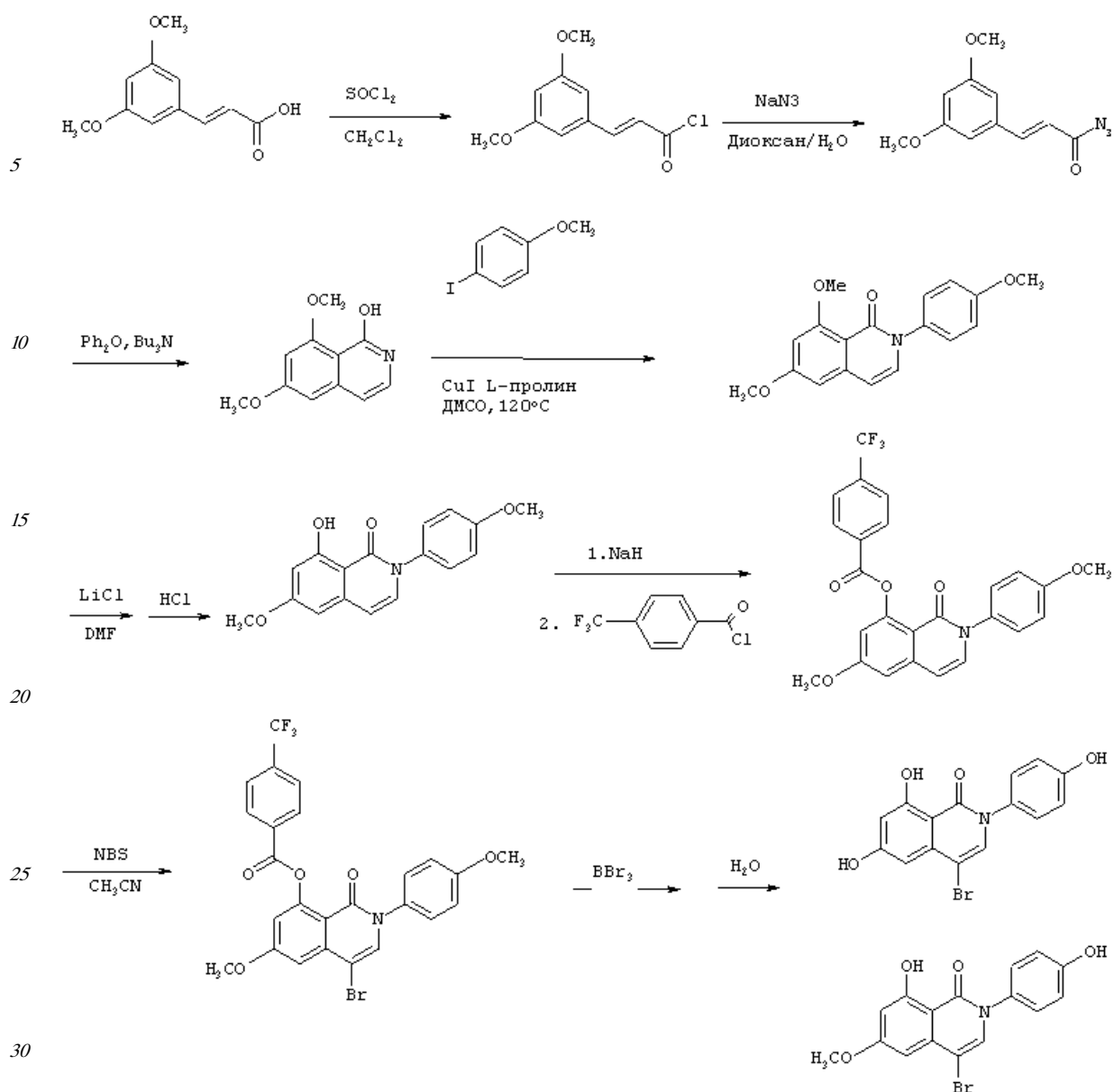
соединения 8', или получения сульфонового соединения 9 с использованием реагента P_2S_5 (этап h). Соединения 8 или 9 могут быть необязательно деметилированы при помощи BBr_3 для получения фенольных продуктов, однако если опустить этап h, то фенол следует защитить.

[00167] Альтернативно, соединение 4 может быть бромировано, хлорировано или йодировано (с использованием NBS, NCS или NIS, соответственно), а затем замещено (этап e) для получения заданного R_2 соединения 6 или 6'. Соединение 6 или 6' может быть связано с йод-замещенным формулы А (этап d) с образованием соединения 8 или 8', или группа OH соединения 6 или 6' дополнительно замещается (этап g) для получения заданной группы X соединения 7 или соединения 7'.

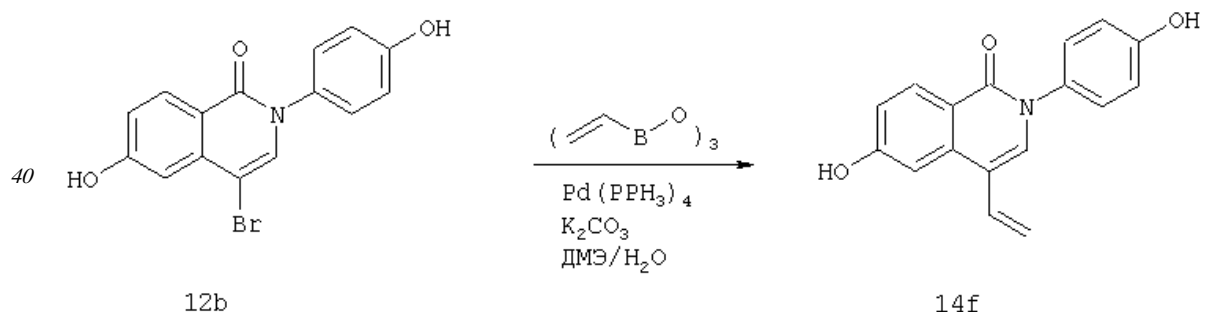
[00168] В некоторых вариантах настоящего изобретения представлен способ синтеза вариантов 4-галогенированных изохинолинонов. Например, один вариант способа синтеза соединения настоящего изобретения, 4-бром-6-гидрокси-2-(4-гидроксифенил) изохинолин-1(2H)-она, являются следующим:



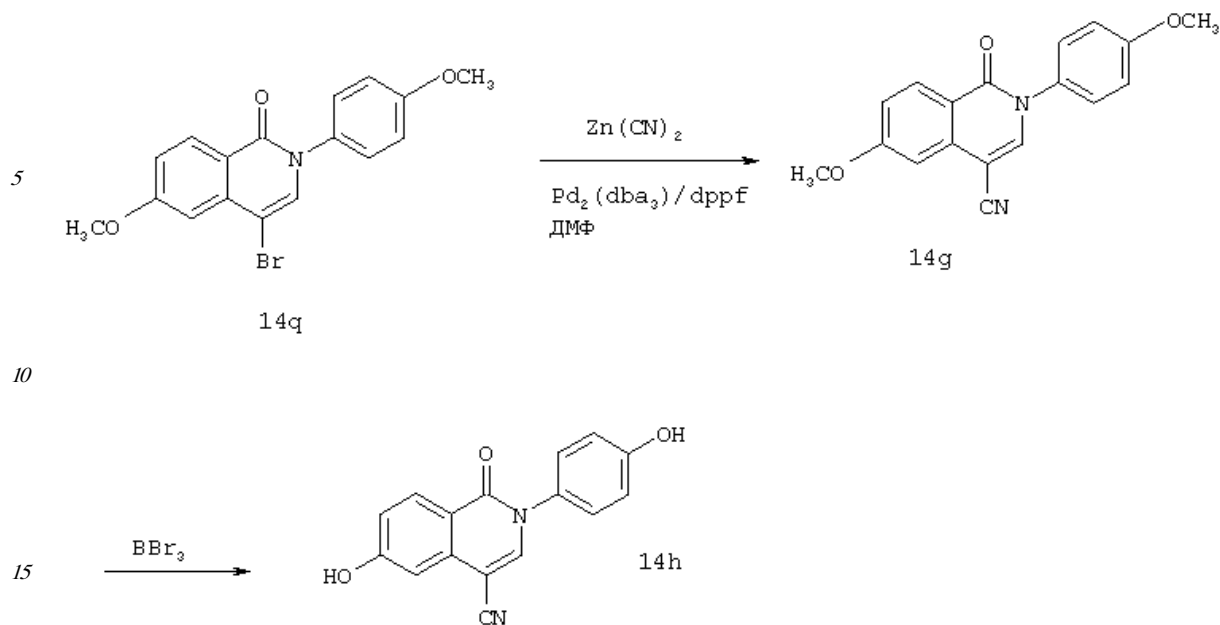
[00169] В некоторых вариантах настоящего изобретения представлен способ синтеза вариантов 6,8-дигидрокси-изохинолинонов. В примере этих вариантов настоящего изобретения представлен способ синтеза 4-бром-6,8-дигидрокси-2-(4-гидроксифенил) изохинолин-1(2H)-она (12u).



[00170] В некоторых вариантах настоящего изобретения представлен способ синтеза вариантов 4-алкенил изохинолинонов. В примере этих вариантов настоящего изобретения представлен способ синтеза соединения 6-гидрокси-2-(4-гидроксифенил)-4-винилизохинолин-1(2H)-она (14f).

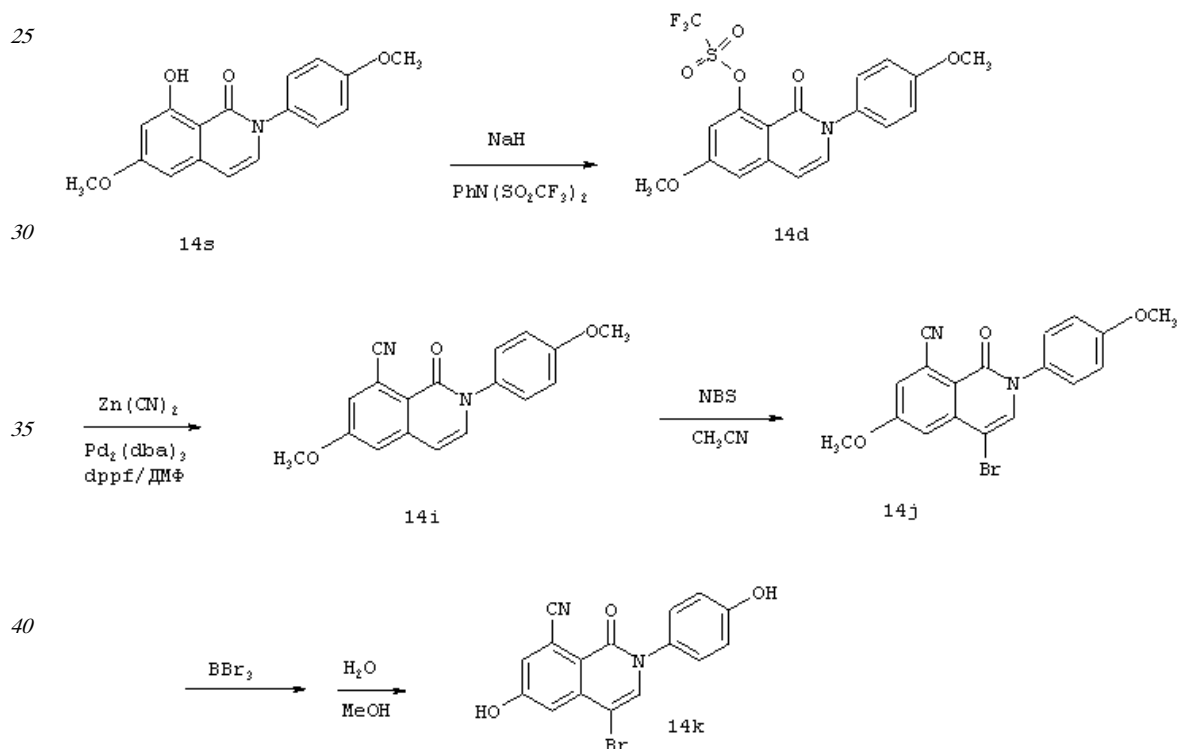


[00171] В некоторых вариантах настоящего изобретения представлен способ синтеза вариантов 4-карбонитрильных производных 1-оксо-1,2-дигидроизохинолинов. Например, в настоящем изобретении представлены способы синтеза 6-гидрокси-2-(4-гидроксифенил)-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-карбонитрила (14h).

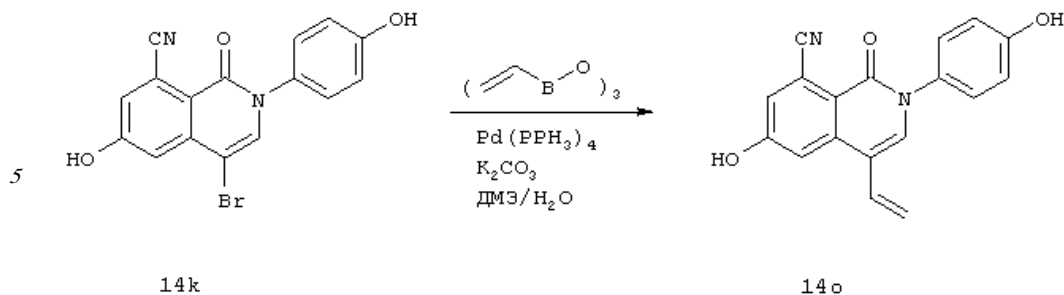


[00172] В некоторых вариантах настоящего изобретения представлен способ синтеза вариантов 8-карбонитрильных производных 1-оксо-1,2-дигидроизохинолинов.

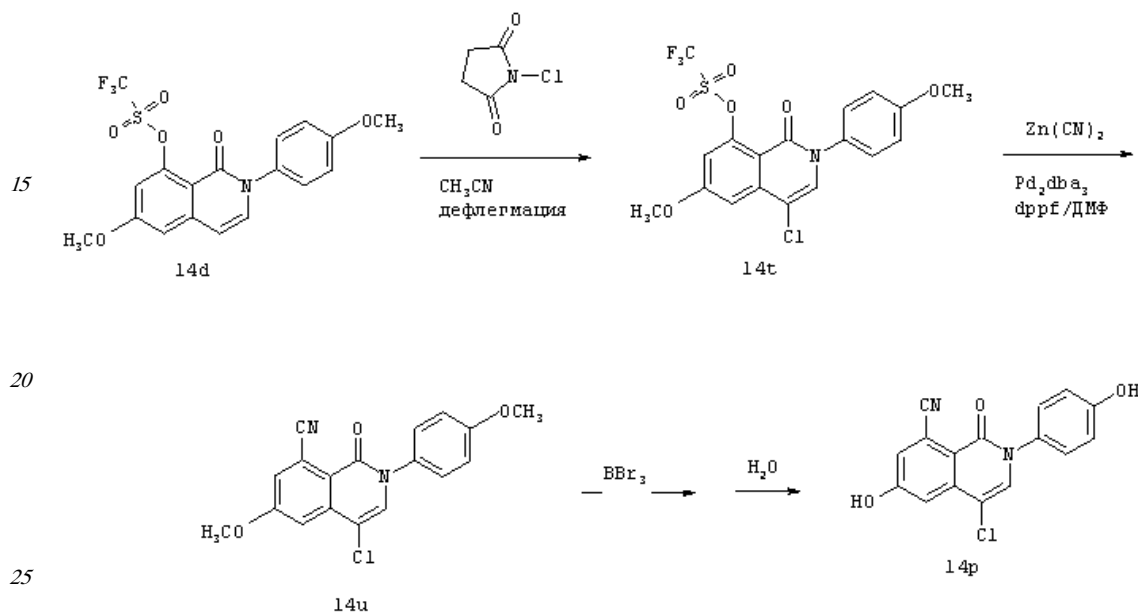
Например, в настоящем изобретении представлены способы синтеза 4-бром-6-гидрокси-2-(4-гидроксифенил)-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-8-карбонитрила (14k).



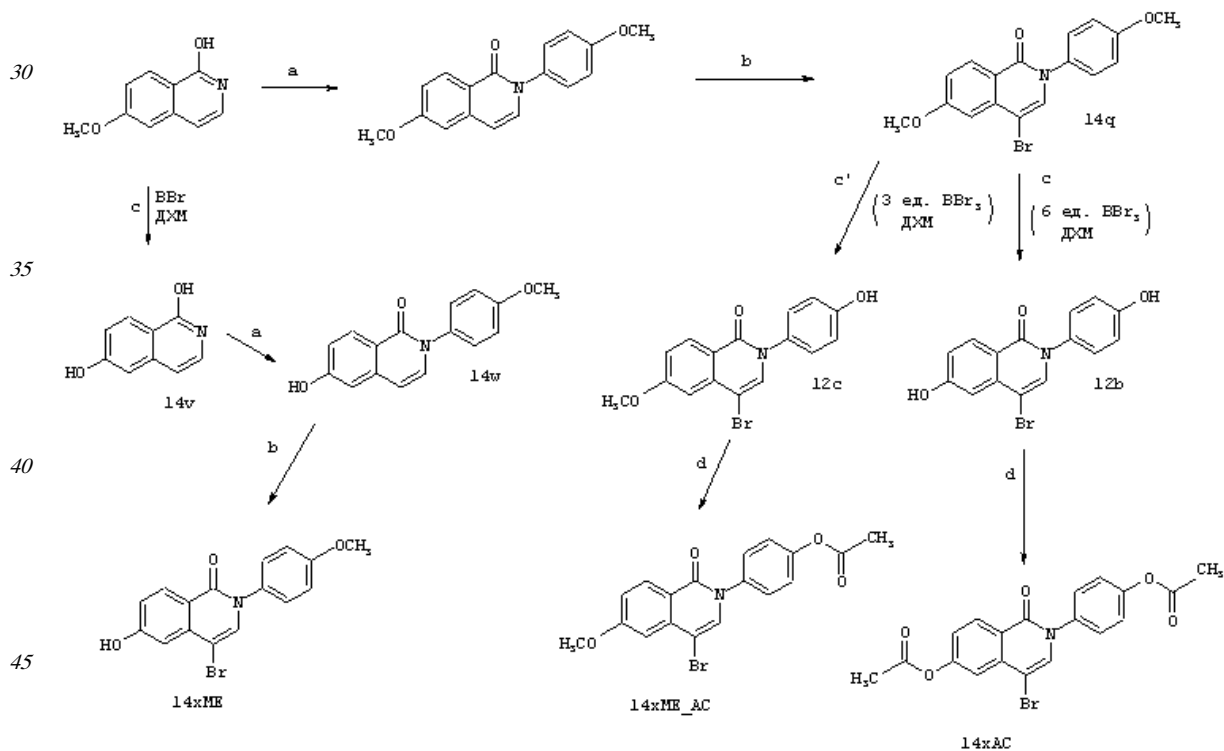
[00173] В некоторых вариантах настоящего изобретения представлен способ синтеза соединения 14o



[00174] В некоторых вариантах настоящего изобретения представлен способ синтеза соединения 14p

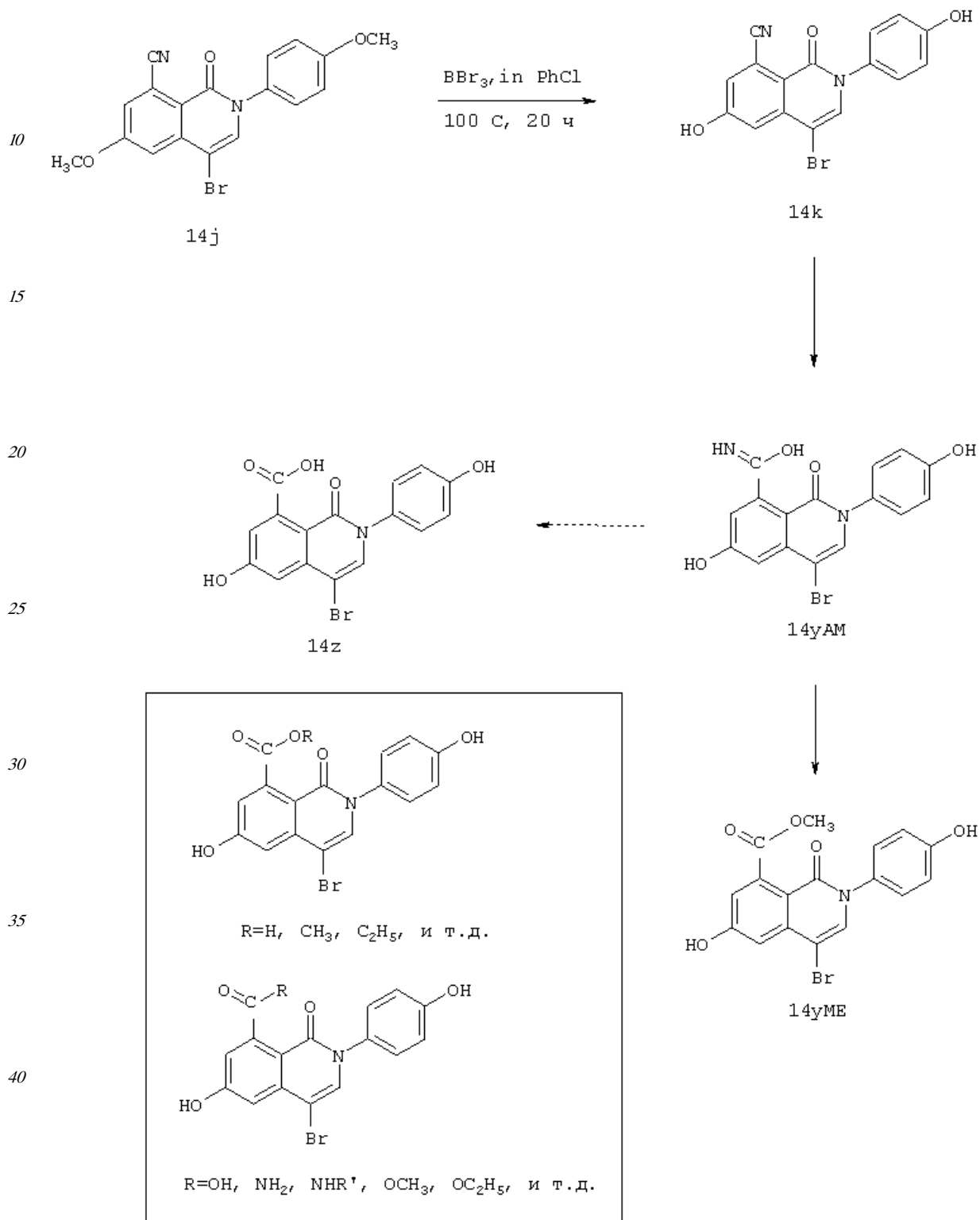


[00175] В некоторых вариантах настоящего изобретения представлены способы синтеза соединений 14xME, 14xME_AC и 14xAC.

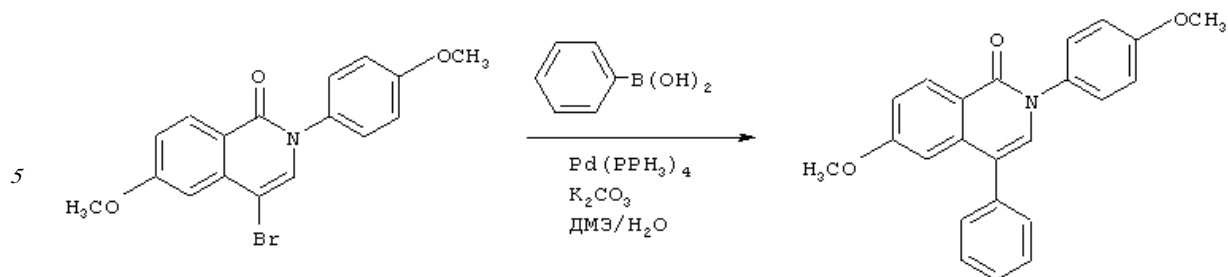


[00176] В некоторых вариантах настоящего изобретения представлены способы

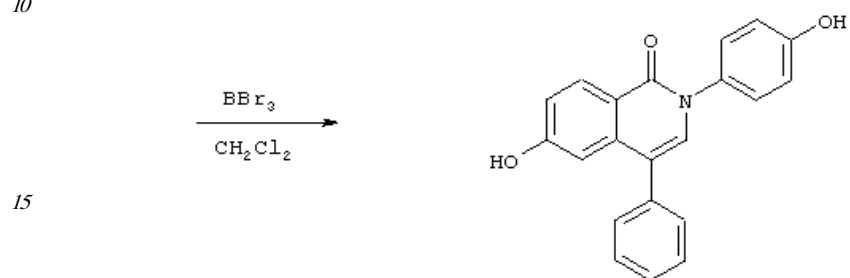
синтеза соединений 4-бром-6-гидрокси-2-(4-гидроксифенил)-1-оксо-1,2-
дигидроизохинолин-8-карбимидной кислоты (14уАМ), метил 4-бром-6-гидрокси-2-(4-
гидроксифенил)-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-8-карбоксилата (14уМЕ) и 4-бром-6-
гидрокси-2-(4-гидроксифенил)-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-8-карбоновой кислоты
(14z).



[00177] В некоторых вариантах настоящего изобретения представлены способы
синтеза 6-гидрокси-2-(4-гидроксифенил)-4-фенилизохинолин-1(2H)-она (15а).



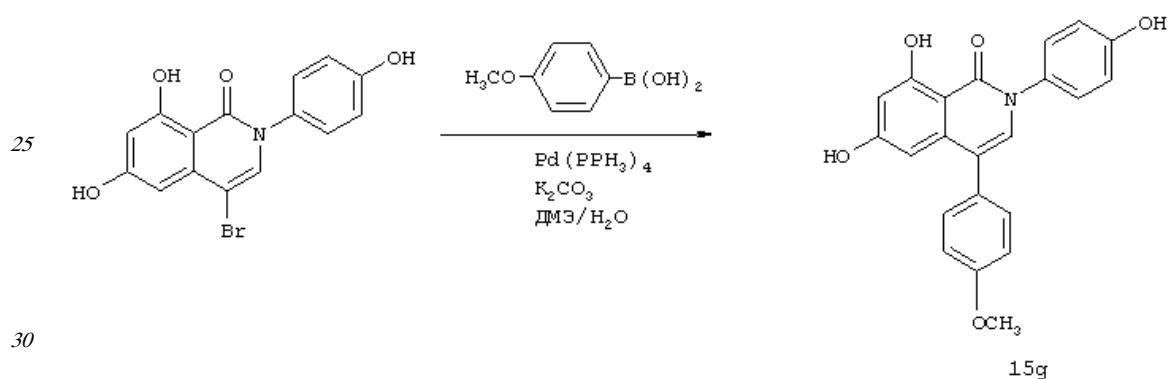
10



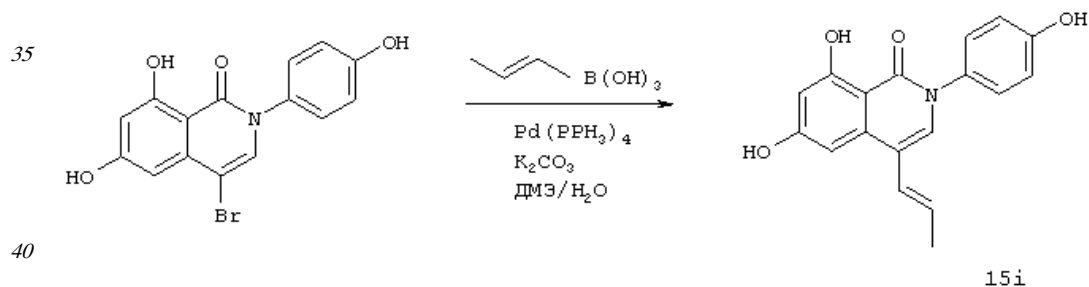
15

15a

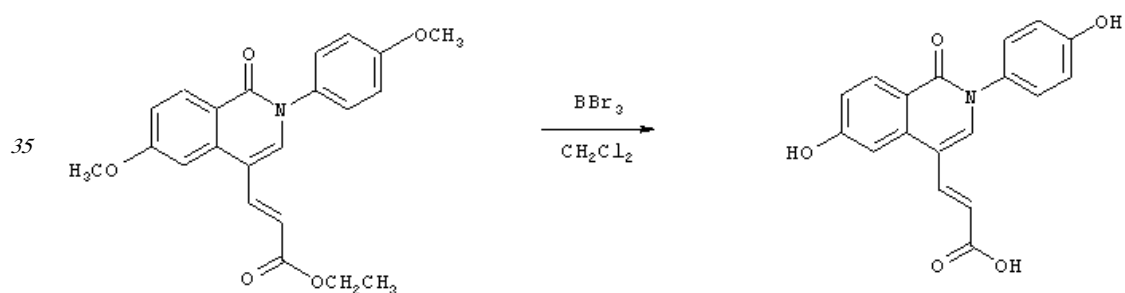
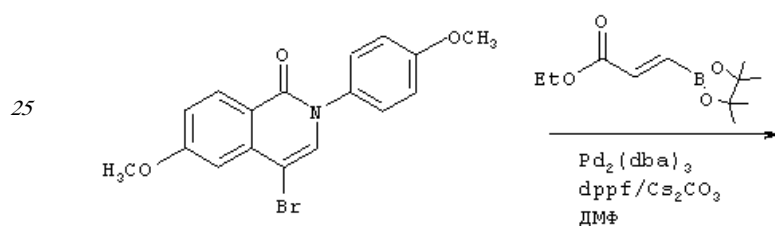
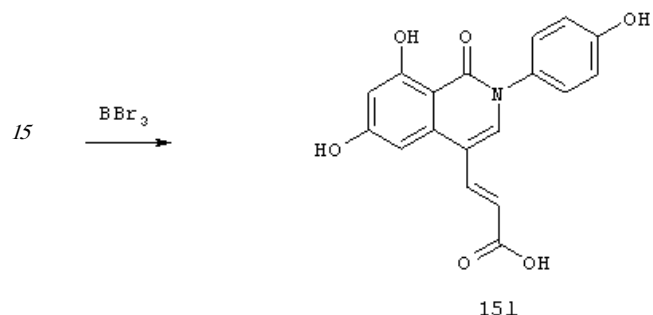
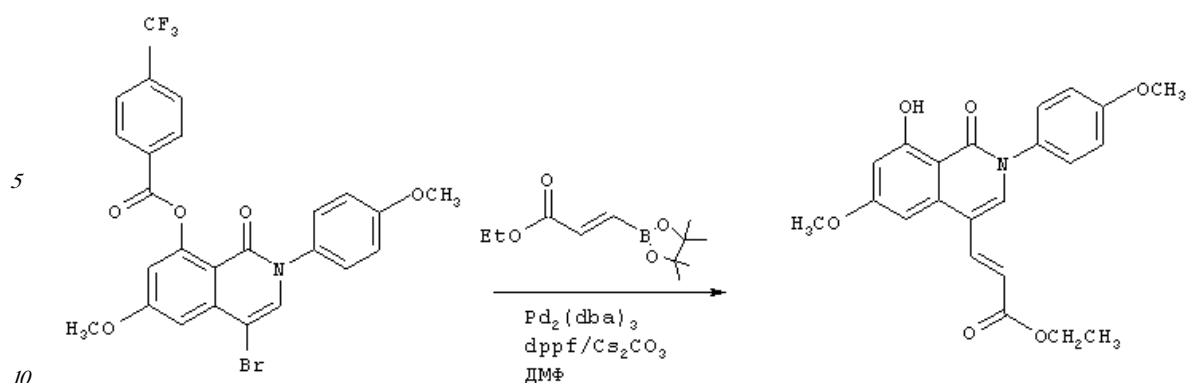
20 [00178] В некоторых вариантах следующие соединения синтезированы по реакции связывания Сузуки, как описано для соединения 15a.



35



45



Фармацевтические композиции

[00179] В некоторых вариантах настоящего изобретения представлены способы применения, которые включают введение композиции, включающей описанные соединения. При использовании в настоящем документе «фармацевтическая композиция» обозначает «терапевтически эффективное количество» активного компонента, то есть соединения настоящего изобретения, вместе с фармацевтически приемлемым носителем или разбавителем. «Терапевтически эффективное количество», при использовании в настоящем документе, относится к такому количеству, которое обеспечивает

терапевтический эффект для данного состояния и режима введения.

[00180] При использовании в настоящем документе, термин «введение» относится к обеспечению взаимодействия пациента с соединением настоящего изобретения. При использовании в настоящем документе, введение может выполняться *in vitro*, то есть в лабораторной пробирке, или *in vivo*, то есть в клетках или тканях живых организмов, например людей. В одном из вариантов настоящее изобретение охватывает введение соединений настоящего изобретения пациенту.

[00181] Фармацевтические композиции, содержащие соединения настоящего изобретения, могут вводиться пациенту любым способом, известным специалисту в данной области, таким как перорально, парентерально, интраваскулярно, параканцерально, трансмукозально, трансдермально, внутримышечно, интраназально, внутривенно, внутрикожно, подкожно, сублингвально, интраперитонеально, интравентрикулярно, интракраниально, интравагинально, ингаляцией, ректально, интратуморально или любыми способами, в которых рекомбинантный вирус/композиция может быть доставлен в ткань (например, через иглу или катетер). Альтернативно, для применения в клетках слизистых оболочек, кожи или глазного применения может быть желательным местное введение. Другой вариант введения представляет аспирацию или аэрозольную композицию.

[00182] В одном из вариантов фармацевтические композиции вводятся перорально, и поэтому составляются в форму, пригодную для перорального введения, то есть в виде твердой или жидкой композиции. Пригодные твердые пероральные композиции включают таблетки, капсулы, пилюли, гранулы, зерна, порошки и тому подобное. Пригодные жидкие пероральные композиции включают растворы, суспензии, дисперсии, эмульсии, масла и тому подобное. В одном из вариантов настоящего изобретения соединения составлены в композицию в виде капсулы. В соответствии с этим вариантом композиции настоящего изобретения включают, помимо соединения настоящего изобретения и инертного носителя или разбавителя, твердую желатиновую капсулу.

[00183] В одном из вариантов микронизированные капсулы включают частицы, содержащие соединение настоящего изобретения, где термин «микронизированный», используемый в настоящем документе, относится к частицам, имеющим размер частиц менее 200 микрон, или, в другом варианте, менее 100 микрон, или, в другом варианте, менее 60 микрон, или, в другом варианте, менее 36 микрон, или, в другом варианте, менее 16 микрон, или, в другом варианте, менее 10 микрон, или, в другом варианте, менее 6 микрон.

[00184] Далее, в другом варианте, фармацевтические композиции вводятся внутривенной, внутриартериальной или внутримышечной инъекцией жидкой композиции. Пригодные жидкие композиции включают растворы, суспензии, дисперсии, эмульсии, масла и тому подобное. В одном из вариантов фармацевтические композиции вводятся внутривенно, и поэтому они составляются в форме, пригодной для внутривенного введения. В другом варианте фармацевтические композиции вводятся внутриартериально, и поэтому они составляются в форме, пригодной для внутриартериального введения. В другом варианте фармацевтические композиции вводятся внутримышечно, и поэтому они составляются в форме, пригодной для внутримышечного введения.

[00185] Далее, в другом варианте фармацевтические композиции наносятся локально на поверхности тела, и поэтому они составляются в форме, пригодной для местного введения. Пригодные композиции местного применения включают гели, мази, кремы, лосьоны, капли и тому подобное. Для местного введения соединения настоящего

изобретения или их физиологически приемлемые производные, такие как соли, сложные эфиры, N-оксиды и тому подобное, приготавливаются и используются в виде растворов, суспензий или эмульсий в физиологически приемлемом разбавителе с фармацевтическим носителем или без него.

5 [00186] Далее, в другом варианте, фармацевтические композиции вводятся в виде суппозитория, например, ректальных суппозитория или уретральных суппозитория. Далее, в другом варианте, фармацевтические композиции вводятся подкожной имплантацией гранулы. В дополнительном варианте эта гранула обеспечивает контролируемое высвобождение соединения, описанного в настоящем документе, в течение определенного периода времени. В дополнительном варианте фармацевтические композиции вводятся интравагинально.

[00187] В другом варианте активное соединение может доставляться в везикуле, в частности, липосоме (смотри Langer, Science 249:1627-1633 (1990); Treat et al., в публикации Liposomes in the Therapy of Infectious Disease and Cancer, Lopez-Berestein and Fidler (eds.), 15 Liss, Нью-Йорк, сс. 363-366 (1989); Lopez-Berestein, там же, сс. 317-327; смотри, в основном, там же).

[00188] При использовании в настоящем документе, «фармацевтически приемлемые носители или разбавители» являются хорошо известными специалистам в данной области. Носитель или разбавитель может быть твердым носителем или разбавителем для твердых композиций, жидким носителем или разбавителем для жидких композиций или их смесями.

[00189] Твердые носители/разбавители включают, но не ограничиваясь этим, камедь, крахмал (например, кукурузный крахмал, пептизированный крахмал), сахар (например, лактозу, маннит, сахарозу, декстрозу), целлюлозный материал (например, 25 микрокристаллическую целлюлозу), акрилат (например, полиметилакрилат), карбонат кальция, оксид магния, тальк или их смеси.

[00190] В одном из вариантов композиции настоящего изобретения могут включать соединение настоящего изобретения или любую его комбинацию, вместе с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми формообразующими средствами.

30 [00191] Следует понимать, что настоящее изобретение охватывает любые варианты соединений, описанных в настоящем документе, которые в некоторых вариантах упоминаются как «соединение настоящего изобретения».

[00192] Пригодные формообразующие средства и носители могут быть, в соответствии с вариантами настоящего изобретения, твердыми или жидкими, и их тип, в общем, 35 выбирается на основе используемого типа введения. Для доставки композиции могут также использоваться липосомы. Примеры соответствующих твердых носителей включают лактозу, сахарозу, желатин и агар. Оральные формы дозирования могут содержать соответствующие связующие вещества, лубриканты, разбавители, дезинтегрирующие средства, красители, ароматизаторы, инициаторы текучести и средства понижения температуры замерзания. Жидкие формы дозирования могут 40 содержать, например, соответствующие растворители, консерванты, эмульгаторы, суспендирующие агенты, разбавители, подсластители, загустители и средства понижения температуры замерзания. Формы для парентерального и внутривенного введения также должны содержать минеральные вещества и другие материалы для обеспечения их 45 совместимости с выбранным типом инъекции или системой доставки. Конечно, могут использоваться и другие формообразующие средства.

[00193] Для жидких композиций фармацевтически приемлемые носители могут быть водными или неводными растворами, суспензиями, эмульсиями или маслами. Примерами

неводных растворителей являются пропиленгликоль, полиэтиленгликоль и органические сложные эфиры для инъекций, такие как этилолеат. Водные носители включают воды, спирто-водные растворы, циклодекстрины, эмульсии или суспензии, включая солевой раствор и буферные среды. Примерами масел являются масла нефтяного, животного, растительного или синтетического происхождения, например, арахисовое масло, соевое масло, минеральное масло, оливковое масло, подсолнечное масло и рыбий жир.

[00194] Парентеральные носители (для подкожных, внутривенных, внутриартериальных или внутримышечных инъекций) включают раствор хлорида натрия, декстрозу Рингера, декстрозу и хлорид натрия, молочнокислый раствор Рингера и нелетучие масла. Внутривенные носители включают жидкости и наполнители питательных веществ, наполнители электролитов, такие как носители на основе декстрозы Рингера и тому подобные. Примерами являются стерильные жидкости, такие как вода и масла, с добавлением поверхностно-активного вещества и других фармацевтически приемлемых адъювантов или без них. В общем, вода, солевой раствор, водный раствор декстрозы и родственные растворы сахаров, а также гликоли, такие как пропиленгликоли или полиэтиленгликоли, являются предпочтительными жидкими носителями, особенно для растворов для инъекций. Примерами масел являются масла нефтяного, животного, растительного или синтетического происхождения, например, арахисовое масло, соевое масло, минеральное масло, оливковое масло, подсолнечное масло и рыбий жир.

[00195] Кроме того, композиции могут дополнительно включать связывающие вещества (например, гуммиарабик, кукурузный крахмал, желатин, карбомер, этилцеллюлозу, гуаровую камедь, гидроксипропилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу, повидон), дезинтегрирующие агенты (например, кукурузный крахмал, картофельный крахмал, альгиновую кислоту, диоксид кремния, кроскармелозу натрия, кроспровидон, гуаровую камедь, натрия крахмал-гликолят), буферы (например, Tris-HCl, ацетатный, фосфатный) с различными pH и ионной силой, добавки, такие как альбумин или желатин для предотвращения поглощения поверхностями, детергенты (например, Tween 20, Tween 80, Pluronic F68, соли желчной кислоты), ингибиторы протеазы, поверхностно-активные вещества (например, натрия лаурилсульфат), усилители проницаемости, солюбилизующие средства (например, кремофор, глицерин, полиэтиленгликоль, бензалкония хлорид, бензилбензоат, циклодекстрины, эфиры сорбитана, стеариновые кислоты), антиоксиданты (например, аскорбиновую кислоту, натрия метабисульфит, бутилированную гидроксианилозу), стабилизаторы (например, карбомер, коллоидный диоксид кремния, этилцеллюлозу, гуаровую камедь), подсластители (например, аспартам, лимонную кислоту), консерванты (например, тимерозал, бензиловый спирт, парабены), красители, лубриканты (например, стеариновую кислоту, стеарат магния, полиэтиленгликоль, натрия лаурилсульфат), добавки для улучшения текучести (например, коллоидный диоксид кремния), пластификаторы (например, диэтилфталат, триэтилцитрат), эмульгаторы (например, карбомер, гидроксипропилцеллюлозу, натрия лаурилсульфат), полимерные покрытия (например, полксамеры или полксамины), средства образования покрытий и пленок (например, этилцеллюлозу, акрилаты, полиметакрилаты) и/или адъюванты.

[00196] В одном из вариантов фармацевтические композиции, представленные в настоящем документе, являются композициями с контролируемым высвобождением, то есть композициями, в которых соединение настоящего изобретения высвобождается в течение определенного периода времени после введения. Композиции с контролируемым или устойчивым высвобождением включают композиции в

липофильных депо (например, жирных кислотах, восках, маслах). В другом варианте композиция является композицией немедленного высвобождения, то есть композицией, в которой все соединения высвобождаются сразу после введения.

[00197] В другом варианте фармацевтическая композиция может доставляться в системе контролируемого высвобождения. Например, этот агент может вводиться с использованием внутривенной инфузии, имплантируемого осмотического насоса, трансдермального пластыря, липосом или других способов введения. В одном из вариантов может использоваться насос (смотри Langer, выше; Sefton, CRC Crit. Ref. Biomed. Eng. 14:201 (1987); Buchwald et al., Surgery 88:607 (1980); Saudek et al., N. Engl. J. Med. 321:674 (1989)). В другом варианте могут использоваться полимерные материалы. В другом варианте система контролируемого высвобождения может быть помещена рядом с терапевтической мишенью, то есть мозгом, для чего нужна лишь часть системной дозы (смотри, например, Goodson, в публикации Medical Applications of Controlled Release, выше, том 2, сс.116-138 (1984)). Другие системы с контролируемым высвобождением рассмотрены в обзоре Langer (Science 249:1627-1633 (1990)).

[00198] Композиции могут также включать внедрение активного материала в дисперсные композиции полимерных соединений или на них, такие как полимолочная кислота, полигликолевая кислота, гидрогели и так далее, или на липосомы, микроэмульсии, мицеллы, однослойные или многослойные везикулы, «тень» эритроцитов или сферопласты). Такие композиции могут влиять на физическое состояние, растворимость, устойчивость, скорость высвобождения *in vivo* и скорость выведения *in vivo*.

[00199] Также в состав настоящего изобретения входят дисперсные композиции, покрытые полимерами (например, поллоксамерами или поллоксаминами), и соединения, связанные с антителами, направленными против тканеспецифичных рецепторов, лигандов или антигенов, или связанные с лигандами тканеспецифичных рецепторов.

[00200] Также в настоящее изобретения входят соединения, модифицированный ковалентным присоединением водорастворимых полимеров, таких как полиэтиленгликоль, сополимеры полиэтиленгликоля и полипропиленгликоля, карбоксиметилцеллюлоза, декстран, поливиниловый спирт, поливинилпирролидон или полипролин. Модифицированные соединения, как известно, демонстрируют существенно более продолжительные периоды полувыведения из крови после внутривенной инъекции, по сравнению с соответствующими немодифицированными соединениями. (Abuchowski et al., 1981; Newmark et al., 1982; and Katre et al., 1987). Такие модификации также могут повышать растворимость соединения в водном растворе, исключать агрегацию, улучшать физическую и химическую устойчивость соединения и значительно снижать иммуногенность и химическую активность соединения. В результате заданная биологическая активность *in vivo* может быть достигнута при введении таких аддуктов полимера-соединения, при более редком введении или введении в более низких дозах, чем при введении немодифицированного соединения.

[00201] Получение фармацевтических композиций, содержащих активный компонент, является хорошо известным в данной области, например, смешиванием, гранулированием или технологией формирования таблеток. Активный терапевтический компонент часто смешивается с формообразующими средствами, которые являются фармацевтически приемлемыми и совместимыми с активным компонентом. Для перорального введения соединения настоящего изобретения или их физиологически приемлемые производные, такие как соли, сложные эфиры, N-оксиды и тому подобные, смешиваются с добавками, обычными для такой цели, такими как носители,

стабилизаторы или инертные разбавители, и превращаются обычными способами в растворимые формы для введения, такие как таблетки, таблетки с покрытием, твердые или мягкие желатиновые капсулы, водные, спиртовые или масляные растворы. Для парентерального введения соединения настоящего изобретения или их физиологически приемлемые производные, такие как соли, сложные эфиры, N-оксиды и тому подобные, превращаются в раствор, суспензию или эмульсию, при необходимости, с другими веществами, обычными и пригодными для этой цели, например, солюбилизаторами или другими веществами.

[00202] Активный компонент может быть составлен в композицию в виде нейтрализованной фармацевтически приемлемой солевой формы. Фармацевтически приемлемые соли включают соли присоединения кислот (образованные со свободными аминоклассами полипептида или молекулы антитела), которые образованы с неорганическими кислотами, такими как, например, хлороводородная или фосфорная кислота, или такими органическими кислотами как уксусная, щавелевая, винная, миндальная и тому подобные. Соли, образованные из свободных карбоксильных групп, также могут быть получены из неорганических оснований, таких как, например, гидроксиды натрия, калия, аммония, кальция и железа (III), и таких органических оснований как изопропиламин, триметиламин, 2-этиламиноэтанол, гистидин, прокаин и тому подобные.

[00203] Для применения в медицине соли соединений настоящего изобретения являются фармацевтически приемлемыми солями. Однако другие соли могут быть полезными при получении соединений настоящего изобретения или их фармацевтически приемлемых солей. Соответствующие фармацевтически приемлемые соли соединений настоящего изобретения включают соли присоединения кислот, которые могут быть образованы, например, смешиванием раствора соединения настоящего изобретения с раствором фармацевтически приемлемой соли, такой как хлороводородная кислота, серная кислота, метансульфоновая кислота, малеиновая кислота, янтарная кислота, уксусная кислота, бензойная кислота, щавелевая кислота, лимонная кислота, винная кислота, угольная кислота или фосфорная кислота.

[00204] В одном из вариантов настоящего изобретения представлены фармацевтические композиции, включающие соединение настоящего изобретения В одном из вариантов такие композиции являются полезными для пероральной заместительной терапии тестостероном.

[00205] В одном из вариантов настоящего изобретения представлена также композиция, включающая два или более соединений настоящего изобретения или их полиморфов, изомеров, гидратов, солей, N-оксидов и так далее. Настоящее изобретение также относится к композициям и фармацевтическим композициям, которые включают соединение настоящего изобретения самостоятельно или в комбинации с прогестинном или эстрогеном или, в другом варианте, химиотерапевтическим соединением, остеогенным или миогенным соединением, или другими агентами, пригодными для применений, описанных в настоящем документе. В одном из вариантов композиции настоящего изобретения включают соответствующий носитель, разбавитель или соль.

[00206] В одном из вариантов способы настоящего изобретения могут включать введение соединения настоящего изобретения в различных дозировках. В одном из вариантов настоящего изобретения вводится в дозировке от около 0,1 до около 2000 мг в день. В одном из вариантов соединение настоящего изобретения вводится в дозировке от около 0,1 до около 10 мг, или в другом варианте, от около 0,1 до около 25 мг, или в другом варианте, от около 0,1 до около 60 мг, или в другом варианте, от

около 0,1 до около 200 мг, или в другом варианте, от около 0,3 до около 15 мг, или в другом варианте, от около 0,3 до около 30 мг, или в другом варианте, от около 0,5 до около 25 мг, или в другом варианте, от около 0,5 до около 60 мг, или в другом варианте, от около 0,5 до около 15 мг, или в другом варианте, от около 0,5 до около 60 мг, или в другом варианте, от около 1 до около 5 мг, или в другом варианте, от около 1 до около 20 мг, или в другом варианте, от около 3 до около 15 мг, или в другом варианте, от около 30 до около 60 мг, или в другом варианте, от около 30 до около 75 мг, или в другом варианте, от около 100 до около 2000 мг.

[00207] В одном из вариантов способа настоящего изобретения могут включать введение соединения настоящего изобретения в различных дозировках. В одном из вариантов соединения настоящего изобретения вводится в дозировке от около 0,1 до около 2000 мг в день. В одном из вариантов соединения настоящего изобретения вводится в дозировке от около 0,1 до около 10 мг в день, или в другом варианте, от около 0,1 до около 25 мг в день, или в другом варианте, от около 0,1 до около 60 мг в день, или в другом варианте, от около 0,1 до около 200 мг в день, или в другом варианте, от около 0,3 до около 15 мг в день, или в другом варианте, от около 0,3 до около 30 мг в день, или в другом варианте, от около 0,5 до около 25 мг в день, или в другом варианте, от около 0,5 до около 60 мг в день, или в другом варианте, от около 0,5 до около 15 мг в день, или в другом варианте, от около 0,5 до около 60 мг в день, или в другом варианте, от около 1 до около 5 мг в день, или в другом варианте, от около 1 до около 20 мг в день, или в другом варианте, от около 3 до около 15 мг в день, или в другом варианте, от около 30 до около 60 мг в день, или в другом варианте, от около 30 до около 75 мг в день, или в другом варианте, от около 100 до около 2000 мг в день, или в другом варианте, от около 100 до около 500 мг в день.

[00208] В одном из вариантов соединения настоящего изобретения вводится в дозировке от около 0,01 до около 200 мг на килограмм в день. В одном из вариантов соединения настоящего изобретения вводится в дозировке от около 0,01 до около 10 мг на килограмм в день, или в другом варианте, от около 0,01 до около 25 мг на килограмм в день, или в другом варианте, соединения настоящего изобретения вводится в дозировке от около 0,01 до около 50 мг на килограмм в день, или в другом варианте, от около 0,01 до около 60 мг на килограмм в день, или в другом варианте, от около 0,03 до около 15 мг на килограмм в день, или в другом варианте, от около 0,03 до около 30 мг на килограмм в день, или в другом варианте, от около 0,05 до около 25 мг на килограмм в день, или в другом варианте, от около 0,05 до около 60 мг на килограмм в день, или в другом варианте, около 30 мг на килограмм в день, или в другом варианте, около 20 мг на килограмм в день, или в другом варианте, около 15 мг на килограмм в день, или в другом варианте, около 10 мг на килограмм в день, или в другом варианте, около 5 мг на килограмм в день.

[00209] В одном из вариантов соединения настоящего изобретения вводится в дозировке около 1 мг. В другом варианте соединения настоящего изобретения вводится в дозировке около 5 мг, около 10 мг, около 15 мг, около 20 мг, около 25 мг, около 30 мг, около 35 мг, около 40 мг, около 45 мг, около 50 мг, около 55 мг, около 60 мг, около 65 мг, около 70 мг, около 75 мг, около 80 мг, около 85 мг, около 90 мг, около 95 мг, около 100 мг, около 150 мг или около 200 мг.

[00210] В одном из вариантов настоящего изобретения представлены способы применения, включающие введение фармацевтической композиции, включающей а) любой вариант соединения, описанного в настоящем документе; и б) фармацевтически приемлемый носитель или разбавитель; которая, как следует понимать, включает

аналог, изомер, метаболит, производное, фармацевтически приемлемую соль, N-оксид, гидрат соединения или любые их комбинации, как описано в настоящем документе.

[00211] В некоторых вариантах настоящего изобретения представлены способы применения фармацевтической композиции, включающей а) любой вариант соединений, описанных в настоящем документе, включая их аналоги, изомеры, метаболиты, производные, фармацевтически приемлемые соли, фармацевтические продукты, N-оксиды, гидраты или любые их комбинации; б) фармацевтически приемлемый носитель или разбавитель; с) добавку для улучшения текучести; и d) лубрикант.

[00212] В другом варианте настоящего изобретения представлены способы применения фармацевтической композиции, включающей а) любой вариант соединений, описанных в настоящем документе, включая их аналоги, изомеры, метаболиты, производные, фармацевтически приемлемые соли, фармацевтические продукты, N-оксиды, гидраты или любые их комбинации; б) моногидрат лактозы; с) микрокристаллическую целлюлозу; d) стеарат магния; и e) коллоидный диоксид кремния.

[00213] В некоторых вариантах способы настоящего изобретения представляют применение композиций, включающих соединение настоящего изобретения, обладающих тем преимуществом, что эти соединения являются нестероидными лигандами к эстрогеновым рецепторам и обладают эстрогенной активностью *in vivo*. В соответствии с этим аспектом, такие соединения не сопровождаются многочисленными побочными эффектами, обеспечивают удобные режимы введения и более низкую стоимость производства, а также являются перорально биодоступными, не обладают существенной перекрестной активностью с другими нежелательными стероидными рецепторами, и могут иметь длинный биологический период полувыведения.

[00214] Для введения млекопитающим и, в частности, людям, предполагается, что лечащий врач определяет фактическую дозировку и продолжительность лечения, наиболее подходящие для субъекта, и они могут изменяться в зависимости от возраста, веса и реакции конкретного субъекта.

[00215] В одном из вариантов композиции для введения могут быть стерильными растворами или, в других вариантах, водными или неводными суспензиями или эмульсиями. В одном из вариантов композиции могут включать пропиленгликоль, полиэтиленгликоль, органические сложные эфиры, пригодные для инъекций, например, этилолеат, или циклодекстрины. В другом варианте композиции могут также включать смачивающие, эмульгирующие и/или диспергирующие агенты. В другом варианте композиции могут также включать стерильную воду или любую другую стерильную среду для инъекций.

[00216] В одном из вариантов настоящего изобретения представлены соединения и композиции, включая любые варианты, описанные в настоящем документе, для применения в любых способах настоящего изобретения, описанных в настоящем документе. В одном из вариантов применение соединения настоящего изобретения или композиции, включающей это соединение, имеет полезность при ингибировании, подавлении, усилении или стимуляции заданной реакции у пациента, что является понятным специалисту в данной области. В другом варианте композиции могут дополнительно включать дополнительные активные компоненты, активность которых является полезной для конкретного применения, для которого вводится соединение настоящего изобретения.

[00217] В некоторых вариантах способы настоящего изобретения представляют применение композиций, включающих соединение настоящего изобретения, обладающих тем преимуществом, что эти соединения являются нестероидными лигандами

эстрогеновых рецепторов и обладают эстрогенной активностью *in vivo*. В соответствии с этим аспектом, такие соединения не сопровождаются многочисленными побочными эффектами, обеспечивают удобные режимы введения и более низкую стоимость производства, а также являются перорально биодоступными, не обладают существенной перекрестной активностью с другими нежелательными стероидными рецепторами, и могут иметь длинный биологический период полувыведения.

[00218] Для введения млекопитающим и, в частности, людям, предполагается, что лечащий врач определяет фактическую дозировку и продолжительность лечения, наиболее подходящие для субъекта, и они могут изменяться в зависимости от возраста, веса и реакции конкретного субъекта.

[00219] В одном из вариантов композиции для введения могут быть стерильными растворами или, в других вариантах, водными или неводными суспензиями или эмульсиями. В одном из вариантов композиции могут включать пропиленгликоль, полиэтиленгликоль, органические сложные эфиры, пригодные для инъекций, например, этилолеат, или циклодекстрины. В другом варианте композиции могут также включать смачивающие, эмульгирующие и/или диспергирующие агенты. В другом варианте композиции могут также включать стерильную воду или любую другую стерильную среду для инъекций.

[00220] В одном из вариантов настоящего изобретения представлены соединения и композиции, включая любые варианты, описанные в настоящем документе, для применения в любых способах настоящего изобретения. В одном из вариантов применение соединения настоящего изобретения или композиции, включающей это соединений, имеет полезность при ингибировании, подавлении, усилении или стимуляции заданной реакции у пациента, что является понятным специалисту в данной области.

В другом варианте композиции могут дополнительно включать дополнительные активные компоненты, активность которых является полезной для конкретного применения, для которого вводится соединение настоящего изобретения.

[00221] Настоящее изобретение рассматривает, в некоторых вариантах, введение композиций, включающих индивидуальные агенты, которые вводятся отдельно и одинаковыми или альтернативными способами, составленные в композицию, пригодную для этого способа введения. Настоящее изобретение рассматривает, в некоторых вариантах, введение композиций, включающих индивидуальные агенты, которые вводятся в виде одной композиции. Настоящее изобретение рассматривает, в некоторых вариантах, введение в шахматном порядке, параллельное введение различных агентов в течение определенного времени, однако их действие у пациента является синергетическим.

[00222] Следует понимать, что любое из представленных выше обозначений, временных интервалов, способов введения или их комбинаций для двух или более агентов следует считать входящим в выражение «вводится в комбинации», описанное в настоящем документе.

[00223] В одном из вариантов были показаны маркеры ремоделирования костей как эффективный, надежный инструмент для клинического ученого для контролирования костной деятельности. В другом варианте в качестве маркеров ремоделирования костей используются гидроксипролин в моче, щелочная фосфатаза в сыворотке, тартрат-устойчивая кислая фосфатаза и уровень остеокальцина, наряду с кальций/креатининовым индексом в моче. В другом варианте в качестве маркера костеобразования используется остеокальцин. В другом варианте в качестве маркера резорбции костей используется с-телопептид.

[00224] В одном из вариантов настоящего изобретения представлено лечение, предупреждение, подавление или ингибирование, или понижение риска развития костных осложнений (SRE), таких как переломы костей, операции на костях, иррадиация костей, сдавливание спинного мозга, новые костные метастазы, снижение костной массы, или их комбинации у пациента, страдающего раком, включающее введение этому пациенту соединения настоящего изобретения и/или его аналога, производного, изомера, метаболита, фармацевтически приемлемой соли, фармацевтического продукта, гидрата, N-оксида или любых их комбинаций. Настоящее изобретение относится, помимо прочего, к лечению SRE при помощи соединения настоящего изобретения у пациента, страдающего раком простаты, проходящего или прошедшего антиандрогенную терапию (ADT).

[00225] В одном из вариантов костные осложнения, которые лечатся способами, представленными в настоящем документе, и/или с использованием композиций, представленным в настоящем документе, являются переломами, которыми в одном из вариантов являются патологические переломы, нетравматические переломы, перелом позвоночника, непозвоночные переломы, морфометрические переломы или их комбинации.

[00226] В другом варианте способы и/или композиции, представленные в настоящем документе, являются эффективными для лечения, предупреждения, подавления, ингибирования или снижения риска костных осложнений, таких как патогенные переломы, сдавливание спинного мозга, гиперкальцемия, боль, связанная с костями, или их комбинация.

[00227] В другом варианте костные осложнения, рассматриваемые для лечения с использованием способов, представленных в настоящем документе, и/или с использованием композиций, представленных в настоящем документе, включают необходимость костной хирургии и/или облучении костей, которые в некоторых вариантах предназначены для лечения боли, являющейся, в одном из вариантов, результатом повреждения костей или сдавливания нерва. В другом варианте костные осложнения, рассматриваемые для лечения с использованием способов, представленных в настоящем документе, и/или с использованием композиций, представленных в настоящем документе, включают сдавливание спинного мозга или необходимость изменения антинеопластической терапии, включая изменения гормональной терапии у пациента. В некоторых вариантах костные осложнения, рассматриваемые для лечения с использованием способов, представленных в настоящем документе, и/или с использованием композиций, представленных в настоящем документе, включают лечение, подавление, предупреждение, снижение заболеваемости или отсрочки прогрессирования или степени костных метастазов или редификации кости. В одном из вариантов редификация кости может включать остеопороз, остеопению или их комбинацию. В одном из вариантов костные осложнения могут включать любую комбинацию вариантов, перечисленных в настоящем документе.

[00228] В одном из вариантов способы, представленные в настоящем документе, и/или применение композиций, представленных в настоящем документе, являются эффективными для снижения метастазов в кости, как в отношении количества очагов, размера очагов, так и их комбинации. В соответствии с этим аспектом настоящего изобретения и одним варианте представлен способ предупреждения или ингибирования метастаза рака в кости пациента, включающий этап введения этому пациенту композиции, включающей торемифен, ралоксифен, тамоксифен или их аналог, функциональное производное, метаболит или их комбинации, или их фармацевтически

приемлемую соль. В одном из вариантов такие метаболиты могут включать оспемифен, фиспемифен или их комбинацию. В одном из вариантов рак является раком простаты.

[00229] Специалисту в данной области понятно, что изменения в антинеопластической терапии могут быть сделаны в соответствии со способами, представленными в настоящем документе, с использованием композиций, представленных в настоящем документе, которые зависят, подбираются или изменяются в зависимости, помимо прочего, от степени заболевания, подлежащего лечению, причины заболевания, подлежащего лечению, степени боли пациента и причины боли пациента, а также от стадии заболевания. Терапевтические изменения могут включать, в некоторых вариантах, изменение способа введения (например, внутриместное, внутриместное, внутриместное и так далее), формы вводимых композиций (например, таблетки, эликсиры, суспензии и так далее), изменение дозировки и тому подобное. Каждое из этих изменений хорошо известно в данной области и охватывается вариантами, представленными в настоящем документе.

[00230] В одном из вариантов костные осложнения являются результатом терапии рака. В одном из вариантов костные осложнения являются результатом терапии выключением эндокринной функции, тогда как в другом варианте они являются следствием ADT.

[00231] В одном из вариантов соединения настоящего изобретения применимы для предупреждения или реверсирования ADT-индуцированных побочных эффектов, таких как пониженная мышечная масса, пониженная мышечная сила, хрупкость, гипогонадизм, остеопороз, остеопения, пониженная минеральная плотность костной ткани и/или пониженная масса костей.

[00232] У самцов, хотя природное снижение половых гормонов при зрелости (прямое снижение андрогенов, а также более низкие уровни эстрогенов, полученных при периферийной ароматизации андрогенов) связано с хрупкостью костей, этот эффект является более выраженным у самцов, проходивших антиандрогенную терапию.

[00233] В одном из вариантов соединение вводится в комбинации с антидиабетическим средством. В одном из вариантов антидиабетическим средством является

сульфонилмочевина. В одном из вариантов сульфонилмочевины включают, но не ограничиваясь этим, толбутамид, ацетогексамид, толазамид, хлорпропамид, глипизид, глибурид, глимепирид или гликлазид. В одном из вариантов антидиабетическим средством является меглитинид. В одном из вариантов меглитиниды включают, но не ограничиваясь этим, прандин или натеглинид. В одном из вариантов антидиабетическим средством является бигуанид. В одном из вариантов бигуаниды включают, но не ограничиваясь этим, прандин или метформин. В одном из вариантов антидиабетическим средством является тиазолидиндион. В одном из вариантов тиазолидиндионы включают, но не ограничиваясь этим, розиглитазон, пиоглитазон или троглитазон. В одном из вариантов антидиабетическим средством является ингибитор альфа-глюкозидазы. В одном из вариантов ингибиторы альфа-глюкозидазы включают, но не ограничиваясь этим, миглитол или акарбозу. В одном из вариантов антидиабетическим средством является лиганд PPAR α/γ , ингибитор дипептидилпептидазы (DPP-4), ингибитор SGLT (натрий-зависимого переносчика глюкозы 1) или ингибитором ФБФазы (фруктозы 1,6-бисфосфатазы). В одном из вариантов антидиабетическим средством является инсулин. В одном из вариантов инсулином является быстродействующий инсулин. В одном из вариантов инсулином является инсулин кратковременного действия. В одном из вариантов инсулином является инсулин среднего действия. В одном из вариантов инсулином являются смеси инсулина среднего действия и инсулина кратковременного

действия. В одном из вариантов инсулином является инсулин продолжительного действия. В одном из вариантов антидиабетическими средствами являются ингибиторы белка, связывающего жирные кислоты (аР2), такие как описаны в публикации США, серийный номер 09/519079, зарегистрированной 6 марта 2000 года, глюкагон-подобный пептид-1 (GLP-1) и ингибиторы дипептидил пептидазы IV (DPP4), описанные в публикации WO 0168603, которые включены путем ссылки.

[00234] В одном из вариантов соединение вводится в комбинации со средством лечения сердечно-сосудистой системы. В одном из вариантов средством лечения сердечно-сосудистой системы является гиперхолестеринемическим средством, таким как ниацин-ловастатин, колестипол HCl, флувастатин натрий, аторвастатин кальций, симвастатин, гемфиброзил, ловастатин, правастатин натрий, холестирамин, холестирамин Light, фенофибрат, колесевелам HCl или эзетимиб.

[00235] В одном из вариантов соединение настоящего изобретения вводится в комбинации со средством лечения метаболического заболевания, расстройства или состояния, которое в некоторых вариантах относится к метаболическому синдрому.

[00236] В некоторых вариантах средства лечения метаболического заболевания включают, но не ограничиваясь этим, витамины, коэнзим Q10, глюкозидазу-альфа, бикарбонат натрия, бифосфонат, биотин, аллопуринол, леводопа, диазепан, фенобарбитал, галоперидол, фолиевую кислоту, антиоксиданты, активаторы кальциевых каналов, гаптоглобин или карнитин.

[00237] В некоторых вариантах такие средства включают, помимо прочего, ингибиторы панкреатической липазы, например, орлистат, цетилистат, ингибиторы обратного захвата серотонина и норэпинефрина, такие как сибутрамин, усилители чувствительности рецепторов к инсулину, такие как бигуаниды (метформин) или агонисты PPAR, агонисты PPAR двойного действия (мураглитазар, тезаглитазар, навеглитазар), агонисты PPAR-дельта (GW-501516), ингибиторы DPP-IV (вилдаглиптин, ситаглиптин, ингибиторы альфа-глюкозидазы (акарбоза), антидиабетические комбинации (АктоПлюсМет, АвандаМет, метформин/пиоглитазон, метформин/розиглитазон, глюкованс и так далее), аналоги глюкагон-подобного пептида-1 (эксенатид, лираглутид), аналоги амилина (прамлинтид), статины (аторвастатин, симвастатин, розувастатин, правастатин, флувастатин, ловастатин, питаваастатин), ингибиторы абсорбции холестерина (эзетимиб), производные никотиновой кислоты (ниацины незамедлительного и контролируемого высвобождения, ниасло и так далее), фиксированные антидислипидемические комбинации (симвастатин/эзетимиб, ловастатин/никотиновая кислота, аторвастатин/амлодипин, аторвастатин/торцетрапиб, симвастатин/никотиновая кислота (ER), ингибиторы ACE (рампиприл, каптоприл, лизиноприл), антагонисты рецептора AT-II (валсартан, телмисартан), антагонисты каннабиноидного рецептора (римонабант), ингибиторы транспортного белка холестерина эфиров или CETP (JTT-705, CETi-1), бета3-адренергические агонисты, лиганды PPAR α или их комбинации.

[00238] В одном из вариантов соединение вводится в комбинации со средством лечения печени. В одном из вариантов средством лечения печени является кортизон, кортизол или кортикостерон. В некоторых вариантах средством лечения печени является колхицин, метотрексат, урсодезоксихолевая кислота или пеницилламин.

[00239] В одном из вариантов соединение вводится в комбинации со статином. В некоторых вариантах статины включают, но не ограничиваясь этим, аторвастатин, флувастатин, ловастатин, правастатин, симвастатин или розувастатин.

[00240] В некоторых вариантах соединение вводится в комбинации с усилителем

экскреции желчной кислоты. В некоторых вариантах усилители экскреции желчной кислоты включают, но не ограничиваясь этим, холестирамин, колестипол или колесевелам.

5 [00241] В одном из вариантов соединение вводится в комбинации с ингибитором абсорбции холестерина. В некоторых вариантах ингибиторы абсорбции холестерина включают, но не ограничиваясь этим, эзетимиб.

[00242] В одном из вариантов соединение вводится в комбинации с агентом никотиновой кислоты. В некоторых вариантах агенты никотиновой кислоты включают, но не ограничиваясь этим, ниацин, ниакор или Slo-ниацин.

10 [00243] В одном из вариантов соединение вводится в комбинации с фибратом. В некоторых вариантах фибраты включают, но не ограничиваясь этим, гемфиброзил или фенофибрат.

[00244] В одном из вариантов соединение вводится в комбинации со средством лечения эндокринной системы. В одном из вариантов средством лечения эндокринной системы является соединение селективного модулятора андрогенных рецепторов (SARM). В некоторых вариантах SARM включают, но не ограничиваясь этим, RU-58642, RU-56279, WS9761 A and B, RU-59063, RU-58841, бекслостерид, LG-2293, L-245976, LG-121071, LG-121091, LG-121104, LGD-2226, LGD-2941, LGD-3303, YM-92088, YM-175735, LGD-1331, BMS-357597, BMS-391197, S-40503, BMS-482404, EM-4283, EM-4977, BMS-20 564929, BMS-391197, BMS-434588, BMS-487745, BMS-501949, SA-766, YM-92088, YM-580, LG-123303, LG-123129, PMCol, YM-175735, BMS-591305, BMS-591309, BMS-665139, BMS-665539, CE-590, 116BG33, 154BG31, аркарин или ACP-105.

[00245] В одном из вариантов средство лечения эндокринной системы включает, но не ограничиваясь этим, тамоксифен, 4-гидрокситамоксифен, идоксифен, торемифен, 25 оспемифен, дролоксифен, ралоксифен, арзоксифен, базедоксифен, PPT (1,3,5-трис(4-гидроксифенил)-4-пропил-1H-пиразол), DPN, лазофоксифен, пипендоксифен, EM-800, EM-652, нафоксидин, зиндоксифен, тесмилифен, мипроксифен фосфат, RU 58,688, EM 139, ICI 164,384, ICI 182,780, кломифен, MER-25, диэтилстибестрол, куместрол, генистеин, GW5638, LY353581, зукломифен, энкломифен, делмадион ацетат, DPPE, (N,N-диэтил-2- 30 {4-(фенилметил)-фенокси}этанамин), TSE-424, WAY-070, WAY-292, WAY-818, циклокоммунол, принаберел, ERB-041, WAY-397, WAY-244, ERB-196, WAY-169122, MF-101, ERb-002, ERB-037, ERB-017, BE-1060, BE-380, BE-381, WAY-358, [18F]FEDNP, LSN-500307, AA-102, Ban zhi Han, CT-101, CT-102 или VG-101.

[00246] В одном из вариантов средством лечения эндокринной системы является 35 агонист или антагонист гонадотропин-высвобождающего гормона. В некоторых вариантах агонисты или антагонисты гонадотропин-высвобождающего гормона включают, но не ограничиваясь этим, лейпролид, гoserелин, трипторелин, альфапростол, гистрелин, детиреликс, ганиреликс, антид итуреликс, цетрореликс, рамореликс, ганиреликс, антареликс, тевереликс, абареликс, озареликс, суфуголикс, празареликс, 40 дегареликс, NBI-56418, TAK-810 или ацилин.

[00247] В одном из вариантов средством лечения эндокринной системы является лиганд стероидного или нестероидных глюкокортикоидных рецепторов. В одном из вариантов лиганды нестероидных глюкокортикоидных рецепторов включают, но не ограничиваясь этим, ZK-216348, ZK-243149, ZK-243185, LGD-5552, мифепристон, RPR- 45 106541, ORG-34517, GW-215864X, Сесквициллин, CP-472555, CP-394531, A-222977, AL-438, A-216054, A-276575, CP-394531, CP-409069 или UGR-07.

[00248] В одном из вариантов средством лечения эндокринной системы является лиганд стероидного или нестероидного прогестеронового рецептора. В одном из

вариантов средством лечения эндокринной системы является лиганд стероидного или нестероидного андрогенного рецептора. В некоторых вариантах антагонисты стероидных или нестероидных андрогеновых рецепторов включают, но не ограничиваясь этим, флутамид, гидроксифлутамид, бикалутамид, нилутамид или ингибитор

5 гидроксистероид-дегидрогеназы.

[00249] В одном из вариантов средством лечения эндокринной системы является лиганд рецептора, активируемого пролифератором пероксисом. В некоторых вариантах лиганды рецептора, активируемого пролифератором пероксисом, включают, но не ограничиваясь этим, безафибрат, фенофибрат, гемфиброзил, дарглитазон, пиоглитазон,

10 розиглитазон, изаглитазон, ривоглитазон, нетоглитазон, наведглитазар, фарглитазар, тезаглитазар, рагаглитазар, оксеглитазар или PN-2034.

[00250] В некоторых вариантах любые композиции настоящего изобретения включают соединение настоящего изобретения в любой форме или варианте, как описано в настоящем документе. В некоторых вариантах любые композиции настоящего

15 изобретения включают соединения формулы 12u, 14m, 12z или 12y, перечисленные в Таблице 1 настоящего изобретения, в любой форме или варианте, как описано в настоящем документе. В некоторых вариантах любые композиции настоящего изобретения состоят из соединения настоящего изобретения в любой форме или варианте, как описано в настоящем документе. В некоторых вариантах любые

20 композиции настоящего изобретения состоят из соединений формулы 12u, 14m, 12z или 12y, перечисленных в Таблице 1 настоящего изобретения, в любой форме или варианте, как описано в настоящем документе. В некоторых вариантах любые композиции настоящего изобретения, по существу, состоят из соединения настоящего изобретения в любой форме или варианте, как описано в настоящем документе. В некоторых

25 вариантах любые композиции настоящего изобретения, по существу, состоят из соединений формулы 12u, 14m, 12z или 12y, перечисленных в Таблице 1 настоящего изобретения в любой форме или варианте, как описано в настоящем документе.

[00251] В некоторых вариантах термин «включает» относится к включению указанного активного агента, такого как соединение настоящего изобретения, а также

30 включение других активных средств и фармацевтически приемлемых носителей, формообразующих средств, смягчителей, стабилизаторов и так далее, известных в фармацевтической промышленности.

[00252] В некоторых вариантах термин «по существу, состоит из» относится к композиции, единственный активный компонент которой является указанным активным

35 компонентом, однако могут быть включены другие вещества, предназначенные для стабилизации, консервации и так далее этой композиции, но не участвующие напрямую в терапевтическом действии указанного активного компонента. В некоторых вариантах термин «по существу, состоит из» может относиться к компонентам, способствующим высвобождению активного компонента. В некоторых вариантах термин «состоит»

40 относится к композиции, которая содержит активный компонент и фармацевтически приемлемый носитель или формообразующее средство.

[00253] В одном из вариантов настоящего изобретения представлены комбинированные композиции. В одном из вариантов термин «комбинированная композиция» обозначает, в частности, «набор компонентов» в том смысле, что

45 составляющие этой композиции, как описано выше, могут дозироваться независимо или по применению различных фиксированных комбинаций с определенными количествами компонентов композиции, то есть одновременно, параллельно, отдельно или последовательно. В некоторых вариантах компоненты набора составляющих могут

затем вводиться, например, одновременно или в шахматном порядке, то есть в различных временных точках с равными или различными временными интервалами для любого компонента данного набора составляющих. Пропорция общего количества компонентов композиции, в некоторых вариантах, может вводиться в комбинированной композиции. В одном из вариантов комбинированная композиция может быть изменена, например, для удовлетворения потребностей субпопуляции пациентов, подлежащих лечению, или потребностей одного пациента, потребности которого могут быть другими из-за конкретного заболевания, степени заболевания, возраста, пола или массы тела, что легко может быть выполнено специалистом в данной области.

Биологическая активность соединений NRBA

[00254] Следует понимать, что настоящее изобретение направлено на композиции и комплексные терапии, как описано в настоящем документе, для любого заболевания, расстройства или состояния, соответственно, что является понятным специалисту в данной области. Некоторые применения таких композиций и комплексных терапий были описаны выше, для определенных заболеваний, расстройств и состояний, представляя варианты настоящего изобретения, а также способы лечения таких заболеваний, расстройств и состояний у пациента путем введения соединения, описанного в настоящем документе, или соединений 12u, 14m, 12z или 12y, перечисленных в Таблице 1, отдельно или в составе комплексной терапии, или применение композиций настоящего изобретения представляют дополнительные варианты настоящего изобретения.

[00255] В одном из вариантов настоящего изобретения представлен: а) способ лечения состояния, связанного с употреблением пищи с высоким содержанием жира; б) способ предупреждения состояния, связанного с употреблением пищи с высоким содержанием жира; в) способ лечения состояния, связанного с постклимактерическим ожирением; д) способ профилактики состояния, связанного с постклимактерическим ожирением; е) способ увеличения расходования энергии у пациента; ф) способ увеличения тощей массы тела; г) способ лечения метаболического расстройства; h) способ увеличения мышечной массы; i) способ лечения, отсрочки возникновения, снижения заболеваемости или снижения степени состояния жировой инфильтрации печени; j) способ предупреждения состояния жировой инфильтрации печени; и k) способ лечения, предупреждения, отсрочки возникновения или снижения заболеваемости состоянием неалкогольного стеатогепатита (NASH); включающий введение указанному пациенту соединения настоящего изобретения и/или аналога, производного, изомера, метаболита, фармацевтически приемлемой соли, фармацевтического продукта, гидрата, N-оксида, пролекарства, полиморфа, примеси или кристалла указанного соединения или любой их комбинации. В другом варианте соединение формулы I-XII или его аналог, производное, изомер, метаболит, фармацевтически приемлемая соль, фармацевтическое пролекарство, гидрат, N-оксид, пролекарство, полиморф, примесь или кристалл указанного соединения или любая их комбинация. В другом варианте соединение формулы XI или его аналог, производное, изомер, метаболит, фармацевтически приемлемая соль, фармацевтическое пролекарство, гидрат, N-оксид, пролекарство, полиморф, примесь или кристалл указанного соединения или любая их комбинация. В другом варианте соединением является соединение 12u, перечисленное в Таблице 1. В другом варианте соединением является соединение 12y, перечисленное в Таблице 1. В другом варианте соединением является соединение 12z, перечисленное в Таблице 1. В другом варианте соединением является соединение 14m, перечисленное в Таблице 1.

[00256] В одном из вариантов «питание с высоким содержанием жира» (HFD) относится к питанию, которое включает более 10% жира. В другом варианте «питание

с высоким содержанием жира» (HFD) относится к питанию, которое включает более 20% жира. В другом варианте «питание с высоким содержанием жира» (HFD) относится к питанию, которое включает между 10-20% жира. В другом варианте «питание с высоким содержанием жира» (HFD) относится к питанию, которое включает более 30% жира. В другом варианте «питание с высоким содержанием жира» (HFD) относится к питанию, которое включает между 10-30% жира. В другом варианте «питание с высоким содержанием жира» (HFD) относится к питанию, которое включает между 10-15% жира. В другом варианте «питание с высоким содержанием жира» (HFD) относится к питанию, которое включает между 20-40% жира. В другом варианте «питание с высоким содержанием жира» (HFD) относится к питанию, которое включает более 30% жира. В другом варианте «питание с высоким содержанием жира» (HFD) относится к питанию, которое включает между 30-60% жира. В другом варианте «питание с высоким содержанием жира» (HFD) относится к питанию, которое включает между 30-40% жира. В другом варианте «питание с высоким содержанием жира» (HFD) относится к питанию, которое включает между 40-50% жира. В другом варианте «питание с высоким содержанием жира» (HFD) относится к питанию, которое включает между 50-60% жира. В другом варианте «питание с высоким содержанием жира» (HFD) относится к питанию, которое включает между 60-70% жира. В одном из вариантов «питание с высоким содержанием жира» (HFD) относится к питанию, которое включает белки (23,5%), углеводы (27,3%) и жиры (34,3%) с перевариваемой энергией 5,1 ккал/г.

[00257] В одном из вариантов «нормальное питание» (N.D) относится к питанию, которое включает менее 10% жира. В одном из вариантов «нормальное питание» (N.D) относится к питанию, которое включает менее 30% жира. В другом варианте «нормальное питание» (N.D) относится к питанию, которое включает белки (16,7%), углеводы (56%) и жиры (4,2%) с перевариваемой энергией 3,3 ккал/г. В другом варианте «нормальное питание» относится к питанию, которое включает 10-30% жиров. В другом варианте «нормальное питание» относится к питанию, которое включает между 30-50% жира. В другом варианте «нормальное питание» относится к питанию, которое включает между 40-50% жира. В другом варианте «нормальное питание» является «питанием с высоким содержанием жира».

[00258] В одном из вариантов «ожирение» относится к медицинскому состоянию, при котором избыточный жир организма накапливается до тех пределов, что он может приводить к необратимому воздействию на здоровье, приводя к повышенным проблемам со здоровьем. В другом варианте «ожирение» относится к увеличению веса, которое составляет по меньшей мере 5% от общего веса тела.

[00259] «Постклимактерическое ожирение» относится к приросту веса тела у пациента после менопаузы, которое не вызвано питанием. Постклимактерическое ожирение является результатом снижения циркуляции эстрогенов и снижения подавления пролиферации жировой ткани и синтеза адипокинов.

[00260] «Висцеральное ожирение» относится к форме ожирения из-за избыточного отложения жира в брюшной полости и сальнике, а не подкожно, что связано с дислипидемией (увеличенным содержанием триглицеридов в плазме, низким содержанием холестерина липопротеинов высокой плотности).

[00261] «Висцеральное ожирение в андропauзе» относится к приросту веса тела, который сопровождается андрогеновым дефицитом у стареющих мужчин.

[00262] В одном из вариантов способы настоящего изобретения являются полезными для пациента, которым является человек. В другом варианте пациентом является млекопитающее. В другом варианте пациентом является животное. В другом варианте

пациентом является беспозвоночное. В другом варианте пациентом является позвоночное.

[00263] В одном из вариантов пациентом является самец. В другом варианте пациентом является самка. В некоторых вариантах, хотя способы, описанные в настоящем документе, могут быть полезными для лечения самцов и самок, самки могут реагировать на введение некоторых соединений более преимущественно, в некоторых способах, описанных и представленных на примерах в настоящем документе.

[00264] В некоторых вариантах, хотя способы, описанные в настоящем документе, могут быть полезными для лечения самцов и самок, самцы могут реагировать на введение некоторых соединений более преимущественно, в некоторых способах, описанных в настоящем документе.

[00265] В других вариантах настоящего изобретения представлены способы, включающие введение терапевтически эффективного количества соединения лиганда эстрогенового рецептора, описанного в настоящем документе, или его пролекарства, аналога, изомера, метаболита, производного, фармацевтически приемлемой соли, фармацевтического продукта, полиморфа, кристалла, примеси, N-оксида, гидрата или любой их комбинации, или композиции, включающей их, пациенту, нуждающемуся в таком лечении, для достижения заданного эффекта.

[00266] В одном из вариантов настоящего изобретения представлены способы лечения метаболических заболеваний, включающие введение соединений лигандов эстрогеновых рецепторов настоящего изобретения.

[00267] В одном из вариантов настоящего изобретения представлены способы лечения, отсрочки возникновения, снижения заболеваемости или снижения степени состояния, связанного с употреблением пищи с высоким содержанием жира. В другом варианте настоящего изобретения представлены способы предупреждения состояния, связанного с употреблением пищи с высоким содержанием жира. В другом варианте способы включают введение соединения настоящего изобретения. В другом варианте соединением является соединение формулы I-XII или его аналог, производное, изомер, метаболит, фармацевтически приемлемая соль, фармацевтический продукт, гидрат, N-оксид, пролекарство, полиморф, примесь или кристалл указанного соединения или любая их комбинация. В другом варианте соединением является соединение формулы XI или его аналог, производное, изомер, метаболит, фармацевтически приемлемая соль, фармацевтический продукт, гидрат, N-оксид, пролекарство, полиморф, примесь или кристалл указанного соединения или любая их комбинация. В другом варианте соединением является соединение 12u, перечисленное в Таблице 1. В другом варианте соединением является соединение 12y, перечисленное в Таблице 1. В другом варианте соединением является соединение 12z, перечисленное в Таблице 1. В другом варианте соединением является соединение 14m, перечисленное в Таблице 1.

[00268] В одном из вариантов настоящего изобретения представлены способы лечения, отсрочки возникновения, снижения заболеваемости или снижения степени состояния жировой инфильтрации печени. В другом варианте настоящего изобретения представлены способы предупреждения состояния жировой инфильтрации печени. В другом варианте способы включают введение соединения настоящего изобретения. В другом варианте соединением является соединение формулы I-XII или его аналог, производное, изомер, метаболит, фармацевтически приемлемая соль, фармацевтический продукт, гидрат, N-оксид, пролекарство, полиморф, примесь или кристалл указанного соединения или любая их комбинация. В другом варианте соединением является соединение формулы XI или его аналог, производное, изомер, метаболит,

фармацевтически приемлемая соль, фармацевтический продукт, гидрат, N-оксид, пролекарство, полиморф, примесь или кристалл указанного соединения или любая их комбинация. В другом варианте соединением является соединение 12u, перечисленное в Таблице 1. В другом варианте соединением является соединение 12y, перечисленное в Таблице 1. В другом варианте соединением является соединение 12z, перечисленное в Таблице 1. В другом варианте соединением является соединение 14m, перечисленное в Таблице 1.

[00269] В одном из вариантов пациентом, для которого рассматривается лечение способами настоящего изобретения, является пациент с неалкогольным стеатогепатитом (NASH). Неалкогольный стеатогепатит или NASH является воспалением печени, обусловленным накоплением жира в печени. Накопление жира не обусловлено приемом алкоголя. Оно похоже на алкогольную болезнь печени, но возникает у людей, употребляющих мало алкоголя или вообще непьющих. Основной особенностью NASH является жир в печени, наряду с воспалением и поражением. Большинство людей, страдающих NASH, чувствуют себя хорошо и не знают, что страдают заболеванием печени. Тем не менее, NASH может быть серьезным заболеванием и приводить к циррозу, при котором печень постоянно разрушается и рубцуется, и больше не может работать надлежащим образом. Пациенты, страдающие циррозом, испытывают задержку жидкости, мышечную слабость, кровотечение из кишечника и сбои работы печени.

[00270] В одном из вариантов настоящего изобретения представлены способы лечения, отсрочки возникновения, снижения заболеваемости или снижения степени состояния неалкогольного стеатогепатита (NASH). В другом варианте настоящего изобретения представлены способы предупреждения состояния неалкогольного стеатогепатита (NASH). В другом варианте способы включают введение соединения настоящего изобретения. В другом варианте соединением является соединение формулы I-XII или его аналог, производное, изомер, метаболит, фармацевтически приемлемая соль, фармацевтический продукт, гидрат, N-оксид, пролекарство, полиморф, примесь или кристалл указанного соединения или любая их комбинация. В другом варианте соединением является соединение формулы XI или его аналог, производное, изомер, метаболит, фармацевтически приемлемая соль, фармацевтический продукт, гидрат, N-оксид, пролекарство, полиморф, примесь или кристалл указанного соединения или любая их комбинация. В другом варианте соединением является соединение 12u, перечисленное в Таблице 1. В другом варианте соединением является соединение 12y, перечисленное в Таблице 1. В другом варианте соединением является соединение 12z, перечисленное в Таблице 1. В другом варианте соединением является соединение 14m, перечисленное в Таблице 1.

[00271] В одном из вариантов состояние, связанное с употреблением пищи с высоким содержанием жира, является приростом веса. В другом варианте состояние, связанное с употреблением пищи с высоким содержанием жира, является ожирением. В другом варианте состояние, связанное с употреблением пищи с высоким содержанием жира, является образованием жировой массы. В другом варианте состояние, связанное с употреблением пищи с высоким содержанием жира, является снижением содержания минеральных веществ в костях. В другом варианте состояние, связанное с употреблением пищи с высоким содержанием жира, является приростом веса жировой ткани. В другом варианте состояние, связанное с употреблением пищи с высоким содержанием жира, является повышением содержания холестерина. В другом варианте состояние, связанное с употреблением пищи с высоким содержанием жира, является повышением содержания лептина. В другом варианте состояние, связанное с употреблением пищи с высоким

содержанием жира, является инсулинорезистентностью. В другом варианте состояние, связанное с употреблением пищи с высоким содержанием жира, является диабетом II типа. В другом варианте состояние, связанное с употреблением пищи с высоким содержанием жира, является повышением содержания глюкозы в крови. В другом варианте состояние, связанное с употреблением пищи с высоким содержанием жира, является воспалительным заболеванием. В другом варианте состояние, связанное с употреблением пищи с высоким содержанием жира, является сердечно-сосудистым заболеванием. В другом варианте состояние, связанное с употреблением пищи с высоким содержанием жира, является состоянием жировой инфильтрации печени (накоплением жира в печени). В другом варианте состояние, связанное с употреблением пищи с высоким содержанием жира, является снижением содержания разобщающего белка-1 (UCP-1). В другом варианте состояние, связанное с употреблением пищи с высоким содержанием жира, является повышенным липогенезом.

[00272] В одном из вариантов настоящего изобретения представлены способы лечения, отсрочки возникновения, снижения заболеваемости или снижения степени состояния, связанного с постклимактерическим ожирением. В другом варианте настоящего изобретения представлены способы предупреждения состояния, связанного с постклимактерическим ожирением. В другом варианте способы включают введение соединения настоящего изобретения. В другом варианте соединением является соединение формулы I-XII или его аналог, производное, изомер, метаболит, фармацевтически приемлемая соль, фармацевтический продукт, гидрат, N-оксид, пролекарство, полиморф, примесь или кристалл указанного соединения или любая их комбинация. В другом варианте соединением является соединение формулы XI или его аналог, производное, изомер, метаболит, фармацевтически приемлемая соль, фармацевтический продукт, гидрат, N-оксид, пролекарство, полиморф, примесь или кристалл указанного соединения или любая их комбинация. В другом варианте соединением является соединение 12u, перечисленное в Таблице 1. В другом варианте соединением является соединение 12y, перечисленное в Таблице 1. В другом варианте соединением является соединение 12z, перечисленное в Таблице 1. В другом варианте соединением является соединение 14m, перечисленное в Таблице 1.

[00273] В одном из вариантов состояние, связанное с постклимактерическим ожирением, является приростом веса. В другом варианте состояние, связанное с постклимактерическим ожирением, является образованием жировой ткани. В другом варианте состояние, связанное с постклимактерическим ожирением, является снижением содержания минеральных веществ в костях. В другом варианте состояние, связанное с постклимактерическим ожирением, является приростом веса жировой ткани. В другом варианте состояние, связанное с постклимактерическим ожирением, является повышенным содержанием холестерина. В другом варианте состояние, связанное с постклимактерическим ожирением, является повышенным содержанием лептина. В другом варианте состояние, связанное с постклимактерическим ожирением, является инсулинорезистентностью. В другом варианте состояние, связанное с постклимактерическим ожирением, является диабетом II типа. В другом варианте состояние, связанное с постклимактерическим ожирением, является повышенным содержанием глюкозы в крови. В другом варианте состояние, связанное с постклимактерическим ожирением, является воспалительным заболеванием. В другом варианте состояние, связанное с постклимактерическим ожирением, является сердечно-сосудистым заболеванием. В другом варианте состояние, связанное с постклимактерическим ожирением, является состоянием жировой инфильтрации печени

(накоплением жира в печени). В другом варианте состояние, связанное с постклимактерическим ожирением, является снижением содержания разобщающего белка-1 (UCP-1). В другом варианте состояние, связанное с постклимактерическим ожирением, является повышенным липогенезом.

5 [00274] В одном из вариантов настоящего изобретения представлены способы лечения, отсрочки возникновения, снижения заболеваемости или снижения степени ожирения. В другом варианте настоящего изобретения представлены способы предупреждения ожирения. В одном из вариантов ожирением является постклимактерическое ожирение. В другом варианте ожирением является висцеральное
10 ожирение. В другом варианте ожирением является висцеральное ожирение в андропаузе. В другом варианте ожирением является ожирение, вызванное питанием. В другом варианте ожирение обусловлено продолжительным отдыхом. В другом варианте способы включают введение соединения настоящего изобретения. В другом варианте соединением является соединение 12u, перечисленное в Таблице 1. В другом варианте
15 соединением является соединение 12y, перечисленное в Таблице 1. В другом варианте соединением является соединение формулы I-XII или его аналог, производное, изомер, метаболит, фармацевтически приемлемая соль, фармацевтический продукт, гидрат, N-оксид, пролекарство, полиморф, примесь или кристалл указанного соединения, или любая их комбинация. В другом варианте соединением является соединение формулы
20 XI или его аналог, производное, изомер, метаболит, фармацевтически приемлемая соль, фармацевтический продукт, гидрат, N-оксид, пролекарство, полиморф, примесь или кристалл указанного соединения или любая их комбинация. В другом варианте соединением является соединение 12z, перечисленное в Таблице 1. В другом варианте соединением является соединение 14m, перечисленное в Таблице 1.

25 [00275] В другом варианте настоящее изобретение относится к способу ускорения, увеличения или облегчения потери веса у пациента, включающему этап введения этому пациенту соединения, описанного в настоящем документе, и/или его аналога, производного, изомера, метаболита, фармацевтически приемлемой соли, фармацевтического продукта, гидрата, N-оксида, пролекарства, полиморфа, кристалла
30 или любой их комбинации, в количестве, эффективном для ускорения, увеличения или облегчения потери веса у пациента. В другом варианте соединением является соединение формулы I-XII или его аналог, производное, изомер, метаболит, фармацевтически приемлемая соль, фармацевтический продукт, гидрат, N-оксид, пролекарство, полиморф, примесь или кристалл указанного соединения или любая их комбинация. В другом
35 варианте соединением является соединение формулы XI или его аналог, производное, изомер, метаболит, фармацевтически приемлемая соль, фармацевтический продукт, гидрат, N-оксид, пролекарство, полиморф, примесь или кристалл указанного соединения или любая их комбинация. В другом варианте соединением является соединение 12u, перечисленное в Таблице 1. В другом варианте соединением является соединение 12y,
40 перечисленное в Таблице 1. В другом варианте соединением является соединение 12z, перечисленное в Таблице 1. В другом варианте соединением является соединение 14m, перечисленное в Таблице 1.

[00276] В другом варианте настоящее изобретение относится к способу снижения, подавления или ингибирования аппетита у пациента, включающему этап введения
45 этому пациенту соединения, описанного в настоящем документе, и/или его аналога, производного, изомера, метаболита, фармацевтически приемлемой соли, фармацевтического продукта, гидрата, N-оксида, пролекарства, полиморфа, кристалла или любой их комбинации, в количестве, эффективном для снижения, подавления или

ингибирования аппетита у пациента. В другом варианте соединением является соединение формулы I-XII или его аналог, производное, изомер, метаболит, фармацевтически приемлемая соль, фармацевтический продукт, гидрат, N-оксид, пролекарство, полиморф, примесь или кристалл указанного соединения или любая их комбинация. В другом варианте соединением является соединение формулы XI или его аналог, производное, изомер, метаболит, фармацевтически приемлемая соль, фармацевтический продукт, гидрат, N-оксид, пролекарство, полиморф, примесь или кристалл указанного соединения или любая их комбинация. В другом варианте соединением является соединение 12u, перечисленное в Таблице 1. В другом варианте соединением является соединение 12y, перечисленное в Таблице 1. В другом варианте соединением является соединение 12z, перечисленное в Таблице 1. В другом варианте соединением является соединение 14m, перечисленное в Таблице 1.

[00277] В другом варианте настоящее изобретение относится к способам снижения прироста веса тела у пациента. В другом варианте настоящее изобретение относится к способам снижения прироста веса тела у пациента, без ограничения потребления калорий. В другом варианте настоящее изобретение относится к способам снижения прироста веса тела у пациента, без снижения тощей массы или содержания воды в организме. В другом варианте настоящее изобретение относится к способам предупреждения прироста веса тела у пациента. В другом варианте настоящее изобретение относится к способам предупреждения прироста веса тела у пациента, без ограничения потребления калорий. В другом варианте настоящее изобретение относится к способам предупреждения прироста веса тела у пациента, без снижения тощей массы или содержания воды в организме. В одном из вариантов прирост веса тела является результатом употребления пищи с высоким содержанием жира. В другом варианте прирост веса тела связан с постклимактерическим ожирением. В другом варианте прирост веса тела связан с висцеральным ожирением в андропauзе. В другом варианте прирост веса тела связан с висцеральным ожирением. В другом варианте способы включают введение соединения настоящего изобретения. В другом варианте соединением является соединение формулы I-XII или его аналог, производное, изомер, метаболит, фармацевтически приемлемая соль, фармацевтический продукт, гидрат, N-оксид, пролекарство, полиморф, примесь или кристалл указанного соединения или любая их комбинация. В другом варианте соединением является соединение формулы XI или его аналог, производное, изомер, метаболит, фармацевтически приемлемая соль, фармацевтический продукт, гидрат, N-оксид, пролекарство, полиморф, примесь или кристалл указанного соединения или любая их комбинация. В другом варианте соединением является соединение 12u, перечисленное в Таблице 1. В другом варианте соединением является соединение 12y, перечисленное в Таблице 1. В другом варианте соединением является соединение 12z, перечисленное в Таблице 1. В другом варианте соединением является соединение 14m, перечисленное в Таблице 1.

[00278] В одном из вариантов настоящее изобретение относится к способам предупреждения увеличения веса тела между 10%-100% от веса тела. В другом варианте способы настоящего изобретения предупреждают увеличение веса тела между 10-25% от веса тела. В другом варианте способы настоящего изобретения предупреждают увеличение веса тела между 25-50% от веса тела. В другом варианте способы настоящего изобретения предупреждают увеличение веса тела между 30-70% от веса тела. В другом варианте способы настоящего изобретения предупреждают увеличение веса тела между 50-100% от веса тела. В другом варианте способы включают введение соединения настоящего изобретения. В другом варианте соединением является соединение формулы

I-XII или его аналог, производное, изомер, метаболит, фармацевтически приемлемая соль, фармацевтический продукт, гидрат, N-оксид, пролекарство, полиморф, примесь или кристалл указанного соединения или любая их комбинация. В другом варианте соединением является соединение формулы XI или его аналог, производное, изомер, метаболит, фармацевтически приемлемая соль, фармацевтический продукт, гидрат, N-оксид, пролекарство, полиморф, примесь или кристалл указанного соединения или любая их комбинация. В другом варианте соединением является соединение 12u, перечисленное в Таблице 1. В другом варианте соединением является соединение 12y, перечисленное в Таблице 1. В другом варианте соединением является соединение 12z, перечисленное в Таблице 1. В другом варианте соединением является соединение 14m, перечисленное в Таблице 1.

[00279] В другом варианте настоящее изобретение относится к способу изменения состава организма пациента, включающему этап введения этому пациенту соединения, описанного в настоящем документе, и/или его аналога, производного, изомера, метаболита, фармацевтически приемлемой соли, фармацевтического продукта, гидрата, N-оксида, пролекарства, полиморфа, кристалла или любой их комбинации, в количестве, эффективном для изменения состава организма пациента. В одном из вариантов изменение состава организма включает изменение тощей массы тела, тощей массы тела пациента, или их комбинации. В другом варианте соединением является соединение формулы I-XII или его аналог, производное, изомер, метаболит, фармацевтически приемлемая соль, фармацевтический продукт, гидрат, N-оксид, пролекарство, полиморф, примесь или кристалл указанного соединения или любая их комбинация. В другом варианте соединением является соединение формулы XI или его аналог, производное, изомер, метаболит, фармацевтически приемлемая соль, фармацевтический продукт, гидрат, N-оксид, пролекарство, полиморф, примесь или кристалл указанного соединения или любая их комбинация. В другом варианте соединением является соединение 12u, перечисленное в Таблице 1. В другом варианте соединением является соединение 12y, перечисленное в Таблице 1. В другом варианте соединением является соединение 12z, перечисленное в Таблице 1. В другом варианте соединением является соединение 14m, перечисленное в Таблице 1.

[00280] В другом варианте настоящего изобретения представлены способы снижения массы жира у пациента. В другом варианте настоящего изобретения представлены способы предупреждения образования жировой массы у пациента. В одном из вариантов образование жировой массы связано с употреблением пищи с высоким содержанием жира. В другом варианте образование жировой массы связано с постклимактерическим ожирением. В одном из вариантов образование жировой массы связано с висцеральным ожирением. В одном из вариантов образование жировой массы связано с висцеральным ожирением в андропauзе. В другом варианте способы включают введение соединения настоящего изобретения. В другом варианте соединением является соединение формулы I-XII или его аналог, производное, изомер, метаболит, фармацевтически приемлемая соль, фармацевтический продукт, гидрат, N-оксид, пролекарство, полиморф, примесь или кристалл указанного соединения или любая их комбинация. В другом варианте соединением является соединение формулы XI или его аналог, производное, изомер, метаболит, фармацевтически приемлемая соль, фармацевтический продукт, гидрат, N-оксид, пролекарство, полиморф, примесь или кристалл указанного соединения или любая их комбинация. В другом варианте соединением является соединение 12u, перечисленное в Таблице 1. В другом варианте соединением является соединение 12y, перечисленное в Таблице 1. В другом варианте соединением является соединение 12z,

перечисленное в Таблице 1. В другом варианте соединением является соединение 14m, перечисленное в Таблице 1.

[00281] В одном из вариантов настоящее изобретение относится к способам предупреждения увеличения жировой массы тела между 10%-100% от жировой массы тела. В одном из вариантов настоящее изобретение относится к способам предупреждения увеличения жировой массы тела между 25%-35% от жировой массы тела. В одном из вариантов настоящее изобретение относится к способам предупреждения увеличения жировой массы тела между 35%-45% от жировой массы тела. В одном из вариантов настоящее изобретение относится к способам предупреждения увеличения жировой массы тела между 45%-55% от жировой массы тела. В одном из вариантов настоящее изобретение относится к способам предупреждения увеличения жировой массы тела между 55%-65% от жировой массы тела. В одном из вариантов настоящее изобретение относится к способам предупреждения увеличения жировой массы тела между 65%-75% от жировой массы тела. В одном из вариантов настоящее изобретение относится к способам предупреждения увеличения жировой массы тела между 75%-100% от жировой массы тела. В другом варианте способы включают введение соединения настоящего изобретения. В другом варианте соединением является соединение формулы I-XII или его аналог, производное, изомер, метаболит, фармацевтически приемлемая соль, фармацевтический продукт, гидрат, N-оксид, пролекарство, полиморф, примесь или кристалл указанного соединения или любая их комбинация. В другом варианте соединением является соединение формулы XI или его аналог, производное, изомер, метаболит, фармацевтически приемлемая соль, фармацевтический продукт, гидрат, N-оксид, пролекарство, полиморф, примесь или кристалл указанного соединения или любая их комбинация. В другом варианте соединением является соединение 12u, перечисленное в Таблице 1. В другом варианте соединением является соединение 12y, перечисленное в Таблице 1. В другом варианте соединением является соединение 12z, перечисленное в Таблице 1. В другом варианте соединением является соединение 14m, перечисленное в Таблице 1.

[00282] В одном из вариантов настоящего изобретения представлены способы увеличения тощей массы у пациента. В другом варианте настоящего изобретения представлены способы предупреждения снижения тощей массы у пациента. В одном из вариантов снижение тощей массы связано с употреблением пищи с высоким содержанием жира. В другом варианте снижение тощей массы связано с постклимактерическим ожирением. В другом варианте снижение тощей массы связано с висцеральным ожирением. В другом варианте снижение тощей массы связано с висцеральным ожирением в андропauзе. В другом варианте способы включают введение соединения настоящего изобретения. В другом варианте соединением является соединение формулы I-XII или его аналог, производное, изомер, метаболит, фармацевтически приемлемая соль, фармацевтический продукт, гидрат, N-оксид, пролекарство, полиморф, примесь или кристалл указанного соединения или любая их комбинация. В другом варианте соединением является соединение формулы XI или его аналог, производное, изомер, метаболит, фармацевтически приемлемая соль, фармацевтический продукт, гидрат, N-оксид, пролекарство, полиморф, примесь или кристалл указанного соединения или любая их комбинация. В другом варианте соединением является соединение 12u, перечисленное в Таблице 1. В другом варианте соединением является соединение 12y, перечисленное в Таблице 1. В другом варианте соединением является соединение 12z, перечисленное в Таблице 1. В другом варианте

соединением является соединение 14m, перечисленное в Таблице 1.

[00283] В другом варианте настоящее изобретение относится к способам увеличения мышечной массы. В другом варианте настоящее изобретение относится к способам предупреждения снижения мышечной массы. В одном из вариантов это снижение связано с употреблением пищи с высоким содержанием жира. В другом варианте это снижение связано с постклимактерическим ожирением. В другом варианте это снижение связано с висцеральным ожирением. В другом варианте это снижение связано с висцеральным ожирением в андропauзе. В одном из вариантов мышечная масса является массой икроножных мышц. В другом варианте способы включают введение соединения настоящего изобретения. В другом варианте соединением является соединение формулы I-XII или его аналог, производное, изомер, метаболит, фармацевтически приемлемая соль, фармацевтический продукт, гидрат, N-оксид, пролекарство, полиморф, примесь или кристалл указанного соединения или любая их комбинация. В другом варианте соединением является соединение формулы XI или его аналог, производное, изомер, метаболит, фармацевтически приемлемая соль, фармацевтический продукт, гидрат, N-оксид, пролекарство, полиморф, примесь или кристалл указанного соединения или любая их комбинация. В другом варианте соединением является соединение 12u, перечисленное в Таблице 1. В другом варианте соединением является соединение 12y, перечисленное в Таблице 1. В другом варианте соединением является соединение 12z, перечисленное в Таблице 1. В другом варианте соединением является соединение 14m, перечисленное в Таблице 1.

[00284] В другом варианте настоящее изобретение относится к способу изменения тощей массы тела или массы свободного жира в организме пациента, включающему этап введения этому пациенту соединения, описанного в настоящем документе, и/или его аналога, производного, изомера, метаболита, фармацевтически приемлемой соли, фармацевтического продукта, гидрата, N-оксида, пролекарства, полиморфа, кристалла или любой их комбинации, в количестве, эффективном для изменения тощей массы тела или массы свободного жира в организме пациента. В другом варианте соединением является соединение формулы I-XII или его аналог, производное, изомер, метаболит, фармацевтически приемлемая соль, фармацевтический продукт, гидрат, N-оксид, пролекарство, полиморф, примесь или кристалл указанного соединения или любая их комбинация. В другом варианте соединением является соединение формулы XI или его аналог, производное, изомер, метаболит, фармацевтически приемлемая соль, фармацевтический продукт, гидрат, N-оксид, пролекарство, полиморф, примесь или кристалл указанного соединения или любая их комбинация. В другом варианте соединением является соединение 12u, перечисленное в Таблице 1. В другом варианте соединением является соединение 12y, перечисленное в Таблице 1. В другом варианте соединением является соединение 12z, перечисленное в Таблице 1. В другом варианте соединением является соединение 14m, перечисленное в Таблице 1.

[00285] В другом варианте настоящее изобретение относится к способу превращения жира в безжировые мышцы пациента, включающему этап введения этому пациенту соединения, описанного в настоящем документе, и/или его аналога, производного, изомера, метаболита, фармацевтически приемлемой соли, фармацевтического продукта, гидрата, N-оксида, пролекарства, полиморфа, кристалла или любой их комбинации, в количестве, эффективном для превращения жира в безжировые мышцы пациента. В другом варианте соединением является соединение формулы I-XII или его аналог, производное, изомер, метаболит, фармацевтически приемлемая соль, фармацевтический продукт, гидрат, N-оксид, пролекарство, полиморф, примесь или кристалл указанного

соединения или любая их комбинация. В другом варианте соединением является соединение формулы XI или его аналог, производное, изомер, метаболит, фармацевтически приемлемая соль, фармацевтический продукт, гидрат, N-оксид, пролекарство, полиморф, примесь или кристалл указанного соединения или любая их комбинация. В другом варианте соединением является соединение 12u, перечисленное в Таблице 1. В другом варианте соединением является соединение 12y, перечисленное в Таблице 1. В другом варианте соединением является соединение 12z, перечисленное в Таблице 1. В другом варианте соединением является соединение 14m, перечисленное в Таблице 1.

[00286] В другом варианте настоящего изобретения представлены способы увеличения содержания минеральных веществ в костях (ВМС) пациента. В другом варианте настоящего изобретения представлены способы предупреждения снижения ВМС у пациента. В одном из вариантов снижение ВМС связано с употреблением пищи с высоким содержанием жира. В другом варианте снижение ВМС связано с постклимактерическим ожирением. В другом варианте снижение ВМС связано с висцеральным ожирением. В другом варианте снижение ВМС связано с висцеральным ожирением в андропauзе. В другом варианте способы включают введение соединения настоящего изобретения. В другом варианте соединением является соединение формулы I-XII или его аналог, производное, изомер, метаболит, фармацевтически приемлемая соль, фармацевтический продукт, гидрат, N-оксид, пролекарство, полиморф, примесь или кристалл указанного соединения или любая их комбинация. В другом варианте соединением является соединение формулы XI или его аналог, производное, изомер, метаболит, фармацевтически приемлемая соль, фармацевтический продукт, гидрат, N-оксид, пролекарство, полиморф, примесь или кристалл указанного соединения или любая их комбинация. В другом варианте соединением является соединение 12u, перечисленное в Таблице 1. В другом варианте соединением является соединение 12y, перечисленное в Таблице 1. В другом варианте соединением является соединение 12z, перечисленное в Таблице 1. В другом варианте соединением является соединение 14m, перечисленное в Таблице 1.

[00287] В одном из вариантов настоящего изобретения представлены способы лечения, отсрочки возникновения, снижения заболеваемости или снижения степени остеопороза. В другом варианте настоящего изобретения представлены способы предупреждения остеопороза. В одном из вариантов остеопороз связан с постклимактерическим ожирением. В другом варианте остеопороз связан с употреблением пищи с высоким содержанием жира. В другом варианте остеопороз связан с висцеральным ожирением. В другом варианте остеопороз связан с висцеральным ожирением в андропauзе. В другом варианте способы включают введение соединения настоящего изобретения. В другом варианте соединением является соединение формулы I-XII или его аналог, производное, изомер, метаболит, фармацевтически приемлемая соль, фармацевтический продукт, гидрат, N-оксид, пролекарство, полиморф, примесь или кристалл указанного соединения или любая их комбинация. В другом варианте соединением является соединение формулы XI или его аналог, производное, изомер, метаболит, фармацевтически приемлемая соль, фармацевтический продукт, гидрат, N-оксид, пролекарство, полиморф, примесь или кристалл указанного соединения или любая их комбинация. В другом варианте соединением является соединение 12u, перечисленное в Таблице 1. В другом варианте соединением является соединение 12y, перечисленное в Таблице 1. В другом варианте соединением является соединение 12z, перечисленное в Таблице 1. В другом варианте соединением является соединение 14m,

перечисленное в Таблице 1.

[00288] В другом варианте настоящее изобретение относится к способам снижения веса белой жировой ткани (WAT) у пациента. В другом варианте настоящее изобретение относится к способам предупреждения увеличения веса белой жировой ткани у пациента.

5 В одном из вариантов увеличение веса белой жировой ткани связано с употреблением пищи с высоким содержанием жира. В другом варианте увеличение веса белой жировой ткани связано с употреблением пищи с постклимактерическим ожирением. В другом варианте увеличение веса белой жировой ткани связано с употреблением пищи с висцеральным ожирением. В другом варианте увеличение веса белой жировой ткани связано с употреблением пищи с висцеральным ожирением в андропаузе. В другом варианте способы включают введение соединения настоящего изобретения. В другом варианте соединением является соединение формулы I-XII или его аналог, производное, изомер, метаболит, фармацевтически приемлемая соль, фармацевтический продукт, гидрат, N-оксид, пролекарство, полиморф, примесь или кристалл указанного соединения

10 или любая их комбинация. В другом варианте соединением является соединение формулы XI или его аналог, производное, изомер, метаболит, фармацевтически приемлемая соль, фармацевтический продукт, гидрат, N-оксид, пролекарство, полиморф, примесь или кристалл указанного соединения или любая их комбинация. В другом варианте соединением является соединение 12u, перечисленное в Таблице 1. В другом варианте соединением является соединение 12y, перечисленное в Таблице 1. В другом варианте соединением является соединение 12z, перечисленное в Таблице 1. В другом варианте соединением является соединение 14m, перечисленное в Таблице 1.

20

[00289] Холестерин, триацилглицерин и другие липиды переносятся в жидкостях организма липопротеинами, которые могут быть классифицированы по их плотности, например, липопротеины очень низкой плотности (VLDL), липопротеины средней

25 плотности (IDL), липопротеины низкой плотности (LDL) и липопротеины высокой плотности (HDL).

[00290] Было показано, что высокие уровни LDL-холестерина в крови коррелируют с атеросклерозом, который является прогрессирующим заболеванием, частично

30 характеризующимся осаждением липидов на внутренних стенках артерий, в частности, коронарных артерий. Также было показано, что высокие уровни LDL-холестерина коррелируют с коронарной болезнью сердца. Также существует отрицательная корреляция между уровнями HDL холестерина в крови и коронарной болезнью сердца.

[00291] Уровень общего холестерина в крови, который является суммой HDL-холестерина, LDL-холестерина, VLDL-холестерина и хиломикрон-холестерина, не обязательно является прогнозирующим риск коронарной болезни сердца и атеросклероза.

35

[00292] Корреляция между атеросклерозом и содержанием LDL-холестерина, однако, является гораздо выше, чем аналогичная корреляция между атеросклерозом и общим

40 содержанием холестерина в сыворотке.

[00293] В другом варианте настоящее изобретение относится к способам снижения уровня холестерина в организме пациента. В другом варианте настоящее изобретение относится к способам понижения уровня LDL-холестерина в организме пациента. В другом варианте настоящее изобретение относится к способам понижения уровня

45 общего холестерина в организме пациента. В другом варианте настоящее изобретение относится к способам предупреждения увеличения уровня холестерина в организме пациента. В одном из вариантов повышение уровня холестерина связано с употреблением пищи с высоким содержанием жира. В другом варианте повышение

уровня холестерина связано с постклимактерическим ожирением. В другом варианте повышение уровня холестерина связано с висцеральным ожирением. В другом варианте повышение уровня холестерина связано с висцеральным ожирением в андропаузе. В другом варианте способы включают введение соединения настоящего изобретения. В другом варианте соединением является соединение формулы I-XII или его аналог, производное, изомер, метаболит, фармацевтически приемлемая соль, фармацевтический продукт, гидрат, N-оксид, пролекарство, полиморф, примесь или кристалл указанного соединения или любая их комбинация. В другом варианте соединением является соединение формулы XI или его аналог, производное, изомер, метаболит, фармацевтически приемлемая соль, фармацевтический продукт, гидрат, N-оксид, пролекарство, полиморф, примесь или кристалл указанного соединения или любая их комбинация. В другом варианте соединением является соединение 12u, перечисленное в Таблице 1. В другом варианте соединением является соединение 12y, перечисленное в Таблице 1. В другом варианте соединением является соединение 12z, перечисленное в Таблице 1. В другом варианте соединением является соединение 14m, перечисленное в Таблице 1.

[00294] В другом варианте соединения настоящего изобретения вводятся совместно со средствами повышения HDL. В другом варианте соединении настоящего изобретения вводится совместно со средством повышения HDL. В другом варианте средства повышения HDL включают ниацин. В другом варианте средства повышения HDL включают фибраты, включая гемфиброзил (Lopid), аналоги гемфиброзила на основе тиомочевины и фенофибрат (TriCor). В другом варианте средства повышения HDL включают статины. В другом варианте средства повышения HDL включают 1-гидроксиалкил-3-фенилтиомочевину и ее аналоги.

[00295] В одном из вариантов атеросклероз относится к медленному комплексному заболеванию, которое может начинаться с повреждения самого внутреннего слоя артерии. В другом варианте причины повреждения артериальной стенки могут включать а) повышенное содержание холестерина и в крови; b) высокое кровяное давление; c) табакокурение; d) диабет. В другом варианте это состояние может лечиться у курильщика, несмотря на тот факт, что курение табака может существенно усугубить атеросклероз и ускорить его рост в коронарных артериях, аорте и артериях ног. Точно так же, в другом варианте, способы настоящего изобретения могут быть полезными при лечении пациентов с семейным анамнезом ранних сердечно-сосудистых заболеваний, имеющих повышенный риск атеросклероза.

[00296] В одном из вариантов настоящего изобретения представлены способы лечения, отсрочки возникновения, снижения заболеваемости или снижения степени атеросклероза. В другом варианте настоящего изобретения представлены способы предупреждения атеросклероза. В одном из вариантов атеросклероз связан с постклимактерическим ожирением. В другом варианте атеросклероз связан с употреблением пищи с высоким содержанием жира. В другом варианте атеросклероз связан с висцеральным ожирением. В другом варианте атеросклероз связан с висцеральным ожирением в андропаузе. В другом варианте способы включают введение соединения настоящего изобретения. В другом варианте соединением является соединение формулы I-XII или его аналог, производное, изомер, метаболит, фармацевтически приемлемая соль, фармацевтический продукт, гидрат, N-оксид, пролекарство, полиморф, примесь или кристалл указанного соединения или любая их комбинация. В другом варианте соединением является соединение формулы XI или его аналог, производное, изомер, метаболит, фармацевтически приемлемая соль,

фармацевтический продукт, гидрат, N-оксид, пролекарство, полиморф, примесь или кристалл указанного соединения или любая их комбинация. В другом варианте соединением является соединение 12u, перечисленное в Таблице 1. В другом варианте соединением является соединение 12y, перечисленное в Таблице 1. В другом варианте соединением является соединение 12z, перечисленное в Таблице 1. В другом варианте соединением является соединение 14m, перечисленное в Таблице 1.

[00297] В одном из вариантов настоящего изобретения представлен способ лечения атеросклероза и связанных с ним заболеваний, таких как, например, сердечно-сосудистые расстройства, церебрососудистые расстройства, периферийные сосудистые нарушения или кишечные сосудистые нарушения у пациента, способ, включающий этап введения этому пациенту соединения настоящего изобретения или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, N-оксида или любой их комбинации, или композиции, включающей их. В другом варианте соединением является соединение формулы I-XII или его аналог, производное, изомер, метаболит, фармацевтически приемлемая соль, фармацевтический продукт, гидрат, N-оксид, пролекарство, полиморф, примесь или кристалл указанного соединения или любая их комбинация. В другом варианте соединением является соединение формулы XI или его аналог, производное, изомер, метаболит, фармацевтически приемлемая соль, фармацевтический продукт, гидрат, N-оксид, пролекарство, полиморф, примесь или кристалл указанного соединения или любая их комбинация. В другом варианте соединением является соединение 12u, перечисленное в Таблице 1. В другом варианте соединением является соединение 12y, перечисленное в Таблице 1. В другом варианте соединением является соединение 12z, перечисленное в Таблице 1. В другом варианте соединением является соединение 14m, перечисленное в Таблице 1. Способ может дополнительно включать совместное введение, после или до введения средства или средств, которые известны как полезные при лечении сердечно-сосудистых расстройств, церебрососудистых расстройств, периферических сосудистых нарушений, кишечных сосудистых нарушений или их комбинаций.

[00298] Гиперхолестеролемиа является состоянием, при котором высокие уровни холестерина содержатся в крови пациента. Она является не заболеванием, а метаболическим нарушением, которое может быть вторичным для многих заболеваний, и может способствовать многим формам заболеваний, наиболее заметно сердечно-сосудистым заболеваниям. Повышенное содержание холестерина в крови вызвано нарушением содержания липопротеинов, частиц, которые переносят холестерин в кровотоке. Это может быть связано с питанием, генетическими факторами (такими как мутации рецептора LDL при семейной гиперлипидемии) и наличием других заболеваний, таких как диабет и недостаточная активность щитовидной железы.

[00299] В одном из вариантов настоящее изобретение относится к способам облегчения гиперхолестеринемии. В другом варианте настоящее изобретение относится к способам предупреждения гиперхолестеринемии. В другом варианте гиперхолестеринемия связана с употреблением пищи с высоким содержанием жира. В другом варианте гиперхолестеринемия связана с постклимактерическим ожирением. В другом варианте гиперхолестеринемия связана с висцеральным ожирением. В другом варианте гиперхолестеринемия связана с висцеральным ожирением в андропauзе. В другом варианте способы включают введение соединения настоящего изобретения. В другом варианте соединением является соединение формулы I-XII или его аналог, производное, изомер, метаболит, фармацевтически приемлемая соль, фармацевтический продукт, гидрат, N-оксид, пролекарство, полиморф, примесь или кристалл указанного

соединения или любая их комбинация. В другом варианте соединением является соединение формулы XI или его аналог, производное, изомер, метаболит, фармацевтически приемлемая соль, фармацевтический продукт, гидрат, N-оксид, пролекарство, полиморф, примесь или кристалл указанного соединения или любая их комбинация. В другом варианте соединением является соединение 12u, перечисленное в Таблице 1. В другом варианте соединением является соединение 12y, перечисленное в Таблице 1. В другом варианте соединением является соединение 12z, перечисленное в Таблице 1. В другом варианте соединением является соединение 14m, перечисленное в Таблице 1.

[00300] В другом варианте настоящее изобретение относится к способам снижения уровня лептина в организме пациента. В другом варианте настоящего изобретения представлены способы предупреждения повышения уровня лептина у пациента. В одном из вариантов повышение уровня лептина связано с употреблением пищи с высоким содержанием жира. В другом варианте повышение уровня лептина связано с постклимактерическим ожирением. В другом варианте повышение уровня лептина связано с висцеральным ожирением. В другом варианте повышение уровня лептина связано с висцеральным ожирением в андропauзе. В другом варианте способы включают введение соединения настоящего изобретения. В другом варианте соединением является соединение формулы I-XII или его аналог, производное, изомер, метаболит, фармацевтически приемлемая соль, фармацевтический продукт, гидрат, N-оксид, пролекарство, полиморф, примесь или кристалл указанного соединения или любая их комбинация. В другом варианте соединением является соединение формулы XI или его аналог, производное, изомер, метаболит, фармацевтически приемлемая соль, фармацевтический продукт, гидрат, N-оксид, пролекарство, полиморф, примесь или кристалл указанного соединения или любая их комбинация. В другом варианте соединением является соединение 12u, перечисленное в Таблице 1. В другом варианте соединением является соединение 12y, перечисленное в Таблице 1. В другом варианте соединением является соединение 12z, перечисленное в Таблице 1. В другом варианте соединением является соединение 14m, перечисленное в Таблице 1.

[00301] В одном из вариантов пациентом, для которого рассматривается лечение способами настоящего изобретения, является пациент с инсулинорезистентностью. Инсулинорезистентность является состоянием, при котором нормальные количества инсулина являются недостаточными для выработки нормальной инсулиновой реакции в жировых, мышечных клетках и клетках печени. Инсулинорезистентность в жировых клетках является результатом гидролиза хранящихся триглицеридов, который повышает содержание свободных жирных кислот в плазме крови. Инсулинорезистентность в мышцах снижает поглощение глюкозы, тогда как инсулинорезистентность в печени снижает хранение глюкозы, и оба эффекта приводят к повышению глюкозы в крови. Высокие уровни инсулина и глюкозы в плазме из-за инсулинорезистентности зачастую приводят к метаболическому синдрому и диабету II типа.

[00302] В одном из вариантов настоящего изобретения представлены способы лечения, отсрочки возникновения, снижения заболеваемости или снижения степени инсулинорезистентности. В другом варианте настоящего изобретения представлены способы предупреждения инсулинорезистентности. В одном из вариантов инсулинорезистентность связана с постклимактерическим ожирением. В другом варианте инсулинорезистентность связана с висцеральным ожирением. В другом варианте инсулинорезистентность связана с висцеральным ожирением в андропauзе. В другом варианте инсулинорезистентность связана с употреблением пищи с высоким

содержанием жира. В другом варианте способы включают введение соединения настоящего изобретения. В другом варианте соединением является соединение формулы I-XII или его аналог, производное, изомер, метаболит, фармацевтически приемлемая соль, фармацевтический продукт, гидрат, N-оксид, пролекарство, полиморф, примесь или кристалл указанного соединения или любая их комбинация. В другом варианте соединением является соединение формулы XI или его аналог, производное, изомер, метаболит, фармацевтически приемлемая соль, фармацевтический продукт, гидрат, N-оксид, пролекарство, полиморф, примесь или кристалл указанного соединения или любая их комбинация. В другом варианте соединением является соединение 12u, перечисленное в Таблице 1. В другом варианте соединением является соединение 12y, перечисленное в Таблице 1. В другом варианте соединением является соединение 12z, перечисленное в Таблице 1. В другом варианте соединением является соединение 14m, перечисленное в Таблице 1.

[00303] В одном из вариантов настоящего изобретения представлены способы улучшения инсулиновой восприимчивости у пациента. В другом варианте способы включают введение соединения настоящего изобретения. В другом варианте соединением является соединение формулы I-XII или его аналог, производное, изомер, метаболит, фармацевтически приемлемая соль, фармацевтический продукт, гидрат, N-оксид, пролекарство, полиморф, примесь или кристалл указанного соединения или любая их комбинация. В другом варианте соединением является соединение формулы XI или его аналог, производное, изомер, метаболит, фармацевтически приемлемая соль, фармацевтический продукт, гидрат, N-оксид, пролекарство, полиморф, примесь или кристалл указанного соединения или любая их комбинация. В другом варианте соединением является соединение 12u, перечисленное в Таблице 1. В другом варианте соединением является соединение 12y, перечисленное в Таблице 1. В другом варианте соединением является соединение 12z, перечисленное в Таблице 1. В другом варианте соединением является соединение 14m, перечисленное в Таблице 1.

[00304] В одном из вариантов настоящего изобретения представлены способы лечения, остановки прогрессирования или лечения симптомов, отсрочки возникновения, снижения заболеваемости или снижения степени диабетов. В другом варианте настоящего изобретения представлены способы предупреждения диабета. В одном из вариантов диабетом является диабет I типа. В другом варианте диабетом является диабет II типа. В дополнительном варианте диабетом является сахарный диабет. В одном из вариантов диабет связан с постклимактерическим ожирением. В другом варианте диабет связано с висцеральным ожирением. В другом варианте диабет связан с висцеральным ожирением в андропauзе. В другом варианте диабет вызван употреблением пищи с высоким содержанием жира. В другом варианте способы включают введение соединения настоящего изобретения. В другом варианте соединением является соединение формулы I-XII или его аналог, производное, изомер, метаболит, фармацевтически приемлемая соль, фармацевтический продукт, гидрат, N-оксид, пролекарство, полиморф, примесь или кристалл указанного соединения или любая их комбинация. В другом варианте соединением является соединение формулы XI или его аналог, производное, изомер, метаболит, фармацевтически приемлемая соль, фармацевтический продукт, гидрат, N-оксид, пролекарство, полиморф, примесь или кристалл указанного соединения или любая их комбинация. В другом варианте соединением является соединение 12u, перечисленное в Таблице 1. В другом варианте соединением является соединение 12y, перечисленное в Таблице 1. В другом варианте соединением является соединение 12z, перечисленное в Таблице 1. В другом варианте

соединением является соединение 14m, перечисленное в Таблице 1.

[00305] В одном из вариантов настоящего изобретения представлен способ лечения диабетической нефропатии, включающий введение соединения настоящего изобретения. В другом варианте соединением является соединение формулы I-XII или его аналог, производное, изомер, метаболит, фармацевтически приемлемая соль, фармацевтический продукт, гидрат, N-оксид, пролекарство, полиморф, примесь или кристалл указанного соединения или любая их комбинация. В другом варианте соединением является соединение формулы XI или его аналог, производное, изомер, метаболит, фармацевтически приемлемая соль, фармацевтический продукт, гидрат, N-оксид, пролекарство, полиморф, примесь или кристалл указанного соединения или любая их комбинация. В другом варианте соединением является соединение 12u, перечисленное в Таблице 1. В другом варианте соединением является соединение 12y, перечисленное в Таблице 1. В другом варианте соединением является соединение 12z, перечисленное в Таблице 1. В другом варианте соединением является соединение 14m, перечисленное в Таблице 1.

[00306] Диабетическая нефропатия является осложнением диабета, которое выявляет ранний, обычно доклинический диагноз диабета. Ранними клиническими свидетельствами нефропатии являются возникновение низкого, но ненормального содержания (>30 мг/день или 20 мкг/мин) альбумина в моче (микроальбуминурия) с последующей альбуминурией (>300 мг/24 ч или 200 мкг/мин), развивающейся за период 10-15 лет. У пациентов с диабетом 1 типа диабетическая гипертензия обычно является ранним проявлением, во время развития у пациента микроальбуминурии. При возникновении очевидной нефропатии, скорость клубочковой фильтрации (GFR) падает с течением времени, которое может составлять несколько лет, что приводит к терминальной стадии почечной недостаточности (ESRD) у диабетиков.

[00307] В одном из вариантов настоящего изобретения представлен способ лечения диабетической нейропатии, включающий введение соединения настоящего изобретения. В другом варианте соединением является соединение формулы I-XII или его аналог, производное, изомер, метаболит, фармацевтически приемлемая соль, фармацевтический продукт, гидрат, N-оксид, пролекарство, полиморф, примесь или кристалл указанного соединения или любая их комбинация. В другом варианте соединением является соединение формулы XI или его аналог, производное, изомер, метаболит, фармацевтически приемлемая соль, фармацевтический продукт, гидрат, N-оксид, пролекарство, полиморф, примесь или кристалл указанного соединения или любая их комбинация. В другом варианте соединением является соединение 12u, перечисленное в Таблице 1. В другом варианте соединением является соединение 12y, перечисленное в Таблице 1. В другом варианте соединением является соединение 12z, перечисленное в Таблице 1. В другом варианте соединением является соединение 14m, перечисленное в Таблице 1.

[00308] Диабетическая нейропатия является семейством нервных расстройств, обусловленных диабетом. Диабетические невропатии вызывают онемение и иногда боль и слабость в руках, кистях рук, ступнях и ногах. Неврологическое заболевание при диабетах могут возникать в каждой системе органов, включая пищеварительный тракт, сердце и половые органы. Диабетические невропатии классифицируются как периферийные, автономные, проксимальные и фокальные. Периферийная невропатия обуславливает боль или снижение чувствительности пальцев ног, ступней, ног, кистей рук и рук. Автономная невропатия приводит к изменениям функции пищеварительного тракта, кишечника и мочевого пузыря, половой реакции и потоотделения, и также

может нарушать нервы, служащие для работы сердца и контролирования кровяного давления. Проксимальная невропатия обуславливает боль в голених, бедрах или ягодицах и приводит к слабости в ногах. Фокальная невропатия приводит к неожиданной слабости одного нерва или группы нервов, приводя к мышечной слабости или боли.

5 Может быть поврежден любой нерв в организме.

[00309] В другом варианте настоящее изобретение относится к лечению совместной заболеваемости, связанной с диабетом. Эти состояния включают, например, гипертонию (HTN), церебрососудистое заболевание, атеросклерозное заболевание коронарной артерии, дегенерацию желтого пятна, диабетическую ретинопатию (заболевание глаз)
10 и слепоту, катаракты - системное воспаление (характеризуется повышением воспалительных маркеров, таких как скорость оседания эритроцитов или С-реактивный белок), врожденные пороки, диабет, связанный с беременностью, преэклампсию и гипертонию при беременности, болезнь почек (почечную недостаточность, отказ почек и так далее), нервные заболевания (диабетическую невропатию), поверхностные и
15 системные грибковые инфекции, застойную сердечную недостаточность, подагру/гиперурикемию, ожирение, гипертриглицеридемию, гиперхолестеринемию, заболевание жировой инфильтрации печени (неалкогольный стеатогепатит или NASH) и связанные с диабетом заболевания кожи, такие как липоидный некробиоз (NLD), волдыри диабета (Bullosis Diabeticorum), эруптивный ксантоматоз, пальцевой склероз, рассеянная
20 анулярная гранулема и акантокератодермия.

[00310] В одном из вариантов пациентом, для которого рассматривается лечение способами настоящего изобретения, является пациент с гиперинсулинемией. Гиперинсулинемия является признаком лежащего в основе заболевания, которое является причиной секреции поджелудочной железой избыточных количеств инсулина.
25 Наиболее распространенной причиной гиперинсулинемии является инсулинорезистентность, состояние, при котором организм является устойчивым к действию инсулина, а поджелудочная железа пытается компенсировать это за счет выработки дополнительного количества инсулина. Гиперинсулинемия связана с диабетом II типа.

[00311] В другом варианте настоящее изобретение относится к способам облегчения гиперинсулинемии. В другом варианте настоящее изобретение относится к способам предупреждения гиперинсулинемии. В одном из вариантов гиперинсулинемия связана с употреблением пищи с высоким содержанием жира. В другом варианте гиперинсулинемия связана с постклимактерическим ожирением. В другом варианте
35 гиперинсулинемия связана с висцеральным ожирением. В другом варианте гиперинсулинемия связана с висцеральным ожирением в андропauзе. В другом варианте способы включают введение соединения настоящего изобретения. В другом варианте соединением является соединение формулы I-XII или его аналог, производное, изомер, метаболит, фармацевтически приемлемая соль, фармацевтический продукт, гидрат, N-
40 оксид, пролекарство, полиморф, примесь или кристалл указанного соединения или любая их комбинация. В другом варианте соединением является соединение формулы XI или его аналог, производное, изомер, метаболит, фармацевтически приемлемая соль, фармацевтический продукт, гидрат, N-оксид, пролекарство, полиморф, примесь или кристалл указанного соединения или любая их комбинация. В другом варианте
45 соединением является соединение 12u, перечисленное в Таблице 1. В другом варианте соединением является соединение 12y, перечисленное в Таблице 1. В другом варианте соединением является соединение 12z, перечисленное в Таблице 1. В другом варианте соединением является соединение 14m, перечисленное в Таблице 1.

[00312] В другом варианте настоящее изобретение относится к способам снижения уровня глюкозы в организме пациента. В другом варианте настоящее изобретение относится к способам предупреждения увеличения уровня глюкозы в организме пациента. В одном из вариантов повышение уровня глюкозы связано с употреблением
 5 пищи с высоким содержанием жира. В другом варианте повышение уровня глюкозы связано с постклимактерическим ожирением. В другом варианте повышение уровня глюкозы связано с висцеральным ожирением. В другом варианте повышение уровня глюкозы связано с висцеральным ожирением в андропаузе. В другом варианте способы включают введение соединения настоящего изобретения. В другом варианте соединением
 10 является соединение формулы I-XII или его аналог, производное, изомер, метаболит, фармацевтически приемлемая соль, фармацевтический продукт, гидрат, N-оксид, пролекарство, полиморф, примесь или кристалл указанного соединения или любая их комбинация. В другом варианте соединением является соединение формулы XI или его аналог, производное, изомер, метаболит, фармацевтически приемлемая соль,
 15 фармацевтический продукт, гидрат, N-оксид, пролекарство, полиморф, примесь или кристалл указанного соединения или любая их комбинация. В другом варианте соединением является соединение 12u, перечисленное в Таблице 1. В другом варианте соединением является соединение 12y, перечисленное в Таблице 1. В другом варианте соединением является соединение 12z, перечисленное в Таблице 1. В другом варианте
 20 соединением является соединение 14m, перечисленное в Таблице 1.

[00313] Воспаление является распространенным и потенциально ослабляющим состоянием, возникающим, когда белые кровяные тельца и эстрогенные химические вещества, защищающие организм от инфекции и инородных веществ, таких как бактерии
 25 и вирусы, действуют на ткани, окружающие рану или инфекцию. Однако в некоторых заболеваниях защитная система организма (иммунная система) запускает воспалительную реакцию при отсутствии инородных веществ, с которыми необходимо бороться. В этих заболеваниях, называемых аутоиммунными заболеваниями, нормальная защитная иммунная система вызывает повреждение собственных тканей. Организм
 30 реагирует так, как если бы нормальные ткани были инфицированы или были поврежденными. Некоторые, но не все типы артритов, являются результатом извращенного воспаления. Артрит является общим термином, который описывает воспаление суставов, и им страдают более 2-4% населения земли. Существует множество лекарственных средств, способных снизить опухоль и воспаление и, возможно, предупредить или минимизировать прогрессирование воспалительного заболевания.
 35 Эти лекарственные средства включают нестероидные противовоспалительные лекарства (NSAID - такие как аспирин, ибупрофен или напроксен), кортикостероиды (такие как преднизон), противомаларийные лекарственные средства (такие как гидроксихлорохин) и другие лекарственные средства, включая золото, метотрексат, сульфасалазин, пеницилламин, циклофосфамид и циклоспорин.

[00314] Роль эстрогенового рецептора и его лигандов как терапии для лечения воспалений в настоящее время обсуждается. Их действие рассматривается как опосредованное изоформой ER- β . Лечение крыс эстрадиолом или SERM, такими как
 40 ралоксифен и тамоксифен, показало снижение заболеваемости липополисахарид-индуцированными воспалительными реакциями. Одним из путей, по которым опосредуются воспалительные реакции, является активация пути NF κ B. Лиганды ядерных рецепторов ингибируют активность NF κ B за счет белок-белкового взаимодействия. Недавно было показано, что SERM ингибируют воспалительные реакции за счет
 45 ингибирования функции NF κ B, не обладая эстрогенным действием на другие

репродуктивные ткани.

[00315] В другом варианте настоящее изобретение относится к способам лечения, предупреждения, ингибирования снижения заболеваемости воспалением пациента. В одном из вариантов воспаление связано с повышенным уровнем макрофагального воспалительного белка-1 β (MIP-1 β). В одном из вариантов воспаление связано с употреблением пищи с высоким содержанием жира. В другом варианте воспаление связано с постклимактерическим ожирением. В другом варианте воспаление связано с висцеральным ожирением. В другом варианте воспаление связано с висцеральным ожирением в андропauзе. В другом варианте способы включают введение соединения настоящего изобретения. В другом варианте соединением является соединение формулы I-XII или его аналог, производное, изомер, метаболит, фармацевтически приемлемая соль, фармацевтический продукт, гидрат, N-оксид, пролекарство, полиморф, примесь или кристалл указанного соединения или любая их комбинация. В другом варианте соединением является соединение формулы XI или его аналог, производное, изомер, метаболит, фармацевтически приемлемая соль, фармацевтический продукт, гидрат, N-оксид, пролекарство, полиморф, примесь или кристалл указанного соединения или любая их комбинация. В другом варианте соединением является соединение 12u, перечисленное в Таблице 1. В другом варианте соединением является соединение 12y, перечисленное в Таблице 1. В другом варианте соединением является соединение 12z, перечисленное в Таблице 1. В другом варианте соединением является соединение 14m, перечисленное в Таблице 1.

[00316] В другом варианте настоящее изобретение относится к способам лечения, предупреждения, ингибирования снижения заболеваемости повышенного содержания макрофагального воспалительного белка-1 β (MIP-1 β) у пациента. В другом варианте настоящее изобретение относится к способам предупреждения повышенного содержания макрофагального воспалительного белка-1 β (MIP-1 β) у пациента. В одном из вариантов это повышение связано с употреблением пищи с высоким содержанием жира. В другом варианте это повышение связано с постклимактерическим ожирением. В другом варианте это повышение связано с висцеральным ожирением. В другом варианте это повышение связано с висцеральным ожирением в андропauзе. В другом варианте способы включают введение соединения настоящего изобретения. В другом варианте соединением является соединение формулы I-XII или его аналог, производное, изомер, метаболит, фармацевтически приемлемая соль, фармацевтический продукт, гидрат, N-оксид, пролекарство, полиморф, примесь или кристалл указанного соединения или любая их комбинация. В другом варианте соединением является соединение формулы XI или его аналог, производное, изомер, метаболит, фармацевтически приемлемая соль, фармацевтический продукт, гидрат, N-оксид, пролекарство, полиморф, примесь или кристалл указанного соединения или любая их комбинация. В другом варианте соединением является соединение 12u, перечисленное в Таблице 1. В другом варианте соединением является соединение 12y, перечисленное в Таблице 1. В другом варианте соединением является соединение 12z, перечисленное в Таблице 1. В другом варианте соединением является соединение 14m, перечисленное в Таблице 1.

[00317] В одном из вариантов соединение, описанное в настоящем документе, полезно при лечении воспаления и связанных расстройств, таких как: а) предупреждение, лечение или реверсирование артрита; б) предупреждение, лечение или реверсирование артритного состояния, такого как болезнь Бехчета (аутоиммунный васкулит), бурсита, болезни отложения пирофосфата кальция (CPPD), отложения солей (или псевдоподагры), карпального туннельного синдрома, нарушений соединительных тканей, болезни

Крона, синдрома Элерса-Данлоса (EDS), фибромиалгии, подагры, инфекционного артрита, воспалительного заболевания желудка (IBD), ювенильного артрита, системной красной волчанки (SLE), болезни Лайма, синдрома Марфана, миозита, остеоартрита, нодозного полиартериита, ревматической полимиалгии, псориаза, псориазического артрита, феномена Рейно, синдрома симпатической рефлексной дистрофии, синдрома рейтера, ревматоидного артрита, склеродермии, синдрома Сьогрена, тендинита или неспецифического язвенного колита; с) предупреждение, лечение или реверсирование аутоиммунного заболевания; d) хронической болезни почек (CKD).

[00318] В другом варианте настоящего изобретения представлен способ лечения, предупреждения, ингибирования, снижения заболеваемости воспалительными заболеваниями, расстройствами или состояниями у пациента, включающий введение фармацевтической композиции, включающей введение соединения формулы (I)-(XII) или его пролекарства, аналога, изомера, метаболита, производного, фармацевтически приемлемой соли, фармацевтического продукта, полиморфа, кристалла, примеси, N-оксида, сложного эфира, гидрата или любой их комбинации, и, за счет этого, лечения, предупреждения, ингибирования, снижения заболеваемости воспалительными состояниями у пациента. В некоторых вариантах агонисты ER- β являются полезными при лечении, предупреждении, ингибировании, снижении заболеваемости воспалительными заболеваниями, расстройствами или состояниями у пациента. В другом варианте агонистом ER- β настоящего изобретения является соединение 12b, перечисленное в Таблице 1. В другом варианте агонистом ER- β настоящего изобретения является соединение 12f, перечисленное в Таблице 1. В другом варианте агонистом ER- β настоящего изобретения является соединение 12h, перечисленное в Таблице 1. В другом варианте агонистом ER- β настоящего изобретения является соединение 12p, перечисленное в Таблице 1. В другом варианте агонистом ER- β настоящего изобретения является соединение 12s, перечисленное в Таблице 1. В другом варианте агонистом ER- β настоящего изобретения является соединение 12u, перечисленное в Таблице 1. В другом варианте агонистом ER- β настоящего изобретения является соединение 12z, перечисленное в Таблице 1. В другом варианте агонистом ER- β настоящего изобретения является соединение 12y, перечисленное в Таблице 1. В другом варианте агонистом ER- β настоящего изобретения является соединение 14m, перечисленное в Таблице 1, или любая их комбинация.

[00319] В некоторых вариантах агонисты ER- β настоящего изобретения ингибируют строма-эпителиальную пролиферацию (Фигура 23, Пример 34), которые могут влиять на развитие анатомической обструкции, которые могут снижать воспаление и, за счет этого, лечить воспаление. В одном из вариантов агонисты ER- β настоящего изобретения расслабляют гладкие мышцы, которые могут уменьшить симптомы мочевого тракта, влиять на развитие доброкачественной гипертрофии предстательной железы (ВРН), которые могут снижать воспаление и, за счет этого, лечить воспаление.

[00320] В некоторых вариантах воспалительные заболевания, расстройства или состояния могут включать острое воспаление, артропатию (в общем), ревматоидный артрит, системную красную волчанку, астму, острое воспаление, хроническое воспаление, поражение суставов, опухание суставов, эрозию суставов, сепсис или любую их комбинацию.

[00321] Воспаление суставов является одной из наиболее распространенных причин боли, хромоты и снижения физической активности, не только у людей, но и у животных, в частности, у лошадей. Это ослабляющее состояние отмечается отеком, покраснением, повышенной температурой и болью. Если воспаление сустава не лечить, оно может

привести также к разрушению синовиального слоя сустава и суставного хряща, приводя к постоянному ослабленному состоянию. Отек, покраснение и боль, которые возникают при воспалении, являются результатом физиологических изменений в суставе. Например, проницаемость синовиальной мембраны при воспалении увеличивается, позволяя синовиальной жидкости просачиваться в ткани сустава. При воспалении происходят также изменения в кровотоке и давлении в сосудистой системе сустава. Кроме того, метаболическая активность клеток сустава при воспалении увеличивается.

[00322] В другом варианте настоящего изобретения представлен способ лечения, предупреждения, ингибирования, снижения заболеваемости воспалением суставов у пациента, включающий введение фармацевтической композиции, включающей введение NRBA формулы (I)-(XII) или его пролекарства, аналога, изомера, метаболита, производного, фармацевтически приемлемой соли, фармацевтического продукта, полиморфа, кристалла, примеси, N-оксида, сложного эфира, гидрата или любой их комбинации, и, за счет этого, лечения, предупреждения, ингибирования, снижения заболеваемости воспалением суставов у пациента. В другом варианте соединением является соединение формулы XI или его аналог, производное, изомер, метаболит, фармацевтически приемлемая соль, фармацевтический продукт, гидрат, N-оксид, пролекарство, полиморф, примесь или кристалл указанного соединения или любая их комбинация. В другом варианте NRBA является соединение 12u, перечисленное в Таблице 1. В другом варианте NRBA является соединение 12y, перечисленное в Таблице 1. В другом варианте NRBA является соединение 12z, перечисленное в Таблице 1. В другом варианте NRBA является соединение 14m, перечисленное в Таблице 1.

[00323] В одном из вариантов поражение печени из-за отложения жира относится к образованию жира в клетках печени, с формированием жировой инфильтрации печени, которая может быть связана с воспалением печени или приводить к воспалению печени. Это может вызывать рубцевание и затвердевание печени. Если рубцевание становится обширным, его называют циррозом.

[00324] В другом варианте настоящее изобретение относится к способам ингибирования накопления жира в печени пациента. В другом варианте настоящее изобретение относится к способам снижения количества жира в печени пациента. В одном из вариантов настоящего изобретения представлены способы лечения, отсрочки возникновения, снижения заболеваемости или снижения степени состояния жировой инфильтрации печени. В другом варианте настоящего изобретения представлены способы предупреждения состояния жировой инфильтрации печени. В одном из вариантов состояние жировой инфильтрации печени связано с постклимактерическим ожирением. В другом варианте состояние жировой инфильтрации печени связано с висцеральным ожирением. В другом варианте состояние жировой инфильтрации печени связано с висцеральным ожирением в андропauзе. В другом варианте состояние жировой инфильтрации печени связано с употреблением пищи с высоким содержанием жира. В другом варианте способы включают введение соединения настоящего изобретения. В другом варианте соединением является соединение формулы I-XII или его аналог, производное, изомер, метаболит, фармацевтически приемлемая соль, фармацевтический продукт, гидрат, N-оксид, пролекарство, полиморф, примесь или кристалл указанного соединения или любая их комбинация. В другом варианте соединением является соединение формулы XI или его аналог, производное, изомер, метаболит, фармацевтически приемлемая соль, фармацевтический продукт, гидрат, N-оксид, пролекарство, полиморф, примесь или кристалл указанного соединения или любая их комбинация. В другом варианте соединением является соединение 12u, перечисленное

в Таблице 1. В другом варианте соединением является соединение 12y, перечисленное в Таблице 1. В другом варианте соединением является соединение 12z, перечисленное в Таблице 1. В другом варианте соединением является соединение 14m, перечисленное в Таблице 1.

5 [00325] В одном из вариантов «состояние жировой инфильтрации печени» относится к состоянию, в котором в печени накапливается жир. В другом варианте жир накапливается в печени в виде ожирения. В другом варианте жировая инфильтрация печени также связана с сахарным диабетом, высоким содержанием триглицеридов в крови и злоупотреблением алкоголем. В другом варианте жировая инфильтрация печени
10 может возникать при некоторых заболеваниях, таких как туберкулез и нарушение питания, шунтирование кишечника при ожирении, избыток витамина А в организме или применение некоторых лекарств, таких как вальпроевая кислота (торговые названия: депакен/депакот) и кортикостероиды (кортизон, преднизон). Иногда жировая инфильтрация возникает как осложнение беременности.

15 [00326] В одном из вариантов настоящее изобретение относится к способам изменения путей антиоксидантов в организме пациента. В другом варианте настоящее изобретение относится к способам снижения уровня глутатион-пероксидазы (GPx-3) в организме пациента. В другом варианте настоящее изобретение относится к способам
20 предупреждения увеличения уровня глутатион-пероксидазы (GPx-3) в организме пациента. В одном из вариантов это повышение связано с употреблением пищи с высоким содержанием жира. В другом варианте это повышение связано с постклимактерическим ожирением. В другом варианте это повышение связано с висцеральным ожирением. В другом варианте это повышение связано с висцеральным ожирением в андропauзе. В другом варианте настоящее изобретение относится к
25 способам повышения уровня ДНК-повреждающего индуцибельного транскрипта III (Ddit3) в организме пациента. В другом варианте настоящее изобретение относится к способам предупреждения снижения уровня ДНК-повреждающего индуцибельного транскрипта III (Ddit3) в организме пациента. В одном из вариантов это снижение связано с употреблением пищи с высоким содержанием жира. В другом варианте это
30 снижение связано с постклимактерическим ожирением. В другом варианте это снижение связано с висцеральным ожирением. В другом варианте это снижение связано с висцеральным ожирением в андропauзе. В другом варианте способы включают введение соединения настоящего изобретения. В другом варианте соединением является соединение формулы I-XII или его аналог, производное, изомер, метаболит,
35 фармацевтически приемлемая соль, фармацевтический продукт, гидрат, N-оксид, пролекарство, полиморф, примесь или кристалл указанного соединения или любая их комбинация. В другом варианте соединением является соединение формулы XI или его аналог, производное, изомер, метаболит, фармацевтически приемлемая соль, фармацевтический продукт, гидрат, N-оксид, пролекарство, полиморф, примесь или
40 кристалл указанного соединения или любая их комбинация. В другом варианте соединением является соединение 12u, перечисленное в Таблице 1. В другом варианте соединением является соединение 12y, перечисленное в Таблице 1. В другом варианте соединением является соединение 12z, перечисленное в Таблице 1. В другом варианте соединением является соединение 14m, перечисленное в Таблице 1.

45 [00327] В другом варианте настоящего изобретения представлен способ лечения, предупреждения, ингибирования, снижения заболеваемости заболеваниями, связанными с окислительным повреждением, расстройствами или состояниями у пациента, включающий введение фармацевтической композиции, включающей введение соединения

формулы (I)-(XII) или его пролекарства, аналога, изомера, метаболита, производного, фармацевтически приемлемой соли, фармацевтического продукта, полиморфа, кристалла, примеси, N-оксида, сложного эфира, гидрата или любой их комбинации, и, за счет этого, лечения, предупреждения, ингибирования, снижения заболеваемости

заболеваниями, связанными с окислительным повреждением, у пациента. В другом варианте соединением является соединение 12u, перечисленное в Таблице 1. В другом варианте соединением является соединение 12y, перечисленное в Таблице 1. В другом варианте соединением является соединение 12z, перечисленное в Таблице 1. В другом варианте соединением является соединение 14m, перечисленное в Таблице 1.

[00328] В некоторых вариантах заболевания, связанные с окислительным повреждением, расстройства или состояния могут включать рак; расстройства кожи; нейродегенеративные заболевания, такие как болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, болезнь Хантингтона, рассеянный склероз и амитрофический боковой склероз; сосудистые заболевания, такие как удар и различные возрастные деменции, и атеросклероз; или возрастную дегенерацию желтого пятна.

[00329] Окислительное повреждение может включать повреждение клеток и тканей, обусловленное окислением различных клеточных продуктов, которое за счет выработки пероксидаз и свободных радикалов повреждает компоненты клеток и тканей, например, нарушая целостность клетки, клеточных мембран, ДНК и так далее.

[00330] В одном из вариантов настоящее изобретение относится к способам увеличения уровня разобщающего белка-а (UCP-1) в организме пациента. В другом варианте настоящее изобретение относится к способам предупреждения снижения уровня разобщающего белка-1 (UCP-1) в организме пациента. В одном из вариантов это снижение связано с употреблением пищи с высоким содержанием жира. В другом варианте это снижение связано с постклимактерическим ожирением. В другом варианте это снижение связано с висцеральным ожирением. В другом варианте это снижение связано с висцеральным ожирением в андропauзе. В другом варианте способы включают введение соединения настоящего изобретения. В другом варианте соединением является соединение формулы I-XII или его аналог, производное, изомер, метаболит, фармацевтически приемлемая соль, фармацевтический продукт, гидрат, N-оксид, пролекарство, полиморф, примесь или кристалл указанного соединения или любая их комбинация. В другом варианте соединением является соединение формулы XI или его аналог, производное, изомер, метаболит, фармацевтически приемлемая соль, фармацевтический продукт, гидрат, N-оксид, пролекарство, полиморф, примесь или кристалл указанного соединения или любая их комбинация. В другом варианте соединением является соединение 12u, перечисленное в Таблице 1. В другом варианте соединением является соединение 12y, перечисленное в Таблице 1. В другом варианте соединением является соединение 12z, перечисленное в Таблице 1. В другом варианте соединением является соединение 14m, перечисленное в Таблице 1.

[00331] В другом варианте настоящее изобретение относится к способам увеличения расходования энергии у пациента. В другом варианте настоящее изобретение относится к способам предупреждения снижения расходования энергии у пациента. В одном из вариантов снижение расходования энергии связано с употреблением пищи с высоким содержанием жира. В другом варианте снижение расходования энергии связано с постклимактерическим ожирением. В другом варианте снижение расходования энергии связано с висцеральным ожирением. В другом варианте снижение расходования энергии связано с висцеральным ожирением в андропauзе. В другом варианте способы включают введение соединения настоящего изобретения. В другом варианте соединением является

соединение формулы I-XII или его аналог, производное, изомер, метаболит, фармацевтически приемлемая соль, фармацевтический продукт, гидрат, N-оксид, пролекарство, полиморф, примесь или кристалл указанного соединения или любая их комбинация. В другом варианте соединением является соединение формулы XI или его аналог, производное, изомер, метаболит, фармацевтически приемлемая соль, фармацевтический продукт, гидрат, N-оксид, пролекарство, полиморф, примесь или кристалл указанного соединения или любая их комбинация. В другом варианте соединением является соединение 12u, перечисленное в Таблице 1. В другом варианте соединением является соединение 12y, перечисленное в Таблице 1. В другом варианте соединением является соединение 12z, перечисленное в Таблице 1. В другом варианте соединением является соединение 14m, перечисленное в Таблице 1.

[00332] В другом варианте настоящее изобретение относится к способам снижения, ингибирования или предупреждения липогенеза у пациента. В одном из вариантов липогенез связан с пониженным уровнем генов, промотирующих липогенез у пациента. Эти гены включают, но не ограничиваясь этим: липопротеин-липазу (LPL), синтазу жирных кислот (FASN), белок-1, связывающий регулирующие элементы (SREBP-1), белок, переносящий фосфолипиды (PLTP) и дегидрохолестерин редуктазу (Dhcr24). В другом варианте настоящее изобретение относится к повышению уровня липопротеин-липазы (LPL) в организме пациента. В другом варианте настоящее изобретение относится к повышению уровня синтазы жирных кислот (FASN) в организме пациента. В другом варианте настоящее изобретение относится к повышению уровня белка-1, связывающего регулирующие элементы (SREBP-1) в организме пациента. В другом варианте настоящее изобретение относится к повышению уровня белка, переносящего фосфолипиды (PLTP), в организме пациента. В другом варианте настоящее изобретение относится к повышению уровня дегидрохолестерин редуктазы (Dhcr24) в организме пациента. В другом варианте настоящее изобретение относится к предупреждению снижения уровня липопротеин-липазы (LPL) в организме пациента. В другом варианте настоящее изобретение относится к предупреждению снижения уровня синтазы жирных кислот (FASN) в организме пациента. В другом варианте настоящее изобретение относится к предупреждению снижения уровня белка-1, связывающего регулирующие элементы (SREBP-1) в организме пациента. В другом варианте настоящее изобретение относится к предупреждению снижения уровня белка, переносящего фосфолипиды (PLTP), в организме пациента. В другом варианте настоящее изобретение относится к предупреждению снижения уровня дегидрохолестерин редуктазы (Dhcr24) в организме пациента. В одном из вариантов липогенез связан с употреблением пищи с высоким содержанием жира. В другом варианте липогенез связан с постклимактерическим ожирением. В другом варианте липогенез связан с висцеральным ожирением. В другом варианте липогенез связан с висцеральным ожирением в андропauзе. В другом варианте способы включают введение соединения настоящего изобретения. В другом варианте соединением является соединение формулы I-XII или его аналог, производное, изомер, метаболит, фармацевтически приемлемая соль, фармацевтический продукт, гидрат, N-оксид, пролекарство, полиморф, примесь или кристалл указанного соединения или любая их комбинация. В другом варианте соединением является соединение формулы XI или его аналог, производное, изомер, метаболит, фармацевтически приемлемая соль, фармацевтический продукт, гидрат, N-оксид, пролекарство, полиморф, примесь или кристалл указанного соединения или любая их комбинация. В другом варианте соединением является соединение 12u, перечисленное в Таблице 1. В другом варианте соединением является соединение 12y, перечисленное в Таблице 1. В другом варианте

соединением является соединение 12z, перечисленное в Таблице 1. В другом варианте соединением является соединение 14m, перечисленное в Таблице 1.

[00333] В одном из вариантов настоящего изобретения представлены способы применения соединений, описанных в настоящем документе, для улучшения липидного профиля и/или снижения уровня циркулирующих липидов в организме пациента. В некоторых вариантах, согласно этому аспекту настоящего изобретения, пациент страдает одним или несколькими состояниями, выбранными из группы, состоящей из: атеросклероза и его сопутствующих заболеваний, преждевременного старения, болезни Альцгеймера, удара, токсического гепатита, вирусного гепатита, периферийной сосудистой недостаточности, болезни кочек и гипергликемии, и в настоящем изобретении представлено введение соединения или композиции, включающей соединение, описанное в настоящем документе, которое в некоторых вариантах положительно влияет на липидный профиль в организме пациента, который является одним из средств, с помощью которых этот способ является полезным при лечении указанных заболеваний, расстройств или состояний.

[00334] В другом варианте настоящего изобретения представлен способ улучшения липидного профиля в организме пациента, включающий введение NRBA формулы (I)-(XII) или его пролекарства, сложного эфира, аналога, изомера, метаболита, производного фармацевтически приемлемой соли, фармацевтического продукта, полиморфа, кристалла, примеси, N-оксида, гидрата или любой их комбинации, или композиции, включающей их, и, за счет этого, улучшения липидного профиля у указанного пациента. В некоторых вариантах агонисты ER- β являются полезными для улучшения липидного профиля в организме пациента. В другом варианте агонистом ER- β настоящего изобретения является соединение 12b, перечисленное в Таблице 1. В другом варианте агонистом ER- β настоящего изобретения является соединение 12f, перечисленное в Таблице 1. В другом варианте агонистом ER- β настоящего изобретения является соединение 12h, перечисленное в Таблице 1. В другом варианте агонистом ER- β настоящего изобретения является соединение 12p, перечисленное в Таблице 1. В другом варианте агонистом ER- β настоящего изобретения является соединение 12s, перечисленное в Таблице 1. В другом варианте агонистом ER- β настоящего изобретения является соединение 12u, перечисленное в Таблице 1. В другом варианте агонистом ER- β настоящего изобретения является соединение 12y, перечисленное в Таблице 1. В другом варианте агонистом ER- β настоящего изобретения является соединение 12z, перечисленное в Таблице 1. В другом варианте агонистом ER- β настоящего изобретения является соединение 14m, перечисленное в Таблице 1, или любая их комбинация.

[00335] В некоторых вариантах выражение «улучшение липидного профиля» может относиться к понижению патогенного уровня циркулирующих липидов, понижению образования бляшек в сосудистой сети, изменение отношения циркулирующих HDL/LDL, снижение отношения уровня LDL к уровню HDL, снижение уровня циркулирующего холестерина, предотвращение накопления липидов в сосудистой сети, или их комбинации, или другим терапевтическим эффектам, связанным с ними, что является понятным специалисту в данной области.

[00336] В одном из вариантов настоящего изобретения представлен способ снижения уровня циркулирующих липидов в организме пациента, указанный способ включает введение соединения настоящего изобретения или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, N-оксида или любой их комбинации, или композиции, включающей их. В другом варианте соединением является соединение формулы I-XII или его аналог, производное, изомер, метаболит, фармацевтически приемлемая соль, фармацевтический

продукт, гидрат, N-оксид, пролекарство, полиморф, примесь или кристалл указанного соединения или любая их комбинация. В другом варианте соединением является соединение формулы XI или его аналог, производное, изомер, метаболит, фармацевтически приемлемая соль, фармацевтический продукт, гидрат, N-оксид, пролекарство, полиморф, примесь или кристалл указанного соединения или любая их комбинация. В другом варианте соединением является соединение 12u, перечисленное в Таблице 1. В другом варианте соединением является соединение 12y, перечисленное в Таблице 1. В другом варианте соединением является соединение 12z, перечисленное в Таблице 1. В другом варианте соединением является соединение 14m, перечисленное в Таблице 1. В одном из вариантов пациент страдает атеросклерозом и связанными с ним заболеваниями, преждевременной старости, болезни Альцгеймера, удара, токсического гепатита, вирусного гепатита, периферийной сосудистой недостаточности, болезни почек, гипергликемии или любой их комбинации.

[00337] Гиперлипидемия является наличием повышенных или аномальных уровней липидов и/или липопротеинов в крови. Липиды (молекулы жира) переносятся в белковой капсуле, и плотность липидов и тип белка определяют метаболический путь этой частицы и ее влияние на метаболизм. Липидные и липопротеиновые нарушения являются чрезвычайно распространенными среди общего населения, и рассматриваются как сильно видоизменяемый фактор риска для сердечно-сосудистых заболеваний из-за воздействия холестерина, одного из наиболее клинически значимых липидных веществ, на атеросклероз.

[00338] В одном из вариантов настоящего изобретения представлены способы лечения, отсрочки возникновения, снижения заболеваемости или снижения степени гиперлипидемии. В другом варианте настоящего изобретения представлены способы предупреждения гиперлипидемии. В одном из вариантов гиперлипидемия связана с постклимактерическим ожирением. В другом варианте гиперлипидемия связана с употреблением пищи с высоким содержанием жира. В другом варианте гиперлипидемия связана с висцеральным ожирением. В другом варианте гиперлипидемия связана с висцеральным ожирением в андропauзе. В другом варианте способы включают введение соединения настоящего изобретения. В другом варианте соединением является соединение формулы I-XII или его аналог, производное, изомер, метаболит, фармацевтически приемлемая соль, фармацевтический продукт, гидрат, N-оксид, пролекарство, полиморф, примесь или кристалл указанного соединения или любая их комбинация. В другом варианте соединением является соединение формулы XI или его аналог, производное, изомер, метаболит, фармацевтически приемлемая соль, фармацевтический продукт, гидрат, N-оксид, пролекарство, полиморф, примесь или кристалл указанного соединения или любая их комбинация. В другом варианте соединением является соединение 12u, перечисленное в Таблице 1. В другом варианте соединением является соединение 12y, перечисленное в Таблице 1. В другом варианте соединением является соединение 12z, перечисленное в Таблице 1. В другом варианте соединением является соединение 14m, перечисленное в Таблице 1.

[00339] В другом варианте настоящее изобретение относится к способу снижения, подавления или ингибирования адипогенеза у пациента, включающему этап введения этому пациенту соединения, описанного в настоящем документе, и/или его аналога, производного, изомера, метаболита, фармацевтически приемлемой соли, фармацевтического продукта, гидрата, N-оксида, пролекарства, полиморфа, кристалла или любой их комбинации. В другом варианте соединением является соединение формулы I-XII или его аналог, производное, изомер, метаболит, фармацевтически

приемлемая соль, фармацевтический продукт, гидрат, N-оксид, пролекарство, полиморф, примесь или кристалл указанного соединения или любая их комбинация. В другом варианте соединением является соединение формулы XI или его аналог, производное, изомер, метаболит, фармацевтически приемлемая соль, фармацевтический продукт, гидрат, N-оксид, пролекарство, полиморф, примесь или кристалл указанного соединения или любая их комбинация. В другом варианте соединением является соединение 12u, перечисленное в Таблице 1. В другом варианте соединением является соединение 12y, перечисленное в Таблице 1. В другом варианте соединением является соединение 12z, перечисленное в Таблице 1. В другом варианте соединением является соединение 14m, перечисленное в Таблице 1.

[00340] В другом варианте настоящее изобретение относится к повышению уровня фактора фрагментации ДНК, индуцирующего гибель клеток (CIDEA), в организме пациента. В другом варианте настоящее изобретение относится к предупреждению снижения уровня фактора фрагментации ДНК, индуцирующего гибель клеток (CIDEA), в организме пациента. В одном из вариантов это снижение связано с употреблением пищи с высоким содержанием жира. В другом варианте это снижение связано с постклимактерическим ожирением. В другом варианте это снижение связано с висцеральным ожирением. В другом варианте это снижение связано с висцеральным ожирением в андропаузе. В другом варианте способы включают введение соединения настоящего изобретения. В другом варианте соединением является соединение формулы I-XII или его аналог, производное, изомер, метаболит, фармацевтически приемлемая соль, фармацевтический продукт, гидрат, N-оксид, пролекарство, полиморф, примесь или кристалл указанного соединения или любая их комбинация. В другом варианте соединением является соединение формулы XI или его аналог, производное, изомер, метаболит, фармацевтически приемлемая соль, фармацевтический продукт, гидрат, N-оксид, пролекарство, полиморф, примесь или кристалл указанного соединения или любая их комбинация. В другом варианте соединением является соединение 12u, перечисленное в Таблице 1. В другом варианте соединением является соединение 12y, перечисленное в Таблице 1. В другом варианте соединением является соединение 12z, перечисленное в Таблице 1. В другом варианте соединением является соединение 14m, перечисленное в Таблице 1.

[00341] В одном из вариантов настоящее изобретение относится к способу ингибирования функции рецепторов- γ , активируемых пролифератором пероксисом (PPAR- γ). В другом варианте настоящее изобретение относится к способу ингибирования функции рецепторов- γ , активируемых пролифератором пероксисом (PPAR- γ) за счет непрямого действия агентов, таких как агонисты ER- β . В другом варианте настоящее изобретение относится к способу ингибирования функции рецепторов- γ , не вызывающему нежелательных побочных эффектов. В другом варианте способы включают введение соединения настоящего изобретения. В другом варианте соединением является соединение формулы I-XII или его аналог, производное, изомер, метаболит, фармацевтически приемлемая соль, фармацевтический продукт, гидрат, N-оксид, пролекарство, полиморф, примесь или кристалл указанного соединения или любая их комбинация. В другом варианте соединением является соединение формулы XI или его аналог, производное, изомер, метаболит, фармацевтически приемлемая соль, фармацевтический продукт, гидрат, N-оксид, пролекарство, полиморф, примесь или кристалл указанного соединения или любая их комбинация. В другом варианте соединением является соединение 12u, перечисленное в Таблице 1. В другом варианте соединением является соединение 12y, перечисленное в Таблице 1. В другом варианте соединением является соединение 12z, перечисленное в Таблице 1. В другом варианте соединением является соединение 14m, перечисленное в Таблице 1.

соединением является соединение 12z, перечисленное в Таблице 1. В другом варианте соединением является соединение 14m, перечисленное в Таблице 1.

[00342] В одном из вариантов настоящего изобретения представлен способ лечения пациента, страдающего постменопаузным состоянием, указанный способ включает этап введения указанному пациенту NRBA и/или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, N-оксида или любой их комбинации. В другом варианте NRBA является соединением 12u, перечисленное в Таблице 1. В другом варианте NRBA является соединением 12y, перечисленное в Таблице 1. В другом варианте NRBA является соединением 12z, перечисленное в Таблице 1. В другом варианте NRBA является соединением 14m, перечисленное в Таблице 1. В другом варианте NRBA является соединением 15a, 15b, 15c, 15g, 15h или 15i, перечисленным в Таблице 1.

[00343] В другом варианте настоящего изобретения представлен способ подавления, ингибирования или снижения риска постменопаузного состояния, указанный способ включает этап введения указанному пациенту NRBA и/или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, N-оксида или любой их комбинации. В другом варианте NRBA является соединением 12u, перечисленное в Таблице 1. В другом варианте NRBA является соединением 12y, перечисленное в Таблице 1. В другом варианте NRBA является соединением 12z, перечисленное в Таблице 1. В другом варианте NRBA является соединением 14m, перечисленное в Таблице 1. В другом варианте NRBA является соединением 15a, 15b, 15c, 15g, 15h или 15i, перечисленным в Таблице 1.

[00344] В одном из вариантов настоящего изобретения представлены способы лечения, отсрочки возникновения, снижения заболеваемости или снижения степени метаболического расстройства, такого как ожирение, метаболический синдром, инсулинорезистентность, диабет (например, диабет I типа, диабет II типа, сахарный диабет), атеросклероз, гиперлипидемия, жировая инфильтрация печени, остеопороз и/или лептин-связанные расстройства. В другом варианте способы включают введение соединения настоящего изобретения. В другом варианте соединением является соединение формулы I-XII или его аналог, производное, изомер, метаболит, фармацевтически приемлемая соль, фармацевтический продукт, гидрат, N-оксид, пролекарство, полиморф, примесь или кристалл указанного соединения или любая их комбинация. В другом варианте соединением является соединение формулы XI или его аналог, производное, изомер, метаболит, фармацевтически приемлемая соль, фармацевтический продукт, гидрат, N-оксид, пролекарство, полиморф, примесь или кристалл указанного соединения или любая их комбинация. В другом варианте соединением является соединение 12u, перечисленное в Таблице 1. В другом варианте соединением является соединение 12y, перечисленное в Таблице 1. В другом варианте соединением является соединение 12z, перечисленное в Таблице 1. В другом варианте соединением является соединение 14m, перечисленное в Таблице 1.

[00345] В другом варианте настоящее изобретение относится к способам лечения метаболического расстройства, связанного с ожирением, у пациента. В другом варианте настоящее изобретение относится к способам предупреждения, подавления, ингибирования или снижения метаболического расстройства, связанного с ожирением, у пациента. В одном из вариантов метаболическое расстройство, связанное с ожирением, связано с употреблением пищи с высоким содержанием жира. В другом варианте метаболическое расстройство, связанное с ожирением, связано с постклимактерическим ожирением. В другом варианте метаболическое расстройство, связанное с ожирением, связано с висцеральным ожирением. В другом варианте метаболическое расстройство, связанное с ожирением, связано с висцеральным ожирением в андропauзе. В другом

варианте настоящее изобретение относится к способу лечения метаболического расстройства, связанного с ожирением, у пациента, включающему этап введения этому пациенту соединения, описанного в настоящем документе, и/или его аналога, производного, изомера, метаболита, фармацевтически приемлемой соли, фармацевтического продукта, гидрата, N-оксида, пролекарства, полиморфа, кристалла или любой их комбинации, в количестве, эффективном для лечения метаболического расстройства, связанного с ожирением, у пациента. В другом варианте настоящее изобретение относится к способу предупреждения, подавления, ингибирования или снижения метаболического расстройства, связанного с ожирением, у пациента, включающему этап введения этому пациенту соединения, описанного в настоящем документе, и/или его аналога, производного, изомера, метаболита, фармацевтически приемлемой соли, фармацевтического продукта, гидрата, N-оксида, пролекарства, полиморфа, кристалла или любой их комбинации, в количестве, эффективном для предупреждения, подавления, ингибирования или снижения метаболического расстройства, связанного с ожирением, у пациента. В другом варианте соединением является соединение формулы I-XII или его аналог, производное, изомер, метаболит, фармацевтически приемлемая соль, фармацевтический продукт, гидрат, N-оксид, пролекарство, полиморф, примесь или кристалл указанного соединения или любая их комбинация. В другом варианте соединением является соединение формулы XI или его аналог, производное, изомер, метаболит, фармацевтически приемлемая соль, фармацевтический продукт, гидрат, N-оксид, пролекарство, полиморф, примесь или кристалл указанного соединения или любая их комбинация. В другом варианте соединением является соединение 12u, перечисленное в Таблице 1. В другом варианте соединением является соединение 12y, перечисленное в Таблице 1. В другом варианте соединением является соединение 12z, перечисленное в Таблице 1. В другом варианте соединением является соединение 14m, перечисленное в Таблице 1.

[00346] В одном из вариантов метаболическим расстройством, связанным с ожирением, является гипертония. В другом варианте расстройством является остеоартрит. В другом варианте расстройством является повышенное кровяное давление. В другом варианте расстройством является удар. В другом варианте расстройством является заболевание сердца.

[00347] Метаболический синдром относится к кластеру метаболических факторов риска или медицинских расстройств, которые вместе увеличивают риск развития сердечно-сосудистого заболевания и диабета. Основные особенности метаболического синдрома включают инсулинорезистентность, гипертонию (высокое кровяное давление), холестериновые нарушения и повышенный риск свертывания крови. Пациентами наиболее часто являются пациенты с избыточным весом или ожирением.

[00348] В одном из вариантов настоящего изобретения представлены способы лечения, отсрочки возникновения, снижения заболеваемости или снижения степени метаболического синдрома. В другом варианте настоящего изобретения представлены способы предупреждения метаболического синдрома. В одном из вариантов метаболический синдром является постменопаузным метаболическим синдромом. В другом варианте метаболический синдром связан с употреблением пищи с высоким содержанием жира. В другом варианте метаболический синдром связан с висцеральным ожирением. В другом варианте метаболический синдром связан с висцеральным ожирением в андропauзе. В другом варианте способы включают введение соединения настоящего изобретения. В другом варианте соединением является соединение формулы I-XII или его аналог, производное, изомер, метаболит, фармацевтически приемлемая

соль, фармацевтический продукт, гидрат, N-оксид, пролекарство, полиморф, примесь или кристалл указанного соединения или любая их комбинация. В другом варианте соединением является соединение формулы XI или его аналог, производное, изомер, метаболит, фармацевтически приемлемая соль, фармацевтический продукт, гидрат, N-оксид, пролекарство, полиморф, примесь или кристалл указанного соединения или любая их комбинация. В другом варианте соединением является соединение 12u, перечисленное в Таблице 1. В другом варианте соединением является соединение 12y, перечисленное в Таблице 1. В другом варианте соединением является соединение 12z, перечисленное в Таблице 1. В другом варианте соединением является соединение 14m, перечисленное в Таблице 1.

[00349] «Мышечная слабость» относится к прогрессирующему снижению мышечной массы и/или прогрессирующей слабости и дегенерации мышц, включая скелетные или произвольно сокращающиеся мышцы, которые контролируют движения, сердечные мышцы, которые контролируют сердце (кардиомиопатические) и гладкие мышцы.

Хроническая мышечная слабость является хроническим состоянием (то есть продолжающимся в течение продолжительного периода времени), которое характеризуется прогрессирующим снижением мышечной массы, слабостью и дегенерацией мышц.

[00350] Мышечная слабость связана с хроническими, неврологическими, генетическими или инфекционными патологиями, заболеваниями, болезнью или болезненными состояниями. Они включают мышечную дистрофию, такую как мышечная дистрофия Дюшенна и миотоническая дистрофия; атрофию мышц, такую как постполиомиелитная мышечная атрофия (PPMA); кахексию, такую как сердечная кахексия, кахексия СПИДа и кахексия рака, недостаточность питания, лепру, диабет, заболевания почек, хроническую обструктивную болезнь легких (COPD), рак, терминальную стадию почечной недостаточности, саркопению, эмфизему, остеопению, ВИЧ-инфекцию, СПИД и кардиомиопатию.

[00351] В одном из вариантов настоящего изобретения представлены способы лечения, отсрочки возникновения, снижения заболеваемости или снижения степени мышечной слабости. В другом варианте настоящего изобретения представлены способы предупреждения мышечной слабости. В одном из вариантов мышечная слабость является постменопаузным мышечной слабостью. В другом варианте мышечная слабость обусловлена употреблением пищи с высоким содержанием жира. В другом варианте мышечная слабость обусловлена висцеральным ожирением. В другом варианте мышечная слабость обусловлена висцеральным ожирением в андропauзе. В другом варианте способы включают введение соединения настоящего изобретения. В другом варианте соединением является соединение формулы I-XII или его аналог, производное, изомер, метаболит, фармацевтически приемлемая соль, фармацевтический продукт, гидрат, N-оксид, пролекарство, полиморф, примесь или кристалл указанного соединения или любая их комбинация. В другом варианте соединением является соединение формулы XI или его аналог, производное, изомер, метаболит, фармацевтически приемлемая соль, фармацевтический продукт, гидрат, N-оксид, пролекарство, полиморф, примесь или кристалл указанного соединения или любая их комбинация. В другом варианте соединением является соединение 12u, перечисленное в Таблице 1. В другом варианте соединением является соединение 12y, перечисленное в Таблице 1. В другом варианте соединением является соединение 12z, перечисленное в Таблице 1. В другом варианте соединением является соединение 14m, перечисленное в Таблице 1.

[00352] «Кахексия» является слабостью и снижением веса, вызванным заболеванием

или как побочный эффект болезни. Сердечная кахексия, то есть слабость мышечного белка сердечной и скелетной мышцы, является характерной для застойной сердечной недостаточности. Кахексия рака является синдромом, который возникает у пациентов с твердыми опухолями и гематологическими злокачественными образованиями, и обнаруживается по снижению веса с тяжелым истощением жировой ткани и тощей мышечной массы. Синдром приобретенного иммунодефицита (СПИД). Кахексия является миопатией, связанной с вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), и/или мышечной слабостью/истощением, которое является относительно распространенным клиническим проявлением СПИДа. Пациенты с ВИЧ-ассоциированной миопатией или слабостью или истощением мышц обычно испытывают существенную потерю веса, генерализованную или проксимальную мышечную слабость, болезненность и мышечную атрофию.

[00353] В одном из вариантов настоящего изобретения представлены способы лечения, отсрочки возникновения, снижения заболеваемости или снижения степени кахексии. В другом варианте настоящего изобретения представлены способы предупреждения кахексии. В одном из вариантов кахексией является постклимактерическая кахексия. В другом варианте кахексия обусловлена употреблением пищи с высоким содержанием жира. В другом варианте кахексия обусловлена висцеральным ожирением. В другом варианте кахексия обусловлена висцеральным ожирением в андропauзе. В другом варианте способы включают введение соединения настоящего изобретения. В другом варианте соединением является соединение формулы I-XII или его аналог, производное, изомер, метаболит, фармацевтически приемлемая соль, фармацевтический продукт, гидрат, N-оксид, пролекарство, полиморф, примесь или кристалл указанного соединения или любая их комбинация. В другом варианте соединением является соединение формулы XI или его аналог, производное, изомер, метаболит, фармацевтически приемлемая соль, фармацевтический продукт, гидрат, N-оксид, пролекарство, полиморф, примесь или кристалл указанного соединения или любая их комбинация. В другом варианте соединением является соединение 12u, перечисленное в Таблице 1. В другом варианте соединением является соединение 12y, перечисленное в Таблице 1. В другом варианте соединением является соединение 12z, перечисленное в Таблице 1. В другом варианте соединением является соединение 14m, перечисленное в Таблице 1.

[00354] В другом варианте настоящее изобретение относится к способам повышения миоанаболизма. В другом варианте способы включают введение соединения настоящего изобретения. В другом варианте соединением является соединение формулы I-XII или его аналог, производное, изомер, метаболит, фармацевтически приемлемая соль, фармацевтический продукт, гидрат, N-оксид, пролекарство, полиморф, примесь или кристалл указанного соединения или любая их комбинация. В другом варианте соединением является соединение формулы XI или его аналог, производное, изомер, метаболит, фармацевтически приемлемая соль, фармацевтический продукт, гидрат, N-оксид, пролекарство, полиморф, примесь или кристалл указанного соединения или любая их комбинация. В другом варианте соединением является соединение 12u, перечисленное в Таблице 1. В другом варианте соединением является соединение 12y, перечисленное в Таблице 1. В другом варианте соединением является соединение 12z, перечисленное в Таблице 1. В другом варианте соединением является соединение 14m, перечисленное в Таблице 1.

[00355] В одном из вариантов настоящего изобретения представлен: а) способ лечения эндометриоза у пациента; b) способ лечения рака молочной железы у пациента; c) способ

лечения рака легких у пациента; d) способ снижения агрессивного поведения пациента; e) способ лечения беспокойства у пациента; f) способ лечения приливов крови у пациента; g) способ лечения постменопаузного остеопороза в пациента, включающей введение соединения настоящего изобретения и/или аналога, производного, изомера, метаболита, фармацевтически приемлемой соли, фармацевтического продукта, гидрата, N-оксида, пролекарства, полиморфа, примеси или кристалла указанного соединения, или любой их комбинации. Антагонисты ER- β могут быть полезными при лечении различных состояний, таких как беспокойство, приливы крови и постменопаузный остеопороз. Большинство из вышеупомянутых показаний опосредовано, в основном, ER- α .

Механистически, хорошо известен тот факт, что ER- β является доминантным отрицательным ингибитором ER- α . Следовательно, в этих постменопаузных состояниях связывание и активация даже ограниченного количества циркулирующих эстрогенов с ER- α ингибируется связыванием и активацией ER- β . Ингибирование антагонистами ER- β обеспечивает способ ослабить его подавляющее действие на ER- α , что приводит к увеличению функции ER- α . Следовательно, антагонисты ER- β могут использоваться для лечения приливов, постменопаузного остеопороза и беспокойства.

[00356] Эндометриоз является ослабляющим медицинским состоянием у особей женского пола, при котором эндометриально-подобные клетки появляются и развиваются в областях вне маточной полости, наиболее часто на яичниках. Маточная полость выстлана эндометриальными клетками, которые находятся под воздействием женских гормонов. Эти эндометриально-подобные клетки в областях за пределами матки (эндометриоз) находятся под влиянием гормональных изменений и реагируют так же, как и клетки, находящиеся внутри матки. Эндометриоз обычно наблюдается в течение репродуктивных лет; предполагается, что он встречается, по грубым оценкам, у 5%-10% женщин. Основным симптомом эндометриоза является периодическая тазовая боль. Другие симптомы могут включать тошноту, рвоту, обмороки, приступы дурноты, головокружение, частые или постоянные менструации, хроническую усталость, перепады настроения, сильные боли в ногах и бедрах, боль в спине, от легкой до сильной боли во время полового акта и другие.

[00357] При эндометриозе ER- β патологически сверхэкспрессируется, приводя к ингибированию действия прогестина и PR. Комбинирование антагонистов ER- β может улучшить терапевтическую эффективность прогестина. Альтернативно, антагонист ER- β самостоятельно может восстанавливать эндогенную функцию прогестина.

[00358] В одном из вариантов настоящее изобретение относится к способам лечения, предупреждения, ингибирования, подавления, отсрочки возникновения, снижения заболеваемости или снижения степени эндометриоза, включающим введение соединения настоящего изобретения. В другом варианте соединением является соединение формулы I-XII или его аналог, производное, изомер, метаболит, фармацевтически приемлемая соль, фармацевтический продукт, гидрат, N-оксид, пролекарство, полиморф, примесь или кристалл указанного соединения или любая их комбинация. В другом варианте соединением является соединение формулы XI или его аналог, производное, изомер, метаболит, фармацевтически приемлемая соль, фармацевтический продукт, гидрат, N-оксид, пролекарство, полиморф, примесь или кристалл указанного соединения или любая их комбинация. В другом варианте соединением является антагонист ER- β . В другом варианте соединением является соединение 15a, 15b, 15c, 15g, 15h или 15i, перечисленные в Таблице 1.

[00359] Было показано, что активация ER- β приводит к повышенной пролиферации в раке молочной железы и раке легких. Соответственно, ингибирование ER- β может

быть полезным для лечения рака молочной железы и рака легких.

[00360] В одном из вариантов настоящее изобретение относится к способам лечения, предупреждения, ингибирования, подавления, отсрочки возникновения, снижения заболеваемости или снижения степени рака молочной железы, включающим введение соединения настоящего изобретения. В другом варианте соединением является соединение формулы I-XII или его аналог, производное, изомер, метаболит, фармацевтически приемлемая соль, фармацевтический продукт, гидрат, N-оксид, пролекарство, полиморф, примесь или кристалл указанного соединения или любая их комбинация. В другом варианте соединением является соединение формулы XI или его аналог, производное, изомер, метаболит, фармацевтически приемлемая соль, фармацевтический продукт, гидрат, N-оксид, пролекарство, полиморф, примесь или кристалл указанного соединения или любая их комбинация. В другом варианте соединением является антагонист ER- β . В другом варианте соединением является соединение 15a, 15b, 15c, 15g, 15h или 15i, перечисленные в Таблице 1.

[00361] В одном из вариантов настоящее изобретение относится к способам лечения, предупреждения, ингибирования, подавления, отсрочки возникновения, снижения заболеваемости или снижения степени рака легких, включающим введение соединения настоящего изобретения. В другом варианте соединением является антагонист ER- β . В другом варианте соединением является соединение формулы I-XII или его аналог, производное, изомер, метаболит, фармацевтически приемлемая соль, фармацевтический продукт, гидрат, N-оксид, пролекарство, полиморф, примесь или кристалл указанного соединения или любая их комбинация. В другом варианте соединением является соединение формулы XI или его аналог, производное, изомер, метаболит, фармацевтически приемлемая соль, фармацевтический продукт, гидрат, N-оксид, пролекарство, полиморф, примесь или кристалл указанного соединения или любая их комбинация. В другом варианте соединением является соединение 15a, 15b, 15c, 15g, 15h или 15i, перечисленные в Таблице 1.

[00362] В одном из вариантов настоящее изобретение относится к способам снижения агрессивного поведения у пациента, включающим введение соединения настоящего изобретения. В другом варианте соединением является антагонист ER- β . В другом варианте соединением является соединение формулы I-XII или его аналог, производное, изомер, метаболит, фармацевтически приемлемая соль, фармацевтический продукт, гидрат, N-оксид, пролекарство, полиморф, примесь или кристалл указанного соединения или любая их комбинация. В другом варианте соединением является соединение формулы XI или его аналог, производное, изомер, метаболит, фармацевтически приемлемая соль, фармацевтический продукт, гидрат, N-оксид, пролекарство, полиморф, примесь или кристалл указанного соединения или любая их комбинация. В другом варианте соединением является соединение 15a, 15b, 15c, 15g, 15h или 15i, перечисленные в Таблице 1.

[00363] В одном из вариантов настоящее изобретение относится к способам лечения, предупреждения, ингибирования, подавления, отсрочки возникновения, снижения заболеваемости или снижения степени беспокойства у пациента, включающим введение соединения настоящего изобретения. В другом варианте соединением является соединение формулы I-XII или его аналог, производное, изомер, метаболит, фармацевтически приемлемая соль, фармацевтический продукт, гидрат, N-оксид, пролекарство, полиморф, примесь или кристалл указанного соединения или любая их комбинация. В другом варианте соединением является соединение формулы XI или его аналог, производное, изомер, метаболит, фармацевтически приемлемая соль,

фармацевтический продукт, гидрат, N-оксид, пролекарство, полиморф, примесь или кристалл указанного соединения или любая их комбинация. В другом варианте соединением является антагонист ER- β . В другом варианте соединением является соединение 15a, 15b, 15c, 15g, 15h или 15i, перечисленные в Таблице 1.

5 [00364] В одном из вариантов настоящее изобретение относится к способам лечения, предупреждения, ингибирования, подавления, отсрочки возникновения, снижения заболеваемости или снижения степени приливов крови у пациента, включающим введение соединения настоящего изобретения. В другом варианте соединением является соединение формулы I-XII или его аналог, производное, изомер, метаболит,
10 фармацевтически приемлемая соль, фармацевтический продукт, гидрат, N-оксид, пролекарство, полиморф, примесь или кристалл указанного соединения или любая их комбинация. В другом варианте соединением является соединение формулы XI или его аналог, производное, изомер, метаболит, фармацевтически приемлемая соль, фармацевтический продукт, гидрат, N-оксид, пролекарство, полиморф, примесь или
15 кристалл указанного соединения или любая их комбинация. В другом варианте соединением является антагонист ER- β . В другом варианте соединением является соединение 15a, 15b, 15c, 15g, 15h или 15i, перечисленные в Таблице 1.

[00365] В одном из вариантов настоящее изобретение относится к способам лечения, предупреждения, ингибирования, подавления, отсрочки возникновения, снижения
20 заболеваемости или снижения степени постменопаузного остеопороза у пациента, включающим введение соединения настоящего изобретения. В другом варианте соединением является антагонист ER- β . В другом варианте соединением является соединение формулы I-XII или его аналог, производное, изомер, метаболит, фармацевтически приемлемая соль, фармацевтический продукт, гидрат, N-оксид,
25 пролекарство, полиморф, примесь или кристалл указанного соединения или любая их комбинация. В другом варианте соединением является соединение формулы XI или его аналог, производное, изомер, метаболит, фармацевтически приемлемая соль, фармацевтический продукт, гидрат, N-оксид, пролекарство, полиморф, примесь или
30 кристалл указанного соединения или любая их комбинация. В другом варианте соединением является соединение 15a, 15b, 15c, 15g, 15h или 15i, перечисленные в Таблице 1.

[00366] В одном из вариантов настоящего изобретения представлен: а) способ лечения костного состояния у пациента; б) способ увеличения костной массы у пациента; с) способ улучшения липидного профиля у пациента; d) способ лечения атеросклероза и
35 связанных с ним заболеваний; е) способ улучшения двигательных возможностей и движения пациента; f) способ лечения пациента, страдающего дисменореей, включающий этап введения указанному пациенту соединения настоящего изобретения и/или аналога, производного, изомера, метаболита, фармацевтически приемлемой соли, фармацевтического продукта, гидрата, N-оксида, пролекарства, полиморфа, примеси
40 или кристалла указанного соединения, или любой их комбинации.

[00367] В одном из вариантов способы настоящего изобретения являются полезными при лечении заболеваний или расстройств, обусловленных или ассоциированных с гормональным нарушением, сбоем или дисбалансом. В одном из вариантов гормональное расстройство, сбой или дисбаланс включает избыток гормона. В другом
45 варианте гормональное расстройство, сбой или дисбаланс включает недостаток гормона. В одном из вариантов гормоном является стероидный гормон. В другом варианте гормоном является эстроген. В другом варианте гормоном является андроген. В другом варианте гормоном является глюкокортикоид. В другом варианте гормоном является

кортикостероид. В другом варианте гормоном является лютеинизирующий гормон (LH). В другом варианте гормоном является фолликулостимулирующий гормон (FSH). В другом варианте гормоном является любой другой гормон, известный в данной области. В другом варианте гормональное нарушение, сбой или дисбаланс связан с менопаузой. В другом варианте гормональное нарушение, сбой или дисбаланс связан с андропаузой, андропаузными вазомоторными симптомами, андропаузной гинекомастией, мышечной силой и/или функцией, прочностью костей и/или функцией и гневом. В другом варианте гормональный дефицит является результатом определенного воздействия, как побочный продукт лечения заболевания или расстройства у пациента. Например, гормональный дефицит может быть результатом истощения андрогена в организме пациента, как терапии рака простаты у пациента. Каждая возможность представляет отдельный вариант настоящего изобретения.

[00368] В другом варианте настоящего изобретения представлен способ для гормональной терапии у пациента (то есть пациента, страдающего андроген-зависимым состоянием), который включает взаимодействие ядерного гормонального рецептора пациента с соединением и/или нестероидным агонистом настоящего изобретения, и/или его аналогом, производным, изомером, метаболитом, фармацевтически приемлемой солью, фармацевтическим продуктом, полиморфом, кристаллом, примесью, гидратом, N-оксидом или любой их комбинацией, в количестве, эффективном для связывания соединения с рецептором и эффективного изменения зависящего от гормона состояния. В другом варианте соединением является соединение формулы I-XII или его аналог, производное, изомер, метаболит, фармацевтически приемлемая соль, фармацевтический продукт, гидрат, N-оксид, пролекарство, полиморф, примесь или кристалл указанного соединения или любая их комбинация. В другом варианте соединением является соединение формулы XI или его аналог, производное, изомер, метаболит, фармацевтически приемлемая соль, фармацевтический продукт, гидрат, N-оксид, пролекарство, полиморф, примесь или кристалл указанного соединения или любая их комбинация. В другом варианте соединением является соединение 12u, перечисленное в Таблице 1. В другом варианте соединением является соединение 12y, перечисленное в Таблице 1. В другом варианте соединением является соединение 12z, перечисленное в Таблице 1. В другом варианте соединением является соединение 14m, перечисленное в Таблице 1.

[00369] В одном из вариантов настоящего изобретения представлен способ для гормональной заместительной терапии у пациента, который включает введение соединения, описанного в настоящем документе, и/или его аналога, производного, изомера, метаболита, фармацевтически приемлемой соли, фармацевтического продукта, полиморфа, кристалла, примеси, гидрата, N-оксида или любой их комбинации пациенту, в количестве, достаточном для эффективного изменения зависящего от гормона состояния у пациента. В другом варианте соединением является соединение формулы I-XII или его аналог, производное, изомер, метаболит, фармацевтически приемлемая соль, фармацевтический продукт, гидрат, N-оксид, пролекарство, полиморф, примесь или кристалл указанного соединения или любая их комбинация. В другом варианте соединением является соединение формулы XI или его аналог, производное, изомер, метаболит, фармацевтически приемлемая соль, фармацевтический продукт, гидрат, N-оксид, пролекарство, полиморф, примесь или кристалл указанного соединения или любая их комбинация. В другом варианте соединением является соединение 12u, перечисленное в Таблице 1. В другом варианте соединением является соединение 12y, перечисленное в Таблице 1. В другом варианте соединением является соединение 12z,

перечисленное в Таблице 1. В другом варианте соединением является соединение 14m, перечисленное в Таблице 1.

[00370] Зависящие от гормонов состояния, которые можно лечить соединениями и/или композициями, описанными в настоящем документе, включая способы настоящего изобретения, включают такие состояния, которые связаны с возрастом, гипогонадизмом, уменьшенным эритропоезом, остеопорозом и любыми другими состояниями, зависящими от низкого уровня эстрогена.

[00371] Зависящие от гормонов состояния, которые можно лечить соединениями и/или композициями, описанными в настоящем документе, включая способы настоящего изобретения, могут включать состояния, характеризующиеся повышенным уровнем эстрогена, включая гирсутизм, бесплодие, синдром поликистозных яичников, рак эндометрия, рак молочной железы, облысение у мужчин, рак простаты, рак семенников и другие, что является известным специалистам в данной области. Для таких состояний пациенту можно вводить соединения, описанные в настоящем документе, отдельно или в комбинации с другим терапевтическим средством, известным специалистам в данной области.

[00372] В другом варианте настоящего изобретения представлен способ лечения зависящего от гормонов заболевания, расстройства или состояния, способ, включающий введение пациенту соединения, описанного в настоящем документе, и необязательно химиотерапевтических средств и терапевтических средств (метотрексат, циклофосфамид, ифосфамид, адриамицин, доксорубин, глюкокортикоиды, циклоспорин, L-тироксин, AI, фулвестрант, агенты GnRH, ADT), прерывание гормональной заместительной терапии, краниальная иррадиация, периферийная иррадиация и так далее; пролактинемия-индуцирующих фармакотерапевтических средств (серотонергические антидепрессанты, действующие через рецепторы 5HT₂, селективные ингибиторы повторного поглощения серотонина, ингибиторы моноамин оксидазы, трициклические антидепрессанты, противогипертонические средства, такие как метилдопа, резерпин, клонидин и верапамил; антидопаминергические противорвотные средства, такие как метоклопрамид, антагонисты рецептора H₂, такие как циметидин и ранитидин, эстрогены, амфетамины, частичные антагонисты AR (петоконазол, спиронолактон, эплеренон).

[00373] В некоторых вариантах настоящего изобретения представлено применение соединения, описанного в настоящем документе, или его пролекарства, аналога, изомера, метаболита, производного, фармацевтически приемлемой соли, фармацевтического продукта, полиморфа, кристалла, примеси, N-оксида, гидрата или любой их комбинации, для лечения, снижения степени, снижения заболеваемости или снижения патогенеза кахексии и/или кахексии, связанной с раком, у пациента. В другом варианте рак включает рак коры надпочечников, рак анального канала, рак мочевого пузыря, опухоль мозга, глиому ствола головного мозга, опухоль головного мозга, астроцитому мозжечка, церебральную астроцитому, эпендимому, медуллобластому, супратенториальную примитивную нейроэктодермальную опухоль, опухоль шишковидного тела, глиому гипоталамуса, рак молочной железы, карциноидную опухоль, рак шейки матки, рак толстой кишки, рак эндометрия, рак пищевода, рак внепеченочных желчных протоков, семейство опухолей Юинга (Pnet), экстракраниальную опухоль зародышевых клеток, рак глаз, внутриглазную меланому, рак желчного пузыря, рак желудка, опухоль половых клеток, внегонадную, гестационную трофобластическую опухоль, рак головы и шеи, гипотарингеальный рак, карциному островковых клеток, рак гортани, лейкоз, острый лимфобластный лейкоз, рак ротовой полости, рак печени, рак легких, немелкоклеточный

рак легких, мелкоклеточную лимфому, лимфому, связанную со СПИДом, лимфому центральной нервной системы (первичной), лимфому Т-клеток кожи, болезнь Ходжкина, болезнь не-Ходжкина, злокачественную мезотелиому, меланому, карциному из клеток Меркеля, метастатическую сквамозную карциному, множественную миелому, опухоли плазматических клеток, грибовидный микоз, миелодиспластический синдром, миелопролиферативные заболевания, рак носоглотки, нейробластомы, рак ротоглотки, остеосаркому, эпителиальный рак яичников, опухоль половых клеток яичников, пограничную опухоль яичников, рак поджелудочной железы, рак экзокринной поджелудочной железы, карциному островковых клеток, рак придаточных пазух носа и полости носа, рак паращитовидных желез, рак полового члена, рак феохромоцитомы, рак гипофиза, новообразования плазматических клеток, рак предстательной железы, рабдомиосаркому, рак прямой кишки, рак почек, рак слюнных желез, синдром Сезари, рак кожи, лимфому Т-клеток кожи, рак кожи, саркому Капоши, рак кожи, меланому, рак тонкого кишечника, саркому мягких тканей, саркому мягких тканей, рак семенников, тимому, злокачественный рак щитовидной железы, рак уретры, рак матки, саркому, рак, саркома, необычный рак детского возраста, рак влагалища, рак вульвы, опухоль Вильмса, или любой их комбинации.

[00374] В другом варианте настоящего изобретения представлено применение соединения, описанного в настоящем документе, или его пролекарства, аналога, изомера, метаболита, производного, фармацевтически приемлемой соли, фармацевтического продукта, полиморфа, кристалла, примеси, N-оксида, гидрата или любой их комбинации, для лечения, снижения степени, снижения заболеваемости или отсрочки возникновения рака легких. В другом варианте соединением является соединение формулы I-XII.

[00375] В другом варианте настоящего изобретения представлено применение соединения, описанного в настоящем документе, или его пролекарства, аналога, изомера, метаболита, производного, фармацевтически приемлемой соли, фармацевтического продукта, полиморфа, кристалла, примеси, N-оксида, гидрата или любой их комбинации, для лечения, снижения степени, снижения заболеваемости или отсрочки возникновения немелкоклеточного рака легких.

[00376] Рак ободочной кишки является вторым наиболее часто диагностируемым злокачественным заболеванием в Соединенных Штатах, а также вторая по распространенности причина смерти от рака. Питание с высоким содержанием холестерина имеет существенную эпидемиологическую связь с раком ободочной кишки, который, в свою очередь, может зависеть от введения соединений, модулирующих ядерные гормональные связывающие агенты, в частности, соединений, модулирующих рецепторы, связывающие компоненты стероидогенного пути, в частности, как описано в настоящем документе.

[00377] В одном из вариантов настоящего изобретения представлен способ лечения, предупреждения рецидива, ингибирования, снижения заболеваемости, отсрочки возникновения, снижения рецидива или снижения степени рака ободочной кишки у пациента, включающий введение пациенту соединения формулы (I)-(XII) или его пролекарства, аналога, изомера, метаболита, производного, фармацевтически приемлемой соли, фармацевтического продукта, полиморфа, кристалла, примеси, N-оксида, сложного эфира, гидрата или любой их комбинации. В другом варианте соединением является соединение формулы (I)-(XII). В некоторых вариантах агонисты ER- β являются полезными при лечении, предупреждении рецидива, ингибировании, снижении заболеваемости, отсрочке возникновения, снижении рецидива или снижении степени рака ободочной кишки у пациента. В другом варианте агонистом ER- β

настоящего изобретения является соединение 12b, перечисленное в Таблице 1. В другом варианте агонистом ER- β настоящего изобретения является соединение 12f, перечисленное в Таблице 1. В другом варианте агонистом ER- β настоящего изобретения является соединение 12h, перечисленное в Таблице 1. В другом варианте агонистом ER- β настоящего изобретения является соединение 12p, перечисленное в Таблице 1. В другом варианте агонистом ER- β настоящего изобретения является соединение 12s, перечисленное в Таблице 1. В другом варианте агонистом ER- β настоящего изобретения является соединение 12u, перечисленное в Таблице 1. В другом варианте агонистом ER- β настоящего изобретения является соединение 12y, перечисленное в Таблице 1. В другом варианте агонистом ER- β настоящего изобретения является соединение 12z, перечисленное в Таблице 1.

[00378] В одном из вариантов настоящего изобретения представлены способы 1) улучшения липидного профиля пациента; 2) снижения уровня циркулирующих липидов у пациента; 3) увеличения уровня холестерина липопротеинов высокой плотности (HDL) у пациента; 4) изменения отношений уровней липопротеинов низкой плотности к уровням липопротеинов высокой плотности у пациента; где указанный пациент страдает раком простаты и проходит или проходил антиандрогенную терапию (ADT), где указанный способ включает введение указанному пациенту соединения формулы (I)-(XII) или его пролекарства, сложного эфира, аналога, изомера, метаболита, производного, фармацевтически приемлемой соли, фармацевтического продукта, полиморфа, кристалла, примеси, N-оксида, гидрата или любой их комбинации. В другом варианте способ включает введение композиции, включающей соединение настоящего изобретения. В другом варианте соединением является соединение 12u, перечисленное в Таблице 1. В другом варианте соединением является соединение 12y, перечисленное в Таблице 1. В другом варианте соединением является соединение 12z, перечисленное в Таблице 1. В другом варианте соединением является соединение 14m, перечисленное в Таблице 1.

[00379] В другом варианте настоящего изобретения представлено применение соединения, описанного в настоящем документе, или его пролекарства, аналога, изомера, метаболита, производного, фармацевтически приемлемой соли, фармацевтического продукта, полиморфа, кристалла, примеси, N-оксида, гидрата или любой их комбинации для а) лечения костного расстройства; б) предупреждения костного расстройства; с) подавления костного расстройства; d) ингибирования костного расстройства; e) увеличения прочности костей у пациента; f) увеличения костной массы у пациента; g) применения для ингибирования остеокластогенеза.

[00380] В одном из вариантов настоящего изобретения представлено применение соединения, описанного в настоящем документе, или его пролекарства, аналога, изомера, метаболита, производного, фармацевтически приемлемой соли, фармацевтического продукта, полиморфа, кристалла, примеси, N-оксида, гидрата или любой их комбинации для а) ускорения восстановления костей; б) лечения костных заболеваний; с) лечения снижения плотности костей; d) лечения низкой минеральной плотности костей (BMD); e) лечения пониженной костной массы; f) лечения метаболического заболевания костей; g) ускорения роста или повторного роста костей; h) ускорения восстановления костей; i) ускорения восстановления перелома костей; j) ускорения ремоделирования костей; k) лечения повреждения кости с последующей реконструктивной хирургией, включая кости лица, бедра или суставы; l) усиления прочности и функции костей; m) увеличения кортикальной костной массы; n) увеличения трабекулярной связности.

[00381] В одном из вариантов настоящего изобретения представлен способ лечения,

предупреждения, снижения степени, отсрочки возникновения или снижения рецидива костного заболевания или расстройства у пациента, включающий введение NRBA настоящего изобретения пациенту. В одном из вариантов пациенту вводится NRBA или композиция, включающая его, где NRBA имеет формулу (I)-(XII), или его пролекарство, сложный эфир, аналог, изомер, метаболит, производное, фармацевтически приемлемая соль, фармацевтический продукт, полиморф, кристалл, примесь, N-оксид, гидрат или любая их комбинация. В некоторых вариантах агонисты ER- β являются полезными при лечении, предупреждении, снижении степени, отсрочки возникновения, снижения рецидива костного заболевания или расстройства у пациента. В другом варианте агонистом ER- β настоящего изобретения является соединение 12b, перечисленное в Таблице 1. В другом варианте агонистом ER- β настоящего изобретения является соединение 12f, перечисленное в Таблице 1. В другом варианте агонистом ER- β настоящего изобретения является соединение 12h, перечисленное в Таблице 1. В другом варианте агонистом ER- β настоящего изобретения является соединение 12p, перечисленное в Таблице 1. В другом варианте агонистом ER- β настоящего изобретения является соединение 12s, перечисленное в Таблице 1. В другом варианте агонистом ER- β настоящего изобретения является соединение 12u, перечисленное в Таблице 1. В другом варианте агонистом ER- β настоящего изобретения является соединение 12y, перечисленное в Таблице 1. В другом варианте агонистом ER- β настоящего изобретения является соединение 12z, перечисленное в Таблице 1. В другом варианте агонистом ER- β настоящего изобретения является соединение 14m, перечисленное в Таблице 1, или любая их комбинация.

[00382] В одном из вариантов костным расстройством является генетическое расстройство, или в другом варианте оно вызвано как результат схемы лечения данного заболевания.

[00383] В одном из вариантов костным расстройством является остеопороз. В другом варианте костным расстройством является остеопения. В другом варианте костным расстройством является повышенная костная резорбция. В другом варианте костным расстройством является перелом кости. В другом варианте костным расстройством является хрупкость кости.

[00384] В другом варианте костным расстройством является снижение минеральной плотности кости (BMD). В другом варианте костным расстройством является любая комбинация остеопороза, остеопении, повышенной костной резорбции, перелома кости, хрупкости кости или снижения BMD. Каждое расстройство представляет отдельный вариант настоящего изобретения.

[00385] «Остеопороз» относится, в одном из вариантов, к утонению костей со снижением костной массы из-за истощения кальция и костного белка. В другом варианте остеопорозом является системное скелетное заболевание, характеризующееся низкой костной массой и истощением костной ткани с последующим повышением хрупкости костей и подверженности к переломам. У пациентов, страдающих остеопорозом, прочность костей является аномальной, в одном из вариантов, с результирующим повышением риска переломов. В другом варианте остеопороз истощает кальций и белковый коллаген, обычно содержащиеся в костях, в одном из вариантов, с результирующим аномальным свойством костей или сниженной плотностью костей. В другом варианте кости, пораженные остеопорозом, могут подвергаться переломам лишь при незначительных падениях или повреждениях, которые обычно не приводят к переломам костей. Перелом может быть, в одном из вариантов, как в форме разлома (как при переломе бедра), так и в форме разрушения (как при компрессионном переломе

позвоночника). Позвоночник, бедренные кости и запястья являются распространенными зонами остеопороз-индуцированных переломов костей, хотя переломы могут также быть в других зонах скелета. Непроверенный остеопороз может приводить, в другом варианте, к изменениям осанки, физическим отклонениям и пониженной подвижности.

[00386] В одном из вариантов остеопороз является результатом андрогенной депривации. В другом варианте остеопороз возникает после андрогенной депривации. В другом варианте остеопороз является первичным остеопорозом. В другом варианте остеопороз является вторичным остеопорозом. В другом варианте остеопороз является постменопаузным остеопорозом. В другом варианте остеопороз является ювенильным остеопорозом. В другом варианте остеопороз является идиопатическим остеопорозом. В другом варианте остеопороз является старческим остеопорозом.

[00387] В другом варианте первичный остеопороз является первичным остеопорозом I типа. В другом варианте первичный остеопороз является первичным остеопорозом II типа. Каждый тип остеопороза представляет отдельный вариант настоящего изобретения.

[00388] В соответствии с этим аспектом настоящего изобретения и, в одном из вариантов, костное расстройство лечится соединением, описанным в настоящем документе, или его комбинацией. В другом варианте пациенту могут предоставляться другие соединения, стимулирующие кости, прежде всего, параллельно или после введения соединения или соединений, описанных в настоящем изобретении. В одном из вариантов такое стимулирующее кости соединение может включать природные или синтетические материалы.

[00389] В другом варианте настоящего изобретения представлен способ снижения заболеваемости, ингибирования, подавления и лечения остеопороза, переломов костей и/или снижения минеральной плотности костей (BMD) у пациента, включающий введение NRBA формулы (I)-(XII) или его пролекарства, сложного эфира, аналога, изомера, метаболита, производного, фармацевтически приемлемой соли, фармацевтического продукта, полиморфа, кристалла, примеси, N-оксида, гидрата или любой их комбинации, или композиции, включающей их, и, за счет этого, снижения заболеваемости, ингибирования, подавления и лечения остеопороза, переломов костей и/или снижения минеральной плотности костей (BMD) у пациента. В некоторых вариантах агонисты ER- β являются полезными при снижении заболеваемости, ингибировании, подавлении и лечении остеопороза, переломов костей и/или снижения минеральной плотности костей (BMD) у пациента. В другом варианте агонистом ER- β настоящего изобретения является соединение 12b, перечисленное в Таблице 1. В другом варианте агонистом ER- β настоящего изобретения является соединение 12f, перечисленное в Таблице 1. В другом варианте агонистом ER- β настоящего изобретения является соединение 12h, перечисленное в Таблице 1. В другом варианте агонистом ER- β настоящего изобретения является соединение 12p, перечисленное в Таблице 1. В другом варианте агонистом ER- β настоящего изобретения является соединение 12s, перечисленное в Таблице 1. В другом варианте агонистом ER- β настоящего изобретения является соединение 12u, перечисленное в Таблице 1. В другом варианте агонистом ER- β настоящего изобретения является соединение 12y, перечисленное в Таблице 1. В другом варианте агонистом ER- β настоящего изобретения является соединение 12z, перечисленное в Таблице 1. В другом варианте агонистом ER- β настоящего изобретения является соединение 14m, перечисленное в Таблице 1, или любая их комбинация.

[00390] В одном из вариантов стимулирующее кости соединение может включать костный морфогенетический белок (BMP), фактор роста, такой как эпидермальный

фактор роста (EGF), фактор роста фибробластов (FGF), трансформирующий фактор роста (TGF), фактор роста инсулина (IGF), фактор роста, полученный из тромбоцитов (PDGF), белки хеджеhog, такие как sonic, Indian и desert хеджеhog, гормоны, такие как фолликулостимулирующий гормон, паратиреоидный гормон, паратиреоидный гормон-родственный пептид, активины, ингибины, фоллистатины, белки frizzled, frzb или frazzled, BMP-связывающие белки, такие как хордин и фетуин, цитокины, такие как IL-3, IL-7, GM-CSF, хемокин, такой как эотаксин, коллаген, остеокальцин, остеонектин и другие, что является понятным специалистам в данной области.

[00391] В другом варианте композиции для применения при лечении костного расстройства настоящего изобретения могут включать соединение или соединения, описанные в настоящем документе, дополнительное стимулирующее кости соединение, или соединения, и остеогенные клетки. В одном из вариантов остеогенные клетки могут быть стволовыми клетками или клетками-предшественниками, которые могут быть стимулированы для дифференцировки на остеобласты. В другом варианте клетки могут быть остеобластами. В другом варианте пациенту могут вводиться нуклеиновые кислоты, кодирующие соединения, которые стимулируют кости, что следует считать частью настоящего изобретения.

[00392] В одном из вариантов способы настоящего изобретения включают введение соединения для лечения остеопороза. В другом варианте способы настоящего изобретения включают введение соединения в комбинации с селективным модулятором эстрогенового рецептора (SERM) для лечения остеопороза. В другом варианте SERM является тамоксифен, 4-гидрокситамоксифен, идоксифен, торемифен, оспемифен, дролоксифен, ралоксифен, арзоксифен, базедоксифен, PPT (1,3,5-трис(4-гидроксифенил)-4-пропил-1H-пиразол), DPN, лазофоксифен, пипендоксифен, EM-800, EM-652, нафоксидин, зиндоксифен, тесмилифен, мипроксифен фосфат, RU 58,688, EM 139, ICI 164,384, ICI 182,780, кломифен, MER-25, диэтилстибестрол, куместрол, генистеин, GW5638, LY353581, зукломифен, энкломифен, делмадион ацетат, DPPE, (N,N-диэтил-2-{4-(фенилметил)-фенокси}этанамин), TSE-424, WAY-070, WAY-292, WAY-818, циклокоммунол, принаберел, ERB-041, WAY-397, WAY-244, ERB-196, WAY-169122, MF-101, ERb-002, ERB-037, ERB-017, BE-1060, BE-380, BE-381, WAY-358, [18F]FEDNP, LSN-500307, AA-102, Ban zhi Нал, CT-101, CT-102 или VG-101.

[00393] В другом варианте способы настоящего изобретения включают введение соединений настоящего изобретения в комбинации с бисфосфонатами, такими как алендронат, тилудроат, клодронидат, памидронат, этидронат, алендронат, золендронат, цимадронат, неридронат, минодроновая кислота, ибандронат, ризедронат или гоморезидронат, для лечения остеопороза.

[00394] В другом варианте способы настоящего изобретения включают введение соединения в комбинации с кальцитонином, таким как сальмон, элкатонин, SUN-8577 или TJN-135, для лечения остеопороза.

[00395] В другом варианте способы лечения остеопороза настоящего изобретения включают введение соединения настоящего изобретения в комбинации с а) витамином D или его производным, таким как ZK-156979; б) лигандом рецептора витамина D и аналогами, такими как кальцитриол, топитриол, ZK-150123, TEI-9647, BXL-628, Ro-26-9228, BAL-2299, Ro-65-2299 или DP-035; в) эстрогеном, производным эстрогена или конъюгированными эстрогенами; д) антиэстрогеном, прогестинами или синтетическим эстрогеном/прогестинами; е) RANK лигандом mAb, таким как денозумаб, прежнее название AMG162 (Amgen); 1) антагонистом рецептора интегрин $\alpha\upsilon\beta3$; г) ингибитором вакуолярной АТФазы остеокласта; h) антагонистом VEGF, связывающегося с

рецепторами остеокластов; i) антагонистами кальциевых рецепторов; j) ингибиторами PTh (паратиреоидного гормона) и аналогами, аналогами PTHrP (паратиреоидного гормон-родственный пептида); k) ингибиторами катепсина К (AAE581, и так далее); l) ранелатом стронция; m) тиболоном; n) HCT-1026, PSK3471; o) малотолатом галлия; p) нутропином AQ; q) простагландинами (для остео); r) ингибитором протеинкиназы p38; s) морфоненетическим костным белком; t) ингибитором антагонизма BMP; u) ингибитором редуктазы HMG-CoA; v) витамином К или производным; w) иприфлавоном; x) фторидными солями; y) кальциевой добавкой к рациону, и z) остеопротегерином.

[00396] В некоторых вариантах настоящего изобретения представлен способ лечения, снижения заболеваемости, отсрочки возникновения или прогрессирования, или снижения и/или исключения симптомов, связанных с заболеванием нервной системы у пациента. В одном из вариантов способ включает введение пациенту композиции, включающей соединение и противораковое средство, иммуномодулирующее средство, средство лечения центральной нервной системы, противомикробное средство, средство лечения метаболических заболеваний, средство лечения изнуряющих болезней, средство генной терапии, средство лечения эндокринной системы, витамины или их комбинации. В некоторых вариантах заболевания нервной системы включают заболевания автономной нервной системы, заболевания центральной нервной системы, заболевания черепно-мозгового нерва, демиелинизирующие заболевания, пороки нервной системы, неврологические проявления или нервно-мышечные заболевания.

[00397] В некоторых вариантах заболевания автономной нервной системы включают каузалгию или симпатическую рефлекторную дистрофию.

[00398] В некоторых вариантах заболевания центральной нервной системы включают болезнь Альцгеймера, арахноидит, абсцесс мозга, ишемию головного мозга, инфекцию центральной нервной системы, детский церебральный паралич, цереброваскулярные расстройства, кортикобазальную ганглиозную дегенерацию (CBGD), синдром Крейтцфельда-Якоба, синдром Денди-Уокера, слабоумие, энцефалит, энцефаломиелит, эпилепсию, индуцированную гипогонадным и/или гиперметаболическим состоянием, эссенциальный тремор, атаксию Фридрейха, болезнь Герстманна-Штреусслера-Шейнкера, синдром Галлервордена-Шпатца, синдром Хантингтона, гидроцефалию, гипоксию, бессонницу, нарушение мозгового кровообращения, куру, синдром Ландау-Клеффнера, заболевание телец Леви, болезнь Мачадо-Джозефа, синдром Мейжа, менингит, бактериальный менингит, вирусные, мигреневые расстройства, двигательные расстройства, множественную системную атрофию, миелит, оливомостомозжечковую атрофию, болезнь Паркинсона, паркинсоновские расстройства, полиомиелит, постполиомиелитный синдром, прионные заболевания, ложную опухоль головного мозга, синдром Шая-Дрейджера, судороги, инфантильные, заболевания спинного мозга, супрануклеарный паралич, синдром Туретта или синдром увеоменингоэнцефалита. В некоторых вариантах заболеванием центральной нервной системы является фиброзно-кистозная дегенерация, вызванная гипогонадным состоянием.

[00399] В некоторых вариантах заболевания черепно-мозгового нерва включают периферический паралич лицевого нерва, заболевания черепно-мозгового нерва, гемиатрофию лица, невралгию лица, заболевания языкоглоточного нерва, синдром Мебиуса или тригеминальную невралгию.

[00400] В некоторых вариантах заболевания центральной нервной системы включают нарушения или повреждение центральной нервной системы (ЦНС). В некоторых

вариантах нарушения или повреждение ЦНС может быть связано с заболеваниями мышечной слабости. Нарушения или повреждение ЦНС может быть, например, вызвано заболеваниями, травмой или химическими веществами. Примерами являются нарушение или повреждение центральной нервной системы, нарушение или повреждение

5 периферической нервной системы или нарушение или повреждение спинного мозга.

[00401] Исследования с участием пациентов, страдающих повреждением спинного мозга (SCI), показали, что центральные нейротрансмиттеры могут изменяться после SCI, обусловленного дисфункцией гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси, нарушение которой приводит к существенному снижению уровня тестостерона и других

10 гормонов. SCI или другие острые заболевания или травмы характерно включают повышенный катаболизм наряду с пониженной анаболической активностью, что приводит к состоянию предрасположенности к снижению тощих тканей в организме, что зачастую сопровождается нарушенной утилизацией питательных веществ. Эффект снижения тощей массы тела включает развитие ран и ослабление заживляющих

15 механизмов, дополнительно усложняющих эту проблему. Из-за слабого питания и белков в сочетании с неподвижностью, пациенты, страдающие повреждением спинного мозга, имеют повышенный риск пролежней.

[00402] В одном из вариантов большое разнообразие повреждений ЦНС может лечиться способами настоящего изобретения. Повреждение ЦНС может относиться,

20 в одном из вариантов, к разрушению мембраны нервной клетки или, в другом варианте, к неспособности нерва вырабатывать и распространять нервные импульсы, или, в другом варианте, к гибели клетки. Повреждение включает также нарушение, которое прямо или косвенно влияет на нормальное функционирование ЦНС. Повреждение может быть структурным, физическим или механическим ухудшением и может быть

25 вызвано физическим воздействием, как в случае дробления, сдавливания или растягивания нервных волокон. Альтернативно, клеточная мембрана может быть разрушена или ухудшена в результате болезни, химического дисбаланса или физиологической патологии, такой как аноксия (например, удар), аневризма или реперфузия. Повреждение ЦНС включает, например, и без ограничений, нарушение

30 ганглиозных клеток сетчатки, черепно-мозговую травму, травму, связанную с инсультом, церебральную аневризму, связанную с травмами, повреждения спинного мозга, в том числе моноплегию, диплегию, параплегию, гемиплегию и квадриплегию, нейропролиферативное расстройство или невропатический болевой синдром.

[00403] Нарушения или повреждение центральной нервной системы (ЦНС) также

35 связаны с мышечной слабостью и другими ослабляющими расстройствами. Нарушения или повреждение ЦНС может быть, например, вызвано заболеваниями, травмой или химическими веществами. Примерами являются нарушение или повреждение центральной нервной системы, нарушение или повреждение периферической нервной системы или нарушение или повреждение спинного мозга. В одном из вариантов

40 нарушение или повреждение ЦНС является болезнью Альцгеймера (AD); гневом (настроением); анорексией, нервной анорексией, анорексией, связанной с возрастом и/или чрезмерной самоуверенностью (настроением).

[00404] В другом варианте настоящего изобретения представлен способ лечения, предупреждения, подавления, ингибирования или снижения заболеваемости

45 расстройствами, болезнями или состояниями центральной нервной системы (ЦНС) у млекопитающего пациента, включающий введение пациенту соединения формулы (I)-(XII) или его пролекарства, сложного эфира, аналога, изомера, метаболита, производного, фармацевтически приемлемой соли, фармацевтического продукта,

полиморфа, кристалла, примеси, N-оксида, гидрата или любой их комбинации.

[00405] В некоторых вариантах настоящего изобретения представлен способ лечения, снижения заболеваемости, отсрочки возникновения или прогрессирования, или снижения и/или исключения симптомов, связанных с офтальмическим заболеванием у пациента.

- 5 В одном из вариантов способ включает введение пациенту композиции, включающей соединение NRBA. В одном из вариантов способ включает введение пациенту композиции, включающей соединение NRBA и противораковое средство, иммуномодулирующее средство, средство лечения сердечно-сосудистой системы, противомикробное средство, средство лечения изнуряющих болезней, средство
- 10 генной терапии, средство лечения эндокринной системы, витамины или их комбинации. В некоторых вариантах офтальмическое заболевание включает острую зональную скрытую внешнюю ретинопатию, нарушения цветового зрения, синдром Адье, альбинизм, глазной амавроз, слепоту, амблиопию, аниридию, анизокорию, переднюю ишемическую оптическую невропатию, анофтальм, афакию, астигматизм,
- 15 аутоиммунное заболевание блефарит, блефароптоз, блефароспазм, слепоту, катаракту, старческую катаракту, центральный хориоретинопатический халазион, хориоретинит, хориоретинальное кровоизлияние, хориоидермию, колобому, дефекты цветового зрения, конъюнктивит, заболевания роговицы, дистрофию роговицы, отек роговицы, язву роговицы, помутнение роговицы, эрозию роговицы, дегенерацию клеток эндотелия
- 20 роговицы и дистрофию или потерю эндотелиальных клеток, дистрофию или дегенерацию роговицы, отслаивание эпителия роговицы, эпидемический кератоконъюнктивит, халазион, центральные нервные заболевания, окклюзию центральной артерии или вены сетчатки, артериосклероз артерии сетчатки, фотопсию, диабетическую ретинопатию, хориоретинальную атрофию, диабетическую ретинопатию, диплопию, дистихиаз,
- 25 синдром сухости глаз, синдром ретракции Дуэйна, эктропион, энтропион, эзотропию, эксфолиативный синдром, экзотропию, глазное кровоизлияние, глазные новообразования, болезни век, плавающее помутнение, синдром общего фиброза, глаукому, глаукому с повышенным давлением, глаукому с нормальным давлением, гиратную атрофию, гемианопсию, синдром Германски-Пудлака, ячмень, синдром
- 30 Хорнера, истерическую дальность зрения, гифему, иридоциклит, ирит, синдром Кирнса-Сейра, кератит, кератоконус, заболевания слезного аппарата, обструкцию слезных протоков, заболевания хрусталика, снижение динамической визуальной деятельности, дегенерацию желтого пятна, микрофтальмоз макулярного отверстия, близорукость, нистагм, сужение поля зрения из-за различных видов патологических заболеваний,
- 35 расстройства глазной моторики, заболевания глазодвигательных нервов, офтальмоплегия, оптическую атрофию, заболевания зрительного нерва, неврит зрительного нерва, невропатию зрительного нерва, атрофию зрительного нерва, глазничная целлюлит, отек диска зрительного нерва, аномалию Петерса, старческую дальность зрения, психозный птеригиум, расстройства зрачка, аномалии рефракции,
- 40 отслойка сетчатки, заболевания сетчатки, окклюзию вены сетчатки, неоваскулярные заболевания сетчатки глаза и сосудистой оболочки, катаракту из-за удаления яичников, катаракту вследствие TGF β , макулярный фиброз, макулярную эпиретинальную мембрану, аномалию рефракции макулярного отверстия, разрастающийся ретинит, пигментную дегенерацию сетчатки, пигментный ретинит, ретинопатию недоношенных,
- 45 расщелину сетчатки, склерит, старческую дегенерацию желтого пятна, скотому, страбизм, поверхностный точечный кератит Тайджесона, трахому, увеит, синдром белой точки, нарушения зрения, или расстройства стекловидного тела, заболевания, вызванные церебральным расстройством гипофиза и дисбалансом гормонов,

заболевания, вызванные генными нарушениями и заболевания, вызванные иммунными расстройствами, способ, включающий введение пациенту NRBA формулы (I)-(XII) или его пролекарства, аналога, изомера, метаболита, производного, фармацевтически приемлемой соли, фармацевтического продукта, полиморфа, кристалла, примеси, N-оксида, сложного эфира, гидрата или любой их комбинации.

[00406] В другом варианте способы лечения глазных заболеваний включают введение композиции, включающей соединения настоящего изобретения, пациенту, где эта композиция представлена в форме глазных капель, средств для полоскания глаз, мазей, конъюнктивальных инъекций или адсорбентов контактных линз. В другом варианте способы лечения глазных заболеваний включают введение композиции, включающей соединения настоящего изобретения в форме таблеток, капсул, жидкостей, сиропов, инъекций, упаковок, мазей, глазных капель и тому подобного, которая вводится перорально или не перорально, таким способом как инъекция, местное нанесение, такое как закапывание капель в глаза и так далее. Эффективный компонент может испаряться и вдыхаться, например, через нос, рот или трахею.

[00407] В некоторых вариантах способы лечения глазных заболеваний включают введение композиции, включающей соединения настоящего изобретения и любое другое вещество, которое является полезным при лечении указанных состояний, как известно в данной области.

[00408] В некоторых вариантах глазные капли и средства для полоскания глаз включают водорастворимые соединения (I)-(XII) настоящего изобретения, которые, в одном из вариантов, растворены в стерильной дистиллированной воде, BSS Plus и/или физиологическом солевом растворе. В другом варианте представлены соединения настоящего изобретения. В другом варианте добавлены добавки, включающие формообразующие средства, носители, регуляторы pH, агенты изотоничности, консерванты, глутатион, глюкозу, различные соли, стабилизаторы, жаропонижающие средства, антиоксиданты, антисептические средства или любые их комбинации. В другом варианте глазные капли и средства для полоскания глаз включают гидроксипропилметилцеллюлозу, карбоксиметилцеллюлозу или ее натриевую соль, полипирролидон, поливинилпирролидон (он добавляется и нагревается) или любые их комбинации.

[00409] В некоторых вариантах настоящего изобретения представлен способ лечения, снижения заболеваемости, отсрочки возникновения или прогрессирования, или снижения и/или исключения симптомов, связанных с эндокринного расстройства у пациента. В одном из вариантов способ включает введение пациенту композиции, включающей соединение и противораковое средство, иммуномодулирующее средство, антидиабетическое средство, средство лечения сердечно-сосудистой системы, средство лечения желудочно-кишечной системы, средство лечения дерматологического расстройства, средство лечения центральной нервной системы, противомикробное средство, средство лечения печени, средство лечения почек, средство лечения метаболического заболевания, средство лечения изнуряющего заболевания, средство генной терапии, средство лечения эндокринной системы, витамины или их комбинацию. В некоторых вариантах эндокринные расстройства включают акромегалию, болезнь Аддисона, заболевания надпочечников, врожденную гиперплазию надпочечников, синдром андроген-нечувствительности, врожденный гипотиреоз, синдром Кушинга, несхарный диабет, сахарный диабет, сахарный диабет 1 типа, сахарный диабет 2 типа, диабетический кетоацидоз, синдром пустого турецкого седла, новообразования эндокринных желез, болезни эндокринной системы, гигантизм, половые расстройства,

болезнь Грейвса, гермафродитизм, гиперальдостеронизм, гипергликемическую гиперосмолярную некетолическую кому, гиперпитуитаризм, гиперпролактинемия, тиреотоксикоз, гипогонадизм, гипопитуитаризм, гипотиреоз, синдром Кальмана, синдром Нельсона, заболевания паращитовидных желез, заболевания гипофиза, аутоиммунные полиэндокринопатии, задержка периода полового созревания, преждевременное половое созревание, почечную остеодистрофию, заболевания щитовидной железы, синдром резистентности к гормонам щитовидной железы, новообразования щитовидной железы, узелки щитовидной железы, тиреоидит, аутоиммунный тиреоидит, подострый тиреоидит или синдром Вольфрама.

[00410] В одном из вариантов «гипогонадизм» является состоянием, являющимся результатом или характеризующимся аномально сниженной функциональной деятельностью гонад, с замедлением роста и полового развития.

[00411] В некоторых вариантах настоящего изобретения представлен способ лечения, снижения заболеваемости, отсрочки возникновения или прогрессирования, или снижения и/или исключения симптомов, связанных с заболеванием печени у пациента. В одном из вариантов способ включает введение пациенту композиции, включающей соединение настоящего изобретения и противораковое средство, иммуномодулирующее средство, средство лечения желудочно-кишечной системы, противомикробное средство, средство лечения печени, средство лечения метаболических заболеваний, средство лечения изнуряющих болезней, средство генной терапии, средство лечения эндокринной системы, витамины или их комбинации. В некоторых вариантах заболевания печени включают рак печени, первичный билиарный цирроз, аутоиммунный гепатит, хронические заболевания печени, цирроз печени, гепатит, вирусный гепатит (гепатит А, гепатит В, хронический гепатит В, гепатит С, хронический гепатит С, гепатит D, гепатит Е, гепатит Х), печеночную недостаточность, желтуху, неонатальную желтуху, гепатому, рак печени, абсцесс печени, алкогольную болезнь печени, гемохроматоз, болезнь Вильсона-Коновалова, портальную гипертензию, первичный склерозирующий холангит, саркоидоз, ленточных червей, альвеолярную эхинококкозу, фасциолез, шистосомоз, болезнь Гоше, синдром Целлвегера, алкоголизм, пищевые отравления, пневмококковую пневмонию или *Vibrio Vulnificus*.

[00412] В некоторых вариантах настоящего изобретения представлен способ лечения, снижения заболеваемости, отсрочки возникновения или прогрессирования, или снижения и/или исключения симптомов, связанных с поражением нервов, невропатией, диабетической невропатией, алкогольной невропатией, подострой комбинированной дегенерации спинного мозга, диабета, ревматоидного артрита.

[00413] В другом варианте настоящего изобретения представлен способ лечения, предупреждения, подавления, ингибирования или снижения заболеваемости приливов крови, гинекомастии и/или выпадения волос у пациентов женского пола или, в другом варианте, у пациентов мужского пола. В одном из вариантов настоящего изобретения представлен способ лечения, предупреждения, подавления, ингибирования или снижения заболеваемости приливами крови, гинекомастией и/или выпадением волос у пациентов мужского пола, страдающих раком простаты, включающий введение NRBA формулы (I)-(XII) или его пролекарства, сложного эфира, аналога, изомера, метаболита, производного, фармацевтически приемлемой соли, фармацевтического продукта, полиморфа, кристалла, примеси, N-оксида, гидрата или любой их комбинации, или композиции, включающей их, и, за счет этого, лечения, предупреждения, подавления, ингибирования или снижения заболеваемости приливами крови, гинекомастией и/или выпадением волос у указанных пациентов мужского пола.

[00414] В некоторых вариантах настоящего изобретения представлен способ лечения, снижения заболеваемости, отсрочки возникновения или прогрессирования, или снижения и/или исключения симптомов, связанных с гипогонадным состоянием у пациента. В одном из вариантов настоящего изобретения представлен способ лечения, снижения заболеваемости, отсрочки возникновения или прогрессирования, или снижения и/или исключения симптомов, связанных с гипогонадным состоянием, вызванным фармакотерапией, у пациента. В некоторых вариантах гипогонадизм обусловлен лечением, изменяющим секрецию гормонов из половых желез женщин и мужчин. В одном из вариантов гипогонадизм может быть «первичным» или «центральный». При первичном гипогонадизме сами яичники или семенники не функционируют должным образом. В некоторых вариантах гипогонадизм может быть вызван хирургическим вмешательством, облучением, генетическими причинами и нарушениями развития, заболеваниями печени и почек, инфекцией или некоторыми аутоиммунными расстройствами. В некоторых вариантах менопауза является формой гипогонадизма. Менопауза может вызывать, в некоторых вариантах, аменорею, приливы крови, вагинальную сухость или раздражительность из-за падения уровня эстрогена в организме женщины. В одном из вариантов способ включает введение пациенту композиции, включающей соединение настоящего изобретения и противораковое средство, иммуномодулирующее средство, антидиабетическое средство, средство лечения сердечно-сосудистой системы, средство лечения желудочно-кишечной системы, средство лечения центральной нервной системы, средство лечения метаболического заболевания, средство лечения изнуряющего заболевания, средство генной терапии, средство лечения эндокринной системы, средство лечения дерматологического расстройства, противомикробное средство, средство лечения печени, средство лечения почек, витамины или их комбинацию.

[00415] В одном из вариантов термин «прилив крови» относится к следующему: внезапное ощущение жара в верхней части всего тела, прилив крови к лицу и шее, появление красных пятен на грудной клетке, спине и руках, интенсивное потоотделение, холодное дрожание и так далее.

[00416] Следует понимать, что любое заболевание, расстройство или состояние, зависящее от половых гормонов, можно лечить способами настоящего изобретения, используя композиции настоящего изобретения.

[00417] В некоторых вариантах настоящего изобретения представлен способ лечения, снижения заболеваемости, отсрочки возникновения или прогрессирования, или снижения и/или исключения симптомов, связанных с остеопеническим состоянием у пациента. В одном из вариантов варианте настоящего изобретения представлен способ лечения, снижения заболеваемости, отсрочки возникновения или прогрессирования, или снижения и/или исключения симптомов, связанных с остеопеническим состоянием, вызванным фармакотерапией, у пациента. В некоторых вариантах остеопения является умеренным утонением костной массы. В некоторых вариантах остеопения является предшественником остеопороза. В некоторых вариантах остеопения определяется как плотность костей между одним стандартным отклонением (SD) и 2,5 SD ниже плотности костей нормального молодого совершеннолетнего. В одном из вариантов способ включает введение пациенту композиции, включающей соединение настоящего изобретения и противораковое средство, иммуномодулирующее средство, антидиабетическое средство, средство лечения сердечно-сосудистой системы, средство лечения желудочно-кишечной системы, средство лечения центральной нервной системы, средство лечения метаболического заболевания, средство лечения изнуряющего

заболевания, средство генной терапии, средство лечения эндокринной системы, средство лечения дерматологического расстройства, противомикробное средство, средство лечения печени, средство лечения почек, витамины или их комбинацию.

[00418] В некоторых вариантах настоящего изобретения представлен способ лечения, снижения заболеваемости, отсрочки возникновения или прогрессирования, или снижения и/или исключения симптомов, связанных с комбинацией заболеваний и/или нарушений у пациента, описанных выше в настоящем документе. В одном из вариантов способ включает введение пациенту композиции, включающей соединение настоящего изобретения и противораковое средство, иммуномодулирующее средство, антидиабетическое средство, средство лечения сердечно-сосудистой системы, средство лечения желудочно-кишечной системы, средство лечения центральной нервной системы, средство лечения метаболического заболевания, средство лечения изнуряющего заболевания, средство генной терапии, средство лечения эндокринной системы, средство лечения дерматологического расстройства, противомикробное средство, средство лечения печени, средство лечения почек, витамины или их комбинацию.

[00419] Следует понимать, что любой способ настоящего изобретения, описанный в настоящем документе, охватывает введение соединения, описанного в настоящем документе, или композиции, включающей его, пациенту для лечения указанного заболевания, расстройства или состояния. Способы, описанные в настоящем документе, каждый и/или все, могут дополнительно включать введение дополнительного терапевтического средства, описанного в настоящем документе, что является понятным специалисту в данной области.

[00420] В одном из вариантов способ включает введение пациенту композиции, включающей соединение настоящего изобретения и противораковое средство, иммуномодулирующее средство, антидиабетическое средство, средство лечения сердечно-сосудистой системы, средство лечения желудочно-кишечной системы, средство лечения центральной нервной системы, средство лечения метаболического заболевания, средство лечения изнуряющего заболевания, средство генной терапии, средство лечения эндокринной системы, средство лечения дерматологического расстройства, противомикробное средство, средство лечения печени, средство лечения почек, витамины, пищевые добавки, гормоны, каждый и/или все из которых описаны в настоящем документе, или любое терапевтическое средство, описанное в настоящем документе или их комбинацию.

[00421] В другом варианте настоящего изобретения представлены способы лечения фиброзно-кистозной дегенерации и вызванных ей гипогонадных состояний, эпилепсии и вызванных ей гипогонадных и/или гиперметаболических состояний, наследственного ангионевротического отека, системной красной волчанки и вызванного ей снижения BMD, остеопороза, вызванного алкоголем и курением, у пациента; способы, включающие введение пациенту соединения, описанного в настоящем документе.

[00422] В другом варианте настоящего изобретения представлен способ лечения заболевания нервной системы, расстройства или состояния, способ, включающий введение пациенту соединения, описанного в настоящем документе и необязательного антипсихотического средства, такого как, например, зотепин, галоперидол, амисулприд, рисперидон, другие антагонисты рецептора дофамина D2; антиэпилептические средства, такие как вальпроевая кислота, карбамазепин, окскарбамазепин и так далее, или их комбинации.

[00423] В одном из вариантов сердечно-сосудистые расстройства включают гипертензию (HTN), заболевание коронарной артерии (CAD) или перфузию миокарда.

В другом варианте настоящего изобретения представлены способы применения соединений NRBA, описанных в настоящем документе, для ускорения пролиферации клеток аортальной гладкой мускулатуры. В другом варианте настоящего изобретения представлены способы использования соединений, описанных в настоящем документе, для лечения артериосклероза. В одном из вариантов настоящего изобретения представлены способы использования соединений, описанных в настоящем документе, вместе с сосудистыми стентами. В некоторых вариантах соединения настоящего изобретения могут наноситься на стент в виде покрытия для замедления васкулярного фиброза и ремоделирования, пролиферации и миграции клеток сосудов и так далее, которые зачастую вызывают сбой работы стента или рестеноз. В другом варианте настоящего изобретения представлены способы использования соединений, описанных в настоящем документе, для понижения кровяного давления. В другом варианте настоящего изобретения представлены способы применения соединений, описанных в настоящем документе, для лечения сердечных заболеваний и расстройств, включающих кардиомиопатию, сердечные дисфункции, такие как инфаркт миокарда, гипертрофия сердца и когнитивная остановка сердца. В другом варианте настоящего изобретения представлены способы применения соединений, описанных в настоящем документе, для кардиопротекции, включающей кардиопротекцию при инсулинорезистентности; лечение диабета I и II типа, метаболического синдрома, синдрома X и/или высокого кровяного давления.

[00424] В одном из вариантов настоящего изобретения представлен способ лечения, предупреждения, снижения риска смерти в результате сердечно-сосудистого и/или цереброваскулярного заболевания у пациента, включающий введение соединения настоящего изобретения или его пролекарства, сложного эфира, аналога, изомера, метаболита, производного, фармацевтически приемлемой соли, фармацевтического продукта, полиморфа, кристалла, примеси, N-оксида, гидрата или любой их комбинации, или фармацевтической композиции, включающей их.

[00425] В одном из вариантов настоящего изобретения представлен способ лечения, предупреждения, снижения риска смерти в результате сердечно-сосудистого и/или цереброваскулярного заболевания у пациента, включающий введение NRBA формулы (I)-(XII) или его пролекарства, сложного эфира, аналога, изомера, метаболита, производного, фармацевтически приемлемой соли, фармацевтического продукта, полиморфа, кристалла, примеси, N-оксида, гидрата или любой их комбинации, или фармацевтической композиции, включающей их. В некоторых вариантах агонисты ER- β являются полезными при лечении, предупреждении, снижении риска смерти в результате сердечно-сосудистого и/или цереброваскулярного заболевания у пациента. В другом варианте агонистом ER- β настоящего изобретения является соединение 12b, перечисленное в Таблице 1. В другом варианте агонистом ER- β настоящего изобретения является соединение 12f, перечисленное в Таблице 1. В другом варианте агонистом ER- β настоящего изобретения является соединение 12h, перечисленное в Таблице 1. В другом варианте агонистом ER- β настоящего изобретения является соединение 12p, перечисленное в Таблице 1. В другом варианте агонистом ER- β настоящего изобретения является соединение 12s, перечисленное в Таблице 1. В другом варианте агонистом ER- β настоящего изобретения является соединение 12 и, перечисленное в Таблице 1. В другом варианте агонистом ER- β настоящего изобретения является соединение 12u, перечисленное в Таблице 1. В другом варианте агонистом ER- β настоящего изобретения является соединение 12z, перечисленное в Таблице 1. В другом варианте агонистом ER- β настоящего изобретения является соединение 14m, перечисленное в Таблице 1,

или любая их комбинация.

[00426] В одном из вариантов сердечно-сосудистое заболевание включает, помимо прочего, атеросклероз коронарных артерий, стенокардию и инфаркт миокарда. В одном из вариантов цереброваскулярное заболевание включает, помимо прочего, атеросклероз

5 внутричерепной или внечерепной артерии, удар, обморок и переходящее ишемическое нарушение.

[00427] Сердечно-сосудистые клетки, также как и клетки репродуктивных тканей, костей, печени и мозга экспрессируют оба известных эстрогеновых рецептора, эстрогеновый рецептор- α (ER- α) и эстрогеновый рецептор- β (ER- β). Эти рецепторы

10 являются важными мишенями для эндогенного эстрогена, заместительной терапии эстрогенами (ERT) и фармакологических агонистов эстрогенов. Рецепторные комплексы эстроген-эстроген служат как факторы транскрипции, которые промотируют генную экспрессию с широким диапазоном васкулярных действий, включая регуляцию вазомоторного тона и реакцию на повреждение, что может быть защитным против

15 развития атеросклероза и ишемической болезни. Эстрогеновые рецепторы в других тканях, таких как печень, могут опосредовать преимущественные действия (например, изменения апопротеиновой генной экспрессии, улучшающей липидный профиль), а также неблагоприятные действия (например, повышение генной экспрессии коагуляционных белков и/или снижение фибринолитических белков). Известны два

20 основные эстроген-опосредованных васкулярные действия. Быстрая временная вазолидация происходит в течение нескольких минут после воздействия эстрогена, независимо от изменений в генной экспрессии. Долговременное действие эстрогена на сосудистую сеть, такое как действие, связанное с ограниченным развитием атеросклеротических повреждений или повреждений сосудов, возникает в течение от

25 нескольких часов до нескольких дней после лечения эстрогенами, и их отличительной чертой являются изменения в васкулярной генной экспрессии. Прогестерон и другие гормональные рецепторы также экспрессируются в сосудистой сети.

[00428] В одном из вариантов настоящего изобретения представлен способ улучшения двигательных возможностей и движения пациента, например, при лечении артрита у

30 пациента.

[00429] Термин «артрит» относится, в другом варианте, к невоспалительному дегенеративному заболеванию суставов, встречающемуся, главным образом, у пожилых людей, которое характеризуется дегенерацией суставного хряща, гипертрофией костей и их краев, изменениями синовиальной мембраны и так далее. Оно сопровождается, в

35 других вариантах, болью и тугоподвижностью, особенно после продолжительной активности.

[00430] Термин «повышенное кровяное давление» или «гипертония» относится, в других вариантах, к повторяющемуся высокому давлению крови свыше 140 на 90 мм рт.ст. Хроническое повышенное кровяное давление может вызывать изменения в

40 кровеносных сосудах в задней части глаза, утолщение сердечной мышцы, почечную недостаточность и повреждение мозга.

[00431] Термин «удар» относится, в других вариантах, к повреждению нервных клеток в мозге из-за недостаточного кровоснабжения, зачастую обусловленного разорвавшимся кровяным сосудом или сгустком крови. Термин «сердечное

45 заболевание», в других вариантах, относится к нарушению нормальной функции и активности сердца, включая сердечную недостаточность.

[00432] В одном из вариантов настоящего изобретения представлен способ лечения сосудистого заболевания у пациента, являющегося человеком, включающий этап

введения указанному пациенту соединения настоящего изобретения или его изомера, фармацевтически приемлемой соли, фармацевтического продукта, гидрата, N-оксида или любой их комбинации.

[00433] В одном из вариантов NRBA настоящего изобретения связывают их
 5 родственный рецептор на клеточной поверхности, переносят в ядро клетки и влияют на его действие. В одном из вариантов такие действия могут включать, помимо прочего, регуляцию отдельной генной экспрессии, и могут, в свою очередь, играть роль в ингибировании апоптоза, активации пути протеинкиназы, и другое.

[00434] В другом варианте NRBA настоящего изобретения связывают родственные
 10 рецепторы и переносят в митохондрию, после чего они связываются с митохондриальной ДНК, и, в свою очередь, играют роль в увеличении активности дыхательной цепи, ингибировании TGF β -индуцированного апоптоза и/или активации дисмутазы двуокиси марганца, и другое.

[00435] Супероксид-дисмутазы (SOD) являются ключевыми ферментами в клеточной
 15 защите против окисления свободными радикалами. Катализируя разложение свободного радикала супероксида до воды и перекиси водорода, SOD играют важную роль в снижении связанного с этим повреждения, например, ишемического повреждения, хронической болезни легких, болезни Альцгеймера, синдрома Дауна, воспалительных расстройств, сердечно-сосудистых заболеваний, ослаблении иммунной системы,
 20 дисфункции мозга, катаракте и других аспектах старения и дегенеративных заболеваний.

[00436] В одном из вариантов настоящего изобретения представлен способ лечения, облегчения и/или предупреждения повреждения, опосредованного реактивными
 частицами, у пациента, включающий введение пациенту NRBA формулы (I)-(XII) или его пролекарства, аналога, изомера, метаболита, производного, фармацевтически
 25 приемлемой соли, фармацевтического продукта, полиморфа, кристалла, примеси, N-оксида, сложного эфира, гидрата или любой их комбинации. В одном из вариантов реактивные частицы включают реактивные кислородные промежуточные соединения, и NRBA промотирует или усиливает активность клеточной супероксид-дисмутазы. В
 30 одном из вариантов реактивные частицы включают реактивные азотные промежуточные соединения, и NRBA промотирует или усиливает активность клеточной синтазы оксида азота.

[00437] В некоторых вариантах такое повреждение связано с различными
 заболеваниями, такими как, но не ограничиваясь этим, сердечно-сосудистые заболевания, такие как коронарная болезнь сердца и атеросклероз, нейродегенеративные заболевания,
 35 такие как болезнь Альцгеймера и/или рассеянный склероз, инфекции, например, инфекции вирусного гепатита С и его осложнения, аутоиммунные заболевания, такие как волчанка, рак и другие, что является понятным специалистам в данной области.

[00438] В некоторых вариантах такая активность приводит к подавлению патогенного
 апоптоза, например, как происходит в различных болезненных состояниях, таких как
 40 нейродегенеративные заболевания или расстройства, глаукома, аутоиммунное заболевание и другие, что является понятным специалистам в данной области.

[00439] В некоторых вариантах соединения настоящего изобретения, которые
 характеризуются структурами формул I-XII, и включая любые их варианты,
 локализуются в цитозоле клетки, или в цитозольных органеллах, таких как митохондрии,
 45 где указанные соединения могут влиять на клеточные сигнальные пути, и, за счет этого, влиять на способы, описанные в настоящем документе. Например, и в одном из вариантов, эти соединения могут взаимодействовать с клеточными белками и, за счет этого, синергизировать заданное действие, в некоторых вариантах, в сигнальных путях

внутри клетки, вызывая заданный эффект. В других вариантах соединения формул I-XII антагонизируют определенную реакцию или путь в клетке, который иначе дают нежелательный эффект, например, усугубляя заболевания, и, следовательно, соединения, описанные в настоящем документе, являются эффективными в таких способах благодаря их способности разрушать или вмешиваться, или антагонизировать патогенные механизмы в клетках или в организме пациента.

[00440] В некоторых вариантах агенты настоящего изобретения могут изменять внутриклеточные сигнальные пути или восприимчивость к таким путям или каскадам.

[00441] В некоторых вариантах нисходящее действие соединений настоящего изобретения, которые характеризуются структурами формул I-XII, и включая любые их варианты, может контролироваться внутриклеточными киназными сигнальными путями, активируемыми факторами роста. В некоторых вариантах эти соединения могут влиять на нисходящую передачу сигналов связывания гормона с его рецептором, например, в случае киназы 3 гликоген-синтазы (GSK3), путь эффекторной киназы фосфатидилинозитол 3-киназы (PI3K) может активироваться введением соединения настоящего изобретения и, в свою очередь, влиять на активность ER альфа в специфических клетках, например, в клетках нейробластомы, и, за счет этого, влиять на некоторые способы настоящего изобретения. В некоторых вариантах соединения настоящего изобретения могут приводить к повышенной экспрессии GSK3, которая, в свою очередь, стимулирует или повышает ER-зависимую генную экспрессию.

[00442] Следует понимать, что любое применение любых соединений, описанных в настоящем документе, может применяться при лечении любого заболевания, расстройства или состояния, описанного в настоящем документе, и представляет отдельный вариант настоящего изобретения.

[00443] В некоторых вариантах любая из композиций, полезных в способах, описанных в настоящем документе, включает соединение настоящего изобретения в любой форме или варианте, описанном в настоящем документе. В некоторых вариантах любые композиции настоящего изобретения, по существу, состоят из соединения настоящего изобретения в любой форме или варианте, как описано в настоящем документе.

[00444] Следует понимать, что любое применение любых соединений, описанных в настоящем документе, может применяться при лечении любого заболевания, расстройства или состояния, описанного в настоящем документе, и представляет отдельный вариант настоящего изобретения.

[00445] «Эффективное количество» обозначает такое количество соединения или композиции по настоящему изобретению, которое, при введении пациенту для лечения заболевания, расстройства или состояния, является достаточным для обеспечения такого лечения. «Эффективное количество» варьируется в зависимости от активного компонента, заболевания, расстройства или состояния, подлежащего лечению, и его степени, а также возраста, веса, физического состояния и восприимчивости пациента, подлежащего лечению.

[00446] Термины «лечить» и «лечение» обозначают облегчение, смягчение, отсрочку, снижение, реверсирование, улучшение, контролирование или предупреждение по меньшей мере одного симптома состояния у пациента. Термин «лечение» также может означать остановку, отсрочку возникновения (то есть увеличение периода до клинического проявления заболевания) и/или понижение риска развития или ухудшения состояния.

[00447] Субъект или пациент, в организме которого введение терапевтического

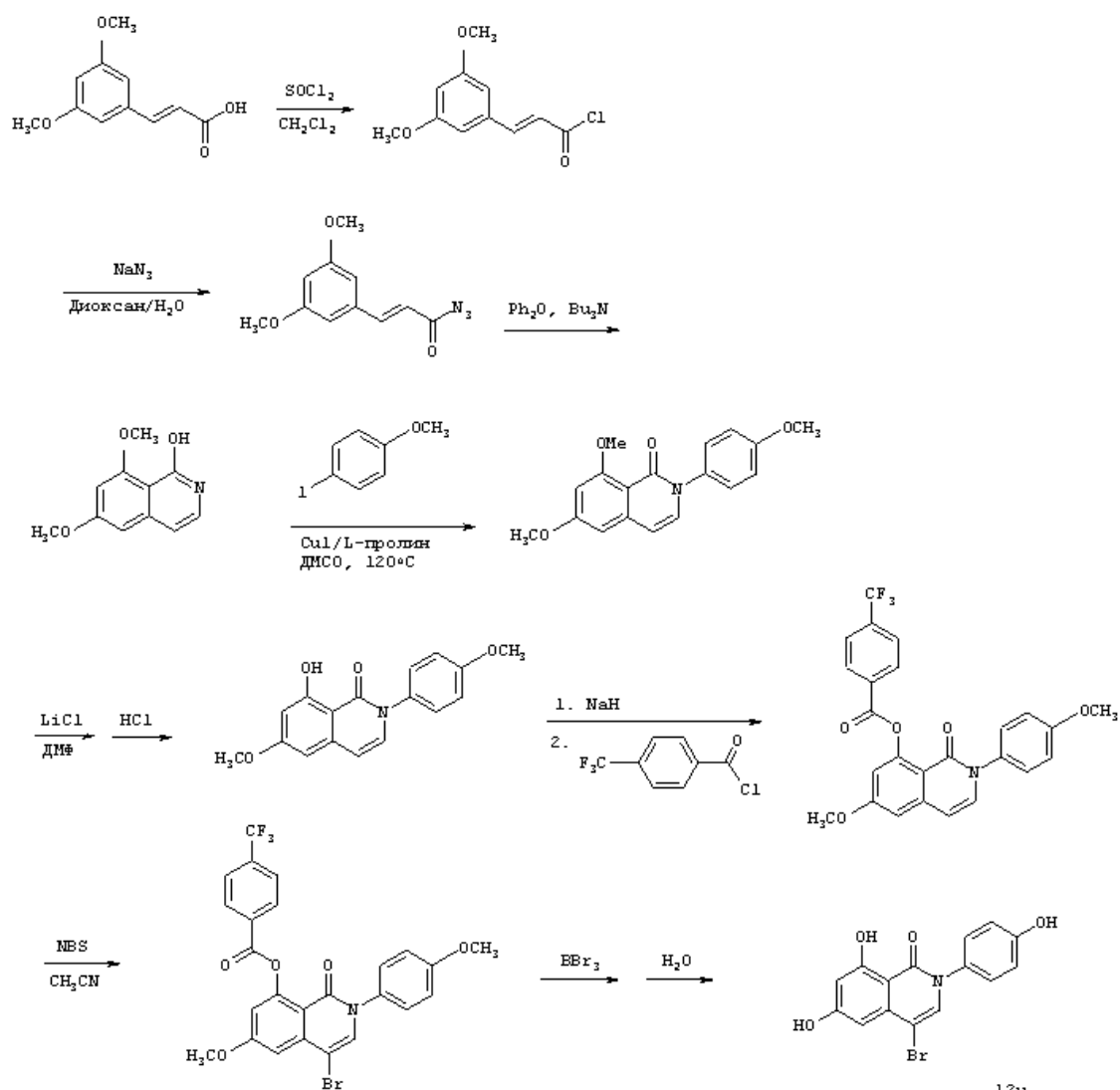
соединения является эффективным терапевтическим режимом для заболевания или расстройства, является, в некоторых вариантах, человеком, но может быть любым животным. Следовательно, как легко понятно специалисту в данной области, композиции настоящего изобретения особенно пригодны для введения любому животному, в частности, млекопитающему, и включая, но не в качестве ограничения, людей, домашних животных, таких как кошачьи или собачьи субъекты, сельскохозяйственных животных, таких как, но не ограничиваясь этим, субъекты коров, лошадей, коз, овец, свиней, диких животных (будь то в дикой природе или в зоологическом саду), лабораторных животных, таких как мыши, крысы, кролики, козы, овцы, свиньи, собаки, кошки и так далее, виды птиц, таких как куры, индейки, певчие птицы и так далее, то есть для ветеринарного использования.

[00448] Следующие примеры представлены в целях более полной иллюстрации предпочтительных вариантов настоящего изобретения. Однако их никоим образом не следует понимать как ограничение широких границ настоящего изобретения.

ПРИМЕРЫ

Пример 1: Химический синтез 4-бром-6,8-дигидрокси-2-(4-гидроксифенил)изохинолин-1(2H)-она (12u).

Схема и способы синтеза 12u.



Синтез 6,8-диметоксиизохинолин-1-ола.

[00449] Смесь транс-3,5-диметоксикоричной кислоты (15,30 г, 73,48 ммоль) и

тионилхлорида (13,11 г, 0,11 моль) поместили в 250 мл одногорлую круглодонную колбу, оснащенную магнитной мешалкой и дефлегматором. К указанной выше смеси добавили сухой метиленхлорид (80,0 мл). Полученный раствор нагревали с дефлегматором в течение 3 часов. Затем растворитель удалили под пониженным давлением. Остаток высушивали под вакуумом в течение ночи для получения бледно-желтого твердого вещества, хлорида транс-3,5-диметоксикоричной кислоты.

[00450] Бледно-желтое твердое вещество, хлорид кислоты, растворили в 20 мл 1,4-диоксана и по каплям, за 1 час добавили к охлажденной до 0°C суспензии 14,33 г (0,22 моль) азида натрия в 80 мл смеси 1:1 (об./об.) диксана/воды. Во время добавления температуру поддерживали на уровне 0°C на ледяной бане. После завершения добавления хлорида кислоты, смесь перемешивали в течение 1 часа при 0°C, а затем разбавили 75 мл воды. Смесь экстрагировали метиленхлоридом (3 × 40 мл); объединенные экстракты высушили над безводным сульфатом магния с последующей фильтрацией и концентрацией примерно до 100 мл. Раствор разбавили 20 мл фенилового эфира, а затем концентрировали для удаления оставшегося метиленхлорида (азид транс-3,5-диметоксикоричной кислоты).

[00451] В 500 мл трехгорлую круглодонную колбу, оснащенную подачей азота, дефлегматором, капельной воронкой, внутренним термометром и магнитной мешалкой, загрузили 29 мл трибутиламина и 80 мл фенилового эфира. Раствор нагревали до 230°C и по каплям, за 3 часа, через капельную воронку добавили ацилазид в 40 мл фенилового эфира. Во время добавления температура флегмы постепенно понижалась примерно до 200°C. Затем, после завершения добавления, температура поднялась до 230°C. После нагревания в течение дополнительного часа при 230°C смесь охладили до комнатной температуры. Смесь вылили в 500 мл гексанов при перемешивании. Твердое вещество отфильтровали и промыли гексанами (2 × 100 мл). Бледно-желтое твердое вещество высушили и перекристаллизовали из смеси этилацетата/метанола для получения бледно-желтого кристаллического материала, 10,58 г, выход 70,2%. МС: m/z 228,2 [M+Na]⁺. ¹H ЯМР (ДМСО-d₆, 300 МГц): δ 10,71 (с, 1H), 7,02 (д, 1H, J=6,9 Гц), 6,63 (д, 1H, J=2,4 Гц), 6,47 (д, 1H, J=2,4 Гц), 6,31 (д, 1H, J=6,9 Гц), 3,83 (с, 3H), 3,79 (с, 3H).

Синтез 6,8-диметокси-2-(4-метоксифенил)изохинолин-1(2H)-она.

[00452] 6,8-Диметоксиизохинолин-1-ол (1,59 г, 7,75 ммоль), 4-йоданизол (2,72, 11,62 ммоль), йодид меди (I) (0,30 г, 1,55 ммоль), L-пролин (0,36 г, 3,10 ммоль) и безводный карбонат калия (2,14 г, 15,50 ммоль) поместили в сухую 250 мл трехгорлую круглодонную колбу, оснащенную мешалкой и дефлегматором. Систему вакуумировали и пополнили сухим аргоном. Затем через шприц добавили безводный метилсульфоксид (50 мл) под атмосферой аргона. Реакционный раствор перемешивали и нагревали до 120°C в течение 20 часов. Добавили воду (20 мл), чтобы погасить реакцию. Смесь экстрагировали этилацетатом (5×20 мл). Экстракты объединили, промыли насыщенным соевым раствором (3×10 мл) и высушили над безводным MgSO₄ с последующей фильтрацией и концентрацией для получения желтого остатка. Желтый остаток очистили колоночной флэш-хроматографией (силикагель, CH₂Cl₂/ацетон=19/1, об./об.) для получения бледно-желтого твердого продукта, 2,12 г, выход 88,0%. МС: m/z 312,9 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (ДМСО-d₆, 300 МГц): δ 7,31-7,26 (м, 3H), 7,02 (д, 2H, J=8,7 Гц), 6,71 (д, 1H, J=2,4 Гц), 6,54 (д, 1H, J=2,4 Гц), 6,45 (д, 1H, J=7,8 Гц), 3,87 (с, 3H), 3,81 (с, 3H), 3,79 (с, 3H).

Синтез 8-гидрокси-6-метокси-2-(4-метоксифенил)изохинолин-1(2H)-она.

[00453] Соединение 6,8-диметокси-2-(4-метоксифенил)изохинолин-1(2H)-он (2,25 г, 7,23 ммоль) и LiCl (6,12 г, 144,54 ммоль) поместили в сухую, продутую аргоном 150 мл

трехгорлую колбу, оснащенную мешалкой и дефлегматором. Через шприц добавили безводный ДМФ (30 мл). Реакционную смесь нагревали до 140°C под вакуумом в течение 20 часов. Затем реакцию погасили добавлением 30 мл 2 н. раствора HCl. Раствор экстрагировали EtOAc (3 × 30 мл). Экстракты объединили и высушили над безводным MgSO₄. Растворитель удалили под пониженным давлением. Остаток очистили колоночной флэш-хроматографией (силикагель, CH₂Cl₂) для получения белого твердого продукта, 1,80 г, выход 83,7%. ¹H ЯМР (ДМСО-d₆, 300 МГц): δ 12,98 (с, 1H), 7,42-7,35 (м, 3H), 7,06 (д, 2H, J=9,0 Гц), 6,70-6,67 (м, 2H), 6,45 (д, 1H, J=2,1 Гц), 3,85 (с, 3H), 3,82 (с, 3H).

Синтез 6-метокси-2-(4-метоксифенил)-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-8-ил-4-(трифторметил)бензоата.

[00454] Соединение 8-гидрокси-6-метокси-2-(4-метоксифенил)изохинолин-1(2H)-он (0,60 г, 2,02 ммоль) поместили в сухую 250 мл трехгорлую колбу, оснащенную мешалкой и закрытую септой. Через шприц добавили безводный ДМФ (15 мл) под атмосферой аргона. Раствор охладили до 0°C на ледяной бане. Добавили NaN (0,12 г, 3,03 ммоль, 60% дисперсия в минеральном масле). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 минут. Затем ее нагрели до комнатной температуры за 30 минут. Смесь снова охладили до 0°C на ледяной бане. Через шприц добавили 4-(трифторметил)бензоилхлорид при перемешивании при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 минут и при комнатной температуре еще 30 минут. Реакцию погасили добавлением 20 мл насыщенного раствора NH₄Cl. Раствор разбавили 20 мл воды и перемешивали в течение одного часа при комнатной температуре. Его экстрагировали этилацетатом (3 × 20 мл). Экстракты промыли насыщенным солевым раствором (20 мл) и высушили над безводным MgSO₄. Растворитель удалили под пониженным давлением. Остаток подвергли колоночной флэш-хроматографии (силикагель, CH₂Cl₂) для получения белого твердого продукта, 0,93 г, выход 98,1%. МС: m/z 492,1 [M+Na]⁺. ¹H ЯМР (ДМСО-d₆, 300 МГц): δ 8,25 (д, 2H, J=8,7 Гц), 7,93 (д, 2H, J=8,4 Гц), 7,40 (д, 1H, J=7,5 Гц), 7,23 (д, 2H, J=8,7 Гц), 7,21 (д, 1H, J=2,4 Гц), 7,01 (д, 1H, J=2,4 Гц), 6,98 (д, 2H, J=8,7 Гц), 6,67 (д, 1H, J=7,5 Гц), 3,93 (с, 3H), 3,76 (с, 3H).

Синтез 4-бром-6-метокси-2-(4-метоксифенил)-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-8-ил-4-(трифторметил)бензоата.

[00455] Соединение 6-метокси-2-(4-метоксифенил)-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-8-ил-4-(трифторметил)бензоат (0,51 г, 1,09 ммоль) и N-бромсукцинимид (0,23 г, 1,30 ммоль) поместили в сухую, продутую аргоном 150 мл одногорлую колбу, оснащенную мешалкой и закрытую септой. Через шприц добавили ацетонитрил (15 мл) при комнатной температуре под атмосферой аргона. После перемешивания при комнатной температуре в течение 5 часов растворитель удалили под пониженным давлением. Остаток очистили колоночной флэш-хроматографией (силикагель, CH₂Cl₂) для получения белого твердого продукта, 0,54 г, выход 90,0%. МС: m/z 572,1 [M+Na]⁺. ¹H ЯМР (ДМСО-d₆, 300 МГц): δ 8,26 (д, 2H, J=8,1 Гц), 7,93 (д, 2H, J=8,4 Гц), 7,28 (д, 2H, J=8,7 Гц), 7,21 (д, 1H, J=2,1 Гц), 7,20 (д, 1H, J=2,4 Гц), 6,97 (д, 2H, J=9,0 Гц), 3,98 (с, 3H), 3,76 (с, 3H).

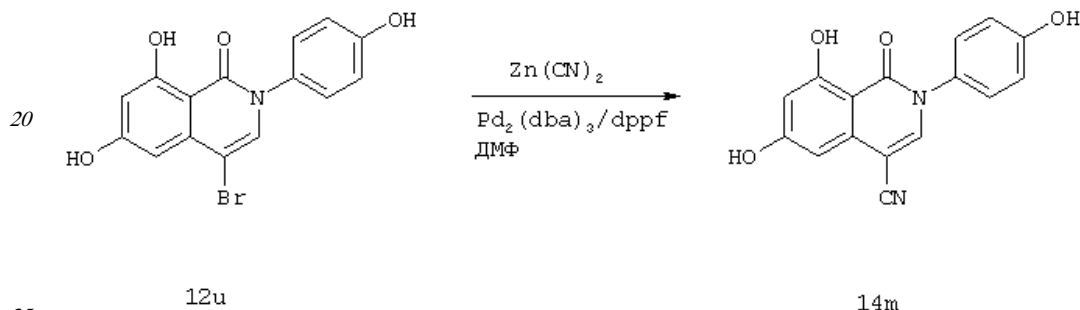
Синтез 4-бром-6,8-Дигидрокси-2-(4-гидроксифенил)изохинолин-1(2H)-она (12u).

[00456] Соединение 4-бром-6-метокси-2-(4-метоксифенил)-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-8-ил-4-(трифторметил)бензоат (2,46 г, 4,49 ммоль) поместили в сухую 250 мл одногорлую круглодонную колбу, оснащенную мешалкой и закрытую

резиновой пробкой. Через шприц добавили хлорбензол (60 мл) при комнатной температуре. По каплям добавили VBr_3 (6,74 г, 26,92 ммоль) при перемешивании при комнатной температуре. Полученный раствор нагревали до 100°C в течение 20 часов. Добавили 50 мл воды и 10 мл метанола при 0°C , чтобы погасить реакцию. Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение двух часов. Слой CH_2Cl_2 отделили, а водный слой экстрагировали EtOAc (3×20 мл). Органические слои объединили и высушили над безводным MgSO_4 . Растворитель удалили под пониженным давлением. Остаток очистили колоночной флэш-хроматографией (силикагель, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}=9/1$, об./об.) для получения белого твердого продукта, 1,32 г, выход 84,6%. МС: t/e 347,8 [M-H]⁻. ^1H ЯМР (DMSO-d_6 , 300 МГц): δ 13,12 (с, 1H), 10,78 (с, 1H), 9,81 (с, 1H), 7,75 (с, 1H), 7,28 (д, 2H, $J=8,7$ Гц), 6,85 (д, 2H, $J=8,7$ Гц), 6,61 (д, 1H, $J=2,1$ Гц), 6,37 (д, 1H, $J=2,1$ Гц).

Пример 2: Синтез 6,8-дигидрокси-2-(4-гидроксифенил)-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-карбонитрила (14m).

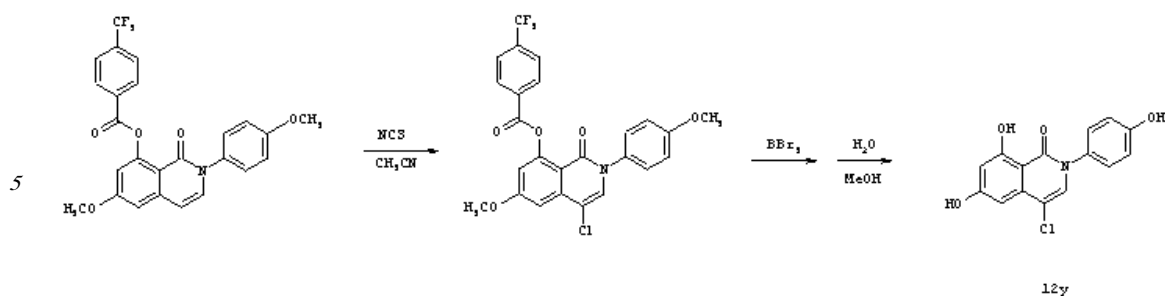
[00457] Схема и способы синтеза 14m.



[00458] 4-Бром-6,8-дигидрокси-2-(4-гидроксифенил)изохинолин-1(2H)-он (12u) (0,13 г, 0,37 ммоль), $\text{Zn}(\text{CN})_2$ (53 мг, 0,45 ммоль), трис(дибензилиденацетон)дипалладий (34 мг, 0,037 ммоль) и 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен (83 мг, 0,15 ммоль) поместили в сухую, продутую аргонем 150 мл трехгорлую круглодонную колбу, оснащенную мешалкой, дефлегматором и подачей аргона. Затем через шприц добавили безводный диметилформамид (10 мл) под атмосферой аргона. Реакционный раствор перемешивали и нагревали до 100°C в течение 12 часов. Добавили воду (20 мл), чтобы погасить реакцию. Смесь экстрагировали этилацетатом (2×25 мл). Экстракты объединили, промыли насыщенным солевым раствором (10 мл) и высушили над безводным MgSO_4 с последующей фильтрацией и концентрацией для получения желтого остатка. Желтый остаток очистили колоночной флэш-хроматографией (силикагель, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{ацетон}/\text{MeOH}=80/17/3$, об./об./об.) для получения бледно-желтого твердого продукта, 80 мг, выход 72,7%. МС: m/z 307,0 [M+Na]⁺. ^1H ЯМР (DMSO-d_6 , 300 МГц): δ 12,43 (с, 1H), 10,92 (с, 1H), 9,86 (с, 1H), 8,37 (с, 1H), 7,29 (д, 2H, $J=8,7$ Гц), 6,86 (д, 2H, $J=8,7$ Гц), 6,57 (д, 1H, $J=2,1$ Гц), 6,40 (д, 1H, $J=2,1$ Гц).

Пример 3: Синтез 4-хлор-6,8-дигидрокси-2-(4-гидроксифенил)изохинолин-1(2H)-она (12y).

[00459] Схема и способы синтеза 12y.



Синтез 4-хлор-6-метокси-2-(4-метоксифенил)-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-8-ил-4-(трифторметил)бензоата.

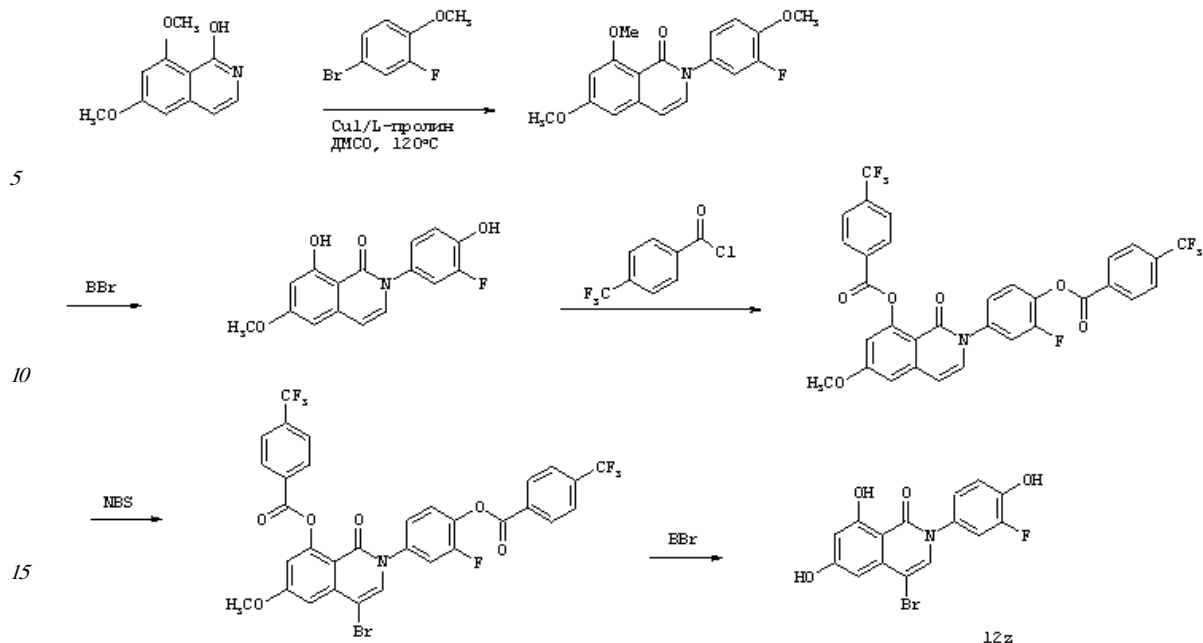
[00460] Соединение 6-метокси-2-(4-метоксифенил)-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-8-ил-4-(трифторметил)бензоат (0,55 г, 1,17 ммоль) и N-бромсукцинимид (0,19 г, 1,41 ммоль) поместили в сухую, продутую аргоном 150 мл одногорлую колбу, оснащенную мешалкой и закрытую септой. Через шприц добавили ацетонитрил (15 мл) при комнатной температуре под атмосферой аргона. После перемешивания и нагревания до 60°C в течение 8 часов растворитель удалили под пониженным давлением. Остаток очистили колоночной флэш-хроматографией (силикагель, гексаны/EtOAc=7/3, об./об.) для получения белого твердого продукта, 0,56 г, выход 94,9%. МС: m/z 526,2 [M+Na]⁺. ¹H ЯМР (ДМСО-d₆, 300 МГц): δ 8,26 (д, 2H, J=8,1 Гц), 7,94 (д, 2H, J=8,4 Гц), 7,28 (д, 2H, J=8,7 Гц), 7,23 (д, 1H, J=2,1 Гц), 7,21 (д, 1H, J=2,4 Гц), 6,97 (д, 2H, J=9,0 Гц), 3,99 (с, 3H), 3,76 (с, 3H).

Синтез 4-хлор-6,8-дигидрокси-2-(4-гидроксифенил)изохинолин-1(2H)-она (12y).

[00461] Соединение 4-хлор-6-метокси-2-(4-метоксифенил)-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-8-ил-4-(трифторметил)бензоат (0,24 г, 0,48 ммоль) поместили в сухую 250 мл одногорлую кругло донную колбу, оснащенную мешалкой и закрытую резиновой пробкой. Через шприц добавили хлорбензол (20 мл) при комнатной температуре. По каплям добавили BBr₃ (0,71 г, 2,86 ммоль) при перемешивании при комнатной температуре. Полученный раствор нагревали до 100°C в течение 20 часов. Добавили 50 мл воды и 10 мл метанола при 0°C, чтобы погасить реакцию. Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение двух часов. Слой CH₂Cl₂ отделили, а водный слой экстрагировали EtOAc (3 × 20 мл). Органические слои объединили и высушили над безводным MgSO₄. Растворитель удалили под пониженным давлением. Остаток очистили колоночной хроматографией (силикагель, CH₂Cl₂/MeOH=9/1, об./

об.) для получения белого твердого продукта, 0,11 г, выход 76,1%. MS т/е 301,9 (M-H)⁻. ¹H ЯМР (ДМСО-d₆, 300 МГц): δ 13,09 (с, 1H), 10,77 (с, 1H), 9,81 (с, 1H), 7,70 (с, 1H), 7,27 (д, 2H, J=8,7 Гц), 6,85 (д, 2H, J=8,7 Гц), 6,62 (д, 1H, J=2,1 Гц), 6,38 (д, 1H, J=2,1 Гц).

Пример 4: Синтез 4-хлор-6,8-дигидрокси-2-(4-гидроксифенил)изохинолин-1(2H)-она (12z).



Синтез 6,8-диметокси-2-(3-фтор-4-метоксифенил)изохинолин-1(2H)-она.

[00462] 6,8-Диметоксиизохинолин-1-ол (0,70 г, 3,41 ммоль), 4-бром-2-фторанизол (1,05 г, 5,12 ммоль), йодид меди (I) (0,13 г, 0,68 ммоль), L-пролин (0,16 г, 1,36 ммоль) и безводный карбонат калия (0,94 г, 6,82 ммоль) поместили в сухую 250 мл трехгорлую круглодонную колбу, оснащенную мешалкой и дефлегматором. Систему вакуумировали и пополнили сухим аргоном. Затем через шприц добавили безводный метилсульфоксид (20 мл) под атмосферой аргона. Реакционный раствор перемешивали и нагревали до 120°C в течение 20 часов. Добавили воду (30 мл), чтобы погасить реакцию. Смесь экстрагировали этилацетатом (5 × 20 мл). Экстракты объединили, промыли насыщенным соевым раствором (3 × 10 мл) и высушили над безводным MgSO₄ с последующей фильтрацией и концентрацией для получения желтого остатка. Желтый остаток очистили колоночной флэш-хроматографией (силикагель, CH₂Cl₂/ацетон=19/1, об./об.) для получения бледно-желтого твердого продукта, 0,92 г, выход 82,1%. МС: m/z 330,3 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (ДМСО-d₆, 300 МГц): δ 7,37-7,13 (м, 4H), 6,72 (д, 1H, J=2,1 Гц), 6,55 (д, 1H, J=2,1 Гц), 6,46 (д, 1H, J=7,5 Гц), 3,89 (с, 3H), 3,87 (с, 3H), 3,80 (с, 3H).

Синтез 2-(3-фтор-4-гидроксифенил)-8-гидрокси-6-метоксиизохинолин-1(2H)-она.

[00463] Соединение 2-(3-фтор-4-гидроксифенил)-6,8-диметоксиизохинолин-1(2H)-он (0,65 г, 1,97 ммоль) поместили в сухую 250 мл одnogорлую колбу, оснащенную мешалкой и закрытую резиновой пробкой. Через шприц добавили безводный метилхлорид (30 мл) при комнатной температуре. По каплям добавили BBr₃ (16,0 мл 1 М раствора в CH₂Cl₂) при перемешивании при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 дней. Затем реакцию погасили добавлением 50 мл воды и 10 мл метанола при 0°C. Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение двух часов. Слой CH₂Cl₂ отделили, а водный слой экстрагировали EtOAc (3 × 20 мл). Органические слои объединили и высушили над безводным MgSO₄. Растворитель удалили под пониженным давлением. Остаток очистили колоночной хроматографией (силикагель, CH₂Cl₂/MeOH=9/1, об./об.) для получения белого твердого продукта, 0,45 г, выход 76,3%. МС: m/z 324,2 [M+Na]⁺. ¹H ЯМР (ДМСО-d₆, 300 МГц): δ 12,91 (с, 1H), 10,27 (с, 1H), 7,41-7,35 (м, 2H), 7,13-7,03 (м, 2H),

6,69-6,65 (м, 2H), 6,44 (д, 1H, J=2,4 Гц), 3,85 (с, 3H).

Синтез 2-(3-фтор-4-(4-(трифторметил)бензоилокси)фенил)-6-метокси-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-8-ил-4-(трифторметил)бензоата.

[00464] Соединение 2-(3-фтор-4-гидроксифенил)-8-гидрокси-6-метоксиизохинолин-1(2H)-он (0,32 г, 1,06 ммоль) поместили в сухую 250 мл трехгорлую колбу, оснащенную мешалкой. Через шприц добавили безводный ДМФ (20 мл) под атмосферой аргона. Раствор охладили до 0°C на ледяной бане. Добавили NaN (0,13 г, 3,19 ммоль, 60% дисперсия в минеральном масле). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 минут. Затем ее нагрели до комнатной температуры за 30 минут. Смесь снова
 10 охладили до 0°C на ледяной бане. Через шприц добавили 4-(трифторметил)бензоилхлорид (0,67 г, 3,19 ммоль) при перемешивании при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 минут и при комнатной температуре еще 30 минут. Реакцию погасили добавлением 20 мл насыщенного раствора NH₄Cl. Раствор разбавили
 15 20 мл воды и перемешивали в течение одного часа при комнатной температуре. Его экстрагировали этилацетатом (3 × 20 мл). Экстракты промыли насыщенным соевым раствором (20 мл) и высушили над безводным MgSO₄. Растворитель удалили под пониженным давлением. Остаток подвергли колоночной флэш-хроматографии (силикагель, CH₂Cl₂) для получения белого твердого продукта, 0,60 г, выход 88,2%.

20 МС: m/z 668,3 [M+Na]⁺. ¹H ЯМР (ДМСО-d₆, 300 МГц): δ 8,34 (д, 2H, J=8,1 Гц), 8,27 (д, 2H, J=8,1 Гц), 8,01 (д, 2H, J=8,4 Гц), 7,95 (д, 2H, J=8,4 Гц), 7,64-7,53 (м, 3H), 7,34 (д, 1H, J=8,7 Гц), 7,25 (д, 1H, J=2,4 Гц), 7,07 (д, 1H, J=2,4 Гц), 6,74 (д, 1H, J=7,5 Гц), 3,94 (с, 3H).

Синтез 4-бром-2-(3-фтор-4-(4-(трифторметил)бензоилокси)фенил)-6-метокси-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-8-ил-4-(трифторметил)бензоата.

25 [00465] Соединение 2-(3-фтор-4-(4-(трифторметил)бензоилокси)фенил)-6-метокси-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-8-ил-4-(трифторметил)бензоат (0,56 г, 0,87 ммоль) и N-бромсукцинимид (0,20 г, 1,13 ммоль) поместили в сухую, продутую аргоном 150 мл одnogорлую колбу, оснащенную мешалкой и закрытую септой. Через шприц добавили ацетонитрил (20 мл) при комнатной температуре под атмосферой аргона. После
 30 перемешивания при комнатной температуре в течение 5 часов растворитель удалили под пониженным давлением. Остаток очистили колоночной флэш-хроматографией (силикагель, CH₂Cl₂) для получения белого твердого продукта, 0,35 г, выход 55,6%.

35 МС: m/z 726,2 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (ДМСО-d₆, 300 МГц): δ 8,35-8,27 (м, 4H), 8,06-7,90 (м, 5H), 7,69-7,20 (м, 3H), 6,72 (д, 1H, J=2,4 Гц), 6,11 (д, 1H, J=2,4 Гц), 3,99 (с, 3H). Синтез 4-бром-2-(3-фтор-4-гидроксифенил)-6,8-дигидроизохинолин-1(2H)-она (12z).

[00466] Соединение 4-бром-2-(3-фтор-4-(4-(трифторметил)бензоилокси)фенил)-6-метокси-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-8-ил-4-(трифторметил)бензоат (0,34 г, 0,47 ммоль) поместили в сухую 250 мл одnogорлую круглодонную колбу, оснащенную
 40 мешалкой и закрытую резиновой пробкой. Через шприц добавили хлорбензол (20 мл) при комнатной температуре. По каплям добавили VBr₃ (0,71 г, 2,82 ммоль) при перемешивании при комнатной температуре. Полученный раствор нагревали до 100°C в течение 20 часов. Добавили 50 мл воды и 10 мл метанола при 0°C, чтобы погасить реакцию. Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение двух часов.
 45 Слой CH₂Cl₂ отделили, а водный слой экстрагировали EtOAc (3 × 20 мл). Органические слои объединили и высушили над безводным MgSO₄. Растворитель удалили под пониженным давлением. Остаток очистили колоночной хроматографией (силикагель,

$\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}=9/1$, об./об.) для получения белого твердого продукта, 82 мг, выход 48,2%.

МС: m/z 363,9 $[\text{M}-\text{H}]^-$. ^1H ЯМР $\text{DMSO}-d_6$, 300 МГц): δ 13,02 (с, 1H), 10,78 (с, 1H), 10,27 (с, 1H), 7,79 (с, 1H), 7,41 (дд, 1H, $J_1=11,7$ Гц, $J_2=2,4$ Гц), 7,16-7,01 (м, 2H), 6,61 (д, 1H, $J=2,1$ Гц), 6,38 (д, 1H, $J=2,1$ Гц).

Пример 5: Синтез 6-метоксиизохинолинметоксиизохинолин-1-ола:

[00467] Смесь 17,82 г (0,10 моль) транс-3-метоксикоричной кислоты и тионилхлорида (14,28 г, 0,12 моль) поместили в 250 мл одnogорлую круглодонную колбу, оснащенную магнитной мешалкой и дефлегматором. В колбу добавили 80 мл сухого метиленхлорида. Полученную смесь нагревали с дефлегматором в течение 3 часов, а затем растворитель удалили под пониженным давлением. Остаточное маслянистое вещество высушили под вакуумом в течение ночи.

[00468] Бледно-желтый твердый хлорид кислоты растворили в 20 мл 1,4-диоксана и по каплям, при перемешивании добавили к охлажденной до 0°C суспензии 19,50 г (0,30 моль) азидата натрия в 80 мл смеси 1:1 (об./об.) 1,4-дихлорид/воды. Во время добавления температуру поддерживали на уровне 0°C . После завершения добавления хлорида кислоты, смесь перемешивали при 0°C еще один час, а затем разбавили 75 мл воды. Смесь экстрагировали метиленхлоридом (2×40 мл). Объединенные экстракты высушили над безводным сульфатом магния, отфильтровали и концентрировали примерно до 100 мл. Раствор разбавили 20 мл фенилового эфира, а затем концентрировали для удаления оставшегося метиленхлорида. В 500 мл трехгорлую круглодонную колбу, оснащенную подачей аргона, дефлегматором, капельной воронкой и внутренним термометром, загрузили 29 мл трибутиламина и 80 мл фенилового эфира. Раствор нагревали до 230°C и по каплям, за 3 часа, через капельную воронку добавили ацилазид в 20 мл фенилового эфира. Во время добавления температура флегмы постепенно понижалась до 200°C . После завершения добавления дистиллят собирали в капельной воронке (15 мл смеси 1:1 трибутиламина/фенилового эфира), пока температура не достигла 230°C . После нагревания в течение дополнительного часа при 230°C смесь охладили до комнатной температуры. Затем смесь объединили с 500 мл гексана при перемешивании. Твердое вещество отфильтровали и промыли гексанами (2×100 мл). Бледно-желтое твердое вещество перекристаллизовали из смеси этилацетата/метанола (9/1, об./об.) для получения чистого бледно-желтого кристаллического материала, 15,28 г, выход 87,2%. МС: 198,1 $[\text{M}+\text{Na}]^+$. ^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$, 300 МГц): δ 11,06 (с, 1H), 8,08 (д, 1H, $J=8,5$ Гц), 7,14-7,14 (м, 1H), 7,10 (д, 1H, $J=2,5$ Гц), 7,05-7,03 (м, 1H), 7,04 (дд, 1H, $J_1=9,0$ Гц, $J_2=2,5$ Гц), 6,47 (д, 1H, $J=7,0$ Гц), 3,86 (с, 3H).

Пример 6: Синтез 6-метокси-2-(4-метоксифенил)изохинолин-1(2H)-она:

[00469] 6-Метоксиизохинолин-1-ол (2,00 г, 11,42 ммоль), 4-йоданизол (4,01 г, 17,13 ммоль), йодид меди (I) (0,44 г, 2,28 ммоль), L-пролин (0,53 г, 4,57 ммоль) и безводный карбонат калия (3,16 г, 22,84 ммоль) поместили в сухую 250 мл трехгорлую круглодонную колбу, оснащенную мешалкой и дефлегматором. Реакционную колбу вакуумировали и пополнили сухим аргоном. Через шприц добавили 50 мл безводного метилсульфоксида. Реакционную смесь перемешивали и нагревали до 130°C в течение 20 часов. Добавили 50 мл воды, чтобы погасить реакцию, в осадок выпало твердое желтое вещество. Бледно-желтое твердое вещество отфильтровали, промыли водой (2×20 мл) и высушили на воздухе. Это бледно-желтое твердое вещество очистили колоночной флэш-хроматографией (силикагель, этилацетат) для получения бледно-желтого твердого продукта, 2,90 г, выход 90,3%. МС: 282,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$,

300 МГц): δ 8,14 (д, 1Н, J=8,7 Гц), 7,39-7,34 (м, 3Н), 7,19 (д, 1Н, J=2,4 Гц), 7,13-7,03 (м, 3Н), 6,62 (дд, 1Н, J=7,5 Гц), 3,89 (с, 3Н), 3,81 (с, 3Н).

Пример 7: Синтез 4-бром-6-метокси-2-(4-метоксифенил)изохинолин-1(2Н)-она (14q):

[00470] 6-Метокси-2-(4-метоксифенил)изохинолин-1(2Н)-он (0,50 г, 1,78 ммоль)

5 поместили в сухую 250 мл одногорлую круглодонную колбу, оснащенную мешалкой и септой. Через шприц добавили ацетонитрил (10 мл) под атмосферой аргона при комнатной температуре. Частями добавили N-бромсукцинимид или NBS (0,33 г, 1,87 ммоль) под атмосферой аргона при комнатной температуре. Реакционную смесь оставили перемешиваться при комнатной температуре на 2 часа. Затем добавили 20
10 мл насыщенного раствора бикарбоната натрия. Смесь экстрагировали этилацетатом (3x10 мл). Органические слои отделили, высушили над безводным сульфатом магния и концентрировали под вакуумом. Остаток очистили колоночной флэш-хроматографией (силикагель, гексаны/EtOAc=2/3, об./об.) для получения белого твердого продукта, 0,55 г, выход 85,9%. МС: 360,4 [M+H]⁺. ¹Н ЯМР (ДМСО-d₆, 300 МГц): δ 8,14 (д, 1Н, J=8,7 Гц), 7,39-7,34 (м, 3Н), 7,19 (д, 1Н, J=2,4 Гц), 7,13-7,03 (м, 3Н), 6,62 (дд, 1Н, J=7,5 Гц), 3,89 (с, 3Н), 3,81 (с, 3Н).
15

Пример 8: Синтез 4-бром-6-гидрокси-2-(4-гидроксифенил)изохинолин-1(2Н)-она (12b):

20 [00471] 4-Бром-6-метокси-2-(4-метоксифенил)изохинолин-1(2Н)-он (0,22 г, 0,61 ммоль) поместили в сухую 150 мл одногорлую колбу, оснащенную мешалкой и септой. Через шприц добавили метиленхлорид (30 мл). По каплям добавили трибромид бора (1,83 мл 1.0 М раствора в метиленхлориде) при перемешивании под атмосферой азота при комнатной температуре. Реакционную смесь оставили перемешиваться при комнатной
25 температуре на 20 часов. Затем добавили 20 мл воды, чтобы погасить реакцию. Смесь экстрагировали 50 мл этилацетата. Органические слои отделили, высушили над безводным сульфатом магния и концентрировали под вакуумом. Остаток подвергли колоночной флэш-хроматографии (силикагель, CH₂Cl₂/MeOH=9/1, об./об.) для получения
30 белого твердого продукта, 0,10 г, выход 49,4%. МС: 334,2 [M+H]⁺. ¹Н ЯМР (ДМСО-d₆, 300 МГц): δ 10,58 (с, 1Н), 9,83 (с, 1Н), 8,12 (д, 1Н, J=8,7 Гц), 7,71 (с, 1Н), 7,22 (д, 2Н, J=8,7 Гц), 7,09 (д, 1Н, J=21, Гц), 7,04 (дд, 1Н, J₁=8,7 Гц, J₂=2,4 Гц), 6,84 (д, 2Н, J=8,7 Гц).

Пример 9: Синтез 6-гидрокси-2-(4-гидроксифенил)-4-винилизохинолин-1(2Н)-она (14f):

35 [00472] 4-Бром-6-гидрокси-2-(4-гидроксифенил)-изохинолин-1(2Н)-он (0,60 г, 1,81 ммоль), тетраakis(трифенилфосфин)палладий (42 мг, 0,036 ммоль), карбонат калия (0,25 г, 1,81 ммоль) и комплекс винилборонового ангидрида с пиридином (0,22 г, 0,91 ммоль) поместили в сухую, продутую аргоном 150 мл трехгорлую круглодонную колбу, оснащенную мешалкой и дефлегматором. Через шприц добавили безводный 1,2-
40 диметоксиэтан (10 мл) и воду (3 мл) под атмосферой аргона. Реакционный раствор перемешивали и нагревали с дефлегматором в течение 4 часов. Реакцию погасили добавлением 20 мл воды при комнатной температуре. Смесь экстрагировали этил ацетатом/метанол ом (9/1, об./об.) (2 x 20 мл). Экстракты объединили, промыли насыщенным солевым раствором (2 x 10 мл) и высушили над безводным MgSO₄ с
45 последующей фильтрацией и концентрацией для получения желтого остатка. Желтый остаток очистили колоночной флэш-хроматографией (силикагель, CH₂Cl₂/MeOH=19/1, об./об.) для получения белого твердого продукта, 0,44 г, выход 87,0%. Т.пл. °С (разлагается). МС: m/z 280,0 [M+H]⁺. ¹Н ЯМР (ДМСО-d₆, 300 МГц): δ 10,43 (с, 1Н), 9,71

(с, 1H), 8,13 (д, 1H, J=8,7 Гц), 7,41 (с, 1H), 7,24 (д, 2H, J=8,7 Гц), 7,10 (д, 1H, J=2,1 Гц), 7,01 (дд, 1H, J₁=8,7 Гц, J₂=2,1 Гц), 6,88 (дд, 1H, J₁=17,4 Гц, J₂=10,8 Гц), 6,85 (д, 2H, J=8,7 Гц), 5,64 (дд, 1H, J₁=17,4 Гц, J₂=1,2 Гц), 5,26 (дд, 1H, J₁=10,8 Гц, J₂=1,2 Гц).

Пример 10: Синтез 6-метокси-2-(4-метоксифенил)-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-карбонитрила (14g):

[00473] 4-Бром-6-метокси-2-(4-метоксифенил)-изохинолин-1(2H)-он (0,80 г, 2,22 ммоль), Zn(CN)₂ (0,40 г, 3,42 ммоль), трис(дибензилиденацетон)дипалладий (0,20 г, 0,22 ммоль) и 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен (0,49 мг, 0,89 ммоль) поместили в сухую, продутую аргоном 150 мл трехгорлую круглодонную колбу, оснащенную мешалкой и дефлегматором. Затем через шприц добавили безводный диметилформамид (30 мл) под атмосферой аргона. Реакционный раствор перемешивали и нагревали до 100°C в течение 5 часов. Добавили воду (30 мл), чтобы погасить реакцию. Смесь экстрагировали этилацетатом (2 × 20 мл). Экстракты объединили, промыли насыщенным соевым раствором (3×10 мл) и высушили над безводным MgSO₄ с последующей фильтрацией и концентрацией для получения желтого остатка. Желтый остаток очистили колоночной флэш-хроматографией (силикагель, EtOAc/гексаны=1/1, об./об.) для получения бледно-желтого твердого продукта, 0,63 г, выход 92,6%. Т.пл.°C (разлагается). МС: m/z 307,0 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (DMCO-d₆, 300 МГц): δ 8,48 (с, 1H), 8,22 (д, 1H J=9,0 Гц), 7,43 (д, 2H, J=8,7 Гц), 7,27 (дд, 1H, J₁=8,7 Гц, J₂=2,4 Гц), 7,08 (д, 1H, J=2,4 Гц), 7,06 (д, 2H, J=8,7 Гц), 3,97 (с, 3H), 3,82 (с, 3H).

Пример 11: Синтез 6-гидрокси-2-(4-гидроксифенил)-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-карбонитрила (14h):

[00474] 6-Метокси-2-(4-метоксифенил)-изохинолин-4-карбонитрил (0,45 г, 1,47 ммоль) поместили в сухую, продутую аргоном 150 мл одногорлую круглодонную колбу, оснащенную мешалкой и подачей аргона. Через шприц добавили VBr₃ (9,0 мл 1,0 М раствора в CH₂Cl₂, 9,0 ммоль) при перемешивании при комнатной температуре. После перемешивания при комнатной температуре в течение 24 часов реакцию погасили добавлением 20 мл воды. Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение одного часа, экстрагировали EtOAc (3 × 20 мл). Органические слои отделили, объединили и высушили над безводным MgSO₄. Растворитель удалили под пониженным давлением. Остаток очистили колоночной хроматографией (силикагель, CH₂Cl₂/MeOH=9/1, об./об.) для получения белого твердого продукта, 0,28 г, выход 68,5%. Т.пл.°C (разлагается). МС: m/z 279,0 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (DMCO-d₆, 300 МГц): δ 10,86 (с, 1H), 9,80 (с, 1H), 8,38 (с, 1H), 8,13 (д, 1H, J=8,7 Гц), 7,25 (д, 2H, J=8,7 Гц), 7,09 (дд, 1H, J₁=8,7 Гц, J₂=2,4 Гц), 7,04 (д, 1H, J=2,4 Гц), 6,85 (д, 2H, J=8,7 Гц).

Пример 12: Синтез 6-метокси-2-(4-метоксифенил)-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-8-ил трифторметансульфоната (14d):

[00475] 8-Гидрокси-6-метокси-2-(4-метоксифенил)изохинолин-1(2H)-он (2,10 г, 7,06 ммоль) растворили в 30 мл безводного диметилформамида в 250 мл трехгорлой круглодонной колбе, оснащенной магнитной мешалкой, подачей аргона и закрытой резиновыми пробками. Раствор охладили до 0°C на ледяной бане. За 4 порции добавили гидрид натрия (0,37 г 60% вес. в минеральном масле, 9,18 ммоль) под атмосферой аргона. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 минут, затем при комнатной температуре в течение 30 минут. После того как раствор снова охладили до 0°C, частями добавили N-фенил-бис(трифторметансульфонамид) (2,65 г, 7,41 ммоль)

под аргоновой защитой. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 минут и при комнатной температуре в течение одного часа. Реакцию погасили добавлением 50 мл насыщенного раствора хлорида аммония и разбавили 50 мл воды. Раствор экстрагировали этилацетатом (3 × 50 мл). Органические слои отделили, объединили, промыли насыщенным соевым раствором, высушили над безводным MgSO₄, отфильтровали и концентрировали под пониженным давлением. Остаток очистили колоночной флэш-хроматографией (силикагель, гексаны/EtOAc=1/1, об./об.) для получения белого твердого продукта, 2,85 г, выход 94,1%. Т.пл.°C (разлагается). МС: m/z 452,1 [M+Na]⁺. ¹H ЯМР (ДМСО-d₆, 300 МГц): δ 7,52 (д, 1H, J=7,2 Гц), 7,38 (д, 1H, J=2,4 Гц), 7,34 (д, 2H, J=9,0 Гц), 7,07 (д, 2H, J=9,0 Гц), 7,02 (д, 1H, J=1,8 Гц), 6,72 (д, 1H, J=7,5 Гц), 3,94 (с, 3H), 3,82 (с, 3H).

Пример 13: Синтез 6-метокси-2-(4-метоксифенил)-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-8-карбонитрила (14i):

[00476] 6-Метокси-2-(4-метоксифенил)-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-8-ил трифторметансульфонат (0,43 г, 1,00 ммоль), Zn(CN)₂ (0,14 г, 1,20 ммоль), трис (дибензилиденацетон)дипалладий (92 мг, 0,1 ммоль) и 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен (0,22 мг, 0,40 ммоль) поместили в сухую, продутую аргонem 150 мл трехгорлую круглодонную колбу, оснащенную мешалкой и дефлегматором. Затем через шприц добавили безводный диметилформамид (20 мл) под атмосферой аргона. Реакционный раствор перемешивали и нагревали до 100°C в течение 4 часов. Добавили воду (20 мл), чтобы погасить реакцию. Смесь экстрагировали этилацетатом (4×30 мл). Экстракты объединили, промыли насыщенным соевым раствором (3×10 мл) и высушили над безводным MgSO₄ с последующей фильтрацией и концентрацией для получения желтого остатка. Желтый остаток очистили колоночной флэш-хроматографией (силикагель, EtOAc/гексаны=3/2, об./об.) для получения белого твердого продукта, 0,23 г, выход 75,2%. Т.пл.°C (разлагается). МС: m/z 307,2 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (ДМСО-d₆, 300 МГц): δ 7,63 (д, 1H, J=2,1 Гц), 7,54 (д, 1H, J=2,1 Гц), 7,51 (д, 1H, J=7,5 Гц), 7,38 (д, 2H, J=8,7 Гц), 7,06 (д, 2H, J=8,7 Гц), 6,71 (д, 1H, J=7,5 Гц), 3,95 (с, 3H), 3,82 (с, 3H).

Пример 14: Синтез 4-бром-6-метокси-2-(4-метоксифенил)-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-8-карбонитрила (14j):

[00477] Соединение 6-метокси-2-(4-метоксифенил)-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-8-карбонитрил (0,22 г, 0,72 ммоль) и N-бромсукцинимид (0,15 г, 0,86 ммоль) поместили в сухую, продутую аргонem 150 мл одnogорлую колбу, оснащенную мешалкой и закрытую резиновой пробкой. Через шприц добавили ацетонитрил (10 мл) при комнатной температуре под атмосферой аргона. После перемешивания при комнатной температуре в течение 4 часов растворитель удалили под пониженным давлением. Остаток очистили колоночной флэш-хроматографией (силикагель, гексаны/EtOAc=2/3, об./об.) для получения белого твердого продукта, 0,23 г, выход 83,3%. Т.пл.°C (разлагается). МС: m/z 387,1 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (ДМСО-d₆, 300 МГц): δ 8,01 (с, 1H), 7,81 (д, 1H, J=2,4 Гц), 7,43 (д, 1H, J=2,4 Гц), 7,42 (д, 2H, J=8,7 Гц), 7,07 (д, 2H, J=8,7 Гц), 4,02 (с, 3H), 3,82 (с, 3H).

Пример 15: Синтез 4-бром-6-гидрокси-2-(4-гидроксифенил)-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-8-карбонитрила (14k):

[00478] 4-Бром-6-метокси-2-(4-метоксифенил)-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-8-карбонитрил (0,15 г, 0,39 ммоль) поместили в сухую, продутую аргонem 100 мл одnogорлую круглодонную колбу, оснащенную мешалкой, дефлегматором и подачей

аргона. Через шприц добавили хлорбензол (10 мл) при комнатной температуре. Через шприц добавили VBr_3 (0,59 г, 2,33 ммоль) при перемешивании при комнатной температуре. Полученный раствор нагревали до 120°C в течение 4 часов. Добавили 10 мл воды, чтобы погасить реакцию. После перемешивания при комнатной температуре в течение одного часа, раствор экстрагировали EtOAc (5×20 мл). Органические слои объединили и высушили над безводным MgSO_4 . Растворитель удалили под пониженным давлением. Остаток очистили колоночной хроматографией (силикагель, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}=9/1$, об./об.) для получения белого твердого продукта, 0,05 г, выход 36,0%. Т.пл. $^\circ\text{C}$

(разлагается). МС: m/z 357,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$, 300 МГц): δ 11,40 (с, 1H), 9,79 (с, 1H), 7,91 (с, 1H), 7,48 (д, 1H, $J=2,1$ Гц), 7,38 (д, 1H, $J=2,1$ Гц), 7,26 (д, 2H, $J=8,7$ Гц), 6,86 (д, 2H, $J=8,7$ Гц).

Пример 16: Синтез 4-бром-6-гидрокси-2-(4-гидроксифенил)изохинолин-1(2H)-она (12b):

[00479] 4-Бром-6-метокси-2-(4-метоксифенил)изохинолин-1(2H)-он (14q) получили так, как описано выше. 14q поместили в сухую 150 мл одnogорлую колбу, оснащенную мешалкой и септой. Через шприц добавили хлорбензол (30 мл). По каплям добавили трибромид бора (6 эквивалентов, чистый) при перемешивании под атмосферой аргона при комнатной температуре. Реакционную смесь оставили перемешиваться при комнатной температуре на 20 часов. Затем добавили 20 мл воды, чтобы погасить реакцию. Смесь экстрагировали 50 мл этилацетата. Органические слои отделили, высушили над безводным сульфатом магния и концентрировали под вакуумом. Остаток подвергли колоночной флэш-хроматографии (силикагель, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}=9/1$, об./об.)

для получения белого твердого продукта, 0,10 г, выход 49,4%. МС: 334,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$, 300 МГц): δ 10,58 (с, 1H), 9,83 (с, 1H), 8,12 (д, 1H, $J=8,7$ Гц), 7,71 (с, 1H), 7,22 (д, 2H, $J=8,7$ Гц), 7,09 (д, 1H, $J=21$, Гц), 7,04 (дд, 1H, $J_1=8,7$ Гц, $J_2=2,4$ Гц), 6,84 (д, 2H, $J=8,7$ Гц).

Пример 17: Синтез 4-бром-2-(4-гидроксифенил)-6-метокси-изохинолин-1(2H)-она (12 c):

[00480] 4-Бром-6-метокси-2-(4-метоксифенил)изохинолин-1-(2H)-он (14q) получили так, как описано выше. 14q поместили в сухую 150 мл одnogорлую колбу, оснащенную мешалкой и септой. Через шприц добавили хлорбензол (30 мл). По каплям добавили трибромид бора (3 эквивалентов, чистый) при перемешивании под атмосферой аргона при комнатной температуре. Реакционную смесь оставили перемешиваться при комнатной температуре на 20 часов. Затем добавили 20 мл воды, чтобы погасить реакцию. Смесь экстрагировали 50 мл этилацетата. Органические слои отделили, высушили над безводным сульфатом магния и концентрировали под вакуумом. Остаток подвергли колоночной флэш-хроматографии (силикагель, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}=9/1$, об./об.)

для получения белого твердого продукта, 0,10 г, выход 49,4%. МС: 334,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$, 300 МГц): δ 10,58 (с, 1H), 9,83 (с, 1H), 8,12 (д, 1H, $J=8,7$ Гц), 7,71 (с, 1H), 7,22 (д, 2H, $J=8,7$ Гц), 7,09 (д, 1H, $J=21$, Гц), 7,04 (дд, 1H, $J_1=8,7$ Гц, $J_2=2,4$ Гц), 6,84 (д, 2H, $J=8,7$ Гц).

Пример 18: Синтез 6-метокси-2-(4-метоксифенил)-4-фенилизохинолин-1(2H)-она:

[00481] 4-Бром-6-метокси-2-(4-метоксифенил)-изохинолин-1(2H)-он (0,52 г, 1,44 ммоль), тетраakis(трифенилфосфин)палладий (83 мг, 0,07 ммоль), карбонат калия (0,22 г, 1,00 ммоль) и фенилбороновую кислоту (0,21 г, 1,73 ммоль) поместили в сухую,

продутую аргоном 150 мл трехгорлую круглодонную колбу, оснащенную мешалкой и дефлегматором. Через шприц добавили 1,2-диметоксиэтан (10 мл) и воду (3 мл) под атмосферой аргона. Реакционный раствор перемешивали и нагревали с дефлегматором в течение 20 часов. Реакцию погасили добавлением 30 мл воды при комнатной

5 температуре. Смесь экстрагировали этилацетатом (3 × 20 мл). Экстракты объединили, промыли насыщенным солевым раствором (2×10 мл) и высушили над безводным MgSO_4 и 2 г 3-(диэтиленetriамино)пропил-функционализированного силикагеля последующей фильтрацией и концентрацией для получения желтого остатка. Желтый остаток очистили

10 колоночной флэш-хроматографией (силикагель, гексаны/этилацетат=2/3, об./об.) для получения белого твердого продукта, 0,50 г, выход 98,0%. МС: m/z 358,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$, 300 МГц): δ 8,30 (д, 2H, $J=9,0$ Гц), 7,55-7,40 (м, 8H), 7,29 (с, 1H), 7,21 (дд, 1H, $J_1=9,0$ Гц, $J_2=2,4$ Гц), 7,05 (д, 2H, $J=9,0$ Гц), 6,94 (д, 1H, $J=2,4$ Гц), 3,81 (с, 3H), 3,78 (с, 3H).

15 Пример 19: Синтез 6-гидрокси-2-(4-гидроксифенил)-4-фенилизохинолин-1(2H)-она (15a):

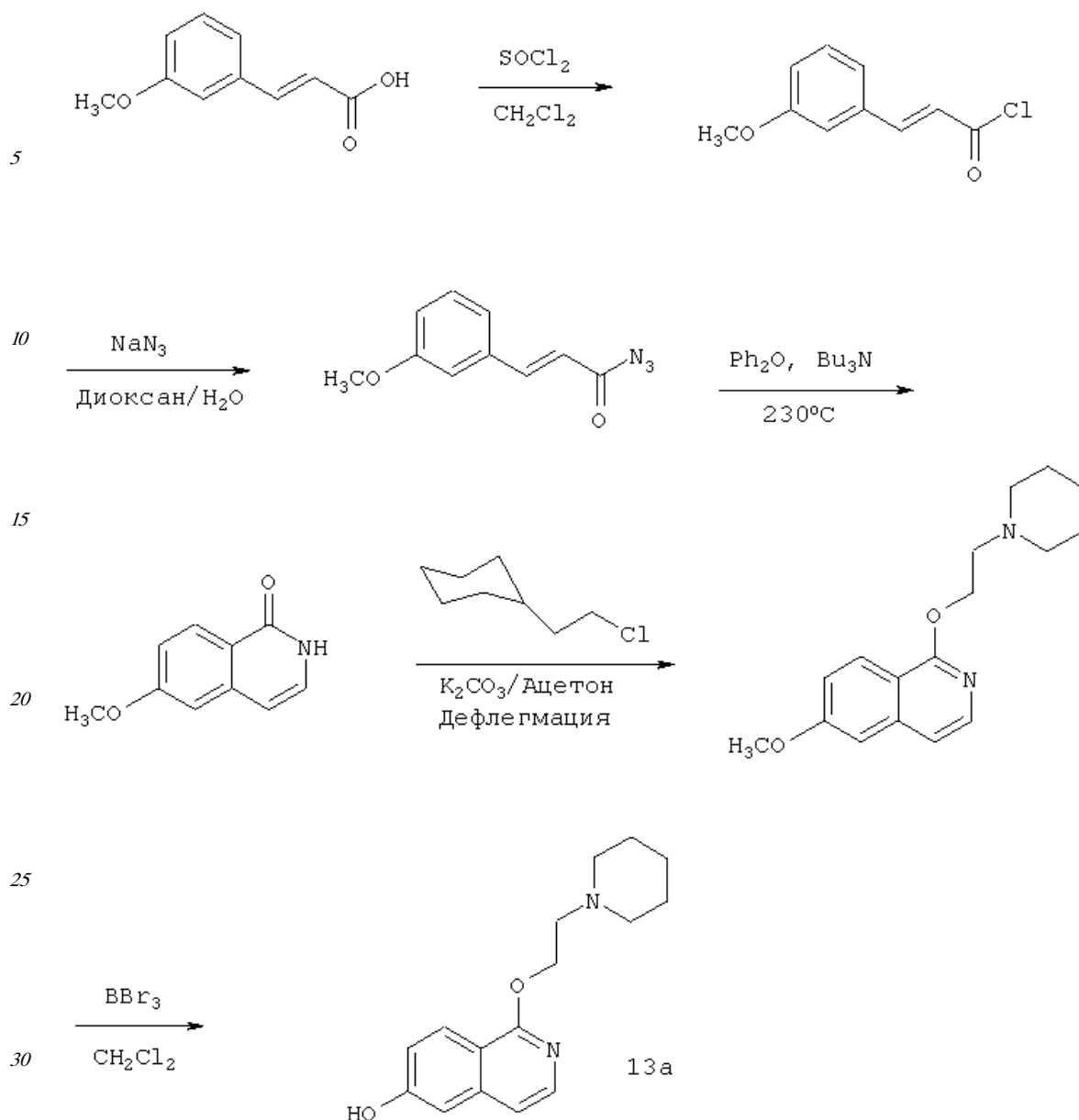
[00482] 6-Метокси-2-(4-метоксифенил)-4-фенилизохинолин-1(2H)-он (0,36 г, 1,01 ммоль) поместили в сухую 150 мл одногорлую колбу, оснащенную мешалкой и септой. Через шприц добавили метиленхлорид (30 мл). По каплям добавили трибромид бора

20 (5,0 мл 1,0 М раствора в метиленхлориде) при перемешивании под атмосферой азота при комнатной температуре. Реакционную смесь оставили перемешиваться при комнатной температуре на 16 часов. Затем добавили 20 мл воды, чтобы погасить реакцию. Смесь экстрагировали этилацетатом (3 × 20 мл). Органические слои отделили, высушили над безводным сульфатом магния и концентрировали под вакуумом. Остаток

25 подвергли колоночной флэш-хроматографии (силикагель, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}=9/1$, об./об.) для получения белого твердого продукта, 0,29 г, выход 87,9%. МС: 330,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$, 300 МГц): δ 10,31 (с, 1H), 9,69 (с, 1H), 8,19 (д, 1H, $J=8,7$ Гц), 7,52-7,39 (м, 5H), 7,28 (д, 2H, $J=8,7$ Гц), 7,18 (с, 1H), 7,00 (дд, 1H, $J_1=8,7$ Гц, $J_2=2,4$ Гц), 6,87-6,82 (м,

30 3H).

Пример 20: Синтез 1-(2-(пиперидин-1-ил)этокси)изохинолин-6-ола (13a):



Синтез 6-метоксиизохинолин-1-ола:

[00483] Смесь 17,82 г (0,10 моль) транс-3-метоксикоричной кислоты и тионилхлорида (14,28 г, 0,12 моль) поместили в 250 мл одnogорлую круглодонную колбу, оснащенную магнитной мешалкой и дефлегматором. В колбу добавили 80 мл сухого метиленхлорида. Полученную смесь нагревали с дефлегматором в течение 3 часов. Затем растворитель удалили под пониженным давлением. Остаточное маслянистое вещество высушили под вакуумом в течение ночи. Бледно-желтый твердый хлорид кислоты растворили в 20 мл 1,4-диоксана и по каплям, при перемешивании добавили к охлажденной до 0°C суспензии 19,50 г (0,30 моль) азида натрия в 80 мл смеси 1:1 (об./об.) 1,4-диоксана/воды. Во время добавления температуру поддерживали на уровне 0°C. После завершения добавления хлорида кислоты, смесь перемешивали при 0°C еще один час, а затем разбавили 75 мл воды. Смесь экстрагировали метиленхлоридом (2 × 40 мл).

Объединенные экстракты высушили над безводным сульфатом магния, отфильтровали и концентрировали примерно до 100 мл. Раствор разбавили 20 мл фенилового эфира, а затем концентрировали для удаления оставшегося метиленхлорида.

[00484] В 500 мл трехгорлую круглодонную колбу, оснащенную подачей аргона, дефлегматором, капельной воронкой и внутренним термометром, загрузили 29 мл

трибутиламина и 80 мл фенилового эфира. Раствор нагревали до 230°C и по каплям, за 3 часа, через капельную воронку добавили ацилазид в 20 мл фенилового эфира. Во время добавления температура флегмы постепенно понижалась до 200°C. После завершения добавления дистилят собирали в капельной воронке (15 мл смеси 1:1 трибутиламина/фенилового эфира), пока температура не достигла 230°C. После нагревания в течение дополнительного часа при 230°C смесь охладил до комнатной температуры. Затем смесь вылили в 500 мл гексанов при перемешивании. Твердое вещество отфильтровали и промыли гексанами (2 × 100 мл). Бледно-желтое твердое вещество перекристаллизовали из смеси этилацетата/метанола (9/1, об./об.) для получения чистого бледно-желтого кристаллического материала, 15,28 г, выход 87,2%. МС: 198,1 [M+Na]⁺. ¹H ЯМР (ДМСО-d₆, 300 МГц): δ 11,06 (с, 1H), 8,08 (д, 1H, J=8,5 Гц), 7,14-7,14 (м, 1H), 7,10 (д, 1H, J=2,5 Гц), 7,05-7,03 (м, 1H), 7,04 (дд, 1H, J₁=9,0 Гц, J₂=2,5 Гц), 6,47 (д, 1H, J=7,0 Гц), 3,86 (с, 3H).

Синтез 6-метокси-1-(2-(пиперидин-1-ил)этокси)изохинолина:

[00485] К раствору 6-метоксиизохинолин-1-ола (1,00 г, 5,71 ммоль) в ацетоне добавили K₂CO₃ (4,73 г, 34,26 ммоль) и N-хлорэтил-пиперидина гидрохлоридную соль (1,37 г, 7,42 ммоль). Раствор нагревали с дефлегматором в течение 6 часов. Растворитель выпарили до сухости. Остаток гидролизали добавлением воды, затем экстрагировали этилацетатом. Органические слои отделили и высушили над безводным MgSO₄.

Растворитель удалили под пониженным давлением. Остаток очистили флэш-хроматографией (силикагель, метиленхлорид/метанол=9/1, об./об.) для получения желтого маслянистого продукта, 1,50 г, выход 92,0%. МС: 287,2 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (ДМСО-d₆, 300 МГц): δ 8,11 (д, 1H, J=9,0 Гц), 7,39 (д, 1H, J=7,5 Гц), 7,10-7,13 (м, 2H), 6,51 (д, 1H, J=7,5 Гц), 4,02 (т, 2H, J=6,6 Гц), 3,86 (с, 3H), 2,55 (т, 2H, J=6,5 Гц), 2,41 (шс, 4H), 1,52-1,44 (м, 4H), 1,37-1,14 (м, 2H). Синтез 1-(2-(пиперидин-1-ил)этокси)изохинолин-6-ола (13a):

6-Метокси-1-(2-(пиперидин-1-ил)этокси)изохинолин (0,60 г, 2,10 ммоль) растворили в 30 мл сухого CH₂Cl₂ при комнатной температуре. По каплям, через шприц добавили BBr₃ (10,50 ммоль, 10,50 мл 1,0 М раствора в CH₂Cl₂) при перемешивании при комнатной температуре. Реакционный раствор оставили перемешиваться на ночь при комнатной температуре. Смесь охладил до 0°C на ледяной бане и гидролизали добавлением воды. Добавили EtOAc, чтобы разделить раствор. Органический слой отделили; водный слой дважды экстрагировали EtOAc. Органические слои объединили, промыли насыщенным соевым раствором и высушили над безводным MgSO₄. Растворитель удалили под вакуумом. Остаток очистили колоночной флэш-хроматографией с использованием силикагеля с CH₃OH/CH₂Cl₂ (1/9, об./об.) для получения белого твердого

продукта, 40 г, выход 70,2%. МС: 273,2 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (ДМСО-d₆, 300 МГц): δ 10,29 (с, 1H), 8,05 (д, 1H, J=8,7 Гц), 7,32 (д, 1H, J=7,2 Гц), 6,93 (д, 1H, J=8,4 Гц), 6,87 (с, 1H), 6,43 (д, 1H, J=7,2 Гц), 4,03 (с, 1H, 2H), 2,62 (с, 1H, 2H), 2,50 (с, 1H, 2H), 1,49-1,39 (м, 6H).

Пример 21: Характеристика выбранных соединений настоящего изобретения *in vitro*.

(А) Связывающая аффинность, действие агонистов и антагонистов эстрогеновых рецепторов некоторых вариантов NRBA настоящего изобретения.

Материалы и способы:

[00486] Связывающую аффинность ER определили одним из следующих способов:

Способ 1:

[00487] Рекомбинантный эстрогеновый рецептор (ER) человека экспрессировали в клетках насекомых Sf9 и выполнили радиоактивный анализ конкурентного связывания с использованием меченного тритием эстрадиола. Если исследуемые NRBA показали $\geq 50\%$ ингибирования связывания [^3H] эстрадиола в концентрации 1 мкМ (1000 нМ), то эти соединения анализировали с использованием четырех концентраций для определения IC_{50} и оценки K_i .

Способ 2:

[00488] Связывающую аффинность эстрогенового рецептора (ER) NRBA также определили с использованием конкурентного радиолиганд-связывающего анализа *in vitro* с [^3H]-эстрадиолом ([^3H]- E_2 , PerkinElmer), лигандом высокой активности для ER α и ER β . Равновесную константу диссоциации для [^3H]- E_2 определили инкубированием растущих концентраций [^3H]- E_2 (от 0,01 до 10 нМ) с бактериально экспрессируемым доменом связывающего лиганда ER α или ER β (LBD) при 4°C в течение 18 часов (ч). Неспецифическое связывание определили добавлением 1000 нМ E_2 к инкубационной смеси. Было установлено, что минимальная концентрация [^3H]- E_2 , необходимая для насыщения связывающих сайтов ER α и ER β в инкубационной смеси составила 1 нМ, соответственно. Связывающую аффинность NRBA определили в таких же условиях, инкубированием растущих концентраций (от 3×10^{-2} до 1000 нМ) лиганда с изолированным ER LBD и 1 нМ [^3H]- E_2 . После инкубирования связанный и свободный [^3H]- E_2 отделили с использованием вакуумной фильтрации на харвестере (PerkinElmer). Вкратце, инкубационную смесь отфильтровали через фильтр, связывающий белки с высокой аффинностью, и промыли несколько раз для удаления несвязанной радиоактивности. Фильтровальный планшет высушили на воздухе и закрепили на дне. В каждую лунку добавили коктейль для сцинтилляционного счета и закрыли крышку планшета. Радиоактивность подсчитали на микропланшетном сцинтилляционном счетчике TopCount® NXT.

[00489] Специфическое связывание [^3H]- E_2 (B) при каждой концентрации NRBA получили вычитанием неспецифического связывания [^3H]- E_2 и выразили в процентах специфического связывания [^3H]- E_2 в отсутствие NRBA (B_0). Концентрацию NRBA, снижающую специфическое связывание [^3H]- E_2 на 50% (IC_{50}), определили компьютерным подбором данных по анализу нелинейной регрессии с использованием прибора SigmaPlot (SPSS Inc., Чикаго, штат Иллинойс) по следующему уравнению:

$$B = B_0^* [1 - C / (\text{IC}_{50} + C)] ,$$

где C является концентрацией SERM.

[00490] Равновесную константу диссоциации (K_i) NRBA рассчитали по уравнению:

$$K_i = K_d^* \text{IC}_{50} / (K_d + L) ,$$

где K_d является равновесной константой диссоциации [^3H]- E_2 (ER α =0,65 нМ, ER β =1,83 нМ), и L является концентрацией [^3H]- E_2 (1 нМ).

[00491] В Таблице 1 представлен ряд NRBA. Иллюстративные NRBA описаны ниже

в настоящем документе, представлена их активность в определенных экспериментальных условиях. Следует понимать, что хотя указанные соединения могут обладать определенным действием (например, соединение 12b является агонистом) при определенных использованных экспериментальных условиях, в зависимости, в некоторых вариантах, от конкретного размера использованных клеток и так далее, такие соединения могут обладать альтернативным или измененным действием при различных экспериментальных параметрах.

Таблица 1		
10	№ СОЕДИНЕНИЯ и НАЗВАНИЕ ПО ИЮПАК	ФИЗИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА
	Эстрадиол (E2)	
	Пропил пиразол триол (PPT)	
	Дипропионитрил (DPN)	
15	12a 6-гидрокси-2-(4-гидроксифенил)-изохинолин-1(2H)-он	белое твердое вещество. Выход 67%. Т.пл. 312,3-313,4°C. ¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆ , 300 МГц): δ 10,30 (с, 1H), 9,77 (с, 1H), 8,08 (д, 1H, J=8,7 Гц), 7,26 (д, 1H, J=7,2 Гц), 7,20 (д, 2H, J=8,7 Гц), 6,97 (дд, 1H, J ₁ =8,7 Гц, J ₂ =2,4 Гц), 6,93 (д, 1H, J=2,4 Гц), 6,85 (д, 2H, J=8,7 Гц), 6,49 (д, 1H, J=7,5 Гц). MS m/z 21 в (M+Na) ⁺ .
	12b 4-бром-6-гидрокси-2-(4-гидроксифенил)-изохинолин-1(2H)-он;	белое твердое вещество. Выход 49%. Т.пл. 264,0-266,0°C. ¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆ , 300 МГц): δ 10,58 (с, 1H), 9,83 (с, 1H), 8,12 (д, 1H, J=8,7 Гц), 7,71 (с, 1H), 7,22 (д, 2H, J=8,7 Гц), 7,09 (д, 1H, J=2,1 Гц), 7,04 (дд, 1H, J ₁ =8,7 Гц, J ₂ =2,4 Гц), 6,84 (д, 2H, J=8,7 Гц). MS m/z 334 (M+H) ⁺ .
20	12c 4-бром-2-(4-гидроксифенил)-6-метокси-изохинолин-1(2H)-он	белое твердое вещество. Выход 24%. Т.пл. 266,3-266,8°C. ¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆ , 300 МГц): δ 9,78 (с, 1H), 8,20 (д, 1H, J=8,7 Гц), 7,79 (с, 1H), 7,25 (д, 2H, J=9,0 Гц), 7,22 (дд, 1H, J ₁ =9,0 Гц, J ₂ =2,4 Гц), 6,85 (д, 2H, J=8,7 Гц). MS m/z 345 (M+H) ⁺ .
25	12d 4-бром-2-(3-фтор-4-гидроксифенил)-6-гидрокси-изохинолин-1(2H)-оя	белое твердое вещество. Выход 79%. Т.пл. 254,3-254,6°C. ¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆ , 300 МГц): δ 10,74 (с, 1H), 10,20 (с, 1H), 8,13 (д, 1H, J=8,7 Гц), 7,77 (с, 1H), 7,36 (дд, 1H, J ₁ =11,7 Гц, J ₂ =2,4 Гц), 7,11-6,99 (м, 4H). MS m/z 351 (M+H) ⁺ .
	12e 4-бром-2-(4-фторфенил)-6-гидрокси-изохинолин-1(2H)-он	белое твердое вещество. Выход 83%. Т.пл. 250,4-250,9°C. ¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆ , 300 МГц): δ 10,76 (с, 1H), 8,14 (д, 1H, J=8,7 Гц), 7,71 (с, 1H), 7,56-7,51 (м, 2H), 7,37-7,31 (м, 2H), 7,11 (д, 1H, J=2,1 Гц), 7,06 (дд, 1H, J ₁ =8,7 Гц, J ₂ =2,4 Гц). MS m/z 336 (M+H) ⁺ .
30	12f 4-хлор-6-гидрокси-2-(4-гидроксифенил)-изохинолин-1(2H)-он	белое твердое вещество. Выход 67%. Т.пл. 288,6-289,6°C. ¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆ , 300 МГц): δ 10,72 (с, 1H), 9,74 (с, 1H), 8,13 (д, 1H, J=8,7 Гц), 7,67 (с, 1H), 7,23 (д, 2H, J=8,7 Гц), 7,11 (д, 1H, J=2,1 Гц), 7,06 (дд, 1H, J ₁ =8,7 Гц, J ₂ =2,1 Гц), 6,84 (д, 2H, J=8,7 Гц). MS w/z 288 (M+H) ⁺ .
	12g 4-хлор-2-(3-фтор-4-гидроксифенил)-6-гидрокси-изохинолин-1(2H)-он	белое твердое вещество. Выход 50%. Т.пл. 264,0-264,5°C. ¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆ , 300 МГц): δ 10,75 (с, 1H), 10,20 (с, 1H), 8,14 (д, 1H, J=8,7 Гц), 7,71 (с, 1H), 7,36 (дд, 1H, J ₁ =12,0 Гц, J ₂ =2,4 Гц), 7,12-7,00 (м, 4H). MS m/z 304 (M+H) ⁺ .
35	12h 6-гидрокси-2-(4-гидроксифенил)-4-йодизохинолин-1(2H)-он	белое твердое вещество. Выход 80%. Т.пл. 249,3-249,8°C. ¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆ , 300 МГц): δ 10,66 (с, 1H), 9,73 (с, 1H), 8,08 (д, 1H, J=8,4 Гц), 7,74 (с, 1H), 7,21 (д, 2H, J=8,7 Гц), 7,02-6,98 (м, 2H), 6,84 (д, 2H, J=8,7 Гц). MS m/z 378 (M-H) ⁻ .
40	12i 4-бром-6-гидрокси-2-(3-гидроксифенил)-изохинолин-1(2H)-он	белое твердое вещество. Выход 84%. Т.пл. 274,2-274,8°C. ¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆ , 300 МГц): δ 10,74 (с, 1H), 9,80 (с, 1H), 8,14 (д, 1H, J=8,7 Гц), 7,75 (с, 1H), 7,32-7,27 (м, 1H), 7,10 (д, 1H, J=2,1 Гц), 7,05 (дд, 1H, J ₁ =8,7 Гц, J ₂ =2,4 Гц), 6,86-6,83 (м, 3H). MS m/z 332 (M-H) ⁻ .
	12j 8-гидрокси-2-(4-гидроксифенил)-6-метокси-изохинолин-1(2H)-он	белое твердое вещество. Выход 86%. Т.пл. 223,7-224,2°C. ¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆ , 300 МГц): δ 13,02 (с, 1H), 9,80 (с, 1H), 7,34 (д, 1H, J=7,8 Гц), 7,25 (д, 2H, J=8,7 Гц), 6,87 (д, 2H, J=8,7 Гц), 6,68 (д, 1H, J=2,4 Гц), 6,66 (д, 1H, J=7,5 Гц), 6,44 (д, 1H, J=2,1 Гц), 3,85 (с, 3H). MS m/z 282 (M-H) ⁻ .
45	№СОЕДИНЕНИЯ и НАЗВАНИЕ ПО ИЮПАК	ФИЗИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА
	12k 5-бром-8-гидрокси-2-(4-гидроксифенил)-6-метокси-изохинолин-1(2H)-он	белое твердое вещество. Выход 89%. Т.пл. 254,7-255,2°C. ¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆ , 300 МГц): δ 13,35 (с, 1H), 9,83 (с, 1H), 7,50 (д, 1H, J=7,8 Гц), 7,27 (д, 2H, J=8,7 Гц), 6,88 (д, 2H, J=8,7 Гц), 6,83 (д, 1H, J=7,8 Гц), 6,75 (с, 1H), 3,96 (с, 3H). MS m/z 360 (M-H) ⁻ .
	12l	белое твердое вещество. Выход 42%. Т.пл. 322,9-323,5°C. ¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆ , 300

5	6,8-дигидроксид-2-(4-гидроксибензил)-изохинолин-1(2H)-он	МГц): δ 13,98 (с, 1H), 10,40 (с, 1H), 9,78 (сс 1H), 7,27-7,21 (м, 3H), 6,86 (д, 2H, J=8,7 Гц), 6,57 (д, 1H, J=7,5 Гц), 6,43 (д, 1H, J=2,4 Гц), 6,27 (д, 1H, J=2,1 Гц). MS m/z 268 (M-H) ⁻ .
	12m	белое твердое вещество. Выход 52,6%. ¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆ , 300 МГц): δ 13,17 (с, 1H), 11,34 (с, 1H), 9,83 (с, 1H), 7,46 (д, 1H, J=7,5 Гц), 7,26 (д, 2H, J=8,4 Гц), 6,87 (д, 2H, J=8,4 Гц), 6,79 (д, 1H, J=7,8 Гц), 6,51 (с, 1H). MS m/e 347,5 (M-H) ⁻ .
	12n	бледно-желтое твердое вещество. Выход 76,7%. ¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆ , 300 МГц): δ 10,69 (с, 1H), 10,20 (с, 1H), 8,18 (д, 1H, J=8,7 Гц), 7,78 (с, 1H), 7,34 (дд, 1H, J=8,7 Гц, J2=1,8 Гц), 7,07-6,99 (м, 4H). MS m/e 395,8 (M-H) ⁻ .
10	12o	белое твердое вещество. Выход 87,5%. Т.пл. 243,5-244,0°C (разлагается). ¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆ , 300 МГц): δ 10,70 (с, 1H), 9,63 (с, 1H), 8,12 (д, 1H, J=8,4 Гц), 7,70 (с, 1H), 7,13-7,02 (м, 4H), 6,85 (д, 1H, J=8,4 Гц), 2,15 (с, 3H). MS m/e: 345,7 [M-H] ⁻ .
	12p	желтое твердое вещество. Выход 65,8%. Т.пл. 289,9-300,2°C (разлагается). ¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆ , 300 МГц): δ 14,18 (с, 1H), 10,69 (с, 1H), 9,83 (с, 1H), 7,55 (д, 1H, J=7,2 Гц), 7,13 (д, 2H, J=8,7 Гц), 7,00 (д, 1H, J=7,2 Гц), 6,87 (д, 2H, J=8,7 Гц), 6,55 (д, 1H, J=2,4 Гц), 6,42 (д, 1H, J=2,7 Гц).
15	12q	белое твердое вещество. Выход 54,3%. Т.пл. 328,6-330,0°C (разлагается). ¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆ , 300 МГц): δ 13,89 (с, 1H), 9,86 (с, 1H), 7,65 (д, 1H, J=7,5 Гц), 7,29 (д, 2H, J=8,7 Гц), 6,88 (д, 2H, J=8,7 Гц), 6,79 (д, 1H, J=7,8 Гц), 6,76 (с, 1H), 4,00 (с, 3H).
	12r	желтое твердое вещество. Выход 27,1%. Т.пл. 238,7-240,1°C (разлагается). ¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆ , 300 МГц): δ 11,01 (с, 1H), 9,78 (с, 1H), 8,82 (д, 1H, J=8,7 Гц), 8,05 (с, 1H), 7,20-7,16 (м, 4H), 6,85 (д, 2H, J=8,7 Гц).
20	12s	желтое твердое вещество. Выход 21,2%. Т.пл. 316,8-318,2°C (разлагается). ¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆ , 300 МГц): δ 12,87 (с, 1H), 10,33 (с, 2H), 7,39-7,34 (м, 1H), 7,28 (д, 1H, J=7,2 Гц), 7,11-7,02 (м, 2H), 6,58 (д, 1H, J=7,5 Гц), 6,44 (д, 1H, J=2,1 Гц), 6,28 (д, 1H, J=2,1 Гц). MS: t/e 285,8 [M-H] ⁻ .
	12t	белое твердое вещество. Выход 76,3%. Т.пл. 204,2-205,0°C (разлагается). ¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆ , 300 МГц): δ 12,91 (с, 1H), 10,27 (с, 1H), 7,41-7,35 (м, 2H), 7,13-7,03 (м, 2H), 6,69-6,65 (м, 2H), 6,44 (д, 1H, J=2,4 Гц), 3,85 (с, 3H). MS: m/z 324,2 [M+Na] ⁺ .
25	12u	белое твердое вещество. Выход 67,7%. ¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆ , 300 МГц): δ 13,12 (с, 1H), 10,76 (с, 1H), 9,81 (с, 1H), 7,75 (с, 1H), 7,27 (д, 2H, J=8,7 Гц), 6,86 (д, 2H, J=8,7 Гц), 6,61 (д, 1H, J=2,1 Гц), 6,37 (д, 1H, J=2,1 Гц). MS t/e 347,8 (M-H) ⁻ .
	12v	белое твердое вещество. Выход 27,7%. Т.пл. 248,6-245,0°C (разлагается). ¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆ , 300 МГц): δ 13,20 (с, 1H), 9,83 (с, 1H), 7,82 (с, 1H), 7,29 (д, 2H, J=8,7 Гц), 6,86 (д, 2H, J=8,7 Гц), 6,66 (д, 1H, J=2,1 Гц), 6,60 (д, м, J=2,4 Гц), 3,90 (с, 3H). MS: t/e 361,8 [M-H] ⁻ .
30	4-хлор-6,8-дигидроксид-2-(4-гидроксибензил)-изохинолин-1(2H)-он	белое твердое вещество. Выход 49,4%. ¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆ , 300 МГц): δ 13,09 (с, 1H), 10,77 (с, 1H), 9,81 (с, 1H), 7,70 (с, 1H), 7,27 (д, 2H, J=8,7 Гц), 6,85 (д, 2H, J=8,7 Гц), 6,62 (д, 1H, J=2,1 Гц), 6,38 (д, 1H, J=2,1 Гц). MS t/e 301,8 (M-H) ⁻ .
	12z	белое твердое вещество. Выход 48,2%. ¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆ , 300 МГц): δ 13,02 (с, 1H), 10,78 (с, 1H), 10,27 (с, 1H), 7,79 (с, 1H), 7,41 (дд, 1H, J=11,7 Гц, J2=2,4 Гц), 7,16-7,01 (м, 2H), 6,61 (д, 1H, J=2,1 Гц), 6,38 (д, 1H, J=2,1 Гц). MS t/e 363,9 (M-H) ⁻ .
35	14 ^a	белое твердое вещество. Выход 49,4%. ¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆ , 300 МГц): δ 11,49 (с, 1H), 10,30 (с, 1H), 8,22 (д, 1H, J=8,7 Гц), 7,86 (с, 1H), 7,76 (с, 2H), 7,25 (д, 1H, J=8,7 Гц). MS: m/z 567,0 [M-H] ⁻ .
	14b	белое твердое вещество. Выход 47,6%. Т.пл. 330,0-332,1°C (разлагается). ¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆ , 300 МГц): δ 13,09 (с, 1H), 11,23 (с, 1H), 9,81 (с, 1H), 7,46 (д, 1H, J=7,5 Гц), 7,25 (д, 2H, J=8,7 Гц), 6,87 (д, 2H, J=8,7 Гц), 6,79 (д, 1H, J=7,5 Гц), 6,51 (с, 1H).
40	14c	белое твердое вещество. Выход 10,5%. ¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆ , 300 МГц): δ 10,42 (с, 1H), 9,72 (с, 1H), 8,14 (д, 1H, J=8,7 Гц), 7,34 (с, 1H), 7,24-7,21 (м, 3H), 7,00 (дд, 1H, J ₁ =8,7 Гц, J ₂ =2,4 Гц), 6,89 (д, 2H, J=8,7 Гц), 4,66 (т, 1H, J=5,7 Гц), 2,82 (д, 2H, J=5,7 Гц). MS: m/z 277,8 [M-2HBr] ⁻ .
	14d	белое твердое вещество. Выход 94,1%. ¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆ , 300 МГц): δ 7,52 (д, 1H, J=7,2 Гц), 7,38 (д, 1H, J=2,4 Гц), 7,34 (д, 2H, J=9,0 Гц), 7,07 (д, 2H, J=9,0 Гц), 7,02 (д, 1H, J=1,8 Гц), 6,72 (д, 1H, J=7,5 Гц), 3,94 (с, 3H), 3,82 (с, 3H). MS: m/z 452,1 [M+Na] ⁺ .
45	14e	белое твердое вещество. Выход 45,6%. ¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆ , 300 МГц): δ 14,06 (с, 1H), 11,64 (с, 1H), 9,83 (с, 1H), 7,83 (с, 1H), 7,28 (д, 2H, J=8,7 Гц), 6,87 (д, 2H, J=8,7 Гц), 6,86 (с, 1H). MS: m/z 428,0 [M+H] ⁺ .

5	14f	белое твердое вещество. Выход 87,0%. ¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆ , 300 МГц): δ 10,43 (с, 1H), 9,71 (с, 1H), 8,13 (д, 1H, J=8,7 Гц), 7,41 (с, 1H), 7,24 (д, 2H, J=8,7 Гц), 7,10 (д, 1H, J=2,1 Гц), 7,01 (дд, 1H J ₁ =8,7 Гц, J ₂ =2,1 Гц), 6,88 (дд, 1H, J ₁ =17,4 Гц, J ₂ =10,8 Гц), 6,85 (д, 2H, J=8,7 Гц), 5,64 (дд, 1H, J ₁ =17,4 Гц, J ₂ =1,2 Гц), 5,26 (дд, 1H, J ₁ =10,8 Гц, J ₂ =1,2 Гц). МС: m/z 280,0 [M+H] ⁺ .
	14g	белое твердое вещество. Выход 92,6%. ¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆ , 300 МГц): δ 8,41 (с, 1H), 8,22 (д, 1H, J=9,0 Гц), 7,43 (д, 2H, J=8,7 Гц), 7,27 (дд, 1H, J ₁ =8,7 Гц, J ₂ =2,4 Гц), 7,08 (д, 1H, J=2,4 Гц), 7,06 (д, 2H, J=8,7 Гц), 3,97 (с, 3H), 3,82 (с, 3H). МС: m/z 307,0 [M+H] ⁺ .
10	14h	белое твердое вещество. Выход 68,5%. ¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆ , 300 МГц): δ 10,86 (с, 1H), 9,80 (с, 1H), 8,38 (с, 1H), 8,13 (д, 1H, J=8,7 Гц), 7,25 (д, 2H, J=8,7 Гц), 7,09 (дд, 1H, J ₁ =8,7 Гц, J ₂ =2,4 Гц), 7,04 (д, 1H, J=2,4 Гц), 6,85 (д, 2H, J=8,7 Гц). МС: m/z 279,0 [M+H] ⁺ .
	14i	белое твердое вещество. Выход 75,2%. ¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆ , 300 МГц): δ 7,63 (д, 1H, J=2,1 Гц), 7,54 (д, 1H, J=2,1 Гц), 7,51 (д, 1H, J=7,5 Гц), 7,38 (д, 2H, J=8,7 Гц), 7,06 (д, 2H, J=8,7 Гц), 6,71 (д, 1H, J=7,5 Гц), 3,95 (с, 3H), 3,82 (с, 3H). МС: m/z 307,2 [M+H] ⁺ .
15	14j	белое твердое вещество. Выход 83,3%. ¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆ , 300 МГц): δ 8,01 (с, 1H), 7,81 (д, 1H, J=2,4 Гц), 7,43 (д, 1H, J=2,4 Гц), 7,42 (д, 2H, J=8,7 Гц), 7,07 (д, 2H, J=8,7 Гц), 4,02 (с, 3H), 3,82 (с, 3H). МС: m/z 387,1 [M+H] ⁺ .
	14k	бледно-желтое твердое вещество. Выход 36,0%. ¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆ , 300 МГц): δ 11,40 (с, 1H), 9,79 (с, 1H), 7,91 (с, 1H), 7,48 (д, 1H, J=2,1 Гц), 7,38 (д, 1H, J=2,1 Гц), 7,26 (д, 2H, J=8,7 Гц), 6,86 (д, 2H, J=8,7 Гц). МС: m/z 357,1 [M+H] ⁺ .
20	14l	бледно-желтое твердое вещество. Выход 75,3%. ¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆ , 300 МГц): δ 13,22 (с, 1H), 10,48 (с, 1H), 9,79 (с, 1H), 7,38 (с, 1H), 7,28 (д, 2H, J=8,7 Гц), 6,87 (д, 2H, J=8,7 Гц), 6,81 (дд, 1H, J ₁ =17,1 Гц, J ₂ =10,8 Гц), 6,57 (д, 1H, J=2,1 Гц), 6,33 (д, 1H, J=2,1 Гц), 5,66 (дд, 1H, J ₁ =17,1 Гц, J ₂ =1,2 Гц), 5,30 (дд, 1H, J ₁ =10,8 Гц, J ₂ =1,2 Гц). МС: m/z 293,9 [M-H] ⁻ .
	14m	бледно-желтое твердое вещество. Выход 72,7%. ¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆ , 300 МГц): δ 12,43 (с, 1H), 10,92 (с, 1H), 9,86 (с, 1H), 8,37 (с, 1H), 7,29 (д, 2H, J=8,7 Гц), 6,86 (д, 2H, J=8,7 Гц), 6,57 (д, 1H, J=2,1 Гц), 6,40 (д, 1H, J=2,1 Гц). МС: m/z 307,0 [M+Na] ⁺ .
25		

№ СОЕДИНЕНИЯ и НАЗВАНИЕ ПО ИЮПАК		ФИЗИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА
30	14n	белое твердое вещество. Выход 46,1%. ¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆ , 300 МГц): δ 11,04 (с, 1H), 9,75 (с, 1H), 7,43 (д, 1H, J=7,2 Гц), 7,37 (д, 1H, J=2,1 Гц), 7,23 (д, 2H, J=8,7 Гц), 7,24 (с, 1H), 6,86 (д, 2H, J=8,7 Гц), 6,62 (д, 1H, J=7,5 Гц). МС: m/z 279,0 [M+H] ⁺ .
	14o	желтое твердое вещество. Выход 78,1%. ¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆ , 300 МГц): δ 11,12 (с, 1H), 9,76 (с, 1H), 7,54 (с, 1H), 7,43 (д, 1H, J=2,4 Гц), 7,37 (д, 1H, J=2,4 Гц), 7,27 (д, 2H, J=8,7 Гц), 6,94-6,84 (м, 3H), 5,68 (дд, 1H, J ₁ =17,1 Гц, J ₂ =1,2 Гц), 5,31 (дд, 1H, J ₁ =11,1 Гц, J ₂ =1,2 Гц). МС: m/z 305,0 [M+H] ⁺ .
35	14p	желтое твердое вещество. Выход 54,5%. ¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆ , 300 МГц): δ 11,42 (с, 1H), 9,79 (с, 1H), 7,86 (с, 1H), 7,50 (д, 1H, J=2,1 Гц), 7,39 (д, 1H, J=2,1 Гц), 7,26 (д, 2H, J=8,7 Гц), 6,86 (д, 2H, J=8,7 Гц). МС: m/z 318,8 [M-H] ⁻ .
	14q	белое твердое вещество. Выход 85,9%. Т.пл. 153,8-154,3°C. ¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆ , 300 МГц): δ 8,14 (д, 1H, J=8,7 Гц), 7,39-7,34 (м, 3H), 7,19 (д, 1H, J=2,4 Гц), 7,13-7,03 (м, 3H), 6,62 (дд, 1H, J=7,5 Гц), 3,89 (с, 3H), 3,81 (с, 3H). МС: 360,4 [M+H] ⁺ .
40	14r	белое твердое вещество. Выход 92,6%. Т.пл. 204,8°C (разлагается). ¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆ , 300 МГц): δ 8,48 (с, 1H), 8,22 (д, 1H, J=9,0 Гц), 7,43 (д, 2H, J=8,7 Гц), 7,27 (дд, 1H, J ₁ =8,7 Гц, J ₂ =2,4 Гц), 7,08 (д, 1H, J=2,4 Гц), 7,06 (д, 2H, J=8,7 Гц), 3,97 (с, 3H), 3,82 (с, 3H). МС: m/z 307,0 [M+H] ⁺ .
	14s	белое твердое вещество. Выход 83,7%. Т.пл. 154,5-155,0°C. ¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆ , 300 МГц): δ 12,98 (с, 1H), 7,42-7,35 (м, 3H), 7,06 (д, 2H, J=9,0 Гц), 6,70-6,67 (м, 2H), 6,45 (д, 1H, J=2,1 Гц), 3,85 (с, 3H), 3,82 (с, 3H).
45	14t	белое твердое вещество. Выход 78,7%. ¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆ , 300 МГц): δ 7,97 (с, 1H), 7,39 (д, 2H, J=9,0 Гц), 7,33 (д, 1H, J=2,4 Гц), 7,21 (с, 1H), 7,07 (д, 2H, J=9,0 Гц), 4,02 (с, 3H), 3,82 (с, 3H). МС: m/z 464,0 [M+H] ⁺ .
	14u	белое твердое вещество. Выход 69,7%. ¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆ , 300 МГц): δ 7,95 (с, 1H),

5	оксо-1,2-дигидроизохинолин-8-карбонитрил	7,80 (д, 1H, J=2,5 Гц), 7,46 (д, 1H, J=2,5 Гц), 7,42 (д, 2H, J=8,5 Гц), 7,07 (д, 2H, J=8,5 Гц), 4,02 (с, 3H), 3,83 (с, 3H). МС: m/z 341,2 [M+H] ⁺ .
	14v изохинолин-1,6-диол	белое твердое вещество (разлагается при т.пл.). Выход=87%. ¹ H ЯМР (DMCO-d ₆ , 300 МГц): δ 10,90 (bs, 1H), 10,21 (с, 1H), 8,01 (д, J=8,7 Гц, 1H), 7,05 (дд, J=6,9, 5,7 Гц, 1H), 6,89 (м, 2H), 6,35 (д, J=7,2 Гц, 1H). MS (ESI) m/z 161,9 [M+H] ⁺ , 184,0 [M+Na] ⁺
	14w 6-гидрокси-2-(4-метоксифенил)изохинолин-1(2H)-он	коричневое твердое вещество. Выход (разлагается при т.пл.). Выход=32%. ¹ H ЯМР (DMCO-d ₆ , 300 МГц): δ 10,35 (с, 1H), 8,07 (д, J=8,7 Гц, 1H), 7,33 (м, 3H), 7,06-6,92 (м, 4H), 6,52 (д, J=7,5 Гц, 1H), 3,81 (с, 3H). MS (ESI) m/z 268,0 [M+H] ⁺ , 290,0 [M+Na] ⁺
	14xME 4-бром-6-гидрокси-2-(4-метоксифенил)изохинолин-1(2H)-он	белое твердое вещество (разлагается при т.пл.). Выход=42%. ¹ H ЯМР (CDCl ₃ , 500 МГц): δ 10,72 (с, 1H), 8,14 (д, J=5,4 Гц, 1H), 7,53 (с, 1H), 7,38 (д, J=5,4 Гц, 2H), 7,10 (д, J=1,2 Гц, 1H), 7,06 (м, 1H), 7,04 (д, J=5,4 Гц, 2H), 3,81 (с, 3H). MS (ESI) m/z 345,8 [M-H] ⁻ .

№ СОЕДИНЕНИЯ и НАЗВАНИЕ ПО ИЮПАК		ФИЗИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА
15	14xAC 4-(6-ацетокси-4-бром-1-оксоизохинолин-2(1H)-ил)фенил ацетат	белое твердое вещество. Т.пл. 200-201°C. Выход=86%. ¹ H ЯМР (CDCl ₃ , 300 МГц): δ 8,52 (д, J=8,7 Гц, 1H), 7,61 (д, J=2,1 Гц, 1H), 7,52 (с, 1H), 7,45 (д, J=8,7 Гц, 2H), 7,33 (дд, J=8,7, 2,1 Гц, 1H), 7,25 (д, J=8,7 Гц, 2H), 2,40 (с, 3H), 2,25 (с, 3H). Масса (ESI, положительная) m/z 440,1 [M+Na] ⁺ . MS (ESI) m/z 440,1 [M+Na] ⁺ .
	14xME_AC 4-(4-бром-6-метокси-1-оксоизохинолин-2(1H)-ил)фенил ацетат	белое твердое вещество (Т.пл. 189-190°C). Выход=87%. ¹ H ЯМР CDCl ₃ , 300 МГц): δ 8,42 (д, J=9,0 Гц, 1H), 7,50 (с, 1H), 7,46 (д, J=8,7 Гц, 2H), 7,25 (д, J=8,7 Гц, 2H), 7,24 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,15 (дд, J=9,0, 2,4 Гц, 1H), 4,00 (с, 3H), 2,36 (с, 3H). MS (ESI) m/z 389,0 [M+H] ⁺ , 412,1 [M+Na] ⁺ .
20	14yAM 4-бром-6-гидрокси-2-(4-гидроксифенил)-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-8-карбимидная кислота	грязновато-белое твердое вещество. Т.пл.>300°C. ¹ H ЯМР (300 МГц, DMCO-d ₆) δ 10,84 (с, 1H, OH), 9,74 (с, 1H, OH), 7,77 (с, 1H, ArH), 7,41 (с, 1H, OH or NH), 7,20-7,17 (м, 2H, ArH), 7,13 (с, 1H, OH or NH), 7,11 (д, J=2,4 Гц, 1H, ArH), 6,86-6,83 (м, 2H, ArH), 6,80 (д, J=2,4 Гц, 1H, ArH), 2H, ArH), 6,80 (д, J=2,4 Гц, 1H, ArH). Масса (ESI, положительная) m/z 397,0 [M+Na] ⁺ .
	14yME метил 4-бром-6-гидрокси-2-(4-гидроксифенил)-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-8-карбоксилат	белое твердое вещество. Т.пл. 296°C (разлагается). ¹ H ЯМР (300 МГц, DMCO-d ₆) δ 11,10 (с, 1H, OH), 9,76 (с, 1H, OH), 7,81 (с, 1H, ArH), 7,27-7,19 (м, 2H, ArH), 7,20 (д, J=2,4 Гц, 1H, ArH), 6,93 (д, J=2,4 Гц, 1H, ArH), 6,87-6,83 (м, 2H, ArH), 3,72 (с, 3H, OCH ₃). Масса (ESI, положительная) m/z 390,2 [M+H] ⁺ ; Масса (ESI, отрицательная) m/z 387,8 [M-H] ⁻ .
30	14z 4-бром-6-гидрокси-2-(4-гидроксифенил)-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-8-карбоновая кислота	
	15a 6-гидрокси-2-(4-гидроксифенил)-4-фенилизохинолин-1(2H)-он	белое твердое вещество. Выход 87,9%. Т.пл. 296,9-297,5°C. ¹ H ЯМР (DMCO-d ₆ , 300 МГц): δ 10,31 (с, 1H), 9,69 (с, 1H), 8,19 (д, 1H, J=8,7 Гц), 7,52-7,39 (м, 5H), 7,28 (д, 2H, J=8,7 Гц), 7,18 (с, 1H), 7,00 (дд, 1H, J ₁ =8,7 Гц, J ₂ =2,4 Гц), 6,87-6,82 (м, 3H). МС: 330,2 [M+H] ⁺ .
	15b 6-гидрокси-2-(4-гидроксифенил)-4-(4-метоксифенил)изохинолин-1(2H)-он:	белое твердое вещество. Выход 72,5%. Т.пл. 295,1-296,0°C. ¹ H ЯМР (DMCO-d ₆ , 300 МГц): δ 10,28 (с, 1H), 9,68 (с, 1H), 8,18 (д, 1H, J=8,7 Гц), 7,38 (д, 2H, J=9,0 Гц), 7,27 (д, 2H, J=8,7 Гц), 7,13 (с, 1H), 7,04 (д, 2H, J=8,7 Гц), 6,99 (дд, 1H, J ₁ =8,7 Гц, J ₂ =2,4 Гц), 6,87-6,82 (м, 3H), 3,81 (с, 3H). МС: 360,1 [M+H] ⁺ .
35	15c 2-(3-фтор-4-гидроксифенил)-6,8-дигидрокси-4-винилизохинолин-1(2H)-он	белое твердое вещество. Выход 67,6%. Т.пл. 221,9-223,0°C. ¹ H ЯМР (DMCO-d ₆ , 300 МГц): δ 13,12 (с, 1H), 10,51 (с, 1H), 10,24 (с, 1H), 7,44-7,40 (м, 2H), 7,17-7,03 (м, 2H), 6,80 (дд, 1H, J ₁ =17,1 Гц, J ₂ =10,8 Гц), 6,57 (д, 1H, J=2,1 Гц), 6,34 (д, 1H, J=2,1 Гц), 5,67 (дд, 1H, J ₁ =17,1 Гц, J ₂ =1,2 Гц), 5,30 (дд, 1H, J ₁ =10,8 Гц, J ₂ =1,2 Гц). МС: 311,9 [M-H] ⁻ .
	15d 2-(3-фтор-4-гидроксифенил)-6,8-дигидрокси-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-карбонитрил	белое твердое вещество. Выход 63,4%. Т.пл. 280,8-282,0°C. ¹ H ЯМР (DMCO-d ₆ , 300 МГц): δ 12,35 (с, 1H), 10,94 (с, 1H), 10,33 (с, 1H), 8,39 (с, 1H), 7,44 (дд, 1H, J ₁ =11,7 Гц, J ₂ =2,4 Гц), 7,18-7,03 (м, 2H), 6,57 (д, 1H, J=2,1 Гц), 6,41 (д, 1H, J=2,1 Гц). МС: 310,9 [M-H] ⁻ .

№ СОЕДИНЕНИЯ и НАЗВАНИЕ ПО ИЮПАК		ФИЗИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА
45	15e 6-гидрокси-2-(4-гидроксифенил)-8-винилизохинолин-1(2H)-он	белое твердое вещество. Выход 36,5%. Т.пл.>240,0°C (разлагается). ¹ H ЯМР (DMCO-d ₆ , 300 МГц): δ 10,33 (с, 1H), 9,66 (с, 1H), 7,79 (дд, 1H, J ₁ =17,4 Гц, J ₂ =10,8 Гц), 7,25 (д, 1H, J=7,5 Гц), 7,15 (д, 2H, J=8,7 Гц), 6,97 (д, 1H, J=2,1 Гц), 6,88 (д, 1H, J=2,1 Гц), 6,83 (д, 2H, J=8,7 Гц), 6,46 (д, 1H, J=7,5 Гц), 5,44 (дд, 1H, J ₁ =17,4 Гц, J ₂ =1,8 Гц), 5,19 (дд, 1H, J ₁ =10,8 Гц, J ₂ =1,8 Гц). МС: 277,9 [M-H] ⁻ .
	15f 4-бром-6-гидрокси-2-(4-гидроксифенил)-8-	белое твердое вещество. Выход 54,5%. Т.пл.>188,0°C (разлагается). ¹ H ЯМР (DMCO-

	винилизохинолин-1(2Н)-он	d_6 , 300 МГц): δ 10,71 (с, 1Н), 9,71 (с, 1Н), 7,89 (дд, 1Н, $J_1=17,4$ Гц, $J_2=10,5$ Гц), 7,72 (с, 1Н), 7,19 (д, 2Н, $J=8,7$ Гц), 7,12 (д, 1Н, $J=2,4$ Гц), 7,03 (д, 1Н, $J=2,4$ Гц), 6,83 (д, 2Н, $J=8,7$ Гц), 5,47 (дд, 1Н, $J_1=10,5$ Гц, $J_2=1,5$ Гц). МС: 355,9 [М-Н] ⁺ .
5	15g 6,8-дигидроксид-2-(4-гидроксибензил)-4-(4-метоксибензил)изохинолин-1(2Н)-он	белое твердое вещество. Выход 83,3%. Т.пл. 141,3-142,0°C. ¹ Н ЯМР (ДМСО- d_6 , 300 МГц): δ 10,32 (с, 1Н), 10,33 (с, 1Н), 9,76 (с, 1Н), 7,36 (д, 2Н, $J=8,7$ Гц), 7,30 (д, 2Н, $J=8,7$ Гц), 7,11 (с, 1Н), 7,04 (д, 2Н, $J=8,7$ Гц), 6,86 (д, 2Н, $J=8,7$ Гц), 6,32 (д, 1Н, $J=2,1$ Гц), 6,30 (д, 1Н, $J=2,1$ Гц), 3,80 (с, 3Н). МС: 373,9 [М-Н] ⁺ .
	15h 6,8-дигидроксид-2-(4-гидроксибензил)-4-фенилизохинолин-1(2Н)-он	белое твердое вещество. Выход 89,9%. Т.пл. 133,2-134,0°C. ¹ Н ЯМР (ДМСО- d_6 , 300 МГц): δ 10,30 (с, 1Н), 10,35 (с, 1Н), 9,76 (с, 1Н), 7,52-7,39 (м, 5Н), 7,31 (д, 2Н, $J=8,7$ Гц), 7,16 (с, 1Н), 6,86 (д, 2Н, $J=8,7$ Гц), 6,32 (д, 1Н, $J=2,1$ Гц), 6,31 (д, 1Н, $J=2,1$ Гц). МС: 343,9 [М-Н] ⁺ .
10	15i (Е)-6,8-дигидроксид-2-(4-гидроксибензил)-4-(проп-1-енил)изохинолин-1(2Н)-он	белое твердое вещество. Выход 78,7%. Т.пл. 206,9-207,0°C. ¹ Н ЯМР (ДМСО- d_6 , 300 МГц): δ 13,26 (с, 1Н), 10,42 (с, 1Н), 9,77 (с, 1Н), 7,26 (д, 2Н, $J=8,5$ Гц), 7,24 (с, 1Н), 6,86 (д, 2Н, $J=8,5$ Гц), 6,55 (д, 1Н, $J=2,0$ Гц), 6,45 (д, 1Н, $J=15,0$ Гц), 6,31 (д, 1Н, $J=2,0$ Гц), 6,10-6,03 (м, 1Н), 1,83 (д, 3Н, $J=6,5$ Гц). МС: 310,0 [М+Н] ⁺ .
15	15j (Е)-этил 3-(8-гидроксид-6-метоксид-2-(4-метоксифенил)-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)акрилат	белое твердое вещество. Выход 76,4%. Т.пл. 160,2-160,7°C. ¹ Н ЯМР (ДМСО- d_6 , 300 МГц): δ 13,09 (с, 1Н), 7,97 (с, 1Н), 7,85 (д, 1Н, $J=15,9$ Гц), 7,46 (д, 2Н, $J=8,7$ Гц), 7,07 (д, 2Н, $J=8,7$ Гц), 6,74 (д, 1Н, $J=2,4$ Гц), 6,60 (д, 1Н, $J=11,4$ Гц), 6,56 (д, 1Н, $J=2,1$ Гц), 4,18 (к, 2Н, $J=7,2$ Гц), 3,91 (с, 3Н), 3,83 (с, 3Н), 1,25 (т, 3Н, $J=7,2$ Гц). МС: 396,1 [М+Н] ⁺ .
	15k (Е)-3-(6-гидроксид-2-(4-гидроксибензил)-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)акриловая кислота	желтое твердое вещество. Выход 74,9%. Т.пл. >350,0°C. ¹ Н ЯМР (ДМСО- d_6 , 300 МГц): δ 8,11 (д, 1Н, $J=9,0$ Гц), 7,66 (д, 1Н, $J=15,5$ Гц), 7,65 (с, 1Н), 7,31 (с, 1Н), 7,24 (д, 2Н, $J=9,0$ Гц), 6,98 (д, 1Н, $J=8,5$ Гц), 6,85 (д, 2Н, $J=8,5$ Гц), 6,36 (д, 1Н, $J=16,0$ Гц). МС: 321,9 [М-Н] ⁺ .
20	15l (Е)-3-(6,8-дигидроксид-2-(4-гидроксибензил)-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)акриловая кислота	желтое твердое вещество. Выход 33,3%. Т.пл. >350,0°C. ¹ Н ЯМР (ДМСО- d_6 , 300 МГц): δ 13,09 (с, 1Н), 9,86 (с, 1Н), 8,59 (с, 1Н), 7,73 (с, 1Н), 7,60 (д, 1Н, $J=15,9$ Гц), 7,29 (д, 2Н, $J=9,0$ Гц), 6,87 (д, 2Н, $J=8,7$ Гц), 6,70 (д, 1Н, $J=2,1$ Гц), 6,40 (д, 1Н, $J=15,6$ Гц), 6,34 (д, 1Н, $J=2,1$ Гц). МС: 337,9 [М-Н] ⁺ .
25	15m 4-хлор-6-метоксид-2-(4-метоксифенил)-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-8-ил 4-(трифторметил)бензоат	белое твердое вещество. Выход 94,9%. Т.пл. 195,4-196,0°C. ¹ Н ЯМР (ДМСО- d_6 , 300 МГц): δ 8,26 (д, 2Н, $J=8,1$ Гц), 7,94 (д, 2Н, $J=8,4$ Гц), 7,85 (д, 2Н, $J=9,0$ Гц), 7,23 (д, 1Н, $J=2,4$ Гц), 7,21 (д, 1Н, $J=2,4$ Гц), 6,97 (д, 2Н, $J=9,0$ Гц), 3,99 (с, 3Н), 3,76 (с, 3Н). МС: 526,2 [М+Na] ⁺ .

Иллюстративные примеры NRBA настоящего изобретения и их активность при указанных условиях представлены ниже.

[00492] В Таблице 2 представлено конкурентное ингибирование соответствующих эстрогеновых рецепторов некоторыми NRBA настоящего изобретения. Рекомбинантный лиганд-связывающий участок ER α или ER β инкубировали с [³H]-эстрадиолом и растущими концентрациями некоторых вариантов NRBA настоящего изобретения, в диапазоне концентраций от 10⁻¹¹ до 10⁻⁴. После инкубирования планшеты собрали на фильтрах GF/B и измерили радиоактивность на приборе TopCount NXT (PerkinElmer). Неспецифическое связывание вычли из общего связывания для получения специфического связывания. Процентное ингибирование [³H]-эстрадиола при концентрации соединения 100 нМ составило:

Таблица 2

Процентное ингибирование связывания [³ H]-эстрадиола с ER α и ER β при помощи NRBA			
Соединение	ER- α	ER- β	
12b	0	53,6	
12d	0	38,7	
12f	0	47,5	
12g	0	29,4	
12h	7,7	40,5	
12l	2,5	34,4	
12m	5,2	0	
12n	6,2	8,7	
12p	25,8	80,7	
12r	35,7	75,5	

12s	4,5	52,8
12u	61,3	96,7
12y	51,9	97,5
12z	52,8	95,3

В Таблице 3 описаны константы связывания (значения K_i) для ER α и ER β в отношении некоторых вариантов NRBA настоящего изобретения.

Таблица 3

Константы связывания (значения K_i) для NRBA ER α и ER β

	Соединение	Константа связывания ER- α	Константа связывания ER- β
		(нМ)	(нМ)
10	12b	998	49
	12u	32	3
	12z	40	3
	14l	76	6
	14m	94	7
15	14k	>394	46
	15a	1778	130
	15b	2097	252
	15c	205	3,96
	15g	70,0	0,48
	15h	124	3,03
20	15i	102	1,66

[00493] NRBA Таблицы 3 ингибируют Сур 3А и/или Сур 2С9 в очень низких концентрациях, за исключением 12b [данные не показаны].

(В) Влияние NRBA на трансактивацию ER- α и ER- β

[00494] COS или клетки 293 поместили в планшеты в DME без фенолового красного+ 10% csFBS при концентрации 90000 клеток на лунку в 24-луночных планшетах и трансфицировали при помощи 0,25 мкг вектора «ERE-LUC», где ген люциферазы светляка управлялся двумя эстроген-чувствительными элементами, и 0,02 мкг контрольного CMV-LUC, Renilla, где ген люциферазы управлялся промотором CMV. Также ввели 25 нг ER- α , 50 нг ER- β или 12,5 нг AR при помощи липофектамина. Все рецепторы клонировали из тканей крыс в векторный скелет PCR3.1. Через двадцать четыре часа после трансфекции клетки обработали соединениями настоящего изобретения, эстрогеном, DHT и другими NRBA или их комбинациями. Клетки собрали через 48 часов после трансфекции и анализировали на активность люциферазы светляка и Renilla.

[00495] Иллюстративные примеры NRBA настоящего изобретения и их активность при указанных условиях представлены ниже:

Агонисты ER- α : 12y (ER- α : K_i =36 нМ; 12u (ER- α : K_i =32 нМ; % активности соединения 12u при 100 нМ по сравнению с 1 нМ эстрадиола=62%). Агонисты ER- β : 12b (ER- β : K_i =49 нМ; % активности соединения 12b при 100 нМ по сравнению с 1 нМ эстрадиола=79%), 12p (ER- β : K_i =17 нМ; % активности соединения 12p при 100 нМ по сравнению с 1 нМ эстрадиола=85%).

[00496] В иллюстративной Таблице 4, представленной ниже, показана % эстрадиоловая активность при 100 нМ NRBA для репрезентативных примеров NRBA настоящего изобретения и их % эстрадиоловая активность при 100 нМ.

Таблица 4

Эстрадиоловая активность репрезентативных NRBA при 100 нМ (в %)

Соединение	ER- α	ER- β
------------	--------------	-------------

	12b	31,2	78,8
	12p	45	85
	12q	25	10
	12s	29	76,9
	12u	62	85
5	12v	17	10
	14l	50	52,7
	14m	49	74,5

[00497] Соединения 12b, 12f, 12h, 12p, 12s, 12u, 12y и 12z, как обнаружено, обладают активностью агониста в отношении ER- β . Связывающая аффинность этих соединений 10 представлена на Фигуре 1.

[00498] В Таблице 5 ниже представлены соотношения между константами связывания ER- α и ER- β для репрезентативных примеров этих агонистов.

Таблица 5

Соотношение между константами связывания ER- α и ER- β для репрезентативных NRBA					
Соединение	Отношение K_i (ER- α /ER- β)	Соединение	Отношение K_i (ER- α /ER- β)	Соединение	Отношение K_i (ER- α /ER- β)
Эстрадиол	0,13	12s	25	15b	8,3
12b	20	12u	17	15c	51,7
12f	61	12y	11	15g	145,8
12h	22	12z	12	15h	41,1
12p	8	15a	13,7	15i	61,4

[00499] В качестве примера, была оценена активация ER- α и ER- β in vitro для соединения 12l, по сравнению с эстрадиолом, с использованием дозировок 0,1, 1, 10, 100 и 1000 нМ (Фигура 2), а данные представлены ниже в Таблице 6.

Таблица 6

Активация in vitro ER- α и ER- β соединением 12l по сравнению с эстрадиолом, с использованием дозировок 0,1, 1, 10, 100 и 1000 нМ

Дозировка (нМ) соединения 12l		ER- α RLU/RenRLU	ER- β RLU/RenRLU
	0,1	0,07	0,06
	1	0,07	0,07
	10	0,07	0,16
	100	0,12	0,46
	1000	0,24	0,55
Дозировка эстрадиола (нМ)			
	1	0,29	0,48

Пример 22А: Характеристика 14m и 12u in vitro.

Анализ связывания лиганда

[00500] Рекомбинантный лиганд-связывающий участок (LBD) ER- α или ER- β смешали с [3 H]E₂ (PerkinElmer, Уолтем, штат Массачусетс) в буфере А (10 мМ Tris, pH 7,4, 1,5 мМ динатрия ЭДТА, 0,25 М сахарозы, 10 мМ молибдата натрия, 1 мМ PMSF) для 40 определения равновесной константы диссоциации (K_d) для [3 H]E₂. Белок инкубировали с растущими концентрациями [3 H]E₂ с высокой концентрацией немеченого E₂ и без нее при 4°C в течение 18 часов для определения общего и неспецифического связывания. 45 Неспецифическое связывание затем вычли из общего связывания для определения специфического связывания. Кривые связывания лиганда анализировали по нелинейной регрессии с одним центром насыщенности для определения для E₂ (ER- α : 0,65 нМ; ER- β : 1,83 нМ). Кроме того, определили концентрацию [3 H]E₂, необходимую для насыщения

ER- α и ER- β , которая составила 1-3 нМ.

[00501] Растущие концентрации двух β -SERM (14m и 12u) (диапазон: от 10^{-11} до 10^{-6} М) инкубировали с $[^3\text{H}]\text{E}_2$ (1-2 нМ) и LBD ER с использованием условий, описанных выше. После инкубирования планшеты собрали фильтрами GF/B на харвестере Unifilter-96 (PerkinElmer) и три раза промыли ледяным буфером В (50 мМ Tris, pH 7,2).

Фильтровальные планшеты высушили при комнатной температуре, затем в каждую лунку добавили коктейль Microscint-O и закрыли фильтровальные планшеты при помощи TopSeal-A. Радиоактивность подсчитали на микропланшетном сцинтилляционном счетчике TopCount® NXT с использованием настроек для $[^3\text{H}]$ в сцинтилляционном коктейле Microscint (PerkinElmer).

[00502] Специфическое связывание $[^3\text{H}]\text{E}_2$ при каждой концентрации соединения определили вычитанием неспецифического связывания $[^3\text{H}]\text{E}_2$ (определенного инкубацией с 10^{-6} М немеченого E_2) и выразили его в процентах специфического связывания в отсутствие соединения. Концентрацию соединения, понижающую специфическое связывание $[^3\text{H}]\text{E}_2$ на 50% (IC_{50}), определили компьютерным подбором данных при помощи SigmaPlot и нелинейной регрессии логистической кривой с четырьмя параметрами. Затем рассчитали равновесную константу диссоциации (K_d) каждого соединения по уравнению: $K_i = K_d \times \text{IC}_{50} / (K_d + L)$, где является равновесной константой диссоциации $[^3\text{H}]\text{E}_2$, и L является концентрацией $[^3\text{H}]\text{E}_2$.

Анализ временной трансфекции и гена-репортера

[00503] Эстрогеновые рецепторы человека (ER- α и ER- β) клонировали из кДНК простаты в плазмидный векторный скелет pCR3.1. PGC-1 клонировали в два гибридных вектора млекопитающих pACT. ER- β H475 видоизменили на аланин с использованием сайт-направленного мутагенеза. Выполнили секвенирование для определения отсутствия каких-либо неспецифических мутаций. Промотор SHP (от -572 до +10) (26) клонировали на pGL3 базовый LUC репортёрный вектор, и FXR человека клонировали на pCR3.1. Клетки HEK-293 поместили в планшеты при 100000 клеток на лунку в 24-луночный планшет в минимальной эссенциальной среде Игла, модифицированной по способу Дульбекко (DMEM)+5% очищенной на активированном угле бычьей плодной сыворотки (csFBS). Клетки трансфицировали с использованием липофектамина (Invitrogen, Карлсбад, штат Калифорния) с 0,25 мкг ERE-LUC, 0,02 мкг CMV-LUC (люциферазы Renilla) и 12,5 нг ER- α крыс или 25 нг ER- β крыс. Через 24 часа после трансфекции клетки обработали различными концентрациями SER или комбинациями SERM и эстрадиола для определения антагонистической активности. Анализы люциферазы выполнили через 48 часов после трансфекции.

Анализ роста Ishikawa

[00504] Клетки Ishikawa поместили при 15000 клеток на лунку в 24-луночные планшеты в DME:F12 (1:1)+5% csFBS без фенолового красного. Клетки сохраняли в этой среде при 37°C в течение 3 дней. Среду заменили сразу перед обработкой лекарствами на дополнительные 72 часа. Через 72 часа клетки фиксировали формалином и измерили количество щелочной фосфатазы (ALP) по пара-нитрофенил фосфатному способу.

Результаты

Характеристика 14m и 12u in vitro

[00505] Из библиотеки изоформа-селективных SERM выбрали два β -SERM (Фигура 3А). 14m (4-циано-6,8-дигидрокси-2-(4-гидроксифенил)изохинолин-1(2H)-он) и 12u (4-бром-6,8-дигидрокси-2-(4-гидроксифенил)изохинолин-1(2H)-он) связались с ER- β с высокой аффинностью со значениями K_i 5,35 и 2,11 нМ, соответственно, что сравнимо со связыванием с E_2 (Фигура 3В). Однако 14m и 12u связались с ER- α с гораздо более низкой аффинностью, чем эстрадиол, со значениями K_i 94 и 40 нМ, соответственное (Фигура 3В). Следовательно, 14m и 12u связываются с ER- β почти со 100-кратной селективностью по сравнению с ER- α (Фигура 3В).

[00506] Для определения того, переносится ли селективность связывания ER также на ER- β -селективную активность, выполнили анализы временной трансактивации в клетках HEK-293, трансфицированных плазмидами, кодирующими ER- α или ER- β , и ERE-LUC. Клетки обрабатывали различными концентрациями лигандов и определили их значения EC_{50} . Оба соединения, 14m и 12u, действовали как агонисты по отношению к ER- α и ER- β с 20-30-кратной селективностью в отношении ER- β и со значением EC_{50} менее 10 нМ (Фигура 3В).

[00507] Поскольку мембраны суперсемейства NHR имеют умеренно гомологичные LBD, то были выполнены анализы трансактивации для определения перекрестной активности с 13 другими NHR (рецептором прогестерона, минералокортикоидом, андрогеном, глюкокортикоидом, FXR, PXR, печеночным X рецептором (LXR), ретиноидным X рецептором (RXR), PPAR- α , PPAR- γ и ERR- α , ERR- β и ERR- γ). 14m и 12u не обладают перекрестной активностью с каким-либо из упомянутых выше рецепторов, даже в концентрациях 10 мкМ (данные не показаны).

[00508] Активация ER- α , но не ER- β , вызывает маточную пролиферацию [Morani A et al., 2008 J Intern Med 264:128-42]. Этот эффект является одной из потенциальных задач при разработке ER- α SERM. Поэтому исследовали способность 14m и 12u стимулировать *in vitro* рост эндометриальных клеток Ishikawa с использованием различных концентраций лигандов и анализом ALP. Как показано на Фигуре 3С, 14m и 12u вызвали пролиферацию клеток Ishikawa только в максимальной исследованной концентрации (1 мкМ) или концентрации, при которой они перекрестно взаимодействуют с ER- α . С другой стороны, E_2 промотировал пролиферацию этих клеток в очень низких концентрациях (то есть 0,1 нМ).

Пример 22В: Характеристика 14m и 12u *in vivo*

Уретропный анализ

[00509] Крыс Sprague Dawley возрастом 18-20 дней рандомизировали по весу тела на группы по 7 животных и обрабатывали носителем, 50 мкг/кг/день эстрадиолом подкожно (s.c.), 10 мг/кг/день тамоксифена перорально или 30 мг/кг/день соединения 14m или 12u s.c. Вес тела (BW) записали перед началом лечения (0 день) и перед аутопсией (4 день). Статистические различия между группами определили однофакторным дисперсионным анализом. Крыс обрабатывали в течение 3 последовательных дней, а затем умертвили через 24 часа после последней дозы. Тело матки вырезали над местом ее соединения с шейкой и в месте соединения рогов матки с яичниками. Матку взвесили вместе с внутриматочной жидкостью и без нее. Выполнили статистические сравнения между весом пустых маток.

[00510] Также исследовали влияние 14m и 12u на пролиферацию матки *in vivo*. 14m и 12u вводили подкожно в дозировке 30 мг/кг/день, тогда как E_2 вводили подкожно в дозировке 50 мкг/кг/день, а тамоксифен в дозировке 10 мг/кг/день перорально в течение 3 дней. Тамоксифен использовали как тканеселективный положительный контроль

SERM. E₂ и тамоксифен существенно стимулировали пролиферацию матки, как показано приростом веса матки, тогда как 14m и 12u не вызвали роста матки (Фигура 3D). Помимо подтверждения отсутствия утеротропного действия *in vivo*, эти исследования также использовались для определения дозировки (30 мг/кг/день s.c.) для исследований ожирения.

Пример 23: Исследования ожирения

[00511] Для определения метаболического действия 14m (4-циано-6,8-дигидрокси-2-(4-гидроксифенил)изохинолин-1(2H)-она) и 12u (4-бром-6,8-дигидрокси-2-(4-гидроксифенил)изохинолин-1(2H)-она) на модель ожирения, вызванного питанием с

высоким содержанием жира (HFD), выполнили следующее исследование:

[00512] Исследование А: Самцов мышей C57BL6 возрастом 4 недели разделили на различные группы и кормили нормальной пищей или пищей с высоким содержанием жиров (Харлан, штат Индиана). Нормальное питание включало белки (16,7%), углеводы (56%) и жиры (4,2%) с усвояемой энергией 3,3 ккал/г. Питание с высоким содержанием жиров включало белки (23,5%), углеводы (27,3%) и жиры (34,3%) с усвояемой энергией 5,1 ккал/г.

[00513] Для профилактических исследований (исследование 1 и 2) животных обрабатывали носителем, 14m или 12u в дозировке 30 мг/кг/день s.c., начиная с 1 дня исследования в течение 12 недель. Для исследования лечения (исследование 3) животных выдерживали на безотносительной диете в течение 6 недель, а затем ежедневно обрабатывали так, как указано, в течение еще 18 недель. Два раза в неделю измеряли вес тела и потребление пищи. Животных умертвили в конце каждого исследования и собрали кровь и ткани для выделения РНК, гистологии и определения белка. Сканирование двухфотонной рентгеновской абсорбциометрии (DEXA) выполнили в конце первого исследования ожирения с 14m, а сканирование отображения магнитного резонанса (MRI) (EchoMRI, 4-в-1 комплексный анализатор, Echo medical systems, Хьюстон, штат Техас) выполнили в 0, 6 и 12 неделю для второго исследования ожирения, выполненного с 14m и 12u.

[00514] Для исследования лечения ожирения (где животных кормили пищей с высоким содержанием жиров в течение шести недель до начала введения лекарства в течение 18 недель), сканирование MRI выполнили в 0, 6, 12, 18 и 24 неделю.

[00515] Измерили концентрации холестерина и лептина в сыворотке, используя способы на основе иммуноферментного твердофазного анализа (ELISA).

[00516] MIP-1b является частью воспалительной панели цитокинов Luminex beads, приобретенной у компании Millipore (Биллерика, штат Массачусетс). Список цитокинов представлен ниже в Таблице 7.

[00517]

Таблица 7	
Интерферон-γ	MIP-1a
MIP-1a	IL-6
Кератиноцитный хемоаттрактант (KC)	IL-5
Интерферон-индуцируемый белок-10	IL-3
IL-7	IL-4
IL-9	IL-12p70
IL-10	Эотаксин
VEGF	IL-12p40
Моноцит, индуцированный γ-интерфероном	IL-15
Моноцитарный хемоаттрактантный белок-1	IL-2
M-CSF	IL-13

G-CSF	IL-1 β
Цитокин ингибирующего фактора лейкоза	IL-17
GM-CSF	RANTES
Липополисахарид-индуцированный хемокин CXС	IL-1 α
TNF- α	MIP-2

[00518] Гистологию выполнили на срезах замороженных тканей и окрасили масляным красным О. Содержание тестостерона и FSH в сыворотке измерили по способу Luminex beads (Millipore).

[00519] Исследования перальной переносимости глюкозы (OGTT) выполнили на мышцах, голодавших в течение 16 часов. Мышам ввели 150 мг глюкозы при помощи ротового зонда через желудочный зонд. Образцы крови взяли на 0, 15, 30, 60, 90 и 120 минуту после введения глюкозы и записали уровни глюкозы.

[00520] Для модели овариэктоми-индуцированного ожирения 6-недельным самкам мышей C57BL6 сделали фиктивную операцию или вырезали яичники, и выполнили исследование в течение 9 недель так, как указано выше.

[00521] РНК, экстрагированную из WAT, BAT, печени и мышц, обратно транскрибировали с использованием набора синтеза кДНК (Applied biosystems, Фостер сити, штат Калифорния). Выполнили ПЦР в реальном времени для выбранного списка генов, участвующих в ожирении и метаболических заболеваниях (Таблице 8 ниже), используя карты наборов генной экспрессии TaqMan для ПЦР в реальном времени (Applied Biosystems).

[00522]

Таблица 8

Гены, участвующие в ожирении и метаболических заболеваниях, для которых был выполнен ПЦР

ER- α	Глицерин-3-фосфат ацилтрансфераза
ER- β	SREBP-1c
PGC-1 α	GAPDH
PGC-1 β	18S
UCP-1	Рецептор лептина
C/EBP- δ	Белок переноса фосфолипидов
mCPT-1	C/EBP- α
PPAR- δ	STAT-1
SHP	GADD153
PRDM16	Глутатион пероксидаза 3
Dio2	CIDEA
FASN	Липопротеин липаза
CPT-1	Фарнезоидный X-рецептор
LXR- α	Белок амилоидного предшественника
Аполипопротеин Е	PPAR- γ
Глюкоза-6-фосфат дегидрогеназа	PPAR- α

Пример 23.1: 14m подавляет прирост тела, вызванный питанием с высоким содержанием жира (Исследование А - Пример 23)

[00523] Сохранение питания с высоким содержанием жира существенно увеличило вес тела мышей по сравнению с контрольными мышами, начиная с 3 недели (Фигура 4А). Мыши, получающие питание с высоким содержанием жира, которые лечились 14m, показали лишь умеренное увеличение веса тела и были статистически неотличимы от контрольных мышей, показав способность 14m подавлять прирост веса тела, вызванный питанием с высоким содержанием жира. На Фигуре 4А (вставка) показаны репрезентативные изображения мышей в группах, получавших питание с высоким содержанием жира, которые лечились носителем (слева) или 14m (справа). В группах

мышей, получающих питание с высоким содержанием жира, которым вводили только носитель, прирост веса тела составил на 40% больше, чем у животных, получающих нормальное питание (Фигура 4А, левый график). Однако группа мышей, получающих питание с высоким содержанием жира, обработанная 14m, показала прирост веса лишь на 5% больше, чем для контрольных мышей с нормальным питанием, демонстрируя более чем 85% снижение веса тела с 14m по сравнению с животными, получающими питание с высоким содержанием жира и носитель.

[00524] Хотя потребление пищи для обеих групп животных, получающих питание с высоким содержанием жира, было ниже, чем наблюдалось для контрольных мышей, лечение 14m не повлияло на общее потребление калорий, показывая, что изменение потребления пищи или насыщение не является механизмом наблюдаемого снижения веса тела (Фигура 4В).

[00525] Лечение при помощи 14m в Исследовании 2 повторило эффекты, наблюдаемые в предыдущем исследовании, как показано на Фигуре 4А со значительным снижением веса тела (Фигура 5А) без изменения потребления пищи (данные не показаны). 12u также снизило вес тела у мышей, получающих питание с высоким содержанием жира, с результатами, сравнимыми с результатами, наблюдаемыми для 14m. Оба лиганда предотвращают увеличение веса тела, обусловленное питанием с высоким содержанием жира, более, чем на 50%. Вес тела мышей, проходивших лечение 14m и 12u, статистически не отличается от контрольных образцов с нормальным питанием.

Пример 23.2: 14m изменяет маркеры метаболического заболевания (Исследование А - Пример 23)

[00526] Сканирование двухфотонной рентгеновской абсорбциометрии (DEXA) использовали для оценки изменений состава тела, сопровождающих изменение веса тела, наблюдаемое у мышей, получающих питание с высоким содержанием жира и 14m. Животные, получающие питание с высоким содержанием жира и носитель, имели существенно более высокое содержание жира в организме, чем группа животных с нормальным питанием (контроль) или животных, получающих 14m (Фигура 6А, левый график). Этот результат показывает, что 14m подавляет вес тела не за счет снижения тощей массы или содержания воды в организме, а вызывает это снижение веса тела за счет подавления образования жировой массы.

[00527] MRI показало существенное снижение жировой массы в обеих группах, обработанных 14m и 12u по сравнению с животными, получающими питание с высоким содержанием жира и носитель (Фигура 5В, верхний график). Оба лиганда предотвращают увеличение содержания жира в организме более, чем на 50%, по сравнению со снижением веса тела, наблюдаемого гравиметрией.

[00528] Сохранение питания с высоким содержанием жира и обработка носителем существенно снижает тощую массу тела по сравнению с контрольными образцами с нормальным питанием (Фигура 5В, левый график).

[00529] 14m и 12u повышают тощую массу тела животных, получающих питание с высоким содержанием жира, показывая, что ER- β селективные лиганды не только подавляют прирост тела у мышей, получающих питание с высоким содержанием жира, но делают это за счет ускорения благоприятных изменений в составе организма (то есть за счет снижения жировой массы и увеличения тощей массы). Эти изменения стали очевидными еще на 6 неделе лечения, и эти различия усилились на 12 неделе лечения.

Пример 23.3: 14m предупреждает снижение содержания минеральных веществ в костях (ВМС) (Исследование А - Пример 23)

[00530] Поскольку ожирение обратно коррелирует со снижением минеральной

плотности и снижением содержания минеральных веществ в кости, то влияние питания и 14m на содержание минеральных веществ в костях (ВМС) исследования с использованием DEXA. Сохранение питания с высоким содержанием жира существенно снижает ВМС по сравнению с контрольными образцами. Лечение мышей, получающих питание с высоким содержанием жира, при помощи 14m предупреждает снижение ВМС и реально статистически существенно увеличивает его по сравнению с необработанными образцами (Фигура 6А, правый график), позволяя предположить, что вторичное преимущественное действие на кости сопровождается снижением ожирения.

Пример 23.4: 14m предотвращает повышение уровня глюкозы в крови. (Исследование А - Пример 23)

[00531] Одним из многих патологических состояний, связанных с ожирением, является сахарный диабет II типа (T2DM), являющийся результатом инсулинорезистентности. Выполнили испытание переносимости глюкозы для определения того, демонстрируют ли животные, получающие питание с высоким содержанием жира, признаки инсулинорезистентности и T2DM. Введение глюкозы повышает содержание сахара в крови уже через 15 минут во всех группах. Животные, получающие питание с высоким содержанием жира и обработанные носителем, демонстрируют существенное увеличение содержания глюкозы в крови по сравнению с контролем, получающим нормальное питание (Фигура 6D). Однако содержание глюкозы в крови у мышей, получавших питание с высоким содержанием жира и обработанных 14m, статистически не отличалось от содержания у контрольных животных с нормальным питанием.

Пример 23.5: 14m предотвращает повышение уровня холестерина и лептина в сыворотке. (Исследование А - Пример 23)

[00532] Содержание холестерина (Фигура 6С) и лептина (Фигура 6Е) в сыворотке существенно увеличивается у животных, получающих питание с высоким содержанием жира и обработанных носителем, по сравнению с контрольными животными с нормальным питанием, и это увеличение существенно реверсируется при помощи 14m.

Пример 23.6: 14m предотвращает увеличение веса белой жировой ткани (WAT) и снижению веса икроножной мышцы.

[00533] Шестинедельных мышей C57BL/6 рандомизировали по весу тела на три опытные группы, как показано ниже в Таблице параметров исследования. В первом исследовании группа мышей I (n=5) получала обычный корм для грызунов и носитель, группа мышей II (n=5) получала питание с высоким содержанием жира и носитель, а группа мышей III (n=5) получала питание с высоким содержанием жира и 30 мг/кг/день 14m. Во втором исследовании группа мышей III (n=12) получала питание с высоким содержанием жира и 30 мг/кг/день 12u.

[00534] Таблица: Параметры исследования

Группа	Питание	Лечение (s.c.)
Первое исследование		
1	Нормальное	Носитель
2	С высоким содержанием жира	Носитель
3	С высоким содержанием жира	30 мг/кг/день 14m
Второе исследование		
3	С высоким содержанием жира	30 мг/кг/день 12u

[00535] Нормальное питание включало белки (16,7%), углеводы (56%) и жиры (4,2%) с усвояемой энергией 3,3 ккал/г. Питание с высоким содержанием жиров включало

белки (23,5%), углеводы (27,3%) и жиры (34,3%) с усвояемой энергией 5,1 ккал/г.

[00536] Мышей обрабатывали в течение 12 недель. Два раза в неделю измеряли вес тела и потребление пищи.

5 [00537] После завершения исследования также выполнили испытание переносимости глюкозы путем введения мышам 150 мг глюкозы перорально и измерения содержания глюкозы в крови через 0, 15, 30 и 60 минут после введения глюкозы.

[00538] После умерщвления органы мышей взвесили и собрали для гистологии, генной экспрессии и белковой экспрессии. Кровь собрали для определения маркеров сыворотки (холестерина, глюкозы, лептина).

10 [00539] Выполнили сканирование двухфотонной рентгеновской абсорбиометрии (DEXA) для измерения состава тела в исследовании 1.

[00540] Сканирование MRI выполнили в начале исследования, через 6 недель и после завершения исследования.

15 [00541] После умерщвления мышей измерили вес WAT, бурой жировой ткани (BAT), печени и мышц. Между группами не было существенных различий в весе BAT, печени и мышц (данные не показаны). Однако вес WAT существенно увеличился в 2-2,5 раза у животных, получавших питание с высоким содержанием жира и обработанных носителем по сравнению с контрольными животными с нормальным питанием. Это увеличение веса WAT существенно снизилось у мышей, обработанных 14m (Фигура 6B). Вес тканей показал, что 14m и 12u сравнимо снижают вес WAT и повышают вес икроножной мышцы (Фигура 7) без изменения веса других тканей (данные не показаны), воспроизводя результаты, показанные на Фигуре 6.

Пример 23.7: 14m предотвращает жировую инфильтрацию печени. (Исследование А - Пример 23)

25 [00542] Одним из опасных вторичных эффектов ожирения и гиперхолестеринемии является накопление жира в печени, состояние, называемое жировой инфильтрацией печени. Срезы замороженной печени получили из подопытных мышей, их окрасили масляным красным О для определения накопления жира в печени. Фотографии, показанные на Фигуре 8, демонстрируют, что сохранение питание с высоким содержанием жира, увеличивает накопление жира в отделах печени, что является очевидным по усиленному окрашиванию масляным красным. Однако секции печени, полученные из мышей, получавших питание с высоким содержанием жира и обработанных 14m, не окрашиваются масляным красным, позволяя предположить, что 14m полностью предотвращает накопление жира в печени.

35 Пример 23.8: Исследования перекрестной активности с ER- α : 14m не влияет на уровень FSH и тестостерона. (Исследование А - Пример 23)

Чтобы убедиться, что влияние на состав и вес тела не опосредовано перекрестной активностью с ER- α , были измерены параметры в гипоталамно-гипофизарно-надпочечниковой оси (HPG) у подопытных мышей. Поскольку ER- α связан с различными побочными эффектами, такими как тромбоэмболизм, сердечно-сосудистые заболевания, рак молочной железы и другими, то любая функциональная перекрестная активность лигандов ER- β in vivo с этой рецепторной изоформой должна считаться нежелательной и исключать ее применение для хронических медицинских состояний, таких как ожирение. Вес семенников (Фигура 9A) и уровень тестостерона в сыворотке (Фигура 9B) не 45 изменяются за счет 14m или 12u у животных, получавших питание с высоким содержанием жира и обработанных носителем, 14m или 12u в течение 12 недель. Фолликулостимулирующий гормон (FSH), другой гормон в оси HPG, также не изменяется в результате питания или введения лекарства (Фигура 9C). Эти результаты позволяют

предположить, что действие β -SERM против ожирения не было опосредовано перекрестной активностью с ER- α или действием на уровень половых гормонов.

Пример 23.9 14m предотвращает увеличение макрофагального воспалительного белка-1 β (MIP-1 β). (Исследование А - Пример 23)

[00543] Воспаление является основным компонентом ожирения, и недавние исследования акцентируют, что ожирение является воспалительным заболеванием. Для определения роли воспаления при ожирении, вызванном питанием с высоким содержанием жира, измерили панель из 32 воспалительных цитокинов в сыворотке, используя Luminex beads производства Millipore (смотри Таблицу 7 выше). Из 32 измеренных цитокинов у подопытных мышей при питании с высоким содержанием жира существенно увеличился только макрофагальный воспалительный белок-1 β (MIP-1 β). Однако это увеличение было полностью реверсировано, а уровень снизился до необнаруживаемых значений при введении 14m (Фигура 6F).

Пример 23.10: 14m изменяет экспрессию генов, участвующих в адипогенезе и антиокислительных путях (Исследование А - Пример 23)

[00544] Выбрали подмножество из 32 генов, участвующих в липогенезе, липолизе, антиокислительных и других родственных путях, оценили влияние 14m на эти гены с использованием наборов на основе ПЦР TaqMan. Для этих наборов использовали РНК из печени, мышц, WAT и BAT. Гены, экспрессия которых отличалась более чем в 2 раза и была существенной при $p < 0,01$ у мышей, обработанных 14m, по сравнению с животными, получавшими питание с высоким содержанием жира, обработанных носителем, сведены в Таблице 9.

Таблица 9

Бурая жировая ткань		
Название гена	Увеличение/снижение	Функция
Ddit3 (ДНК-повреждающий индуцибельный транскрипт III)	Снижение	Промотирует ожирение, окислительный стресс, повреждение β -клеток
GPx-3 (глутатион пероксидаза)	Снижение	Предупреждает ожирение, окислительный стресс, инсулинорезистентность, воспаление и основные антиоксиданты в плазме
LPL (липопротеин липаза)	Снижение	Высокие уровни повышают инсулинорезистентность и сахарный диабет II типа. Питание с высоким содержанием жира увеличивает LPL в тканях
PLTP (белок, переносящий фосфолипиды)	Снижение	Участвует в атерогенезе, гиперхолестеринемии и атеросклерозе
ER- β (эстрогеновый рецептор β)	Увеличение	
Dhcr24 (дегидрохолестерин редуктаза)	Снижение	Кодирует холестерин-синтезирующий фермент Seladin-1
UCP-1 (несвязанный белок-1)	Увеличение	Промотирует расходование энергии, снижает холестерин

Название гена	Увеличение/снижение	Функция
SREBP1 (белок-1, связывающий стеролрегулирующие элементы)	Снижение	Увеличивает синтез жирных кислот и холестерина
FASN (синтаза жирных кислот)	Снижение	Синтез жирных кислот. В основном, в сочетании с SREBP
Ddit3 (ДНК-повреждающий индуцибельный транскрипт III)	Снижение	Промотирует ожирение, окислительный стресс, повреждение β -клеток
LPL (липопротеин липаза)	Снижение	Высокие уровни повышают инсулинорезистентность и сахарный диабет II типа. Питание с высоким содержанием жира увеличивает LPL в тканях
Печень		
Название гена	Увеличение/снижение	Функция
GPx-3 (глутатион пероксидаза)	Увеличение	Предупреждает ожирение, окислительный стресс, инсулинорезистентность, воспаление и основные антиоксиданты в плазме

CIDEA (фактор фрагментации ДНК, вызывающий гибель клеток)	Снижение	Очень важный фактор функции жировых клеток и при ожирении
---	----------	---

Пример 23.11: 14m увеличивает генную экспрессию разобщающего белка-1 (UCP-1) [00545] Разобщающий белок-1 (UCP-1), термогенный митохондриальный белок и маркер для ВАТ, снижается у животных, получающих питание с высоким содержанием жира и носитель, по сравнению с контрольными животными с нормальным питанием. Однако 14m реверсирует и фактически демонстрирует увеличение генной экспрессии UCP-1 (Таблица 9), позволяя предположить увеличение расходования энергии.

Пример 23.12: 12u ингибирует вес тела и жировую массу у ожиревших животных (Исследование 3: фаза лечения).

[00546] Поскольку первые два исследования были разработаны для предупреждения ожирения (то есть животным давали пищу с высоким содержанием жира и одновременно лечили их), следующее исследование выполнили для оценки способности 12u влиять на состав тела мышей, которые уже получали пищу с высоким содержанием жира и были ожиревшими. Мышей разделили на три группы, где одна группа получала нормальное питание (контроль), а остальные две группы получали питание с высоким содержанием жира в течение 6 недель. Через 6 недель животных ежедневно обрабатывали носителем или 30 мг/кг/день 12u s.c. еще 12 недель. Всех животных поддерживали на соответствующем рационе питания во время всего курса исследования. Сохранение питания с высоким содержанием жира существенно увеличивает вес тела через 3 недели по сравнению с контрольными животными с нормальным питанием. Начало лечения с использованием 12u на 6 неделе предотвращает дальнейший прирост веса тела на протяжении всего оставшегося периода исследования. На 16 неделе вес тела животных, получающих питание с высоким содержанием жира и обработанных 12u, существенно не отличается от контрольных мышей с нормальным питанием (Фигура 10A). MRI показывает, что увеличение содержания жира в организме, наблюдаемое у животных, получающих питание с высоким содержанием жира, снизилось при обработке 12u (Фигура 10B).

Пример 23.13: β -SERM изменяют состав тела в модели постменопаузного ожирения на животных. (Исследование А - Пример 23)

[00547] Постменопаузное ожирение повышает склонность женщин к сердечно-сосудистым рискам [Turgeon JL et al., 2006 Endocr Rev 27:575-605]. Поскольку было показано, что β -SERM влияет на состав тела в модели ожирения, вызванного питанием с высоким содержанием жира, на животных, они также могут быть эффективными в модели постменопаузного ожирения на животных. Овариэктомия (OVX) существенно увеличивает вес тела у животных, на которых выполнили фиктивную операцию (Фигура 11A). Как ни странно, 12u не ингибирует прирост веса тела в этой модели. В отличие от наблюдений в модели, получающей питание с высоким содержанием жира, 12u увеличивает потребление пищи OVX мышей (Фигура 11B). Как показано на модели, получающей питание с высоким содержанием жира, сканирование MRI показывает, что OVX существенно увеличивает массу жира, и что 12u полностью предотвращает увеличение массы жира (Фигура 11C, левый график). 12u также существенно увеличивает тощую массу (Фигура 11C, правый график), показывая, что 12u обуславливает последовательные изменения в составе тела в модели ожирения, вызванного питанием с высоким содержанием жира и OVX, на животных. Измерение веса WAT и матки показывает, что 12u полностью ингибирует разрастание WAT из-за OVX без влияния на вес матки, показывая отсутствие перекрестной активности с ER- α (Фигура 11D).

Пример 23.14: Лиганд ER- β зависимо ингибирует функцию PPAR- γ (Исследование

А - Пример 23)

[00548] Foryst-Ludwig et al. [Foryst-Ludwig A et al., 2008 PLoS Genet 4:e 1000108] ранее показали, что лиганд ER- β зависимо ингибирует PPAR- γ за счет N-концевых взаимодействий. Было также показано, что PPAR- γ является проадипогенным фактором транскрипции [Tontonoz P et al., 2008 Аппи Rev Biochem 77:289-312]. Кроме того, один из генов, который полностью подавляется действием 14m в BAT и WAT (то есть LPL), является целевым геном PPAR- γ (Таблица 10) [Kersten S 2008 PPAR Res 2008:132960]. Поэтому были выполнены исследования трансаактивации в клетках HEK-293, трансфицированных ER- β , PPAR- γ или PPAR- α и PPRE-LUC, для определения прямого или косвенного влияния 14m и 12u на активность PPAR. Оба β -SERM частично ингибируют троглитазон-индуцированную PPAR- γ при совместном трансфицировании с ER- β (Фигура 12А, левый график), но не влияют на WY14643-индуцированную трансаактивацию PPAR- α (Фигура 12А, правый график). Также наблюдалось лиганд-независимое или конститутивное ингибирование PPAR- γ при помощи ER- β , подтверждая более ранние отчеты [Foryst-Ludwig A et al., 2008 PLoS Genet 4:e 1000108].

[00549] Для определения того, нужен ли лиганд-связывающий домен (LBD) ER- β для ингибирования трансаактивации PPAR- γ , гистидин 475 в ER- β LBD видоизменили на аланин. Этот остаток является критическим для связывания лиганда с ER- β . Это подтвердилось изменением H475 на аланин и сравнением его трансаактивации в ER- β дикого типа. Трансфекция клеток HEK-293 при помощи ERE-LUC, ER- β или H475A ER- β подтвердила, что мутация H475 на аланин аннулирует способность эстрадиола активировать ER- β (Фигура 12 В).

[00550] Поскольку H475A нарушает эстрадиол-зависимую трансаактивацию ER- β , то определили способность этого мутантного рецептора ингибировать трансаактивацию PPAR- γ и сравнили с диким типом. Как показано на Фигуре 12С, ER- β дикого типа ингибирует лиганд-зависимо и независимо троглитазон-индуцированную трансаактивацию PPAR- γ , тогда как H475A ER- β не ингибирует трансаактивацию PPAR- γ , указывая на важность связывания лиганда и ER- β -LBD для ингибирования трансаактивации PPAR- γ .

[00551] Коактиватор-1 PPAR- γ (PGC-1) селективно действует как коактиватор PPAR- γ во многих тканях, таких как WAT, BAT и островках поджелудочной железы. Для определения того, ингибируют ли лиганды ER-0 способность PGC-1 коактивировать PPAR- γ , выполнили исследования трансаактивации PPAR- γ в присутствии или в отсутствие PGC-1. В отсутствие ER- β троглитазон активировал PPAR- γ , тогда как PGC-1 сильно увеличил как базовую, так и лиганд-зависимую активность (Фигура 12D, верхний график). Однако ER- β дикого типа, но не H475A ER- β , лиганд-зависимо аннулировал троглитазон-зависимую трансаактивацию PPAR- γ , показывая, что ER- β не только ингибирует некоактивированную PPAR- γ , но также ингибирует PGC-1 коактивированную трансаактивацию PPAR- γ . И наоборот, коактивация PPAR- α с использованием PGC-1 не ингибируется при помощи ER- β (Фигура 12D, нижний график), подтверждая селективность ингибирования и отсутствие перекрестной активности.

[00552] Малый гетеродимерный партнер (SHP) является изолированным членом семейства NHR, который, как известно, также играет роль в метаболических заболеваниях [Nishigori H et al., 2001 Proc Natl Acad Sci USA 98:575-80]. Промотор SHP содержит эстрогеновый ответный элемент (ERE), и его активность увеличивается под действием эстрадиола за счет ER- α [Lai K et al., 2003 J Biol Chem 278:36418-29]. Клетки HEK-293, трансфицированные с SHP промотор-люциферазой, FXR и ER- β плазидами, использовали для определения того, активируют ли 14m и 12u SHP через ER- β . На

фигуре 12E (правый график) показано, что ни один из этих лигандов не активирует SHP, тогда как лиганд FXR GW4064 существенно увеличивает его активность. На левом графике Фигуры 12E показано, что ER- α селективный лиганд PPT увеличивает активность SHP, воспроизводя ранее опубликованные результаты того, что SHP является

5 целевым геном ER- α .
 [00553] Результаты, полученные в этом исследовании, позволяют предположить, что лиганды эстрогеновых рецепторов, например, агонисты ER β соединения 14m и 12u, демонстрируют удивительную эффективность при лечении метаболических заболеваний, таких как ожирение и родственные заболевания.

10 Пример 24: Противовоспалительное действие NRBA на адгезию макрофагов и эндотелиальных клеток

[00554] Для определения противовоспалительного действия ER- β NRBA *in vitro*, выполнили анализ макрофагальной адгезии. Макрофаги прилипают к эндотелиальным клеткам за счет повышенного содержания провоспалительных цитокинов. Этот принцип

15 использовали в этом анализе для определения влияния одного из ER- β NRBA на бактериальную липополисахарид (LPS)-индуцированную адгезию макрофагальных клеток THP-1 к эндотелиальным клеткам bEND-3. Как показано на Фигуре 13, 12y (график A) и 12u (график B) существенно ингибируют адгезию ^3H -меченных клеток THP-1 к bEND-3, что является показателем пониженных уровней воспалительных

20 цитокинов и результирующий противовоспалительный эффект.

Пример 25: Влияние соединений на TRAP-позитивные многоядерные остеокласты

[00555] Клетки костного мозга выделили из бедренных костей крыс и культивировали в среде Alpha MEM без фенолового красного+10% стерильной FBS без фенолового

25 красного в присутствии или в отсутствие 30 нг/мл RANKL и 10 нг/мл GMCSF, и соединений настоящего изобретения. Клетки обрабатывали в течение 12 дней и окрасили для многоядерных остеокластов, позитивных для активности тартрат-резистентной кислотной фосфатазы (TRAP), и подсчитали. Оценили подавление активности остеокластов.

Пример 26: Эстрогеновая активность некоторых вариантов соединений *in vivo*

30 [00556] Самкам крыс вводили растущие дозы торемифена, эстрогена и соответствующих NRBA, и определили вес матки. Крысы, которым вводили только носитель, служили контрольными животными.

Пример 27: Метаболическая устойчивость некоторых вариантов соединений в микросомах мечении человека

35 [00557] Микросомы печени человека использовали как репрезентативную систему для оценки способности соединений настоящего изобретения образовывать фармакологически неактивные или нежелательные потенциально токсичные метаболиты в результате I фазы метаболизма.

[00558] Каждый субстрат или эталонный контроль растворили в концентрации 10

40 mM в ДМСО, из которого приготовили 5 мкМ пиковый раствор разбавлением в воде. Субстраты (1 мкМ) инкубировали в присутствии микросом печени человека (Xenotech LLC, Канзас Сити, штат Миссури) при концентрации 0,5 мг/мл, усиленных NADPH регенерирующей системой при 37°C и pH 7,4. NADPH регенерирующая система состоит из глюкоза-6-фосфат дегидрогеназы (1 единица/мл) в 0,05 M K_2HPO_4 . Инкубацию в

45 двух экземплярах выполнили в 96-луночных полипропиленовых кассетных пробирках в конечном объеме 250 мкл на реакцию. В 0, 2, 4, 6, 10, 30 и 60 минуту к аликвотам реакционной смеси добавили стоп-реагент (300 мкл ацетонитрила). Осажденный белок удалили центрифугированием (3000 об/мин в течение 15 минут), а надосадочную

жидкость перенесли в чистые 96-луночные планшеты для анализа. Анализ ЖХ-МС/МС:

[00559] Образцы инъецировали на колонку Phenomenex Luna Hexylphenyl 50X2 мм, внутренний диаметр 5 мкм, оснащенную защитной колонкой. Изократическую подвижную фазу, состоящую из 50% ацетонитрила и 0,1%) муравьиной кислоты в воде, использовали при скорости потока 0,3 мл/мин. Протонированный молекулярный ион (M+H)⁺ анилата контролировали по тройному квадрупольному масс-спектрометру MDS/Sciex API 4000QTrap, используя режим положительной электрораспылительной ионизации с температурой 500°C и напряжением распыления 4000 В. Оценка данных:

[00560] Метаболическую устойчивость определили как количество субстрата, метаболизированного при инкубации с микросомами печени, и выразили в процентах от исходного количества субстрата (оставшийся %) на основании площади пика. Исходную площадь пика каждого субстрата определили в нулевое время, а метаболическую устойчивость оценили на основании изменения площади аналитического пика за время от 0 минут до одной фиксированной временной точки для каждого образца.

Пример 28: Соединения, понижающие уровень холестерина LDL

[00561] Соединения могут быть оценены в клинических экспериментальных учреждениях. После введения соединений можно точно также оценить их действие в измененных липидных профилях пациентов с раком простаты, проходящих или прошедших лечение ADT.

Пример 29: Противовоспалительная активность *in vivo*

[00562] Для определения противовоспалительного действия ER-β NRBA *in vivo*, в лапы животных ввели инъекцию каррагинина, который вызывает и обостряет локальную воспалительную реакцию. Пероральное лечение при помощи 12b, за 1 час до испытания каррагенином, привело к 53% снижению отека лапы, измеренного через 4 часа после инъекции каррагинина, как показано на Фигуре 14, указывая на противовоспалительное действие соединений.

Пример 30: Влияние NRBA на аорту крыс

[00563] Экспериментальный протокол. Оборудование, использованное в этих исследованиях, включало 4-тканевую систему с резервуарами и циркуляционными насосами (RadnotiGlass Technology, Монровия, штат Калифорния), тканевым анализатором силы DSI/Ponemah 7700 (Вали Вью, штат Огайо) и преобразователями iWorx/CB Sciencesforce FT-302. 250 г крыс анестезировали изофлураном, чтобы вызывать глубокую анестезию. Грудную клетку крыс вскрыли и удалили около 3 см аорты и поместили в чашку Петри, содержащую солевой раствор Кребса при комнатной температуре (KSS, в мМ: 120 NaCl, 5 KCl, 1,2 MgSO₄·7H₂O, 2,5 CaCl₂·2H₂O, 1 KH₂PO₄, 25 NaHCO₃, и 11 глюкозы). Жировую и соединительную ткань удалили из аорты, соблюдая осторожность, чтобы не растянуть сосуд. Затем аорту разделили на кольца шириной 3 мм. Треугольные проволочные зажимы вставили через просвет сосуда и подключили к датчику силы и стержню держателя ткани в бане для сосудов.

[00564] Анализ данных и статистический анализ. Преобразование аналоговой формы сигнала силы в цифровую форму выполнили при помощи тканевого анализатора силы DSI/Ponemah 7700. Преобразованные данные автоматически анализировали при помощи программного обеспечения Ponemah для анализа физиологии гладких мышц. Все данные подытожили как средние значения ± стандартное отклонение. Разницу между стандартными значениями оценили стандартным дисперсионным анализом (ANOVA). После этого применили критерий Стьюдента. Статистически значимым считали P < 0,05.

[00565] Предварительная загрузка и уравнивание Натяжение колец

отрегулировали на 1,0 г положительной силы, используя циферблат регулировки натяжения для каждого датчика, и оставили уравниваться на 60 минут на бане с газовой смесью 95%O₂-5% CO₂. Кольца промывали свежим буфером каждые 20 минут.

В течение этого периода, при необходимости, повторно отрегулировали пассивную силу на 1,0 г. Когда кольца стали устойчивыми при пассивной силе 1,0 г, рассчитали базовую линию.

[00566] Подготовка аортальных колец. Фенилэфрин (PE) в конечной концентрации 10⁻⁷ М добавили в баню для сокращения колец, и оставили силу стабилизироваться на 10 минут. Затем к предварительно сокращенным кольцам добавили ацетилхолин (ACH) в конечной концентрации 10⁻⁵ М для испытания на эндотелиальную целостность (10 минут). После первоначального испытания на жизнеспособность сосуда и эндотелиальную целостность, кольца три раза промывали буфером в течение 10 минут, позволяя им достигнуть равновесия с активной силой, стабилизированной при 1 г.

[00567] Протокол релаксации. На Фигуре 15 показан стандартный протокол зависимости от концентрации для NRBA. Кумулятивные кривые зависимости от концентрации для NRBA построили увеличением концентрации NRBA в бане для тканей путем последовательного добавления соответствующих разбавлений исходного раствора для достижения конечной концентрации в бане от 300 нМ до 0,15 мМ NRBA. На Фигуре 16 показана стандартная кривая зависимости от концентрации, построенная для NRBA.

[00568] Протокол сокращения. На Фигуре 17 показан стандартный протокол зависимости от концентрации для PE. После подготовительного этапа кольца инкубировали в банях с NRBA в течение 2 часов. Затем построили кумулятивные кривые зависимости от концентрации для PE путем увеличения концентрации PE в бане для тканей при последовательном добавлении соответствующих разбавлений исходных растворов для достижения конечных концентраций в бане от 1 нМ до 300 мкМ PE. На Фигуре 18 показана стандартная кривая зависимости от концентрации, построенная для PE.

[00569] Влияние длительного инкубирования аортальных колец с NRBA на сокращаемость аортальных колец исследовали через 15-16 часов инкубирования аортальных колец с NRBA в оксигенированном KSS под натяжением 0 г. Затем добавили две последующие концентрации норэпинефрина (NE), каждая на 10 минут, и записали натяжение. В конце эксперимента использовали 60 мМ KCl для дальнейшего сокращения аортальных колец. Результаты, выраженные в процентах от максимального сокращения перед инкубированием NRBA, подытожены на Фигуре 19.

[00570] В Таблице 10 суммированы значения EC₅₀ и максимальное % снижение сокращения 10⁻⁶ PE аортальных колец для отдельных исследованных NRBA.

Таблица 10				
	Среднее EC ₅₀ (мкМ)	Стандартное отклонение	Среднее значение максимального % снижения	Стандартное отклонение
14l(n=1)	19,8		45,01	
14m (n=3)	7,64	3,34	94,49	3,09
12u (n=2)	30	14,28	50,97	12,23
12y (n=2)	13,24	11,12	80,63	13,94
122z(n=1)	15,1		83,58	
DMCO (n=3)	8,05	5,64	40,01	20,74

[00571] Выводы. Эксперименты показывают влияние некоторых вариантов NRBA настоящего изобретения на релаксацию аорты у крыс. Эти эффекты возникают при

низких микромолярных концентрациях и имеют быстroteкущее влияние, позволяя предположить негеномное действие, а также долгосрочное действие, предположительно затрагивающее геномные эффекты. Эти эффекты были аналогичными в аортах самцов и самок крыс, указывая, что не существует полового различия в сосудистых реакциях в исследованных условиях.

[00572] Эти эффекты обеспечивают защитное действие на сердечно-сосудистую систему и являются клинически полезными в качестве заменителя эстрогенов при предупреждении сердечно-сосудистых заболеваний у женщин в постменопаузном периоде, а также у мужчин.

Пример 31: Влияние агонистов ER-бета на пролиферацию клеток гладкой мускулатуры аорты крыс

[00573] Обоснование: Сердечно-сосудистые заболевания, такие как гипертония, коронарная болезнь сердца и атеросклероз имеют более высокую заболеваемость у женщин в постменопаузном периоде, чем у женщин в доменопаузном периоде. Это снижение сердечно-сосудистой защиты зачастую приписывается недостатку уровня циркулирующего эстрогена у женщин в постменопаузном периоде. Гормональная заместительная терапия (HRT) может заметно снизить риск сердечно-сосудистых заболеваний у женщин в постменопаузном периоде. Однако применение HRT для кардиопротекции ограничено из-за повышенной заболеваемости раком эндометрия у женщин и гинекомастией у мужчин. Это обусловило поиск соединений, способных обеспечить преимущественное действие эстрогена на сердце, но не обладающих нежелательными побочными эффектами на матку или молочные железы.

[00574] Действие эстрогена в целевых тканях опосредовано его взаимодействием с его родственными рецепторами ER- α и ER- β . Было показано, что специфические лиганды ER- α и ER- β модулируют кардиопротекцию у крыс. Используя изотопные селективные нокаутные модели, было показано, что пролиферативное действие эстрогена на матку и молочные железы опосредовано, преимущественно, через ER- α , а не через ER- β . Эти данные показывают, что идеальным соединением для кардиопротекции является ER- β специфичный лиганд, самостоятельно обеспечивающий кардиопротекцию и обладающий улучшенным профилем безопасности для тканей молочных желез и матки.

[00575] Патогенез васкулопролиферативных расстройств, таких как застойная болезнь сердца, атеросклероз и рестеноз, включает структурные изменения в стенках сосудов, характеризующиеся миграцией клеток гладкой мускулатуры (SMC) из среды в интиму, и пролиферацией и отложением внеклеточных матриксных белков (ECM), таких как коллаген. Была определена роль лигандов ER- β в предупреждении ранней стадии этого процесса; а именно, пролиферация аортальных клеток гладкой мускулатуры у крыс (RASMC) в культуре.

Материалы и способы

Клетки и реагенты:

[00576] Модифицированную среду HyQ-DMEM/F12 1:1 и бычьей плодной сыворотку приобрели у компании HyClone Laboratories Inc. DMEM/F12 50:50 приобрели у компании Cellgro Technologies. 17 β эстрадиол, биоханин А и тамоксифен приобрели у компании Sigma Chemical Co. Реагент WST-1 приобрели у компании Roche. Аортальные клетки гладкой мускулатуры крыс (RASMC) приобрели у компании Lonza, Швейцария. Анализ клеточной пролиферации:

[00577] Все клетки, использованные в анализе, были в диапазоне переноса от 3 до 5. RASMC поместили в 24-луночный планшет при концентрации 1×10^4 клеток на лунку, оставив прикрепляться и расти до слияния в HyQ-DMEM/F12+10% FBS в течение ночи.

Затем остановили рост клеток, заменив среду на DMEM (без фенолового красного), содержащую 0,4% BSA на 48 часов. Через 48 часов инициировали рост, заменив среду на DMEM (без фенолового красного)+2,5% FCS, содержащую носитель или соответствующую концентрацию лекарства, на 4 дня. К клеткам добавляли свежую среду, содержащую лекарство, каждые 2 дня. На 5-й день к клеткам добавили 50 мкл реагента WST-1 (Roche) и инкубировали с течением 1 часа при 37°C. Затем определили абсорбцию в образцах при длине волны 450 нм на планшет-ридере Victor (Perkin-Elmer Inc, США). Анализ WST-1 основывается на оценке расщепления солей тетразолия на формазан при помощи клеточных ферментов. Увеличение количества видимых клеток приводит к увеличению активности митохондриальных дегидрогеназ в образце. Эта увеличенная активность приводит к увеличению образования формазанового красителя, который дает поглощение в диапазоне 420-480 нм. Измеренное поглощение прямо коррелирует с количеством метаболически активных клеток в культуре. Получили поглощение клеток в контрольных лунках на 0 день (GO) при обработке лекарством, и выразили клеточную пролиферацию после обработки лекарством в процентах от роста на 0 день. Результаты

[00578] В этом анализе исследовали ряд соединений, включая антагонист ER- α (тамоксифен), агонист ER- β (биоханин А, 141, 12u 14m, 12z) и смешанный агонист (эстрадиол). Клеточную пролиферацию рассчитали в процентах от количества клеток на 0 день обработки лекарством. Лиганды ER- β биоханин А, 141, 12u и 14m ингибировали пролиферацию RASMC дозозависимым образом при концентрациях от 10 до 30 мкМ. Увеличение поглощения (увеличение количества клеток) с 0 дня наблюдали при обработке всеми лекарствами, за исключением двух максимальных концентраций тамоксифена (10 мкМ и 30 мкМ), что показывает, что все лиганды ER- β хорошо переносятся клетками даже в максимальных концентрациях. Снижение количества клеток в тамоксифене (10 мкМ и 30 мкМ) по сравнению с клетками, обработанными в 0 день, показывает токсичность этого лекарства. Значения EC_{50} для снижения клеточной пролиферации рассчитали для всех лекарств, и они представлены в Таблице 11. Иллюстративное титрование 141 показано на Фигуре 20А.

[00579] Значения EC_{50} рассчитали с использованием WinNonLin 5.0.1 с использованием сигмовидной модели ингибирующего эффекта E_{max} .

Таблица 11	
Значения EC_{50} для ингибирования пролиферации RASMC при помощи лигандов ER- β	
Соединение	EC_{50} (мкМ)
Эстрадиол	36,41
Биоханин А	9,79
12z	25,05
12u	9,56
141	9,63
14m	7,89
Тамоксифен	4,03

Выводы:

[00580] ER- β специфические лиганды, в общем, ингибируют пролиферацию RASMC лучше, чем смешанные агонисты, такие как эстрадиол. ER- α антагонист, тамоксифен, в более низкой концентрации не имеет какого-либо действия на клеточную пролиферацию, тогда как в более высоких концентрациях он является токсичным для клеток, приводя к существенному снижению количества клеток. Интересно, что лиганды ER- β , похоже, не обладают каким-либо токсичным действием на клетки даже при

наивысших исследованных концентрациях, указывая на то, что наблюдаемое действие на количество клеток является скорее функцией от остановки/прогрессирования клеточного цикла, чем от апоптоза и гибели клеток. Эти данные показывают, что лиганды ER- β могут существенно ингибировать раннюю стадию реконструирования сосудов и могут обладать преимуществом при лечении сосудисто-окклюзивных расстройств, таких как артериосклероз и рестеноз.

Пример 32А: Влияние ER-бета SERM на предупреждение окислительного стресса в клетках ARPE

[00581] Обоснование: Сердечно-сосудистые заболевания, такие как гипертония, коронарная болезнь сердца, атеросклероз имеют более высокую заболеваемость у женщин в постменопаузном периоде, чем у женщин в доменопаузном периоде. Это снижение сердечно-сосудистой защиты приписывается недостатку уровня циркулирующего эстрогена у женщин в постменопаузном периоде. Гормональная заместительная терапия (HRT) может заметно снизить риск сердечно-сосудистых заболеваний у женщин в постменопаузном периоде. Однако применение HRT для кардиопротекции ограничено из-за повышенной заболеваемости раком эндометрия у женщин и гинекомастией у мужчин. Это обусловило поиск соединений, способных обеспечить преимущественное действие эстрогена на сердце, но не обладающих нежелательными побочными эффектами на матку или молочные железы.

[00582] Действие эстрогена в целевых тканях опосредовано его взаимодействием с его родственными рецепторами ER- α и ER- β . Было показано, что специфические лиганды ER- α и ER- β модулируют кардиопротекцию у крыс. Пролиферативное действие эстрогена на матку и молочные железы опосредовано, преимущественно, через ER- α , тогда как ER- β не обладает каким-либо стимулирующим действием на эти ткани. Эти исследования дают основание для применения ER- β специфичных лигандов для сердечно-сосудистой защиты без системного воздействия, которого можно ожидать от лигандов ER- α . Окислительный стресс является одним из основных этиологических факторов сердечно-сосудистых заболеваний, таких как гипертония, СНД и атеросклероз. Было показано, что эстрогены за счет различных молекулярных механизмов (геномных и негеномных) активируют внутриклеточные сигнальные каскады, участвующие в транскрипционной активации eNOS и других генов антиоксидантной защиты.

[00583] В этом исследовании была измерена способность соединений ER- β предотвращать окислительное повреждение, обусловленное трет-бутил гидропероксидом (t-BH), ретинальных пигментированных эпителиальных клеток (RPE). Ретинальный пигментный эпителий (RPE) за счет своего расположения между фоторецепторами и сосудистой оболочкой глаза непрерывно подвергается воздействию потоков с высоким содержанием кислорода. Высокий уровень окислительного стресса возникает в RPE в результате образования аномальных уровней химически активных частиц кислорода (ROS). Эти особенности, не говоря уже о легкой доступности трансформированной клеточной линии производства ATCC, делают RPE идеальной системой для изучения влияния окислительного стресса. Материалы и способы

[00584] Клетки и реагенты: Клетки ARPE-19 человека приобрели у компании ATSS (Манассас, штат Вирджиния). Все клетки, использованные в экспериментах, были в пределах переноса от 9 до 12. Модифицированную среду HyQ-DMEM/F12 1:1 и бычьей плодную сыворотку приобрели у компании HyClone Laboratories Inc. DMEM/F12 50:50 приобрели у компании Cellgro technologies. 17 β эстрадиол, биоханин А приобрели у компании Sigma Chemical Co. Реагент WST-1 приобрели у компании Roche. Среду HBSS закупили у компании Gibco. Дихлордигидрофлуоресцеин диацетат закупили у компании

(H2DCFDA; Molecular Probes, Юджин, штат Орегон). ICI закупили у Tocris.

[00585] Флуоресцентное обнаружение внутриклеточного ROS: Клетки ARPE-19 поместили в 24-луночные планшеты при 100 000 клеток на лунку в полной среде (модифицированной среде HyQ- DMEM/F12 1:1). Клетки оставили сцепляться на ночь.

5 На следующий день среду удалили, а клетки 1 раз промыли HBSS. Затем к клеткам добавили 10 мкМ H2DCFDA, разбавленного в HBSS, и инкубировали клетки при 37°C в течение 30 минут. После инкубационного периода избыток красителя удалили, а клетки 1 раз промыли HBSS. Затем клетки предварительно инкубировали с соответствующими концентрациями лекарства в течение 1 часа. После инкубационного
10 периода вызвали окислительный стресс при помощи 150 мкМ tBH в течение 1 часа при 37°C. Удалили клетки и промыли один раз HBSS. Способность внутриклеточного ROS окислять краситель до его флуоресцентного продукта измерили и количественно оценили с использованием планшет-ридера Victor (Perkin Elmer Corporation, Норуолк, штат Коннектикут; возбуждение при 485 нм; излучение при 535 нм). Каждую концентрацию
15 лекарства выполнили в трех экземплярах. Относительную флуоресценцию рассчитали как процент tBH только контроля.

Результаты

[00586] Способность ER-β SERM предупреждать окислительное повреждение, индуцированное 150 мкМ tBH, измерили в клетках ARPE-19, используя анализ на основе
20 флуоресценции. В качестве контроля для этого эксперимента использовали эстрадиол. Эксперимент выполнили в присутствии антагониста эстрогенового рецептора ICI и без него. Как видно на Фигуре 20 В, 150 мкМ tBH было достаточно, чтобы вызвать накопление химически активных окислительных частиц (ROS) в клетках ARPE через 1 час инкубирования при 37°C. Эстрадиол в концентрации 100 нМ способен
25 предотвращать образование ROS со снижением образования ROS примерно на 30%. Этот ингибирующий эффект эстрадиола был реверсирован обработкой 100 нМ ICI. Лиганды ER-β 141 и 12u также способны предотвращать образование ROS с ингибированием более 50%. 12z способен предотвращать образование ROS, как и эстрадиол, тогда как 12u не показал какого-либо действия на предотвращение
30 окислительного стресса в клетках ARPE. Как видно в случае с эстрадиолом, ингибирующее действие ER-β было реверсировано ICI, указывая на рецептор-зависимый механизм действия. Клетки, обработанные окислителем без красителя, не дали фоновой флуоресценции (данные не показаны). Выводы

[00587] Соединения ER-β 141, 12z и 12u защищают клетки ARPE-19 от окислительного
35 повреждения. Это защитное действие было реверсировано неселективными антагонистами ER ICI, показывая, что защитное действие опосредовано механизмом, опосредованным эстрогеновым рецептором.

Пример 32В: Влияние ER-бета SERM на предупреждение окислительного стресса

[00588] Экспрессию генов, промотирующих липогенез, таких как липопротеин липазы
40 (LPL), синтазы жирных кислот (FASN), белка-1, связывающего стеролрегулирующие элементы (SREBP-1), белка, переносящего фосфолипиды (PLTP) и дегидрохолестерин редуктазы (Dhcr24), повысили в BAT и WAT, выделенные из мышей, получавших питание с высоким содержанием жира и обработанных носителем. Это повышение было реверсировано введением 14m. Кроме того, гены, такие как глутатион пероксидаза
45 (GPx-3) и ДНК-повреждающий индуцибельный транскрипт III (Ddit3), которые участвуют в антиокислительном и окислительном стрессовом путях, были существенно изменены действием 14m (Таблица 9). Кумулятивно, эти результаты позволяют предположить, что 14m опосредует действие против ожирения за счет ингибирования липогенеза,

увеличивая расход энергии и изменяя антиокислительные пути.

Пример 33: Антипролиферативное действие NRBA на клеточные линии рака простаты и ободочной кишки

[00589] Влияние лечения ER- β селективными NRBA настоящего изобретения на пролиферацию раковых клеток исследовали с использованием клеток рака простаты LNCaP и клеток рака ободочной кишки C-26. Клетки LNCaP или C-26 поместили в питательную среду в 24-луночный и 6-луночный планшет, соответственно. Клетки LNCaP обрабатывали в течение 6 дней, а клетки C-26 обрабатывали в течение 3 дней указанными концентрациями. В конце обработки измерили внедрение ^3H тимидина как индикатора клеточной пролиферации. На Фигурах 21 и 22 показано, что 12b и 12u существенно ингибируют рост клеток рака простаты LNCaP и клеток рака ободочной кишки C-26, соответственно, что является показателем их потенциального антипролиферативного действия.

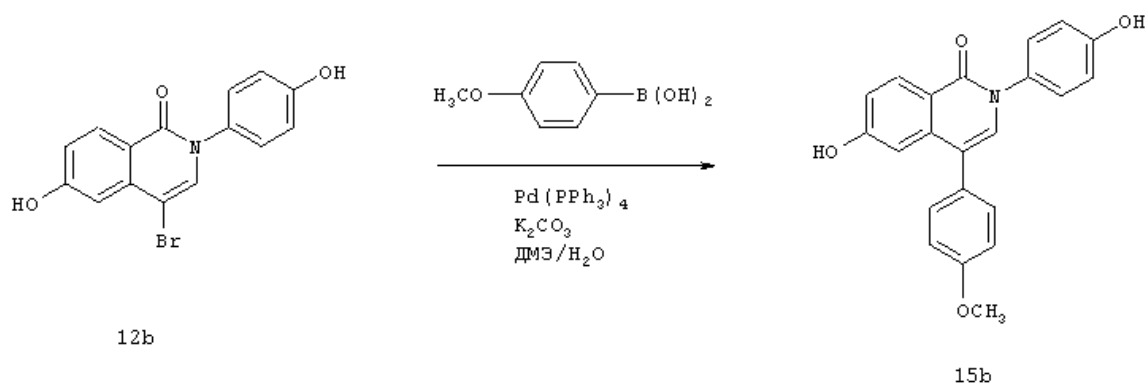
Пример 34: Антипролиферативное действие *in vivo* NRBA на рост ксенотрансплантата опухоли рака простаты

[00590] Ксенотрансплантаты опухоли простаты установили с клетками LNCaP и стромальными клетками простаты человека у голых мышей для определения антипролиферативного действия *in vivo* этих ER- β NRBA. LNCaP:стромальные клетки в соотношении 4:1 (на основании количества клеток) ввели подкожной инъекцией голым мышам и оставили расти до достижения объема 100 мм³, измеренного кронциркулем. Животных обрабатывали 12b и 12u в дозировке 30 мг/кг/день в течение 21 дня. Объемы опухолей измеряли дважды в неделю и рассчитали процентный объем опухоли через 10, 14 и 21 день. На Фигуре 23 показано, что 12b и 12u существенно ингибируют рост опухоли на 21 день, показывая, что эти NRBA являются антипролиферативными как *in vitro*, так и *in vivo*.

Пример 35: Соединения ингибируют клеточный рост андроген-независимого рака простаты

Линию клеток рака простаты PC-3 поместили на 96-луночный планшет в RPMI+10% csFBS при концентрации 6000 клеток на лунку. Среду поменяли на RPMI+1% csFBS без фенолового красного и обрабатывали клетки в течение 72 часов растущими концентрациями NRBA. Оценили ингибирование роста.

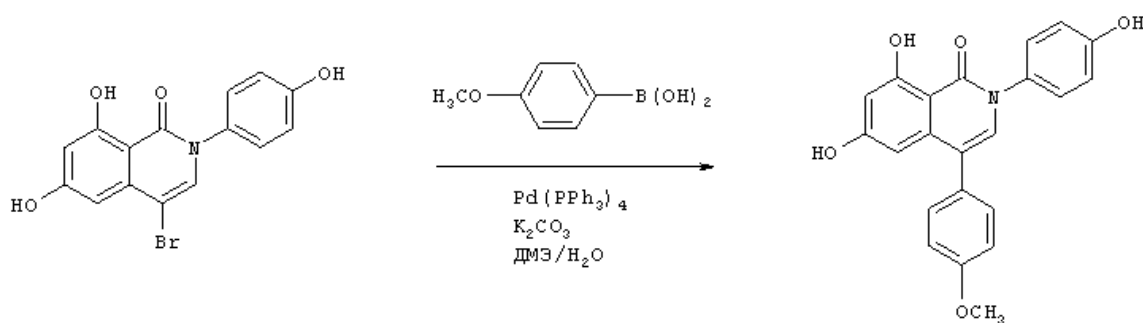
Пример 36: Синтез 6-гидрокси-2-(4-гидроксифенил)-4-(4-метоксифенил)изохинолин-1(2H)-она (15b):



[00591] 4-Бром-6-гидрокси-2-(4-гидроксифенил)-изохинолин-1(2H)-он (12b) (0,32 г, 0,96 ммоль), тетраakis(трифенилфосфин)палладий (56 мг, 0,05 ммоль), карбонат калия (0,13 г, 0,96 ммоль) и 4-метоксифенилбороновую кислоту (0,18 г, 1,15 ммоль) поместили в сухую, продутую аргонном 150 мл трехгорлую круглодонную колбу, оснащенную

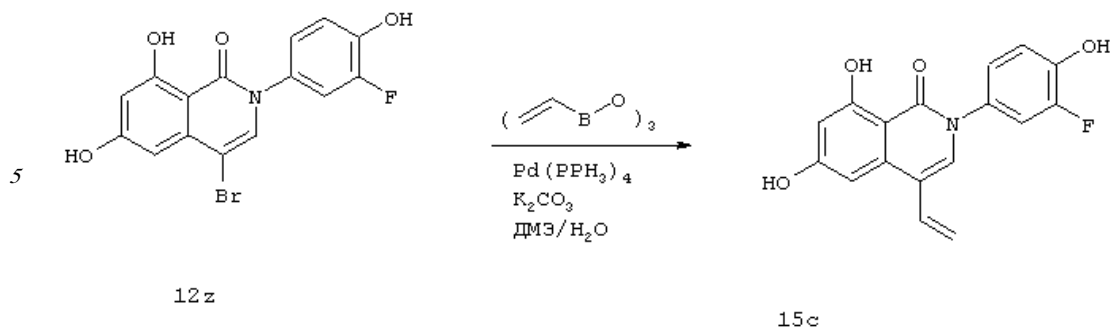
мешалкой и дефлегматором. Через шприц добавили 1,2-диметоксиэтан (10 мл) и воду (3 мл) под атмосферой аргона. Реакционный раствор перемешивали и нагревали с дефлегматором в течение 6 часов. Реакцию погасили добавлением 30 мл воды при комнатной температуре. Смесь экстрагировали этилацетатом (3×20 мл). Экстракты
 5 объединили, промыли насыщенным солевым раствором (2×10 мл) и высушили над безводным MgSO_4 и 2 г 3-(диэтилентриамино)пропил-функционализированного силикагеля последующей фильтрацией и концентрацией для получения желтого остатка. Желтый остаток очистили колоночной флэш-хроматографией (силикагель, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$)=9/1, об./об.) для получения белого твердого продукта, 0,25 г, выход
 10 72,5%. МС: m/z 360,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$, 300 МГц): δ 10,28 (с, 1H), 9,68 (с, 1H), 8,18 (д, 1H, $J=8,7$ Гц), 7,38 (д, 2H, $J=9,0$ Гц), 7,27 (д, 2H, $J=8,7$ Гц), 7,13 (с, 1H), 7,04 (д, 2H, $J=8,7$ Гц), 6,99 (дд, 1H, $J_1=8,7$ Гц, $J_2=2,4$ Гц), 6,86-6,83 (м, 3H), 3,81 (с, 3H).

Пример 38: Синтез 6,8-дигидрокси-2-(4-гидроксифенил)-4-(4-метоксифенил)
 15 изохинолин-1(2H)-она(15g).



[00592] 4-Бром-6,8-дигидрокси-2-(4-гидроксифенил)изохинолин-1(2H)-он (12u) (0,50 г, 1,44 ммоль), тетраakis(трифенилфосфин)палладий (83 мг, 0,07 ммоль), карбонат калия (0,40 г, 2,88 ммоль) и 4-метоксифенилбороновую кислоту (0,26 г, 1,72 ммоль) поместили в сухую, продутую аргоном 150 мл трехгорлую круглодонную колбу, оснащенную
 30 мешалкой и дефлегматором. Через шприц добавили 1,2-диметоксиэтан (15 мл) и воду (5 мл) под атмосферой аргона. Реакционный раствор перемешивали и нагревали с дефлегматором в течение 16 часов. Реакцию погасили добавлением 50 мл воды при комнатной температуре. Смесь экстрагировали этилацетатом (3×20 мл). Экстракты
 35 объединили, промыли насыщенным солевым раствором (2×10 мл) и высушили над безводным MgSO_4 и 2 г 3-(диэтилентриамино)пропил-функционализированного силикагеля последующей фильтрацией и концентрацией для получения желтого остатка. Желтый остаток очистили колоночной флэш-хроматографией (силикагель, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$)=9/1, об./об.) для получения белого твердого продукта, 0,45 г, выход
 40 83,3%. МС: m/z 373,9 $[\text{M}-\text{H}]^-$. ^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$, 300 МГц): δ 13,32 (с, 1H), 10,33 (с, 1H), 9,76 (с, 1H), 7,36 (д, 2H, $J=9,0$ Гц), 7,30 (д, 2H, $J=8,7$ Гц), 7,11 (с, 1H), 7,04 (д, 2H, $J=8,7$ Гц), 6,86 (д, 2H, $J=8,7$ Гц), 6,32 (д, 1H, $J=2,1$ Гц), 6,30 (д, 1H, $J=2,1$ Гц), 3,80 (с, 3H).

Пример 39: Синтез 2-(3-фтор-4-гидроксифенил)-6,8-дигидрокси-4-винилизохинолин-
 45 1(2H)-она(15c).



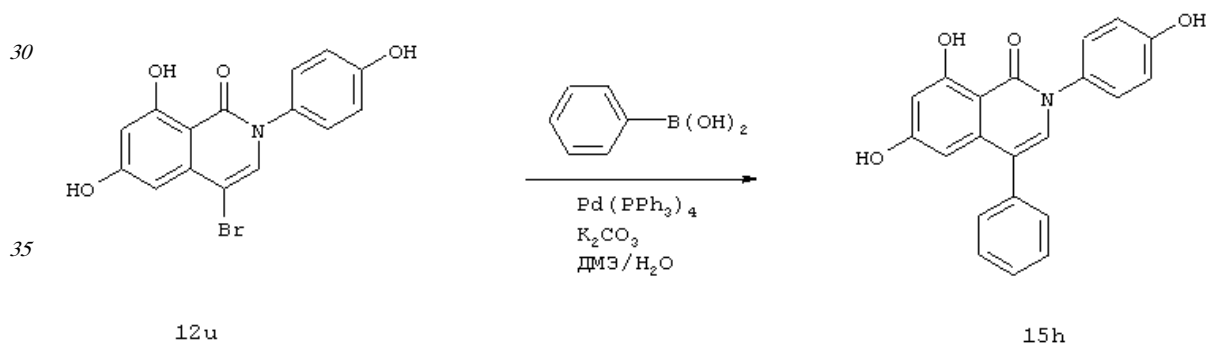
10 [00593] 4-Бром-2-(3-фтор-4-гидроксифенил)-6,8-дигидроксиизохинолин-1(2H)-он (12z) (0,40 г, 1,09 ммоль), тетракис(трифенилфосфин)палладий (25 мг, 0,02 ммоль), карбонат калия (0,60 г, 4,36 ммоль) и комплекс винилборонового ангидрида с пиридином (0,13 г, 0,55 ммоль) поместили в сухую, продутую аргоном 150 мл трехгорлую круглодонную колбу, оснащенную мешалкой и дефлегматором. Через шприц добавили безводный 1,2-диметоксиэтан (10 мл) и воду (3 мл) под атмосферой аргона. Реакционный раствор перемешивали и нагревали с дефлегматором в течение 20 часов. Реакцию погасили добавлением 20 мл воды при комнатной температуре. Смесь экстрагировали этилацетатом/метанолом (9/1, об./об.) (3×20 мл). Экстракты объединили, промыли насыщенным соевым раствором (2×10 мл) и высушили над безводным MgSO_4 с

15 последующей фильтрацией и концентрацией для получения желтого остатка. Желтый остаток очистили колоночной флэш-хроматографией (силикагель, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$)=9/1, об./об.) для получения белого твердого продукта, 0,23 г, выход 67,6%. МС: m/e 311,9 [M-H]⁻. ¹H ЯМР (DMSO-d₆, 300 МГц): δ 13,12 (с, 1H), 10,51 (с, 1H), 10,24 (с, 1H), 7,44-7,40 (м, 2H), 7,17-7,03 (м, 2H), 6,80 (дд, 1H, J₁=17,1 Гц, J₂=10,8 Гц), 6,57 (д, 1H, J=2,1 Гц), 6,34 (д, 1H, J=2,1 Гц), 5,67 (дд, 1H, J₁=17,1 Гц, J₂=1,2 Гц).

20

25

Пример 40: Синтез 6,8-дигидрокси-2-(4-гидроксифенил)-4-фенилизохинолин-1(2H)-она (15h).



40 [00594] 4-Бром-6,8-дигидрокси-2-(4-гидроксифенил)изохинолин-1(2H)-он (12u) (0,45 г, 1,29 ммоль), тетракис(трифенилфосфин)палладий (75 мг, 0,065 ммоль), карбонат калия (0,38 г, 2,58 ммоль) и фенилбороновую кислоту (0,19 г, 1,55 ммоль) поместили в сухую, продутую аргоном 150 мл трехгорлую круглодонную колбу, оснащенную мешалкой и дефлегматором. Через шприц добавили 1,2-диметоксиэтан (15 мл) и воду (5 мл) под атмосферой аргона. Реакционный раствор перемешивали и нагревали с дефлегматором в течение 16 часов. Реакцию погасили добавлением 50 мл воды при комнатной температуре. Смесь экстрагировали этилацетатом (3×20 мл). Экстракты объединили, промыли насыщенным соевым раствором (2×10 мл) и высушили над безводным MgSO_4 и 2 г 3-(диэтилентриамино)пропил-функционализированного силикагеля последующей фильтрацией и концентрацией для получения желтого остатка.

45

Желтый остаток очистили колоночной флэш-хроматографией (силикагель, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$)=9/1, об./об.) для получения белого твердого продукта, 0,40 г, выход

89,9%. МС: m/z 343,9 $[\text{M}-\text{H}]^-$. ^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$, 300 МГц): δ 13,30 (с, 1H), 10,35 (с, 1H), 9,76 (с, 1H), 7,52-7,39 (м, 5H), 7,31 (д, 2H, $J=8,7$ Гц), 7,16 (с, 1H), 6,86 (д, 2H, $J=8,7$ Гц), 6,33 (д, 1H, $J=2,1$ Гц), 6,31 (д, 1H, $J=2,1$ Гц).

Пример 41: Влияние 12u и 14m на маркеры неалкогольного стеатогепатита (NASH)

[00595] Самцов мышей C57BL6 в возрасте 4 недель разделили на различные группы и кормили нормальной пищей, включающей белки (16,7%), углеводы (56%) и жиры (4,2%) с усвояемой энергией 3,3 ккал/г или пищей с высоким содержанием жира, включающей белки (23,5%), углеводы (27,3%) и жиры (34,3%) с усвояемой энергией 5,1 ккал/г. Для профилактических исследований (исследование 1 и 2) животных обрабатывали носителем, 14m в дозировке 30 мг/кг/день или 12u в дозировке 30 мг/кг/день подкожно (s.c.), начиная с 1 дня исследования в течение 12 недель, и одновременно кормили пищей с высоким содержанием жира или нормальной пищей.

Для исследования лечения: Мышей разделили на три группы, где одна группа получала нормальное питание (контроль), а остальные две группы получали питание с высоким содержанием жира в течение 6 недель. Через 6 недель животных ежедневно обрабатывали sc путем носителем или 30 мг/кг/день соединения (14m или 12u) настоящего изобретения.

[00596] Поскольку трансаминазы сыворотки (ALT и AST) отражают функцию печени, а также действуют как маркеры неалкогольной жировой инфильтрации печени (NAFLD) и неалкогольного стеатогепатита (NASH), то был измерен уровень этих ферментов с использованием ELISA, в сыворотке животных, получавших нормальное питание или питание с высоким содержанием жира и обработанных носителем или 30 мг/кг/день 12u или 14m.

[00597] Как показано на Фигуре 24, животные, получавшие питание с высоким содержанием жира, показали существенное увеличение трансаминаз сыворотки (графики А и В показывают ALT, а график С показывает AST), и это увеличение было снижено селективными лигандами эстрогенового бета-рецептора 12u и 14m до уровней, наблюдаемых у животных, получавших нормальное питание.

[00598] Эти результаты вместе со снижением накопления жира в печени (окрашивание масляным красным О в срезах печени, смотри Пример 23) для тех же животных показывает возможность снижения заболеваемости (то есть предупреждения) NAFLD или NASH у животных, получающих питание с высоким содержанием жира, и реверсирование этих маркеров NAFLD и NASH (то есть лечение NAFLD и NASH) селективными лигандами эстрогенового бета-рецептора, 12u и 14m.

[00599] Несмотря на то что в настоящем документе были показаны и описаны некоторые особенности настоящего изобретения, могут возникнуть многие модификации, замены, изменения и эквиваленты, понятные специалистам в данной области. Следовательно, необходимо понимать, что приложенная формула изобретения предназначена для охвата всех таких модификаций и изменений, входящих в общую идею настоящего изобретения.

Формула изобретения

1. Способ лечения, предотвращения, отсрочки возникновения, снижения заболеваемости или снижения тяжести состояния, связанного с употреблением пищи с высоким содержанием жира, включающий введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества соединения лиганда эстрогенового

рецептора, где указанное соединение представляет собой

4-бром-6,8-дигидрокси-2-(4-гидроксифенил)изохинолин-1-(2H)-он (12u) или
4-циано-6,8-дигидрокси-2-(4-гидроксифенил)изохинолин-1-(2H)-он (14m).

2. Способ по п. 1, отличающийся тем, что указанное состояние выбирают из ожирения, прироста веса тела, образования жировой массы, снижения содержания минеральных веществ в костях, прироста веса белой жировой ткани, увеличенного уровня холестерина, увеличенного уровня лептина, инсулинорезистентности, диабета II типа, увеличенного содержания глюкозы в крови, воспалительных заболеваний, остеоартрита, сердечно-сосудистых заболеваний, таких как гипертония, повышенное кровяное давление или удар, состояния жировой инфильтрации печени (накопления жира в печени), такого как неалкогольный стеатогепатит (NASH), пониженного содержания разобщающего белка-1 (UCP-1), повышенного липогенеза или любых их комбинаций.

3. Способ лечения, предотвращения, отсрочки возникновения, снижения заболеваемости или снижения тяжести состояния, связанного с постменопаузным ожирением, включающий введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества соединения лиганда эстрогенового рецептора, где указанное соединение представляет собой

4-бром-6,8-дигидрокси-2-(4-гидроксифенил)изохинолин-1-(2H)-он (12u) или
4-циано-6,8-дигидрокси-2-(4-гидроксифенил)изохинолин-1-(2H)-он (14m).

4. Способ по п. 3, отличающийся тем, что указанное состояние выбрано из прироста веса тела, образования жировой массы, снижения содержания минеральных веществ в костях, прироста веса белой жировой ткани, увеличенного уровня холестерина, увеличенного уровня лептина, инсулинорезистентности, диабета II типа, увеличенного содержания глюкозы в крови, воспалительных заболеваний, остеоартрита, сердечно-сосудистых заболеваний, таких как гипертония, повышенное кровяное давление или удар, состояния жировой инфильтрации печени (накопления жира в печени), такого как неалкогольный стеатогепатит (NASH), пониженного содержания разобщающего белка-1 (UCP-1), повышенного липогенеза или любых их комбинаций.

5. Способ повышения расхода энергии у пациента, включающий введение нуждающемуся пациенту терапевтически эффективного количества соединения, где указанное соединение представляет собой

4-бром-6,8-дигидрокси-2-(4-гидроксифенил)изохинолин-1-(2H)-он (12u) или
4-циано-6,8-дигидрокси-2-(4-гидроксифенил)изохинолин-1-(2H)-он (14m).

6. Способ по п. 5, отличающийся тем, что указанный пациент употребляет пищу с высоким содержанием жира и/или является женщиной в постменопаузном периоде.

7. Способ увеличения тощей массы тела, включающий введение нуждающемуся пациенту терапевтически эффективного количества соединения, где указанное соединение представляет собой

4-бром-6,8-дигидрокси-2-(4-гидроксифенил)изохинолин-1-(2H)-он (12u) или
4-циано-6,8-дигидрокси-2-(4-гидроксифенил)изохинолин-1-(2H)-он (14m).

8. Способ по п. 7, отличающийся тем, что указанный пациент употребляет пищу с высоким содержанием жира и/или является женщиной в постменопаузном периоде.

9. Способ лечения, предотвращения, отсрочки возникновения, снижения заболеваемости или снижения тяжести состояния жировой инфильтрации печени, включающий введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества соединения лиганда эстрогенового рецептора, где указанное соединение представляет собой

4-бром-6,8-дигидрокси-2-(4-гидроксифенил)изохинолин-1-(2H)-он (12u) или

4-циано-6,8-дигидрокси-2-(4-гидроксифенил)изохинолин-1-(2H)-он (14m).

10. Способ по п. 9, отличающийся тем, что указанное соединение лиганда эстрогенового рецептора является агонистом эстрогенового рецептора β .

5 11. Способ по п. 9, отличающийся тем, что указанное состояние является неалкогольным стеатогепатитом (NASH).

12. Способ по любому из пп. 1, 3, 5, 7 и 9, отличающийся тем, что указанное соединение лиганда эстрогенового рецептора включает изомер, фармацевтически приемлемую соль, фармацевтический продукт, полиморф, кристалл, гидрат, сложный эфир или N-оксид или любую их комбинацию.

10 13. Способ по любому из пп. 1, 3, 5, 7 и 9, отличающийся тем, что указанное соединение вводится в дозировке 0,01-50 мг/кг/день.

15

20

25

30

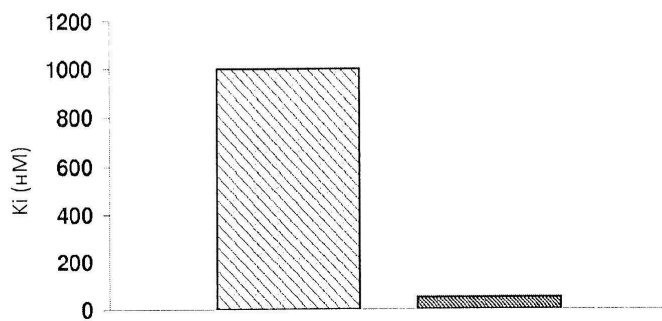
35

40

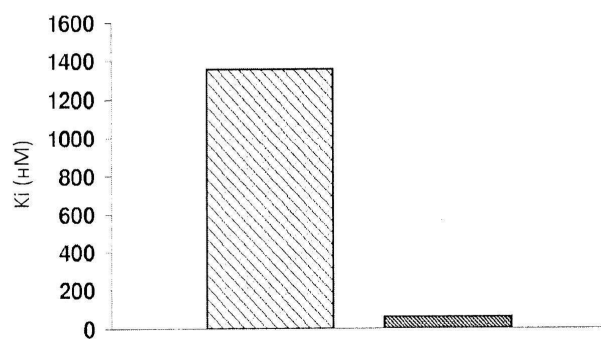
45

190982

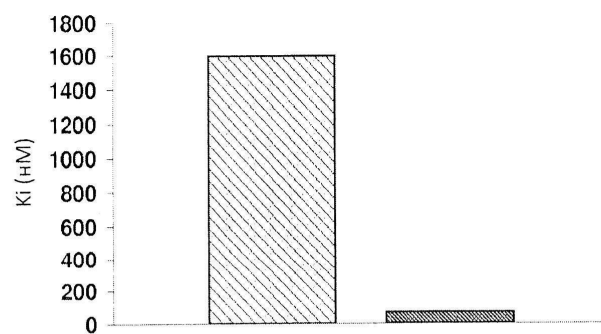
1/27



Фиг. 1 А (12b)

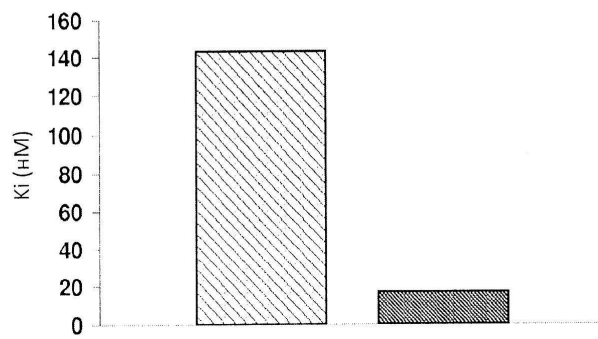


Фиг. 1 В (12f)

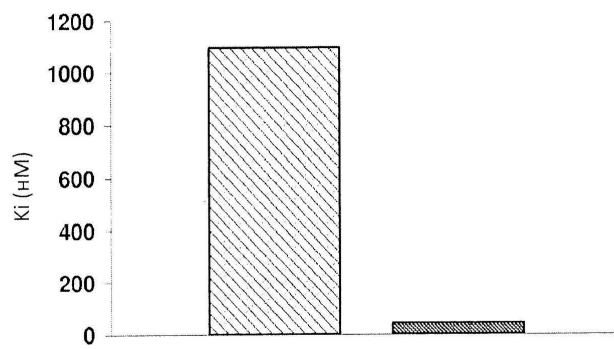


Фиг. 1 С (12h)

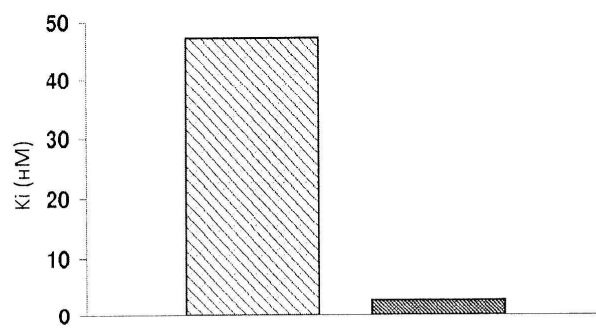
2/27



Фиг. 1 D (12p)

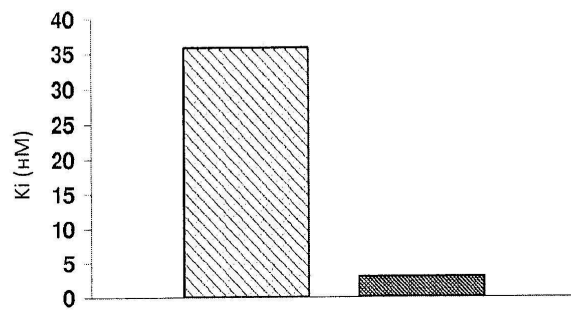


Фиг. 1 E (12S)

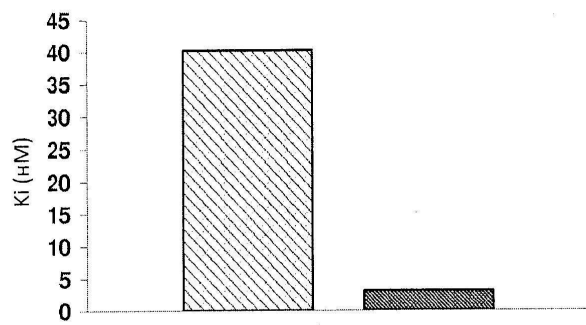


Фиг. 1 F (12u)

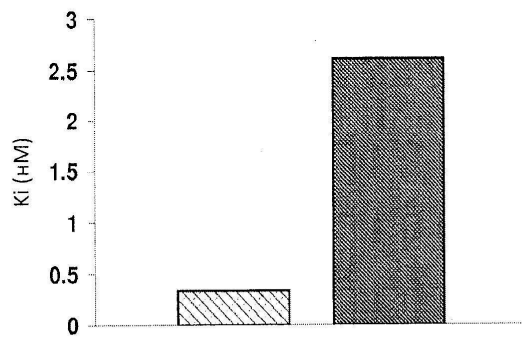
3/27



Фиг. 1 G (12y)



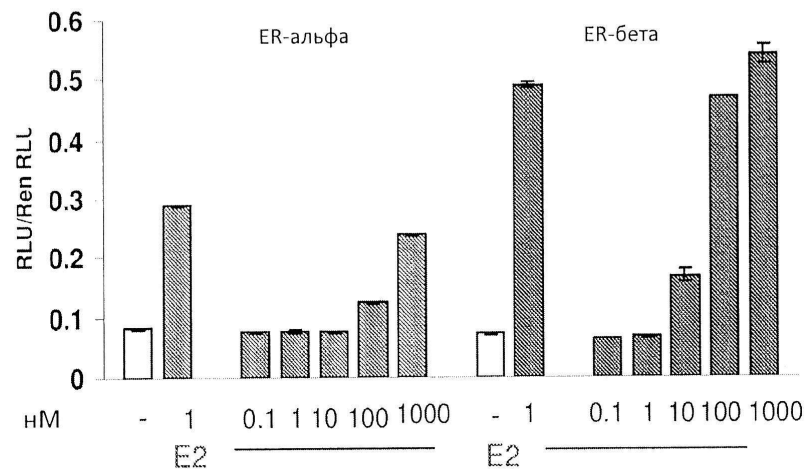
Фиг. 1 H (12z)



Эстрадиол

Фиг. 1 I

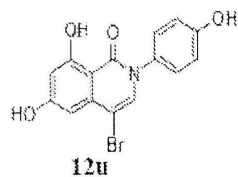
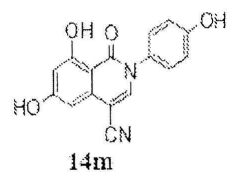
4/27



Фиг. 2

5/27

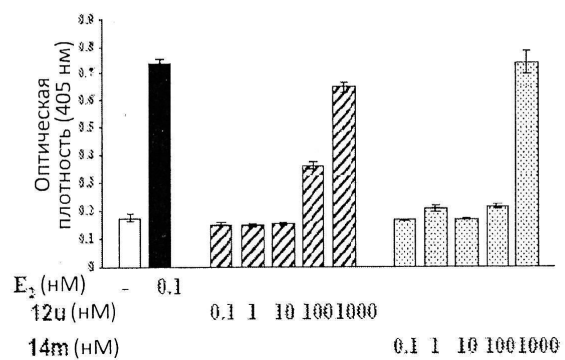
A



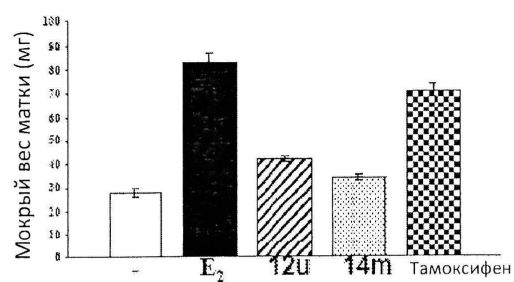
B

Группы	Ki ER- α (нМ)	Ki ER- β (нМ)	Отношение к E ₂ ER- α	Отношение к E ₂ ER- β	Отношение RBA $\alpha:\beta$	Агонист ER- α (нМ)	Агонист ER- β (нМ)
E ₂	0,36	2,33	1	1	1	0,014	0,0942
14m	93,92	5,35	235,56	3,05	77,26	132,70	7,90
12u	39,74	2,11	112,41	1,16	96,91	38,09	1,38

C

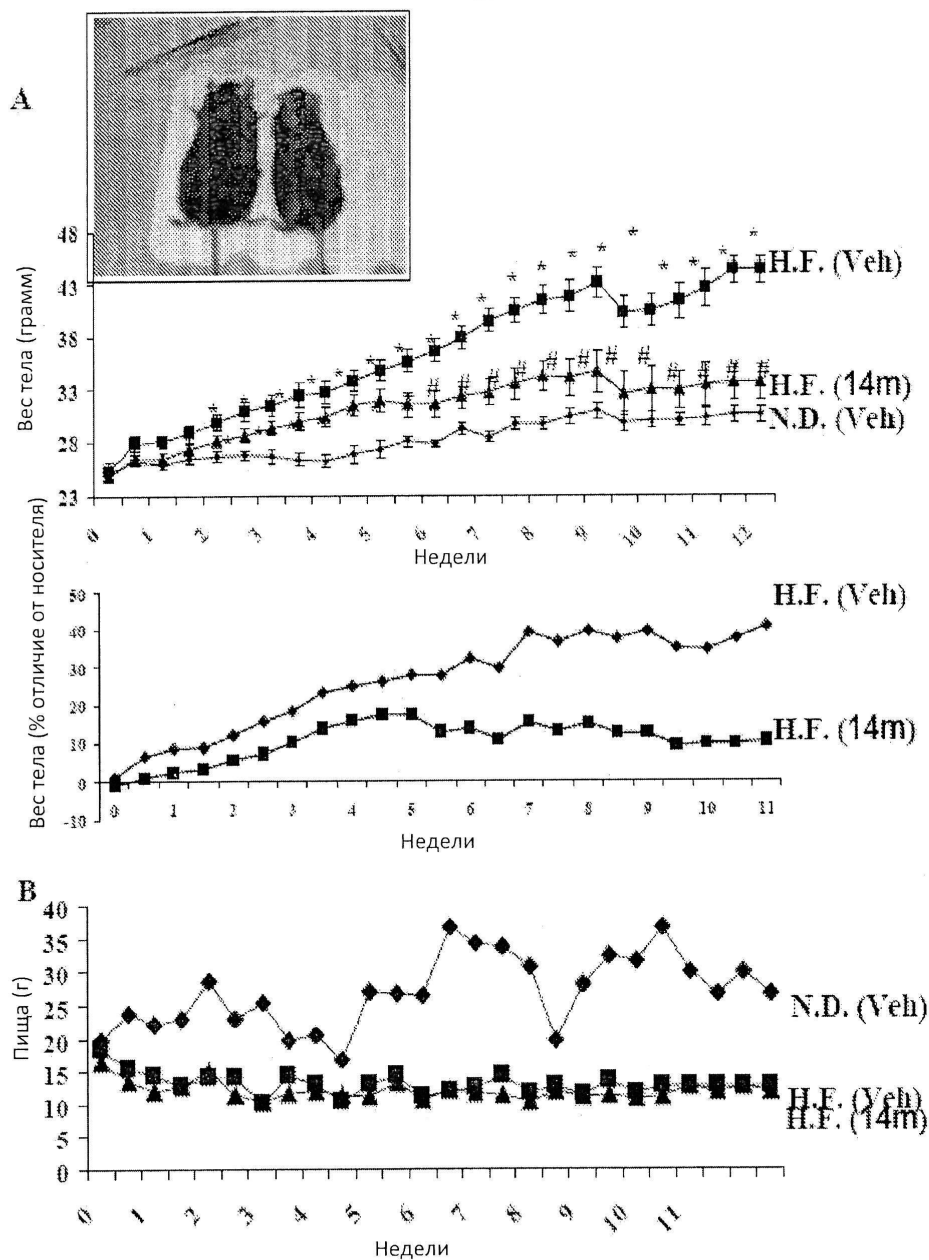


D



Фиг. 3

6/27

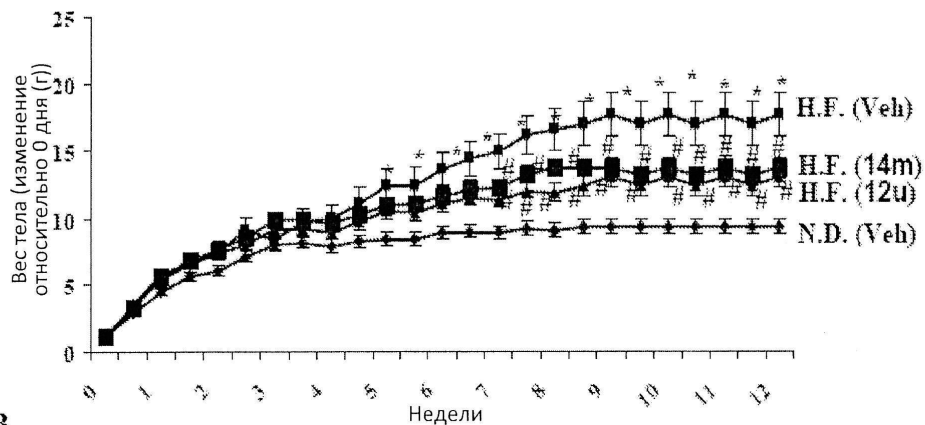


N.D. = нормальное питание
H.F. = питание с высоким содержанием жира
Veh = носитель

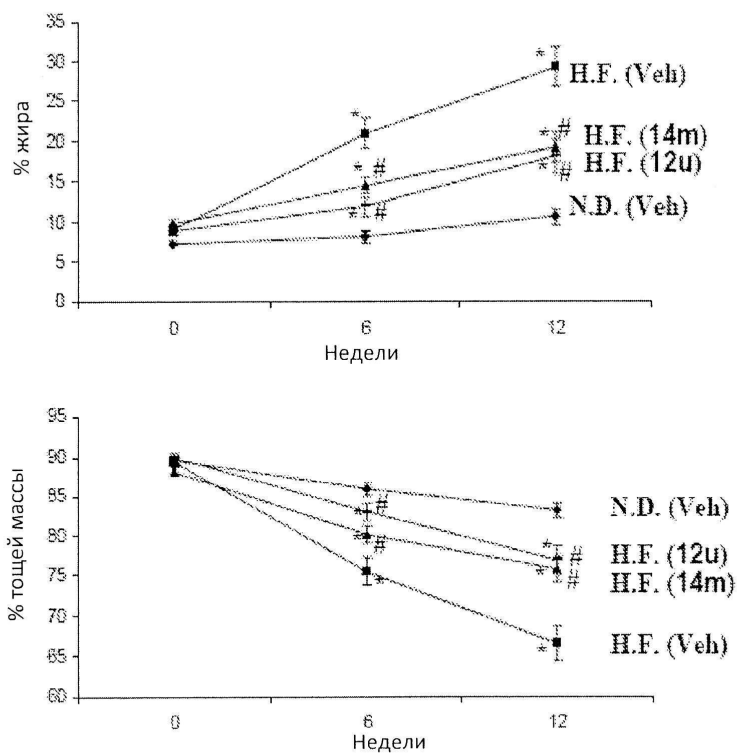
Фиг. 4

7/27

A



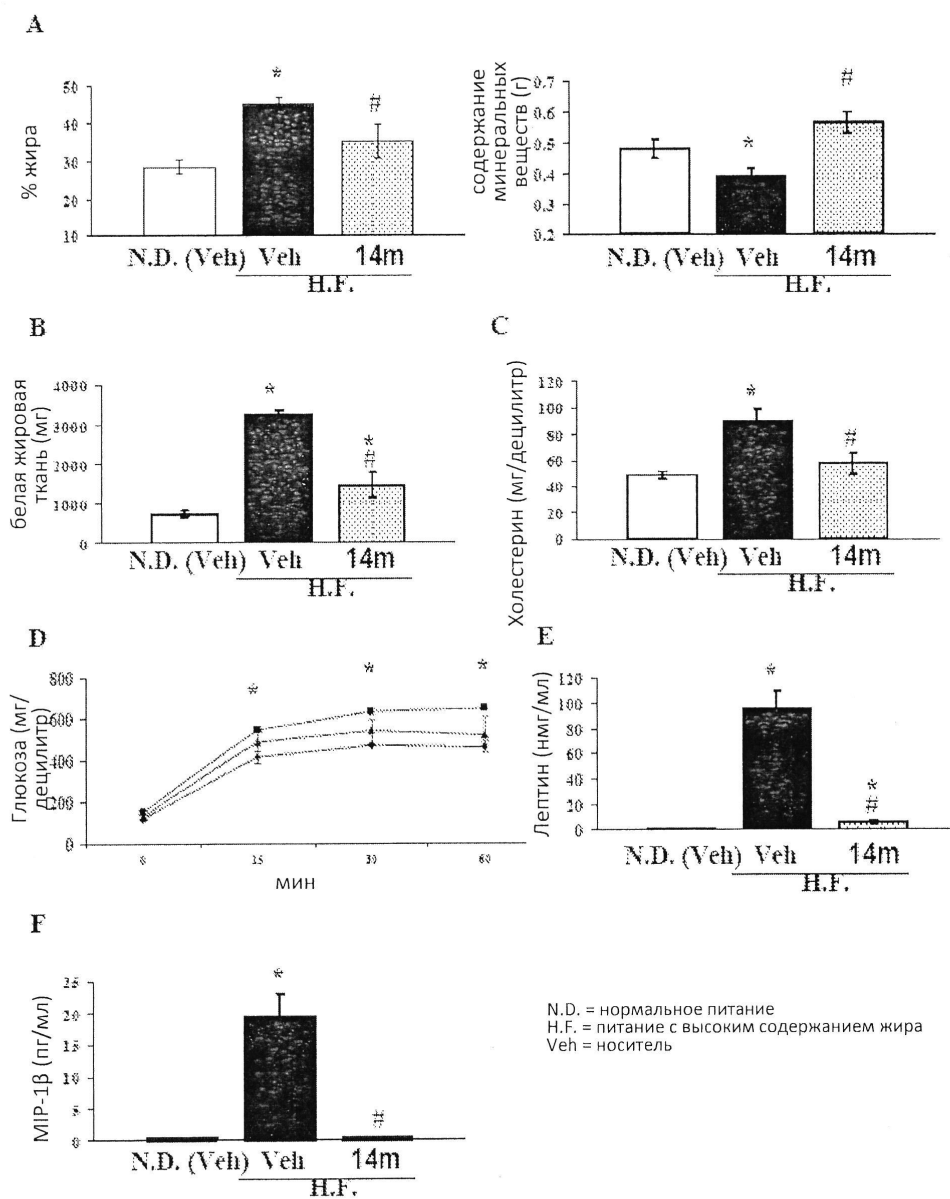
B



N.D. = нормальное питание
H.F. = питание с высоким содержанием жира
Veh = носитель

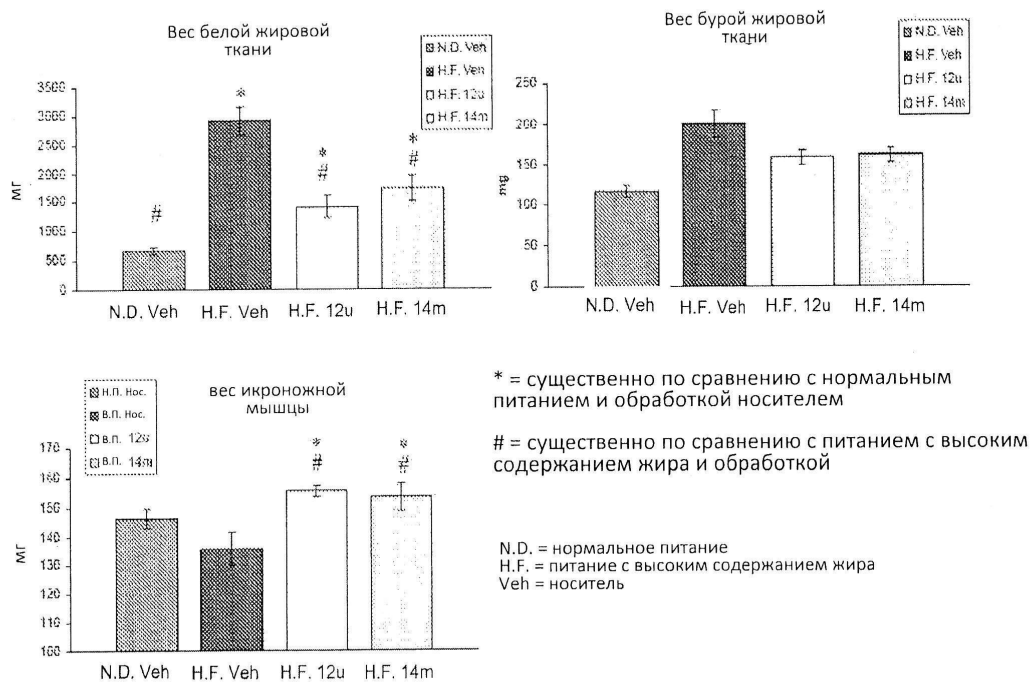
Фиг. 5

8/27



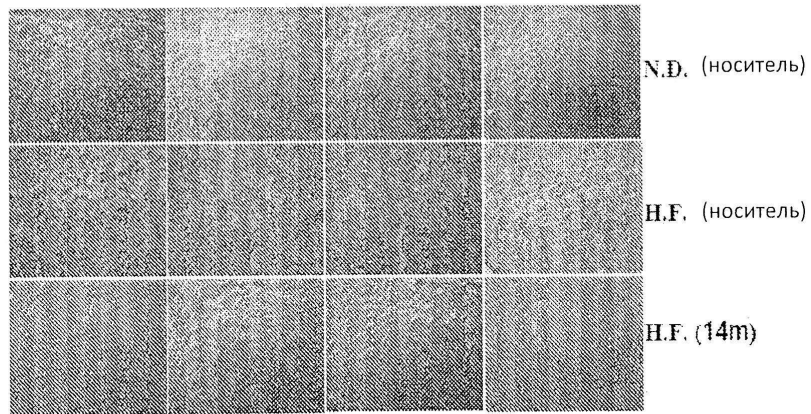
Фиг. 6

9/27



Фиг. 7

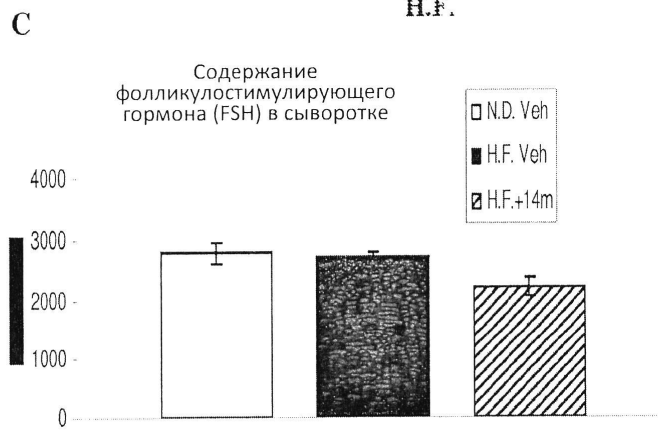
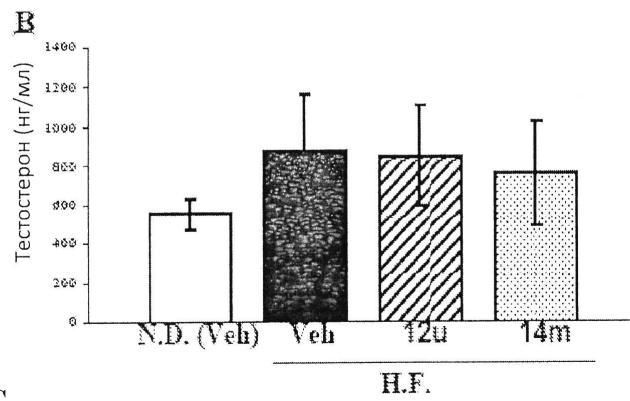
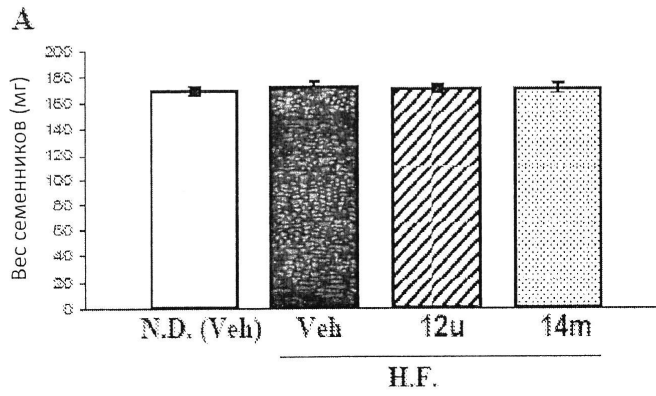
10/27



N.D. = нормальное питание
H.F. = питание с высоким содержанием жира

Фиг. 8

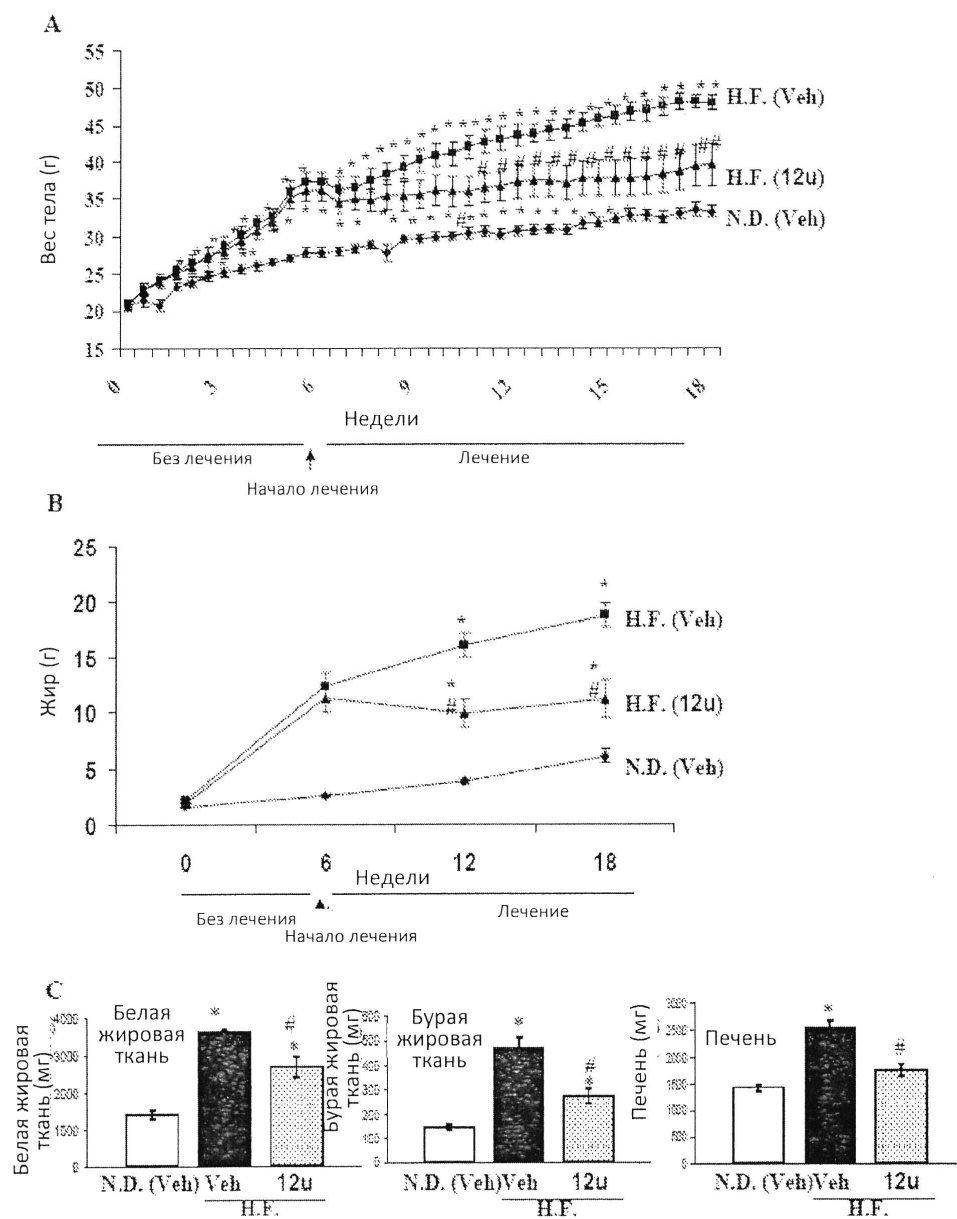
11/27



N.D. = нормальное питание
H.F. = питание с высоким содержанием жира
Veh = носитель

Фиг. 9

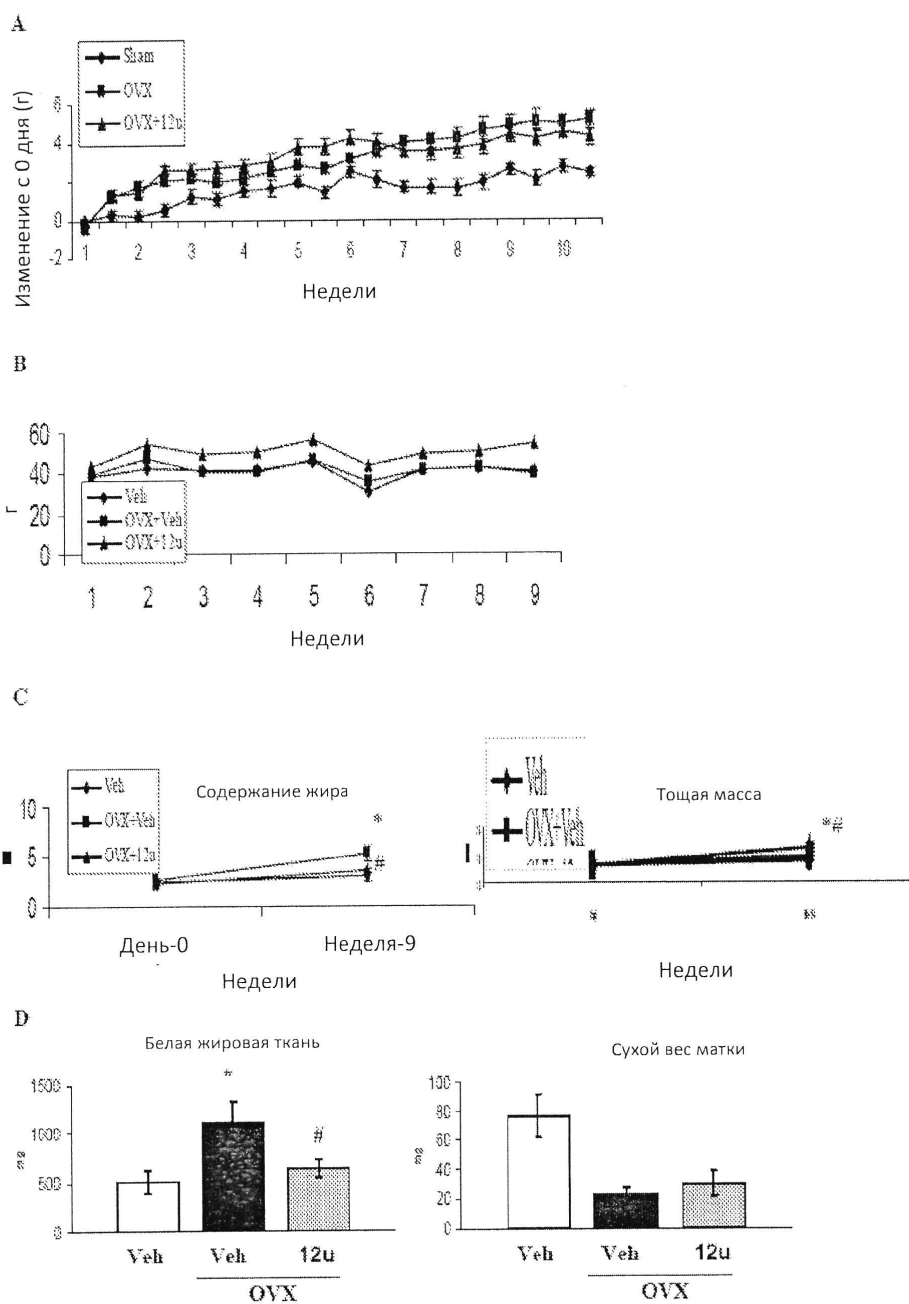
12/27



Фиг. 10

N.D. = нормальное питание
H.F. = питание с высоким содержанием жира
Veh = носитель

13/27

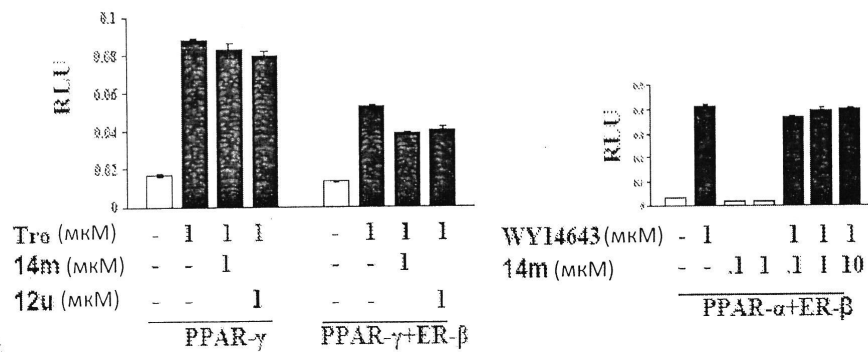


Veh = носитель

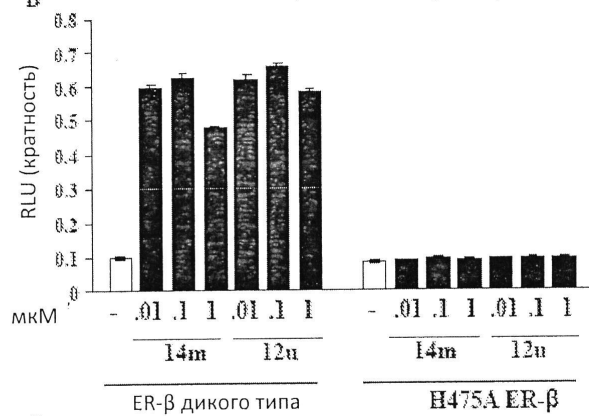
Фиг. 11

14/27

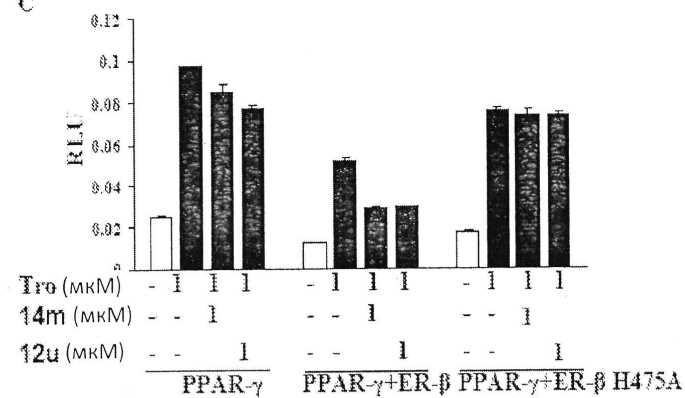
A



B

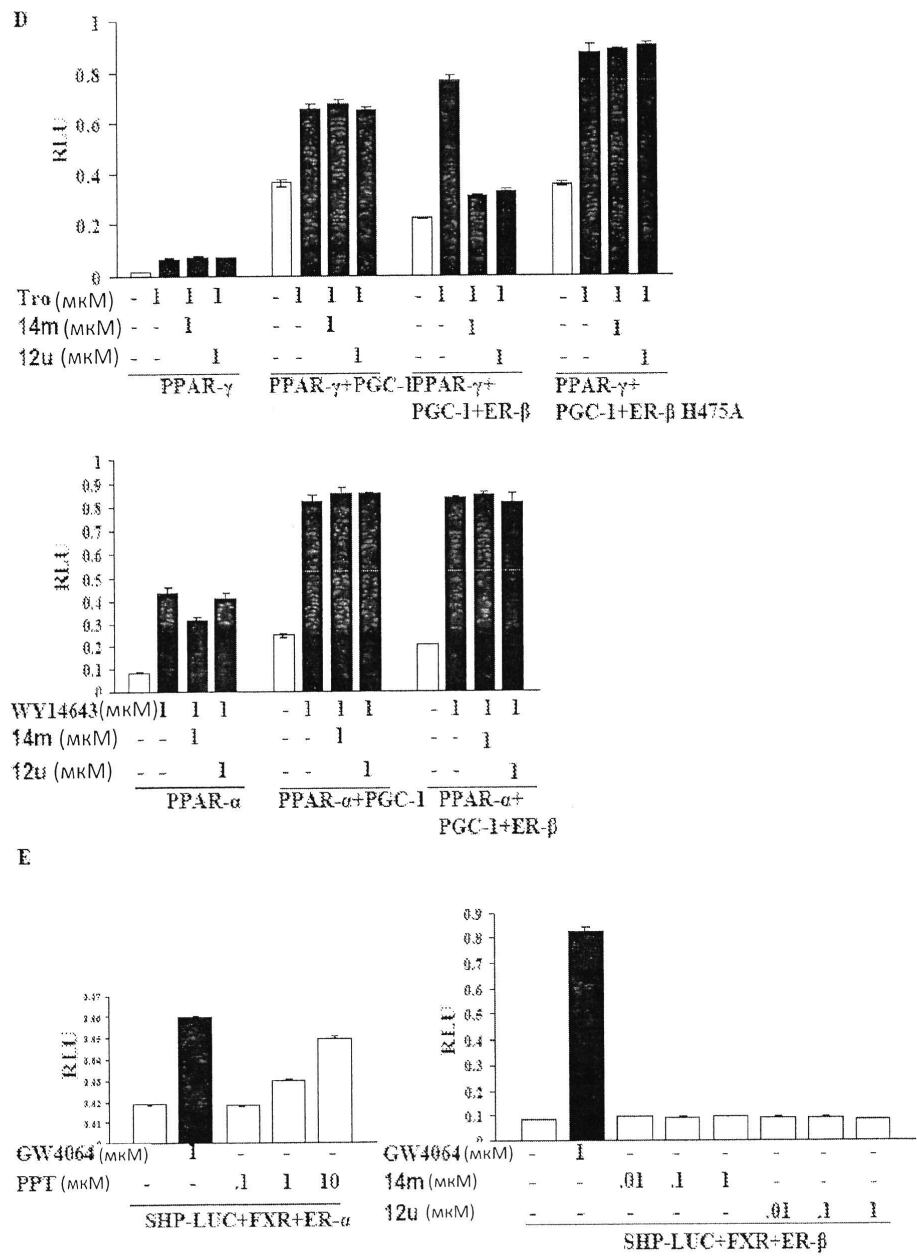


C



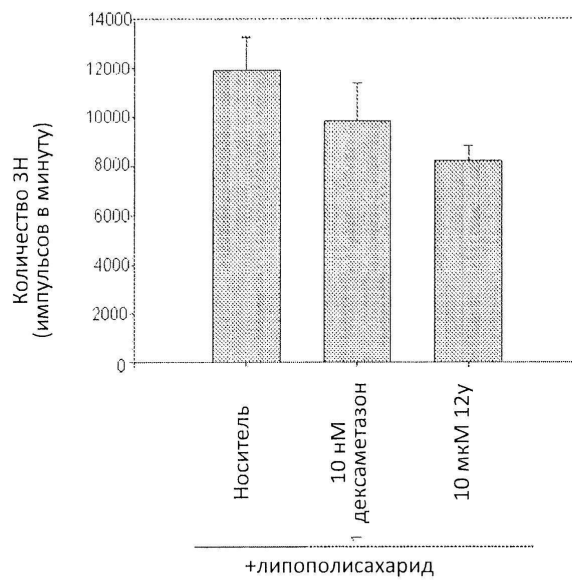
Фиг. 12

15/27

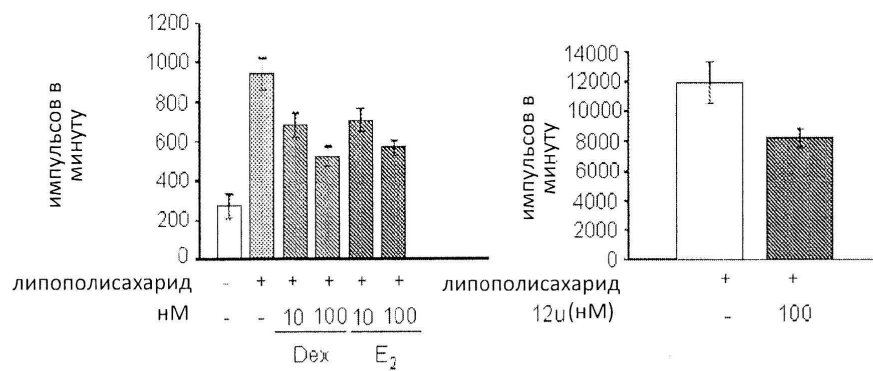


Фиг. 12
(окончание)

16/27

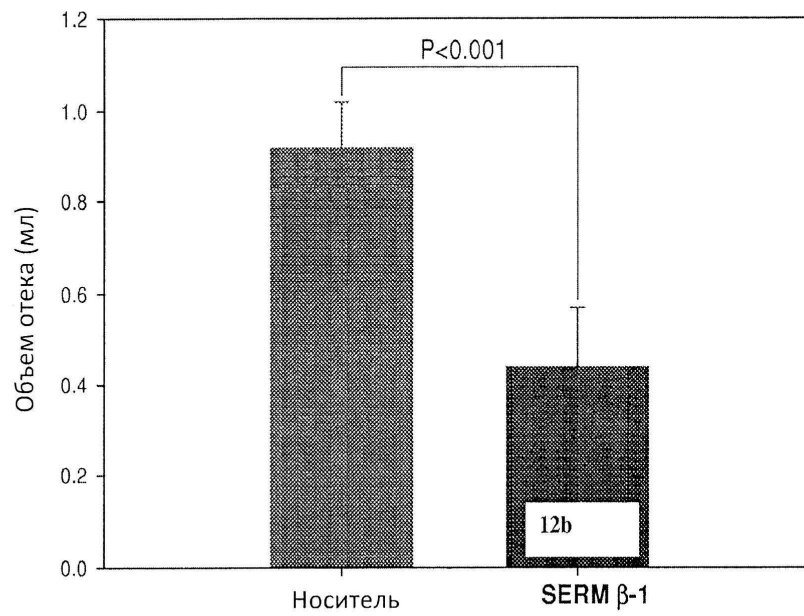


Фиг. 13А

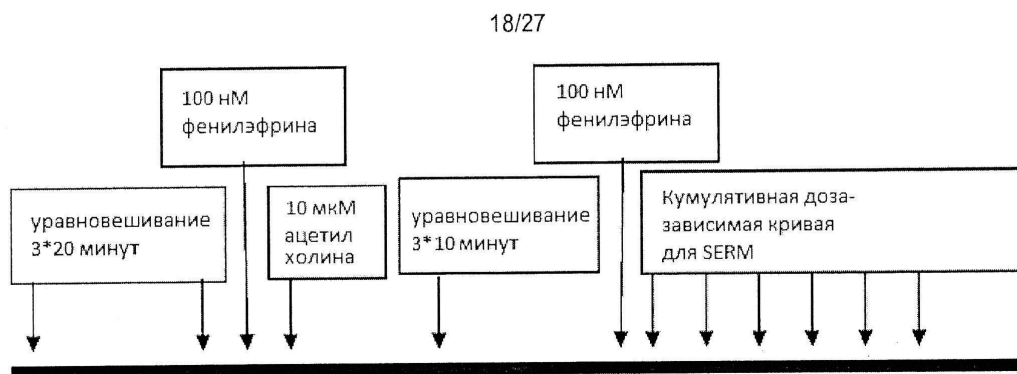


Фиг. 13В

17/27

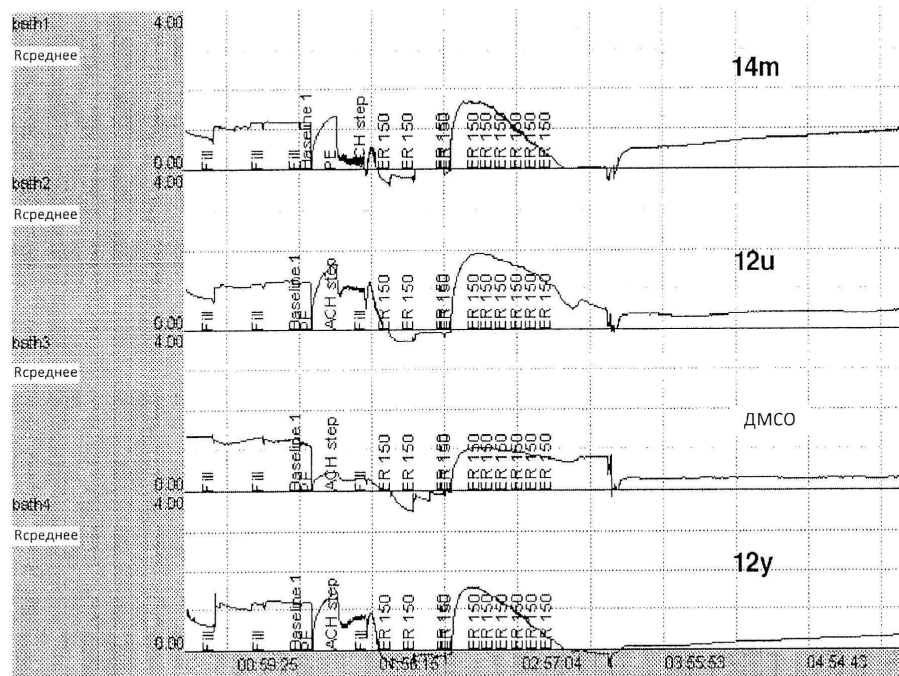


Фиг. 14



Фиг. 15

19/27



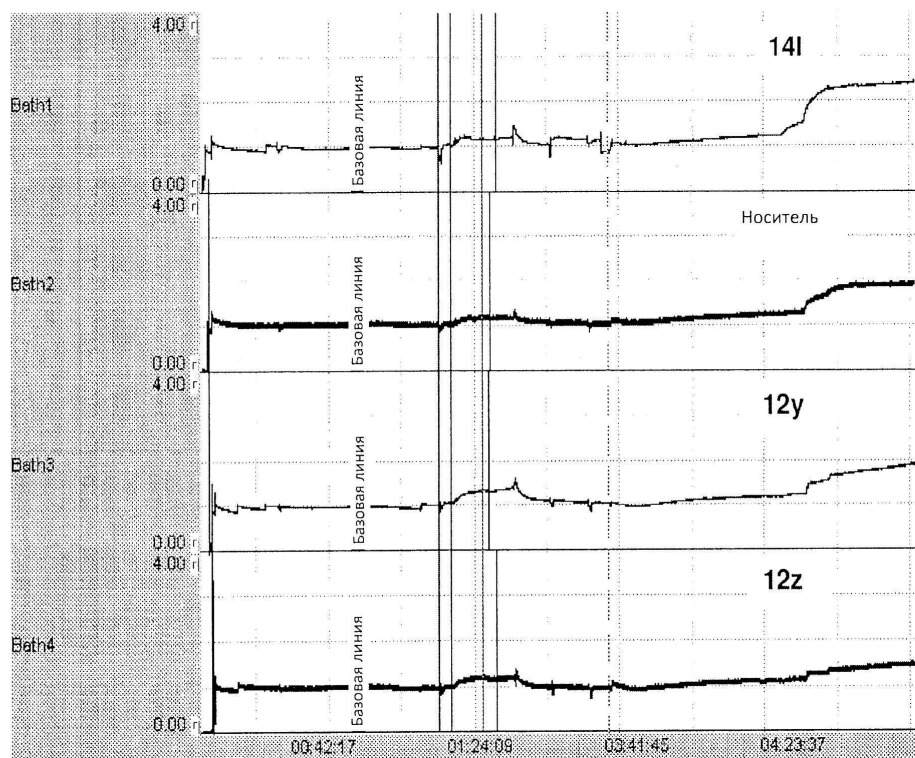
Фиг. 16

20/27



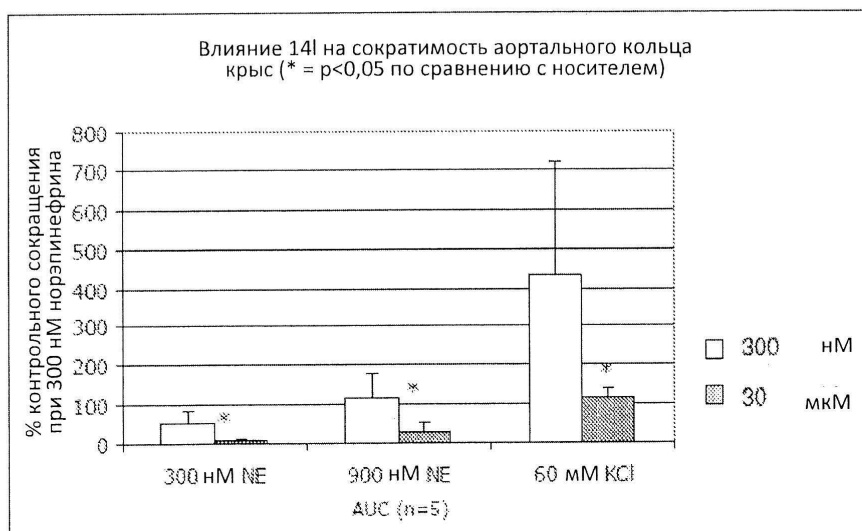
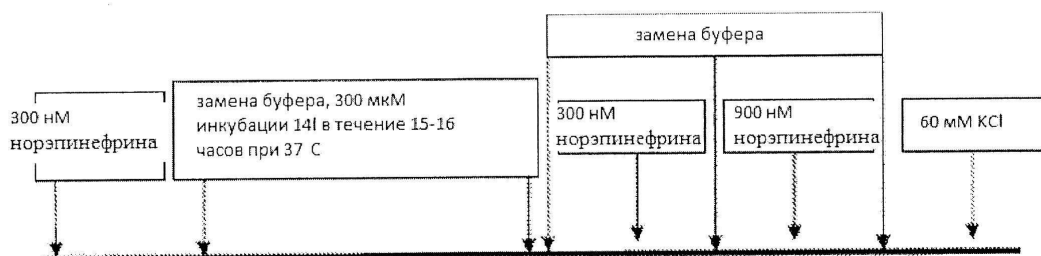
Фиг. 17

21/27



Фиг. 18

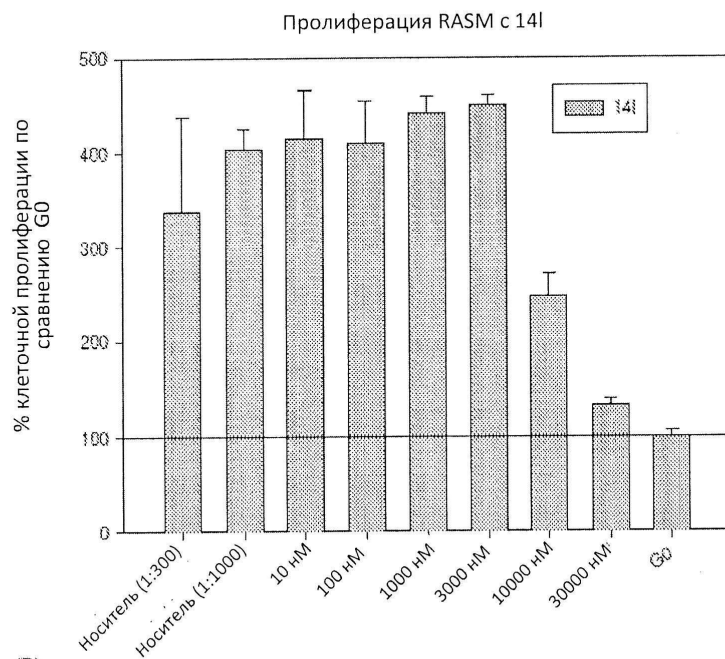
22/27



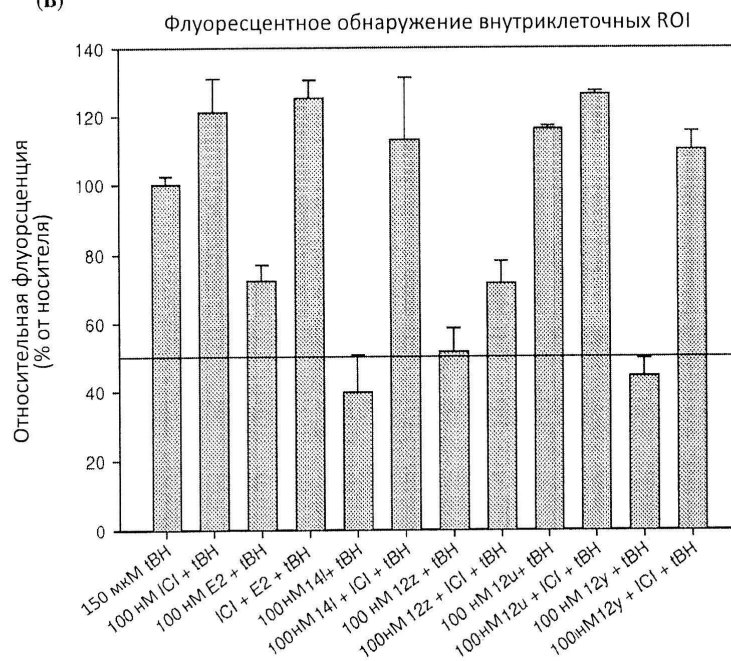
Фиг. 19

23/27

(A)

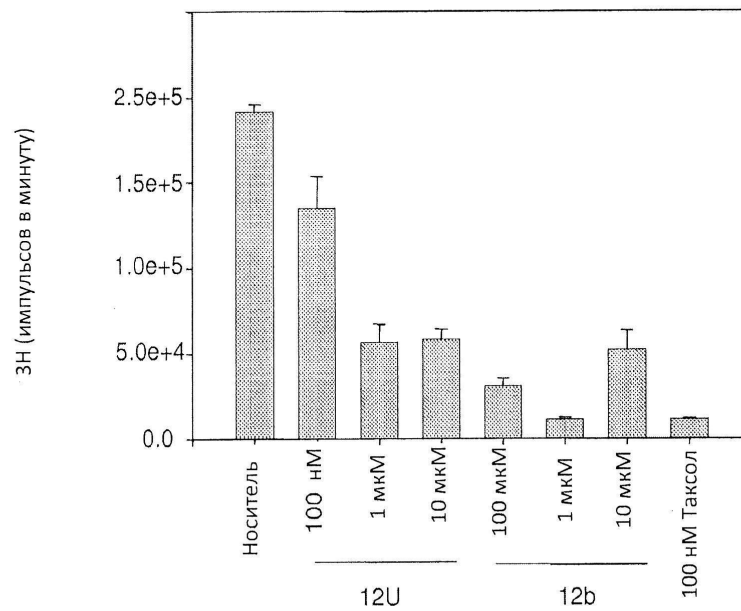


(B)



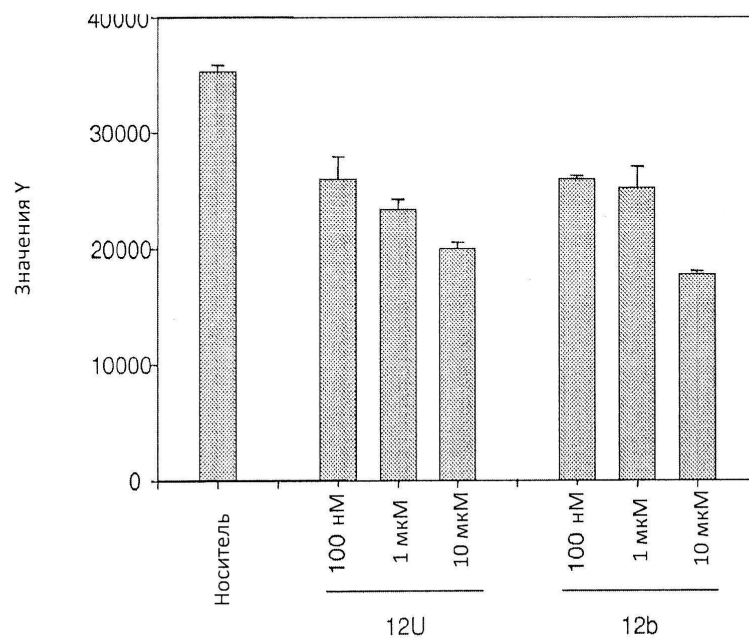
Фиг. 20

24/27



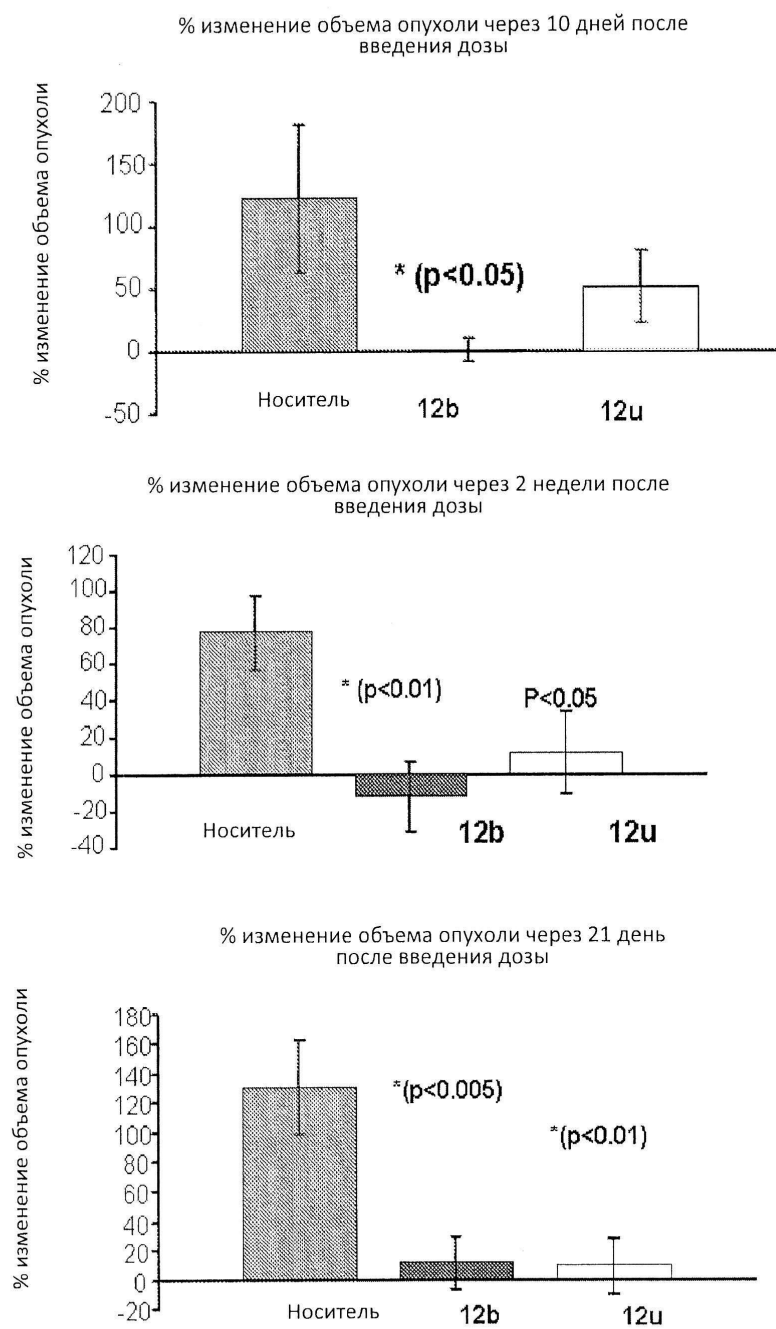
Фиг. 21

25/27



Фиг. 22

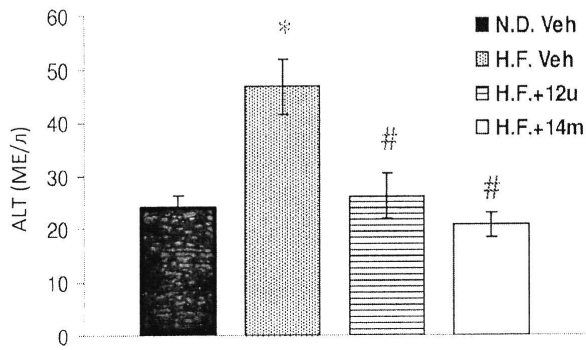
26/27



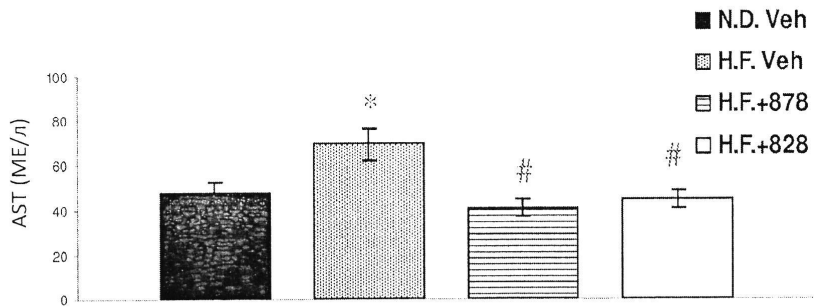
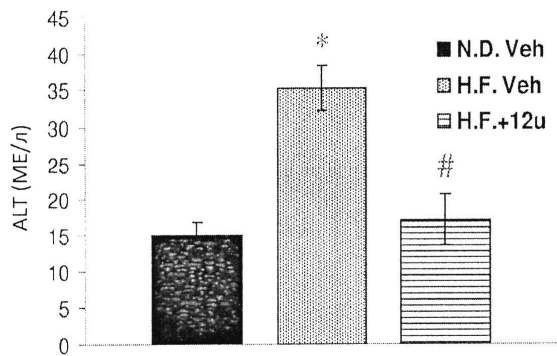
Фиг. 23

27/27

Профилактическое исследование (12 недель)



Исследование лечения (12 недель)



* = существенно по сравнению с нормальным питанием и обработкой носителем
= существенно по сравнению с питанием с высоким содержанием жира и обработкой носителем

N.D. = нормальное питание
H.F. = питание с высоким содержанием жира

Фиг. 24